

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4392693号
(P4392693)

(45) 発行日 平成22年1月6日(2010.1.6)

(24) 登録日 平成21年10月23日(2009.10.23)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7K	16/18	(2006.01)	CO7K 16/18
C12N	15/02	(2006.01)	C12N 15/00
GO1N	33/53	(2006.01)	GO1N 33/53
GO1N	33/48	(2006.01)	GO1N 33/48
GO1N	1/30	(2006.01)	GO1N 33/53

請求項の数 5 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-510409 (P2006-510409)
 (86) (22) 出願日 平成17年2月15日 (2005.2.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2005/002669
 (87) 国際公開番号 W02005/082940
 (87) 国際公開日 平成17年9月9日 (2005.9.9)
 審査請求日 平成19年2月7日 (2007.2.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-73468 (P2004-73468)
 (32) 優先日 平成16年2月16日 (2004.2.16)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 598100346
 横山 司甫
 東京都東久留米市氷川台2-13-19
 (72) 発明者 横山 司甫
 東京都清瀬市中清戸5-72-11-4
 (72) 発明者 今澤 俊之
 千葉県千葉市中央区仁戸名町673番地
 国立病院機構千葉東病院内科内
 審査官 清水 晋治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗NC1モノクローナル抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体の選択方法に於いて、免疫組織染色法で動物腎炎モデル及び/又はヒト腎炎の組織切片を染色し、正常腎臓の組織切片を染色しない事を選択の特徴とする、腎炎組織を特異的に認識できる抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体選択方法。

【請求項2】

抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体の選択方法に於いて、ELISA法及び/又はウエスタンブロット法で抗原と免疫反応する事を特徴とする請求項1記載の、腎炎組織を特異的に認識できる抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体選択方法

【請求項3】

請求項1及び/又は請求項2の抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体選択方法で選ばれた抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体を用いる腎炎検出方法。

【請求項4】

請求項2の抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体選択方法で選ばれた抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体を用いた腎炎血液からのNC1除去方法。

【請求項5】

請求項1及び/又は請求項2の抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体選択方法で選ばれた請求項3の抗タイプIVコラーゲンNC1モノクローナル抗体と免疫反応す

10

20

るNC1を惹起抗原として、ヒトを除く動物に投与する時、初回と追加投与との重比が1 : 1.5 ~ 3.0である2回投与による腎炎惹起方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は、抗NC1モノクローナル抗体を用いる腎炎検出方法及び検出試薬に関する。更に、治療の用具、医薬品を含む。

【背景技術】

従来、腎炎検出の主な指標は、尿を試料として、蛋白、アルブミン、タイプIVコラーゲン(三本鎖領域)、2Mなどである。又、従来の腎炎の確定診断法は、腎生検で得た腎切片を染色し、免疫グロブリンの沈着や半月体の形成などを観察することであった。例えば、IgA腎症の診断基準は、確定診断として腎生検が唯一の方法で、具体的には、「びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgAの顆粒沈着」を蛍光抗体又は酵素抗体染色で所見するとしている(1071頁「臨床検査2001~2002」文光堂刊)。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

これらは次のような問題点があった。

前者は、それぞれ優れた指標であるが、各種腎炎の進行した状態で見られる糸球体への免疫グロブリンの沈着に対し抗原が何であるか回答するものではないので腎炎の本質に迫るものではない。

後者の確定診断は、経験豊富な病理専門医の高度な診断技術を求められた。

20

又、免疫グロブリンの沈着段階では腎炎は時には数十年を経過しており、ジン機能も著しく低下している。それ故、免疫グロブリンの沈着や半月体の形成などの特異的な病理像が見られない早い段階で、極めて簡単に正確に確定診断できることが望まれていた。

