

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5499405号  
(P5499405)

(45) 発行日 平成26年5月21日(2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl. F I  
GO 1 N 33/53 (2006.01) GO 1 N 33/53 D

請求項の数 4 (全 10 頁)

|           |                               |           |                    |
|-----------|-------------------------------|-----------|--------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2010-126487 (P2010-126487)  | (73) 特許権者 | 596165589          |
| (22) 出願日  | 平成22年6月2日(2010.6.2)           |           | 学校法人 聖マリアンナ医科大学    |
| (65) 公開番号 | 特開2011-252784 (P2011-252784A) |           | 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 |
| (43) 公開日  | 平成23年12月15日(2011.12.15)       | (74) 代理人  | 100105050          |
| 審査請求日     | 平成25年4月11日(2013.4.11)         |           | 弁理士 鷺田 公一          |
|           |                               | (72) 発明者  | 山野 嘉久              |
|           |                               |           | 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 |
|           |                               |           | 学校法人 聖マリアンナ医科大学内   |
|           |                               | (72) 発明者  | 鈴木 登               |
|           |                               |           | 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 |
|           |                               |           | 学校法人 聖マリアンナ医科大学内   |
|           |                               | 審査官       | 吉田 将志              |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

再発性多発軟骨炎を検査するために、被験者から採取された生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を測定する方法。

【請求項2】

前記生体試料は血清である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記 T R E M - 1 タンパク質の量は、免疫測定法により測定される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

抗 T R E M - 1 抗体またはその断片を有する、再発性多発軟骨炎の検査キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、再発性多発軟骨炎のバイオマーカーに関する。より具体的には、本発明は、前記バイオマーカーを用いた再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キットに関する。

【背景技術】

【0002】

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis ; 「 R P 」とも略記される) は、全身の

軟骨組織に炎症を引き起こす、原因不明の慢性疾患である。症状としては、軟骨組織における疼痛や発赤、腫脹などが挙げられる。特に、鼻根部および耳介における病変は特徴的であり、多発性関節炎との合併も多く見られる。また、咽頭や気管、気管支の軟骨病変により、気道閉塞を生じる例も報告されている。日本における再発性多発軟骨炎についての正確な統計はないが、日本国内には400～500人の患者がいると推定されている。1986年の報告では、10年生存率が55%であったが、1998年の報告では、8年生存率が94%であると報告されている。

#### 【0003】

再発性多発軟骨炎の血液検査の所見としては、1)赤血球沈降速度の上昇、2)血清中のC反応性タンパク質(C-reactive protein;以下「CRP」という)量の上昇、3)正球性正色素性貧血、4)好酸球増多症(約10%)、5)抗核抗体陽性(約22～66%)、6)抗II型コラーゲン抗体陽性(約50%以下)、7)リウマチ因子陽性(約16%)、8)抗好中球細胞質抗体陽性(一部)などが報告されている。しかしながら、軟骨破壊が進行していてもCRPの値が正常範囲内である症例が認められるなど、再発性多発軟骨炎の有用な検査方法はこれまでに確立されておらず、診断は臨床的になされている。

#### 【0004】

一方、血液中の血球におけるTriggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1(以下「TREM-1」と略記する)タンパク質の量を測定して、自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチなど)による炎症性応答を診断する方法が提案されている(特許文献1参照)。特許文献1では、血球におけるTREM-1タンパク質量を測定して自己免疫疾患による炎症性応答を診断する方法が提案されているが、実際にTREM-1タンパク質量を測定して自己免疫疾患を診断した結果は示されていない。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】特表2004-522742号公報

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

ヒトの様々な疾患について、その疾患に特異的なバイオマーカーを指標とする検査方法が普及してきている。この方法は、大掛かりな設備を必要とせず、被験者への負担も少ないため、自覚症状のない多くの被験者に対しても広範囲に実施することが可能である。しかしながら、再発性多発軟骨炎に特異的なバイオマーカーは、現在までに報告されておらず、特異的な検査方法が確立されていない。したがって、再発性多発軟骨炎の検査および治療が遅れてしまい、重度の後遺症や著しいQOLの低下をきたす症例も少なくなかった。このような状況のため、再発性多発軟骨炎の検査方法に対する社会的要求が高まってきている。

