

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公開特許公報** (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 26598

(P2003 - 26598A)

(43)公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 29/00	101 4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00	101	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/53		A 6 1 K 37/02	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 数)

(21)出願番号 特願2001 - 194617(P2001 - 194617)

(22)出願日 平成13年6月27日(2001.6.27)

(71)出願人 000173555

財団法人化学及血清療法研究所
熊本県熊本市大窪一丁目6番1号

(72)発明者 平嶋 正樹

熊本県菊池郡旭志村川辺四の西沖1314 - 1

財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究
所内

(72)発明者 佐々木 巧

熊本県菊池郡旭志村川辺四の西沖1314 - 1

財団法人化学及血清療法研究所 菊池研究
所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なリウマチ予防・治療用薬剤

(57)【要約】

【目的】 リウマチに対する新規な予防・治療用薬剤並びにリウマチ診断の判定方法を提供することを目的とする。

【構成】 セレノプロテイン P または当該蛋白質の C 末端ペプチドもしくは当該ペプチド群を主要有効成分とするリウマチに対する新規な予防・治療用薬剤、並びに生物学的試料中のセレノプロテイン P の含量を測定することからなる慢性関節リウマチ診断の判定方法。

【効果】 好適なリウマチ予防・治療用薬剤並びにリウマチ診断の判定方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 セレノシステイン含有蛋白質(以下、セレノプロテインPと称することがある)及び/または当該蛋白質のC末端側ペプチドもしくは当該ペプチドより構成されるペプチド群を主要構成成分とするリウマチ予防・治療用薬剤。

【請求項2】 前記蛋白質のC末端側ペプチドもしくは当該ペプチドより構成されるペプチド群が、セレノプロテインPのC末端側260位アミノ酸から362位アミノ酸までのアミノ酸配列に由来し、うち1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列または前記いずれかのアミノ酸配列の部分配列または前記アミノ酸配列を含有するアミノ酸配列を有する細胞障害抑制活性を示すペプチドまたは当該ペプチド群である、請求項1記載のリウマチ予防・治療用薬剤。

【請求項3】 前記蛋白質のC末端側ペプチドもしくは当該ペプチドより構成されるペプチド群が、次式、

(I): Lys Arg Cys Ile Asn Gln Leu Leu Cys Lys Leu Pro Thr Asp Ser Glu Leu Ala Pro Arg Ser Sec Cys Cys His Cys Arg His Leu

および/または

(II): Thr Gly Ser Ala Ile Thr Sec Gln Cys Lys Glu Asn Leu Pro Ser Leu Cys Ser Sec Gln Gly Leu Arg Ala Glu Glu Asn Ile

(式中Alaはアラニン、Argはアルギニン、Asnはアスパラギン、Aspはアスパラギン酸、Cysはシステイン、Glnはグルタミン、Gluはグルタミン酸、Glyはグリシン、Hisはヒスチジン、Ileはイソロイシン、Lysはリジン、Leuはロイシン、Metはメチオニン、Pheはフェニルアラニン、Proはプロリン、Serはセリン、Thrはトレオニン、Trpはトリプトファン、Tyrはチロシン、Valはバリン及びSecはセレノシステインの各残基をそれぞれ表す)で表されるアミノ酸配列もしくは当該アミノ酸配列の部分配列を有し、うち1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列または前記いずれかのアミノ酸配列の部分配列または前記アミノ酸配列を含有するアミノ酸配列を有するペプチドまたは当該ペプチド群である請求項1または請求項2記載のリウマチ予防・治療用薬剤。

