

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5419362号
(P5419362)

(45) 発行日 平成26年2月19日 (2014. 2. 19)

(24) 登録日 平成25年11月29日 (2013. 11. 29)

(51) Int. Cl.

F I

G O 1 N 33/53 (2006. 01)

G O 1 N 33/53 Z N A D

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 37/02 (2006. 01)

A 6 1 P 37/02

C O 7 K 16/18 (2006. 01)

G O 1 N 33/53 Y

C 1 2 N 15/09 (2006. 01)

C O 7 K 16/18

請求項の数 2 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-36053 (P2008-36053)
 (22) 出願日 平成20年2月18日 (2008. 2. 18)
 (65) 公開番号 特開2009-192481 (P2009-192481A)
 (43) 公開日 平成21年8月27日 (2009. 8. 27)
 審査請求日 平成23年2月17日 (2011. 2. 17)

(73) 特許権者 803000056
 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財
 団
 東京都千代田区岩本町二丁目11番1号
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (74) 代理人 100124453
 弁理士 資延 由利子
 (74) 代理人 100135208
 弁理士 大杉 卓也
 (74) 代理人 100152319
 弁理士 曾我 亜紀
 (72) 発明者 仲 哲治
 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号
 独立行政法人医薬基盤研究所内
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性型 C D 4 陽性 T 細胞の検査方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2) を指標とする 活性型 C D 4 陽性 T 細胞の検査方法。

【請求項 2】

活性型 C D 4 陽性 T 細胞の検査方法が、抗 K r e m e n 2 抗体を用いることによる、請求項 1 に記載の検査方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2) を指標とする 活性化 C D 4 陽性 T 細胞の検査方法に関する。

【背景技術】

【0002】

免疫は、細菌、ウイルスやガン細胞などを排除し、生体を守るための仕組みであるが、免疫過剰状態となると、喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、慢性関節リウマチや慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患などの免疫性疾患に陥る。

【0003】

免疫をつかさどる細胞として、抗体産生細胞である B 細胞と、細胞性免疫に関与する T 細胞の 2 種に大別される。そのうち、T 細胞はリンパ球の一種で、骨髄で産生された前駆

細胞が胸腺での選択を経て分化成熟したものであり、抹消血中のリンパ球の70～80%を占める。白血球やその他の細胞は、細胞表面に糖タンパクなどの種々の分子を発現している。発現タンパク質は、表面マーカーまたは表面抗原とよばれ、CD(cluster of differentiation)と表記される。ヘルパーT細胞は、リンホカインを産生するなどして、他のT細胞の機能発現を誘導したり、B細胞の分化成熟や抗体産生を誘導する機能を有し、CD4を発現している。このCD4陽性T細胞は、後天性免疫不全症候群(AIDS)の病原ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)や、成人T細胞白血病(ATL)の病原ウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)が感染する細胞である。ウイルス感染細胞などを破壊するCTL(キラーT細胞)は、CD8を発現している。また、胸腺から分化してくるレギュラトリーT細胞はCD4、CD25、Foxp3分子を発現して他のT細胞の活性を抑制する。その他、末梢で抗原特異的に誘導されてくるレギュラトリーT細胞や、CD8陽性T細胞から分化するレギュラトリーT細胞もある。

