

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5883848号
(P5883848)

(45) 発行日 平成28年3月15日 (2016. 3. 15)

(24) 登録日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 33/53 (2006. 01)	GO 1 N 33/53 D
GO 1 N 33/543 (2006. 01)	GO 1 N 33/53 U
CO 7 K 16/18 (2006. 01)	GO 1 N 33/543 5 4 5 A
C 1 2 N 15/02 (2006. 01)	CO 7 K 16/18 Z N A
C 1 2 P 21/08 (2006. 01)	C 1 2 N 15/00 B

請求項の数 4 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-506662 (P2013-506662)	(73) 特許権者	510129509
(86) (22) 出願日	平成23年4月28日 (2011. 4. 28)		ユーロディアグノスティカ アーベー
(65) 公表番号	特表2013-525792 (P2013-525792A)		Euro-Diagnostica AB
(43) 公表日	平成25年6月20日 (2013. 6. 20)		スウェーデン国 マルメ ビー. オー. ボ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/056763		ックス 50117 ユーロディアグノス
(87) 国際公開番号	W02011/135035		ティカ アーベー
(87) 国際公開日	平成23年11月3日 (2011. 11. 3)	(74) 代理人	100075557
審査請求日	平成26年4月3日 (2014. 4. 3)		弁理士 西教 圭一郎
(31) 優先権主張番号	10161375.0	(72) 発明者	ストリドスベリ, マッツ
(32) 優先日	平成22年4月28日 (2010. 4. 28)		スウェーデン国 ウプサラ グランドウン
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	ソマリン, イングヴェ
			スウェーデン国 マルメ メデオ
		審査官	草川 貴史
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロモグラニンAのための免疫測定法、抗体およびキット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C G A ポリペプチドを測定するためのサンドイッチイムノアッセイ法であって、
試料を、C G A ポリペプチドの存在または量を測定するために、少なくとも2つのモノクローナル抗体に反応させることを含み、

第1のモノクローナル抗体が、ヒトC G Aのアミノ酸配列のアミノ酸配列236~251によって表されるC G Aポリペプチド(配列番号2によって表される)のエピトープに反応し、第2のモノクローナル抗体が、ヒトC G Aのアミノ酸配列のアミノ酸配列264~279によって表されるC G Aポリペプチド(配列番号3によって表される)のエピトープに反応することを特徴とするサンドイッチイムノアッセイ法。

【請求項 2】

(1) ヒトC G Aアミノ酸配列のアミノ酸236~251によって表されるポリペプチド(配列番号2で表される)のエピトープに反応するモノクローナル抗体、および(2) ヒトC G Aアミノ酸配列のアミノ酸264~279によって表されるポリペプチド(配列番号3で表される)のエピトープに反応するモノクローナル抗体からなる群から選択されることを特徴とする、C G Aポリペプチドに対するモノクローナル抗体。

【請求項 3】

請求項2に記載の抗体を含む免疫試薬であって、前記モノクローナル抗体が、

a) マイクロタイタープレートの壁などの固体支持体、または

b) 酵素、放射性元素もしくは化合物などの検出可能な標識、または

c) ビオチンもしくはストレプトアビジンなどの特異的結合試薬のいずれかに結合することを特徴とする免疫試薬。

【請求項 4】

C G A ポリペプチドを検出するためのサンドイッチイムノアッセイキットであって、少なくとも、

a) ヒト C G A アミノ酸配列のアミノ酸 236 ~ 251 によって表されるポリペプチド (配列番号 2 で表される) のエピトープに反応するモノクローナル抗体と、

b) ヒト C G A アミノ酸配列のアミノ酸 264 ~ 279 によって表されるポリペプチド (配列番号 3 で表される) のエピトープに反応するモノクローナル抗体とを含むことを特徴とするサンドイッチイムノアッセイキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロモグラニン A (C G A) の測定のための方法に関する。さらに本発明は、C G A に対するモノクローナル抗体と、それに基づく免疫試薬であって、本発明に係る測定法において用いることができる免疫試薬と、C G A を測定するための方法において用いるための試験キットとに関する。

