

二、抗NC1抗体 の測定による、腎炎の初期を検出する
方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】タイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画又はその部分やそのペプチドを抗原として又はそれらの抗体投与で作製した腎疾患動物によりスクリーニングした腎疾患治療剤。

【請求項 2】タイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画又はその部分やそのペプチドを抗原として又はそれらの抗体投与で作製した腎疾患動物によりスクリーニングした免疫抑制剤。

【請求項 3】タイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画（又はその部分や構成ペプチド）より成るか、これらを抗原として作製した抗体より成る腎疾患治療剤。

【請求項 4】抗 NC 1 抗体の測定による、腎炎の初期を検出する方法。

【請求項 5】動物に投与した時、腎炎の発症率 100% で、投与 6 週後の生存率 95% 以上となるタイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画

【請求項 6】タイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画又はその部分やそのペプチドを抗原として又はそれらの抗体投与で作製した腎疾患動物

【請求項 7】タイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画又はその部分やそのペプチドを抗原として又はそれらの抗体投与で作製した腎疾患動物により医薬品や食品の腎臓への影響を検討する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、腎疾患モデル動物及び腎疾患モデルによりスクリーニングした腎疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、動物に腎炎モデルを作製するには、1) 腎臓の 5/6 切除（発症までに 2 - 3 ヶ月と長期間を要する）、2) 抗サイ 1 の静注（腎炎の期間は 1 週間と短くその後自然回復する）、3) 片側腎の切除と「2）」との併用（再現性が難しく、しかも発症までに 2 - 3 ヶ月を要する）、4) アドリアマイシンなどの薬剤静注（発症までに 2 - 3 ヶ月と長期間を要する）などの方法がある。従来の方法はいずれも一長一短があり、薬物のスクリーニングや副作用検出にふさわしいものではなかった。一方、腎炎モデルとして、腎臓の糸球体基底膜からのタイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画を用いる方法も文献（ラット投与による実験）に記載されているが、投与 6 週間後には半数が腎不全で死ぬとも、記載されており、余りにも激症であり、薬物のスクリーニングや副作用検出にふさわしいものではなかった。又抗原としての NC 1 の抽出精製の困難さもあり、薬効評価に用いられていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の方法は、1) 発症まで長時間を要するので、実験に直ぐ掛かれず動物飼

育費も重む、2) 実験途中で自然回復するので、薬効の判定が難しい、3) 再現性がなく、追試で薬効を比較し難しい、4) 激症のため、実験途中で死ぬなどの欠点があった。以上の欠点を解消した腎炎モデルが作製できれば、腎疾患治療薬の開発や他薬剤の副作用検出（腎疾患への影響）に利用できる。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、長い間腎疾患や他疾患に伴う二次性腎疾患の治療薬開発と早期検出方法に努めてきた。まず、抽出精製方法を工夫し、ウシ腎臓の糸球体基底膜から、安定的に品質維持された「タイプ 4 コラーゲンの NC 1 分画（以降 NC 1 という）」を得た。（本発明に於いてタイプ 4 コラーゲンはタイプ IV コラーゲンと、NC 1 分画は NC 1 領域と同義に用いる。）

つまり、1) 抽出過程で蛋白分解酵素阻害剤を適量加える（NEM 及び PMSF を抽出溶液中にそれぞれ最終濃度 0.1 M から 0.01 mM になるように、望ましくは、1.0 mM から 0.1 mM になるように加える）、2) 精製途中で加熱（40 度以上 50 度以下で 5 分以上）する、3) 電気泳動で特定バンド（49 ~ 33 kDa の間及び 28 ~ 20 kDa）を示すものをカラム抽出（吸光度が 7 S のピークの 90% 以上で、4 倍以内のもの）する - である。この NC 1 は常に一定の生化学的特性と保存性を示す。

