

(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2019-528455

(P2019-528455A)

(43) 公表日 令和1年10月10日(2019.10.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 B O 6 5
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 O 1 A	4 H O 4 5
CO 7 K 14/47 (2006.01)	CO 7 K 14/47	
CO 7 K 16/18 (2006.01)	CO 7 K 16/18	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-512674 (P2019-512674)
 (86) (22) 出願日 平成29年8月30日 (2017. 8. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年4月26日 (2019. 4. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/099714
 (87) 国際公開番号 WO2018/041147
 (87) 国際公開日 平成30年3月8日 (2018. 3. 8)
 (31) 優先権主張番号 201610798291.2
 (32) 優先日 平成28年8月31日 (2016. 8. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(71) 出願人 519070138
 魯 鳳民
 Fengmin LU
 中華人民共和国100191北京市海淀区
 学院路38号北京大学医学部
 Peking University H
 ealth Science Cente
 r, 38 Xueyuan Road,
 Beijing 100191, Ch
 ina

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な肝硬変または肝線維症のマーカー

(57) 【要約】

本発明は、肝硬変および肝線維症の診断および処置の分野に関する。特に、本発明は、肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73 (GP73) およびゴルジタンパク質73 (GP73) レベルを検出する物質の使用に関する。本発明は、ゴルジタンパク質73 (GP73) が、肝硬変の新規なマーカーとして用いられ得て、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝硬変に対して特に診断的価値を有するが、原発性肝細胞癌に対して診断的価値を有しないことを明らかにした。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質の使用。

【請求項 2】

ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質が、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体を含む、請求項2に記載の使用。

【請求項 3】

ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質が、ゴルジタンパク質73レベルを検出するための試薬および必要な装置をさらに含む、請求項3に記載の使用。

10

【請求項 4】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73を製造する生体試料としての、ゴルジタンパク質73をコードする遺伝子を含む組換えベクター、発現カセット、トランスジェニック細胞株または組換え株の使用。

【請求項 5】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73抗体を製造する生体試料としての、ゴルジタンパク質73抗体をコードする遺伝子を含む組換えベクター、発現カセット、トランスジェニック細胞株、組換え株、またはゴルジタンパク質73抗体の免疫原もしくは抗原の使用。

20

【請求項 6】

疾患が、肝硬変または肝線維症であり、好ましくは、肝硬変または肝線維症が、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝硬変または肝線維症である、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

製品によるスクリーニングまたは診断における対象体が、肝硬変、肝線維症の患者または健常人である、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

製品が、血清、血漿または間質液、好ましくはヒト血清、ヒト血漿またはヒト間質液において試験される、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 9】

製品が、キットである、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 10】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のためのキットであって、該キットが、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質を含む、キット。

【請求項 11】

ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質が、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体を含む、請求項10に記載のキット。

【請求項 12】

疾患が、肝硬変または肝線維症であり、好ましくは、肝硬変または肝線維症が、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝硬変または肝線維症である、請求項10または11に記載のキット。

40

【請求項 13】

キットによる検出方法が、酵素結合免疫吸着法、化学発光法、電気化学発光法、酵素化学発光法、時間分解蛍光法またはアップコンバージョン発光法を含む、請求項10または11に記載のキット。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

(関連出願の相互参照)

50

本願は、2016年8月31日出願の中国特許仮出願第201610798291.2号に基づく優先権の利益を主張し、該出願の内容全体は、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、生物医学の分野に属し、ゴルジタンパク質73 (GP73) の濃度を検出するための物質の新規な使用、および肝硬変または肝線維症疾患のスクリーニングおよび診断のための製品の製造におけるゴルジタンパク質73 (GP73) の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

Kladneyらが2000年に成人巨細胞性肝炎の研究においてゴルジ73 (GP73) を発見してから16年がたった (Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. *Gene*. 2000. 249(1-2): 53-65)。GP73は、ゴルジリントタンパク質2 (Golp2) およびゴルジ膜タンパク質1 (Golm1) と呼ばれ、402個のアミノ酸からなり、相対分子量73 kDaを有する、膜貫通糖タンパク質である。それは、通常トランスゴルジ複合体に位置する。GP73タンパク質をコードする遺伝子は、第9染色体に位置し、全長は、3090ヌクレオチドであり、コード領域は、199-1404 ntに位置する。GP73は、様々な発現レベルで様々な組織において発現する。それは、小腸、結腸および胃において強く発現し、肝臓、腎臓、脾臓、肺、子宮および精巣において弱く発現し、心臓では最も低い発現レベルである。正常なヒトの肝組織において、GP73は、胆管上皮細胞において主に発現するが、正常な肝細胞においてはほとんど発現しない。Kladneyらは、その後の研究で、ウイルス (HBVおよびHCV) 感染および非ウイルス (アルコール性肝疾患および自己免疫性肝炎) 肝疾患 (慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、アルコール性肝硬変および自己免疫性肝炎により引き起こされる肝硬変) の患者の組織におけるGP73の発現レベルは、有意に増加し、正常な肝組織より70倍高いが、肝疾患群間で有意差がないことを見出した。Kladneyらによる更なる研究は、GP73発現が正常な肝組織において低いことを示した。GP73発現レベルは、様々な因子 (ウイルス相関性、アルコール中毒または自己免疫) により引き起こされる肝疾患において顕著に増加したが、一方、胆管上皮細胞におけるGP73の発現は、顕著に変化せず、しかしながら、損傷肝細胞におけるGP73の発現は、発症前肝細胞における発現より顕著に高く、これは、GP73の高発現が、肝細胞におけるGP73発現の上方制御の結果であり、これが、肝疾患分野におけるGP73の使用の病理学的基礎であることを示している (Kladney RD, Cui X, Bulla GA, Brunt EM, Fimmel CJ. *Hepatology*. 2002. 35(6): 1431-40)。Iftikharらは、GP73の発現が、急性肝炎 (ウイルス性および自己免疫性) および進行性肝硬変 (アルコール性肝疾患および慢性C型肝炎) において増加することを見出した。自己免疫性肝炎の免疫抑制処置後、GP73の発現は、正常レベルにまで低下し、これは、疾患におけるGP73の初期の高発現が逆転し得ることを示している。Iftikharは、GP73の発現には2つの調節機構が存在し得ると考えている: 1つは、急性肝細胞傷害中に引き起こされ、もう1つは、慢性肝疾患の進行中に引き起こされる (Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. *Am J Gastroenterol*. 2004. 99(6): 1087-95)。Blockらは、2005年に肝細胞癌の臨床分野におけるGP73の使用において重要な一歩を踏み出した。ウッドチャックの血清におけるGP73の発現間の関係を研究したとき、彼らは、肝細胞癌を患うウッドチャックが、HCCの診断のないウッドチャックと比較して劇的に高い濃度のGP73を有することを見出した。彼らはヒト肝細胞癌におけるGP73の発現を研究したとき、同じ結果に達し、肝細胞癌の診断におけるGP73の感度および特異度は、69%および75%であり、これは、肝細胞癌の患者の血清におけるGP73レベルは、顕著に増加し、GP73は、早期肝細胞癌の診断においてAFPより良好であり得ることを示唆している (Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005. 102(3): 779-84)。したがって、Cassandraは、GP73が、肝細胞癌、特に早期肝細胞癌の診断のためのより良好な血清マーカーであり得ることを示唆した。

