

研究組織

研究代表者：伊藤 喜久 (旭川医科大学医学部教授)

研究施設、期間

自治医科大学医学部助教授 平成11年4月 - 平成12年4月

旭川 ヒトプロテイン1 / 肺クララ細胞10 kDa 蛋白の 病態検査上の意義の解明

研究費用

(課題番号 11672302)

単位：千円

	直接経費	間接経費	合計
平成11年度	1,800	0	1,800
平成12年度	1,100	0	1,100
平成13年度	700	0	700

平成11年度 - 13年度 科学研究費補助金「基盤研究(C) (2)」
研究成果報告書

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Yamaguchi T, Yamada T, Shijubo N, Singh G, Itoh Y. Characterization of monoclonal antibodies to human protein 1/ Clara cell 10 kDa protein. Clin Chem Lab Med 37, 631-637, 1999.
- 2) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, Yamada T, Hirasawa M, Abe S. Clara cell protein - epithelial cells are reduced in small airway of asthmatics. Am. J. Respir. Crit. Care Med 159, 1000-1004, 1999.
- 3) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Yamada T, Kawai T, Abe S. Serum levels of Clara cell 10-kDa protein are decreased in patients with asthma. Lung 177, 45-52, 1999.
- 4) Yamamoto H, Yamada T, Itoh Y. Probable involvement of cathepsin D in the degradation of β 2-microglobulin in acidic urine. Clin Chem Lab Med 38, 495-499, 2000.
- 5) Shijubo N, Itoh Y, Shigehara T, Yamaguchi T, Itoh K, Shibuya Y, Takahashi R, Ohchi T, Ohnishi M, Abe S. Association of clara cell 10-kDa protein, spontaneous regression and sarcoidosis. Eur Respir J 16:414-419, 2000.

研究代表者 伊藤喜久

(旭川医科大学医学部教授)

研究組織

研究代表者：伊藤 喜久（旭川医科大学医学部教授）

研究施設、期間

自治医科大学医学部助教授 平成11年4月－平成12年4月
旭川医科大学医学部教授 平成12年4月－平成14年3月

研究費用

	金額単位 千円		
	直接経費	間接経費	合計
平成11年度	1,800	0	1,800
平成12年度	1,100	0	1,100
平成13年度	700	0	700
総計	3,600	0	3,600

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Yamaguchi T, Yamada T, Okutani R, Shijubo N, Singh G, Itoh Y. Characterization of monoclonal antibodies to human protein 1/ Clara cell 10 kDa protein. Clin Chem Lab Med 37, 631-637, 1999.
- 2) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Imada A, Yamada T, Hirasawa M, Abe S. Clara cell protein - epithelial cells are reduced in small airway of asthmatics. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, 930-933, 1999.
- 3) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Sugaya F, Yamada T, Kawai T, Abe S. Serum levels of Clara cell 10-kDa protein are decreased in patients with asthma. Lung 177, 45-52, 1999.
- 4) Yamamoto H, Yamada T, Itoh Y. Probable involvement of cathepsin D in the degradation of β 2-microglobulin in acidic urine. Clin Chem Lab Med 38:495-499, 2000.
- 5) Shijubo N, Itoh Y, Shigehara T, Yamaguchi T, Itoh K, Shibuya Y, Takahashi R, Ohchi T, Ohmichi M, Abe S.: Association of clara cell 10-kDa protein, spontaneous regression and sarcoidosis. Eur Respir J 16:414-419, 2000.

6) Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Abe S. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for clara cell 10-kDa protein : in pursuit of clinical significance of sera in patients with asthma and sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 923: 268-279, 2000.

7) Matsunaga A, Nakamura C, Itoh Y, Masakane I, Suzuki T, Itoh K, Suzuki M, Hayasaka K. Association of the uteroglobin gene polymorphism with IgA nephropathy in Japanese. Ame J Kidney Dis 39:36-41, 2002.

8) 山口哲司、伊藤喜久、山田俊幸、伊東紘一. モノクローナル抗体によるプロテイン1 (クララ細胞 10 kDa 蛋白) の高感度酵素免疫測定法の確立. 臨床病理 47: 467-472, 1999.

9) 山本英明、山田俊幸、伊藤喜久 酸性尿における $\beta 2$ -マイクログロブリン変性の機序の解明 生物物理化学 45: 45-49, 2001

10) 伊藤喜久 尿中タンパクの最近の話題-アルブミン、プロテイン1、 $\beta 2$ -マイクログロブリン、IV型コラーゲン 臨床病理 2002、印刷中

11) 四十坊典晴、伊藤喜久 阿部庄作 坑炎症分子クララ細胞 10-kDa 蛋白質と肺疾患 臨床病理 2002、印刷中

本研究の一部は科学研究費補助金基盤研究(C) (課題番号 11672302、13672411) による。

(2) 口頭発表

1) 伊藤喜久 日本腎臓病学会学術集会 ワークショップII 「尿蛋白、腎機能を見直す」尿蛋白個別定量検査における標準物質の必要性和世界の現況 第43回日本腎臓病学会学術集会, 2000年5月13日、名古屋、抄録集 p154

2) 山本英明、山田俊幸、伊藤喜久 ワークショップ9 「尿蛋白検査、最近の動向-検査前検査から病態解析まで」酸性尿における $\beta 2$ -マイクログロブリン変性の機序の解明 2000年6月2日、東京、生物物理化学 44補1: 24. 第50回日本電気泳動学会春季大会