【課題を解決するための手段】

本願発明は、以上のような欠点を無くし、腎炎を早期の段階で検出できる方法と試薬、更には血清浄化方法を提供するものである。

これまでに、本願発明者は、各種腎炎の共通な抗原はタイプIVコラーゲンのNC1領域であるとしている。実際、本願発明者は、抗糸球体基底膜(GBM)抗体腎炎に限らず各種の腎炎で、免疫反応により血清や尿中に抗NC1抗体を高頻度に見出している。一方、抗GBM抗体腎炎の抗原はNC1領域にあり、通常は内部にあり、疾患の時に表出し、そこに自己抗体が結合すると言われている。しかし、人為的に製した抗体で、自己抗体の様に疾病時のみ結合する抗体は存在しない。又、各種腎炎での共通な抗原の存在は免疫組織染色で観察されていない。そこで、本願発明者は、ウシ腎系球体より分離精製した抗原NC1をマウスに感作して抗NC1モノクローナル抗体を作製し、ウエスタンブロット法や免疫染色に適合し得る「抗NC1モノクローナル抗体」及び「標識抗NC1モノクローナル抗体」を、又、「抗NC1モノクローナル抗体」を組み入れた「サンドイッチ法によるNC1測定ELISAキット」を完成させた。

30

その手順は次の通りである。

1 [抗原の分離精製] ウシ腎系球体を原料として、タイプIVコラーゲンNC1領域(以下NC1)を分離し、カラムクロマトグラフィーで分離精製する(J. Biol. Chem., 263, 10481-8)。

40

2 [抗NC1モノクローナル抗体の作製と選択] モノクローナル抗体は定法によりマウスを用いて作製する(単クローン抗体実験マニュアル、講談社刊、1987)。融合細胞のスクリーニングではELISA法で抗体価の高い陽性穴を多数選び、次にウエスタンブロット法でNC1モノマー及び/又はNC1ダイマーに反応する抗体を選ぶ。続いて免疫染色を行い、サル抗糸球体基底膜(GBM)抗体腎炎の糸球体と反応するものを選ぶ。更に、サル正常腎と反応しないものを選ぶ。このようにしてELISA法でも、ウエスタンブロット法でも、免疫染色でも可能な抗NC1モノクローナル抗体が得られる。

もちろん、抗NC1モノクローナル抗体としては、ELISA、ウエスタンブロット、免疫染色、その他の用途の一つだけしか機能を有しないものでも、複数機能するものでも良

50

いが、全てに機能するものが望ましい。又免疫染色では、ウサギ他から作製したポリクローナル抗体の如く正常の腎臓にも反応するものでも良いが、腎炎との識別はできない。組織の存在確認には使える。ここで作製したカニクイサルの腎炎モデルは、従来報告されている足裏投与と異なり、背部に初回NC1を1mg、追加免疫3mgで作製している。背部への投与は足裏に打つのに比べ、サルの歩行に困難を与えず、二足歩行に伴う感染の可能性も低い。又、同じ量を背部に投与する場合、1回のみ4mg投与するよりも、初回量と追加免疫量を同じか追加を少量にするよりも、初回に対し追加免疫量を多くすることが良く、1.5倍以上が好ましい。特に3倍が好ましい。

この原理は2型コラーゲン関節炎他の感作動物モデル作製やワクチンの投与でも有用である。例えばB型肝炎ワクチンの従来投与で追加免疫しても抗体価が上昇しない例がある。この場合などは従来の1回投与量の1.5倍以上追加免疫するか、初回を従来の2分の1にし、追加免疫量をその3倍にする。

本願発明の「抗NC1モノクローナル抗体」は間接免疫染色法でサル抗GBM抗体腎炎やヒトIgA腎症の病理切片で腎系球体基底膜を染色する。もちろんラットやマウスその他の動物種、IgA腎症以外の腎炎各種でも同様に染色する。又、本願発明の「NC1測定ELISAキット」は原発性及び、糖尿病性腎炎等の二次性腎炎の早期検出に役立つ。特に「抗GBM抗体腎炎」に対して抗NC1モノクローナル抗体は、GBMに豊富に存在するNC1の損傷時に特異的に反応するので格別に高感度と成り、血清中はもとより尿中のNC1も鋭敏に測定できる。