【0005】さらに腎炎モデルを作製する時、NC 1 の投与方法は、NC 1 と同容量の FCA とを混和し、両後足のフットパット（又は、尾根部や背部の皮内）に投与する。サルでは、例えばカニクイザル（投与時体重 2 kg から 3.5 kg が望ましい）は、3 mg / kg から 0.1 mg / kg までの量を投与し、望ましくは、1 mg / kg である。ラット（投与時 4 週令から 20 週令）やマウス（投与時 4 週令から 20 週令）では、2 mg / 匹から 5 µg / 匹までの量を投与し、望ましくは、5 µg / 匹から 200 µg / 匹であり、より望ましくは、10 µg / 匹から 100 µg / 匹である。抗体投与の場合は、抗体を動物の静脈や腹腔に単独投与する。抗体は、ポリクロでも、モノクロでも良い。モノクロは、IgG 1 でも IgG 2 でも良いが、IgG 1 の方が弱い腎炎を惹起する。ポリクロはポリクロを作製する時、動物種間、個体間で抗体価がばらつくので、使用時に留意する必要があるが、モノクロはいつも一定の抗体価を示すものが得られるので、作製の手間は要するが使用は楽である。サルでのモノクロ投与は、例えばカニクイザル（投与時体重 2 kg から 3.5 kg が望ましい）は、2 mg / kg から 10 µg / kg までの量を投与し、望ましくは、1 mg / kg から 50 µg / kg である。ラット（投与時 4 週令から 15 週令）やマウス（投与時 4 週令から 15 週令）では、1 mg / 匹から 5 µg / 匹までの量を投与し、望ましくは、200 µg / 匹から 5 µg /

匹である。その結果、提示の投与法と量でラットやマウス等のげっ歯類及びサルなどの哺乳動物に感作した時に、確実に腎炎を発症させながら、実験途中で死亡などの激症を生じさせない特徴を持つ。

【0006】本発明に用いるNC1は、ウシ以外の動物でも良く、例えば、ヒト、サル、ブタ、羊、ヤギ等の哺乳類、ニワトリ等の鳥類、ラット、マウス等のげっ歯類、鮭、鯪などの魚類、昆虫類、その他の動物や、細菌、微生物でも良い。又、NC1の由来臓器は、腎臓に限らず、胎盤、眼その他いずれの臓器でも良いが、腎臓又は胎盤が望ましい。他の臓器に比較し、大量に入手しやすく精製の費用も安くなる。更に、NC1は、抽出精製のみでなく合成しても良く、遺伝子操作で、その全体又は、部分を合成させて使用しても良い。しかし、NC1全体を用いることは、特定 α 鎖($\alpha 3$ や $\alpha 4$)のNC1を用いるより発症を緩やかにする。

【0007】次に、この疾患モデルを用いて、薬物のスクリーニングを行い腎炎治療薬を見出だした。サイクロスポリンを始めとする免疫抑制剤は、腎炎治療薬と成り得るし、従来、抗炎症剤、抗アレルギー剤、アトピー治療剤として用いられていた薬剤も、腎炎治療薬として効能が拡大できる。同時に、本発明のスクリーニング方法の有効性も確認できた。更に腎炎に伴う二次性疾患の治療剤、例えば透析剤、腎性貧血剤、降圧剤、骨疾患治療剤のスクリーニングや評価にも使える。一方、長期に薬剤を服用する糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、高脂血症、その他の慢性疾患では、長期の服用による腎臓への影響が懸念される。特に、これらの薬を利用する機会の多い中高年は、若年者に比べ腎臓の代謝能力が著しく劣っているため、より留意する必要がある。その点、本発明の腎炎モデルを、一般薬剤の長期連用による腎機能の劣化している中高年者への影響を検討するのにもふさわしい。もちろん、短期間投与の薬剤、例えば抗生物質などの腎疾患患者への影響を確認するにも適している。

【0008】又、NC1や、抗NC1抗体は、腎炎治療薬となり得る。NC1や、抗NC1抗体の事前投与で腎炎発症を抑制する。この場合は、感作に先立つ薬物の事前投与によるスクリーニングである。本方法もスクリーニング方法として有効である。更に、血清中の抗NC1抗体の検出は、蛋白尿に先立つので、腎疾患の早期検出に有用である。

