

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-524807

(P2009-524807A)

(43) 公表日 平成21年7月2日(2009.7.2)

(51) Int.Cl.

G01N 33/53 (2006.01)

F1

G01N 33/53

テーマコード (参考)

D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2008-551711 (P2008-551711)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) (22) 出願日	平成19年1月23日 (2007.1.23)	(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳
(85) 翻訳文提出日	平成20年7月23日 (2008.7.23)	(72) 発明者	ハレルマイヤー, クラウス ドイツ連邦共和国 フェルダフィンク 8 2340 プショルシュトラーセ 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/000537	(72) 発明者	カートゥス, フーゴ ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク 69 120 フィロゾフェンヴェーク 17
(87) 国際公開番号	W02007/085411		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成19年8月2日 (2007.8.2)		
(31) 優先権主張番号	06001483.4		
(32) 優先日	平成18年1月25日 (2006.1.25)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	11/340,012		
(32) 優先日	平成18年1月25日 (2006.1.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 抗トロポニン抗体および心臓血管リスク

(57) 【要約】

本発明は心筋障害の分野に関する。本発明は、個体から得られた試料中に見られる心臓トロポニンに対する抗体が、診断マーカーとして、特に心筋障害を発症する個体のリスクの評価に使用され得ることを開示する。インビトロにおいて心臓トロポニンに対する抗体および任意に心筋障害を発症する個体のリスクの評価に有用な1つ以上の他のマーカーを測定する工程、ならびに得られた値または複数の値と心筋障害を発症する個体のリスクを相関する工程を含む、心筋障害を発症する個体のリスクの評価の補助方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) インビトロにおいて心臓トロポニンに対する抗体および任意に心筋障害を発症する個体のリスクの評価に有用な1つ以上の他のマーカーを測定する工程、ならびに
 b) (a)で得られた値または複数の値と心筋障害を発症する個体のリスクを相関する工程を含む、心筋障害を発症する個体のリスクの評価の補助方法。

【請求項 2】

前記心臓トロポニンがトロポニンTおよびトロポニンIを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記心臓トロポニンがトロポニンIまたはトロポニンTのいずれかである、請求項1記載の方法。 10

【請求項 4】

前記心臓トロポニンに対する抗体が免疫グロブリンクラスMである、請求項1～3いずれか記載の方法。

【請求項 5】

前記心臓トロポニンに対する抗体が免疫グロブリンクラスGである、請求項1～3いずれか記載の方法。

【請求項 6】

心筋障害を発症する個体のリスクの評価に有用な前記1つ以上の他のマーカーが、心臓トロポニン、ナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿ペプチド関連マーカー、炎症マーカー、Dダイマー、コレステロール、ホモシステイン、アディポネクチン、sCD40L、ミエロペルオキシダーゼ、PIGF、および虚血性修飾アルブミンからなる群より選択される、請求項1～5いずれか記載の方法。 20

【請求項 7】

前記マーカーが心臓トロポニンである、請求項6記載の方法。

【請求項 8】

前記マーカーがBNPまたはBNP関連マーカーである、請求項6記載の方法。

【請求項 9】

心臓障害を発症する個体のリスクの評価における心臓トロポニンに対する抗体の使用。

【請求項 10】

心臓トロポニン、および前記心臓トロポニンに対する抗体の測定に適切な補助試薬を含むキット。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野および背景)

本発明は、心筋障害の分野に関する。本発明は、個体から得られた試料に見出される心臓トロポニンに対する抗体が診断マーカーとして、特に心筋障害を発症する個体のリスクの評価において使用され得ることを開示する。心臓トロポニンに対する抗体および任意に心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに有用な1つ以上の他のマーカーをインビトロで測定する工程、ならびに得られた値または複数の値を、心筋障害を発症する個体のリスクに相関する工程を含む、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を補助する方法が記載される。 40

【背景技術】

【0002】

治療の有意な進歩にも関わらず、心筋疾患(CVD)は、先進国で罹患率および死亡率の1つの最も一般的な原因であり続ける。従って、心不全、心筋梗塞および発作等の心筋障害の予防は、主要な公衆衛生の重要性の一領域である。将来の心筋障害のためのいくつかのリスク因子が、記載され、現在、高いリスクの個体の検出に広く臨床的に使用されている。このようなスクリーニング試験としては、例えば、全コレステロールレベル、LDLコレス 50

テロールレベル、HDLコレステロールレベルおよびC反応性タンパク質のレベルの評価が挙げられる。しかし、多数の心筋障害は、明らかに低度から中度のリスクプロファイルを有する個体で生じ、このような患者を同定する診断選択がいまだに制限されている。

【0003】

多くの心臓血管合併症は、心臓に示される。これらの合併症は冠状動脈心臓疾患として要約される。

【0004】

基本的な冠状動脈心臓疾患を患っていると診断された個体は、臨床症状を示さない個体ならびに無呼吸および/または胸の痛みを有するように思われる個体に分けられ得る。後者の群は、安定狭心症(SAP)を有する個体および急性冠状動脈症候群(ACS)を有する個体に分けられ得る。ACS患者は、不安定狭心症(UAP)を示し得るか、あるいはこれらの個体は既に心筋梗塞(MI)を患っている。MIはST-上昇MIまたは非ST-上昇MIであり得る。MIの発生の後に、左心室機能不全(LVD)が続き得る。LVD患者は、およそ15%の死亡率を有するうっ血性心不全(CHF)を起こし得る。

10

【0005】

心臓は独特の器官である。このことはまた、心臓組織および多くのその構成要素に当てはまる。例えば、心筋梗塞の結果としての、循環への心臓特異的タンパク質の放出は、心臓壊死の特徴である。このような心臓特異的なマーカーの検出は、心筋梗塞およびうっ血性心不全の分野における診断手段の基礎を形成する。急性MIは、循環における心臓トロポニンのレベルを測定することで高い感度および高い特異性で診断され得ることが周知であり、確立されている。重症で急性段階のうっ血性心不全は、例えば、脳由来ナトリウム利尿ペプチド(BNP)またはそのN-末端プロペプチド(NT-プロBNP)を測定することで診断され得る。

20

【0006】

完全にいくつかの進歩が心筋合併症の急性段階の診断でなされているが、急性段階設定における診断をさらに改善するため、異なる形態の処置を必要とし得る一部の患者を区別するため、ならびに特に心筋障害を発症する個体のリスクの評価を確立および改善するために、甚大な必要性がなお存在する。

【0007】

現在、心臓トロポニンに対する抗体は診断マーカーとして、特に心筋障害の分野で使用され得ることが見出されている。心臓トロポニンに対する抗体は、単独でまたは任意に心臓血管リスクの1つ以上の他のマーカーと組み合わせて、心筋障害を発症する個体のリスクの評価に役立つ。

30

【0008】

(発明の概要)

本発明は、心筋障害の評価における心臓トロポニンに対する抗体の、存在、非存在またはレベルを決定および利用する新規診断試験を説明する。

【0009】

1つの態様において、本発明は、a)心臓トロポニンに対する抗体および任意に心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに有用な1つ以上の他のマーカーをインビトロで測定する工程、ならびにb)(a)で得られた値または複数の値を、心筋障害を発症する個体のリスクに相関する工程を含む、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を補助する方法に関する。

40

【0010】

これらの新規試験は、(1)例えば心筋梗塞およびうっ血性心不全等の将来の心筋障害のリスクの評価、ならびに(2)特定の個体が幾分の程度まで、心筋障害を予防および/または処置するように設計された特定の処置の使用の利益を享受する可能性の決定を広く含む。

【0011】

本発明はまた、心臓トロポニンおよび該心臓トロポニンに対する抗体の測定に適切な補

50

助試薬を含むキットを開示する。

【0012】

これらおよび本発明の他の側面が、本発明の詳細な説明と関連して以下でより詳細に記載される。

【0013】

(詳細な説明)

第一の好ましい態様において、本発明は、診断マーカーとしての心臓トロポニンに対する抗体の使用に関する。

【0014】

当業者は、個体の試料中に存在する抗体の測定に使用され得る種々の方法を認識している。患者の試料中に存在する抗体が測定される診断分野は、血清学と呼ばれる。患者の試料に含まれる抗体の検出は、例えば感染疾患または自己免疫疾患の診断において非常に重要である。

10

【0015】

心臓トロポニンの放出は、心臓組織が損傷し、壊死になる場合のみに生じると考えられる。1990年代の終わりまでに、心臓壊死を検出する黄金標準は、CK-MB(クレアチニンキナーゼの心臓特異的なアイソフォーム)の上昇したレベルであった。最近の10年の終わりに、心臓トロポニンが、少なくとも良好なマーカーとして現れた。トロポニン試験の例示がGoldmann, B.U.,らによって概説されている(Curr. Control Trials Cardiovasc. Med. 2(2001)75-84)。心臓トロポニンのための陽性試験は、心筋梗塞の検出において非常に高い感度を有することが現在一般的に受け入れられている。

20

【0016】

拡張型心筋症(DCM)は、心筋収縮機能および心室拡張の進行性機能低下を特徴とする心筋疾患である。最近Nishimura, H.,ら(Science 291(2001)319-322)は、PD-1レセプター欠損マウスは、重度のDCMを発症することを報告した。彼らは、これらのマウスが心臓トロポニンIに対する抗体を生成することをさらに見出した。Okazaki, T.およびHonjo, T.(Trends in Molecular Medicine 11(2005)322-326)は、トロポニンIがDCMを有する患者の心臓自己抗体で認識される約15個の自己抗原のうちの1つであることを確認する。

