

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02011/040133

発行日 平成25年2月21日 (2013. 2. 21)

(43) 国際公開日 平成23年4月7日 (2011. 4. 7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07K 16/18 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/18 Z N A	4 B O 2 4
<b>C07K 16/46 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/46	4 B O 6 4
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 5
<b>A61P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	4 H O 4 5
<b>A61K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 T	

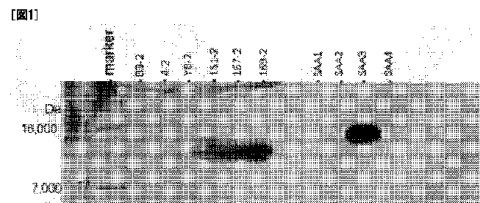
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2011-534131 (P2011-534131)	(71) 出願人 591173198 学校法人東京女子医科大学 東京都新宿区河田町8-1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2010/063813	
(22) 国際出願日 平成22年8月16日 (2010. 8. 16)	
(31) 優先権主張番号 特願2009-230361 (P2009-230361)	(74) 代理人 110000590 特許業務法人 小野国際特許事務所
(32) 優先日 平成21年10月2日 (2009. 10. 2)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 丸 義朗 東京都港区白金台3-16-8-706
	(72) 発明者 田中 建志 東京都世田谷区用賀2-29-11
	(72) 発明者 寺井 清美 埼玉県久喜市桜田1-20-12
	Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA53 CA04 DA06 EA04 GA03 4B064 AG27 CA02 CA10 CA19 CA20 CC24 DA01 DA13
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト血清アミロイドA3抗体およびその利用

(57) 【要約】

未だヒト生体内で存在が確認されていないヒトSAA3の抗体を作製してヒトSAA3の存在をヒト生体内で明らかにすると共に、ヒトSAA3と疾患との関連を明らかとし、その疾患の治療方法を提供することを目的とし、特に、ヒト血清アミロイドA3に対するヒト血清アミロイドA3抗体、前記抗体を用いたヒト血清アミロイドA3の検出・測定キット、癌治療剤、癌治療方法、診断方法等への利用を目的とする。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒト血清アミロイド A 3 に対するヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 2】**

モノクローナル抗体である請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 3】**

部分アミノ酸配列として、配列番号 1 で示されるヒト血清アミロイド A 3 のアミノ酸配列の 49 ~ 60 番目を含むペプチドと生体高分子化合物とを結合させ、当該結合物で動物を免疫し、当該動物から抗体を採取することにより得られたものである請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

10

**【請求項 4】**

生体高分子と結合させるペプチドが、配列番号 1 で示されるアミノ酸配列の 38 ~ 60 番目のアミノ酸配列である請求項 3 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 5】**

配列番号 1 で示されるヒト血清アミロイド A 3 のアミノ酸配列の 49 ~ 60 番目からなるペプチドを認識するものである請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 6】**

配列番号 1 で示されるヒト血清アミロイド A 3 のアミノ酸配列の 38 ~ 48 番目からなるペプチドを認識するものである請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 7】**

キメラ抗体である請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

20

**【請求項 8】**

ヒト化抗体である請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 9】**

完全ヒト抗体である請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 10】**

抗体断片である請求項 1 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体。

**【請求項 11】**

部分アミノ酸配列として、配列番号 1 で示されるヒト血清アミロイド A 3 のアミノ酸配列の 48 ~ 60 番目を含むペプチドと生体高分子化合物とを結合させ、当該結合物で動物を免疫し、当該動物から抗体を採取することを特徴とするヒト血清アミロイド A 3 抗体の製造方法。

30

**【請求項 12】**

生体高分子化合物と結合させるペプチドが、配列番号 1 で示されるアミノ酸配列の 38 ~ 60 番目のアミノ酸配列である請求項 11 記載のヒト血清アミロイド A 3 抗体の製造方法。

**【請求項 13】**

ヒト検体に、ヒト血清アミロイド A 3 抗体を作用させ、ヒト検体中のヒト血清アミロイド A 3 を検出・測定することを特徴とするヒト血清アミロイド A 3 の検出・測定方法。

**【請求項 14】**

ヒト検体に、ヒト血清アミロイド A 3 抗体を作用させ、ヒト検体中のヒト血清アミロイド A 3 を検出・測定することを特徴とする癌診断方法。

40

**【請求項 15】**

癌の転移を含む癌の浸潤を診断するものである請求項 14 記載の癌診断方法。

**【請求項 16】**

ヒト血清アミロイド A 3 抗体を含有することを特徴とするヒト血清アミロイド A 3 の検出・測定キット。

**【請求項 17】**

癌の診断用である請求項 16 記載のヒト血清アミロイド A 3 の検出・測定キット。

**【請求項 18】**

50

癌の転移を含む癌の浸潤診断用である請求項 16 記載のヒト血清アミロイド A 3 の検出・測定キット。

【請求項 19】

ヒト血清アミロイド A 3 抗体を有効成分として含有することを特徴とする癌治療剤。

【請求項 20】

癌の転移を含む癌の浸潤抑制用である請求項 19 記載の癌治療剤。

【請求項 21】

癌患者に、ヒト血清アミロイド A 3 抗体を投与し、生体内のヒト血清アミロイド A 3 と前記抗体とを結合させることを特徴とする癌治療方法。

【請求項 22】

癌の転移を含む癌の浸潤を抑制するものである請求項 21 記載の癌治療方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト血清アミロイド A 3 抗体およびその利用に関し、更に詳細には、ヒト血清アミロイド A 3 抗体、前記抗体の製造方法、前記抗体を利用したヒト血清アミロイド A 3 の検出・測定方法、癌治療方法、癌診断方法等に関する。

