

(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2008-500045

(P2008-500045A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)		C 1 2 N 15/00	Z N A A	4 B O 2 4
C O 7 K 14/195 (2006.01)		C O 7 K 14/195		4 H O 4 5
G O 1 N 33/53 (2006.01)		G O 1 N 33/53	D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2007-515215 (P2007-515215) (86) (22) 出願日 平成17年5月23日 (2005. 5. 23) (85) 翻訳文提出日 平成19年1月23日 (2007. 1. 23) (86) 国際出願番号 PCT/US2005/017904 (87) 国際公開番号 W02005/115483 (87) 国際公開日 平成17年12月8日 (2005. 12. 8) (31) 優先権主張番号 60/573, 814 (32) 優先日 平成16年5月24日 (2004. 5. 24) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 506392492 ジ・アドミニストレーターズ・オブ・ザ・ チューレーン・エデュケーション・フア ンド アメリカ合衆国・ルイジアナ・7 0 1 1 2 ・ニュー・オーリンズ・ティービー・3 2 ・チューレーン・アヴェニュー・1 4 3 0 (71) 出願人 506392920 フランク・オー・バスチャン アメリカ合衆国・ルイジアナ・7 0 1 1 5 ・ニュー・オーリンズ・マガジン・ストリ ート・5 2 0 7 (74) 代理人 100064908 弁理士 志賀 正武
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 伝達性海綿状脳症の試験法

(57) 【要約】

伝達性海綿状脳症 (TSE) の新規検出方法を提供する。本方法は、被検者が伝達性海綿状脳症にかかっているかどうかを判定するために、この被検者からの血清試料を選ぶステップと、この試料中のスピロプラズマタンパク質と免疫反応する抗体を検出するステップとを含む。本方法では、標準的なELISA法によって、組換えスピロプラズマ特異性Hsp60と反応する個々の血清試料中の抗体を検出する。本方法では、TSEが存在すると必ず発生するスピロプラズマ感染を示す試験用血清中に抗体が存在することを定量することにより、TSEの迅速な検出が可能になる。本方法は、脳組織を用いたプリオン検出診断のために従来は必要であった侵襲的な技術を用いずにTSEの存在を検出するメカニズムを提供する。本方法は、死後の組織を用いる必要なしに、生きている患者のTSEを検出する手段を提供する。本方法は、血清または脳脊髄液試料中のTSE感染特異性タンパク質に対する抗体を検出する、初めて見出された方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類の血清中にあるスピロプラズマ属細菌からのタンパク質に対する抗体の存在を検出するステップを含む、哺乳類の伝達性海綿状脳症(TSE)の検出方法。

【請求項 2】

哺乳類からの血清試料を細菌スピロプラズマからの熱ショックタンパク質60(Hsp60)の少なくとも一部と接触させるステップと、Hsp60またはその一部と血漿の成分との反応産物を検出するステップとを含む、哺乳類の伝達性海綿状脳症(TSE)の検出方法。

【請求項 3】

哺乳類のスピロプラズマ感染の存在を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法。 10

【請求項 4】

哺乳類からの血清試料中のスピロプラズマHsp60に対する抗体を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法。

【請求項 5】

哺乳類のTSE病の診断方法であって、順に、

(a)スピロプラズマHsp60タンパク質の少なくとも一部を固体基質に結合させて診断用基質を形成するステップと、

(b)診断用基質を哺乳類からの血清と接触させて、血清中に存在するHsp60に特異的な一次抗体を診断用基質に結合させるステップと、 20

(c)診断用基質を洗浄して、診断用基質に結合していない血漿からのタンパク質を実質的に除去するステップと、

(d)診断用基質を、哺乳類の一次抗体に特異的だがHsp60タンパク質には特異的ではない二次抗体と接触させて、二次抗体を、診断用基質に結合した一次抗体の少なくとも一部と結合させるステップと、

