

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5857385号
(P5857385)

(45) 発行日 平成28年2月10日(2016.2.10)

(24) 登録日 平成27年12月25日(2015.12.25)

(51) Int.Cl.

F I

G O 1 N 33/574 (2006.01)

G O 1 N 33/574

A

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2013-541933 (P2013-541933)	(73) 特許権者	513140927
(86) (22) 出願日	平成23年12月8日(2011.12.8)		ジ インダストリー アンド アカデミー
(65) 公表番号	特表2014-505859 (P2014-505859A)		コオペレーション イン チュンナム
(43) 公表日	平成26年3月6日(2014.3.6)		ナショナル ユニバーシティ
(86) 国際出願番号	PCT/KR2011/009446		大韓民国、305-762、デジョン、ユ
(87) 国際公開番号	W02012/077983		ソク、グンドン、220、チュンナム
(87) 国際公開日	平成24年6月14日(2012.6.14)		ナショナル ユニバーシティ
審査請求日	平成25年6月4日(2013.6.4)	(74) 代理人	100071054
(31) 優先権主張番号	10-2010-0125086		弁理士 木村 高久
(32) 優先日	平成22年12月8日(2010.12.8)	(72) 発明者	ジョン、ピョン ファ
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		大韓民国、302-120、デジョン、ソ
			ク、ダウンサンドン、モクリョン アパー
			トメント、204-803
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 A P E 1 / R E F - 1 を含有する膀胱癌診断用組成物、及びこれを利用した膀胱癌診断キット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膀胱癌を診断するために、血液中の A P E 1 / R e f - 1 の濃度を測定する方法であって、

血液中の A P E 1 / R e f - 1 に捕獲抗体を結合することと、
 検出抗体を用いて前記捕獲抗体に結合した A P E 1 / R e f - 1 を検出することと、
 検出された A P E 1 / R e f - 1 を用いて前記血液中の A P E 1 / R e f - 1 の濃度を測定することと
 を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記血液が全血であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記捕獲抗体が、抗 - A P E 1 / R e f - 1 ポリクローナル抗体であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記検出抗体が、抗 - A P E 1 / R e f - 1 モノクローナル抗体であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

本発明は、A P E 1 / R e f - 1 を含有する膀胱癌診断用組成物、及びこれを利用した膀胱癌診断キットに関する。

【背景技術】

【0002】

膀胱癌は、泌尿器系癌のうち最もよくある癌で、発生原因が比較的多く明らかになっている。主に喫煙やさまざまな化学物質（例えば、革等の染色塗料、大気汚染物質、人工甘味料、硝酸塩）が体内に吸収されて尿で排泄されるときに膀胱壁を刺激して癌を誘発するものと知られている。

【0003】

伝統的な膀胱癌検査としては、尿で非正常細胞を見つける方法を使用しているが、これは正確度が低い。また、カテーテル（導管）を膀胱に押し入れて疑わしい組織を剥しとって検査する膀胱鏡検査は、侵襲的方法として比較的正確度が高い方である。

10

【0004】

一般的に膀胱癌を早期に診断すれば患者の生存率が高くなるが、早期に膀胱癌を診断することは容易でない実情である。現在使用されている膀胱癌診断法は、身体の一部を切開する方法を利用しているが、これは膀胱癌を早期に診断するのに困難がある。膀胱癌は、膀胱筋層の侵犯有無によって表在性又は浸潤性癌に分類し、平均的に診断当時30%ほどの患者が浸潤性膀胱癌に該当する。したがって、患者の生存期間を伸ばそうとするなら、病変範囲が小さい時に早期診断するのが最もよい。したがって、既存の各種膀胱癌診断方法より効率的な診断方法、すなわち早期診断が可能で、大容量で検体を処理することができ、敏感度及び特異度が高い膀胱癌特異的バイオマーカーの開発が切実に必要である。

20

【0005】

一方、A P E 1 / R e f - 1 (a p u r i n i c / a p y r i m i d i n i c e n d o n u c l e a s e 1 / r e d o x f a c t o r - 1) は、酸化還元部位 (r e d o x r e g i o n) 、DNA修復部位 (D N A r e p a i r r e g i o n) を含む318個のアミノ酸で構成された多機能タンパク質である。このタンパク質は、DNAの損傷時に損傷部位を復旧するA P E 1の機能及びA P - 1、N F - k Bのような転写因子の還元性調節機能 (r e d o x f u n c t i o n) を有するものと知られている (G u r u s a m y、M a l i k e t a l . 2007)。A P E 1 / R e f - 1の転写因子還元性調節機能は、いくつかの転写因子のDNA結合領域で酸化型システイン (c y s t e i n e) 残基を還元させることにより転写を容易にする役割を遂行する (X a n t h o u d a k i s、M i a o e t a l . 1994 ; T e l l、D a m a n t e e t a l . 2005)。

