

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5275247号
(P5275247)

(45) 発行日 平成25年8月28日(2013.8.28)

(24) 登録日 平成25年5月24日(2013.5.24)

(51) Int.Cl.

G O 1 N 33/68 (2006.01)

F 1

G O 1 N 33/68 Z N A

請求項の数 9 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2009-535557 (P2009-535557)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月8日 (2007.11.8)
 (65) 公表番号 特表2010-509575 (P2010-509575A)
 (43) 公表日 平成22年3月25日 (2010.3.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/DE2007/002018
 (87) 國際公開番号 WO2008/055491
 (87) 國際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)
 審査請求日 平成22年10月5日 (2010.10.5)
 (31) 優先権主張番号 102006052916.2
 (32) 優先日 平成18年11月8日 (2006.11.8)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

前置審査

(73) 特許権者 509091332
 ベー、エル、アー、ハー、エム、エス、ゲ
 ーエムベーハー
 ドイツ国 16761 ヘニングスドルフ
 , ノイエンドルファーシュトラーセ 2
 5
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100098013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100092967
 弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MR - p r o A D M を用いる糖尿病の検出および糖尿病の合併症の有無の検出

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糖尿病のインビトロ検出および/または糖尿病の合併症の有無の検出のために、患者から採られた血液において、中央領域プロアドレノメデュリン (MR - プロADM: 配列番号2) の量を決定する方法。

【請求項 2】

II型糖尿病および合併症を伴うII型糖尿病の検出のため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】

合併症が、内皮機能障害、高リポ蛋白血症、心臓血管系の高血圧調節障害、糖尿病性網膜症、腎症、腎不全、神経障害、糖尿病脚症候群、または心臓血管合併症である、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

炎症性マーカーおよび血管マーカーの群から選択される少なくとも一つのさらなるマーカーの量をさらに決定する、請求項1~3のいずれか1項に記載の方法であって、

ここで前記炎症性マーカーは、C-反応性プロテイン(CRP)、サイトカイン、インターロイキン、アミノ酸1-116のプロカルシトニンタンパク質、アミノ酸3-116のプロカルシトニンタンパク質、アンギオテンシンII、およびエンドセリン-1の群の少なくとも1つのマーカーから選択され、

前記血管マーカーは、クレアチニナーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、ミオグロビン、

10

20

ナトリウム排泄増加タンパク質、または心臓血管系を調節する（プロ）ホルモン類の群の少なくとも1つのマーカーから選択される、方法。

【請求項5】

サイトカインがTNF- α であり、

インターロイキンがIL-6またはインターロイキン-1であり、

ナトリウム排泄増加タンパク質がANP（もしくはANF）、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、またはNT-プロBNPであり、

心臓血管系を調節する（プロ）ホルモン類がプロ-ガストリン放出ペプチド（proG R P）、プロ-エンドセリン-1、プロ-レプチン、プロ-神経ペプチド-Y、プロ-ソマトスタチン、プロ-神経ペプチド-Y Y、またはプロ-オピオメラノコルチンである、
請求項4に記載の方法。

10

【請求項6】

前記マーカーの平行決定または同時決定が実施されることを特徴とする、請求項4又は5に記載の方法。

【請求項7】

上記決定が、少なくとも1つの患者サンプルに対して実行されることを特徴とする、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

糖尿病のインビトロ検出および/または糖尿病の合併症の有無の検出のためのキットであって、
20

マーカーである中央領域プロアドレノメデュリン（MR-プロADM：配列番号2）およびさらなるマーカーのそれぞれの量を決定するための検出試薬を含むキットであって、ここで、該さらなるマーカーが、請求項4または5に記載のさらなるマーカーである、キット。

