

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年5月10日 (10.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/37105 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 33/53 Hiroyuki) [JP/JP]; 〒951-8104 新潟県新潟市西大畑町5214 西大畑住宅3-201 Niigata (JP). 二村隆史 (FU-TAMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒950-2002 新潟県新潟市青山2丁目32-415 Niigata (JP). 染矢俊幸 (SOMEYA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒950-2045 新潟県新潟市五十嵐東2-1-28 Niigata (JP). 浅間弘恵 (ASAMA, Koue) [JP/JP]; 〒955-0082 新潟県三条市西裏館2-13-14 Niigata (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09514
- (22) 国際出願日: 2001年10月30日 (30.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-331742
2000年10月31日 (31.10.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 新潟大学長が代表する日本国 (JAPAN as represented by PRESIDENT OF NIIGATA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒950-2181 新潟県新潟市五十嵐2の町8050番地 Niigata (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 那波宏之 (NAWA,
- (74) 代理人: 杉村興作, 外(SUGIMURA, Kosaku et al.) ; 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号 霞山ビルディング Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, RU, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DIAGNOSTIC KIT FOR SCHIZOPHRENIA

(54) 発明の名称: 精神分裂病の診断薬キット

(57) Abstract: A diagnostic kit for schizophrenia characterized by quantifying an epithelial cell growth factor in the serum with the use of an anti-epithelial cell growth factor antibody. This kit is useful in objectively diagnosing schizophrenia.

(57) 要約:

本発明により、抗上皮細胞成長因子抗体を用いて血清中の上皮細胞成長因子量を測定することを特徴とする、精神分裂病の診断薬キットが提供された。本発明の診断薬キットは、精神分裂病の客観的な診断の目的において有用である。

WO 02/37105 A1

明 細 書

精神分裂病の診断薬キット

発明の背景

1. 本発明の分野

本発明は、精神分裂病の診断薬キットに関する。詳細には抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor : EGF) 抗体を用いることを特徴とする精神分裂病の診断薬キットに関する。

2. 背景技術

精神分裂病は青年期から壮年期にかけて知覚・思考・感情・行動面に特徴的な症状で発病し、多くは慢性に経過し、社会適応にさまざまな困難を生じる精神障害である。精神症状について陽性症状（幻覚、妄想、減弱思考、緊張症状、奇異な行動など）と、陰性症状（感情の平板化、意欲低下、社会的引きこもりなど）の分類がある。このように、現在の精神分裂病の診断学は、患者の心理症候学でのみ規定され、診断医師の主観にかなり影響されているため、しばしばその診断の客観性には問題が提起されていた。社会的には、本疾患の病態の特殊性から早期発見、治療、社会復帰活動、再発予防といった一貫した包括的治療体系の確立が望まれている。精神分裂病の治療には薬物療法（多くは年余にわたる長期投与）が不可欠であり、フェノチアジン系化合物、チオキサンチン系化合物、ブチロフェノン系化合物、ベンザアミド系化合物、セロトニン・ドパミン・アンタゴニストが患者に投与されている。

精神分裂病に遺伝的に規定されるような生化学的変化があるとすれば、どのようにしてそれを証明できるのであろうか。それが先天性アミノ酸代謝や、糖代謝の異常のように、全身に存在する酵素の異常の場合は、血液や尿を用いて比較的容易に発見できる。血液中のアミノ酸やその代謝物のレベルからどの酵素に異常

があるかがわかるし、その酵素異常を血球や皮膚の培養組織を用いたり、剖検材料を用いて証明できることが多い。精神分裂病患者の体液の研究は数えきれないほど多いが、いまだに何らの異常も見出されていない。ときおり分裂病患者の血中あるいは尿中に、ある物質が特異的に発見されたという報告はみられたが、追試が重ねられるに従ってすべて否定された。

一方、上皮細胞成長因子は従来より、ガンや良性腫瘍の成長に関与する悪性因子として研究がなされてきた。しかし、精神疾患である精神分裂病における上皮細胞成長因子の役割等については知られていない。本発明は、血清中の上皮細胞成長因子濃度と精神分裂病の関係を初めて明らかにしたものである。

