

(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2009-529865
(P2009-529865A)

(43) 公表日 平成21年8月27日(2009.8.27)

| | | |
|-------------------------|--------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C 1 2 Q 1/04 (2006.01) | C 1 2 Q 1/04 Z N A | 4 B O 6 3 |
| C 1 2 Q 1/70 (2006.01) | C 1 2 Q 1/70 | 4 H O 4 5 |
| G O 1 N 33/53 (2006.01) | G O 1 N 33/53 P | |
| C O 7 K 14/35 (2006.01) | C O 7 K 14/35 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2008-558905 (P2008-558905)
 (86) (22) 出願日 平成19年3月16日 (2007.3.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月14日 (2008.11.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/000934
 (87) 国際公開番号 W02007/107714
 (87) 国際公開日 平成19年9月27日 (2007.9.27)
 (31) 優先権主張番号 0605474.6
 (32) 優先日 平成18年3月17日 (2006.3.17)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

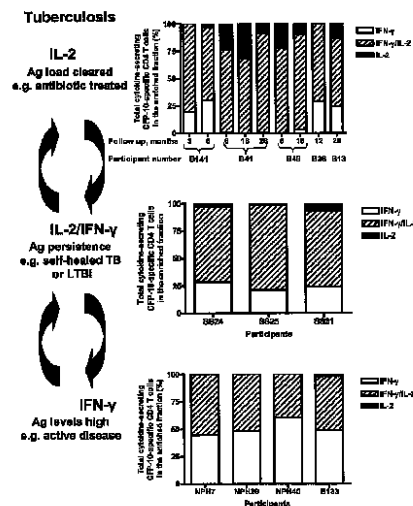
(71) 出願人 508278251
 ラルバーニ、アジット
 LALVANI, Ajit
 イギリス国、オーエックス2・7イーエス
 、オックスフォード、ロンスデール・ロード、39番
 (71) 出願人 508278273
 ミリングトン、ケリー
 MILLINGTON, Kerry
 イギリス国、エヌ8・9アールユー、ロンドン、クラウチ・エンド、ネルソン・ロード、46番ピー
 (74) 代理人 100087815
 弁理士 岡本 昭二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 臨床的相関

(57) 【要約】

個体が細胞内病原体抗原に应答して、(a) IFN- γ のみを分泌するT細胞、(b) IL-2のみを分泌するT細胞または、(c) IFN- γ およびIL-2の両方を分泌するT細胞を有するかどうかを決定し、場合によりこのサイトカインプロファイルにおけるいかなる変化も決定することを含む、個体での細胞内病原体感染を評価および/または細胞内病原体感染をモニタリングする方法。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞内病原体感染を評価および/またはモニタリングする方法であって：

- (i) 個体からの T - 細胞含有サンプルを細胞内病原体抗原と接触させること；
- (i i) I F N - および/または I L - 2 を分泌する任意の細胞を検出すること；
- (i i i) サンプルが、
 - (a) I F N - のみを分泌する細胞；
 - (b) I L - 2 のみを分泌する細胞；および/または、
 - (c) I F N - および I L - 2 の両方を分泌する細胞

を含むかどうかを決定すること

10

を含み、(a)、(b) および (c) のプロファイルが感染の状態を示す方法。

【請求項 2】

前記個体が、前記感染を治療する薬物またはワクチンを服用していた請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記個体での前記感染の状態を前記感染の先に決定された状態と比較することをさらに含み、それにより前記個体での前記薬物またはワクチンの有効性をモニタリングする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記個体が、被験薬またはワクチンを服用していた請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記個体での前記感染の状態を前記感染の先に決定された状態と比較することをさらに含み、それにより前記被験薬またはワクチンの有効性を決定する請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記感染が、抗酸菌感染であり、場合により結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

個体が、ヒトまたは哺乳動物である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記個体が、活動性結核疾患または潜在性結核感染症 (L T B I) に罹患している請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記個体が、結核 (T B) から回復しており、前記方法は再発の見込みを更に決定することを含み、再発の見込みが抗酸菌負荷と正に相関している請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記個体が、前記感染にかかる危険にさらされている請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

抗原が、E S A T - 6 もしくは C F P - 1 0 または別の抗酸菌抗原である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 12】

抗原が、タンパク質中の天然 T - 細胞エピトープ配列を認識する T - 細胞により認識される天然に存在するタンパク質の断片または同族体である請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

(a)、(b) および (c) を、I F N - および I L - 2 に対する固定化抗体を用いて検出する請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記サンプルが、新たに単離された T 細胞または冷凍後の T 細胞を含む請求項 1 ~ 13

50

のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記サンプルが、インビトロで培養された T 細胞を含む請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

個体での病原体負荷を決定することを含み、(a) の存在が、病原体負荷と正に相関しており、(b) の存在が病原体負荷と負に相関している請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

IFN- γ 、IL-2 または IFN- γ および IL-2 の両方を分泌する細胞および細胞内病原体抗原を検出する手段を含む請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法で使用するためのキット。

10

【請求項 18】

IFN- γ 、IL-2 ならびに / または IFN- γ および IL-2 を分泌する細胞のプロファイルを感染の状態と相関させるための取扱説明書を更に含む請求項 17 に記載のキット。

【請求項 19】

IFN- γ 、IL-2 または IFN- γ および IL-2 の両方を分泌する細胞を検出するための前記手段が、固体支持体に固定化された IFN- γ および IL-2 抗体を含む請求項 17 または 18 に記載のキット。

20

【請求項 20】

個体が細胞内病原体抗原に応答して、(a) IFN- γ のみを分泌する T-細胞、(b) IL-2 のみを分泌する T-細胞または (c) IFN- γ および IL-2 の両方を分泌する T-細胞を有するかどうかを決定することを含む、個体での感染を評価および / またはモニタリングする方法。

【請求項 21】

前記感染が、抗酸菌感染であり、場合により結核であって、および / または前記方法を、個体が活動性結核にかかっているかどうかを決定するために実施する請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記抗原が、ESAT-6 または CFP-10 である請求項 20 または 21 に記載の方法。

30

【請求項 23】

(i) 疾病の進行および / または再発を予測するために；
 (ii) 抗病原体治療をモニタリングするために；
 (iii) 抗病原体薬物またはワクチンの有効性を評価するために；または
 (iv) 抗病原体治療が殺菌治癒をもたらすかどうかを決定して、
 (v) 病原体が場合によりウイルスである病原体の除去が起きたかどうかを決定するために

実施する請求項 21 または 22 に記載の方法。

40

【請求項 24】

(i) 結核の進行および / または再発を予測するために；
 (ii) 抗結核治療をモニタリングするために；
 (iii) 抗結核薬物またはワクチンの有効性を評価するために；または
 (iv) 抗結核治療が殺菌治癒をもたらすかどうかを決定するために

実施する請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

個体が幼い子供であり、および / または免疫抑制状態である請求項 20 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

50

請求項 20 で定義されたモニタリング方法を、感染の状態の変化を決定するために多数の時間間隔で実施する請求項 20 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

