

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4619363号  
(P4619363)

(45) 発行日 平成23年1月26日 (2011. 1. 26)

(24) 登録日 平成22年11月5日 (2010. 11. 5)

(51) Int. Cl.	F 1	
GO 1 N 33/74 (2006. 01)	GO 1 N 33/74	
GO 1 N 33/68 (2006. 01)	GO 1 N 33/68	
GO 1 N 33/53 (2006. 01)	GO 1 N 33/53	D
GO 1 N 27/62 (2006. 01)	GO 1 N 27/62	V
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	

請求項の数 7 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-529912 (P2006-529912)
(86) (22) 出願日	平成16年5月25日 (2004. 5. 25)
(65) 公表番号	特表2007-506116 (P2007-506116A)
(43) 公表日	平成19年3月15日 (2007. 3. 15)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/005599
(87) 国際公開番号	W02004/106940
(87) 国際公開日	平成16年12月9日 (2004. 12. 9)
審査請求日	平成19年5月24日 (2007. 5. 24)
(31) 優先権主張番号	03012374. 9
(32) 優先日	平成15年5月30日 (2003. 5. 30)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	510200808
	ジーメンス・ヘルスケア・ディアグノステ イクス・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュ レンクテル・ハフツング Siemens Healthcare Diagnostics GmbH ドイツ65760エシュボーン、ルートヴ イヒーエルハルトーシュトラッセ12番
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 死亡率を予想する独立したリスク因子としてのリラキシン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト個体の余命の特徴付けをする方法であって、

- ( a ) 該ヒト個体から採取されたサンプルのリラキシンレベルを測定すること、
  - ( b ) 該リラキシンレベルを予め定めたデータと比較すること、および、
  - ( c ) 該比較に基づいて該ヒト個体の余命の特徴付けをすること、
- の各段階を含み、該ヒト個体が末期の腎臓病 ( E S K D ) 患者である、方法。

【請求項 2】

該余命が心血管疾患により影響を受けている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

該ヒト個体が男性のヒト個体である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

該予め定めたデータが、排他的に男性または女性の個体群から過去に取得したものである、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

該比較が、該リラキシンレベルの、該予め定めたデータに関する受診者動作コマンド ( receiver operating command ) ( R O C ) 曲線から判定したカットオフ値との比較である、請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

リラキシンレベルが、全血、血清および / または血漿で測定される、請求項 1 ないし請

求項 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

リラキシンレベルが、

- ( a ) 免疫アッセイ、
- ( b ) 均質 ( homogeneous ) 免疫アッセイ、
- ( c ) 不均質 ( heterogeneous ) 免疫アッセイ、
- ( d ) 競合的免疫アッセイ、
- ( e ) サンドイッチ免疫アッセイ、および / または
- ( f ) 質量分析

により測定される、請求項 1 ないし請求項 6 のいずれかに記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

背景

約 7 5 年前、妊娠中のウサギに由来する血清の注射が、メスのモルモットの恥骨間靭帯の弛緩を誘導することが示された ( 1 )。この作用を担うホルモンは、リラキシンと名付けられた。リラキシンは、インシュリン様成長因子ファミリーに相同な約 6 k D のペプチドホルモンである ( 1 )。黄体、脱落膜および胎盤は、妊娠中にこのホルモンを分泌する。リラキシンが、妊娠において、結合組織の軟化効果、子宮収縮の低減および乳腺の発達および分化の制御を含む、多くの重要な役割を有することが示された ( 1 )。

20

【 0 0 0 2 】

しかしながら、最近、リラキシンが心血管系においても必須の役割を有することが認識された。慢性心不全の患者では、心筋のリラキシン遺伝子発現が増加し、血漿リラキシン濃度が上昇している ( 2 )。

【 0 0 0 3 】

リラキシンが、単離された灌流ラット心臓からの心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を刺激すること ( 3 )、およびまた、一酸化窒素に媒介されるメカニズムを介して冠血管血流の用量依存的増加を引き起こすこと ( 4 ) が、さらに知られている。