10

【0004】

免疫反応は複雑な機構よりなり、その調節機構は細胞表面への分泌タンパク質や膜タンパク質が関与しているものと考えられる。

【0005】

クリングルドメインは、3つのジスルフィド結合を有する特徴的構造を有し、クリングルドメインを含むタンパク質として、血液凝固・線溶に関連するタンパク質、例えばプロトロンビン、血液凝固第XII因子、tPA、プラスミノゲンなどのセリンプロテアーゼがよく知られている。これらのセリンプロテアーゼは、血液凝固・線溶機能を介して創傷治癒に關与する他、細胞外マトリックスの融解を介した血管新生や癌の浸潤に關与したり、神経の生存や軸索伸長を促進する活性を有するなど、生命維持や高次神経機能において極めて重要な生物活性を有する。そこで、Kring-SAGE法によりクリングルドメインを有する分子を高効率でクローニングし、新規クリングル分子としてKremenが得られたことが報告されている。Kremenのうち、Kremen1についてはDKK1(dickkopf homolog 1)と高親和性を有し、癌に関連するWnt/ β -cateninの拮抗因子として作用することなど、その機能についていくつか報告されている(非特許文献1、2)。Wnt/ β -cateninは、細胞の分化を調節する因子であり、異常な活性化が癌を引き起こすことが考えられているが(非特許文献3)、免疫に関しては殆ど解明されていない。また、Kremen2についても、その構造は解析されており、マウスのKremen2のアミノ酸および遺伝子配列情報は、GenBank accession No. NM_028416に開示されている。

20

30

【0006】

しかし、免疫反応に関して効果的な膜タンパク質の解析は十分になされておらず、またKremen2についても、その作用は十分に解析されていなかった。

【非特許文献1】Journal of Cell Science 116, 2627-2634 (2003)

【非特許文献2】Nature 417, 664-666 (2002)

【非特許文献3】Immunity 26(2); 227-239 (2007)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

40

本発明は、免疫反応の調節因子として作用する効果的なタンパク質を提供することを課題とする。さらに、該免疫調節因子として作用するタンパク質の抗体を提供し、該抗体を含む過剰な免疫反応を制御しうる免疫性疾患治療剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、シグナルシーケンストラップ法を用いて脾臓およびリンパ節由来の細胞から分泌タンパク質をスクリーニングした。さらに、CD4陽性T細胞をスクリーニングして配列を確認したところ、63種類のタンパク質を同定することができ、そのうちのひとつがKremen2であった。Kremen2について、更に解析を行ったところ、活性化CD4陽性T細胞に特異的に分

50

泌され、該細胞を検出する際の指標となりうることを見出し、本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明は以下よりなる。

1. K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2)を指標とする活性型 C D 4 陽性 T 細胞の検査方法。

2. 活性型 C D 4 陽性 T 細胞の検査方法が、抗 K r e m e n 2 抗体を用いることによる、前項 1 に記載の検査方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明の K r e m e n 2 は抗 C D 3 抗体で刺激した C D 4 陽性 T 細胞に多く発現していることが確認された。また、C D 4 以外の他の表面抗原、例えば C D 8 陽性 T 細胞や B 細胞などには、発現しないことも確認された。これにより、K r e m e n 2 は、活性化 C D 4 陽性 T 細胞の指標となりうることを確認できた。このことから、免疫過剰な状態を確認するための指標の一つとして利用することができる。さらに、K r e m e n 2 に対する抗 K r e m e n 2 抗体を用いて抗原抗体反応をさせることで、補体活性が活性化され、過剰な免疫反応を引き起こす活性化 C D 4 陽性 T 細胞を破壊し、除去することができる。これにより、免疫亢進状態により引き起こされる関節リウマチやエリテマトーデスなどの免疫性疾患の軽減・治療を行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

分泌タンパク質や膜タンパク質は、その N 末端に「シグナルペプチド」と呼ばれる疎水性の配列を有し、該配列をシグナルシーケンスという。シグナルシーケンスストラップ法は、様々なタンパク質をコードする c D N A ライブラリーから、シグナルシーケンスを有する分泌タンパク質および膜タンパク質を選択的に同定する目的で開発された方法である。N 末端のシグナルシーケンス部分を欠失したトロンボポエチン受容体の部分長 (M P L) を有するベクター (例えばレトロウイルスベクター p M X) で、c D N A ライブラリーを作製し、これを例えば I L - 3 依存的に増殖する性質を有する B a / F 3 細胞に導入する。シグナルシーケンス部分を含む領域をコードする c D N A との融合タンパク質が細胞表面に発現された場合にのみ、I L - 3 の添加なく増殖する性質を獲得するように設計されている B a / F 3 細胞を用いて、I L - 3 非依存的に増殖する B a / F 3 細胞を指標とすることで、シグナルシーケンスを有するタンパク質を選択的に同定することができる。