【背景技術】

【0002】

クロモグラニン (C G ' s) およびセクレトグラニンは、脳内および散在性神経内分泌系に存在する、神経伝達物質およびペプチドホルモンと共に蓄えられる酸性タンパク質ファミリーを構成する (Winkler, H. & Fischer-Colbrie, R., 1992)。これらのタンパク質は、異なる遺伝子の産物であるが、それらは酸性アミノ酸残基の豊富さ、および翻訳後切断の潜在的な位置としての塩基性アミノ酸の数対などのいくつかの全体的な構造特性を共有する。C G ' s は、全身の神経内分泌細胞において、神経ペプチドおよびホルモンと共に蓄えられ、共放出される。ホルモン顆粒およびホルモンパッケージの産生における C G ' s の機能が示唆される。また、C G ' s は、ホルモン放出の抑制、血管拡張および抗微生物効果などの生物学的活性を示す、より小さな断片に切断されてもよい (Stridsberg M, 2000)。

20

【0003】

通常、神経内分泌由来の腫瘍は、C G A の血中 / 血漿濃度の増加を示す (O ' Connor, D T, Deftos LJ, 1986)。神経内分泌腫瘍は、神経内分泌細胞に由来し、典型的な神経内分泌腫瘍は、カルチノイド腫瘍、褐色細胞腫、神経芽腫、小細胞肺癌、副甲状腺腺腫、下垂体腫瘍および膵島腫瘍であり、M E N 1 および M E N 2 症候群を含む。これは、異なる神経内分泌腫瘍症候群、すなわちガストリン産生腫瘍、インスリン分泌性膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、膵ポリペプチド (P P) 産生腫瘍 (P P o m a s)、および非機能性内分泌腫瘍も含む (Eriksson, B. et al., 2000)。これらの腫瘍において、C G A が最高の血中マーカであることが示された (Bajetta, E. et al., 1999)。

30

【0004】

このような理由から、C G A の定性的および定量的測定のための、特異的、正確かつ迅速な測定法を有することが望ましい。

40

【0005】

C G A のためのいくつかの測定方法が報告された。U S 4 , 7 5 8 , 5 2 2 は、標識 C G A と C G A に対する抗体とを用いる競合測定法に基づいて、試料中のヒト C G A を測定する方法に関する。抗体に結合した、または結合していない標識 C G A の量は、試料中の C G A の尺度として測定される。C G A 試料は、内分泌または副腎由来の組織から得られてもよい。

【0006】

E P 1 0 7 8 2 6 6 B 1 は、ヒト C G A の配列 145 ~ 234 のエピトープに特異的に

50

結合する少なくとも1つの(モノクローナルまたはポリクローナル)抗体の使用に基づくC G A免疫測定法に関する。より具体的には、それは、C G Aのための免疫測定法において、ヒトC G Aの配列145~197のエピトープに特異的に結合する抗体、および/またはヒトC G Aの配列219~234のエピトープに特異的に結合する抗体の使用に関する。必要に応じて、これら2つの抗体は、C G Aの測定法において、ヒトC G Aの配列250~301のエピトープに特異的に結合する抗体に組み合わせることができる。

【0007】

当技術分野で公知の方法の欠点は、主に、天然C G Aに隣接して一般的に存在するC G A由来ペプチドとの交差反応によって、偽陽性または偽陰性の結果が得られることである。特に、ポリクローナル抗体を用いる測定法は、そのような欠点に悩まされる。この問題を克服するために、モノクローナル抗体を用いることが示唆されたが、実際には、従来技術に記載されたようなモノクローナル抗体に基づくC G A測定法は、ポリクローナル抗体に基づく測定法よりもさらに劣るものである。

10

【0008】

本発明は、これらの欠点を克服または改善する方法に関する。

【発明の概要】

【0009】

本発明に係る免疫測定法は、2つの新規で異なる抗体に特異的に結合するという事実に基づいて、C G Aポリペプチドを検出する。1つの抗体は、C G Aポリペプチドのエピトープの1つに特異的に結合し、他方の抗体は、C G Aポリペプチドの別のエピトープに結合する。