【背景技術】

【0002】

血清アミロイド A (SAA) は、続発性アミロイドーシスで組織に沈着するアミロイド A タンパクの血中の前駆体として知られている。

【0003】

この SAA は、マウス、ウサギ、ウマ等において SAA 1、SAA 2、SAA 3 および SAA 4 という 4 種類のアイソタイプが知られている。

【0004】

これら SAA のうち、SAA 1 および SAA 2 がインターロイキン (IL) - 1、IL - 6、腫瘍壊死因子 (TNF) 等の炎症性サイトカインに応答する急性相反応物質であり、SAA 4 は高比重リポタンパク (HDL) の構成タンパクである。

【0005】

一方、SAA 3 は Toll 様受容体 4 (TLR 4) に認識され、核因子 B (NF B) を介した免疫応答シグナルを活性化する結果、癌の転移が促進されることが知られており、さらに、癌細胞を皮下移植した担癌マウスに抗 SAA 3 抗体を投与すると、この一連のシグナル経路 (S100A8 - SAA 3 - TLR 4) が遮断され、癌の転移が抑制されることが確認されている。TLR 4 は自然免疫系の受容体としてリポポリサッカライド (LPS) などの毒素を認識し、感染からの防御を担っている。このことは、本来は感染防御を担う自然免疫系により形成された炎症様の環境が癌細胞の遊走を促進していることを示唆している (非特許文献 1)。このようにマウスにおいては、SAA 3 が癌の転移に関連することが示唆されている。

30

【0006】

ところで、ヒトの SAA 3 は、マウス等の SAA 3 のアミノ酸配列との相同性等から、配列番号 1 で示されるアミノ酸配列からなるものと推測されている (特許文献 1)。しかしながら、現実的にはヒト SAA 3 の存在は mRNA レベルで確認されているだけであり、実際にヒト生体内でのタンパク発現は確認されていなかった。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】特表 2006 - 516194 号公報

【非特許文献】

【0008】

50

【非特許文献1】Sachie Hiratsuka, Akira Watanabe, Yoshiko Sakurai, Sachiko Akashi-Takamura, Sachie Ishibashi, Kensuke Miyake, Masabumi Shibuya, Shizuo Akira, Hiroyuki Aburatani and Yoshiro Maru. Nature Cell Biol110 1349-1355(2008).

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、本発明の課題は、未だヒト生体内で存在が確認されていないヒトSAA3の抗体を作製してヒトSAA3の存在をヒト生体内で明らかにすると共に、ヒトSAA3と疾患との関連を明らかとし、その疾患の治療方法を提供することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは上記知見に基づき、常法に従い、大腸菌にヒトSAA3の組換えタンパクを発現させ、それを抗原として抗体を作製し、ヒト検体中からヒトSAA3を検出することにより、ヒトSAA3の存在を明らかにしようとした。しかしながら、ヒトSAA3の組換えタンパクは発現量がごく少量であり、これを抗原として免疫することはできなかった。また、本発明者らは、抗体作製の常法に従い、ヒトSAA3の特徴的なアミノ酸配列（配列番号1で示されるヒトSAA3のアミノ酸配列の49～60番目）からなるペプチドと生体高分子との結合物を抗原とした場合には数ヶ月免疫をしても抗体価がほとんど上がらず満足できる抗体は得られなかった。

20

【0011】

そこで本発明者らはヒトSAA3の特徴的なアミノ酸配列よりも少し長いヒトSAA3の部分アミノ酸配列を含むペプチドと生体高分子との結合物を抗原とすることにより免疫をした動物の抗体産生能が高くなることを見出し、ヒトSAA3に対する抗体を初めて得た。

【0012】

そしてこのヒトSAA3抗体を用い、健常者と癌患者の検体でウエスタンブロットを行ったところ、癌患者のサンプルだけにヒトSAA3抗体との反応物が検出された。また、前記反応物のゲル上の位置が上記ヒトSAA3の組換えタンパクとヒトSAA3抗体との反応物と同位置であったことから、ヒト生体内にヒトSAA3が存在することが明らかとなった。

30

【0013】

このことから、ヒトSAA3が確かにヒト生体内に存在し、それをヒトSAA3に対する抗体で検出できることおよびヒトSAA3が癌と関連することを見出し、本発明を完成させた。