3) 伊藤喜久 プロテイン1/クララ細胞蛋白 臨床病理同学院公開講演会 2000年12月24日、東京

4) Shijubo N, Abe S, Itoh Y, Yamaguchi T. Clara cell protein (CC10) in patients with asthma and sarcoidosis; clinical application. A New York Academy of Science Conference. Uteroglobin/ Clara cell 10 kDa family of proteins. April 14,

Bethesda, USA. Abstracts P 22

- 5) Itoh Y, Yamamoto H, Yamada T. Cathepsin D is involved in the degradation of β 2-microglobulin in acidic urine. The 6th Asian Conference of Clinical Pathology. October 13, 2000 Abstract S109.
- 6) H Yamamoto, Yamada T, Y Itoh. Cathepsin D is responsible for β 2-microglobulin degradation in acidic urine. IFCC European Conference Medical Application of Protein Research, May 25-26 2001, Prague, Czech.
- 7) 伊藤喜久 教育講演 1 「尿中タンパクの最近の話題—アルブミン、VI型コラーゲン、プロテイン1、 β 2-マイクログロブリン」 2001年8月26日、横浜、臨床病理 49 補冊 13. 第48回日本臨床検査医学会総会
- 8) 河端薫雄、梅森祥央、伊藤喜久 ポスターセッション1 「遺伝子」プロテイン1 (P1, CC10) 遺伝子の単一ヌクレオチド多型 2001年8月26日、横浜、臨床病理 49 補冊 225. 第48回日本臨床検査医学会総会
- 9) 四十坊典晴、阿部庄作、伊藤喜久 専門部会講演会 臨床免疫血清学 「気管支、気管支肺胞洗浄液について考える—手技から病態解析まで—」抗炎症物質 Clara cell 10-kDa 蛋白質と肺疾患 2001年8月28日、横浜、臨床病理 49 補冊 314. 第48回日本臨床検査医学会総会
- 10) 林由紀子、伊藤喜久 Protein 1/Clara cell 10kDa protein による血小板凝集阻害作用 2001年11月22日、京都 第24回日本血栓止血学会学術集会

研究成果

科学研究補助金基盤研究 (C) (2) 研究番号第 11672302 【ヒトプロテイン1 / 肺クララ細胞 10 kDa 蛋白の病態検査上の意義の解明】は平成 11-13 年度に渡り研究が行われた。

プロテイン1 (P1) は、肺クララ細胞 10 kDa 蛋白 (CC10)、uteroglobin と呼ばれる分子量 14,000 ダルトンの homodimer 構造をとる非糖蛋白質である。肺クララ細胞、前立腺などの上皮細胞にから分泌され、局所の炎症制御に作用していると考えられている。

著者はこれまで P1 の生体内分布、抗炎症作用などの機能、組織局在などを明らかにしたが、分子生物化学的手法を駆使して P1 の生体機能、さらには病態検査上の意義を明らかにすることを目的に研究を進め以下の成果を得た。この研究過程で、尿中 β 2-マイクログロブリンの不安定性に関

与する酵素を同定した。

1) P 1 に対するモノクローナル抗体を8クローン作製し、エピトープ解析から病態解析、酵素免疫測定法に至適なクローンを選択し、P 1 の基礎、臨床研究への新たな道を開いた。すなわちTY-1、2、3、6さらには以前作製した6D7はC末端の親水性、TY-5、7、8は疎水性の高い領域を認識し、TY-5は結合性、親和性が高く単量体P 1 の認識でき、特に組織染色に有用である。TY-1、2、3を組み合わせて信頼性の高い酵素免疫測定法を新たに樹立した(研究論文番号1、6、8)。

2) 肺クララ細胞蛋白(CC10, P 1) の気管支喘息での血清、肺胞洗浄液中ではCC10濃度は低下する。これは産生細胞数の減少、産生の低下によることを明らかにした(2、3)。

3) 肺サルコイドーシスでは、回復期に肺胞洗浄液中でCC10濃度が増加する。そこで、肺胞洗浄液中から単核球細胞が分離しCC10を添加すると、 γ インターフェロン産生濃度が低下しCC10の増加が局所の炎症沈静に作用する可能性が示唆された(5、6)。

4) 酸性尿中では $\beta 2$ -ミクログロブリン($\beta 2$ -m)は、不安定である。これに対してP 1 は極めて安定である。そこで $\beta 2$ -mの不安定性からP 1 の安定性の機序を検索した。 $\beta 2$ -mでは、尿中に混在するCathepsin Dが少なくとも分解に関与する。P 1 の分子上にはCathepsin Dの切断部位がないことが、安定性が維持されていると思われる(4、9、10)。

5) Uteroglobulin の遺伝多型(SNPs)の解析からG38Aで日本人健常者のgenotypeの頻度を定め、さらにIgA腎症においては健常者の比べ38AAが24%と2倍高い頻度であることを見いだした。最近の研究では転写量が38AAで低いことが示され、Uteroglobulinの産生低下が相対的な炎症の増加を導き、IgA腎症の有意な疾患感受性に結びつくと推定される。現在、健常者で新しいSNPsを発見、肺疾患との関連性についても、検索を進め新しい知見を得ている(7)。

6) 未発表であるが、血小板抑制機能があり、生体内への Ca^{++} 流入を抑制する作用の可能性が疑われる。現在、そのメカニズムを検索中である(学会発表 10)。

尿中タンパクの最近の話題—アルブミン、プロテイン1、 β 2-
マイクログロブリン、IV型コラーゲン、

旭川医科大学臨床検査医学講座

伊藤喜久

〒078-8510 旭川市緑が丘東2-1-1-1

Current topics on urinary proteins: human albumin, protein 1,
 β 2-microglobulin, and type IV collagen

Yoshihisa (Yoshi) ITOH, MD

Department of Laboratory Medicine, Asahikawa Medical College,
City of Asahikawa, Hokkaido, Japan.

