

(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 - 501659

(P2003 - 501659A)

(43)公表日 平成15年1月14日(2003.1.14)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ド* (参考)
G 0 1 N 33/53 33/50		G 0 1 N 33/53 33/50	N 2 G 0 4 5 G

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 27数)

(21)出願番号 特願2001 - 501880(P2001 - 501880)

(86) (22)出願日 平成12年6月7日(2000.6.7)

(85)翻訳文提出日 平成13年12月7日(2001.12.7)

(86)国際出願番号 PCT/AU00/00643

(87)国際公開番号 W000/075656

(87)国際公開日 平成12年12月14日(2000.12.14)

(31)優先権主張番号 PQ 0810

(32)優先日 平成11年6月7日(1999.6.7)

(33)優先権主張国 オーストラリア(AU)

(71)出願人 ザ ユニバーシティ オブ ニューキャッ
スル リサーチ アソシエイツ リミテッ
ド

オーストラリア連邦、2308 ニュー サウ
ス ウェールズ州、キャラハン、ユニバー
シティ ドライブ、インダストリー ディ
ベロップメント センター(番地なし)

(72)発明者 クランシー、 ロバート

オーストラリア国 2300 ニューサウスウ
ェールズ州 ニューキャッスル ハイ ス
トリート 11

(74)代理人 弁理士 中島 淳 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 A L T E および / または S I D S 発症に対する潜在的感受性の測定法

(57)【要約】

本発明は、明らかな生命を脅かす事象 (A L T E) (「生命を脅かす急性発作」とも称される) および / または乳児突然死症候群 (S I D S) に対する疾病素質を測定する方法に関し、特に、被験者の全 I g A および / または I g A 1 レベルを測定することによる、A L T E および / または S I D S 発症に対する潜在的感受性の評価方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 被験者からのサンプル中の免疫グロブリンA (I g A) レベルの測定 ; および

b) 前記 I g A レベルの予め決められた標準との比較による、A L T E および / または S I D S 発症に対する感受性の予測、

を包含する、被験者における A L T E および / または S I D S 発症に対する潜在的感受性を評価する方法。

【請求項2】 a) 被験者からのサンプル中の免疫グロブリンA 1 (I g A 1) レベルの測定 ; および

b) 前記 I g A 1 レベルの予め決められた標準との比較による、A L T E および / または S I D S 発症に対する感受性の予測、

を包含する、被験者における A L T E および / または S I D S 発症に対する潜在的感受性を評価する方法。

【請求項3】 被験者がヒト乳児である請求項1または請求項2に記載の方法。

【請求項4】 サンプルが上部気道感染 (U R T I) および / または症状の時点、または約2週間後までの任意の時点にある被験者からのサンプルである請求項1 ~ 3のいずれか1つに記載の方法。

【請求項5】 免疫グロブリンが分泌型免疫グロブリンである請求項1 ~ 4のいずれか1つに記載の方法。

【請求項6】 分泌型免疫グロブリンが唾液免疫グロブリンである請求項5に記載の方法。

【請求項7】 サンプルが未刺激の全唾液である請求項6に記載の方法。

【請求項8】 サンプルが採取される時に被験者は絶食中でない請求項1 ~ 7のいずれか1つに記載の方法。

【請求項9】 免疫グロブリンレベルが E L I S A によって測定される請求項1 ~ 8のいずれか1つに記載の方法。

【請求項10】 免疫グロブリンレベルが放射免疫拡散法によって測定される請求項1 ~ 8のいずれか1つに記載の方法。

【請求項11】 免疫グロブリンレベルが迅速な近被験者アッセイによって分析される請求項1～9のいずれか1つに記載の方法。

【請求項12】 免疫グロブリンレベルが、身体分泌物を支持体上でアッセイ装置またはシステムと接触させることにより測定される請求項1～11のいずれか1つに記載の方法。

【請求項13】 免疫グロブリンレベルが、アッセイ装置またはシステムを被験者の唾液と *in situ* で接触させることにより分析される請求項1～12のいずれか1つに記載の方法。

【請求項14】 標準が正常な母集団の標準である請求項1～13のいずれか1つに記載の方法。

【請求項15】 標準が個人の内部標準である請求項1～13のいずれか1つに記載の方法。

【請求項16】 他の指標に対する免疫グロブリンレベルの比率を比較することを更に包含する請求項1～15のいずれか1つに記載の方法。

【請求項17】 他の指標が、I g M、I g G、急性期反応物質または細胞成分からなる群から選択される請求項16に記載の方法。

【請求項18】 (a) 乳児の未刺激の全唾液サンプル中の免疫グロブリンA (I g A) および/または免疫グロブリンA1 (I g A1) レベルの測定; および

(b) 前記I g Aおよび/または前記I g A1レベルの予め決められた標準との比較による、A L T E および/またはS I D S 発症に対する感受性の予測、
を包含する、乳児におけるA L T E および/またはS I D S 発症に対する潜在的感受性を評価する方法。

【請求項19】 請求項1～18のいずれか1つに記載の方法で使用される場合のキット。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(技術分野)**

本発明は、生命を脅かす急性発作 (acute life threatening episodes : ALTE) および / または乳児突然死症候群 (SIDS) に対する疾病素質を測定する方法に関し、特に、被験者の全IgAおよび / またはIgA1を測定することによるALTEおよび / またはSIDS発症に対する潜在的感受性 (potential susceptibility) を評価する方法に関する。

【0002】**(背景)**

乳児ケアに関連した非特異的方法により、SIDSのリスクを最小限にすべく多くのことがなされてきた。しかしながら、原因メカニズムに関連した特異的アッセイを用いる予防については探究されていない。原因メカニズムを同定することは、全般的な認識により、またもし非特異的看護ケアと組合わせて用いられるならば、SIDS転帰に対して大きなインパクトを与えることが予想され得る。SIDSの危険性のある乳児を同定するための新規な技術の開発は、有意な成果となり得る。

【0003】

SIDS予防のこのアプローチにおける関心は、250人の正常な乳児の研究の最中に、SIDSの「予期される」症例を観察する、という異例な機会の結果として生じた [1]。乳児は、出生の時点からフォローされ、唾液中の免疫状態のパラメーターを測定された。SIDSで死亡した一人の小児における重要な観察は、この小児が突然死した数週間前に、軽度な気道感染後に出現した異常に高いレベルのIgMであった。SIDS死亡者で検査された全パラメーター (即ち、アルブミン、IgG, およびIgA) は、90百分位数レベルを超えていたが、IgMの相対的レベルが最も高く、90百分位数の数字のレベルの3倍以上であった (アルブミン、IgG、およびIgAの90百分位数レベルの約1.5倍に匹敵)。単一症例でのこの観察は、SIDSで死亡した被験者の気管および腸で、IgMを含む多数のプラズマ細胞を示す剖検調査と一致した [2 ~ 5]。I

g Mのレベルは、マッチングされた感染コントロール研究で見いだされた、任意の僅かな増加をもはるかに超えていた [6]。これらの観察は、上部気道感染を有する乳児の唾液中 I g Mのアッセイが、リスクを実証するものである攪乱された粘膜性免疫制御を反映し、S I D S リスクに関する非常に有用なマーカーであり得るという可能性を提示した。

