

(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2011-522224

(P2011-522224A)

(43) 公表日 平成23年7月28日 (2011.7.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	2 G 0 8 8
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	G O 1 N 33/53 Y	4 C 0 8 4
G O 1 T 1/161 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 O	4 C 0 8 5
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	G O 1 T 1/161 A	4 C 0 8 7
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 A	4 C 0 9 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-506354 (P2011-506354)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月10日 (2009.4.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年12月8日 (2010.12.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/040156
 (87) 国際公開番号 W02009/131852
 (87) 国際公開日 平成21年10月29日 (2009.10.29)
 (31) 優先権主張番号 61/124, 941
 (32) 優先日 平成20年4月21日 (2008.4.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウエイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ジョウ、ユインーピン
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウエイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膵β細胞質量生物マーカー

(57) 【要約】

被験者の血清中の C F C 1 のレベルを測定することを含む、膵β細胞質量に関する生物マーカーを記載する。該生物マーカーは、膵島細胞移植を含む I 型または I I 型糖尿病のような代謝障害の治療の効力をモニターするのに特に有用な膵β細胞質量を測定するための非侵襲的手段を提供する。

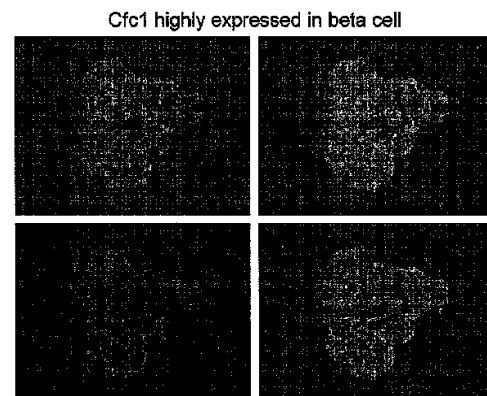


FIG.3

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

C F C 1 タンパク質に結合する抗体を使用して被験者における膵ベータ細胞質量を測定するためのイムノアッセイ方法であって、該方法が、

(a) 被験者から生物学的サンプルを得、

(b) 該生物学的サンプルを、C F C 1 タンパク質に特異的な抗体と、該抗体への該 C F C 1 タンパク質の結合を可能にする条件下で接触させ、

(c) 該生物学的サンプル中の C F C 1 タンパク質の存在を検出する工程を含み、ここで、該サンプル中で検出された該 C F C 1 タンパク質の量が該被験者における膵ベータ細胞質量の測定をもたらす、イムノアッセイ方法。

10

【請求項 2】

生物学的サンプルが全血、血清または血漿である、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

抗体が固相支持体に結合している、請求項 1 の方法。

【請求項 4】

(d) サンプル中の C F C 1 の量を C F C 1 タンパク質の対照値と比較する工程を更に含む、請求項 1 の方法。

【請求項 5】

生物学的サンプルを或る期間にわたって被験者から得、各サンプルを抗体と接触させて C F C 1 タンパク質を検出する、請求項 1 の方法。

20

【請求項 6】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 の方法。

【請求項 7】

被験者における代謝疾患の治療計画の効力をモニターするための方法であって、該方法が、

(a) 該治療計画の前に被験者から第 1 生物学的サンプルを得、ついで該治療計画の開始後、被験者から経時的に 1 以上の後続生物学的サンプルを得、

(b) 該生物学的サンプルのそれぞれを、C F C 1 タンパク質に特異的な抗体と接触させ、

(c) 該生物学的サンプル中の該 C F C 1 タンパク質のその存在または欠如を検出することを含み、ここで、経時的な該生物学的サンプル中の C F C 1 タンパク質の量の増加および/または検出が、該治療計画が有効であることを示す、方法。

30

【請求項 8】

治療計画が、D P P 4 インヒビター、G L P - 1 受容体アゴニスト、インスリン増感物質、肝グルコース産生インヒビター、グルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、およびそれらの組合せよりなる群から選ばれる剤を被験者に投与することを含む、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

治療計画が被験者への膵島細胞の移植を含み、経時的な検出可能なレベルの C F C 1 タンパク質の増加または維持が、該移植が有効であることを示す、請求項 7 の治療計画。

40

【請求項 10】

該抗体がモノクローナル抗体である、請求項 7 の方法。

【請求項 11】

被験者においてベータ細胞質量を測定するための方法であって、

(a) 検出可能な物質に結合 (コンジュゲート) した、C F C 1 タンパク質を検出するための特異的な抗体を被験者に投与し、

(b) 該抗体コンジュゲートが膵臓のベータ細胞に結合したかどうかを検出するための検出手段で被験者をモニターすることを含む、方法。

【請求項 12】

50

検出可能な物質が短寿命放射性同位体である、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

検出手段が陽電子放射断層撮影法 (PET) または磁気共鳴画像法 (MRI) である、請求項 11 の方法。

【請求項 14】

抗体がヒト化モノクローナル抗体である、請求項 11 の方法。

【請求項 15】

ヒト化モノクローナル抗体が、軽減または欠如した炎症活性およびエフェクター機能を有する、請求項 11 の方法。

【請求項 16】

被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定するための方法であって、
 (a) 検出可能な物質に結合した CFC1 特異的抗体の有効量を被験者に投与し、
 (b) 被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも 1 つのコンピュータ化イメージを得、および
 (c) 該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定すること
 を含む、方法。

10

【請求項 17】

検出可能な物質が短寿命放射性同位体である、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

検出手段が陽電子放射断層撮影法 (PET) または磁気共鳴画像法 (MRI) である、請求項 16 の方法。

20

【請求項 19】

抗体がヒト化モノクローナル抗体である、請求項 16 の方法。

【請求項 20】

ヒト化モノクローナル抗体が、軽減または欠如した炎症活性およびエフェクター機能を有する、請求項 16 の方法。

【請求項 21】

膵ベータ細胞質量を測定するための、CFC1 タンパク質に特異的な抗体の使用。

【請求項 22】

膵ベータ細胞質量を測定するための試薬の製造における、CFC1 タンパク質の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(1) 発明の分野

本発明は、被験者の血清中の CFC1 のレベルを測定することを含む、膵ベータ細胞質量に関する生物マーカーに関する。該生物マーカーおよび方法は、I 型または II 型糖尿病のような代謝障害の治療の効力をモニターするのに特に有用な膵ベータ細胞質量を測定するための非侵襲的手段を提供する。

40

【背景技術】

【0002】

(2) 関連技術の記述

膵ベータ細胞質量 (BCM) の減少は、I 型および II 型の両方の糖尿病の病理発生において決定的に重要な役割を果たしている。II 型糖尿病患者は、しばしば、非糖尿病個体と比較して BCM における 50% 以上の減少を示すことを、剖検データは示している (Butler ら, Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type II diabetes, Diabetes, 52(1):102-110 (2003))。BCM の連続的な進行的減少は血糖制御の悪化をもたらし、幾つかのクラスの経口血

50

糖低下剤の最終的な無効をもたらすと仮定される。したがって、ベータ細胞質量を測定するための非侵襲的方法が必要であると当技術分野で認識されている。

【0003】

Souzaら, J. Clin. Invest. 116: 1506 - 1513 (2006) は、糖尿病ラットにおける膵放射能標識 VMA T2 受容体の陽電子放射断層撮影 (PET) に基づく定量が、ベータ細胞質量を測定するための非侵襲的方法であることを示す陽電子放射断層撮影 (PET) を開示した。HarrisらのWO2007005283は、小胞モノアミン輸送体2型 (VMA T2) 特異的放射能リガンドの有効量を被験者に投与し、被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも1つのコンピュータ化イメージを得、該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓内のベータ細胞質量を決定することによる、被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を測定するための非侵襲的方法を開示した。しかし、ベータ細胞質量変化を測定するための信頼しうる方法が依然として欠如している。インスリンもしくはC-ペプチドの測定または他の血液生化学試験は、信頼しうる状態でBCM変化を測定しない。膵ベータ細胞質量を測定するための非侵襲的手段が依然として必要とされている。BCMのそのような非侵襲的評価は、糖尿病の自然史をより良く理解するための重要な手段となるであろう。さらに、それは糖尿病の早期診断および効力のモニターおよび新規治療的介入 (膵島細胞移植を含む) の持続を促進するであろう。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0004】

【特許文献1】国際公開第2007005283号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Butlerら, Diabetes, 52(1): 102 - 110 (2003)

【非特許文献2】Souzaら, J. Clin. Invest. 116: 1506 - 1513 (2006)

【発明の概要】

【0006】

30

(発明の概括)

CF C1が霊長類膵島細胞において高度かつ選択的に発現されること、およびCF C1のタンパク質発現が膵臓内のインスリン産生ベータ細胞と共に共局在化していることが最近観察された。また、CF C1タンパク質は培養ヒト島からグルコース非依存的に放出されることが見出された。したがって、CF C1タンパク質は膵島ベータ細胞質量の測定のための新規生物マーカーである。