【0004】

Marrero (Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. *J Hepatol*. 2005. 43(6): 10

10

20

30

40

50

07-12) およびHu (Hu JS, Wu DW, Liang S, Miao XY. *Med Oncol.* 2010. 27(2): 339-45) からは、以前にヒト肝細胞癌におけるGP73を研究している。GP73は、肝炎および肝硬変の患者より肝細胞癌において顕著に高いレベルを有し、それは、肝細胞癌の診断においてAFPより良好であると彼らは考えていた。Yilei Maoら (Mao Y, Yang H, Xu H, et al. *Gut.* 2010. 59(12): 1687-93) は、GP73に対する詳細な臨床試験を行い、その4217例の大規模臨床試験は以下を示した：相対単位8.5のGP73を肝細胞癌診断の臨界値と設定する場合、診断の感度および特異度は、それぞれ74.6%および97.4%であり、これはAFP検出より高かった。GP73とAFPの組合せ診断は、より良好な結果を示した。一方、GP73レベルが、肝臓の良性疾患（例えば肝炎、肝硬変）および肝臓外の他の悪性腫瘍において異なる程度で上昇したが、肝細胞癌で特に顕著であることを試験は示した。Maoらの研究結果は、肝細胞癌診断の分野におけるGP73の使用を大いに促進した。AFPに対するGP73の利点は、それが一部AFP陰性肝細胞癌患者の検出を改善することである。

10

【0005】

肝細胞癌の予後の予測におけるGP73の役割もまた、検討する価値がある。Sunら (Sun Y, Yang H, Mao Y, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011. 26(7): 1207-12) の結果は、血清GP73濃度は、患者の年齢、性別、腫瘍数、肝機能、腫瘍サイズまたは門脈浸潤に関連しないが、腫瘍組織におけるGP73濃度は、腫瘍直径、門脈浸潤および腫瘍分化度に密接に関連していることを示しており、これは、組織におけるGP73濃度が、腫瘍の悪性度に関連することを示唆するが、GP73と患者生存との関係を明らかにしていない。

20

【0006】

癌処置の有効性の評価におけるGP73の役割もまた、我々の注意を必要とする。Hannら (Hann HW, Wang M, Hafner J, et al. *Cancer Biomark.* 2010. 7(6): 269-73) は、最初の処置後にGP73濃度が減少する患者は、6年近く無腫瘍生存を達成し得るが、一方、最初の処置後にGP73濃度が上昇する患者は、5年以内に再発する可能性が高くなると考えている。Maoらはまた、GP73の血清発現レベルと肝細胞癌手術後の腫瘍再発との関係を調べた。術後GP73濃度は、漸進的に低下し、術後14日目にピークに達し、GP73濃度は、疾患が再発したときに再び顕著に増加することを結果は示した。上記研究は、GP73が、肝細胞癌の患者における術後フォローアップおよび疾患再発のモニタリングにおいて役割を果たし得ることを示唆する。

30

【0007】

現在、蓄積した文献は、GP73を、肝細胞癌の診断のための血清マーカーとして用い得て、GP73とAFPの組合せ検出が、診断の感度および特異度を向上させ得ることを示している。先の研究は、GP73が、術後の肝細胞癌のモニタリングにおいて役割を果たし得ることを示している。しかしながら、実際には、肝細胞癌におけるGP73の役割には異なる見解がある。Morota (Morota K, Nakagawa M, Sekiya R, et al. *Clin Chem Lab Med.* 2011. 49(4): 711-8) およびGu (Morota K, Nakagawa M, Sekiya R, et al. *Clin Chem Lab Med.* 2011. 49(4): 711-8) からは、GP73を、肝疾患のための診断マーカーとして用い得て、肝硬変および肝細胞癌患者におけるその濃度は、肝炎患者および健常な対象体より顕著に高いが、単独で肝細胞癌のための診断マーカーとして推奨されないと考えている。Yamamotoら (Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. *J Gastroenterol.* 2010. 45(12): 1272-8) は、GP73濃度は、手術前後で顕著に変化しないため、術後検出のための臨床指標として推奨されないことを示した。一方、以前に公表された結果は、多くは後向き臨床試験からのものである。したがって、GP73が実際に肝細胞癌に対して診断的価値があるかまたはないかを裏付ける、大規模前向き多施設連携から得られたより高いレベルの証拠が依然として必要とされている。また、GP73の発現は、いくつかの肝疾患、例えば急性肝炎（ウイルス性および自己免疫性）および進行性肝硬変（アルコール性肝疾患および慢性C型肝炎）において増加するが、2群間に統計学的有意差はない。GP73を発症前肝細胞癌状態に対する診断マーカーとして用い得るかは、明らかにされていない。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0008】

