

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公開特許公報** (A) (11)特許出願公開番号

特開2001 - 249126

(P2001 - 249126A)

(43)公開日 平成13年9月14日 (2001.9.14)

| (51) Int. Cl ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マ-コ-ト* (参考) |
|---------------------------|------|------------------------|------------------|
| G 0 1 N 33/49 33/53 | | G 0 1 N 33/49 33/53 | A 2 G 0 4 5 D |

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 数)

(21)出願番号 特願2000 - 60063(P2000 - 60063)

(22)出願日 平成12年3月6日 (2000.3.6)

(71)出願人 591083336

株式会社ビー・エム・エル

東京都渋谷区千駄ヶ谷5丁目21番3号

(71)出願人 500103797

財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター

京都府京都市左京区田中門前町103 - 5

(72)発明者 高森 靖

埼玉県川越市の場1361番地1 株式会社ビー・エム・エル総合研究所内

(74)代理人 100103160

弁理士 志村 光春

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫状態の確認方法

(57)【要約】

【課題】ナチュラルキラー細胞や細胞傷害性Tリンパ球自体の活性を指標とする、簡便かつ確実な免疫状態を確認する方法を提供すること。

【解決手段】ナチュラルキラー細胞および/または細胞傷害性Tリンパ球における殺細胞活性分子の発現レベルを検出して、この検出結果と検体提供者の免疫状態を関連づけて検体提供者の免疫状態を確認する免疫状態の確認方法を提供することにより、上記の課題を解決し得ることを見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ナチュラルキラー細胞および/または細胞傷害性Tリンパ球における殺細胞活性分子の発現レベルを検出して、この検出結果と検体提供者の免疫状態を関連づけて検体提供者の免疫状態を確認する、免疫状態の確認方法。

【請求項2】 殺細胞活性分子が、グラニューライシン、パーフォリンおよびグランザイムBからなる群から選ばれる1種または2種以上である、請求項1記載の免疫状態の確認方法。

【請求項3】 殺細胞活性分子が、グラニューライシンである、請求項1記載の免疫状態の確認方法。

【請求項4】 ナチュラルキラー細胞および/または細胞傷害性Tリンパ球における殺細胞活性分子の発現レベルを、フローサイトメトリー解析により検出して、この検出結果と検体提供者の免疫状態を関連づけて検体提供者の免疫状態を確認する、請求項1～3のいずれかの請求項記載の免疫状態の確認方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、癌や感染症の状態に関連する免疫状態を確認する方法に関する発明である。

【0002】

【従来の技術】癌や感染症に対する治療方針の決定のみならず、治療を施した後の予後（治癒するか、慢性化・悪性化するか）は、非常に重要な問題であり、これらは、宿主の免疫状態、とりわけ、ナチュラルキラー細胞（以下、NK細胞ともいう）・細胞傷害性Tリンパ球（以下、CTLともいう）やヘルパーT細胞等の免疫細胞の機能が正常であるか否かに大きく左右されると考えられる。

【0003】免疫細胞の中でも、NK細胞やCTLは、細胞内寄生病原体（ウイルス、クラミジア、結核菌等）や腫瘍細胞を排除する生体防御機構において中心的役割を果たしている。

【0004】よって、これらの感染症や腫瘍に対する治療方針の決定や予後を予測する上で、患者のNK細胞ないしCTLの機能が正常範囲にあるか否かに関して正確な情報を得ることは、特に重要である。

【0005】現在、このNK細胞ないしCTLの機能に関する試験として、「細胞傷害活性試験」が行われている。細胞傷害活性試験は、主に、NK細胞やCTLの標的細胞に対する細胞傷害活性の指標となるもので、細胞性免疫能を測定する上では重要な試験である。この細胞傷害性試験は、例えば、 ^{51}Cr でラジオアイソトープ標識した特定の標的（K562細胞やMolt-4細胞等）とリンパ球（エフェクター）とを混合し、その結果、傷害を受けた細胞から遊離してくる ^{51}Cr に由来するラジオアイソトープ量を測定することにより行われて