【0017】

心臓トロポニンに対する抗体は、急性冠状動脈症候群を有するある患者の循環に存在し得ることが公知である。これらの抗体は、同じ型の心臓トロポニンを測定するための種々のアッセイ間での相違するデータの原因として同定されている。これらの抗トロポニン抗体は、アッセイ感度の減少をもたらし、従って例えば心筋梗塞後に心臓トロポニンの検出の遅れを生じ得る(Eriksson, S.,ら, N. Engl. J. Med. 352(2005) 98-100)。従ってこの研究者のグループは、トロポニンIに対する自己抗体に由来する干渉に困らないトロポニンIのための新規アッセイを設計することを提唱した(Eriksson, S.,ら, N. Engl. J. Med. 352(2005) 98-100)。

30

【0018】

本発明の発明者らは、驚くべきことに患者の試料中に測定される心臓トロポニンに対する抗体の存在および/またはレベルが診断に有用であることを見出した。これらは、例えば、心筋障害を発症する個体のリスクの評価におけるマーカーとして使用され得る。

40

【0019】

冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法構造の1つまたは1つより多い(すなわち、少なくとも1つ)をいうために本明細書で使用される。実施例の手段によって、「マーカー」は、1つのマーカーまたは1つより多くのマーカーを意味する。本発明において、心臓トロポニンに対する「抗体」および「複数の抗体」は、互換可能であるとみなされるのは、当業者が認めるように検出される多くの抗体が常に存在するためである。

【0020】

心臓トロポニン

「心臓トロポニン」は、心臓組織に存在するが心臓以外の組織には少しも存在しないか

50

または関連のある程度には少しも存在しないトロポニンである。ヒトの実施例のために、2つの心臓特異的トロポニンが記載されている。これらのヒト心臓特異的トロポニンはそれぞれ、トロポニンT、およびトロポニンIとして公知である。

【0021】

トロポニンTは、約37.000Daの分子量を有する。心臓組織で見出されるトロポニンTアイソフォーム(cTnT)は、骨格筋TnTと十分に異なり、これらのTnTアイソフォームの両方を区別する抗体の生成を可能にする。TnTは、急性心筋損傷のマーカーとみなされる；参照Katus, H.A., ら, J. Mol. Cell. Cardiol. 21 (1989) 1349-1353; Hamm, C.W., ら, N. Engl. J. Med. 327 (1992) 146-150; Ohman, E.M., ら, N. Engl. J. Med. 335 (1996) 1333-1341; Christenson, R.H., ら, Clin. Chem. 44 (1998) 494-501; およびEP 0 394 819。

10

【0022】

トロポニンI(TnI)は、筋肉組織に見出されるトロポニン複合体の25kDaの阻害エレメントである。TnIは、Ca²⁺の非存在下でアクチンに結合し、アクトミオシンのATPase活性を阻害する。心臓組織に見出されるTnIアイソフォーム(cTnI)は、骨格筋TnIと40%異なり、両方のアイソフォームが免疫学的に区別されることを可能にする。cTnIの正常血漿濃度は、0.1ng/ml(4pM)未満である。cTnIは、心臓細胞死の後に血流に放出される；従って血漿cTnI濃度は急性心筋梗塞を有する患者で上昇する(Benamer, H., ら, Am. J. Cardiol. 82 (1998) 845-850)。

【0023】

1つの好ましい態様において、本発明は、a)心臓トロポニンに対する抗体および任意に心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに有用な1つ以上の他のマーカーをインビトロで測定する工程、ならびにb)(a)で得られた値または複数の値を、心筋障害を発症する個体のリスクに相関する工程を含む、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を補助する方法に関する。

20

【0024】

本発明による方法は、心筋障害を発症する個体のリスクの「評価を補助する」。当業者が認めるように、診断的であり、所定の疾患について100%特異性および同時に100%感度を有する生化学マーカーはない。むしろ、生化学マーカーは、疾患の存在、非存在または重篤度を特定の可能性または予測値で評価するために使用される。従って、慣例の臨床診断において、様々な臨床兆候および生物学的マーカーが一般的に、基礎にある疾患の診断、処置および管理において共に考慮される。心臓トロポニンに対する抗体の測定は、正確な診断または予後を確立する仕事において医師を補助する。最終の診断または予後は常に、医師によって行われる。

30

【0025】

用語「心筋障害」または「複数の心筋障害」は、心臓筋肉に影響を及ぼす障害の群に関する。心筋障害の好ましい群は、心筋梗塞および不安定狭心症を含む、アテローム硬化症、うっ血性心不全、急性冠状動脈症候群からなる。好ましくは本発明による方法で評価される心筋障害は、うっ血性心不全および急性冠状動脈症候群からなる群から選択される。また、好ましくは本発明の意味において用語心筋障害は、心臓移植後の患者における移植片拒絶に関する。

40

【0026】

さらに好ましい態様において、本発明は、a)心臓トロポニンに対する抗体および任意に心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに有用な1つ以上の他のマーカーをインビトロで測定する工程、ならびにb)(a)で得られた値または複数の値を明白な心不全を発症する個体のリスクに相関する工程を含む、心筋梗塞を有する患者について明白な心不全のためのリスクの評価を補助する方法に関する。当業者に明らかのように、MIを有する患者は、MIが生じる前に心不全を患い得、本例において本発明による方法が疾患の悪化のリスクを評価することを補助し得る。

【0027】

50

「成人の慢性心不全の診断および管理のためのACC/AHA 2005 ガイドラインアップデート」(Hunt, S., ら, www.acc.org=ACC/AHA 実施ガイドライン)によれば、心不全の分野における疾患連続は、現在4つの段階にグループ化される。段階AおよびBには、心不全を発症するリスクの個体が見られ、段階CおよびDは、心不全の症状および兆候を示す患者のグループを表わす。上記参照に提示されるA~Dの異なる段階を定義するための詳細が、本明細書に含まれる。

【0028】

臨床予見から、疾患は、補償段階および初期脱補償段階において臨床上無症候である(段階Aにおいて完全に無症候および段階BにおいてHFの症状および兆候がないが構造心臓疾患を有する、参照、ACC/AHA実施ガイドライン)。疾患の外観上の症状(呼吸の短さ等)は、十分に脱補償段階になるまで現れない(すなわち、ACC/AHAガイドラインによる段階CおよびD)。現在の診断は段階CおよびDにおける患者の外観上の症状に基づく。本発明の意味において、明白な心不全はACC/AHAガイドラインで定義される段階CまたはDにおける心不全である。

10

【0029】

心臓トロポニンに対する抗体は「インビトロ」で測定される。これは、試料が診断目的のために個体から得られることを意味する。この試料は、個体の処置のためではなく1つまたはいくつかのインビトロ調査のために使用される。好ましい試料は、心臓組織生検材料、全血、血漿、または血清であり、特に血漿および血清が好ましい。

20

【0030】

心臓トロポニンに対する抗体の検出のための好ましいアッセイ設定において、心臓トロポニン抗原は、固相に直接または間接的に結合する。通常、試料は試料バッファ中に希釈される。固相結合抗原は、調査中の(希釈された)試料とインキュベートされる。インキュベーションは調査中の試料に含まれる抗体の固相結合抗原への結合を許容する条件下で行われる。固相結合抗原の結合した抗体は、適切な手段によって検出される。

【0031】

ウイルス病原体のような病原体因子に対する抗体の検出において、例えばUS 4,945,042に記載される二重抗原架橋形式による抗体検出系が非常に頻度よくおよび非常に有利に使用される。同じアッセイ原理が、心臓トロポニンに対する抗体を検出するために使用され得る。この架橋概念による免疫アッセイは、固相に直接結合または間接結合する抗原の使用、および直接または間接的に検出可能である同じ可溶性抗原または容易に交差反応する可溶性抗原の使用を必要とする。調査中の抗体が存在する場合には、固相結合抗原と標識検出抗原との間に架橋が形成される。2つの抗原が特異的抗体、例えば、心臓トロポニンに対する抗体で架橋される場合のみに、試料中に存在する抗体の濃度と相関するシグナルが生じる。

30

【0032】

本発明による方法に使用される心臓トロポニン抗原は、1つの好ましい態様において、トロポニンIおよびトロポニンTを含む。それぞれトロポニンIまたはトロポニンTのいずれかに対する抗体の検出のためにアッセイを設定することも好ましい。後者のアッセイにおいて、各心臓トロポニンは抗原として別々に使用される。好ましい態様において、本発明による方法で測定される抗体は、トロポニンIに対する抗体である。

40

【0033】

本発明による方法を行う好ましい様式において、非特異的な抗体、すなわち筋肉トロポニンと心臓トロポニンとの間で交差反応する抗体をブロックすることで心臓トロポニンに結合する抗体の特異性を増大するために骨格筋由来のトロポニンが、試料バッファに添加される。

【0034】

当業者が認めるように、試験結果は、定性および定量の点で記録され得る。

【0035】

本発明は、個体のマーカーレベルを所定値と比較することを含む。所定値は、様々な形

50

態を取り得る。これは、中位または平均のような単一のカットオフ値であり得る。これは、ある規定された群のリスクが別の規定された群のリスクの2倍である場合のような比較群に基づいて確立され得る。これは、例えば、低リスク群、中リスク群および高リスク群等の群、または4分円、個体が最小のリスクを有する最小の4分円、個体が最大のリスクを有する最大の4分円に、試験集団を平等に（または不平等に）分割する範囲であり得る。