【請求項4】 セレノプロテインPを本態とする慢性関節リウマチ診断用マーカー。

【請求項5】 生物学的試料中のセレノプロテインPの含量を測定することからなる慢性関節リウマチ診断の判定方法。

【請求項6】 生物学的試料中のセレノプロテインPの

含量を測定するに際し、酵素免疫測定法、放射免疫測定法、ウェスタンブロット法、凝集法、免疫比濁法及び免疫拡散法より選択される測定方法を採用する請求項5記載の判定方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本願発明は、医療用医薬品の分野に属し、詳細には新規な免疫異常性疾患の診断及び予防・治療用薬剤に関する。さらに詳細には、血漿蛋白質の一種であるセレノプロテインPを、好適には当該セレノプロテインPのC末端側ペプチドもしくは当該ペプチド群を有効成分として含有するリウマチの予防・治療用薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】慢性関節リウマチ(Rheumatoid arthritis; 以下、RAと称することがある)等の臓器非特異的自己免疫疾患及び潰瘍性大腸炎のような臓器特異的自己免疫疾患は、通常は免疫学的寛容の状態にある自己の抗原に対して応答するT細胞が、何らかの原因で自己の組織内で活性化され自己の抗原と応答するようになり、これが持続的な炎症反応となって組織に障害を与えることに起因する。この場合、抗原は自己の関節の成分であるII型コラーゲンや消化管粘膜の主成分である。

【0003】なかでも、RAは原因不明の慢性関節炎を特徴とする疾患で、男女比は1:4、好発年齢は30~50歳であってわが国の罹病率は全人口の0.3~0.5%と推定されている。発病原因は不明であるが、多因子性の遺伝的素因、とくにHLA-D4との関連、およびウイルス感染が注目されている。関節炎はすべての滑膜関節に起こり、多発性、対称性の傾向を示す。初期には滑膜の炎症のみであるが、進行すると軟骨、骨の破壊が起こり、関節は変形、脱臼し、また骨性強直により可動性を失う。特に手指、足趾は変形しやすく、中手指節間関節部での尺側変位、指のスワンネック変形、ボタン穴変形、趾では外反母趾などが特徴的である。朝起床時に関節が動きにくいとか、こわばった感じは、「朝のこわばり」といって診断上も、治療効果を見る上でも重要な症状である。関節以外では、血管炎、心(外)膜炎、皮下結節、肺線維症などを伴うものがあり、血管炎を伴う型には結節性多発動脈炎様の予後不良例があって、悪性関節リウマチといわれる。リウマチ因子が70~80%の高率に検出されるほか、赤沈値亢進、CRP陽性、軽度の貧血、血小板増加、血清補体高値などが認められる。滑膜組織所見は、非特異的慢性滑膜炎である。診断はアメリカリウマチ学会の診断基準が広く使用されている。1987年改訂基準は、朝のこわばり、多発性対称性関節炎、皮下結節、手の関節X線所見など7項目からなり4項目以上あればRAとする。

【0004】これら疾患の患者数は毎年、僅かながら増

加しているにも拘わらず、今なお有効な治療薬や予防方法は見出されていない(山村雄一、岸本忠三、ロバート・A・グッド編：薬剤による免疫不全、「免疫科学」、9巻、p.285-289、(1984))。現在、これらの疾患の治療には、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬と金剤、D-ペニシラミン、サラゾピリン、5-アミノサリチル酸、アザチオプリン、6-MP、胸腺摘出術、トラニラスト、メトトレキサート、7S-免疫グロブリン大量投与療法、成分栄養、並びにシクロスポリンA及びメトログアニゾール等の寛解導入薬や免疫抑制剤の薬物療法が対症療法的に行われている(市川陽一ら：慢性関節リウマチにおけるメトトレキサートおよびサラゾスルファピリジン長期投与例の検討、リウマチ、35巻、p.663-670、(1995)；柏崎禎夫：慢性関節リウマチに対するオーラノフィンとメトトレキサートによる併用療法の検討、リウマチ、36巻、p.528-544、(1996)；古谷武文ら：慢性関節リウマチにおける低用量メトトレキサート療法の有害事象、リウマチ、36巻、p.746-752、(1996)；渡辺言夫：若年性関節リウマチの薬物療法、リウマチ、36巻、p.670-675、(1996)；八倉隆保：免疫抑制療法・自己免疫疾患の治療 総合臨床、30巻、p.3358、(1981)；都外川新ら：慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート療法の検討-有効性のより高い投与法を求めて-、リウマチ、37巻、p.681-687(1997))。さらには、滑膜切除術、関節形成術、関節置換術などの整形外科的治療、温熱、運動、装具、補助具などによるリハビリテーション治療を病状、病期によりうまく組み合わせて行う。しかしながら、これらは根治的な療法とは言えず、むしろ長期服用による重篤な副作用の原因ともなり、より有効な予防・治療薬、治療法の開発が望まれている。