いる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、細胞傷害活性試験には、問題点も少なからず認められる。すなわち、第一に、ラジオアイソトープを用いていることが挙げられる。つまり、細胞傷害活性試験は、ラジオアイソトープ実験室での作業となり、身体および周辺への放射能汚染といった安全性における問題と、それに伴う試薬類の購入ないし使用の制限といった問題が認められ、必然的にかかなりの制約が伴うこととならざるを得ない。

【0007】第二に、細胞傷害活性試験は、細胞と細胞の混合系での試験であり、アッセイ間のバラツキが多く、そのために、試験系を数多く設定する必要がある。また、同一検体において、リンパ球と標的細胞の混合比を複数種類設定する必要もある。つまり、細胞傷害性試験においては、アッセイ数自体を多くせざるを得ないという問題が認められる。

【0008】第三に、細胞傷害性試験では、細胞に対する傷害の程度を指標とする試験で、NK細胞やCTL自体の活性を指標としていないので、この試験により得られる結果が、一体何を意味するのかが、あいまいである。実際に、健康人より癌患者の方が、NK活性が高値を示す例も報告されており、疾患との関連性もわかっていない。

【0009】本発明が解決しようとする課題は、NK細胞やCTL自体の活性を指標とする、簡便かつ確実な免疫状態を確認する方法を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】最近の知見として、NK細胞やCTLにより誘導される細胞死においては、種々の顆粒タンパク質が標的細胞に向かって放出されることが知られている。例えば、まず、パーフォリンが標的細胞の膜透過性を高め、次に、グランザイムB等の一群の殺細胞活性分子が標的細胞に入り、細胞死を誘導すると考えられている。

【0011】本発明者は、このNK細胞やCTLが、標的細胞に細胞死を惹き起こすために放出する一連の物質、すなわち、殺細胞活性分子が、NK細胞やCTLの状態を把握するための鍵となるのではないかと考え、鋭意検討を重ねた。

【0012】その結果、殺細胞活性分子の発現レベルを検出して、この検出結果を指標とすることで、NK細胞やCTL自体の活性を把握して、検体提供者の免疫状態を確認することが可能であることを見出した。

【0013】すなわち、本発明者は、本願において、NK細胞および/またはCTLにおける殺細胞活性分子の発現レベルを検出して、この検出結果と検体提供者の免疫状態を関連づけて検体提供者の免疫状態を確認する、免疫状態の確認方法（以下、本発明確認方法ともいう）を提供する。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について説明する。本発明において、検体提供者の免疫状態を確認するための指標となる殺細胞活性分子は、NK細胞やCTLが、癌細胞や感染微生物等の標的細胞を攻撃する際に、脱顆粒を起こして放出される分子であり、具体的には、パーフォリン、グランザイムB、グラニュライシン等を挙げることができる。

【0015】パーフォリンは、前述したように、標的細胞の膜透過性を高める殺細胞活性分子である。パーフォリンは、細胞傷害性顆粒に局在する分子量70万のタンパク質で、脱顆粒後、標的細胞膜にポアを形成し、その膜透過性を向上させることが知られている(C.C.L.u, et al., Immunol. Today 16, 194-201(1995))。パーフォリンに対する抗体は、現在までに報告されている知見を基に、常法により調製することが可能であり、市販もされている(AnceII社等)。

【0016】グランザイムBは、細胞傷害性顆粒に局在する分子量29万のセリンプロテアーゼで、特定のカスペーゼを活性化し、細胞死を誘導することが知られている(Darmon, A.J. et al., Nature, 377: 446-448(1995))。グランザイムBに対する抗体は、現在までに報告されている知見を基に、常法により調製することが可能であり、市販もされている(PHARMACELL社等)。

【0017】グラニュライシンは、細胞傷害性顆粒に局在する分子量15万のタンパク質で、顆粒内では切断されて、主に分子量9万のタンパク質として存在している。グラニュライシンには、細胞傷害活性と抗菌活性が認められている(Pena SV, et al., J. Immunol., 158, 2680-2688(1995))。グラニュライシンに対する抗体も、現在までに報告されている知見を基に、常法により調製することが可能である(具体的には、後述する)。

