

(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2015-86208

(P2015-86208A)

(43) 公開日 平成27年5月7日(2015.5.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 16/42 (2006.01)	C O 7 K 16/42 Z N A	4 B O 6 4
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 N	4 H O 4 5
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	G O 1 N 33/53 S	
	C 1 2 P 21/08	

審査請求 未請求 請求項の数 18 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2013-228704 (P2013-228704)	(71) 出願人	000125381
(22) 出願日	平成25年11月1日 (2013.11.1)		学校法人藤田学園
			愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98
		(71) 出願人	503125961
			株式会社 富山研究所
			東京都練馬区大泉学園町7丁目2番2号
		(74) 代理人	100114362
			弁理士 萩野 幹治
		(72) 発明者	比企 能之
			愛知県豊明市沓掛町小廻間34-284
		(72) 発明者	富山 哲雄
			東京都練馬区大泉学園町7丁目2番2号
		Fターム(参考)	4B064 AG27 CA19 CA20 CC24 DA01
			4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA76
			EA50 FA71

(54) 【発明の名称】 糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を認識するモノクローナル抗体及びその用途

(57) 【要約】

【課題】 IgA腎症に特徴的な糖鎖不全IgA1に対する特異性が高く、IgA腎症などの検査に有用であるモノクローナル抗体を提供することを課題とする。

【解決手段】 糖鎖不全ヒトIgA1に対する抗体であって、シアル酸及びガラクトースを含まない糖鎖が結合したヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識するモノクローナル抗体が提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

糖鎖不全ヒトIgA1に対する抗体であって、シアル酸及びガラクトースを含まない糖鎖が結合したヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識する、モノクローナル抗体。

【請求項 2】

以下の配列：VPST(GaINAc)PPT(GaINAc)PS(GaINAc)PS(GaINAc)TPPT(GaINAc)PSPS（配列番号 1）（但し、Vはバリンを、Pはプロリンを、Sはセリンを、Tはスレオニンを、括弧内のGaINAcは直前のアミノ酸残基に結合したO結合型N-アセチルガラクトサミンをそれぞれ表す）、からなる合成ヒンジ部糖ペプチドに対する抗体として調製された抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

10

【請求項 3】

糖鎖が結合していないヒトIgA1ヒンジ部を認識しない、請求項 1 又は 2 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 4】

マウス由来の抗体である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 5】

抗体クラスがIgG3、IgG1又はIgG2bの抗体である、請求項 4 に記載のモノクローナル抗体。

【請求項 6】

ハイブリドーマ35A12株が産生する抗体、又は該抗体と競合反応する抗体である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

20

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体によって、糖鎖不全ヒトIgA1を検出することを特徴とする、糖鎖不全IgA1が関与する疾患の検査法。

【請求項 8】

前記疾患が自己免疫疾患である、請求項 7 に記載の検査法。

【請求項 9】

前記疾患がIgA腎症である、請求項 7 に記載の検査法。

【請求項 10】

以下のステップ(1)～(3)を含む、請求項 9 に記載の検査法：

30

(1)請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体と、ヒト検体とを接触させるステップ；

(2)ステップ(1)によって生じた免疫複合体を検出するステップ；

(3)検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定するステップ。

【請求項 11】

以下のステップ(i)～(iv)を含む、請求項 9 に記載の検査法：

(i)固相化した、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体と、ヒト検体とを接触させるステップ；

(ii)非特異的結合成分を除去した後、抗ヒトIgA抗体を接触させるステップ；

40

(iii)非特異的結合成分を除去した後、特異的に結合した前記抗ヒトIgA抗体を検出するステップ；

(iv)検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定するステップ。

【請求項 12】

ヒト検体がシアリダーゼ処理後のヒト検体である、請求項 10 又は 11 に記載の検査法。

【請求項 13】

ヒト検体が血清検体である、請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の検査法。

【請求項 14】

50

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体を含む、糖鎖不全IgA1が関与する疾患の検査用試薬。

【請求項 1 5】

前記疾患が自己免疫疾患である、請求項 1 4 に記載の検査用試薬。

【請求項 1 6】

前記疾患がIgA腎症である、請求項 1 4 に記載の検査用試薬。

【請求項 1 7】

請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の検査用試薬を含む、検査キット。

【請求項 1 8】

検査用試薬に対する標識化抗体を更に含む、請求項 1 7 に記載の検査キット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はIgA腎症の検査に有用な抗体に関する。詳しくは、糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を認識するモノクローナル抗体及び当該抗体を利用したIgA腎症等の検査法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

IgA腎症は我が国では慢性腎炎の約40%を占め、未治療ではその約40%が末期腎不全に陥る。我が国の慢性維持透析患者は増加の一途をたどり2008年には約27万人あまりとなった。そのうち本症を原疾患とした透析患者は推定数万人とされ、本症への治療法・予防法の開発は透析医療費の抑制という医療経済的見地からも、重要課題の一つと考えられる。

20

【0 0 0 3】

現在のところ、IgA腎症の検査は生検のみであり、簡易で精度の高い検査法の確立が望まれている。実際、いくつかの研究グループによって、IgA腎症の検査法を確立する目的の下、精力的な研究が行われている。その一つとして、Moldoveanuら（非特許文献1）及び本発明者らの研究グループ（非特許文献2）は、IgA1とN-アセチルガラクトサミン（以下、「GalNAc」ともいう）を認識するレクチン（helix aspersa:HAA）との結合度を検討し、IgA腎症患者で有意な増加が観察されることを報告した。しかしながら、ROC曲線による解析の結果は、「HAAとの結合度」が本症診断のマーカーとして臨床応用される可能性を否定するものであった。また、臨床病理学的重症度や、扁桃パルス治療と「HAAとの結合度」の間に関連は認めず、疾患の進行度、治療効果の判定指標として有効でないことが示唆された。