【0007】

したがって、本発明は、被験者、特に、II型糖尿病またはI型糖尿病 (島移植後のもの) を有する被験者の血漿、血清または全血中のCF C1タンパク質の量を検出し測定することを含む、膵島ベータ細胞質量をモニターするための生物マーカーを提供する。本発明は、哺乳類被験者から得た血漿、血清または全血中のCF C1タンパク質の循環レベルを測定する工程を含む、膵島ベータ細胞質量を測定するための非侵襲的方法を提供する。したがって、CF C1タンパク質と、CF C1タンパク質に特異的である抗体とを含む、糖尿病被験者における使用のための診断手段を提供する。CF C1タンパク質のそのようなモニターは、例えば2型糖尿病における及び島移植後の1型糖尿病における、BCM測定のための診断手段としての可能性を有する。

40

【0008】

さらに、物質を投与し、血漿または血清中のCF C1タンパク質の循環レベルを測定する工程を含む、ベータ細胞質量に対する物質の効果をモニターするための方法を提供する。そのような物質は、DPP4インヒビター、GLP-1受容体アゴニスト、インスリン

50

増感物質、肝グルコース産生インヒビター、およびグルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニストよりなる群から選ばれうる。これは、糖尿病の治療計画の効力または島移植法に関する予後をモニターするのに特に有用である。

【0009】

被験者の膵島ベータ細胞におけるCFC1タンパク質レベルのモニターは、血漿、血清または全血中のCFC1の循環レベルを測定することに加えて、イメージング手段、例えば陽電子放射断層撮影(PET)または磁気共鳴撮像(MRI)によっても達成されうる。これらのイメージング法は、CFC1タンパク質に特異的に結合し検出手段(限定的なものではないがナノ粒子を含む)に結合されている小分子または高アフィニティ特異的抗体を使用して行われうる。該抗体は、好ましくは、被験者の種に適した抗体である。例えば、ヒト被験者における使用では、該抗体は、好ましくは、ヒト化抗体である。また、該抗体は、Fcγ受容体結合が軽減または阻止されるよう、および炎症活性が軽減または阻止されるよう修飾されることが好ましい。該抗体は膵島ベータ細胞へ遊走し、該ベータ細胞の表面上のCFC1タンパク質に結合する。該イメージング手段は、該ベータ細胞質量が増加している又は減少していることに関して、被験者のベータ細胞の健康状態の画像を提供する。ベータ細胞質量の増加または減少をモニターしうることは、膵島細胞移植の成功をモニターするのに、および被験者のベータ細胞質量の健康状態に対する種々の抗糖尿病剤の効果をモニターするのに特に有用である。したがって、移植療法を含む抗糖尿病治療計画が効力に関してモニターされうる。

10

【0010】

したがって、本発明は、CFC1タンパク質に結合する抗体を使用して被験者における膵ベータ細胞質量を測定するためのイムノアッセイ方法を提供し、該方法は、(a)被験者から生物学的サンプルを得、(b)該生物学的サンプルを、CFC1タンパク質に特異的な抗体と、該抗体への該CFC1タンパク質の結合を可能にする条件下で接触させ、(b)該生物学的サンプル中のCFC1タンパク質の存在を検出する工程を含み、ここで、該サンプル中で検出された該CFC1タンパク質の量は該被験者における膵ベータ細胞質量の測定をもたらす。

20

【0011】

一般に、該生物学的サンプルは全血、血清または血漿であり、該抗体はモノクローナルまたはポリクローナル抗体であることが可能であり、溶解状態にあるか又は固相支持体に結合していることが可能である。他の態様においては、該方法は更に、(c)該サンプル中のCFC1の量を該CFC1タンパク質の対照値と比較する工程を含む。

30

【0012】

更に他の態様においては、該生物学的サンプルを或る期間にわたって被験者から得、各サンプルを該抗体と接触させて該CFC1タンパク質を検出する。

【0013】

さらに、被験者における代謝疾患の治療計画の効力をモニターするための方法を提供し、該方法は、(a)該治療計画の前に該被験者から第1生物学的サンプルを得、ついで該治療計画の開始後、該被験者から経時的に1以上の後続生物学的サンプルを得、(b)該生物学的サンプルのそれぞれを、CFC1タンパク質に特異的な抗体と接触させ、(c)該生物学的サンプル中の該CFC1タンパク質のその存在または欠如を検出することを含み、ここで、経時的な該生物学的サンプル中のCFC1タンパク質の量の増加および/または検出は、該治療計画が有効であることを示す。該抗体はモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体でありうる。

40

【0014】

特定の態様においては、該治療計画は、DPP4インヒビター、GLP-1受容体アゴニスト、インスリン増感物質、肝グルコース産生インヒビター、グルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、およびそれらの組合せよりなる群から選ばれる剤を被験者に投与することを含む。

【0015】

50

他の態様においては、該治療計画は被験者への膵島細胞の移植を含み、経時的な検出可能なレベルのＣＦＣ１タンパク質の増加または維持は、該移植が有効であることを示す。

【００１６】

さらに、被験者においてベータ細胞質量を測定するための方法を提供し、該方法は、（ａ）検出可能な物質に結合（コンジュゲート）した、ＣＦＣ１タンパク質を検出するための特異的な抗体を被験者に投与し、（ｂ）該抗体コンジュゲートが膵臓のベータ細胞に結合したかどうかを検出するための検出手段で被験者をモニターすることを含む。

【００１７】

特定の態様においては、該検出手段は陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）または磁気共鳴撮像（ＭＲＩ）である。他の態様においては、そのような検出可能な物質は短寿命放射性同位体である。

【００１８】

さらに、被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定するための方法を提供し、該方法は、（ａ）検出可能な物質に結合したＣＦＣ１特異的抗体の有効量を被験者に投与し、（ｂ）被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも１つのコンピュータ化イメージを得、（ｃ）該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定することを含む。

【００１９】

そして更に、被験者における代謝障害を診断するための方法を提供し、該方法は、（ａ）検出可能な物質に結合したＣＦＣ１特異的抗体の有効量を被験者に投与し、（ｂ）被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも１つのコンピュータ化イメージを得、（ｃ）該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、（ｄ）該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度に対するベータ細胞質量の減少またはベータ細胞質量の増加は代謝障害の存在に関連づけられる。

【００２０】

そして更に、糖尿病を発症するリスクを有する被験者の予後を評価するための方法を提供し、該方法は、定期的に、（ａ）検出可能な物質に結合したＣＦＣ１特異的抗体の有効量を被験者に投与し、（ｂ）被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも１つのコンピュータ化イメージを得、（ｃ）該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、（ｄ）定期的に決定された該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度に対するベータ細胞質量の減少は症状発現前糖尿病から糖尿病への進行に関連づけられる。

【００２１】

そして更に、代謝障害を治療または予防するための療法の有効性を決定するための方法を提供し、該方法は、定期的に、（ａ）検出可能な物質に結合したＣＦＣ１特異的抗体の有効量を被験者に投与し、（ｂ）被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも１つのコンピュータ化イメージを得、（ｃ）該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、（ｄ）定期的に決定された該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度と概ね同等なベータ細胞質量は該代謝障害の治療または予防のための療法の成功を示す。

【００２２】

そして更に、糖尿病の治療または予防を管理するための方法を提供し、該方法は、定期的に、（ａ）検出可能な物質に結合したＣＦＣ１特異的抗体の有効量を被験者に投与し、（ｂ）被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも１つのコンピュータ化イメージを得、（ｃ）該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、（ｄ）定期的に決定された該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度に対するベータ細胞質量の減少は更なる療法の必要性に関連づけられる。

【００２３】

10

20

30

40

50

前記イメージング方法の特定の態様においては、そのような検出可能な物質は放射性リガンドであり、他の態様においては、該コンピュータ化イメージは、陽電子放射断層撮影 (PET) を用いて得られる。

【0024】

さらに他の態様においては、該抗体はヒト化モノクローナル抗体であり、さらに他の態様においては、該ヒト化モノクローナル抗体は、軽減した又は欠如した炎症活性およびエフェクター機能を有する。

【0025】

また、膵ベータ細胞質量を測定するための、CFC1タンパク質に特異的な抗体の使用、および膵ベータ細胞質量を測定するための試薬の製造における、CFC1タンパク質の使用を提供する。

10

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1はヒト島細胞におけるCFC1の発現を示す。CFC1は、Merck Body Atlasにより示されるとおり、ヒト島において特異的に富むことが判明しており、該データは島強度/参照プール強度の比として表される。CFC1に対する2つのプローブ(高度に島特異的および高度に発現されるもの)を使用した。

