

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2005/094188

発行日 平成20年2月14日 (2008. 2. 14)

(43) 国際公開日 **平成17年10月13日 (2005. 10. 13)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006. 01)	GO 1 N 33/53 D	4 C O 7 6
CO 7 K 14/52 (2006. 01)	CO 7 K 14/52	4 C O 8 4
A 6 1 K 38/22 (2006. 01)	A 6 1 K 37/24	4 H O 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 9/18 (2006. 01)	A 6 1 K 9/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2006-511829 (P2006-511829)	(71) 出願人	503376909 前田 和久 大阪府高石市羽衣2丁目4-33
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/006395	(71) 出願人	504169511 山本 寛 滋賀県草津市西大路町10-10-B705
(22) 国際出願日	平成17年3月31日 (2005. 3. 31)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	特願2004-134823 (P2004-134823)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成16年3月31日 (2004. 3. 31)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(31) 優先権主張番号	特願2004-134824 (P2004-134824)		
(32) 優先日	平成16年3月31日 (2004. 3. 31)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 侵襲管理方法及びアディポネクチンの利用

(57) 【要約】

血液中のアディポネクチンをストレスマーカーとし、その量を測定することでストレス下における体調を管理することができる。また、アディポネクチンを用いてエンドトキシン活性を抑制することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液中のアディポネクチンをストレスマーカーとし、その量及びストレス前とストレス後のそれぞれのアディポネクチンの量の比率を測定することを含む侵襲管理方法。

【請求項 2】

侵襲管理がヒトの手術後感染症管理である、請求項 1 記載の侵襲管理方法。

【請求項 3】

侵襲管理がヒトのインスリン抵抗性の管理である、請求項 1、2 いずれか 1 項記載の侵襲管理方法。

【請求項 4】

手術が移植治療である、請求項 2 記載の侵襲管理方法。

10

【請求項 5】

感染症が敗血症、高サイトカイン血症、多臓器不全である、請求項 2 記載の侵襲管理方法。

【請求項 6】

請求項 1～5 の侵襲管理方法に従う侵襲管理システム。

【請求項 7】

請求項 6 の侵襲管理システムをサブクラスとして利用したクリニカルパス作成方法。

【請求項 8】

請求項 6 の侵襲管理システムを利用した術後感染症発現予測方法。

20

【請求項 9】

請求項 6 の侵襲管理システムを利用したメタボリックシンドローム患者の手術ストレス測定方法。

【請求項 10】

敗血症のストレスマーカーとしてのアディポネクチン。

【請求項 11】

高サイトカイン血症のストレスマーカーとしてのアディポネクチン。

【請求項 12】

多臓器不全のストレスマーカーとしてのアディポネクチン。

【請求項 13】

侵襲管理におけるストレスマーカーとしてのアディポネクチンの使用。

30

【請求項 14】

アディポネクチンが敗血症、高サイトカイン血症または多臓器不全のストレスマーカーとして使用される、請求項 13 記載の使用。

【請求項 15】

アディポネクチンを用いることを含むストレス因子の分析方法。

【請求項 16】

ストレスが敗血症、高サイトカイン血症または多臓器不全に基づくストレスである、請求項 15 記載の分析方法。

【請求項 17】

エンドトキシン活性を抑制するのに有効な量のヒトアディポネクチンを含むエンドトキシン中和剤。

40

【請求項 18】

中和剤中のヒトアディポネクチンの濃度が $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ であることを特徴とする、請求項 17 記載のエンドトキシン中和剤。

【請求項 19】

中和剤がヒトアディポネクチンを固定化した吸着材である、請求項 17 記載のエンドトキシン中和剤。

【請求項 20】

中和剤が敗血症治療、内科疾患治療、または多臓器不全治療を目的とした、請求項 17

50

～19のいずれか1項記載のエンドトキシン中和剤。

【請求項21】

請求項18の中和剤を直接体内投与することを含むエンドトキシン活性を抑制することが必要とされる疾患の治療方法。

【請求項22】

請求項19の中和剤に対し、体内の血液を体外で接触させ、その後、再び体内へ戻す方法であることを特徴とする治療方法。

【請求項23】

体内のヒトアディポネクチン濃度を増加させる医薬品を併用することを更に含む請求項21または22のいずれか1項記載の治療方法。

10

【請求項24】

治療が敗血症、内科疾患、多臓器不全を目的としたものである、請求項21～23のいずれか1項記載の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物学、医学等の分野における侵襲管理方法及びアディポネクチンの利用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