【Key Words】

Urine (尿)、Albumin (尿アルブミン)、Protein 1 (プロテイン1)、
 β 2-microglobulin (β 2-マイクログロブリン)、Type IV Collagen (IV
型コラーゲン)、Preanalytical sampling and Preservation (検査
前検査)

Summary

Current topics are presented on four urinary proteins under investigations with special emphasis on importance of preanalytical sampling and assay standardization. These comprise of albumin, protein 1 (P1), β 2-microglobulin (β 2-m), and Type IV collagen.

Microalbuminuria is an essential marker for early diabetic nephropathy. The author is trying to reduce the discrepancy of urinary albumin value with value assignment from CRM470, BCR international reference material, to calibrator in each assay system. At the same time nonspecific binding of the protein on urine containers were found, which can cause the discrepancy. Furthermore structure of albumin both in calibrator and urine is important.

Protein 1 is a low molecular weight nonglycoprotein of 14 kDa isolated from pathologic urine. Marked sex-related difference was noted in urine, being higher in male than female. This is due to the contamination from prostate. Its localization was finally demonstrated with immunohistochemical staining and a RT-PCR method. With the same methods the protein is demonstrated to be synthesized in female prostate.

β 2-m is easily degraded in acid urine. Employing various immunochemical methods and analyses of its amino acid sequences, we successfully identified cathepsin D as one of acid proteases responsible for the degradation.

Urinary measurement of type IV collagen is now clinically under use for an independent marker for early diabetic nephropathy. Nonspecific elevation was observed in urine with UTI, in which mechanism is under investigation.

はじめに

尿は生理、病的状態で、血漿由来のタンパク質、さらには腎尿路泌尿組織由来で局所で産生される成分などが豊富に存在し、ここから新しい成分が数多く分離同定され、医学医療の広い領域で研究、診療に広く利用されている。しかし、臨床導入前に精度保証システムに沿った評価検討が必ずしも十分行われておらず、ひとたび検査として導入されると、再評価と改善の機会が失なわれ幾世代に渡り病態と検査値との間に大きなズレが生じているにも関わらず、放置されている深刻な事態が少なからず存在している。地道であるが広範な標準化活動により、これらの問題を拾い上げ解決を与

えて成果を挙げてきている。

本稿では、著者が取り組んでいる代表的な尿タンパク成分について、特に検査前検査、測定標準化に視点を置いて、論文未発表のものも含めて研究成果をご紹介し、尿タンパク測定におけるサンプル採取、保存安定性、測定標準化など病態解析を行うために、いかにこれらの評価検討が重要か再認識していただければ幸いである。

CRM 470による尿アルブミン測定標準化

尿中微量アルブミン測定は糖尿病性腎症の早期発見、予防、治療に最も重要な尿マーカーである。腎臓病学会、糖尿病学会の合同委員会で行った調査結果では、測定値が大きくばらつくことが明らかにされた。そこで、この原因を追及し、可及的解決を与えるため新たなプロジェクトを臨床化学会の専門委員会に立ち上げ、予備実験を経て17測定システムを対象に検索を進めた。種々の機序により測定値の乖離が起きており、その解決は予想以上に困難な状況にある。これまでの研究調査結果で明らかになったことは、一般的に放射免疫測定法は精度、正確性に課題がある、現在臨床的に導入されているものには単点検量測定システムのものがあり正確測定がなされていない、尿サンプルの希釈直線性を欠き performance が不良なシステムが認められた。さらには各キャリブレーターが表示値が異なるための測定結果のバラツキも疑われ、そこで、血漿蛋白標準化プロジェクト、IFCC ワーキンググループの活動経験を基礎に、CRM 470 (IFCC 作製血漿蛋白測定国際標準品) から各システムのキャリブレーターに値付けして、4種類の患者尿について測定し、収束の程度を評価検討した(1、2)。この結果、新しく値付けされたキャリブレーター使用は、測定システム間の乖離の縮小に有用であることが示された。細かな問題としては、システムによっては正確に値付けがなされていないものがある、原因は不明であるが測定値が高めとなるシステムが2システム存在して、いずれも免疫学的挙動に問題がないことから、なんらかの系統誤差を生じている可能性が示唆された。さらに、CRM 470 自体を共通キャリブレーターとして使用するとさらに乖離が縮小され(統計学的有意差はない)、改めて共通キャリブレーター、コントロール利用による標準化の有用性が確認された (Fig. 1)。