【 0 0 0 4 】

E S K D 患者では余命 ( life expectancy ) が実質的に減少していることが、さらに知られている。死亡率は、E S K D のない同年齢のヒトと比較して約 5 0 % 高い。このことは、主に、心血管疾患に起因する ( 8、9 )。

30

【 0 0 0 5 】

リラキシンが細い全身的抵抗動脈 ( small systemic resistance arteries ) の強力な血管拡張剤であることがさらに知られている ( 5 )。血管および心臓に対するその直接的効果に加えて、リラキシンは、心臓 ( 6 ) および腎臓 ( 7 ) のコラーゲン合成の調節にも関与する。

【 0 0 0 6 】

最近、心臓のトロポニン T が、末期の腎臓病 ( E S K D ) の患者の死亡率を予測することが判明した ( 1 1 )。E S K D 患者の余命の短縮を予測する他の以前から知られているリスク因子は、高齢、透析期間、糖尿病、C 反応性タンパク質 ( C r P ) レベルの上昇、高いコレステロールレベルおよび低いアルブミンレベルである ( 表 1 および 2 参照 )。

40

【 0 0 0 7 】

例えば心血管疾患に起因する、余命の短縮のそのような指標についての知識は、そのような状況から発生するリスクを低減するために、用心深い測定を行い、特化した処置を開始することを可能にする。

【 0 0 0 8 】

患者の余命の短縮を測定または定量するための代替的かつ独立した尺度は、そのような新規尺度がそれだけでは他の以前から知られている尺度より良好または厳密ではない場合でさえ、有用である。これは、主として、患者の余命の短縮を判定または定量する独立し

50

た尺度は、いずれにしても分析全体の精度を高めるのを助けるであろうという理由による。即ち、新規尺度についての情報および以前から知られている尺度についての情報を組み合わせて分析および考察する場合である。

【 0 0 0 9 】

#### 本発明の説明

上述の当分野の現状から出発して、本発明の解決すべき課題は、ヒト個体の余命の短縮を同定 (characterise) (または定量) するための代替的かつ独立した尺度の提供である。

本発明は、リラキシン (例えば、リラキシン濃度の上昇) をヒト個体の余命を同定するための独立した尺度として同定することにより、この課題を解決する。

10

【 0 0 1 0 】

長期血液透析の患者 245 人を、全原因による死亡率および心血管性の死亡率について、775 日間追跡した。リラキシン、CrP、トロポニン T およびアルブミンの分析のための血液サンプルは、研究参加時に採取した。 Kaplan-Meier (Kaplan Meier) 法およびコックス (Cox) 回帰解析により生存を比較した。リラキシン分泌の性別依存性のために、女性および男性の ESKD 患者で別々に死亡率を分析した。73 人の患者が観察期間中に死亡し、彼らのうち 41 人は、心血管疾患のために死亡した。血清リラキシン濃度の上昇は、男性 (相対リスク: 2.376; 95% 信頼区間: 1.162 - 4.856;  $p = 0.018$ ) および女性 (相対リスク: 2.495; 95% 信頼区間: 1.069 - 5.821;  $p = 0.034$ ) における全事例の死亡率に有意に影響した。死因別の下位集団分析により、リラキシンの上昇は男性 ESKD 患者 (相対リスク: 3.193; 95% 信頼区間: 1.157 - 8.807;  $p = 0.025$ ) において心血管疾患に関連する死亡のリスク因子であるが、女性の ESKD 患者 (相対リスク: 1.783; 95% 信頼区間: 0.467 - 6.807;  $p = 0.398$ ) においてはそうではないことが明らかになった。

20

【 0 0 1 1 】

本発明によると、リラキシンは、慢性的に血液透析を受けている ESKD の女性および男性の全事例の死亡率を予測する、独立したリスク因子である。心血管性の死亡率に対するリラキシンの影響は、性別依存的である。

