

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 511701

(P2003 - 511701A)

(43)公表日 平成15年3月25日(2003.3.25)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト* (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	D 4 B 0 6 4
// C 1 2 P 21/08		C 1 2 P 21/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 19数)

(21)出願番号 特願2001 - 530590(P2001 - 530590)

(86) (22)出願日 平成12年10月12日(2000.10.12)

(85)翻訳文提出日 平成14年4月9日(2002.4.9)

(86)国際出願番号 PCT/GB00/03925

(87)国際公開番号 W001/027631

(87)国際公開日 平成13年4月19日(2001.4.19)

(31)優先権主張番号 9924180.4

(32)優先日 平成11年10月12日(1999.10.12)

(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 ザ ユニバーシティー コート オブ ザ
ユニバーシティー オブ グラスゴウ
イギリス, グラスゴウ G12 8QQ, ユニ
バーシティー・アヴェニュー, ギルバート
・スコット・ビルディング

(72)発明者 エカーソール, ピーター, デイビッド
イギリス国, グラスゴー ジ-61 1キュー
エイチ, ピアズデン・ロード, ユニバーシテ
ィー・オブ・グラスゴー・ベタリナリー・
スクール, デパートメント・オブ・ベタリナ
リー・クリニカル・スタディーズ

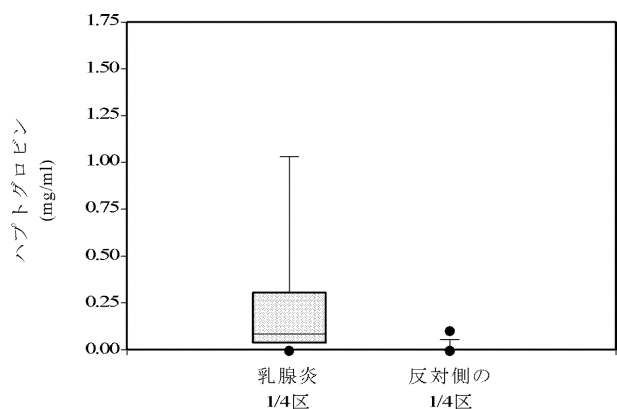
(74)代理人 弁理士 大家 邦久 (外 2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乳汁中のハプトグロブリンを検出する乳腺炎の検定方法

(57)【要約】

関連マーカーであるハプトグロブリン (H p) を利用して
乳腺炎もしくは準臨床乳腺炎を予測または検出し、及び
/ または例えば乳牛における乳汁品質を試験する手段と
して H p - 特異的抗体を用いる乳汁中のハプトグロブリン
(H p) を検出する検定法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 乳汁試料を得る工程、
b) 乳汁試料中に存在するハプトグロビンがハプトグロビン/抗体複合体を形成するように、乳汁試料をハプトグロビン特異性抗体を含む試薬と接触させる工程、及び
c) ハプトグロビン/抗体複合体を検出する工程
を含む乳汁試料中のハプトグロビンの存在をイン・ビトロ(in vitro)で検出するための免疫学的検定方法。

【請求項2】 前記免疫学的検定方法が、関連マーカーであるハプトグロビンによって乳腺炎または潜在性乳腺炎を予測し、または検出するために使用される請求項1に記載の免疫学的検定方法。

【請求項3】 前記免疫学的検定方法が、乳汁の品質を試験するために使用される請求項1に記載の免疫学的検定方法。

【請求項4】 前記免疫学的検定方法が、比濁法、拡散検定、凝集反応検定、ELISAベース検定、放射線免疫検定、免疫クロマトグラフィー、電気免疫学的検定、表面作用免疫学的検定などに基づく手法である先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項5】 前記免疫学的検定方法が、単一放射状免疫拡散(SRID)検定の形をとる先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項6】 前記ハプトグロビン特異性抗体が、ゲル、溶液、紙、膜、バイオセンサーなどに含有されている先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項7】 前記ゲルが、寒天(またはアガロース)ゲルの形をとる先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項8】 前記ハプトグロビン/抗体複合体が、ハプトグロビン特異性抗体を含む適宜希釈された抗血清を含有する寒天中に試料を拡散させることにより形成される先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項9】 前記抗体が、放射性同位元素、蛍光性マーカーまたは適当な基質の添加で発色反応生成物を与えることができる酵素により、直接的または間