【図2】図2はヒト島におけるCFC1 mRNA発現のTAQMANリアルタイムPCR証明を示す。INS(インスリン)を参照体として含めた。SLC80A8; 亜鉛輸送体ZnT-8。SLC18A2: 小胞モノアミン輸送体2型(VMAT2)。同じアッセイにおいて測定した、島に豊富に存在する他の生物マーカーを以下に示す。SLC7A1: 陽イオン性アミノ酸輸送体、y+系、メンバー1(CAT-1)。ABCC8: ATP結合性カセット、サブファミリーC、メンバー8; スルホノル尿素受容体。HTR3A: 5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)受容体3A。

20

【図3】図3は、正常被験者からの膵臓切片における免疫蛍光染色により示された、インスリン産生細胞とCFC1タンパク質の共局在化を示す。

【図4A】図4は、組織培養におけるCFC1タンパク質放出がインスリンおよびグルコースレベルにより影響されないことを示す。ヒト島を、ホスホリパーゼC(PLC)の添加を伴う又は伴わないRPMI 1640培地内で培養した。培地内のCFC1タンパク質の蓄積をサンドイッチELISAにより測定した。

30

【図4B】図4は、組織培養におけるCFC1タンパク質放出がインスリンおよびグルコースレベルにより影響されないことを示す。ヒト島を、ホスホリパーゼC(PLC)の添加を伴う又は伴わないRPMI 1640培地内で培養した。培地内のCFC1タンパク質の蓄積をサンドイッチELISAにより測定した。

【図4C】図4は、組織培養におけるCFC1タンパク質放出がインスリンおよびグルコースレベルにより影響されないことを示す。ヒト島を、ホスホリパーゼC(PLC)の添加を伴う又は伴わないRPMI 1640培地内で培養した。培地内のCFC1タンパク質の蓄積をサンドイッチELISAにより測定した。

【発明を実施するための形態】

【0027】

40

(発明の詳細な説明)

本発明者らは、CFC1が霊長類膵島細胞において高選択的に発現されることを見出した。さらに、CFC1のタンパク質発現は膵臓内のインスリン産生ベータ細胞と特異的に共局在することが観察された。また、CFC1タンパク質は培養ヒト島からグルコース非依存的に放出されうる。これらの観察は、被験者におけるCFC1の循環レベルの測定が被験者の膵ベータ細胞の健康状態の評価をもたらすことを示唆した。

【0028】

CFC1は表皮増殖因子(EGF)-Cryptic、Frl-1およびCryptic(クリプティック)(CFC)ファミリーのメンバーをコードしている(Bamfordら, Loss-of-function mutations in the EGF-

50

CFC gene CFC1 are associated with human left-right laterality defects, Nat. Genet. 26:365-369 (2000) を参照されたい)。EGF-CFCファミリーメンバータンパク質は変異体EGF様モチーフ、システインに富む保存されたドメインおよびC末端疎水性領域を共有する。これらのタンパク質は脊椎動物胚発生中の細胞間シグナリング経路において中心的な役割を果たす。CFC1における突然変異は常染色体内臓逆位を引き起こしうる。このタンパク質は器官発生中の左-右非対称形態形成に關与する。CFC1はFRL-1、cripto、crypticファミリー1、HTX2; CRYPTIC; FLJ77897; およびMGC133213としても公知である (Shen & Schier, Trends Genet. 16(7):303-309 (2000) も参照されたい)。CFC1は、切断可能なグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーに結合した細胞膜糖タンパク質である。ヒトCFC1タンパク質は配列番号1によりコードされ、配列番号2に示すアミノ酸配列を有する (GenBankアクセッション番号NP_115934も参照されたい)。CFC1ホモログには、ラットCFC1 (GenBankアクセッション番号NP_001102774) およびマウスcripto (Genebankアクセッション番号BC100706.1) が含まれる。マウスCFC1タンパク質は配列番号3によりコードされ、配列番号4に示すアミノ酸配列を有する。ラットCFC1タンパク質は配列番号5によりコードされ、配列番号6に示すアミノ酸配列を有する。

【0029】

CFC1は左-右側方非対称性の進化的に保存された確立に關与する。マウスにおけるCfc1の不活性化は側性欠損および複雑な心臓奇形を引き起こす。同様に、ヒトCFC1遺伝子における突然変異が、内臓逆位症候群を有する患者において特定されている。ヒトにおける心臓欠損は、CFC1を欠くマウスにおけるものに類似している。Duckerの米国公開出願第2003/0207293号は、配列番号2からの1つのアミノ酸相違を有するcryptic様タンパク質を開示している。Meissnerの米国特許第5,981,215号は、配列番号2に部分的に類似したアミノ酸配列を有するヒトcriptin増殖因子を開示している。Cripto-1 (criptoまたはCR-1とも称される) はCFC1ではないが、ペプチドの表皮増殖因子 (EGF) - CFCファミリーのメンバーである。Cripto-1は乳癌および結腸癌における血清学的マーカーとして (Biancoら, Identification of Cripto-1 as a novel serologic marker for breast and colon cancer, Clin. Cancer Res., 12(17):5158-64 (2006); Biancoら, 米国特許第7,078,176号)、ならびに上皮癌におけるアップレギュレーションにおける血清学的マーカーとして (Hu & Ping, Cripto as a target for cancer immunotherapy, Expert Opin. Ther. Targets, 9(2):383-94 (2005)) 使用されている。CFC1タンパク質は、膵島ベータ細胞に特異的に富むとは未だ報告されておらず、また、そこにおけるインスリン産生細胞上に局在するとは未だ報告されておらず、したがって、この最近の予想外の知見は、CFC1タンパク質が、膵島ベータ細胞質量を測定するための非侵襲的手段のための生物マーカーとして働きうることを示唆している。そのようなマーカーは、I型およびII型糖尿病、ならびに島移植を受けたI型糖尿病のような代謝障害を有する被験者におけるベータ細胞質量をモニターするための診断手段として使用されうる。

【0030】

被験者におけるCFC1タンパク質レベルの測定は、膵ベータ細胞の破壊または喪失を引き起こしている代謝障害 (例えば、I型およびII型糖尿病) を有する患者に対するベータ細胞または幹細胞移植療法を含む治療計画の効力をモニターするのに重要でありうる。したがって、治療計画の時間経過にわたって被験者から得た血清中のCFC1タンパク質のレベルの測定は、被験者の膵ベータ細胞集団の全体的状態、ひいては治療計画の有効

10

20

30

40

50

性または移植療法の成否を決定するための非侵襲的手段をもたらしうる。C F C 1 タンパク質レベルの測定は I 型および II 型糖尿病の治療および管理における特に有用な診断手段である。また、ベータ細胞質量の、C F C 1 タンパク質に基づく非侵襲的測定は、D P P 4 インヒビター、G L P - 1 受容体アゴニスト、インスリン増感物質、肝グルコース産生インヒビターおよびグルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト（これらに限定されるものではない）を含む種々の物質の効果を直接的にモニターするために用いられうる。

【 0 0 3 1 】

したがって、1つの態様においては、C F C 1 タンパク質に結合する抗体を使用して被験者における膵ベータ細胞質量を測定するためのイムノアッセイ方法を提供し、該方法は、（a）被験者から生物学的サンプルを得、（b）該生物学的サンプルを、C F C 1 タンパク質に特異的な抗体と、該抗体への該 C F C 1 タンパク質の結合を可能にする条件下で接触させ、（b）該生物学的サンプル中の C F C 1 タンパク質の存在を検出する工程を含み、ここで、該サンプル中の該 C F C 1 タンパク質の量は該被験者における膵ベータ細胞質量の測定をもたらす。一般に、該生物学的サンプルは全血、血清または血漿である。他の態様においては、該方法は更に、（c）該生物学的サンプル中の C F C 1 の量を該被験者における C F C 1 タンパク質の対照値と比較する工程を含む。ここで用いる「対照値」なる語は、治療計画または移植療法の開始の前に得られた、被験者において存在する C F C 1 の基底値を意味する。本発明は、C F C 1 タンパク質の対照値を決定するための方法および組成物を提供する。酸化ストレスが経時的に蓄積しうるため、そのような対照値は、個体の年齢を考慮して扱わねばならない場合があり、したがって、ある年齢範囲に向けられうる。そのような対照値は更に、性別および人種、ならびに環境的曝露、例えば喫煙、食事などを考慮して扱わねばならない場合がある。

【 0 0 3 2 】

もう1つの態様においては更に、被験者における代謝疾患の治療計画の効力をモニターするための方法を提供し、該方法は、（a）該治療計画の前に該被験者から第1生物学的サンプルを得、ついで該治療計画の開始後、該被験者から経時的に1以上の後続生物学的サンプルを得、（b）該生物学的サンプルのそれぞれを、C F C 1 タンパク質に特異的な抗体と接触させ、（c）該生物学的サンプル中の該 C F C 1 タンパク質のその存在または欠如を検出することを含み、ここで、経時的な該生物学的サンプル中の C F C 1 タンパク質の量の増加および/または検出は、該治療計画が有効であることを示す。該抗体はモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体でありうる。