更に、「抗NC1モノクローナル抗体」を陽性標準として、IgA腎症モデルのHIGAマウスの血清及び尿の抗NC1抗体をELISA法で測定できる。他の腎炎、糖尿病、高血圧モデルなどでも糸球体腎炎を起こすものは、抗NC1抗体の測定が疾患進行の指標となる。又、感染症など他疾患モデルでも腎炎を起こす時には指標となる。

本発明者は、腎炎の初期検出の為に、「NC1測定ELISAキット」についても下記の具体的手段を確立した。本発明は、記載の測定方法及び試薬に限定されるものではない。即ち、抗GBM抗体腎炎において生ずるNC1を患者等の尿中から検出する方法と測定試薬について血清の場合も並べて例示し、説明する。

1 NC1を血清及び又は尿中から検出する方法と測定試薬。

試薬として、1)抗NC1抗体(ウサギ由来)をコートしたプレート、2)酵素(HRP)標識抗NC1モノクローナル抗体、3)発色基質(TMB)、4)反応停止液(硫酸)を用いて測定する。

ここで、「2)」を無標識にし、「2)-2)」として「酵素(HRP)標識抗マウスIgG抗体」を加えても良い。又、「1)」と「2)」との抗体部分を入れ替えても、両方をモノクローナル抗体にしても良い。

この時、陽性標準は、ヒト患者より入手しても良いが、発明者が見出した様に実験モデルのサルから得たものがより良い。管理されて育成され、作製するサルの方が安定した標準となり得る。更に具体的には、ヒト患者試料を一次標準とし、実際にキットに付ける二次標準はサル由来とすれば良い。

免疫反応として、酵素免疫反応が代表的にあげられるが、それに限定されず、AB法、RIA法、免疫発光法、沈降反応、凝集反応他を含む。酵素免疫反応において酵素標識の抗体としては、ポリクローナル又はモノクローナル抗体を問わない。又それを放射性物質(RIA法)、発光物質で標識した物(免疫発光法)、無標識物(沈降法、凝集法)でも良い。

反応形式は、サンドイッチ法に囚われず、競合法他でも良いが、特にサンドイッチ法が望ましい。測定試薬の構成として、抗NC1抗体をコートするプレートを、ガラスや磁性物質にしても良く、無しにして固相法を用いないことでも良い。

プレートに抗NC1抗体(以下抗体)をコートする時、間接コートにしコート物質をアビジン、ビオチン、又はこれらの結合した成分でも良い。

又、抗原は、生体抽出物やリコンビナントのみでなく、構成ペプチド(特定分画、合成品を含む)でも良く、抗体はこれらの抗原から作製しても良い。

10

20

30

40

50

測定試薬に用いる抗原の動物種としては、ヒトが望ましく、サル、ウシ、ブタ、ニワトリ、羊、ヤギ、ウサギ、ラット他の動物でも良くこれに限定されない。更に、抗原は、複数動物種を混合したもので良い。

抗原の由来臓器は、腎臓が望ましいが、これに限定されない。

2 抗NC1抗体を取り除く器具及び又はNC1を取り除く器具。

抗NC1抗体で作製したアフィニティークラムを用いて、血液を通すと血清中のNC1のみが除かれる。続いて、その血液をNC1で作製したアフィニティークラムに通して、血清中の抗NC1抗体を除き、抗体も抗原もとり除かれた血液を再度体内に戻す。この原理を用いて、カニクイサルの腎炎モデル(「K35 NC1」(コラーゲン技術研修会製)で感作)で試すと、処置後の尿には、抗原も抗体も、処置前の半分以下となった。従来の方法での透析は患者血清で、透析前後にこのような差は見られない。もちろん、血液中のNC1や抗NC1抗体を除去できる器具であれば、前述器具に限定されない。又、NC1や抗NC1抗体を、3鎖や4鎖及び又はその抗体に置き換えても、抗GBM抗体腎炎を誘導する3鎖や4鎖の抗原部位及び又はその抗体に置き換えても良い。

