

(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2007-537431**  
**(P2007-537431A)**

(43) 公表日 平成19年12月20日 (2007. 12. 20)

(51) Int. Cl.

**G01N 33/53 (2006.01)**

F I

G O 1 N 33/53

D

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2007-512119 (P2007-512119)  
 (86) (22) 出願日 平成17年5月13日 (2005. 5. 13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年11月1日 (2006. 11. 1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/005279  
 (87) 国際公開番号 W02005/114214  
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005. 12. 1)  
 (31) 優先権主張番号 04011470.4  
 (32) 優先日 平成16年5月14日 (2004. 5. 14)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

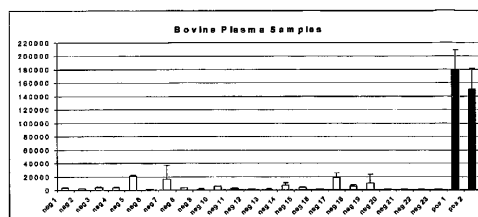
(71) 出願人 502302721  
 プリオニクス アーゲー  
 スイス国, ツェーハー-8952 シュリ  
 ーレン, バーギシュトラーセ 27アー  
 (74) 代理人 100099139  
 弁理士 光来出 良彦  
 (72) 発明者 ピュロ・マリオ  
 スイス国, ツェーハー-8004 チュー  
 リヒ, デンツレルシュトラーセ 39  
 (72) 発明者 ツバルト・ダニエル  
 スイス国, ツェーハー-5430 ベッチ  
 ンゲン, レーベルグシュトラーセ 55ベ  
 ー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾病関連プリオンの検出方法

(57) 【要約】

感染した生きている動物および人間の症状発現前の検出を含む、伝染性海綿状脳症 (TSEs) の指標としてのプリオン・タンパク質のコンフォメーションに関連する疾患の検出方法、及び、屍体検出方法が、開示される。本発明の一態様において、試験被験者の組織または体液試料を、プリオン・タンパク質の疾患関連のコンフォメーションのみに結合する抗体と、非変性条件で接触させる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

体液および体液画分、とりわけ血液または尿中のプリオン蛋白質のアイソフォーム (PrP<sup>D</sup>) の検出方法であって、ここに、該アイソフォーム PrP<sup>D</sup> は TSE に関連しており、プロテアーゼ感受性アイソフォームとしてまたはプロテアーゼ抵抗性アイソフォームとして存在しているものであり、該検出方法は、

a. TSE 関連アイソフォーム PrP<sup>D</sup> 上のコンフォメーション依存エピトープを認識できる捕捉抗体によって該体液またはその画分を処理することであって、該エピトープは TSE 関連アイソフォーム PrP<sup>D</sup> に特異性をもつが、必ずしもプリオン蛋白質のプロテアーゼ抵抗性アイソフォームを示すものではないものであり、

b. 可能な PrP<sup>D</sup>・捕捉抗体複合体を検出すること、

を包含する検出方法。

10

## 【請求項 2】

該体液が PrP<sup>D</sup> をプロテアーゼ感受性アイソフォームとしてのみ含有している請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

該体液またはその画分を、プリオン蛋白質 (PrP) の N 末端を認識できるさらなる検出抗体で処理する請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

PrP<sup>D</sup> 検出のための方法を、血液試料から調製した血漿について実施する先行請求項のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 5】

該血漿試料を、抗体 / PrP<sup>D</sup> 複合体のための最適結合条件を可能にする化学薬品によって処理する該請求項に記載の方法。

## 【請求項 6】

該捕捉抗体として抗体 15B3 を用いる先行請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7】

該抗体 / PrP<sup>D</sup> 複合体を免疫検定法によって直接または間接的に検出する先行請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

血液または血液画分を、とりわけヒト血液の輸血に関連して、試験するための、先行請求項に記載のいずれかの方法の使用。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、動物およびヒトにおけるプリオン病の検出方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

伝染性海綿状脳症 (TSE) またはプリオン病は、動物およびヒトにおける致命的な神経変性疾患である。臨床的疾患の発症に先立って、数か月ないし数十年間の長い潜伏期間が先行する。TSE の臨床症状には、痴呆および運動協調喪失を含む。1980 年代に、TSE の共通した顕著な特徴が、罹患動物およびヒトにおける宿主によってコードされているプリオン蛋白質 (PrP<sup>C</sup>) の異常なプロテアーゼ抵抗性アイソフォーム (PrP<sup>Sc</sup> または PrP<sup>S<sup>c</sup></sup>) の蓄積であることが見出された。PrP<sup>Sc</sup> の発見は、すべてのプリオン病に特異的であるとともに、プリオンと呼ばれる感染粒子の主要な、おそらくは唯一の構成成分であることが示された分子マーカーをもたらした。

40

## 【0003】

PrP27-30 と呼ばれる PrP<sup>Sc</sup> のプロテアーゼ抵抗性の核は、シリアンハムスターの脳からの見掛け分子量 27-30 kDa のプロテイナーゼ K 処理画分のスクレーパー感染力を解析することによって発見された。PrP-27-30 の N 末端配列決定は、宿

50

主によってコードされているPrP遺伝子のクローニングおよび無感染動物におけるプリオン蛋白質(PrP<sup>C</sup>)のプロテアーゼ感受性アイソフォームの同定へと導いた。TSEにおいて重要な病因となる事象は、宿主によりコードされているプリオン蛋白質(PrP<sup>C</sup>)のコンフォメーション(立体配座)が(実験的にスクレーピーに感染させたげっ歯類において最初に同定された後で)PrP<sup>Sc</sup>と呼ばれる病原性アイソフォームへと変化することである。このコンフォメーションの変化は、PrP<sup>C</sup>のヘリックスがPrP<sup>Sc</sup>のシートへとたたみ直されることを含む。このたたみ直された蛋白質PrP<sup>Sc</sup>は、その三次構造がPrP<sup>C</sup>と異なるのみであり、従って、N結合型糖付加およびGP1アンカーのような翻訳後修飾と同様に同じアミノ酸配列を有する。PrP<sup>Sc</sup>は凝集して、アミロイドフィブリルを形成し、神経組織中に、また相対的に軽度ではあるがリンパ細網組織中に、蓄積する。

