

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) **公表特許公報** ( A ) (11)特許出願公表番号

**特表2003 - 507742**

(P2003 - 507742A)

(43)公表日 平成15年2月25日(2003.2.25)

(51) Int.Cl<sup>7</sup>

識別記号

F I

テ-マ-ト\* ( 参考 )

G 0 1 N 33/53

G 0 1 N 33/53

N

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 16数 )

(21)出願番号 特願2001 - 519183(P2001 - 519183)

(86) (22)出願日 平成12年8月17日(2000.8.17)

(85)翻訳文提出日 平成14年2月18日(2002.2.18)

(86)国際出願番号 PCT/EP00/08051

(87)国際公開番号 W001/014877

(87)国際公開日 平成13年3月1日(2001.3.1)

(31)優先権主張番号 199 39 575.6

(32)優先日 平成11年8月20日(1999.8.20)

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(71)出願人 オルゲンテック ディアグノスティカ ゲ  
ゼルシャフト ミット ベシュレンクテル  
ハフツング

ドイツ連邦共和国 マインツ カール - ツ  
ァイス - シュトラーセ 49

(71)出願人 トルステン ヴィッテ

ドイツ連邦共和国 ハノーファー イビク  
スヴェーク 16ベー

(72)発明者 トルステン マティアス

ドイツ連邦共和国 フロンハイム シュヴ  
ェーブニッツァー シュトラーセ 19

(74)代理人 弁理士 矢野 敏雄 ( 外 4 名 )

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シェーグレン症候群の診断法

(57)【要約】

本発明は、シェーグレン症候群の診断法およびこのため  
に適切な試薬キットに関する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 シェーグレン症候群の診断法において、患者由来の検体中で、  
- フォドリンに対する I g A 自己抗体の存在および/または量を測定することを特徴とする、シェーグレン症候群の診断法。

【請求項2】 検体として、ヒトの体液、特に血液、血清、血漿または唾液を使用する、請求項1記載の方法。

【請求項3】 I g A 自己抗体を測定するために、  
- フォドリン - 抗原および I g A 特異的受容体を使用する、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】 異種のテストフォーマットを使用する、請求項1から3までのいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 サンドイッチ - テストフォーマットを使用する、請求項4記載の方法。

【請求項6】 ( a ) 固定化  
- フォドリン - 抗原および標識した I g A 特異的受容体または

( b ) 固定化 I g A 特異的受容体および標識した  
- フォドリン - 抗原を使用する、請求項4または5記載の方法。

【請求項7】 標識基を酵素、金属粒子もしくはラテックス粒子ならびに発光基もしくは蛍光基から選択する、請求項6記載の方法。

【請求項8】 さらに、  
- フォドリンに対するその他の免疫グロブリンクラスの自己抗体の存在および/または量を測定する、請求項1から7までのいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 さらに、  
- フォドリンに対する I g G 自己抗体および/または I g M 自己抗体を測定する、請求項9記載の方法。

【請求項10】 ( a )  
- フォドリン - 抗原および  
( b ) I g A 特異的受容体を含む、シェーグレン症候群の診断用の試験キット。

【請求項11】 ( a ) 試験試薬 ( a ) または ( b ) が結合しているか、または結合可能である固相を含む、請求項10記載の試験キット。

【請求項12】 ( d ) 試験試薬 ( a ) または ( b ) に結合しているか、ま

たはこれらと結合可能な標識基

を含む、請求項10または11記載の試験キット。

【請求項13】 さらに、

(e) 少なくとも1種の別の抗体クラス特異的な試験試薬

を含む、請求項10から12までのいずれか1項記載の試験キット。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、シェーグレン症候群の診断法およびこのために適切な試薬キットに関する。