【0009】血液中の抗NC1抗体を免疫反応を用いて測定する方法とその試薬。ラット血清中の抗NC1抗体を、酵素免疫反応(ELISA)で測定する時、試薬として、1)NC1をコートしたプレート、2)酵素標識抗ラットIgG抗体、3)発色基質(TMB、過酸化水素)、4)反応停止液(硫酸)を用いて測定する。もちろん、免疫反応として、酵素免疫反応に限定されず、A/B法、RIA、免疫発光法、沈降反応、凝集反応他を含み、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ず、又それを放射性物質、発光物質で標識した物、無標識物でも良い。反応形式は、サンドイッチ法に囚われず、競合法等でも良い。プレートに替え、ガラス、磁性物質、ラテックスにしても良く、無しにして固相法を用いないことでも良い。プレートにNC1をコートする時、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を介しても良い。コート時に用いるNC1の動物種としては、検体と同一の種が望ましく(ここではラット)又、ウシ、ヒト、サル、ブタ、羊、ヤギ等の哺乳類、ニワトリ等の鳥類、マウス等のげっ歯類、魚類、その他の動物でも良い。NC1の由来臓器は、腎臓が望ましいが、これに限定されない。プレートにコートするNC1は、複数種を混合したのもでも良い。又、NC1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)でも良い。更に第二抗体は、抗検体IgG抗体に限定されず、抗検体IgM抗体、抗検体IgA抗体、抗検体イムノグロブリン抗体でも良いが、抗検体IgG抗体が望ましい。測定する検体がヒト、サル、マウスなどラット以外の時は、前述のラット用試薬成分を検体に合わせる。

【0010】

【実施例1】1.NC1の特性;(付表1、付表2)ウシ腎臓の糸球体基底膜よりタイプ4コラーゲンのNC1を精製し、その特徴は下記の通りである。

- ・NC1の電気泳動像は一定(49~33kDaの間及び28~20kDa)

- ・抗タイプ4コラーゲン(三本鎖領域)抗体と反応しないが、作製した各種の抗NC1抗体(ポリクロ/ウサギ、ラット、モノクロ/マウス)と反応する。

- ・同上の抗NC1抗体は別途用意したタイプ4コラーゲン(K34 ヒト胎盤由来タイプ4コラーゲン コラーゲン技術研修会製)と反応しない。

- ・提示方法で、動物に投与した時、腎炎の発症率100%で、投与6週後の生存率95%以上となるタイプ4コラーゲンのNC1。

【0011】

【実施例2】2.NC1感作によるラット腎炎モデル(以降実施例で用いるNC1は、上記「実施例1」で得たものである)

1)発症試験1

ラット;ウイスター系・雌・5週令・3匹×2群(チャールスリバー社)

投与部位;尾根部皮内

投与量;FCAと共に初回NC1を0.05mg/匹、以降2週間毎に0.1mg×4回

結果;投与個体は全て強蛋白尿を示した。

実験終了後は全て生存した。実験中の挙動(投与部位の足腫れ有り)・体重には健常群と投与群とに大差がなかった。し初回投与後35日で抗体OD値は8000倍稀

釈も原血清も同じだった。初回投与後42日の測定で随時尿の蛋白は最高濃度を示した。

結論；追加免疫の繰返しで、抗体価が上昇し、全て発症、全て生存し、腎炎モデルとして、使用可能である。

2) 発症試験2

ラット；WKY/NCrj・雌・7週令・投与10匹非投与5匹

投与部位；両後足フットパット

投与量；FCA(1対1)と共にNC1として0.1mg(片足0.05mg)×1回

結果；投与個体は3週間後に全て強蛋白尿を示した。実験終了の6週間まで全て生存した。剖検で糸球体の破壊が認められた。実験中の挙動・体重には非投与群とに差が無かった。

(投与部位の腫れで4-5日足を引きずる)蛋白尿は、投与後2週間で2匹が、3週間後で全10匹が陽性を示した。血清中抗体価は投与後2週間で全10匹が2000以上、4週間で4400より10000以上まで上昇した(抗体価は吸光度1.00になる稀釈倍率で示す)。尿中抗体価は投与後2週間で2匹の蛋白尿陽性検体のみで10と20、4週間で全10匹が50~1000を示した。(添付3、添付4)

