

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-514934  
(P2008-514934A)

(43) 公表日 平成20年5月8日(2008.5.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/53 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/53 Z N A D	4 B O 6 3
<b>C 1 2 Q 1/533 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/533	
<b>C 1 2 Q 1/48 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/48 Z	
<b>C 1 2 Q 1/26 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/26	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2007-533934 (P2007-533934)  
 (86) (22) 出願日 平成17年9月27日 (2005. 9. 27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年4月27日 (2007. 4. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/010438  
 (87) 国際公開番号 W02006/037521  
 (87) 国際公開日 平成18年4月13日 (2006. 4. 13)  
 (31) 優先権主張番号 102004047968.2  
 (32) 優先日 平成16年10月1日 (2004. 10. 1)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

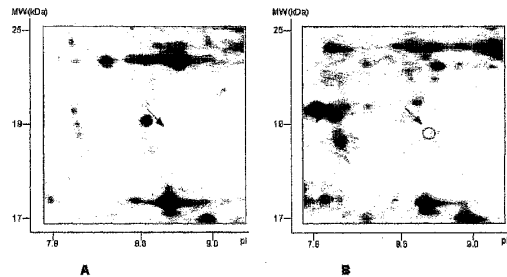
(71) 出願人 501154389  
 ベー・エル・アー・ハー・エム・エス・ア  
 クティエンゲゼルシャフト  
 ドイツ・D-16761・ヘーニッヒスト  
 ルフ・ノイエンドルフシュトラッセ・25  
 (74) 代理人 100064908  
 弁理士 志賀 正武  
 (74) 代理人 100089037  
 弁理士 渡邊 隆  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症及び感染症のバイオマーカーとしてのGASTROKINE 1 (GKN1) の同定

(57) 【要約】

本発明は、炎症及び感染症の診断のための検出、進行の予後、並びに進行及び治療のモニタリングのための、液性バイオマーカーとしてのgastrokine1(GKN1; 配列番号1)の使用に関する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

炎症及び感染症の診断、進行の予後、並びに進行及び治療のモニタリングのための液性バイオマーカーとしてのgastrokine 1(GKN1；配列番号1)の使用。

**【請求項 2】**

患者の体液、特に血清又は血漿におけるGKN1、並びに/又はGKN1免疫反応性を有するGKN1の病態生理学的に生じるフラグメント、スプライシングバリエント、及び翻訳後修飾された形態の発生及び/又は量の測定によって、敗血症及び重度の感染症の早期の鑑別診断及び同定、重症度の測定、並びに進行及び治療のモニタリングのための請求項1に記載の使用。

10

**【請求項 3】**

患者の体液、特に血清又は血漿におけるGKN1、並びに/又はGKN1免疫反応性を有するGKN1の病態生理学的に生じるフラグメント、スプライシングバリエント、及び翻訳後修飾された形態の発生及び/又は量の測定による、慢性炎症性腸疾患、クローン病、又は潰瘍性大腸炎の早期の鑑別診断及び同定、重症度の測定、並びに進行及び治療のモニタリングのための請求項1に記載の使用。

**【請求項 4】**

患者の体液におけるgastrokine 1(GKN1)、並びに/又はGKN1免疫反応性を有するGKN1の病態生理学的に生じるフラグメント、スプライシングバリエント、及び翻訳後修飾された形態の存在及び/又は量を測定し、GKN1免疫反応性の検出及び/又は量から敗血症、感染症、又は慢性炎症性腸疾患の存在、予測される進行、重症度、及び治療の成功に関連する結論を出すことを特徴とする、敗血症及び重度の感染症、特に胃腸管に影響を与える敗血症様の全身性感染症、並びに慢性炎症性疾患、クローン病、及び潰瘍性大腸炎の早期の鑑別診断及び同定、進行の予後、重症度の評価、進行及び治療のモニタリングのための方法。

20

**【請求項 5】**

免疫診断アッセイ方法であることを特徴とする、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

サンドイッチアッセイの形態の不均一又は均一免疫診断アッセイ方法であることを特徴とする、請求項5に記載の方法。

**【請求項 7】**

少なくとも1つの更なる敗血症パラメーターを同時に測定し、正確な敗血症診断及び患者の層化のために評価する少なくとも2つの測定量のセットの形態で測定結果が得られる複数のパラメーターのアッセイの一部として実施されることを特徴とする、請求項4から6のいずれか一項に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

GKN1免疫反応性に加えて、プロカルシトニン、CA 19-9、CA 125、S100B、S100Aタンパク質、可溶性サイトケラチンフラグメント、特にCYFRA 21、TPS、及び/又は可溶性サイトケラチン-1フラグメント(sCY1F)、酵素であるアルドース-1-エピメラーゼ、グリシンN-アシルトランスフェラーゼ(GNAT)、Cu/Zn-SOD、カルバモイルホスフェートシンターゼ(CPS)、及び前記酵素のフラグメント、ペプチドであるinflammin、CHP、LASP-1、及び血管作用性ペプチドの前駆体、特にプロANP、プロ-エンドセリン、プロ-バソプレッシン、及びプロ-アドレノメジュリンに由来する免疫反応性、並びにサイトカイン、インターロイキン、TNF、及びC-反応性タンパク質(CRP)からなる群より選択される少なくとも1つの更なるパラメーターを、複数のパラメーターのアッセイの一部として測定することを特徴とする、請求項7に記載の方法。

40

**【請求項 9】**

前記複数のパラメーターのアッセイが、チップ技術で測定する装置又は免疫クロマトグラフィーで測定する装置によって同時に測定されることを特徴とする、請求項7又は8に記載の方法。

**【請求項 10】**

50

前記測定装置を使用して得られた複合的な測定結果の評価をコンピュータプログラムを使用して実施することを特徴とする、請求項9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、胃腸管、特に腸に影響を与える炎症及び感染症の診断、進行の予後、並びに進行及び治療のモニタリングのための新規なバイオマーカーを同定する、胃腸管、特に腸に影響を与える炎症及び感染症の診断、進行の予後、並びに進行及び治療のモニタリングのための方法に関する。特に、本発明は、診断される炎症及び感染症が敗血症の病理学的なプロセス(感染性の病因を有する全身性の炎症;敗血症)の複雑な進行の一部であるか、又は炎症が慢性炎症性腸疾患、クローン病、又は潰瘍性大腸炎の1つの進行の一部である、前記のタイプの方法に関する。