(e)診断用基質を洗浄して、結合していない二次抗体を実質的に除去するステップと、

(f)診断用基質に結合した二次抗体の量を標準に対して測定するステップと、を含む方法。

【請求項 6】

哺乳類がヒトである、請求項1に記載の方法。 30

【請求項 7】

哺乳類がヒトである、請求項2に記載の方法。

【請求項 8】

哺乳類がヒトである、請求項3に記載の方法。

【請求項 9】

哺乳類がヒトである、請求項4に記載の方法。

【請求項 10】

哺乳類がヒトである、請求項5に記載の方法。

【請求項 11】

哺乳類がウシである、請求項1に記載の方法。 40

【請求項 12】

哺乳類がウシである、請求項2に記載の方法。

【請求項 13】

哺乳類がウシである、請求項3に記載の方法。

【請求項 14】

哺乳類がウシである、請求項4に記載の方法。

【請求項 15】

哺乳類がウシである、請求項5に記載の方法。

【請求項 16】

哺乳類がヒツジである、請求項1に記載の方法。 50

【請求項 17】

哺乳類がヒツジである、請求項2に記載の方法。

【請求項 18】

哺乳類がヒツジである、請求項3に記載の方法。

【請求項 19】

哺乳類がヒツジである、請求項4に記載の方法。

【請求項 20】

哺乳類がヒツジである、請求項5に記載の方法。

【請求項 21】

哺乳類の脳脊髄液中のスπιロプラズマ属細菌からのタンパク質に対する抗体の存在を検出するステップを含む、哺乳類の伝達性海綿状脳症(TSE)の検出方法。 10

【請求項 22】

哺乳類からの脳脊髄液試料を細菌スπιロプラズマからの熱ショックタンパク質60(Hsp60)の少なくとも一部と接触させるステップと、Hsp60またはその一部と試料の成分との反応産物を検出するステップとを含む、哺乳類の伝達性海綿状脳症(TSE)の検出方法。

【請求項 23】

哺乳類からの脳脊髄液試料中のスπιロプラズマHsp60に対する抗体を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法。

【請求項 24】

哺乳類のTSE病の診断方法であって、順に、 20

(a)スπιロプラズマHsp60タンパク質の少なくとも一部を固体基質に結合させて診断用基質を形成するステップと、

(b)診断用基質を哺乳類からの脳脊髄液と接触させて、脳脊髄液中に存在するHsp60に特異的な一次抗体を診断用基質に結合させるステップと、

(c)診断用基質を洗浄して、診断用基質に結合していない脳脊髄液からのタンパク質を実質的に除去するステップと、

(d)診断用基質を、哺乳類の一次抗体に特異的だがHhsp60タンパク質には特異的ではない二次抗体と接触させて、二次抗体を、診断用基質に結合した一次抗体の少なくとも一部と結合させるステップと、

(e)診断用基質を洗浄して、結合していない二次抗体を実質的に除去するステップと、 30

(f)診断用基質に結合した二次抗体の量を標準に対して測定するステップと、を含む方法。

【請求項 25】

哺乳類がヒトである、請求項21に記載の方法。

【請求項 26】

哺乳類がヒトである、請求項22に記載の方法。

【請求項 27】

哺乳類がヒトである、請求項23に記載の方法。

【請求項 28】

哺乳類がヒトである、請求項24に記載の方法。 40

【請求項 29】

哺乳類がウシである、請求項21に記載の方法。

【請求項 30】

哺乳類がウシである、請求項22に記載の方法。

【請求項 31】

哺乳類がウシである、請求項23に記載の方法。

【請求項 32】

哺乳類がウシである、請求項24に記載の方法。

【請求項 33】

哺乳類がヒツジである、請求項21に記載の方法。 50

【請求項 34】

哺乳類がヒツジである、請求項22に記載の方法。

【請求項 35】

哺乳類がヒツジである、請求項23に記載の方法。

【請求項 36】

哺乳類がヒツジである、請求項24に記載の方法。

【請求項 37】

配列番号2のアミノ酸残基配列を有する単離されたHsp60タンパク質。

【請求項 38】

配列番号2のアミノ酸残基配列を有するHsp60タンパク質をコードする、単離されたポリヌクレオチド。 10

【請求項 39】

配列番号1のヌクレオチド配列を有する単離されたポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2004年5月24日に出願した米国仮出願第60/573814号(「'814出願」)の優先権を主張するものである。'814出願は、参照により本明細書に組み込まれている。