近年、肥満人口の割合が増加し、外科領域においても、肥満患者に対する周術期管理がより重要になってくると考えられる。肥満は手術自体が困難であるばかりでなく、動脈硬化、高血圧、糖尿病などいわゆるメタボリックシンドロームを合併していることが多く、術後感染を含め合併症の確率が高く、手術に際して重要なリスクファクターであると考えられている。しかしながら、これまで、こうしたリスクを持つ患者の手術ストレスに与える影響や術後合併症のリスクを数値化できなかつた。アディポネクチンは、肥満患者をはじめとして、マルチプルリスクファクター症候群の患者で、低値を示すことが知られている。周術期アディポネクチンの測定は、マルチプルリスクファクター症候群患者の手術に及ぼす影響を測り知る事ができる。

30

【0003】

一方、周術期に過大な手術侵襲により患者が不幸な転帰をたどる事がある。術後合併症、特に術後感染症の発生を未然に防ぐには術後早期に起こる過剰な炎症性サイトカインの発生をいかにコントロールするかが重要である。最近では、術後管理に迅速血中サイトカイン測定が導入しはじめられているが、サイトカインの制御法としては過剰な反応のみを制御し、基本的な生体反応そのものは維持していくことが重要ではないかと考えられている。今後、さらにきめ細かなサイトカインの制御、あるいは個々人の反応の違いを考慮したオーダーメイド治療が必要となるものと考えられ、より簡便で的確なストレスマーカーが強く望まれていた。

40

【0004】

また、近年の生物学分野の研究、医学分野における治療や研究においてエンドトキシンに関する研究が盛んに行われ、特に免疫系の賦活、サイトカイン産生刺激の作用が注目されている。これらの作用は直接、敗血症、肝不全、呼吸不全、DIC、多臓器不全(MOF)などの疾患に深くかかわっており、その対応策に以前より関心が高かった。また、最近、脂肪肝や炎症性腸疾患をはじめとする内科疾患の病態に慢性的なエンドトキシン刺激、及びこれにより誘導されるTNF- α を含めたサイトカインが関係していることが分かってきた。

【0005】

これまで、エンドトキシンの中和、除去技術として幾つかの技術が開発されているが、

50

それぞれ問題点が指摘されている。例えば、抗コア多糖L P S免疫グロブリンによるグロブリン補充療法では、感染の予防効果、ショックによる死亡率の改善には至っていない。リポD Aに対するモノクローナル抗体療法においてもショックによる死亡率の改善には至っていない。ヒト好中球から発見された抗菌ペプチド（CAP18ペプチド）療法、さらに、エンドトキシン特異的受容体（TLR）を介したシグナル解析が進み、抗TLR抗体のエンドトキシンショック治療薬としての可能性が期待されているが、いずれも臨床応用に至っていない。また、唯一、臨床で使用されているポリミキシンB吸着カラムでは、体外循環を使用するため、経済性、血小板減少などの問題があり、また、敗血症の本態であるサイトカイン血症を改善しているのかどうかは不明であった。以上のように、従来の技術では効率良いエンドトキシン中和技術がなく、その改善、開発が強く望まれていた。 10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、上記のような従来技術の各種の問題点を解決することを意図してなされたものである。すなわち、本発明は、従来技術と全く異なった発想からのストレスマーカーを提供することを目的とする。

【0007】

また、本発明は、従来技術と全く異なった発想からのエンドトキシン中和剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】 20

【0008】

本発明者らは、上記課題を解決するために、種々の角度から検討を加えて、研究開発を行った。その結果、血液中のアディポネクチンをストレスマーカーとし、その量を測定することで侵襲を管理することができることを見出した。

