

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】令和3年10月21日(2021.10.21)

【公表番号】特表2020-533595(P2020-533595A)

【公表日】令和2年11月19日(2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2020-047

【出願番号】特願2020-515010(P2020-515010)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 K 31/549 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

A 6 1 K 31/4168 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/48 Z

C 1 2 N 15/115 Z

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 K 31/4422

A 6 1 K 31/549

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 31/4168

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/138

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月10日(2021.9.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

子癇前症の存在または非存在を決定するための方法であって、
前記方法は、

妊娠しているヒトの女性からの生体試料を第1の複数のプローブに接触させることであって、前記第1の複数のプローブが、4つ以上のタンパク質に対する特異的親和性を有するプローブを含み、そして前記4つ以上のタンパク質が、

(a) 胎盤成長因子 (P l G F) ;

(b) 可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ 1 (s F l t 1)、エンドグリン、パッパリシン 2 (P A P P - A 2)、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の血管新生関連のタンパク質；

(c) (1) 腎臓傷害分子-1 (K I M 1)、(2) プログラム細胞死 1 リガンド 1 (C D 2 7 4)、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の腎臓損傷関連のタンパク質；および

(d) C 型レクチンドメインファミリー 4 メンバ A (C L E C 4 A)、線維芽細胞成長因子 2 1 (F G F 2 1)、トレフォイル因子 2 (T F F 2)、および肝細胞成長因子 (H G F) からなる群から選択される1つ以上のタンパク質、
を含む、接触させることと、

前記第1の複数の異なるプローブの対応するタンパク質への結合に基づいて、前記4つ以上のタンパク質の存在および／または分量を検出することと、および

前記4つ以上のタンパク質の存在および／または分量に基づいて子癇前症の存在または非存在を決定することと、
を含む、方法。

【請求項 2】

前記4つ以上のタンパク質が、P l G F、s F l t 1、K I M 1、および F G F 2 1 を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記生体試料が、妊娠 20 週後に前記妊娠しているヒトの女性から回収されている、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記生体試料が、妊娠 28 週後に前記妊娠している女性から得られている、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記生体試料が、妊娠 34 週後に前記妊娠している女性から得られている、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記生体試料が、尿、血液、羊水、エキソソーム、血漿、または血清試料である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記生体試料が、前記妊娠しているヒトの女性の血液からのものである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

20 個以下のタンパク質の量または濃度が決定される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

i) 前記複数の異なるプローブのうちの1つ以上が、抗体またはその断片、アプタマ、タンパク質またはペプチドである；または

i i) 前記複数の異なるプローブのそれぞれが、抗体またはその断片、アプタマ、タンパク質またはペプチドである、
請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

i) 前記複数のプローブが、単一の反応容器において前記生体試料またはその画分に接

触する；または

i i) 前記複数のプローブが、前記4つ以上のタンパク質の各タンパク質に対する個別の反応容器において、前記生体試料またはその画分に接触する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記生体試料を第2の複数のプローブに接触させることであって、前記第2の複数のプローブが4つ以上のタンパク質に対する特異的親和性を有するプローブを含み、前記第2の複数のプローブが、第1の複数のプローブのそれぞれが結合するエピトープとは異なるエピトープでその対応するタンパク質に結合する、接触させることをさらに含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記試料における少なくとも四対の前記第1および第2の複数のプローブの同じタンパク質分子への同時の結合に対応するシグナル強度が、発光酸素チャネリング免疫測定法（L O C I）、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（T R - F R E T）法、増幅発光近接均一性アッセイ、酵素結合免疫吸着測定法、電気化学アッセイ、電気化学発光アッセイ、近接延伸法（p r o x i m i t y e x t e n s i o n a s s a y）、または側方流動アッセイによって検出されることを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

分類子アルゴリズムを前記4つ以上のタンパク質に結合した抗体に対応するシグナル強度に適用することであって、前記分類子アルゴリズムが、指数を計算する、適用することと、および

前記指数を基準値と比較して、前記子癇前症の不要な治療を回避するかどうかを決定することと、

をさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記決定に基づいて妊娠しているヒトの女性の治療に関して臨床または治療決定を行うことをさらに含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記方法が、子癇前症の非存在を決定し、および臨床決定が、前記子癇前症の不要な治療を回避することである、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

試料を、子癇前症または非子癇前症対象からの試料として分類する方法であって、前記方法は、試料を分類するための訓練されたアルゴリズムを実行するように構成される動作システムを含むデジタル処理デバイス上で実行され、前記方法は、