【0018】本検出方法は、殺細胞活性分子として、単一種類の殺細胞活性分子のみを選択して行うことも可能であるが、複数種類の殺細胞活性分子を組み合わせることも可能である。単一種類の殺細胞活性分子を選択する場合、グラニュライシンの発現レベルを検出することで、よりの確に、検体提供者の免疫状態を把握することが可能であると考えられる。パーフォリンの発現レベルが正常でも、グラニュライシンの発現レベルが低下していれば、細胞死が効率的に誘導できず、パーフォリンの発現レベルが低下している検体提供者は、グラニュライシンの発現レベルも低下している割合が高いからである。

【0019】しかしながら、個々の殺細胞活性分子が異なる役割を細胞死において演じていることを考えると、複数の殺細胞活性分子の発現レベルについて検出することができると考えられる。特に、細胞膜の透過性を向上させる役割を演じ、いわば、露払い的な役割を行うと考え

られているパーフォリンと、細胞内において細胞死を誘導すると考えられ得るグラニュライシン等の発現レベルを双方検出することは、本検出方法の好適な態様の一つである。

【0020】NK細胞および/またはCTLにおける殺細胞活性分子の発現レベルの検出は、例えば、検体中のNK細胞および/またはCTLを分離して、この分離物における殺細胞活性分子の発現レベルを検出することによって行うことができる。

【0021】本発明検出方法において用いる検体は、少なくとも、NK細胞および/またはCTLが含まれている検体、すなわち、血液検体である。血液検体から、常法により、NK細胞および/またはCTLを含む画分を分離して、これを殺細胞活性分子の発現レベルの検出に用いることができる。

【0022】殺細胞活性分子の発現レベルの検出手段は、特に限定されず、例えば、NK細胞および/またはCTLを直接用い得るフローサイトメトリー解析；ウエスタンブロット法による解析；可溶化物等を用いるEIA法やRIA法による解析；PCR法等の遺伝子増幅法を用いた遺伝子解析等を例示することができる。これらの検出手段の中でも、その簡便性と正確性故に、フローサイトメトリー解析を選択することが好適である。

【0023】かかるフローサイトメトリー解析をする際には、特定の殺細胞活性分子に対する蛍光分析を試みると同時に、特定の殺細胞活性分子に対するマーカーにより、特定の殺細胞活性分子を分別することが好ましい。

【0024】例えば、NK細胞に対するマーカーとして、CD16、CD56等を、CTLに対するマーカーとして、CD3、CD8等を挙げることができる。フローサイトメトリー解析をはじめ、殺細胞活性分子の発現レベルを検出する際には、対象となる殺細胞活性分子に対する抗体を用いるべきことが多い。このような抗体の調製は、上述したように、常法により行うことができる。

【0025】典型的には、殺細胞活性分子に対するポリクローナル抗体は、選択した殺細胞活性分子の全部または一部を免疫抗原として、免疫した動物に由来する免疫血清から製造することができる。

【0026】殺細胞活性分子に対するモノクローナル抗体は、上記のポリクローナル抗体と同様の方法で、免疫した動物の免疫細胞と動物の骨髄腫細胞とのハイブリドーマを作出し、これにより殺細胞活性分子を認識する抗体を産生するクローンを選択し、このクローンを培養することにより製造することができる。

【0027】また、免疫される動物も特に限定されるものではなく、マウス、ラット等を広く用いることができるが、モノクローナル抗体を製造する場合には、細胞融合に用いる骨髄腫細胞との適合性を考慮して選択することが望ましい。

【0028】免疫は一般的方法により、例えば上記免疫抗原を免疫の対象とする動物に静脈内、皮内、皮下、腹腔内注射等で投与することにより行うことができる。より具体的には、上記免疫抗原を所望により通常のアジュバントと併用して、免疫の対象とする動物に2～14日毎に上記手段により数回投与し、ポリクローナル抗体製造のための免疫血清またはモノクローナル抗体製造のための免疫細胞、例えば免疫後の脾臓細胞を得ることができる。