モニタリング方法を、少なくとも 3 ~ 20 回、好ましくは 6 ~ 10 回実施し、および / または少なくとも 40 日毎におよび / または再発の恐れの間中、実施し、および / または潜在性結核が活動性になっているかどうかを決定するために実施する請求項 26 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染などの抗酸菌感染をモニタリングする方法およびそのような方法で使用するためのキットに関する。

【背景技術】

【0002】

個体の感染状態のマーカーの必要性が存在する。そのようなマーカーの使用は、関連する病気の治療、予防および制御を可能とする。例えば、結核 (TB) に感染した個体の状態をモニタリングすることは、この再発性病気の治療、予防および制御にとって不可欠である。抗酸菌負荷は、直接測定することができず、抗酸菌負荷を反映するバイオマーカーは、現在、存在しない。さらに、結核菌は、しばしば、活動性 TB 患者からの培養は困難であり、健康な潜在的に感染した人々からの培養は不可能である。したがって、結核菌感染症の状態を示している免疫系の診断試験は、この感染症の治療、予防および制御を指導する多くの臨床シナリオに非常に役立つであろう。例えば、活動性感染と潜伏感染との区別、活動性および潜在性 TB の抗結核療法の有効性のモニタリング、治療ワクチンおよび新薬の有効性のモニタリングならびに活動性疾患の進行の早期検出などである。

【0003】

抗酸菌抗原は、当該分野で公知である。例えば、初期分泌型抗原標的 - 6 (ESAT-6) および培養濾液タンパク質 10 (CFP10) は、過去数年にわたって動物モデルおよびヒトで集中的に研究されてきた 2 つの結核菌抗原である。ESAT-6 および CFP10 は、動物モデル、結核患者および接触者における細胞性免疫応答の強い標的であり、したがって、特異的 T 細胞に基づく血液検査においての使用が可能である。

【非特許文献 1】 Lalvani ら (1997) J. Exp. Med. 186, p859-865

【非特許文献 2】 Ota ら (1990) Nature 346, p183-187

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、T-細胞由来の IFN- γ および IL-2 分泌のプロファイルは、細胞内病原体感染の種々の臨床結果と相関することを証明してきた。したがって、本発明は、インビボでの細胞内病原体負荷および状態の間接的な免疫学的バイオマーカーを提供し、それは感染に対する治療またはワクチン介入の効果をモニタリングするのと同様に、臨床結果を予測、決定、モニタリングするのに使用することができる。

【0005】

より詳しくは、本発明者らは、病原体抗原 - 特異的 CD4⁺ T-細胞の IFN- γ / IL-2 サイトカインプロファイルが、抗原負荷に関して変わることを証明した。高い抗原負荷の状態の間、抗原 - 特異的 CD4⁺ T-細胞は、IFN- γ のみおよび IFN- γ / IL-2 を分泌する。低い抗原負荷の状態の間、抗原 - 特異的 CD4⁺ T-細胞は、IFN- γ のみの分泌を止めて、主に IFN- γ / IL-2 を分泌し、新たに IL-2 のみを分泌する。このサイトカインプロファイルの変化は、高い (活動性疾患) 抗原負荷から低い (成功した治療の後) 抗原負荷までシフトする間で観察されてきた。

【0006】

したがって、本発明は、以下を提供する：

10

20

30

40

50

- 細胞内病原体感染症を評価する方法であって：

- (i) 個体からの T - 細胞含有サンプルを細胞内病原体抗原と接触させること；
- (i i) I F N - および / または I L - 2 を分泌する任意の細胞を検出すること；
- (i i i) サンプルが、
 - (a) I F N - のみを分泌する細胞；
 - (b) I L - 2 のみを分泌する細胞；および / または、
 - (c) I F - および I L - 2 の両方を分泌する細胞

を含むかどうかを決定すること

を含み、(a)、(b) および (c) のプロファイルが感染の状態を示す方法；

- 個体が細胞内病原体抗原に反応して、(a) I F N - のみ、(b) I L - 2 のみ、または、(c) I F N - および I L - 2 の両方を分泌する T - 細胞を有するかどうかを決定すること、場合により、このサイトカインプロファイルにおけるいずれの変化も決定することを含む、個体での細胞内病原体感染をモニタリングする方法；ならびに

- 細胞内病原体抗原に反応して I F N - 、 I L - 2 または I F N - および I L - 2 の両方を分泌する細胞を検出する手段を含む前述の請求項のいずれか 1 項に記載の方法で使用するためのキット。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 7 】

本発明は、個体での細胞内病原体感染を評価し、および / または細胞内病原体感染をモニタリングする方法であって、個体が細胞内病原体抗原に反応して、(a) I F N - のみを分泌する T - 細胞、(b) I L - 2 のみを分泌する T - 細胞、または (c) I F N - および I L - 2 の両方を分泌する T 細胞を有するかどうかを決定し、場合によりこのサイトカインプロファイルにおけるいずれの変化も決定することを含む方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

細胞内病原体は、ウイルス、細菌または寄生虫であってよい。ウイルスは、典型的に C M V、A 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、E B V または H S V である。病原体は、リ - シュマニア症 (Leishmaniasis) 原虫、ハンセン病細菌またはリステリア属細菌であってよい。好ましい実施形態において、感染は結核菌などの抗酸菌感染である。

【 0 0 0 9 】

該方法は、病原体負荷を決定するために、病気の進行および / または再発を予測するために、抗病原体治療をモニタリングするために、抗病原体薬物またはワクチンの有効性を評価するために、または抗病原体治療が殺菌治療をもたらすかどうかを決定するために使用することができる。例えば、該方法は、患者が活動性感染症、潜在性感染症、自発的に治癒したまたは治癒しつつある感染症または病気、医薬品の介在なしで治癒したまたは治癒しつつある感染症または病気、または治療を受けてきたまたは治療中である感染症または病気であるかどうかを決定および / またはモニタリングするために使用することができる。

【 0 0 1 0 】

本発明の方法は、典型的には、

- (i) 個体からの T - 細胞含有サンプルを細胞内病原体抗原と接触させること；
- (i i) I F N - および / または I L - 2 を分泌する任意の細胞を検出すること；
- (i i i) サンプルが、
 - (a) I F N - のみを分泌する細胞；
 - (b) I L - 2 のみを分泌する細胞；および / または、
 - (c) I F N - および I L - 2 の両方を分泌する細胞を含むかどうかを決定すること

とを含む。

【 0 0 1 1 】

(a)、(b) および (c) のプロファイルは、感染の状態を示す。

【 0 0 1 2 】

10

20

30

40

50

1 実施形態において、本発明は、個体での病原体負荷を決定するための方法を提供し、(a)の存在および/または割合が、病原負荷と正に相関しており、(b)の存在および/または割合が病原体負荷と負に相関している。

【0013】

個体は、典型的には、哺乳動物、好ましくはヒトである。ヒトは、活動性もしくは潜在的な抗酸菌感染症を有してよく、または最近では、そのような感染症に罹患した者であってよい。ヒトは、マンロー(Mantoux)試験での陽性または陰性の試験であってよい。ヒトは、典型的には、社会的・経済的理由から、感染(例えば抗酸菌感染症)の危険にさらされている可能性があるか、または感染症に対する遺伝もしくは獲得素因を有する場合がある。