発明の概要

精神分裂病は全人口の 0.7-1.0 %に発症がみられ、精神障害の約 40%を占める重要な疾患である。それにも関わらず精神分裂病における生化学的診断法は知られていないために、医療現場から精神分裂病と関連した生化学的変化を検出するような診断薬キットの開発が望まれており、その様な精神分裂病の診断薬キットを提供する事が本発明の課題である。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、慢性精神分裂病患者と急性精神分裂病患者において、その血清中の上皮細胞成長因子のレベルが健常人のそれに比して有意に低下していること、及び慢性精神分裂病患者の死後剖検脳で上皮細胞成長因子の含量が有意に低下していることを見だし、本発明を完成させるに至った。

以下、本発明を詳しく説明するが、これら好適形態の詳細な説明及び実施例は本発明の有効範囲を限定または制限することを何ら意味するものではない。

図面の簡単な説明

図1は、コントロールボランティア群と慢性精神分裂病群のヒトにおいて、血清中の上皮細胞成長因子量を比較したグラフである。

図2は、コントロール群とハロペリドール投与群のラットにおいて、血清中の上皮細胞成長因子量を比較したグラフである。

図3は、コントロールボランティア群と慢性精神分裂病群のヒトにおいて、血清中の上皮細胞成長因子量の分布を、対数で比較したグラフである。

図4は、コントロールボランティア群と未投薬の慢性精神分裂病群のヒトにおいて、血清中の上皮細胞成長因子量を比較したグラフである。

好適形態の詳細な説明

本発明はヒトの血液から血清を調製し、血清中のEGF量を種々の方法により定量する、精神分裂病の診断薬キットである。本発明の方法において、望ましくはEGF特異性の高い、サンドイッチELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素免疫測定法) によってEGFを検出する。精神分裂病患者の血清中EGF濃度は健常人に比べ、有意に低下していることを利用し、精神分裂病を診断する。

詳しくは本発明は、固相、固相に抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体及び標識化抗上皮細胞成長因子抗体を備えることを特徴とする、精神分裂病の診断薬キットである。本発明において、抗上皮細胞成長因子抗体は酵素標識、蛍光標識または放射標識等により標識される。ここで酵素標識は、パーオキシダーゼ、 β -D-ガラクトシダーゼ、アルカリフォスファターゼ及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素等の酵素による標識である。本発明の診断薬キットは必要に応じて、前記標識化抗上皮細胞成長因子抗体の標識を検出するための検出試薬もまた備える。

更に本発明は、固相、固相に固定化した抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体、ビオチン修飾した抗上皮細胞成長因子抗体およびビオチンと反応する標識化アビジンを備える事を特徴とする、精神分裂病の診断薬キッ

トである。更に本発明は、固相、固相に固定化した抗上皮細胞成長因子（Epidermal Growth factor）抗体、2，4-ジニトロフェノール修飾した抗上皮細胞成長因子抗体および2，4-ジニトロフェノールと反応する標識化抗2，4-ジニトロフェノール抗体を備える事を特徴とする、精神分裂病の診断薬キットである。本発明の診断薬キットは必要に応じて、前記標識化アビジンまたは前記標識化2，4-ジニトロフェノール抗体の標識を検出するための検出試薬もまた備える。上記のように、本発明の精神分裂病の測定キットは、抗上皮細胞成長因子抗体を用いて、患者の血清中の上皮細胞成長因子の濃度を測定する事を特徴としている。本発明の精神分裂病の測定キットは、急性精神分裂病又は慢性精神分裂病の診断を行うのに有効である。

以下、本明細書における用語の意味あるいは定義について述べる。

「抗上皮細胞成長因子抗体」とは、上皮細胞成長因子（英語名；Epidermal Growth Factor）（以下EGFと略す。）を抗原として用いて調製された抗体をいう。該抗体は、上皮細胞成長因子に結合する能力を有していればよく、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体を含む。また好ましいものとしては、特異的に上皮細胞成長因子に結合するポリクローナル抗体、モノクローナル抗体等が挙げられる。

「標識化抗上皮細胞成長因子抗体」とは、抗上皮細胞成長因子抗体をパーオキシダーゼ、 β -D-ガラクトシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、グルコース-6-リン酸脱水素酵素等の酵素で標識し、デルフィニウム等の蛍光で標識し、又は放射性同位元素で標識することにより、抗上皮細胞成長因子抗体を定量化できるように工夫した抗体をいう。酵素により標識を行った場合には、当該酵素を適切な基質と反応させることにより、酵素反応生成物をマーカーとして、結合した抗上皮細胞成長因子抗体検出することができる。また、蛍光標識や放射性同位元素による標識の場合には、蛍光や放射活性をマーカーとして、結合した抗上皮細胞成長因子抗体検出することができる。