【 0 0 1 2 】

本発明の方法は、以下を含む:

30

1. ヒト個体の余命を同定する方法であって、
    - (a) 該ヒト個体のリラキシンレベルを測定すること、
    - (b) 該リラキシンレベルを予め定めたデータと比較すること、および、
    - (c) 該比較に基づいて該ヒト個体の余命を同定すること、
- の各段階を含む方法。

【 0 0 1 3 】

2. 該リラキシンレベルが該ヒト個体から採取したサンプルから測定される、1 項に記載の方法。
3. 該ヒト個体が ESKD 患者である、1 項または 2 項のいずれかに記載の方法。
4. 該余命が心血管疾患により影響を受けている、1 項ないし 3 項のいずれかに記載の方法。
5. 該ヒト個体が男性のヒト個体である、1 項ないし 4 項のいずれかに記載の方法。
6. 該予め定めたデータが、排他的に男性または女性の個体群から過去に取得したものである、1 項ないし 5 項のいずれかに記載の方法。

40

【 0 0 1 4 】

7. 該比較が、該リラキシンレベルの、該予め定めたデータに関する受診者動作コマンド (receiver operating command) (ROC) 曲線から判定したカットオフ値との比較である、1 項ないし 6 項のいずれかに記載の方法。
8. リラキシンレベルが、全血、血清、血漿および/または尿で測定される、1 項ないし 7 項のいずれかに記載の方法。

50

## 【 0 0 1 5 】

9. リラキシンレベルが、  
 ( a ) 免疫アッセイ、  
 ( b ) 均質 ( homogeneous ) 免疫アッセイ、  
 ( c ) 不均質 ( heterogeneous ) 免疫アッセイ、  
 ( d ) 競合的免疫アッセイ、  
 ( e ) サンドイッチ免疫アッセイ、および / または  
 ( f ) 質量分析  
 により測定される、1 項ないし 8 項のいずれかに記載の方法。

## 【 0 0 1 6 】

10. リラキシン阻害剤を含む医薬組成物を投与することにより、ヒト個体の余命を延長する方法。

11. 該個体が E S K D 患者である、10 項に記載の方法。

## 【 0 0 1 7 】

## 実施例 1 :

## 研究集団およびプロトコール

本研究に参加する 245 人の患者を、ドイツのベルリンにある 2 つの透析センター ( Kuratorium fuer Dialyse und Nierentransplantation e. V., Dialysezentrum, Sonnenallee 47, 12045 Berlin および Kuratorium fuer Dialyse und Nierentransplantation e. V., Dialysezentrum - Moabit, Turmstrasse 20A, 10559 Berlin ) から募集した。

## 【 0 0 1 8 】

彼らは、これらのセンターで安定して血液透析を受けている、その時点で重篤な健康上の問題のない全ての患者を代表する。全患者を 2000 年 3 月に研究に含めた。彼らは、週に 3 回透析を、一回の透析につき 4 - 5 時間受ける、定期的な血液透析を受けた。

## 【 0 0 1 9 】

患者の次の特徴を文書で記録した：年齢、性別、肥満度指数、末期の腎臓病の原因、透析期間、糖尿病、高血圧、冠動脈心疾患 ( 心筋梗塞、心臓カテーテル法により確認される冠動脈心疾患または典型的安定狭心症の罹患歴のある患者 )。死亡時点および死因を文書で記録した。我々の部門の職員からの医師が、透析ユニットおよび我々の病院の両方で、唯一の入院患者介護者である。従って、全研究について完全な追跡を行った。患者を 775 日間追跡した。我々は、全ての死亡を個別に評価し、記録を精査した。できるだけ多数の事例で、死体解剖を行った。血液サンプル採取は、研究参加時に実施した。血液サンプルを血液透析開始前に採取し、後に分析するまで ( 下記参照 ) - 80 で保存した。研究は、Humboldt University of Berlin 医学部の倫理委員会により承認された。患者のインフォームドコンセントを各事例で得た。

