

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02011/105474

発行日 平成25年6月20日 (2013.6.20)

(43) 国際公開日 平成23年9月1日 (2011.9.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	2 GO 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁)

出願番号 特願2012-501842 (P2012-501842)	(71) 出願人 504162763 原 正則 新潟県新潟市西区坂井東5丁目31番30号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2011/054106	
(22) 国際出願日 平成23年2月24日 (2011.2.24)	
(31) 優先権主張番号 特願2010-41748 (P2010-41748)	(71) 出願人 591125371 デンカ生研株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
(32) 優先日 平成22年2月26日 (2010.2.26)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性腎障害の検査方法

(57) 【要約】

本発明は、尿中ポドカリキシンを検出することを特徴とする、急性腎障害の検査方法により解決される。本発明の検査方法では、尿中ポドカリキシン値が基準値より高い場合に、急性腎障害であると判定することができる。また本発明の検査方法は、従来の方法よりも正確に、かつ非侵襲的に急性腎障害を判定することができ、患者の身体的負担を軽減することができるため、有用である。

【図1】

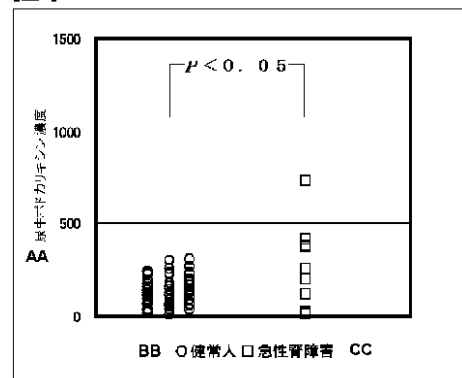


FIG. 1:
AA URINE PODOCALYXIN LEVEL
BB NORMAL SUBJECTS
CC PATIENTS WITH ACUTE RENAL DISORDER

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

尿中ポドカリキシンを検出することを特徴とする、急性腎障害の検査方法。

【請求項 2】

尿中ポドカリキシン値が基準値よりも高い場合に、急性腎障害であると判定される、請求項 1 に記載の検査方法。

【請求項 3】

基準値が、健常人の尿中ポドカリキシン値の 95% 信頼区間の上限値である、請求項 3 に記載の検査方法。

【請求項 4】

尿中ポドカリキシン値が、尿中成分値で補正されたものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の検査方法。

【請求項 5】

尿中成分が尿中クレアチニンである、請求項 4 に記載の検査方法。

【請求項 6】

急性腎障害が、急性尿細管障害によるものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 に記載の検査方法。

【請求項 7】

尿中ポドカリキシンの検出を、免疫学的手法により行う、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 に記載の検査方法。

【請求項 8】

尿中ポドカリキシンを検出するための抗ポドカリキシン抗体を含む、請求項 7 に記載の検査方法に用いる、急性腎障害検査用試薬。

【請求項 9】

抗ポドカリキシン抗体を用いた尿中ポドカリキシンを検出するための試薬を含む、請求項 7 に記載の検査方法に用いる、急性腎障害検査用試薬キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、尿中のポドカリキシンを検出することを含む、急性腎障害の検査方法、および抗ポドカリキシン抗体を含む、当該検査方法に用いる急性腎障害の検査用試薬に関する。

【0002】

本出願は、参照によりここに援用されるところの日本出願特願2010-041748号の優先権を請求する。

【背景技術】

【0003】

近年、急性腎不全（ARF）は、急性尿細管壊死という構造的異常だけではなく、腎血行動態の機能的異常が重要視されてきている。診断や治療に関してもARFから急性腎障害（AKI）という概念に変わってきており、早期に診断・治療を行なうことの重要性が提唱されてきている。