【 0 0 0 4 】

S I D S の数多くの疫学的研究は、S I D S のリスク因子の多くを同定したが、原因を見出し得てはいない [7]。S I D S に関する1つの可能性のあるメカニズムとして、感染および攪乱された免疫の役割が提起されている [8]。S I D S 乳児の剖検時に見られる共通の所見は、死をもたらした1つの原因である感染または炎症と一致する [9]。S I D S は、軽度の上部気道感染 (U R T I) 後に起こると報告されている [9 ~ 1 2] が、任意の有毒な病原体による感染を裏付ける証拠はない。下等な病原体は、免疫系の過剰刺激を生じ、最終的には呼吸停止をもたらす一連の事象の重要な構成要素であり得る。

【 0 0 0 5 】

剖検調査 [2 ~ 5、13 ~ 14] ならびに予想された症例研究 [1] から、S I D S においては、前段の呼吸器疾患または炎症と関連づけられる粘膜性免疫の著しい攪乱の証拠がある。これらの研究は、感染性の因子が、免疫パラメーター中で観察された攪乱の原因であることを示唆し、このことは乳児をリスクに関して検査する臨床的な「動機」を提供する。

それから回復するとしても、無呼吸の発作を呈している乳児の状態は、生命を脅かす急性発作 (A L T E s) と呼ばれ、基礎をなす医学的状況が同定されない時には、「ニアミス (near-miss)」S I D S と分類される。A L T E の小児は、従って、S I D S の小児と類似するパターンの粘膜性免疫の制御不全を有すると予想される。

【 0 0 0 6 】

しかしながら、今日までのところ、特異的な免疫アッセイに基づいて、A L T E および / または S I D S 発症に対する潜在的感受性の予想が為し得る方法は、存在しない。

【0007】

本発明の1つの目的は、従来技術の不利な点の少なくとも1つを克服または緩和すること、或いは、有用な代替物を提供することである。

【0008】

(発明の概要)

前述のように、従来技術[1]は、ALTE/SIDS研究における潜在的に有用なパラメータであるものとして、URTI後のIgMレベルに焦点を当てていた。しかしながら、予想外なことに、ALTEまたは「ニアミス」SIDS症例では、IgAレベルが有意に且つ一貫して高いことが見いだされた。従って、IgAは、ALTEおよび/またはSIDS発症に対する感受性を予想するものとして使用され得る。

【0009】

第1の局面によれば、本発明は、

a) 被験者からのサンプル中の免疫グロブリンA (IgA) レベルの測定; および

b) 前記IgAレベルの、予め決められた標準との比較による、ALTEおよび/またはSIDS発症に対する感受性の予測、

を包含する、被験者におけるALTEおよび/またはSIDS発症に対する潜在的感受性を評価する方法、を提供する。

【0010】

第2の局面によれば、本発明は、

a) 被験者からのサンプル中の免疫グロブリンA1 (IgA1) レベルの測定; および

b) 前記IgA1レベルの、予め決められた標準との比較による、ALTEおよび/またはSIDS発症に対する感受性の予測、

を包含する、被験者におけるALTEおよび/またはSIDS発症に対する潜在的感受性を評価する方法、を提供する。

【0011】

好ましくは、被験者は、ヒト乳児である。

【0012】

好ましくは、サンプルは、上部気道感染（URTI）または症状の時点か、または約2週間後までの任意の時点にある、被験者からのサンプルである。

【0013】

好ましくは、免疫グロブリンは、分泌型免疫グロブリンである。好ましくは、分泌型免疫グロブリンは、唾液中の免疫グロブリンである。好ましくは、サンプルは未刺激の全唾液である。しかしながら、IgAおよび/またはIgA1を含むことが公知である他の身体分泌物も、本発明方法のサンプルとして有用であることは、当業者に明らかである。

【0014】

好ましくは、被験者は、サンプルが採取される時点で絶食中でない。

【0015】

好ましくは、免疫グロブリンレベルは、ELISAにより測定される。しかしながら、免疫グロブリンレベルは、放射免疫拡散法および/または、その全てが当業者には公知である類似の方法によって測定され得ることが理解されよう。この方法は、免疫グロブリンレベルが、迅速な近被験者アッセイ(near-subject assay)により分析されるアッセイ法に特に好適である。従って、それは、直ちに活用されるためのイエス/ノー検査を提供することができる。

【0016】

1つの実施態様において、免疫グロブリンレベルは、身体分泌物を、支持体上でアッセイ装置またはシステムと接触させることにより測定される。サンプルは、必ずしも被験者から取り出される必要はなく、該方法は、*in situ*で適用され得る。例えば、免疫グロブリンレベルは、アッセイ装置またはシステムを被験者の唾液と*in situ*で接触することにより、分析され得る。

【0017】

予め決められた標準は、任意の好適な標準、例えば、正常な母集団の標準、または個人の内部標準であって良い。当業者は、本発明で有用となるタイプの標準を認識する。

【0018】

第3の局面では、本発明は、

(a) 乳児の未刺激の全唾液サンプル中の免疫グロブリンA (IgA) および/
または免疫グロブリンA1 (IgA1) レベルの測定; および

(b) 前記IgAおよび/または前記IgA1レベルの、予め決められた標準と
の比較による、ALTEおよび/またはSIDS発症に対する感受性の予測、

を包含する、乳児におけるALTEおよび/またはSIDS発症に対する潜在的
感受性を評価する方法、を提供する。

【0019】

IgAまたはIgA1レベルの測定も、他の免疫グロブリン、例えば、IgM
またはIgG、急性期反応物質あるいは細胞成分などの他の指標と組合わせて、
ALTEおよび/またはSIDS発症に対する感受性を予測するものとして使用
され得ることが、当業者に明らかである。

【0020】

第4の局面では、本発明は、第1～第3の局面のいずれか1つによる方法中で
使用される場合の、キットを提供する。

【0021】

本発明に関連して、「標準」という用語は、その意味の中に、正常な母集団(p
opulation)レベルの免疫グロブリン、即ち、年齢をマッチングさせた正常な被験
者に関する平均的なIgA値またはIgA1値を含むが、これに制限されるもの
ではない。それは、個人の内部標準、即ち、同じ被験者から先に採取されたサン
プル中のIgAレベルまたはIgA1レベルであっても良い。

【0022】

(発明の説明)

本発明の1つの好ましい態様を、実施例により、ここに記載する。

【0023】

(実施例1)

ALTEを有する乳児の唾液中の全IgA、IgG、およびIgMレベル
唾液採取

全混合唾液は、穏やかな吸引により、口の口腔前庭から採取された[15]。

この技術は、小児（1日齢からの）および成人で成功している [1、16]。

【0024】

調査票

SIDSに該当する関連する人口統計を収集するため、標準的な調査票を使用した。「ニアミス」SIDS群（ALTE）への分類は、担当の小児科医による臨床的調査に基づいて為された。

【0025】

唾液検査

唾液中の免疫グロブリンをELISAにより、またアルブミンを速度比濁分析法（ベックマン、ARRAY）により測定した [16]。

【0026】

統計学的分析

粘膜の免疫パラメーター中の差異は、ALTE乳児と被験者の2つのコントロール群（軽度のURTIおよび健康な乳児）との間で、分散分析（ANOVA）または適切なノンパラメトリック統計学を用いて測定した。