【0036】

所定値は、選択される特定の集団に依存し得る。例えば、明らかに健常な集団は以前の心筋障害を有した一員の集団よりも種々の「正常な」範囲のマーカーを有する。従って、選択される所定値は、個体が入るカテゴリーを考慮し得る。適切な範囲およびカテゴリーは、当業者による慣例の実験以下で選択され得る。

10

【0037】

陽性結果は、例えば、測定される抗体が所定閾値レベルより上である場合に記録され得る。このような閾値レベルは通常、健常な対照集団の90%または95%に設定される。健常な対照集団の95%の閾値レベルは本発明を実施する場合に好ましい。定量値は、当業者に説明される必要がない方法によって疾患状態に容易に相関され得る。

【0038】

現在、個体で心臓トロポニンに対する抗体の形成を生じるものは知られていない。心臓トロポニンの循環への放出が心臓の1つ以上の壊死事象のために生じることがあり得る。循環の心臓トロポニンは、該心臓トロポニンに対する抗体の形成を誘発し得る。

20

【0039】

心臓トロポニンに対する自己抗体、即ち簡単に心臓トロポニンに対する抗体は、種々の免疫グロブリンクラスであり得る。

【0040】

感染の経路において、免疫グロブリンクラスM(IgM)の一次抗体が形成される。IgMの形態における一次体液性免疫応答の後に、免疫グロブリンクラスG(IgG)の抗体の幾分顕著な形成によって反映される二次体液性免疫応答が続く。平均でIgG応答が高くなれば、例えば、感染の場合に免疫系に対する「攻撃」がより長く続き、感染がより長く続き、および/または感染がより重篤であるか、より重篤になり、および/または感染因子が免疫応答をより頻繁に誘発することが一般的に受け入れられている。

30

【0041】

患者の試料に存在する心臓トロポニンに対する抗体は、IgGおよびIgMクラスの免疫グロブリンの抗体を含み得ることが見出されている。心臓トロポニンに対する抗体の異なるクラスが患者の異なる部分集団を示すことが十分にあり得る。

【0042】

好ましい態様において、本発明による方法は、免疫グロブリンクラスGおよびMの両方である心臓トロポニンに対する抗体に基づく。心臓トロポニンに対する抗体の高い価は、さらなる心臓合併症のより高いリスクを示すとみなされ得る。

【0043】

さらに好ましい態様において、本発明による方法は、免疫グロブリンクラスM(IgM)である心臓トロポニンに対する抗体の検出に基づく。IgM抗体の高い価は心臓筋肉のより最近の壊死事象を示すとみなされ得る。IgM抗体の高い価は、心臓の急性事象のためのより適切な処置を示し得る。

40

【0044】

別の好ましい態様において、本発明による方法は、免疫グロブリンクラスG(IgG)である心臓トロポニンに対する抗体に基づく。IgG抗体の高い価は、過去の心臓筋肉の少なくとも1つの壊死事象を示すとみなされ得る。過去のこのような事象は、試料が得られる前の少なくとも4週間に生じている可能性が最も高い。IgG抗体の高い価はまた、重度および/またはいくつかの壊死発症を示し得、心臓の過去および/または慢性事象のためのより適切な処置の様式を示し得る。

50

【 0 0 4 5 】

個体の試料が将来の心筋障害を患うリスクについて本発明による方法で解析される場合に、該個体は1つ以上の様式の治療処置について階層化され得る。これらは、抗体（モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体）、低分子、薬理学的活性化化合物、即ち、抗炎症および脂質低減薬物（例えば、スタチン）、血栓溶解薬物（例えば、血小板アンタゴニスト）、線維素溶解薬物（例えば、ヘパリン）、血管再生治療（例えば、PCTI（経皮治療介入）、バルーン拡張、ステント、バス外科的処置による）から選択され得る。

【 0 0 4 6 】

心筋障害のリスクを低減する薬剤としては、抗炎症剤、抗血液凝固剤および/または線維素溶解剤、抗血小板剤、脂質低減剤、直接トロンピンインヒビター、および糖タンパク質IIb/IIIaレセプターインヒビターならびに細胞接着分子に結合する薬剤および白血球のこのような分子に結合する能力を阻害する薬剤（例えば、抗細胞接着分子抗体）からなる群より選択されるものが挙げられる。

【 0 0 4 7 】

抗炎症剤としては、アルクロフェナック；アルクロメタゾン ジプロピオン酸；アルゲストン アセトニド；アルファ アミラーゼ（Alpha Amylase）；アンシナファル；アンシナフィド；アンフェナク ナトリウム；塩酸アミプリロース；アナキンラ（Anakinra）；アニロラク（Anirolac）；アニトラザフェン（Anitrazafen）；アパゾン（Apazone）；バルサラジド2ナトリウム（Balsalazide Disodium）；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；プロメライン；プロペラモル（Broperamol）；ブデソニド；カルプロフェン（Carprofen）；シクロプロフェン（Cicloprofen）；シнтаゾン（Cintazone）；クリプロフェン（Cliprofen）；クロベタゾール プロピオン酸；クロベタゾンブチレート；クロピラク（Clopirac）；クロチカゾン プロピオン酸塩（Cloticasone Propionate）；コルメタゾン アセテート（Cormethasone Acetate）；コルトドキシソン（Cortodoxone）；デフラザコート；デソニド；デソキシメタゾン；デキサメタゾン ジプロピオン酸；ジクロフェナク カリウム；ジクロフェナク ナトリウム；ジフロラゾン ジアセテート；ジフルミドン ナトリウム（Diflumidone Sodium）；ジフルニサル；ジフルプレドナート；ジフタロン（Diftalone）；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド（Drocinonide）；エンドリソン（Endryson）；エンリモマブ（Enlimomab）；エノリカム ナトリウム（Enolicam Sodium）；エピリゾール；エトドラク（Etodolac）；エトフェナメート（Etofenamate）；フェルピナク；フェナモル（Fenamole）；フェンブフェン；フェンクロフェナク；フェンクロラク（Fenclorac）；フェンドサル（Fendosal）；フェンピパロン（Fenpipalone）；フェンチアザク；フラザロン（Flazalone）；フルアザコート（Fluazacort）；フルフェナミン酸；フルミゾル（Flumizole）；フルニソリド アセテート；フルニキシシ（Flunixin）；フルニキシシメグルミン（Flunixin Meglumine）；フルオコルチン ブチル（Fluocortin Butyl）；フルオロメトロン アセテート；フルカゾン（Fluquazone）；フルルビプロフェン；フルレトフェン（Fluretifen）；フルチカゾン プロピオン酸（Fluticasone Propionate）；フラプロフェン（Furaprofen）；フロブフェン；ハルシノニド（Halcinonide）；ハロベタゾール プロピオン酸（Halobetasol Propionate）；ハロプレドン アセテート；イブフェナック；イブプロフェン；イブプロフェン アルミニウム）；イブプロフェン ピコノール；イロニダブ（Ilonidap）；インドメタシン；インドメタシン ナトリウム；インドプロフェン；インドキソール（Indoxole）；イントラゾール（Intrazole）；イソフルプレドン アセテート（Isoflupredone Acetate）；イソキサパク（Isoxepac）；イソキシカム（Isoxicam）；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール（Lofemizole Hydrochloride）；ロルノキシカム（Lornoxicam）；ロテプレドノール エタボネート（Loteprednol Etabonate）；メクロフェナム酸 ナトリウム；メクロフェナム酸；メクロリゾン ジブチレート（Meclorison Dibutyrate）；メフェナム酸；メサラミン；メセクラゾン（Meseclazone）；メチルプレドニゾロン スレプタネート（Methylprednisolone Suleptanate）；モルニフルメート（Morniflumate）；ナブメトン；ナプロキセン；ナプロキセン ナトリウム；ナプロキゾール（Naproxol）；ニマゾン（Nimazone）；オルサラジン ナトリウム（Olsalazine Sodium）；オルゴテイン（Orgotein）；オルパノキシシ（Orpanoxin）；

10

20

30

40

50

オキサプロジン;オキシフェンブタゾン; 塩酸パラニリン (Paranyline Hydrochloride);
 ペントサンポリスルホナトリウム;フェンブタゾンナトリウムグリセレート (Phenbutazone Sodium Glycerate);ピルフェニドン(Pirfenidone); ピロキシカム;ピロキシカム シン
 ナメート;ピロキシカム オラミン;ピルプロフェン;プレドナゼート(Prednazate); プリフ
 エロン(Prifelone);プロドリル酸 (Prodolic Acid);プロカゾン (Proquazone); プロキ
 サゾール(Proxazole); プロキサゾールクエン酸 (Proxazole Citrate); リメゾロン (Ri
 mexolone); ロマザリト(Romazarit);サルコレクス(Salcolex); サルナセジン(Salnacedi
 n);サルサラート;サリチル酸 (Salicylates);塩化サンギナリウム (Sanguinarium Chlor
 ide); セクラゾン(Seclazone); セルメタシン(Sermetacin);スドキシカム (Sudoxicam)
 ; スリンダク;スプロフェン; タルメタシン(Talmetacin); タルニフルメート(Talnifluma
 te);タロサレート(Talosalate);テブフェロン(Tebufelone);テニダブ(Tenidap);テニダブ
 ナトリウム (Tenidap Sodium); テノキシカム;テシカム(Tesicam); テシミド (Tesimid
 e);テトリダミン (Tetrydamine); チオピナク (Tiopinac); チゾコルトール ピバレー
 ト(Tixocortol Pivalate);トルメチン;トルメチンナトリウム;トリクロニド (Triclonide
);トリフルミデート(Triflumidate); ジドメタシン(Zidometacin);グルココルチコイド;
 ゾメピラック ナトリウムが挙げられる。

