

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-38858

(P2010-38858A)

(43) 公開日 平成22年2月18日(2010.2.18)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

F I

G O 1 N 33/53

W

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2008-205265 (P2008-205265)	(71) 出願人	000141875
(22) 出願日	平成20年8月8日(2008.8.8)		株式会社いかがく
			京都府京都市伏見区羽束師古川町328番地
		(74) 代理人	100085316
			弁理士 福島 三雄
		(74) 代理人	100110685
			弁理士 小山 方宜
		(74) 代理人	100124947
			弁理士 向江 正幸
		(74) 代理人	100140969
			弁理士 高崎 真行
		(72) 発明者	真柴 新一
			京都府京都市伏見区羽束師古川町328番地
			株式会社いかがく内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 動脈硬化に起因する疾患の発症を予知するために用いるキット

(57) 【要約】

【課題】 安定冠動脈疾患患者のうち、冠動脈インターベンションを施行していない患者を対象とした場合でも、不安定プラークの形成並びに急性心筋梗塞，不安定狭心症，虚血性突然死などの急性冠症候群、脳梗塞及び腹部大動脈瘤の発症など動脈硬化に起因する疾患の発症を予知するための方法及びそれに用いるキットを提供すること。

【解決手段】 本発明に係るキットは、冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者から採取した血液中のapoA1-LDLを測定対象として、該apoA1-LDLを検出するための抗体を構成成分として有する。そして、該キットにより測定されたapoA1-LDLの測定値を予め定めた基準値と比較することにより、動脈硬化に起因する疾患の発症を予知する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者について、動脈硬化に起因する疾患の発症を予知するために用いるキットであって、

前記患者から採取した血液中のapoA1-LDLを、免疫学的測定法を利用して検出するための抗体を少なくとも備えてなることを特徴とするキット。

【請求項 2】

動脈硬化に起因する疾患が、不安定プラークの形成、急性冠症候群、脳梗塞、および腹部大動脈瘤のうち少なくとも1種である、請求項 1 記載のキット。

【請求項 3】

apoA1-LDLを検出するための抗体が一次抗体と二次抗体を備えてなり、該一次抗体と二次抗体が抗apoA1抗体と抗apoB100抗体との組み合わせからなる、請求項 1 または 2 記載のキット。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、不安定プラークの形成並びに急性冠症候群、脳梗塞及び腹部大動脈瘤の発症など動脈硬化に起因する疾患の発症を予知するための方法およびこれに用いるキットに関する。

【背景技術】**【0002】**

急性冠症候群（ACS）は、冠動脈プラーク（特に不安定プラーク）の破綻に伴う血栓形成により生じる疾患群であり、不安定狭心症、急性心筋梗塞、虚血性突然死を包括する。また、冠動脈プラークの破綻によりできた血栓が循環血中を移動し、脳梗塞を引き起こすこともよく知られている。

急性冠症候群に対する治療としては、1970年代から静脈内投与による血栓溶解療法が行われるようになり、1980年代にはカテーテルを用いた血栓溶解薬の冠動脈内への直接投与が行われるようになった。1990年代には経皮的冠動脈形成術（PTCA）が主流となり、さらに1990年代終わり頃からは冠動脈へのステント留置術が主流となった。しかし、治療の予後を悪化させる原因として再狭窄が問題となり、この問題を解決するために再狭窄抑制効果が期待される薬剤を塗布した薬剤溶出性ステント（DES）が開発された。現在ではDESの開発によりステント治療後の再狭窄率は、透析患者や糖尿病のコントロール不良などの背景がない限り5～10%程度と低い割合になっている。

【0003】

このACSに対するバイオマーカーとして、心筋壊死マーカー（トロポニンT、心臓型脂肪酸結合蛋白など）、心筋ストレスマーカー（B-type natriuretic peptide（BNP）など）、プラーク不安定化マーカー（LOX-1など）、心筋虚血マーカー（心臓型脂肪酸結合蛋白など）、炎症マーカー（hsCRP、IL-6など）がすでに公知であり急性冠症候群の病態の分析や早期リスク層別化に利用されている（非特許文献1を参照）。ここで、早期リスク層別化とは、ACSが発症した後の予後予知のことであり、ACSの発症そのものを予知するものではない。また、上記のような心筋由来の物質に着目したもの以外では、本発明者らが発見した apoA1-LDLがある。このapoA1-LDLはHDLの構成リポ蛋白であるapoA1とapoB100を有するリポ蛋白もしくはapoB100を有するリポ蛋白が変性されたりリポ蛋白との複合体であり、冠動脈疾患で健常対象者よりも血中において高値を示し、冠動脈疾患の鑑別に有用であることが分かっている（特許文献1を参照）。