【0029】モノクローナル抗体を製造する場合、この免疫細胞と細胞融合する他方の親細胞としての骨髓腫細胞としては、既に公知のもの、例えばSP2/0-Ag14, P3-NS1-1-Ag4-1, MPC11-45, 6, TG1.7 (以上、マウス由来); 210.RCY.Ag1.2.3 (ラット由来); SKO-007, GM15006TG-A12 (以上、ヒト由来)等を用いることができる。

【0030】上記免疫細胞とこの骨髓腫細胞との細胞融合は、通常公知の方法、例えばケーラーとミルシュタインの方法 (Kohler, G. and Milstein, C., Nature, 256, 495 (1975)) 等に準じて行うことができる。

【0031】より具体的には、この細胞融合は、通常公知の融合促進剤、例えばポリエチレングリコール (PEG), センダイウイルス (HVJ) 等の存在下において、融合効率を向上させるためにジメチルスルホキシド等の補助剤を必要に応じて添加した通常の培養培地中で行い、ハイブリドーマを調製する。

【0032】所望のハイブリドーマの分離は、通常の選別用培地、例えばHAT (ヒポキサンチン, アミノプテリンおよびチミジン) 培地で培養することにより行うことができる。すなわち、この選別用培地において目的とするハイブリドーマ以外の細胞が死滅するのに十分な時間をかけて培養することによりハイブリドーマの分離を行うことができる。このようにして得られるハイブリドーマは、通常の限界希釈法により目的とするモノクローナル抗体の検索および単クローン化に供することができる。

【0033】目的とするモノクローナル抗体産生株の検索は、例えばELISA法, プラーク法, スポット法, 凝集反応法, オクタロニー法, RIA法等の一般的な検索法に従い行うことができる。

【0034】このようにして得られる殺細胞活性分子を認識するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、通常の培地で継代培養することが可能であり、さらに液体窒素中で長時間保存することもできる。

【0035】ハイブリドーマからのモノクローナル抗体の採取は、ハイブリドーマを常法に従って培養して、その培養上清として得る方法や、ハイブリドーマをこのハイブリドーマに適合性が認められる動物に投与して増殖させ、その腹水として得る方法等を用いることができ

る。

【0036】上述のようにして得られるポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は、更に塩析, ゲル濾過法, アフィニティークロマトグラフィー等の通常的手段により精製することができる。

【0037】このようにして得られるポリクローナル抗体ないしモノクローナル抗体は、選択した殺細胞活性分子に特異反応性を有する抗体である。また、かかる殺細胞活性分子に対するポリクローナル抗体ないしモノクローナル抗体に、必要に応じて標識処理、すなわち、酵素標識処理、蛍光標識処理、アイソトープ標識処理等を、常法に従い行うことができる。

【0038】

【実施例】以下、本発明を実施例により説明するが、この実施例により、本発明の技術的範囲は限定されない。

〔参考例〕 グラニューライシンに対するポリクローナル抗体の作製

グラニューライシンの部分アミノ酸配列 (29アミノ酸) (J. Immunol., 158:2680-2688(1997)) : Arg Thr Gly Arg Ser Arg Trp Arg Asp Val Cys Arg Asn PheMet Arg Arg Tyr Gln Ser Arg Val Thr Gln Gly Leu Val Ala Gly (N5-1: 配列番号1) の傘貝ヘモシアニンとの結合体を、ウサギに常法に従って免疫し、抗血清を得た。得られた抗血清について、硫酸沈澱およびプロテインGカラムによる精製を行い、さらに上記の合成ペプチド (N5-1) を結合したカラムによるアフィニティークロマトグラフィーによる精製を行い、グラニューライシンに対するポリクローナル抗体 (抗N5-1抗体) を得た。

【0039】〔試験例〕 フローサイトメトリー法による免疫状態の確認

健常者8名、癌患者8名から、新鮮末梢血を3mLずつ採取し、そのリンパ球を、リユーコセップカラム (グライナー社製) およびセパレートL (ムトウ化学社製) を用いて分離し、リンパ球の表面抗原であるCD3とCD16を、それぞれ、Peridinin chlorophyll protein (PerCP) 標識CD3モノクローナル抗体とFITC標識CD16モノクローナル抗体 (両モノクローナル抗体共、ファーマンゲン社製) で染色した。