【0002】

この研究は、Frank O. BastianのNIH NINDS 5R01NS044000-03の支援を受けたものである。 20

【背景技術】

【0003】

本発明は、ヒトや他の動物の伝達性海綿状脳症の試験法を提供する。

【0004】

伝達性海綿状脳症(「TSE」)は、ヒトや他の動物がかかる恐れのある疾患である。これは脳の海綿状変性に特徴がある。この疾患は、ヒツジやヤギのスクレイピーとして知られている。その症状は、ウシの牛海綿状脳症または狂牛病としても知られている。この疾患にはヒト変異型が存在し、クールー、クロイツフェルトヤコブ病(「CJD」)、致死性家族性不眠症、およびゲルストマン・ストロイスラー病として知られている。シカおよびエルクは、慢性消耗性疾患として知られているこの疾患の変異型に感染することが知られている。TSEは飼育されたミンクに見られ、伝達性ミンク脳症として知られている。 30

【0005】

分子レベルでは、この疾患の特徴はTSEにかかったヒトまたは動物の脳にプリオンタンパク質が沈着することである。プリオンタンパク質は脳組織の正常な成分である。伝達性海綿状脳症にかかった個体ではプリオンタンパク質の立体配座に変化があり、タンパク質分解酵素による変性に対して耐性ができる。罹患した個体のプリオンタンパク質はほとんどの変性方法に対して耐性があるので、病変したプリオンタンパク質についてのほとんどの試験法が、この病変したタンパク質と正常なタンパク質との識別を探究している。プリオンタンパク質の典型的な試験法では、まずタンパク質分解酵素で疑わしい脳組織を処理した後、プリオンタンパク質の同定を試みる(通常、ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、その後両方のタイプのプリオンタンパク質に特異的な抗体を用いてウエスタンブロッティングを行う)。罹患していない個体では、タンパク質分解後のウエスタンブロッティング時に抗体による識別に利用できるタンパク質が無いことが多い。病変したプリオンタンパク質はタンパク質分解変性に対して耐性があるので、抗プリオン抗体によって識別される。別のアプローチとしては、酵素または蛍光分子で標識した抗体を用いた、酵素結合免疫吸着定量法(「ELISA」)によるプリオンタンパク質の抗体識別法を用いるものがある。いずれの場合も、蛍光シグナルまたは熱量シグナルを用いて試験結果を出すことができる。異常プリオンは、TSEに罹患した個体から採取した血清または脳脊髄液には検出されていない。 40

【0006】

伝達性海綿状脳症の存在を試験する方法は、現在そのほとんどが死後に行われている。その理由は、個体のプリオンタンパク質の分析が必須であり、これは、脳組織、または扁桃腺などその他の組織の分析によって行われるからである。したがって、こうした分析は極めて侵襲的であり、TSEの前臨床診断への利用可能性は否定的である。これらの分析法は有用であるが、診断結果を得るために脳組織に依存することに問題がある。脳物質の使用はスクリーニングには適していない。この方法は、試験される個体が生きているヒトである場合、または個体が安全な血液ドナーであるかどうかを判定するだけの目的などには特に適していない。したがって、最少の侵襲性で、好ましくは血清試料を用いて、生きている個体を診断することができる試験法を開発することが必要とされている。

10

【0007】

別のアプローチにより、TSEの病原性をより良く理解することができるようになった。すなわち、スピロプラズマと呼ばれる壁のない細菌が、この疾患と密接に関連している。スピロプラズマの存在は、46歳のCJD患者から得られた脳生検材料の超微細研究で初めて発見された。それ以来、TSE脳組織にスピロプラズマ遺伝子が存在することが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、サザンブロッティング、およびDNA配列分析などの分子技術を用いて明らかにされている。さらに最近は、孵化鶏卵を介して無細胞培地に継代接種することによって、TSEにかかった脳組織からの独特なスピロプラズマ種が単離されている。TSEの病原性におけるスピロプラズマ感染の役割は、細菌のレセプタータンパク質としての役割を果たす正常なプリオンアイソフォームを明らかにした最近の研究によって支持されている。スピロプラズマがプリオンと相互作用した結果この疾患が発症し、誤って折り畳まれたプリオンタンパク質が蓄積されると推定されている。