接的にラベルされる先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項10】 前記間接的ラベリングが、ハプトグロビン/抗体複合体の抗体と特異的に反応するラベルされた抗体の添加を含む先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項11】 前記試料が、任意の乳汁生産動物から得られる先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項12】 前記乳汁生産動物が、ヒトを含む哺乳動物である先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項13】 乳汁生産動物が、雌牛、羊、及び山羊のような商業的な乳汁生産動物である先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項14】 前記試料が、検定に付す前に希釈される先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項15】 前記免疫学的検定方法が、搾乳中、自動化されたシステムの使用により乳汁中のハプトグロビンを検出する先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項16】 抗体が、高い力価のハプトグロビン特異性抗体を含有する血清試料により提供される先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【請求項17】 抗体が、ハプトグロビン特異性モノクローナル抗体である先行するいずれかの請求項に記載の免疫学的検定方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【産業上の利用分野】**

本発明は、例えば、乳牛における乳腺炎または潜在性乳腺炎を予測または検出する手段としての乳汁中のハプトグロビン（Hp）の検出のための検定法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

乳腺炎は、乳汁廃棄、収量の減少、乳汁価値の低下、早期処分及び偶発的な死亡率の増加を招くため、酪農業にとって非常に高きつき（エスルモント及びスピナー（Esslemont and Spincer）、1993年）、また、雌牛の状態に悪影響を及ぼす主要な疾病の一つとして認識されている（メンジス（Menzies）、1995年）。従って、乳腺炎を早期に検出する方策を取ることは、家畜の早期治療につながり、これにより、一般に乳汁品質及び動物の健康状態を維持しつつ乳汁生産を改善するという点で特に有益である。

【0003】

乳腺炎病原体の検出は、通常、乳腺炎診断の基礎をなす（ハーマン（Hamann）ら、1997年）。例えば、黄色ブドウ球菌〔スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）〕は乳牛における臨床的乳腺炎及び潜在性乳腺炎の原因であることが知られている（エルスキン（Erskine）ら、1987年）。

【0004】

例えば、英国特許出願GB98/03132号は、スタフィロコッカス・アウレウス抗原を乳牛から採取した血液試料と混合して使用し、血球中の増殖反応を誘発する免疫学的検定方法を記載している。

【0005】

さらに、乳腺炎検出の手段としての細胞増殖レベルの測定は、放射性ヌクレオチド添加後にシンチレーション計測を行なう方法を含め、多くの方法により測定することができる。しかしながら、このような試験は、血液試料の採取という望ましくない操作を含んでいる。

【0006】

さらにこれに加えて、体細胞数計測（SCC）が乳腺炎を検出するための手段（高い体細胞数が乳腺炎状態を表わしている。）としてしばしば用いられている（ピョレレ及びピョレレ(Pyoeraelae and Pyoeraelae)、1997年)。しかしながら、この方法は望ましくない量の偽陽性結果が出ることがわかっており、不正確な測定をもたらす。

【0007】

乳腺炎を検出するために用いられる他の試験には、炎症性変化の検出を含むものが包含される。例えば急性相蛋白類として知られる一群の蛋白類は、感染、炎症または外傷に反応して血中濃度に劇的な増加を示す。このような蛋白類にはハプトグロビン（Hp）、炭素反応性蛋白（CRP）及び血清アミロイドA（SAA）が含まれる。

【0008】

国際特許出願WO9522767号は、試料が乳汁である哺乳類におけるCRPを測定するための検定法を開示している。しかしながら、ハーマンらによるその後の研究（1997年）は、CRPレベルの測定が乳腺炎のような感染の予測に使用できるのか否かについて疑問を提起した。