【請求項9】

糖尿病がII型糖尿病および合併症を伴うII型糖尿病である、請求項8に記載のキット。
ト。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、糖尿病、特に糖尿病後遺症の診断および/またはリスク層化のための方法に
関し、ここで、中央領域プロアドレノメデュリン中央領域プロアドレノメデュリン(MR-
proADM：配列番号2)もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメント、またはマーカー組み合わせ(パネル、クラスター)に含まれるそのマーカーの決定が、調査
される患者に対して実施される。さらに、本発明は、この方法を実施するための診断デバイスおよびキットに関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病の診断は、アドレノメデュリンについて公知である（非特許文献1および非特許文献2）。しかし、アドレノメデュリンの安定性の欠如、および血漿中のその短い寿命のため（非特許文献3）、信頼性ある診断が行われることができないことが欠点である。しかし、糖尿病の信頼性ある診断を呈示する必要性、または特に、さらなる臨床決定に関し、そして特に糖尿病もしくは糖尿病後遺症の重篤の程度に関する（リスク）層化を行うための必要性がある。
40

【0003】

さらに、診断におけるプロアドレノメデュリン（proADM）決定は、先行技術の状態（特許文献1）に、特に敗血症の調査に関して記載されている（特許文献2）。さらに、プロアドレノメデュリンの別のフラグメント-すなわち、中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM：配列番号2、また配列番号1(図1)中のプレプロADMのアミノ酸45～92、が、診断目的のために特許文献3に開示されている。しかし、糖尿
50

病の診断のために中央領域プロアドレノメデュリン(MR - proADM:配列番号2)の適合性は開示されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】欧州特許第0622458号明細書

【特許文献2】欧州特許第1121600号明細書

【特許文献3】欧州特許第1488209号明細書

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Garcia - Unzueta MT, Montalban C, Pesquera C, Berrazueta JR, Amado JA. Plasma アドレノメデュリン levels in type 1 diabetes. Relationship with clinical parameters. *Diabetes Care*. 21:999 - 1003, 1998

【非特許文献2】Turk HM, Buyukberber S, Sevinc A, Ak G, Ates M, Sari R, Savli H, Cigli A. Relationship between plasma アドレノメデュリン levels and metabolic control, risk factors, and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:864 - 7, 2000

【非特許文献3】Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin (1-52) measured in human plasma by radioimmuno assay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem*. 44:571 - 7, 1998

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

糖尿病、特に糖尿病後遺症の診断および/またはリスク層化のための改良された方法を利用可能にすることが本発明の課題である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

この課題は、糖尿病のインビトロ診断および/またはリスク層化のための方法により達成され、ここで、中央領域プロアドレノメデュリン(MR - proADM:配列番号2)もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメント、またはマーカー組み合わせ(パネル、クラスター)に含まれるそのマーカーの決定が、調査される患者に対して実施される(本明細書では以後、本発明による方法と称される)。

【0008】

用語「リスク層化」は、本発明によれば、糖尿病の経過を可能な限り有利にする目的とともに、糖尿病(後遺症)の集約的診断および治療/処置の目的のための、糖尿病、特により悪い予後とともに糖尿病後遺症を有する患者を見出す工程を包含する。

【0009】

この理由のため、信頼性ある診断および/またはリスク層化は、本発明による方法により行われ得ることが特に有利である。本発明による方法は、特に、糖尿病後遺症のより迅速な診断に至る臨床決定を可能にする。このような臨床決定はまた、糖尿病の処置または治療のための薬物適用を用いるさらなる処置を含む。

【0010】

本発明による方法の別の好ましい実施形態では、診断および/またはリスク層化は、予

10

20

30

40

50

後のため、予防のため、初期検出および鑑別診断による検出のため、重篤の程度の評価のため、および治療の随伴物としての糖尿病の経過の評価のために行われる。

【0011】

本発明による方法の別の好ましい実施形態では、体液、特に血液、必要に応じて全血、血清、または利用可能な血漿のサンプルが、調査されるべき患者から採られ、そして診断はインビトロ／エクスピボ、すなわち、ヒトまたは動物身体の外側で行われる。診断および／またはリスク層化は、少なくとも1つの患者サンプルにおける、マーカーである中央領域プロアドレノメデュリン（MR - proADM：配列番号2）もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメントの決定、および対照と比較したとき、存在するその量、または量における変化の決定の基礎に基づき行われ得る。