#### 【0007】

本発明は、かかる点に鑑みてなされたものであり、再発性多発軟骨炎のバイオマーカーを提供することを第一の目的とする。

#### 【0008】

また、本発明は、再発性多発軟骨炎の検査方法および再発性多発軟骨炎の検査キットを提供することを第二の目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

本発明者は、再発性多発軟骨炎の患者の血清中のサイトカインやケモカインなどについて網羅的に解析を行ったところ、TREM-1が再発性多発軟骨炎に特異的なバイオマーカーとなりうることを見出し、さらに検討を加えて本発明を完成させた。

#### 【0010】

すなわち、本発明は、以下の再発性多発軟骨炎の検査方法に関する。

[ 1 ] 被験者から採取された生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を測定するステップを含む、再発性多発軟骨炎の検査方法。

[ 2 ] 前記 T R E M - 1 タンパク質の量が所定の値より多いとき、前記被験者は再発性多発軟骨炎を発病している可能性が高いと判定するステップをさらに含む、[ 1 ] に記載の検査方法。

[ 3 ] 前記生体試料は血清である、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の検査方法。

[ 4 ] 前記 T R E M - 1 タンパク質の量は、免疫測定法により測定される、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の検査方法。

【 0 0 1 1 】

また、本発明は、以下の再発性多発軟骨炎の検査キットに関する。

[ 5 ] 抗 T R E M - 1 抗体またはその断片を有する、再発性多発軟骨炎の検査キット。

【発明の効果】

【 0 0 1 2 】

本発明によれば、再発性多発軟骨炎の検査（診断）、疾患活動性の評価、治療効果の評価などを迅速かつ容易に行うことができる。したがって、本発明によれば、再発性多発軟骨炎の検査および治療を早期に行うことが可能となり、患者の Q O L を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

【図 1】再発性多発軟骨炎に対する T R E M - 1 の感度および特異度を示す R O C 曲線

【図 2】健常者および再発性多発軟骨炎の患者における血清中 T R E M - 1 濃度を示すグラフ

【図 3】健常者および再発性多発軟骨炎の患者における血清中の 6 種類の炎症関連因子の濃度を示すグラフ

【図 4】再発性多発軟骨炎に対する 6 種類の炎症関連因子の感度および特異度を示す R O C 曲線

【図 5】健常者、再発性多発軟骨炎の患者、全身性強皮症の患者および H T L V - I 関連脊髄症の患者における血清中 T R E M - 1 濃度を示すグラフ

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

1. 本発明の再発性多発軟骨炎の検査方法

本発明の検査方法は、被験者から採取された生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を測定するステップを含む。

【 0 0 1 5 】

T R E M - 1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1) は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜貫通型の受容体であり、単球 / マクロファージや好中球などのミエロイド系細胞において発現している。T R E M - 1 は、I T A M (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を有する D A P 1 2 を介して細胞内にシグナルを伝達する。アゴニスト抗体を用いて T R E M - 1 を刺激すると、T N F 、 I L - 1 などの炎症性サイトカインや、M C P - 1 などのケモカイン、細胞接着分子などの表面分子の発現が誘導される。また、T R E M - 1 には、T L R や N L R と協調して炎症反応を飛躍的に増強する作用がある。これらのことから、T R E M - 1 は、炎症反応の強度を決定する役割を担うと考えられている。T R E M - 1 には、可溶型のものも存在している。この可溶型の T R E M - 1 は、膜貫通型の T R E M - 1 がメタロプロテナーゼにより切断されたものである。

【 0 0 1 6 】

本発明者は、再発性多発軟骨炎に特異的なバイオマーカーを網羅的に探索したところ、生体試料（特に血漿）中の可溶型 T R E M - 1 タンパク質が再発性多発軟骨炎のバイオマーカーになりうることを見出した。本発明者の研究によれば、再発性多発軟骨炎の患者の生体試料（特に血漿）中で可溶型 T R E M - 1 タンパク質の量が特異的に上昇する。実施

10

20

30

40

50

例に示されるように、可溶型 T R E M - 1 タンパク質を測定する本発明の検査方法は、適切なカットオフ値を設定することで高感度かつ高特異度の検査方法となりうる。

【 0 0 1 7 】

測定対象となる生体試料の種類は、特に限定されないが、血液、血漿、血清、これらの希釈液などを用いることができる。生体試料が血清である場合は、生体試料の採取が容易であり、かつ生検などに比べて侵襲を伴わずに短時間で検査を行うことができる。