【 0 0 3 3 】

本明細書中で用いる「検出」なる語は、C F C 1 タンパク質が存在するという決定を意味する。本発明の方法および組成物は、サンプル中の C F C 1 タンパク質の量または濃度を決定するためにも用いられうる。C F C 1 タンパク質の定量および検出は当業者に公知のいずれかの手段により行われうる。検出および定量の手段には、C F C 1 タンパク質に結合する抗体による C F C 1 タンパク質の沈降、C F C 1 タンパク質（混合物の一部としてのもの、または免疫沈降複合体中に含有されているもの）をゲル電気泳動により分離し適当な支持体（例えば、ニトロセルロース）へトランスファーし抗体との反応により可視化するウェスタン免疫ブロット法、該タンパク質が抗体への結合に関して放射能標識標準物と競合する度合を該タンパク質の検出および定量の尺度として用いるラジオイムノアッセイ、ならびに酵素結合イムノソルバントアッセイ（E L I S A）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 4 】

E L I S A は、一般に、関心のあるタンパク質に対する抗体を不活性固体、例えばポリスチレンに固定化する、該タンパク質を定量するための公知技術である。関心のあるタンパク質に関してアッセイすべきサンプルを、固定化抗体を含有する表面に適用する。タンパク質は該抗体に結合して複合体を形成する。ついでこの複合体を、容易にアッセイされる酵素に共有結合しており同一タンパク質に結合する二次抗体と接触させる。未結合の二

10

20

30

40

50

次抗体の全てを洗い落とした後、固定化複合体中の酵素をアッセイして、該サンプル中のタンパク質の量の測定値を得る。E L I S A 法は逆転可能である。すなわち、該抗原を不活性支持体（例えば、96 ウェルマイクロプレート）上に固定化し、該固定化抗原に対する抗体の存在に関してサンプルをプローブする。また、免疫組織化学法を用いて、細胞および組織において、C F C 1 タンパク質を検出し、その局在化を決定することも可能である。本発明では、E L I S A、タンパク質混合物の電気泳動分離の後のウエスタンブロット法、および免疫組織化学法が、サンプル中のC F C 1を検出し定量する有用な方法である。

【0035】

C F C 1 タンパク質は、血漿および血清（これらに限定されるものではない）を含むサンプルにおいて検出され、定量されうる。これらのサンプルはヒト由来であることが可能であり、あるいはそれらはヒト以外の動物、例えばラット、マウス、サル、イヌ、ウサギなどから採取されることが可能である。

【0036】

本発明は、C F C 1 タンパク質に対する抗体を使用するイムノアッセイを含む。本明細書中で用いる「イムノアッセイ」なる語は、抗体を試薬として使用することにより、抗原、この場合にはC F C 1 タンパク質を検出または測定する方法を意味する。該抗体はポリクローナル、または好ましくはモノクローナルでありうる。「ポリクローナル抗体」および「モノクローナル抗体」なる語は、当業者に理解されている標準的な意味を有し、ポリクローナル抗体の場合には種々の抗体の混合物、あるいはモノクローナル抗体の場合には単一の抗体である抗体を意味し、それらは共に、一般には、動物を抗原で免疫化することにより製造される。モノクローナル抗体の場合、抗体産生細胞を該動物から選択し、骨髓腫細胞と融合させる。ついでこれらの細胞を培養する。本発明の抗体はC F C 1 タンパク質を所望のレベルで検出する。

【0037】

抗体結合を検出するための技術は当技術分野でよく知られている。C F C 1 への抗体結合は、抗体結合のレベルに対応する、したがって、C F C 1 タンパク質発現のレベルに対応する検出可能なシグナルを生成する化学的試薬の使用により検出されうる。本発明の免疫細胞化学法の1つにおいては、標識重合体に結合した二次抗体の使用により抗体結合を検出する。標識重合体の具体例には、重合体-酵素コンジュゲートが含まれるが、これに限定されるものではない。これらの複合体における酵素は、典型的には、抗原-抗体結合部位における色素原の析出を触媒して、関心のある生物マーカーの発現レベルに対応する細胞染色をもたらすために使用される。特に関心のある酵素には、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（H R P）およびアルカリホスファターゼ（A P）が含まれる。市販の抗体検出系、例えばD a k o E n v i s i o n + 系およびB i o c a r e M e d i c a l ' s M a c h 3 系が、本発明を実施するために使用されうる。

【0038】

本発明の1つの特定の免疫細胞化学法においては、二次抗体に結合したH R P 標識重合体を使用することによりC F C 1 への抗体結合を検出する。抗体結合は、マウスモノクローナル抗体に結合するマウスプローブ試薬、および該マウスプローブ試薬に結合する、H R P に結合した重合体を使用することによっても検出されうる。スライドを、色素原3, 3'-ジアミノベンジジン（D A B）を使用して抗体結合に関して染色し、ついでヘマトキシリンおよび場合によっては青味剤、例えば水酸化アンモニウムまたはT B S / T w e e n - 2 0 で対比染色する。本発明の幾つかの態様においては、細胞染色（すなわち、C F C 1 過剰発現）を評価するために及びベータ細胞質量を決定するために、スライドは細胞検査技師および/または病理学者により顕微鏡的に精査される。あるいは、サンプルは、自動顕微鏡検査により、または陽性染色細胞の特定を促進するコンピュータソフトウェアの助けにより人間により精査されうる。

【0039】

「抗体」なる語は、天然に存在する形態の抗体および組換え抗体、例えば一本鎖抗体、

キメラおよびヒト化抗体、および多重特異性抗体、ならびに前記のもの全てのフラグメントおよび誘導体（該フラグメントおよび誘導体は少なくとも抗原結合部位を有する）を広く包含する。抗体誘導体は、該抗体に結合したタンパク質または化学的部分を含みうる。

【0040】

「抗体」および「免疫グロブリン」（Ig）は、同じ構造的特徴を有する糖タンパク質である。抗体は抗原に対する結合特異性を示すが、免疫グロブリンは抗体および抗原特異性を欠く他の抗体様分子の両方を含む。後者の種類のポリペプチドは、例えば、リンパ系により低レベルで、そして骨髄腫により高レベルで産生される。

【0041】

「抗体」なる語は広義に用いられ、完全に構築された抗体、抗原に結合しうる抗体フラグメント（例えば、Fab'、F'（ab）₂、Fv、一本鎖抗体、ジアボディ）、および前記のものを含む組換えペプチドを包含する。

10

【0042】

本明細書中で用いる「モノクローナル抗体」なる語は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体を意味する。すなわち、該集団を構成する個々の抗体は、少量で存在しうる天然で生じる可能な突然変異の場合を除き、同一である。

【0043】

「抗体フラグメント」は、無傷抗体の一部分、好ましくは、無傷抗体の抗原結合または可変領域を含む。抗体フラグメントの具体例には、Fab、Fab'、F（ab）₂およびFvフラグメント；ジアボディ；直鎖状抗体（Zapataら（1995）Protein Eng. 8（10）：1057-1062）；一本鎖抗体分子；ならびに抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体が含まれる。抗体のパパイン消化は、「Fab」フラグメントと称される2つの同一の抗原結合性フラグメント（それぞれは単一の抗原結合部位を有する）、および残りの「Fc」フラグメント（その名称は、それが容易に結晶化しうることを表している）を産生する。ペプシン処理は、2つの抗原結合部位を有し尚も抗原を架橋しうるF（ab'）₂フラグメントを与える。

20

【0044】

「Fv」は、完全な抗原認識および結合部位を含有する最小抗体フラグメントである。二本鎖Fv種においては、この領域は、強固に非共有結合された1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとの二量体よりなる。一本鎖Fv種においては、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとが柔軟なペプチドリinkerにより共有結合されて、二本鎖Fv種の場合に類似した「二量体」構造で該軽鎖および該重鎖が会合しうる。各可変ドメインの3つのCDRが相互作用してV_H-V_L二量体の表面上に抗原結合部位を定めるのは、この立体配置においてである。全体として、それらの6つのCDRが抗原結合特異性を該抗体に付与する。しかし、単一の可変性ドメイン（または抗原に特異的な僅か3つのCDRを含むFvの半分）でさえも、完全な結合部位より低いアフィニティではあるものの、抗原を認識し抗原に結合する能力を有する。