【0009】

現在、血液、血清または血漿試料中の別の急性相蛋白、すなわちハプトグロビンの検出に用いる検定法は、免疫学的検定方法；ヘモグロビン（Hb）へのHpの結合能力；またはハプトグロビン/ヘモグロビン複合体の過酸化酵素活性の測定に基づいている。

【0010】

ヒト血漿中のHpは、典型的には、ヒトHp特異的抗血清を用いた抗体ベースの方法により測定される。しかしながら、このような試験でもやはり血液試料の採取が必要であり、さらに、何らかのかたちで血液分画を行なって血漿試料を得なければならない場合が多い。これは時間がかかり、また、血液試料の採取を行なう必要があることが理解されるであろう。

【0011】

H p - H b 結合に基づく最初の測定法は、H b の分光光度吸収特性が、H p - H b 複合体の形成により血漿試料中のH p の濃度に比例して変化するという知見に基づいていた。英国特許出願G B 9 8 / 0 3 4 0 7号は、化学的手段を用いてハプトグロビン / ヘモグロビン複合体の過酸化酵素活性を測定することにより血液中のH p を測定するための別法を開示している。しかしながら、乳汁中にはこのような測定法に影響する可能性のある非 - H p 関連過酸化酵素活性が存在するため、この検定法は乳汁中のH p の測定には適用することができない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は上記の問題点のいくつかを解消及び / または軽減することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明は、乳汁中のハプトグロビンが高い特異性をもって検出できるという本発明者による発見等に基づいている。

【0014】

従って、本発明は、

- a) 乳汁試料を得る工程、
 - b) 乳汁試料中に存在するハプトグロビンがハプトグロビン / 抗体複合体を形成するように、乳汁試料をハプトグロビン特異性抗体を含む試薬と接触させる工程、及び
 - c) ハプトグロビン / 抗体複合体を検出する工程
- を含む乳汁試料中のハプトグロビンの存在をin vitroで検出するための免疫学的検定方法を提供する。

【0015】

測定法は、関連マーカーであるハプトグロビンを用いるもので、一般に乳腺炎または潜在性乳腺炎を予測または検知するために使用される。

【0016】

免疫学的検定方法は、抗原と抗体が反応して複合体を形成し、得られる複合体

が検出される多様な公知の手法のいずれかを採用することができる。このような手法には、比濁法、拡散検定、凝集反応検定、E L I S A ベース検定、放射線免疫検定、免疫クロマトグラフィー、電気免疫学的検定、表面作用免疫学的検定などに基づく免疫学的検定方法が含まれる。従って、ハプトグロビン特異性抗体を取り入れるこの測定システムは、乳汁試料中に存在するいずれかのハプトグロビンが抗体と接触することができるようにゲル、溶液、紙、膜、バイオセンサーなどの形を取り得る。理想的には、このような形式は搾乳中に自動化されたシステムの使用により、乳汁中のハプトグロビンを検出するために用いられる。

【0017】

一つの実施形態としては、本発明の免疫測定法は単一放射状免疫拡散（S R I D）検定法の手法を取る。このような検定法において、乳汁は寒天（またはアガロース）ゲルの層に切り込んだウエルに置かれて、ハプトグロビン特異性抗体を含み適宜希釈された抗血清を含有する周囲の寒天中に拡散せしめられる。抗原の濃度が高ければ高いほど拡散距離は広がる。

【0018】

S R I D測定法は、抗体と結合し沈殿した乳汁中のハプトグロビンによって形成された沈殿リングのサイズから乳汁中のハプトグロビン抗原の濃度を検出し測定するために使用することができる。沈殿リングは、当業者には公知の蛋白染色法のような適当な手段により検出することができ、濃度既知のハプトグロビン抗原を基準を用いて得られた標準校正曲線と関連させることができる。