又、器具に用いる抗体は、ポリクローナルでもモノクローナルでも良いが、モノクローナルは半永久的に同一性能のものが得られるのでより望ましい。

本願発明の器具は、抗GBM抗体腎炎など緊急性を要する腎炎では特に有効である。

【発明の効果】

本発明は、腎炎の早期検出、確定診断及び腎炎や癌患者の改善に有用である。

【実施例1】

〔抗原の分離精製〕ウシ腎系球体を原料として、タイプIVコラーゲンNC1領域(以下NC1)を分離し、カラムクロマトグラフィーで精製する(J. Biol. Chem., 263, 10481-8)。

〔抗体の作製と選択〕マウスを用いて作製する(単クローン抗体実験マニュアル、講談社刊、1987)。融合細胞のスクリーニングでは培養上清を用いてELISA法で抗体価の高い陽性穴を多数選ぶ。次にマウス腹腔内にて細胞増殖させた後、腹水を集め、ウエスタンブロットでNC1モノマーとNC1ダイマーに反応するものを選ぶ(図1)。続いてカニクイサルの正常腎臓とサル腎炎モデル(抗GBM抗体腎炎)の腎臓を用いて免疫染色を行い、サル抗GBM抗体腎炎の系球体と反応するもので、サル正常腎と反応しないものを選ぶ(表1、図2)。

(ここで作製したカニクイサルの腎炎モデルは既に報告されている投与部位と異なり、背部皮内に初回NC1を1mg、追加免疫3mgで作製している。足裏に打つのに比べ、サルの歩行に困難を与えず、感染の可能性も低い。

〔カニクイサル(雌 3歳令)でのNC1投与実験〕各群2匹

- 1) 投与部位と方法; 背部皮内にNC1と共に同量のFCAを1回又は2回投与。
- 2) 尿(50倍希釈)中の抗NC1抗体価の測定(投与前と初回投与より4週後)

・ 1回投与(4mg)	2匹の平均(以下同)	0.018	0.087
・ 2回投与(初回3mg, 3週後追加1mg)		0.029	0.256
・ 2回投与(初回1mg, 3週後追加3mg)		0.006	1.037

3) 測定方法; ウシ由来NC1(5ug/ml)を塗布した96穴マイクロプレートに検体尿をを加え、室温で2時間反応させ洗浄後、HRP標識抗ヒトIgG抗体を加え、室温で1時間反応させて洗浄し、発色基質液を加えて10分後に反応停止液を加え、ただちに450nmの吸光度(A450nm)を測定した。)

更に、抗ヒトタイプIVコラーゲン(抗原は胎盤由来、ペプシン処理)ポリクローナル抗体(ウサギ由来)及び抗NC1ポリクローナル抗体(ウサギ由来)を作製し、サル正常腎臓と腎炎モデルの腎臓とを間接免疫染色法で比較した。その結果、正常腎臓も腎炎モデルの腎臓も染まる(図3-1、図3-2)。一方、本願発明の抗NC1モノクローナル抗体は、腎炎の方に良く染まる。

よって、本願発明の抗NC1モノクローナル抗体は腎炎の識別に有用な染色試薬である。

事実、このようにして選ばれた抗NC1モノクローナル抗体は人の系球体腎炎、例えばI

10

20

30

40

50

g A腎症の腎凍結切片で糸球体基底膜や尿細管を染色する。

ヒトではI g A腎症に限らず各種の腎炎、例えば一次性の微小変化型ネフローゼ、二次性の糖尿病性腎症等の腎臓基底膜、例えば糸球体、尿細管、ボウマン嚢などを染色し、回復した微小変化型ネフローゼや健常な腎臓を染めない(図4)。更に、この抗体の特性確認の為、タイプIVコラーゲン(ヒト胎盤由来、ペプシン処理)とNC1(ウシ腎糸球体由来、コラーゲナーゼ処理)とを抗原としてウエスタンブロットでの免疫反応を見ると、NC1とは反応するがタイプIVコラーゲンとは反応しない(図5)。本願発明の抗NC1モノクローナル抗体はELISA法でも、ウエスタンブロット法でも、免疫染色でも使用可能な抗NC1モノクローナル抗体である。