10

#### 【0004】

感染宿主においては、PrP<sup>Sc</sup>の濃度は、プリオンタイター(力価)に正比例する。げっ歯類にTSE惹起因子を実験的に接種したのち、疾患発現より何週間か前に、PrP<sup>Sc</sup>が中枢神経系中に検出されるのが普通であり、その濃度は上昇していき、動物が死亡する数か月前に極大に達する。症候期の間は、感染性およびPrP<sup>Sc</sup>はともにリンパ細網組織において容易に検出される。最近、PrP<sup>Sc</sup>は、スクレーピーに経口感染させたハムスターの筋組織において、また実験的に感染させた遺伝子導入マウスにおいて、蓄積することも見出されている。

#### 【0005】

すべてのプリオン病、ヒツジおよびヤギのスクレーピーの原型は、2世紀以上も前から知られているが、ウシ海綿状脳症(BSE)と呼ばれる新しい形の動物プリオン病が、1986年に英国で初めて認知されて以来、人畜共通感染症に発展するに至っている。BSE感染ウシがどの程度までヒトの食物連鎖に入っているかは、依然として論議的であり、多くの研究の主題となっている。ロンドンのインペリアルカレッジによって発表された最近の研究(Donnely, C. A., Ferguson, N. M., Ghani, A. C. および Anderson, R. M., Statistical Methods in Medical Research 12, 177-190 (2003))は、新しい疫学データに基づけば、160万頭のBSE感染ウシが既に英国の消費者の皿に達していたかもしれないことを示唆している。

20

30

#### 【0006】

ヒトのプリオン病には、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病(GSS)、致死性家族性不眠症(FFI)およびクールーが包含される。これらの疾患は、プリオン病一般の3つの症状発現、すなわち疾患の散発性形態(すべてのCJD症例の80-90%)、ヒトPrP遺伝子の変異に関連した遺伝性形態(家族性GSS、家族性CJDおよびFFI)およびプリオン汚染組織由来の製品の移植、注入または摂取によって獲得される感染性形態(医原性CJD、vCJDおよびクールー)を例証するものである。1996年の英国での新しい形のクロイツフェルト・ヤコブ病の出現とともに、食品媒介性病原体によって惹起されるヒトの疾患に対する戦いの新規な一コマが始まった。今日まで、146例の変異型CJD(vCJD)が英国で報告されており、説得力のある科学的証拠が、BSEとvCJDとの間の因果関係を示している。これらの患者では明瞭な危険因子は確認されないが、BSE汚染食品の曝露との因果関係がおそらくあるのであろうと思われる。患者らが臨床症状を示す前にvCJDを検出することが、緊急に優先すべきことである。それによって、供給血液および病院用機器の汚染のリスクを劇的に減少させようであろう。最近、英国で1患者が、供血から3.5年後にvCJDの症状を発現したドナーから輸血を受けて6.5年後にvCJDを発症した(Llewellynら、The Lancet 363, 417-421 (2004))。この例は、vCJDが輸血によって伝染する可能性を示したものであり、血液およびその画分中のプリオンを検出する診断試験の必要性を強調している。本発明では、TSE感染哺乳動物血漿中の疾患関連形態のPrPを検出する方法を開示する。

40

50

## 【0007】

PrP<sup>Sc</sup>がプリオン病の唯一の信頼できる分子マーカーであるから、PrP<sup>Sc</sup>のプロテアーゼ抵抗性部分を脳組織内で免疫学的に検出することが、BSEおよびスクレーピーの積極的な監視に現在用いられている迅速診断試験の基礎となっている。当該疾患の症状発現前段階でのPrP<sup>Sc</sup>の蓄積の速度が遅いため、現行の診断能力は、潜伏期の初期に当該疾患を検出することに関しては、きわめて限られている。ここに開示する本発明は、症状発現前段階でプリオン病を検出する方法を提供する。

## 【0008】

PrP<sup>Sc</sup>は、もともと、PrPの部分的にプロテアーゼ抵抗性で、界面活性剤に不溶性のアイソフォームであると定義されたのであるが、古典的プロテアーゼ抵抗性を欠如した異常PrPと関連したいくつかのプリオン病が確認されている。これらのプリオン病と関連したPrPの形態は「プロテアーゼ感受性」PrP<sup>Sc</sup>と名づけられて、プロテアーゼ抵抗性形態のPrP<sup>Sc</sup>と区別されている。

## 【0009】

動物またはヒトの組織中のプリオン蛋白質の疾患関連コンフォメーションを検出することは、プリオン病を診断することになると考えられる。疾患関連PrPをその細胞内前駆物質PrP<sup>C</sup>から区別するためには、PrP<sup>C</sup>を完全に分解するプロテアーゼ処理であって、PrP<sup>Sc</sup>のプロテアーゼ感受性のN末端部を除去するだけのためのプロテアーゼ処理が必要であるか、或いは、PrP<sup>C</sup>とPrP<sup>Sc</sup>とを区別できる抗体が使用され得る。ネイティブなPrP<sup>Sc</sup>とのみ反応するがPrP<sup>C</sup>とは反応しないことが示されている抗体の1つが、我々の特許出願WO98/37210およびKorthら(Nature 390:74-77(1997))、表題「プリオンの免疫学的検出」の中で開示されており、後者を引用によりここに挿入し、かかる抗体を開示、記述する。

## 【0010】

プリオン病の診断のために現在用いられている試験法のほとんどは、臨床症状を呈するかまたは当該疾患に罹患していることが疑われる動物またはヒトから死後に得られる中枢神経系組織について行なわれる。それらの試験法は、プロテアーゼ感受性形態のプリオン蛋白質を加水分解するための前処理とそれに続いての免疫学的検定によるプロテアーゼ抵抗性形態のプリオン蛋白質の検出を用いることに頼っている。しかし、かかる検定法は、プロテアーゼ感受性形態のPrP<sup>Sc</sup>を検出しない。たとえば、特許出願WO00/52197は、TSE感染動物の血清中のPrP<sup>Sc</sup>を検出する方法を請求している。この方法の主たる欠点は、プロテアーゼ感受性PrPを加水分解するためのプロテアーゼによる前処理を用いていることである。