30

【0 0 0 4】

本願発明者らの研究グループは、以上の背景の下で研究を進め、IgA腎症の検査に有用な抗体とそれを利用した検査法を報告した（特許文献1）。

【0 0 0 5】

尚、IgA腎症の検査法（診断法）に関する先行特許文献を以下に開示する（特許文献2 ~ 5）。特許文献2ではIgA1分子間の結合能の差を利用してIgA腎症を診断する方法、特許文献3ではIgA1ヒンジ部に対する抗体を利用してIgA腎症を診断する方法、特許文献4ではIgA1ヒンジ部に結合する糖鎖数を指標としてIgA腎症を診断する方法がそれぞれ提案されている。また、特許文献5には、ガラクトースが結合していないO結合型糖鎖を含むIgA1ヒンジ部を認識するモノクローナル抗体が開示されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 6】

【特許文献1】特開2010 - 285419号公報

【特許文献2】特開平9 - 311132号公報

【特許文献3】特開平10 - 111290号公報

【特許文献4】特開平10 - 111291号公報

【特許文献5】国際公開第2011 / 081189号パンフレット

50

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Moldoveanu A, Wyatt RJ, Lee JY, et al: Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 11: 1148-1154, 2007

【非特許文献2】Shimozato S, Hiki Y, Odani H, et al: Serum under-galactosylated IgA1 is increased in Japanese patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 6: 1931-1939, 2008

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0008】

以上の背景の下、本発明は、IgA腎症に特徴的な糖鎖不全IgA1に対する特異性が高く、糖鎖不全IgA1が関与する疾患（特にIgA腎症）の検査に有用であるモノクローナル抗体を提供することを課題とする。また、当該抗体を利用した検査法や検査キット等を提供することも課題とする。尚、上掲の特許文献5には、糖鎖不全IgA1ヒンジ部を認識する抗体が示されているが、臨床検体との反応性は検討されておらず、臨床応用可能な抗体であるかは不明である。また、ラット由来、抗体クラスがIgG2a又はIgG2bであり、本願が開示するモノクローナル抗体とは由来、抗体クラスが異なる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

20

本発明者らは、上記課題を解決すべく、糖鎖不全IgA1に特異性の高いモノクローナル抗体の取得を目指して鋭意検討した。その結果、糖鎖不全IgA1に対して特異的結合性を示すモノクローナル抗体の作製に成功するとともに、作製したモノクローナル抗体がIgA腎症の検査（診断）に極めて有効であることが確認された。以下に示す本発明は主として以上の成果・知見に基づく。

〔1〕糖鎖不全ヒトIgA1に対する抗体であって、シアル酸及びガラクトースを含まない糖鎖が結合したヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識する、モノクローナル抗体。

〔2〕以下の配列：VPST(GalNAc)PPT(GalNAc)PS(GalNAc)PS(GalNAc)TPPT(GalNAc)PSPS（配列番号1）（但し、Vはバリンを、Pはプロリンを、Sはセリンを、Tはスレオニンを、括弧内のGalNAcは直前のアミノ酸残基に結合したO結合型N-アセチルガラクトサミンをそれぞれ表す）、からなる合成ヒンジ部糖ペプチドに対する抗体として調製された抗体である、〔1〕に記載の抗体。

30

〔3〕糖鎖が結合していないヒトIgA1ヒンジ部を認識しない、〔1〕又は〔2〕に記載のモノクローナル抗体。

〔4〕マウス由来の抗体である、〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

〔5〕抗体クラスがIgG3、IgG1又はIgG2bの抗体である、〔4〕に記載のモノクローナル抗体。

〔6〕ハイブリドーマ35A12株が産生する抗体、又は該抗体と競合反応する抗体である、〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体。

40

〔7〕〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体によって、糖鎖不全ヒトIgA1を検出することを特徴とする、糖鎖不全IgA1が関与する疾患の検査法。

〔8〕前記疾患が自己免疫疾患である、〔7〕に記載の検査法。

〔9〕前記疾患がIgA腎症である、〔7〕に記載の検査法。

〔10〕以下のステップ(1)～(3)を含む、〔9〕に記載の検査法：

(1)〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体と、ヒト検体とを接触させるステップ；

(2)ステップ(1)によって生じた免疫複合体を検出するステップ；

(3)検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定するステップ。

50

[1 1] 以下のステップ(i)~(iv)を含む、[9]に記載の検査法：

(i)固相化した、[1]~[6]のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体と、ヒト検体とを接触させるステップ；

(ii)非特異的結合成分を除去した後、抗ヒトIgA抗体を接触させるステップ；

(iii)非特異的結合成分を除去した後、特異的に結合した前記抗ヒトIgA抗体を検出するステップ；

(iv)検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定するステップ。

[1 2] ヒト検体がシアリダーゼ処理後のヒト検体である、[1 0]又は[1 1]に記載の検査法。

[1 3] ヒト検体が血清検体である、[1 0]~[1 2]のいずれか一項に記載の検査法。

[1 4] [1]~[6]のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体を含む、糖鎖不全IgA1が関与する疾患の検査用試薬。

[1 5] 前記疾患が自己免疫疾患である、[1 4]に記載の検査用試薬。

[1 6] 前記疾患がIgA腎症である、[1 4]に記載の検査用試薬。

[1 7] [1 4]~[1 6]のいずれか一項に記載の検査用試薬を含む、検査キット。

[1 8] 検査用試薬に対する標識化抗体を更に含む、[1 7]に記載の検査キット。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 0 】

【図 1】シアリダーゼ処理した血清を検体とした用量依存曲線。X軸は血清希釈倍率、Y軸は吸光度（490nm）。

【図 2】ELISA法の結果。血清検体とモノクローナル抗ヒンジ部糖ペプチド（HGP）抗体の結合性を、IgA腎症患者群、健常者群、その他の腎疾患群の間で比較した。検体にはシアリダーゼ処理した血清を用いた。Y軸は吸光度（490nm）。

【図 3】IgA腎症患者群とその他の腎疾患群の間（左上）及びIgA腎症患者群と健常者群の間（右下）で描いた受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic curves（ROC曲線））。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

本発明の第1の局面は、糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識するモノクローナル抗体に関する。特に言及しない限り、本明細書における抗体は単離された状態である。「単離された状態の抗体」には、天然であって且つ何ら外的操作（人為的操作）が施されていない抗体、即ちあるヒト体内で産生され、そこに留まっている状態の抗体は含まれない。尚、単離された状態の抗体は、抗体以外の成分（例えば精製水、緩衝液、保存液、保護剤）を含んでいてもよい。