【0004】

また、ステント植え込み治療後の再狭窄を予知するマーカーとしてMDA-LDLの測定が有用であることが公知となっているが（特許文献2を参照）、患者背景として糖尿病をもつ群での有用性の検証に留まっている。さらに前記のような薬剤溶出性ステントの登場とその発展により、ステント治療後の予後改善を妨げる要因としては再狭窄よりもむしろ急性冠

10

20

30

40

50

症候群の発症をはじめとする新たな病変の発症が大きく、臨床的には安定冠動脈疾患患者でのACSに代表される新たな病変の発症予知マーカーが切望されている。

【 0 0 0 5 】

この安定冠動脈疾患でのACS等の新たな病変の発症予知マーカーとしてSAA-LDL蛋白複合体がある。SAA-LDL蛋白複合体はACSの発症そのものを予知するマーカーであり、安定状態にある冠動脈疾患患者を対象としたprospective cohort studyによる一年間の経過追跡の結果、この間にACSを発症した群ではSAA-LDL蛋白複合体が有意に高値であったことからACSの発症予知マーカーとして有用であるとされている(特許文献3を参照)。

【 0 0 0 6 】

しかし、SAA-LDLは急性相反応蛋白であるSAAを構成成分とするので、細菌感染やウイルス感染などの感染症においてもSAA-LDLの上昇が認められ、ACSの発症予知マーカーとして用いるためには感染症の存在を否定しなければならず、さらに、感染症が存在する患者においてはそもそもACSの発症予知マーカーとして用いることが出来ないという問題点を抱えていた。また、ACSの発症予知マーカーの有用性としても一年以上の長期にわたる追跡は行われておらず、さらに長期の予知を行うことが出来るかについては結論が得られていなかった。

【 0 0 0 7 】

本発明者らはSAA-LDLについてさらに検討を進めたところ、安定冠動脈疾患患者のうち、冠動脈インターベンションを施行していない患者を対象とした場合、SAA-LDLはACSの発症予知マーカーとして有用性を示さないことが判明した。

【 0 0 0 8 】

【非特許文献1】清野精彦、外4名、「バイオマーカー マルチ・バイオマーカーアプローチの構築」、日本臨床,日本臨床社,2006年4月1日,第64巻,第4号,p.691-699

【特許文献1】特開2002-55106号公報

【特許文献2】特開2007-322187号公報

【特許文献3】特開2004-69621号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

本発明の目的は、安定冠動脈疾患患者のうち、冠動脈インターベンションを施行していない患者を対象とした場合でも、不安定プラークの形成並びに急性心筋梗塞,不安定狭心症,虚血性突然死などの急性冠症候群、脳梗塞及び腹部大動脈瘤の発症など動脈硬化に起因する疾患の発症を予知するための方法及びそれに用いるキットを提供することにある。とくに細菌感染、ウイルス感染等の感染症が存在する上記患者においても用いることが可能で、さらに一年以上の長期のACS発症リスクを予知するための方法及びそれに用いるキットを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者を被験者とした場合、SAA-LDLはACSの発症予知マーカーとして有用ではないが、apoA1-LDLはACSの発症予知マーカーとして有用であることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

〔1〕 冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者について、動脈硬化に起因する疾患の発症を予知するために用いるキットであって、

前記患者から採取した血液中のapoA1-LDLを、免疫学的測定法を利用して検出するための抗体を少なくとも備えてなることを特徴とするキット、

〔2〕 動脈硬化に起因する疾患が、不安定プラークの形成、急性冠症候群、脳梗塞、および腹部大動脈瘤のうち少なくとも1種である、前記〔1〕記載のキット、

〔 3 〕 apoA1-LDLを検出するための抗体が一次抗体と二次抗体を備えてなり、該一次抗体と二次抗体が抗apoA1抗体と抗apoB100抗体との組み合わせからなる、前記〔 1 〕または〔 2 〕記載のキット。