【0005】セレノプロテインPは1977年にグルタチオンペロキシダーゼ(glutathion-peroxidase)とは異なるセレン含有タンパク質として確認され、1982年にセレンがセレノシステイン(selenocysteine)の形態で取り込まれていることが明らかにされた。さらに、1991年にセレノプロテインPのcDNAのクローニングにより全長のアミノ酸配列が明らかにされ、その結果、当該蛋白質は最大10個のセレノシステインを含む可能性が示された(Hill K.E. and Burk R. F., Biomed Environ Sci., 10, p.198-208, (1997))。セレノプロテインPの機能はほとんど不明であったが、最近、invitroの系でphospholipid hydroperoxideやperoxynitriteの還元活性、神経細胞のsurvival promoting factorとしての作用が見出された。しかし、セレノプロテインPのin vivoでの作用については全く知られておらず、前出のinvitroでの作用が生体内で生理的な意味を持つかどうかは不明のままであった。ましてや、本願発明に係るリウ

マチとの関連や、その症状を改善するような作用については、全く知られていなかった。

【0006】

【課題を解決するための手段】上述の状況の下、本願発明者等は先に、血液成分由来の蛋白質であるセレノプロテインPに、そしてより好適な態様として当該セレノプロテインPのC末端側ペプチドに、従来報告されていなかった細胞死抑制活性が認められることを見出し、この知見を基に特許出願した(PCT/JP99/06322)。さらに、本願発明者は、新たなリウマチの診断薬、予防及び治療薬を供するべく鋭意研究した結果、驚くべきことに従来試みられることのなかった前記セレノプロテインP、好適にはそのC末端側ペプチドもしくは当該ペプチド群が、免疫異常性疾患患者に特異的に低下していることを見出し、さらにモデル動物での実際の生体内投与によって、症状改善剤として人間その他の動物に十分に適応できる事象を見出し、この知見に基づいて本願発明を完成するに至った。

【0007】さらに詳述すれば、慢性関節リウマチ患者の関節液のセレノプロテインP含量は変形性関節炎患者の関節液に比べて有意に低いことが示され、免疫異常性疾患の診断に役立つことが判った。また、慢性関節リウマチモデルであるマウスコラーゲン誘導関節炎(CIA)系を用いたセレノプロテインPの腹腔内投与実験において、セレノプロテインP投与群に関節炎の増悪を抑制することが判明し、免疫異常性疾患に対する症状改善作用があることが判った。本願発明はこのセレノプロテインPの新たな薬効に関するものであり、本願発明のリウマチの予防及び治療薬の本態はセレノプロテインPである。さらに詳細には、セレノプロテインPの中のセレンを含むセレノシステインに特徴があり、このアミノ酸がリウマチの症状改善作用の中心アミノ酸であると思われる。細胞死抑制活性に係る先の特許出願(PCT/JP99/06322)の記載から、当該細胞死抑制活性にも、含有されるセレノシステインが関与していることが判明している。従って、セレノシステインを含み細胞死抑制活性を持つ蛋白質及びペプチド群は、リウマチの症状改善剤の候補となりうる。

【0008】そもそも、本願発明の薬剤に係るセレンは、微量必須元素の一つであり、それが欠乏した場合には心筋症などを伴う重篤な欠乏症を惹起することが知られている。また、無血清培養の培地に垂セレン酸ナトリウムの添加が必須であることから、セレンが細胞レベルでの生存維持・増殖に必須であることが示されている。しかし、セレン化合物が毒物指定されていることから理解されるように、有効量と危険量の幅、つまり安全域の濃度幅が狭く、適量以上のセレン化合物は一般的には細胞にとって毒性を示し、逆に細胞死を誘導する。例えば、セレンの急性中毒症状として、顔面蒼白、神経症状、神経障害、皮膚炎、胃腸障害などが知られている。

