

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-192481

(P2009-192481A)

(43) 公開日 平成21年8月27日(2009.8.27)

(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 Z N A D	4 B O 2 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C O 8 5
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	4 H O 4 5
CO 7 K 16/18 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	CO 7 K 16/18	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-36053 (P2008-36053)
 (22) 出願日 平成20年2月18日 (2008.2.18)

(71) 出願人 803000056
 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
 東京都中央区日本橋小伝馬町13-4
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (74) 代理人 100124453
 弁理士 資延 由利子
 (74) 代理人 100135208
 弁理士 大杉 卓也
 (74) 代理人 100152319
 弁理士 曾我 亜紀
 (72) 発明者 仲 哲治
 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号
 独立行政法人医薬基盤研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫性疾患の検査方法および免疫性疾患治療剤

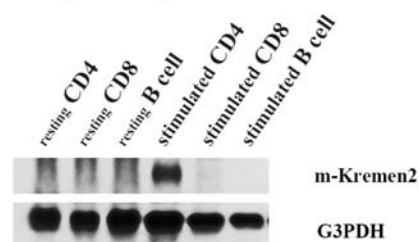
(57) 【要約】

【課題】本発明は、免疫反応の調節因子として作用する効果的なタンパク質を提供することを課題とする。さらに、該タンパク質の抗体を提供し、該抗体を含む過剰な免疫反応を制御しうる免疫性疾患治療剤を提供することを課題とする。

【解決手段】K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2)による。K r e m e n 2 は活性化CD4陽性T細胞に特異的に分泌される単一マーカーであるため、活性化CD4陽性T細胞に起因する免疫性疾患の指標となり、さらには抗K r e m e n 2 抗体を用いた免疫性疾患治療剤を提供することができる。

【選択図】 図2

Northern Blotting for m-Kremen 2
 in primary mouse cells



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2)を指標とする免疫性疾患の検査方法。

【請求項 2】

K r e m e n 2 を指標とし、活性型 C D 4 陽性 T 細胞を検出することを特徴とする請求項 1 に記載の免疫性疾患の検査方法。

【請求項 3】

K r e m e n 2 を抗原とし、活性型 C D 4 陽性 T 細胞を認識しうる抗 K r e m e n 2 抗体。

10

【請求項 4】

請求項 3 に記載の抗 K r e m e n 2 抗体を含むことを特徴とする免疫性疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2)を指標とする免疫性疾患の検査方法、および抗 K r e m e n 2 抗体を含む免疫性疾患の治療剤に関する。より詳しくは、活性化 C D 4 陽性 T 細胞を、K r e m e n 2 を指標として検出することによる免疫性疾患の検査方法に関し、さらには抗 K r e m e n 2 抗体を用いて活性化 C D 4 陽性 T 細胞を除去することにより、過剰免疫反応を制御し、免疫性疾患を治療する抗 K r e m e n 2 抗体を含む免疫抑制剤に関する。

20

【背景技術】

【0002】

免疫は、細菌、ウイルスやガン細胞などを排除し、生体を守るための仕組みであるが、免疫過剰状態となると、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、慢性関節リウマチや慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患などの免疫性疾患に陥る。

【0003】

免疫をつかさどる細胞として、抗体産生細胞である B 細胞と、細胞性免疫に関与する T 細胞の 2 種に大別される。そのうち、T 細胞はリンパ球の一種で、骨髄で産生された前駆細胞が胸腺での選択を経て分化成熟したものであり、抹消血中のリンパ球の 70 ~ 80 % を占める。白血球やその他の細胞は、細胞表面に糖タンパクなどの種々の分子を発現している。発現タンパク質は、表面マーカーまたは表面抗原とよばれ、C D (cluster of differentiation) と表記される。ヘルパー T 細胞は、リンホカインを産生するなどして、他の T 細胞の機能発現を誘導したり、B 細胞の分化成熟や抗体産生を誘導する機能を有し、C D 4 を発現している。この C D 4 陽性 T 細胞は、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の病原ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV) や、成人 T 細胞白血病 (ATL) の病原ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) が感染する細胞である。ウイルス感染細胞などを破壊する C T L (キラー T 細胞) は、C D 8 を発現している。また、胸腺から分化してくるレギュラトリー T 細胞は C D 4、C D 25、F o x p 3 分子を発現して他の T 細胞の活性を抑制する。その他、末梢で抗原特異的に誘導されてくるレギュラトリー T 細胞や、C D 8 陽性 T 細胞から分化するレギュラトリー T 細胞もある。