【発明の効果】

【 0 0 1 2 】

本発明によれば、冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者について、感染症の影響を受けることなく、動脈硬化に起因する疾患の発症の可能性の高い患者に対してより積極的な治療を行い、予後の改善を図ることが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 3 】

本発明は、冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者について、動脈硬化に起因する疾患の発症を予知する方法であり、前記患者を被験者とし、該被験者から採取した血液中のapoA1-LDLを測定する工程と、当該apoA1-LDLの測定値を予め定めた基準値と比較する工程、を含むことを特徴とする。

【 0 0 1 4 】

本発明において被験者は、冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者である。冠動脈インターベンションとは、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、冠動脈ステント及びロータブレード（DCA）をいう。

【 0 0 1 5 】

apoA1-LDLの測定は特許文献 1 に記載の方法で行うことが可能であり、一例として一次抗体に抗apoA1抗体を備え、二次抗体として抗apoB100抗体を備えた免疫測定系(EIA測定系など)により測定が可能である。この測定系はapoA1-LDLを検出できるものであればどのようなものでもよく、一次抗体に抗apoB100抗体、二次抗体に抗apoA1抗体を備えた測定系でも可能である。なお、本発明においてapoA1-LDLは、その検出に抗apoB100抗体を用いるため、表記上apoA1-LDLと表しているものの、実際にはapoB100を含むリポ蛋白すべてとapoA1との複合体を含む概念である。

【 0 0 1 6 】

apoA1-LDLの測定に用いる血液としては血清あるいは血漿が適しており、さらには一次抗体での反応の際にapoA1-LDL複合体を形成していないapoA1の測定への影響を避けるために、超遠心法やデキストラン硫酸-Caやヘパリン-Mnを用いた沈殿法により分離したLDL画分(LDLよりも比重の軽い画分も含まれても構わない)を用いるのが最適である。また、一次抗体、二次抗体それぞれについて本測定系に適した抗体を選択することで、LDLやHDLの分離を行わなくとも、血清や血漿を直接サンプルとして用いることも可能である。

【 0 0 1 7 】

上記のような方法により測定した値は予め設定した基準値と比較することで将来の動脈硬化に起因する疾患の発症予知マーカーとして用いる事が可能である。本発明において動脈硬化に起因する疾患とは、不安定プラークの形成、急性冠症候群、脳梗塞、および腹部大動脈瘤のうち少なくとも 1 種をいう。前記基準値は、例えば冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者を対象に血中apoA1-LDL濃度を測定しておき、経過観察後に発症群と非発症群に分類し両群間のROC分析を行うことで最適な基準値を設定することができる。そしてこの基準値を用いて、対象とする群の動脈硬化に起因する疾患の発症を予知することが可能である。

【 0 0 1 8 】

本発明の方法を利用した診断キットは、apoA1-LDLの濃度を簡便、確実に測定できる構成要素を備えるものであればよく、免疫学的測定法を利用して、apoA1-LDLを検出するための上述した抗体を少なくとも備えていればよい。また、必要に応じて血清、血漿などのサンプルを前処理する手段(例えばLDLを沈殿させる試薬)や濃度算出のためのapoA1-LDL標準サンプルを備えることもできる。

【 0 0 1 9 】

本発明によれば、冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患患者につ

10

20

30

40

50

いて、感染症の影響を受けることなく、動脈硬化に起因する疾患の発症の可能性の高い患者に対してより積極的な治療を行い、予後の改善を図ることが可能となる。

【実施例】

【0020】

以下、本発明について具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0021】

1. apoA1-LDL高値血清からのapoA1-LDLの精製

apoA1-LDL高値血清からapoA1-LDLを精製し、後記「2. 測定時標準サンプル用apoA1-LDLの作製」で得られた標準サンプル用apoA1-LDLの濃度決定に用いた。詳細は以下に示すとおりである。