また、細胞培養にセレノシステインの2量体であるセレノシスチンを添加すると、単独ではかなり強い毒性を示す。これに対して、本願発明の好適な態様であるセレノプロテインP、セレノプロテインPのC末端側断片は、その構造中に9~10個のセレノシステインを含むにも拘わらず、強い毒性は観察されなかった。このことから、本発明の薬効作用を示すセレノプロテインPの特徴として、セレノシステインを含み、なおかつ毒性が減弱していることが重要と思われる。本願発明のペプチドまたは当該ペプチド群は、毒性の低減というセレン化合物

に対する命題を克服するのみならず、予期し得ないリウマチの症状改善作用をもたらすことを可能とするものである。

【0009】ここで用いられるセレノプロテインPに特段の制約はなく、所望の症状改善活性を有するものであれば如何なる分子形態のものを包含する。すなわち、完全分子型セレノプロテインPをはじめ種々の分子形態のものが対象となり得る。この中で、好適な態様はセレノプロテインPのC末端側ペプチドもしくは当該ペプチド群であり、中でもC末端側103個(260位から362位まで: 260KRCINQLLCKLPTDSELA PRSUCCHCRHLIFEKTGSAITUQCK ENLPSLCSUQGLRAEENITESCQURLPPAAUQISQQLIPTEASASURUKN QAKKUEUPS N362)のアミノ酸配列または当該アミノ酸配列のうち1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列または、前記いずれかのアミノ酸配列の部分配列または前記アミノ酸配列を含有するアミノ酸配列を有するペプチドまたは当該ペプチド群は、好適な態様として推奨され得る。とりわけ好適なC末端側ペプチドもしくは当該C末端側ペプチドより構成されるペプチド群として、KRCINQLLCKLPTDSELAPRSUCCHCRHLIおよび/またはTGSAITUQCKENLPSLCSUQGLRAEENIで表されるアミノ酸配列、または、前記いずれかのアミノ酸配列の部分配列または前記アミノ酸配列を含有するアミノ酸配列を有するペプチドまたは当該ペプチド群が例示される。なお、本願明細書で用いる「当該ペプチド群」とはセレノプロテインPのアミノ酸配列に由来し、少なくとも1個のセレノシステインを含むペプチドで、当該アミノ酸配列のうち1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、糖鎖の有無、荷電の相違、断片化の多様性等に起因する微細構造の異なるペプチドの集合体を意味する。すなわち、本願発明のセレノプロテインP及びペプチド群とはセレノプロテインPのアミノ酸配列に由来し、細胞障害抑制活性を有するものであればその分子形態に特段の制約はなく、これらには完全分子型のセレノプロテインPをはじめこれに起因するC末端側ペプチド等が含まれる。

【0010】本願発明に使用されるセレノプロテインPまたは当該蛋白質に由来するペプチドもしくはペプチド群を製造する方法は特に限定されるものではないが、例えばヒト血液より分離する方法、または遺伝子組換え技術により製造することができる。このような本願発明のペプチドは、ペプチド合成機を用いて常法に従って調製することもできるし、また、本願発明のペプチドをリード物質として、化学合成物をデザインすることも可能である。本願発明に使用されるリウマチの予防・治療用薬剤の主要構成成分となるセレノプロテインPまたは当該蛋白質に由来するペプチドもしくはペプチド群は、一般的な酵素類よりも熱、変性剤、幅広いpH、血中のプロテアーゼに対して安定であるため、これを精製同定するに際しては、一つの態様として、血漿を出発原料とし種々のクロマトグラフィー工程、例えば、ヘパリンクロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、疎水クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー、抗体カラム等の各種アフィニティーカラムクロマトグラフィー等、適用可能な種々の担体を用いた分画方法の他、硫酸アンモニウム沈殿分画、分子量膜分画、等電点分画、電気泳動分画等、種々の分画法が利用可能である。これらの分画法を組み合わせることにより、所望のセレノプロテインPまたはペプチドもしくはペプチド群を分画することが可能である。その望ましい組み合わせの精製方法の一例を調製例に示す。