【0014】

すなわち、本発明は以下の通りのものである。

- (1) ヒト血清アミロイドA3に対するヒト血清アミロイドA3抗体。
- (2) 部分アミノ酸配列として、配列番号1で示されるヒト血清アミロイドA3のアミノ酸配列の48～60番目を含むペプチドと生体高分子化合物とを結合させ、当該結合物で動物を免疫し、当該動物から抗体を採取することを特徴とするヒト血清アミロイドA3抗体の製造方法。
- (3) ヒト検体に、ヒト血清アミロイドA3抗体を作用させ、ヒト検体中のヒト血清アミロイドA3を検出・測定することを特徴とするヒト血清アミロイドA3の検出・測定方法。
- (4) ヒト検体に、ヒト血清アミロイドA3抗体を作用させ、ヒト検体中のヒト血清アミロイドA3を検出・測定することを特徴とする癌診断方法。
- (5) ヒト血清アミロイドA3抗体を含有することを特徴とするヒト血清アミロイドA3の検出・測定キット。
- (6) ヒト血清アミロイドA3抗体を有効成分として含有することを特徴とする癌治療剤

40

50

。

(7) 癌患者に、ヒト血清アミロイドA3抗体を投与し、生体内のヒト血清アミロイドA3と前記抗体とを結合させることを特徴とする癌治療方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明のヒトSAA3抗体は、これまでヒトでは発現が確認されていなかったヒトSAA3に結合するため、ヒトSAA3がヒト成体内においてどのような役割を果たしているのかを研究するのに利用することができる。

【0016】

また、マウスSAA3が癌の転移に関連していることが示唆されていることから、本発明のヒトSAA3抗体は癌の転移抑制等の治療や診断等に利用することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1はヒトSAA3モノクローナル抗体(h-SAA3-3-1抗体)を用いたウエスタンブロット法による癌患者血清中のヒトSAA3の存在を示す図面である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明のヒトSAA3抗体は、ヒトSAA3に結合することができる抗体であれば特に制限されない。また、これらの抗体の作製方法も特に制限されず、例えば、ヒトSAA3を抗原とする以外は、抗体作製の常法(G.Kohler and C.Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, Nature 256 495-497(1975).)に準じて作製することができる。

20

【0019】

本発明においては、上記したヒトSAA3抗体の中でも、ヒトSAA3に特異的に結合するモノクローナル抗体が好ましい。ここで特異的とは、ヒトSAA3に反応し、ヒトSAA1、ヒトSAA2、ヒトSAA4に反応しないこと、好ましくはヒトSAA3のみに反応することをいう。

【0020】

このようなヒトSAA3モノクローナル抗体は、例えば、部分アミノ酸配列として、配列番号1で示されるヒトSAA3のアミノ酸配列の49~60番目を含むペプチドと生体高分子化合物とを結合させ、当該結合物で動物を免疫し、当該動物から抗体を採取することにより得られる。

30

【0021】

上記配列番号1で示されるヒトSAA3のアミノ酸配列の49~60番目を含むペプチドとしては、例えば、配列番号1で示されるヒトSAA3のアミノ酸配列の19~60番目からなるペプチド、より好ましくは30~60番目のアミノ酸配列からなるペプチド、特に好ましくは38~60番目のアミノ酸配列からなるペプチドが挙げられる。このようなペプチドを用いれば、配列番号1で示されるヒト血清アミロイドA3のアミノ酸配列の49~60番目からなるペプチドや38~48番目を認識するヒトSAA3モノクローナル抗体を得ることができる。また、これらのペプチドとしては大腸菌等に発現させたものでも合成ペプチドの何れでも良いが、糖鎖等の問題から合成ペプチドが好ましい。

40

【0022】

上記ペプチドと結合される生体高分子化合物としては、例えば、牛血清アルブミン、スカシガイ由来ヘモシアニン、卵白アルブミン等が挙げられる。

【0023】

上記ペプチドと生体高分子化合物との結合は、例えば、カルボジイミド法、マレイミド法等の公知の結合方法で行うことができる。

【0024】

上記のようにして得られる上記ペプチドと生体高分子化合物との結合物は生理食塩水の溶媒に溶解後、ポリビニルピロリドンを添加して攪拌後、コンブリートフロイントアジ

50

ュバントと混合し、アジュバントとする。

【0025】

このアジュバントを常法に従って、ウサギ、マウス等の動物に皮下投与等で、1回ないし複数回、2～3週間隔で投与し、数ヶ月間免疫する。免疫後に動物の抗体価が $2^{5-10}$ 程度になったら免疫を終了する。

【0026】

上記のようにして免疫を終了した動物から、常法に従って、血液を採取して、血清を分離し、抗体画分を精製すればヒトSAA3抗体を得ることができる。

【0027】

また、常法に従い、前記結合物でマウスを免疫して得られた脾臓細胞と、ミエローマ細胞とを、ポリエチレングリコールで融合させてハイブリドーマを作製し、そのハイブリドーマをスクリーニングすることによってヒトSAA3モノクローナル抗体を得ることもできる。