1. apoA1-LDL高値血清から超遠心法によりLDL($1.019 < d < 1.050 \text{ g/mL}$)の画分を分取する。
2. PD-10カラム (GEヘルスケアライフサイエンス社、0.01M phosphate buffer、0.01% EDTA・2K、pH7.4)を用いたゲル濾過法により溶媒を置換する。
3. 抗apoA1ポリクローナル抗体(DAKO cytomatic社)をCNBr-activated Sepharose 4B(GEヘルスケアライフサイエンス社)に説明書通りの方法で結合させ、カラムに充填する。
4. 2.で得られた血清を3.のカラムにapplyし、LDL画分中のapoA1-LDLをカラムに結合させる。
5. カラム体積の3倍程度の1M NaClをカラムに通し、非吸着成分を除去する。
6. 3M KSCNによりapoA1-LDLを溶出させる。
7. 分画分子量10000の限外濾過膜を用いて、溶出液を濃縮する。
8. PD-10カラム (GEヘルスケアライフサイエンス社、0.01M phosphate buffer、0.01% EDTA・2K、pH7.4)によりKSCNを除去する。
9. 蛋白濃度を測定し、測定時標準サンプル用apoA1-LDLの濃度決定に用いる。

【0022】

2. 測定時標準サンプル用apoA1-LDLの作製

LDLに架橋剤としてN - スクシイミジル 3 - (2 - ピリジルジチオ)プロピオナート (SPDP)を導入したLDL-SPDPと、apoA1に架橋剤としてN - (6 - マレイミドカプロイルオキシ)スクシイミド (EMCS)を導入したapoA1-EMCSを調製し、次いでLDL-SPDPとapoA1-EMCSとを反応させてapoA1とLDLとが結合したapoA1-LDLを作製し、これを測定時標準サンプル用apoA1-LDLとした。詳細は以下に示すとおりである。

【0023】

2 - 1. LDL-SPDPの調製

1. 正脂血清のLDL($1.019 < d < 1.063 \text{ g/mL}$ 、蛋白濃度 $500 \mu\text{g/mL}$)1mLに $500 \mu\text{g/mL}$ のSPDP(DMSOで溶解)を $200 \mu\text{L}$ 加え37℃で3時間反応させる。
2. PD-10カラム (0.01M phosphate buffer、0.01% EDTA・2K、pH7.4)で余剰SPDPを除去。
3. 2.にDTTを10mMになるように添加し、37℃で90分間反応させる。
4. PD-10カラム (0.01M phosphate buffer、0.01% EDTA・2K、pH7.4)でDTTを除き蛋白濃度を測定する。

【0024】

2 - 2. apoA1-EMCSの調製

1. $150 \mu\text{g/mL}$ のapoA1 (OEM CONCEPTS INC.) 1mLに 31 mg/mL EMCS (DMFで溶解)を $20 \mu\text{L}$ 添加し37℃で30分間反応させる。
2. PD-10カラム (0.01M phosphate buffer、0.01% EDTA・2K、pH7.4)で余剰EMCSを除き蛋白濃度を測定する。

【0025】

2 - 3. apoA1-LDLの調製

1. LDL-SPDPの蛋白量2に対して、apoA1-EMCSを蛋白量1加え4℃で20時間反応させる。
2. 4℃で反応後蛋白濃度を測定し、同濃度のL-Cysを1.で出来たapoA1-LDL 1mLに対して1

10

20

30

40

50

00 μ L 添加し、室温で4時間反応させる。

3. クロロホルム-メタノールで脱脂し、5% SDSで溶解する。

4. Superose 6 (0.01M Tris、0.15M NaCl、0.01% EDTA・2K、0.1% NaN₃、0.1% SDS、pH7.4)でゲルろ過し、apoA1-LDL (ELISA法による)のピークを濃縮後、前記「1. 患者血清からのapoA1-LDLの精製」で精製したapoA1/LDLの濃度を基準として、当該作製した apoA1-LDL複合体の濃度を設定する。

【0026】

3. 血清中のapoA1-LDL複合体の測定

後記「4. SAA-LDLとapoA1-LDLの関係」、「5. 感染症例における血中SAA-LDLとapoA1-LDLの比較」および「6. 動脈硬化に起因する疾患の発症予知マーカーとしてのapoA1-LDLの臨床検討」において、被検者の血清中のapoA1-LDL複合体の測定は以下のように行った。