本発明の目的は、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質の新規な使用を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質の新規な使用を提供する。

【0010】

本発明において、ゴルジタンパク質73 (GP73) は、健常人ならびに肝線維症および肝硬変の患者から肝線維症および肝硬変 (非B型肝炎ウイルス感染) をスクリーニングするか、鑑別するかまたは診断するためのマーカーとして用いられ得て、種々の程度の肝線維症または肝硬変 (主に非B型肝炎ウイルス感染) をスクリーニングおよび診断するためのスクリーニング試料におけるGP73タンパク質濃度の検出によって、結果は正確であり、操作が容易である。一方、先行技術の理解によれば、マーカーは、疾患の診断、処置および予後に一般的に用いられ; 異なる疾患度群におけるGP73の変化および良好な鑑別はまた、当業者が、本発明の実験結果に基づいて肝疾患 (例えば、非B型肝炎ウイルス感染肝疾患) のアジュバント処置または予後判断のためのマーカーとしてGP73を用いることができることを完全に示している。

10

【0011】

上記使用において、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質は、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体を含む。

20

【0012】

ゴルジタンパク質73は、ヒトゴルジタンパク質73であり、ゴルジタンパク質73に対する抗体は、ヒトゴルジタンパク質73に対する抗体である。

【0013】

ヒトゴルジタンパク質73抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体または遺伝子操作ヒトゴルジタンパク質73抗体である。

【0014】

上記使用のいずれか1つにおいて、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質は、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体に加えて、ゴルジタンパク質73レベルを検出するための試薬および必要な装置をさらに含む。

30

【0015】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73を製造する生体試料としての、ゴルジタンパク質73をコードする遺伝子を含む組換えベクター、発現カセット、トランスジェニック細胞株または組換え株の使用もまた、本発明の保護の範囲内にある。

【0016】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73抗体を製造する生体試料としての、ゴルジタンパク質73抗体をコードする遺伝子を含む組換えベクター、発現カセット、トランスジェニック細胞株、組換え株、またはゴルジタンパク質73抗体の免疫原もしくは抗原の使用もまた、本発明の保護の範囲内にある。

40

【0017】

上記使用のいずれか1つにおいて、疾患は、肝硬変または肝線維症であり、好ましくは、肝硬変または肝線維症は、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝硬変または肝線維症である。

【0018】

上記使用のいずれか1つにおいて、製品によるスクリーニングまたは診断における対象体は、肝硬変、肝線維症の患者または健常人である。

【0019】

50

上記使用のいずれか1つにおいて、製品は、血清、血漿または間質液、好ましくはヒト血清、ヒト血漿またはヒト間質液において試験される。

【0020】

上記使用のいずれかにおいて、製品は、キットである。

【0021】

本発明はまた、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質を含む、肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のためのキットを提供する。

【0022】

上記キットにおいて、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質は、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体を含む。

10

【0023】

上記キットのいずれかにおいて、疾患は、肝硬変または肝線維症であり、好ましくは、肝硬変または肝線維症は、非B型肝炎ウイルス感染の肝硬変または肝線維症である。

【0024】

上記キットのいずれかにおいて、キットによる検出方法は、酵素結合免疫吸着法、化学発光法、電気化学発光法、酵素化学発光法、時間分解蛍光法またはアップコンバージョン発光法を含む。

【発明の効果】

【0025】

本発明の有益な効果は、GP73が、肝細胞癌に対して比較的低い診断的価値を有し、肝細胞癌の患者を肝炎および肝硬変の患者と区別することができず、その鑑別能力がAFPほど良好でないことである。対照的に、肝硬変の診断におけるGP73の感度は、血清AFPより高く、肝炎または肝硬変の患者を区別する能力は、より強い。

20

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、肝細胞癌に対するGP73の診断的価値のROC曲線を示す。(A)GP73濃度を、非肝硬変慢性肝疾患群、肝硬変群、肝細胞癌(HCC)群、非肝硬変HCC群および肝硬変から変化したHCC群において測定した。(B)HCCを非肝硬変慢性肝疾患と区別する感度。(C)HCCを肝硬変と区別する感度。(D)~(E)種々の程度の疾患における肝臓の免疫組織化学的画像。

30

【図2】図2は、肝硬変に対するGP73の診断的価値のROC曲線を示す。(A)肝硬変の募集患者におけるGP73の診断的価値。(B)慢性C型肝炎(CHC)における異なるマーカーのROC曲線。(C)慢性アルコール性肝疾患(ALD)における異なるマーカーのROC曲線。(D)他のすべての集団における肝硬変(自己免疫性肝疾患、非アルコール性脂肪肝疾患および原発性胆汁性肝硬変など)に対するGP73の診断的価値。

【図3】図3は、肝線維症に対する血清GP73の診断的価値の比較を示す。(A)試料中のGP73濃度を種々の程度の肝線維症(F=0、1、2、3および4)において測定した。(B)~(D)種々の程度の肝線維症についてのROC曲線。(E)種々の程度の線維症における肝臓の免疫組織化学的画像。