【 0 0 1 2 】

本発明の抗体は、その特徴として、糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識する。好ましくは、本発明のモノクローナル抗体は、糖鎖が結合していないヒトIgA1ヒンジ部を認識しない。ヒトIgAにはIgA1とIgA2の二つのサブタイプが存在する。IgA腎症での糸球体沈着IgAはIgA1サブタイプが優位である。IgA1はヒンジ部に糖鎖が付加された特徴的な構造を有する。IgA1ヒンジ部にはO結合型糖鎖が結合できるSer（セリン）とThr（スレオニン）が存在する。O結合型糖鎖は一般に内側からN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）とガラクトース（Gal）により構成され、更にその外側にシアル酸（NeuAc）が結合し得る。糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部に結合したO結合型糖鎖では、ガラクトース含量の低下が認められる。本明細書において「ガラクトース含量の低下した」とは、ヒンジ部に結合した糖鎖のGal含量が健常者の場合よりも低いことを意味する。健常者のIgA1のヒンジ部と区別するため、このような特徴のヒンジ部を本明細書では便宜上「糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部」と表現する。質量分析による検討の結果からは、「糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部」のGal含量は、ヒンジ部全体の糖鎖を構成する糖残基に占めるGalの数で比較して、健常者の場合

10

20

30

40

50

(糖鎖)の約80~90%と推定される。本発明の抗体が認識する糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部に結合する糖鎖の数は特に限定されないが、例えば4~5である。

【0013】

本発明の抗体は、シアル酸及びガラクトースを含まない糖鎖が結合したヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識する。「シアル酸及びガラクトースを含まない糖鎖」とは、GalNAc残基からなる糖鎖のことをいう。

【0014】

本発明の抗体はモノクローナル抗体であり、糖鎖不全ヒトIgA1に対して高い特異性を発揮する。「モノクローナル抗体」は、単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られる抗体であり、複数種の混合物であるポリクローナル抗体に比較して格段に高い特異性を示す。

10

【0015】

本発明のモノクローナル抗体の調製法は特に限定されないが、典型的には免疫学的手法によって本発明のモノクローナル抗体を調製することができる。例えば次の手順で調製することができる。まず、抗原を調製し、これを用いてウサギ、ヤギ、ヒツジ、マウス、ラット、モルモット等の動物に免疫を施す。好ましくはマウスを用いる。抗原としては、以下の配列からなる糖ペプチドを用いるとよい。尚、Vはバリンを、Pはプロリンを、Sはセリンを、Tはスレオニンを、括弧内のGalNAcは直前のアミノ酸残基に結合したO結合型N-アセチルガラクトサミンをそれぞれ表す。

VPST(GalNAc)PPT(GalNAc)PS(GalNAc)PS(GalNAc)TPPT(GalNAc)PSPS (配列番号1)

20

【0016】

上掲の抗原の例はIgA1抗体のヒンジ部に相当する糖ペプチドであり、5箇所にGalNAcが付加されている。当該抗原では、ヒトIgA11ヒンジ部と同様、O結合型糖鎖が結合できる部位が合計9箇所存在する。この9箇所の内、1箇所ないし9箇所(例えば1箇所、2箇所、3箇所、4箇所)にGalNAcを付加した抗原を採用することも可能である。GalNAcの付加部位が5個以下の場合には、上掲の抗原の例でGalNAcを付加した5箇所の部位の中から付加部位を選択することが好ましい。当該5箇所の部位は、ヒトIgA1において糖鎖の付加が高頻度に観察される部位に相当する。尚、抗原は公知のペプチド合成法(例えば固相合成法、液相合成法)を利用して調製することができる。

【0017】

30

免疫惹起作用を増強するために、キャリアタンパク質を結合させた抗原を用いることが好ましい。キャリアタンパク質としてはKLH(Keyhole Limpet Hemocyanin)、BSA(Bovine Serum Albumin)、OVA(Ovalbumin)などが使用される。キャリアタンパク質の結合にはカルボジイミド法、グルタルアルデヒド法、ジアゾ縮合法、MBS(マレイミドベンゾイルオキシコハク酸イミド)法などを使用できる。一方、GST、βガラクトシダーゼ、マルトース結合タンパク、又はヒスチジン(His)タグ等との融合タンパク質として発現させた抗原を用いることもできる。このような融合タンパク質は、汎用的な方法により簡便に精製することができる。

【0018】

40

必要に応じて免疫を繰り返し、十分に抗体価が上昇した時点で免疫動物から抗体産生細胞を摘出する。次に、得られた抗体産生細胞と骨髓腫細胞とを融合してハイブリドーマを得る。続いて、このハイブリドーマをモノクローナル化した後、抗原に対して高い特異性を有する抗体を産生するクローンを選択する。選択されたクローンの培養液を精製することによって目的の抗体が得られる。一方、ハイブリドーマを所望数以上に増殖させた後、これを動物(例えばマウス)の腹腔内に移植し、腹腔内で増殖させて腹水から精製することにより目的の抗体を取得することもできる。上記培養液の精製又は腹水の精製には、プロテインG、プロテインA等を用いたアフィニティークロマトグラフィーが好適に用いられる。また、抗原を固相化したアフィニティークロマトグラフィーを用いることもできる。更には、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、硫安分画、及び遠心分離等の方法を用いることもできる。これらの方法は単独ないし任意に組み合わせられ

50

て用いられる。

【0019】

後述の実施例に示す通り、本発明者らは、免疫動物としてマウスを用いた方法によって、糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識する複数のモノクローナル抗体の取得に成功した。これらの抗体には、識別のために、No.35A12、No.35H10、No.38A7、No.43C5、No.44H8及びNo.54B9のクローン番号が付与された。これらの抗体のサブクラスは、No.35A12がIgG3(κ鎖)、No.35H10がIgG1(κ鎖)、No.43C5がIgG2b(κ鎖)、No.44H8がIgG1(κ鎖)と決定された。尚、クローンNo.35A12を産生するハイブリドーマ(35A12株)は下記の通り、所定の寄託機関に寄託されている。