30

40

【0004】

免疫反応は複雑な機構よりなり、その調節機構は細胞表面への分泌タンパク質や膜タンパク質が関与しているものと考えられる。

【0005】

クリングルドメインは、3つのジスルフィド結合を有する特徴的構造を有し、クリングルドメインを含むタンパク質として、血液凝固・線溶に関連するタンパク質、例えばプロトロンビン、血液凝固第 XII 因子、t P A、プラスミノゲンなどのセリンプロテアーゼがよく知られている。これらのセリンプロテアーゼは、血液凝固・線溶機能を介して創傷治癒に関与する他、細胞外マトリックスの融解を介した血管新生や癌の浸潤に関与したり、

50

神経の生存や軸策伸長を促進する活性を有するなど、生命維持や高次神経機能において極めて重要な生物活性を有する。そこで、Kringle-S A G E 法によりクリングルドメインを有する分子を高効率でクローニングし、新規クリングル分子として Kr e m e n が得られたことが報告されている。Kr e m e n のうち、Kr e m e n 1 については D K K 1 (dic k k o f homolog 1) と高親和性を有し、癌に関連する Wnt/ -catenin の拮抗因子として作用することなど、その機能についていくつか報告されている（非特許文献 1、2）。Wnt/ -catenin は、細胞の分化を調節する因子であり、異常な活性化が癌を引き起こすことが考えられているが（非特許文献 3）、免疫に関しては殆ど解明されていない。また、Kr e m e n 2 についても、その構造は解析されており、マウスの Kr e m e n 2 のアミノ酸および遺伝子配列情報は、GenBank accession No. NM_028416 に開示されている。

10

【0006】

しかし、免疫反応に関して効果的な膜タンパク質の解析は十分になされておらず、また Kr e m e n 2 についても、その作用は十分に解析されていなかった。

【非特許文献 1】Journal of Cell Science 116, 2627-2634 (2003)

【非特許文献 2】Nature 417, 664-666 (2002)

【非特許文献 3】Immunity 26(2); 227-239 (2007)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、免疫反応の調節因子として作用する効果的なタンパク質を提供することを課題とする。さらに、該免疫調節因子として作用するタンパク質の抗体を提供し、該抗体を含む過剰な免疫反応を制御しうる免疫性疾患治療剤を提供することを課題とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、シグナルシークエンストラップ法を用いて脾臓およびリンパ節由来の細胞から分泌タンパク質をスクリーニングした。さらに、C D 4 陽性 T 細胞をスクリーニングして配列を確認したところ、63 種類のタンパク質を同定することができ、そのうちのひとつが Kr e m e n 2 であった。Kr e m e n 2 について、更に解析を行ったところ、活性化 C D 4 陽性 T 細胞に特異的に分泌され、該細胞を検出する際の指標となりうることを見出し、本発明を完成した。

30

【0009】

すなわち、本発明は以下よりなる。

1. Kr e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2) を指標とする免疫性疾患の検査方法。

2. Kr e m e n 2 を指標とし、活性型 C D 4 陽性 T 細胞を検出することを特徴とする前項 1 に記載の免疫性疾患の検査方法。

3. Kr e m e n 2 を抗原とし、活性型 C D 4 陽性 T 細胞を認識しうる抗 Kr e m e n 2 抗体。

4. 前項 3 に記載の抗 Kr e m e n 2 抗体を含むことを特徴とする免疫性疾患治療剤。

【発明の効果】

40

【0010】

本発明の Kr e m e n 2 は抗 C D 3 抗体で刺激した C D 4 陽性 T 細胞に多く発現していることが確認された。また、C D 4 以外の他の表面抗原、例えば C D 8 陽性 T 細胞や B 細胞などには、発現しないことも確認された。これにより、Kr e m e n 2 は、活性化 C D 4 陽性 T 細胞の指標となりうることを確認できた。このことから、免疫過剰な状態を確認するための指標の一つとして利用することができる。さらに、Kr e m e n 2 に対する抗 Kr e m e n 2 抗体を用いて抗原抗体反応をさせることで、補体活性が活性化され、過剰な免疫反応を引き起こす活性化 C D 4 陽性 T 細胞を破壊し、除去することができる。これにより、免疫亢進状態により引き起こされる関節リウマチやエリテマトーデスなどの免疫性疾患の軽減・治療を行うことができる。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