そこで、ヒト血清アルブミン (HSA) を共通キャリブレーターとして患者尿を測定し確認を試みた。希釈試験ではHSAを一部システムで、臨床上

criticalな濃度範囲で直線性が失われ、やや凸上となるもの、これとは反対に下垂するものがあり (Fig. 2)、この機序としてバッファのマトリックス効果と容器への非特異的吸着の可能性が疑われ、測定システムの本来の感度限界の鑑別が難しく、今後さらに詳細に検討予定である。またHSAを検討する過程で、各社キャリブレーターについても一部SDSで分子サイズを検討したところ、重合あるいはフラグメント化して、不均一であることが明らかとなり、検体中の不均一性も相まって、測定値のバラツキを生じている可能性も新たに示されている。このような問題があるにせよ、HSAを共通キャリブレーターとして利用すると測定システム間のバラツキはさらに縮小することが示されている。

免疫学的測定法の原点に立ち戻り、まず物性が明らかに定義づけされた二次標準品、あるいはキャリブレーターの作製が、これらの問題を解決する鍵を握っており、新たなプロジェクトを立ち上げ準備中である。

尿プロテイン1 (P1) - 男性、女性前立腺からの産生

著者らは尿中から不明の成分を精製し、一次構造からは肺クララ細胞と同一物質で、分子量14 kDaの非糖蛋白である(3)。モノクローナル抗体の作製から酵素免疫測定法を確立し、基準範囲を求めたところ尿中濃度は男性が女性に比べ圧倒的に高値となる。そこでThompson“四分配尿”法で採取したところ、尿中P1の測定で初尿が高値で漸減性の変化を示すことを見いだした (Fig. 3)。すなわち、生殖器から産生され尿道へ分泌局在し排尿によりwashoutされ漸減性を示したと推定した。そこで精漿P1を測定した結果、平均1.3 mg/lの高濃度に存在することを見いだし (Table 1)、最終的に免疫学的組織染色、RT-PCR法により前立腺からの産生、局在を証明した(4)。

女性については、四分配尿で極めて低値で変化を示さなかったが、一例だけわずかに漸増するケースに気づいた。男性尿中NAG-B isozymeの四分配尿測定での経験から、排尿停止し採尿する際の尿道内圧の上昇が、作用することがある。局所からの分泌の可能性を疑い、直接、免疫組織化学的検索を行い女性尿道上皮、女性前立腺における局在を証明し、この問題に解決を与えることができた (Fig. 4) (5)。

P1に限らず精液中にはかなりの濃度の血清蛋白が存在しており (Table 1)、また女性においても生殖器由来の数多くの成分の混在が問題となりうる。随時尿で尿蛋白により腎機能を評価する場合にも、局所を清拭して初尿は

採取せず、十分な尿量で洗い流した後、中間尿を採ることの重要性を、本研究からも警鐘が鳴らされている。

尿中 $\beta 2$ -マイクログロブリンの不安定性

酸性尿中 $\beta 2$ -マイクログロブリン($\beta 2-m$)の変性の機序はこれまで不明であったが、pH、温度依存性に作用することから、混在する酵素の作用がこれまで推定されていた(6)。アンチプロテアーゼキットを用いて分解変性を阻止しできたのがペプスタチンのみであり、この結果から、尿中分解酵素を3種に絞り込み、さらに精製 $\beta 2-m$ を酸性化尿に添加してImmunoblottingで分解産物を確認これを回収して、N末端の一次構造を決定して切断部位を確認した。この結果、切断部位から精製カテプシンDであることが明らかとなった(Fig. 5)。最終的には、精製カテプシンDと精製 $\beta 2-m$ の混合再構成実験で酸性条件で行い証明した。カテプシンDは分子量約2-5万(重合もある)の低分子蛋白である。従って異化は腎臓で行われ、尿中、血中動態は $\beta 2-m$ と殆ど同一であり、常に $\beta 2-m$ は、カテプシンDに曝され分解を受け、尿中 $\beta 2-m$ の変性は、いかなる条件でも不可避となる。

今後の課題として残されているのは、Immunoblottingで分解陽性バンドが尿中添加で分子量1万、6000、3000が出現したのに対して、精製 $\beta 2-m$ とカテプシンDの直接反応実験では、後者で1万の陽性バンドが認めていない。恐らくは、精製カテプシンD以外の酸性プロテアーゼが尿中には存在し、同時に分解作用していると推定され、現在新しい分解酵素の同定を試みている。

本邦では尿中変性による蛋白のunderestimationが腎臓内科、泌尿器医師に殆ど知られておらず、 $\beta 2-m$ 測定も尿細管機能評価に用いられ続けてきた。ようやく、昨年度日本腎臓病学会腎機能/尿蛋白測定検討小委員会から、尿中安定性の高い $\alpha 1$ -マイクログロブリンの測定が推奨されるようになった(7)。今後、Cペプチド、HCGなど臨床的に現在利用されている成分についても、検査前検査の立場から、適性を再検討する必要がある。

尿中IV型コラーゲン

腎系球体はメサンギウム細胞などの細胞成分とIV型コラーゲン(IV・C)などから成る細胞外基質によって構成されている。糖尿病性腎症においては系球体基底膜肥厚、メサンギウム領域拡大、尿細管間質肥厚という特徴の