結論；血清中の抗体は、尿中蛋白や尿中抗体に先行して検出されるので、腎疾患の早期検出に有用である。抗体価は、血清中が尿中の10倍以上であったので、血清測定が望ましい。

3) 発症試験3

ラット；ウイスター・雌・8週令・3匹

投与部位；背部皮内

投与量；FCA(1対1)と共にNC1として0.1mg、追加免疫2週間同量

測定；尿試験紙(テルモウリエース；蛋白陽性は+1~+4)

結果；投与1週間より5週まで、±から+1で、6週以降3か月間、+1又は+2で弱い蛋白尿を継続し、同時に潜血反応も示した。

結論；軽微で長期の蛋白尿出現は、軽症の腎炎モデルとして有用である。

【0012】

【実施例3】3.NC1感作によるサル腎炎モデル 発症試験4

サル；カニクイザル・雌・2匹(3.0kg, 2.6kg、共に4歳)

投与部位；両後足フットパット

投与量；FCA(1対1)と共にNC1として4mg(片足2mg)×1回

結果；中蛋白尿を示した。1匹は2週間後(154mg/24hr)、1匹は3週間後(81mg/24hr)である。実験終了時(6週間)は強蛋白尿(339mg/24hr, 249mg/24hr)で、臓器の変化は、

肺臓、肝臓にはなく腎臓のみで、糸球体に破壊があった。

結論；哺乳類であるサルで、100%発症し、実験中100%生存する安定した腎炎モデルを作製できる。

【0013】

【実施例4】4.NC1感作によるマウス腎炎モデル 発症試験5

マウス；BALB/c・雌・5週令・3匹(チャールズリバー社)

10 投与部位；背部皮内

投与量；FCA(1対1)と共にNC1として0.1mg、追加免疫2週間同量

測定；尿試験紙(テルモウリエース；蛋白陽性は+1~+4)

結果；投与1週間より7週まで+1又は+2で、弱い蛋白尿を継続した。

【0014】

【実施例5】5.抗NC1抗体投与によるマウス腎炎モデル 発症試験6

マウス；BALB/c・雌・5週令・9匹(チャールズリバー社)

投与部位；腹腔内

投与量；抗NC1抗体(マウスモノクロー抗体、IgG1、12D)を、10, 20, 50μgを各3匹に投与し、2週間同量追加投与した。

測定；尿試験紙(テルモウリエース；蛋白陽性は+1~+4)

結果；投与1週間より7週まで+1又は+2で、弱い蛋白尿を継続した。

結論；軽微で長期の蛋白尿出現は、軽症の腎炎モデルとして有用である。

6.抗NC1抗体投与によるラット腎炎モデル 発症試験7

ラット；ウイスター・雌・8週令・3匹(チャールズリバー社)

投与部位；腹腔内

投与量；抗NC1抗体(マウスモノクロー抗体、IgG1、12D)を、50μgを各3匹に投与、2週間同量追加投与した。

測定；尿試験紙(テルモウリエース；蛋白陽性は+1~+4)