【0004】

急性腎障害とは急速に腎機能が低下した状態のことを示し、急性腎障害の多くは尿細管壊死による腎機能の低下を特徴とする。急性腎障害の原因として、腎前性腎不全、腎実質性腎不全、腎後性腎不全がある。腎前性腎不全は、外傷による出血、脱水、嘔吐、下痢などの細胞外液量の低下、心源性ショックなどの有効循環血液量の減少、および解離性大動脈瘤、腎動脈血栓症などによる腎血流の低下により、腎臓が虚血にさらされることにより生じるものである。腎実質性腎不全は、糸球体性のもの（急性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、結節性多発動脈炎など）、急性尿細管壊死（アミノグリコシド系など抗生物質、消炎鎮痛薬、抗腫瘍薬、造影剤などによるもの）、急性間質性腎炎（ラクタム系など

10

20

30

40

50

抗生物質、消炎鎮痛薬、抗けいれん薬などによるもの)など、直接腎組織に障害が引き起こされるものである。腎後性腎不全は、尿管の閉塞(尿管結石)、膀胱、尿道の閉塞(前立腺肥大、前立腺ガン)、骨盤部腫瘍など尿の通過する途中に閉塞が起こり、尿の排泄障害が引き起こされるものである。

【0005】

急性腎障害は開心術・大動脈置換術後などICU管理の必要な疾患が多く、発症後、時間単位での病態の把握が必要となる。急性腎障害の生命予後改善は、早期診断・早期治療介入なくしては望めないのが現状である。

【0006】

現在、急性腎障害の診断は通常、血清クレアチニン・尿量により行なわれていたが、これらの2項目による診断には問題があった。これら2項目には診断基準が定まっておらず、35通りの急性腎障害の定義が存在することとなっていた。この問題を解決するために、世界的な取り組みとして、急性腎障害ネットワークがつけられ、急性腎障害の診断基準が提言された。当該診断基準では、(1)血清クレアチニンが1.5倍以上上昇、または0.3mg/dL以上上昇、(2)1時間当たり0.5mL/kgの乏尿が6時間以上継続、を満たす段階で、急性腎障害と診断すると示されている。さらに、慢性腎臓病のステージ分類と同様に、特に急性腎障害のステージ分類(RIFLE分類・AKIN分類など)が提唱されている。

10

【0007】

しかしながら、上記2項目による診断にはなお、問題が存在する。血清クレアチニンは、腎障害に伴って糸球体濾過量が低下しても、すぐに上昇せず、一方、糸球体濾過量が回復傾向にあっても、しばらく上昇し続けることがあり、血清クレアチニンは急性の変化をとらえる早期マーカーならびに治療効果のモニタリング、予後予測マーカーとしての有用性は高いとはいえない。さらに、血清クレアチニンは体重、人種、性別、薬物、筋代謝、栄養状態などの腎外性因子の影響を受けやすい。また尿量は診断に時間がかかるため、発症後は時間単位での病態把握が必要である急性腎障害のマーカーとしては適していない。したがって、測定が簡単で、他の生物学的因子の影響を受けにくく、さらに疾患の早期発見とリスク分類、予後予測を可能とするバイオマーカーの開発が急務である。

20

【0008】

腎疾患に関連して見られる物質として尿中のポドカリキシンがあり、尿中ポドカリキシンを測定することによる、簡便な腎障害の検査手段が開示されている(特許文献1)。ポドカリキシンは、腎糸球体を構成するタコ足細胞(ポドサイト)の表面に存在し、濾過機能を担っている糖タンパク質である。ポドサイトは、糸球体基底膜のボウマン腔側に位置し、糸球体濾過機構に重要な役割をもつため、ポドサイトの障害の程度を把握することは、腎疾患において極めて重要な意味をもつことが知られている(非特許文献1)。尿中ポドサイトは、正常、非糸球体性腎疾患および非炎症性糸球体性腎疾患では出現しないが、炎症性糸球体性腎疾患では出現が認められることが知られている。特に、糸球体の急性炎症所見の強い症例では、多数のポドサイトが出現する(非特許文献2,3)。しかしながら、多様な原因を持つ急性腎障害において、ポドサイトおよびポドカリキシンがどのような挙動を示すかについては、未だ報告されていない。

30

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2002/037099号パンフレット

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Hara et al., Nephron 69: 397-403 (1995)

【非特許文献2】原正則, 腎疾患の診療に役立つ新しい検査 尿中podocyte検査, 尿中ポドカリキシン定量, 腎と透析, 2008.10.25, Vol.65 No.4