【0012】

本発明の K r e m e n 2 (kringle containing transmembrane protein 2) は、上記シグナルシーケンス法により検出されたタンパク質の 1 つである。まず、マウスの脾臓およびリンパ節の細胞を、抗 C D 3 抗体と h-TGF- β 1 で 3 日間刺激したのち、抗 C D 4 抗体を担持した磁気ビーズを用いて、磁気細胞分離法 (M A C S) により C D 4 陽性細胞を分取した。その後、R N A を抽出したものについて、オリゴ d T カラムで m R N A のみを精製し、ランダムヘキサマープライマーを用いて c D N A を合成し、c D N A ライブラリーを作製した。上記シグナルシーケンスストラップ法により、該 c D N A ライブラリーについてスクリーニングした結果、436 クローンから 290 の配列データを取得することができ、63 種類のタンパク質を同定した。

【0013】

上記 63 種類のタンパク質について、各臓器および各細胞についてノザンプロット法によりさらに検討を進めた結果、脳、心臓、肝臓、胸腺および脾臓細胞からは検出されず、C D 4 陽性 T 細胞に特異的に発現し、さらに C D 4 陽性かつ C D 25 陰性 T 細胞、すなわちレギュラトリー T 細胞を除く C D 4 陽性 T 細胞に特異的なタンパク質として、K r e m e n 2 を検出した。

【0014】

本発明の K r e m e n 2 は、以下に示す実施例の結果より非活性型 C D 4 陽性 T 細胞、

非活性型 C D 8 陽性 T 細胞、活性型 C D 8 陽性 T 細胞および活性型 B 細胞には発現せず、活性化 C D 4 陽性 T 細胞に特異的に発現することが確認された。これにより、K r e m e n 2 タンパク質が、活性型 C D 4 陽性 T 細胞に特異的に発現しうる単一マーカー（指標）として機能しうることで、本発明により初めて見出された。このことは、K r e m e n 2 が、活性型 C D 4 陽性 T 細胞に起因する、免疫過剰状態により引き起こされる各種免疫疾患の指標となりうることを意味する。従来は、C D 4 と C D 2 5 や C D 6 2 L などの各種マーカーを組み合わせで検査することで、活性型 C D 4 陽性 T 細胞を検出してきたが、本発明の K r e m e n 2 は、単一マーカーとして機能しうることで、活性型 C D 4 陽性 T 細胞を検出できる指標となる点が優れている。

【 0 0 1 5 】

10

さらに、本発明は活性型 C D 4 陽性 T 細胞を認識しうる抗 K r e m e n 2 抗体にも及ぶ。活性型 C D 4 陽性 T 細胞表面の K r e m e n 2 と、本発明の抗 K r e m e n 2 抗体との抗原抗体反応により、補体が作用して活性型 C D 4 陽性 T 細胞を破壊し、処理することができる。この作用により、活性型 C D 4 陽性 T 細胞に起因する過剰免疫反応を制御することができ、活性型 C D 4 陽性 T 細胞に起因する免疫性疾患を治療することができる。従って、本発明は、抗 K r e m e n 2 抗体を有効成分として含む免疫性疾患治療剤または免疫抑制剤にも及ぶ。抗体の作製方法は、自体公知の一般的な手法による。

【 実施例 】

【 0 0 1 6 】

以下、本発明の理解を深めるために、本発明の K r e m e n 2 の発明に至る経緯を実施例により説明し、本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではないことはいうまでもない。

20

【 0 0 1 7 】

（実施例 1）K r e m e n 2 のノザンブロット法による解析 1

マウス（C57BL/6、6 週齢、オス）のリンパ節、脳、心臓、肝臓、胸腺および脾臓の細胞を取得した。リンパ節および脾臓については、磁気細胞分離法（M A C S）により、抗 C D 4 抗体を担持するビーズを用いて C D 4 陽性（以下、「C D 4 ⁺」ともいう。）T 細胞を分取した。さらに、C D 4 ⁺ T 細胞であり、かつ C D 2 5 陰性（C D 2 5 ⁻）T 細胞を分取した。各細胞について、抗 C D 3 抗体（0.5 μ g / m l）による 3 日間の刺激後に R N A を抽出した。各細胞からの R N A の抽出は、RNA-BeeTM試薬（TEL-TEST社製）を用いて行った。