30

【0045】

Fabフラグメントは軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第1定常ドメイン（C_{H1}）をも含有する。Fabフラグメントは、抗体ヒンジ領域からの1以上のシステインを含む重鎖C_{H1}ドメインのカルボキシ末端における数個の残基が付加されている点で、Fab'フラグメントとは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を含有する、Fab'に関する本明細書における記号である。F（ab'）₂抗体フラグメントは最初は、ヒンジシステインを間に有するFab'フラグメントのペアとして得られた。

40

【0046】

ポリクローナル抗体は、適当な対象（例えば、ウサギ、ヤギ、マウスまたは他の哺乳動物）を生物マーカータンパク質免疫原で免疫化することにより製造されうる。該免疫化対象における抗体価は、固定化生物マーカータンパク質を使用する酵素結合イムノソルベントアッセイ（ELISA）のような標準的な技術により経時的にモニターされうる。免疫

50

化後の適当な時点、例えば、抗体価が最高となった時点で、抗体産生細胞を該対象から得、それを使用して、標準的な技術、例えば、KohlerおよびMilstein(1975)Nature 256:495 497に最初に記載されたハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術(Kozborら(1983)Immunol. Today 4:72)、BBV-ハイブリドーマ技術(Coleら(1985)in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, ReisfeldおよびSell編(Alan R. Liss, Inc., New York, N.Y.), pp. 77 96)またはトリオーマ技術により、モノクローナル抗体を製造することが可能である。ハイブリドーマを製造するための技術はよく知られている(全般的には、Coliganら編,(1994)Current Protocols in Immunology(John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y.); Galfreら(1977)Nature 266:550 52; Kenneth(1980)in Monoclonal Antibodies: A New Dimension In Biological Analysis(Plenum Publishing Corp., NY); およびLemer(1981)Yale J. Biol. Med., 54:387 402を参照されたい)。

【0047】

モノクローナル抗体分泌性ハイブリドーマを製造する代わりに、組換えコンビナトリアル(組合せ)免疫グロブリンライブラリー(例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー)をCFC1でスクリーニングして、該生物マーカータンパク質に結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離することにより、モノクローナル抗体を特定し単離することが可能である。ファージディスプレイライブラリーを作製しスクリーニングするためのキットは商業的に入手可能である(例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, Catalog No. 27-9400-01; およびStratagene SURFZAP Phage Display Kit, Catalog No. 240612)。また、抗体ディスプレイライブラリーの作製およびスクリーニングにおける使用に特に適した方法および試薬の具体例は、例えば、米国特許第5,223,409号; PCT公開番号WO 92/18619; WO 91/17271; WO 92/20791; WO 92/15679; 93/01288; WO 92/01047; 92/09690; および90/02809; Fuchsら(1991)Bio/Technology 9:1370 1372; Hayら(1992)Hum. Antibod. Hybridomas 3:81 85; Huseら(1989)Science 246:1275 1281; Griffithsら(1993)EMBO J. 12:725 734において見出されう。

【0048】

抗体結合の検出は、検出可能な物質に該抗体を結合させることにより促進されう。検出可能な物質の具体例には、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質および放射性物質が含まれる。適当な酵素の具体例には、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが含まれ、適当な補欠分子族複合体の具体例には、ストレプトアビジン/ビオチンおよびアビジン/ビオチンが含まれ、適当な蛍光物質の具体例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが含まれ、発光物質の具体例には、ルミノールが含まれ、生物発光物質の具体例には、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンが含まれ、適当な放射性物質の具体例には、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H が含まれる。

【0049】

また、本発明の免疫細胞化学法における抗体染色の検出に関しては、当技術分野においては、生物学的サンプル中の複数の分子種(例えば、CFC1タンパク質)の量の定量的決定のためのビデオ-顕微鏡検査およびソフトウェア法が存在し、ここで、存在する各分

子種は、特異的な色を有する代表的色素マーカーにより示される。そのような方法はまた、比色分析法として当技術分野で公知である。これらの方法においては、C F C 1 タンパク質の存在を視覚的に示すために、生物学的サンプルを染色した後、該生物学的サンプルのイメージを得るために、ビデオ・顕微鏡検査を用いる。これらの方法の幾つか〔例えば、Marcel po ilらの米国特許出願第09/957,446号およびMarcel po ilらの米国特許出願第10/057,729号（これらを参照により本明細書に組み入れることとする）〕に開示されているものは、イメージング系および付属ソフトウェアにより決定される対応色素マーカーの光学濃度または透過率の値により示される代表的色素マーカーの存在に基づいて、存在する各分子種の相対量を決定するための、イメージング系および付属ソフトウェアの使用を開示している。これらの技術は、対応する成分色部分に「分解」される単一のビデオイメージを用いて、染色された生物学的サンプルにおける各分子種の相対量の定量的決定をもたらす。

10

【0050】

本発明を実施するために使用される抗体は、C F C 1 タンパク質に対する高い特異性を有するよう選択される。抗体を製造し適当な抗体を選択するための方法は当技術分野で公知である。例えば、Celis編、（印刷中）Cell Biology & Laboratory Handbook, 3rd edition (Academic Press, New York)（その全体を参照により本明細書に組み入れることとする）を参照されたい。いくつかの実施形態においては、本発明を実施するために、C F C 1 タンパク質に対する市販の抗体が使用されうる。本発明の抗体は、組織学的サンプルではなく細胞学的サンプルの所望の染色に基づいて選択されうる。すなわち、特定の実施形態においては、該抗体は、最終サンプル型（すなわち、細胞診断用調製物）を考慮して及び結合特異性に関して選択される。

20

【0051】

血漿、血清または全血中のC F C 1の循環レベルを測定することに加えて、イメージングまたは検出手段、例えば陽電子放射断層撮影（PET）または磁気共鳴撮像（MRI）を用いて、被験者の臍島ベータ細胞においてC F C 1 タンパク質を測定することが可能である。これらのイメージングまたは検出法は、C F C 1 タンパク質に特異的に結合する高アフィニティ特異的抗体または小分子を使用して行われうる。一般に、C F C 1 タンパク質に特異的な抗体を、短寿命放射性同位体およびナノ粒子（これらに限定されるものではない）を含む検出可能な物質に結合させ、ついでそれを被験者に静脈内投与する。短寿命放射性リガンドの具体例には、 ^{64}Cu 、 ^{76}Br 、 ^{124}I 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O および ^{18}F が含まれるが、これらに限定されるものではない。PET用に抗体に結合されうる放射性リガンドの考察には、Vossら, Positron emission tomography (PET) imaging of neuroblastoma and melanoma with ^{64}Cu -SarAr immunocjugates, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:17489-17493 (2007)を参照されたい。該抗体は、好ましくは、被験者の種に適した抗体である。例えば、ヒト被験者における使用では、該抗体は、好ましくは、ヒト化抗体である。また、該抗体は、Fcγ受容体結合が軽減または阻止される（エフェクター機能を欠く）よう、および炎症活性が軽減または阻止される（炎症活性を欠く）よう修飾されることが好ましい。例えば、シアル酸化N-グリカンを含む抗体は、軽減した炎症活性を有する（Kanekoら, Science 313(5787):670-3(2006)；Nimmerjahn & Ravetch, J. Exper. Med., 204:11-15(2007)；Nimmerjahnら, Science 320(5874):373-6(2008)を参照されたい）。該抗体は臍島ベータ細胞へ遊走し、該ベータ細胞の表面上のC F C 1 タンパク質に結合する。該イメージング手段は、該ベータ細胞質量が増加している又は減少していることに関して、被験者のベータ細胞の健康状態の画像を提供する。ベータ細胞質量の増加または減少をモニターしうることは、臍島細胞移植の成功をモニターするのに、および被験者のベータ細胞質量の健康状態に対する種々の

30

40

50

抗糖尿病剤の効果をモニターするのに特に有用である。したがって、移植療法を含む抗糖尿病治療計画が効力に関してモニターされうる。

【 0 0 5 2 】

したがって、前記を考慮して、さらに、被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定するための方法を提供し、該方法は、(a) 検出可能な物質に結合した C F C 1 特異的抗体の有効量を被験者に投与し、(b) 被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも 1 つのコンピュータ化イメージを得、(c) 該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定することを含む。さらに、被験者における代謝障害を診断するための方法を提供し、該方法は、(a) 検出可能な物質に結合した C F C 1 特異的抗体の有効量を被験者に投与し、(b) 被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも 1 つのコンピュータ化イメージを得、(c) 該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、(d) 該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度に対するベータ細胞質量の減少またはベータ細胞質量の増加は代謝障害の存在に関連づけられる。

10

【 0 0 5 3 】

そして更に、糖尿病を発症するリスクを有する被験者の予後を評価するための方法を提供し、該方法は、定期的に、(a) 検出可能な物質に結合した C F C 1 特異的抗体の有効量を被験者に投与し、(b) 被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも 1 つのコンピュータ化イメージを得、(c) 該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、(d) 定期的に決定された該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度に対するベータ細胞質量の減少は症状発現前糖尿病から糖尿病への進行に関連づけられる。