10

【0048】

抗血液凝固剤および/または線維素溶解剤としては、プラスミノゲン(プレカリクレ
 イン、キミノゲン、因子XII、XIIIa、プラスミノゲンプロアクチベーター、および組織
 プラスミノゲンアクチベーター[TPA]の相互反応を介したプラスミンに対する) ストレ
 プトキナーゼ; ウロキナーゼ: アニソイ化プラスミノゲン-ストレプトキナーゼアクチ
 ベーター複合体 (Anisoylated Plasminogen-Streptokinase Activator Complex); プロ-
 ウロキナーゼ; (Pro- UK); rTPA (アルテプラゼまたはアクチパーゼ; rは、組み換えを
 表わす)、 rPro-UK; アボキナーゼ (Abbokinase); エミナーゼ (Eminase); 塩酸スレプ
 ターゼアナグレリド (Streptase Anagrelide Hydrochloride);ビバリルジン (Bivalirudi
 n);ダルテパリン ナトリウム;ダナパロイド ナトリウム (Danaparoid Sodium); 塩酸ダ
 ゴキシベン (Dazoxiben Hydrochloride);エフェガトラン硫酸 (Efegatran Sulfate);
 エノキサパリン ナトリウム (Enoxaparin Sodium);イフェトロバン (Ifetroban); イフ
 エトロバン ナトリウム (Ifetroban Sodium); チンザパリン ナトリウム(Tinzaparin So
 dium); レタプラゼ(retaplase); トリフェナグレレル(Trifenagrel);ワルファリン; デキ
 ストランが挙げられる。

20

30

【0049】

抗血小板剤としては、クロピリドグレレル (Clopidogrel);スルフィンピラゾン; アス
 ピリン;ジピリダモール; クロフィブレート; ピリジノール カルバメート; PGE;グルカゴ
 ン;抗セロトニン薬物; カフェイン; テオフィリン ペントキシフィリン; チクロピジン;
 アナグレリド (Anagrelide) が挙げられる。

【0050】

脂質低減剤としては、ゲムフィブロジル、コリスチラミン(cholystyramine)、コレステ
 ポール、ニコチン酸、プロブコールロバスタチン、フルバスタチン(fluvastatin)、シン
 バスタチン、アトルバスタチン(atorvastatin)、プラバスタチン、シリバスタチン(ciriv
 astatin)が挙げられる。

40

【0051】

直接トロンピンインヒビターとしては、ヒルジン、ヒルゲン(hirugen)、 ヒルログ(hir
 ulog)、アガトロバン(agatroban)、PPACK、トロンピンアブタマーが挙げられる。

【0052】

糖タンパク質IIb/IIIaレセプターインヒビターは抗体および非抗体の両方であり、限定
 されないが、ReoPro(アビキシマブ (abciximab))、ラミフィバン(lamifiban)、チロフィ
 バン(tirofiban)を含む。

【0053】

心臓トロポニンに対する抗体について陽性な試験個体における将来の心臓障害のリスク

50

を低減するために使用され得る1つの好ましい薬剤は、アスピリンである。

【0054】

本発明による方法はまた、前記養生法で処置される個体の治療処置モニタリングを可能にし得る。

【0055】

本発明の別の驚くべき側面において、心臓トロポニンに対する抗体は、心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに使用される他のマーカーと独立した予測値を有することが発見された。さらなる好ましい態様において、本発明は、a)心臓トロポニンに対する抗体および心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに有用な1つ以上の他のマーカーをインビトロで測定する工程、ならびにb)(a)で得られた値を、心筋障害を発症する個体のリスクに相関する工程を含む、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を補助する方法に関する。

10

【0056】

心臓トロポニンに対する抗体と共に使用される1つ以上の更なるマーカーは、心筋障害を発症する個体のリスクを評価するためのマーカーパネルの一部、すなわち、リスク評価をさらに精査するために適切な一連のマーカーであるとみなされ得る。このようなマーカーパネルのマーカーの総数は、好ましくは20未満のマーカー、より好ましくは15未満のマーカーであり、また10未満のマーカーが好ましく、8以下のマーカーがよりさらに好ましい。心臓トロポニンに対する抗体に加えて、2、3、4、5または6つのマーカーを含む心筋障害を発症する個体のリスクを評価するためのマーカーパネルが好ましい。

20

【0057】

当業者は、心筋障害を発症する個体のリスクを評価することに有用なものとして記載されている多くのマーカーを認識する。好ましくは、1つ以上の他のマーカーは、心臓トロポニン、ナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿ペプチド関連マーカー、炎症マーカー、Dダイマー、コレステロール、ホモシステイン、アディポネクチン、sCD40L、ミエロペルオキシダーゼ、および虚血修飾アルブミンからなる群より選択される。

【0058】

「マーカー」は、その非存在、存在またはレベルが目的の状態、例えば疾患に関連付けられ得る分子または特徴である。

【0059】

ナトリウム利尿ペプチドおよびナトリウム利尿ペプチド関連マーカー

ナトリウム利尿ペプチドは好ましくは、A型ナトリウム利尿ペプチド (ANP) および / またはB型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) から選択される。

30

【0060】

本明細書で使用される用語「関連マーカー」とは、特定のマーカーまたはその生物合成元の少なくとも10、12、15または20個の連続アミノ酸を有する1つ以上のポリペプチド断片のことをいう。好ましくは、該断片は循環に存在する免疫学的に検出可能な断片である。ナトリウム利尿ペプチド関連マーカーは、好ましくはANP関連マーカーまたはBNP関連マーカーのいずれかである。

【0061】

脳由来ナトリウム利尿ペプチドまたはB型ナトリウム利尿ペプチド (BNP)

ヒトBNPは、108アミノ酸前駆体分子のタンパク質分解に由来し、以下BNP₁₋₁₀₈という。成熟BNP、または「BNPナトリウム利尿ペプチド」、または「BNP-32」または単に「BNP」は、この前駆体のアミノ酸77~108を表わす32アミノ酸分子であり、BNP₇₇₋₁₀₈とも呼ばれ得る。BNP前駆体分子の残りの残基1~76は、N末端プロBNP (NT-プロBNP) として技術分野で公知である。

40

【0062】

BNP₁₋₁₀₈ はさらにより大きな前駆体の一部として合成され、プレ-プロ-BNPは、N末端26が「プレ配列」を表わすその全てで134アミノ酸を有する。

【0063】

50

成熟BNP自身は、本発明におけるさらなるマーカーとして使用され得る。プレプロBNP、BNP₁₋₁₀₈ およびNT-プロBNP分子全ては、成熟BNPの代理物またはこれら自身のマーカーのいずれかとして測定され得るBNP関連マーカーを表わす。さらに、BNP₇₇₋₁₀₆、BNP₇₉₋₁₀₆、BNP₇₆₋₁₀₇、BNP₆₉₋₁₀₈、BNP₇₉₋₁₀₈、BNP₈₀₋₁₀₈、BNP₈₁₋₁₀₈、BNP₈₃₋₁₀₈、BNP₃₉₋₈₆、BNP₅₃₋₈₅、BNP₆₆₋₉₈、BNP₃₀₋₁₀₃、BNP₁₋₁₀₇、BNP₉₋₁₀₆、およびBNP₃₋₁₀₈からなる群より選択されるBNP関連ポリペプチドまたはマーカーを含む、これらの分子の1つ以上の断片が循環にも存在し得る。さらに、BNP断片を含むナトリウム利尿ペプチド断片は、1つ以上の酸化可能なメチオニンを含み得、メチオニンスルホキシドまたはメチオニンスルホンへの酸化は更なるBNP関連マーカーを生じる。例えば、2003年4月17日に出願された米国出願第10/419,059号を参照、その全体を参照によって本明細書に援用する。

10

【0064】

同様な様式で、以下の明細書に記載される多くのマーカーがより大きな前駆体分子として合成され、次いで成熟分子またはマーカーを提供するように処理され、ならびに/または二次修飾を保有する断片および/もしくはマーカー分子の形態で循環に存在する。従って、以下の明細書に記載されるそれぞれのマーカーに対する「関連マーカー」は、BNPについて上記されるものと類似するやり方で同定および使用され得る。

【0065】

A型ナトリウム利尿ペプチド (ANP)

A-型ナトリウム利尿ペプチド (ANP) (心房性ナトリウム利尿ペプチドまたはカルジオジラチン (cardiodilatin) と呼ばれる Forssmann, W.-G., ら, Histochem. Cell Biol. 110 (1998) 335-357) は、心房拡張、アンジオテンシンII刺激、エンドセリン、および交感性刺激(-アドレノセプター媒介)に反応して、心房筋細胞によって合成、貯蔵、および放出される28アミノ酸ペプチドである。ANPは、タンパク質切断およびN末端ANP(1~98)を形成することによって、活性型ANPに変換される前駆体分子(プロANP)として合成される。N末端ANPおよびANPは心房線維化および心不全を示す患者で増大することが報告されている(Rossi, A., ら, J. Am. Coll. Cardiol. 35 (2000) 1256-1262)。しかし、当業者が認めるように、ANPに対するその関係のために、N末端ANP分子の濃度はまた、患者の診断または予後情報を提供し得る。句「ANPに関連するマーカー」または「ANP関連ペプチド」は、ANP分子自体の28アミノ酸の他に、プロANP分子(1~126)に由来する少なくとも10、12、15または20個の連続アミノ酸の任意のポリペプチドのことをいう。ANPおよびANPに関連するペプチドのタンパク質分解はまた、文献に記載され、これらの天然タンパク質分解断片はまた、用語「ANP関連ペプチド」にも包含される。