10

【0002】

全体に亘って単純に「診断(diagnosis)」又は「診断の(diagnostic)」のような用語を使用するが、文脈に根拠がない限り、問題の疾患のより具体的な鑑別診断、予後/早期の予後のための適用、及び進行及び治療のモニタリングを含む。

【0003】

本発明は、敗血症の診断及び治療の更なる改善に関連する本出願人による集約的な研究に基づくものである。

【背景技術】

20

【0004】

敗血症と炎症との間には、構成及び定義において科学的関係が存在する。非常に一般的に、各種のタイプの外的作用、例えば損傷、火傷、アレルゲン、細菌及び真菌のような微生物による感染、並びにウイルス、拒絶反応を引き起こす異質の器官、又は身体のある種の炎症を引き起こす内因性の疾患、例えば自己免疫疾患及び癌に対する生物のある種の生理学的な防御反応が炎症として示される。

【0005】

炎症がある種の外的プロセス、例えば自己免疫疾患に対する身体の誤った応答であるか、及び/又は慢性的な性質のものである際、あるいは全身性炎症反応症候群(SIRS)又は感染による重度の敗血症におけるもののように、炎症が全身に達する際には、炎症は実際に病的なプロセスとなる可能性があり、SIRS及び敗血症の場合のような典型的に炎症反応に関する病的なプロセスが制御不能である際には、生命に対する深刻な脅威となる可能性すらある。

30

【0006】

全身性の炎症、例えば敗血症又は敗血症性ショックの場合には、炎症に特異的な反応カスケードが制御不能な様式で全身に進行し、過剰な免疫応答のために生命を脅かす。外的な炎症特定の物質の個々の群の発生及び潜在的な役割についての現在の知識に関しては、例えば、A. Beishuizen et al., "Endogenous Mediators in Sepsis and Septic Shock", *Advances in Clinical Chemistry*, Vol. 33, 1999, 55-131及びC. Gabay et al., "Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 340, No. 6, 1999, 448-454を参照する。敗血症の理解及びそれによる定義の認識が近年において変化し、洗練されてきたため、敗血症の最新の定義が挙げられているK. Reinhart et al., "Sepsis und septischer Schock" [Sepsis and septic shock], in: *Intensivmedizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001, 756-760、及び特にMitchell M. Levy et al., "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference", in: *Crit Care Med* 2003, Vol. 31, No. 4, 1250-1256も参照する。「重度の敗血症」の臨床的な症状の重要性に関しては、Niels C. Riedemann et al., *The enigma of sepsis*, *J. Clin. Invest.* 112:460-467 (2003)を参照する。敗血症及び密接に関連する臨床的な症状の基準及び定義の最新のサマリーは<http://www.talessin.de/scripte/medizin/sepsis1.html>において見られるべきである。本願にお

40

50

いて、敗血症という用語は、特に敗血症、重度の敗血症、及び敗血症性ショックを含む包括的な意味で、集中治療室における重病患者の敗血症性の臨床的症状に関する前記文献に挙げられている定義に基づいて使用する。

【0007】

少なくとも欧州地域では、血液培養陽性によって検出可能な全身性の細菌感染が敗血症という用語を特徴付けている。その一方で、敗血症は感染によって引き起こされるが、病理学的なプロセスとして他の原因の全身性の炎症と非常に類似した全身性の炎症として主に理解されている。

【0008】

敗血症の理解における前記変化は診断方法の変化に基づく。かくして、細菌性の病原の直接的な検出は、コンピューターを使用したいわゆるスコアシステム(例えば、APACHE II SCORE; APACHEは「急性生理学及び慢性的な健康及び評価(Acute Physiology and Chronic Health and Evaluation)」を意味する; cf. G. Pilz et al., *Krankenpflege-Journal* 29 (1991), Pages 483-492、又は特許DE42 27 454 C1の導入部)を使用する実験的なパラメーター及び血流学的パラメーターの複合的なモニタリング、並びにより最近では特に敗血症のプロセス又は炎症のプロセスに関与するある種の内在性物質、つまり特異的な「バイオマーカー」の検出を追加するか、又はそれに置き換わられている。

10

【0009】

大多数の仲介物質及び急性期タンパク質のうち、特に敗血症又は敗血症のある段階に非常に特異的に生じ、濃度が大きく診断上変化し、ルーチンな測定に必要とされる安定性を有し、非常に高い濃度の値に達するタンパク質が診断目的には適している。病理学的なプロセス(敗血症)と個々のバイオマーカーとの信頼性のある相関関係が、診断のためにまず重要であり、敗血症のプロセスに関与する内在性の物質の複雑なカスケードにおけるその役割を具体的に知る必要はない。しかしながら、広範に亘る可能性がある治療的処置から最も適切な治療的処置が適用され得るように、「層化」において疾患の関連する原因又は同様に予測される進行を有する群に敗血症患者を分類できる新規な特定のバイオマーカーの測定に対する関心が高まっている。これに関連して、John C. Marshall et al., *Crit Care Med* 2003, Vol. 31, No. 5, 1560-1567も参照してよい。

20

【0010】

敗血症マーカーとして得に適する確立された内在性の物質は、プロカルシトニン(PCT)である。プロカルシトニンは、感染性の病因を有する全身性の炎症(敗血症)の状態において非常に高い値の血漿濃度を有するプロホルモンであるが、健康なヒトでは実際には検出不可能である。敗血症の比較的初期の段階でプロカルシトニンの高い値に達するため、プロカルシトニンの測定は、敗血症の早期の診断及び感染による敗血症と他の原因の重度の炎症との間の早期の区別にも適する。敗血症マーカーとしてのプロカルシトニンの測定は、文献M. Assicot et al., "High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection", *The Lancet*, Vol. 341, No. 8841, 1993, 515-518; 並びに特許DE 42 27 454 C2、EP 0 656 121 B1、及びUS 5,639,617の主題である。本明細書を補足する前記文献において挙げられる過去の文献の参照及び前記特許を特に参照する。