20

【0008】

個々のTSEの症例に関連して一定のスピロプラズマ感染が発生したことが、スピロプラズマタンパク質に対して生じた抗体の存在に基づくこの疾患の血清試験を開発する機会をもたらした。細菌表面上の細菌特異性Hsp60タンパク質とプリオンレセプターとの相互作用を示した従来のデータにより、熱ショックタンパク質60(Hsp60)が選ばれた。Hsp60が自然界の広範囲に及んでいることは注目すべきである。しかし、細菌のHsp60は、他の細菌と70%の相同性があるが、同一属の菌株の中では100%の相同性があるという点で特異的である。細菌のHsp60はヒトのHsp60タンパク質と50%の相同性がある。本発明者は、スピロプラズマに特異的なHsp60遺伝子を単離し、組換えスピロプラズマ特異性Hsp60組換えタンパク質を産生し、ELISAを用いて個々のTSEの症例からの血清との反応性を示した。

30

【特許文献1】米国仮出願第60/573814号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

現行の試験方法はまた、多数の家畜にこれを適用する場合に非効率である。脳または神経の物質は、屠殺後にこれを採取し処理して分析しなければならない。このような遅延の結果、試験結果が得られるまでに動物の屠体がヒトや動物の食料として供給されてしまう恐れがある。また、これらの死後分析を用いて、伝達性海綿状脳症にかかっていない動物の群を試験したり生産することはできないし、あるいは、伝達性海綿状脳症に冒されている動物が疾患にかかっていない動物と混じり合うことがないことを保証することもできない。死後の試験が要求されることに加えて、脳組織を使用することも非常に不便である。より容易に利用できる血清などの体液または組織を用いた試験法は、どんなタイプの動物についてTSEを試験するのにも、より簡便なアプローチを提供する。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、ヒトを含めた動物の伝達性海綿状脳症の検出方法に関する。本発明は、伝達性海綿状脳症にかかった個体を識別するために、スピロプラズマという細菌のタンパク質を用いるものである。具体的には、本発明は、Spiroplasma mirumの熱ショックタンパク

50

質60(Hsp60)を用いる。代替法として、この試験法ではHsp60の代りにSpiroplasma mirumの他のタンパク質を用いることもできる。さらに、スピロプラズマ属の他の細菌のタンパク質を用いて試験法を確立することもできる。スピロプラズマ属のタンパク質のアミノ酸断片を表す人工的に合成されたペプチドを用いることもできる。

【0011】

本発明は、その試験物質として動物またはヒトの血清を用いる。本発明の他の実施形態においては、試験物質として全血を用いることができる。本発明のさらに他の実施形態においては、動物またはヒトの脳脊髄液が試験物質としての役割を果たすことができる。尿、涙および唾液などのその他の体液も試験物質としての役割を果たすことができる。

【0012】

本発明の目的は、哺乳類の血清中にあるスピロプラズマ属細菌からのタンパク質に対する抗体の存在を検出するステップを含む、ヒト、ウシおよびヒツジを含めた哺乳類の伝達性海綿状脳症(TSE)の検出方法を提供することである。

【0013】

本発明の目的は、哺乳類からの血清試料を細菌スピロプラズマからの熱ショックタンパク質60(Hsp60)の少なくとも一部と接触させるステップと、Hsp60またはその一部と血漿の成分との反応生成物を検出するステップとを含む、ヒト、ウシおよびヒツジを含めた哺乳類の伝達性海綿状脳症(TSE)の検出方法を提供することである。

【0014】

本発明の別の目的は、哺乳類のスピロプラズマ感染の存在を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、哺乳類からの血清試料中のスピロプラズマHsp60に対する抗体を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法を提供することである。

【0016】

本発明の別の目的は、哺乳類からの脳脊髄液試料中のスピロプラズマHsp60に対する抗体を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法を提供することである。

【0017】

本発明の別の目的は、哺乳類からの全血試料中のスピロプラズマHsp60に対する抗体を検出するステップを含む、哺乳類のTSE病の診断方法を提供することである。

【0018】

本発明の別の目的は、単離されたHsp60タンパク質、ならびに、それぞれ配列番号1および配列番号2のDNAおよびアミノ酸配列を有するHsp60タンパク質をコードする、単離されたポリヌクレオチドを提供することである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