30

【 0 0 1 8 】

各細胞から抽出した R N A について、ディゴキシジェニン（D I G）でラベルしたマウス K r e m e n 2 プローブ（配列番号 1）を用いて、ブロット法を行った。D I G によるプローブのラベル化は、通常の方法に従った。また、ハウスキーピング遺伝子として、G A P D H についても、同様にブロット法を行った。

【 0 0 1 9 】

マウス K r e m e n 2 プローブ配列：ttcct cctcctcttc ccattgtctg tgcggctgca cggggcc
tca gcaggagacc tgcacagtcc aggttgttcc gaattgttcc aggtgaacgg cgctgactac cgaggccacc
agaactacac cggcccacgc ggagctggac gcccttgtct tttctgggac cagacacagc agcacagcta ca
gcagcgcc agcgaccctc agggccgctg ggggttgggt ggcataact tctgtaggaa cccagacggg gatgt
gcagc cctggtgcta cgtggcagag acagaagagg gcatctactg gcgctactgt gatatcccca catgtcac
at gcctgggtac ctgggctgct tctgtggactc tggggcacc cctgctctca gtggtcccag tggcacctcc
acaaagctca ctgtccaagt gtgccttcga ttctgccgca tgaagggcta ccagctgggt ggtgtggagg ctg
gttatgc ctgcttctgt ggctctgaaa gtgacctggc ccgaggacgt ccagcccctg ccaccgactg tgacca
gatc tgttttggcc acccaggcca gctctgttga ggcgatggac gactaggcat ctatgaagtg tctgtgggc
t cctgccaggg aaactggctg gctcctcaag gagtcatcta ctccccggat ttcccgatg agtatggacc a
gaccggaac tgcagctggg tattgggcca actgggcgct gtgctagaac tcaccttccg cctcttcgag ttgg
ctgatt ctgagaccg gctggagcta cgcgacgtct cgtccggcaa cctactccgt gccttcgacg gcgcccc
tcc gccgcctccg ggaccgctgc gcctgctcac tgctgcgctg ctgctcacct tccgcagcga cgcaagaggc

40

50

catgctcaag gcttcgcgct cacctaccgc gggctgcagg atacagtgga gggcagagca tctccagagg at
tcaactga gaggctcgca g (配列番号 1)

【 0 0 2 0 】

その結果、図 1 に示すように、脳、心臓、肝臓、胸腺および脾臓由来細胞には、K r e m e n 2 の発現は確認することができなかったが、C D 4 ⁺ T 細胞に K r e m e n 2 の発現が認められ、さらに C D 4 ⁺ かつ C D 2 5 ⁺ T 細胞には K r e m e n 2 が強く発現していることが確認された。

【 0 0 2 1 】

(実施例 2) K r e m e n 2 のノザンブロッティング法による解析 2

実施例 1 と同様のマウスのリンパ節および脾臓細胞から、M A C S により C D 4 ⁺ T 細胞および C D 8 ⁺ T 細胞を分取し、さらに B 細胞を分取した。まず、抗 C D 4 抗体を担持するビーズで分画したものを非活性型 C D 4 ⁺ T 細胞とし、残りをさらに抗 C D 9 0 抗体を担持するビーズで分画したものを非活性型 C D 8 ⁺ T 細胞とし、残りは非活性型 B 細胞とした。各細胞について、刺激せず R N A を抽出した。