**【0002】**

シェーグレン症候群は、慢性の全身性疾患であり、目の乾燥（乾性角結膜炎）、口の乾燥（口腔乾燥症）およびその他の粘膜の乾燥を特徴とする。シェーグレン症候群が、目および口のみに見られる場合、1次シェーグレン症候群と呼ぶ。2次シェーグレン症候群の場合、さらに、リウマチ性同型団の種々の疾患の合併症として、たとえばリウマチ性関節炎、硬皮症およびエリテマトーデスが現れる。疾患の罹患率は、人口の約0.1～0.5%の間で変動する。

**【0003】**

シェーグレン症候群の診断法は、特定の分類基準により行うが、これは次のものを含む：

- (1) 眼の症状、
- (2) 口の症状、
- (3) 眼の所見、つまり陽性のシルマー試験またはローズ・ベーガル試験、
- (4) 組織学的な所見、
- (5) たとえば唾液腺の生検に基づいた唾液腺の所見および
- (6) 自己抗体、たとえば抗Ro/SSAまたは抗La/SSB、抗核抗体またはリウマチ原質因子の検出。

**【0004】**

アメリカではシェーグレン症候群を診断するために上記の6つの基準全てを満たさなくてはならないが、その一方でヨーロッパではこれらの6つの基準のうち、4つを満たせばよい。

**【0005】**

自己抗体はシェーグレン症候群において重要な役割を果たすので、ここ数年来、この疾患のための特異的マーカーを見出す努力がなされている。しかし、上のポイント6で記載した自己抗体は非特異的であり、かつリウマチ性同型団の多く

のその他の疾患においても現れる。

【0006】

- フォドリンに対する自己抗体は、シェーグレン症候群を有する患者において検出されている (Haneji et al., Science 276 (1997), 604-607; Miyagawa et al., J. Invest. Dermatol. 111(1998) 1189-1192およびWatanabe et al., Dermatol. 135(1999), 535-539)。免疫グロブリンクラスGの - フォドリン - 自己抗体は、シェーグレン症候群を有する患者においても、あるいはまたエリテマトーデスを有する患者においても、免疫ブロット法を用いて発見された。これらの所見はさらに、 - フォドリンに対する I g G抗体が、シェーグレン症候群の存在と特別な関連を有していないことを示している。さらにこのデータは比較的少数の患者において集計されたものであった。ある刊行物中では、1次シェーグレン症候群を有する患者43人および2次シェーグレン症候群を有する患者8人からなる患者集団を試験した。全てのその後の刊行物は、1次シェーグレン症候群を有する患者9人および2次シェーグレン症候群を有する患者15人を試験した。

【0007】

発明者の独自の調査では、より大きな患者集団 (シェーグレン症候群を有する患者94人、全身性エリテマトーデスを有する患者352人および対照者160人) において、シェーグレン症候群のための、 - フォドリンに対する I g G自己抗体の高い特異性を確認することができなかった。その代わりに、 - フォドリンに対する I g A自己抗体が、実質的により高い特異性を有する、つまり1次シェーグレン症候群に関して99.7%であることを示すことができた。

【0008】

従って本発明は、シェーグレン症候群の診断法に関し、その際、通常、試験すべき患者に由来する検体中で、 - フォドリンに対する I g A自己抗体の存在および/または量を測定する。

【0009】

著しい量の、 - フォドリンに対する I g A自己抗体の出現は、シェーグレン症候群、特に1次シェーグレン症候群の存在に対して高度に特異的である、つま

り偽陽性の診断を十分に排除することができる。本方法はその他に、約70%の高い感度を有しており、これは、I g Aの測定に加えて、 $\alpha$ -フォドリンに対するその他の免疫グロブリンクラスの自己抗体、たとえばI g Gおよび/またはI g Mの存在および/または量を測定する場合に、さらに改善することができる。たとえばI g G自己抗体の付加的な測定により、本方法の感度はさらに10%高めることができる。

#### 【0010】

本発明による方法は、定性的もしくは定量的な測定として実施することができる。定性的な測定の場合、いわゆる中断(Cut-Off)値を越えるI g A自己抗体の濃度は、陽性として分類される。中断値の測定は、陽性および陰性の対照検体を用いた試験系列の校正により行うことができる。あるいはまた、定量的な測定を実施してもよい。