分泌タンパク質や膜タンパク質は、そのN末端に「シグナルペプチド」と呼ばれる疎水性の配列を有し、該配列をシグナルシークエンスという。シグナルシークエンスストラップ法は、様々なタンパク質をコードするcDNAライブラリーから、シグナルシークエンスを有する分泌タンパク質および膜タンパク質を選択的に同定する目的で開発された方法である。N末端のシグナルシークエンス部分を欠失したトロンボポエチン受容体の部分長(MPL)を有するベクター(例えばレトロウイルスベクターpMX)で、cDNAライブラリーを作製し、これを例えばIL-3依存的に増殖する性質を有するBa/F3細胞に導入する。シグナルシークエンス部分を含む領域をコードするcDNAとの融合タンパク質が細胞表面に発現された場合にのみ、IL-3の添加なく増殖する性質を獲得するように設計されているBa/F3細胞を用いて、IL-3非依存的に増殖するBa/F3細胞を指標とすることで、シグナルシークエンスを有するタンパク質を選択的に同定することができる。

10

【0012】

本発明のKremen2(kringle containing transmembrane protein 2)は、上記シグナルシークエンス法により検出されたタンパク質の1つである。まず、マウスの脾臓およびリンパ節の細胞を、抗CD3抗体とh-TGF- β 1で3日間刺激したのち、抗CD4抗体を担持した磁気ビーズを用いて、磁気細胞分離法(MACS)によりCD4陽性細胞を分取した。その後、RNAを抽出したものについて、オリゴdTカラムでmRNAのみを精製し、ランダムヘキサマープライマーを用いてcDNAを合成し、cDNAライブラリーを作製した。上記シグナルシークエンスストラップ法により、該cDNAライブラリーについてスクリーニングした結果、436クローンから290の配列データを取得することができ、63種類のタンパク質を同定した。

20

【0013】

上記63種類のタンパク質について、各臓器および各細胞についてノザンプロット法によりさらに検討を進めた結果、脳、心臓、肝臓、胸腺および脾臓細胞からは検出されず、CD4陽性T細胞に特異的に発現し、さらにCD4陽性かつCD25陰性T細胞、すなわちレギュラトリーT細胞を除くCD4陽性T細胞に特異的なタンパク質として、Kremen2を検出した。

30

【0014】

本発明のKremen2は、以下に示す実施例の結果より非活性型CD4陽性T細胞、非活性型CD8陽性T細胞、活性型CD8陽性T細胞および活性型B細胞には発現せず、活性化CD4陽性T細胞に特異的に発現することが確認された。これにより、Kremen2タンパク質が、活性型CD4陽性T細胞に特異的に発現しうる単一マーカー(指標)として機能しうるということが、本発明により初めて見出された。このことは、Kremen2が、活性型CD4陽性T細胞に起因する、免疫過剰状態により引き起こされる各種免疫疾患の指標となりうることを意味する。従来は、CD4とCD25やCD62Lなどの各種マーカーを組み合わせて検査することで、活性型CD4陽性T細胞を検出してきたが、本発明のKremen2は、単一マーカーとして機能しうることで、活性型CD4陽性T細胞を検出できる指標となる点が優れている。

40

【0015】

さらに、本発明は活性型CD4陽性T細胞を認識しうる抗Kremen2抗体にも及ぶ。活性型CD4陽性T細胞表面のKremen2と、本発明の抗Kremen2抗体との抗原抗体反応により、補体が作用して活性型CD4陽性T細胞を破壊し、処理することができる。この作用により、活性型CD4陽性T細胞に起因する過剰免疫反応を制御することができ、活性型CD4陽性T細胞に起因する免疫性疾患を治療することができる。従って、本発明は、抗Kremen2抗体を有効成分として含む免疫性疾患治療剤または免疫抑制剤にも及ぶ。抗体の作製方法は、自体公知の一般的な手法による。