【 0 0 2 2 】

次に、上記 C D 4 ⁺ T 細胞および C D 8 ⁺ T 細胞を、抗 C D 3 抗体および抗 C D 2 8 抗体 (各 1 μ g / m l) で固定化した 9 6 穴プレートに、細胞数 1 × 1 0 ⁶ 個 / m l を 1 0 0 μ l 播種した。さらにマウス I L - 2 を最終濃度で 1 0 n g / m l になるように加え、R P M I - 1 6 4 0 培地 (胎児ウシ血清 F C S) 1 0 v / v % 添加) を用いて 4 日間、3 7 ° C で培養して刺激したものを、活性型 C D 4 ⁺ T 細胞および活性型 C D 8 ⁺ T 細胞とした。また、B 細胞については、L P S (リポ多糖, Lipopolysaccharide) を 2 μ g / m l 加えて同様に 4 日間培養して刺激したものを活性型 B 細胞とした。刺激後の各細胞から R N A を抽出した。

【 0 0 2 3 】

各細胞からの R N A の抽出および K r e m e n 2 の検出は、実施例 1 と同様に行った。また、ハウスキーピング遺伝子として、G 3 P D H についても、同様にブロッティングを行った。

【 0 0 2 4 】

その結果、図 2 に示すように、非活性型の C D 4 ⁺ T 細胞、C D 8 ⁺ T 細胞および B 細胞並びに活性型の C D 8 ⁺ T 細胞および B 細胞には K r e m e n 2 の発現は認められなかったが、活性型の C D 4 ⁺ T 細胞にのみ K r e m e n 2 の発現を認めた。これにより、K r e m e n 2 は、活性型 C D 4 ⁺ T 細胞の単一マーカーになりうることを確認された。

【 0 0 2 5 】

(実施例 3) ヒト末梢血単核球 (P B M C) 上の K r e m e n 2 の確認

ヒト末梢血から P B M C を分取し、以下の刺激により P B M C 上の K r e m e n 2 の発現を調べた。

【 0 0 2 6 】

P B M C を、9 6 穴プレートに、細胞数 1 × 1 0 ⁶ 個 / m l の濃度で 2 . 5 m l 播種し、抗 C D 3 抗体および抗 C D 2 8 抗体 (各 1 μ g / m l) 、およびマウス I L - 2 (1 0 n g / m l) または L P S (2 μ g / m l) を加え、R P M I - 1 6 4 0 培地 (F C S 1 0 v / v % 添加) を用いて 4 日間 3 7 ° C で培養し、刺激した。刺激後の細胞を R I P A 緩衝液 (1 % のトリトン X - 1 0 0 、 0 . 1 % の S D S 、 0 . 5 % のデオキシコール酸ナトリウム、1 5 0 m M の N a C l 、 1 . 5 m M の M g C l ₂ 、 1 m M の E G T A 、 1 0 % のグリセロール、1 m M の [p - アミジノフェニル] メタンスルホニルフルオリドハイドロクロライド、1 μ g / m l のロイペプチンおよび 1 μ g / m l のペプスタチンを含む 5 0 m M の H E P E S - N a O H 緩衝液 [p H 7 . 6]) で処理し、ウェスタンブロッティング法により解析した。検出にあたっては、抗ヒト K r e m e n 2 抗体 (R & D 社) を用いた。

【 0 0 2 7 】

その結果、図 3 に示すように、抗 C D 3 抗体、抗 C D 2 8 抗体、I L - 2 で刺激した場

合は、IL-4の刺激の有無にかかわらずKremen2の発現を認めたが、LPSで刺激した場合は、IL-4の刺激の有無にかかわらず、Kremen2の発現は認められなかった。これにより、Kremen2はヒトにおいてもT細胞活性化によって発現が誘導されることが確認された。

【0028】

(実施例4) Jurkat細胞上のKremen2の確認

ヒト由来Jurkat細胞(白血病細胞)について、以下の刺激によりKremen2の発現を調べた。Jurkat細胞をFCS10v/v%を含むRPMI-1640培地を用いて1日間37℃で培養した後、抗CD3抗体および抗CD28抗体、IL-4、並びにp-38MAPキナーゼインヒビター(SB203580:Sigma社)で刺激した。抗CD3抗体および抗CD28抗体刺激の場合は、各々10μg/mL加えて一晚培養し、IL-4刺激の場合は100ng/mL加えて一晚培養し、SB203580刺激の場合は、p-38MAPキナーゼインヒビターの最終濃度で5μMを加えて培養した。各刺激した細胞についてRNAの抽出を行った。RNAの抽出は、実施例2と同様に行った。検出は、Kremen2についてRT-PCRを行い検出した。