【0009】

また、本発明者らは、上記課題を解決するために、種々の角度から検討を加えて、研究開発を行った。その結果、エンドトキシン活性を抑制するのにヒトアディポネクチンが有効であることを見出した。

【0010】

本発明はかかる知見に基づいて完成されたものである。 30

【0011】

すなわち、本発明は、次の各発明を提供する。

(1) 血液中のアディポネクチンをストレスマーカーとし、その量及びストレス前とストレス後のそれぞれのアディポネクチンの量の比率（例えば、手術前のアディポネクチンの量と手術後のアディポネクチンの量と比率）を測定することを含む侵襲管理方法。

(2) 上記(1)の侵襲管理方法に従う侵襲管理システム。

(3) 上記侵襲管理システム(2)をサブクラスとして利用したクリニカルパス作成方法。

(4) 上記侵襲管理システム(2)を利用した術後感染症発現予測方法。

(5) 上記侵襲管理システム(2)を利用したメタボリックシンドローム患者の手術ストレス測定方法。 40

(6) 敗血症、高サイトカイン血症、多臓器不全等に使用されるストレスマーカーとしてのアディポネクチン。

(7) 侵襲管理におけるストレスマーカーとしてのアディポネクチンの使用。

(8) アディポネクチンを用いることを特徴とするストレス因子の分析方法。

(9) エンドトキシン活性を抑制するのに有効な量のヒトアディポネクチンを含むことを特徴とするエンドトキシン中和剤。

(10) ヒトアディポネクチンを含むエンドトキシン中和剤を直接体内投与することの特徴とするエンドトキシン活性を抑制することが必要とされる疾患の治療方法。

【発明の効果】 50

【0012】

本発明に記載される体調管理方法を利用すれば、手術後や敗血症治療時の侵襲管理を的確にできるようになる。

【0013】

また、本発明に記載されるエンドトキシン中和剤を利用すれば、例えば敗血症、多臓器不全(MOF)、DIC、呼吸不全(ARDS)、肝硬変、脂肪肝、肝不全、炎症性腸疾患、腹膜炎、臓器移植、透析、熱傷、外傷、中心静脈栄養、急性重症膵炎等の治療を効率良くできるようになる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

10

【図1】図1は、術後血中アディポネクチン濃度の平均値および標準誤差を算出した結果を示すものである。血中アディポネクチン値が手術侵襲により低下することを示すグラフである。

【図2】図2は、術後10日目で感染している群(血中SLP値の陽性群)と陰性群で比較した結果を示すグラフである。SLP陽性群において術前後でアディポネクチン値が著しく低下していることが分かる。

【図3】図3は、アディポネクチンの生理的濃度が低濃度LPS、エンドトキシンを中和することを示すグラフである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

20

アディポネクチンは、大阪大学細胞工学センターにおいて発明者によりクローニングされた脂肪組織特異的内分泌因子である(Maeda K et al.: Biochem Biophys Res Commun 221(2):286-9, 1996)。その血中濃度は肥満者において低下し、さらに、肥満度が同じでも、心筋梗塞や狭心症といった動脈硬化性疾患、および糖尿病で血中アディポネクチンが低下していることを明らかにされている(前田和久ら: Annual Review 2004 内分泌、代謝 p15-19)。従ってアディポネクチンは糖尿病や高血圧、高脂血症などのいわゆるメタボリックシンドローム患者において手術前後の全身状態を把握するのにも有効であると考えられる。

【0016】

30

最近、本発明者らはアディポネクチンが直接的にエンドトキシン活性抑制作用を持つことを見出した。術後の血中にはエンドトキシンが比較的高濃度に存在する。このエンドトキシンの活性化を抑制する機能を持つアディポネクチンはその分低濃度となる。これはアディポネクチンがエンドトキシンの内因性中和物質として作用し消費され、またエンドトキシン、或いは感染症で高サイトカイン血症となり、その結果としてアディポネクチン濃度が低下するためと推測される。従って、術後の侵襲を監視する上で、このアディポネクチンに注目すれば、より一層、体調の管理に有用となる。