30

【0006】

A P E 1 / R e f - 1 は、全ての細胞及び組織に存在し、細胞内の発現位置は細胞によって異なると知られている。A P E 1 / R e f - 1の発現調節は、転写段階及び転写後段階水準で調節されている。A P E 1 / R e f - 1の発現を増加させる主要原因是、活性酸素種 (r e a c t i v e o x y g e n s p e c i e s ; R O S) である。大食細胞及びリンパ球で過酸化水素及び次亜塩素酸 (h y p o c h l o r o u s a c i d ; H O C l) を処理する場合、細胞内A P E 1 / R e f - 1の発現は増加し、このようなA P E 1 / R e f - 1の発現増加は、細胞の毒性及び酸化的損傷を保護するための細胞の適応反応と考えられている (R a m a n a、B o l d o g h e t a l . 1998)。

40

【0007】

A P E 1 / R e f - 1の細胞内位置についての報告は、多様である。A P E 1 / R e f - 1のタンパク質序列を分析してみると、このような多様な細胞内位置の多様性を考えることができる。A P E 1 / R e f - 1のアミノ酸末端部位に核位置信号 (n u c l e a r l o c a l i z a t i o n s i g n a l ; N L S) が存在し (J a c k s o n、T h e r i o t e t a l . 2005)、システイン93番と310番アミノ酸の硝酸化は、核内に存在するA P E 1 / R e f - 1を細胞質に移動させるN E S (n u c l e a r e x p o r t s i g n a l) が存在するものと知られている (Q u、L i u e t

50

a l . 2 0 0 7)。また、ミトコンドリアでも A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の発現が確認されている (C h a t t o p a d h y a y , W i e d e r h o l d e t a l . 2 0 0 6)。

【 0 0 0 8 】

細胞内に生成された A P E 1 / R e f - 1 タンパク質は、細胞外に遊離することができる。大食細胞で内毒素による細胞の活性及び炎症反応は、A P E 1 / R e f - 1 を細胞外に遊離させるようになる。したがって、A P E 1 / R e f - 1 を正確に測定する能力は、心脳血管疾患、感染疾患及び腫瘍等の多くの生物学的過程で A P E 1 / R e f - 1 の潜在的役割等を理解するのに重要なものと考えられる。

【 0 0 0 9 】

しかし、いまだに A P E 1 / R e f - 1 タンパク質が膀胱癌診断用マーカーとして作用するかについての報告はなく、これに関する研究も全くない状態である。したがって、健康検診時に血液で簡便に膀胱癌を早期診断して患者の生存率を増加させることができるバイオマーカーの開発の必要性が切実に要求されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、早く簡便で正確に膀胱癌を早期に診断することができるバイオマーカーについて研究していたところ、A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度が、正常者の血清よりも膀胱癌患者の血清、特に 2 期以上の膀胱癌患者の血清で有意に増加し、再発回数 20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明は、A P E 1 / R e f - 1 を含有する膀胱癌診断用組成物を提供しようとする。

【 0 0 1 2 】

また、本発明は、A P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体を含有する膀胱癌診断キットを提供しようとする。

【 0 0 1 3 】

また、本発明は、膀胱癌マーカーである A P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体を利用した抗原 - 抗体結合反応によって生物学的試料で A P E 1 / R e f - 1 の濃度を測定する方法を提供しようとする。 30

【発明の効果】

【 0 0 1 4 】

本発明の A P E 1 / R e f - 1 の濃度は、正常者の血清よりも膀胱癌患者の血清、特に 2 期以上の膀胱癌患者の血清で有意に増加する。また、膀胱癌が再発する場合、再発回数に関係なく膀胱癌患者の血清で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は、再発していない初期膀胱癌患者の血清よりも有意に増加する。したがって、本発明の A P E 1 / R e f - 1 タンパク質は、膀胱癌の診断又は予後を早期に予測することができるため、膀胱癌診断用マーカーとして有用に使用されることができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 5 】