【0019】

上述した測定法の他の手法では、ハプトグロビン/抗体複合体を慣用の技術を用いて検出することができる。例えば抗体は放射性同位元素、蛍光性マーカーマたは好適な基質の添加で発色反応生成物を与えることができる酵素で、直接的または間接的にラベルすることができる。間接的なラベリングには、ハプトグロビン/抗体複合体の抗体と特異的に反応するラベルされた抗体の添加が含まれる。

【0020】

典型的には、試料はいずれの乳汁試料でもよい。一般的に言えば、試料はヒトを含む哺乳動物のような任意の乳汁生産動物から得ることができる。しかしなが

ら、乳汁試料は、一般に乳汁生産を改善するために乳腺炎の早期検知が重要な雌牛、羊及び山羊のような商業的な乳汁生産動物から得ることができる。

もし適切であれば、乳汁試料を測定に付する前に希釈することができる。

【0021】

典型的には、高い力価のハプトグロビン特異性抗体を含有する血清の試料により抗体を提供できる。別法として、ハプトグロビン特異性モノクローナル抗体を使用することができる。ポリクローナルまたはモノクローナル抗体のような抗体を得るための技術は当業者には周知である。

【0022】

本発明を実施例によってさらに説明するが、本発明の範囲はこの実施例に限定されるものではない。

【0023】

実施例1 乳腺炎を検出するための乳汁中ハプトグロビンの免疫学的検定方法
試薬

原液

- ・ トリス緩衝塩類(saline) (T B S) 5 0 0 m m o l / l
〔 トリス(tris) p H 7 . 4 及び 9 . 0 % N a C l 〕
- ・ 脱色液 : エタノール : d H ₂ O : 酢酸の 9 : 9 : 2 混合物
- ・ クーマシーブリリアントブルー染色液
〔 Coomassie brilliant blue stain (G 2 5 0) 、 脱色液中 0 . 5 % 〕

【0024】

使用溶液

- ・ 蒸留水 (d H ₂ O) で 1 0 倍希釈された T B S 原液
- ・ 0.9% N a C l の濃度既知ハプトグロビン血清試料における一連の希釈の標準曲線 (1.4 ~ 0.02m g / m l の範囲における標準濃度を与えるもの)

他の材料

- ・ アガロースとアガロースゲル取付け用ゲルボンド(Gelbond)シート〔英国ブーレ所在のシグマ・ケミ社(Sigma Chem Co, Poole, UK)〕

【0025】

試料

グラスゴー大学で商業的に飼育している牛の群れにおいて、臨床的乳腺炎を有する29頭の乳牛からなる1/4区(quarter)から手搾りで乳汁試料が集められた。乳腺炎は、乳汁中の凝血塊(clot)の存在(軽症の乳腺炎と定義される。)によるか、または感染1/4区における凝血塊に加え観察し得る炎症の存在(中等症の乳腺炎として定義される。)により診断した。試料はまた、体細胞数測定と通常の細菌学検査にも付した。動物内対照区として用いるため、感染した1/4区と筋向いの(diagonally opposite)1/4区からも乳汁試料を採取した。また、動物間対照区として用いるため、同じ乳牛の群れの16頭の健康な雌牛からなる1/4区2群(筋向いに位置する)からも試料を採取した。

【0026】

方法

アガロース(0.224gであり最終濃度として1.5%)をTBS緩衝液15mlに添加し電子レンジ中で60秒間加熱して溶解させた。溶けたアガロースを56にて水槽に入れ平衡させた。牛ハプトグロビンに対する羊の抗血清を適当量(0.6ml)添加して緩やかにアガロースと混合した。この抗体含有アガロースをゲルボンドの水平なシート(75mm×100mm)上に水平面となるように注ぎ、凝固させた。アガロースに穴をあけて(直径2.0mm)、余分なアガロースを除去した。試料(必要により0.9%NaClで希釈)または標準液をウエル(8 μ l)中にピペット注入し、アガロースゲルを調湿チャンバー中4にて48時間までインキュベートした。