【発明を実施するための形態】

40

【0027】

以下に本発明を具体的な実施態様および実験データによりさらに説明する。以下の用語は、明確にする目的で用いられるが、本開示の範囲を定義または限定することを意図するものではない。

【0028】

本明細書で用いられる用語「感度」は、「真の陽性率」とも呼ばれ、実際に病気であり、検査基準に従って病気と正しく判断される患者の割合を指す。感度は、高いほど良好である。理想的な感度は、100%である。

【0029】

本明細書で用いられる用語「特異度」は、「真の陰性率」とも呼ばれ、実際に病気でない

50

く、検査基準に従って病気でないと正しく判断される患者の割合を指す。特異度は、高いほど良好である。理想的な感度は、100%である。

【0030】

Youden指数は、正しい診断指数とも呼ばれる。その値は、0~1の範囲であり、1に近いほど、診断精度が良好である。本発明の方法において、診断基準は、正しい診断指標の最大に設定される。

【0031】

受信者（相対的）動作特性（ROC）は、感度と特異度間のバランスを反映する。ROC曲線下面積は、重要な検査精度指標である。各検査のROC線下面積（AUCROC）を比較のために計算する。面積が大きいほど、検査の診断的価値が高い。

10

【0032】

他に明記されない限り、以下の実施例における実験方法は、従来法である。

【0033】

他に明記されない限り、以下の実施例で用いられる材料、試薬などは、商業的に購入できる。

【実施例】

【0034】

実施例1 原発性肝細胞癌における血清GP73、AFP、AFP-L3およびAFP-L3の診断的価値の比較

【0035】

20

1)対象体および試料のベースラインデータ

血液試料を805例の肝炎患者；2015例の肝硬変患者；1102例の肝臓癌患者、合計3922例の患者より得た。患者の具体的な情報については表1参照。

【0036】

試料はすべて臨床的に確定された患者の血清であった。3つの臨床試料は、人民解放軍第302病院により提供された。患者は、2013年12月から2014年12月まで人民解放軍第302病院で処置された。

【0037】

2)統計

SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) 統計ソフトウェアを統計分析に用いた。連続変数の記述的方法を、その分布特性によって選択する。正規分布に近似する定量データを

30

【数1】

$$\bar{x} \pm S$$

により表す。傾斜分布を有する定量データの分散特性を平均(M)および四分位範囲により記載する。2検定を定性データセット間の比較のために用い、マン・ホイットニーのU検定を2つの独立した試料間の比較のために用い、クラスカル・ウォリス検定を複数セットの試料間の比較のために用いた。受信者動作特性曲線(ROC曲線)を確立し、原発性肝細胞癌の診断のための種々の指標の値を曲線下面積に従い比較し、試験基準として $\alpha = 0.05$ を取った。

40

【0038】

3)結果

血清試料中におけるGP73レベルを検出するために、市販のELISAキット(Beijing Rejingo Biotechnology Co. Ltd.)をキットの説明書の具体的な実験手順に従って用いた。結果は、表1に示すように、慢性肝炎、肝硬変および肝細胞癌におけるGP73レベルは、それぞれ 45.20 ± 0.78 ng/mL、 150.32 ± 1.78 ng/mLおよび 121.32 ± 2.47 ng/mLであり、一方、慢性肝炎、肝硬変および肝細胞癌における α -フェトプロテインAFP3レベルは、それぞれ 3.12 ± 0.23 ng/mL、 33.51 ± 4.64 ng/mLおよび 567.36 ± 40.71 ng/mLであったことを示した。

【表1】

表1 対象体の試験結果

変量	肝炎 (n=805)	肝硬変 (n=2015)	肝細胞癌 (n=1102)	P
	平均±SEM	平均±SEM	平均±SEM	
年齢	44.68±0.39	50.58±0.25	52.09±0.31	0.000
BMI(kg/m ²)	24.12±0.12	24.14±0.09	24.00±0.10	0.785
GP73(ng/mL)	45.20±0.78	150.32±1.78	121.32±2.47	0.000
AFP3(ng/mL)	3.12±0.23	33.51±4.64	567.36±40.71	0.000
ALT(U/L)	46.47±3.14	93.64±5.31	72.23±4.68	0.000
AST(U/L)	35.27±1.61	87.47±3.61	79.36±4.25	0.000
PLT(10 ⁹ /L)	187.71±2.20	104.14±1.47	144.85±2.75	0.000
APRI	0.56±0.04	2.71±0.14	2.05±0.16	0.000
FIB-4	1.57±0.07	6.92±0.21	4.61±0.17	0.000

注：ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、グルタミン酸オキサロ酢酸アミノトランスフェラーゼ；PLT、血小板；APRI、スコアリング法、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板（PLT）の比指数；FIB-4、肝疾患の評価指数。

【0039】

4) 原発性肝細胞癌における血清GP73、AFP、AFP-L3およびAFP-L3の診断的価値の比較

ゴールドスタンダードとして病理学的診断を用いて、血清GP73、AFP、AFP-L3およびAFP-L3の感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、偽陽性率およびYouden指数を計算するためにROC曲線を用い、良好な診断的価値を計算した。結果は、図1および表2に示すように、血清ゴルジタンパク質73（GP73）、 α -フェトプロテイン（AFP）および異質 α -フェトプロテイン（AFP-L3）のROC曲線下面積は、それぞれ0.527（95%CI、0.503～0.552）、0.826（95%CI、0.808～0.843 P<0.001）および0.824（95%CI、0.806～0.841 P<0.001）であったことを示した。