【実施例2】

[抗NC1抗体を取り除く器具及び又はNC1を取り除く器具]

抗NC1抗体で作製したアフィニティークラムを用いて、血液を通すと血清中のNC1のみが除かれる。続いて、その血液をNC1で作製したアフィニティークラムに通して、血清中の抗NC1抗体を除き、抗体も抗原もとり除かれた血液を再度体内に戻す。腎炎モデルのカニクイサル(雌、推定3歳)から血清相当4mlの血液を採取し、これを先述の2種のアフィニティークラムを通して、再度血管に戻す。この作業を3回繰り返す。その結果、作業前後の尿中の抗体価を測定したところ、半分以下に抗体価が下がった。

【実施例3】

[腎臓由来のタイプIVコラーゲンを抗原として作製した抗タイプIVコラーゲン抗体によるタイプIVコラーゲン測定キット]

タイプIVコラーゲンは、1鎖より6鎖まで存在が知られている。由来臓器により鎖の構成は異なる。胎盤由来のタイプIVコラーゲンは、1、2が主体で、腎臓由来のタイプIVコラーゲンは胎盤由来に比べ3、4に富んでいる。腎臓由来のタイプIVコラーゲンを得るには、ウシ腎より糸球体基底膜を取り出し定法のペプシン分解を行い抽出する。この時混入の恐れがあるNC1微細末を、別途用意した抗NC1抗体のアフィニティークラムで除去する。この操作を行う事で、純粋の腎臓由来のタイプIVコラーゲンが得られる。又、これを抗原とする事で特異性の高い抗体が得られる。

抗体値の測定；

96穴プレートに抗原(1)ウシ腎糸球体由来ペプシン可溶化タイプIVコラーゲン、2)ヒト胎盤由来ペプシン可溶化タイプIVコラーゲン)をコートし、検体100ulを加え、室温で2時間反応後、HRP標識抗体(検体がマウス由来の時は抗マウス、ウサギの時は抗ウサギ、ヤギの時は抗ヤギの各抗体)を加え、室温で1時間反応後、TMB液を加え、室温で10分反応後、1N硫酸で反応を停止し、直ちに450nmで測定する。

検体と測定結果；

・検体/抗ヒト胎盤由来タイプIVコラーゲンモノクロー抗体(免疫動物/マウス、3種類；1A, 1B, 1E)；

1)いずれもマイナス(バックグラウンドを引いている、以下同じ)

2)1A/1.826, 1B/2.188, 1E/2.222

・検体/抗ヒト胎盤由来タイプIVコラーゲンポリクロー抗体(免疫動物/ウサギ、YOKO203)； 1)2.391 2)2.231

・検体/市販抗ヒト胎盤由来タイプIVコラーゲンモノクロー抗体(免疫動物/マウス、F59)； 1)0.047 2)2.135

・検体/市販抗ヒト胎盤由来タイプIVコラーゲンポリクロー抗体(免疫動物/ヤギ、GOAT) 1)0.450 2)2.037

・抗体YOKOのみが、ウシ腎糸球体由来ペプシン可溶化タイプIVコラーゲンとヒト胎盤由来ペプシン可溶化タイプIVコラーゲンの両者に反応したが、それ以外は、いずれか一方のタイプIVコラーゲンにしか反応しなかった。

結論；腎臓由来のタイプIVコラーゲンを測定するには、腎臓由来のタイプIVコラーゲンを抗原とする抗体で作製した試薬(ELISAキットなど)で測定する事が良い。

又、腎機能の評価に抗タイプIVコラーゲン抗体を測定する時は、抗原には腎臓由来のタ

10

20

30

40

50

イブI Vコラーゲンをを用いて測定する事が良い。

【実施例4】

[I g A 腎症モデルのH I G A マウスでの抗N C 1 抗体の測定]