【0027】

アガロースゲルを目視検査し、次いで塩類(0.9%NaCl)で30分間洗浄し、濾紙及び数層の吸湿紙でカバーし、そして30分間重しをかけて加圧してゲルから緩衝液と沈殿しない蛋白を搾った。ゲルは塩類で30分間洗浄し、蒸留水での最終洗浄と最終加圧によりさらに2サイクル加圧した。ゲルプレートを37培養器で乾燥し、次いでクーマシーブリリアントブルー染色液中に10~15分間置き、脱色液に移し素地が透明になるまで置いた。暗青色に染色された円形沈殿物の直径を測定し、標準液からの結果を3サイクルログペーパーの濃度に対

してプロットした。標準曲線から試験結果を読み取った。

【0028】

結果

a) 感染1/4区及び筋向い対照1/4区から得た乳汁中のハプトグロビン

感染1/4区から得た乳汁中のハプトグロビンの濃度は $<0.02\text{mg/ml}$ (検出不能) から 2.15mg/ml までの範囲であった(表1、図1)。試料中の4例はハプトグロビンが検出不能水準であった。対照的に乳腺炎感染1/4区と筋向い1/4区からは29例の乳汁試料のうち25例でハプトグロビンが検出不能水準であった。

【0029】

【表1】

表1: 診断的乳腺炎罹患雌牛から得た乳汁中のハプトグロビン

動物	Hp mg/ml	
	感染した1/4区	反対側の1/4区
1	2.15	0
2	0	0
3	0.325	0
4	0.115	0
5	0.05	0
6	0.94	0
7	0.02	0
8	0.02	0
9	0.066	0
10	0.12	0
11	0.09	0.56
12	0	0
13	1.1	0
14	0	0.028
15	0.098	0
16	1.19	0
17	0.315	0
18	0.315	0
19	0.082	0.082
20	0.076	0
21	0.305	0
22	0.68	0
23	0.105	0
24	0.05	0
25	0	0
26	0.02	0.8
27	0.8	0
28	0.21	0
29	0.125	0

【0030】

b) 健康な対照動物中の筋向い1 / 4区からの乳汁中のハプトグロビン

健康な雌牛の1 / 4区からの乳汁試料のどれもが(表2参照)検出可能な濃度のハプトグロビンを有していなかった。

【0031】

【表2】

表2:雌牛1/4区から得た乳汁中のハプトグロビン

Hp mg/ml		
動物	1/4区 a	1/4区 b
30	0	0
31	0	0
32	0	0
33	0	0
34	0	0
35	0	0
36	0	0
37	0	0
38	0	0
39	0	0
40	0	0
41	0	0
42	0	0
43	0	0
44	0	0
45	0	0

【0032】

c) 乳腺炎の検出のための乳汁中のハプトグロビン測定の評価

【表3】

表3:乳腺炎検出のための乳汁中ハプトグロビンの診断値

	罹患動物 対 健康動物	感染1/4区 対 表面上健康な1/4区*
感度 %	86	86
特異性 %	100	93
陽性試験の予想値 %	100	86
陰性試験の予想値 %	80	93
効力 %	91	93

*健康な雌牛1/4区及び乳腺炎罹患区と筋向かいの1/4区の組合せ

【0033】

これらの結果(表3)は、乳汁ハプトグロビンについての試験は乳腺炎罹患動物の診断について100%の特異性を有することを示し、偽陽性結果が得られないことを示す。このことは体細胞数計測のような現在使用されている試験に優る大きな特長である。ハプトグロビンは検出不能水準量が正常な動物の血液循環中に存在するが、感染または炎症の直接的結果として急性相反応中の血液にだけ現れるという点からすれば、この発見は、ハプトグロビンの急性相反応に関するものである。特定の理論に拘束されるものではないが、乳汁中のハプトグロビンは血清ハプトグロビンに由来し、それ故、健康な乳牛においては乳汁中のハプトグロビン濃度が常にこの検定法による検出限界よりも低くなると考えられる。さらに、ハプトグロビンは乳腺炎後の乳汁に現れて乳腺中の免疫細胞によりサイトカイン(cytokine)の刺激を生ずると思われる。これらのメディエーター(mediator)は肝臓からのハプトグロビン放出の増大を導き、感染1/4区中では乳腺炎に対する炎症反応のもう一つの結果である血液-乳腺関門の破損が起こるため、ハプトグロビンは血液から感染1/4区中に通過できるのである。