20

【0010】

一実施形態では、本発明は、C G Aポリペプチドを測定するための方法であって、試料を、C G Aポリペプチドの存在または量を測定するためにモノクローナル抗体のセットに反応させることを含み、少なくとも1つのモノクローナル抗体が、ヒトC G Aのアミノ酸配列のアミノ酸配列236~251によって表わされるC G Aポリペプチド(配列番号2によって表わされる)のエピトープに反応し、少なくとも1つの他のモノクローナル抗体が、ヒトC G Aのアミノ酸配列のアミノ酸配列264~279によって表わされるC G Aポリペプチド(配列番号3によって表わされる)のエピトープに反応する方法に関する。

【0011】

本明細書において、ヒトC G Aのアミノ酸配列は、1987年にKoneckiらによって報告された439アミノ酸長の配列を意味し、配列番号1によって表わされる。用語C G Aポリペプチドは、上述の疾患の診断に有用である、ヒトC G Aの全長ポリペプチド配列またはその断片を表すことを意味する。好ましくは、そのような断片は、配列番号1および配列番号2に含まれるアミノ酸配列に反応するモノクローナル抗体に反応するエピトープを少なくとも含むべきである。

30

【0012】

本発明に係る免疫測定法は、様々な形態をとることができる。好ましくは、免疫測定法は、C G Aタンパク質が2つの異なる抗体の間に挟まれるサンドイッチ形態に基づくものである。C G Aに対する抗体の特異的結合の検出に適した形態は、たとえば酵素免疫測定法(ELISA)および放射性免疫測定法(RIA)である。また、他の検出方法が好適に用いられてもよい。

40

【0013】

他の実施形態によれば、本発明は、C G Aに対するモノクローナル抗体であって、ヒトC G Aアミノ酸配列のアミノ酸236~251によって表されるポリペプチドのエピトープに反応するモノクローナル抗体に関する。

【0014】

さらなる実施形態によれば、本発明は、C G Aに対するモノクローナル抗体であって、ヒトC G Aアミノ酸配列のアミノ酸264~279によって表されるポリペプチドのエピトープに反応するモノクローナル抗体に関する。

50

【0015】

本発明のさらなる実施形態によれば、本発明に係る方法に用いるための試験キットに関する。そのような試験キットは、少なくとも2つのモノクローナル抗体に基づく免疫試薬を含み、1つはヒトCGAアミノ酸配列のアミノ酸236～251によって表わされるポリペプチドのエピトープに反応し、他方は、ヒトCGAアミノ酸配列のアミノ酸264～279によって表わされるポリペプチドのエピトープに反応する。

【0016】

各抗体は、捕捉抗体として、または検出抗体として用いられてもよい。試験キットに含まれる免疫試薬は、測定方法および形態によって異なる。

【0017】

一実施形態では、抗体の少なくとも1つは、直接的または間接的に、酵素または放射性マーカなどの標識に結合してもよい。

【0018】

さらなる実施形態では、抗体の少なくとも1つは、マイクロタイタープレートなどの好適な固相に結合してもよい。

【0019】

さらなる実施形態では、抗体の少なくとも1つは、（お互いに結合することができることが知られている）ビオチンまたはストレプトアビジンなどの普遍的連結剤に結合してもよい。そのような連結剤は、測定法の工程の前またはその間に、固相または標識へ、抗体を間接的に結合させるために利用することができる。

【0020】

CGAの特定されたエピトープの1つに対するモノクローナル抗体を産生する細胞は、たとえば1975年にKoelerおよびMilsteinによって記載された方法によって得ることができる。

【0021】

さらに本発明は、それぞれヒトCGAアミノ酸配列のアミノ酸配列236～251および264～279によって表わされるポリペプチドのエピトープに反応するモノクローナル抗体に関する。

【0022】

結論として、本発明は、ポリクローナル抗体を採用する測定法の欠点を回避すると同時に、モノクローナル抗体を採用する従来技術の方法と比較して向上した特異性および感度を有する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】CGAの検量線。