10

【0014】

抗酸菌感染は、任意の抗酸菌に起因する場合がある。望ましくは、抗酸菌感染は、結核菌に起因する。

【0015】

ヒトは、結核菌に曝されてきた、または曝されてきた可能性があることが知られているもしくは疑いのある接触者である可能性がある。典型的には、曝露は痰A・F・B・(好酸性菌)塗抹陽性である「開放性」結核などの肺結核に対してである。接触者は、その曝露が家庭、仕事場所(例えば医療従事者など)または刑務所(例えば囚人など)での曝露である誰かである可能性がある。曝露は、TBの高い罹患率を有する国に住んでいたこと、そしてTBの低い罹患率を有する国への移住の後の診断試験から生じる場合がある。このように、接触者は移住者である可能性がある。

20

【0016】

ヒト(例えば、最近またはずっと以前の曝露が知られている、または疑われているヒト)は、健康かもしれないし、共同感染または慢性病態を有するかもしれないし、あるいは活動性TBを進行させるそれらをより高いリスクにさらす治療薬に依存しているか、および/またはそれはTB感染を診断するのをより困難にしているかもしれない。例としては、HIV感染個体、免疫抑制薬(例えば、副腎皮質ステロイド、アザチオプリンおよびインフリキシマブなどの抗-TNF- α 剤、ならびにガン治療)服用個体、血液透析患者、臓器移植レシピエント、糖尿病患者および非常に幼い子供たち(5才未満、特に2才未満の)が挙げられる。

30

【0017】

該方法で抗原を認識するT-細胞は、通常、病原体からの抗原に対してインビボで事前感作されたT-細胞である。これらの抗原-経験T細胞は、通常、 10^6 個中1個~ 10^3 個中1個の末梢血単核細胞(PBMCs)の頻度で病原体にさらされてきた宿主の末梢血に存在する。T-細胞は、CD4および/またはCD8 T-細胞であってよい。

【0018】

該方法では、T細胞はインビトロまたはインビボで、好ましくはインビトロで個体からのサンプル中の抗原と接触させることができる。

【0019】

通常、該方法で接触されるT-細胞は、宿主から血液サンプルで採取されるが、T-細胞を含む他のタイプのサンプルを使用することも可能である。サンプルは、直接にアッセイ系へ添加してもよいし、最初に処理してもよい。典型的には、処理は、例えば水、緩衝液または媒体で希釈することを含むことができる。典型的には、サンプルは1.5~100倍、例えば、2~50倍または5~10倍まで希釈される。

40

【0020】

処理は、サンプル成分の分離を含んでもよい。典型的には、単核細胞(MC)は、サンプルから分離される。MCは、T-細胞および抗原提示細胞(APC)を含む。したがって、該方法では、分離されたMC中に存在するAPCは、ペプチドをT細胞に提示することができる。別の実施形態において、CD4 T-細胞のみなどのT細胞のみは、サンプルから精製することができる。PBMC、MCおよびT-細胞は、例えば、Lalvaniら(19

50

97) J. Exp. Med.186、p859-865に記述された技術などの当該分野で公知の技術を使用してサンプルから分離することができる。

【0021】

好ましくは、アッセイで使用されるT-細胞は、未処理または希釈されたサンプルの形態であり、エキスビボで直接使用される新たに単離したT-細胞（例えば、新たに単離したMCまたはPBMCの形態など）であり、すなわち、それらは該方法で使用される前には培養されないか、または解凍した細胞である。しかしながら、T-細胞は、使用前に例えば抗原および一般的には外因性増殖促進サイトカインの存在下でも培養することができる。培養の間、抗原は該方法で使われるAPCなどのAPCの表面に一般には存在する。T-細胞の前培養は、該方法の感度の増加をもたらす場合がある。このように、T-細胞は、短期細胞株（例えば、Otaら(1990) Nature 346、p183-187に記述されているように）などの細胞株に変換することができる。

10

【0022】

該方法で典型的に存在するAPCは、T-細胞と同じ宿主から、または異なる宿主から由来してよい。APCは、天然に存在するAPCまたは人工のAPCであってもよい。APCは、抗原をT細胞に提示することができる細胞である。それは、典型的にはB-細胞、樹状細胞またはマクロファージである。それは、典型的にはT-細胞と同じサンプルから分離され、典型にはT細胞と同時精製される。このように、APCはMCまたはPBMC中に存在することができる。APCは、典型的にはエキスビボで新たに単離した細胞または培養細胞である。それは、短期細胞株または不死化細胞株などの細胞株の形態であってもよい。APCは、その表面に空のMHCクラスII分子を発現することができる。

20

【0023】

1実施形態では、抗原はT-細胞およびAPCを含むアッセイ系に添加される。例えば、抗原は容器（例えば血液が患者から採取されるチューブ）の内側にコーティングされてよい；あるいは、抗原はT-細胞およびAPCをすでに含む容器に加えられてよい。上記で議論したように、そのようなアッセイでのT-細胞およびAPCは、MCの形態であってもよいであろう。APCによる提示を必要とすることなくT-細胞によって認識され得る抗原が使われる場合には、APCは必要ではない。MHC分子に結合した元の抗原によく似ている類似体は、そのような抗原の1例である。

【0024】

1実施形態では、抗原はT-細胞の不在下でAPCに提供される。次いでAPCは、典型的にはその表面で抗原が提示された後にT細胞に提供される。抗原はAPCの内部に取り込まれ、提示される場合があり、または単にAPC内部に入ることなく表面上に取り込まれる場合がある。

30

【0025】

典型的には $10^5 \sim 10^7$ 個、好ましくは、 2.5×10^6 個 $\sim 10^6$ 個のPBMCが、各アッセイで添加される。ペプチドが直接、アッセイ系に添加される場合は、その濃度は $10^{-1} \sim 10^3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは $0.5 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。

【0026】

典型的には、T細胞が抗原とインキュベーションされるための時間の長さは、エフェクターT細胞に関しては4~24時間（好ましくは5~18時間）であり、または中央の記憶細胞に関しては24時間を超える。エキスビボでPBMCを使用する場合は、 5.0×10^6 個のPBMCがペプチド $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 中、37℃で5時間、インキュベーションできることが分かった。

40

【0027】

任意の適切な抗原を本発明の方法で使用することができる。典型的には、抗原は抗酸菌または結核抗原である。抗原は、T-細胞によって認識される天然に存在するタンパク質の形態である。適切な結核抗原は、ESAT-6およびCFP-10を含む。これらの抗原のアミノ酸配列は、配列番号1および2でそれぞれ示される。

50

【0028】

抗原は、天然のT-細胞エピトープ配列を認識するT-細胞によって認識される天然に存在するタンパク質の断片（例えばペプチドなど）および/または同族体であってよい。抗原は、また、MHC分子に結合した天然に存在するタンパク質のエピトープとよく似た類似体であってよい。