Spiroplasma mirum (GenBank ID M24662)の熱ショックタンパク質60(Hsp60)の遺伝子を、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)およびDNA配列分析によって同定した。この遺伝子を、Topoベクター(Invitrogen社)にクローニングした。Spiroplasma mirum Hsp60のDNAおよび予測されるアミノ酸の配列は、GenBankには存在せず、公開されていない。本明細書において、配列番号1および配列番号2に記載の通りこれらの配列の権利を、本発明の一部として要求する。新しいオリゴヌクレオチドプライマーがこの新規な配列から設計され、これを用いてTSE脳組織から抽出されたDNAをプローブした。図1には1から7で示した一連のレーン10があり、図1に示したように、2つのスピロプラズマ特異性Hsp60プローブにより、増幅された遺伝子産物がTSE脳組織に存在すること、しかし正常な脳組織またはコントロールの水には存在しないことが明らかになった。図1は、TSEに感染した脳には130~140bpの増幅されたPCR産物が存在し、コントロールには存在しないことを示している。レーン10の中で、1で示したレーンは100bpのマーカーを示す。2および5で示したレーンはコントロールの水を示す。3および6で示したレーンは正常な脳を示し、4および7で示したレーンはTSEに感染した脳を示す。増幅されたPCR産物は、4および7で示したレーンの対照的なバンド

である。他の非特定バンドはプライマー/ダイマーを表す。

【0020】

Spiroplasma mirum Hsp60をコードする核酸配列を、GST融合技術(Novagen社)を用いて適切な細菌発現系に入れた。GST結合Hsp60を発現する細菌のライセートを用いてSpiroplasma mirumの組換えHsp60を単離し、グルタチオンカラムを通して精製した。組換えHsp60は、可溶性の画分としてカラムから溶出した。図2には1、2および3で示したレーン11があり、大きさ45kDaの組換えHsp60の精製された可溶性画分を示す。図2では、グルタチオンカラムを通した後のGST結合スピロプラズマHsp60の溶出画分を2および3で示したレーン11に示す。1で示したレーンはマーカを示し、2および3で示したレーンは可溶性の45kDa組換えスピロプラズマHsp60タンパク質を示す。

10

【0021】

精製されたSpiroplasma mirum組換えHsp60を、マイクロウェルプレートの表面に付着させた。プレートのウェルを市販のブロッキングバッファーでブロックした。クロイツフェルト-ヤコブ病が陽性の個々の患者からの血清試料またはコントロールを、Hsp60タンパク質を含むウェルに添加した。一定の培養期間の後、血清試料を取除き、各ウェルをトリス緩衝生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水で3回洗浄した。ホースラディッシュペルオキシダーゼで標識したヤギ抗ヒト抗体をウェルに添加した。一定の培養期間の後、ウェルを洗浄した。着色基質をウェルに添加した。ホースラディッシュペルオキシダーゼの存在下で、この基質は酸化され着色した基質を産生した。産生した検体の量は、酸化した基質によって生じる波長において、個々の試料またはウェルの吸光度を測定することによって求めることができる。すべての検討は、バックグラウンドを決めるための一次抗体を含まない3つのウェルを含めて三通り行った。ホースラディッシュペルオキシダーゼの化学発光基質を用いる別のアプローチもある。この場合、検体の量は、発生する相対発光量(relative light unit)で測定することができる。

20

【0022】

統計的解析分散表(間接ELISA法プレートの490nmにおける吸光度)により、CJD患者からの血清中に、スピロプラズマ組換えHsp60タンパク質に対する循環抗体の有意な証拠(p 値<0.0001)が明らかになった。図3は、個々のCJD血清試料30個の490nmにおける吸光度の測定値を、個々の正常な血清30個と比較したものである。列12は、個々のCJD血清30個の490nmにおけるプレートの測定値の分布を示すものであり、平均15および標準誤差範囲16が示されている。列13は、個々の正常なヒトの血清30個の490nmにおけるプレートの測定値の分布を示すものであり、平均17および標準誤差範囲18が示されている。列14は、プレートバックグラウンド(一次抗体なし)の490nmにおけるプレートの測定値19を示す。