【図2】商用試験（Dako）と本発明に係る試験との比較。

【図3】第2商用試験（CIS-BIO）と本発明に係る試験との比較。

【図4】NEOLISAで分析された、107人の神経内分泌患者の血漿と120人の献血者の血漿とに由来する血漿。参照領域<3.0（赤線）。

【実施例】

【0024】

材料

CGAのペプチド236～251に対するモノクローナル抗体で被覆されたマイクロタイターストリップ（12×8）。

希釈液中にヒトCGAを含む検量用試料。Cal1 = 0 nmol / L（希釈液）、Cal2 = 1 nmol / L、Cal3 = 5 nmol / L、Cal4 = 15 nmol / L、Cal5 = 30 nmol / L、Cal6 = 50 nmol / L。

凍結乾燥ローコントロール（L）。

凍結乾燥ハイコントロール（H）。

30 mLの希釈液（Dil）。

10

20

30

40

50

C G A のペプチド 2 6 4 ~ 2 7 9 に対する、H R P 標識抗体を含むコンジュゲート 1 5 0 μ L 。 1 0 0 倍に濃縮した。

1 5 m L のコンジュゲートバッファ

1 5 m L の T M B 基質

1 5 m L の停止液 (0 . 5 M H ₂ S O ₄) 。

3 5 m L の洗浄液、2 0 倍に濃縮した。

クロモグラニン A の E L I S A 法

【 0 0 2 5 】

手順

全ての溶液を室温で使用した。インキュベーションを室温 (2 0 ~ 3 0) で行った。

10

試料の希釈およびインキュベーション

【 0 0 2 6 】

全ての試料を、試験プレートに移す前に、別の希釈プレートで 5 倍希釈した。検量用試料と、ローコントロールと、ハイコントロールと、患者の血漿とを、使用前に全て 5 0 μ L の血漿 + 2 0 0 μ L の希釈剤で希釈した。その後、その 1 0 0 μ L を試験プレートへ 2 重に移す前に、上下にピペティングして十分に混合した。試験プレートを 6 0 分間インキュベートした。

試料のインキュベート後

【 0 0 2 7 】

試験プレートは、ウェル毎に 3 0 0 μ L の洗浄液で 3 回洗浄し、各回についてウェルを満たし、空にした。最後の洗浄後、吸収紙上でストリップを軽くたたいてウェルを空にした。

20

コンジュゲートの添加

1 0 0 μ L のコンジュゲートを各ウェルに添加した。

試験プレートを 3 0 分間インキュベートした。

コンジュゲートのインキュベート後

試験プレートを、上述のように洗浄した。

基質溶液を添加した。

1 0 0 μ L の T M B 基質を各ウェルに添加し、試験プレートを 1 5 分間、暗所でインキュベートした。

30

停止液の添加

1 0 0 μ L の停止液を各ウェルに添加した。O D (光学密度) を、マイクロプレートリーダーで 2 時間以内に 4 5 0 n m で読み取った。6 2 0 n m の O D を基準波長として読み取った。

実施例 1

モノクローナル抗体

【 0 0 2 8 】

ヒト C G A の、それぞれアミノ酸配列 2 3 6 ~ 2 5 1 (さらに抗体 2 E 8 として本明細書に示される) およびアミノ酸配列 2 6 4 ~ 2 7 9 (さらに抗体 1 H 6 として本明細書に示される) によって表わされるポリペプチドに特異的に反応するモノクローナル抗体は、基本的に 1 9 7 5 年の Koeler および Milstein の方法によって調製された。

40

【 0 0 2 9 】

抗体 2 E 8 は、捕捉抗体として E L I S A 法に用いられ、抗体 1 H 6 は、H R P に結合する検出用抗体として用いられる。

実施例 2

C G A の酵素結合免疫測定法における検量線

6 つの検量用試料のセットは、それぞれ検量用試料 1 について 0 n m o l / L 、検量用試料 2 について 1 n m o l / L 、検量用試料 3 について 5 n m o l / L 、検量用試料 4 について 1 5 n m o l / L 、検量用試料 5 について 3 0 n m o l / L 、検量用試料 6 について 5 0 n m o l / L の値となるように準備される。

50

キット内の検量用試料は、CGAに対応する合成ペプチドである。ペプチドの検量用試料は、精製されたCGAの天然断片に等しい反応をもたらすように設定される (Stridsberg, M et al. 1993, Stridsberg et al. 1995)。