更に「標識化抗上皮細胞成長因子抗体」には、ビオチン、2, 4-ジニトロフェノール等で標識した抗上皮細胞成長因子抗体も含まれる。ビオチンはアビジンと、2, 4-ジニトロフェノールは抗2, 4-ジニトロフェノール抗体と特異的に結合する。よって、上記の標識化抗上皮細胞成長因子抗体を、パーオキシダーゼ、 β -D-ガラクトシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、グルコース-6-リン酸脱水素酵素等の酵素で標識化したアビジンや抗2, 4-ジニトロフェノール抗体を用いて、定量することができる。

「精神分裂病」とは、「主として青年期に発病する内因性精神病で、思考、知覚、自我意識、感情、欲動など幅広い領域において特徴的障害を呈しながら、多くは慢性の経過をたどって次第に人格が崩れ、その一部は精神荒廃に至る重篤な疾患」である。

具体的な血清中のEGF量を測定する方法としては、例えば、

- (1) ポリスチレン、ナイロン、ガラス、シリコンラバー、Sephrose等の固相に抗EGF抗体を固定する工程；
- (2) 診断する患者の血清を固相に加える、または接触させる工程；
- (3) 固相を洗浄する工程；
- (4) 標識化された抗EGF抗体を加える、または接触させる工程；
- (5) 該標識を用いて、EGF量を測定する工程

からなる方法等が挙げられる。

更に具体的な血清中のEGF量を測定する方法としては、例えば、

- (1) ポリスチレン、ナイロン、ガラス、シリコンラバー、Sephrose等の固相に抗EGF抗体を固定する工程；
- (2) 診断する患者の血清を固相に加える、または接触させる工程；
- (3) 固相を洗浄する工程；
- (4) ビオチンで修飾した抗上皮細胞成長因子抗体を加える、または接触させる工程；

(5) 標識化アビジンを加える、または接触させる工程；

(6) 該標識を用いて、EGF 量を測定する工程；

からなる方法等が挙げられる。

更に具体的な血清中のEGF 量を測定する方法としては、例えば、

(1) ポリスチレン、ナイロン、ガラス、シリコンラバー、Sephacrose 等の固相に抗EGF 抗体を固定する工程；

(2) 診断する患者の血清を固相に加える、または接触させる工程；

(3) 固相を洗浄する工程；

(4) 2, 4-ジニトロフェノールで修飾した抗上皮細胞成長因子抗体を加える、または接触させる工程；

(5) 標識化抗2, 4-ジニトロフェノール抗体を加える、または接触させる工程；

(6) 該標識を用いて、EGF 量を測定する工程；

からなる方法等が挙げられる。

固相の形状としては小球、ウェル、試験管等が挙げられる。

抗原または、ELISA のスタンダードとして用いられる上皮細胞成長因子は市販されているか、または以下の方法で製造することができる。

遺伝子工学的手法を用いる場合、上皮細胞成長因子をコードする遺伝子を適切なベクターに組み込み、これを適切な宿主に挿入して形質転換し、この形質転換体の細胞、もしくは培養上清から目的とする組み換えEGF を得ることができ（例えば、*Biotechnol Appl Biochem* 2000 Jun;31 (Pt 3):245-248）、均質かつ大量のEGF の生産に好適である。上記宿主細胞は特に限定されず、従来から遺伝子工学的手法で用いられている各種の宿主細胞、例えば大腸菌、枯草菌、酵母、植物又は動物細胞を用いることができる。

抗上皮細胞成長因子(EGF) 抗体は、EGF かその部分ペプチドを抗原として、ウサギ、ニワトリ、シチメンチョウなどに免疫することにより、調製される。シチ

メンチョウの例では、精製されたEGF (200 μ g)を完全フロイントアジュバントと混合し、皮下投与する。1月に1度、免疫を繰り返す、適切な力価になった時点で動物より血清を取得する。

標識化抗上皮細胞成長因子抗体は、抗EGF 抗体をビオチン化試薬 (NHS-LC-Biotin , Pirece社) や、例えば架橋剤付きペルオキシダーゼ (Maleimide activated HRP 、Pirce 社) の市販されているキットを用いて反応させ、調製することができる。