【 0 0 1 8 】

生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を測定する方法は、特に限定されず、免疫測定法や質量分析法、電気泳動法、液体クロマトグラフィー法、ガスクロマトグラフィー法などの当業者に公知の測定法から適宜選択されうる。

10

【 0 0 1 9 】

免疫測定法の例には、E L I S A 法、放射能免疫測定法 ( R I A )、酵素免疫測定法 ( E I A )、化学発光免疫測定法 ( C L I A )、化学発光酵素免疫測定法 ( C L E I A )、電気化学発光免疫測定法 ( E C L I A )、蛍光免疫測定法 ( F I A )、ウェスタンブロット法、ラテックス凝集法、イムノクロマト法などが含まれる。たとえば、物理吸着や化学結合などにより抗体を結合させた固相担体 (例えば、イムノプレートやラテックス粒子など) を用いて生体試料中の T R E M - 1 タンパク質を捕捉した後、固相担体に固定化した抗体とは抗原認識部位が異なる標識化抗体 (酵素や蛍光物質などで標識した抗体) を用いて捕捉された T R E M - 1 タンパク質を定量すればよい。

【 0 0 2 0 】

20

免疫測定法により T R E M - 1 タンパク質の量を測定する場合、使用する抗体は、可溶型 T R E M - 1 タンパク質に特異的に結合しうる抗体またはその断片であれば特に限定されない。抗体の例には、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体が含まれる。また、抗体の断片の例には、F a b 断片、F ( a b ) ' <sub>2</sub> 断片、単鎖抗体 ( s c F v ) などが含まれる。また、これらの抗原は、酵素、放射性同位体、蛍光色素、アビジン、ビオチンなどで標識されていてもよい。

【 0 0 2 1 】

たとえば、生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を測定した結果、T R E M - 1 タンパク質の量が所定のカットオフ値よりも多いときは、その被検者は再発性多発軟骨炎を発病している可能性が高いと判定し、T R E M - 1 タンパク質の量が所定のカットオフ値よりも少ないときは、その被検者は T R E M - 1 タンパク質を発病していない可能性が高いと判定する。T R E M - 1 タンパク質のカットオフ値は、例えば R O C 曲線を用いて設定されうる (実施例参照)。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の検査方法は、T R E M - 1 タンパク質を再発性多発軟骨炎のバイオマーカーとすることで、再発性多発軟骨炎を迅速かつ容易に検査することができる。本発明の検査方法は、再発性多発軟骨炎であるかどうかを医療従事者が診断する際の補助的な検査として有用である。また、本発明の検査方法は、再発性多発軟骨炎の疾患活動性の評価、治療効果の確認、臨床経過のモニタリングなどにおいても適用可能である。

【 0 0 2 3 】

40

2 . 本発明の再発性多発軟骨炎の検査キット

本発明の検査キットは、生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を免疫測定法により測定するためのキットであり、本発明の検査方法に用いることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明の検査キットは、可溶型 T R E M - 1 タンパク質に特異的に結合しうる抗体を有することを特徴とする。本発明の検査キットは、この抗体と可溶型 T R E M - 1 タンパク質との抗原抗体反応を検出して、生体試料中の T R E M - 1 タンパク質の量を測定する。

【 0 0 2 5 】

抗体は、可溶型 T R E M - 1 タンパク質に特異的に結合しうる抗体またはその断片であれば特に限定されず、市販されているものでもよい。抗体の例には、モノクローナル抗体

50

およびポリクローナル抗体が含まれる。また、抗体の断片の例には、F a b断片、F ( a b ) ' <sub>2</sub>断片、単鎖抗体 ( s c F v ) などが含まれる。これらの抗体は、担体に固定化されていてもよいし、固定化されていなくてもよい。また、これらの抗原は、酵素、放射性同位体、蛍光色素、アビジン、ビオチンなどで標識されていてもよい。

【 0 0 2 6 】

生体試料中のタンパク質量を測定するための検査キットは、タンパク質の種類に応じて様々なものが市販されている。本発明の検査キットも、可溶性 T R E M - 1 タンパク質に特異的に結合しうる抗体またはその断片を用いることを除き、当業者に公知の検査キットに用いられている各要素によって構成することができる。

【 0 0 2 7 】

以下、本発明を実施例を参照して詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されない。

【実施例】

【 0 0 2 8 】

[ 実施例 1 ]

