

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-507594  
(P2019-507594A)

(43) 公表日 平成31年3月22日(2019.3.22)

| (51) Int.Cl.                 | F I         | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------|-------------|
| <b>C12Q 1/686 (2018.01)</b>  | C12Q 1/686  | Z 4B063     |
| <b>G01N 33/53 (2006.01)</b>  | G01N 33/53  | D 4C084     |
| <b>G01N 33/573 (2006.01)</b> | G01N 33/573 | A           |
| <b>C12Q 1/6813 (2018.01)</b> | C12Q 1/6813 | ZNAZ        |
| <b>C12Q 1/6837 (2018.01)</b> | C12Q 1/6837 | Z           |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-544557 (P2018-544557)  
 (86) (22) 出願日 平成29年2月24日 (2017.2.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年10月22日 (2018.10.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2017/002081  
 (87) 国際公開番号 WO2017/146529  
 (87) 国際公開日 平成29年8月31日 (2017.8.31)  
 (31) 優先権主張番号 10-2016-0022470  
 (32) 優先日 平成28年2月25日 (2016.2.25)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(71) 出願人 514070937  
 メディシナル バイオコンバージェンス  
 リサーチ センター  
 大韓民国 443-270 キョンギード  
 スウォンシ ヨントング クァンギ  
 ヨーロ 145 アドバンスド インステ  
 イチューツ オブ コンバージェンス テ  
 クノロジー ビードン 8階 (イウイ  
 ドン)  
 (74) 代理人 110002354  
 特許業務法人平和国際特許事務所

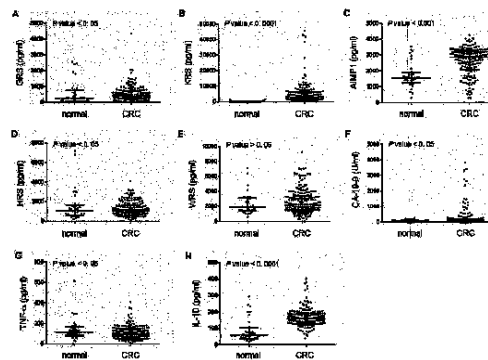
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大腸がん診断用組成物と診断マーカー検出方法

(57) 【要約】

本発明は、大腸がん診断用組成物と診断マーカーの検出方法に関するもので、より詳細には、リジル tRNA合成酵素 (KRS) 及びアミノアシル tRNA合成酵素相互作用多機能蛋白質1 (AIMP1) からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物及び大腸がん診断に必要な情報を提供するために、被検体から得た試料から前記マーカーを検出する方法に関するものである。

KRS及びAIMP1からなる本発明の大腸がん診断マーカーは、大腸がん患者の血清から正常人对照群と比較してその発現水準が増加している。従って、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のマーカーの発現水準を測定することにより、大腸がんの有無を正確かつ迅速に判断することができる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

KRS (lysyl-tRNA synthetase) 及びAIMP1 (aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1) からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物。

## 【請求項2】

前記遺伝子のmRNA発現水準を測定する製剤は、KRS mRNA又はAIMP1 mRNAに特異的に結合するプローブ又はプライマーセットであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

## 【請求項3】

前記蛋白質の発現水準を測定する製剤は、KRS蛋白質又はAIMP1蛋白質に特異的な抗体であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

10

## 【請求項4】

KRS mRNAは配列番号1で表示される塩基配列を含み、AIMP1 mRNAは配列番号2で表示される塩基配列を含むことを特徴とする請求項1記載の組成物。

## 【請求項5】

前記KRS蛋白質は配列番号3で表示されるアミノ酸配列を含み、AIMP1蛋白質は配列番号4で表示されるアミノ酸配列を含むことを特徴とする請求項1記載の組成物。

## 【請求項6】

KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用キット。

20

## 【請求項7】

前記キットは、RT-PCRキット、DNAチップキット又は蛋白質チップキットであることを特徴とする請求項6記載のキット。

## 【請求項8】

大腸がんの診断に必要な情報を提供するために、

(a) 被検体から試料の提供を受ける段階；

(b) 前記試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；及び

(c) 上記遺伝子mRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を、正常人対照群試料の対応する遺伝子mRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と比べて、発現水準が増加した被検体を、大腸がん罹病したものと判定する段階を含む大腸がんのマーカーを検出する方法。