20

30

【0066】

心臓トロポニン

2つの心臓特異的トロポニン、すなわち、トロポニンIおよびトロポニンTそれぞれが、上記に例示されている。抗トロポニン抗体の検出における抗原として心臓トロポニンの使用が上記に議論されるが、マーカーパネルにおけるさらなるマーカーまたは分析物として使用される心臓トロポニンは分子自体である。

【0067】

当業者は、心臓トロポニンを測定する際に、異なるアイソフォームのトロポニンIおよびトロポニンTを測定し得ることを認識する。従って、好ましくは遊離心臓トロポニンI、遊離心臓トロポニンT、トロポニンTおよびトロポニンCの1つもしくは両方を含む複合体の心臓トロポニンI、トロポニンIおよびトロポニンCの1つもしくは両方を含む複合体の心臓トロポニンT、全心臓トロポニンI(遊離および複合化心臓トロポニンIを意味する)、ならびに/または全心臓トロポニンTを測定し得る。好ましくは、心臓トロポニンIおよび/または心臓トロポニンTは技術分野手順の水準に従って測定され、測定された値は心臓トロポニンに対する抗体の測定結果と合わされ、心臓障害の評価に使用される。心臓トロポニンに対する抗体と心臓トロポニンの両方の存在は、ACSのような、急性冠状動脈合併症を有する疾患の再発をさらに示し得る。

40

【0068】

50

個体の試料において、上昇した値が、心臓トロポニンに対する抗体、およびナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿ペプチド関連マーカーについて見出される場合、これは過去の心筋梗塞のような過去の心筋損傷の状態を示すと見なされ得る。心臓トロポニンに対する抗体の上昇したレベルは、疾患の重篤度を示すと見出され、特にこのような患者が将来においてうっ血性心不全を患うという高いリスクを示す。

【0069】

心臓トロポニンに対する抗体と共に本発明によるマーカーパネルの使用のための好ましい炎症マーカーは、急性炎症のマーカーであり、いわゆる近位炎症マーカーである。

【0070】

当業者に公知の急性炎症マーカーとしては、C反応性タンパク質 (CRP)、フィブリノーゲン、Dダイマー、血清アミロイドA (SAA)、妊娠関連ポリペプチドA (PAPP-A)、細胞間接着分子 (例えば、ICAM-1、VCAM-1)、IL-1-、IL-6、IL-18 / IL-18b; TNF-; ミエロペルオキシダーゼ (MPO); TF; 単球化学誘引タンパク質 1 (MCP-1); P-セレクチン; E-セレクチン; 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH); フォンビルプラント因子 (vWF) が挙げられる。本発明による方法の使用のための急性炎症の好ましいマーカーは、CRP、フィブリノーゲン、DダイマーおよびSAAであり、CRPおよびDダイマーがより好ましく使用される。

10

【0071】

C反応性タンパク質 (CRP)

C反応性タンパク質 (CRP) は、宿主防御に関連し、21kDaサブユニットを有するホモ5量体Ca²⁺結合急性期タンパク質である。CRP合成は、IL-6により、およびIL-1が肝臓洞様毛細血管におけるクッパー細胞によるIL-6の合成を誘発し得るので、間接的にIL-1により誘導される。CRPの正常血漿濃度は、90%の健常集団中で3 μg/ml (30nM) 未満であり、99%の健常個体中で10 μg/ml (100nM) 未満である。血漿CRP濃度は、例えば均一アッセイ形式またはELISAにより測定され得る。C反応性タンパク質は進行中の全身性炎症のマーカーであると考えられる。現今のCRPは、非常に高感度で測定され得、血液中1 ~ 3mg/lの範囲のCRP値は確実に検出され得る。この範囲の測定値は高感度CRPまたはhs-CRPの測定値と呼ばれ、好ましくは本発明の方法にも使用される。

20

【0072】

フィブリノーゲン

フィブリノーゲン (ファクターIとも呼ばれる) は、染色体4にコードされ、肝細胞により合成される340kDタンパク質である。これは2つの同一のサブユニットからなり、それぞれがジスルフィド結合によって結合される3つの異なるポリペプチド鎖 (A、B、G) を含む。トロンピンはフィブリノーゲンからフィブリノペプチドAおよびBを切断し、および鎖の3組のペアからなる不溶性フィブリンモノマーの鎖を形成する。異常フィブリノーゲン血症は、構造的に異常なフィブリノーゲンの産生に関係する状態である。出血傾向に関係する250より多くの構造バリエーションが記載されている (Ebert, R.F., CRC Press, Boca Raton, 1991)。これらのバリエーションのほとんどは、フィブリノペプチドの障害のあるトロンピン触媒化放出、または障害のあるフィブリン多量体化を示す。フィブリノーゲンのいくつかのバリエーションは、出血傾向よりもむしろ血栓症傾向に関与し、これはプラスミノゲンまたは組織プラスミノゲンアクチベーターが異常なフィブリノーゲン分子に異常に結合することに寄与する。高レベルのフィブリノーゲンは進行性の感染または炎症の指標であり得る。

30

40

【0073】

Dダイマー

Dダイマーは、およそ200kDaの分子量を有する架橋フィブリン分解産物である。Dダイマーの正常血漿濃度は、150ng/ml (750pM) 未満である。Dダイマーの血漿濃度は、急性心筋梗塞、および安定狭心症ではなく不安定狭心症を患う患者で高い (Hoffmeister, H.M., et al., Circulation 91 (1995) 2520-2527)。Dダイマーの血漿濃度はまた、発作、手術、アテローム硬化症、外傷および血栓性血小板減少性紫斑症を含む凝固およびフィブリン

50

溶解活性化に関する任意の状態の際に高い。Dダイマーは、プラスミンによるタンパク質分解性凝固分解の直後の血流に放出される。Dダイマーの血漿濃度は、不安定狭心症の患者中で $2\mu\text{g/ml}$ を超え得る (Gurfinkel, E., et al., Br. Heart J. 71 (1994) 151-155)。血漿Dダイマーはフィブリン溶解の特異的なマーカーであり、急性心筋梗塞および不安定狭心症に関する前血栓状態の存在を示す。

【0074】

近位炎症マーカーは上流に位置する巨大分子であり、即ち疾患事象の疾病原因起源に近いかまたはそのものである。特に、それらは冠状心臓病変の部位、好ましくは動脈プラークの部位で産生される。近位炎症マーカーは特に、個体中に既に存在するプラークが炎症、または成長を起こすリスク、ならびにプラーク断裂および血栓形成の可能性に係る。

10

【0075】

近位炎症マーカーは当業者に公知であり、非限定的な例としては妊娠関連ポリペプチドA (PAPP-A)、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP、例えば、MMP-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-9、-10、-11、-12) およびリポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂ (Lp-PLA₂) が挙げられる。

【0076】

好ましい近位炎症マーカーは、PAPP-A、MMP-9およびLp-PLA₂である。最も好ましい近位炎症マーカーはPAPP-AおよびLp-PLA₂、特にPAPP-Aである。

【0077】

妊娠関連血漿タンパク質A (PAPP-A)

妊娠関連血漿タンパク質A (PAPP-A) は、亜鉛メタロプロイテイナーゼのメチンシン (metzincin) スーパーファミリーに属する。PAPP-Aの分子量は187kDaである。ヒト妊娠関連血漿タンパク質A (PAPP-A) はインシュリン様成長因子 (IGF) 結合タンパク質4 (IGFBP-4) を切断し、IGF-IおよびIGF-IIに対するその親和性を劇的に減少させる。この機構のために、PAPP-Aはヒトの子宮および心臓血管系を含むいくつかの系におけるIGF生物活性の調節因子である。最近の研究により、PAPP-Aはまた急性冠状動脈症候群の新規の候補マーカーであり得るとも示されている (Bayes-Genis, A., N. Engl. J. Med. 345 (2001) 1022-1029)。この研究におけるデータは、安定狭心症の患者や対照被験体と比較した場合にPAPP-Aレベルは不安定狭心症または急性心筋梗塞の患者において有意に高いことを示した。

20

30

【0078】

リポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂ (Lp-PLA₂)

リポタンパク質関連ホスホリパーゼA₂ (Lp-PLA₂) は50kDaで、主にマクロファージにより産生されるCa非感受性リパーゼである。この酵素は主に、ヒト血漿中の低密度リポタンパク質 (LDL) 上に残存する。このことは分泌型ホスホリパーゼA₂ (sPLA₂) から明らかである。Lp-PLA₂のレベルは、急性の全身性炎症状態には影響されない。臨床試験により、Lp-PLA₂はアテローム硬化症に関連するということが示された。高い血漿レベルはまた、CHDおよび虚血性発作のリスクに関与すると見られている。前臨床動物試験において、該酵素の抑制は炎症プロセスを低減し、アテローム硬化性疾患の進行を遅らせる。