【0028】

このハイブリドーマを、ヒトSAA3やその部分ペプチドからなるペプチド等を用い、常法に従って、スクリーニングすればよい。スクリーニングに用いられる部分ペプチドとしては、ヒトSAA3に特異的な配列(配列番号1で示されるヒトSAA3のアミノ酸配列の49～60番目)が挙げられる。

【0029】

上記のようにして得られる、ヒトSAA3モノクローナル抗体のうち、特に配列番号1で示されるヒトSAA3のアミノ酸配列の49～60番目からなるペプチドを認識するヒトSAA3モノクローナル抗体(以下、「h-SAA3-3-1抗体」という)を産生するハイブリドーマをh-SAA3-3-1と名付けて2009年8月28日付で、独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センター(日本国茨城県つくば市東1丁目1番地中央第6:郵便番号305-8566)に国際寄託(FERM BP-11176)した。

【0030】

斯くして得られる本発明のヒトSAA3抗体は、ヒトSAA3に結合する。そのため、ヒトの血液、血清、尿、組織等のヒト検体に、本発明のヒトSAA3抗体を作用させることにより、ヒト検体中のヒトSAA3を検出・測定することができる。また、本発明のヒトSAA3抗体として特にh-SAA3-3-1抗体を用いた場合には、ヒト検体中のヒトSAA3と特異的に結合するため、精度よい検出・測定ができる。

【0031】

ヒト検体中のヒトSAA3を検出・測定する方法としては、RIA法、ELISA法、蛍光抗体法、凝集法等の通常の免疫化学的測定法において使用されている種々の方法を用いることができる。これらの方法において本発明のヒトSAA3抗体とヒトSAA3の結合手段としては、直接吸着法、サンドイッチ法、競合法を利用できる。

【0032】

具体的に、ヒト検体中のヒトSAA3を本発明のヒトSAA3抗体で検出・測定する方法を説明する。まず、常法に従い作製したヒトSAA3のポリクローナル(ウサギ等のポリクローナル抗体、マウス以外の抗体)抗体を、プレートまたはマイクロパーティクルに固相し、次いで、ヒト検体を固相のヒトSAA3抗体に反応させる。洗浄後、2次抗体であるヒトSAA3抗体を固相のヒトSAA3と反応させる。2次抗体にはHRP、ALP、RI等を直接標識して用いるか、標識せずそのまま使用して、その後、更に、抗マウスIgG等の3次抗体をHRP、ALP、RI等で標識して測定する。測定方法はそれぞれの感度によりRI法、発色法、蛍光法、発光法、金コロイド法等を適宜選択すればよい。

【0033】

また、上記検出・測定ができるように、本発明のヒトSAA3抗体をプレートまたはマイクロパーティクル等に常法に従って、標識化、固相化等することによりヒトSAA3の検出・測定キットとすることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 4 】

具体的なヒトS A A 3の検出・測定キットとしては、抗体固相プレートまたはマイクロパーティクル、洗浄用溶液、本発明のヒトS A A 3抗体、抗マウスI g G標識抗体、発色剤、反応停止液を含有するものが挙げられる。

## 【 0 0 3 5 】

これらヒトS A A 3を検出・測定方法やキットを利用することにより、ヒト検体中のヒトS A A 3濃度を0.1 ~ 10 n g / m Lの感度で検出・測定することができる。

## 【 0 0 3 6 】

更に、ヒトS A A 3の発現が癌患者、特に脳、肝、肺等に転移した癌患者特有であったことから、上記ヒトS A A 3の検出・測定方法やキットで、ヒト検体中のヒトS A A 3を検出・測定することにより、癌や癌の転移の診断をすることができる。

10

## 【 0 0 3 7 】

具体的に癌の診断は、健常者（癌と診断されていない癌患者を含む）の血清、尿等のヒト検体中に、ヒトS A A 3が検出されることより行われる。また、癌の転移の診断も、癌患者の血清、尿等のヒト検体中に、ヒトS A A 3が検出されることにより行われる。なお、癌が肺に転移した癌患者のヒトS A A 3濃度は、癌が肺以外の部位に転移した癌患者よりもかなり高くなっていた。そのため、癌患者のヒトS A A 3濃度を上記ヒトS A A 3の検出・測定方法やキットで定期的にモニターしておき、その濃度が高くなってきたとき、癌の肺への転移の予兆があるまたは癌が肺に転移したと診断することができる。

## 【 0 0 3 8 】

また更に、マウスS A A 3抗体が癌の転移を抑制することが知られている（非特許文献1）。そのため、本発明のヒトS A A 3抗体も、癌患者に投与し、血液、血清、組織等の生体内のヒトS A A 3と前記抗体と結合させることにより、ヒトS A A 3のT L R 4に対する効果を阻害することができるため、ヒトの癌の転移を含む癌の浸潤抑制剤等の癌治療剤や癌治療方法に用いることができる。ここで癌の転移を含む癌の浸潤とは、癌自体の周辺組織への拡がり、癌の転移、癌の転移が既に見つかっている場合に次から次へと起きる癌の転移の進行をいう。なお、上記したように、癌が肺に転移した癌患者のヒトS A A 3濃度は、癌が肺以外の部位に転移した癌患者よりもかなり高くなることから、本発明のヒトS A A 3抗体は特に癌の肺への転移を抑制することができる。