【0029】

IL-2またはIFN- は、それらをプレート、ビーズまたはサイトカイン分泌細胞自体などの支持体に固定化されていてもよい特異的捕捉剤と結合させ、次いで特異的結合試薬/IL-2複合体および/または特異的結合試薬/IFN- 複合体の存在を典型的には第2結合検出試薬で測定することにより典型的には検出することができる。洗浄工程は、捕捉剤に特異的に結合していない物質を除去するために組み込むことができる。

10

【0030】

典型的には、第2試薬は、第1試薬を結合する部位とは異なる部位でIFN- またはIL-2と結合する。第2試薬は、アルカリホスファターゼなどの酵素、または蛍光標識と直接にコンジュゲートされるか、またはストレプトアビジンを含む第3試薬で検知されるビオチン部分を含み、それは酵素または蛍光標識に直接コンジュゲートされることができる。コンジュゲートされた酵素は、次いで、試薬の色を変える。試薬は、好ましくは抗体（モノクローナルまたはポリクローナル抗体）である。IL-2およびIFN- に対する抗体は、市場で入手でき、または標準的な技術を使用して作成することができる。

【0031】

IFN- および/またはIL-2を検出するために使用される好ましい方法は、色または蛍光ELISpotなどのサイトカイン分泌細胞の頻度を検出するサンドイッチイムノアッセイ、限界希釈アッセイ、細胞内サイトカイン染色、Miltenyi Biotecによって開発された、サイトカイン分泌細胞の濃縮をする、または濃縮しないサイトカイン分泌アッセイに基づくであろう。あるいはまた、分泌されるサイトカインの量は、例えば、プレート上に固定された捕捉抗体を用いて全血Quantiferon（登録商標）系などのELISA系、およびその修飾（例えば、Cellestisから入手可能であるように）またはビーズ上に固定された捕捉抗体を用いるBeadlyte（登録商標）キットを使用するLuminex（登録商標）サスペンションアレイ技術で測定することができる。サイトカインmRNA発現は、またRT-PCRなどのアッセイでも測定することができる。

20

30

【0032】

1実施形態において、使用される検出系は、WO98/23960で記述されるエクスピボでのELISpotアッセイである。そのアッセイでは、T-細胞から分泌されるIFN- は、固体支持体に固定された第1のIFN- 特異的抗体により結合される。次いで、結合IFN- は、検出可能な標識で標識された第2のIFN- 特異的抗体を用いて検出される。そのような標識された抗体は、MABTECH (Stockholm, Sweden)から入手することができる。使用することができる他の検出可能な標識は、以下で検討される。

【0033】

本発明の方法は、IFN- 、IL-2またはIFN- とIL-2の両方を産生する病原抗原応答性T-細胞が個体中にそれぞれ存在するかどうかの決定を可能にするものである。抗原応答性T-細胞の各タイプの相対的な量は、また測定可能である。T-細胞の各タイプの有無は、個体における感染の状態および/または抗酸菌負荷を決定するのを可能にする。

40

【0034】

IFN- のみを分泌する細胞ならびにIFN- およびIL-2を分泌する細胞の存在は、高い抗原負荷の状態の間に起きる。低い抗原負荷の状態の間では、抗原特異的T-細胞は、IFN- のみの分泌を止めて、IFN- およびIL-2の両方を優先的に分泌し、そして新たにIL-2のみを分泌する。このように、IFN- のみを分泌する細胞は、抗原負荷と正に相関し、そしてIFN- /IL-2を分泌する細胞は、抗原負荷と負に相関する。抗原-応答性T-細胞の3つのタイプのプロファイルは、個体での病原

50

負荷を決定するのに用いることが可能である。

【0035】

個体が潜在的な抗酸菌感染を有し、病気の徴候を示していない場合、IFN- γ 、IL-2およびIL-2/IFN- γ 分泌細胞のプロファイルを評価および/またはモニタリングすることは、再発の危険性を予測するであろう。IFN- γ のみまたはIFN- γ /IL-2を分泌する細胞の存在は、典型的には、個体が活動性結核に進行する危険性を伴う潜伏感染を有することを示す。IFN- γ のみを分泌する細胞の数または割合は、進行または再発の危険性と正に相関する可能性があり、それはまた数種の宿主要因にも強く影響される(例えば、年齢、合併症、HIV共同感染、医原性免疫抑制および感染はどれくらい最近かなどを含むが、これらに限定されない)。逆に、IL-2のみを分泌する細胞の数または割合は、IFN- γ およびIL-2を分泌する細胞の存在の有無にかかわらず、進行または再発の危険性に逆に相関する可能性があり、そして、IL-2を分泌する細胞の比較的大きい数は、再発の非常に低い危険性を示す可能性がある。

10

【0036】

該方法は、個体での活動性感染または潜伏感染における抗病原体(望ましくは抗酸菌)治療の進行をモニタリングするのに用いることが可能である。IFN- γ のみを分泌する細胞の数(または相対量)の減少および/またはIL-2分泌細胞の数(または相対量)の増加は、治療が有効であることを示す。同様に、IFN- γ およびIL-2の両方を分泌する細胞の優勢の増加は治療が機能しているという徴候である。

【0037】

該方法は、既知の抗病原体薬あるいはワクチンの有効性を評価するために、あるいは潜在的な新しい抗病原体薬またはワクチンの有効性を試験するために使用されてもよい。病原体感染を有する個体では、IFN- γ のみ分泌する細胞の数(または相対量)の減少および/またはIL-2を分泌する細胞の数(または相対量)の増加は、治療が効果的であることを示す。同様に、IFN- γ およびIL-2の両方を分泌する細胞の優位の増加は、有効性についての陽性の徴候でもある。

20

【0038】

ワクチンを試験する際に、3つの抗原応答性細胞タイプのプロファイルは、ワクチンの有効性を決定するために感染後に調べることができる。典型的には、低い病原体負荷を伴うプロファイルは、ワクチンが有効であることを示し、高い病原体負荷を伴うプロファイルは、それほど有望ではないことを示す。

30

【0039】

このように、本発明の方法で試験された個体は、抗病原体薬またはワクチンを服用していた可能性がある。この実施形態では、該方法は、前記個体での前記感染の状態を前記感染の以前に決定された状態と比較し、それにより前記個体での前記抗病原体薬またはワクチンの効果をモニタリングすることをさらに含むことが可能である。

【0040】

あるいはまた、個体は被験用抗病原体薬またはワクチンを服用していた可能性がある。この実施形態では、該方法は前記感染の状態を前記個体での前記感染の以前に決定された状態と比較し、それにより前記被験薬またはワクチンの効果をモニタリングすることをさらに含んでよい。

40

【0041】

本発明はまた、本発明方法を実施するためのキットを提供し、それは病原体(好ましくは抗酸菌)抗原に应答してIFN- γ 、IL-2またはIFN- γ およびIL-2の両方を分泌する細胞を検出するための手段を含む。キットは、場合により、IFN- γ 、IL-2および/またはIFN- γ およびIL-2の両方を分泌する細胞のプロファイルを感染の状態に相関させるための取扱説明書を含んでもよい。例えば、取扱説明書は、IFN- γ 、IL-2および/またはIFN- γ とIL-2を分泌する細胞の検出を病原体負荷に相関させるためであってよい。