寄託機関：独立行政法人製品評価技術基盤機構 特許微生物寄託センター(〒292-0818

10

日本国千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室

寄託日(受領日)：2013年11月1日

受領番号：NITE ABP-01744

【0020】

以上の事実に基づき、好ましい一態様では、本発明のモノクローナル抗体はマウス由来である。また、抗体クラスについてはIgG3、IgG1又はIgG2bである。一方、本発明のモノクローナル抗体を、産生するハイブリドーマ35A12株で特定することも可能である。一態様では、当該ハイブリドーマが産生する抗体と競合反応するモノクローナル抗体が提供される。一般に、エピトープが同一、エピトープが部分的に一致、又はエピトープ位置が近接することにより、抗体の競合反応が生ずる。

20

競合反応するとは

【0021】

本発明の第2の局面は、本発明のモノクローナル抗体の用途の一つである検査法に関する。IgA腎症の病態進行に糖鎖不全IgA1が関与することが知られている。また、IgA腎症以外の疾患、具体的には、全身性エリテマトーデスやヘノッホ・シェンライン紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)等の自己免疫疾患の病態形成においても、糖鎖不全IgA1が関与することが報告されている(Seminars in Nephrology 28(1), 78 (2008))。そこで本発明の検査法では、糖鎖不全IgA1が関与する疾患の検査のために、本発明のモノクローナル抗体を用いて糖鎖不全ヒトIgA1を検出する。「糖鎖不全IgA1が関与する疾患」は特に限定されず、IgA腎症、全身性エリテマトーデス、ヘノッホ・シェンライン紫斑病慢性糸球体腎炎等を含む。

30

【0022】

上記の通り、本発明のモノクローナル抗体は糖鎖不全IgA1ヒンジ部を特異的に認識する。従って、本発明のモノクローナル抗体を用いた検査法によれば、検体中の糖鎖不全IgA1を特異的に検出することができる。検出結果は、糖鎖不全IgA1が関与する疾患(特にIgA腎症)の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又は糖鎖不全IgA1が関与する疾患(特にIgA腎症)を将来、罹患ないし発症する可能性を知る上で有益な情報となる。例えば、IgA腎症の患者を対象とした場合には、当該患者の病態の評価ないし把握、治療効果の評価などに有益な情報を得ることができる。このように本発明の検査法を治療効果のモニターに利用することも可能である。一方、患者以外の者、例えばIgA腎症が認定されていない者を対象とした場合には早期診断のための有益な情報が得られ、予防又は早期の治療介入が可能となる。さらに本症の成因は複数の可能性もあり、この糖鎖不全IgA1を成因として発症したIgA腎症が本手法によりサブタイプとして識別できる可能性もある。

40

【0023】

検出法としては、例えば、ELISA(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)法、ラジオイムノアッセイ、FACS(fluorescence activated cell sorting)、免疫沈降法、イムノプロットティング、免疫比濁法、電気化学発光法、化学発光法、蛍光発光法等の定性的又は定量的な方法が挙げられる。免疫組織化学的染色法を採用することもできる。中でもELISA法(サンドイッチELISAや競合ELISA等)を利用して糖鎖不全IgA1を検出することが好ましい。ELISA法は検出感度が高いことや特異性が高いこと、定量性に優れること、操作が簡

50

便であること、多検体の同時処理に適することなど、多くの利点を有する。

【0024】

本発明の検査法の一態様では、以下のステップ(1)～(3)を実施する。

(1)本発明の抗体とヒト検体と、を接触させるステップ

(2)ステップ(1)によって生じた免疫複合体を検出するステップ

(3)検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定するステップ

【0025】

ステップ(i)ではまず、ヒト検体を用意し、本発明の抗体(糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識するモノクローナル抗体)と接触させる。この接触操作は典型的にはウェル内で行われるが、これに限られるものではない。ヒト検体は対象(IgA腎症の患者又は健常者)の血清、血漿、尿、髄液、腹水、胸水等の生体液から調製すればよい。好ましくは血清が用いられる。血清を用いれば簡便な測定が可能である。また、好ましくは、シアリダーゼ処理後の検体を用いる。即ち、ヒンジ部の糖鎖からシアリ酸を予め除去したものを検体とする。シアリダーゼ処理によって抗体の特異性が鮮明になる。シアリダーゼは市販のもの(例えばベーリンガー・マンハイム社、ロッシュ・ダイアグノスティックス株式会社)を用いればよい。

10

【0026】

検体中に、糖鎖不全ヒトIgA1が含まれる場合には、ステップ(1)の結果、本発明の抗体による特異的結合が生じ、免疫複合体(本発明の抗体と糖鎖不全IgA1との複合体)が形成される。ステップ(2)では、当該免疫複合体を検出する。

20

【0027】

ステップ(3)では、ステップ(2)の検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定する。「IgA腎症を罹患ないし発症する可能性」を判定することは、即ち「IgA腎症の罹患ないし発症の予測」である。このように本発明は、IgA腎症の罹患ないし発症の予測にも利用できる。さらに本症の成因は複数の可能性もあり、この糖鎖不全IgA1を成因として発症したIgA腎症が本手法によりサブタイプとして識別できる可能性もある。

【0028】

ここでの判定は定性的、定量的のいずれであってもよい。定性的判定と定量的判定の例を以下に示す。尚、ここでの判定は、その判定基準から明らかな通り、医師や検査技師など専門知識を有する者の判断によらずとも自動的/機械的に行うことができる。

30

(定性的判定の例1)

基準値よりも検出値が高いときに「IgA腎症に罹患している」、「IgA腎症に罹患している可能性が高い」、又は「将来、IgA腎症に罹患する可能性が高い」などと判定し、基準値よりも検出値が低いときに「IgA腎症に罹患していない」、「IgA腎症に罹患していない可能性が高い」、又は「将来、IgA腎症に罹患する可能性が低い」などと判定する。

(定性的判定の例2)