H I G A マウス4週令の雌3匹を購入し、飼育測定を行った。採血は1回分を、採尿は1日数回分を合わせて同一検体とした。又、血清は200倍に希釈し、尿は4倍に希釈して測定した。測定方法はE L I S A 法による。

- ・6週令以降の血清では全例で、I g A 抗体もI g G 抗体も測定される。
- ・尿中では15週令でI g A 抗体が、18週令でI g G 抗体が検出された。

【図面の簡単な説明】

- 図1 ウエスタンブロッティングに依る抗体の選出 10
 レーン17はコントロール、p o l y は抗N C 1 ポリクローナル抗体を示す
- 図2 抗N C 1 モノクローナル抗体に依るカニクイサル正常腎と腎炎モデルとの染色比較（間接免疫組織染色）
- 図3 - 1 抗ヒトタイプI V コラーゲン（胎盤由来、ペプシン処理）ポリクローナル抗体（ウサギ由来）に依るカニクイサル正常腎と腎炎モデルとの染色比較（間接免疫組織染色）
- 図3 - 2 抗N C 1 ポリクローナル抗体（ウサギ由来）に依るカニクイサル正常腎と腎炎モデルとの染色比較（間接免疫組織染色）
- 図4 抗N C 1 モノクローナル抗体に依るヒト各種腎炎の染色 20
 （間接免疫組織染色）
- 図5 タイプI V コラーゲン（ヒト胎盤由来、ペプシン処理）とN C 1 （ウシ腎系球体由来、コラゲナーゼ処理）とを抗原としたウエスタンブロッティング
 a n t i N C 1 m o n o 1 2 D は抗N C 1 モノクローナル抗体
 a n t i N C 1 p o l y は抗N C 1 ポリクローナル抗体
 a n t i t y p e I V は抗ヒトタイプI V コラーゲンポリクローナル抗体
 c o n t r o l は一次抗体無添加
- 表1 染色の手順

【表 1】

表 1

材料；カニクイサルの抗GBM抗体腎炎モデル及び健常の凍結腎臓組織
(OCTコンパウンドに包埋、ドライアイス・アセトンあるいは
液体窒素を用いて急速凍結、-80℃保存)

10

抗体；一次抗体 抗NC1モノクローナル抗体 (マウス由来)

二次抗体 FITC標識抗マウス抗体 (ウサギ由来)

(DAKO社、Code No. F0232, Lot. 045)

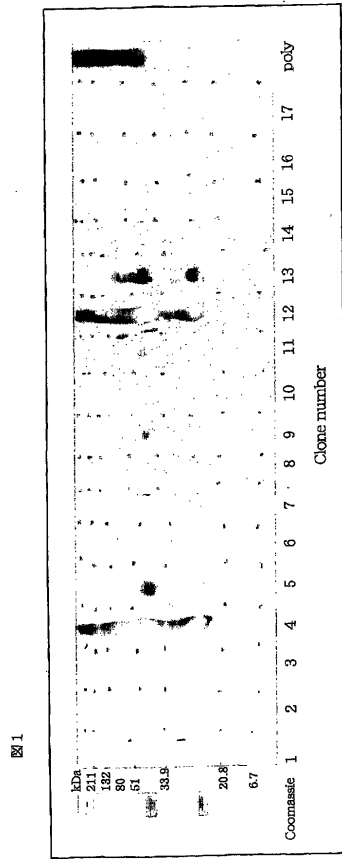
染色手順；

- 1) クリオスタットで凍結切片作製
- 2) 風乾後、アセトンで5分間固定
- 3) リン酸緩衝液 (PBS, pH 7.4) で洗浄
- 4) 一次抗体 (500倍希釈液) で室温2時間反応
- 5) PBSで洗浄
- 6) 二次抗体 (50倍希釈液) で室温1時間反応
- 7) PBSで洗浄
- 8) グリセリンで封入