実施例 1 では、再発性多発軟骨炎のバイオマーカーとして血清中 T R E M - 1 濃度が使用可能であることを示す。

【 0 0 2 9 】

倫理性を確保するための手続を終えた後、再発性多発軟骨炎の患者 1 6 名および健常者 1 6 名から血液を採取し、血清 ( サンプル ) を得た。再発性多発軟骨炎の診断は、ダミアニの診断基準 ( Damiani, J. M. and Levine, H. L., "Relapsing polychondritis-report of ten cases", Laryngoscope, Vol.89, pp.929-946. ) に基づいて行った。

【 0 0 3 0 】

各サンプル ( 血清 ) 中に含まれる T R E M - 1 の濃度を、市販の E L I S A キット ( Human TREM-1 Quantikine ELISA kit ; R&D Systems ) を用いて測定した。測定手順は、キットに付属のプロトコールに従い、以下のように行った。

【 0 0 3 1 】

まず、マウス抗 T R E M - 1 モノクローナル抗体が固定化された 9 6 穴マイクロプレート ( TREM-1 Microplate ) の各ウェルに、希釈溶液 ( Assay Diluent RD1-52 ) を 1 0 0 μ L ずつ加えた。次いで、各ウェルにサンプル ( 血清 ) またはスタンダード ( TREM-1 Standard ) を 1 0 0 μ L ずつ加え、室温で 2 時間反応させた。4 回洗浄した後、各ウェルに H R P 標識抗 T R E M - 1 抗体溶液 ( TREM-1 Conjugate ) を 2 0 0 μ L 加え、室温で 2 時間反応させた。再度 4 回洗浄した後、各ウェルに基質溶液 ( Substrate Solution ) を 2 0 0 μ L 加え、室温で 3 0 分間反応させた。反応後、各ウェルに停止溶液 ( Stop Solution ) を 5 0 μ L 加え、各ウェルの吸光度を波長 4 5 0 n m で測定した。表計算ソフト ( Excel ; Microsoft ) を用いて標準曲線を描いて、各サンプル ( 血清 ) 中の T R E M - 1 の濃度を算出した。

【 0 0 3 2 】

各被検者 ( 再発性多発軟骨炎の患者および健常者 ) の血清中 T R E M - 1 濃度のデータを用いて、図 1 に示される R O C 曲線を作成した。R O C 曲線下面積 ( A U C ) は、約 0 . 9 であった。このことから、血清中 T R E M - 1 濃度は、再発性多発軟骨炎のバイオマーカーとして感度および特異度に優れているといえる。

【 0 0 3 3 】

図 2 は、健常者および再発性多発軟骨炎の患者における血清中 T R E M - 1 濃度を示すグラフである。図中の破線は、図 1 の R O C 曲線から求められるカットオフ値 ( 1 5 5 p g / m L ) を示している。ここでは、図 1 のグラフにおいて左上の隅との距離が最小となる点に対応する血清中 T R E M - 1 濃度をカットオフ値とした。このようにカットオフ値を 1 5 5 p g / m L とした場合、感度 8 1 . 2 5 %、特異度 8 7 . 5 % で検査を行うことができる。

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

## 【実施例 2】

実施例 2 では、サイトカイン（ケモカインを含む）やマトリックスメタロプロテアーゼなどの 25 種類の炎症関連因子（TREM-1 を含む）について、再発性多発軟骨炎の患者および健常者の血清中濃度を測定した結果を示す。

## 【0035】

実施例 1 と同一の血清（再発性多発軟骨炎の患者 16 名、健常者 16 名）を準備し、各サンプル（血清）中に含まれる炎症関連因子の濃度を市販のキットを用いて測定した。

## 【0036】

TREM-1 の濃度については、実施例 1 と同様の手順で、Human TREM-1 Quantikine ELISA kit (R&D Systems) を用いて、キットに付属のプロトコールに従って測定した。

10

## 【0037】

IL-17 の濃度については、Human IL-17A ELISA kit (Tepnel Life Sciences) を用いて、キットに付属のプロトコールに従って測定した。

## 【0038】

MMP-1 の濃度および MMP-2 の濃度については、それぞれ Human Pro-MMP-1 Quantikine ELISA kit および Human MMP-2 Quantikine ELISA kit (いずれも R&D Systems) を用いて、キットに付属のプロトコールに従って測定した。