検出されたとき(即ち陽性のとき)に「IgA腎症に罹患している」、「IgA腎症に罹患している可能性が高い」、又は「将来、IgA腎症に罹患する可能性が高い」などと判定し、検出されないとき(即ち陰性のとき)に「IgA腎症に罹患していない」、「IgA腎症に罹患していない可能性が高い」、又は「将来、IgA腎症に罹患する可能性が低い」などと判定する。

40

【0029】

(定量的判定の例1)

以下に示すように検出値の範囲毎に「IgA腎症に罹患している可能性(%)」を予め設定しておき、検出値から「IgA腎症に罹患している可能性(%)」を判定する。

検出値 a ~ b : IgA腎症に罹患している可能性は 10 % 以下

検出値 b ~ c : IgA腎症に罹患している可能性は 10 % ~ 30 %

検出値 c ~ d : IgA腎症に罹患している可能性は 30 % ~ 50 %

50

検出値 d ~ e : IgA腎症に罹患している可能性は 5 0 % ~ 7 0 %

検出値 e ~ f : IgA腎症に罹患している可能性は 7 0 % ~ 9 0 %

【 0 0 3 0 】

(定量的判定の例 2)

以下に示すように検出値の範囲毎に「将来、IgA腎症に罹患する可能性(%)」を予め設定しておき、検出値から「将来、IgA腎症に罹患する可能性(%)」を予測する。

検出値 a ~ b : 将来、IgA腎症に罹患する可能性は 1 0 % 以下

検出値 b ~ c : 将来、IgA腎症に罹患する可能性は 1 0 % ~ 3 0 %

検出値 c ~ d : 将来、IgA腎症に罹患する可能性は 3 0 % ~ 5 0 %

検出値 d ~ e : 将来、IgA腎症に罹患する可能性は 5 0 % ~ 7 0 %

検出値 e ~ f : 将来、IgA腎症に罹患する可能性は 7 0 % ~ 9 0 %

10

【 0 0 3 1 】

本発明の別の態様では、以下のステップ(i)~(iv)を実施する。

(i)固相化した本発明の抗体と、ヒト検体とを接触させるステップ

(ii)非特異的結合成分を除去した後、抗ヒトIgA抗体を接触させるステップ

(iii)非特異的結合成分を除去した後、特異的に結合した前記抗ヒトIgA抗体を検出するステップ

(iv)検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定するステップ

【 0 0 3 2 】

20

ステップ(i)ではまず、固相化した本発明の抗体(糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識するモノクローナル抗体)、即ち不溶性支持体に固定した本発明の抗体(以下、「固相化抗体」と呼ぶ)を用意する。不溶性支持体としては例えばポリスチレン樹脂、ポリカーボネート樹脂、シリコン樹脂、ナイロン樹脂等の樹脂や、ガラス等の水に不溶性の物質を用いることができる。抗ヒトIgA抗体は例えば市販のもの(例えばJackson Immuno Research Labs)を用いればよい。不溶性支持体の形態は特に限定されない。不溶性支持体の形態の例はウェル、プレートである。

【 0 0 3 3 】

次に、固相化抗体にヒト検体を接触させる。この操作によって、ヒト検体中に糖鎖不全IgA1が存在すれば、それが固相化抗体にトラップされる。ヒト検体としては、対象(IgA腎症の患者又は健常者)の血清、血漿、尿、髄液、腹水、胸水等の生体液が用いられる。好ましくは血清が用いられる。血清を用いれば簡便な測定が可能である。また、好ましくは、ヒト検体として、予めシアリダーゼ処理したものをを用いる。

30

【 0 0 3 4 】

続くステップ(ii)では、非特異的結合成分を洗浄除去した後、抗ヒトIgA抗体を接触させる。その結果、固相化抗体に糖鎖不全IgA1がトラップされていた場合には、糖鎖不全IgA1に抗ヒトIgA抗体が結合し、免疫複合体が形成される。他方、固相化抗体に糖鎖不全IgA1がトラップされていない場合には、抗ヒトIgA抗体による特異的結合は生じない。このように、固相化抗体における、糖鎖不全IgA1の捕捉状態(ヒト検体中のIgA1ヒンジ部の糖鎖状態を反映する)に応じて免疫複合体の形成量に差が生まれる。本発明ではこの差をIgA腎症の判定に利用する。抗ヒトIgA抗体として好ましくは抗IgA1抗体を用いる。抗IgA1抗体はポリクローナルでもモノクローナルでもよい。

40

【 0 0 3 5 】

ステップ(iii)では、非特異的結合成分を洗浄除去した後、特異的に結合した抗体(換言すれば免疫複合体)を検出する。例えば、ステップ(ii)に使用する抗ヒトIgA抗体を予め標識化しておけば、非特異的結合成分を洗浄除去した後に標識量を直接検出すればよい。一方、いわゆる二次抗体を利用して検出することもできる。この場合、非特異的結合成分を除去した後、ステップ(ii)で使用する抗体に対する標識化抗体を接触させるステップ(ステップ(iii-1))と、非特異的結合成分を除去した後、特異的に結合した標識化抗体を検出するステップ(ステップ(iii-2))を実施する。尚、ステップ(ii)に使用する抗体や二

50

次抗体の標識化には例えばフルオレセイン、ローダミン、テキサスレッド、オレゴングリーン等の蛍光色素、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、マイクロペルオキシダーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、 β -D-ガラクトシダーゼ等の酵素、ルミノール、アクリジン色素等の化学又は生物発光化合物、 ^{32}P 、 ^{131}I 、 ^{125}I 等の放射性同位体、及びビオチン等を用いることができる。二次抗体として使用可能な数多くの標識化抗体（例えば標識化抗ウサギIgG抗体）が市販されており、当該標識化抗体を利用することもできる。

【0036】

ステップ(iv)では、検出結果に基づき、IgA腎症の罹患ないし発症の有無若しくは可能性、又はIgA腎症を罹患ないし発症する可能性を判定する。このステップは、上記態様におけるステップ(3)と同様であるのでその説明を省略する。