【実施例】

50

【 0 0 1 6 】

以下、本発明の理解を深めるために、本発明の *Kremen 2* の発明に至る経緯を実施例により説明し、本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではないことはいうまでもない。

【 0 0 1 7 】

(実施例 1) *Kremen 2* のノザンプロッティング法による解析 1

マウス (C57BL/6、6 週齢、オス) のリンパ節、脳、心臓、肝臓、胸腺および脾臓の細胞を取得した。リンパ節および脾臓については、磁気細胞分離法 (MACS) により、抗 CD 4 抗体を担持するビーズを用いて CD 4 陽性 (以下、「CD 4⁺」ともいう。) T 細胞を分取した。さらに、CD 4⁺ T 細胞であり、かつ CD 25 陰性 (CD 25⁻) T 細胞を分取した。各細胞について、抗 CD 3 抗体 (0.5 μg/ml) による 3 日間の刺激後に RNA を抽出した。各細胞からの RNA の抽出は、RNA-BeeTM 試薬 (TEL-TEST 社製) を用いて行った。

10

【 0 0 1 8 】

各細胞から抽出した RNA について、ディゴキシジェニン (DIG) でラベルしたマウス *Kremen 2* プロブ (配列番号 1) を用いて、プロッティングを行った。DIG によるプロブのラベル化は、通常の方法に従った。また、ハウスキーピング遺伝子として、GAPDH についても、同様にプロッティングを行った。

【 0 0 1 9 】

マウス *Kremen 2* プロブ配列 : ttcct cctcctcttc ccattgctgc tgcggctgca cggggcc
tca gcaggagcc tgcacagtcc aggctgtcc gaatgcttcc aggtgaacgg cgctgactac cgaggccacc
agaactacac cggcccacgc ggagctggac gcccttgtct tttctgggac cagacacagc agcacagcta ca
gcagcgc agcgaccctc agggccgctg ggggttgggt gcgcataact tctgtaggaa cccagacggt gatgt
gcagc cctgggtgcta cgtggcagag acagaagagg gcatctactg gcgctactgt gatatcccca catgtcac
at gcctgggtac ctgggctgct tctgtggactc tggggcacc cctgctctca gtgggtcccag tggcacctcc
acaaagctca ctgtccaagt gtgccttcga ttctgcccga tgaagggcta ccagctggct ggtgtggagg ctg
gttatgc ctgcttctgt ggctctgaaa gtgacctggc ccgcggacgt ccagcccctg ccaccgactg tgacca
gatc tgttttggcc acccaggcca gctctgtgga ggcgatggac gactaggcat ctatgaagtg tctgtgggc
t cctgccaggg aaactggctg gctcctcaag gagtcatcta ctccccgat tttccggatg agtatggacc a
gaccggaac tgcagctggg tattgggcca actgggctgct gtgctagaac tcaccttccg cctcttcgag ttgg
ctgatt ctcgagaccg gctggagcta cgcgacgtct cgtccggcaa cctactccgt gccttcgacg gcgccc
tcc gccgcctccg ggaccgctgc gcctgcgcac tgctgcgctg ctgctcacct tccgcagcga cgcaagaggc
catgtcaag gcttcgctg cacctaccgc gggctgcagg atacagtgga gggcagagca tctccagagg at
tcaactga gactctcgca g (配列番号 1)

20

30

【 0 0 2 0 】

その結果、図 1 に示すように、脳、心臓、肝臓、胸腺および脾臓由来細胞には、*Kremen 2* の発現は確認することができなかったが、CD 4⁺ T 細胞に *Kremen 2* の発現が認められ、さらに CD 4⁺ かつ CD 25⁻ T 細胞には *Kremen 2* が強く発現していることが確認された。