妊娠しているヒトの女性からの試料に由来する発現レベルデータを受信することと、および

前記アルゴリズムを実行して、前記試料を、子癇前症または非子癇前症対象からの試料として分類すること、

を含み、

前記データが、

i) 妊娠しているヒトの女性からの生体試料を第1の複数のプローブに接触させることであって、前記第1の複数のプローブが、4つ以上のタンパク質に対する特異的親和性を有するプローブを含み、そして前記4つ以上のタンパク質が、

(a) 胎盤成長因子（P l G F）；

(b) 可溶性f m s様チロシinkinナーゼ1（s F l t 1）、エンドグリン、パップリシン2（P A P P - A 2）、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の血管新生関連のタンパク質；

(c) (1) 腎臓傷害分子-1（K I M 1）、(2) プログラム細胞死1リガンド1（C D 2 7 4）、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の腎臓損傷関連のタンパク質；および

(d) C型レクチンドメインファミリー4メンバA (CLEC4A)、線維芽細胞成長因子21 (FGF21)、トレフォイル因子2 (TFF2)、および肝細胞成長因子 (HGF) からなる群から選択される1つ以上のタンパク質、
を含む、接触させることと、および

i i) 前記第1の複数の異なるプローブの対応するタンパク質への結合に基づいて、4つ以上のタンパク質の分量を検出することと

を含む方法によって得られる、
方法。

【請求項17】

妊娠している対象が、子癇前症を有するか、または特定の期間内に子癇前症を発症する可能性を評価するコンピュータ実行方法であって、
前記方法が、

コンピュータで、妊娠している対象から血漿または血清試料に由来する発現レベルデータを受信することと、

コンピュータによって、分類子アルゴリズムを、分類ルールまたはクラス確率方程式を使用して妊娠している対象に由来する発現レベルデータに適用することと、および

コンピュータによって、分類ルールまたはクラス確率方程式を使用して、試料についての分類を出力することであって、分類が、80パーセントを超える陰性的中率を有する子癇前症を有する可能性を有するものとして試料を分類し、妊娠している対象が、高血圧またはタンパク尿を有する、出力することと、
を含み、

前記データが、

i) 妊娠しているヒトの女性からの生体試料を第1の複数のプローブに接触させることであって、前記第1の複数のプローブが、4つ以上のタンパク質に対する特異的親和性を有するプローブを含み、そして前記4つ以上のタンパク質が、

(a) 胎盤成長因子 (PLGF) ;

(b) 可溶性 fms 様チロシンキナーゼ1 (sFlt1)、エンドグリン、パップリシン2 (PAPP-A2)、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の血管新生関連のタンパク質 ;

(c) (1) 腎臓傷害分子-1 (KIM1)、(2) プログラム細胞死1リガンド1 (CD274)、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の腎臓損傷関連のタンパク質 ; および

(d) C型レクチンドメインファミリー4メンバA (CLEC4A)、線維芽細胞成長因子21 (FGF21)、トレフォイル因子2 (TFF2)、および肝細胞成長因子 (HGF) からなる群から選択される1つ以上のタンパク質、
を含む、接触させることと、および

i i) 前記第1の複数の異なるプローブの対応するタンパク質への結合に基づいて、4つ以上のタンパク質の分量を検出することと

を含む方法によって得られる、
方法。

【請求項18】

子癇前症の存在または非存在を決定するためのキットであって、

前記キットは、第1の複数のプローブを含み、前記第1の複数のプローブが、4つ以上のタンパク質に対する特異的親和性を有するプローブを含み、そして前記4つ以上のタンパク質が、

(a) 胎盤成長因子 (PLGF) ;

(b) 可溶性 fms 様チロシンキナーゼ1 (sFlt1)、エンドグリン、パップリシン2 (PAPP-A2)、およびデコリンからなる群から選択される1つ以上の血管新生関連のタンパク質 ;

(c) (1) 腎臓傷害分子-1 (KIM1)、(2) プログラム細胞死1リガンド1 (

C D 2 7 4) 、 お よ び デ コ リ ン か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る 1 つ 以 上 の 腎 臓 損 傷 関 連 の タ ン
パ ク 質 ; お よ び

(d) C 型 レ ク チ ン ド メ イ ン ファ ミ リ ー 4 メ ン バ A (C L E C 4 A) 、 線 維 芽 細 胞 成 長
因 子 2 1 (F G F 2 1) 、 ト レ フ ォ イ ル 因 子 2 (T F F 2) 、 お よ び 肝 細 胞 成 長 因 子 (H
G F) か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る 1 つ 以 上 の タ ン パ ク 質 、
を 含 む 、
キ ャ ッ ッ ト 。