30

## 【請求項9】

前記試料は、血液、血漿、血清、唾液、鼻液、喀痰、関節囊液、羊水、腹水、子宮頸部又は膈分泌物、尿及び脳脊髄液からなる群から選ばれることを特徴とする請求項8記載の方法。

## 【請求項10】

前記mRNAの発現水準を測定する方法は、逆転写ポリメラーゼ反応、競合的逆転写ポリメラーゼ反応、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ反応、RNase保護分析法、ノーザンブロットティング及びDNAチップからなる群から選ばれたいずれか一つ以上を利用するものである請求項8記載の方法。

40

## 【請求項11】

前記蛋白質の発現水準を測定するための方法は、ウエスタンブロット、ELISA、放射免疫分析、放射免疫拡散法、オクタロニー免疫拡散法、ロケット免疫電気泳動、組織免疫染色、免疫沈降分析法、補体固定分析法、FACS及び蛋白質チップの方法からなる群から選ばれたいずれか一つを利用するものである請求項8記載の方法。

## 【請求項12】

(a) 大腸がん患者から提供された試料に大腸がんの治療候補物質を投与する段階；

(b) 候補物質の存在又は非存在下で、前記試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；

(c) 候補物質存在下でのmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と、候補物質非存在下での

50

対応するmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準とを比較する段階；

(d)候補物質の存在下でmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を減少させる物質を選別する段階；及び

(e)選別された候補物質の抗がん活性を、細胞又は動物から確認する段階を含む大腸がん治療剤のスクリーニング方法。

【請求項13】

大腸がん診断用製剤を製造するための、KRS (lysyl-tRNA synthetase) 及びAIMP1 (aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1) からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤の使用。

【請求項14】

前記遺伝子のmRNA発現水準を測定する製剤は、KRS mRNA又はAIMP1 mRNAに特異的に結合するプローブ又はプライマーセットであることを特徴とする請求項13記載の使用。

【請求項15】

前記蛋白質の発現水準を測定する製剤は、KRS蛋白質又はAIMP1蛋白質に特異的な抗体であることを特徴とする請求項13記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2016年2月25日に出願された大韓民国特許出願第10-2016-0022470号に基づく優先権を主張し、前記明細書全体は参照により本出願に援用する。

【0002】

本発明は、大腸がん診断用組成物と診断マーカー検出方法に関するもので、より詳細には、KRS (lysyl-tRNA synthetase) mRNA又はAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1) mRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物、大腸がんの診断に必要な情報を提供するために、被検体から得た試料から前記マーカーを検出する方法、及び大腸がん診断用製剤を製造するための、KRS (lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤の使用に関するものである。

【背景技術】

【0003】

韓国のがん(悪性新生物)死亡者数は、2002年における韓国の総死亡者246,515人(死亡率は人口10万人当たり512人)のうち、25.5%(男性の死亡者の29.6%、女性の死亡者の20.5%)にあたる62,887人で、がんによる死亡(死亡率は人口10万人当たり130.7人)が死亡原因の1位を占めている。がんによる死亡順位は肺がん、胃がん、肝臓がん、大腸がん及び膵臓がんの順で、これら5大がんによる死亡ががんによる死亡全体の約70%を占めている。また、男性における主ながん死因は肺がん、胃がん、肝臓がん、及び大腸がんなどで、これら4大がんによる死亡者数(28,147人)が、男性のがんによる死亡者数全体(40,177人)の70%を占めており、女性における主ながん死因は胃がん、肺がん、肝臓がん、大腸がん及び膵臓がんなどで、これら5大がんによる死亡者数(13,630人)が、女性のがんによる死亡者数全体(22,710人)の60%を占めている。