【0034】

感染した1/4区を表面的に健康な1/4区の全てと比較すると、その結果は乳汁ハプトグロビン試験の特異性が93%であることを示している。これは感染した1/4区とは反対の1/4区からの乳汁試料4例が検出可能なレベルのハプトグロビンを有していたためである。これらの表面的には健康な1/4区の若干

または全てが潜在性乳腺炎に罹患していた可能性があるが、これはさらに一層の研究により確認する必要がある。これらの1/4区が潜在性乳腺炎に罹患していなかったとしても、なお乳汁の品質に影響する血清蛋白の漏洩が生じていたことは明らかであり、それ故に熟練のオペレーターにとって、ハプトグロビン試験が乳汁品質の劣化並びに乳腺炎を検出することは明らかである。

【0035】

乳腺炎マーカーとしての乳汁ハプトグロビンの感度は、感染1/4区からの乳汁に4例の偽陰性結果が記録されたので、個々の動物の比較及び1/4区間の比較の両方において86%であった。

【0036】

【発明の効果】

乳汁ハプトグロビンを測定することによる乳腺炎診断の重要な利点は、これらの知見から導かれた陽性試験の高い特異性と予測値である。それ故、乳汁中のハプトグロビンのための陽性試験によりいずれの動物も乳腺炎を有するとして識別され、従って治療を含む早期の処置を可能にするのである。