【0042】

50

典型的には、認識を検出する手段は、上記で検討した技術に基づいて検出を可能にするまたは支援する。このように、該手段は、認識後 T - 細胞による IFN - および IL - 2 の検出を可能にする場合がある。キットは、IFN - および IL - 2 の各々に対する特異的結合剤試薬、例えば抗体をさらに含むことができる。該試薬は、典型的には個体支持体に固定化される。このことは、該試薬と結合した後で、IFN - および / または IL - 2 が、それを分泌する T - 細胞の近くに残ることを意味する。したがって、IFN - / 試薬および IL - 2 / 試薬の複合体の「スポット」は支持体上に形成され、各スポットは、IFN - および / または IL - 2 を分泌している T - 細胞を表す。スポットを定量化して、典型的には対照と比較することにより、IFN - 、IL - 2 ならびに / または IFN - および IL - 2 の両方を分泌する細胞の相対的な数の測定を可能にする。

10

【0043】

キットは、また、IFN - / 試薬および IL - 2 / 試薬の複合体を検出するための手段を含んでもよい。検出し得る変化、例えば色の変化は、IFN - および IL - 2 を結合した後に、試薬そのものに生じることができる。あるいはまた、検出用に直接または間接的に標識された第 2 試薬は、スポットの測定を可能にするために IFN - / 試薬および IL - 2 / 試薬の複合体に結合させることが可能である。上記で議論したように、第 2 試薬は、IFN - または IL - 2 に特異的であるが、第 1 試薬とは IFN - または IL - 2 上の異なる部位に結合する。

【0044】

固定された支持体は、マイクロタイタープレートなどのウエルを有するプレートであってよい。したがって、各アッセイは、プレートで別々のウエルで実施することができる。

20

【0045】

キットは、検出工程で使用する T - 細胞用媒体、検出試薬または洗浄用緩衝液をさらに含んでよい。キットは、サンプルからの分離、例えばサンプルから PBMC または T - 細胞の分離に適した試薬をさらに含んでよい。キットは、サンプルの成分のいずれの分離も必要とすることなくサンプルで直接に T - 細胞の検出が可能であるように設計することができる。

【0046】

キットは、また、陽性対照または陰性対照などの対照を含むことができる。陽性対照は、検出系が試験できるようにする。したがって、陽性対照は、典型的には上記の方法のいずれにおいてもペプチドの認識がよく似ている。典型的には、インビトロで認識を測定するように設計されたキットでは、陽性対照は、IFN - および / または IL - 2 である。

30

【0047】

キットは、また、ヒトから T 細胞を含むサンプル、例えば血液サンプルを採取する手段を含むことが可能である。キットは、個体からのサンプルから単核細胞または T 細胞を分離する手段を含んでよい。

【0048】

以下の実施例は、本発明を説明する。

【実施例 1】

40

【0049】

活動性結核での、および抗結核治療中もしくは治療後の CD4 + T 細胞の IFN - および IL - 2 サイトカインプロファイル

【0050】

冷凍 PBMC を結核菌 - 特異的 ESA T - 6 または CFP - 10 ペプチドプール (10 個のアミノ酸でオーバーラップする 15 - 量体) を用いて 37 で 5 時間刺激した。次いで、分泌された IFN - および IL - 2 を、37、45 分間分泌細胞の表面で捕捉し、次いで、IFN - および IL - 2 - 陽性細胞の濃縮を、IFN - (APC) および IL - 2 (PE) 細胞濃縮およびメーカー (Miltenyi Biotec Ltd) による検出キットを用いて行った。PBMC を、抗 - CD4 抗体、抗 - IFN - 抗体、抗 - IL - 2 抗体、お

50

よび PerCP - コンジュゲート抗 - CD14 抗体、PerCP - コンジュゲート抗 - CD19 抗体で染色して単球およびB細胞をそれぞれ除去し、Via-Probeで染色して死細胞を除去した。プロットを、CD4 + CD14 - CD19 - ViaProbe - 細胞に関してゲートをかかけた。

【0051】

結果を図1に示す。ESAT-6およびCFP-10 - 特異的IFN- γ およびIFN- γ / IL-2 - 分泌CD4 + T細胞は、活動性結核の個体で優勢であり、そこでは細菌負荷は高い(図1AおよびB)。対照的に、IFN- γ / IL-2 - 分泌T細胞は、インピボで生存可能な細菌を根絶した治療中および治療後で優位を占め、IFN- γ のみを分泌するCD4 + T細胞の損失およびIL-2を分泌するCD4 + T細胞(図1CおよびD)の出現をもたらしている。このデータは、活動性結核の4症例、ならびに3ヵ月およびその後の治療での5人の患者からの9つの経過観察サンプルで再現的に観察された。

10

【0052】

同じ結果を図2にも示し、治療開始前の活動性結核患者からのサンプルと治療開始後のサンプルとの間のESAT-6およびCFP-10 - 特異的IFN- γ 、IFN- γ / IL-2およびIL-2 - 分泌CD4 + T細胞の相対的割合および頻度を比較した。ESAT-6およびCFP-10 - 特異的IFN- γ のみを分泌するCD4 + T細胞の相対的な割合および同様に絶対頻度は、治療中または治療後の経過観察と比較して未治療の活動性結核においてはより高かったが、一方、ESAT-6およびCFP-10 - 特異的IL-2のみを分泌するCD4 + T細胞の相対的割合は、未治療の活動性結核に比較して経過観察期間中、より高かった。

20

【実施例2】

【0053】

自己治療結核におけるCD4 + T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイル

【0054】

PBMCをESAT-6およびCFP-10で刺激して、実施例1に記載したようにIFN- γ およびIL-2 - 分泌細胞に関して濃縮した。IFN- γ 、IFN- γ / IL-2およびIL-2 - 分泌CD4 + T細胞は、生細菌が持続している自己治療参加者中で観察された。自己治療参加者は、病気再発の危険性のある1群である。

30

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1A】図1は、活動性結核における、ならびに抗結核治療の間およびその後のCD4 + T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイルを表す。示される%は、非特異性サイトカイン産生のバックグラウンドレベルを差し引いた、濃縮画分中でIFN- γ およびIL-2を産生するCD4 + 細胞の相対的割合を示す。ESAT-6およびCFP-10 - 特異的IFN- γ およびIFN- γ / IL-2 - 分泌CD4 + T細胞は、活動性結核においてともに優勢であり、そこでは細菌負荷は高く(A、B)、一方IFN- γ / IL-2 - 分泌T細胞は、インピボで生存可能な細菌を根絶した治療の間および後で優位を占め、IFN- γ のみを分泌するCD4 + T細胞の損失とIL-2を分泌するCD4 + T細胞(C、D)の出現とをもたらしている。このデータは、活動性結核の4症例、ならびに3ヵ月およびその後の治療での5人の患者からの9つの経過観察サンプルで再現的に観察された。

40

【図1B】図1は、活動性結核における、ならびに抗結核治療の間およびその後のCD4 + T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイルを表す。

【図1C】図1は、活動性結核における、ならびに抗結核治療の間およびその後のCD4 + T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイルを表す。

【図1D】図1は、活動性結核における、ならびに抗結核治療の間およびその後のCD4 + T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイルを表す。