30

【0011】

敗血症の診断におけるPCTを含むバイオマーカーの使用の最近の議論は、Shawn D. Carrigan et al., "Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis" in: *Clinical Chemistry* 50:8, August 2004, 1301-14によるレビューにおいても見られる。

40

【0012】

敗血症マーカーであるプロカルシトニンの有用性は敗血症研究に相当の衝撃を与え、プロカルシトニン測定を補うことができ、正確な診断、鑑別診断、又は層化のための更なる情報を提供することができる更なるバイオマーカーを発見するために集約的な努力が最近為されている。

【0013】

しかしながら、敗血症のプロセスに関与するある種の内在性の物質の発生の正確な理由

50

又は正確な機能について、ほとんど又は全く知られていないという事実が、潜在的な新規敗血症バイオマーカの探索を困難にする。

【 0 0 1 4 】

更なる潜在的な敗血症マーカーを決定するための有益で純粋に仮説的な方法の最初の実験結果は、本出願人のDE 198 47 690 A1又はWO 00/22439において見られる。敗血症において、プロホルモンであるプロカルシトニンの濃度上昇だけでなく、ペプチドプロホルモンの中でカウントできる他の物質、又はその様なプロホルモンのフラグメントであり、その様なプロホルモンの典型的な免疫反応性を有する他の物質に関しても濃度の有意な上昇が認められることを示している。

【 0 0 1 5 】

本出願は、更なる敗血症に特異的な生体分子の探索における他の有用な純粋に実験的なアプローチの結果である。これは、エンドトキシンの霊長類(ヒヒ)に対する投与又は細菌を霊長類に感染させることによって人工的な敗血症と称されて良い症状を誘導し、次いで「敗血症」のヒヒにおいてのみ認められ、そのため潜在的な敗血症に特異的なバイオマーカーであることを表わす内在性物質であるペプチド又はタンパク質の特性を、エンドトキシン処理及び未処理のヒヒのゲル電気泳動によるタンパク質スポットのサンプルの比較によって決定する。霊長類とヒトの生理学的な非常に大きな類似並びに多数の治療的及び診断的ヒトの試薬の高度な交差反応性のために霊長類モデルを選択した。

【 0 0 1 6 】

本出願人の以前の特許出願の実験の節において非常に正確に記載したように、処理した動物においてのみ同定され得る多数のタンパク質スポットが、エンドトキシン投与(*Salmonella Typhimurium*由来のLPS; 下記の実験においては*S. pyogenes*及びLPS *E. coli*も使用している)によるヒヒにおける人工的な敗血症の実験的誘導及び2Dゲル電気泳動による処理した動物の組織の精密検査後にのみ認められる。前記スポットに相当するタンパク質生産物を電気泳動ゲルから単離して、質量分析によって(特にタンデム型質量分析によって)調べる。

【 0 0 1 7 】

とりわけ、本出願人の以前の独国及び欧州特許出願において初めて記載したように、タンパク質「inflammn」(WO 02/085937)、CHP(WO 03/005035)、可溶性サイトケラチン-1フラグメント(sCY1F; WO 03/002600)、タンパク質LASP-1(WO 03/089934)、並びアルドース-1-エピメラーゼ(ムタロターゼ; WO 03/048780)、グリシンNアシルトランスフェラーゼ(GNAT; WO 03/048781)、及び可溶性カルパモイルホスフェートシンターゼ1(CPS1; WO 03/089933)のような酵素を、前記方法によって新規敗血症マーカーとして同定した。関連のプロテオーム分析手法の議論、及びその方法を使用して確立し、ホルモンであるANP(心房性ナトリウム利尿ペプチド)の前駆体の中間部分の形態で同定され得る敗血症マーカーに関して得られる結果は、J. Struck et al., *Immuno-analyse & biologie specialisee* 19 (2004) 131-137で公表されている。

【 0 0 1 8 】

本出願人の前記の以前の出願及びその関連の文献の内容は、これらの出願及び文献の明示的な参照によって本願の開示の補足的な部分として解されるべきである。

【特許文献 1】DE42 27 454 C1

【特許文献 2】DE 42 27 454 C2

【特許文献 3】EP 0 656 121 B1

【特許文献 4】US 5,639,617

【特許文献 5】DE 198 47 690 A1

【特許文献 6】WO 00/22439

【特許文献 7】WO 02/085937

【特許文献 8】WO 03/005035

【特許文献 9】WO 03/002600

【特許文献 10】WO 03/089934

10

20

30

40

50

- 【特許文献 1 1】WO 03/048780
- 【特許文献 1 2】WO 03/048781
- 【特許文献 1 3】WO 03/089933
- 【非特許文献 1】A. Beishuizen et al., "Endogenous Mediators in Sepsis and Septic Shock", *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 33, 1999, 55-131
- 【非特許文献 2】C. Gabay et al., "Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 340, No. 6, 1999, 448-454
- 【非特許文献 3】K. Reinhart et al., "Sepsis und septischer Schock" [Sepsis and septic shock], in: *Intensivmedizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001, 756-760
- 【非特許文献 4】Mitchell M. Levy et al., "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference", in: *Crit Care Med* 2003, Vol. 31, No. 4, 1250-1256
- 【非特許文献 5】Niels C. Riedemann et al., The enigma of sepsis, *J. Clin. Invest.* 112:460-467 (2003)
- 【非特許文献 6】G. Pilz et al., *Krankenpflege-Journal* 29 (1991), Pages 483-492
- 【非特許文献 7】John C. Marshall et al., *Crit Care Med* 2003, Vol. 31, No. 5, 1560-1567
- 【非特許文献 8】M. Assicot et al., "High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection", *The Lancet*, Vol. 341, No. 8841, 1993, 515-518
- 【非特許文献 9】Shawn D. Carrigan et al., "Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis" in: *Clinical Chemistry* 50:8, August 2004, 1301-14
- 【非特許文献 10】J. Struck et al., *Immuno-analyse & biologie specialisee* 19 (2004) 131-137
- 【発明の開示】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0019】
- 本発明は、グラム陽性菌である *S. pyogenes* を感染させたヒヒの小腸抽出物の可溶性タンパク質全体を使用する上述のタイプの実験において、健康なヒヒには存在せず、感染させたヒヒの抽出物においてのみ生じる物質を単離したという事実に基づく。前記物質は「gastrokine 1」(GKN1)として同定することができた。以下の実験の節でより詳細に説明する。
- 【課題を解決するための手段】
- 【0020】
- 従って、請求項 1 によれば、本発明は、胃腸管に影響を与える炎症及び感染症の診断、進行の予後、並びに進行及び治療のモニタリングのための、液性バイオマーカーとしての gastrokine 1(GKN1; 配列番号 1)の使用に広範に関する。
- 【0021】
- 2つの好ましい診断的な使用は請求項 2 及び 3 に記載している。
- 【0022】
- 請求項 4 から 10 は、敗血症の診断及び慢性炎症性腸疾患の診断のための好ましい方法、並びにそれらの好ましい拡張に関する。
- 【発明を実施するための最良の形態】
- 【0023】
- 実験の節により詳細に記載するように、本出願人による実験によって、過去の文献には AMP-18、CA11、又は FOV(foveolin)と示されており、Human Gene Nomenclature Committee が 2003 年 11 月から gastrokine 1(GKN1)と命名した(Karin A Oien et al., Gastrokine is abundantly and specifically expressed in superficial gastric epithelium, down-re