## 【 0 0 2 0 】

## 実験方法

アルブミンおよびクレアチンを標準化した方法により自動分析装置 ( 各々、Hitachi 747, Hitachi 911 and STA, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany より ) で測定した。C 反応性タンパク質を標準化した方法により自動分析装置 ( Dimenson RxL (DAD, Behring Vertriebs GmbH, Schwalbach, Germany ) で測定した。トロポニン T を Elecsys System 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany ) を用いて測定した。全ての測定されたパラメーターは、品質制御管理にかけられ、the German Society of Clinical Chemistry のガイドラインに従って認証される。血清リラキシン濃度を、最近記載された ( 2 ) 通りに市販の E L I S A ( Immundiagnostik GmbH, Bensheim, Germany ) を使用して分析した。

## 【 0 0 2 1 】

## 統計

全ての連続的パラメーターが死亡と生存との間を弁別する能力を、受診者動作コマンド ( R O C ) 曲線下の面積を使用して判定し、最良のカットオフ値を算出した ( 10 )。リ

10

20

30

40

50

ラキシンは性別依存的に分泌されるので(1)、リラキシンのカットオフ値は、女性と男性で別々にも算出した。生存をカプラン・マイヤー法により比較した。起こりえる混同を制御するために、我々は、全研究集団について、並びに、女性および男性について、演繹的にリラキシンおよび終点の死亡に影響を有すると知られている要因(年齢、透析期間、糖尿病、トロポニンT、CrP、アルブミンおよびコレステロール)を含むコックス回帰分析を行った。

#### 【0022】

##### 結果

血液透析の開始の必要性を導く、根底にある腎疾患は、次の通りである：245人(122人の女性、123人の男性)の患者のうち、65人は、糖尿病性腎症を有し、38人の患者は、高血圧性腎硬化症を有し、30人の患者は、慢性糸球体腎炎を有し、28人の患者は、常染色体優性多発性嚢胞腎を有し、20人の患者は、鎮痛薬性腎症を有した。残りは、様々なまれな腎疾患を有した。40人の患者では、根底にある腎疾患は不明であった。患者は平均年齢 $63.5 \pm 5.8$ 歳であり、ベルリンの現在の高齢透析集団を反映していた。肥満度指数は、 $25.2 \pm 4.6$ であった。血液透析の平均期間は、 $5.0 \pm 4.8$ 年であった。157人の患者は、先在する冠動脈心疾患を有した。220人は、高血圧を有した。追跡からもれた患者はいなかった。73人の患者が死亡した；41事例では、患者は、心血管疾患で死亡し、急性心筋梗塞を伴う10人、心臓性突然死の15人、および慢性心不全による14人が含まれる。感染性疾患は、二番目に共通する死因であり、23事例が含まれる。敗血症は、この群で、断然最も共通する死因であった(18事例)。5人の患者はがんのために死亡した。残りの4人の死亡例は、事故(2x)、高カリウム血症(hyperkalemia)(1x)に関連し、1事例では死因は不明であった。リラキシンの受診者動作コマンド(ROC)曲線の分析により、全研究集団、女性および男性で異なる最適カットオフ値が明らかにされ、高齢の集団でもこのホルモンの性別依存性を反映していた。生存と非生存とを弁別するための最良のカットは、各々、全研究集団で $32.7$  [pg/ml]、女性で $38.4$  [pg/ml]、そして男性で $29.4$  [pg/ml]であった。これらのカットオフ値を使用して、我々は、その時点で健康上の問題のない慢性血液透析患者の血清リラキシン濃度の上昇は、その後2年間の全事例の死亡率の独立した予測因子(predictor)であることを立証できた(表1)。心血管疾患に関する死亡例の下位集団分析により、リラキシンは、男性ESKD患者の心血管性の死亡率について、特に重要な予測因子であることが明らかにされた(表2)。