#### 【0011】

試験すべき検体は、一般にヒトの体液であり、これはI g A抗体および場合によりその他の抗体を含有しうることが公知である。適切な体液の例は、血液、血清、血漿または唾液であり、その際、血清が特に有利である。

#### 【0012】

$\alpha$ -フォドリンに対するI g Aの測定は、専門分野で公知のテストフォーマットにより任意に行うことができる。有利には、 $\alpha$ -フォドリン-抗原およびI g A特異的受容体を使用する。 $\alpha$ -フォドリン-抗原は、ヒトの細胞系から得られる天然蛋白であってもよいし、または異種の宿主細胞、たとえばE. coliのような細菌細胞または昆虫細胞のような真核宿主細胞中で、組み換えタンパク発現により製造された組み換え抗原であってもよい。有利には、天然の $\alpha$ -フォドリンの配列またはその一部、特にN末端フラグメントを有する組み換え $\alpha$ -フォドリン-抗原を使用する。さらに組み換え抗原は、異種のペプチドドメインもしくはポリペプチドドメイン、たとえばポリ-His-配列を有していてもよく、これは発現後の精製を容易にする。

#### 【0013】

I g A特異的受容体は一般に、クラスAの免疫グロブリンを、その他のクラス

、たとえばGおよび/またはMの免疫グロブリンの存在下で選択的に認識することができる抗体である。この目的のために、ヒトのIgAを用いて、公知の方法により、試験動物、たとえばヤギ、ラット、マウス、ウサギなどを免疫化することにより得られるポリクローナル抗IgA抗血清を使用することができる。しかし、同様に相応するモノクローナル抗IgA抗体を使用することもできる。

#### 【0014】

すでに記載したように、特殊なテストフォーマットは一般に重要ではない。しかし、有利には異種のテストフォーマット、特に有利には - フォドリン - 抗原、検出すべきIgA自己抗体およびIgA特異的受容体からなる免疫複合体を固相に結合させる異種のテストフォーマットを使用する(サンドイッチ - テストフォーマット)。しかし同様に、競合的なテストフォーマットを選択してもよい。

#### 【0015】

異種のサンドイッチ - テストフォーマットの場合、

(a) 固相上に固定化した - フォドリン - 抗原および標識したIgA - 特異的受容体または

(b) 固相上に固定化したIgA特異的受容体および標識した - フォドリン - 抗原

を使用することができる。

#### 【0016】

固相として、反応容器、微量滴定プレート、ビーズ、バイオチップなどを使用することができる。固相上での抗原もしくは受容体の固定化は、吸着による相互作用、共有結合または親和性の高い結合対(Bindepaar)(ストレプトタビジン/ビオチン、ハプテン/抗 - ハプテン - 抗体)により行うことができる。固定化した試験試薬はすでに固相结合した形で使用することができるが、しかしまた、試験の経過においてはじめて固定化してもよい。

#### 【0017】

本方法を液状試験(たとえば反応容器中で)として、あるいはまた乾燥試験(たとえば試験ストリップ上で)として実施することができる。

#### 【0018】

標識した試験試薬は、自体、検出可能な、もしくは信号を与える基を有していてもよいし（直接標識）、または検出可能な基と結合可能であってもよい（間接標識）。標識基は、免疫学的な検出方法のために従来技術から公知の全ての標識基、たとえば酵素、金属粒子もしくはラテックス粒子、ならびに発光基もしくは蛍光基から任意で選択することができる。特に有利には酵素、たとえばペルオキシダーゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼまたはアルカリ性ホスファターゼから選択し、かつ本方法をELISAフォーマット中で実施する。

#### 【0019】

本発明のもう1つの対象は、

(a)  $\alpha$ -フodリン - 抗原および

(b) IgA特異的受容体

を含む、シェーグレン症候群を診断するための試験キットである。

#### 【0020】

さらに試験キット(c)は、試験試薬(a)または(b)の一方が結合しているか、または結合可能である固相を含んでいてもよい。さらに試験キットは有利には、試験試薬(a)または(b)に結合しているか、または結合可能である標識基(d)を含んでいてもよい。