【0027】

被験者

1～10ヵ月齢の37人の被験者（男児20人、女児17人）が、3つのカテゴリーで、集められた：

- ・ジョン・ハンター病院での、生命を脅かす急性発作（ALTE）（n = 5）
- ・一般開業医からの、軽度な気道疾患（MILD）（n = 11）
- ・予防注射クリニックからの、健康なコントロール群（WELL）（n = 21）

【0028】

調査票データ

- ・ALTE群には、女児（n = 1）よりも男児（n = 4）が多かった。
- ・年齢、出生時歴、家族的統計調査、人種的背景、またはSIDSの家族歴に関して、群間で有意差はなかった。
- ・MILD（36%、n = 4）およびWELL（10%、n = 2）コントロール群と比較すると、ALTE群（60%、n = 3）では、受動喫煙に曝された小児

のパーセントがより高かった ($p = 0.03$)。

- ・ALTE群では、他のコントロール群と比較して、平均的社会経済的カテゴリーが平均を下回る家庭のパーセント(100%)がより高かった ($p < 0.01$)。

- ・授乳歴、免疫化状態、睡眠姿勢に関して、群間で差はなかった。

- ・5人のALTE被験者のうち4人で、上部気道疾患(URTI)が、ALTEの原因として疑われた(第1表)。

【0029】

【表1】

第1表 医師の調査票-ALTE							
調査番号	IgA(mg/L)		Q12	Q32	Q34	Q40	フォローアップ
	初期値	14日目	顔の被覆	事前のURTI	受動喫煙	URTIの疑い	推測される臨床原因
A01	115.5	56.1	N	N	Y	N	胃食道逆流
A02	228.9	22.8	N	Y	Y	Y	RSV+ve 細気管支炎
A03	410.6	230.9	N	Y	Y	Y	RSV+ve 細気管支炎
A04	91.0	28.9	Y	Y	N	Y	RSV+ve 細気管支炎
A05	26.6	79.2	N	Y	N	Y	吸引に伴う 逆流

【0030】

唾液中の免疫グロブリン

各被験者から、唾液の2つのサンプルを採取した。第1サンプルは、入院から24時間以内のALTE群から、および一般開業医の受診から48時間以内のMILD呼吸疾患群から採取した。WELL群は、予防注射クリニックから募り、唾液は、ALTE群およびMILD群の受診時での齢にほぼ等しい齢で採取した。第2サンプルは、14日後に、各被験者から採取した。

【0031】

付録Cの図は、各々の唾液中免疫グロブリンに関する、出生から最初の1年間

に示された、齢に関連する5～95百分位数のリファレンス分布幅を有する。

・ALTE群の唾液中IgA、IgG、およびIgM濃度は全て、サンプル1および2の両方について、MILD群(第2A表および第2B表)およびWELL群(第3A表および第3B表)よりも有意に高かった(図1および図2)。

・MILD群とWELL群との間には、サンプル1または2(第2C表および第3C表)のいずれに関しても有為差はなかった。

・MILD群には、14日目の採取で顕著に上昇した唾液中免疫グロブリン濃度を有する2人の被験者があった(付録Cを参照)。

・RO3は、感染12日後に、上昇したIgMを有した。

・RO9は、唾液採取より14日前の、三種抗原およびインフルエンザ菌Bによる免疫化によることが最も考えられる、上昇したIgMを有した。

【0032】

【表2】

	N	ALTE		MILD			P値
		中央値	分布幅	N	中央値	分布幅	
IgA	5	115.55	(27-411)	11	9.93	(0-37)	<0.01
IgG	5	9.21	(0-16)	11	0.00	(0-3)	0.02
IgM	5	4.61	(3-24)	11	2.18	(0-16)	0.04

【0033】

【表3】

	N	ALTE		WELL			P値
		中央値	分布幅	N	中央値	分布幅	
IgA	5	115.55	(27-411)	21	11.37	(0-67)	<0.01
IgG	5	9.21	(0-16)	21	0.00	(0-8)	0.01
IgM	5	4.61	(3-24)	21	1.00	(0-33)	0.01

【0034】

【表4】

第2C表 第1サンプル 免疫グロブリンの分析-MILD対WELL							
	MILD			WELL			
	N	中央値	分布幅	N	中央値	分布幅	P値
IgA	11	9.93	(0-37)	<0.01	11.37	(0-67)	0.68
IgG	11	0.00	(0-3)	0.02	0.00	(0-8)	0.66
IgM	11	2.18	(0-16)	0.04	1.00	(0-33)	0.36

【0035】

【表5】

第3A表 第2サンプル 免疫グロブリンの分析-ALTE対MILD							
	ALTE			MILD			
	N	中央値	分布幅	N	中央値	分布幅	P値
IgA	5	56.06	(23-231)	11	8.88	(1-255)	0.04
IgG	5	2.99	(2-7)	11	0.00	(0-4)	0.03
IgM	5	9.39	(2-16)	11	2.31	(0-27)	0.07

【0036】

【表6】

第3B表 第2サンプル 免疫グロブリンの分析-ALTE対WELL							
	ALTE			WELL			
	N	中央値	分布幅	N	中央値	分布幅	P値
IgA	5	56.56	(23-231)	20	10.53	(0-58)	<0.01
IgG	5	2.99	(2-7)	20	0.00	(0-6)	<0.01
IgM	5	9.39	(2-16)	20	1.66	(0-14)	<0.01

【0037】

【表7】

第30表 第2サンプル 免疫グロブリンの分析-ALTE対WELL							
	MILD			WELL			
	N	中央値	分布幅	N	中央値	分布幅	P値
IgA	11	8.88	(1-255)	20	10.53	(0-58)	0.71
IgG	11	0.00	(0-4)	20	0.00	(0-6)	0.75
IgM	11	2.31	(0-27)	20	1.66	(0-14)	0.56

【0038】

結論

- ・5人のALTE被験者のうち4人における、受診時に顕著に上昇していた唾液IgA濃度は、MILDまたはWELLコントロール群では観察されなかった。従って、唾液IgAは、他の点では軽度な呼吸疾患を呈する被験者中で、ALTE（およびSIDS）に関するマーカーとして機能し得る。従来技術[1]は、IgMが、ALTE/SIDSに対する感受性の予測における最も有用なパラメーターであると示唆しているため、これは予想外の結果であった。
- ・5人のALTEのうち4人における、上昇した唾液中IgAおよびIgM濃度は、ALTE（およびSIDS）では感染または炎症が原因であるというコンセプトを支持する。
- ・RSV陽性の細気管支炎が、5人のALTE被験者のうち3人で明らかであった。

【0039】

(実施例2)

ALTEを有する乳児の唾液中の全IgAおよびIgA1サブクラス
研究群

唾液サンプルは、未だ解明されていない生命を脅かす発作（ALTE）による入院の当日に、乳児から採取した。乳児は、もし全ての先天性または閉塞性の原因による無呼吸が排除された場合、この研究に含められた。この群の被験者は、「ニアミスSIDS」乳児と分類された。

【0040】

2つのカテゴリーで、年齢がマッチングされたコントロールの被験者から、唾

液を採取した。正常で健康な小児を、小児予防接種クリニックから募り、WELL乳児と分類した。第2の群は、一般開業医が軽度な上部気道感染を有する乳児と見なした中から募り、これらの乳児はMILD感染のコントロール群として分類された。唾液は、軽度な感染を有して専門医に紹介された日に採取された。