ある病理学的病変が認められており、これらは高血糖によるIV・Cの産生増加が関わっているとされる。

最近、尿中IV・C (u IV・C) 測定の酵素免疫測定法が開発された。u IV・Cは分子量が約500kDaと高分子であることから、疾患に関連して過剰産生され、尿中に排泄されると考えられ、本症早期における腎障害の有無の判定が可能になると推論できる。事実、臨床データとして、u IV・Cは本症第一期（尿中アルブミンがまだ陰性の時期）から病期の進行とともに有意に増大する可能性も示されている。

u IV・C測定は保険収載されて日常検査としての利用が行われている。現在測定システムも含め再検討中であるが、尿中には複数のu IV・Cを分解する酵素が存在し、測定システムとの相互作用により、感染症などで測定値が一部 overestimation し病態解析に影響を与えている可能性が明らかとなっている（未発表データ）。

おわりに

検査前検査、あるいは検査に基づく影響因子を詳細に解析して、病態解析、診断、治療モニターリングなどにおいて臨床検査値が真に価値が発揮されるよう、尿蛋白測定を一例に、標準化活動の重要性を示した。臨床的意義があまりに強調されすぎて、その影に隠れて、解決すべき問題点が数多く陰在していることを、本稿でも再認識していただければ幸いである。

文献

- 1) Itoh Y., Ichihara K., Kanno T., Sugawara T., Ohkubo A., Hirabayashi Y., Igarashi S., Kawano K., Iwata S., Saito, K., Kawai T.: Serum Protein Standardization Project in Japan: Evaluation of an IFCC Reference Material (RPPHS/CRM470) and Establishment of Reference Intervals. *J Clin Lab Analysis* 11: 349-352, 1997.
- 2) Price C, Newman D, Blirup-Jensen S, Guder W, Grubb A, Itoh Y, Johnson M, Lammers M, Packer S, Seymour D. First international reference preparation for individual protein in urine. *Clin. Biochem.* 31, 467-474, 1998.
- 3) Itoh, Y., Ishii, S., Okutani, R., Asano, Y., Kawai, T. : Protein 1: its purification and clinical application. *J Clin Lab Analysis* 7: 394-400, 1993
- 4) Ishii, S. et al: Sex-associated differences in protein 1 values in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 32:31-36, 1994.
- 5) Zaviacic M., Danihel L., Ruzicova M., Blazekova J., Itoh Y., Okutani R., Kawai T.: Immunohistochemical localization of human protein 1 in female prostate (Skene's gland) and the male prostate. *Histochem J* 29: 219-227, 1997.
- 6) Yamamoto H, Yamada T, Itoh Y. Probable involvement of cathepsin D in the degradation of β 2-microglobulin in acidic urine. *Clin Chem Lab Med* 38:495-499, 2000.
- 7) 折田義正, 伊藤喜久, 他 13 名. 日本腎臓学会腎機能 (GFR) ・尿蛋白測定委員会報告書. *日本腎臓学会誌* 43 (1) : 1-19, 2001.

本研究の一部は科学研究費補助金基盤研究 (C) (課題番号 11672302、13672411) による。

图表

Fig. 1 Urinary albumin value on CRM470, newly assigned calibrator and conventional calibrator

Use of new calibrator contributes to the reduction of the discrepancy in the value between assay systems.

Fig. 2 Dilution test of human serum albumin (HSA) and three urine

Proportionality is lost in the value below 30 mg/l, which is clinically critical range.

Fig. 3 Protein 1 value in sequential collection from normal males (a) and females (b) (4)

Fig. 4 Localization of protein 1 in female prostate by immunohistochemical staining (5)

Fig. 5 Degraded β 2-microglobulin in acidified urine

Degraded product with a molecular weight of 6,000 and 3,000 are the product by cathepsin D. The product with 10,000 is by digestion of an unidentified protease.

Table 1 Serum protein in seminal plasma

High concentration of serum protein in seminal fluid may cause nonspecific elevation of a given protein when first-stream voided urine is taken as a sample.