#### 【0021】

さらに、試験キット(e)は、IgA自己抗体以外にさらに、その他の免疫グロブリンクラスの $\alpha$ -フodリン - 自己抗体を測定すべき場合には、別の抗体クラス - 特異的な試験試薬を少なくとも1種含んでいてもよい。そのような抗体クラス - 特異的な試験試薬の例は、IgG自己抗体の選択的な結合のための抗IgG抗体または蛋白質G、もしくはIgM自己抗体の選択的な結合のための抗IgM抗体である。試験キットはさらに、また別の通例の試薬、たとえば緩衝液、基質および洗浄液を含有していてもよい。

#### 【0022】

本発明をさらに以下の実施例により明らかにする。

#### 【0023】

実施例

## 1. 材料および方法

### 1.1 血清

1次シェーグレン症候群を有する患者の血清を、オースチン、テキサス (n = 49)、フライブルク、ドイツ (n = 20) およびハノーファー、ドイツ (n = 18) で回収した。シェーグレン症候群の診断は、オースチンではアメリカ合衆国、サン・ディエゴ基準により、およびドイツではシェーグレン症候群の分類のために修正を加えたヨーロッパ基準により行った。

#### 【0024】

2次シェーグレン症候群を有する、または有していない、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の血清を、ハノーファーで入手した。2次シェーグレン症候群の診断は、修正を加えたヨーロッパ分類基準の使用下で行った。

#### 【0025】

付加的に、予めドイツのSLE調査のために回収してあった、超低温凍結した血清検体352のアリコートを使用した。352人の患者はみな、SLEの診断のためのACR基準の少なくとも4つの基準を満たしていた (Tan et al., *Arth. and Rheum.* 25(1982), 1271-1277)。オーバーラップする症候群を排除した。先行する調査において、患者の臨床および実験室パラメータに関して詳細に特徴付けた。これらのパラメータのいくつかは、352人の患者全てにおいて測定しなかったため、入手可能なデータにより相関させ、その際、それぞれの臨床パラメータのために、少なくとも339人の患者のデータを、およびそれぞれの実験室パラメータのために、少なくとも1人の患者のデータを使用した。

#### 【0026】

血液提供者の160の血清を検出法の特殊性のための対照として調査した。

#### 【0027】

### 1.2 ELISAによる - フォドリンに対する抗体の検出

- フォドリンのN-末端フラグメントのためのcDNAは、ヒトの唾液線から単離したmRNAからPCRによりクローン化した。プライマーは位置93~130 (上流) および1827~1882 (下流) を有しており、その際、1731bpを有する構成が得られた (番号はMoon et al., *J. Biol. Chem.* 265 (1

991) 4427-4433による)。cDNAは、原核および真核発現ベクター (pet 3 2 b (Novagen) もしくは pVL 1393 (Pharmlngen) ) 中でクローン化し、かつ His - Tag - 融合蛋白質の形で E. coli および Sf 9 昆虫細胞中で発現した。組み換え蛋白質を ELISA プレートの被覆のために使用した。

#### 【0028】

血清を希釈緩衝液 pH 7.4 (75 mM NaCl、0.1% Tween 20) 中で 1:100 に希釈した。希釈した血清 100  $\mu$ l を ELISA プレート上で 30 分間培養した。希釈緩衝液を用いて自動化 ELISA 洗浄装置 (SLT Labinstruments, Groedig, Oesterreich) の使用下に 3 回洗浄工程を行った後、IgG または IgA に対して特異的な、ホースラディッシュペルオキシダーゼにより標識したヤギの抗血清を 15 分間添加した。希釈緩衝液を用いてさらに 3 回洗浄工程を行った後、テトラメチルベンジジン 100  $\mu$ l を基質として 15 分間添加した。反応を 1 M HCl 100  $\mu$ l の添加により停止し、かつ ELISA 評価装置 (Rainbow Reader SLT-Labinstruments, Groedig, Oesterreich) を使用して 450 nm で吸光率 (OD) を測定した。