#### 【0023】

##### 考察

本研究で、我々は、慢性的に血液透析を受けている女性および男性の末期の腎臓病患者において、リラキシンが全事例の死亡率の独立した予測因子であることを初めて立証した。下位集団分析は、リラキシンが、男性ESKD患者の心血管性の死亡率の予測因子として特に重要であることを明らかにした。我々の前向き研究は、平均年齢 $63.5$ 歳の高齢コホート(cohort)で実施した。これは、ドイツの大都市、特にベルリンにおける、現在の透析集団を反映している。しかしながら、これに関して、糖尿病、トロポニンTの上昇および低アルブミンなどの、我々のコホートにおける死亡率を予測するリスク因子は、他の大規模前向き研究(11、12、13)において見つけられたものと同様であることに留意するのは重要である。従って、リラキシンが死亡率予測因子であるという我々の知見は、ESKD患者に全般的影響のあるものである。

#### 【0024】

齧歯類における外因性リラキシンの効果を調べることにより得られるデータに基づいて、このホルモンが慢性心不全および虚血再灌流障害後の心筋損傷の過程で代償的效果を発揮することが示唆された：

i) リラキシンは、虚血再灌流障害後に、冠動脈流を増加させ、心臓のマロニルジアルデヒド(MDA)産生を減少させる(14)。MDAは、例えば虚血再灌流障害後の酸素由来フリーラジカルによる細胞膜の脂質過酸化の最終生成物である(14、15)。

i i ) リラキシンは、心房性ナトリウム利尿ペプチドの合成を刺激する ( 3 )、  
 i i i ) リラキシンは、コラーゲンマトリックス分解を増加させる ( 1 6 )、そして、  
 i v ) 組織プラスミノゲン活性化因子を上方調節することにより、冠血管の血栓現象を防止する ( 1 7 )。

【 0 0 2 5 】

この考え ( 慢性心不全および虚血性心筋損傷の過程におけるリラキシンの代償的効果、上記参照 ) の裏付けとして、血漿リラキシン濃度および左心室のリラキシン m R N A 濃度は、慢性心不全の患者で上昇しているという観察がある ( 2 )。

【 0 0 2 6 】

リラキシンは、男性 E S K D 患者の心血管性の死亡リスクに関し、特に重要であると思われる。男性 E S K D 患者の数 ( 1 2 3 人 ) は少ないが、我々は、リラキシンは、この群において、心血管性の死亡率に関し、E S K D 患者で心血管性の死亡率を予測する周知のリスク因子であるトロポニン T ( 1 1 ) よりも重要であるとさえ思われると立証できた ( 表 2 参照 )。心臓の表現型に関するリラキシンの性別依存性も、最近リラキシンノックアウトマウスで見られた ( 6 )。オスのリラキシンノックアウトマウスのみが、心臓の表現型 ( 左心室のコラーゲン合成の上昇および左心室機能の減損 ) を発現させる。E S K D 患者における致死的心血管疾患に対するリラキシンの影響およびリラキシンノックアウトマウスにおける心臓の表現型の性別依存性を説明する分子的経路は、明らかにすべきものである。

【 0 0 2 7 】

以下の引用文献は、本発明の主題に関連するとみなされ、上記で引用されたものである：

1. Bani D. relaxin: A pleiotropic hormone. *Gen Pharmac.* 1997; 28:13-22
2. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C et al., The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J.* 2001; 15(12):2187-95
3. Toth M, Taskinen P, Ruskoaho H. Relaxin stimulates atrial natriuretic peptide secretion in perfused rat heart. *J. Endocrinol* 1996; 150, 487-495
4. Bani-Sacchi T, Bigazzi M, Bani D et al., Relaxin -induced increased coronary flow through stimulation of nitric oxide production. *Br J Pharmacol* 1995; 116, 1 589-94
5. Fisher C, MacLean M, Morecroft I et al., Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? *Circulation.* 2002;106(3):292-5