20

【 0 0 5 4 】

そして更に、代謝障害を治療または予防するための療法の有効性を決定するための方法を提供し、該方法は、定期的に、(a) 検出可能な物質に結合した C F C 1 特異的抗体の有効量を被験者に投与し、(b) 被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも 1 つのコンピュータ化イメージを得、(c) 該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、(d) 定期的に決定された該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度と概ね同等なベータ細胞質量は該代謝障害の治療または予防のための療法の成功を示す。

30

【 0 0 5 5 】

そして更に、糖尿病の治療または予防を管理するための方法を提供し、該方法は、定期的に、(a) 検出可能な物質に結合した C F C 1 特異的抗体の有効量を被験者に投与し、(b) 被験者の膵臓の少なくとも一部分の少なくとも 1 つのコンピュータ化イメージを得、(c) 該コンピュータ化イメージを定量的に分析して被験者の膵臓におけるベータ細胞質量を決定し、(d) 定期的に決定された該ベータ細胞質量をベータ細胞質量のベースライン尺度と比較することを含み、ここで、該ベースライン尺度に対するベータ細胞質量の減少は更なる療法の必要性に関連づけられる。

40

【 0 0 5 6 】

前記イメージング方法の特定の態様においては、そのような検出可能な物質は放射性リガンドであり、他の態様においては、該コンピュータ化イメージは、陽電子放射断層撮影 (P E T) を用いて得られる。

【 0 0 5 7 】

さらに、C F C 1 タンパク質を検出するための抗体と、場合によっては、検出可能な物質に結合した二次抗体とを含有するバイアルを含む、膵ベータ細胞質量を測定するためのキットを提供する。該キットは更に、その使用のための説明を含む。

【 0 0 5 8 】

本発明の種々の特徴を更に例示し本発明の実施のための有用な実施形態を例示する実施例を以下に示す。これらの実施形態は、本発明の範囲を何ら限定するものではなく本発明

50

の典型例であるとみなされるべきである。

【実施例 1】

【0059】

本実施例は、CFC1 がヒト島において特異的に富むことを示す。

【0060】

Merck Monkey Body Atlas に使用される特製インクジェットマイクロアレイは Agilent Technologies (Palo Alto, CA) 製であり、ヒト UniGene クラスターから抽出され RefSeq 配列および RIKEN 完全長 cDNA クローン (完全なサル全ゲノム配列が入手できないため) と組合された 47272 個のオリゴヌクレオチドよりなるものであった。臍島 (アカゲザルおよびヒト島) を含む 66 個の異なる霊長類組織が Merck Monkey Body Atlas に含まれていた。全 RNA を、トリゾール試薬 (Invitrogen, CA) を使用して全組織から抽出し、逆転写し、Cy3 または Cy5 蛍光色素で標識した。

10

【0061】

与えられたサンプルに関して、標識された相補的 RNA (cRNA) を、参照体としての 10 個の組織 cRNA のプールに対してハイブリダイズさせた。遺伝子発現の尺度は、(1) 遺伝子発現量を表すハイブリダイゼーション強度値、および (2) 組織発現特異性と相関する、島の強度値の、該参照プールのものに対する比として報告される。両方の尺度による遺伝子のランク付けは、高度に島に特異的であり豊富に存在する遺伝子の特定につながった。この後、タンパク質産物が細胞外または細胞表面に局在化している遺伝子を選択するためにバイオインフォマティクス分析を行った。意外にも、2つの独立したプローブ (Reporter ID 10023834931 および 10023817081) により表される分泌タンパク質 CFC1 が、ヒトおよびサル島における高度に存在し特異的なタンパク質として特定された。

20

【実施例 2】

【0062】

ヒト臍島からの RNA の TAQMAN リアルタイム RT-PCR は、CFC1 がヒト島細胞により発現されることを証明している。

【0063】

ABI (Cat# Hs00414425__m1) からのヒト CFC1 遺伝子に関して設計された特異的プライマーおよびプローブセットを使用して、TAQMAN アッセイを行った。相対 mRNA レベルをベータ-アクチンに対して正規化し、4名のドナーからのヒト島の平均に基づいてデータを計算した。全臍臓に対する、島における mRNA の比を計算し、最高から最低へとランク付けした。結果を図 2 に示す。

30

【実施例 3】

【0064】

本実施例において、ベータ細胞の免疫蛍光染色は、CFC1 が、インスリンを産生する細胞と共に局在化していることを示した。

【0065】

正常ヒト臍臓のパラフィン切片を脱ロウ (de-wax) し、再水和させ、ついで PBS で 3 回洗浄した。5% ロバ血清と共に温置することにより非特異的抗原を除去するための 1 時間のブロックング工程の後、抗ヒト CFC1 ヒツジ血清 (CFC1 抗体、R&D systems) および抗モルモットインスリン血清 (インスリン抗体、Sigma) と共に臍臓切片を 4 で一晩温置した。PBS での十分な洗浄の後、臍臓切片をフルオレセイン結合ロバ抗ヒツジ二次抗体およびローダミン結合ロバ抗モルモット二次抗体 (Jackson ImmunoResearch Lab) と共に室温で 30 分間培養した。染色切片を、DAPI を含有する Vectashield マウンティング培地内でマウントし、蛍光顕微鏡で分析した。hCFC1 は臍島において高度に発現されインスリン産生ベータ細胞と共に共局在化していることが判明した。

40

【実施例 4】

50

【 0 0 6 6 】

本実施例は、C F C 1 放出がインスリンおよびグルコースレベルにより影響されないことを示している。

【 0 0 6 7 】

正常被験者からの同数のヒト島を、6 ウェルプレート中、10 % 血清、1 % アンピシリン - ストレプトマイシンで補足された 2 mL の R P M I - 1 6 4 0 培地内で培養した。島を 0 . 5 μ g / mL ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ C (P I - P L C) の非存在下または存在下、示されている或る回数にわたって培養した。インキュベーション後、培地を集め、蓄積 C F C 1 およびインスリン含量を、社内で開発された C F C 1 E L I S A サンドイッチアッセイおよびインスリン E L I S A キット (A L P C O , D i a g n o s t i c s) により測定した。ヒト島からの C F C 1 放出は P I - P L C 処理により増加したが、C F C 1 の放出はインスリンレベルと関連しなかった。C F C 1 放出に対するグルコースの効果を試験するために、P I - P L C の非存在下または存在下で処理されたヒト島を低濃度グルコース (2 m M) または高濃度グルコース (1 6 . 7 m M) と共に 9 0 分間培養した。高濃度グルコースで処理されたヒト島からの放出 C F C 1 レベルは、低濃度グルコースで処理されたヒト島からのものに類似していた。

【 0 0 6 8 】

【表 1】

配 列

表 1		
配列 番号	説明	配列
1	ヒト CFC1 (NM_0325 45) コドン 223-894	CACTGCGCCCCCGACCCTAGCTCAGGGACTGCAGAACTCA AGATACCATCCCGTTTCTCCTGGCTGAGGAAGGGAAGGGA ACATCCACATCTTCTGTACTCGTCCATTCTGTGTCCCCGGG GCCTGGAGTAAAGACACCTTCAAATGCAGAGACTCTTCAG ATTCAGCTTTCCTGGAAACTGATCTTCAATGCACTAAGAGA AGGAGACTCTCAAACCAAAAATGACCTGGAGGCACCATGT CAGGCTTCTGTTTACGGTCAGTTTGGCATTACAGATCATCA ATTTGGGAAACAGCTATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGG TAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGA CAGTCACCGCTCAACTGGACCTCCAGTCATTTTCGGAGAGGT GACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCGCGGAGGAGCCGCTC CCCTACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGGTGCGTCCGCGCGGCC GCGCTGCTGCAGGAACGGCGGTACCTGCGTGCTGGGCAGC TTCTGCGTGTGCCCGGCCCACTTCACCGGCCGCTACTGCGA GCATGACCAGAGGCGCAGTGAATGCGGCGCCCTGGAGCAC GGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCTGCAGGTGCAT CTTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCCCTCCAGACGCCTGACC GCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGG CCGAGCGCCGGGGGCGCGCCCAGCCTGCTACTCTTGCTGCC CTGCGCACTCCTGCACCGCCTCCTGCGCCCGGATGCGCCCG CGCACCTCGGTCCCTGGTCCCTTCCGTCCCTCCAGCGGGAG CGGCGCCCCTGCGGAAGGCCGGGACTTGGGCATCGCCTTT AATTTTCTATGTTGTAAATAATAGATGTGTTTAGTTTACCGT AAGCTGAAGCACTGGGTGAATATTTTATTGGGTAATAAAT ATTTTCATGAAAGCGCCTTTGGCTCCAGATCCTT
2	ヒト CFC1 タンパク質	MTWRHHVRLLFVSLALQIINLGNYSYQREKHNGGREEVTKVA TQKHRQSPLNWTSSHFGEVTGSAEGWGPEEPLPYSRAFGEGA SARPRCCRNGGTCVLGSFCVCPAHFTGRYCEHDQRRSECGAL EHGAWTLRACHLCRCIFGALHCLPLQTPDRCDPKDFLASHAH GPSAGGAPSLLLLPCALLHRLLRPDAPAHPRSLVPSVLQRERR PCGRPGLGHRL
3	マウス CFC1 (NM_0076 85) コドン 256-864	CAGGACTGTATAGGGTCAGCACTTCCAGCCTGGTGGTTCAG AGCTCCTGACCTGAGAGGGCTTCAACACCTGGACTCCAGG ATCTTCCTTTAACCCTGCTGTCTCTGGTCCAGGCAGAGGGC AGAGACATCTTCATCTTGCAAGACTGTGCATCCTGTAACCT GCTATAGTGATTCCAAGACCTGGAGTAAAGGGTGCTCCG GGGCTAGGATATTTGAGTTTCAACTTCTGTGGTCATCGATC