Fig. 1

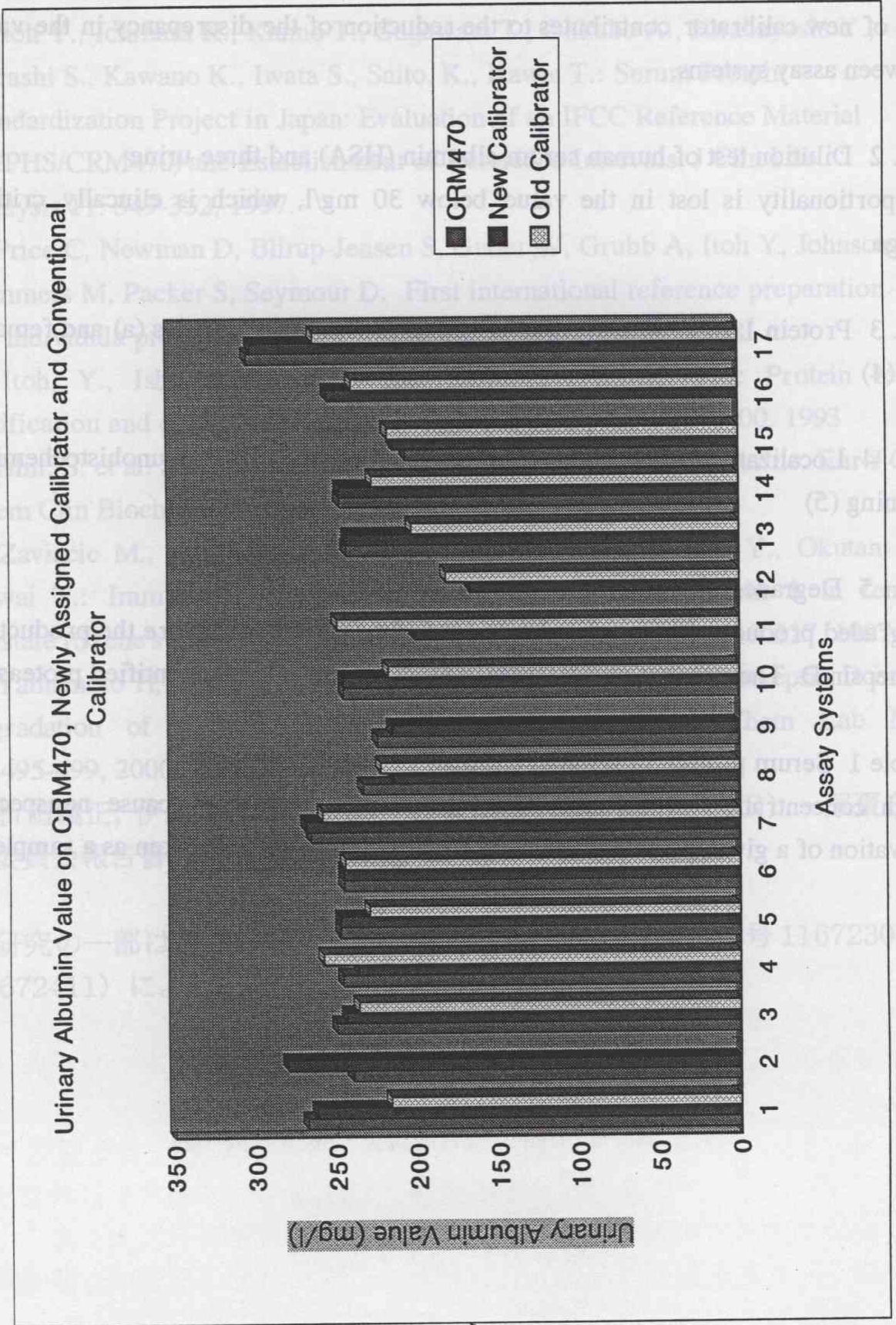