結果；投与1週間より4か月間、+1、±又は+2で、弱い蛋白尿を継続した。-はなかった。

結論；軽微で長期の蛋白尿出現は、軽症の腎炎モデルとして有用である。

【0015】

【実施例6】7.薬効試験1

ラット；WKY/NCrj・雌・8週令・3匹

試験法；「発症試験2」を用いた。

50 投与薬剤；免疫抑制剤の例として、サイクロスポリンA

を使用

投与量；感作翌々日より50mg/kg/日を経口投与で連日投与

結果；感作4週間後で、2匹には微弱な（尿試験紙）蛋白尿、1匹は陰性しか認められなかった。

結論；本発明のスクリーニング方法は、薬効評価に有用である。

8．薬効試験2

ラット；WKY/NCrj・雌・5週令・6匹（1薬剤2匹）対照2匹計8匹

試験法；「発症試験2」を用いた。

投与薬剤；NC1、抗NC1ポリクロ抗体（ウサギ由来）、抗NC1モノクロ抗体（マウス由来）

投与量；各薬剤（蛋白量として）0.4mg/匹を連日4週間の経口投与後、感作した。

結果；感作4週間後で、対照は強呈色であったが、投与群はいずれも微弱から中の蛋白呈色であった。

結論；本発明のスクリーニング方法が、薬効評価に有用であるのみならず、NC1及びその抗体は、腎炎治療剤となり得る。

【0016】

【実施例7】9．抗NC1抗体の測定

検体；NC1感作後10日目のラット血清（5匹）及び未処理ラット（5匹）

測定法；ELISA法とラテックス凝集法

ELISA法の概要；

試薬1、NC1（ウシ腎系球体基底膜由来タイプ4コラーゲンのNC1）を0.5μg/穴をコートしたマイクロプレート

試薬2、HRP標識抗ラットIgG抗体（ウサギ由来ポリクローナル）

試薬3、TMB試薬（TMB0.1%，過酸化水素0.02%，0.1Mクエン酸緩衝液）

試薬4、反応停止液（0.5M硫酸）

検体は、リン酸緩衝液で2000倍に希釈し、100μl/穴を用いた。

測定方法；試薬1に検体100μl/穴→2時間インキュベーション及び洗浄→試薬2、100μl/穴→1時間インキュベーションおよび洗浄→試薬3、100μl→30分インキュベーション→試薬4、50μl→測定（吸光度450nm）

結果；感作5検体中、抗NC1抗体は、全てに認められた。未投与検体5例ではまったく認められなかった。

（付表4）

よって、本法は、腎疾患で蛋白尿が出現する前の早期血清中の抗NC1抗体の存在を検出でき、腎疾患発症を予知できる。なおラテックス凝集法を用いた時は、検体の希釈が100倍で同じ結果を得た。

結論；本発明の抗NC1抗体測定法は、実験動物の評価及び、腎炎の早期検出に有用である。

【0017】

【発明の効果】腎疾患の治療と早期検出とに役立つ。

付表 1

牛腎臓由来、4型コラーゲン NC1 画分の抽出と精製
フローチャート

材料 ウシ腎臓 (新鮮なもの)

腎臓 1 コから約 20mg の NC1 が精製される。

第 1 工程 (3-4 日) 糸球体の精製

腎臓の皮質部分を包丁とはさみで切り取る。

↓

PBS 中でポリトロンを用いてホモジェネート

↓

遠心を繰り返して洗う

↓ (溶液中に 1 mM の NEM 及び 1 mM の PMSF を含む)

上澄みが透明になってきて、沈殿の血液層がほぼ見えなくなるまで繰り返す。

第 2 工程 (約 2 日) 糸球体の洗い

沈殿を 600ml, 1 M 食塩水で懸濁して遠心 2 回。最後は蒸留水で洗う。

↓

ほぼ真っ白な沈殿が出来たら OK

第 3 工程 (約 4 日) 凍結乾燥

第 4 工程 (コラーゲナーゼ処理 2 日)

乾燥糸球体基底膜を懸濁してコラーゲナーゼを加える。

↓

47 度で一日消化↓

↓

上澄みを集めて、蒸留水 2 リットルに対して透析後、凍結乾燥を行う

第 5 工程 (ゲルろ過による最終精製)