30

【0023】

統計的解析分散表(間接ELISA法プレートの490nmにおける吸光度)により、スクレイピーに感染したヒツジからの血清中に、スピロプラズマ組換えHsp60タンパク質に対する循環抗体の有意な証拠(p 値<0.0001)が明らかになった。図4は、個々のスクレイピーヒツジの血清試料10個の490nmにおける吸光度の測定値を、個々の正常なヒツジの血清40個と比較したものである。列20は、個々のスクレイピーの血清10個の490nmにおけるプレートの測定値の分布を示すものであり、平均23および標準誤差範囲24が示されている。列21は、個々の正常なヒツジの血清40個の490nmにおけるプレートの測定値の分布を示すものであり、平均25および標準誤差範囲26が示されている。列22は、プレートバックグラウンド(一次抗体なし)の490nmにおけるプレートの測定値27を示す。

40

【0024】

個々のCJD血清30個をELISA法で検討した結果を統計的に解析することにより、個々のCJD症例の同定には>95%の信頼性があり、個々の正常なコントロールの同定には>95%の信頼性があることが分かる。同様に、個々のスクレイピー血清の検討により、個々のスクレイピー感染動物の同定には>95%の信頼性があり、個々の正常なコントロール動物の同定には>95%の信頼性があることが分かる。

【図面の簡単な説明】

50

【0025】

【図1】スピロプラズマHsp60遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いてTSEと正常な脳組織をプローブすることによって得られた、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅産物のゲル電気泳動の例を示す図である。PCR増幅スピロプラズマHsp60遺伝子産物は、TSEに感染した脳にのみ存在し、正常な脳またはコントロールの水には存在しない。

【図2】精製した組換えスピロプラズマHsp60タンパク質のアクリルアミド電気泳動を示す図である。グルタチオンカラムから溶出した、45kDaのGSTで標識した組換えスピロプラズマHsp60タンパク質は可溶性であり、間接ELISA法の展開には十分純粋な形である(2レーン)。

【図3】CJD患者からの血清中の、スピロプラズマ組換えHsp60タンパク質に対する循環抗体の有意な証拠(p値<0.0001)を示す統計的解析分散表(間接ELISA法プレートの490nmにおける吸光度)である。 10

【図4】スクレイピーに感染したヒツジからの血清中の、スピロプラズマ組換えHsp60タンパク質に対する循環抗体の有意な証拠(p値<0.0001)を示す統計的解析分散表(間接ELISA法プレートの490nmにおける吸光度)である。