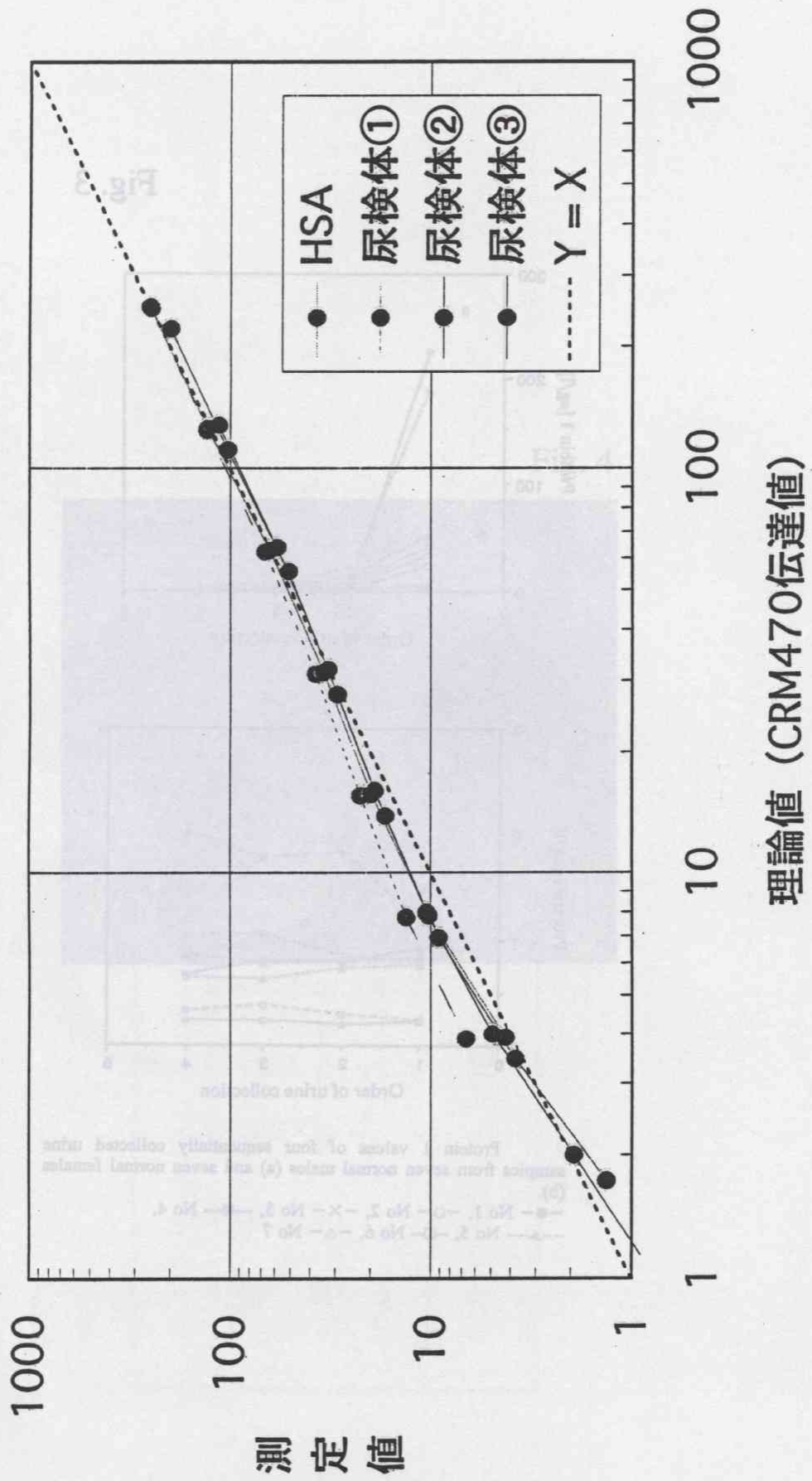
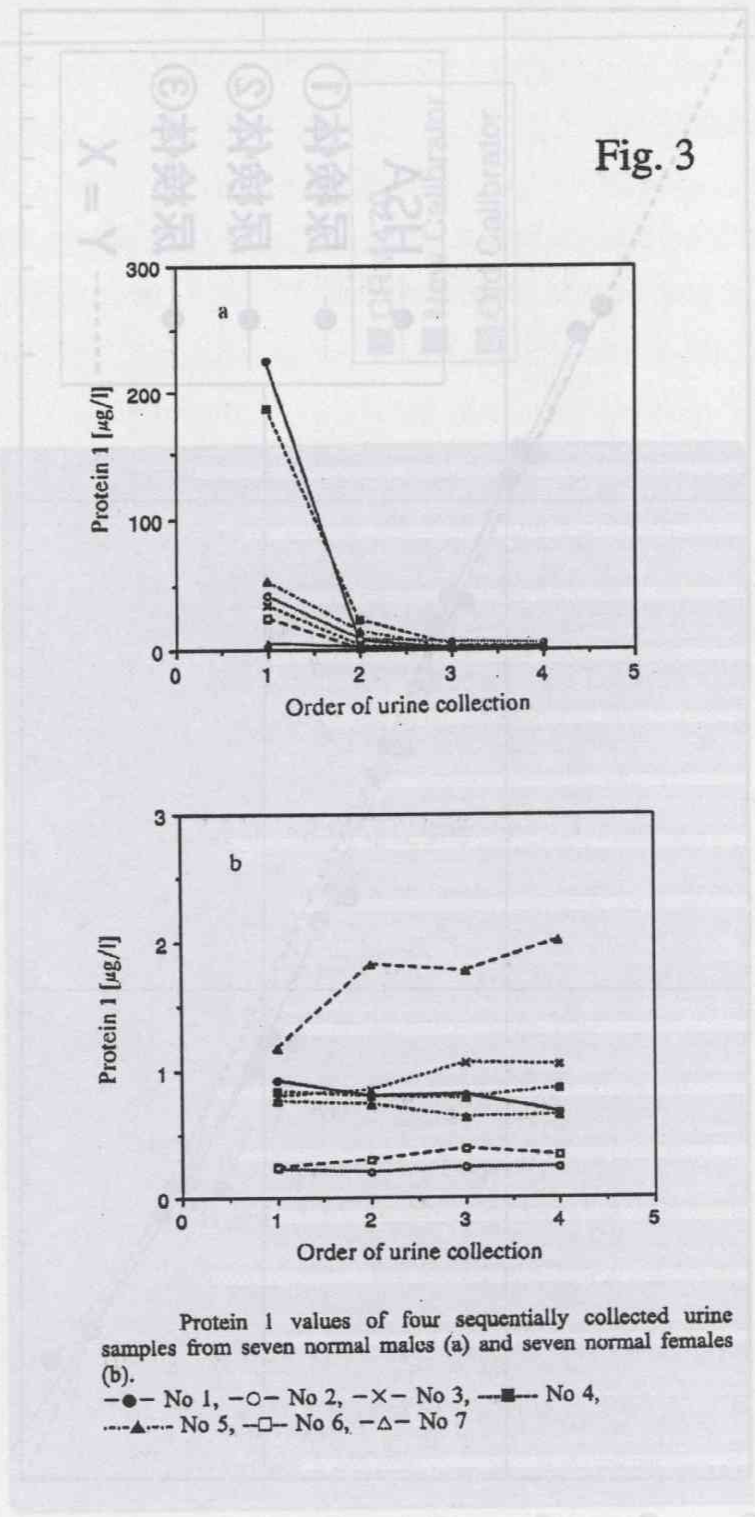