そして、本発明の測定キットを用いて、精神分裂病を診断する事ができる。即ち、ヒトの血液から血清を調製し、血清中のEGF 量を種々の方法により定量する事により、正常コントロールのEGF 量の範疇であるかどうかを判定することで、精神分裂病を診断する事が可能である。下記の実施例において示す様に、精神分裂病のヒトにおける血清中のEGF 量はコントロール群と比較して有意に低下していた。よって、ヒトより血液を採取して血清中のEGF 量を測定し、血清中のEGF 量の平均値が、同様に測定した正常コントロール群のEGF 量の1/2 以下である場合に精神分裂病であると診断する過程、もしくは精神分裂病群のEGF 量の平均値の2倍以上である場合に精神分裂病でないと診断する過程、よりなる精神分裂病の診断方法は、本発明の範囲内である。下記の実施例より、精神分裂病のヒトにおける血清中のEGF 量は、好ましくは200pg/ml以下である。より詳しくは、ヒトより血液を採取し、抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体を固定した反応容器及び標識化抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体を備えることを特徴とする、本発明の診断薬キットを用いて血清中のEGF 量を測定し、血清中のEGF 量が同様に測定した正常コントロール群の EGF量の平均値の1/2 以下である場合に精神分裂病であると診断する過程、もしくは精神分裂病群のEGF 量の平均値の2倍以上である場合に精神分裂病でないと診断する過程、よりなる精神分裂病の診断方法は、本発明の範囲内である。

本発明の測定キットを用いて、ヒトのみならず、精神分裂病のモデル動物にお

いても血清中のEGF量を測定することができる。ヒトのみならず、動物において本発明のキットを用いて血清中のEGF量を測定することにより、精神分裂病を診断する方法もまた、本発明の範囲内である。そして、その様なモデル動物を用いて、精神分裂病の治療薬の開発や薬効評価を行う事が可能となる。即ち、本発明の測定キットはインビボにおける抗精神分裂病薬の評価を可能とするために、精神分裂病の治療薬の開発や薬効評価を行うための強力なツールとなる。

実施例

以下、本発明を実施例にて説明する。ヒトより血液を本人もしくは患者家族の同意のもと、採取後、通常の方法で血清をプロテアーゼ阻害剤の入った磷酸緩衝液で適宜希釈する。このサンプルを抗EGF抗体でコーティング(100ng/well)された96穴(ウェル)プレートに添加する。定量用のスタンダードとして、EGFを1-300pg/ウェルを添加したものをを用いる。室温で終夜放置後、サンプルを抜き取りウェルを同上緩衝液で洗浄する。ビオチン化抗EGF抗体(30ng/ml)を添加し、室温で終夜放置する。この二次抗体を除去し、ウェルを洗浄後、上記緩衝液で適当に希釈されたストレプトアビジン-ガラクトシダーゼ(通常数100倍-数万倍)を添加し、室温で数時間放置する。この三次抗体を除去し、ウェルを洗浄後、ガラクトシダーゼの発色基質(200 μ M 4-メチルウンベリフェリル(-D-)ガラクトシド/ 50mMリン酸ナトリウムpH7.3, 10mM MgCl₂ 等)を添加し、適切な標準曲線が引けそうな時間まで、発色させる。本発色基質のような蛍光基質の場合、蛍光プレートリーダーで364nmの励起光で448nmの蛍光強度を測定する。ひとつのサンプルにつき複数のウェルを使用し、検量線からサンプルのEGF濃度を算出する。

性別と年齢平均を合致させた慢性精神分裂病群(45名)とコントロールボランティア群(45名)において、ヒト新鮮血清中EGFレベルをtwo site ELISA法にて測定した。EGFレベルは、慢性精神分裂病群で平均値が136pg/ml, S.D.

が 111 であり、コントロールボランティア群で平均値が 392pg/ml, S.D. が 343 であった。この 2 群間で、血清 EGF レベルを比較したところ、慢性精神分裂病群で有意に低下していた ($p < 0.001$) (図 1)。図 1 において、左にコントロール群の血清 EGF レベルを、右に精神分裂病群の血清 EGF レベルを、それぞれ示す。薬物による血清 EGF レベルへの影響をみるため、ハロペリドール (0.5mg/kg) を 2 週間投与したラットを作成した。そしてこのラットの血液とコントロールのラットの血液を採取し、ヒト血清と同様に two site ELISA 法にて血清中 EGF レベルを測定した。2 群間で比較したところ有意な差を認めなかった ($p > 0.05$) (図 2)。図 2 において、左にコントロール群の血清 EGF レベルを、右にハロペリドール投与群の血清 EGF レベルを、それぞれ示す。図 2 の結果より、慢性精神分裂病群で見られた EGF レベルの低下は、慢性的な薬物の影響を反映しているものではないと推定される。