## 【0039】

MMP-3 の濃度については、Human MMP-3 ELISA kit (第一ファインケミカル) を用いて、キットに付属のプロトコールに従って測定した。

20

## 【0040】

MMP-13 の濃度については、Human MMP-13 Assay (GE Healthcare) を用いて、キットに付属のプロトコールに従って測定した。

## 【0041】

IL-1、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNF、IFN-、GM-CSF、MIP-1、MIP-1、MCP-1、IP-10、RANTES、VEGF およびフラクタルカインの濃度については、Cytometric Bead Array Flex set system (BD Biosciences) を用いて以下の手順で測定した。

## 【0042】

30

まず、同時に測定するサイトカインのスタンダードを希釈溶液 (Assay Diluent) で溶解して 1 本にまとめてから、希釈系列 (0、5、10、20、40、80、156、312.5、625、1250、2500 pg/mL) を作製した。一方で、各サンプル（血清）を希釈溶液 (Assay Diluent) で 4 倍 (RANTES のみ 40 倍) に希釈した。次いで、同時に測定したいサイトカインに対応するビーズ (Capture Beads) を混和した混合物を 50 μL ずつすべての FACS チューブに入れた。サンプルの希釈物およびスタンダードを 50 μL ずつ FACS チューブに順番に入れて、室温で 1 時間インキュベートした。次いで、同時に測定するサイトカインの PE 検出試薬 (PE detection reagent) を混和した混合物を 50 μL ずつすべての FACS チューブに入れて、遮光条件下、室温で 2 時間インキュベートした。洗浄後、フローサイトメーター (FACSCalibur; BD Biosciences) を用いてデータを測定した。得られたデータを解析ソフト (FCAP Array Software; BD Biosciences) を用いて解析し、各サンプル中のサイトカインの濃度を測定した。

40

## 【0043】

各サンプル中の 25 種類の炎症関連因子 (TREM-1 を含む) の濃度を測定した結果、TREM-1 を含む 5 種類の炎症関連因子 (TREM-1、MMP-3、VEGF、MIP-1、IP-10) が、再発性多発軟骨炎の患者群において有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。一方、残りの 20 種類の炎症関連因子 (TNF- や IL-6 など) については、統計学的有意差は認められなかった。

## 【0044】

図 3A ~ E は、再発性多発軟骨炎の患者群において有意に上昇していた 5 種類の炎症関

50

連因子 (TREM - 1、MMP - 3、VEGF、MIP - 1、IP - 10) の、健常者および再発性多発軟骨炎の患者における血清中の濃度を示すグラフであり、図3Fは、統計学的有意差が認められなかった炎症関連因子 (MCP - 1) の、健常者および再発性多発軟骨炎の患者における血清中の濃度を示すグラフである。図3Aは、血清中TREM - 1濃度を示すグラフであり ( $p < 0.0001$ )、図3Bは、血清中MMP - 3濃度を示すグラフであり ( $p = 0.0083$ )、図3Cは、血清中VEGF濃度を示すグラフであり ( $p = 0.0123$ )、図3Dは、血清中MIP - 1濃度を示すグラフであり ( $p = 0.0041$ )、図3Eは、血清中IP - 10濃度を示すグラフである ( $p = 0.0413$ ) であり、図3Fは、血清中MCP - 1濃度を示すグラフである ( $p = 0.6652$ )。

【0045】

10

図4は、上記6種類の炎症関連因子 (TREM - 1、MMP - 3、VEGF、MIP - 1、IP - 10、MCP - 1) についてのROC曲線である。このグラフから、再発性多発軟骨炎の患者群において有意に上昇していた5種類の炎症関連因子 (TREM - 1、MMP - 3、VEGF、MIP - 1、IP - 10) の中でも、特にTREM - 1は、再発性多発軟骨炎のバイオマーカーとして感度および特異度共に最も優れていることがわかる。

【0046】

[実施例3]

実施例3では、再発性多発軟骨炎の患者だけでなく、他の自己免疫疾患 (全身性強皮症およびHTLV - I関連脊髄症) の患者における血清中TREM - 1濃度を測定した結果を示す。