gulated in gastric carcinoma, and shows high evolutionary conservation, J Pathol 2004; 203: 789-797)ペプチド物質が同定された。GKN1は2番染色体の6つのエクソンを含有する遺伝子によってコードされている。GKN1遺伝子の主な翻訳産物は185アミノ酸を含む(Martin TE et al., A novel mitogenic protein that is highly expressed in cells of the gastric antrum mucosa. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 285: G332-43)。最初の20N末端アミノ酸は、分泌のシグナル配列であることが明らかである。対照的に、他の著者は、GKN1-mRNAの翻訳は早期に開始し、主な翻訳残物は199アミノ酸を含むであろうと仮説を立てている(Shiozaki K et al., Human stomach-specific gene, CA11, is down-regulated in gastric cancer. Int J Oncol 2001; 19:701-7; Yoshikawa Y. et al., Isolation of two novel genes, down-regulated in gastric cancer. Jpn J Cancer Res 2000; 91: 459-63)。シグナル配列の除去後、165アミノ酸を含む成熟GKN1がいずれの場合にも生じる。GKN1の配列について重要なことは、いわゆるBRICHOSドメイン(pos. 54-150)の存在である。このドメインは、痴呆、癌、及びARDS(急性呼吸促進症候群)において役割を担う各種のタンパク質において認められている(Sanchez-Pulido L, Devos D, Valencia A., BRICHOS: a conserved domain in proteins associated with dementia, respiratory distress and cancer. Trends Biochem Sci 2002; 27: 329-32)。BRICHOSドメインの分子機能は未知である。

10

## 【 0 0 2 4 】

マウスにおけるGKN1の発現の組織特異性における研究によって、前記ペプチドが胃粘膜において専ら発現していることが示された(Martin TE, et al., 2003; loc. cit.; Karin A Oien, 2004, loc cit.)。GKN1は、ムチンを含有する「分泌顆粒」に蓄積される。

20

## 【 0 0 2 5 】

上皮細胞でGKN1によって細胞増殖及び分化が刺激されることが示された。かくして、GKN1は胃粘膜において増殖因子として作用することが明らかである(Martin TE et al., 2003; loc. cit.)。GKN1の中央部分の21アミノ酸のみ含む範囲がこの活性に重要である(Toback FG et al., Peptide fragments of AMP-18, a novel secreted gastric antrum mucosal protein, are mitogenic and motogenic. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 285: G344-53)。免疫組織学的な研究は、胃癌でGKN1の発現が非常に低減していることを示した(Shiozaki K, 2001, loc. cit.; Yoshikawa Y et al., 2000; loc. cit.)。GKN1がマイトジェンとして作用するが、同時に癌においてダウンレギュレートされるという明らかな矛盾のもっともらしい説明はいまだに為されていない。

30

## 【 0 0 2 6 】

GKN1に関連する(幾つかは非常に漠然と関連する)特許出願及び特許として以下を挙げる。

## 【 0 0 2 7 】

WO 02/092758又はWO 02/078640及び米国特許6,734,289 B2は、フラグメント又はインヒビターとしてのGKN1の治療応用に関する。

## 【 0 0 2 8 】

WO 00/61623 A1は、分泌タンパク質と主張されている62タンパク質のcDNA配列を挙げている；これらのcDNAの1つがGKN1に特定される可能性がある。

40

## 【 0 0 2 9 】

WO 00/00610 A2は、シグナル配列を有する多数のペプチドを挙げており、その中にGKN1がある。

## 【 0 0 3 0 】

WO 01/93983は、とりわけGKN1に対する抗体及び細胞内発現レベルの測定による癌の検出に関する。

## 【 0 0 3 1 】

WO 02/00690は、とりわけGKN1に対する抗体に関する。GKN1と感染症/炎症又は敗血症との間の関係は、前記特許出願のいずれにおいても確立されていない。

## 【 0 0 3 2 】

50

GKN1は、その細胞外の領域への分泌を可能にするシグナル配列を有するタンパク質である。そのため、GKN1は胃粘膜では細胞外において認められる。

【0033】

しかしながら、炎症/敗血症の場合には、GKN1、又はGKN1免疫反応性を有する病態生理学的に生じるGKN1フラグメント、GKN1のスプライシングバリエーション及び/又は翻訳後修飾された形態が体液中、特に血液循環中에서도検出されることが予測されるべきである。そのため、本発明は、特に血清及び/又は血漿においても測定され得る液性バイオマーカーとしてのGKN1、又はGKN1免疫反応性を有するGKN1の病態生理学的に生じるフラグメント、スプライシングバリエーション、及び/又は翻訳後修飾された形態の測定に関する。

【0034】

少なくとも適用した試験条件の下では、GKN1として同定したタンパク質スポットが、LP S E. coliを感染させたヒヒではなく、グラム陽性菌(*S. pyogenes*)を感染させたヒヒの小腸抽出物においてのみ認められたため、グラム陽性菌感染に特異的にGKN1が生じる可能性があり、そのためGKN1の検出が鑑別診断目的のために(敗血症を誘導する感染症のタイプを示すものとして)使用することができる。