【0040】次に、各検体提供者のリンパ球を、4%パラフォルムアルデヒド/PBS (-) で固定後、0.5% Tween 20/PBS (-) で膜透過性を高めた後、グラニューライシンに対しては、上記の抗N5-1抗体を10 μg/mLで反応させ (コントロールとしてノーマルラビットIgGを10 μg/mLで反応させた)、次いで、抗N5-1抗体が結合したグラニューライシンに、Phycoerythrin (PE) 標識抗ラビット抗体を結合させた。そして、その蛍光を、フローサイトメトリーによって、グラニューライシンとして検出した。

【0041】パーフォリンに対しては、PE標識抗パー

フォリンモノクローナル抗体 (AnceII社製) を反応させた (コントロールとしてPE標識ノーマルマウスIgGを反応させた)。そして、そのPEによる蛍光を、フローサイトメトリーによって、パーフォリンとして検出した。

【0042】結果を、第1図~第4図に示す。

結果の検討1

パーフォリンのみに着目すると、健常人8名には、パーフォリンの発現レベルの低下は認められなかったが、癌患者8名中2名に、パーフォリンの発現レベルの低下が認められた。

【0043】第1図は、このパーフォリンの発現レベルの低下が認められた癌患者2名のフローサイトメトリーの結果を示している〔癌患者1, 癌患者2〕。また、比較のために、健常人2名の結果をピックアップして示している〔健常人1, 健常人2〕。

【0044】第1図では、横軸にNKマーカーであるCD16についての蛍光強度 (FITCによる蛍光) を示し、縦軸にパーフォリンについての蛍光強度 (PEによる蛍光) を示した、フローサイトメトリーの結果を示している。

【0045】健常者1および健常者2では、NK細胞 (FITCによる蛍光が認められた図中の縦線よりも右側の群) において、パーフォリンの発現レベルを示すPEの蛍光強度が一定レベルであった。これに対して、癌患者では、NK細胞におけるパーフォリンの発現レベルが低下しており、特に、癌患者2では、この発現レベルが低下していることが判明した。

【0046】結果の検討2

癌患者8名中、上記の癌患者1・2を除く6名では、パーフォリンの発現レベルの低下が殆ど認められなかった。

【0047】しかしながら、これらのパーフォリンの発現レベルの低下が認められなかった癌患者6名について、グラニューライシンの発現レベルの低下を検討したところ、これら6名全員のグラニューライシンの発現レベルが低下していることがわかった。

【0048】第2図は、横軸にNKマーカーであるCD16についての蛍光強度 (FITCによる蛍光) を示し、縦軸にパーフォリン (左側) およびグラニューライシン (右側) についての蛍光強度 (共にPEによる蛍光) を示した、フローサイトメトリーの結果を示している。

【0049】健常者3 (健常人8名のうち、健常人1・2を除く6名から無作為に抽出した) では、NK細胞 (FITCによる蛍光が認められた図中の縦線よりも右側の群) においても、CTL (前記縦線よりも左側の群) においても、パーフォリン (上段) およびグラニューライシン (下段) の発現レベルを示すPEの蛍光強度が一定レベルであった。これに対して、癌患者3 (癌患者*

*8名のうち、癌患者1・2を除く6名から無作為に抽出した) では、パーフォリンの発現レベルは、健常人3とほとんど変わらないレベルであったが、グラニューライシンの発現レベルは、明らかに低下していることが明らかになった。

【0050】第3図と第4図は、健常人8名のうち、健常人1・2を除く6名と、癌患者8名のうち、癌患者1・2を除く6名全員の、パーフォリンの発現レベルとグラニューライシンの発現レベルを図示したものである (第4図は、第3図の結果を健常人と癌患者についての平均を求めた結果を示している)。第3図、第4図共、左側の淡色のグラフ棒がパーフォリンの発現レベルを示し、右側の白抜きのグラフ棒がグラニューライシンの発現レベルを示している。また、第3図、第4図共、縦軸は、CD16に対して陽性であるリンパ球 (NK細胞に該当する) において、パーフォリンまたはグラニューライシンが陽性であるものの割合 (%) である。