40

【0079】

ホモシステイン

循環している全ホモシステインの濃度は、葉酸およびビタミンB12の不十分な状態の感受性マーカーである。ホモシステイン濃度の増加は血管病のリスクの増加に係る。全ホモシステイン濃度についての参照範囲 (100分の5および100分の95) が最近決定された (Selhub, J., et al, Ann. Intern. Med. 131 (1999) 331-339)。高い全ホモシステイン濃度は、参照試料について性別特異的な100分の95を超えるものであると規定された。血清全ホモシステイン濃度の基準範囲は年齢依存的であり、これらの範囲は、12~19歳の男性関係者について $4.3\sim 9.9\mu\text{mol/L}$ で女性関係者について $3.3\sim 7.2\mu\text{mol/L}$ であり、60歳以上の男性について $5.9\sim 15.3\mu\text{mol/L}$ で女性について $4.9\sim 11.6\mu\text{mol/L}$ である。高い

50

ホモシステイン濃度とは、男性関係者について少なくとも11.4 μモル/Lであり、女性関係者について少なくとも10.4 μモル/Lであると規定された。

【0080】

アディポネクチン

アディポネクチンは、主に脂肪細胞によって産生される226アミノ酸のタンパク質である。アディポネクチンのレベルはインシュリンの感受性を反映し、脂肪貯蔵および動脈硬化に関連すると思われる。臨床的有用性に関して、いくつかの異なる用途が議論中および/または調査中である。US 6,461,821は、アテローム硬化症のマーカーとしてのアディポネクチンの使用を記載し、権利主張する。

【0081】

可溶性CD40リガンド (sCD40L)

sCD40Lは、炎症のマーカーであると考えられており (Aukrust, P., et al., *Circulation* 100 (1999) 614-620)、そのために心臓の冠状動静脈の事象の発症に関するリスクを示すと考えられている。WO 03/040691には、sCD40Lは炎症の全身性マーカーとして記載されている。最近、sCD40Lはまた、心筋障害の候補マーカーとして議論され、記載されている。Heeschen, C., et al., *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1104-1111, により、sCD40Lが急性冠状動静脈症候群のマーカーとして使用され得ることが示される。sCD40Lは、特に血小板活性化、血小板凝集および血栓増殖に関与し、既に攻撃を受け易くなっているプラークが断裂するリスクを表し、左心室機能不全 (LVD)、うっ血性心不全 (CHF) および死を引き起こし得る可逆性血管閉塞 (UAP) または不可逆性血管閉塞 (AMI) を生じる。

【0082】

コレステロール

コレステロールはステロイドであると同時に、脂質であり、アルコールである。コレステロールは全ての体組織の細胞膜に見られ、全ての動物の血漿中を移動する。ほとんどのコレステロールは食事に由来するものではなく、内在的に合成される。コレステロールは多くの生化学的プロセスにおいて中心的な役割を担っているが、その心筋疾患との関連についてが最も良く知られている。コレステロールは、小胞中で血液中を移動してタンパク質と結合する。このコレステロール-タンパク質パッケージはリポ蛋白と呼ばれる。リポ蛋白は、脂肪に対してどの程度のタンパク質を有するかにより高密度または低密度のいずれかである。脂肪よりも多くのタンパク質を有するリポ蛋白は高密度リポ蛋白 (HDL) と呼ばれる。タンパク質よりも多くの脂肪を有するリポ蛋白は低密度リポ蛋白 (LDL) と呼ばれる。高密度リポ蛋白コレステロールはしばしば「良性」コレステロールと呼ばれる。HDLコレステロールは、血流中でLDLコレステロールと結合し、廃棄のためにそれを肝臓へと運ぶことによって体内からのLDLコレステロールの除去を補助する。高レベルのHDLコレステロールは心臓疾患および発作の発症のリスクを低減すると考えられる。低密度リポ蛋白コレステロールはしばしば「悪性」コレステロールと呼ばれる。LDLコレステロールは動脈の壁内部に集まり、しばしばプラーク形成の原因となる。LDLコレステロールは全コレステロール、HDL、およびトリグリセリドのレベルから算出される。本発明のさらに好ましい態様において、LDLコレステロールまたはHDL対LDLの割合は、個体の心筋障害を発症するリスクを評価するために決定され、マーカーパネルの一部として使用される。

【0083】

ミエロペルオキシダーゼ

ミエロペルオキシダーゼは、白血球、好中球中に見られるリソソーム酵素である。ミエロペルオキシダーゼは、塩素を次亜塩素酸に変換するために過酸化水素を使用する酵素である。生じた次亜塩素酸はバクテリアと反応して破壊する。嚢胞性線維症および慢性関節リウマチなどの多くの炎症性病理学において、好中球も組織損傷を引き起こしている。ミエロペルオキシダーゼはまた、動脈が炎症を起こし断裂を引き起こす脂肪の堆積を有する場合に産生される。動脈の炎症は血餅を生じ得、最終的に心臓発作または発作を引き起こし得る。ミエロペルオキシダーゼは有力な心臓マーカーであると思なされる。血中のミエロペルオキシダーゼレベルを測定することにより、人が6ヶ月以内の心臓発作または死亡

10

20

30

40

50

の危険を有するかどうかを予測することが可能である (Baldus S., et al., Circulation 108 (2003) 1440-1445)。

【0084】

胎盤成長因子 (PIGF)

胎盤成長因子 (PIGF) はポリペプチド成長因子であり、血小板由来成長因子ファミリーのメンバーであるが、血管内皮成長因子 (VEGF) にさらに関係が深い。PIGF-1は単に、数種類の内皮細胞に対して非常に弱い細胞分裂促進剤として作用し、単球に対しては強力な化学誘引物質として作用するのみである。生体内での生理的な機能は依然議論中である。いくつかの報告において、異なるアッセイを使用して内皮細胞に対しては強力な細胞分裂促進剤ではないことおよび生体内で脈管形成性ではないことが示された。ごく最近、ある研究者により、細胞培養上清由来のPIGF-1が、CAMアッセイおよびウサギ角膜アッセイにおいて脈管形成性であったということが示された。ヒトPIGF遺伝子の異なるスプライシングにより2種類の異なるタンパク質：PIGF-1 (131aaネイティブ鎖) およびPIGF-2 (152aaネイティブ鎖) が生成され得る。両方の細胞分裂促進剤は分泌型タンパク質であるが、PIGF-2は高親和性でヘパリンと結合し得る。PIGF-1はホモダイマーであるが、PIGFの調製は、糖付加の異なる程度に依存してSDSゲル上でいくつかの異種を示す。全ての二量体型は同様の生物学的プロファイルを有する。VEGFとPIGFのヘテロダイマー分子が存在することおよびそれらが生物学的活性であることについての良好な証拠がある。PIGFの関連のあるタンパク質は、約53%の相同性を有するVEGFである。

10

20

【0085】

虚血修飾アルブミン

心筋虚血が、コバルトのアルブミン (= 虚血修飾アルブミンまたはIMA) に対するより低い金属結合能を生じたという観察により、最近、FDA除去アルブミンコバルト結合 (ACB) 試験の開発がもたらされた。ACB試験は、ヒト血清中の虚血修飾アルブミン (IMA) を測定する定量アッセイである。原理は、血清に添加されたコバルトがIMAのNH₂末端に結合せずに、より多くのコバルトが遊離してジチオスレイトールと反応し、虚血を有する患者由来の試料中に暗色を形成する。現在、該アッセイは種々の臨床的化学プラットフォームに利用可能である。その後キレート剤を有する回収チューブの使用を回避すること、2.5時間以内にアッセイ分析を実施することまたは-20 未満で凍結すること、および試料希釈を回避することを含む、特定の前分析要件に従う必要がある。また、血清アルブミンの濃度が20g/L未満もしくは55g/Lを超えるか、または高い乳酸もしくはアンモニアの濃度が存在する場合、ACB試験結果は警告によって判断されるべきである。高いIMA値は、例えば癌、感染、末期腎臓疾患、肝臓疾患および脳虚血の患者に見られ得る。心臓病患者において、いくつかの臨床試験によりACBアッセイの性能が評価されており、虚血の評価においてIMAの役割がほとんど検査されている。IMAは、個体が心筋障害を発症するリスクを評価するマーカーパネルに含まれる、さらなるマーカーであると見なされ得る。

30

40

【0086】

好ましい態様における本発明の方法は、明らかに健康な個体の調査において実施される。本明細書で使用する場合、「明らかに健康な」とは、以前の心筋梗塞などの有害な心臓血管事象をこれまでに有していなかったかまたは気づいていなかった個体を意味する。また、明らかに健康な個体は、他に疾患の症候を示さない。言い換えると、このような個体は、医学の専門家に検査された場合、健康であり、疾患の症候を有さないことを特徴とする。

40

【0087】

当業者が理解するように、調査における診断の問題を改善するために2つ以上のマーカーの測定を使用する多くの方法がある。全く単純に、しかししばしば効果的なアプローチで、試料が調べられた少なくとも1つのマーカーに対して陽性である場合に陽性の結果が推定される。これは、例えば、感染因子の核酸もしくはポリペプチドを検出することまたは感染因子に対する抗体を検出することのいずれかによりエイズのような感染性の疾患を診断するケースであり得る。しばしば、しかしながら、マーカーの組合せは数学的/統計

50

学的に評価される。好ましくは、マーカーパネルのマーカー、例えば心臓のトロポニンに対する抗体について測定された値および心臓トロポニンのレベルは、数学的に組み合わせられて、組み合わせられた値は根本的な診断の問題に相関される。好ましくは、診断の問題は将来心筋障害を発症する相対的なリスクである。好ましくは相対的なリスクは健常対照と比較してもたらされる。好ましくは、健常対照は年齢および他の共変量に対して適合する。