## 【0011】

TSEに関連するプロテアーゼ抵抗性およびプロテアーゼ感受性形態のPrPを検出する簡易かつ強固な方法および生きている哺乳動物における当該疾患の検出を可能にする診断キットを提供することは、緊急に必要なことである。

【特許文献1】WO98/37210

【特許文献2】WO00/52197

【特許文献3】WO98/37210

【非特許文献1】Donnelly, C. A., Ferguson, N. M., Ghani, A. C. および Anderson, R. M., *Statistical Methods in Medical Research* 12, 177-190 (2003)

【非特許文献2】Llewellynら、*The Lancet* 363, 417-421 (2004)

【非特許文献3】Korthら、*Nature* 390:74-77(1997)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

本発明の目的は、先行技術の欠点及び障害を克服し、生きている動物およびヒトにおい

10

20

30

40

50

てプリオン病を検出するための方法および診断キットを提供することである。

【0013】

かかる方法は、血液を疾病関連PrPの存在について検診することによって伝染性海綿状脳症の保因者を検出するという有利な効果を与えるであろうし、たとえばvCJDが輸血によって偶然に伝染することを予防することができるであろう。

【課題を解決するための手段】

【0014】

定義

「PrP」なる語は、異なるコンフォメーションよりもプリオン蛋白質アイソフォームの共通したアミノ酸配列を言うものとする。

【0015】

「PrP<sup>C</sup>」なる語は、正常な哺乳動物に豊富に存在し、TSEには関連しないプリオン蛋白質アイソフォームを言うものとする。

【0016】

「PrP<sup>D</sup>」なる語は、正常な宿主プリオン蛋白質のコンフォメーションが変化したアイソフォームとして定義される疾患(TSE)関連形態のPrPを言うものとする。PrP<sup>D</sup>は、プロテアーゼ抵抗性およびプロテアーゼ感受性の形態の疾患関連PrPを包含する。PrP<sup>D</sup>なる語は、若干の例だけを挙げれば、トリ、ウシまたはヒトのコンフォメーションの変化したPrPと同義的に使用される。

【0017】

「抗体」なる語は、動物の免疫処置によって、あるいはインビトロでの選択/パンニング操作によって生じるいかなる抗体をも言う。該抗体はポリクローナルまたはモノクローナル抗体であってよく、Fabなどのその断片あるいは一本鎖抗体をも包含する。該抗体は、キメラあるいはヒト化抗体などの遺伝子操作されたものであってもよい。

【0018】

発明の要約

本発明によれば、動物またはヒトにおいてPrP<sup>D</sup>を検出する方法であって、生きている哺乳動物から容易に得られる試料、好ましくは血液または他の体液を採取し、つぎに該試料をPrP<sup>D</sup>のみを認識する抗体と接触させ、最後に、免疫検定法を用いて抗体/PrP<sup>D</sup>複合体の量を検出することからなる前記方法が提供される。

【0019】

本発明の方法は、TSEに関連するアイソフォームPrP<sup>D</sup>がプロテアーゼ感受性アイソフォームとしてあるいはプロテアーゼ抵抗性アイソフォームとして存在しうることを考慮に入れている。これに関連して、当該試料を、TSE関連アイソフォームPrP<sup>D</sup>上のコンフォメーション依存エピトープを認識できる特別な捕捉抗体で処理することが規定される。該エピトープは、TSE関連アイソフォームPrP<sup>D</sup>に特異的であるように選ばれるが、必ずしも該プリオン蛋白質のプロテアーゼ抵抗性アイソフォームを示すものではない。上記コンフォメーション依存エピトープを認識する捕捉抗体を使用することによって、とりわけ、TSE関連PrP<sup>D</sup>をプロテアーゼ感受性あるいはプロテアーゼ抵抗性アイソフォームとして含有しているかもしれない試料において、最善の結果が得られる。

【0020】

好ましい一実施態様では、プロテアーゼ感受性アイソフォームの形でのみPrP<sup>D</sup>を含有する試料を分析するのに、該方法を用いる。かかる試料は、本発明に従った捕捉抗体を用いてはじめて処理することができる。

【0021】

本発明の好ましい一実施態様では、該PrP<sup>D</sup>検出法を、本発明の一部である操作法に従って血液試料から調製した血漿について実施する。

【0022】

他の好ましい一実施態様では、該血漿試料を、抗体/PrP<sup>D</sup>複合体を得るための最適結合条件を可能ならしめるべく化学薬品で処理する。

10

20

30

40

50

## 【0023】

本発明の他の好ましい一実施態様では、抗体15B3を用いて、PrP<sup>D</sup>のみを検出し、正常な形態のPrPは検出しない。該抗体15B3は、スイス国チューリヒのプリオニックス株式会社(Prionics AG)から入手でき、かかる抗体の産生方法は、WO98/37210に開示されている。抗体15B3を産生できるハイブリドーマ細胞は、WO98/37210に関連して、DSMZ-ドイツ微生物・細胞培養コレクション(株)に受入れ番号DSM ACC 2298のもとに寄託されている。

## 【0024】

本発明のさらに別の好ましい一実施態様では、該抗体/PrP<sup>D</sup>複合体を、免疫検定法によって直接または間接的に検出する。

## 【0025】

本発明の他の好ましい一実施態様は、プリオン蛋白質のN-末端を認識する標識抗体を用いてのサンドイッチELISA法を用いて該抗体/PrP<sup>D</sup>複合体を検出する方法を提供する。

## 【0026】

本発明の好ましい一実施態様は、ヒト血液試料を試験して、当該血液が輸血に安全であるかどうかを判定するのに、該PrP<sup>D</sup>検出法を使用することである。

## 【0027】

本発明の他の好ましい一実施態様では、生きている哺乳動物におけるTSEの診断のための診断キットが提供される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0028】