10

【0012】

本発明の範囲内で、用語「糖尿病」、特にⅠ型糖尿病（インシュリン抵抗性）は、臍臓中のランゲルハンス島の細胞におけるインシュリンの産生が邪魔されるか、またはインシュリンは存在するが、その標的位置である細胞膜で正確に作用できない、慢性の糖尿病を意味することが理解される。この邪魔されたインシュリンの産生および影響の結果は、高められた血糖値（高血糖症）である。糖尿病プロフィールでは、鑑別が前糖尿病間でなされ、そこでは、実験室化学によって検出され得る「邪魔されたグルコース負荷」は、終期ステージ、そして実際の明らかな糖尿病においてのみ起こる。インシュリン抵抗性は、前糖尿病の病気相の初期に起こる。ほぼ同時に、高リポ蛋白血症および心臓血管系の高血圧機能障害とともに、内皮機能障害が既に発症する。このリスクの群れの結果は、さらに、血管壁における動脈硬化変化である（微小血管障害および大血管障害）、ならびに微小循環問題の結果としての血管合併症である。その他の後遺症および同時の病気は、盲目までに至る糖尿病性網膜症、ならびに腎臓機能不全に至る腎症、神経障害、糖尿病脚症候群、および心臓血管合併症である。

20

【0013】

この理由のため、本発明は、Ⅰ型糖尿病、ならびにその後遺症および同時の病気、特に内皮機能障害、高リポ蛋白血症、心臓血管系の高血圧調節障害、糖尿病性網膜症、腎症、腎機能不全、糖尿病脚症候群、および心臓血管合併症の診断および／またはリスク層化に関する。

30

【0014】

すべての前述の適応症は、さらに、例えば、P s c h y r e m b e l 、 D e G r u y t e r 、 B e r l i n 、 2 0 0 4 に記載されている。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

（項目1）

糖尿病のインビトロ診断および／またはリスク層化のための方法であって、
中央領域プロアドレノメデュリン（MR - プロADM：配列番号2）もしくはその部分
ペプチドもしくはそのフラグメントの決定が、調査される患者において実行されることを
特徴とする、方法。

（項目2）

Ⅰ型糖尿病およびその後遺症および同時の病気、特に、内皮機能障害、高リポ蛋白血症、心臓血管系の高血圧調節障害、糖尿病性網膜症、腎症、腎不全、神経障害、糖尿病脚症候群、および心臓血管合併症のインビトロ診断および／またはリスク層化が行われることを特徴とする、項目1に記載の方法。

40

（項目3）

調査される患者において、決定が、炎症性マーカー、血管マーカー、および／または糖尿病マーカー／因子の群から選択される少なくとも1つのさらなるマーカーでさらに実施される、項目1または2のいずれか1項に記載の方法。

（項目4）

上記炎症性マーカーが、C - 反応性プロテイン（CRP）、例えば、TNF - のような

50

サイトカイン、IL-6、インターロイキン-1のようなインターロイキン、プロカルシトニン(1-116、3-116)、アンギオテンシンII、エンドセリン-1の群の少なくとも1つのマーカーから選択される、項目1~3のいずれか1項に記載の方法。

(項目5)

上記血管マーカーが、クレアチニナーゼ、骨髄ペルオキシダーゼ、ミオグロビン、ナトリウム排泄増加タンパク質、特にANP(もしくはANF)、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、NT-プロBNP、またはプロ-ガストリン放出ペプチド(proGRP)、プロ-エンドセリン-1、プロ-レブチン、プロ-神経ペプチド-Y、プロ-ソマトスタチン、プロ-神経ペプチド-YY、プロ-オピオメラノコルチン、または各事例におけるそれらの部分配列のような、心臓血管系を調節する(プロ)ホルモン類の群の少なくとも1つのマーカーから選択されることを特徴とする、項目1~4のいずれか1項に記載の方法。

10

(項目6)

上記マーカーの平行決定または同時決定が実施されることを特徴とする、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

上記決定が、少なくとも1つの患者サンプルに対して実行されることを特徴とする、項目1~6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

上記決定が、自動化分析デバイスを用いて、特にKryptorにより実行されることを特徴とする、項目1~7のいずれか1項に記載の方法。

20

(項目9)

上記決定が、迅速試験により、特に単一パラメーター決定または複数パラメーター決定で実行されることを特徴とする、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