コラーゲナーゼ処理 4 型コラーゲン凍結乾燥物を PBS 溶かす

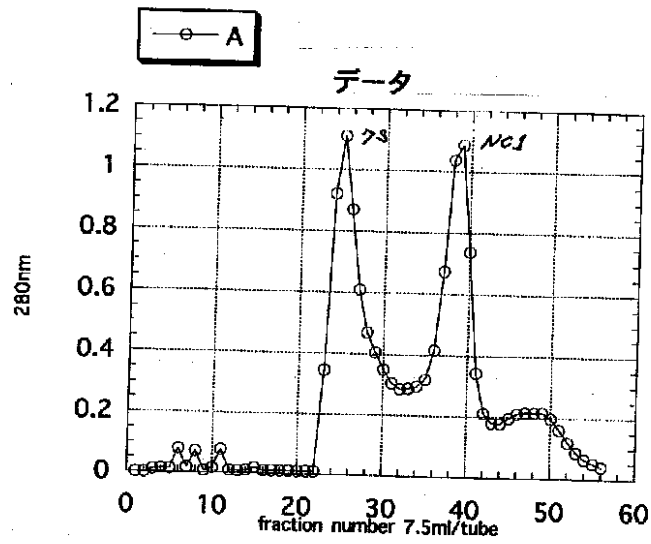
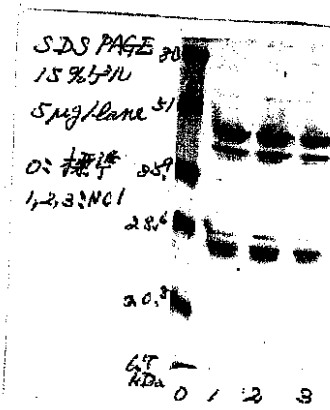
↓

用意した Sephacryl S-300HR カラムにサンプルをチャージする

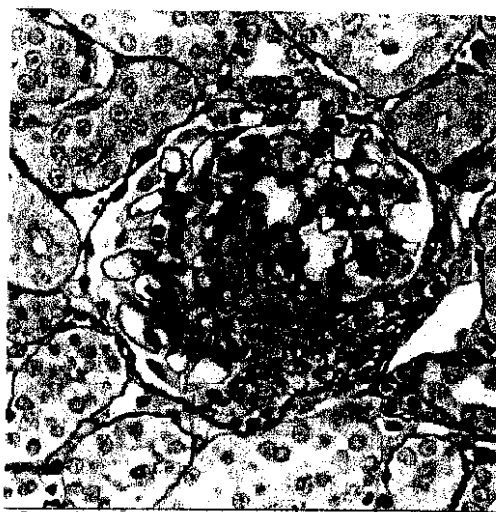
↓↓

BSA と同じ位置のピークを集める (これが精製 NC1 画分となる)

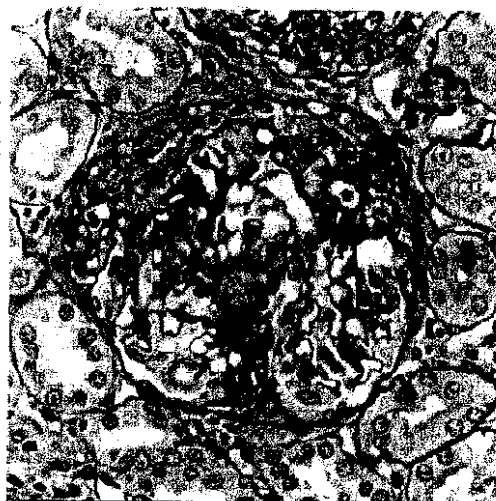
付表2



付表3

GLOMERULONEPHRITIS IN WKY/NC_{rj} FEMALE RATS

6 weeks after sensitization (No. 108)



6 weeks after sensitization (No. 108)



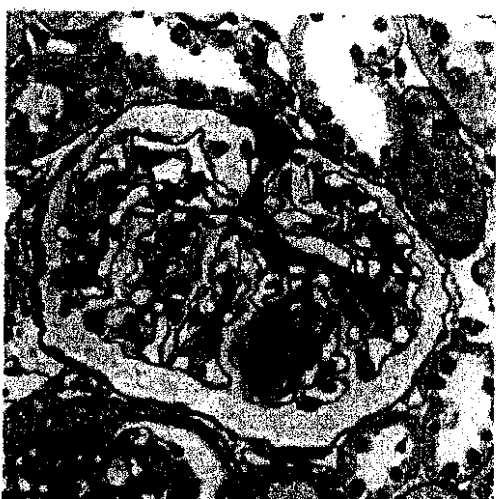
6 weeks after sensitization (No. 109)



6 weeks after sensitization (No. 109)



6 weeks after sensitization (No. 110)



6 weeks after sensitization (No. 110)

尿中の抗NC1抗体 (抗体価は吸光度1.00になる希釈で示す)