【0041】

研究室分析

唾液サンプルを、酵素結合免疫ソルベント検定法(ELISA)によりアッセイして、全IgAおよびIgA1サブクラス抗体を検出した。このアッセイは、捕捉抗体としてIgA1サブクラスに関するWHO/IUIS認可モノクローナル抗体を、ポリクローナル抗体-酵素標識検出システムと組合わせて用いる。

【0042】

結果

結果は、ALTEを患う乳児からの唾液中のIgA1サブクラスの濃度が、正常で健康な乳児および軽度な上部気道感染を患う乳児から成るコントロール群の乳児の濃度よりも有意に高かった($p = 0.009$)ことを示す(第4表ならびに図7Aおよび図7B)。

【0043】

正常で健康な乳児からの唾液中のIgA1濃度は、軽度の上部気道疾患を有する乳児と有意に異ならなかった。

【0044】

3つの研究群：ALTE乳児、軽度な感染を有する乳児、および健康な乳児の各々から、5サンプルをアッセイした。IgA1のレベルは、ALTE乳児からのサンプル中では、他の2群のレベルと比較して、一般に非常に高かった($p = 0.009$)。軽度な感染および健康な乳児の群におけるレベルは、類似していた。

【0045】

統計的分析

ノンパラメトリックなクルスカル-ウォリス検定(Kruskal-Wallis test)を用いて、3群に関するIgA1値の分布を比較した。等しいIgA1分布を有する

3つのサンプル群の確率は、 $P = 0.009$ である。サンプルサイズが小さいため、群の中央値について推定される95%信頼区間は、データの分布幅（即ち、最小、最大）に等しい。

【0046】

【表8】

1表

群	IgA(mg/L)		
	最小	最大	中央値
ALTE	12.27	96.35	68.35
軽度な感染	2.79	9.78	9.92
WELL	3.02	14.85	7.29

【0047】

全IgAレベルも、この研究に参加した同じ乳児中で上昇していた（図8）。

【0048】

結論

IgA1濃度は、未だ解明されていないALTEを患う乳児（5人の小児のうち4人）で、有意に上昇する。ALTEを有する5人の小児のうち3人は、上昇した全IgAレベルを有することが見いだされた。従って、IgAおよびIgA1の両方とも、ALTE予測の有用なパラメーターであることが明らかであるが、IgA1レベルは更に有用なパラメーターであるかもしれない。ALTEは（他の医学的状態が同定されない場合には）、「ニアミス」SIDSと分類され、IgAおよびIgA1の両方とも、SIDS予測における有用なパラメーターであることに従う。

【0049】

本発明は、特定の実施例を参照して説明したが、本発明が多くの他の形態で具現化され得ることは、当業者に明らかであろう。

【0050】

参考文献

1. Gleeson M, Clancy RL, Cripps AW (1993) Mucosal immune response in a case of sudden infant death syndrome. (乳児突然死症候群の症例における粘

膜の免疫応答) Paed Res 33 (6) 544 - 536.

2 . Thrane PS, Rognum TO, Brandtzaeg P (1990) Increased immune response in upper respiratory and digestive tracts in SIDS. (SIDSにおける上部気道および食道における増大した免疫応答) Lancet 1 : 229 - 230.

3 . Forsyth KD, Weeks SC, Koh L, Skinner J, Bradley J (1989) Lung immunoglobulins in the sudden infant death syndrome. (乳児突然死症候群における肺免疫グロブリン) British Medical Journal 298 : 23 - 26.

4 . Stolenberg L, Saugstad OD, Rognum TO (1992) Sudden infant death syndrome victims show local immunoglobulin M response in tracheal wall and immunoglobulin A response in duodenal mucosa. (乳児突然死症候群の被害者は気管壁における免疫グロブリンM応答および十二指腸粘膜における免疫グロブリンA応答を示す) Paed Res 31 : 372 - 375.

5 . Guntheroth WG (1989) Interleukin-1 as intermediary causing prolonged sleep apnea and SIDS during respiratory infections. (呼吸器感染の間の持続睡眠無呼吸およびSIDSを引起す媒介としてのインターロイキン - I) Med Hypotheses 28 : 121 - 123.

6 . Gleeson M, Dobson AJ, Firman DW, Cripps AW, Clancy RL, Wlodarczyk JH, Hensley MJ (1991) The variability of immunoglobulins and albumin in salivary secretions of children. (小児の唾液分泌物における免疫グロブリンおよびアルブミンの変異性) Scand J. Immunol. 33: 533 - 541.

7 . Wilkinson M, Jones C (1997) Australian SIDS statistics. オーストラリアSIDS 会議. 要約301.

8 . Blackwell CC, Weir DM, Busuttill A (1997) Infectious Agents and SIDS : Analysis of risk factors and preventive measures. (感染因子およびSIDS : リスク因子の分析および予防処置) SIDS and Infant Mortality. (SIDSおよび乳児死亡率) (印刷中)

9 . Byart R (1997) Does SIDS exist anymore ? (SIDSは今も存在するの
か?) Australian SIDS Conference. (オーストラリアSIDS会議) Directions of SIDS Research. (SIDS研究の動向) (発表)

- 10 . Shannon DC, Kelly DH (1982) SIDS and near-SIDS. (SIDSおよび近似SIDS) *N. Engl J Med* 306 : 959 - 965.
- 11 . Hoffman JH, Damus K, Hillman L, Krongrad E (1988) Risk factors for SIDS. (SIDSのリスク因子) *Ann NY Acad Sci* 533 : 13 - 20.
- 12 . Nelson EA, Taylor BJ, Mackay SC (1989) Childcare practices and the sudden infant death syndrome. (育児診療と乳児突然死症候群) *Aust Paed J* 25 : 202 - 204.
- 13 . Naeye RL (1990) Preventing the sudden infant death syndrome. (乳児突然死症候群の予防) *Paediatr Perinat Epidemiol* 4 : 12 : 21.
- 14 . Ogra PL, Ogra SS, Coppola PR (1975) Secretory component and sudden infant death syndrome. (分泌成分と乳児突然死症候群) *Lancet* 2: 387 - 390.
- 15 . Ostergaard PA, Blom M (1977) Whole saliva immunoglobulin levels in 60 healthy children determined by a sensitive electroimmuno technique after prior carbamylation. (先行するカルバミル化の後の感度のよい電気免疫技術による60人の健康な小児における全唾液免疫グロブリンレベル) *Jnr Clin Chem Clin Biochem* 15 : 393 - 6.
- 16 . Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA, Wlodarczyk JH (1995) Exercise, stress, and mucosal immunity in elite swimmers. In *Advances in Mucosal Immunology*. (「粘膜免疫学における進歩」の中の、エリート泳者における運動、ストレス、および粘膜免疫) J. Mestecky 共編、Plenum Press New York 571 - 574.