本発明に従えば、TSEの診断における当該PrP<sup>D</sup>検出方法は、

- 1) 動物またはヒトからの血液試料の採取、
  - 2) 血液試料からの全血、血漿、血清、赤血球(RBC)または白血球(WBC)の調製および分析対象物質PrP<sup>D</sup>と抗体との結合のための血漿の処理、
  - 3) 血液試料と捕捉抗体としてのPrP<sup>D</sup>特異性抗体とのインキュベーション、
  - 4) 汚染性蛋白質を除去するための抗体/PrP<sup>D</sup>複合体の洗浄、
  - 5) 高感度な免疫検定法による該抗体/PrP<sup>D</sup>複合体の検出
- を包含する。

## 【0029】

以下に、特定の例に言及しながら、個々の段階をより詳細に記述する。開示される方法および成分は、変更できるものであって、特定の、試料、化学薬品、抗体、標識あるいは検定法に限定されるものではないことを了解されたい。とくに改めて定義しない限り、本明細書で使用する技術用語、科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されるところと同じ意味を有する。

## 【0030】

哺乳動物から血液試料を採取し、EDTA、クエン酸ナトリウム、ヘパリンなどの抗凝固剤の入った容器に入れる。好ましい抗凝固剤はEDTAであるが、他のものを用いても、同様の結果が得られる。血球からの血漿の分離は、1000×gでの遠心分離によって行なう。他の好ましい試料は、唾液、尿、脳脊髄液などの体液である。血清を用いる場合には、血液を抗凝固剤の入っていない容器中へ取出し、血液を室温で少なくとも30分間凝固するにまかせ、つぎに、1000×gで遠心分離して、血清から血餅を分離する。

## 【0031】

血漿試料は、抗体へのPrP<sup>C</sup>の非特異的結合を防止するために、等体積の界面活性剤含有緩衝液と混合する。非特異的結合を阻止するのに適したきわめて多種の界面活性剤が存在し、当業者に知られている。好ましい界面活性剤は、ラウリルサルコシナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、スルホベタイン、トライトンX-100、NP-40、ツヴィッタージェント(Zwittergent)、トゥイーン20、トゥイーン80である。特定の検定フォーマットにおいて特定の種のために使用するのに好ましい界面活性

10

20

30

40

50

剤は異なりうる。好ましい濃度は、0.05～1%の間である。

【0032】

血漿試料を、抗体と接触させる。本発明の好ましい一実施態様では、疾患関連形態のPrP<sup>D</sup>に特異的な抗体を使用する。好ましい抗体は、PrP<sup>D</sup>に対して特異的であることが既に示されている抗体15B3であるが、他の抗体も同様に使用してよい。とくに好ましい一実施態様では、抗体をマイクロタイプレート（ウエルあるいはビーズの表面）に被覆して、試料中のPrP<sup>D</sup>を捕捉する。つぎに、抗体とPrP<sup>D</sup>との複合体を、PrPを認識する検出用抗体を用いての免疫検定法で検出する。検出は、任意の免疫学的方法によって達成できる。かかる検定法は当業者には周知であり、ウェスタンブロッティング（免疫ブロッティング）、固相酵素免疫検定（ELISA）、免疫PCRあるいは蛍光活性化セルソーティング（FACS）を包含しうる。直接検出は、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなどの酵素、蛍光性の分子または核酸と結合するプリオン蛋白質に対する抗体を用いることによって実施できる。別法として、無標識一次抗体（抗プリオン蛋白質抗体）および標識二次抗体を用いて、検出を間接的に行なうこともできる。

10

【実施例】

【0033】

以下の非排他的実施例および添付の図面において、本発明を説明する。

実施例1：BSE陰性および陽性ウシ由来血漿中のPrP<sup>D</sup>の測定。

実施例2：スクレーピー陰性および陽性ヒツジ由来血漿中のPrP<sup>D</sup>の測定。

実施例3：スクレーピー陰性および陽性ヒツジ由来脳ホモジェネート中のPrP<sup>D</sup>の測定

20

実施例4：スクレーピー陰性および陽性ヒツジ由来血清中のPrP<sup>D</sup>の測定。

実施例5：スクレーピー陰性および陽性ヒツジ由来白血球中のPrP<sup>D</sup>の測定。

【0034】

[実施例1]

図1のグラフは、第一の実験の結果を示している。そこに示されているデータは、サンドイッチ免疫検定法を用いて、BSE陽性血漿試料を陰性試料から区別できることを明示している。2回ずつの測定の平均値を示したが、誤差を示すバーは高い方の値との差を示している。

【0035】

30

96ウエルのプレートを、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）（pH7.4）、0.1%ウシ血清アルブミン（BSA）で希釈した2μg/mlの抗IgM抗体により、室温で1時間かけて被覆した。0.05%のトゥーン20を含有するPBS（pH7.4）でプレートを3回洗って、未結合抗体を除去した。その後、プレートを2時間ブロックし、0.05%トゥーン20含有PBS（pH7.4）で3回洗った。PBS（pH7.4）中濃度2μg/mlのコンフォメーション特異性抗体15B3を、室温で1時間、抗IgMに結合させた。0.05%トゥーン20含有PBS（pH7.4）でプレートを3回洗ったのち、0.4%デオキシコレート（DOC）含有トリス緩衝生理食塩液（TBS）で1:1希釈したBSE陰性および陽性ウシ由来血漿110μlをプレートに加え、室温で1.5時間インキュベートした。未結合蛋白質を、0.2%DOC含有TBSで洗い去った。PrPのアミノ酸25-40を認識するペルオキシダーゼ標識モノクローナル抗体805を、PBS（pH7.4）、0.02%カゼイン、0.1%トゥーン20含有緩衝液で10ng/mlに希釈し、ウエルに1時間加えた。未結合抗体を、0.05%トゥーン20含有PBS（pH7.4）で3回洗って除去した。化学発光性基質溶液100mlをウエルに加え、プレートルミノメーターで読取った。それらの値を相対光単位値として示す。

40

【0036】

[実施例2]