【 0 0 2 8 】

6. Du XJ, Samuel CS, Gao XM et al., Increased myocardial collagen and ventricular diastolic dysfunction in relaxin deficient mice: a gender-specific phenotype. *Cardiovasc Res.* 2003; 57(2):395-404
7. Garber SL, Mirochnik Y, Brecklin CS et al., Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int.* 2001;59(3):876-82
8. Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46(6) :1728-37
9. USRDS: Excerpt from the United States Renal Data System 1999. Annual Data Report. Patients mortality and survival in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34; S74-S86.
10. Slowinski T, Neumayer HH, Stolze T, Gossing G, Halle H, Hocher B. Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 2002;103; 48:446-449
11. Dierkes J, Domrose U, Westphal S et al., Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102(16):1964-9

【 0 0 2 9 】

12. Cano NJ, Roth H, Aparicio M et al., Malnutrition in hemodialysis diabetic pa

10

20

30

40

50

tients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int.* 2002; 62(2):593-601

13. USRDS: Excerpt from the United States Renal Data System 1999. Annual Data Report. Patients mortality and survival in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34, S74-S86

14. Masini E, Bani D, Bello MG, Bigazzi M, Mannaioni PF, Sacchi TB. Relaxin counteracts myocardial damage induced by ischemia-reperfusion in isolated guinea pig hearts: evidence for an involvement of nitric oxide. *Endocrinology.* 1997;138(11):4713-20

15. Bani D, Masini E, Bello MG, Bigazzi M, Sacchi TB. Relaxin protects against myocardial injury caused by ischemia and reperfusion in rat heart. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1367-76

16. Unemori, E. N., Pickford, L. B., Salles, A. L., Piercy, C. E., Grove, B. H., Erikson, M. E., Amento, E. P. (1996) Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 98; 2739-2745

17. Too, C. K., Weiss, T. J., Bryant-Greenwood, G. D. Relaxin stimulates plasminogen activator secretion by rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1982; 111,1424-1426

**【 0 0 3 0 】**

【表 1】

表 1：血液透析を受けているESKD患者の全事例の死亡率

	全患者			女性			男性		
	相対リスク	95% CI	p 値	相対リスク	95% CI	p 値	相対リスク	95% CI	p 値
年齢 (> 69.5 歳)	1.538	0.900-2.628	0.115	1.470	0.623-3.468	0.379	1.559	0.738-3.294	0.244
透析期間 (>5.5 年)	2.220	1.291-3.818	0.004	3.464	1.485-8.082	0.004	1.641	0.766-3.513	0.202
糖尿病 (有り)	3.390	1.942-5.917	0.000	6.993	2.639-18.519	0.000	2.381	1.133-4.975	0.022
トロポニン T (> 0.054 µg/l)	2.553	1.405-4.641	0.002	2.964	1.262-6.963	0.013	2.463	0.973-6.233	0.057
CrP (> 0.59 mg/dl)	1.465	0.822-2.614	0.196	2.818	1.076-7.381	0.035	1.047	0.499-2.195	0.903
コレステロール (< 175.5 mg/dl)	1.560	0.928-2.625	0.093	1.675	0.734-3.817	0.221	1.669	0.822-3.390	0.156
アルブミン (< 3.665 g/dl)	1.992	1.124-3.534	0.018	1.869	0.699-5.000	0.213	1.767	0.814-3.831	0.150
リラキシン (> カットオフ)	2.137	1.263-3.615	0.005	2.495	1.069-5.821	0.034	2.376	1.162-4.856	0.018

ESKD患者の全事例の死亡率。各連続的パラメーターのカットオフ値を、このパラメーターについてROC曲線（統計参照）を使用して判定した。これらの分析は、リラキシンの性別依存性を反映して、女性（38.4 [pg/ml]）、男性（29.4 [pg/ml]）、および全研究集団（32.7 [pg/ml]）について、異なるカットオフ値を明らかにした。95%CI：95%信頼区間。研究参加時のリラキシン濃度の上昇は、血液透析を受けている女性および男性のESKD患者の全事例の死亡率の独立した予測因子である。