【0017】

エンドトキシンはグラム陰性菌の菌体成分で様々な生理活性を有し、臨床的に敗血症(エンドトキシン血症)の治療はきわめて困難でいまだ有効な治療法がないため、致死率も高い。最近本発明者らは、ラットの腹膜炎モデルを作成し、血中のアディポネクチン、エンドトキシン、TNF- α を測定した。そしてこの腹膜炎モデルでは、対照群と比較し、血中エンドトキシンおよびTNF- α が増加するが、血中アディポネクチンが有意に低下し、TNF- α と鏡像関係にあることを見出した。このことは、腹膜炎という高エンドトキシン血症において、アディポネクチンはエンドトキシンの内因性中和物質として作用し消費された可能性がある。アディポネクチンはin vitroで炎症性サイトカインであるTNF- α と互いに抑制しあうことが報告されていることから、このアディポネクチンの低下はエンドトキシンにより活性化されたTNF- α の増加に伴う間接的な反応であるかもしれない。いずれにしてもアディポネクチンあるいはアディポネクチン産生増強剤は、難渋する敗血症治療のブレークスルーとなり得るかもしれない。

40

50

【0018】

術後特に腹部外科手術後の血中にはエンドトキシンが比較的高濃度に存在すると考えられる。本発明者らは、腹部外科手術前後で血中アディポネクチン値を測定し、手術前後で血中アディポネクチン値が低下し、術後感染症を合併した症例ではこの低下率が高いことを見出した。術前後のアディポネクチン値の測定により、手術ストレスの度合いを知ることができるようになり、術後感染の予測ができるようになる。これまで、術後急性炎症反応のマーカーとしてCRPが臨床的に頻用されているが、実際の炎症の推移をリアルタイムに反映しているとはいえない。手術侵襲を含めた急性炎症時に、炎症性サイトカインやCRPのみならず、むしろ抗炎症性サイトカインとしてのアディポネクチンの動態に注目すれば、より一層、感染対策を主体とした術後管理に有用であると考えられる。この技術は患者が自分自身の治療スケジュールがどのようなものか、或いは治療のどの段階なのか知ることができる点で、最近、全国的に導入されているクリニカルパスに有用である。同時にこの方法は、包括医療、医療経済へ大きく影響する技術であると強く期待される。クリニカルパスの術後サブクラスの変更を考慮するというように、アディポネクチンを術後感染予防の治療方針の決める際に用いることも考えられる。

10

【0019】

アディポネクチンの周術期測定の意味をまとめると以下のようなになる。ここで、周術期とは、手術前から手術中、手術後までの期間を意味する。

(1) これまで数値化されていないメタボリックシンドロームのリスク評価ができるようになる。

20

(2) 手術ストレスや術後炎症性サイトカインTNF α の上昇を反映した術後の血中アディポネクチン値の低下が手術ストレスの指標となる。

(3) 術後10日目の血中SLP値とアディポネクチンの相関グラフより、術後の感染を予測できるようになる。

【0020】

ここで、(3)については、術後の抗菌剤の予防投与は、欧米では基本的には手術日と術翌日に限られるが、日本では、数日間投与されることが多い。また、感染を疑った場合、細菌培養の結果を得るまで数日かかるため、それまで抗菌剤の投与が続けられることが多い。現在、複数の大学病院で、術翌日のSLP値を測定し、それ以降の抗菌剤投与継続の有無の指標にすることが可能かどうかの大規模臨床試験が始まっている。SLPは、このように術後感染の予測に使われようとしている。今回、術後10日目の血中SLP値とアディポネクチンの相関が明らかとなり、手術ストレスを反映するアディポネクチンが、周術期の感染予測にも有用であることが示された。以上のように、例えば、術前後のアディポネクチン値の測定から、クリニカルパス(工程管理手法)の術後サブクラスの変更を考慮するというように、アディポネクチンを術後感染予防の治療方針を決める際に用いることも考えられる。