【0027】

3-1. 試料の調製

1. 0.002%ヘパリンを含む0.0526M塩化マンガン水溶液1.5mLに対して血清50 μ Lを添加し、混和した後室温で30分間放置する。

2. 3000rpmで15分間遠心し、上清をデカントで捨てる。

3. 1mLの2.5%NaCl溶液で沈澱を溶解し、この溶解液を試料とする。

【0028】

3-2. ELISAによる測定例

1. 抗ヒトapoA1抗体を0.05M Tris-HCl (pH8.0)緩衝液に10 μ g/mLで溶解し、マイクロプレートに100 μ L/wellで分注する。

2. 4 下で一晩物理吸着後、蒸留水で3回洗浄し、0.1%ショ糖と0.1%牛血清アルブミン、0.05%アジ化ナトリウムを含む0.05M Tris-HCl (pH7.5)緩衝液を100 μ L/well分注し室温で30分以上静置した後、液を廃棄し4 下で乾燥させる。乾燥したマイクロプレートを蒸留水250 μ L/wellで3回洗浄する。

3. マイクロプレートに55 μ g/mL Mouse Gamma Globulin とRabbit Gamma Globulin含有1% BSA溶液を100 μ L/well分注し、これに前記「3-1. 試料の調製」で得られた試料あるいは前記「2-3. apoA1-LDLの調製」で得られた標準液を50 μ L添加する。

4. 室温下一晩反応させる。

5. 0.005% Tween20溶液250 μ L/wellで5回洗浄する

6. ビオチン標識Fab' 化IgG-apoB100抗体を1%BSA溶液で1.6 μ g/mLとし、100 μ L/well分注する。

7. 37 下1.5時間反応させる。

8. 5.と同様、0.005%Tween20溶液250 μ L/wellで5回洗浄する。

9. HRP標識アビジンD (Vector Laboratories社製) を1%カゼイン溶液で15000倍希釈とし、100 μ L/well分注する。

10. 37 下30分間反応させる。

11. 5.と同様、0.005%Tween20溶液250 μ L/wellで5回洗浄する。

12. 発色試薬を100 μ L/well分注し、室温下30分間反応させる。

13. 1Mリン酸水溶液を100 μ L/well分注し、反応を停止する。

14. 主波長450nm、副波長620nmで測光する。

15. 前記「2-3. apoA1-LDLの調製」で得られた標準液により求めた検量線から試料中のapoA1-LDL濃度を算出する。

【0029】

4. SAA-LDLとapoA1-LDLの関係

循環器内科受診患者の血清755例でのapoA1-LDLとSAA-LDLの相関関係を検討したところ、図1のように両マーカーの間には相関関係は認められなかった。このことはapoA1-LDLとSAA-LDLの血中濃度の意味するところが異なっていることを示しており、SAA-LDLの臨床検討から得られた結果ではapoA1-LDLの臨床的有用性は到底推測することが出来ないこと

10

20

30

40

50

を示している。

【 0 0 3 0 】

5 . 感染症例における血中SAA-LDLとapoA1-LDLの比較

血液培養により細菌感染を有していることが確認された患者、循環器内科を受診した患者、健常者の3群を対象に、血中apoA1-LDLとSAA-LDL濃度を各群間で比較した結果を図2に示す。なお、ここでの健常者とは企業健康診断受診者のうち循環器系疾患や脂質異常が認められなかった群である。図2からも明らかなように、SAA-LDLは感染症により血中濃度が著明に増加しているにも関わらず、apoA1-LDLでは両群間に有意差は認められず、SAA-LDLは感染症の影響を受け、動脈硬化に起因する疾患の発症予知に用いるには適していないことが分かる。

10

【 0 0 3 1 】

6 . 動脈硬化に起因する疾患の発症予知マーカーとしてのapoA1-LDLの臨床検討

冠動脈インターベンションを施行していない安定冠動脈疾患(stable CAD)患者248例より血清を採取し、HDLコレステロール、apoA-1、CRP、SAA-LDL及びapoA1-LDLを測定し、80日後までの経過を追跡したところ、27例で動脈硬化に起因する疾患の発症が認められ、残り221例では発症が認められなかった。27例の内訳は、経過追跡前には確認されていなかった不安定プラークの出現が認められたもの9例、不安定狭心症10例、虚血性突然死3例、急性心筋梗塞2例、脳梗塞2例、腹部大動脈流破裂による死亡1例であった。疾患を発症した群としなかった群について経過追跡前の各測定項目を比較した結果は表1のとおりであった。両群間の平均値の有意差についてMann-Whitney検定により検定を行ったところapoA1-LDLの危険率(p値)が最小となり、SAA-LDLについて有意差は認められなかった。