統計検定：これら 3 群の EGF 値の分布は、いずれも正規性がなく、このままでは個別 EGF 値の異常性を検定できない。これら EGF 値の対数 (log 値) は、別表の通り正規分布に従う。これを図表化したものが図 3 である。コントロール値の EGF 値の平均値は対数で 2.43、標準偏差は 0.41 となる。この分布から想定される異常値、下限 5% 以下のレベルは、 $2.43 - (0.41 \times 1.9) = 1.64$ (44pg/ml) となり、慢性分裂病患者 45 名中 5 名が「正常値の範囲内にはない」と判定される。また、分裂病患者群の EGF 値の平均値は対数で 2.01、標準偏差は 0.275 となる。この分布から想定される上側異常値、上限 5% 以上のレベルは $2.01 + (0.275 \times 1.9) = 2.53$ (339pg/ml) となり、コントロール 45 名中の 21 名が「病的な値の範囲内にはない」と判定される。なお、残りの方々は擬陽性となり判定不能である。

図 1 は服薬している患者における結果であるが、服薬が EGF レベルに及ぼす影響を検討するために、コントロールボランティア群と未投薬の慢性精神分裂病患者群 (未投薬患者群) において、血清 EGF レベルの測定を行った。図 4 に、14 名のコントロールボランティア (○) と未投薬患者 (▲) において、前記と同様

の方法によりEGF レベルを測定した結果を示す。図4の縦軸は、コントロールボランティア群における血清EGF レベルの平均値を100とした場合の、コントロールボランティア群と未投薬患者群の各個体における血清EGF レベルを表す。これら2群間において血清EGF レベルを比較したところ、未投薬の慢性精神分裂病群においても血清EGF レベルが有意に低下しており ($p < 0.001$)、図1と同様の結果が得られた。よって慢性精神分裂病群における血清EGF レベルの低下は、服薬によるものではないことが確認された。

本発明により、抗上皮細胞成長因子抗体を用いて血清中の上皮細胞成長因子量を測定することを特徴とする、精神分裂病の診断薬キットが提供された。

請 求 の 範 囲

1. 固相、前記固相に固定化した抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体及び標識化抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体を備える事を特徴とする、精神分裂病の診断薬キット。
2. 前記標識が、酵素標識、蛍光標識または放射標識である、請求項1記載の精神分裂病の診断薬キット。
3. 前記酵素標識が、パーオキシダーゼ、 β -D-ガラクトシダーゼ、アルカリフォスファターゼ及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素から成る群より選択された酵素による標識である、請求項2記載の精神分裂病の診断薬キット。
4. 固相、前記固相に固定化した抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体、ビオチン修飾した抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体および前記ビオチンと反応する標識化アビジンを備える事を特徴とする、精神分裂病の診断薬キット。
5. 固相、前記固相に固定化した抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体、2, 4-ジニトロフェノール修飾した抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体および前記2, 4-ジニトロフェノールと反応する標識化抗2, 4-ジニトロフェノール抗体を備える事を特徴とする、精神分裂病の診断薬キット。
6. 抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体を用いて、血清中の上皮成長因子の濃度を測定することを特徴とする、請求項1ないし5記載の精神分裂病の診断薬キット。
7. 前記精神分裂病が、急性精神分裂病又は慢性精神分裂病である、請求項1ないし6記載の精神分裂病の診断薬キット。
8. 被験者が精神分裂病に罹患しているか否かを診断するための精神分裂病の診断方法であって、

- (1) 前記被験者および正常コントロール群より血液を採取して各個体の前記血液より各個体の血清を得る過程、
- (2) 抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体を用いて各個体の前記血清中の上皮細胞成長因子の濃度を測定する過程、および;
- (3) 前記被験者における上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) の濃度が、前記正常コントロール群における上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) の濃度の平均値の1/2 以下である場合に、前記被験者が精神分裂病であると診断する過程よりなる、精神分裂病の診断方法。