個体番号	Pre	1W	2W		4W		6W	
	1/100 吸光度	1/100 吸光度	1/100 吸光度	抗体価	1/100 吸光度	抗体価	1/100 吸光度	抗体価
001	0.00	0.00	0.00	-	0.002	-	0.00	-
002	0.00	0.00	0.00	-	0.036	-	0.00	-
003	0.00	0.013	0.00	-	0.022	-	0.00	-
004	0.00	0.002	0.00	-	0.006	-	0.00	-
005	0.001	0.035	0.00	-	0.010	-	0.00	-
101	0.007	0.018	0.00	-	1.426	450	1.490	650
102	0.00	0.001	0.302	20	1.323	200	1.429	550
103	0.00	0.00	0.042	-	1.411	300	1.426	350
104	0.00	0.00	0.00	-	1.487	1000	1.517	1200
105	0.007	0.00	0.00	-	0.854	90	1.090	120
106	0.00	0.00	0.291	10	1.247	150	1.098	120
107	0.00	0.002	0.00	-	1.201	180	1.017	120
108	0.00	0.001	0.00	-	1.486	700	1.444	500
109	0.00	0.00	0.00	-	1.316	180	1.371	250
110	0.002	0.00	0.00	-	0.681	50	0.968	90

付表4

血清中の抗NC1

個体番号	Pre	2W		4W		6W	
	1/000 吸光度	1/000 吸光度	抗体価	1/000 吸光度	抗体価	1/000 吸光度	抗体価
001	0.002	0.035	-	0.010	-	0.012	-
002	0.012	0.035	-	0.009	-	0.008	-
003	0.010	0.043	-	0.020	-	0.010	-
004	0.010	0.040	-	0.030	-	0.012	-
005	0.005	0.050	-	0.014	-	0.007	-
101	0.015	1.307	2800	1.520	8000	1.429	3500
102	0.020	1.267	2800	1.595	>10000	1.494	3400
103	0.009	1.427	3900	1.549	9000	1.534	4800
104	0.010	1.472	3500	1.486	4400	1.546	7000
105	0.021	1.373	2000	1.492	6300	1.555	7800
106	0.022	1.516	3600	1.441	5500	1.540	8800
107	0.011	1.332	2800	1.552	8000	1.543	>10000
108	0.023	1.382	4000	1.522	>10000	1.517	6000
109	0.025	1.334	2800	1.504	4800	1.505	5500
110	0.015	1.435	4200	1.582	9000	1.537	4800

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テ-マ-コ-ト (参考)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 13/12

G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/15

Z

33/50

33/50

Z

33/53

33/53

D

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2002302457A5	公开(公告)日	2005-07-14
申请号	JP2001402345	申请日	2001-11-30
[标]申请(专利权)人(译)	横山 司甫		
申请(专利权)人(译)	横山 司甫		
[标]发明人	YOKOYAMA MORISUKE 横山司甫		
发明人	横山 司甫		
IPC分类号	G01N33/50 A61K39/00 A61K39/395 G01N33/15 G01N33/53 A61P13/12 A01K67/027 A61K45/00		
FI分类号	A61K45/00 A01K67/027 A61K39/00.H A61K39/395.D A61K39/395.N A61P13/12 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4C085/AA13 2G045/FB03 4C085/AA14 4C084/ZA81 4C084/AA16 2G045/DA36 2G045/CB01 4C084/NA14 4C085/CC21 2G045/AA29		
优先权	2000403795 2000-12-01 JP		
其他公开文献	JP5024695B2 JP2002302457A		

摘要(译)

要解决的问题：通过使用由NC1制备的肾病模型或其抗体的施用来筛选获得的肾病治疗剂。解决方案：本发明包括以下内容。A) 通过使用通过给动物施用4型胶原的NC1部分（或其部分或其构成肽）或其抗体制备的“肾病”而开发的肾病治疗剂。B) 肾病治疗剂，其包含4型胶原的NC1部分（或其部分或其构成肽）或通过使用它们中的任一种作为抗原制备的抗体。C) 具有免疫抑制作用和抗过敏作用的肾病治疗剂。D) 通过测量抗NC1抗体检测肾病的第一阶段的方法。