【0035】

体液中のGKN1の測定は、免疫診断アッセイ方法(リガンド結合アッセイ;免疫アッセイ)を用いて好適に効果を示す。

【0036】

当然、必要とされる特異性及び感度を考慮して、既知の原理に従って機能する任意のリガンド結合アッセイ/免疫アッセイを、体液中、特に血清又は血漿のような血液循環中のGKN1の定量的又は半定量的な測定のために使用してよい。

【0037】

好ましい実施態様では、第1のGKN1-結合抗体を任意の固体相(例えば、コーティングされた試験管の壁(例えばポリスチレンのもの;コーティングされた管;CT))、又はマイクロタイプレート(例えばポリスチレンのもの)、又は粒子(例えば磁性粒子)に固定化し、一方でGKN1に特異的な更なる抗体が、直接検出可能なラベルである残基を有するか又はラベルを選択的に結合させてサンドイッチ構造の形成の検出に役立つ、不均一サンドイッチ免疫アッセイ(heterogeneous sandwich immunoassay)として前記方法を実施する。適切な固体相を使用して遅延させて又は後に続いて固定化することも可能である。

【0038】

原則として、上述のタイプのアッセイに使用でき、放射性同位体、酵素、又は蛍光、化学発光、若しくは生物発光ラベルを使用する標識、及び特にその場(point-of care(POC))での試験又は試験の迅速化のために使用される光学的に検出可能な色標識、例えば金原子及び染色粒子を含む、全ての標識技術が使用されて良い。そのため本発明において、本発明に係る方法は迅速化された試験として設計されるべきでもある。

【0039】

GKN1の測定方法は、例えばサンドイッチ複合体が2つの抗体から形成され、検出されるGKN1がリガンド相に懸濁された状態である均一な(homogeneous)検出方法を使用して実施しても良い。その様な場合には、双方の抗体が単一のサンドイッチ中で一緒にされる際にシグナルを発生又はシグナルを作動させる検出システムの部分を使用して、双方の抗体を標識することが好ましい。その様な技術は、特に蛍光増幅又は蛍光の消光を検出する方法として意図されて良い。特に好ましいこのタイプの方法は、対で使用される検出試薬の使用に関するものであり、例えばUS-A-4 822 733、EP-B1-180 492、又はEP-B1-539 477及びそれらに記載されている先行技術に記載されている。それらは、反応混合物において直接的に単一の免疫複合体中の標識成分の双方を含有する反応生成物のみ選択的に検出する測定を可能にする。例として、前述の特許出願の教示を実施するようなTRACE(登録商標)(Time Resolved Amplified Cryptate Emission)及びKRYPTOR(登録商標)という名称の技術を参照する。

【0040】

しかしながら、不均一サンドイッチ免疫アッセイの場合であっても、GKN1に特異的な2つの抗体が、均一アッセイに関して記載されているようなタイプの検出システムの部分を有して良い。

#### 【0041】

以下に記載のように、細胞質小腸抽出物におけるGKN1の(検出可能な発現であるという状況での)発生は、エンドトキシン刺激を誘導する前述の「敗血症」又は前述の感染症と関連する。未処理の対照では、小腸細胞にGKNが検出されない可能性があり、冒頭に記載の文献と一致する。そのため、GKN1はまず潜在的な敗血症マーカーであり、今まで小腸の細胞においてのみ検出されている感染特異的な発生のため、このマーカーは、敗血症患者において検出可能である際には、感染症/炎症/敗血症が胃腸管、特に腸に進行していることを示唆する。

10

#### 【0042】

慢性的な炎症性腸疾患又はその様な疾患の急性のエピソードにおいても腸特異的な炎症マーカーとしてGKN1を検出することが可能であり、診断目的のために又は特に進行及び治療のモニタリングのために使用して良いことが更に予想されるべきである。

#### 【実施例】

#### 【0043】

##### (実施例1)

動物モデル(ヒヒ)におけるエンドトキシン投与による感染の刺激

エンドトキシン注射によるプロカルシトニン分泌を刺激するため(cf. H. Redl, et al., "Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: Relationship to cytokines and neopterin", Crit Care Med 2000, vol. 28, No. 11, 3659-4663; H. Redl et al., "Non-Human Primate Models of Sepsis", in: Sepsis 1998; 2: 243-253)及び上述の以前の本出願人の特許出願及び特許に従って新規敗血症マーカーを同定するためにヒヒを使用して実施した試験に関して、29から35kgの重量のオスのヒヒ(チャクマヒヒ(*papio ursinus*))に2時間に亘って、300mlの生理食塩水(対照群)、 $1-2 \times 10^8$  cfu/kgの*S. pyogenes*(グラム陽性菌感染)、又は $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ のLPS *E. coli* 026:B6(グラム陰性菌感染)の各々を注入した。試験開始の6時間後、すなわち注入が終わった4時間後に、飽和KCl溶液を使用して前記動物を屠殺し、組織サンプルを回収して、これらを液体窒素の中で即時に凍結した。

20

30

#### 【0044】

更なる処理において、窒素で冷却しながら、個々の凍結組織のサンプル(各々1.5g)を3mlのバッファーA(50mM HEPES、pH 7.1、50mM NaCl、20%グリセロール、 $250 \mu\text{M}$ ロイペプチン、 $100 \mu\text{M}$ アマスタチン、1mM ペファブロック)と混合して、磁器製の乳鉢中で粉末化して粗粉末を得た(cf. J. Klose, "Fractionated Extraction of Total Tissue Proteins from Mouse and Human for 2-D Electrophoresis", in: Methods in Molecular Biology, Vol. 112:2-D Proteome Analysis Protocols, Humana Press Inc., Totowa, NJ)。その後、前記サンプルを超音波水浴中において10秒間で6回処理し、その懸濁物を4、100000gで40分間遠心分離した。第1の細胞内可溶質の上清を得て、残部のペレットをバッファーAに再懸濁し、上述のように超音波で再び処理して、遠心分離した。そこから得られた第2の上清を第1の上清と混合し、更なる処理まで-80℃で保存した。