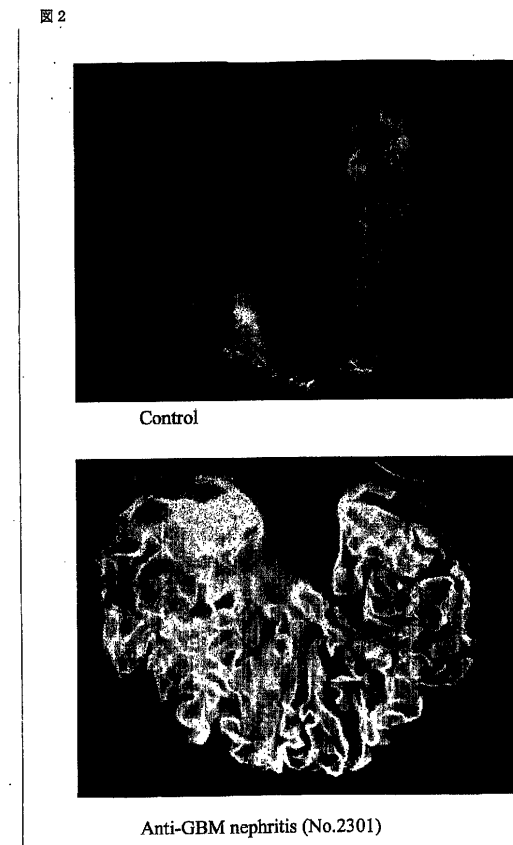
20

30

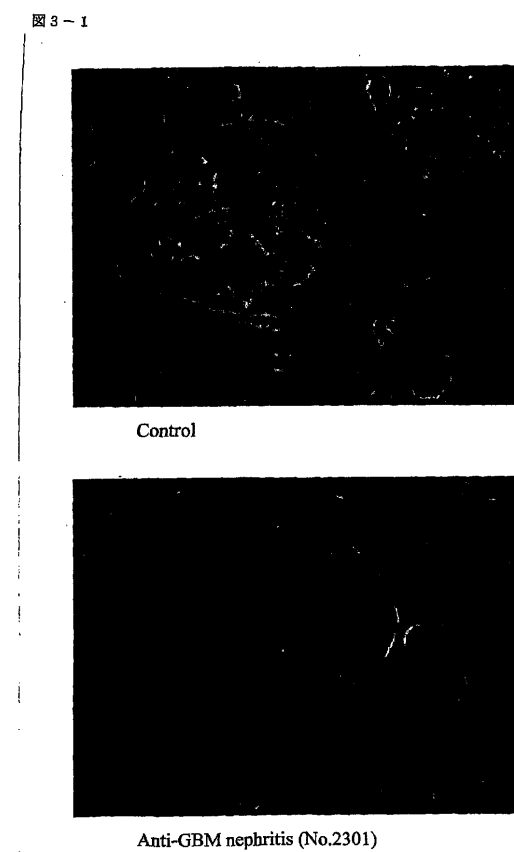
【 1 】



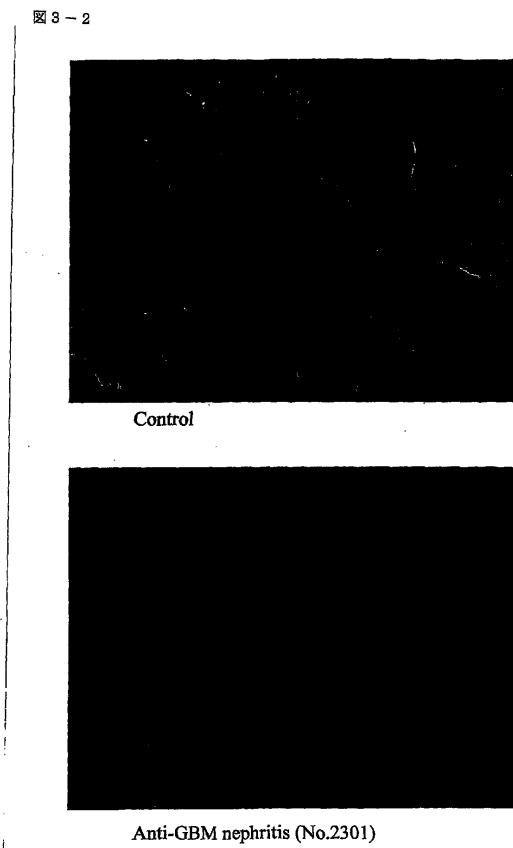
【 2 】



【 3 - 1 】



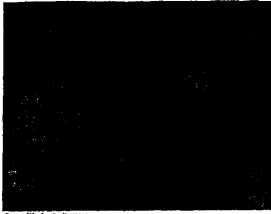
【 3 - 2 】



【 図 4 】

図 4

1 I g A腎症



2 糖尿病腎症



3 微小変性型ネフローゼ



4 微小変性型ネフローゼ (治療後)

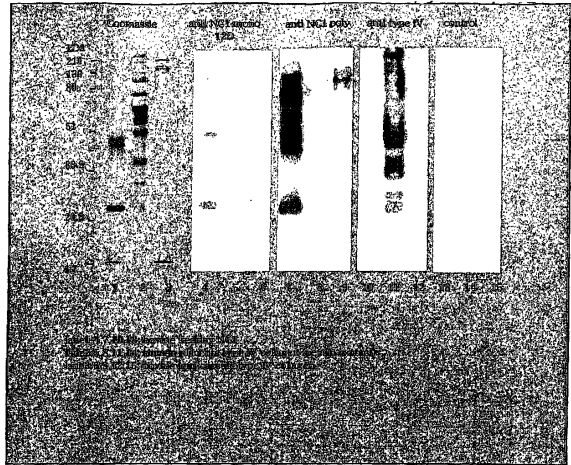


5 健常腎



【 図 5 】

図 5



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
G 0 1 N	1/28	(2006.01)	G 0 1 N	1/30	
A 6 1 M	1/36	(2006.01)	G 0 1 N	1/28	J
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	A 6 1 M	1/36	5 4 0
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	C 1 2 P	21/08	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
			A 6 1 P	13/12	

- (56)参考文献 The Journal of cell biology. 1995, Vol.130, No.5, p.1219-1229
 Chinese medical journal. 1997, Vol.110, No.8, p.584-586
 社団法人 日本生化学会, 新生化学実験講座12 分子免疫学III - 抗原・抗体・補体 -, 東京