【図面の簡単な説明】

【図1】

A L T E (黒四角)、「軽度」(白丸)、および健康な(黒三角)乳児に関するIgA濃度レベル(mg/L) - 初期サンプル。

【図2】

A L T E (黒四角)、「軽度」(白丸)、および健康な(黒三角)乳児に関するIgM濃度レベル(mg/L) - 初期サンプル。

【図3】

A L T E (黒四角)、「軽度」(白丸)、および健康な(黒三角)乳児に関する I g G 濃度レベル (m g / L) - 初期サンプル。

【図4】

A L T E (黒四角)、「軽度」(白丸)、および健康な(黒三角)乳児に関する I g A 濃度レベル (m g / L) - 14日目のサンプル。被験者 R O 3 は、感染後12日目に評価された。

【図5】

A L T E (黒四角)、「軽度」(白丸)、および健康な(黒三角)乳児に関する I g M 濃度レベル (m g / L) - 14日目のサンプル。被験者 R O 9 は、三種抗原およびインフルエンザ菌 B による免疫化の14日後に評価された。

【図6】

A L T E (黒四角)、「軽度」(白丸)、および健康な(黒三角)乳児に関する I g G 濃度レベル (m g / L) - 14日目のサンプル。

【図7A】

A L T E、「軽度」、および健康な乳児に関する I g A 1 濃度レベル (m g / L)。

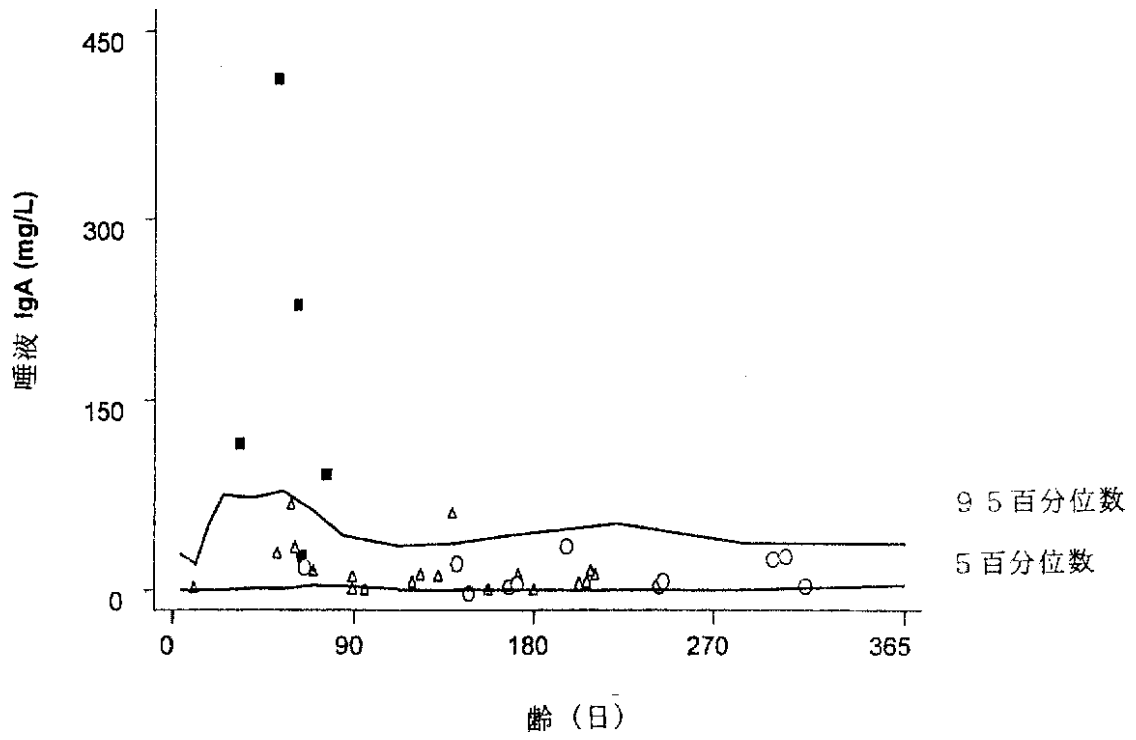
【図7B】

95%信頼区間を用いて示される図7Aのデータ。

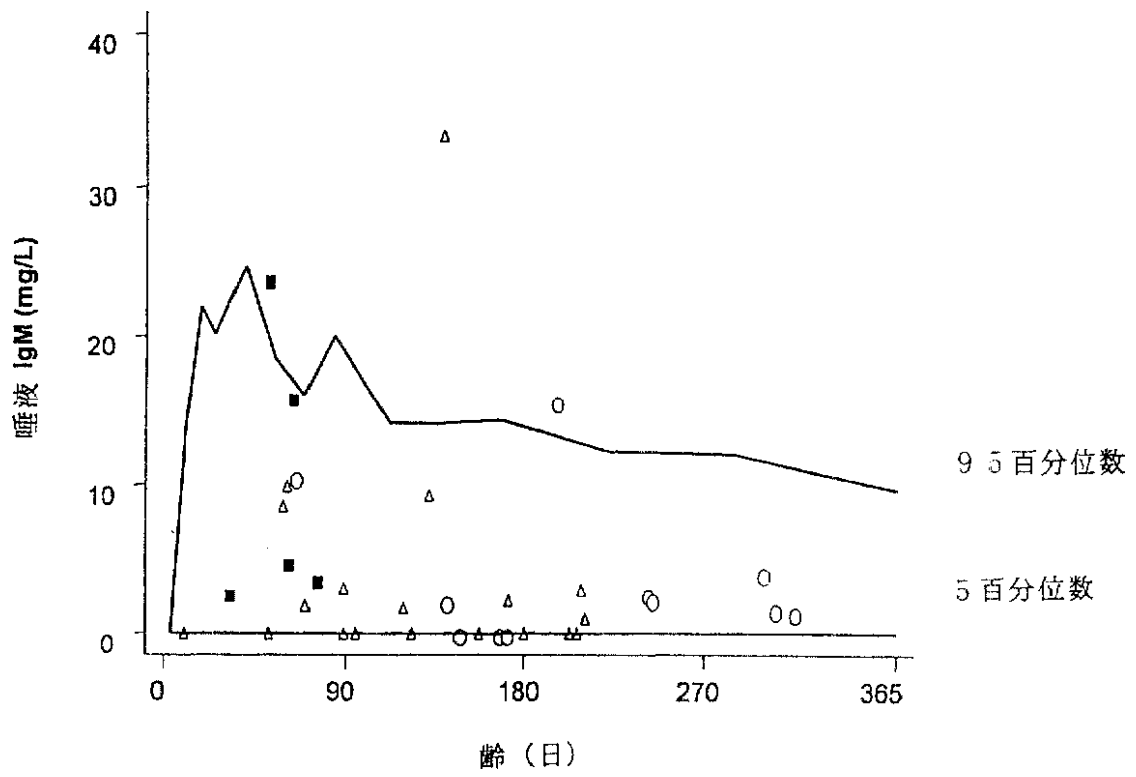
【図8】

A L T E、「軽度」、および健康な乳児に関する全 I g A 濃度レベル (m g / L) であり、ここで、I g A 1 濃度レベル (m g / L) は、図7Aおよび7Bに示されている。