【0011】本願発明では、有効成分としての当該蛋白質またはペプチドもしくはペプチド群と公知の適当な賦形剤を組み合わせ、公知の方法で本願発明のリウマチの予防・治療用薬剤とすることができる。本願発明の予防・治療用薬剤の有効投与量は、投与対象者の年齢、症状及び重症度などにより変動し、最終的には医師の意図により変動する。薬効は投与方法には依存しないが、皮下、皮内、腹腔への投与、血管内への単回(ボラス)投与あるいは点滴投与などが最適である。また、分子量の小さなペプチド群の場合は、経口投与や経皮投与なども可能である。

【0012】さらに、本願発明の緒となった慢性関節リウマチ患者の生物学的試料中のセレノプロテインP含量と病態の相関に関する知見により、当該セレノプロテインPを診断マーカーとする慢性関節リウマチの診断・判定方法が提供される。患者の生物学的試料、好適には関節液を被検試料として、セレノプロテインPの含量を測定する。この測定には、酵素免疫測定法、放射免疫測定法、ウェスタンブロット法、凝集法、免疫比濁法及び免疫拡散法等の測定方法が採用される。慢性関節リウマチ患者の関節液中のセレノプロテインP含量は正常人の関節液中の含量に比して有意に低下しており、慢性関節リウマチの診断・判定の一つの指標となり得る。

【0013】以下に、実施例を挙げて本願発明を具体的に説明するが、本願発明はこれらの例に何ら限定されるものではない。なお、以下に示す調製例及び実施例では、特に断りのない限り、ファルマシア、バイオラド、和光純薬、宝酒造、東洋紡およびNew England Bio Labs社製の試薬を使用した。

【実施例】

【0014】実施例1

(慢性関節リウマチ患者の関節液中のセレノプロテインP含量)免疫異常性疾患の一種である慢性関節リウマチとセレノプロテインPの関係を調べるために、慢性関節リウマチ(RA)患者における血中及び関節液中のセレノプロテインP含量を測定した。慢性関節リウマチ患者の関節液を8検体、血清を8検体、変形性関節炎(OA)患者の関節液を14検体、血清を4検体、健康人の関節液を2検体、血清を5検体使用した。それぞれの検体は、以下に述べる3種のEIA系完全長のセレノプロテインP検出EIA(N-C系)、セレノプロテインPのN末検出EIA(N-N系)、及びセレノプロテインPのC末検出EIA(C-C系)で測定した。

【0015】完全長セレノプロテインPのEIA(N-C系)：固相化抗体としてBD1抗体(SeP N末認識抗体)2 μ g/ml PBS100 μ l/wellでEIAプレートに4で一晚固相化し、PBST(0.05% Tween20含PBS)で4回洗浄した。4倍希釈のブロックエース(PBS希釈)を350~400 μ l添加し、室温で1時間放置し、試料希釈液(10 \times ブロックエース/PBST(0.08% Tween)希釈)により段階希釈した試料を50 μ l/wellで添加し、37で1.5時間インキュベーションした。PBSTで5回洗浄後、二次抗体として試料希釈液により0.25 μ g/mlに調製したビオチン化A27抗体を各wellに50 μ l添加し、37で30分間インキュベーションした。この後は、ABCキット(VECTOR LAB社)を用い添付のプロトコールに従って、発色基質としてTMBZを用い、1N硫酸を添加することにより発色反応を停止させ、OD450を測定した。

【0016】セレノプロテインPのN末検出EIA(N-N系)：固相化抗体としてBD1抗体(SeP N末認識抗体、2 μ g/ml)、二次抗体としてHRP修飾AH5抗体(2 μ g/ml)を使用した。発色基質としてTMBZを用い、1N硫酸を添加し、反応を停止させ、OD450を測定した。

【0017】セレノプロテインPのC末検出EIA(C-C系)：固相化抗体としてAA3抗体(SeP C末認識抗体、1 μ g/ml)、二次抗体としてビオチン化A27抗体(0.5 μ g/ml)を使用した。ABCキットを用い、発色基質としてTMBZを用い、1N硫酸を添加し、反応を停止させ、OD450を測定した。ここで使用した抗体に関して、BD1抗体、AH5抗体、AA3