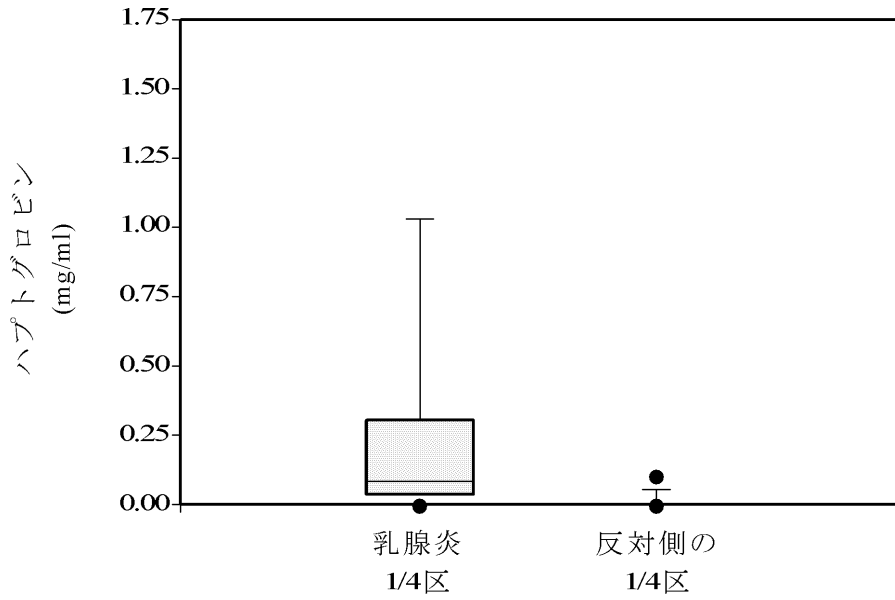
参考文献

1. エスルモント及びスピナー(1993年)、ザ・デアリー・レポート第2号, リーディング大学農学部(Esslemont and Spincer, (1993) The Dairy Report No.2, Department of Agriculture, University of Reading)。
2. メンジース他(1995年)、Vet. Rec., 137, 531~536頁 (Menzies et al., (1995) Vet. Rec., 137, 531-536)。
3. ハーマン, J. 他(1997年)、ミルヒヴィッセンシャフト 52, 546~550頁(Hamman, J. et al., (1997) Milchwissenschaft, 52, 546-550)。
4. エルスキン他(1987年)、JAVMA, 190, 1411~1416頁 (Erskine et al, (1987) JAVMA, 190,1411-1416)。
5. ピョレレ, S. 及びピョレレ, E. (1997年)、J. Dairy Sci., 80, 2820~2825頁(Pyoeraelae, S. and Pyoeraelae, E., (1997) J. Dairy Sci., 80, 2820-2825)。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明方法の効果を示すための乳汁中のハプトグロビン濃度を表すグラフである。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/GB 00/03925
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 552 295 A (STANKER LARRY H ET AL) 3 September 1996 (1996-09-03) the whole document	1-17
Y	WO 99 24833 A (ECKERSALL PETER DAVID ;UNIV GLASGOW (GB)) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application abstract claims 1,5	1-17
--- /---		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 February 2001		Date of mailing of the international search report 09/03/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gundlach, B

I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 00/03925

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>YOUNG F J ET AL: "Serum haptoglobin to monitor the acute phase response in bovine mastitis." IMMUNOLOGY, vol. 95, no. SUPPL. 1, December 1998 (1998-12), page 132 XP000982328 6th Annual Congress of the British Society for Immunology; Harrogate, England, UK; December 1-4, 1998 ISSN: 0019-2805 abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-17
P, A	<p>RIOLLET C ET AL: "Kinetics of cells and cytokines during immune-mediated inflammation in the mammary gland of cows systemically immunized with Staphylococcus aureus alpha-toxin." INFLAMMATION RESEARCH, vol. 49, no. 9, September 2000 (2000-09), pages 486-496, XP000986965 ISSN: 1023-3830 abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-17

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 00/03925

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5552295 A	03-09-1996	NONE	
WO 9924833 A	20-05-1999	AU 1047699 A EP 1031035 A	31-05-1999 30-08-2000

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 フィッツパトリック, ジュリー, リディア
イギリス国, グラスゴー ジー61 1キュー
ーエイチ, ピアズデン・ロード, ユニバー
シティー・オブ・グラスゴー・ベタリナリ
ー・スクール, デパートメント・オブ・ベ
タリナリー・クリニカル・スタディーズ

(72)発明者 ノーラン, アンドレア, メアリー
イギリス国, グラスゴー ジー61 1キュー
ーエイチ, ピアズデン・ロード, ユニバー
シティー・オブ・グラスゴー・ベタリナリ
ー・スクール, デパートメント・オブ・ベ
タリナリー・クリニカル・スタディーズ

(72)発明者 マッコム, クリストファー
イギリス国, グラスゴー ジー61 1キュー
ーエイチ, ピアズデン・ロード, ユニバー
シティー・オブ・グラスゴー・ベタリナリ
ー・スクール, デパートメント・オブ・ベ
タリナリー・クリニカル・スタディーズ

Fターム(参考) 4B064 AG27 CA10 CA20 CC24 DA11
DA13

专利名称(译)	测定乳腺炎以检测乳中触珠蛋白的方法		
公开(公告)号	JP2003511701A	公开(公告)日	2003-03-25
申请号	JP2001530590	申请日	2000-10-12
[标]申请(专利权)人(译)	格拉斯哥大学校董事会		
申请(专利权)人(译)	英国格拉斯哥大学的大学学院		
[标]发明人	エカーソールピーターデイビッド フィッツパトリックジュリーリディア ノーランアンドレアメアリー マッコムクリストファー		
发明人	エカーソール,ピーター,デイビッド フィッツパトリック,ジュリー,リディア ノーラン,アンドレア,メアリー マッコム,クリストファー		
IPC分类号	G01N33/53 C12P21/08 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/68		
FI分类号	G01N33/53.D C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA11 4B064/DA13		
优先权	1999024180 1999-10-12 GB		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

使用相关标志物触珠蛋白 (Hp) 和/或牛奶中的触珠蛋白使用Hp特异性抗体预测或检测乳腺炎或亚临床乳腺炎 (作为测试奶牛乳品质的一种方法 (hp) 分析。