10

20

30

40

		CCCAAGCACAGATGAGAGCGAACTCACCAACCCAGGGTAT CAGTTTGAAAATGCATCAAGCCAGGCCTCTGTTTTTGGTGA CTGTCGCGCTGCAGCTCATCGGTCTGGGATACAGTTATCAG AGCGAAGGAGATGGTGCCAGAGAAGTCAGCAATATCCTCT CTCCAGTGATCCCCGGGACGACACTGGACAGAACTCTGAG TAATTCCAGCAGAAAGAATGACATTCCGGAGGGGGCGCGC CTATGGGATTCCCTTCCTGACTCCAGCACTTTGGGAGAGAG TGCAGTCCCTGTATCCCGCTGTTGCCACAATGGCGGCACCT GTGTTCTGGGCAGTTTCTGCGTGTGCCCTGCCTATTTCACTG GTCGCTATTGCGAGCACGACCAGAGGCGCAGAGACTGTGG TGCCCTAGGGCATGGAGCTTGGACCCTGCACAGCTGCCGCC TATGCAGGTGCATCTTCTCAGCCCTGTACTGCCTCCCACAC CAAACGTTTCCAGCCACTGTGACCTGAAAAGCTTCCTTTCTTC AGGCGCCAGAGGATCAAGAGAATGCAGCATCCCAAGCCTC CTCCTGCTGGTGTCTGCTCCTCCTGCAGGGTGTGGCTGG TAAGGGCTGAGGCTCCTAAGTGCGATGATAGACTCTCCTCC TGAGCTGTCACCCTTGATTACACCACAGTGTGCCAGCAAGA AAGCTGGGTGGTGGGCATCTGACTTGGTGTGTGTCCTGTA AATAACAGATTCACTGGAATATGCTGGATTCTCATGCTGTA CAATAAAGAGGCTTAATGGT	10
4	マウス CFC1 タンパク質	MRANSPTQGISLKMHQARPLFLVTVALQLIGLGYSYQSEGDG AREVSNILSPVIPGTTLDRTLSNSSRKNDIPEGARLWDSLPDSSST LGESAVPVSRCHNGGTCVLGSFCVCPAYFTGRYCEHDQRRR DCGALGHGAWTLHSCRLCRCIFSALYCLPHQTFSHCDLKSFLS SGARGSRECSIPSLLLLVLCLLLQGVAGKG	20 30
5	ラット CFC1 (XM_5765 38) コドン 1- 675	ATGCAGATCCCGAAGGCTAGCTATGCGCGCATCCGGAACC CTAGCCCAGGAAGACCTTGGCTAACGTCCCCAGTGATGAC GTATGTGAAAAAGCAAACCCTATGGGCACGTTGCCCGTCC ACCCAGAGTCTCTTCACATCAGCTGCACAGCTGCTTATCCA TTTGTGGAGCGGGCAGTTGAGAGAAGGAGATGGTGCCAGA GAAATTAGCTATCTCCTGTCTCCAAAGCTCCCAGGGACGAC ACTGGATGGAACCCTGAGTAGTTCCAGTAGAAAGAATGAC AGCCAGGAGGGAGCGCACCCGTCGGAGGCCCTTTCTGGTT CCAACACTTTGGAGGAGAGTGCGGTCCCTGGATCCCGCTGT TGCCACAATGGAGGCACCTGCGTTCTGGGCAGTTTCTGCGT GTGCCCCGCGCACTTCACAGGTCGCTACTGCGAGCACGACC AGAGACACAGAGACTGTGGCGCACTGGGGCACGGAGCTTG	40

		GACCCTGCACAGCTGCCGCCTATGCAGGTGCATCTTCTCAG CCCTTTACTGCCTCCACGCCAAACATTCAGCCACTGTGAC CTGAAAAGCTTCCTCTCTTCAGGCGCCAGAGGATCAAGGG CATGCAGCATCCCGAGACTCCTCCTGCTGGTGCTCTGCCTC CTCCTGCAGGTTGTGTGTGGCTGGTAAGGGCTGAGGCTCTG AACTGCCCTGACAGAATCTCCTCCTGAGCCTGCAAGGTGTC ACCCTTGACTACCCATGGCACCACAGCACGCCTGCAGGAA AGCTGGGTGGTGGGTATCTGCTTCAGTGTTGAATGCTGTAA ATGACCGAATGGCTGAAATATGCTGGATCCTCGTGCTGTGC AATAAAGACGTTCAACAGCGA
6	ラットCFC1 タンパク質	MQIPKASYARIRNPSPGRPWLTPVMYVKKQTLWARCPSTQ SLFTSAAQLLIHLWSGQLREGDGAREISYLLSPKLPGTTLDGTL SSSRKNDSQEGAHPSEALSGSNTLEESAVPGSRCCHNGGTCV LGSFCVCPAHFTGRYCEHDQRHRDCGALGHGAWTLHSCRLC RCIFSALYCLPRQTFSHCDLKSFLSSGARGSRACSIPLLLLVL LLQVVCGW

10

20

【 0 0 6 9 】

他の実施形態も以下の特許請求の範囲の範囲内である。本明細書に開示され特許請求されている組成物および方法の全ては、本開示を考慮すれば、過度な実験を伴うことなく製造され実施されうる。本発明の組成物および方法は、好ましい実施形態に関して記載されているが、本発明の概念、精神および範囲から逸脱することなく、該組成物および方法に対して並びに本明細書に記載されている方法の工程または工程順において変更が施されることが当業者に明らかであろう。当業者に明らかな全てのそのような変更は、添付の特許請求の範囲により定められる本発明の精神、範囲および概念の範囲内であるとみなされる。