【表2】

表2 肝細胞癌におけるGP73、AFPおよびAFP-L3（%）の診断的価値

変量（%）	感度	特異度	Youden 指数	曲線下 面積	95%CI
AFP	68.56%	82.45%	0.510	0.826	0.808-0.843
AFP-L3	67.60%	82.65%	0.503	0.824	0.806-0.841
AFP-L3	54.58%	88.02%	0.462	0.677	0.653-0.701
GP73	85.25%	21.89%	0.071	0.527	0.503-0.552

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

実施例2 肝炎、肝硬変および肝細胞癌の患者における血清GP73、AFPおよびAFP-L3(%)の分布特性

対象体および統計方法は、実施例1と同一であった。実験において、肝炎、肝硬変および肝細胞癌の患者におけるAFP、AFP-L3(%)およびGP73の変化を四分位範囲により記載した。結果は、肝炎、肝硬変および肝細胞癌におけるGP73変化の傾向は明らかであったが、肝細胞癌の患者を肝炎および肝硬変の患者と区別できなかったことを示した。表3に示すように、AFPおよびAFP-L3(%)は、肝臓癌の患者のみで顕著な変化を示したが、肝細胞癌の患者を肝炎および肝硬変の患者と区別できなかった。

【表3】

表3 肝炎、肝硬変および肝細胞癌の患者におけるGP73、AFPおよびAFP-L3(%)の四分位範囲

変量	疾患	四分位範囲						
		5	10	25	50	75	90	95
GP73	肝炎	15.291	20.568	33.500	57.480	90.573	159.230	219.535
	肝硬変	26.950	39.260	72.220	121.600	179.200	246.400	277.900
	肝細胞癌	29.432	38.750	61.960	103.800	168.350	240.080	291.640
AFP	肝炎	0.896	1.049	1.490	2.260	3.600	10.697	52.828
	肝硬変	0.822	1.030	1.600	2.660	5.820	20.170	72.520
	肝細胞癌	1.740	2.268	5.145	40.850	885.850	1300.000	2245.300
AFP-L3	肝炎	0.045	0.053	0.075	0.114	0.181	0.690	5.419
	肝硬変	0.041	0.052	0.081	0.135	0.299	1.665	7.130
	肝細胞癌	0.087	0.111	0.256	3.800	152.600	1018.300	1100.000

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

実施例3 肝硬変における血清GP73、LSM、FIB4およびAPRIの診断的価値の比較

対象体および統計方法は、実施例1と同一であった。このパートの結果は、肝硬変の診断におけるGP73の感度および特異度は、それぞれ83.97%および93.54%であり、曲線下面積は、0.927(95%CI、0.917~0.937)であったことを示した(図2)。GP73の診断的価値は、表4に示すように、肝硬度測定(LSM)、FIB-4指数および血小板(PLT)比指数APRIより良好であり、これは、GP73が肝硬変の患者を区別するより強い能力を有することを示している。

【表4】

表4 肝硬変におけるGP73、LSM、APRIおよびFIB4の診断的価値

変量	カットオフ値	感度(%)	特異度(%)	陽性適中率(%)	陰性適中率(%)	Youden指数	曲線下面積	95%CI	P
GP73 ng/ml	75.16	83.97	93.54	97.02	69.99	0.775	0.927	0.917-0.937	<0.0001
LSM kPa	11.8	74.19	86.75	90.63	66.06	0.609	0.885	0.866-0.901	<0.0001
FIB-4	2.0	83.17	82.75	92.35	66.27	0.659	0.900	0.888-0.910	<0.0001
APRI	0.64	78.92	81.95	91.63	60.84	0.609	0.871	0.858-0.883	<0.0001

【 0 0 4 2 】

実施例4 肝線維症における血清GP73の診断的価値の比較

血清GP73は、顕著な肝線維症(F=2)と重度肝線維症(F=3)と早期肝硬変(F=4)の

間で十分に区別できた。血清GP73レベル（平均±SE）は、肝線維症の程度に伴い増加した；F0（n = 21、5.74%）：35.18 ± 2.95；F1（n = 97、26.50%）：42.73 ± 2.57；F2（n = 67、18.31%）：50.59 ± 3.48；F3（n = 66、18.03%）：79.93 ± 5.67；F4（n = 115、31.42%）：169.26 ± 7.31（P < 0.001）。F 2、F 3およびF = 4の診断における血清GP73の感度、特異度およびAUROCは、図3に示すように、F 2：64.92%、90.68%、0.828（95%CI：0.785 ~ 0.865）；F 3：80.66%、86.49%、0.895（95%CI：0.859 ~ 0.924）；F = 4：82.61%、91.24%、0.933（95%CI：0.902 ~ 0.956）であった。

【0043】

上記結果は、GP73を、健常人ならびに肝線維症および肝硬変の患者から肝線維症および肝硬変（非B型肝炎ウイルス感染）をスクリーニングおよび鑑別するための潜在的なマーカーとして用いることができ、スクリーニング標的の試料中におけるGP73タンパク質濃度を検出することにより種々の程度の肝線維症または肝硬変（非B型肝炎ウイルス感染）をスクリーニングおよび診断する方法が、正確であり、操作が容易であることを示す。

【0044】

以上、本発明の実施例を説明したが、本発明はこれらに限定されるものではなく、当業者は、改変および変更が本発明の目的の範囲内でなされ得ることを理解できる。改変および変更の方法は、本発明の保護の範囲内にあるべきである。