20

【0047】

再発性多発軟骨炎の患者および健常者の血清については、実施例1と同一の血清 (再発性多発軟骨炎の患者16名、健常者16名) を準備した。また、全身性強皮症の患者およびHTLV - I関連脊髄症の患者の血清については、倫理性を確保するための手続を終えた後、全身性強皮症の患者10名およびHTLV - I関連脊髄症の患者14名からそれぞれ血液を採取し、血清 (サンプル) を得た。全身性強皮症およびHTLV - I関連脊髄症の診断は、臨床診断の結果に基づいて行った。

【0048】

各サンプル (血清) 中に含まれるTREM - 1の濃度を、市販のELISAキット (Human TREM-1 Quantikine ELISA kit; R&D Systems) を用いて実施例1と同様の手順で測定した。

30

【0049】

図5は、健常者、再発性多発軟骨炎の患者、全身性強皮症の患者およびHTLV - I関連脊髄症の患者における血清中TREM - 1濃度を示すグラフである。このグラフに示されるように、再発性多発軟骨炎の患者では、健常者だけでなく、全身性強皮症の患者およびHTLV - I関連脊髄症の患者に対しても血清中TREM - 1濃度が有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。

【0050】

以上の結果から、血清中TREM - 1濃度は、他の自己免疫疾患の患者ではほとんど上昇せず、再発性多発軟骨炎に特異的なマーカーとして利用可能であることがわかる。

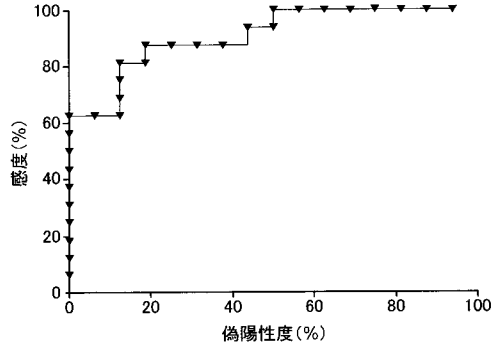
40

【産業上の利用可能性】

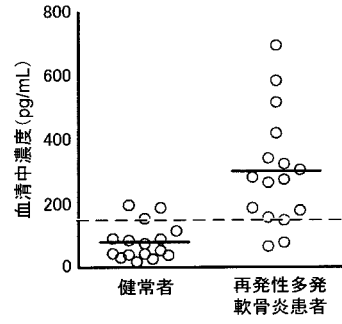
【0051】

本発明の再発性多発軟骨炎の検査方法は、大掛かりな設備を必要とせず、被験者への負担も少ないため、例えば再発性多発軟骨炎の診断補助血液検査として有用である。

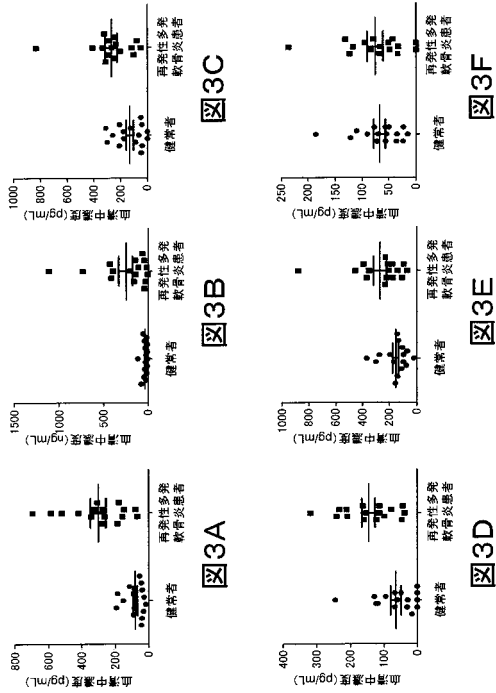
【 図 1 】



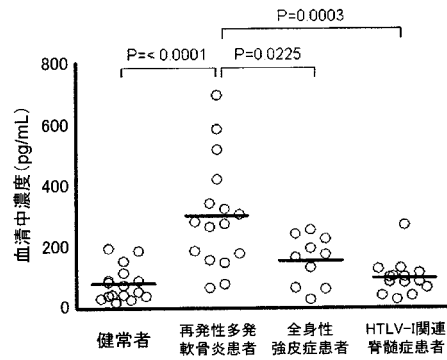
【 図 2 】



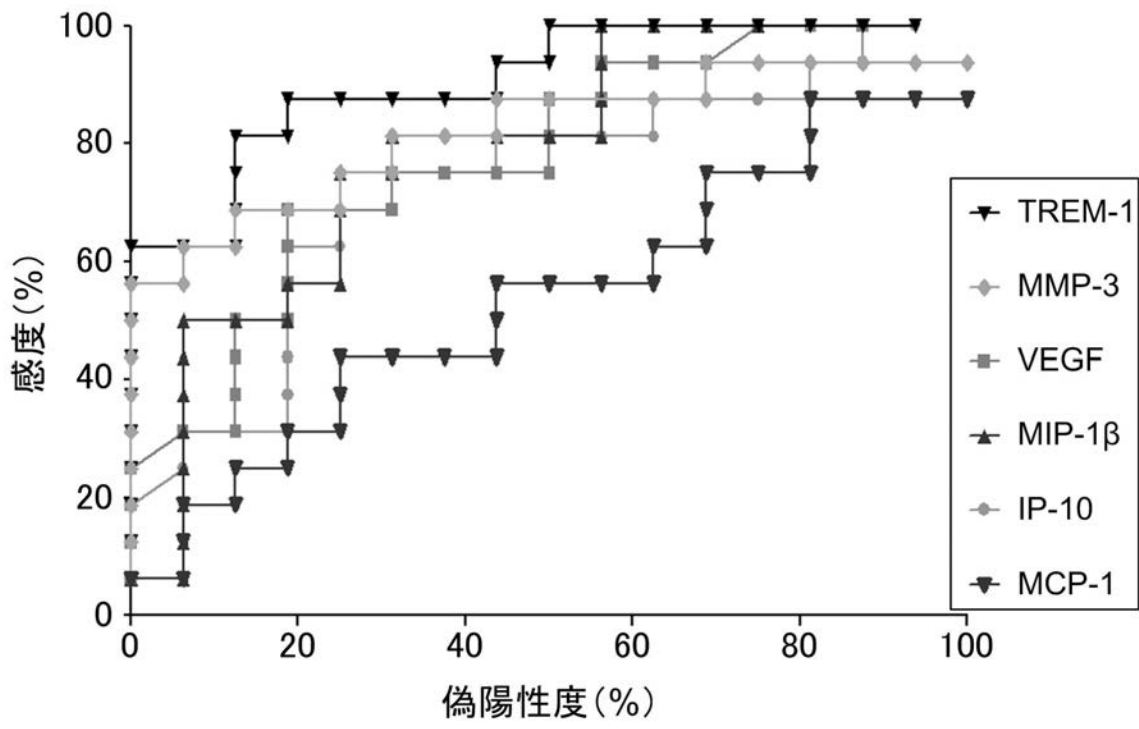
【 図 3 】



【 図 5 】



【 図 4 】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2010-516678(JP,A)  
国際公開第2009/126380(WO,A1)  
特開2001-141727(JP,A)  
特開平11-190738(JP,A)  