10

【0037】

本発明の第3の局面は、糖鎖不全IgA1が関与する疾患の検査用試薬に関する。本発明の試薬は本発明の検査法に好適に使用され得るが、糖鎖不全IgA1が関与する疾患（特にIgA腎症）の発症メカニズムや症状の進展メカニズムなどを研究するための実験ツールとしても使用され得る。さらに本症の成因は複数の可能性もあり、この糖鎖不全IgA1を成因として発症したIgA腎症が本手法により「糖鎖不全型IgA腎症」といったサブタイプとして識別できる可能性もある。一方、O結合型糖鎖上のGalNAc残基を認識するという特性に鑑みれば、粘膜やムチン等の研究用ツールとしての使用も想定される。本発明の検査用試薬は本発明の抗体を含む。不溶性支持体に固定化された状態（固相化試薬）で本発明の検査用試薬が提供されてもよい。また、標識化された状態（蛍光標識、酵素標識など）で提供されてもよい。

20

【0038】

本発明の第4の局面は、本発明の検査法に使用可能なキット（検査キット）を提供する。本発明のキットは本発明の検査用試薬を含んで構成される。本発明の検査法の実施に必要な反应用試薬、希釈液、反応容器などをキットに含めることができる。尚、本発明のキットには通常、使用説明書が添付される。キットを用いることによって、本発明の検査法をより簡便に且つより短時間で実施することが可能となる。

【0039】

好ましい一態様では、本発明の検査用試薬に加えて二次抗体（本発明の検査用試薬に対する標識化抗体）が含まれる。二次抗体を含むキットによれば、本発明の検査用試薬と検体との接触による免疫複合体の形成、免疫複合体への標識化抗体の結合、結合した標識量の測定といった一連の操作を実施可能となる。

30

【0040】

本発明のキットに標準試料を含めてもよい。ここでの標準試料は、本発明のキットを使用した検出結果を評価するための基準となる。例えば、糖鎖不全IgA1又は糖鎖不全IgA1ヒンジ部ペプチド若しくはその一部を標準試料とする。標準試料は合成によって或いはIgA腎症患者の血清からの分離精製によって調製することができる。

【実施例】

【0041】

1. ヒトIgA1ヒンジペプチドに対するマウスモノクローナル抗体の作製

40

(1) ヒトIgA1ヒンジ部糖ペプチド合成

保護ペプチド樹脂は自動合成機を使用し、tert-butoxycarbonyl法（Boc法）により後述するヒトIgA1ヒンジ部に相当する糖ペプチド(synthetic human IgA1 hinge glycopeptide, 以下sHGPと略す)を合成した。得られた保護糖ペプチド樹脂を無水フッ化水素で処理し、この粗糖ペプチドを逆相HPLCにて精製して目的のsHGPを高純度で得た。sHGPはヒトIgA1ヒンジが持つ19merのアミノ酸配列に、O-グリカン側鎖が高頻度に存在しているといわれる5箇所の部位にGalNAcを付加した以下の構造である。

VPST(GalNAc)PPT(GalNAc)PS(GalNAc)PS(GalNAc)TPPT(GalNAc)PSPS-NH₂（配列番号1）

【0042】

(2) マウスへの免疫感作

50

ハブテンである2種類の合成ペプチド（ヒトIgA1ヒンジ部糖ペプチド（sHGP）、ヒトIgA1ヒンジ部ペプチド）に対し、グルタルアルデヒド法により、KLH(77600 Thermo社製)及びOVA（77120Thermo社製）を結合させ、免疫用（KLM結合）及び抗体スクリーニング用（OVA結合）の抗原を得た。

【0043】

調製した抗原（KLM結合sHGP）とアジュバンド（TiterMaxGold :G3フナコシ）を等量混合し、BALB/cAマウス6終齢メス（日本クレア製）の皮下に100 μ g相当の抗原を、2週間の間隔で2回に分けて投与し、その1～2週間後に抗原溶液のみを40 μ g皮下投与した。3日後に麻酔下で全採血を行い、脾臓及び各種リンパ節を採取した。

【0044】

（3）細胞融合

マウスミエローマ細胞（P3U1）は、RPMI1640培地（118-119 GIBCO）にビルビン酸とグルタミン酸、ペニシリン、ストレプトマイシンを添加した培地（RPMI培地）にFBS（S156 BWT社）を10%となるように加え継代培養を行ったものを用いた。細胞融合の操作は次の通り行った。感作された細胞ペレットへ1mlのPEG（783641 ロッシュ）を反応させ、RPMI1640培地を加え、37℃のインキュベーターにて10分間静置後、細胞を集めた。続いて、HAT培地（21060-017 GIBCO）を用い、定法通りハイブリドーマを選択培養した。

【0045】

（4）抗体スクリーニング

特異抗体の1次スクリーニングにはELISA用96穴マイクロプレートを用いた。各ウェルにOVA結合糖ペプチドを結合させた後、選択培養簿の細胞を反応させた。続いて、酵素標識抗マウスIgG（1030-04 コスモバイオ）を反応させ、モノクローナル抗体陽性ウェルを選択した。

【0046】

次に、2次スクリーニングとして、OVA結合糖ペプチド抗原に反応する一方で、糖の付加していないOVA結合ペプチド抗原に反応しないモノクローナル抗体を選択するために、同様のアッセイを行い、目的の抗体候補を選別した。選別された細胞を培養プレートに移し拡大培養した。培養上清をサンプルとして臨床評価を行った。具体的には、IgA腎症の患者血清と健常人血清を用い、各抗体の反応性をELISAで評価し、合成ペプチドだけでなく生体内のIgAにも反応すると思われるクローンを選択した。選択したクローンを限界希釈法により単一なクローンとして樹立した。樹立したクローンの培養上清を用いて詳細な検討を加えることで最終的に6クローン（35A12、35H10、38A7、43C5、44H8、54B9）に絞られた。尚、IgA腎症患者と健常人の明確な識別が可能な抗体を産生する35A12株を優良株として選択した。35A12株を以下の通り寄託した。