【0004】

大腸がんは結腸と直腸に生じる悪性腫瘍を意味し、世界全体の2000年における発生率(945,000人が新規発生、全世界のがんの9.4%)と死亡率(492,000人が死亡、全てのがんの7.9%)が、全てのがんのうち3番目に高く、性別に比較すると、男性と女性において類似した割合で発生する(男:女=1.1:1)。他のがんなどと比べて相対的に予後が良いため、罹病率は、世界全体で乳がんに次いで二番目に高く、過去の5年以内に大腸がんと診断されて生存している人は、約240万人と推定される(Parkin DM, Global cancer statistics in t

10

20

30

40

50

he year 2000, Lancet Oncol 2:533-543, 2001)。大腸がんの予後は、初期(ステージ1)患者の場合、5年生存率は90%以上であるが、転移した(ステージ4)患者の5年生存率は5%に過ぎない(Cancer Facts and Figures 2004, American Cancer Society, 2004)。

#### 【 0 0 0 5 】

韓国では最近、食文化の西欧化で大腸がんの発生率と死亡率が大幅に増加している。保健福祉部と韓国中央がん登録本部で発刊した韓国中央がん登録事業の年次報告書(2002.1~2002.12)によれば、2002年の大腸がんの発生件数は11,097件で、全体のがん発生の11.2%を占める、四番目に多いがんである。性別では、男性が6,423人で女性(4,674人)より多く、年齢別では60代が最も多く(3,751人)、50代がその後が続いている(2,400人)。1999年から2002年までの4年間の資料によれば、大腸がんの発生率は着実に増加しており、発生率(人口10万人当たりの新たに発生したがん患者数)をみると、1999年に比べて2002年には、男性の場合、22.5から30.7に、36.4%増加し、女性の場合、18.8から23.1に、22.9%増加し、全体としては20.6から26.9に、30.6%と大幅に増加した(1993-2002年のがんの発生者の生存率と1999-2002年のがん発生率、保健福祉部、2007.7)。2006年に大腸がんで死亡した人は計6,277人で、全体のがんによる死亡の4位(9.5%)であり、男性は3,453人で4位(8.0%)、女性は2,824人で3位(11.5%)を占めた。また、大腸がんは、肺がんに次いで、過去10年間の死亡率が最も多く増加したがんである(2006年の死亡と死亡原因統計結果、統計庁、2007.9)。

#### 【 0 0 0 6 】

大腸がんの場合、除去することができる前がん性病変や治療が可能な初期段階のがんからの発達が遅いため、大腸がんスクリーニングは、この疾病の発生率と死亡率を減らすことができる可能性がある。50歳以上の成人男女全てに対する大腸がんスクリーニング検査を通じて、大腸がんによる死亡率を減少させることができると考えられている(Walsh JM & Terdiman JP, JAMA 289:1288-96, 2003)。しかし、現在最も信頼性のあるスクリーニング方法である大腸内視鏡は、順応度と普及率が低い。逆に、現在最も広く施行されている非侵襲性スクリーニング(noninvasive screening)オプションの便潜血検査(fecal occult blood test, FOBT)は、何よりも敏感度が低いという問題を含んでいて、複数の重大な欠点がある。米国の場合、2002年には、50歳以上の成人のうち40%だけが、過去5年以内に大腸内視鏡検査を受けており、12カ月以内に便潜血検査を受けた人は22%に過ぎなかった(Behavior risk factor survey, National center for chronic disease prevention and health promotion. Centers for disease control and prevention, 2002)。大腸がんスクリーニング検査に対する参加率が、特に乳がんと子宮頸部がんに比べて低い理由は、患者の不便さ、費用、認知度不足、現在のスクリーニング方法に対する低い受容性などを含む多様な要因のためである。

#### 【 0 0 0 7 】

従って、正確かつ迅速に大腸がんを早期診断するための新たなマーカーの開発が極めて重要であると言える。

#### 【 発明の概要 】

#### 【 発明が解決しようとする課題 】

#### 【 0 0 0 8 】

#### [ 発明の詳細な説明 ]

#### [ 技術的課題 ]

そこで、本発明者らは、大腸がんを効果的に診断できるバイオマーカーを開発しようと鋭意努力した結果、大腸がん患者の血清から簡単かつ迅速に検出が可能で、敏感度及び特異度が高いバイオマーカーを発見して本発明を完成した。