【0029】

RT-PCR用のプライマーは、以下を用いた。

プライマー1: ACACCTGAGATGCTGTGCTG (配列番号2)

プライマー2: CAAAGACCTCCGAAACCAGA (配列番号3)

RT-PCRは、98℃10秒後、59℃0秒、72℃30秒を37サイクル行い実施した。

【0030】

その結果、図4に示すように、抗CD3抗体、抗CD28抗体で刺激した場合は、IL-4およびSBの刺激の有無にかかわらずKremen2の発現を認めたが、抗CD3抗体、抗CD28抗体で刺激しなかった場合は、IL-4およびSBの刺激の有無にかかわらず、Kremen2の発現は認められなかった。

これにより、Kremen2の発現誘導には活性化が重要であることがヒト由来白血病細胞においても確認された。

【産業上の利用可能性】

【0031】

以上説明したように、本発明によりKremen2は活性化CD4⁺T細胞に特異的に発現し、例えば非活性化CD4⁺T細胞や、CD8⁺T細胞には発現しないことから、活性化CD4⁺T細胞の単一のマーカー(指標)となりうることが確認された。これにより、Kremen2は、活性化CD4⁺T細胞に起因する免疫過剰による免疫性疾患を検出する指標として使用することができる。また、Kremen2が活性化CD4⁺T細胞の単一の指標となりうることから、Kremen2に対する抗体を用いて抗原抗体反応を行わせることにより、補体の作用により活性化CD4⁺T細胞を消滅させることができ、活性化CD4⁺T細胞に起因する免疫過剰による免疫性疾患の治療薬または免疫抑制剤の有効成分として用いることができる。さらには、Kremen2に対する抗体を用いることにより薬剤を活性化CD4⁺T細胞に対して作用させるターゲティング療法を行うことも可能である。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】マウス細胞におけるKremen2発現のノザンブロッティングによる解析結果を示す図である。(実施例1)

【図2】マウス細胞におけるKremen2発現のノザンブロッティングによる解析結果を示す図である。(実施例2)

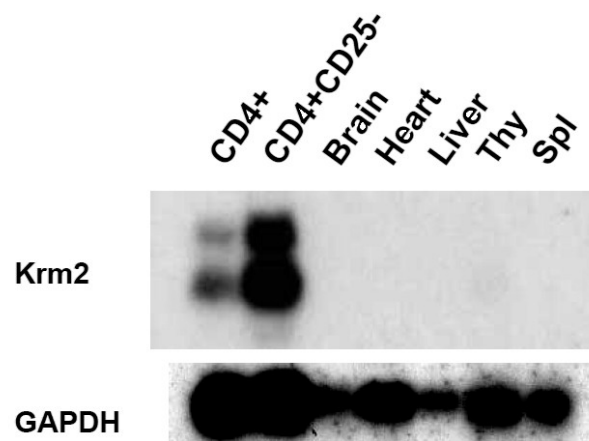
【図3】ヒト細胞におけるKremen2発現のウェスタンブロッティングによる解析結果を示す図である。(実施例3)

【図4】Jurkat細胞におけるKremen2発現のRT-PCRによる解析結果を

示す図である。(実施例4)