【図2A-1】図2は、活動性結核におけるESAT-6およびCFP-10 - 特異的C

50

D4⁺T細胞IFN- γ （白色バー/記号）、IFN- γ /IL-2（灰色バー/記号）およびIL-2（黒色バー/記号）応答の、経過観察時点（治療中および治療後）と比較した割合および頻度を表す。濃縮画分（A）でのESAT-6およびCFP-10-特異的CD4⁺T細胞分泌IFN- γ および/またはIL-2の割合ならびにIFN- γ およびIL-2分泌細胞（B）の磁気濃縮後に測定されたこれらの細胞の頻度が示される。水平線は、中央値の陽性応答を示す。P値は活動性TBと経過観察との統計的差異があるかどうかを示す。

【図2A-2】図2は、活動性結核におけるESAT-6およびCFP-10-特異的CD4⁺T細胞IFN- γ （白色バー/記号）、IFN- γ /IL-2（灰色バー/記号）およびIL-2（黒色バー/記号）応答の、経過観察時点（治療中および治療後）と比較した割合および頻度を表す。

10

【図2A-3】図2は、活動性結核におけるESAT-6およびCFP-10-特異的CD4⁺T細胞IFN- γ （白色バー/記号）、IFN- γ /IL-2（灰色バー/記号）およびIL-2（黒色バー/記号）応答の、経過観察時点（治療中および治療後）と比較した割合および頻度を表す。

【図2B-1】図2は、活動性結核におけるESAT-6およびCFP-10-特異的CD4⁺T細胞IFN- γ （白色バー/記号）、IFN- γ /IL-2（灰色バー/記号）およびIL-2（黒色バー/記号）応答の、経過観察時点（治療中および治療後）と比較した割合および頻度を表す。

【図2B-2】図2は、活動性結核におけるESAT-6およびCFP-10-特異的CD4⁺T細胞IFN- γ （白色バー/記号）、IFN- γ /IL-2（灰色バー/記号）およびIL-2（黒色バー/記号）応答の、経過観察時点（治療中および治療後）と比較した割合および頻度を表す。

20

【図2B-3】図2は、活動性結核におけるESAT-6およびCFP-10-特異的CD4⁺T細胞IFN- γ （白色バー/記号）、IFN- γ /IL-2（灰色バー/記号）およびIL-2（黒色バー/記号）応答の、経過観察時点（治療中および治療後）と比較した割合および頻度を表す。

【図3A】図3は、自己治療結核におけるCD4⁺T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイルを示す。PBMCはESAT-6およびCFP-10で刺激されて、図1に関してはIFN- γ およびIL-2分泌細胞のために濃縮された。IFN- γ 、IFN- γ /IL-2およびIL-2分泌CD4⁺T細胞は、生細菌が持続する自己治療の参加者にて観察された。

30

【図3B】図3は、自己治療結核におけるCD4⁺T細胞のIFN- γ およびIL-2サイトカインプロファイルを示す。

【図4】結核感染症の異なる結果における観察されたサイトカインプロファイルを要約する。

【図5】本発明の可能性のある適用を表す。

【配列表フリーテキスト】

【0056】

配列番号：1は、結核菌抗原ESAT-6のアミノ酸配列である。

配列番号：2は、結核菌抗原CFP10のアミノ酸配列である。

40

【図 1 A】

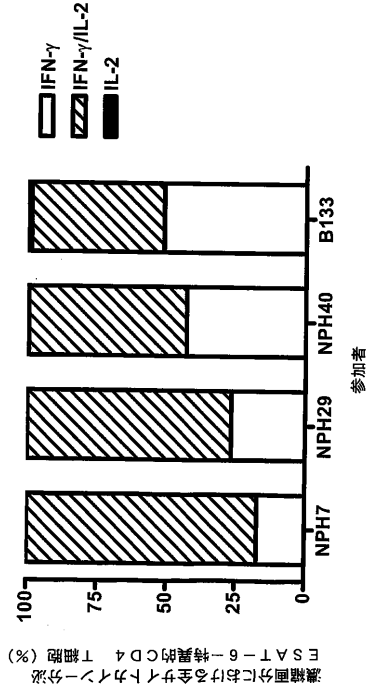


Figure 1A

【図 1 B】

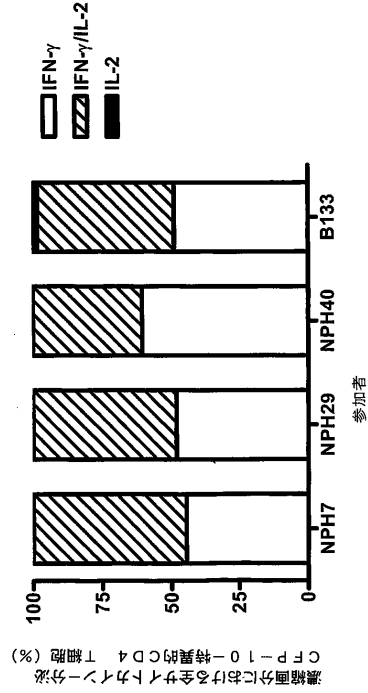


Figure 1B

【図 1 C】

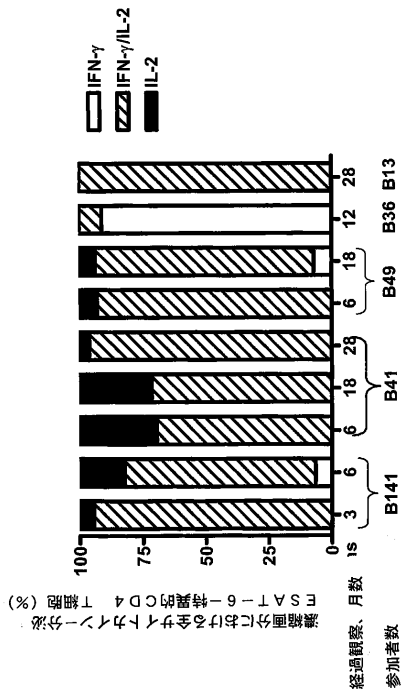


Figure 1C

【図 1 D】

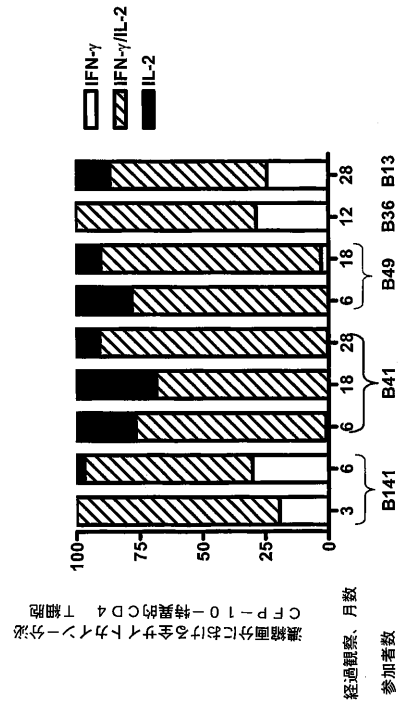


Figure 1D

【 図 2 A - 1 】

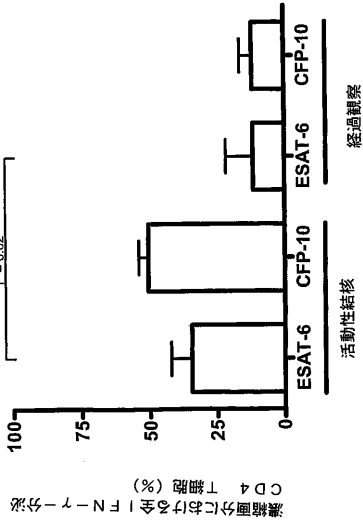


Figure 2A(i)