【0088】

マーカー値は当該技術の数学的な方法の任意の適切な状態により組み合わせられ得る。マーカー組合せと疾患または疾患を発症するリスクとを相関させる周知の数学的方法是、判別解析 (DA) (すなわち、一次、二次、標準化DA)、カーネル法 (すなわち、SVM)、ノンパラメトリック法 (すなわち、k-Nearest-Neighbor Classifiers)、PLS (Partial Least Squares)、ツリーベース法 (すなわち、理論回帰、CART、ランダムフォレスト法、ブースティング/バギング (Boosting/Bagging) 法)、汎用線形モデル (すなわち、ロジスティック回帰)、主成分ベース法 (すなわち、SIMCA)、汎用付加モデル、ファジー理論ベース法、ニューラルネットワークおよび遺伝的アルゴリズムベース法などの方法を使用する。当業者は本発明のマーカー組合せを評価するための適切な方法の選択に何ら疑問を有さない。好ましくは、本発明のマーカー組合せを例えば心筋疾患および/または心臓病を発症するリスクの有無との相関に使用される方法は、DA (すなわち、一次、二次、標準化判別解析)、カーネル法 (即ち、SVM、ノンパラメトリック法 (すなわち、k-Nearest-Neighbor Classifiers)、PLS (Partial Least Squares)、ツリーベース法 (すなわち、理論回帰、CART、ランダムフォレスト法、ブースティング法)、または汎用線形モデル (すなわち、ロジスティック回帰) から選択される。これらの統計学的方法に関する詳細は以下の参考文献: Ruczinski, I., *J. of Computational and Graphical Statistics*, 12 (2003) 475-511; Friedman, J. H., *Regularized Discriminant Analysis*, *JASA* 84 (1989) 165-175; Hastie, T., et al., *The Elements of Statistical Learning*, Springer Series in Statistics, 2001; Breiman, L., et al., *Classification and regression trees*, Wadsworth International Group, Belmont/California (1984); Breiman, L., *Machine Learning* 45 (2001) 5-32; Pepe, M.S., *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*, Oxford Statistical Science Series, 28 (2003); ならびに Duda, R.O., et al., *Pattern Classification*, Wiley Interscience, 第2版 (2001) に見られる。

【0089】

生物学的マーカーの根源的な組み合わせについて最適化された多変量カットオフ値を使用すること、および例えば患者を、心筋障害を発症する低、中および高リスクに判別することは本発明の好ましい態様である。この種の多変量解析においてマーカーはもはや独立しておらずマーカーパネルを形成する。

【0090】

診断法の正確性は、その受信者動作特性 (ROC) により最も良く説明される (特に Zweig, M.H., and Campbell, G., *Clin. Chem.* 39 (1993) 561-577 参照)。ROC グラフは、観察されたデータの全範囲にわたり判別閾値を連続的に変化させることにより生じる感度/特異性の組の全てのプロットである。

【0091】

実験室試験の臨床的性能は、その診断精度、または被験体を臨床的に関連のある二次集団に正確に分類する能力に依存する。診断精度は、調べられた被験体の異なる2つの症状を正確に区別する試験の能力を測定する。かかる症状は、例えば健常および疾患、または良性疾患対悪性疾患のそれぞれである。

【0092】

それぞれの場合において、ROCプロットは、感度対1-特異性を識別閾値の全範囲についてプロットすることにより、2つの分布間の重複を示す。y軸上は感度、または真の陽性画分 [(真陽性試験結果数) / (真陽性数+偽陰性試験結果数) で規定される] である。これ

はまた、疾患または症状の存在下での陽性度ともいう。これは罹患したサブグループのみから計算される。x軸上は偽陽性画分、または1-特異性〔(偽陽性結果数)/(真陰性数+偽陽性結果数)で規定される〕である。これは特異性の指標であり、罹患していないサブグループから全体的に計算される。真陽性画分および偽陽性画分は、2種類の異なるサブグループの試験結果を用いて全体的に別々に計算されるので、ROCプロットは試料における疾患の罹患率から独立している。ROCプロット上のそれぞれの点は、特定の識別閾値に対応する感度/1-特異性のペアを示す。完全な識別による試験(2つの結果の分布に重複がない)は、真陽性画分が1.0または100%(完全な感度)である、左上の角を通過するROCプロットを有し、偽陽性画分が0(完全な特異性)である。区別がない試験についての理論的なプロット(2つの群についての結果が同一の分布)は、左下の角から右上の角までの45°の対角線である。ほとんどのプロットはこれら2つの極値の間に該当する。(ROCプロットが45°の対角線よりも完全に下にある場合、これは「陽性度」についての基準値を「より大きい」から「未満」へと逆にすることで容易に矯正される。)定性的に、プロットが左上の角に近づくほどに試験の全体の精度は高くなる。

10

【0093】

実験室試験の診断精度を定量するための都合の良い1つの目標は、その性能を1つの数で表すことである。最も一般的な包括的な測定は、ROCプロット下面積である。慣例により、この面積は常に0.5より大きい(そうでない場合はそうなるように規定基準を逆にすることができる)。ROC値は、1.0(2群間の試験値の完全な分離)~0.5(2群の試験値間に明らかな分布差がない)の範囲である。該面積は対角線に最も近い点または90%特異性の感度などのプロット特定の部分のみに依存するのではなく、プロット全体に依存する。これはROCプロットが完全なもの(面積=1.0)にどの程度近いかということの定量的、説明的な表現である。

20

【0094】

好ましい態様において、本発明は、試料中の心臓トロポニンに対する抗体の濃度および心筋トロポニンのレベルを測定すること、ならびに測定された濃度と心筋障害を発症するリスクを相関することにより、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を改善する方法に関連する。

【0095】

好ましい態様において、本発明は、試料中の心臓トロポニンに対する抗体の濃度およびコレステロールのレベルを測定すること、ならびに測定された濃度と心筋障害を発症するリスクを相関することにより、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を改善する方法に関する。

30

【0096】

好ましい態様において、本発明は、試料中の心臓トロポニンに対する抗体の濃度およびCRPのレベルを測定すること、ならびに測定された濃度と心筋障害を発症するリスクを相関することにより、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を改善する方法に関する。

【0097】

好ましい態様において、本発明は、試料中の心臓トロポニンに対する抗体の濃度およびナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿ペプチド関連マーカーのレベルを測定すること、ならびに測定された濃度と心筋障害を発症するリスクを相関することにより、心筋障害を発症する個体のリスクの評価を改善する方法に関する。

40

【0098】

好ましい態様において、本発明は、心臓トロポニンに対する抗体に特異的で、それに関して適切な感度を有する新規のキットまたはアッセイを提供する。本発明による好ましいキットは、心臓トロポニンおよび前記心臓トロポニンに対する抗体の測定に適切な補助試薬を含む。

【0099】

上述のように、本発明は、将来の心筋障害のリスクを減少するための薬剤により、個体が処置の利益を享受する可能性の評価方法を提供する。この方法は、患者の処置および新

50

規治療薬の臨床的開発にも重要な意味を有し得る。医師は患者に対し予測される正味の利益に基づいて患者処置についての治療養生法を選択する。正味の利益はリスク対利益の割合に由来する。本発明は、解釈により利益を受け易い個体の選択を可能にし、それにより医師の治療養生法を選択を補助する。このことは、予測される利益の可能性が上昇するようにより高いリスクプロフィールを伴う薬物の使用を含み得る。同様に、臨床研究者は、高い確率で正味の利益を得る臨床試験集団を選択することを所望する。本発明は臨床研究者がかかる個体を選択することを補助し得る。ここで、臨床研究者が臨床試験についてのエントリー基準を決定するために本発明を使用することが予測される。

【0100】

個体試料中の心臓トロポニンに対する抗体の存在は、心臓組織にさらなる損傷を引き起こし得る炎症プロセスが進行していることを意味し得る。抗炎症療法は、心臓トロポニンIに対する抗体について陽性であることを試験する患者に特に重要であり得る。

10

【0101】

心臓トロポニンは、心臓の外科的介入中に循環中へと放出され得る。これは特に患者が心臓移植手術を受けているケースであり得る。心臓手術の際の心臓トロポニンの放出は、自己抗体の形成を誘発し得るかまたはし得ない。しかし、抗トロポニン自己抗体は一旦誘導されると、患者に負の影響を及ぼし得、例えば移植された心臓の拒絶に関連し得る。さらに好ましい態様において、心臓トロポニンに対する自己抗体は、心臓手術後の患者の追跡調査、特におよび好ましくは心臓移植の追跡調査を補助する。

20

【0102】

抗トロポニン抗体を発生する心臓移植患者は、かかる自己抗体について陽性であることを試験されない患者と比較して、さらなる処置または異なる処置を必要とし得る。

【0103】

以下の実施例は、その真の範囲が添付の特許請求の範囲に記載される本発明の理解を補助するために提供される。本発明の精神を逸脱することなく、記載の手順において変更がなされ得ることが理解されよう。

【0104】

(実施例)

実施例1

心臓トロポニンに対する抗体の検出についての一般的な手順

30

血清の抗心臓トロポニンT抗体、または抗心臓トロポニンI抗体を検出するために以下のアッセイを使用し得る：まずマイクロタイタープレートのウェルを心臓トロポニンTまたはIに対するマウスモノクローナル抗体でコートする。第2の工程において、対応する抗原、心臓トロポニンTまたはIのいずれかを抗体に結合させる。適当に希釈した血清試料を結合したトロポニン抗原とインキュベートすることにより、トロポニンに結合し得るウェル中の血清抗体がそれらに結合する。次いで、適切な検出抗体、例えば抗ヒトIgGペルオキシダーゼコンジュゲートにより血清抗体を検出し得る。当業者は適切なブロッキングおよび洗浄工程に精通している。