#### 【 0 0 0 9 】

従って、本発明の目的は、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物を提供することである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 0 】

本発明の他の目的は、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用キットを提供することである。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の他の目的は、大腸がんの診断に必要な情報を提供するために、

(a)被検体からの試料の提供を受ける段階；

(b)前記試料からKRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；及び

(c)前記遺伝子のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を、正常対照試料の対応する遺伝子のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と較べて、発現水準が増加した被検体を、大腸がん罹病したものと判定する段階を含む大腸がんのマーカーを検出する方法を提供することである。

10

## 【 0 0 1 2 】

本発明の他の目的は、

(a)大腸がん患者から提供された試料に、大腸がんの治療候補物質を投与する段階；

(b)候補物質の存在又は非存在下で、前記の試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；

(c)候補物質の存在下でのmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と、候補物質の非存在下での対応するmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準とを比較する段階；

(d)候補物質の存在下でmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を減少させる物質を選別する段階；及び

20

(e)選別された候補物質の抗がん活性を、細胞又は動物から確認する段階を含む、大腸がん治療薬のスクリーニング方法を提供することである。

## 【 0 0 1 3 】

本発明の他の目的は、大腸がん診断用製剤を製造するためのKRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤の使用を提供することである。

## 【 0 0 1 4 】

[ 技術的解決方法 ]

30

前記の本発明の目的を達成するために、本発明は、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

本発明の他の目的を達成するために、本発明は、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用キットを提供する。

## 【 0 0 1 6 】

本発明の他の目的を達成するために、本発明は、大腸がんの診断に必要な情報を提供するために、

40

(a)被検体からの試料の提供を受ける段階；

(b)前記試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；及び

(c)前記遺伝子mRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を、正常対照試料の対応する遺伝子mRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と比べて、発現水準が増加した被検体を大腸がん罹病したものと判定する段階を含む大腸がんのマーカーを検出する方法を提供することである。

## 【 0 0 1 7 】

本発明の他の目的を達成するために

50

- (a)大腸がん患者から提供された試料に、大腸がんの治療候補物質を投与する段階；
- (b)候補物質の存在又は非存在下で、前記試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；
- (c)候補物質の存在下でのmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と、候補物質非存在下でのmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準とを比較する段階；
- (d)候補物質の存在下でmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を減少させる物質を選別する段階；及び
- (e)選別された候補物質の抗がん活性を、細胞又は動物から確認する段階を含む、大腸がん治療剤のスクリーニング方法を提供することである。

## 【0018】

本発明の他の目的を達成するために、大腸がん診断用製剤を製造するための、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤の使用を提供することである。

## 【0019】

以下、本発明を詳細に説明する。

## 【0020】

本発明は、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物を提供する。

## 【0021】

本発明者らは、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)が、大腸がん患者において正常人対照群より著しく増加することを初めて確認し、新しい大腸がん診断マーカーとしての価値が極めて高いことを確認した。

## 【0022】

本発明の他の一実施例では、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)のROC曲線分析を通じて、前記各マーカーが、大腸がんを診断する際に、敏感性(sensitivity)と正確性(specificity)が優れていることを確認した。本発明の診断マーカーの敏感性と正確性は、従来の大腸がんの診断マーカーの一つであるCA19-9と比べても著しく優れていた。

## 【0023】

本発明者らの発見に基に、本発明は、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及び/又はAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)の発現水準、すなわち、KRS(lysyl-tRNA synthetase)及び/又はAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)蛋白質又はmRNA水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用組成物を提供する。

## 【0024】

アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)は、特定のアミノ酸をその対応するtRNAに付着させる役割をする酵素である。高等生物の場合、アミノ酸の種類による20個の酵素の他に、AIMP1(p43)、(AIMP2)p38、(AIMP3)p18などマルチ合成酵素複合体形成に参与する3種類を含めて23種の酵素で構成されており、マルチ合成酵素複合体に参与する酵素の他のいくつかは遊離形態でも存在する。しかし、最近になり、基本的な機能の他に、特定の環境で多様な他の活性機能を有していることが報告されたが、KRS及びAIMP1がその中の一つである。