20

【 0 0 3 2 】

【表1】

測定対象	発症群(n=27)	非発症群(n=221)	p値
HDL-cholesterol(mg/dL)	40(34,45)	48(40,58)	0.01
apoA1(mg/dL)	116.4(104.4,128.7)	130.2(117.2,146.2)	0.01
CRP(mg/dL)	0.10(0.05,0.19)	0.08(0.06,0.19)	0.78
SAA-LDL(μ g/mL)	27.1(16.6,38.1)	21.2(14.9,35.1)	0.56
apoA1-LDL(μ g/mL)	36.4(28.4,41.4)	26.1(19.0,34.6)	0.0001

30

各項目の値は、中央値(25,75パーセンタイル)

【 0 0 3 3 】

また、Cox regression testによる生存分析ではapoA1-LDLのみが独立予知因子として抽出され、リスク比 1.021/1 μ g/mL、信頼区間 1.001-1.039であった。さらに、本実施例で測定した群についてReceive r-operating characteristics(ROC)曲線による解析を行い、動脈硬化に起因する疾患の発生を予知するための基準値を算出した。発症群と非発症群を識別する感度と特異度が共に高くなるapoA1-LDL値は30 μ g/mLであり、この値を基準値と設定した場合の感度は66.6%、特異度は64.3%であった(図3を参照)。

40

【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 4 】

本発明は、特に安定冠動脈疾患患者を対象として動脈硬化に起因する疾患の発症を予知する方法およびそれに用いるキットとして有用である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 5 】

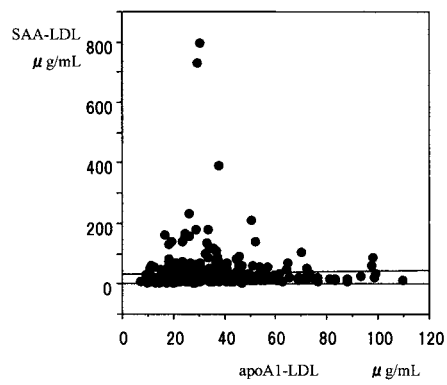
【図1】循環器内科受診患者でのapoA1-LDLとSAA-LDLの相関関係を示す図である。