【非特許文献3】関根盛, 原正則, 腎障害の新しいマーカーについて-尿中ポドサイト,

50

ポドカリキシンと臨床病理学的意義 - , Ther.Res. , 2008, Vol.29 No.11, p.1900-1904

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、急性腎障害の検査方法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】

【0012】

本発明者らは上記課題を解決するために、急性腎障害患者の尿中ポドカリキシン濃度が健常人よりも高いことに着目し、尿中ポドカリキシンを検出することにより急性腎障害の検査を行い得ることを見出し、本発明を完成した。

【0013】

すなわち、本発明は以下よりなる。

1. 尿中ポドカリキシンを検出することを特徴とする、急性腎障害の検査方法。
2. 尿中ポドカリキシン値が基準値よりも高い場合に、急性腎障害であると判定される、前項1に記載の検査方法。
3. 基準値が、健常人の尿中ポドカリキシン値の95%信頼区間の上限値である、前項3に記載の検査方法。
4. 尿中ポドカリキシン値が、尿中成分値で補正されたものである、前項1~3のいずれか1項に記載の検査方法。
5. 尿中成分が尿中クレアチニンである、前項4に記載の検査方法。
6. 急性腎障害が、急性尿細管障害によるものである、前項1~5のいずれか1に記載の検査方法。
7. 尿中ポドカリキシンの検出を、免疫学的手法により行う、前項1~6のいずれか1に記載の検査方法。
8. 尿中ポドカリキシンを検出するための抗ポドカリキシン抗体を含む、前項7に記載の検査方法に用いる、急性腎障害検査用試薬。
9. 抗ポドカリキシン抗体を用いた尿中ポドカリキシンを検出するための試薬を含む、前項7に記載の検査方法に用いる、急性腎障害検査用試薬キット。

【発明の効果】

【0014】

本発明の検査方法により、従来 of 検査方法より正確に急性腎障害を判定することが可能になり、尿中ポドカリキシンを時間経過毎に測定することにより被験者の治療経過、重症度、予後評価を把握することができる。さらに、非侵襲的に急性腎障害の検査を行なうことが可能になり、被験者の身体的負担を軽減できるとともに、治療方針等の決定を速やかに行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】健常人と急性腎障害患者の尿中ポドカリキシン濃度を比較した図を示す。(実施例2)

【図2】健常人と急性腎障害患者の尿中ポドカリキシン排泄量を比較した図を示す。(実施例2)

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は被験者の尿中ポドカリキシンを検出することにより急性腎障害の検査を行うことを特徴とする。

【0017】

本明細書において、検体である尿は、いかなる被験者から得られたものであってもよい。尿の採取方法は問わないが、早朝尿もしくは随時尿を用いることが好ましい。また、本発明の検査方法に必要な尿の量は10~200 μ L程度である。本発明の検査方法は、従

来の一般的な尿検査と同時に行われてもよい。

【0018】

検体である尿の処理は、採取された尿に処理液を添加して混合することにより行うことができる。処理液は、尿のpH調整、尿沈渣のマスキングおよび、ポドカリキシンの可溶化が可能なものであればいかなるものであってもよいが、好ましくは、緩衝液にキレート剤および界面活性剤などを添加した溶液が例示される。緩衝液、キレート剤は、公知のものであればいずれであってもよく、界面活性剤は、非イオン界面活性剤を用いることが好ましい。処理液としては、例えば2 M T E S - N a O H (p H 7 . 0) に、0 . 2 M E D T A と 2 % (V o l . / V o l .) T r i t o n X - 1 0 0 を含む溶液が例示される。かかる処理液 1 0 μ L を、尿検体 9 0 μ L に添加して混合することにより、尿試料溶液を得ることが可能である。