40

#### 【0045】

##### (実施例2)

ヒヒ由来の細胞質性小腸細胞タンパク質を使用する比較プロテオーム分析

第1の健康なヒヒ(NaClを注入した対照)及びLPS *E. coli*又は*S. pyogenes*を注入した第2のヒヒ由来の細胞質性小腸タンパク質抽出物をプロテオーム分析に使用した。予備的な2Dゲル電気泳動分析では、 $100 \mu\text{g}$ のタンパク質を含有する小腸タンパク質抽出物を9M尿素、70mM DTT、2%両性イオン、pH2-4に調整し、次いでJ. Klose et al., "Two-dimensional electrophoresis of proteins: An updated protocol and implications for a functional analysis of the genome", Electrophoresis 1995, 16, 1034-1059に記載されている

50

ように2Dゲル電気泳動分析によって分離した。2Dゲルにおけるタンパク質の可視化は銀染色によって実施した(cf. J. Houkeshoven et al., "Improved silver staining procedure for fast staining in Phast-System Development Unit. I. Staining of sodium dodecyl gels", *Electrophoresis* 1988, 9, 28-32)。

【0046】

評価するために、対照のタンパク質スポットサンプルを敗血症誘導動物の組織由来のタンパク質スポットサンプルと比較した。

【0047】

対照サンプルでは生じていないが、処理した動物の全てにおいて付加的に生じた物質を更なる分析実験のために選択した。図1は、対照サンプル(A)と処理した動物のサンプル(B)に関する2Dゲルの比較を示し、ゲル内の位置が矢印と丸で強調されているGKN1に相当する(B)の付加的なタンパク質スポットを示す。

【0048】

2Dゲル電気泳動分析のタンパク質スポットサンプルにおいて検出した新規の特異的なタンパク質の同定のために、次いで、450 µgのタンパク質を使用して2Dゲル電気泳動による分離を実施した。2Dゲル電気泳動による分離では、タンパク質の染色をクマシーブリリアントブルー-G250によって実施した(cf. V. Neuhoff et al., "Improved staining of proteins in polyacrylamid gels including isoelectric focusing gels with clear background at nanogram sensitivity using Coomassie Brilliant Blue G-250 and R-250", *Electrophoresis* 1998, 9, 255-262)。

【0049】

更なる分析のために事前に選択したタンパク質スポットをA. Otto et al., "Identification of human myocardial proteins separated by two-dimensional electrophoresis using an effective sample preparation for mass spectrometry", *Electrophoresis* 1996, 17, 1643-1650に記載の方法を使用してゲルから切り出し、トリプシンを使用して切断して、生じたペプチドを質量分析によって、特に例えばG. Neubauer et al., "Mass spectrometry and EST-database searching allows characterization of the multi-protein spliceosome complex", in: *Nature Genetics* Vol. 20, 1998, 46-50; J. Linger et al., "Reverse Transcriptase Motifs in the Catalytic Subunit of Telomerase", in: *Science*, Vol. 276, 1997, 561-567; M. Mann et al., "Use of mass spectrometry-derived data to annotate nucleotide and protein sequence database" in: *TRENDS in Biochemical Sciences*, Vol. 26, 1, 2001, 54-61に記載され議論されている質量分析解析を使用して分析した。

【0050】

トリプシン消化したサンプルをESI(エレクトロスプレーイオン化)によってタンデム質量分析に供した。Dionex社製のナノLCシステムをApplied Biosystems ABI社製のQSTAR ESI-MS/MS質量分析器と組み合わせて使用した。装置の製造業者の操作説明に従って実施した。

【0051】

(実施例3)

gastrokine1(GKN1)の同定

図1(A)及び(B)に示すように、とりわけ、既知の分子量を有するマーカー物質と比較してゲル電気泳動のデータに基づいて推定された約19000ダルトンの分子量の新規タンパク質が、*S. pyogenes*を注射投与したヒヒの小腸細胞抽出物に存在する。約8.6から8.8の等電点が一次元目からタンパク質の相対的な位置より推定された。

【0052】

このタンパク質をトリプシンで消化した後に、上述のように質量分析によって分析した。Mascotソフトウェア([http://www.matrixscience.com/search\\_form\\_select.html](http://www.matrixscience.com/search_form_select.html))を使用するNCBI nrデータベース20031016の哺乳動物配列における測定したペプチドのデータベース検索において、既知のタンパク質に特定することが可能であった。データベース検索

10

20

30

40

50

は、スコアリスト(可能性に基づくマウススコア)と共に認められたタンパク質のリストを提示する。個々のスコアが50より大きいペプチドを $p < 0.05$ 、すなわち95%の確率で疑いなく同定されたものとみなす。データベース登録gi17366998(CA11)及びgi136429(18kDa ant rum mucosa protein; AMP-18)に係るタンパク質においてのみ生じる2つのペプチド(重複した試験の各々の場合において; 酸化されていないペプチド及び酸化されたペプチド)が有意な範囲(120のスコア)で同定することができた。CA11及びAMP-18はgastrokine 1(GKN1)の別名である。

#### 【0053】

シグナル配列の除去後の完全な配列(配列番号1)が既知であるヒトGKN1は、理論的には5.3のpIを有し、ヒヒのタンパク質に関して実験的に観察されたものよりもかなり酸性である。ヒヒのタンパク質の完全なアミノ酸配列が文献からは既知でなく、理論的なpIを算出することができない。しかしながら、ヒト及びヒヒに進化的に近いブタ由来のGKN1(Swiss Prot No. Q8HYA9)は8.3の理論的なpIを有することを考慮すると、ヒトとヒヒのタンパク質の間のpI値の差は信頼できるものであろう。

10

#### 【0054】

MS/MSによって、トリプシン消化した2つのペプチドのアミノ酸配列をGLMYSVNPKNK(配列番号2)及びGLMYSVNPKNKVDLSK(配列番号3)と決定することができた。これらのペプチドはヒトGKN1(配列番号1)の配列のアミノ酸118-127及び118-133に相当する。より長い配列(配列番号3; 中性ペプチドの計算されたモノアイソトピック質量(Mr): 1794.88)を特定することが可能であった、測定されたより強力なイオンピークに関しては、このペプチドのフラグメンテーションに対して理論的に可能なb及びy系列の158イオンの内、異なる電荷状態で29が生じた。