【図 1】A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の E L I S A 標準曲線を示した図である。

【図 2】膀胱癌患者と正常者の血清での A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度をサンドイッチ E L I S A 法で測定して比較した図である。

【図 3】膀胱癌の段階別による膀胱癌患者の血清での A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度を示した図である。

【図 4】膀胱癌の再発回数及び病変数による膀胱癌患者の血清での A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度を示した図である。[(A) R ₀ : 再発しない、R ₁ : 再発回数 1 回、R ₃ : 再発回数 3 回、R ₇ : 再発回数 7 回 ; (B) s i n g l e : 単発性、m u l t i p l e : 多発性]。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】**【0016】**

本発明は、A P E 1 / R e f - 1 を含有する膀胱癌診断用組成物を提供する。

【0017】

また、本発明は、A P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体を含有する膀胱癌診断キットを提供する。

【0018】

また、本発明は、膀胱癌マーカーであるA P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体を利用した抗原 - 抗体結合反応によって生物学的試料でA P E 1 / R e f - 1 の濃度を測定する方法を提供する。

【0019】

以下、本発明について詳しく説明する。

【0020】

本発明のA P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は、正常者の血清でよりも膀胱癌患者の血清で1.5 ~ 3.5 倍高く増加し、膀胱癌の段階が高くなるほど、特に2 期以上の膀胱癌患者の血清で有意に増加する。また、膀胱癌が再発する場合、再発回数に関係なく、膀胱癌患者の血清でA P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は再発していない初期膀胱癌患者の血清でよりも有意に増加する。したがって、本発明のA P E 1 / R e f - 1 タンパク質は、膀胱癌の診断又は予後を早期に予測することができるため、膀胱癌診断用マーカーとして有用に使用されることができる。

【0021】

また、本発明のA P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体を含む膀胱癌診断キットは、上記A P E 1 / R e f - 1 タンパク質を利用して当業界で通常的に使用される製造方法によって容易に製造されることができる。

【0022】

上記膀胱癌診断キットは、A P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体、基質との反応によって発色する標識体が接合した2 次抗体接合体 (c o n j u g a t e)、上記標識体と発色反応する発色基質溶液、洗滌溶液及び酵素反応停止溶液等を含むことができる。

【0023】

上記2 次抗体接合体の標識体は、発色反応をする通常の発色剤が好ましく、H R P (h o r s e r a d i s h p e r o x i d a s e)、塩基性脱リン酸化酵素 (a l k a l i n e p h o s p h a t a s e)、コロイドゴールド (c o l o i d g o l d)、F I T C (p o l y L - l y s i n e - f l u o r e s c e i n i s o t h i o c y a n a t e)、R I T C (r h o d a m i n e - B - i s o t h i o c y a n a t e) 等の蛍光物質 (f l u o r e s c e i n)、及び色素 (d y e) 等が使用されることができる。

【0024】

上記発色基質溶液は、標識体に応じて使用するのが好ましく、T M B (3 , 3 ' , 5 , 5 ' - t e t r a m e t h y l b e z i d i n e)、A B T S [2 , 2 ' - a z i n o - b i s (3 - e t h y l b e n z o t h i a z o l i n e - 6 - s u l f o n i c a c i d)]、O P D (o - p h e n y l e n e d i a m i n e) 等を使用することができる。この時、発色基質は、緩衝溶液 (0 . 1 M N a O A c、p H 5 . 5) に溶解された状態で提供されることがさらに好ましい。

【0025】

洗滌溶液は、リン酸塩緩衝溶液、N a C l 及びツイーン20を含むことが好ましく、0 . 0 2 M リン酸塩緩衝溶液、0 . 1 3 M N a C l、及び0 . 0 5 % ツイーン20で構成された緩衝溶液 (P B S T) がさらに好ましい。洗滌溶液は、抗原 - 抗体結合反応後、抗原 - 抗体結合体に2 次抗体を反応させてから、適量を固定体に加えて3 ないし6 回洗滌する。反応停止溶液は、硫酸溶液が使用されることができる。