【 図 2 A - 2 】

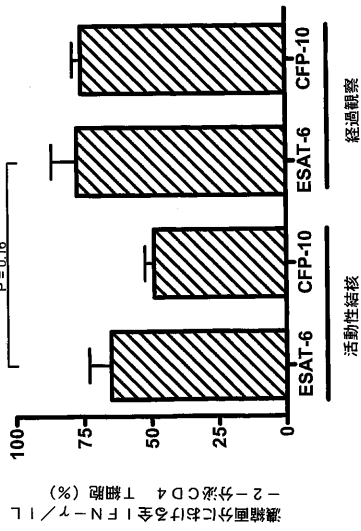


Figure 2A(ii)

【 図 2 A - 3 】

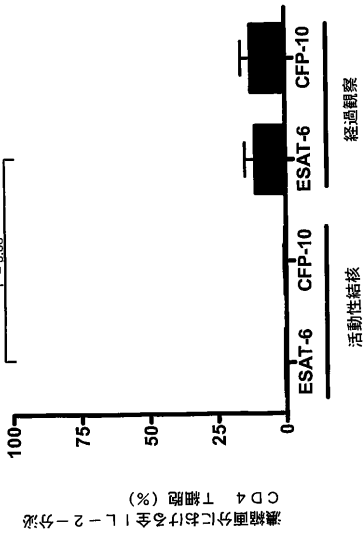


Figure 2A(iii)

【 図 2 B - 1 】

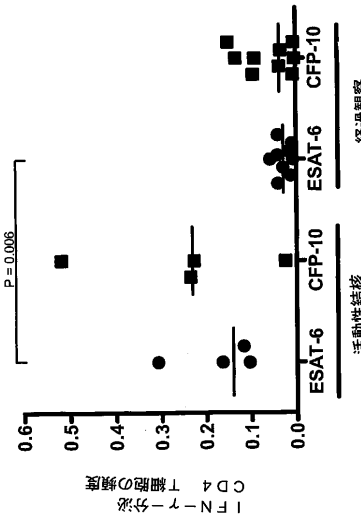


Figure 2B(i)

【 図 2 B - 2 】

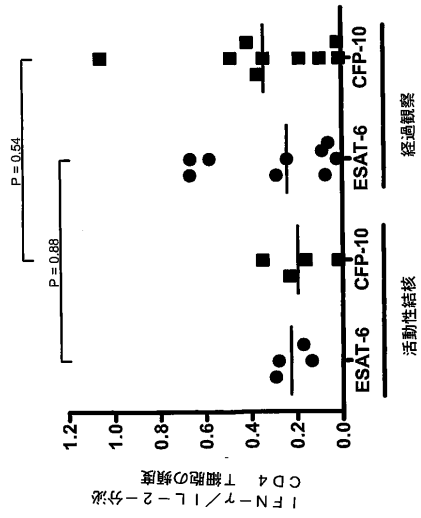


Figure 2B(ii)

【 図 2 B - 3 】

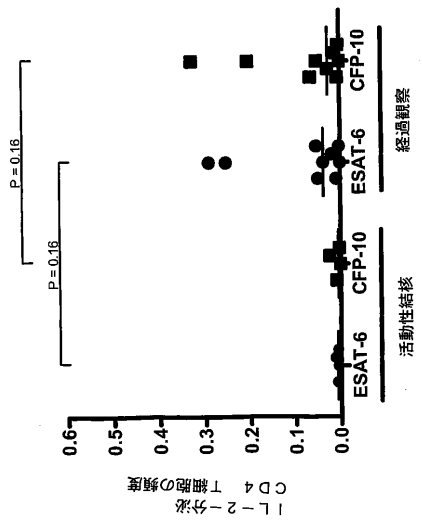


Figure 2B(iii)

【 図 3 A 】

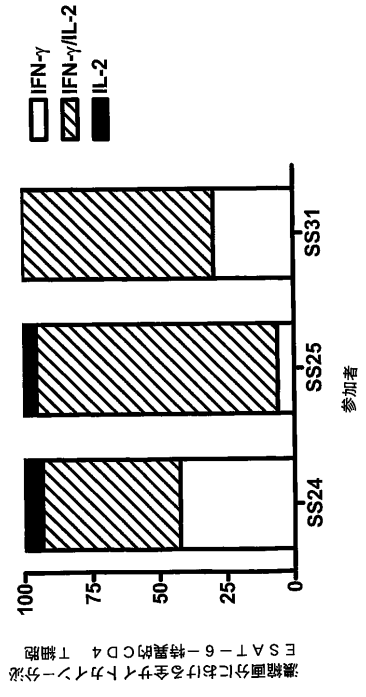


Figure 3A

【 図 3 B 】

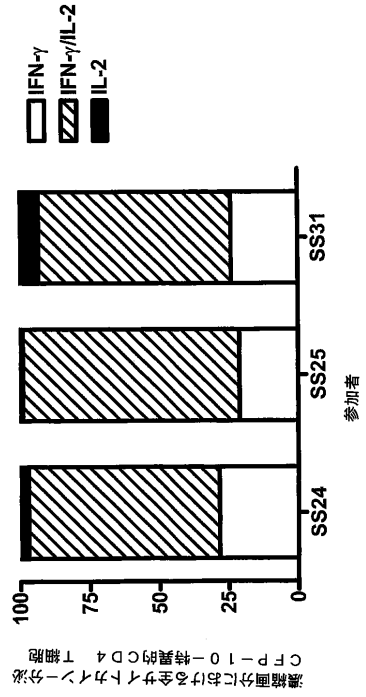
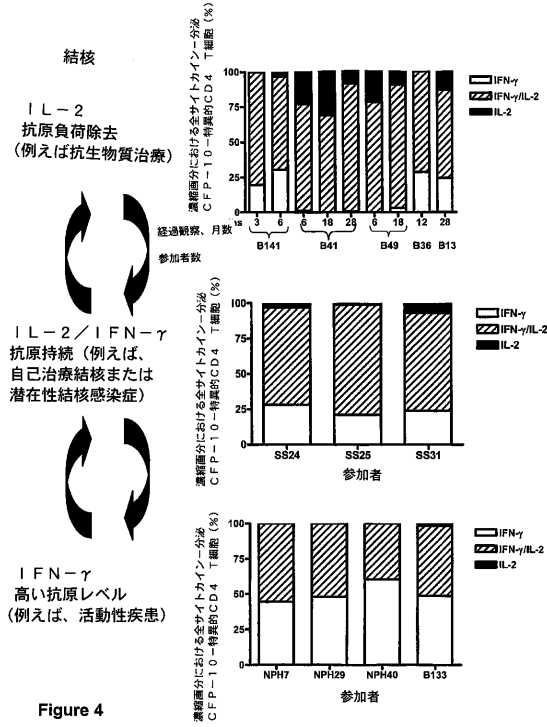
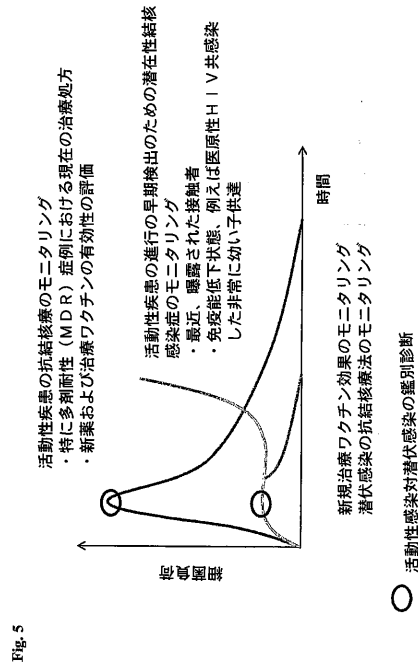