【符号の説明】

【0026】

10 レーン

11 レーン

12 列

13 列

14 列

15 平均

16 標準誤差範囲

17 平均

18 標準誤差範囲

19 プレートの測定値

20 列

21 列

22 列

23 平均

24 標準誤差範囲

25 平均

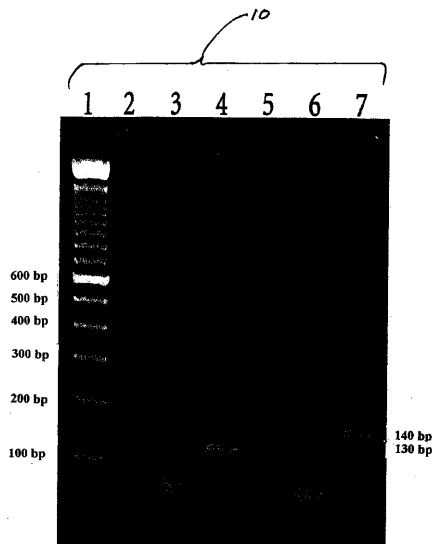
26 標準誤差範囲

27 プレートの測定値

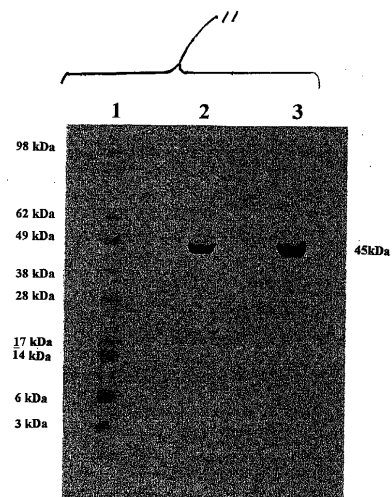
20

30

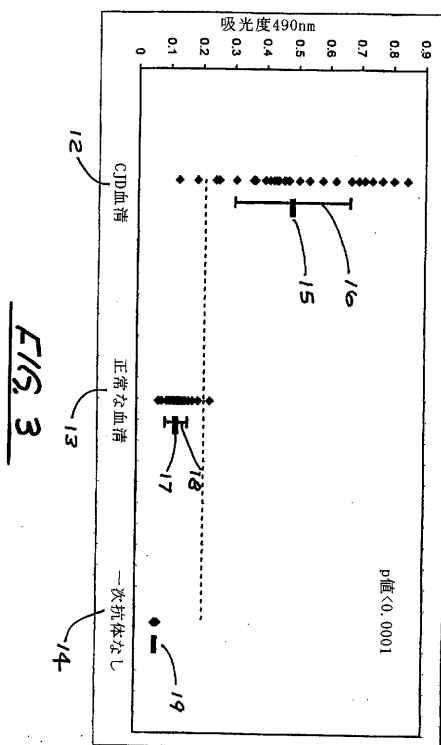
【図 1】

FIG. 1

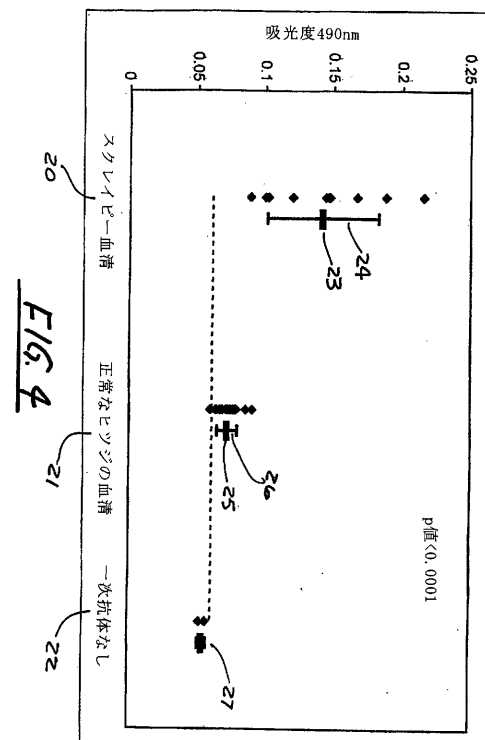
【図 2】

FIG. 2

【図 3】

FIG. 3

【図 4】

FIG. 4

【配列表】

2008500045000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/17904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER																										
IPC(7) : A61K 49/00, 39/395, 39/40, 39/38, 39/02, C12Q 1/00, G01N 33/53, 33/567, 33/566, C07H 21/02, 21/04																										
US CL : 424/9.1, 9.2, 130.1, 139.1, 164.1, 184.1, 190.1, 234.1, 435/4, 7.1, 7.2, 29, 436/501, 503, 530/300, 350, 536/23.																										
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) U S 424/9.1, 9.2, 130.1, 139.1, 164.1, 184.1, 190.1, 234.1; 435/4, 7.1, 7.2, 29; 436/501, 503, 530/300, 350, 536/23.																										
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 practicable, search terms used) biosis caba caplus embase japio lifesci medline scisearch uspatfull																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																										
Category ⁺	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
Y	BUTLER, G H., et al. Identification and characterization of proteinase K-resistant proteins in members of the class Mollicutes. Infection and Immunity March 1991, Vol. 59, No. 3, pp. 1037-1042, entire reference.	1-39																								
Y	BASTIAN, F.O., et al. Antiserum to scrapie-associated fibril protein cross-reacts with Spiroplasma mirum fibril proteins. Journal of Clinical Microbiology. December 1987, Vol. 25, No. 12, pp. 2430-2431, entire reference	1-39																								
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																										
<table border="0"> <tr> <td colspan="2">* Special categories of cited documents</td> <td>"T"</td> <td>Inter 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</td> </tr> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) on which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents		"T"	Inter 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	"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) on which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents		"T"	Inter 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																							
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																							
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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																							
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) on which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family																							
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																									
"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 17 October 2005 (17.10.2005)		Date of mailing of the international search report 04 NOV 2005																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn. ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Rodney P. Swartz-Ph.D. Telephone No. 571-272-1600																								