20

## 【 0 0 3 9 】

上記した癌治療剤や治療方法に用いる本発明のヒトS A A 3抗体として特にh - S A A 3 - 3 - 1抗体を用いた場合には、ヒト検体中またはヒト生体内のヒトS A A 3と特異的に結合するため、効率のよい癌治療剤や治療方法を提供できる。

30

## 【 0 0 4 0 】

本発明のヒトS A A 3抗体を、ヒトの癌の転移を含む癌の浸潤抑制等の癌の治療剤に用いる場合には、上記のようにしてヒト以外の動物から得られる抗体を遺伝子工学的に改変してキメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体およびそれらの抗体断片として用いることが好ましい。

## 【 0 0 4 1 】

ここでキメラ抗体とは、上記動物の抗体の定常領域をヒトの抗体の定常領域に代えたものである。このキメラ抗体は、例えば、コー等の文献（Co MS and Queen C, Humanized antibodies for therapy, Nature 351.501(1991)）に記載の方法に基づいて作製することができる。

40

## 【 0 0 4 2 】

また、ヒト化抗体とは、上記動物の抗体のヒトS A A 3の結合領域をヒトの抗体の結合領域に代えたものである。このヒト化抗体は、例えば、ライヒマン等の文献（L. Riechmann, M. Clark, H. Waldmann, G. Winter, Reshaping human antibodies for therapy. Nature 332. 323(1998)）に記載の方法に基づいて作製することができる。

## 【 0 0 4 3 】

50

更に、完全ヒト抗体とは、ヒトが産生する抗体と同様の抗体である。この完全ヒト抗体は、例えば、グリーン等の文献 (Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE et al, Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs, Nature Genetics 7. 13(1994)) に記載の方法に基づいて作製することができる。

【0044】

また更に、抗体断片とは、上記抗体を酵素等で断片化したものであり、例えば、Fv、FabやF(ab')<sub>2</sub>等のヒトSAA3の結合領域は保持したものが挙げられる。

【0045】

なお、上記したキメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体およびそれらの抗体断片については、各種会社より受託サービスが提供されているのでこちらを利用することもできる。

10

【0046】

上記の各種抗体は、必要によりさらに精製された後、常法に従って製剤化すればよい。この癌治療剤の剤形としては、注射剤等の非経口の剤形が挙げられる。この癌治療剤は、静脈内投与等で投与することが好ましい。製剤化にあたっては、上記剤形に適した公知の医薬用の担体、添加剤等を用いることができる。

【0047】

上記癌治療剤として本発明のヒトSAA3抗体を用いる場合に、その投与量は癌患者の癌の種類、年齢、体格、性別等や、抗体の性質等により一概にはいえないが、本発明のヒトSAA3抗体、例えば、1日あたり5~100mg/ヒト、好ましくは2~10mg/ヒトである。

20

【実施例】

【0048】

以下、本発明を実施例を挙げて詳細に説明をするが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0049】

実施例 1

ヒトSAA3モノクローナル抗体の作製：

配列番号1で示されるアミノ酸配列からなるヒトSAA3の38~60番目の合成ペプチド(オペロン社より入手)(以下、このペプチドを「23-SAA3」という)にキャリアタンパクとして卵白アルブミン(OVA)をEMCS(マレイミド法)によりコンジュゲーションして、OVA合成ペプチドを得た。

30

【0050】

このOVA合成ペプチド2mgを0.3mlの生理食塩水に溶解後、50%ポリビニルピロリドン(PVP)0.6mlを加え、攪拌後、コンプリートフロイントアジュバント1.1mlを加え、オムニミキサー(OmniMixer:50,000回転)で軟膏状のアジュバントを得た(A. Arimura, H. Sato, T. Kumasaka, et al., Production of Antiserum to LH-RH-Releasing Hormone(LH-RH)Associated with Conadal Atrophy in Rabbits: Development of Radio-immunoassays for LH-RH, Endocrinology. 93 1092(1973))。

40

【0051】

上記で得られたアジュバントを、マウス(3匹)に0.2mlずつ皮下投与した。投与は1、3および5週目と行い、3回投与後にマウスの尾より少量採血し、抗体価の測定を行った。抗体価の上昇がみられたマウスを再び免疫し(ブースター)、免疫後3日で脾臓を摘出した。摘出した脾臓細胞とミエローマ細胞(P<sub>3</sub>X63Ag8・U1(P<sub>3</sub>U1))とをポリエチレングリコールで融合させた。その後、HAT培地200mlに細胞を分散し、96ウェルマイクロプレート10枚にそれぞれ100μlずつ分注した。融合後、10および15日に23-SAA3固相によるELISA法によってアッセイを行った。