20

#### 【0055】

そのため、ペプチドフラグメントGLMYSVNPKNKVDLSK(配列番号3)は疑いなく同定されたと解されるべきである。データベース検索によれば、前記ペプチドはヒトGKN1に相当するタンパク質にのみ生じるため、感染させた動物においてのみ認められたヒヒのタンパク質はヒトGKN1に相当するタンパク質であり、少なくとも同定した配列の部分においては同一の配列を有すると解されるであろう。特にヒヒにおいて人工的に誘導した敗血症の結果に基づく上述の本出願人による多数の研究において再現的に認められてもいるような、ヒヒとヒトの病態生理学的な反応の非常に大きな類似性のために、感染症又は敗血症のヒトの患者において生じる状態が上述のヒヒの動物モデルにおける状態と実質的に同一であると解されるであろう。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0056】

【図1】図1は、健康なヒヒの細胞質性小腸タンパク質のスポットのパターン(A)とグラム陽性菌(*S. pyogenes*)の注射による敗血症誘導の6時間後のヒヒの小腸タンパク質(B)との比較を可能にする拡大した2つの2D電気泳動ゲルを示す。矢印は、GKN1と同定した本発明に係る敗血症特異的な生産物の位置を示す。図(B)では丸で強調している。

【 図 1 】

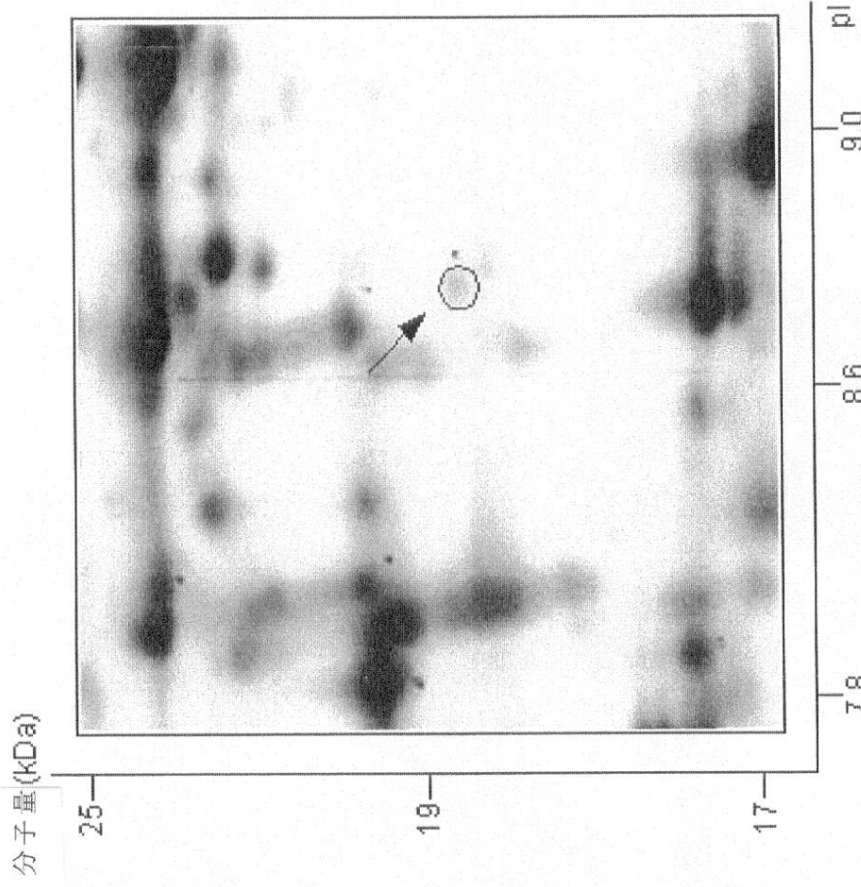


FIG. 1A

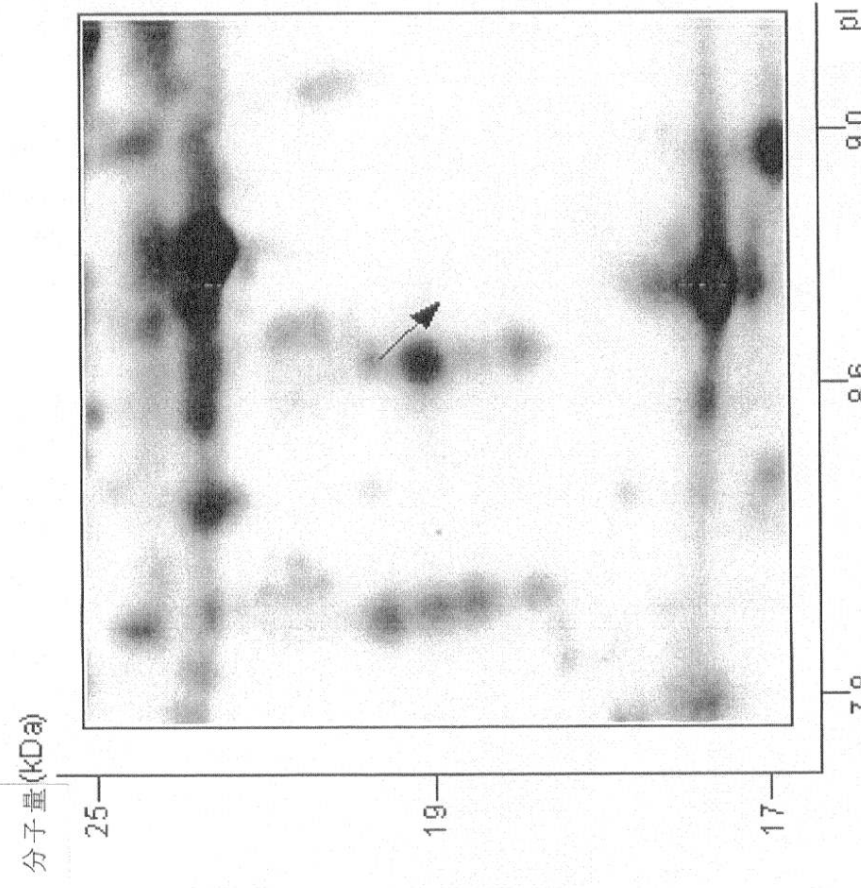


FIG. 1B

【 配 列 表 】

2008514934000001.app



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
 PCT/EP2005/010438

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/61623 A (HUMAN GENOME SCIENCES, INC; RUBEN, STEVEN, M; NI, JIAN; KOMATSOUKIS, G) 19 October 2000 (2000-10-19) cited in the application page 298, paragraph 2 page 304, paragraph 1 claims 11,18,19 -----	1-10
A	WO 00/00610 A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC; LAL, PREETI; TANG, Y., TOM; GORGONE, GINA) 6 January 2000 (2000-01-06) cited in the application the whole document -----	
A	WO 02/00690 A (GENENTECH, INC; BAKER, KEVIN, P; FERRARA, NAPOLEONE; GERBER, HANSPETER) 3 January 2002 (2002-01-03) cited in the application the whole document -----	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/010438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02078640	A	10-10-2002	CA 2442635 A1	21-11-2002
			CA 2442684 A1	10-10-2002
			EP 1415154 A2	06-05-2004
			EP 1423409 A2	02-06-2004
			JP 2004537284 T	16-12-2004
			JP 2004532037 T	21-10-2004
			WO 02092758 A2	21-11-2002
			US 2005065328 A1	24-03-2005
			US 2005054564 A1	10-03-2005
			US 2003017548 A1	23-01-2003
WO 0022439	A	20-04-2000	DE 19847690 A1	20-04-2000
			EP 1121600 A2	08-08-2001
			JP 2002527753 T	27-08-2002
			US 6756483 B1	29-06-2004
WO 0061623	A	19-10-2000	AU 4072000 A	14-11-2000
			CA 2370131 A1	19-10-2000
			EP 1175438 A1	30-01-2002
			JP 2002543771 T	24-12-2002
WO 0000610	A	06-01-2000	AU 4834999 A	17-01-2000
			CA 2331386 A1	06-01-2000
			EP 1090118 A2	11-04-2001
			JP 2002519030 T	02-07-2002
WO 0200690	A	03-01-2002	NONE	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/010438

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> G01N33/74		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) G01N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/078640 A (UNIVERSITY OF CHICAGO; TOBACK, GARY, F; MARTIN, TERRENCE, E; WALSH-REI) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) in der Anmeldung erwähnt Seite 17 - Seite 18	1-10