10

【図1】

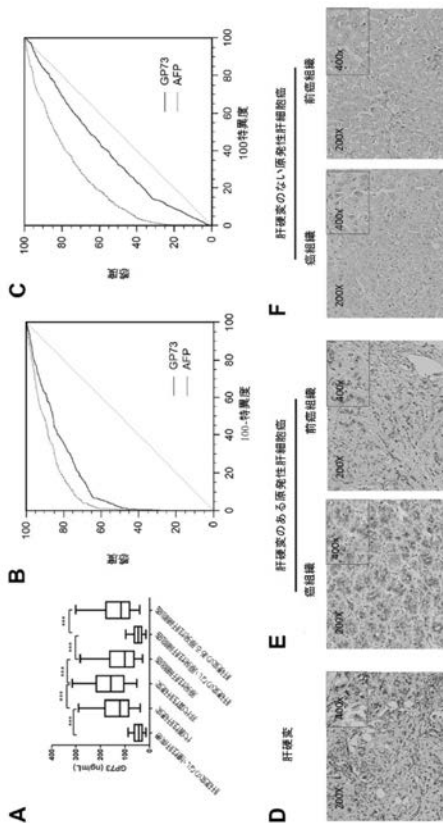


図1

【図2】

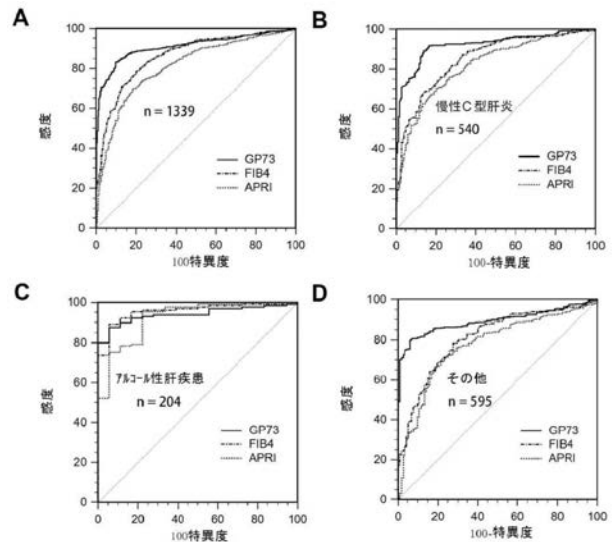


図2

【図3】

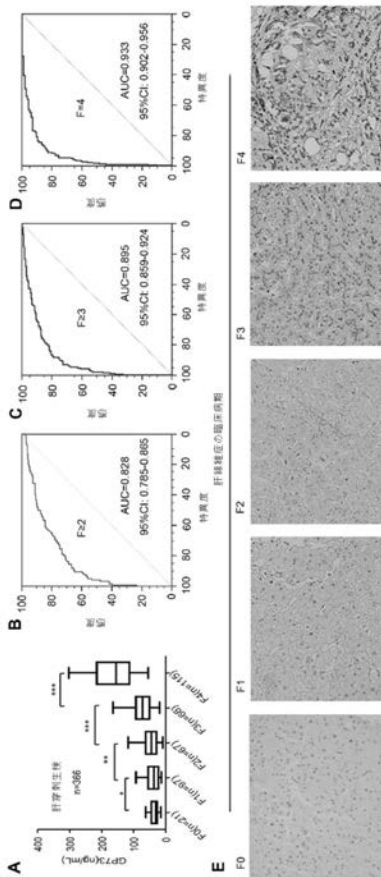


図3

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月27日(2018.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質の使用であって、肝疾患が、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝疾患より選択され、肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助が、肝炎と硬変の間の区別、および顕著な肝線維症(F2)と重度肝線維症(F3)と早期硬変(F=4)の間の区別からなる群より選択される、使用。

【請求項2】

ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質が、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体を含む、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質が、ゴルジタンパク質73レベルを検出するための試薬および必要な装置をさらに含む、請求項2に記載の使用。

【請求項4】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73を製造する生体試料としての、ゴルジタンパク質73をコードする遺伝子を含む組換えベクター、発現カセット、トランスジェニック細胞株または組換え株の使用であって、肝疾患が、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝疾患より選択され、

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助が、肝炎と硬変の間の区別、および顕著な肝線維症（F 2）と重度肝線維症（F 3）と早期硬変（F=4）の間の区別からなる群より選択される、使用。

【請求項5】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のための製品を製造するための、ゴルジタンパク質73抗体を製造する生体試料としての、ゴルジタンパク質73抗体をコードする遺伝子を含む組換えベクター、発現カセット、トランスジェニック細胞株、組換え株、またはゴルジタンパク質73抗体の免疫原もしくは抗原の使用であって、肝疾患が、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝疾患より選択され、肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助が、肝炎と硬変の間の区別、および顕著な肝線維症（F 2）と重度肝線維症（F 3）と早期硬変（F=4）の間の区別からなる群より選択される、使用。

【請求項6】

製品によるスクリーニングまたは診断における対象体が、硬変、肝線維症の患者または健常人である、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項7】

製品が、血清、血漿または間質液、好ましくはヒト血清、ヒト血漿またはヒト間質液において試験される、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項8】

製品が、キットである、請求項1~5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助のためのキットであって、該キットが、ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質を含み、肝疾患が、非B型肝炎ウイルス感染により生じる肝疾患より選択され、肝疾患のスクリーニング、診断補助または予後の判定補助が、肝炎と硬変の間の区別、および顕著な肝線維症（F 2）と重度肝線維症（F 3）と早期硬変（F=4）の間の区別からなる群より選択される、キット。