【0051】第3図と第4図から、健常人は、パーフォリン、グラニューライシンの発現レベルは、共に低下が認められなかったが、癌患者においては、パーフォリンの発現レベルの低下が認められなくても、グラニューライシンの有意な発現レベルの低下が認められたことがわかる〔癌患者1・2のグラニューライシンの発現レベルも有意に低下していた (図示せず)〕。

【0052】一般に、細胞死には、パーフォリンが働くことが不可欠ではある (Science, vol286, 1957-1959 (1999)) が、パーフォリンだけでは効率良く誘導されず、他の殺細胞活性分子が働いてはじめて完全に誘導される。事実、免疫療法等により、NK細胞やCTLの細胞傷害のレベルは、細胞傷害活性試験によって良好であると判断されているにもかかわらず、予後が良好でない癌患者も少なからず認められるのは、前述した通りである。これは、まさに、細胞傷害試験が、パーフォリンによる細胞傷害レベルのみを反映していることに起因しているものとも考えられる。本検出方法では、NK細胞やCTLにおけるパーフォリンの発現レベルのみならず、グラニューライシン等の他の殺細胞活性分子の発現レベルをも、簡便に確認することができるので、検体提供者の真の免疫状態を把握し、本検出方法を行った後の治療計画を的確に立案することが可能となる。

【0053】すなわち、これらの結果より、本検出方法により、検体提供者の免疫状態を、簡便かつ的確に確認することが可能であることが示された。

【0054】

【発明の効果】本発明により、検体提供者の免疫状態を、簡便かつ的確に確認することが可能な手段が提供される。

【0055】

【配列表】

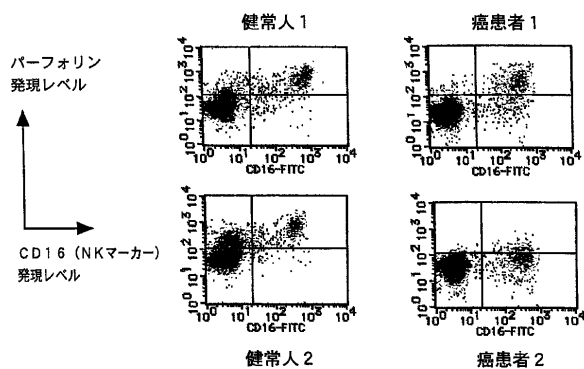
<110> BML, INC.
 <120> Method of Confirming Immune State
 <130> pbm46
 <140>
 <141>
 <160> 1
 <170> PatentIn Ver. 2.1
 <210> 1
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Arg Thr Gly Arg Ser Arg Trp Arg Asp Val
 Cys Arg Asn Phe Met Arg
 1 5 10 15 10

【図面の簡単な説明】
 【図1】横軸にNKマーカーであるCD16についての蛍光強度を示し、縦軸にパーフォリンについての蛍光強度を示した、フローサイトメトリーの結果を示す図面である。
 【図2】横軸にNKマーカーであるCD16についての蛍光強度を示し、縦軸にパーフォリンまたはグランニューライシンについての蛍光強度を示した、フローサイトメトリーの結果を示す図面である。

【図3】健常人とパーフォリンの発現レベルの低下が認められなかった癌患者に対して、グランニューライシンの発現レベルについての検討を行った結果を、検体提供者個々に対して図示した図面である。
 【図4】健常人とパーフォリンの発現レベルの低下が認められなかった癌患者に対して、グランニューライシンの発現レベルについての検討を行った結果を、検体提供者全員の結果を総合して検討した図面である。