国際公開第2009/104388(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G01N 33/48-98

|               |                             |         |            |
|---------------|-----------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)       | 测试复发性多软骨炎的方法和用于其的测试试剂盒      |         |            |
| 公开(公告)号       | <a href="#">JP5499405B2</a> | 公开(公告)日 | 2014-05-21 |
| 申请号           | JP2010126487                | 申请日     | 2010-06-02 |
| 申请(专利权)人(译)   | 医学院法人圣玛丽安娜大学                |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译) | 医学院法人圣玛丽安娜大学                |         |            |
| [标]发明人        | 山野嘉久<br>鈴木登                 |         |            |
| 发明人           | 山野 嘉久<br>鈴木 登               |         |            |
| IPC分类号        | G01N33/53                   |         |            |
| FI分类号         | G01N33/53.D                 |         |            |
| 审查员(译)        | 吉田正志                        |         |            |
| 其他公开文献        | JP2011252784A               |         |            |
| 外部链接          | <a href="#">Espacenet</a>   |         |            |

摘要(译)

要解决的问题：使用血清标记物提供复发性多软骨炎的检查方法。  
 ŽSOLUTION：检查血清中TREM-1蛋白的含量作为指标。当测量后血清中TREM-1蛋白的量超过规定值时，判断受试者具有发生复发性多软骨炎的高概率。使用血清中TREM-1蛋白的量作为指标使得可以快速且容易地检查复发性多软骨炎的疾病活动或治疗效果。 Ž