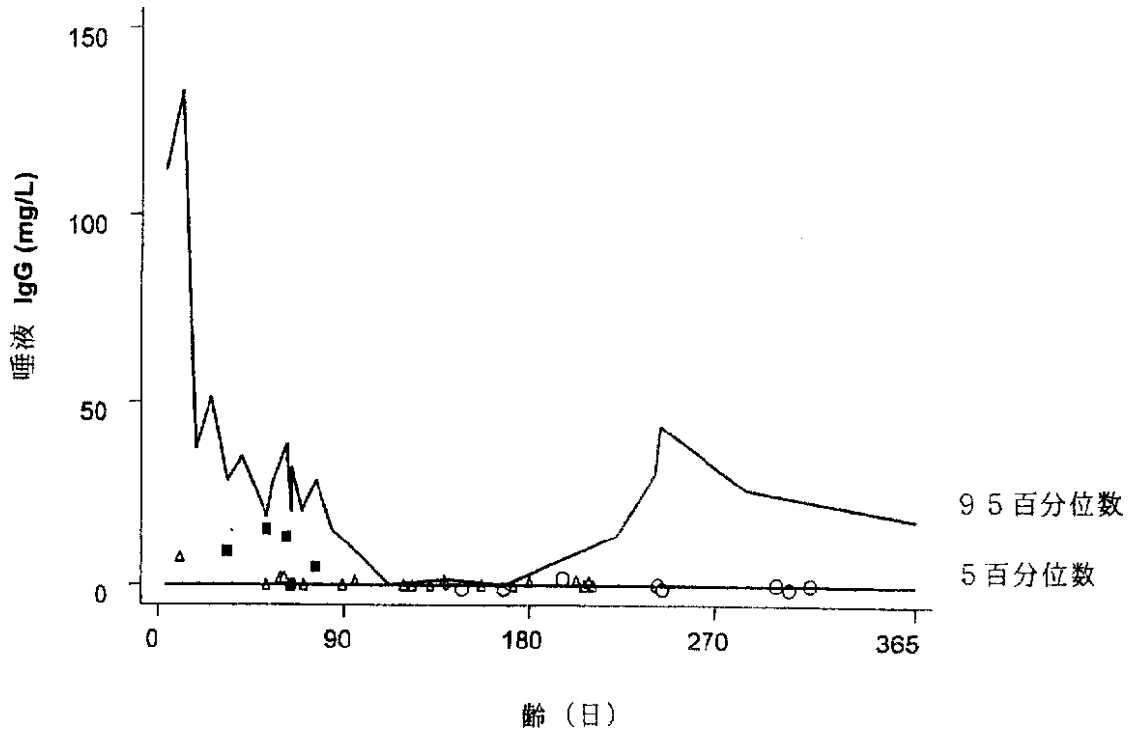
【図1】



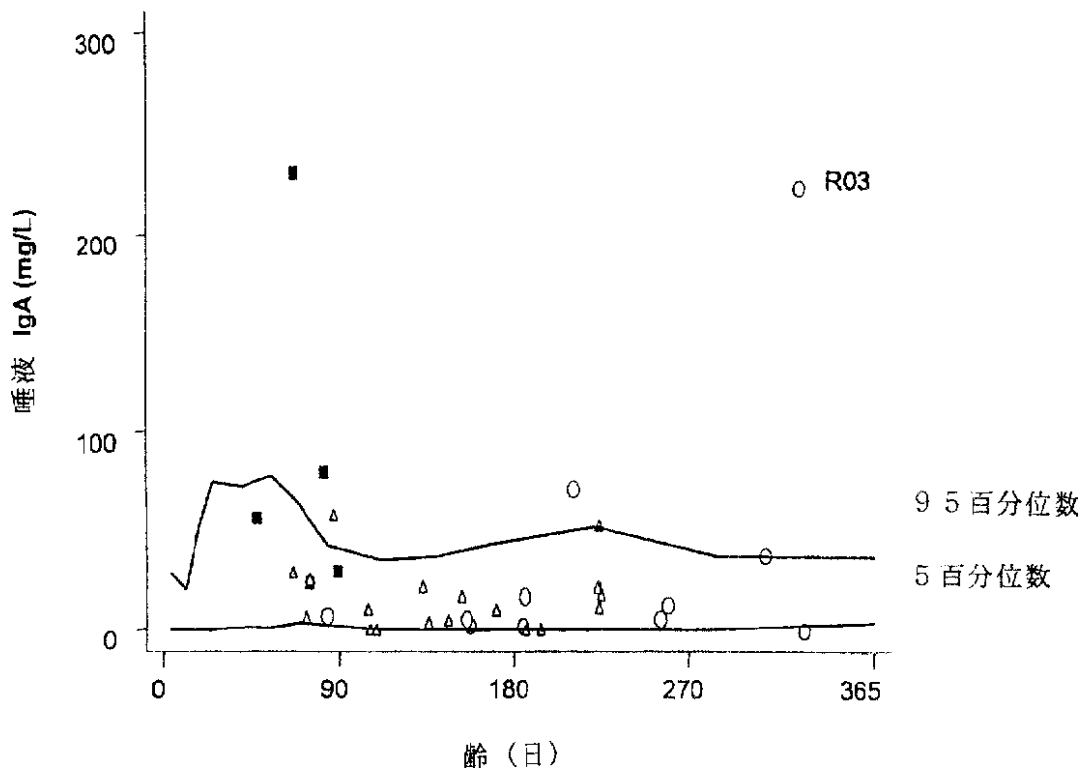
【図2】



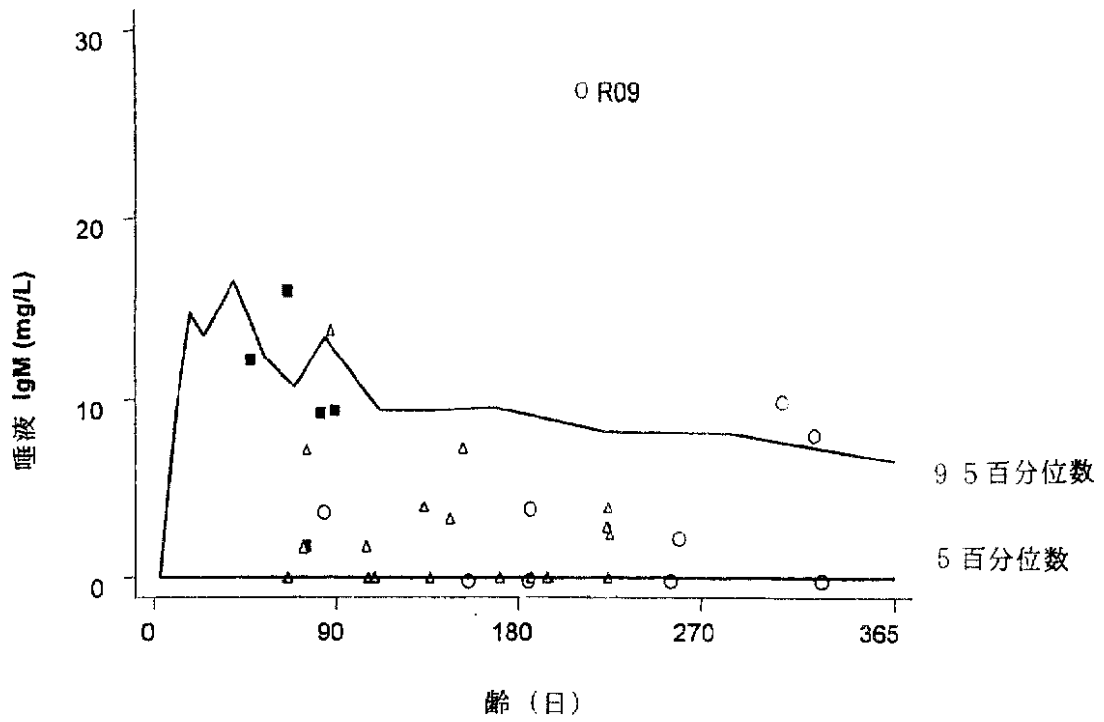
【図3】



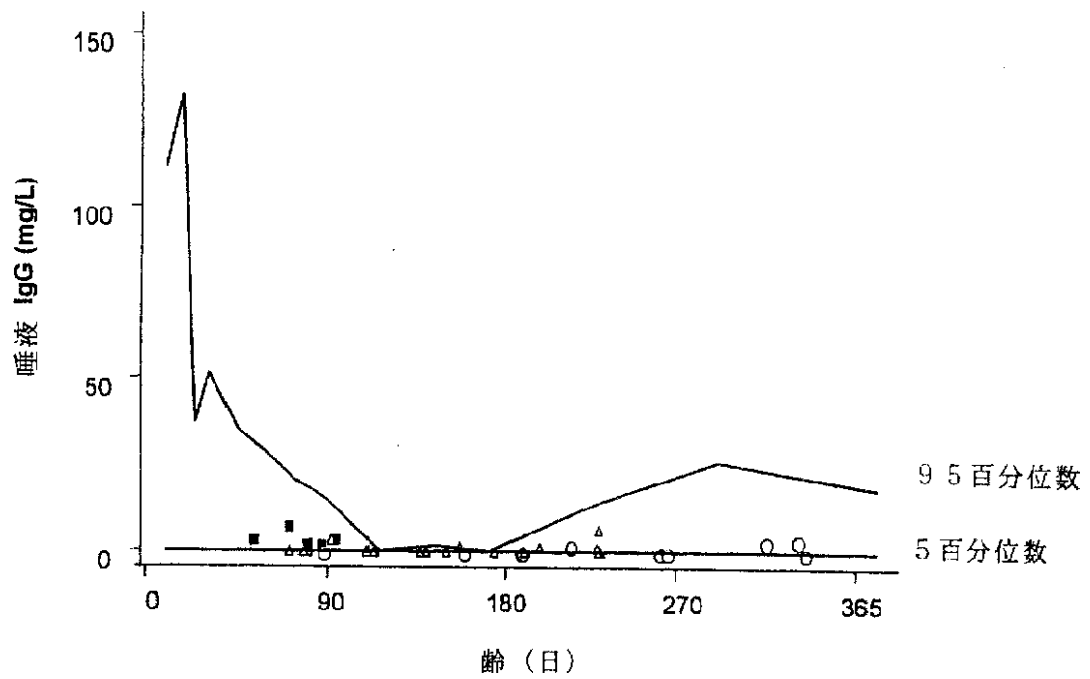
【図4】



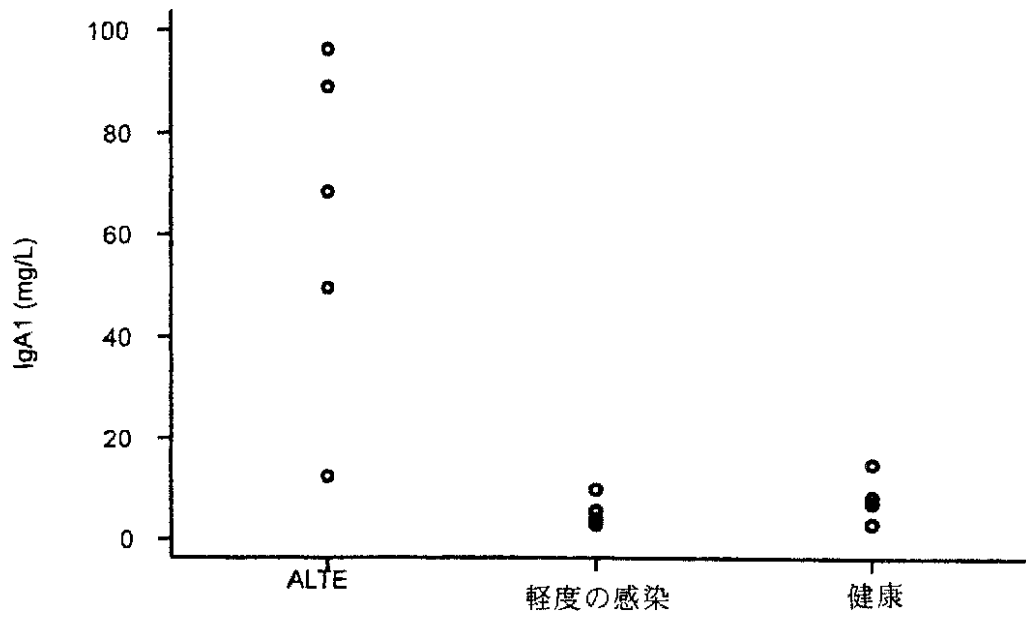
【図5】



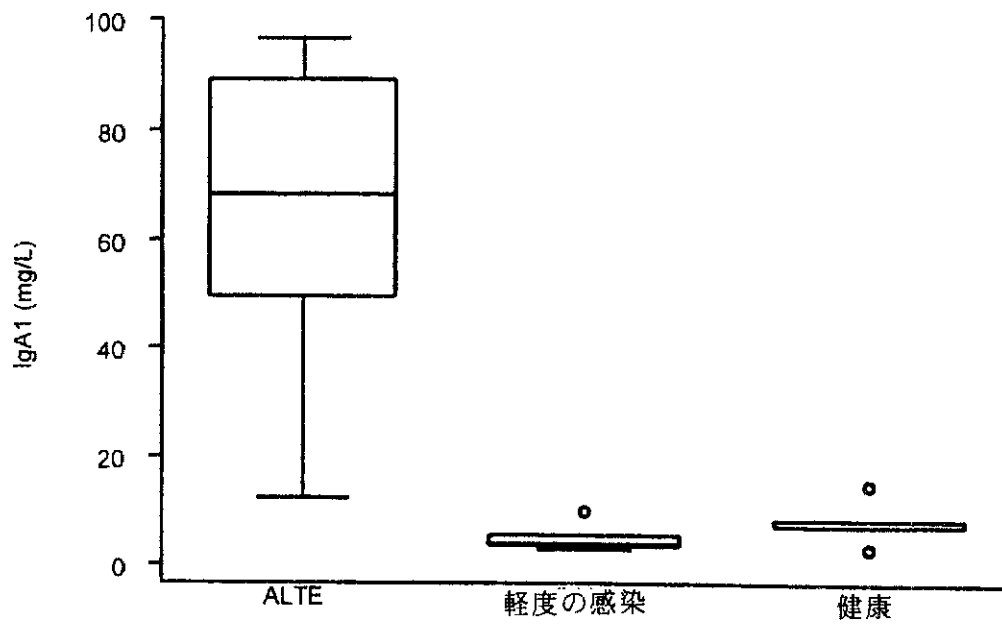
【図6】



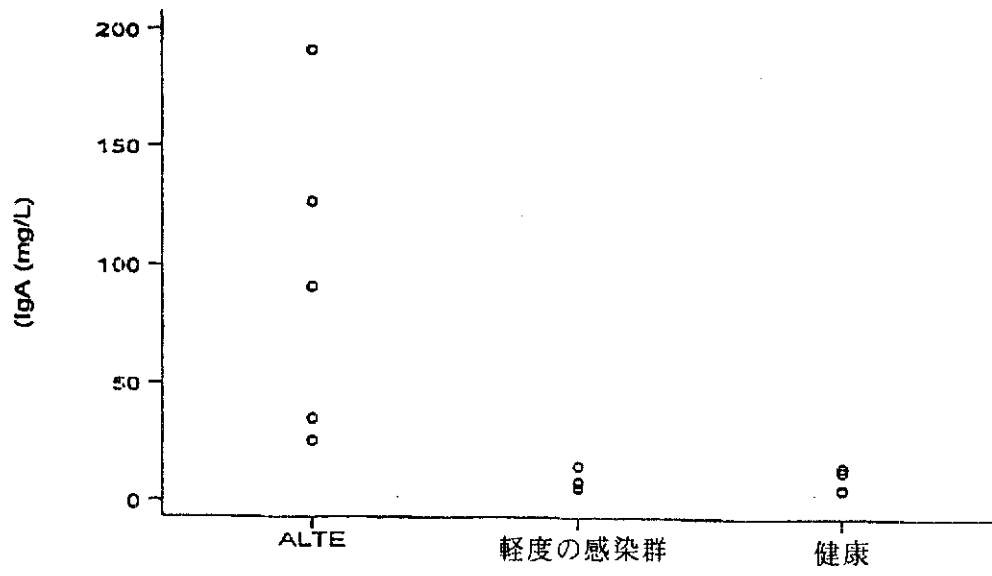
【図7A】



【図7B】



【図8】



【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU00/00643
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : G01N 33/53, 33/68		
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)		
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 practicable, search terms used) Derwent (WPAT), Medline and chemical abstracts. Keywords (iga, immunoglobulin a, sids, sudden infant death, apnea, apnoea, alte, saliva)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Pediatric Research (1993), 33 (6), 554-556, <i>Mucosal Immune Response in a Case of Sudden Infant Death Syndrome</i> , M. Gleeson <i>et al.</i> (see entire article, particularly the Discussion on pages 555-556)	1-8, 10-19
Y	US 5556759 A (Beach P. G.) 17 September 1996 (see entire document, in particular column 1 lines 22-36 and column 2 lines 33-49)	1-19
Y	US 5747266 A (Beach P. G.) 5 May 1998 (see entire document, in particular column 1 lines 24-38 and column 2 lines 35-51)	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 8 August 2000		Date of mailing of the international search report 25 AUGUS. 2000
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer NORMAN BLOM Telephone No: (02) 6283 2238

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU00/00643