図2のグラフは、第二の実験の結果を示している。そこに示したデータは、サンドイッチ免疫検定法によって、ヒツジスクレーピー陽性血漿試料を陰性試料から区別できること

50

を明示している。2回ずつの測定の平均値を示したが、誤差を示すバーは高い方の値との差を示している。

#### 【0037】

15B3抗体によるプレートの被覆は実施例1に記載の通りに行なった。0.2%サルコシル含有TBSで1:1希釈したスクレーピー陰性および陽性ヒツジ由来の血漿110 $\mu$ lをプレートに加え、室温で1.5時間インキュベートした。0.1%サルコシル含有TBSで未結合蛋白質を洗い去った。PrPのアミノ酸25-40を認識するPOD標識モノクローナル抗体805を、PBS(pH7.4)、0.02%カゼイン、0.1%トゥイーン20を含有する緩衝液で10ng/mlに希釈し、ウエルに1時間加えた。未結合抗体を、0.05%トゥイーン20含有PBS(pH7.4)で3回洗って除去した。化学発光性基質溶液100 $\mu$ lをウエルに加え、プレートルミノメーターで読取った。それらの値を相対光単位値として示す。

10

#### 【0038】

##### [実施例3]

図3のグラフは、第三の実験の結果を示している。そこに示したデータは、FACS分析法を用いて、スクレーピー陽性脳ホモジェネートを陰性試料から区別できることを明示している。ヒストグラムが示されているが、y軸は事象回数を、x軸はFL-2検出器によって測定された相対蛍光強度を示す。

#### 【0039】

0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)含有リン酸緩衝生理食塩液(PBS)(pH7.4)中において、3 $\mu$ lの磁性抗IgMダイナビーズ(ダイナル110.15)上に、モノクローナル15B3抗体またはアイソタイプ対照IgM抗体(ベクトン・ディッキンソン550963)60ngを、室温で1時間、回転ホイール上で被覆した。0.1%BSA含有PBS(pH7.4)で3回ビーズを洗って、未結合抗体を除去した。それらのビーズを、0.25%サルコシル含有トリス緩衝生理食塩液(TBS)1mlおよび10%スクレーピー陽性または陰性脳ホモジェネート10 $\mu$ lに加え、回転ホイール上、4で一夜インキュベートした。その後、0.2%サルコシル含有TBSでビーズを3回洗って、未結合蛋白質を除去した。その後、それらのビーズを、2 $\mu$ gのピオチニル化モノクローナル抗体805を含有する200 $\mu$ lのPBS(pH7.4)、0.1%トゥイーン20、0.02%カゼインに加え、回転ホイール上、室温で15分間インキュベートした。0.1%のトゥイーン20および0.02%のカゼインを含有するPBS(pH7.4)200 $\mu$ lで3回洗ったのち、PBS(pH7.4)、0.1%トゥイーン20、0.02%カゼイン200 $\mu$ l中のストレプトアビジン・フィコエリトリン結合体(ベクトン・ディッキンソン554061)2.5 $\mu$ gを加え、室温でさらに5分間インキュベートした。未結合の結合体を洗浄、除去したのち、ビーズを、PBS(pH7.4)、0.1%トゥイーン20、0.02%カゼイン400 $\mu$ l中へ取上げ、FACS(蛍光活性化セルソーティング)(モフロー)によって分析した。捕捉は、FSC/SSCについては線形モードで、FL2についてはログモードで行なった。データ取得は、リストモードで行なった。FL2の基線は、試料の予備インキュベーションなしの15B3ビーズに基づいて設定した。

20

30

40

#### 【0040】

##### [実施例4]

図4のグラフは、第四の実験の結果を示している。そこに示したデータは、FACS分析を用いて、スクレーピー陽性血清(B)を陰性試料(A)から区別できることを明示している。ドットプロットが示されているが、y軸は粒子の寸法(前方散乱)を示し、x軸は、FL2検出器により測定した相対蛍光強度を示している。

#### 【0041】

0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)含有リン酸緩衝生理食塩液(PBS)(pH7.4)中で、3 $\mu$ lの磁性抗IgMダイナビーズ(ダイナル110.15)上に、モノクローナル15B3抗体60ngを、室温で1時間、回転ホイール上で、被覆した。0.1

50

% B S A 含有 P B S ( p H 7 . 4 ) で 3 回 ビーズを洗って、未結合抗体を除去した。それらのビーズを、0.2%サルコシル含有トリス緩衝生理食塩液 ( T B S ) 5 0 0 μ l およびスクレーピー感染ないしはスクレーピー未感染動物由来の血清 2 5 0 μ l に加え、回転ホイール上、4 で一夜インキュベートした。その後、0.2%サルコシル含有 T B S でビーズを3回洗って、未結合蛋白質を除去した。その後、それらのビーズを、2 μ g のピオチニル化モノクローナル抗体 8 0 5 を含有する 2 0 0 μ l の P B S ( p H 7 . 4 )、0.1%トウイン 2 0、0.02%カゼインに加え、回転ホイール上、室温で15分間インキュベートした。0.1%のトウイン 2 0 および 0.02%のカゼインを含有する P B S ( p H 7 . 4 ) 2 0 0 μ l で 3 回 洗ったのち、P B S ( p H 7 . 4 )、0.1%トウイン 2 0、0.02%カゼイン 2 0 0 μ l 中のストレプトアビジン・フィコエリトリン結合体 ( ベクトン・ディッキンソン 5 5 4 0 6 1 ) 2 . 5 μ g をビーズに加え、室温でさらに5分間インキュベートした。未結合の結合体を洗浄、除去したのち、ビーズを、P B S ( p H 7 . 4 )、0.1%トウイン 2 0、0.02%カゼイン 4 0 0 μ l 中へ取上げ、F A C S ( モフロ ) によって分析した。捕捉は、F S C / S S C については線形モードで、F L 2 についてはログモードで行なった。データ取得は、リストモードで行なった。F L 2 の基線は、試料の予備インキュベーションなしの 1 5 B 3 ビーズに基づいて設定した。

10

## 【 0 0 4 2 】

## [ 実施例 5 ]

図 5 のグラフは、第五の実験の結果を示している。そこに示したデータは、F A C S 分析を用いて、スクレーピー陽性ヒツジから抽出した白血球 ( B ) をスクレーピー陰性のもの ( A ) と区別できることを明示している。ドットプロットが示されているが、y 軸は粒子の寸法 ( 前方散乱 ) を示し、x 軸は、F L 2 検出器により測定した相対蛍光強度を示している。