抗体は、Y.Watanabe et al., 7th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine(Venezia Oct.1-5, 2000)の要旨集に記載され、A27抗体については、本願発明者らが先に出願したPCT/JP99/06322の明細書中で述べている方法に従って調製したものである。

【0018】図1に測定結果を健康人のプール血漿に対する相対値として示す。各血清中のセレノプロテインP含量では、各検体とも差は認められなかったが、関節液中のセレノプロテインP含量については、関節炎患者の含量が健康人より低く、さらに、変形性関節炎患者より慢性関節リウマチ患者の方が有意に低い結果となった。このことより、慢性関節リウマチとセレノプロテインPが特異的に関係していることが示され、診断の指標となりうることを示された。

【0019】調製例

(セレノプロテインP断片に対する抗体結合担体(抗SeP抗体カラム)を用いたセレノプロテインP断片の精製)血漿中のヘパリンセファロース結合画分を2M硫酸アンモニウムにより沈殿させ、その沈殿画分に対して5倍以上の20mM Tris(pH8.0)により沈殿を溶解させた。この溶液に存在するセレノプロテインPを抗SeP抗体カラムに結合させ、PBSで洗浄した。その後4M尿素を含有する20mMクエン酸バッファーによりセレノプロテインPを溶出し、20mMクエン酸バッファーで平衡化した陽イオン交換体(Macroprep High S:BioRad)に結合させた。これを塩化ナトリウムによる塩濃度勾配溶出を行ない、細胞死抑制活性を示す画分を回収した。この時、全長のセレノプロテインPを得ることが可能であるが、蛋白あたりの細胞死抑制活性は明らかに弱い値を示した。本方法では、短時間の精製が可能であるため、蛋白あたりの細胞死抑制活性の強いセレノプロテインP断片を得ることができた。ここで得られた断片もまた、糖鎖の有無、分子間結合の有無、内部切断の有無などにより種々のサイズの分子種を含む混合画分であり、非還元電気泳動で10-30kDaのサイズを示すセレノプロテインP断片群であった。

【0020】実施例2

(コラーゲン誘導関節炎でのセレノプロテインPの評価)セレノプロテインPの慢性関節リウマチに対する治療効果を調べるために、コラーゲン誘導関節炎(collagen-induced arthritis; 以下、CIAと呼称する)で薬効評価した。CIAは、DBA/1マウスにウシII型コラーゲンをフロイント完全アジュバントとともに200 μ g/マウスで尾部皮内投与し、さらに3週間後にウシII型コラーゲンをフロイント不完全アジュバントとともに200 μ g/マウスでマウス腹腔内投与(ブースター)する方法で行なった。調製例で調製したセレノプロテインPを