 化学同人, 1992年 2月 5日, 第1版, p. 25 - 27

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
 C07K 14/00-19/00
 PubMed
 JSTPlus/JMEDPlus(JDreamII)

专利名称(译)	抗NC1单克隆抗体		
公开(公告)号	JP4392693B2	公开(公告)日	2010-01-06
申请号	JP2006510409	申请日	2005-02-15
[标]申请(专利权)人(译)	横山 司甫		
申请(专利权)人(译)	横山 司甫		
当前申请(专利权)人(译)	横山 司甫		
[标]发明人	横山司甫 今澤俊之		
发明人	横山 司甫 今澤 俊之		
IPC分类号	C07K16/18 C12N15/02 G01N33/53 G01N33/48 G01N1/30 G01N1/28 A61M1/36 C12P21/08 A61K39/395 A61P13/12 G01N33/577		
CPC分类号	A61P13/12 C07K16/18		
FI分类号	C07K16/18 C12N15/00.C G01N33/53.D G01N33/48.P G01N33/53.Y G01N1/30 G01N1/28.J A61M1/36.540 C12P21/08 A61K39/395.N A61P13/12		
审查员(译)	清水慎		
优先权	2004073468 2004-02-16 JP		
其他公开文献	JPWO2005082940A1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明试图使用抗NC1单克隆抗体检测肾炎的早期阶段，无论是原发性还是继发性。本发明通过免疫染色在肾小球等中不发生免疫球蛋白沉积的早期肾活组织检查样品，从尿液或血清等样品中在抗原 - 抗体反应中发现NC1来诊断肾功能。提供有用的信息。它进一步用于治疗。