【0030】

検量線は、6つの検量用試料のnmol/Lの値に対するODをプロットすることによって描かれる。

【0031】

検量用試料の測定結果は、表1および図1に示される。

【0032】

【表1】

検量用試料	nmol/l CGA	OD
1	0	0.056
2	1	0.178
3	5	0.785
4	15	1.743
5	30	2.423
6	50	2.886

10

20

実施例3

【0033】

実施例1に係る試験系と、市販の試験キット(Dako)との間の相関関係

この比較のために、患者試料は、本発明の実施例1に係る試験系において試験され、続いてDako(Dako Denmark A/S; Produktionsvej 42; DK-2600 Glostrup; Denmark)から商業的に得られたクロモグラニンA ELISAキット(コードK0025)に用いられた。後者の試験キットは、広く用いられており、簡略化された2重ポリクローナル抗体サンドイッチ法に基づき、試料と、ペロキシダーゼ共役抗クロモグラニンAとを、抗クロモグラニンAで被覆されたマイクロウェルにおいて同時にインキュベートした。この試験キットにおける全ての抗体は、ウサギポリクローナル抗体であると報告されている。Dako試験キットは、製造メーカーの使用説明書に従って用いられた。この測定法において、ODを450nmと、650nmとで読み取った。

30

【0034】

この比較の結果は、図2に示される。本明細書において、X軸での値は、本発明に係る試験キット(ED NeoLisa)からnmol/lで得られるデータであり、Y軸の値は、Dako試験キット(DAKO)から得られるU/Iで得られるデータである。

40

【0035】

本発明に係る試験キットとDakoのELISAとの間の相関関係は、良好であると結論付けることができる。相関係数: 0,942。

実施例4

【0036】

実施例1に係る試験システムと、第2商用試験キット(CIS-BIO)との間の相関関係

この比較のために、患者試料の一群は、本発明の実施例1に係る試験系において試験され、続いてCIS BIOから商業的に得られたCIS-BIOクロモグラニンA ELISAキット(Chromo@; Prod. no.: CGA-ELISA)に用いられた。後者の試験キットは、EP1078266B1に記載された試験キットに対応する。それは、サンドイッチ法

50

に基づき、前記捕捉抗体は、ヒトクロモグラニン配列のアミノ酸配列145～197のエピトープに特異的に結合するマウスモノクローナル抗体であり、前記検出抗体は、ヒトクロモグラニン配列のアミノ酸配列219～234のエピトープに特異的に結合するマウスモノクローナル抗体である。CIS-BIO試験キットは、製造メーカーの使用説明書に従って用いた。

【0037】

この比較の結果は、図3に示される。本明細書において、X軸での値は、ng/lでCIS-BIO試験キット(CIS-BIO)から得られるデータであり、Y軸の値は、nmol/lで本発明に係る試験キット(ED NeoLisa)から得られるデータである。

【0038】

我々のNEOLISAと、CisBio CgA ELISAとの間の相関関係は、乏しいものであった。相関係数：0,451。

実施例5

【0039】

臨床的感度

臨床特性を有する、全部で107検体のヘパリン血漿試料を、120人の献血者の血漿試料に続いて測定した。表2および図4に結果を要約する。

【0040】

【表2】

表2 臨床的感度および特異性

診断	全体	陽性	陰性	感度(%)
腸クロム親和性様腫瘍	4	3	1	75
内分泌腺腫瘍	30	19	11	63
前腸カルチノイド	10	7	3	70
肺カルチノイド	9	4	5	44
中腸カルチノイド	47	28	19	60
神経作用性ホルモン分化	6	2	4	33
傍神経節腫	1	1	0	100
全体	107	64	43	60
診断	全体	陽性	陰性	感度(%)
献血者(コントロール)	120	2	118	98

【0041】

参考文献

1. Bajetta, E., Ferrari, L., Martinetti, A., Celio, L., Procopio, G., Artale, S., Zilembo, N., Di Bartolomeo, M., Seregini, E. and Bombardieri, E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patient with neuroendocrine tumours. *Cancer*1999, 86:858-865.
2. Eriksson, B., Oeberg, K. and Stridsberg, M. Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000, 62:33-38.
3. Koehler and Milstein. *Nature* 1975, 256:495.
4. Konecki et al. *Biol. Chem.* 1987, 262: 17026-17030.
5. O'Connor, D.T. and Deftos, L.J. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *New England Journal of Medicine* 1986, 314:1145-1151.