## 【0025】

KRSはマクロファージの活性化を通じて免疫反応を誘導することが明らかになったが、TNF- $\alpha$ によって細胞外への分泌が促進されたKRSは、p38分裂促進因子(マイトジェン)活性化キナーゼなどによる信号伝達によって、マクロファージ細胞のTNF- $\alpha$ による活性を増加させるか、又は、細胞の遊走を促進させることが報告された。KRSはまた、多様な疾患に参与していることが最近明らかになっている。炎症性筋肉疾患の患者においてKRSに対

10

20

30

40

50

する自己抗体が存在することが報告され、ルーゲーリック病の原因となるSOD1遺伝子変異患者において、KRSがこの酵素に結合して関与することが報告されている。しかし、KRSが、大腸がん患者の血清において、正常人患者群と比べて蛋白質の数値が著しく高く、大腸がん診断用マーカーとして使用することについては知られておらず、本発明で最初に公開するものである。

#### 【0026】

AIMP1 (ARS-interacting multifunctional Protein 1)は、従来p43蛋白質として知られたものであって、最近AIMP1に再命名された蛋白質である(Sang Gyu Park, et al., *Trends in Biochemical Sciences*, 30:569-574, 2005)。前記AIMP1は312個のアミノ酸からなる蛋白質として、多重tRNA合成酵素複合体(multi-tRNA synthetase complex)に結合して(Deutscher, M.P., *Method Enzymol*, 29, 577-583, 1974; Dang C. V. et al., *Int. J. Biochem.* 14, 539-543, 1982; Mirande, M. et al., *EMBO J.* 1, 733-736, 1982; Yang D. C. et al., *Curr. Top Cell. Regul.* 26, 325-335, 1985)、前記マルチtRNA合成酵素の触媒活性(catalytic activity)を増進させる蛋白質である(Park S. G. et al., *J. Biol. Chem.* 274, 16673-16676, 1999)。分泌されたAIMP1は、単核球/マクロファージ、内皮細胞及び繊維芽細胞のような、多様な標的細胞に作用することが知られている。しかし、AIMP1が、大腸がん患者の血清において、正常人患者群と比べて蛋白質の数値が著しく高く、大腸がん診断用マーカーとして使用することについては知られておらず、本発明で最初に公開するものである。

10

#### 【0027】

本発明において、用語“診断用マーカー、診断するためのマーカー又は診断マーカー(diagnosis marker)”とは、大腸がん患者を正常人対照群と区別して診断できる物質で、正常人対照群に比べて、大腸がんを有する患者で増加又は減少を示すポリペプチド又は核酸(例:mRNA等)、脂質、糖脂質、糖蛋白質、又は糖(単糖類、二糖類、オリゴ糖類等)などのような有機生体分子などを含む。本発明の目的上、本発明の大腸がん診断マーカーは、正常組織の細胞に比べて、がん細胞で特異的に高い水準の発現を示すKRS (lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1 (aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)遺伝子及びこれによりコードされる蛋白質である。

20

#### 【0028】

本発明で発現(expression)とは、細胞から蛋白質又は核酸が生成されることを意味する。蛋白質は、ポリペプチド(polypeptide)又はペプチド(peptide)と互換性をもって使用され、例えば、天然状態の蛋白質から一般的に発見されるように、アミノ酸残基の重合体を意味する。ポリヌクレオチド(polynucleotide)、又は核酸は、単一又は二重鎖の形態でなされたデオキシリボヌクレオチド(DNA)又はリボヌクレオチド(RNA)を意味する。他の制限がない限り、天然に生成されるヌクレオチドと類似した方法で核酸にハイブリダイズされる天然ヌクレオチドの公知になったアナログ(類似体)も含まれる。「mRNA」は、蛋白質合成過程で、特定の遺伝子からアミノ酸配列を特定するようになる遺伝情報(遺伝子特異的塩基配列)を、リボソームに伝達するRNAである。