【0105】

実施例2

40

ヒト血清試料中の心臓トロポニンIに対する抗体の検出

マイクロタイタープレートMaxiSorp(登録商標)平底96ウェルプレート、Nunc注文番号44-2404のウェルを心臓トロポニンIに対する抗体でコートした。コーティングバッファー(=0.1M NaHCO₃ Sigma注文番号S-51761、34mM Na₂CO₃; Sigma注文番号S-7795 pH 9.5)中0.5 μg/mlの濃度の抗体を100 μl/ウェルで、4 で一晚コーティングを行なった。ウェルをPBS/Tw(リン酸緩衝化生理食塩水NaCl Sigma注文番号S-5886、塩化カリウムSigma注文番号P-4504、リン酸ナトリウム、Sigma注文番号S-5136、リン酸カリウム一塩基酸、Sigma P-5655に0.05% Tween 20(登録商標)Roth注文番号9127.1を添加)で3回洗浄した(ウェルおよび洗浄あたり300 μl)。非特異的結合をブロックするために、PBS中の300 μlの1%ゼラチン(冷水魚皮膚、Sigma注文番号G-7765)を全てのウェルに添加した。インキ

50

インキュベーションを室温で2時間行なった。上述のようにウェルをPBS/Twで洗浄した。試験ウェルに100 μ lのトロポニンI溶液（試料希釈液 = 0.1% Tween 20（登録商標）および1% ウシ血清アルブミン（BSA Sigma注文番号A-9647）を添加したPBS中3 μ g/ml）を添加した。対照ウェルに100 μ lの試料希釈液を添加した。室温（RT）で2時間インキュベーションを行なった。上述のようにウェルをPBS/Twで洗浄した。ヒト血清を1:20に希釈して、さらに試料希釈物中で2の工程に続けた。それぞれ試験ウェルおよび対照ウェルの両方でウェル当たり100 μ lの希釈された2つの血清をRTで90分インキュベートした。上述のようにウェルをPBS/Twで洗浄した。次いで、ウェル当たり、試料希釈液中1:10,000希釈した100 μ lの検出抗体（ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）コンジュゲート抗ヒトIgGモノクローナル抗体BD Pharmingen製造番号555788）を各ウェルに添加して1時間インキュベートし、上述のように洗浄を続けた。ウェルに結合したペルオキシダーゼ活性を、業者推奨の通りに100 μ l/ウェルBlue Star TMB-HRP-基質（Diairect AG、製品番号DIA91000）を使用して検出した。45分後に、100 μ l/ウェルの0.3M H₂SO₄J.T. Baker注文番号6057を添加して反応を停止した。参照波長として550nmを使用して、SLT Spectra II、Tecanにより、吸光度を450nmで記録した。

10

【0106】

試験ウェルの二重測定および対照ウェルの二重測定の両方について平均値を計算した。非特異的結合を補正するために対応する試験ウェルの平均値から対照ウェルの平均値を引いて補正したOD結果を計算した。0.2光学密度より高い補正したOD値を陽性とし、結果を表1にまとめる。

20

【0107】

【表1】

表1: 抗トロポニンI抗体試験結果

試料の由来	陽性試料の数/全試料の数
HOCM（肥大型閉塞型心筋症）	5/7
DCM（拡張型心筋症）	6/13
ICM（虚血型心筋症）	5/13
対照（公知の心不全を有さない）	0/4

【0108】

分かるように、多彩な種類の心筋症にかかっているかなりの数の患者は試料中に心臓トロポニンIに対する抗体を有することが見出された。このことは、心臓トロポニンIに対する抗体の存在が心筋疾患の証明を提示し得ることを明確に示す。人体による（IgG）抗体産生は日数の問題ではないので、これらの抗体は、心臓血管病、特に心筋症に罹患するリスクのマーカーとして非常に有力に機能し得る。

30

【0109】

実施例3

トロポニンIに対する抗体を有するかまたは有さない、AMIの患者の評価

AMIを有する患者はcTNIに対する自己抗体を有する集団およびTNIに対する自己抗体を有さない二次集団に分類されている。MI後6~24時間後および6~9ヵ月後それぞれの左心室駆出率（LVEF）を測定することで疾患の経過を評価した。LVEFは心臓のポンプ機能の指標である。低いLVEFは心不全の発症の指標であり、追跡調査の際のLVEFの増加はポンプ機能の回復および患者の回復の指標である。パイロット試験の結果を表2に示す。

40

【0110】

【表 2】

表 2: TNI に対する抗体を有するかまたは有さない AMI 患者についての
LVEF の変化

TNI-陽性				TNI-陰性			
試料 番号	LVEF (6~24時 間)	LVEF (6~9 ヵ月)	%での 変化	試料番 号	LVEF (6~24時 間)	LVEF (6~9 ヵ月)	%での 変化
1	73.4	66.7	-9.1	1	54.2	53.5	-1.3
2	64.3	47.9	-25.5	2	65.7	69.3	5.4
3	71.6	72.4	1.1	3	62.2	59.1	-5.0
4	59.5	59.2	-0.5	4	58.9	61.6	4.6
				5	54.5	56.7	4.0
				6	60.0	66.9	11.5
				7	65.1	59.8	-8.1
				8	65.2	61.0	-6.4
				9	67.9	69.2	1.9
				10	46.0	61.5	55.4
				11	55.1	50.2	-8.9
				12	47.5	52.6	10.7
				13	50.9	60.5	18.9
				14	40.6	56.5	39.2
				15	61.1	57.5	-5.9
				16	62.5	62.0	-0.1
				17	68.1	70.2	3.1
				18	60.2	76.9	27.7
				19	48.6	48.9	0.1
平均 値:	53.8	49.2	-8.5	平均 値:	57.6	60.7	7.7

10

20

【 0 1 1 1 】

表2から明らかなように、LVEFの平均変化は血中に抗トロポニン抗体を有する患者について陰性であり、一方で循環中に検出可能なレベルのトロポニンに対する自己抗体を有さない患者について陽性（心臓機能の改善）である。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/000537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OKAZAKI T ET AL: "Pathogenic roles of cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy" TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE, ELSEVIER CURRENT TRENDS, vol. 11, no. 7, July 2005 (2005-07), pages 322-326, XP004973105 ISSN: 1471-4914 abstract; table 1 page 325, right-hand column, last paragraph ----- -/-	1-3,9,10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
7 March 2007	16/03/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rosin, Oliver	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/000537

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ERIKSSON SUSANN ET AL: "Autoantibodies against cardiac troponins." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. 6 JAN 2005, vol. 352, no. 1, 6 January 2005 (2005-01-06), pages 98-100, XP008060221 ISSN: 1533-4406	1-3,5,9, 10
Y	page 99, left-hand column, paragraphs 2,3; figure 1	6-8
X	page 100, left-hand column, paragraph 1	4
Y	"BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IS MORE THAN A MARKER" CEYLON MEDICAL JOURNAL, CEYLON MEDICAL ASSOCIATION, COLOMBO, LK, vol. 47, no. 3, September 2002 (2002-09), pages 81-82, XP009052373 ISSN: 0009-0875 page 81, left-hand column, paragraph 1	8
Y	MAIR J ET AL: "Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury." CRITICAL REVIEWS IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES. 1992, vol. 29, no. 1, 1992, pages 31-57, XP008060547 ISSN: 1040-8363 abstract paragraph [000V]	6,7
A	MATSUBARA S ET AL: "Experimental allergic myositis: Ultrastructural, histochemical, immunological and immunohistochemical studies" ACTA NEUROPATHOLOGICA 1987 GERMANY, vol. 74, no. 2, 1987, pages 151-157, XP008060524 abstract; figure 4	1-3,5

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 カーヤ, ツィーヤ

ドイツ連邦共和国 エッペルハイム 6 9 2 1 4 コンラート - アーデンナウアー - リング 8

专利名称(译)	抗肌钙蛋白抗体和心血管风险		
公开(公告)号	JP2009524807A	公开(公告)日	2009-07-02
申请号	JP2008551711	申请日	2007-01-23
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏公司		
[标]发明人	ハレルマイヤー、クラウス カートゥス、フーゴ カーヤツィーヤ		
发明人	ハレルマイヤー、クラウス カートゥス、フーゴ カーヤ、ツィーヤ		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6887 G01N33/6854 G01N2800/324		
FI分类号	G01N33/53.D		
优先权	2006001483 2006-01-25 EP 11/340012 2006-01-25 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及心肌损伤领域。本发明公开了从个体获得的样品中发现的抗心肌肌钙蛋白的抗体可用作诊断标志物，特别是用于评估个体发生心肌损伤的风险。在体外测量心肌肌钙蛋白的抗体和任选的一种或多种其他标记物，用于评估个体发生心肌病的风险，并将获得的一种或多种值与发生心肌病的个体进行比较包括关联心肌损伤风险的步骤描述了辅助评估个体风险的方法。

試料の由来	陽性試料の数/全試料の数
HOCM (肥大型閉塞型心筋症)	5/7
DCM (拡張型心筋症)	6/13
ICM (虚血型心筋症)	5/13
対照 (公知の心不全を有さない)	0/4