10

20

30

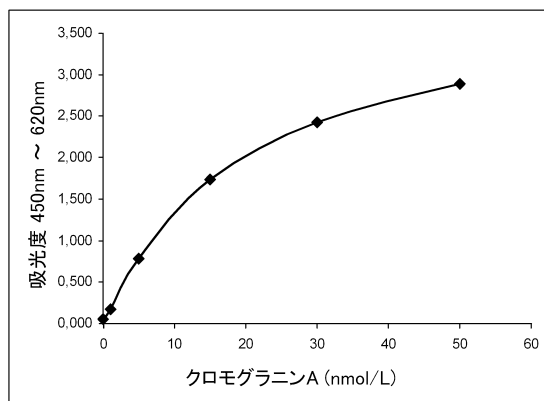
40

50

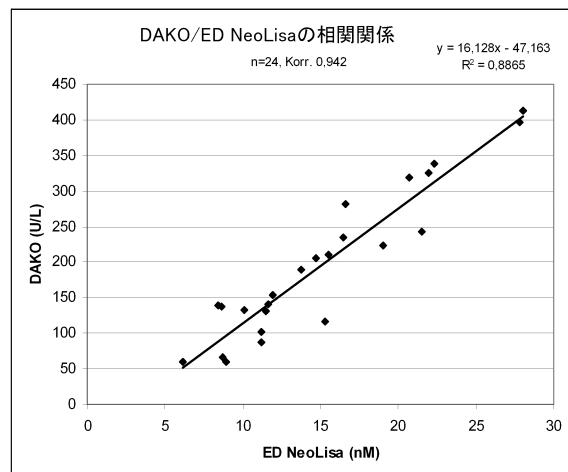
6. Stridsberg, M., Hellman, U., Wilander, E., Lundqvist, G., Hellsing, K. and Oberg, K. Fragments of chromogranin A are present in the urine of patients with carcinoid tumours: Development of a specific radioimmunoassay for chromogranin A and its fragments. *Journal of Endocrinology*1993, 139:329-337.
7. Stridsberg, M., Oberg, K., Li, Q., Engstrom, U. and Lundqvist, G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *Journal of Endocrinology* 1995, 144:49-59.
8. Stridsberg, M. Measurements of chromogranins and chromogranin-related peptides by immunological methods. *Advanced Experimental and Medical Biology*2000, 482: 319-327.
9. Winkler, H. and Fischer-Colbrie, R. The chromogranin A and B: The first 25 years and future perspectives. *Neuroscience* 1992, 49:497-528.