30

【0021】

本発明で対象とするアディポネクチンは、その種類において特に制約されるものではないが全長蛋白型、グロブリン蛋白型等が挙げられる。また、その動物由来も特に制約されるものではないが、ヒトの術後管理を目的とする場合は、ヒトアディポネクチンをマーカーとする。

40

【0022】

マーカーを測定する方法は、常法に従えば良く、例えば特異的抗体でウェスタンブロットティングする方法、L i n c o社製E L I S Aキットを使用する方法等が挙げられるが、特に制約されるものではない。また、検体は血液そのものでも、血液血球成分を除去したもの、さらにそれを濃縮したものでも良い。

【0023】

本発明に示す侵襲管理とは術後感染の予測、及び早期加療、クリニカルパスのサブクラスを含めた治療スケジュールの作成を目的とする。特に、今後ますます増加すると考えられるメタボリックシンドローム患者の手術ストレスに対する影響の数値化は極めて重要で

50

专利名称(译)	入侵管理方法和脂联素的使用		
公开(公告)号	JPWO2005094188A1	公开(公告)日	2008-02-14
申请号	JP2006511829	申请日	2005-03-31
[标]申请(专利权)人(译)	前田和久 山本寛		
申请(专利权)人(译)	前田和久 山本寛		
[标]发明人	前田和久 山本寛		
发明人	前田 和久 山本 寛		
IPC分类号	G01N33/53 C07K14/52 A61K38/22 A61P43/00 A61K9/18 A61P31/04 A61K45/00 A61K38/095 G01N33/68 G01N33/76		
CPC分类号	G01N33/74 A61K38/2264		
FI分类号	G01N33/53.D C07K14/52 A61K37/24 A61P43/00.111 A61K9/18 A61P31/04 A61P43/00.105 A61K45/00		
F-TERM分类号	4C076/AA33 4C076/AA95 4C076/CC03 4C076/CC29 4C076/EE59 4C076/FF03 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA19 4C084/BA44 4C084/CA18 4C084/DC50 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB011 4C084/ZB351 4C084/ZC022 4C084/ZC751 4C084/ZC752 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA01 4H045/EA50		
代理人(译)	小林 泰 千叶昭夫		
优先权	2004134823 2004-03-31 JP 2004134824 2004-03-31 JP		
其他公开文献	JP4771940B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

通过使用血液中的脂联素作为应激标记并测量其水平可以控制压力下的身体状况。此外，使用脂联素可以抑制内毒素活性。

WO2005/C

日 平成20年2月14日 (2008. 2. 14)	(43) 国際公開日 平成17年10月13日 (2005.	
Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 3 3 / 5 3 (2006. 01)	G O 1 N 3 3 / 5 3	D 4 C 0 7 6
C 0 7 K 1 4 / 5 2 (2006. 01)	C O 7 K 1 4 / 5 2	4 C 0 8 4
A 6 1 K 3 8 / 2 2 (2006. 01)	A 6 1 K 3 7 / 2 4	4 H 0 4 5
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 . 1 1 1	
A 6 1 K 9 / 1 8 (2006. 01)	A 6 1 K 9 / 1 8	
	A 6 1 P 4 3 / 0 0 . 1 0 5	
	A 6 1 K 4 5 / 0 0	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁) 最終頁	
出願番号 特願2006-511829 (P2006-511829)	(71) 出願人 503376909	
国際出願番号 PCT/JP2005/006395	前田 和久	
国際公開日 平成17年3月31日 (2005. 3. 31)	大阪府高石市羽衣2丁目4-33	
優先権主張番号 特願2004-134823 (P2004-134823)	(71) 出願人 504169511	
優先日 平成16年3月31日 (2004. 3. 31)	山本 寛	
優先権主張国 日本国 (JP)	滋賀県草津市西大路町10-10-15	
優先権主張番号 特願2004-134824 (P2004-134824)	(74) 代理人 100089705	
優先日 平成16年3月31日 (2004. 3. 31)	弁理士 社本 一夫	
優先権主張国 日本国 (JP)	100140109	
	弁理士 小野 新次郎	
	100075270	
	弁理士 小林 泰	
	100080137	
	弁理士 千葉 昭男	
	最終頁に1	