#### 【0029】

ELISA のための標準を測定するために、1 次シェーグレン症候群を有する患者 10 人の血清を測定した。最も高い OD を有する血清中の  $\alpha$ -フォドリン - 抗体の濃度を 100 U/ml で任意に定義した。この血清を実験室の標準として使用した。

#### 【0030】

1 日毎の校正のために、この参照血清を 0、12、5、25、50 および 100 U/ml に相応する濃度で使用した。標準曲線を得るために、測定された OD 値を対数 / 均等目盛でプロットした。

#### 【0031】

##### 1.3 リウマチ原質因子および自己抗原 Ro および La の検出

IgG -、IgA - および IgM - リウマチ原質因子ならびに抗原 Ro および La に対する自己抗体を、市販の ELISA システムを使用して、製造元 (ORGen Tec GmbH、マインツ、ドイツ) の規定に従って測定した。

## 【0032】

## 1.4 統計学的評価

SLE患者から得られる352の血清中の - フォドリンに対するIgG抗体およびIgA抗体の存在を、臨床パラメータおよび実験室パラメータを用いて関連させた。

## 【0033】

統計学的な評価のために、非パラメータ試験を使用した。というのも、リウマチ原質因子の分布は、明らかにガウス分布から逸脱していたからである。臨床パラメータおよび実験室パラメータによる - フォドリンに対する抗体の校正は、カイ2乗試験を使用して測定した。0.05より小さい連合確率を、統計学的に顕著であると見なした。

## 【0034】

## 2. 結果

## 2.1 患者の検体および対照検体における、 - フォドリンに対するIgAおよびIgG抗体の分布

160人の血液提供者の血清中で、 - フォドリンに対するIgA抗体もしくはIgG抗体の濃度の平均値(±標準偏差)は、 $9.2 \text{ U/ml} \pm 5.5 \text{ U/ml}$ もしくは $11.1 \text{ U/ml} \pm 7.2 \text{ U/ml}$ であった。 - フォドリンに対する抗体を有する血清のパーセンテージは、中断値を使用して算出し、これは血液提供者の血清中の - フォドリンに対する抗体の平均濃度プラス3の標準偏差として定義した(IgA抗体に関して $25 \text{ U/ml}$ に、およびIgG抗体に関して $32 \text{ U/ml}$ に相応)。

## 【0035】

1.2に記載したELISA試験を用いて、 - フォドリンに対するIgA抗体を1次シェーグレン症候群の患者83人の血清の53中で同定した(64%)。SLEおよびシェーグレン症候群を有する15人の患者からの血清の7つ中で同様に - フォドリンに対するIgA抗体が判明した(47%)。

## 【0036】

- フォドリンに対するIgA抗体は、シェーグレン症候群を有していない1

60の血液提供者の血清の1つの中およびSLE患者の50の血清中の1つので検出可能であったにすぎない。ここから99.7%の試験特異性が生じた。

【0037】

- フォドリンに対するIgG抗体は、1次シェーグレン症候群を有する患者からの83の血清の48中で検出された(57%)。SLEおよび2次シェーグレン症候群を有する患者からの15の血清の6つ中で、同様に - フォドリンに対するIgG抗体が判明した(40%)。

【0038】

- フォドリンに対するIgG抗体は、160の血液提供者血清の3つ中で検出され、かつシェーグレン症候群を有していないSLE患者からの50の血清中では検出されなかった。

【0039】

1次シェーグレン症候群を有する患者の10%は、IgG抗体を有していたのみで、 - フォドリンに対するIgA抗体は有していなかった。

【0040】

1次シェーグレン症候群を有する83人の患者において、IgG - およびIgG - 抗 - フォドリン - 抗体の存在と、Ro、LaおよびIgAもしくはIgGリウマチ原質因子に対する自己抗体との相関関係を見出すことはできなかった。