20

## 【 0 0 4 3 】

0.1%ウシ血清アルブミン ( B S A ) 含有リン酸緩衝生理食塩液 ( P B S ) ( p H 7 . 4 ) 中で、3 μ l の磁性抗 I g M ダイナビーズ ( ダイナル 1 1 0 . 1 5 ) 上に、モノクローナル 1 5 B 3 抗体 6 0 n g を、室温で1時間、回転ホイール上で、被覆した。0.1% B S A 含有 P B S ( p H 7 . 4 ) で 3 回 ビーズを洗って、未結合抗体を除去した。それらのビーズを、0.2%サルコシル含有トリス緩衝生理食塩液 ( T B S ) 5 0 0 μ l およびスクレーピー感染ないしはスクレーピー未感染動物由来の白血球 2 0 0 万個に加え、回転ホイール上、4 で一夜インキュベートした。その後、0.2%サルコシル含有 T B S でビーズを3回洗って、未結合蛋白質を除去した。その後、それらのビーズを、2 μ g のピオチニル化モノクローナル抗体 8 0 5 を含有する 2 0 0 μ l の P B S ( p H 7 . 4 )、0.1%トウイン 2 0、0.02%カゼインに加え、回転ホイール上、室温で15分間インキュベートした。0.1%のトウイン 2 0 および 0.02%のカゼインを含有する P B S ( p H 7 . 4 ) 2 0 0 μ l で 3 回 洗ったのち、P B S ( p H 7 . 4 )、0.1%トウイン 2 0、0.02%カゼイン 2 0 0 μ l 中のストレプトアビジン・フィコエリトリン結合体 ( ベクトン・ディッキンソン 5 5 4 0 6 1 ) 2 . 5 μ g を加え、室温でさらに5分間インキュベートした。未結合の結合体を洗浄、除去したのち、ビーズを、P B S ( p H 7 . 4 )、0.1%トウイン 2 0、0.02%カゼイン 4 0 0 μ l 中へ取上げ、F A C S ( モフロ ) によって分析した。捕捉は、F S C / S S C については線形モードで、F L 2 のついてはログモードで行なった。データ取得は、リストモードで行なった。F L 2 の基線は、試料の予備インキュベーションなしの 1 5 B 3 ビーズに基づいて設定した。

30

40

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 4 4 】

【 図 1 】 図 1 は、実施例 1 の結果を示すグラフである。この実施例では、捕捉抗体として 1 5 B 3 を、検出抗体として P r P の N 末端を認識する抗体を用い、B S E 感染ウシ ( P o s 1 - P o s 2 ) 対正常ウシ ( N e g 1 - N e g 2 3 ) 由来の血漿試料について、サンドイッチ免疫検定法を実施した。

50

【図2】図2は、実施例2の結果を示すグラフである。この実施例では、捕捉抗体として15B3を、検出抗体としてPrPのN末端を認識する抗体を用い、スクレーピー感染ヒツジ(Pos1-Pos6)対正常ヒツジ(Neg1-Neg16)由来の血漿試料について、サンドイッチ免疫検定法を実施した。

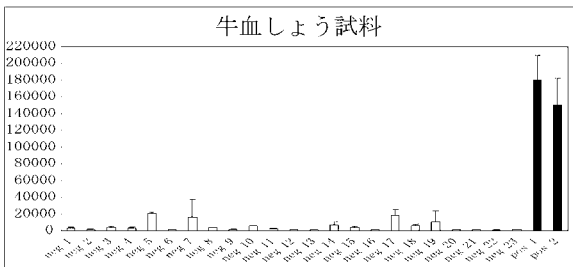
【図3】図3は、実施例3の結果を示すグラフである。そこに示したデータは、FACS分析法を用いて、スクレーピー陽性脳ホモジェネート(B)をスクレーピー陰性脳ホモジェネート(A)から識別できることを明示している。灰色の曲線は、抗体15B3で被覆したビーズを用いて受けた蛍光シグナルを示している。黒い線は、アイソタイプ対照ビーズを用いて得られた蛍光シグナルを示している。

【図4】図4は、実施例4の結果を示すグラフである。そこに示したデータは、FACS分析法を用いて、スクレーピー感染ヒツジ由来の血清(B)をスクレーピー未感染ヒツジ由来の血清(A)から識別できることを明示している。陰性試料(A)において5%に設定した右上象限を、陽性試料(B)において採用したが、5%から32%への移動を明瞭に示している。

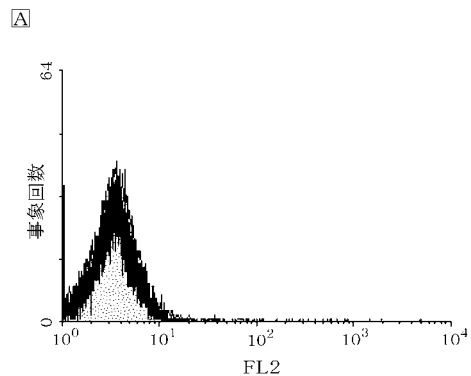
【図5】図5は、実施例5の結果を示すグラフである。そこに示したデータは、FACS分析法を用いて、スクレーピー感染ヒツジ由来の白血球(B)をスクレーピー未感染ヒツジ由来の白血球(A)から識別できることを明示している。陰性試料(A)において5%に設定した右上象限を、陽性試料(B)において採用したが、5%から36.9%への移動を明瞭に示している。

10

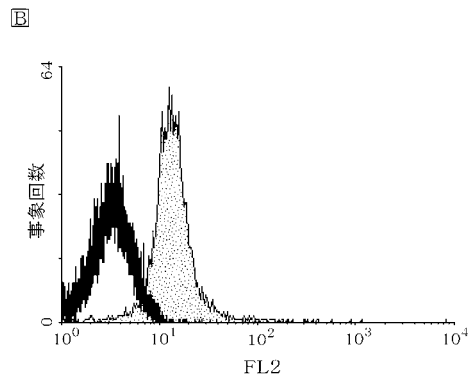
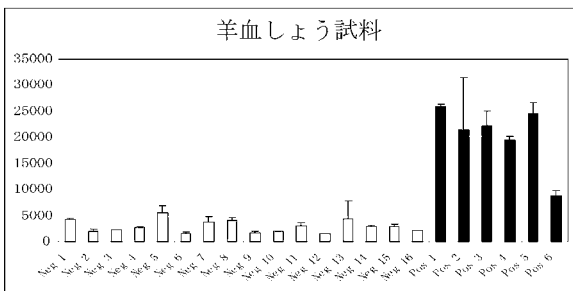
【図1】