10

【0019】

尿試料溶液から尿中ポドカリキシンを検出する方法は様々な方法が考えられる。尿中ポドカリキシンの検出方法の一例として、免疫学的手法が挙げられる。免疫学的手法は、例えば、免疫染色法（蛍光抗体法、酵素抗体法、重金属標識抗体法、放射性同位元素標識抗体法を含む）、電気泳動法による分離と蛍光、酵素、放射性同位元素などによる検出方法との組み合わせ（ウェスタンブロット法、蛍光二次元電気泳動法を含む）、酵素免疫測定吸着法（E L I S A）、ドット・プロット法、ラテックス凝集法（L A : Latex Agglutination-Turbidimetric Immunoassay）、イムノクロマト法などにより行うことができるが、E L I S A 法もしくは L A 法を用いることが好ましい。定量性の観点から E L I S A 法のうちサンドイッチ法を用いることが好ましい。サンドイッチ法では、抗ポドカリキシン抗体を固相化したマイクロタイタープレートに尿試料溶液を添加し、抗原・抗体反応をさせ、さらに酵素標識した抗ポドカリキシン抗体を添加し、抗原・抗体反応をさせ、洗浄後、酵素基質と反応・発色させ、吸光度を測定して尿中のポドカリキシンを検出すると共に、その測定値から尿中ポドカリキシン濃度を算出することができる。

20

【0020】

免疫学的手法において用いられる抗ポドカリキシン抗体は、ポドカリキシンを検出する抗体であればよい。本発明において用いられる抗ポドカリキシン抗体は、公知のものであってもよく、また今後開発される抗体であってもよく、特に限定されないが、例えばモノクローナル・ポリクローナル抗体や標識化抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体ならびにこれらの結合活性断片などが挙げられる。また、2種類以上の抗ポドカリキシン抗体を用いてもよく、その場合は互いに異なるエピトープを認識する抗体であることが好ましい。

30

【0021】

本発明において、尿中ポドカリキシン値とは、尿中ポドカリキシン濃度自体であってもよいが、尿中ポドカリキシン濃度を、尿中に安定に排泄される尿中成分に関する値（尿中成分値）で補正したパラメータであってもよい。尿中成分としては、特に尿中クレアチニンが好ましく、尿中クレアチニン濃度により尿中ポドカリキシン濃度を補正することが好ましい。尿中クレアチニン濃度はクレアチニンの産生が筋肉の量に依存することから、一対して疾患にかかわらずほぼ一定であると考えられている。尿中成分の検査においては、尿量誤差を回避するため、クレアチニン 1 g 当りの量により目的とする尿中成分の量を補正する手法が一般的に用いられており、これによりクレアチニン単位グラム当たりの尿中成分を比較することが可能になる。尿中ポドカリキシン濃度を、尿中クレアチニン濃度により補正して得られるパラメータは、尿中ポドカリキシン排泄量（P C X / C r e）と称し、以下の式により算出することができる。

40

<式> P C X / C r e : 尿中ポドカリキシン排泄量 (μ g / g) = 1 0 0 × 尿中ポドカリキシン濃度 (n g / m L) ÷ 尿中クレアチニン濃度 (m g / d L)

【0022】

本発明の検査方法により得られた尿中ポドカリキシン濃度および/または尿中ポドカリキシン排泄量（P C X / C r e）が基準値より高い場合、急性腎障害であると判定することができる。さらに、尿中ポドカリキシン濃度および/または尿中ポドカリキシン排泄量

50

を時間経過毎に測定し、モニタリングすることにより被験者の治療経過、重症度を把握し、予後評価することができる。本発明における基準値は適宜設定することができるが、健常人の尿中ポドカリキシン値を用いることができる。健常人とは、他の腎機能マーカーで陰性を示した被験者が望ましく、他の腎機能マーカーとしては、推算糸球体濾過量（e G F R : estimated glomerular filtration rate）や、尿蛋白が例示される。さらに好ましくは、複数の健常人について尿中ポドカリキシンを検出し、その尿中ポドカリキシン値の95%信頼区間の上限値を基準値として用いる。95%信頼区間は公知の手法により求めることができる。健常人の測定値が正規分布している場合は以下の式によって求めることができる。