【0052】

その結果、23-SAA3に明らかな陽性であったものは15個であった。そのハイブ

50

リドーマ細胞を24ウェルプレートにそれぞれ移し、2回目のアッセイを行った。最終的に強い抗体価を示す5個の細胞を選抜した。

【0053】

次に、これら5個のハイブリドーマ細胞をメチルセルロース培地下でリクローニングし、モノクローナル抗体のハイブリドーマ細胞を得た。

【0054】

上記で得た5個のハイブリドーマ細胞をRPMI1640培地FC510%加で培養してヒトSAA3モノクローナル抗体を5種産生させた。固相(マイクロプレート10ng/well)に23-SAA3、配列番号1で示されるアミノ酸配列からなるヒトSAA3の49~60番目の合成ペプチド(オペロン社より入手)(以下、このペプチドを「12-SAA3」という)、マウスSAA1の合成ペプチド(以下、このペプチドを「合成ペプチド」という)を結合させたものを用いて5種のヒトSAA3モノクローナル抗体の反応性を調べた。固相のブロッキングには、TBS-T(10%HS含有)溶液で行い、二次抗体の希釈はTBS-T(IgG+IgM)溶液で行った。また、陽性コントロールとしては、マウス血清を50倍に希釈したものを用いた。更に、測定装置としてはサーモフィッシャー社マルチスキャンJXを用いた。これらの結果を表1に示した。また、これらの抗体のサブクラスをマウスモノクローナルアイソタイピングテストキット(HyCult biotechnology)で決定した。この結果を表2に示した。

10

【0055】

【表1】

20

固相抗原 \ 抗体	23-SAA3	12-SAA3	合成ペプチド	なし
No.1	1.494	0.709	0.081	0.138
No.3	1.745	0.867	0.089	0.107
No.6	1.619	0.569	0.097	0.127
No.7	1.255	0.362	0.086	0.134
No.9	0.847	0.096	0.092	0.099
陽性コントロール	2.581	1.811	0.121	0.150

30

【0056】

【表2】

	No.1	No.3	No.6	No.7	No.9
サブクラス	IgG1	IgG1	IgG1,A	IgG2b	IgG2a

【0057】

この結果より、抗体No.1、3、6および7は、ヒトSAA3のN末端領域の12-SAA3を特異的に認識するモノクローナル抗体であることがわかった。一方、抗体No.9は12-SAA3を認識せずに23-SAA3を認識することから、配列番号1で示されるアミノ酸配列からなるヒトSAA3の38~48番目を特異的に認識するモノクローナル抗体であることがわかった。また、全ての抗体のサブクラスがIgGであることがわかった。

40

【0058】

比較例 1

ヒトSAA3モノクローナル抗体の作製:

配列番号1で示されるアミノ酸配列からなるヒトSAA3の49~60番目の合成ペプチド(オペロン社より入手)(以下、このペプチドを「12-SAA3」という)にキャリアタンパクとして卵白アルブミン(OVA)をEMCS(マレイミド法)によりコンジ

50

ュゲーションして、O V A 合成ペプチドを得た。このO V A 合成ペプチド2 m g を0.3 m l の生理食塩水に溶解後、50%ポリビニルピロリドン(P V P) 0.6 m l を加え、攪拌後、コンプリートフロイントアジュバント1.1 m l を加え、オムニミキサー(O m n i m i x e r : 5 0 , 0 0 0 回転)で軟膏状のアジュバントを得た。上記で得られたアジュバントを、マウス(3匹)に0.2 m l ずつ皮下投与した。投与は2~3週間の間隔で6~8ヶ月にわたり行ったが、わずかな抗体価の上昇がみられただけであった。また数種類のアジュバントTiterMax Gold (CytRx Corporation)等に変えてみたが効果は見られなかった。長期間にわたる免疫感作のため、細胞融合時には脾臓に繊維化がみられ、良好な細胞が少なく陽性のハイブリドーマを得ることができなかった。

【0059】

10

#### 比較例 2

大腸菌を用いたヒト血清アミロイドA3の発現：

ヒト血清アミロイドA3の遺伝子配列(アクセッションナンバー：AY209188)をクローニングしてベクターp G E X 4 T - 1 に組み込み、大腸菌で発現させた。この大腸菌をL B 培地で培養した。この大腸菌からヒトS A A 3 を精製したところ、1 m g というごく少量のタンパクしか得られなかった。比較例1に述べた手順でアジュバントを作り2回投与したが、抗体はできず、効率の悪さから実験を中止した。

【0060】

#### 実施例 2

ヒト血清中のヒトS A A 3 の検出：

20

実施例1で得られた抗体No.9のヒトS A A 3 モノクローナル抗体(h - S A A 3 - 3 - 1 抗体)と、以下のサンプルを用いて常法に従ってウエスタンブロットを行った。ウエスタンブロットによる検出はE C L P L U S の発光法で行った。その結果を図1に示した。