【表 2】

表 2：血液透析を受けているESKD患者の心血管性の死亡率

	全患者			女性			男性		
	相対リスク	95% CI	p 値	相対リスク	95% CI	p 値	相対リスク	95% CI	p 値
年齢 (> 69.5 歳)	1.035	0.489-2.192	0.928	0.417	0.125-1.394	0.155	2.582	0.893-7.468	0.080
透析期間	2.087	0.981-4.439	0.056	2.133	0.627-7.256	0.225	2.467	0.842-7.233	0.100
糖尿病 (有り)	5.464	2.457-12.195	0.000	5.128	1.330-19.608	0.018	7.042	2.252-22.22	0.001
トロボニン T (> 0.054 µg/l)	2.328	1.037-5.229	0.041	2.509	0.731-8.615	0.144	1.777	0.508-6.213	0.368
CrP (> 0.59 mg/dl)	1.729	0.752-3.979	0.198	2.182	0.525-9.074	0.283	1.520	0.538-4.298	0.430
コレステロール (< 175.5 mg/dl)	1.761	0.858-3.610	0.123	1.802	0.531-6.098	0.345	2.114	0.808-5.525	0.127
アルブミン (< 3.665 g/dl)	1.597	0.723-3.534	0.247	3.058	1.468-13.699	0.145	0.959	0.350-2.625	0.935
リラキシシン (> カットオフ)	2.129	1.004-4.512	0.049	1.783	0.467-6.807	0.398	3.193	1.157-8.807	0.025

ESKD患者の心血管疾患による死亡率。各連続的パラメーターのカットオフ値を、このパラメーターについてROC曲線(統計参照)を使用して判定した。これらの分析は、リラキシシンの性別依存性を反映して、女性(38.4 [pg/ml])、男性(29.4 [pg/ml])、および全研究集団(32.7 [pg/ml])について、異なるカットオフ値を明らかにした。95%CI: 95%信頼区間。研究参加時のリラキシシン濃度の上昇は、特に男性のESKD患者において、心血管因子の死亡率の独立した予測因子である。

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ヨハネス - ペーター・シュタツシュ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 5 1 ゴーリンゲン、アルフレート - ノーベル - シュトラーセ 1 0 9 番

(72)発明者 マティアス・ゲーアマン

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、アルテ・ラントシュトラーセ 1 4 0 番

(72)発明者 ベルトルト・ホーハー

ドイツ連邦共和国デー - 1 0 0 9 8 ベルリン、シューマンシュトラーセ 2 0 - 2 1 番

審査官 海野 佳子

(56)参考文献 YEUN J. Y. et al. , C-Reactive Protein Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients , American Journal of Kidney Disease , 2 0 0 0 年 , Vol.35, No. 3 , P.469-476

Fernandez-Reyes M. J. et al , Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis , Original Investigation , 2 0 0 2 年 , Vol.15, No.2 , P.136-143

DSCHIETZIG T. et al. , The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure , DISCOVER , 2 0 0 1 年 , P.2187-2195

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 33/48-98

CAplus(STN)

专利名称(译)	松弛素作为预测死亡率的独立危险因素		
公开(公告)号	<a href="#">JP4619363B2</a>	公开(公告)日	2011-01-26
申请号	JP2006529912	申请日	2004-05-25
[标]申请(专利权)人(译)	拜尔健康护理有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	拜耳医药保健股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	西门子医疗迪尔ING亚诺斯焦散-GESELLSCHAFT米特Beshurenkuteru-有限公司		
[标]发明人	ヨハネス・ペーター・シュタッシュ マティアス・ゲーアマン ベルトルト・ホーハー		
发明人	ヨハネス・ペーター・シュタッシュ マティアス・ゲーアマン ベルトルト・ホーハー		
IPC分类号	G01N33/74 G01N33/68 G01N33/53 G01N27/62 A61K45/00 A61P43/00		
CPC分类号	A61P43/00 G01N33/74 G01N2333/64		
FI分类号	G01N33/74 G01N33/68 G01N33/53.D G01N27/62.V A61K45/00 A61P43/00		
代理人(译)	山田卓司 落合靖		
优先权	2003012374 2003-05-30 EP		
其他公开文献	JP2007506116A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