95%信頼区間 = 健常人尿中ポドカリキシン値の平均 \pm t \times 健常人尿中ポドカリキシン値の標準偏差

なお、tは自由度であり、健常人の検体数によって変動するため、t分布表に基づき選択すればよい。一般に95%信頼区間の場合tは1.96である。

一方、健常人の尿中ポドカリキシン値が正規分布していない場合は中央値を含んだ95%を占める範囲を基準範囲とし、その上限値を尿中ポドカリキシン値の基準値とする。

【0023】

本発明において急性腎障害（AKI）とは、急性尿細管壊死という構造的異常だけではなく、腎血行動態の機能的異常をも重要視した概念である。急性腎障害とは急速に腎機能が低下した状態のことを示し、特に、尿細管壊死等の尿細管障害（特に急性尿細管障害）による腎機能の低下を特徴とするものである。尿細管は、糸球体と腎盂をつなぐ無数の管であり、糸球体に近い場所にある管を近位尿細管、ヘンループの後に続く管を遠位尿細管という。血液は糸球体で濾過されて原尿となり、尿細管の中に流れ込む。尿細管は必要に応じて、生体に必要な物質を原尿から再吸収する器官である。

【0024】

また急性腎障害（AKI）は、慢性腎臓病（CKD）とは区別される概念である。急性腎障害と慢性腎臓病は、（a）腎機能低下の速度、（b）原因、（c）可逆性、（d）治療の目標において異なる。具体的には、急性腎障害は（a）数時間から数週間で腎機能が低下し、（b）脱水、薬物、手術などが原因であり、（c）腎機能の回復が期待できるものであり、従って、（d）腎機能の回復を治療の目標とする。一方、慢性腎臓病は（a）数力月から十数年にわたって緩徐に腎機能が低下する病態を呈し、（b）糖尿病性腎症、I g A腎症を含む慢性糸球体腎炎などが原因であり、（c）非可逆性で進行性であり、従って（d）腎機能のそれ以上の悪化を防ぐことを治療の目標とする。

【0025】

本発明は、尿中ポドカリキシンを検出するための抗ポドカリキシン抗体を含む、急性腎障害の検査を行うための急性腎障害検査用試薬および、当該試薬を含む急性腎障害検査用試薬キットにも及ぶ。当該キットには、検体採取器具、検体処理液、発色基質等の試薬および、試験に必要な器具等をさらに含むことができる。

【実施例】

【0026】

以下に本発明の実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲内で種々の応用が可能である。

【0027】

（実施例1）尿中ポドカリキシン濃度の測定

ポドカリキシン濃度の測定には、2種類の抗ヒトポドカリキシンモノクローナル抗体を用いた。これらの2種類の抗体は、ヒトポドカリキシンの異なる2つのエピトープを各々認識し、それぞれ抗ヒトポドカリキシンモノクローナル抗体1（以下単に「抗体1」と称する）と、抗ヒトポドカリキシンモノクローナル抗体2（以下単に「抗体2」と称する）である。本実施例では、抗体1固相化マイクロタイタープレート（分割型マイクロプレートGF8高：Nunc社）と、西洋ワサビPeroxidase（以下「HRP」と略す

10

20

30

40

50

)により標識化した抗体2を用いた。

【0028】

まず、被験者から得た尿90 μ Lと2M TES-NaOH、0.2M EDTA、2% (Vol./Vol.) Triton X-100、pH7.0の溶液10 μ Lを混合した。混合して得られた尿試料溶液100 μ Lを、抗体1固相化マイクロタイタープレートのウェルへ加えた。37 $^{\circ}$ Cで1時間静置後、ウェルから尿試料溶液をデカンテーションにより除去した。3.6mM Na₂HPO₄、1.4mM KH₂PO₄、145mM NaCl、0.05% (Vol./Vol.) Tween 20 (以下「PBS-T」と略す)をマイクロタイタープレートのウェルに200 μ L/ウェルで添加し、デカンテーションによりPBS-Tの除去を行い、洗浄を行った。この洗浄の工程を計3回行った。その後、HRP標識化抗体2溶液を、100 μ L/ウェルで添加した。37 $^{\circ}$ Cで1時間静置後、HRP標識化抗体2溶液をデカンテーションにより除去した。PBS-Tを200 μ L/ウェルで添加し、デカンテーションによりPBS-Tの除去を行い、洗浄を行った。この洗浄の工程を計3回行った。その後、TMB One-Step Substrate System (Dako社)をHRP酵素反応の基質溶液として用いて、100 μ L/ウェルで添加し、25 $^{\circ}$ Cで30分間、遮光で静置した。その後、313mM H₂SO₄溶液を反応停止溶液として100 μ L/ウェルで添加し、マルチスキャンアセントとAscent Software for Multiskan (大日本製薬株式会社)を使用し、波長450nmと630nmで各ウェルの吸光度を測定した。そして、波長450nmの吸光度から波長630nmの吸光度を引いた値を測定値とした。検量線の標準品として腎臓から抽出したNativeなヒトポドカリキシンを使用し、検体中のポドカリキシン濃度を導き出した。