A	WO 00/22439 A (B.R.A.H.M.S DIAGNOSTICA GMBH; BERGMANN, ANDREAS; STRUCK, JOACHIM; WEGEL) 20. April 2000 (2000-04-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-10
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
6. Januar 2006		17/01/2006
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Gundlach, B

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/010438

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00/61623 A (HUMAN GENOME SCIENCES, INC; RUBEN, STEVEN, M; NI, JIAN; KOMATSOU LIS, G) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 298, Absatz 2 Seite 304, Absatz 1 Ansprüche 11,18,19	1-10
A	WO 00/00610 A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC; LAL, PREETI; TANG, Y., TOM; GORGONE, GINA) 6. Januar 2000 (2000-01-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	
A	WO 02/00690 A (GENENTECH, INC; BAKER, KEVIN, P; FERRARA, NAPOLEONE; GERBER, HANSPETER) 3. Januar 2002 (2002-01-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/010438

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02078640	A	10-10-2002	CA 2442635 A1	21-11-2002
			CA 2442684 A1	10-10-2002
			EP 1415154 A2	06-05-2004
			EP 1423409 A2	02-06-2004
			JP 2004537284 T	16-12-2004
			JP 2004532037 T	21-10-2004
			WO 02092758 A2	21-11-2002
			US 2005065328 A1	24-03-2005
			US 2005054564 A1	10-03-2005
			US 2003017548 A1	23-01-2003
WO 0022439	A	20-04-2000	DE 19847690 A1	20-04-2000
			EP 1121600 A2	08-08-2001
			JP 2002527753 T	27-08-2002
			US 6756483 B1	29-06-2004
WO 0061623	A	19-10-2000	AU 4072000 A	14-11-2000
			CA 2370131 A1	19-10-2000
			EP 1175438 A1	30-01-2002
			JP 2002543771 T	24-12-2002
WO 0000610	A	06-01-2000	AU 4834999 A	17-01-2000
			CA 2331386 A1	06-01-2000
			EP 1090118 A2	11-04-2001
			JP 2002519030 T	02-07-2002
WO 0200690	A	03-01-2002	KEINE	

## フロントページの続き

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

(72)発明者 アンドレアス・ベルグマン

ドイツ・D - 1 2 3 5 1 ・ベルリン・パウムロイファーヴェーク・4 7

(72)発明者 ヨアヒム・シュトルック

ドイツ・D - 1 3 4 6 5 ・ベルリン・ツェルンドルファー・ヴェーク・5 2 A

(72)発明者 モニカ・ユーライン

ドイツ・D - 1 0 4 0 7 ・ベルリン・フーフェラントシュトラッセ・1 5

Fターム(参考) 4B063 QA19 QQ08 QQ22 QQ26 QQ39 QQ40

专利名称(译)	鉴定GASTROKINE 1 ( GKN 1 ) 作为炎症和感染的生物标志物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008514934A</a>	公开(公告)日	2008-05-08
申请号	JP2007533934	申请日	2005-09-27
[标]申请(专利权)人(译)	布拉姆斯股份公司		
申请(专利权)人(译)	裴埃尔啊她IMS股份公司		
[标]发明人	アンドレアスベルグマン ヨアヒムシュトルック モニカユーライン		
发明人	アンドレアス・ベルグマン ヨアヒム・シュトルック モニカ・ユーライン		
IPC分类号	G01N33/53 C12Q1/533 C12Q1/48 C12Q1/26		
CPC分类号	G01N33/74		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.D C12Q1/533 C12Q1/48.Z C12Q1/26		
F-TERM分类号	4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ22 4B063/QQ26 4B063/QQ39 4B063/QQ40		
代理人(译)	渡边 隆 村山彦		
优先权	102004047968 2004-10-01 DE		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明中，炎症和感染检测的，进展的预后的诊断，以及用于进展和治疗监测，如Gastrokine1体液生物标志物;涉及使用 ( GKN1 SEQ ID NO : 1 )。