10

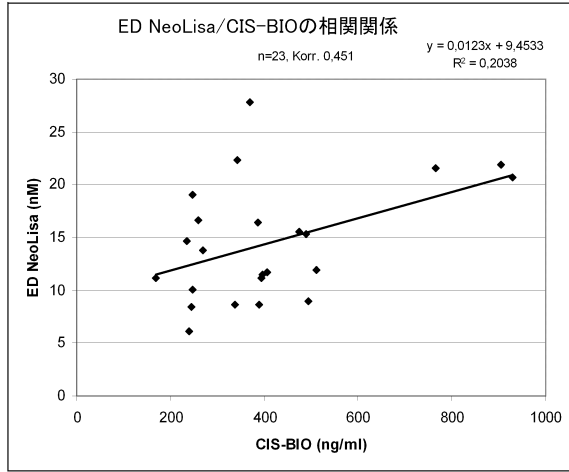
【 図 1 】



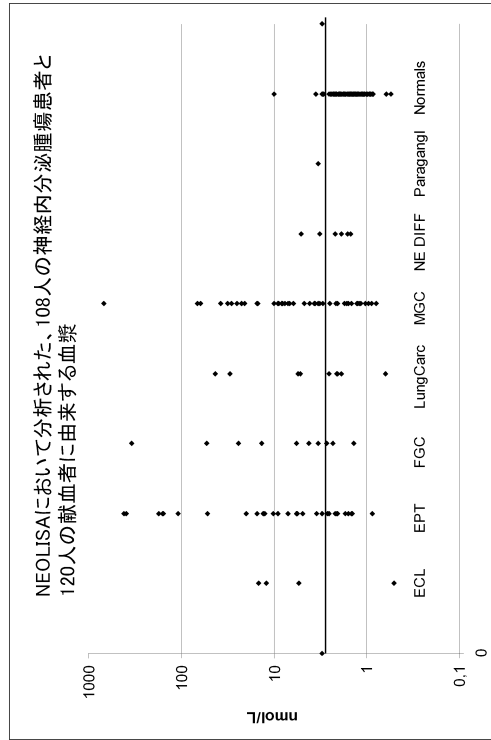
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 配列表 】

[0005883848000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 1 2 P 21/08

(56)参考文献 特表2002-514766(JP,A)

国際公開第2008/145701(WO,A1)

TARTAGLIA ANDREAS, CHROMOGRANIN A IN GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOURS: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL AND BIOCHEMICAL STUDY WITH REGION-SPECIFIC ANTIBODIES, VIRCHOWS ARCHIV:INTERNATIONAL JOURNAL OF PATHOLOGY, 2006年 4月, V448 N4, P399-406

PORTELA-GOMES G M, CHROMOGRANIN A IN HUMAN NEUROENDOCRINE TUMOURS: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY WITH REGION-SPECIFIC ANTIBODIES, AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY, 米国, RAVEN PRESS, 2001年 1月 1日, V25 N10, P1261-1267

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8

专利名称(译)	嗜铬粒蛋白A，抗体和试剂盒的免疫测定		
公开(公告)号	JP5883848B2	公开(公告)日	2016-03-15
申请号	JP2013506662	申请日	2011-04-28
[标]申请(专利权)人(译)	EURO DIAGNOSTICA		
申请(专利权)人(译)	欧元 - 鹿INGÉ½锡卡安倍晋三		
当前申请(专利权)人(译)	欧元 - 鹿INGÉ½锡卡安倍晋三		
[标]发明人	ストリドスベリマツ ソマリニンングヴェ		
发明人	ストリドスベリ,マツ ソマリ,イングヴェ		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 C07K16/18 C12N15/02 C12P21/08		
CPC分类号	G01N33/68 C07K16/18 C07K16/26 C07K16/30 C07K2317/34 G01N33/53 G01N33/577 G01N33/74		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/53.U G01N33/543.545.A C07K16/18.ZNA C12N15/00.B C12P21/08		
优先权	2010161375 2010-04-28 EP		
其他公开文献	JP2013525792A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及与人CGA氨基酸序列的氨基酸序列236至251或264至279所代表的多肽中的表位反应的单克隆抗体。本发明还涉及这些单克隆抗体在CGA免疫测定中的用途，包含这两种抗体中的任何一种的免疫试剂，以及用于基于两种单克隆抗体测定含有CGA的免疫试剂的试剂盒。

(21) 出願番号	特願2013-506662 (P2013-506662)	(73) 特許権者	510129509
(66) (22) 出願日	平成23年4月28日 (2011. 4. 28)		
(65) 公表番号	特表2013-525792 (P2013-525792A)		ユーロ-ディアグノスティカ アーバー Euro-Diagnostica AB
(43) 公表日	平成25年6月20日 (2013. 6. 20)		スウェーデン国 マルメ ビー. オー. ボ ックス 50117 ユーロディアグノ スティカ アーバー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/056763		
(87) 国際公開番号	W02011/135035		
(87) 国際公開日	平成23年11月3日 (2011. 11. 3)	(74) 代理人	100075557
審査請求日	平成26年4月3日 (2014. 4. 3)		弁理士 西教 圭一郎
(31) 優先権主張番号	10161375.0	(72) 発明者	ストリドスベリ, マツ スウェーデン国 ウブサラ グランドウン ゲヴァーゲン 13
(32) 優先日	平成22年4月28日 (2010. 4. 28)	(72) 発明者	ソマリ, イングヴェ スウェーデン国 マルメ メデオン
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	審査官	草川 貴史

最終頁に続く