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BMJ (1998 January), 298, 23-26, <i>Lung immunoglobulins in the sudden infant death syndrome</i> , K. D. Forsyth <i>et al.</i> (see entire article, in particular the abstract, Introduction and Results and page 25 column 2)	1-9, 11-14, 16-19
Y	Journal of Pathology (1995), 177, 415-421, <i>Pulmonary Eosinophilia in Sudden Infant Death Syndrome</i> , J. A. Baxendale and I. E. Moore. (see entire document, in particular Figure 1, page 419 column 1 and page 420 column 1)	1-9, 11-14, 16-19
Y	The Lancet (1990 January 27), 335 (8683), 229-230, <i>Increased immune response in upper respiratory and digestive tracts in SIDS</i> , P. S. Thrane <i>et al.</i> (see entire Letter to the Editor)	1-19
Y	Pediatric Research (1992), 31 (4), 372-375, <i>Sudden Infant Death Syndrome Victims Show Local Immunoglobulin M Response in Tracheal Wall and Immunoglobulin A Response in Duodenal Mucosa</i> , L. Stoltenberg <i>et al.</i> (see entire article, in particular the abstract, page 372, page 373 "Results", and page 374 column 2)	1-9, 11-14, 16-19
Y	Pediatr. Allergy Immunol. (1995), 6, 48-55, <i>Changes in the concentration and distribution of immunoglobulin-producing cells in SIDS palatine tonsils</i> , L. Stoltenberg <i>et al.</i> (see entire article, in particular pages 48-49 and 52-53)	1-9, 11-14, 16-19
Y	J. Clin. Path. (1971), 24, 736-739, <i>Sudden unexplained death in infancy and hyperimmunization</i> , G. E. D. Urquhart <i>et al.</i> (see entire article)	1-4, 8, 10-11, 14, 16-17, 19
Y	Basic and Clinical Immunology, Seventh Edition (1991), Edited by Daniel P. Stites and Abba I. Terr, published by Appleton & Lange (a division of Prentice-Hall International Inc.), Chapter 15, <i>The Mucosal Immune System</i> , Pages 175-186. (see in particular page 179 and pages 183-184 column 1 "Mucosal Homing").	1-19