【0061】

<サンプル>

健常者の血清：B 3 - 2、4 - 2、Y 8 - 2

癌患者の血清：151 - 2 \* 1、167 - 2 \* 2、169 - 2 \* 3

\* 1 血清採取時には癌が脳へ転移していた胃癌患者

\* 2 血清採取時には癌が肝臓へ転移していた大腸癌患者

30

\* 3 血清採取時には癌が肺へ転移していた胃癌患者

発現タンパク(陽性コントロール)：S A A 1、S A A 2、S A A 3 \* 4、S A A 4

\* 4 比較例2で得られたもの

【0062】

ウエスタンブロットの結果より、癌患者の3サンプルにヒトS A A 3 の存在が確認された。また、癌が肺へ転移していた胃癌患者のサンプル(169 - 2)のヒトS A A 3 濃度はかなり高かった。このことから、ヒトS A A 3 は、肺転移が見られる癌患者においては高濃度に発現することがみられ、また(脳や肝)に転移した例ではヒトS A A 3 の発現が低濃度であったことから、肺転移にはヒトS A A 3 濃度が関係することがわかった。

40

【0063】

#### 実施例 3

ヒトS A A 3 検出・測定キット：

マイクロプレートのウェルに実施例1で得られた抗体No.1、3、6または7のモノクローナル抗体を固相し、ブロッキング・洗浄した。また、実施例1で得られたh - S A A 3 - 3 - 1 抗体をF a b 処理後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(H R P)で標識した。前記マイクロプレートおよびH R P 標識抗体と、H R P の発色基質である3,3',5,5'-テトラメチルベンチジン(T M B)とを組み合わせるとヒトS A A 3 検出・測定キットを作製した。

【0064】

上記で作製したヒトS A A 3 検出・測定キットのマイクロプレートのウェルに、リコン

50

ピナント S A A 3 または血清 ( ヒト検体 ) を加え、室温で 1 時間反応させる。ウェルを洗浄後、 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$  の H R P 標識 h - S A A 3 - 3 - 1 抗体を加え、室温で 1 時間反応させる。ウェルを洗浄後、T M B を加え、室温で 3 0 分間酵素反応を行い、反応停止後、A b s 4 5 0 を測定する。

【産業上の利用可能性】

【0065】

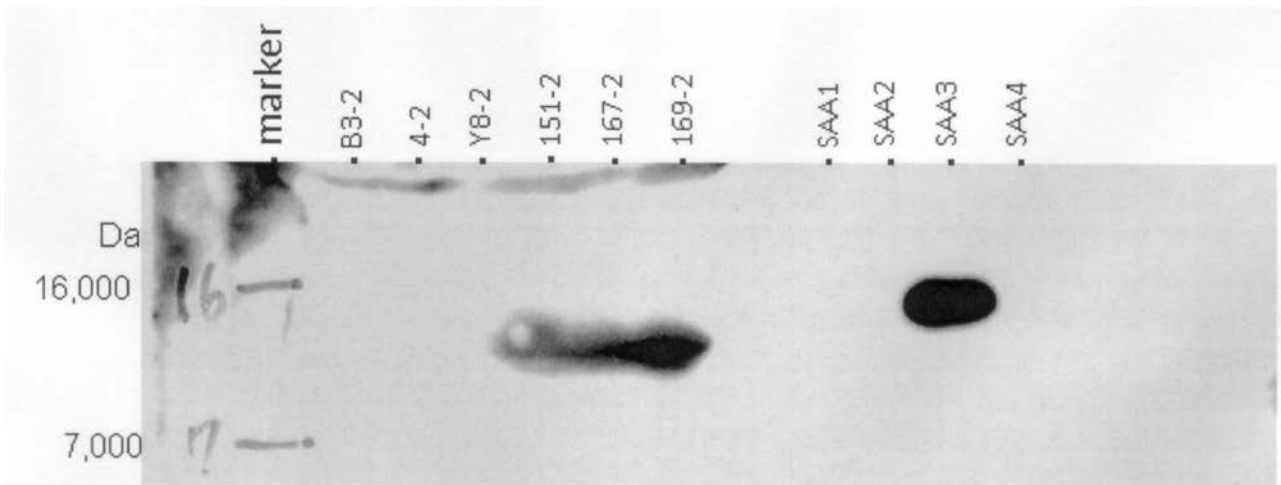
本発明のヒト S A A 3 抗体は、ヒト S A A 3 に結合するため、ヒト S A A 3 がヒト生体内においてどのような役割を果たしているのかを研究するのに利用することができる。

【0066】

また、マウス S A A 3 が癌に関連していることが示唆されていることから、本発明のヒト S A A 3 抗体は癌の治療や診断等に利用することができる。

10

【図 1】



【配列表】

[2011040133000001.app](#)