【0026】

また、本発明は、膀胱癌マーカーであるA P E 1 / R e f - 1 に特異的に結合する抗体

10

20

30

40

50

を利用した抗原 - 抗体結合反応によって生物学的試料で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度を測定して、膀胱癌の診断又は予後を早期に予測することができる。具体的には、生物学的試料を、固定体に固定化した捕獲抗体と接触させ、固定化した捕獲抗体から残った試料を分離した後、固定化した捕獲抗体 - 標的分子の複合体を検出抗体と接触させる。次に、検出抗体を認知することができる検出方法を利用して生物学的試料で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度を測定する。すなわち、膀胱癌患者と正常者の血清で A P E 1 / R e f - 1 の濃度を測定して比較し、膀胱癌患者の血清で A P E 1 / R e f - 1 の濃度が正常者の血清でより高ければ、膀胱癌を有するものと診断するか、膀胱癌を有するようになるものと予測する。特に、A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は、膀胱癌の段階が高くなるほど、好ましくは、2 期以上の膀胱癌患者の血清で有意に増加する。

10

【0027】

上記生物学的試料は、哺乳動物から収得された組織、細胞、全血、血清、血漿、唾液、喀痰、尿のような試料を含むことができるが、これに限定されない。上記試料は、使用する前に濾過、蒸溜、抽出、濃縮、妨害成分の不活性化、試薬の添加等で前処理することができる。

【0028】

上記抗原 - 抗体結合反応のための固定体としては、ニトロセルロース膜、P V D F 膜 (polyvinylidene difluoride membrane)、ポリビニル樹脂又はポリスチレン樹脂で合成された 96 ウェルプレート、及びガラスからなったスライドグラス等が使用されることができる。

20

【0029】

上記抗原 - 抗体結合反応は、通常の酵素免疫分析法 (E L I S A)、放射能免疫分析法 (radioimmunoassay、R I A)、サンドイッチ E L I S A 法、ウエスタンブロッティング、免疫沈降法、免疫組織化学染色法 (immunohistochemical staining)、流体細胞測定法 (flow cytometry)、蛍光活性化細胞分類法 (F A C S)、酵素基質発色法、抗原 - 抗体凝集法等の方法を利用して行うことができる。

【0030】

本発明で、抗体は、全体形態の抗体 (以下「全抗体」という) 又はその機能的な断片であることができる。上記全抗体は、単量体又は、2 以上の全抗体が結合されている多量体の形態であることができる。上記抗体の機能的な断片は、全抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域を有する抗体であって、実質的に全抗体が認識するもの同一の抗原結合部位 (epitope) を認識するものを意味する。上記抗体の機能的な断片には、単一鎖可変領域断片 (s c F v)、(s c F v) 2、F a b、F a b' 及び F (a b') 2 等が含まれるが、これに限定されない。上記単一鎖可変領域 (s c F v) は、重鎖可変領域と軽鎖可変領域がリンカーペプチドによって連結されて単一鎖ポリペプチド形態を取る抗体断片を意味する。

30

【0031】

上記抗体は酵素、蛍光物質、放射線物質及びタンパク質等のような多様な分子と結合して変形することができる。変形した抗体は、化学的に抗体を変形して収得することができる。このような変形方法は、当業界で通常的に使用される。また、上記抗体は、非ヒト抗体から由来した変形部位 (variable region) とヒト抗体から由来した不変部位 (constant region) が結合したキメラ抗体 (chimeric antibody) で収得されたり、又はヒトでない抗体から誘導された相補性決定部位を含んでヒト抗体から誘導された構造部位 (framework region、F R) と不変部位が結合したヒト化抗体 (humanized antibody) として収得されることができる。このような抗体は、当業界に知られている方法を利用して製造されることができる。

40

【0032】

以下、本発明の理解を助けるために好ましい実施例を提示する。しかし下記の実施例は

50

、本発明をより容易に理解するために提供されるものであるだけで、実施例によって本発明の内容が限定されるものではない。

【0033】

実施例1：膀胱癌患者の血清でAPE1 / Ref - 1タンパク質の濃度測定

【0034】

膀胱癌患者の血清でAPE1 / Ref - 1タンパク質の濃度を測定するために、サンドイッチELISA法を利用して下記のような実験を行った。

【0035】

1. ELISAのための試料準備

膀胱癌患者と正常者の血清内APE1 / Ref - 1の量を測定するために、抗凝固剤が入っている全血採取チューブを利用して正常者と膀胱癌患者の血液を採取した。膀胱癌患者51人と健康検診のために来院した正常者6人からそれぞれ10ml程度の血液を採取した。上記採取した血液を室温で揺らしながら放置した後、2500rpmで10分間遠心分離して上澄み液（すなわち、プラズマ）を分離した。分離した上澄み液を4の低温で保管した後、サンドイッチELISAの遂行時に試料当たり100μlずつ使用した。