【0041】

2.2 SLEの臨床パラメータによる - フォドリンに対するIgA抗体およびIgG抗体の関連

- フォドリンに対するIgA抗体の存在は、紅斑( $p < 0.01$ )および胎児損失( $p < 0.05$ )のパラメータと正相関を示した。 - フォドリンに対するIgG抗体の存在は、皮膚血管炎( $p < 0.05$ )および関節痛( $p < 0.05$ )と相関した。

【0042】

2.3 SLE実験室パラメータによる - フォドリンに対するIgG抗体およびIgA抗体の関連

- フォドリンに対する I g A 抗体の存在は、高められた I g A 濃度 (  $p < 0.001$  )、高められた I g M 濃度 (  $p < 0.05$  )、好中球減少 (  $p < 0.05$  )、カルジオリピンに対する I g G 抗体 (  $p < 0.01$  )、 $\alpha$ 2 グリコプロテインに対する I g A 自己抗体 (  $p < 0.001$  ) および I g M 自己抗体 (  $p < 0.05$  ) および I g G リウマチ原質因子 (  $p < 0.05$  ) のパラメータとの正相関を示した。 - フォドリンに対する I g G 抗体は、陽性のクリチジエ反応 (Crittide-Reaktion) (  $p < 0.05$  ) と弱い相関を示したのみである。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 00/08051		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/564 G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED 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) BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	QUAN C P ET AL: "Natural polyreactive secretory immunoglobulin A autoantibodies as a possible barrier to infection in humans." INFECTION AND IMMUNITY, (1997 OCT) 65 (10) 3997-4004. , XP000982212 abstract --- -/--	10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input 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 claims) 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	Date of mailing of the international search report	
26 February 2001	16/03/2001	
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 Gundlach, B	

I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 00/08051

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ISHIMARU NAOZUMI ET AL: "Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjogren's syndrome through Fas-mediated apoptosis." AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 155, no. 1, July 1999 (1999-07), pages 173-181, XP000986725 ISSN: 0002-9440 abstract page 175, left-hand column, paragraph 2 ---	1-13
A	MIYAGAWA SACHIKO ET AL: "Neonatal lupus erythematosus: Maternal IgG antibodies bind to a recombinant NH2-terminal fusion protein encoded by human alpha-fodrin cDNA." JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 111, no. 6, December 1998 (1998-12), pages 1189-1192, XP000986884 ISSN: 0022-202X cited in the application the whole document ---	1-13
A	WATANABE TAKAHIRO ET AL: "Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren syndrome and lupus erythematosus." ARCHIVES OF DERMATOLOGY, vol. 135, no. 5, May 1999 (1999-05), pages 535-539, XP000986733 ISSN: 0003-987X cited in the application the whole document ---	1-13
T	WITTE TORSTEN ET AL: "IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome." JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 27, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 2617-2620, XP000986732 ISSN: 0315-162X the whole document -----	1-13

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2002)

フロントページの続き

(72)発明者 トルステン ヴィッテ  
ドイツ連邦共和国 ハノーファー イビク  
スヴェーク 16ペー

专利名称(译)	干燥综合征的诊断方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003507742A</a>	公开(公告)日	2003-02-25
申请号	JP2001519183	申请日	2000-08-17
[标]申请(专利权)人(译)	ORGEN技术诊断有限公司 托斯登维特		
申请(专利权)人(译)	Orugentekku鹿ING亚诺斯锡卡GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司 托斯滕维特		
[标]发明人	トルステンマティアス トルステンヴィッテ		
发明人	トルステン マティアス トルステン ヴィッテ		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/564 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N33/564 G01N2800/101		
FI分类号	G01N33/53.N		
优先权	19939575 1999-08-20 DE		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

诊断干燥综合征的方法及试剂盒技术领域本发明涉及一种诊断干燥综合征的方法及适用于此的试剂盒。