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, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100089037

弁理士 渡邊 隆

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 フランク・オー・バスチャン

アメリカ合衆国・ルイジアナ・70115・ニュー・オーリンズ・マガジン・ストリート・5207

Fターム(参考) 4B024 AA11 BA80 CA02 DA06 EA04 GA11 HA08

4H045 AA10 AA30 BA09 CA11 EA52 FA74

专利名称(译)	传染性海绵状脑病的试验方法		
公开(公告)号	JP2008500045A	公开(公告)日	2008-01-10
申请号	JP2007515215	申请日	2005-05-23
[标]申请(专利权)人(译)	迪管理员观察杜兰大学教育基金会 弗兰克·O总线赞		
申请(专利权)人(译)	迪管理员的杜兰 - 教育基金 弗兰克 - 邻总线赞		
[标]发明人	フランクオーバスチャン		
发明人	フランク・オー・バスチャン		
IPC分类号	C12N15/09 C07K14/195 G01N33/53 A61K39/02 A61K39/38 A61K39/395 A61K39/40 A61K49/00 C07H21/02 C07H21/04 C07K16/12 C12Q1/00 G01N33/566 G01N33/567 G01N33/569 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/56911 C07H21/02 C07H21/04 C07K16/1253 G01N33/6896 G01N2333/195 G01N2800/2828		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K14/195 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA02 4B024/DA06 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA08 4H045 /AA10 4H045/AA30 4H045/BA09 4H045/CA11 4H045/EA52 4H045/FA74		
代理人(译)	渡边 隆 村山彦		
优先权	60/573814 2004-05-24 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

为传染性海绵状脑病 (TSE) 提供了一种新的检测方法。该方法中，为了确定受试者是否患有包括从所述受试者中，螺血浆蛋白质和抗体，该样品中的免疫反应的选择的血清样品的步骤传染性海绵状脑病并检测。在该方法中，通过标准ELISA方法检测与重组螺原体特异性Hsp60反应的各个血清样品中的抗体。在该方法中，可以通过定量显示螺旋体感染的测试血清中抗体的存在来快速检测TSE，其总是在存在TSE时发生。本方法提供了一种用于在没有侵入性技术的情况下检测TSE的存在的机制，这种技术通常使用脑组织进行朊病毒检测诊断所必需的。该方法提供了一种检测活体患者的TSE而无需在死亡后使用组织的方法。该方法提供了用于检测针对血清或脑脊液样品中的TSE感染特异性蛋白的抗体的第一发现方法。

				特表2008-56 (P2008-506)	
				(43) 公表日 平成20年1月10日 (2008.01.10)	
I) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)	
C I 2 N	15/09	(2008.01)	C I 2 N	15/00	Z N A A
C O 7 K	14/195	(2008.01)	C O 7 K	14/195	4 B O 2 4
G O 1 N	33/53	(2008.01)	G O 1 N	33/53	D
				4 H O 4 5	
				審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15)	
1) 出願番号		特願2007-515215 (P2007-515215)		(71) 出願人	
2) (22) 出願日		平成17年5月23日 (2005.5.23)		ジ・アドミニストレーターズ・オブ・	
3) 翻訳文提出日		平成19年1月23日 (2007.1.23)		チューレーン・エデュケーション・	
4) 国際出願番号		PCT/US2005/017904		シンド	
5) 国際公開番号		W02005/115483		アメリカ合衆国・ルイジアナ・フー	
6) 国際公開日		平成17年12月8日 (2005.12.8)		・ニュー・オーリンズ・ティービー	
7) 優先権主張番号		60/573,814		・チューレーン・アヴェニュー・14	
8) 優先日		平成16年5月24日 (2004.5.24)		(71) 出願人	
9) 優先権主張国		米国 (US)		506392920	
				フランク・オー・バスチャン	
				アメリカ合衆国・ルイジアナ・フー	
				・ニュー・オーリンズ・マガジン・ス	
				ート・5207	
				(74) 代理人	
				100064908	
				弁理士 志賀 正武	
最終頁に続					