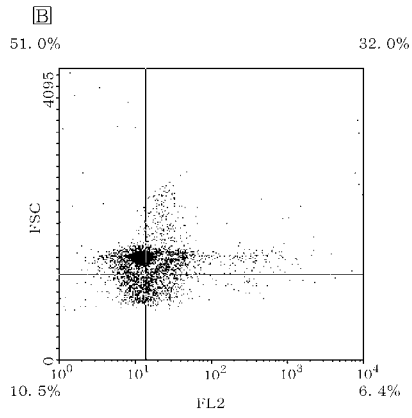
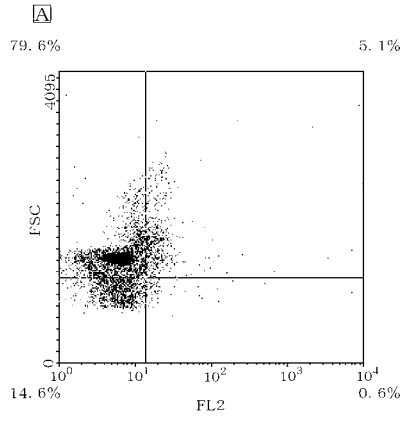
【図3】



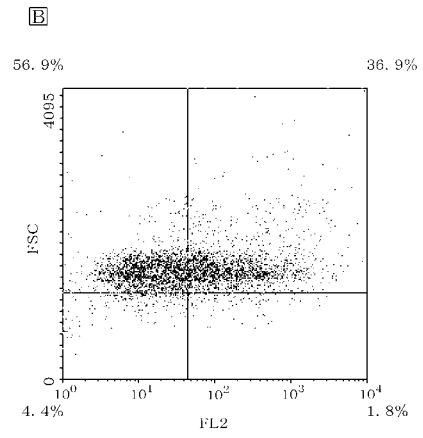
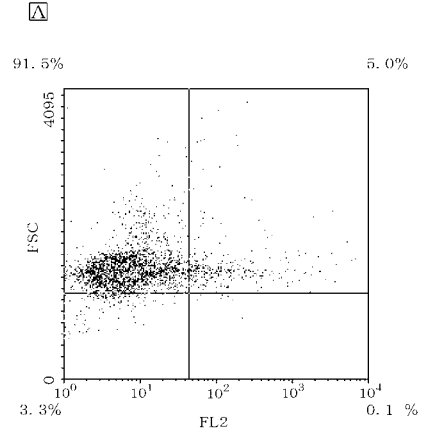
【図2】



【 図 4 】



【 図 5 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2005/005279

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 G01N33/68		
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) IPC 7 G01N		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
<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	CA 2 262 066 A (BAYER AG) 22 August 2000 (2000-08-22) abstract claims 1-26 page 2, line 16 - page 4, line 20 page 8, line 25 - page 14, line 17	1,2,4,5, 7,8
X	EP 0 861 900 A (ZUERICH ERZIEHUNGSDIREKTION) 2 September 1998 (1998-09-02) cited in the application abstract claims 1-31 page 5, line 1 - line 48 page 7, line 16 - line 17 page 9, line 39; example 1	1,2,6-8
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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  18 July 2005		Date of mailing of the international search report  26/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Vanhalst, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2005/005279

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2003/092094 A1 (BELLON ANNE ET AL) 15 May 2003 (2003-05-15) abstract claims 1-22 page 2, paragraph 16 - page 4, paragraph 35	1,2,4,5, 7,8 3
X	US 6 620 629 B1 (SAFAR JIRI ET AL) 16 September 2003 (2003-09-16) abstract claims 1-13 column 3, line 12 - column 4, line 23	1,2,7,8
X	EP 1 382 971 A (PEPSCAN SYSTEMS B V ; SANQUIN BLOEDVOORZIENING (NL)) 21 January 2004 (2004-01-21) abstract page 1, paragraph 1 - page 5, paragraph 18; claims 1-17	1,2,7,8
X Y	WO 00/29849 A (WALLAC OY ; BIRKETT CHRISTOPHER ROBIN (GB); BBSRC OFFICE (GB); HOPE JA) 25 May 2000 (2000-05-25) abstract claims 1-12 page 11, line 19 - page 14, line 30	1,2,7,8 3
X	WO 00/52197 A (SAFAR JIRI G ; UNIV CALIFORNIA (US); PRUSINER STANLEY B (US)) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application abstract claims 1-24 page 4, line 8 - page 6, line 25	1,2,7,8
A	CA 2 237 739 A (TETRO JASON ANTHONY) 23 December 1999 (1999-12-23) abstract page 3, line 1 - page 5, line 5	1-8
A	WO 02/35238 A (SAFAR JIRI ; UNIV CALIFORNIA (US); PRUSINER STANLEY B (US)) 2 May 2002 (2002-05-02) abstract claims 1-23	1-8
A	US 6 528 269 B1 (SY MAN-SUN ET AL) 4 March 2003 (2003-03-04) abstract column 5, line 50 - column 6, line 47; claims 1-4	1-8

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/005279

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/086511 A (OESCH BRUNO ; PRIONICS AG (CH); BIFFIGER KARIN (CH); MOSER MARKUS (CH)) 31 October 2002 (2002-10-31) abstract claims 1-6  -----	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/005279

**Box 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 1-8 could encompass diagnostic methods practised on the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out on the subject-matter of claims 1-8 in as far as it concerns in-vitro methods.
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 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2005/005279