【0036】

2. ELISAのための抗体と標準物質の決定

APE1 / Ref - 1を認知する捕獲抗体として抗 - APE1 / Ref - 1ポリクロナール抗体（Abcam、ab64865）を使用した。捕獲抗体に結合したAPE1 / Ref - 1を認知する検出抗体としては、抗 - APE1 / Ref - 1モノクロナール抗体（Abcam、ab194）を使用した。APE1 / Ref - 1の標識物質としては、大腸菌から分離、精製した組み換えヒトAPE1 / Ref - 1 - Hisを5倍ずつ連続的に希薄して（0 - 25ng）使用した。

【0037】

3. サンドイッチELISA法

コーティング緩衝液（0.5M炭酸水素ナトリウム緩衝液、pH9.6）で捕獲抗体は200ng/mlの濃度に希薄してELISA用96 - ウェルマイクロリットルプレート（BD Falcon 3072、Franklin, NJ）にコーティングした。プレートを4で一晩中コーティングした。結合していないAPE1 / Ref - 1ポリクロナール抗体を除去するために、プレートを洗滌溶液（PBS、0.05% Tween20）で3回洗滌した。洗滌した後に、プレートを遮断溶液（PBS、5% Bovine Serum Albumin、BSA）250μlで常温で1時間の間遮断した。膀胱癌患者と正常者の血漿試料を96 - ウェルプレートにそれぞれ100μlずつ添加し、37で90分間反応させた。プレートを洗滌溶液で5回洗滌した。捕獲抗体に結合したAPE1 / Ref - 1の程度を調べるために、検出抗体の抗 - APE1 / Ref - 1モノクロナール抗体を200ng/mlの濃度に希薄して室温で2時間の間反応させた。プレートを洗滌溶液で7回洗滌した。検出抗体を認知するHRP - 接合した抗 - マウスIgG二次抗体を、1 : 5000に希薄してプレートに添加した。プレートを30分間の間室温で反応させ、洗滌溶液で5回洗滌した。プレートにテトラメチルベンジデン（tetramethyl benzidine、TMB）ペルオキシターゼ基質及びペルオキシターゼ溶液（BD555214、Franklin, NJ）を添加した。プレートを室温で色が現われ出しながら4分間反応させて規則的に揺らした。反応停止液として2.5M H₂SO₄を添加して450nmで吸光度を測定した。

【0038】

4. 本発明によるELISAの標準範囲の決定

精製分離した組み換えヒトAPE1 / Ref - Hisを0 - 25ngの範囲内で連続希薄して直線性を提示する標準曲線を得て、表1及び図1に示した。

【0039】

膀胱癌患者と正常者の血清でAPE1 / Ref - 1タンパク質の濃度をサンドイッチELISA法で測定して比較した結果は表2及び図2に示し、膀胱癌の段階別による膀胱癌

10

20

30

40

50

患者の血清での A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は図 3 に示し、膀胱癌の再発回数及び病変数による膀胱癌患者の血清での A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は図 4 に示した [(A) R₀ : 再発しない、R₁ : 再発回数 1 回、R₃ : 再発回数 3 回、R₇ : 再発回数 7 回 ; (B) s i n g l e : 単発性、m u l t i p l e : 多発性] .

【 0 0 4 0 】

【表 1】

A P E 1 / R e f - 1 His の濃度 (ng)	吸光度			ゼロ標準値 (z e r o s t a n d a r d s u b t r a c t e d)
	OD1	OD2	平均値	
0	0.0490	0.0480	0.0477	0.00
0.16	0.0530	0.0560	0.0543	0.01
0.8	0.0820	0.0810	0.0867	0.04
4	0.1940	0.2110	0.2083	0.12
20	0.5440	0.5110	0.5297	0.48

10

【 0 0 4 1 】

【表 2】

	血中 A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度 (ng/100ul)
正常者の血清	1.547±0.319
膀胱癌患者の血清	3.548±0.333

20

【 0 0 4 2 】

表 2 及び図 2 に示されたように、膀胱癌患者の血清で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は正常者の血清でより 1.5 ~ 3.5 倍高く増加した。