臨床決定、特に、糖尿病、特にII型糖尿病、およびその同時の病気および後遺症の処置または治療のための薬物適用によるさらなる処置のための患者の層化のための診断が実行されることを特徴とする、項目1~9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

治療の随伴物として、予後のため、予防のため、初期検出および鑑別診断による検出のため、重篤の程度の評価のため、および糖尿病、特にII型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症の経過の評価のための診断および/またはリスク層化が行われることを特徴とする、項目1~10のいずれか1項に記載の方法。

30

(項目12)

中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM:配列番号2)もしくはその部分ペプチドもしくはその部分フラグメントの、またはマーカー組み合わせにおいて含まれるその糖尿病、特にII型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症のインビトロ診断および/またはリスク層化のための使用であって、該マーカー組み合わせが、項目3~5のいずれか1項によるマーカー、または必要に応じて別の適切なマーカーを含む、使用。

40

(項目13)

項目1~11のいずれか1項に記載の方法を実行するための診断デバイス。

(項目14)

糖尿病、特にII型糖尿病、ならびにその同時の病気および後遺症のインビトロ診断および/またはリスク層化のためのキットであって、

マーカーである中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM:配列番号2)もしくはその部分ペプチドもしくはフラグメント、またはマーカー組み合わせに含まれるそれを決定するための検出試薬を含み、ここで、該マーカー組み合わせが、項目3~5のいずれか1項によるその他のマーカー、および補助物質を含む、キット。

50

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、プレプロADMの配列番号1をその関連部分配列とともに示す。

【図2】図2は、MR-proADMの配列番号2を示す。

【図3】図3は、健常試験被験体、邪魔されたグルコース負荷を有する患者、後期合併症(SK)(同義語:後遺症)のないII型糖尿病を有する患者(DM II)、および後期合併症(SK)(同義語:後遺症)をもつDM IIを有する患者におけるMR-proADMを示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の範囲内では、「中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM:配列番号2)」は、プロプロアドレノメデュリンの配列番号1(図1)を有する45~92のアミノ酸配列(45位はGlutamineであり、92位はVal)(Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. Biochem Biophys Res Commun 1993;194:720~725)、および/または配列番号2(図2)を有するアミノ酸配列1~48を有するヒトタンパク質またはポリペプチドであることが理解される。プロアドレノメデュリンのこのフラグメントは、「中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM)」(欧州特許第EP1488209B1号明細書)と呼ばれ、そして大きな血漿安定性を示し、これは、特に有利である。

10

20

30

【0017】

さらに、本発明による「中央領域プロアドレノメデュリン」は、糖化、脂質化、または誘導体化のような改変を示し得る。

【0018】

別の実施形態では、中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM:配列番号2)の決定はさらに、その他のマーカーを用いて行われ得、ここでは、この中央領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM:配列番号2)は、マーカー組み合わせ(パネル、クラスター)中に含まれ、特に糖尿病を既に示すようなものが好ましい。別の特定の実施形態では、これはまた、糖尿病をともなう心臓血管系の内皮機能障害を示し得る血管マーカーであり得る。

【0019】

この理由のため、本発明は、本発明による方法の実施形態に関し、ここで、上記決定はさらに、調査されるべき患者における炎症性マーカー、血管マーカーの群から選択される少なくとも1つのさらなるマーカーとともに実施される。

【0020】

本発明によれば、上記炎症性マーカーは、C-反応性タンパク質(CRP)、TNF-のようなサイトカイン、例えばIL-6、インターロイキン-1のインターロイキン、プロカルシトニン(1-116、3-116)、アンギオテンシンII、エンドセリン-1、およびVCAMまたはICAMのような接着分子の群の少なくとも1つのマーカーから選択され得、そして上記血管マーカーは、クレアチンキナーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、ミオグロビン、ナトリウム排泄増加タンパク質、特にANP(またはANF)、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、NT-プロBNP、各例におけるそれらの部分配列、CRPの群の少なくとも1つのマーカーから選択され得る。さらに、この用語はまた、特にプロ-ガストリン放出ペプチド(proGRP)、プロ-エンドセリン-1、プロ-レブチン、プロ-神経ペプチド-Y、プロ-ソマトスタチン、プロ-神経ペプチド-Y、プロ-オピオメラノコルチチン、または各事例におけるそれらの部分配列のような、心臓血管系を調節する(プロ)ホルモン類を意味することが理解される