10

20

【0029】

尿中ポドカリキシン濃度を尿中クレアチニン濃度により補正した尿中ポドカリキシン排泄量を、以下の式から算出した。

<式> 尿中ポドカリキシン排泄量 (μ g/g) = 100 \times 尿中ポドカリキシン濃度 (ng/mL) \div 尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)

【0030】

(実施例2) 急性腎障害における尿中ポドカリキシン濃度および尿中ポドカリキシン排泄量の臨床的意義

実施例1の方法により、急性腎障害患者10症例の尿中ポドカリキシン濃度を求め、健常人66例のものと比較した。急性腎障害患者10症例について、急性腎障害に至った背景病状を以下の表1に示す。

30

【表1】

症例	背景病状
A-23	出血性ショック
A-21	S状結腸穿孔、敗血症
A-20	肺炎で入院
A-5	気道熱傷で入院
A-32	交通外傷、出血性ショック
A-10	大腸憩室穿孔、腹膜炎
A-42	不明
A-45	不明
A-18	敗血症
A-46	不明

40

また、同様にして、尿中ポドカリキシン排泄量についても、急性腎障害患者10症例のもの、健常人66例のものとを比較した。

【0031】

尿中ポドカリキシン濃度に関する結果を図1に示す。急性腎障害患者の尿中ポドカリキシン濃度は、健常人の値より高値であることがわかった ($P < 0.05$)。健常人から得た尿より求めた尿中ポドカリキシン濃度の95%信頼区間の上限値を基準値とした場合その基準値は334ng/mLとなり、急性腎障害患者の40%がこの基準値より高い値を

50

示した。

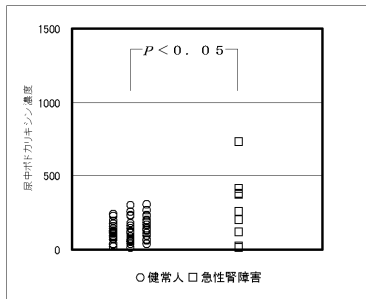
尿中ポドカリキシン排泄量に関する結果を図2に示す。急性腎障害患者の尿中ポドカリキシン排泄量は、健常人の値より高値であることがわかった ($P < 0.01$)。健常人から得た尿より求めた尿中ポドカリキシン排泄量「PCX/Cre」の95%信頼区間の上限値を基準値とした場合その基準値は161 $\mu\text{g/g}$ となり、急性腎障害患者の80%がこの基準値より高い値を示した。

【産業上の利用可能性】

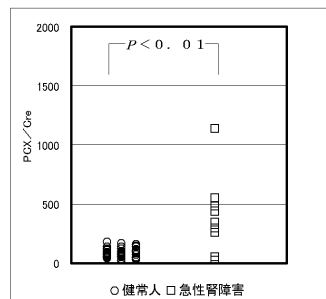
【0032】

上記説明したとおり、本発明の検査方法により急性腎障害を正確かつ迅速に判定することが可能である。本発明の検査方法の試料は尿であるため、従来法と違い非侵襲的に検査を行なうことができ、患者の身体的負担を軽減することができ、有用である。