9. 被験者が精神分裂病に罹患しているか否かを診断するための精神分裂病の診断方法であって、

- (1) 前記被験者および精神分裂病群より血液を採取して各個体の前記血液より各個体の血清を得る過程、
- (2) 抗上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) 抗体を用いて各個体の前記血清中の上皮細胞成長因子の濃度を測定する過程、および;
- (3) 前記被験者における上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) の濃度が、前記精神分裂病群における上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) の濃度の平均値の2倍以上である場合に、前記被験者が精神分裂病ではないと診断する過程よりなる、精神分裂病の診断方法。

10. 請求項1記載の精神分裂病の診断薬キットを用いて前記血清中の上皮細胞成長因子 (Epidermal Growth factor) の濃度を測定することを特徴とする、請求項8または請求項9記載の精神分裂病の診断方法。

11. 前記精神分裂病が、急性精神分裂病又は慢性精神分裂病である、請求項8または請求項9記載の精神分裂病の診断方法。

FIG. 1

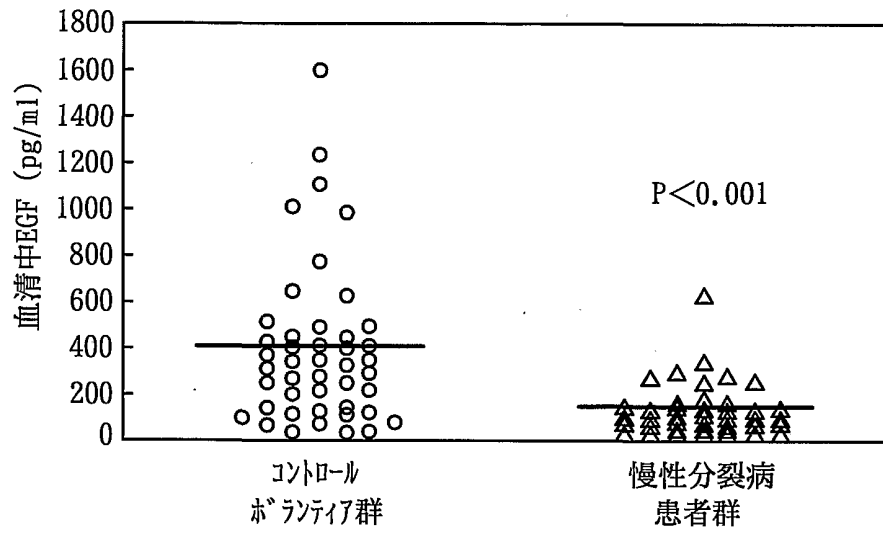


FIG. 2

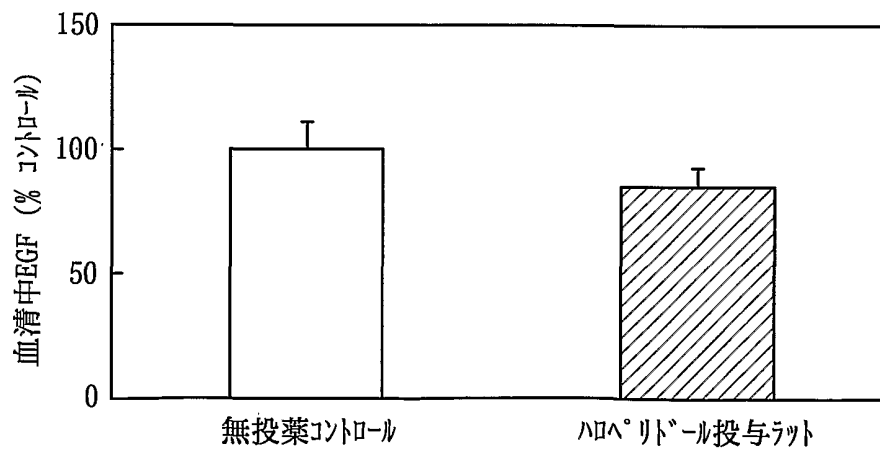


FIG. 3

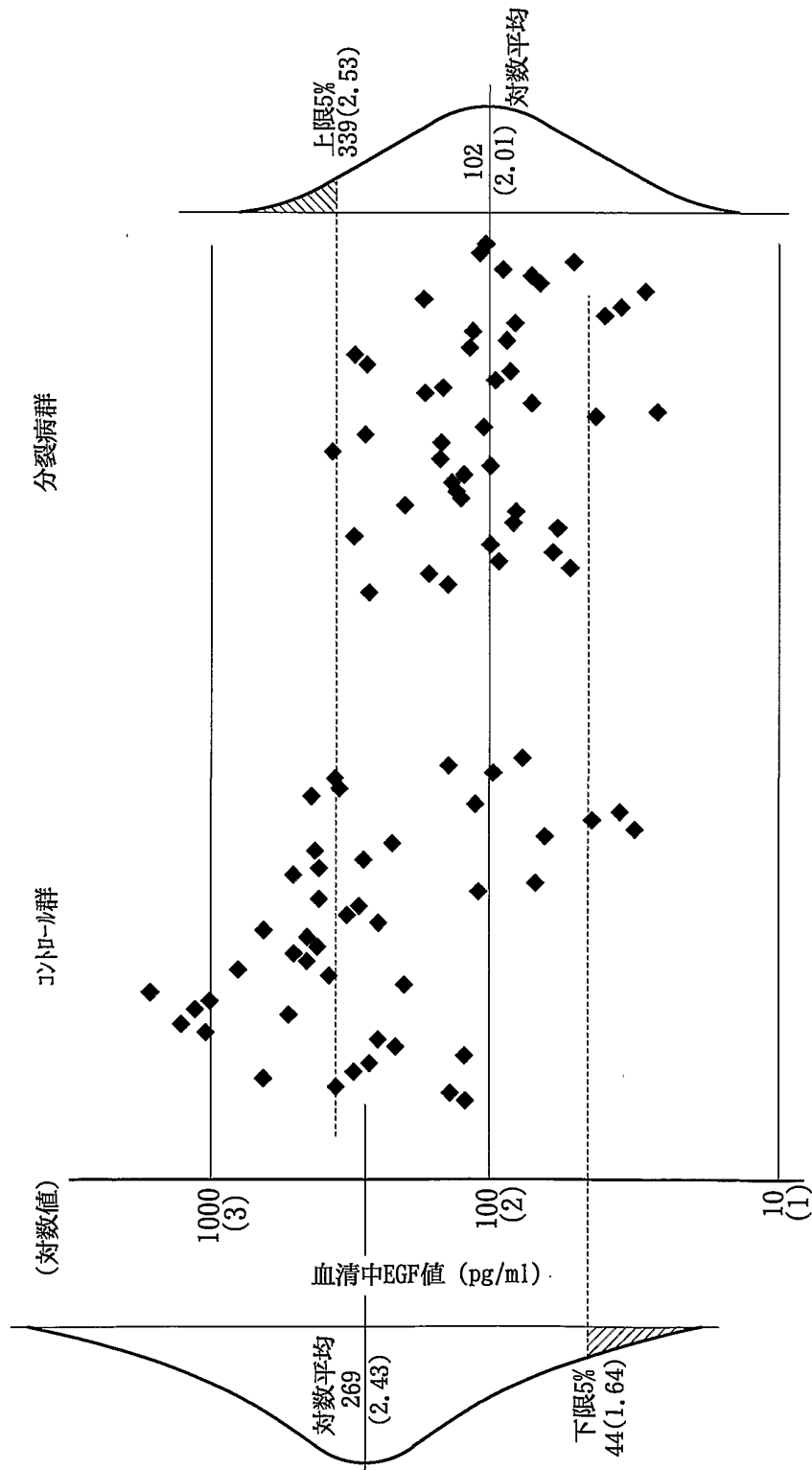
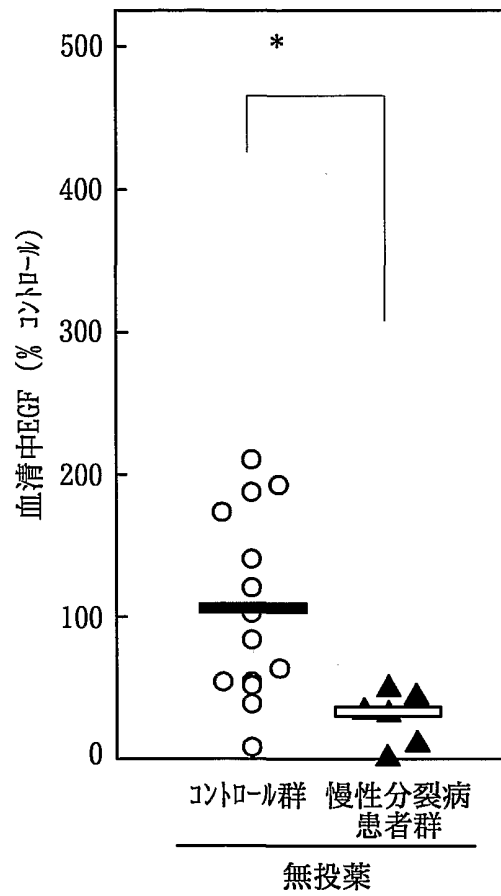