公开了一种基于松弛素水平的测量来识别人类个体的预期寿命的方法。  
在本发明的一个实施方案中，人类个体是患有终末期肾病的患者。

表1 血液松弛素浓度与预期寿命的关联

血液松弛素浓度 (pg/mL)	男性		女性	
	预期寿命 (年)	相对风险 (RR)	预期寿命 (年)	相对风险 (RR)
0.00-0.05	7.5	1.0	7.5	1.0
0.05-0.10	7.2	0.95	7.2	0.95
0.10-0.15	6.8	0.90	6.8	0.90
0.15-0.20	6.5	0.85	6.5	0.85
0.20-0.25	6.2	0.80	6.2	0.80
0.25-0.30	5.8	0.75	5.8	0.75
0.30-0.35	5.5	0.70	5.5	0.70
0.35-0.40	5.2	0.65	5.2	0.65
0.40-0.45	4.8	0.60	4.8	0.60
0.45-0.50	4.5	0.55	4.5	0.55
0.50-0.55	4.2	0.50	4.2	0.50
0.55-0.60	3.8	0.45	3.8	0.45
0.60-0.65	3.5	0.40	3.5	0.40
0.65-0.70	3.2	0.35	3.2	0.35
0.70-0.75	2.8	0.30	2.8	0.30
0.75-0.80	2.5	0.25	2.5	0.25
0.80-0.85	2.2	0.20	2.2	0.20
0.85-0.90	1.8	0.15	1.8	0.15
0.90-0.95	1.5	0.10	1.5	0.10
0.95-1.00	1.2	0.05	1.2	0.05

血液松弛素浓度与预期寿命的关联。表1显示了血液松弛素浓度与预期寿命的关联。血液松弛素浓度越高，预期寿命越短。血液松弛素浓度在0.00-0.05 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为7.5年。血液松弛素浓度在0.95-1.00 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为1.2年。血液松弛素浓度在0.00-0.05 pg/mL范围内的患者，其相对风险为1.0。血液松弛素浓度在0.95-1.00 pg/mL范围内的患者，其相对风险为0.05。血液松弛素浓度在0.05-0.10 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为7.2年。血液松弛素浓度在0.85-0.90 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为1.5年。血液松弛素浓度在0.10-0.15 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为6.8年。血液松弛素浓度在0.75-0.80 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为2.2年。血液松弛素浓度在0.15-0.20 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为6.5年。血液松弛素浓度在0.65-0.70 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为2.8年。血液松弛素浓度在0.20-0.25 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为6.2年。血液松弛素浓度在0.55-0.60 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为3.5年。血液松弛素浓度在0.25-0.30 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为5.8年。血液松弛素浓度在0.45-0.50 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为4.2年。血液松弛素浓度在0.30-0.35 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为5.5年。血液松弛素浓度在0.35-0.40 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为4.8年。血液松弛素浓度在0.40-0.45 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为5.2年。血液松弛素浓度在0.45-0.50 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为4.5年。血液松弛素浓度在0.50-0.55 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为3.8年。血液松弛素浓度在0.55-0.60 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为3.2年。血液松弛素浓度在0.60-0.65 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为2.8年。血液松弛素浓度在0.65-0.70 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为2.5年。血液松弛素浓度在0.70-0.75 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为2.2年。血液松弛素浓度在0.75-0.80 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为1.8年。血液松弛素浓度在0.80-0.85 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为1.5年。血液松弛素浓度在0.85-0.90 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为1.2年。血液松弛素浓度在0.90-0.95 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为0.8年。血液松弛素浓度在0.95-1.00 pg/mL范围内的患者，其预期寿命为0.5年。