Fig. 2



Urinary Albumin Value on CRM4.7.0, Newly Designed Calibrator and Conventional Calibrator (CKW4.0標準)

1000
100
10
1
10000



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

Assay Systems

350
300
250
200
150
100
50
10000

尿蛋白

Table 1

proteins	n	average	range	range value
protein 1	14	6.5 mg/l	3.0 - 11.6	3.0 (3.0 - 11.6)
albumin	14	6.5 mg/l	3.0 - 11.6	3.0 (3.0 - 11.6)
α ₁ -microglobulin	10	<10 mg/l	<10	<10 mg/l
α ₂ -macroglobulin	10	<10 mg/l	<10	<10 mg/l
transferrin	10	<10 mg/l	<10	<10 mg/l
cystatin C	10	<10 μg/l	<10	<10 μg/l
NAG-B	10	<10 μg/l	<10	<10 μg/l
basic fetoprotein	10	<5 μg/l	<5	<5 μg/l
PS2 (180)A42	10	0.0005 mg/l	0.0005	0.0005 mg/l
DAP	9	0.001 mg/l	0.001	0.001 mg/l



Fig. 4

Fig. 5

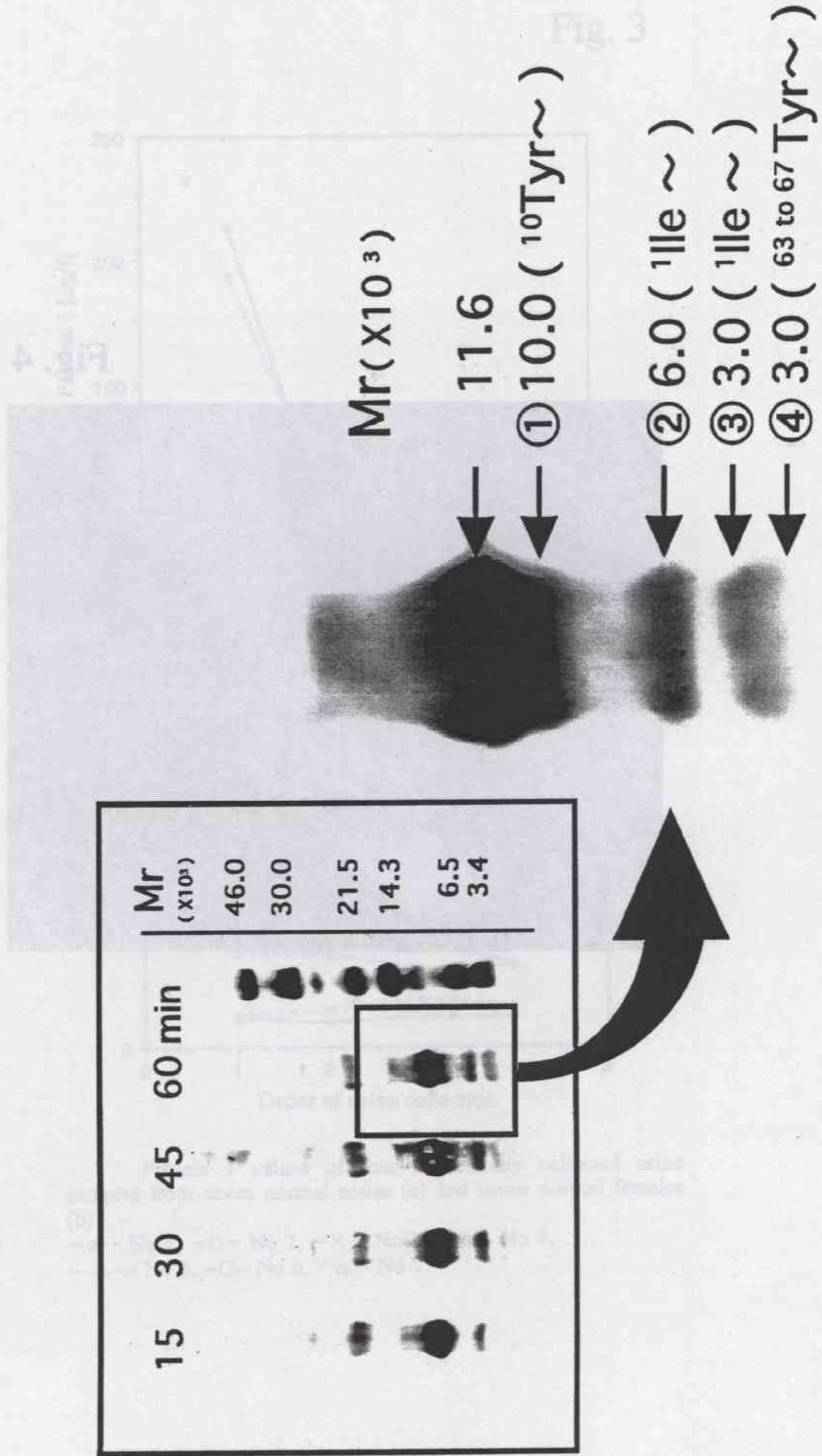


Table. 1

proteins	n	average	range	urine value
protein 1	14	1.3 mg/l	0.2 ~ 6.6 mg/l	0.01 mg/l
albumin	18	498.8 mg/l	180 ~ 1,270 mg/l	<20 mg/l
IgG	18	56.1 mg/l	40 ~ 122 mg/l	<10 mg/l
α_1 -microglobulin	18	11.0 mg/l	9 ~ 16.5 mg/l	<5 mg/l
α_2 -macroglobulin	18	—	<10 μ g/l	<10 μ g/l
transferrin	18	645.1 mg/l	13 ~ 132 mg/l	<1 mg/l
cystatin C	9	31.4 mg/l	2.37 ~ 6.25 mg/l	<10 μ g/l
NAG-B	10	5.8 mg/l	1.9 ~ 11.2 mg/l	<10 μ g/l
basic fetoprotein	10	114.7 μ g/l	64.2 ~ 145.2 μ g/l	<5 μ g/l
PSA (TR-FIA)	9	1.1 mg/l	0.72 ~ 8.70 mg/l	0.0005 mg/l
PAP	9	31.4 mg/l	2.4 ~ 3.7 mg/l	0.001 mg/l