30

【 図 1 】

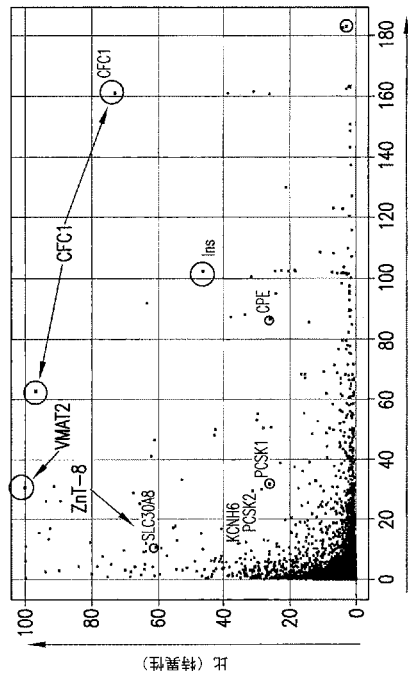


FIG.1

【 図 2 】

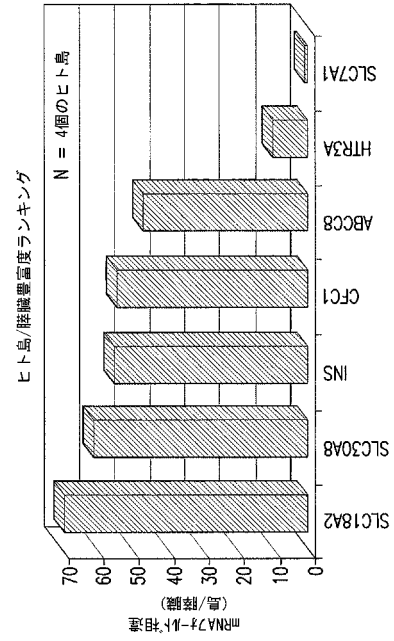


FIG.2

【 図 3 】

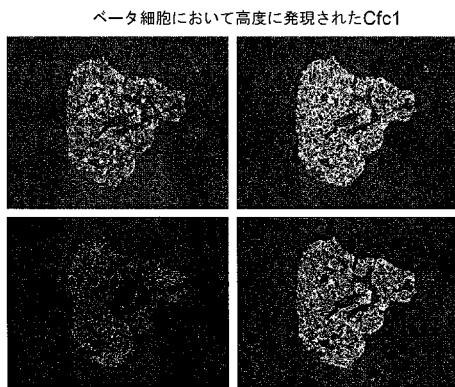


FIG.3

【 図 4 A 】

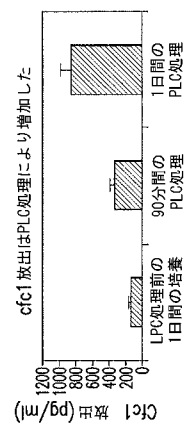


FIG.4A

【 図 4 B 】

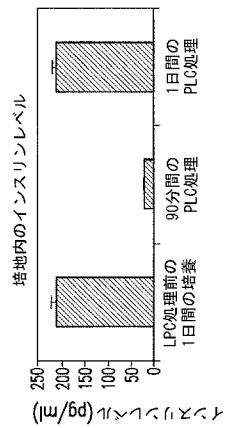


FIG.4B

【 図 4 C 】

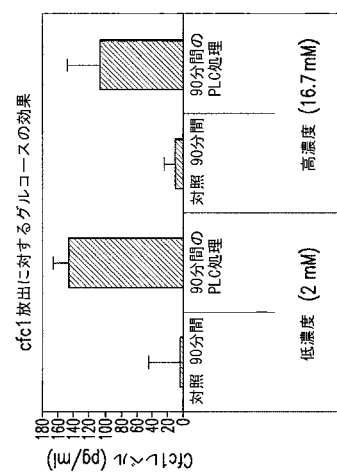


FIG.4C

【 配 列 表 】

2011522224000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/40156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G01N 33/53 (2009.01) USPC - 435/7.1 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) IPC(8) - G01N 33/53 (2009.01) USPC - 435/7.1; 435/7.2, 435/7.21, 435/287.2 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - G01N 33/53 (2009.01) - see keyword below USPC - 435/7.1; 435/7.2, 435/7.21, 435/287.2 - see keyword below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); Medline, Google Search terms: CFC1, cdpo, cryptic, antibody, pancreatic beta-cell, mass, solid phase, monoclonal, treatment, DPP4 inhibitors, GLP-1, positron emission tomography, PET, magnetic resonance imaging, MRI, glucagon-like peptide 1, dipeptidylpeptidase 4																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>ZHANG et al: Inhibition of Activin Signaling Induces Pancreatic Epithelial Cell Expansion and Diminishes Terminal Differentiation of Pancreatic beta-Cells. Diabetes. 2004, Vol. 53(8), p.2024-33. Abstract; pg 2024, col 2; pg 2025, col 1; pg 2027, col 1; and pg 2029, Fig 4.</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2004/0077025 A1 (BIANCO et al.) 22 April 2004 (22.04.2004), para [0002], [0004], [0006], [0013], [0016], [0025], [0030], and [0036]</td> <td>1-20, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007/005283 A2 (HARRIS et al.) 11 January 2007 (11.01.2007), para [0007], and [0013]</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2005/0255117 A1 (SANICOLA-NADEL et al.) 17 November 2005 (17.11.2005), Abstract, para [0078], [0086], and [0123]</td> <td>11-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2007/0141145 A1 (CASTILLO et al.) 21 June 2007 (21.06.2007), para [0976], and [0374]</td> <td>14-15, 19-20, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>8-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	ZHANG et al: Inhibition of Activin Signaling Induces Pancreatic Epithelial Cell Expansion and Diminishes Terminal Differentiation of Pancreatic beta-Cells. Diabetes. 2004, Vol. 53(8), p.2024-33. Abstract; pg 2024, col 2; pg 2025, col 1; pg 2027, col 1; and pg 2029, Fig 4.	21	Y	US 2004/0077025 A1 (BIANCO et al.) 22 April 2004 (22.04.2004), para [0002], [0004], [0006], [0013], [0016], [0025], [0030], and [0036]	1-20, 22	Y	WO 2007/005283 A2 (HARRIS et al.) 11 January 2007 (11.01.2007), para [0007], and [0013]	1-10	Y	US 2005/0255117 A1 (SANICOLA-NADEL et al.) 17 November 2005 (17.11.2005), Abstract, para [0078], [0086], and [0123]	11-20	Y	US 2007/0141145 A1 (CASTILLO et al.) 21 June 2007 (21.06.2007), para [0976], and [0374]	14-15, 19-20, 22	Y		8-9
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X	ZHANG et al: Inhibition of Activin Signaling Induces Pancreatic Epithelial Cell Expansion and Diminishes Terminal Differentiation of Pancreatic beta-Cells. Diabetes. 2004, Vol. 53(8), p.2024-33. Abstract; pg 2024, col 2; pg 2025, col 1; pg 2027, col 1; and pg 2029, Fig 4.	21																					
Y	US 2004/0077025 A1 (BIANCO et al.) 22 April 2004 (22.04.2004), para [0002], [0004], [0006], [0013], [0016], [0025], [0030], and [0036]	1-20, 22																					
Y	WO 2007/005283 A2 (HARRIS et al.) 11 January 2007 (11.01.2007), para [0007], and [0013]	1-10																					
Y	US 2005/0255117 A1 (SANICOLA-NADEL et al.) 17 November 2005 (17.11.2005), Abstract, para [0078], [0086], and [0123]	11-20																					
Y	US 2007/0141145 A1 (CASTILLO et al.) 21 June 2007 (21.06.2007), para [0976], and [0374]	14-15, 19-20, 22																					
Y		8-9																					
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																							
* 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 application or patent 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 "G" document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 18 June 2009 (18.06.2009)		Date of mailing of the international search report 06 JUL 2009																					
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. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																					

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 35/39	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 K 35/39	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, ME, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ハワード, アンドリユー
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ソーンベリー, ナンシー
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 2G088 EE02 EE29 FF07
 4C084 AA17 ZC352
 4C085 HH03 HH07 KA04 KA28 KA29 LL05
 4C087 AA01 BB63 ZC35
 4C096 AC05 AD14 DC21

专利名称(译)	胰腺β细胞质量生物标志物		
公开(公告)号	JP2011522224A	公开(公告)日	2011-07-28
申请号	JP2011506354	申请日	2009-04-10
[标]申请(专利权)人(译)	默克夏普结束圆顶公司		
申请(专利权)人(译)	默克夏普的高端球机公司		
[标]发明人	ジヨウユインピン ハワードアンドリユー ソーンベリーナンシー		
发明人	ジヨウ,ユイン-ピン ハワード,アンドリユー ソーンベリー,ナンシー		
IPC分类号	G01N33/53 A61B5/055 G01T1/161 A61K49/00 A61P3/10 A61K45/00 A61K35/39		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/042 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/53.Y A61B5/05.380 G01T1/161.A A61K49/00.A A61P3/10 A61K45/00 A61K35/39		
F-TERM分类号	2G088/EE02 2G088/EE29 2G088/FF07 4C084/AA17 4C084/ZC352 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/KA04 4C085/KA28 4C085/KA29 4C085/LL05 4C087/AA01 4C087/BB63 4C087/ZC35 4C096/AC05 4C096/AD14 4C096/DC21		
优先权	61/124941 2008-04-21 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

描述了胰腺β-细胞团的生物标志物，包括测量受试者血清中CFC1的水平。生物标志物提供了用于测量胰腺β细胞量的非侵入性手段，其特别可用于监测代谢紊乱（例如I型或II型糖尿病，包括胰岛细胞移植）的治疗功效。

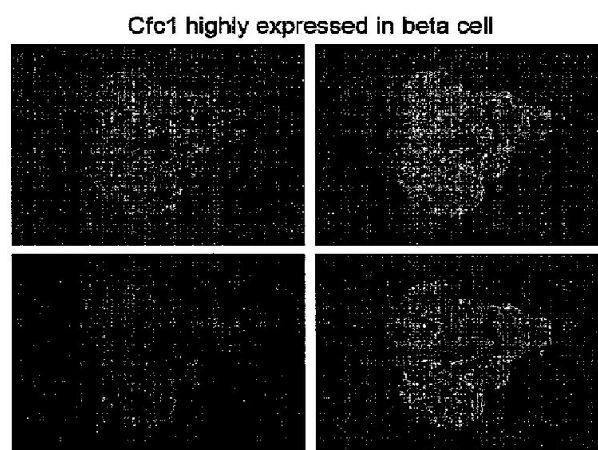


FIG.3