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2010/063813
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07K16/18(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, C07K16/46(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n, C12P21/08(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K16/18, A61K39/395, A61P35/00, A61P35/04, C07K16/46, G01N33/53, C12N15/09, C12P21/08 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII), PubMed, UniProt/GeneSeq		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	JP 2006-516194 A (Board of Regents of the University of Nebraska), 29 June 2006 (29.06.2006), paragraphs [0096] to [0098], [0162]; fig. 3 (Family: none)	1-13,16/ 17-20
Y	HIRATSUKA, S., et al., The s100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase, Nat. Cell Biol., 2008, Vol. 10, No.11, pp.1349-1355	17-20
A	JP 2008-239511 A (The Japan Racing Association), 09 October 2008 (09.10.2008), paragraphs [0024] to [0030] (Family: none)	1-13,16-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 August, 2010 (26.08.10)		Date of mailing of the international search report 07 September, 2010 (07.09.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer  Telephone No.
Facsimile No.		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063813

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-178921 A (Cosmo Research Institute), 12 July 1996 (12.07.1996), paragraphs [0016] to [0018], [0021] (Family: none)	1-13,16-20
A	Junji SATO, Toshiyuki YAMADA, "Monoclonal Kotai no Hannosei o Riyo shita SAA (Kessho Amyloid A) no Kozo/Kino Kaiseki", The Japanese Journal of Clinical Pathology, 2007, vol.36, page 132	1-13,16-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/063813

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 14-15, 21-22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions set forth in claims 14 to 15 pertain to diagnostic methods to be practiced on the human body and claims 21 to 22 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2010/063813									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07K16/18(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, C07K16/46(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n, C12P21/08(2006.01)n											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07K16/18, A61K39/395, A61P35/00, A61P35/04, C07K16/46, G01N33/53, C12N15/09, C12P21/08											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2010年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2010年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2010年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2010年	日本国実用新案登録公報	1996-2010年	日本国登録実用新案公報	1994-2010年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2010年										
日本国実用新案登録公報	1996-2010年										
日本国登録実用新案公報	1994-2010年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII), PubMed, UniProt/GeneSeq											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
X/Y	JP 2006-516194 A (ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニ バーシティ オブ ネブラスカ) 2006.06.29, 段落【0096】 - 【0098】 , 【0162】、図3 (ファミリーなし)	1-13, 16 /17-20									
Y	HIRATSUKA, S., et al., The s100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase, Nat. Cell Biol., 2008, Vol. 10, No. 11, pp.1349-1355	17-20									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 26.08.2010		国際調査報告の発送日 07.09.2010									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 高山 敏充 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B 4153								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2010/063813
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-239511 A (日本中央競馬会) 2008.10.09, 段落【0024】 - 【0030】 (ファミリーなし)	1-13, 16-20
A	JP 8-178921 A (株式会社コスモ総合研究所) 1996.07.12, 段落【0016】 - 【0018】、【0021】 (ファミリーなし)	1-13, 16-20
A	佐藤純司、山田俊幸, モノクロナル抗体の反応性を利用した SAA (血清アミロイド A) の構 造・機能解析, 臨床病理, 2007, Vol. 36, pp. 132	1-13, 16-20

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2010/063813

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 14-15, 21-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 14-15 に係る発明は、人体の診断方法であり、請求項 21-22 に係る発明は、治療による人体の処置方法である。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<b>G 0 1 N 33/53</b>	<b>(2006.01)</b>	G 0 1 N	33/53	D
<b>G 0 1 N 33/574</b>	<b>(2006.01)</b>	G 0 1 N	33/574	A
C 1 2 P 21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N 15/09	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	A

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

Fターム(参考) 4C085 AA14 AA16 BB01 DD22 EE01  
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA20 EA50 FA74

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	人血清淀粉样蛋白A3抗体及其用途		
公开(公告)号	<a href="#">JPWO2011040133A1</a>	公开(公告)日	2013-02-21
申请号	JP2011534131	申请日	2010-08-16
[标]申请(专利权)人(译)	学校法人东京女子医科大学		
申请(专利权)人(译)	学校法人东京女子医科大学		
[标]发明人	丸義朗 田中建志 寺井清美		
发明人	丸 義朗 田中 建志 寺井 清美		
IPC分类号	C07K16/18 C07K16/46 A61P35/00 A61P35/04 A61K39/395 G01N33/53 G01N33/574 C12P21/08 C12N15/09		
CPC分类号	G01N33/57484 C07K16/18 G01N2333/4709		
FI分类号	C07K16/18.ZNA C07K16/46 A61P35/00 A61P35/04 A61K39/395.T G01N33/53.D G01N33/574.A C12P21/08 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA53 4B024/CA04 4B024/DA06 4B024/EA04 4B024/GA03 4B064/AG27 4B064/CA02 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB01 4C085/DD22 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	2009230361 2009-10-02 JP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

通过产生尚未在人体中证实的人SAA3抗体来澄清人SAA3在人体中的存在，阐明人SAA3与疾病之间的关系并治疗该疾病。为了特别提供抗人血清淀粉样蛋白A3的人血清淀粉样蛋白A3抗体，使用该抗体的人血清淀粉样蛋白A3检测和测定试剂盒，癌症治疗剂，癌症治疗方法，诊断方法等。瞄准。