寄託機関：独立行政法人製品評価技術基盤機構 特許微生物寄託センター（〒292-0818

日本国千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室

寄託日（受領日）：2013年11月1日

受領番号：NITE ABP-01744

【0047】

（5）サブクラスの決定

十分にクローニングされた各ハイブリドーマ株の培養上清を用い、市販のイムノクロマト法（モノクローナル抗体アイソタイピングキット 1493027 ロッシュ）でサブクラスを決定した。操作は添付のマニュアルに従った。検討の結果、35A12株の産生する抗体のサブクラスはIgG3（ κ 鎖）、35H10株の産生する抗体のサブクラスはIgG1（ κ 鎖）、43C5の株の産生する抗体のサブクラスはIgG2b（ κ 鎖）、44H8株の産生する抗体のサブクラスはIgG1（ κ 鎖）であると決定された。

【0048】

2. 臨床検体を用いた評価

35A12株が産生するモノクローナル抗HGP抗体と血清IgA1との結合性を、IgA腎症患者群、その他の腎疾患群、健常者群の間で比較した。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

2 - 1 . 材料と方法

(1) 血清

腎生検で診断した29名のIgA腎症患者の腎生検時に採取した血清を用いた。また、対照として、その他の腎疾患患者27名（ANCA関連腎炎11例、SLE腎症6例、膜性腎症4例、糖尿病性腎症1例、微小変化群1例、腎硬化症・腎後性腎炎1例、コレステロール塞栓症1例、肥満腎症1例）と健常者（性・年齢をIgA腎症患者群と合わせた）23名から採取した血清を用いた。

【 0 0 5 0 】

(2) ELISA法

10

(2 - 1) ELISAプレートの作製

10 μ l/mlに調整したモノクローナル抗体（IgG画分）を含む0.05 M 重炭酸塩バッファー（pH 9.6）50 μ lをポリスチレンマイクロタイタープレート（Corning, NY, USA）の各ウェルに50 μ lずつ加え、一晚（O/N）4 で放置し、モノクローナル抗体をプレート上にコートした。0.01M PBS-0.05% Tween-20（pH 7.4。以下、PBSTと略す）で3回洗浄後、1%牛血清アルブミン（BSA; Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA）を含むPBST溶液を100 μ l / ウェル加え、1時間室温で放置してブロッキングを行なった。

【 0 0 5 1 】

(2 - 2) 血清のシアリダーゼ処理

20

IgA1ヒンジ部O結合型糖側鎖内のGalNAc残基に結合しているノイラミニン酸残基を除去するため、血清に5倍量の1.5 mU/ml ノイラミニダーゼ（*Vibrio cholerae*, Roche Diagnostic Corp., Indianapolis, IN, USA）を含む0.01M 酢酸バッファー（pH 5）を加え、2時間37 で放置した。

【 0 0 5 2 】

(2 - 3) 用量依存曲線

後述のELISA法によって、シアリダーゼ処理した血清を連続希釈（1/25、1/100、1/400、1/1600、1/6400）したサンプルを用いて用量依存曲線を作成した（図1）。至適希釈濃度（100～400）を決定して本実験を行なった。

【 0 0 5 3 】

(2 - 4) ELISA法の操作

30

シアリダーゼ処理後の血清を、1%BSAを含むPBST（以下希釈バッファー）で至適倍率に希釈した。このようにして得た各検体を50 μ l / ウェル加え4 で一晚インキュベートした。PBSTで3回洗浄後、5000倍希釈HRP標識ヤギ抗ヒトIgA抗体（IgG Fab画分、MBL Co. LTD, Japan Nagoya）を50 μ l / ウェル加えた。2時間室温で放置後、5回洗浄し、50 μ lのO-フェニレンジアミン（0.5 mg/ml）-H₂O₂（0.1%, Pierce）を含む0.1 M クエン酸バッファーを加え、発色させた。50 μ lの1 M 硫酸で発色反応を停止し、各ウェルの吸光度（492 nm）を測定した。

【 0 0 5 4 】

(2 - 5) 三群間の比較と統計学的解析

40

三群間の比較には、ボンフェローニ補正マンホイットニーのU検定を利用した。P値が0.05未満を統計的有意とした。本抗体の臨床応用の可能性を検討するため、IgA腎症患者群とその他の腎疾患群及び健常者群の間でそれぞれ受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic curves（ROC曲線））を描き、曲線下面積（the area of under the curve（AUC））を算出した。AUCが0.9を超えた場合、臨床応用可能な感度・特異度を持つと判断した。

【 0 0 5 5 】

2 - 2 . 結果

図2に示すように、IgA腎症患者群では、その他の腎疾患群（ $P = 2.8 \times 10^{-6}$ ）及び健常者群（ $P = 1.2 \times 10^{-6}$ ）に比べ、本抗体に結合する血清IgAが有意に増加していた。IgA腎症患者群とその他の腎疾患群の間（図3左上）、及びIgA腎症患者群と健常者群の間（

50

図 3 右下) で描いたROC曲線から計算したAUCは、それぞれ、0.920及び0.991であり、本抗体の感度・特異度は臨床応用可能と考えられた。

【 0 0 5 6 】

3. まとめ

以上の通り、取得に成功したモノクローナル抗HGP抗体がIgA腎症患者特異的な結合性を示し、IgA腎症の検出ないし検査に有用であることが確認された。尚、血清のシアリダーゼ処理を省略した場合についても測定した結果、シアリダーゼ処理を行うことにより抗体の特異性が鮮明になり、有意差が認められた。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 5 7 】

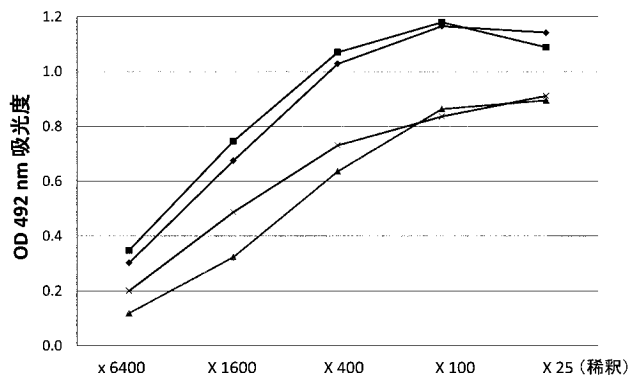
本発明の抗体は糖鎖不全IgA1が関与する疾患（特にIgA腎症）の検査法に利用される。例えば、本発明の抗体を用いれば、IgA腎症を高い感度及び特異度で検査することが可能となる。