【 0 0 2 1 】

(実施例 2) *Kremen 2* のノザンプロッティング法による解析 2

実施例 1 と同様のマウスのリンパ節および脾臓細胞から、MACS により CD 4⁺ T 細胞および CD 8⁺ T 細胞を分取し、さらに B 細胞を分取した。まず、抗 CD 4 抗体を担持するビーズで分画したものを非活性型 CD 4⁺ T 細胞とし、残りをさらに抗 CD 90 抗体を担持するビーズで分画したものを非活性型 CD 8⁺ T 細胞とし、残りは非活性型 B 細胞とした。各細胞について、刺激せず RNA を抽出した。

40

【 0 0 2 2 】

次に、上記 CD 4⁺ T 細胞および CD 8⁺ T 細胞を、抗 CD 3 抗体および抗 CD 28 抗体 (各 1 μg/ml) で固定化した 96 穴プレートに、細胞数 1 × 10⁶ 個/ml を 100 μl 播種した。さらにマウス IL-2 を最終濃度で 10 ng/ml になるように加え、

50

RPMI - 1640 培地 (胎児ウシ血清 FCS) 10 v / v % 添加) を用いて 4 日間、37 で培養して刺激したものを、活性型 CD4⁺ T 細胞および活性型 CD8⁺ T 細胞とした。また、B 細胞については、LPS (リポ多糖, Lipopolysaccharide) を 2 μg / mL 加えて同様に 4 日間培養して刺激したものを活性型 B 細胞とした。刺激後の各細胞から RNA を抽出した。

【0023】

各細胞からの RNA の抽出および Kremen2 の検出は、実施例 1 と同様に行った。また、ハウスキーピング遺伝子として、G3PDH についても、同様にプロットングを行った。

【0024】

その結果、図 2 に示すように、非活性型の CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞および B 細胞並びに活性型の CD8⁺ T 細胞および B 細胞には Kremen2 の発現は認められなかったが、活性型の CD4⁺ T 細胞にのみ Kremen2 の発現を認めた。これにより、Kremen2 は、活性型 CD4⁺ T 細胞の単一マーカーになりうる事が確認された。

【0025】

(実施例 3) ヒト末梢血単核球 (PBMC) 上の Kremen2 の確認

ヒト末梢血から PBMC を分取し、以下の刺激により PBMC 上の Kremen2 の発現を調べた。

【0026】

PBMC を、96 穴プレートに、細胞数 1×10^6 個 / mL の濃度で 2.5 mL 播種し、抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体 (各 1 μg / mL)、およびマウス IL-2 (10 ng / mL) または LPS (2 μg / mL) を加え、RPMI - 1640 培地 (FCS 10 v / v % 添加) を用いて 4 日間 37 で培養し、刺激した。刺激後の細胞を RIPA 緩衝液 (1% のトリトン X - 100、0.1% の SDS、0.5% のデオキシコール酸ナトリウム、150 mM の NaCl、1.5 mM の MgCl₂、1 mM の EGTA、10% のグリセロール、1 mM の [p-アミジノフェニル]メタンスルホニルフルオリドハイドロクロライド、1 μg / mL のロイペプチンおよび 1 μg / mL のペプスタチンを含む 50 mM の HEPES - NaOH 緩衝液 [pH 7.6]) で処理し、ウェスタンプロットング法により解析した。検出にあたっては、抗ヒト Kremen2 抗体 (R&D 社) を用いた。

【0027】

その結果、図 3 に示すように、抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体、IL-2 で刺激した場合は、IL-4 の刺激の有無にかかわらず Kremen2 の発現を認めたが、LPS で刺激した場合は、IL-4 の刺激の有無にかかわらず、Kremen2 の発現は認められなかった。これにより、Kremen2 はヒトにおいても T 細胞活性化によって発現が誘導されることが確認された。

【0028】

(実施例 4) Jurkat 細胞上の Kremen2 の確認

ヒト由来 Jurkat 細胞 (白血病細胞) について、以下の刺激により Kremen2 の発現を調べた。Jurkat 細胞を FCS 10 v / v % を含む RPMI - 1640 培地を用いて 1 日間 37 で培養した後、抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体、IL-4、並びに p-38 MAP キナーゼインヒビター (SB203580 : Sigma 社) で刺激した。抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体刺激の場合は、各々 10 μg / mL 加えて一晚培養し、IL-4 刺激の場合は 100 ng / mL 加えて一晚培養し、SB203580 刺激の場合は、p-38 MAP キナーゼインヒビターの最終濃度で 5 μM を加えて培養した。各刺激した細胞について RNA の抽出を行った。RNA の抽出は、実施例 2 と同様に行った。検出は、Kremen2 について RT - PCR を行い検出した。