【 0 0 4 3 】

また図 3 に示されたように、膀胱癌の段階が高くなるほど、特に 2 期以上の膀胱癌患者の血清で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度が有意に増加することを確認した。

【 0 0 4 4 】

また図 4 に示されたように、膀胱癌が再発する場合 (R₁、R₃、R₇)、再発回数に関係なく膀胱癌患者の血清で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は、再発していない (R₀) 初期膀胱癌患者の血清でよりも有意に増加した。しかし、膀胱癌患者の血清で A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度は、膀胱癌の再発回数に比例して増加しはしなかった (図 4 A)。また、膀胱癌の病変数が多発性の場合、単発性の場合より A P E 1 / R e f - 1 タンパク質の濃度が増加する傾向をみせたが、有意な差をみせはしなかった (図 4 B)。

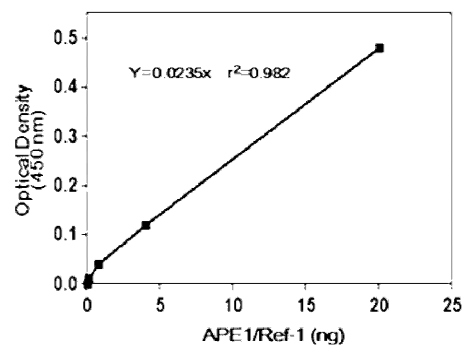
30

【産業上の利用可能性】

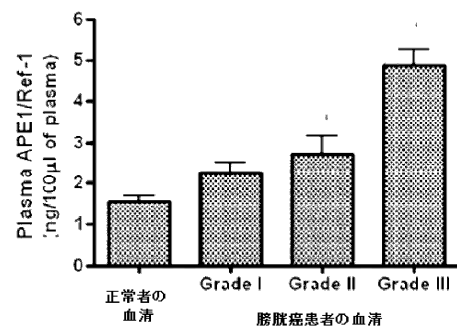
【 0 0 4 5 】

本発明の A P E 1 / R e f - 1 タンパク質は、膀胱癌の診断又は予後を早期に予測することができるため、膀胱癌診断用マーカーとして有用に使用されることができる。

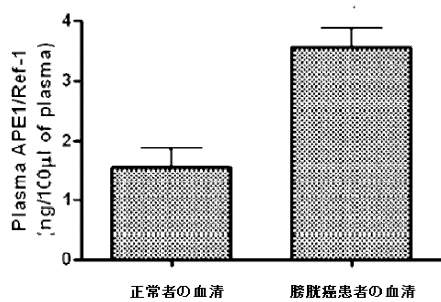
【図 1】



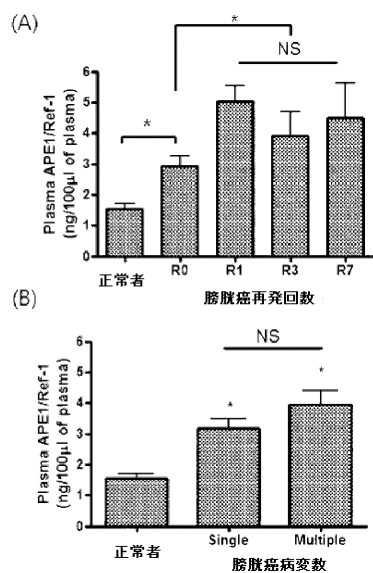
【図 3】



【図 2】



【図 4】



フロントページの続き

(72)発明者 チョイ、スン ア

大韓民国、302-123、デジョン、ソク、ドゥンサン 3ドン、1998

(72)発明者 シン、ジュ ヒュン

大韓民国、301-721、デジョン、チュンク、デサドン、チュンナム ナショナル ユニバー
シティ ホスピタル、ドミトリー、221

審査官 赤坂 祐樹

(56)参考文献 国際公開第2010/092079(WO, A1)

特開2007-314493(JP, A)

特表2010-521688(JP, A)

Salim E.L et al, Elevated oxidative stress and DNA damage and repair levels in urinary
Bladder carcinomas associated with Schistomiasis, International Journal of Cancer, 2
008年, 123, 601-608

齐鲁医学雑誌, 2009年, 第24巻第3期, 230-232

Sak SC et al, APE1 and XRCC1 protein expression levels predict cancer-specific survival
following radical radiotherapy in bladder cancer, Clin Cancer Res, 2005年 9月
1日, 11(17), 6205-6211

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/53-33/68

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)