【請求項10】

ゴルジタンパク質73レベルを検出する物質が、ゴルジタンパク質73および/またはゴルジタンパク質73抗体を含む、請求項9に記載のキット。

【請求項11】

キットによる検出方法が、酵素結合免疫吸着法、化学発光法、電気化学発光法、酵素化学発光法、時間分解蛍光法またはアップコンバージョン発光法を含む、請求項9または10に記載のキット。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2017/099714
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
G01N 33/68 (2006.01) i		
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)		
G01N 33		
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)		
DWPI; VEN; CNABS; CNKI; PubMed; ISI web of knowledge; 申请人/发明人, 高尔基体蛋白 73, II 型高尔基体膜蛋白, 高尔基体膜蛋白 I, 肝硬化, 肝纤维化, 肝, GP73, golgi protein 73, Golgi phosphoprotein 2, Golph2, Golgi membraneprotein 1, Golml, cirrhosis, fibrosis, liver		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105189549 A (ABBOTT LABORATORIES) 23 December 2015 (23.12.2015), description, paragraphs [0026], [0029], [0101], [0111], [0182], [0241], [0269], [0272], [0297], [0310] and [0329]-[0340]	1-13
PX	CN 106405104 A (LU, Fengmin et al.) 15 February 2017 (15.02.2017), claims 1-13	1-13
PX	鲁凤民. 肝细胞癌的血清学诊断-挑战与希望同在. 临床肝胆病杂志. 31 July 2017 (31.07.2017), 33(7), pages 1262 to 1265. (LU, Fengmin. Serological diagnosis of hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities. Journal of Clinical Hepatology.)	1-13
X	CN 101328214 A (GUANGZHOU INSTITUTE OF BIOMEDICINE AND HEALTH, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 24 December 2008 (24.12.2008), claims 1-7	1-13
X	CN 101735319 A (BEIJING HOTGEN BIOTECH CO., LTD.) 16 June 2010 (16.06.2010), claims 1-10	1-13
<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 "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	Date of mailing of the international search report	
31 October 2017	23 November 2017	
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer PAN, Hao Telephone No. (86-10) 52871050	

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2017/099714

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103604918 A (GUANGZHOU INSTITUTE OF BIOMEDICINE AND HEALTH, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 26 February 2014 (26.02.2014), claims 1-10	1-13
X	US 20140134606 A1 (MOREHOUSE SCHOOL OF MEDICINE) 15 May 2014 (15.05.2014), claims 1-20	1-13
X	WO 2005026687 A2 (THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY et al.) 24 March 2005 (24.03.2005), claims 1-22	1-13
X	QIAO, Y. et al. Serum gp73 is also a biomarker for diagnosing cirrhosis in population with chronic HBV infection. <i>Clinical Biochemistry</i> . 25 August 2014 (25.08.2014), vol. 47, pp. 216-222	1-13
X	谈绮文等. 血清高尔基体蛋白 73 在肝硬化诊断及分级中的价值. <i>诊断学理论与实践</i> . 31 December 2013 (31.12.2013), 12(5), pp. 516-521. (TAN, Qiwen et al. Value of Golgi protein 73(GP73) for diagnosis and grading of liver cirrhosis. <i>Journal of Diagnostics Concepts & Practice</i> .)	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/099714

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105189549 A	23 December 2015	EP 3124499 A1	01 February 2017
		US 2014271651 A1	18 September 2014
		WO2014144355 A3	29 January 2015
		US 9469686 B2	18 October 2016
		WO 2014144355 A2	18 September 2014
		EP 2970450 A2	20 January 2016
		JP 2016516045 A	02 June 2016
		US 2017096477 A1	06 April 2017
CN 106405104 A	15 February 2017	None	
CN 101328214 A	24 December 2008	None	
CN 101735319 A	16 June 2010	CN 101735319 B	26 October 2011
CN 103604918 A	26 February 2014	None	
US 20140134606 A1	15 May 2014	US 2017168052 A1	15 June 2017
		US 2017010264 A1	12 January 2017
		US 9487837 B2	08 November 2016
WO 2005026687 A2	24 March 2005	EP 1664718 A2	07 June 2006
		WO 2005026687 A3	22 June 2006
		US 2005112711 A1	26 May 2005
		EP 1664718 A4	19 September 2007
		JP 2007506945 A	22 March 2007
		DE 602004024549 D1	21 January 2010
		JP 4574619 B2	04 November 2010
		EP 1664718 B1	09 December 2009
		ES 2337791 T3	29 April 2010
		AT 451477 T	15 December 2009

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2017/099714
A. 主题的分类 G01N 33/68(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) G01N33 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI; VEN; CNABS; CNKI; PubMed; ISI web of knowledge; 申请人/发明人, 高尔基体蛋白73, II型高尔基体膜蛋白, 高尔基体膜蛋白I, 肝硬化, 肝纤维化, 肝, GP73, golgi protein 73, Golgi phosphoprotein 2, Golph2, Golgi membraneprotein 1, Golm1, cirrhosis, fibrosis, liver		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 105189549 A (雅培制药有限公司) 2015年 12月 23日 (2015 - 12 - 23) 说明书第[0026], [0029], [0101], [0111], [0182], [0241], [0269], [0272], [0297], [0310], [0329]-[0340]段	1-13
PX	CN 106405104 A (鲁凤民等) 2017年 2月 15日 (2017 - 02 - 15) 权利要求1-13	1-13
PX	鲁凤民. "肝细胞瘤的血清学诊断——挑战与希望同在." 临床肝胆病杂志., 第33卷, 第7期, 2017年 7月 31日 (2017 - 07 - 31), 第1262-1265页	1-13
X	CN 101328214 A (中国科学院广州生物医药与健康研究院) 2008年 12月 24日 (2008 - 12 - 24) 权利要求1-7	1-13
X	CN 101735319 A (北京热景生物技术有限公司) 2010年 6月 16日 (2010 - 06 - 16) 权利要求1-10	1-13
X	CN 103604918 A (中国科学院广州生物医药与健康研究院等) 2014年 2月 26日 (2014 - 02 - 26) 权利要求1-10	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		
<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2017年 10月 31日		国际检索报告邮寄日期 2017年 11月 23日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451		受权官员 潘浩 电话号码 (86-10) 52871050