【0029】

RT - PCR 用のプライマーは、以下を用いた。

プライマー 1 : ACACCTGAGATGCTGTGCTG (配列番号 2)

10

20

30

40

50

プライマー 2 : CAAAGACCTCCGAAACCAGA (配列番号 3)

R T - P C R は、 9 8 1 0 秒後、 5 9 0 秒、 7 2 3 0 秒を 3 7 サイクル行い実施した。

【 0 0 3 0 】

その結果、図 4 に示すように、抗 C D 3 抗体、抗 C D 2 8 抗体で刺激した場合は、I L - 4 および S B の刺激の有無にかかわらず K r e m e n 2 の発現を認めたが、抗 C D 3 抗体、抗 C D 2 8 抗体で刺激しなかった場合は、I L - 4 および S B の刺激の有無にかかわらず、K r e m e n 2 の発現は認められなかった。

これにより、K r e m e n 2 の発現誘導には活性化が重要であることがヒト由来白血病細胞においても確認された。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 3 1 】

以上説明したように、本発明により K r e m e n 2 は活性化 C D 4 + T 細胞に特異的に発現し、例えば非活性化 C D 4 + T 細胞や、C D 8 + T 細胞には発現しないことから、活性化 C D 4 + T 細胞の単一のマーカー (指標) となりうることが確認された。これにより、K r e m e n 2 は、活性化 C D 4 + T 細胞に起因する免疫過剰による免疫性疾患を検出する指標として使用することができる。また、K r e m e n 2 が活性化 C D 4 + T 細胞の単一の指標となりうることから、K r e m e n 2 に対する抗体を用いて抗原抗体反応を行わせることにより、補体の作用により活性化 C D 4 + T 細胞を消滅させることができ、活性化 C D 4 + T 細胞に起因する免疫過剰による免疫性疾患の治療薬または免疫抑制剤の有効成分として用いることができる。さらには、K r e m e n 2 に対する抗体を用いることにより薬剤を活性化 C D 4 + T 細胞に対して作用させるターゲティング療法を行うことも可能である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 2 】

【 図 1 】マウス細胞における K r e m e n 2 発現のノザンプロットによる解析結果を示す図である。(実施例 1)

【 図 2 】マウス細胞における K r e m e n 2 発現のノザンプロットによる解析結果を示す図である。(実施例 2)

【 図 3 】ヒト細胞における K r e m e n 2 発現のウェスタンプロットによる解析結果を示す図である。(実施例 3)

【 図 4 】J u r k a t 細胞における K r e m e n 2 発現の R T - P C R による解析結果を示す図である。(実施例 4)