【 0 0 5 8 】

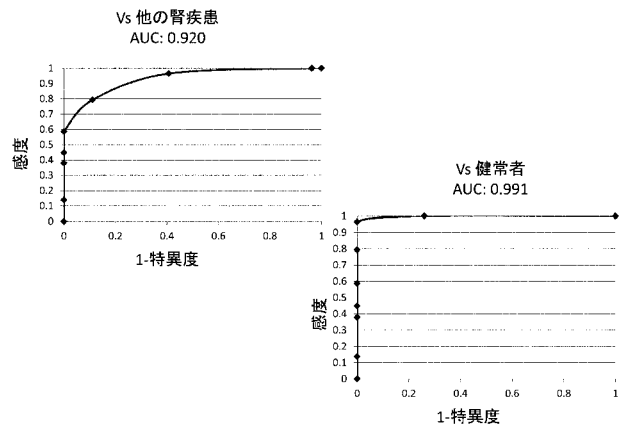
この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

本明細書の中で明示した論文、公開特許公報、及び特許公報などの内容は、その全ての内容を援用によって引用することとする。

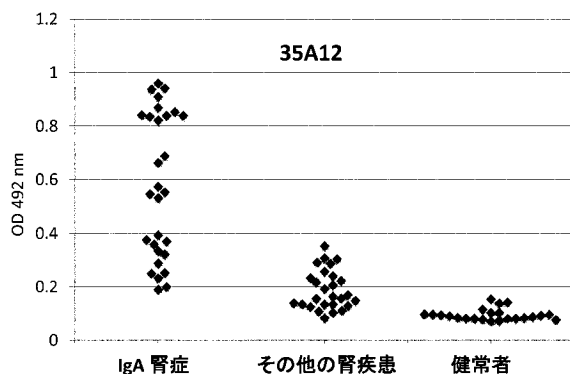
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



【配列表】

2015086208000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月11日(2013.12.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

後述の実施例に示す通り、本発明者らは、免疫動物としてマウスを用いた方法によって、糖鎖不全ヒトIgA1ヒンジ部を特異的に認識する複数のモノクローナル抗体の取得に成功した。これらの抗体には、識別のために、No.35A12、No.35H10、No.38A7、No.43C5、No.44H8及びNo.54B9のクローン番号が付与された。これらの抗体のサブクラスは、No.35A12がIgG3(κ鎖)、No.35H10がIgG1(κ鎖)、No.43C5がIgG2b(κ鎖)、No.44H8がIgG1(κ鎖)と決定された。尚、クローンNo.35A12を産生するハイブリドーマ(35A12株)は下記の通り、所定の寄託機関に寄託されている。

寄託機関：独立行政法人製品評価技術基盤機構 特許微生物寄託センター(〒292-0818 日本国千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室)

寄託日(受領日)：2013年11月1日

受託番号：N I T E B P - 0 1 7 4 4

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

次に、2次スクリーニングとして、OVA結合糖ペプチド抗原に反応する一方で、糖の付加していないOVA結合ペプチド抗原に反応しないモノクローナル抗体を選択するために、同様のアッセイを行い、目的の抗体候補を選別した。選別された細胞を培養プレートに移し拡大培養した。培養上清をサンプルとして臨床評価を行った。具体的には、IgA腎症の患者血清と健常人血清を用い、各抗体の反応性をELISAで評価し、合成ペプチドだけでなく生体内のIgAにも反応すると思われるクローンを選択した。選択したクローンを限界希釈法により単一のクローンとして樹立した。樹立したクローンの培養上清を用いて詳細な検討を加えることで最終的に6クローン(35A12、35H10、38A7、43C5、44H8、54B9)に絞られた。尚、IgA腎症患者と健常人の明確な識別が可能な抗体を産生する35A12株を優良株として選択した。35A12株を以下の通り寄託した。

寄託機関：独立行政法人製品評価技術基盤機構 特許微生物寄託センター(〒292-0818 日本国千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 122号室)

寄託日(受領日)：2013年11月1日

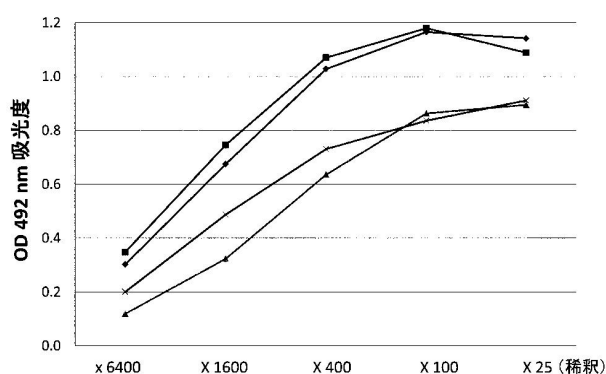
受託番号：N I T E B P - 0 1 7 4 4

专利名称(译)	识别糖链缺陷型人IgA1铰链区的单克隆抗体及其用途		
公开(公告)号	JP2015086208A	公开(公告)日	2015-05-07
申请号	JP2013228704	申请日	2013-11-01
[标]申请(专利权)人(译)	学校法人藤田学园 有限公司富山研究所		
申请(专利权)人(译)	学校法人藤田学园 有限公司富山研究所		
[标]发明人	比企能之 富山哲雄		
发明人	比企 能之 富山 哲雄		
IPC分类号	C07K16/42 G01N33/53 C12P21/08		
CPC分类号	C07K16/4283		
FI分类号	C07K16/42.ZNA G01N33/53.N G01N33/53.S C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA71		
代理人(译)	萩野 干治		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种单克隆抗体，其对IgA肾病的特征性糖缺乏IgA1具有高特异性，并且可用于IgA肾病等的测试。本发明提供一种单克隆抗体，该单克隆抗体特异性地识别结合有不含唾液酸和半乳糖的糖链的人IgA1铰链区，该单克隆抗体是针对糖链缺陷型人IgA1的抗体。[选择图]无

【图 1】



【图 2】