40

50

。

【0021】

別の実施形態では、少なくとも1つの糖尿病マーカー／因子がさらに決定され得る。糖尿病マーカー／因子は、本発明によれば、アディポネクチン、炭水化物、コレステロール（LDH）およびその他のような脂質、肥満度指数（BMI）、年齢、血圧、HOMA-IR（恒常性モデル評価 - インシュリン抵抗性指数、測定のために、Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and B-cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. Diabetologia 28: 412 - 419. 1985を参照のこと）のようなものである。10

【0022】

本発明の別の実施形態では、本発明による方法は、マーカーの平行または同時決定（例えば96以上の穴をもつマルチタイタープレート）により実行され得、上記決定が、少なくとも1つの患者サンプルに対して実行される。

【0023】

さらに、本発明による方法およびその決定は、自動化分析デバイスを用いて、特にKryptor（<http://www.kryptor.net/>）を用いて実行され得る20。

【0024】

別の実施形態では、本発明による方法およびその決定は、単一のパラメーター決定または複数のパラメーター決定いずれかを用いて、迅速試験（例えば、側方流れ試験）により実施され得る。

【0025】

さらに、本発明は、糖尿病、特にⅡ型糖尿病、ならびにその後遺症および同時の病気のインビトロ診断および／またはリスク層化のための、ならびに特に前述の実施形態を考慮に入れて、中央領域プロアドレノメデュリン（MR - プロADM：配列番号2）、もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメントの、またはマーカー組み合わせ（パネル、クラスター）において含まれるその使用に関する。上記マーカー組み合わせは、必要であれば、別の適切なマーカーを含み得る。30

【0026】

別の課題は、対応する診断デバイス、または本発明による方法を実行するためのこのようなデバイスの使用を利用可能にしている。

【0027】

本発明の範囲内では、このような診断デバイスは、特に、最も広い意味で本発明による方法を実行するためのデバイスである、アレイまたはアッセイ（例えば、免疫アッセイ、ELISAなど）であることが理解される。

【0028】

本発明はさらに、糖尿病、特にⅡ型糖尿病、ならびにその後遺症および同時の病気のインビトロ診断またはリスク層化のためのキット、またはこのようなキットの使用に関し、ここで、中央領域プロアドレノメデュリン（MR - プロADM：配列番号2）もしくはその部分ペプチドもしくはそのフラグメント、またはマーカー組み合わせ（パネル、クラスター）に含まれるそれらの決定は、特に前述の実施形態を考慮に入れて、調査されるべき患者において実行される。このような検出試薬は、例えば、抗体などを含む。40

【0029】

以下の実施例および図面は、本発明のより詳細な説明のため供されるが、本発明はこれらの実施例および図面に制限するものではない。

【実施例】

50

【0030】

(実施例1)

MR - プロADMアッセイは、Morgenthalerら (Morgenthaler
er NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. Clin Chem. 2005 Oct; 51(10): 1823-9) に従って実行した。

【0031】

10

MR - プロADMは、邪魔されないグルコース負荷をもつ100人の健常試験被験体、邪魔されたグルコース負荷を既にもつ60人の患者、および明らかなII型糖尿病（「DMII」：と略される）を有する200人の患者で決定された。これら200人の患者は、任意の後遺症を患わない100人の糖尿病患者、および糖尿病性腎症および糖尿病性網膜症のような後遺症を既に患っていた100人の糖尿病患者に分割された。

【0032】

図3は、DMIIの重篤の増加した程度とともにMR - プロADM値における顕著な増加を示す。DMII患者のこれら2つの群は、特に、健常コントロールおよび邪魔されたグルコース負荷を有する患者とは異なる。驚くべきことに、最も高いMR - プロADM値は、既に糖尿病後遺症を示したDMII患者で見出された。

20

【0033】

表1は、各事例において、MR - プロADMのみならず、グルコースおよびHbA1cのような糖尿病に関係するパラメーターもまた示す。

【0034】

【表1 - 1】

表1 (後期合併症(SK) (同義語: 後遺症)):