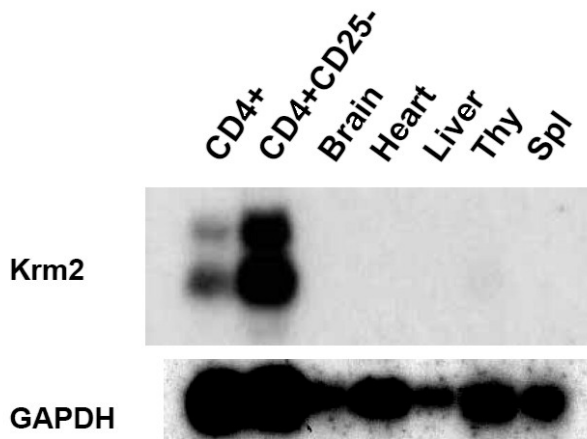
10

20

30

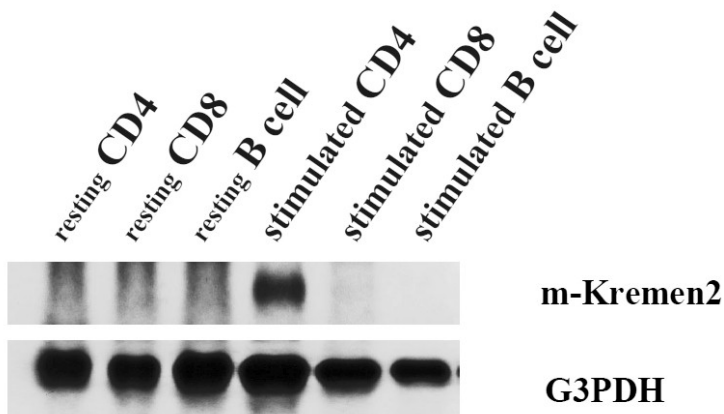
【 図 1 】

Northern Blot Analysis of Kremen2



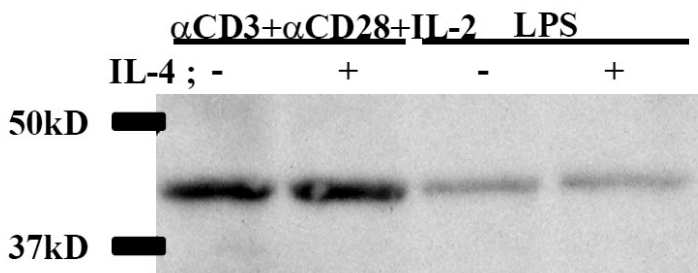
【 図 2 】

Northern Blotting for m-Kremen 2 in primary mouse cells



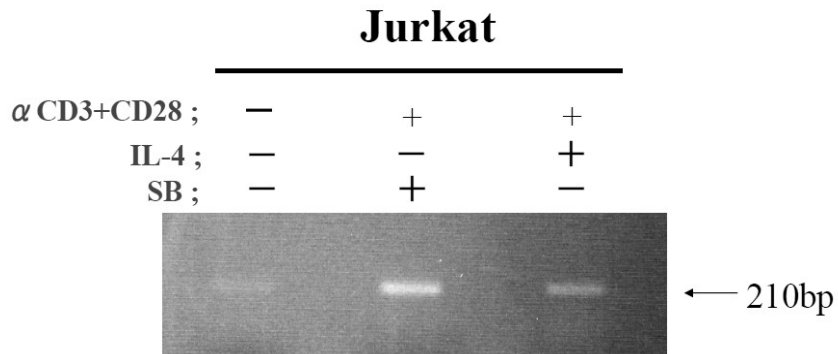
【 図 3 】

Stimulation of T cells induces the up-regulation of Kremen2 protein in human PBMCs



【 図 4 】

h-Kremen2 is induced in activated Jurkat cells



RT-PCR ; Ex taq 98°C 10s, 59°C 0s, 72°C 30s,37cycles

【 配列表 】

2009192481000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/00 A

(72)発明者 藤本 穰

大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号 独立行政法人医薬基盤研究所内

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA01 CA09 CA11 CA20 HA12
4C085 AA13
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA20 EA50

专利名称(译)	用于检测免疫疾病的方法和用于免疫疾病的治疗剂		
公开(公告)号	JP2009192481A	公开(公告)日	2009-08-27
申请号	JP2008036053	申请日	2008-02-18
[标]申请(专利权)人(译)	NAT癌症CENT		
申请(专利权)人(译)	日本健康科学基金会		
[标]发明人	仲哲治 藤本穰		
发明人	仲 哲治 藤本 穰		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/395 A61P37/02 C07K16/18 C12N15/09		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.D A61K39/395.D A61P37/02 G01N33/53.Y C07K16/18 C12N15/00.A G01N33/53.DZN.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/HA12 4C085/AA13 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
其他公开文献	JP5419362B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供有效的蛋白质，作为免疫反应的调节剂。本发明的另一个目的是提供用于蛋白质的抗体，并提供用于治疗免疫疾病的药剂，其可以控制包括抗体在内的过度免疫反应。使用Kremen 2 (含有跨膜蛋白2的kringle)。由于Kremen 2是由活化的CD4 + T细胞特异性分泌的单一标记物，它是由活化的CD4 + T细胞引起的免疫疾病的指示，此外使用抗Kremen 2抗体治疗免疫疾病可以提供。 .The