Thr Gly Ser Ala Ile Thr Xaa Gln Cys Lys

Glu Asn Leu Pro Ser Leu

1

5

10

15

Cys Ser Xaa Gln Gly Leu Arg Ala Glu Glu

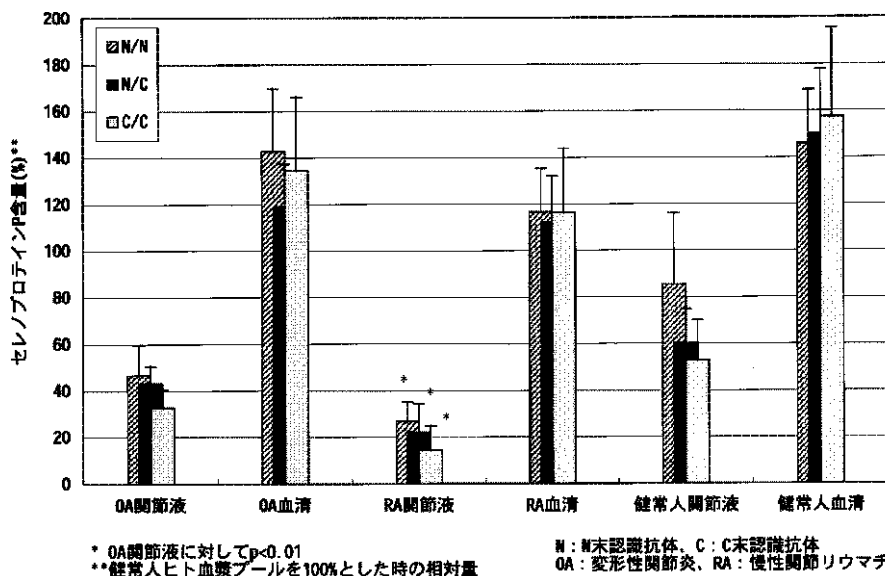
12

【図面の簡単な説明】sn Ile

【図1】 慢性関節リウマチ患者20変形性関節炎患者及5
び健常人の血清、関節液中のセレノプロテインP含量を
相対的に示したものである。

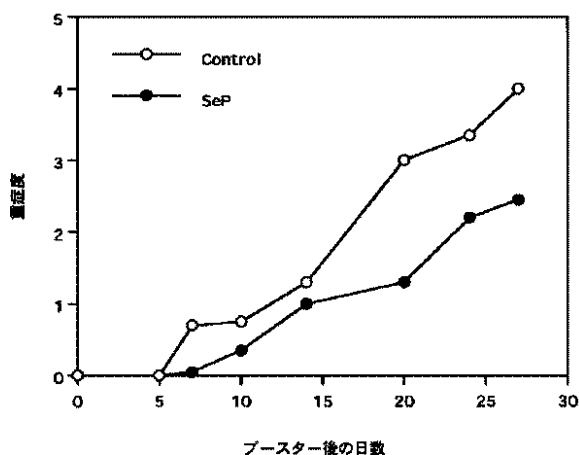
*【図2】 コラーゲン誘導関節炎に対するセレノプロテ
インP投与による治療効果を示した図である。縦軸は被
験マウスの重症度、横軸はブースターからの経過日数を
示す。

【図1】



【図2】

マウスCIAモデルでのセレノプロテインPの評価



フロントページの続き

(72)発明者 前田 浩明

熊本県菊池郡旭志村川辺四の西沖1314 - 1

財団法人化学及血清療法研究所 菊池研
究所内

(72)発明者 野崎 周英

熊本県菊池郡旭志村川辺四の西沖1314 - 1

財団法人化学及血清療法研究所 菊池研
究所内

(72)発明者 丸山 征郎

鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 6 - 45 - 10

(72)発明者 高橋 和彦

札幌市北区北37条西 8 丁目 2 番30 - 409

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA02 BA19 BA21 BA22

BA33 BA44 CA26 CA53 CA59

NA14 ZB152

专利名称(译)	用于预防和治疗风湿病的新型药物		
公开(公告)号	JP2003026598A	公开(公告)日	2003-01-29
申请号	JP2001194617	申请日	2001-06-27
申请(专利权)人(译)	财团法人化学及血清疗法研究所		
[标]发明人	平嶋正樹 佐々木巧 前田浩明 野崎周英 丸山征郎 高橋和彦		
发明人	平嶋 正樹 佐々木 巧 前田 浩明 野崎 周英 丸山 征郎 高橋 和彦		
IPC分类号	G01N33/53 A61K38/00 A61P29/00		
FI分类号	A61P29/00.101 G01N33/53.D A61K37/02 A61K38/00 A61K38/02 A61K38/16 A61K38/17		
F-TERM分类号	4C084/AA02 4C084/BA02 4C084/BA19 4C084/BA21 4C084/BA22 4C084/BA33 4C084/BA44 4C084/CA26 4C084/CA53 4C084/CA59 4C084/NA14 4C084/ZB152		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

[目的] 提供一种新型的风湿病预防/治疗药物和确定风湿病诊断的方法。[结构] 一种新型的风湿病预防/治疗剂，其包含硒蛋白P，该蛋白的C-末端肽或一组肽作为主要活性成分，并测量生物样品中硒蛋白P的含量。一种确定类风湿关节炎的诊断方法。[效果] 提供了用于预防和/或治疗风湿病的优选试剂和确定风湿病诊断的方法。

【図1】