Y	Scand. J. Immunol. (1991), 33 (5), 533-541, <i>The Variability of Immunoglobulins and Albumin in Salivary Secretions of Children</i> , M. Gleeson <i>et al.</i> (see page 533 column 1, page 536 column 2 to page 537 column 1 and the abstract)	1-19
A	Clinics in Perinatology (1992), 19 (4), 809-838, <i>Apparent Life-Threatening Events and Apnea of Infancy</i> , J. G. Brooks (see page 819 "Clinical Presentation" (first paragraph), page 826 Table 15 "Acute Condition", page 829 "Management" (last paragraph)).	1
Y	Clinics in Perinatology, (1992), 19 (4), 861-869, <i>Prospective Identification of the Risk of SIDS</i> , D. C. Shannon (see page 862 lines 9-11)	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/AU00/00643

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member	
US	5747266	US	5556759
US	5556759	US	5747266
END OF ANNEX			

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, 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 グリーソン、 マリー

オーストラリア国 2291 ニューサウスウェールズ州
メレウエザー メレウエザー
ストリート 202

Fターム(参考) 2G045 CB07 DA37 FB01 FB03

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2003501659A5	公开(公告)日	2005-09-15
申请号	JP2001501880	申请日	2000-06-07
[标]申请(专利权)人(译)	纽卡斯尔大学研究协会有限公司		
申请(专利权)人(译)	纽卡斯尔研究协会有限公司的大学		
当前申请(专利权)人(译)	纽卡斯尔研究协会有限公司的大学		
[标]发明人	クランシーロバート グリーンソンマリー		
发明人	クランシー、ロバート グリーンソン、マリー		
IPC分类号	G01N33/50 G01N33/53 G01N33/68 G01N		
CPC分类号	G01N33/6854		
FI分类号	G01N33/53.N G01N33/50.G		
F-TERM分类号	2G045/CB07 2G045/DA37 2G045/FB01 2G045/FB03		
优先权	1999PQ0810 1999-06-07 AU		
其他公开文献	JP2003501659A		

摘要(译)

本发明涉及一种确定明显的威胁生命事件 (ALTE) (也称为“威胁生命的急性发作”) 和/或婴儿猝死综合症 (SIDS) 的易感性的方法，特别是涉及一种受试者 本发明涉及一种通过测量IgA和/或IgA1水平来评估对发展ALTE和/或SIDS的潜在敏感性的方法。