30

#### 【0029】

診断とは、病理状態の存在又は特徴を確認することを意味する。本発明での診断は、KRS及び/又はAIMP1の発現水準、すなわち、複数の前記マーカーの一つ以上の蛋白質又はmRNAの水準を測定して大腸がんの病理存在又は発症の有無を確認することである。

40

#### 【0030】

一方、本発明の診断用組成物がmRNAの発現水準を測定するためのものであるときには、mRNA発現水準を測定する製剤は、KRS mRNA及び/又はAIMP1のmRNAに特異的に結合するプローブ又はプライマーセットでもある。

#### 【0031】

前記KRS mRNA及びAIMP1 mRNAは、ヒトを含む哺乳類に由来したものであってもよく、好ましくは、前記KRS mRNAは配列番号1で表示される塩基配列を含み、AIMP1 mRNAは配列番号2で表示される塩基配列を含むものである。前記KRS及びAIMP1からなる群から選ばれる

50

いずれか一つ以上のmRNAに特異的なプローブ又はプライマーセットを、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれたいずれか一つ以上の発現水準を測定する製剤として含む本発明の診断用組成物は、公知のRNAを検出する方法に必要な製剤をさらに含むことができる。本組成物を利用して、公知のRNAを検出する方法を制限なく使用して、被検体における前記マーカーのmRNAの水準を測定することができる。

#### 【0032】

プライマー(primer)とは、DNA合成の開始点(starting point)として作用する短い単鎖オリゴヌクレオチド(single strand oligonucleotide)である。プライマーは、適切な緩衝液(buffer)と温度条件で、鋳型(template)であるポリヌクレオチドに特異的に結合し、DNA合成酵素が鋳型DNAに相補的な塩基を有するヌクレオシド三リン酸をプライマーに付加して連結することにより、DNAが合成される。プライマーは、一般的に15個乃至30個の塩基配列で構成されており、塩基構成と長さによって、鋳型鎖に結合する温度(melting temperature、 $T_m$ )が異なる。

10

#### 【0033】

プライマーの配列は、鋳型の一部の塩基配列と完全に相補的な配列を有する必要はなく、鋳型とハイブリダイズされてプライマー固有の作用をすることができる範囲内の十分な相補性を有すれば十分である。従って、本発明で前記各マーカーのmRNAの発現水準を測定するためのプライマーは、各遺伝子配列に完全に相補的な配列を有する必要はなく、DNA合成を通じてmRNA又はcDNAの特定区間を増幅して、mRNAの量の測定を試みる目的に合った長さで相補性を有するものであれば十分である。前記増幅反応のためのプライマーは、増幅しようとするmRNAの特定区間の両端部分の鋳型(sense)と反対側(antisense)にそれぞれ相補的に結合する一対(set)で構成される。プライマーは、当業者であれば、KRS mRNA又はAIMP1 mRNA又はcDNA塩基配列を参照して容易に設計することができる。

20

#### 【0034】

本発明のプライマーは、好ましくは配列番号1で表示されるKRS mRNA塩基配列若しくは配列番号2で表示されるAIMP1 mRNA塩基配列に特異的に結合する一対、セット、又はこれらの組み合わせでもあって、最も好ましくは、配列番号5及び6からなる群から選ばれる順方向プライマー並びに配列番号7及び8からなる群から選ばれる逆方向プライマーからそれぞれ一つ以上ずつ選ばれるが、これらに限定されるものではない。本発明において、前記配列番号5及び7は、KRS mRNA塩基配列に特異的なプライマー、配列番号6及び8は、AIMP1 mRNA塩基配列に特異的なプライマーである。