	健常 (n=100)	邪魔された グルコース 負荷 (n=60)	SKなしDMII (n=100)	SKありDMII (N=100)	(傾向の ための) p値
性別(男性%)	50	32	58	55	0.007
年齢(人)	40(14)	44(11)	58(10)	61(10)	<0.001

30

【0035】

【表1-2】

病気の持続時間 (年)	-	-	16 (7)	17 (9)	0.55
肥満度指数 (kg/m ²)	22.9 (3.7)	24.1 (4.2)	25.8 (4.2)	26.1 (4.5)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	121 (14)	126 (22)	136 (17)	147 (21)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	77 (8)	78 (12)	81 (8)	81 (11)	0.02
絶食グルコース負荷 (mmol/L)	4.9 (0.3)	5.9 (0.4)	7.0 (1.2)	8.5 (3.5)	<0.001
HbA1c (%)	-	-	7.8 (1.3)	8.1 (1.6)	0.07
中央領域-プロアドレノメデュリン (nmol/L)	0.27 (0.09)	0.29 (0.13)	0.42 (0.13)	0.81 (0.54)	<0.001

既に存在する制限された微小循環とMR - プロADM値との間の関係はまた、DMI I I I を有する50人の患者におけるMR - proADM値と、休止前腕皮膚反応微小循環灌流 (RCMP: A Enrique Caballero, Rola Saouaf, Subodh Arora, Su C Lim, Frank W Logerfo, Edward S Horton, Aristidis Veves. Reactivity of the micro- and macro-circulation is impaired in those at risk for type 2 diabetes. Diabetes 48: 1856 - 1862, 1999)として測定された循環流れとの間顕著な相関 ($r = 0.43$ 、 $P = 0.002$)によって示される。

【図1】

Figur 1

配列番号 1:

Met Lys Leu Val Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys
20 25 30

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met
35 40 45

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala
50 55 60

Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg
85 90 95

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe
100 105 110

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr
115 120 125

Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln
130 135 140

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Val Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro
165 170 175

Pro Ser Gly Ser Ala Pro His Phe Leu
180 185

1-185 プレプロADM (185 AS)
22-185 プロADM (164 AS)
95-146 ADM (52 AS)

【図2】

Figur 2

配列番号 2

Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys
1 5 10 15

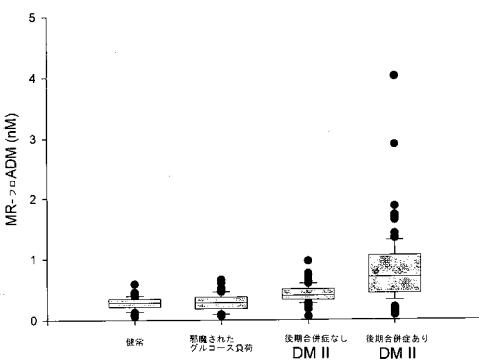
Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala
20 25 30

Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg
35 40 45

1-48 MR-プロADM = プレプロADMからのアミノ酸 45 - 92(48アミノ酸)

【図3】

Figur 3



【配列表】

0005275247000001.app

フロントページの続き

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ベルクマン, アンドレアス

ドイツ国 12351 ベルリン, バウムロイファーヴェーク 47

(72)発明者 モルゲンターラー, ニールス

ドイツ国 13503 ベルリン, ハイリゲンゼーシュトラーセ 121エフ

(72)発明者 パパッソチロー, ヤナ

ドイツ国 14163 ベルリン, スウェン-ヘディン-シュトラーセ 45

(72)発明者 ストラック, ヨアキム

ドイツ国 13465 ベルリン, ツェルンドルファー ヴェーク 52アー

審査官 海野 佳子

(56)参考文献 特表2006-523302 (JP, A)

国際公開第2006/072654 (WO, A1)

特表2002-527753 (JP, A)

特表平11-512087 (JP, A)

MORGENTHALER, CLINICAL CHEMISTRY, 2005年, V51 N10, P1823-1829

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 01 N 33/48 - 33/98

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)

C A p l u s (S T N)