【図1】



【図2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2011/054106
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N33/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, G01N33/70(2006.01)i		
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) G01N33/48-G01N33/98		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/MEDLINE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Sei SEKINE, Masanori HARA, "Jin Shogai no Atarashii Marker ni Tsuite -Nyochu Podocyte, Podocalyxin to Rinsho Byorigakuteki Igi-", Ther.Res., 2008, vol.29, no.11, pages 1900 to 1904	1-9
Y	SOLEZ et al., PODOCYTE CHANGE IN EARLY ACUTE RENAL FAILURE (ARF), Kidney International, 1981, Vol.19, No.1, p.214	1-9
P,A	WO 2010/143422 A1 (Niigata University), 16 December 2010 (16.12.2010), (Family: none)	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 17 March, 2011 (17.03.11)		Date of mailing of the international search report 05 April, 2011 (05.04.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2011/054106									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, G01N33/70(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/48-G01N33/98											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2011年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2011年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2011年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2011年	日本国実用新案登録公報	1996-2011年	日本国登録実用新案公報	1994-2011年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2011年										
日本国実用新案登録公報	1996-2011年										
日本国登録実用新案公報	1994-2011年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA/MEDLINE/ BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
Y	関根盛, 原正則, 腎障害の新しいマーカーについて-尿中ポドサイト, ポドカリキシンと臨床病理学的意義-, Ther. Res., 2008, Vol. 29 No. 11, p. 1900-1904	1-9									
Y	SOLEZ et al., PODOCYTE CHANGE IN EARLY ACUTE RENAL FAILURE (ARF), Kidney International, 1981, Vol. 19, No. 1, p. 214	1-9									
PA	WO 2010/143422 A1 (国立大学法人 新潟大学) 2010. 12. 16, (フェアミリーなし)	1-9									
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 17. 03. 2011		国際調査報告の発送日 05. 04. 2011									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 山村 祥子	2J 9217								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3252								

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 原 正則

新潟県新潟市西区坂井東5丁目31番30号

(72)発明者 黒澤 寛之

新潟県五泉市木越字鏡田1359-1 デンカ生研株式会社 鏡田工場内

(72)発明者 小笠原 真也

新潟県五泉市木越字鏡田1359-1 デンカ生研株式会社 鏡田工場内

(72)発明者 平山 吉朗

新潟県五泉市木越字鏡田1359-1 デンカ生研株式会社 鏡田工場内

Fターム(参考) 2G045 AA25 CB03 DA36 DA42

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	测试急性肾损伤的方法		
公开(公告)号	JPWO2011105474A1	公开(公告)日	2013-06-20
申请号	JP2012501842	申请日	2011-02-24
[标]申请(专利权)人(译)	电化生研株式会社		
申请(专利权)人(译)	正徳原 デンカ生研株式会社		
[标]发明人	原正則 黒澤寛之 小笠原真也 平山吉朗		
发明人	原 正則 黒澤 寛之 小笠原 真也 平山 吉朗		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/347		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CB03 2G045/DA36 2G045/DA42		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
优先权	2010041748 2010-02-26 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明通过一种用于测试急性肾损伤的方法来解决，该方法包括检测尿液中的podocalyxin。根据本发明的检查方法，当尿中足融合蛋白水平高于参考水平时，可以确定出肾脏疾病是急性的。本发明的测试方法也是有用的，因为与常规方法相比，它可以更准确和无创地确定急性肾损伤，并且可以减轻患者的身体负担。

[图1]

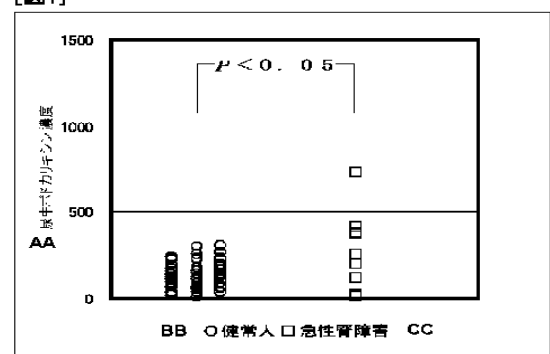


FIG. 1:
AA URINE PODOCALYXIN LEVEL
BB NORMAL SUBJECTS
CC PATIENTS WITH ACUTE RENAL DISORDER