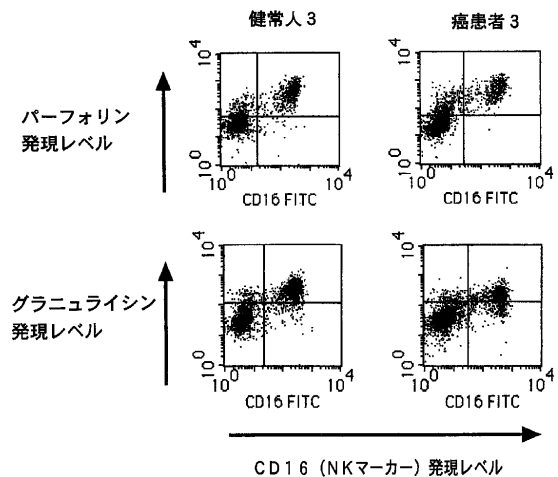
【図1】

第1図



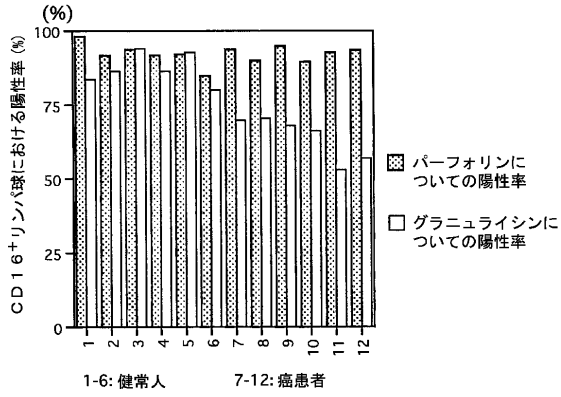
【図2】

第2図



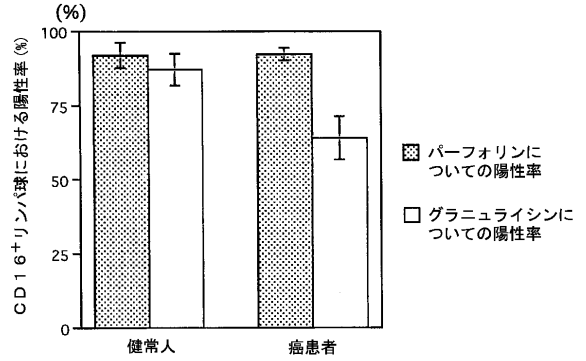
【図3】

第3図



【図4】

第4図



フロントページの続き

(72)発明者 岸 惇子
 京都府京都市左京区田中門前町103 - 5
 財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター内

(72)発明者 高野 昇一
 埼玉県川越市市場1361番地1 株式会社ビー・エム・エル総合研究所内
 Fターム(参考) 2G045 AA02 AA25 AA26 AA40 CA01
 CA18 DA36 DA77 DA78 FA37
 FB03

| | | | |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 确认免疫状态的方法 | | |
| 公开(公告)号 | JP2001249126A | 公开(公告)日 | 2001-09-14 |
| 申请号 | JP2000060063 | 申请日 | 2000-03-06 |
| [标]申请(专利权)人(译) | BM萨尔瓦多 基金会路易斯·巴斯德医学研究中心 | | |
| 申请(专利权)人(译) | BML有限公司 基金会路易斯·巴斯德医学研究中心 | | |
| [标]发明人 | 高森靖 岸惇子 高野昇一 | | |
| 发明人 | 高森 靖 岸 惇子 高野 昇一 | | |
| IPC分类号 | G01N33/49 G01N33/53 | | |
| FI分类号 | G01N33/49.A G01N33/53.D | | |
| F-TERM分类号 | 2G045/AA02 2G045/AA25 2G045/AA26 2G045/AA40 2G045/CA01 2G045/CA18 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/DA78 2G045/FA37 2G045/FB03 | | |
| 代理人(译) | 志村光晴 | | |
| 其他公开文献 | JP2001249126A5 | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

要解决的问题：提供一种简单可靠的方法来检查免疫状态，同时使用自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞的活动作为指标。解决方案：检查作为标本供体的免疫状态的方法包括检测自然杀伤细胞和/或细胞毒性T淋巴细胞的杀伤细胞活化分子出现的水平，并将检测结果与标本的免疫状态联系起来。捐赠者。