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/099714

c. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 20140134606 A1 (MOREHOUSE SCHOOL OF MEDICINE) 2014年 5月 15日 (2014 - 05 - 15) 权利要求1-20	1-13
X	WO 2005026687 A2 (THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY等) 2005年 3月 24日 (2005 - 03 - 24) 权利要求1-22	1-13
X	QIAO, Y.等. "Serum gp73 is also a biomarker for diagnosing cirrhosis in population with chronic HBV infection." Clinical Biochemistry., 第47卷, 2014年 8月 25日 (2014 - 08 - 25), 第216-222页	1-13
X	谈绮文等. "血清高尔基体蛋白73在肝硬化诊断及分级中的价值." 诊断学理论与实践., 第12卷, 第5期, 2013年 12月 31日 (2013 - 12 - 31), 第516-521页	1-13

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/099714

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	105189549	A	2015年 12月 23日	EP 3124499 A1	2017年 2月 1日
				US 2014271651 A1	2014年 9月 18日
				WO 2014144355 A3	2015年 1月 29日
				US 9469686 B2	2016年 10月 18日
				WO 2014144355 A2	2014年 9月 18日
				EP 2970450 A2	2016年 1月 20日
				JP 2016516045 A	2016年 6月 2日
				US 2017096477 A1	2017年 4月 6日
CN	106405104	A	2017年 2月 15日	无	
CN	101328214	A	2008年 12月 24日	无	
CN	101735319	A	2010年 6月 16日	CN 101735319 B	2011年 10月 26日
CN	103604918	A	2014年 2月 26日	无	
US	20140134606	A1	2014年 5月 15日	US 2017168052 A1	2017年 6月 15日
				US 2017010264 A1	2017年 1月 12日
				US 9487837 B2	2016年 11月 8日
WO	2005026687	A2	2005年 3月 24日	EP 1664718 A2	2006年 6月 7日
				WO 2005026687 A3	2006年 6月 22日
				US 2005112711 A1	2005年 5月 26日
				EP 1664718 A4	2007年 9月 19日
				JP 2007506945 A	2007年 3月 22日
				DE 602004024549 D1	2010年 1月 21日
				JP 4574619 B2	2010年 11月 4日
				EP 1664718 B1	2009年 12月 9日
				ES 2337791 T3	2010年 4月 29日
				AT 451477 T	2009年 12月 15日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (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)
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	

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

(71) 出願人 519070149

姚 明解

Mingjie YAO

中華人民共和国100191北京市海淀区学院路38号北京大学医学部

Peking University Health Science Center, 38

Xueyuan Road, Beijing 100191, China

(74) 代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100157956

弁理士 稲井 史生

(74) 代理人 100170520

弁理士 笹倉 真奈美

(72) 発明者 魯 鳳民

中華人民共和国100191北京市海淀区学院路38号北京大学医学部

(72) 発明者 姚 明解

中華人民共和国100191北京市海淀区学院路38号北京大学医学部

(72) 発明者 趙 景民

中華人民共和国100039北京市丰台区西四環中路100号解放军第三〇二医院

Fターム(参考) 4B065 AA90X AA90Y AB01 BA02 CA23 CA24 CA25 CA44 CA46

4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA50 FA74

专利名称(译)	新型肝硬化或肝纤维化标记物		
公开(公告)号	JP2019528455A	公开(公告)日	2019-10-10
申请号	JP2019512674	申请日	2017-08-30
[标]申请(专利权)人(译)	姚明解		
发明人	魯鳳民 姚明解 趙景民		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 C07K14/47 C07K16/18 C12N15/13 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/085 G01N33/576 G01N33/5767 G01N33/57438		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/543.501.A C07K14/47 C07K16/18 C12N15/13 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10		
F-TERM分类号	4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA23 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	阿依鸭毛 富田健二		
优先权	201610798291.2 2016-08-31 CN		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及肝硬化和肝纤维化的诊断和治疗领域。特别地，本发明涉及高尔基体蛋白73 (GP73) 和检测高尔基体蛋白73 (GP73) 水平的物质在制备用于肝病筛查，诊断辅助或预后辅助的产品中的用途。本发明表明高尔基体蛋白73 (GP73) 可用作肝硬化的新型标志物，并且对于非乙型肝炎病毒感染引起的肝硬化，但对于原发性肝细胞癌具有诊断价值。并且没有诊断价值。

(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2019-528455 (P2019-528455A) 令和1年10月10日 (2019. 10. 10)
(5) Int. Cl.	F I	ターマコード (参考)
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53 D	4B065
GO1N 33/543 (2006.01)	GO1N 33/543 501A	4H045
CO7K 14/47 (2006.01)	CO7K 14/47	
CO7K 16/18 (2006.01)	CO7K 16/18	
C12N 15/13 (2006.01)	C12N 15/13	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く		
(2) 出願番号 特願2019-512674 (P2019-512674)	(7) 出願人 519070138	
(8) (2) 出願日 平成29年8月30日 (2017. 8. 30)	魯鳳民	
(8) 翻訳文提出日 平成31年4月26日 (2019. 4. 26)	Fengmin LU	
(8) 国際出願番号 PCT/CN2017/099714	中華人民共和國100191北京市海澱区	
(8) 国際公開番号 W02018/041147	学院路38号北京大学医学部	
(8) 国際公開日 平成30年3月8日 (2018. 3. 8)	Peking University H	
(3) 優先権主張番号 201610798291.2	ealth Science Cente	
(3) 優先日 平成28年8月31日 (2016. 8. 31)	r, 38 Xueyuan Road,	
(3) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)	Beijing 100191, Ch	
	ina	
最終頁に続く		
(5) 【発明の名称】 新規な肝硬変または肝線維症のマーカー		