Figure 3B

【 図 4 】



【 図 5 】



【 配 列 表 】

2009529865000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/000934

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/569 | | |
|---|---|---|
| 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 | EMU BRINDA ET AL: "Phenotypic, functional, and kinetic parameters associated with apparent T-cell control of human immunodeficiency virus replication in individuals with and without antiretroviral treatment." JOURNAL OF VIROLOGY NOV 2005, vol. 79, no. 22, November 2005 (2005-11), pages 14169-14178, XP002448592 ISSN: 0022-538X abstract; figure 2 | 1-4,7, 10,12, 14,15, 17,18, 20,26 |
| <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 *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *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 | | *T* 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 *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 *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. *Z* document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 29 August 2007 | | Date of mailing of the international search report 11/09/2007 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Rosin, Oliver |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/000934

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|--|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | HARARI ALEXANDRE ET AL: "Functional heterogeneity of memory CD4 T cell responses in different conditions of antigen exposure and persistence." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 15 JAN 2005, vol. 174, no. 2, 15 January 2005 (2005-01-15), pages 1037-1045, XP002448593 ISSN: 0022-1767 abstract; figures 1-6 | 1-5,7, 10,12, 14-18, 20,26-28 |
| X | SEMMO NASSER ET AL: "Preferential loss of IL-2-secreting CD4+ T helper cells in chronic HCV infection." HEPATOLOGY (BALTIMORE, MD.) MAY 2005, vol. 41, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 1019-1028, XP002448594 ISSN: 0270-9139 abstract; figures 1-5 | 1,7,10, 12-20,26 |
| X | BOURGARIT ANNE ET AL: "Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients." AIDS (LONDON, ENGLAND) 9 JAN 2006, vol. 20, no. 2, 9 January 2006 (2006-01-09), pages F1-F7, XP002448595 ISSN: 0269-9370 abstract; figure 1 | 1-23, 25-28 |
| A | DELGADO JULIO C ET AL: "Antigen-specific and persistent tuberculin anergy in a cohort of pulmonary tuberculosis patients from rural Cambodia." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 28 MAY 2002, vol. 99, no. 11, 28 May 2002 (2002-05-28), pages 7576-7581, XP002448596 ISSN: 0027-8424 abstract; figure 3 | 1,26 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/000934

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>TSUKAGUCHI K ET AL: "CD4+ alpha beta T cell and gamma delta T cell responses to Mycobacterium tuberculosis. Similarities and differences in Ag recognition, cytotoxic effector function, and cytokine production." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 15 FEB 1995, vol. 154, no. 4, 15 February 1995 (1995-02-15), pages 1786-1796, XP002448597 ISSN: 0022-1767 abstract</p> | 1 |
| A | <p>GUYOT-REVOL VALERIE ET AL: "Regulatory T cells are expanded in blood and disease sites in patients with tuberculosis." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 1 APR 2006, vol. 173, no. 7, 9 December 2005 (2005-12-09), pages 803-810, XP002448598 ISSN: 1073-449X abstract</p> | 1 |
| T | <p>MILLINGTON KERRY A ET AL: "Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 15 APR 2007, vol. 178, no. 8, 15 April 2007 (2007-04-15), pages 5217-5226, XP002448599 ISSN: 0022-1767 the whole document</p> | 1-28 |
| A | <p>EWER K ET AL: "Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 361, no. 9364, 5 April 2003 (2003-04-05), pages 1168-1173, XP004784282 ISSN: 0140-6736 abstract</p> | 1 |

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, MT, 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, 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 ラルバーニ、アジット

イギリス国、オーエックス2・7イーエス、オックスフォード、ロンステール・ロード、39番

(72)発明者 ミリングトン、ケリー

イギリス国、エヌ8・9アールユー、ロンドン、クラウチ・エンド、ネルソン・ロード、46番

ー

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ06 QQ08 QQ10 QQ20 QQ79 QR48 QR68
 QR69 QR75 QR77 QR79 QS24 QS28 QS36 QX01
 4H045 AA30 BA10 CA11 DA86 EA50 FA71

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 临床的相关 | | |
| 公开(公告)号 | JP2009529865A | 公开(公告)日 | 2009-08-27 |
| 申请号 | JP2008558905 | 申请日 | 2007-03-16 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 拉尔游标JIT LALVANI AJIT 铣削吨凯利 MILLINGTON KERRY | | |
| 申请(专利权)人(译) | Rarubani, 阿吉特 米林, 凯利 | | |
| [标]发明人 | ラルバーニアジット ミリングトンケリー | | |
| 发明人 | ラルバーニ、アジット ミリングトン、ケリー | | |
| IPC分类号 | C12Q1/04 C12Q1/70 G01N33/53 C07K14/35 | | |
| CPC分类号 | G01N33/56905 G01N33/56911 G01N33/5695 G01N33/56983 G01N2333/35 G01N2333/55 G01N2333/57 G01N2800/52 | | |
| FI分类号 | C12Q1/04.ZNA C12Q1/70 G01N33/53.P C07K14/35 | | |
| F-TERM分类号 | 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ06 4B063/QQ08 4B063/QQ10 4B063/QQ20 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR68 4B063/QR69 4B063/QR75 4B063/QR77 4B063/QR79 4B063/QS24 4B063/QS28 4B063/QS36 4B063/QX01 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA11 4H045/DA86 4H045/EA50 4H045/FA71 | | |
| 代理人(译) | 冈本正治 | | |
| 优先权 | 2006005474 2006-03-17 GB | | |
| 其他公开文献 | JP5258584B2 | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

(A) 仅分泌IFN-γ的T细胞, (b) 仅分泌IL-2的T细胞, 或(c) IFN-γ和IL-2均响应细胞内病原体抗原并且任选地确定该细胞因子谱的任何变化, 其中该方法包括评估个体中的细胞内病原体感染和/或监测细胞内病原体感染。