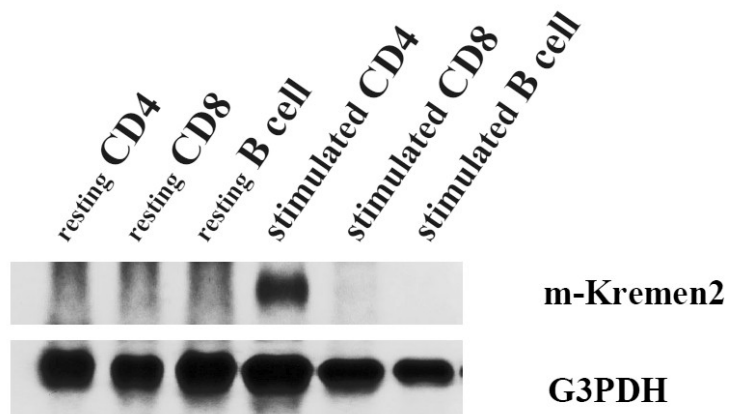
【図1】

Northern Blot Analysis of Kremen2



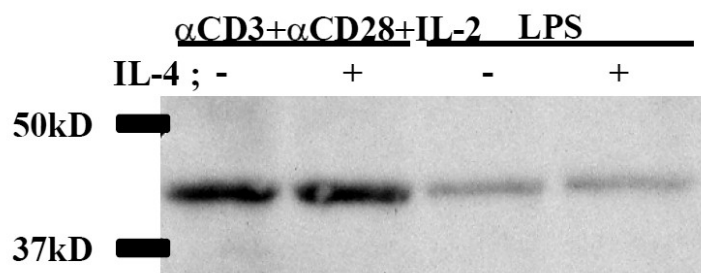
【 図 2 】

Northern Blotting for m-Kremen 2 in primary mouse cells



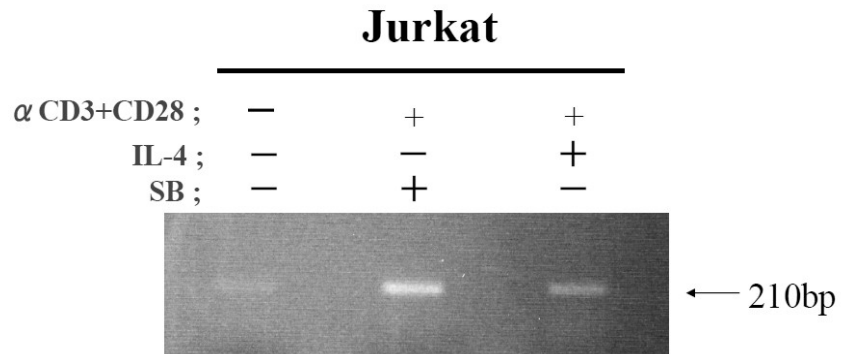
【 図 3 】

Stimulation of T cells induces the up-regulation of Kremen2 protein in human PBMCs



【 図 4 】

h-Kremen2 is induced in activated Jurkat cells



RT-PCR ; Ex taq 98°C 10s, 59°C 0s, 72°C 30s,37cycles

【 配列表 】

0005419362000001. app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 1 2 N 15/00 A

(72)発明者 藤本 穰
大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号 独立行政法人医薬基盤研究所内

審査官 加々美 一恵

(56)参考文献 特表2005-523005(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

专利名称(译)	测试活性CD4 + T细胞的方法		
公开(公告)号	JP5419362B2	公开(公告)日	2014-02-19
申请号	JP2008036053	申请日	2008-02-18
[标]申请(专利权)人(译)	NAT癌症CENT		
申请(专利权)人(译)	日本健康科学基金会		
当前申请(专利权)人(译)	基金会人文科学基金会		
[标]发明人	仲哲治 藤本 穰		
发明人	仲 哲治 藤本 穰		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/395 A61P37/02 C07K16/18 C12N15/09		
FI分类号	G01N33/53.ZNAD A61K39/395.D A61P37/02 G01N33/53.Y C07K16/18 C12N15/00.A G01N33/53.DZN.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/HA12 4C085/AA13 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
其他公开文献	JP2009192481A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供有效的蛋白质作为免疫反应的调节因子，提供蛋白质的抗体，并提供用于控制含有抗体的过度免疫反应的免疫疾病治疗剂。ŽSOLUTION：使用Kremen 2 (含有跨膜蛋白2的kringle)。

Kremen 2是特异性分泌到活化的CD4阳性T细胞的单一标记，因此它成为由活化的CD4阳性T细胞产生的免疫疾病的指标，并且可以使用抗Kremen 2抗体构成免疫疾病治疗剂。Ž

Northern Blot Analysis of Kremen2