【図2】感染症患者、循環器内科受診患者、健常者の血中SAA-LDL濃度とapoA1-LDL濃度の比較を示す図である。

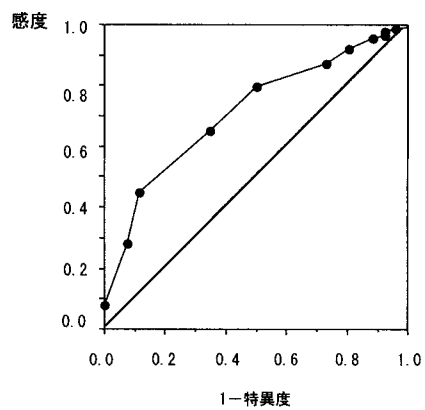
50

【図 3】疾患発症群の識別に関する経過観察前apoA1-LDL値のROC解析図である。

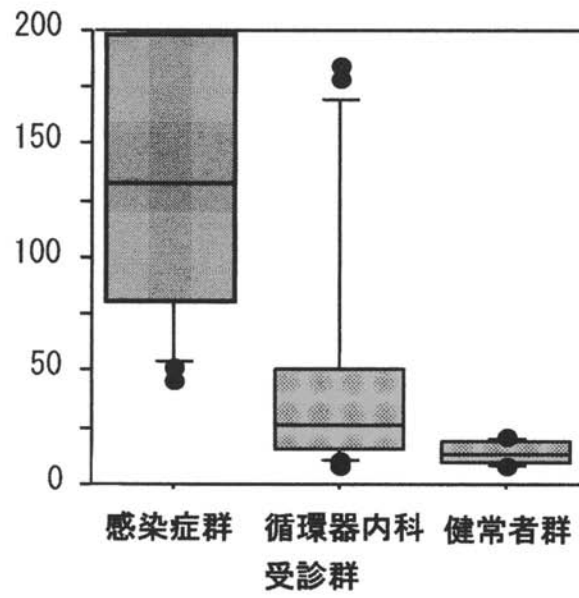
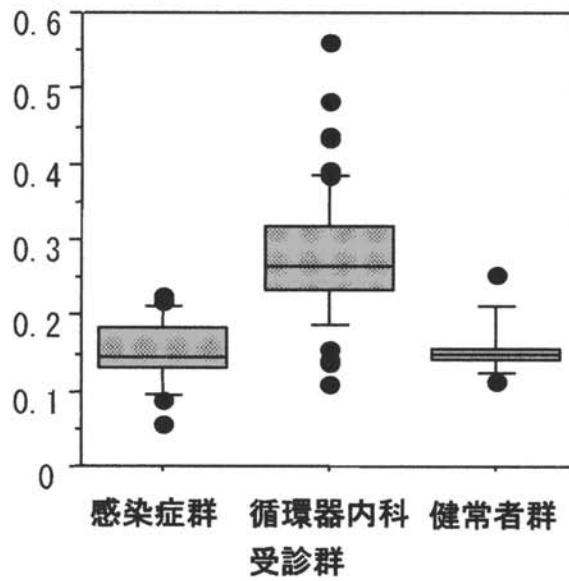
【図 1】



【図 3】



【図 2】

SAA-LDL($\mu\text{g/ml}$)apoA1-LDL ($\Delta\text{O.D.}$)

フロントページの続き

- (72)発明者 上田 昌伺
京都府京都市伏見区羽束師古川町 3 2 8 番地 株式会社いかぐ内
- (72)発明者 小畠 志穂
京都府京都市伏見区羽束師古川町 3 2 8 番地 株式会社いかぐ内
- (72)発明者 小笠原 憲
東京都港区六本木 7 - 3 - 1 0 財団法人心臓血管研究所附属病院内

专利名称(译)	用于预测由动脉硬化引起的疾病发作的试剂盒		
公开(公告)号	JP2010038858A	公开(公告)日	2010-02-18
申请号	JP2008205265	申请日	2008-08-08
[标]申请(专利权)人(译)	IKAGAKU		
申请(专利权)人(译)	株式会社いかがく		
[标]发明人	真柴新一 上田昌伺 小嵩志穂 小笠原憲		
发明人	真柴 新一 上田 昌伺 小嵩 志穂 小笠原 憲		
IPC分类号	G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.W		
代理人(译)	福島 三雄 小山 方宜 雅之Mukae		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

需要解决的问题：提供一种方法和试剂盒，用于预测由动脉硬化引起的疾病的侧病，例如不稳定斑块的形成，以及急性心肌梗塞，不稳定性心绞痛，缺血性猝死，脑梗塞和腹部等急性冠状动脉综合征的偏侧动脉瘤，即使是未经冠状动脉介入治疗的患者，也是稳定型冠心病患者的目标。ŽSOLUTION：该试剂盒含有一种用于检测apoA1-LDL的抗体，当从未经冠状动脉介入治疗的稳定冠心病患者采集的血液中的apoA1-LDL被设定为测量目标时。然后，将由试剂盒测量的apoA1-LDL的测量值与预定的参考值进行比较，从而预测由动脉硬化引起的疾病的侧病。Ž

測定対象	発症群(n=27)	非発症群(n=221)	p値
HDL-cholesterol(mg/dL)	40(34,45)	48(40,58)	0.01
apoA1(mg/dL)	116.4(104.4,128.7)	130.2(117.2,146.2)	0.01
CRP(mg/dL)	0.10(0.05,0.19)	0.08(0.06,0.19)	0.78
SAA-LDL(μg/mL)	27.1(16.6,38.1)	21.2(14.9,35.1)	0.56
apoA1-LDL(μg/mL)	36.4(28.4,41.4)	26.1(19.0,34.6)	0.0001

各項目の値は、中央値(25,75パーセンタイル)