FIG. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09514

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl.⁷ G01N33/53</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																																			
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl.⁷ G01N33/53</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JICST, BIOSIS</p>																																			
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 62-29598 A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 February, 1987 (07.02.1987) (Family: none)</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 62-47554 A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 March, 1987 (02.03.1987) (Family: none)</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 9-510012 A (Yeda Research & Development Co., Ltd.), 07 October, 1997 (07.10.1997), & AU 1971695 A & IL 108789 A & IL 110142 A & WO 95/23970 A & EP 748447 A & BR 9507125 A & IL 108789 A</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2000-162210 A (Nippon Koutai Kenkyusho K.K.), 16 June, 2000 (16.06.2000) (Family: none)</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <table border="1"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Date of the actual completion of the international search 22 January, 2002 (22.01.02)</td> <td>Date of mailing of the international search report 05 February, 2002 (05.02.02)</td> </tr> <tr> <td>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</td> <td>Authorized officer</td> </tr> <tr> <td>Facsimile No.</td> <td>Telephone No.</td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	JP 62-29598 A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 February, 1987 (07.02.1987) (Family: none)	1-11	A	JP 62-47554 A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 March, 1987 (02.03.1987) (Family: none)	1-11	A	JP 9-510012 A (Yeda Research & Development Co., Ltd.), 07 October, 1997 (07.10.1997), & AU 1971695 A & IL 108789 A & IL 110142 A & WO 95/23970 A & EP 748447 A & BR 9507125 A & IL 108789 A	1-11	A	JP 2000-162210 A (Nippon Koutai Kenkyusho K.K.), 16 June, 2000 (16.06.2000) (Family: none)	1-11	* Special categories of cited documents:	"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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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	"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)	"&" document member of the same patent family	"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		Date of the actual completion of the international search 22 January, 2002 (22.01.02)	Date of mailing of the international search report 05 February, 2002 (05.02.02)	Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	Facsimile No.	Telephone No.
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																																	
A	JP 62-29598 A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 February, 1987 (07.02.1987) (Family: none)	1-11																																	
A	JP 62-47554 A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 March, 1987 (02.03.1987) (Family: none)	1-11																																	
A	JP 9-510012 A (Yeda Research & Development Co., Ltd.), 07 October, 1997 (07.10.1997), & AU 1971695 A & IL 108789 A & IL 110142 A & WO 95/23970 A & EP 748447 A & BR 9507125 A & IL 108789 A	1-11																																	
A	JP 2000-162210 A (Nippon Koutai Kenkyusho K.K.), 16 June, 2000 (16.06.2000) (Family: none)	1-11																																	
* Special categories of cited documents:	"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																																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																																		
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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																																		
"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)	"&" document member of the same patent family																																		
"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																																			
Date of the actual completion of the international search 22 January, 2002 (22.01.02)	Date of mailing of the international search report 05 February, 2002 (05.02.02)																																		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer																																		
Facsimile No.	Telephone No.																																		

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ G01N33/53

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. Cl⁷ G01N33/53

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
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
JICST, BIOSIS

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 請求の範囲の番号
A	JP 62-29598 A (湧永製薬株式会社) 7. 2月. 1987 (07. 02. 87) ファミリーなし	1-11
A	JP 62-47554 A (湧永製薬株式会社) 2. 3月. 1987 (02. 03. 87) ファミリーなし	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。


パテントファミリーに関する別紙を参照。

- | | |
|--|---|
| <p>* 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</p> | <p>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</p> |
|--|---|

国際調査を完了した日 22. 01. 02

国際調査報告の発送日 05.02.02

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)
 竹中靖典  2J | 9507
 電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 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 請求の範囲の番号
A	JP 9-510012 A (イエダ リサーチ アンド デベロ ップメント カンパニー リミテッド) 7. 10月. 1997 (0 7. 10. 97) & AU 1971695 A & IL 108789 A & IL 110142 A & WO 95/23970 A & EP 748447 A & BR 9507125 A & IL 108789 A	1-11
A	JP 2000-162210 A (株式会社日本抗体研究所) 1 6. 6月. 2000 (16. 06. 00) ファミリーなし	1-11