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 2262066	A	22-08-2000	CA 2262066 A1	22-08-2000
EP 0861900	A	02-09-1998	WO 9837210 A1	27-08-1998
			EP 0861900 A1	02-09-1998
			AU 742838 B2	10-01-2002
			AU 6498698 A	09-09-1998
			CA 2280791 A1	27-08-1998
			EP 1007700 A1	14-06-2000
			NZ 336656 A	31-05-2002
			US 6765088 B1	20-07-2004
US 2003092094	A1	15-05-2003	DE 10152677 A1	08-05-2003
			CA 2408762 A1	19-04-2003
			EP 1304336 A2	23-04-2003
			JP 2003206300 A	22-07-2003
US 6620629	B1	16-09-2003	US 6221614 B1	24-04-2001
			US 5891641 A	06-04-1999
			AU 9298101 A	06-05-2002
			CA 2426062 A1	02-05-2002
			EP 1330256 A1	30-07-2003
			JP 2004529314 T	24-09-2004
			WO 0235238 A1	02-05-2002
			US 2004053335 A1	18-03-2004
			AU 768032 B2	27-11-2003
			AU 2589800 A	07-08-2000
			BR 9916932 A	30-10-2001
			CA 2363846 A1	27-07-2000
			CN 1357109 A ,C	03-07-2002
			EP 1145013 A2	17-10-2001
			JP 2002539081 T	19-11-2002
			US 2003004312 A1	02-01-2003
			WO 0043782 A2	27-07-2000
			US 2003180706 A1	25-09-2003
			US 2004052833 A1	18-03-2004
			US 2004127558 A1	01-07-2004
			US 2004127559 A1	01-07-2004
			US 2001005578 A1	28-06-2001
			US 2002041859 A1	11-04-2002
			AT 244889 T	15-07-2003
			AU 753331 B2	17-10-2002
			AU 2660299 A	06-09-1999
			BR 9908059 A	08-01-2002
			CA 2318477 A1	26-08-1999
			DE 69909442 D1	14-08-2003
			DE 69909442 T2	22-04-2004
			DE 1057022 T1	25-10-2001
			EP 1057022 A1	06-12-2000
			ES 2203073 T3	01-04-2004
			JP 2003519357 T	17-06-2003
			WO 9942829 A1	26-08-1999
			US 2002001817 A1	03-01-2002
			US 2001001061 A1	10-05-2001
			AT 267394 T	15-06-2004
			AU 725844 B2	19-10-2000
			AU 6168898 A	09-09-1998
			BR 9807600 A	22-02-2000
			CA 2278577 A1	27-08-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2005/005279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6620629	B1	DE 69823985 D1	24-06-2004	
		DE 970372 T1	25-10-2001	
		EP 1416281 A2	06-05-2004	
		EP 0970372 A1	12-01-2000	
		ES 2218807 T3	16-11-2004	
		JP 2001516448 T	25-09-2001	
EP 1382971	A	21-01-2004	EP 1382971 A1	21-01-2004
			AU 2003281049 A1	02-02-2004
			WO 2004007555 A2	22-01-2004
			US 2005100962 A1	12-05-2005
WO 0029849	A	25-05-2000	EP 1135687 A1	26-09-2001
			WO 0029849 A1	25-05-2000
			JP 2002530649 T	17-09-2002
WO 0052197	A	08-09-2000	US 6166187 A	26-12-2000
			AU 768654 B2	18-12-2003
			AU 3387600 A	21-09-2000
			BR 0008619 A	16-07-2002
			CA 2362986 A1	08-09-2000
			CN 1346410 A ,C	24-04-2002
			EP 1159446 A1	05-12-2001
			JP 2002538468 A	12-11-2002
			MX PA01008969 A	27-03-2002
			NZ 513670 A	31-10-2003
			WO 0052197 A1	08-09-2000
			US 2003208052 A1	06-11-2003
			CA 2237739	A
WO 0235238	A	02-05-2002	US 6620629 B1	16-09-2003
			AU 9298101 A	06-05-2002
			CA 2426062 A1	02-05-2002
			EP 1330256 A1	30-07-2003
			JP 2004529314 T	24-09-2004
			WO 0235238 A1	02-05-2002
			US 2004053335 A1	18-03-2004
			US 6528269	B1
			WO 9966956 A1	29-12-1999
WO 02086511	A	31-10-2002	DE 10119713 A1	24-10-2002
			CA 2437880 A1	31-10-2002
			WO 02086511 A2	31-10-2002
			EP 1381868 A2	21-01-2004
			JP 2004528561 T	16-09-2004
			US 2004115752 A1	17-06-2004

---

 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, 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, 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 シュミット・ヤクリン

スイス国, ツェーハー - 8 1 4 3 ゼレンビュレン, レバヒャ 2

(72) 発明者 ビフィゲル・カーリン

スイス国, ツェーハー - 5 4 1 6 キルヒドルフ, ヒルシェンガッセ 1 7

(72) 発明者 クーン・フランツィスカ

スイス国, ツェーハー - 8 0 5 7 チューリヒ, アレンムースシュトラッセ 8 1

(72) 発明者 オエシュ・ブルノ

スイス国, ツェーハー - 5 2 3 3 シュチリ, ハルデンシュトラッセ 1 3

(72) 発明者 レーバー・アレックス

スイス国, ツェーハー - 8 0 4 6 チューリヒ, グラウプテンシュトラッセ 8 9

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2007537431A5</a>	公开(公告)日	2008-02-28
申请号	JP2007512119	申请日	2005-05-13
[标]申请(专利权)人(译)	普利奥尼克斯股份公司		
申请(专利权)人(译)	Prionics公司		
[标]发明人	ピュロマリオ ツバルトダニエル シュミットヤクリン ビフィゲルカーリン クーンフランツィスカ オエシュブルノ レーバーアレックス		
发明人	ピュロ・マリオ ツバルト・ダニエル シュミット・ヤクリン ビフィゲル・カーリン クーン・フランツィスカ オエシュ・ブルノ レーバー・アレックス		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6896 G01N2800/2828		
FI分类号	G01N33/53.D		
优先权	2004011470 2004-05-14 EP		
其他公开文献	JP2007537431A JP4667453B2		

#### 摘要(译)

公开了用于检测与associated病毒蛋白相关的疾病构象的方法，所述蛋白是可传播的海绵状脑病（TSE）的指示，包括临床前检测感染的活体动物和人类，以及验尸检测方法。在本发明的一方面，在非变性条件下，使测试对象的组织或体液样品与仅结合the病毒蛋白的疾病相关构象的抗体接触。