30

#### 【0035】

“プローブ(probe)”とは、特定の遺伝子のmRNAやcDNA(complementary DNA)に特異的に結合することができる、短くは数個乃至長くは数百個の塩基対(base pair)の長さのRNA又はDNAなどのポリヌクレオチドの断片を意味し、標識(labeling)されていて、結合する対象mRNAやcDNAの存在の有無、発現量などを確認することができる。本発明の目的のためには、KRS mRNA又はAIMP1 mRNAに相補的なプローブを被検体の試料とハイブリダイズ(hybridization)反応を行い、KRS mRNA又はAIMP1 mRNAの発現量を測定することにより、大腸がんの診断に利用することができる。プローブの選択及びハイブリダイズ条件は、当業界に公知された技術により適切に選ぶことができる。

40

#### 【0036】

本発明のプライマー又はプローブは、ホスホアミダイト(phosphoramidite)固体支持体合成法やその他の公知の方法を利用して化学的に合成することができる。また、プライマー又はプローブは、KRS mRNA又はAIMP1 mRNAとのハイブリダイズを妨げない範囲で、当該技術分野で公知の方法によって多様に変形させることができる。このような変形の例としては、メチル化、キャップ化、一つ以上の天然ヌクレオチドアナログへの置換、荷電されていないリンカー(例：メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホロアミドデート、カルバメート等)又は荷電されたリンカー(例：ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート等)等のヌクレオチド間の変形、及び蛍光又は酵素を利用した標識物質(labeling material)の結合などがある。

50

## 【0037】

本発明の診断用組成物が蛋白質の発現水準を測定するためのものであるときには、蛋白質の発現水準を測定する製剤は、KRS又はAIMP1蛋白質にそれぞれ特異的に結合する抗体であってもよい。

## 【0038】

前記KRS及びAIMP1蛋白質は、ヒトを含む哺乳類から由来したものであってもよく、好ましくは、KRS蛋白質は配列番号3で表示されるアミノ酸配列を含み、AIMP1蛋白質は配列番号4で表示されるアミノ酸配列を含むものである。

## 【0039】

抗体(antibody)は、抗原性部位に特異的に結合する免疫グロブリン(immunoglobulin)を意味する。本発明での抗体は、KRS又はAIMP1以外には、他の種類のアミノアシルtRNA合成酵素を含む他の蛋白質には反応せず、KRS又はAIMP1蛋白質のみに特異的に結合する抗体である。KRS又はAIMP1抗体は、各遺伝子を発現ベクターにクローニングして、前記遺伝子によってコードされる蛋白質を得て、得られた蛋白質から、当該技術分野の通常的方法によって製造することができる。KRS又はAIMP1抗原性部位を含むKRS又はAIMP1蛋白質の断片を利用して、それぞれの蛋白質に特異的な抗体を製造することもできる。本発明の抗体の形態は特に制限されず、ポリクローナル抗体(polyclonal antibody)又はモノクローナル抗体(monoclonal antibody)を含む。また、抗原抗体結合性を有するものであれば、全抗体の一部も本発明の抗体に含まれ、KRS又はAIMP1に特異的に結合する全ての種類の免疫グロブリン抗体が含まれる。例えば、2つの全長の軽鎖及び2つの全長の重鎖を有する完全な形態の抗体だけでなく、抗体分子の機能的な断片、すなわち抗原結合機能を有するFab、F(ab')、F(ab')<sub>2</sub>及びFvなどを含む。さらに、本発明の抗体には、KRS又はAIMP1蛋白質に特異的に結合することができるものであれば、ヒト化抗体、キメラ抗体などの特殊抗体と組換え抗体も含まれる。

10

20

## 【0040】

前記各マーカー蛋白質に特異的な抗体を、KRS又はAIMP1の発現水準を測定する製剤として含む本発明の診断用組成物は、公知の蛋白質を検出する方法に必要な製剤をさらに含むことができ、本組成物を利用して、公知された蛋白質を検出する方法を制限なく使用して、被検体からKRS又はAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上の蛋白質の水準を測定することができる。

30

## 【0041】

また、本発明は、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれたいずれか一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準を測定する製剤を含む大腸がん診断用キットを提供する。

## 【0042】

本発明の診断用キットには、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれたいずれか一つ以上の蛋白質をマーカーとして認識する抗体、又はKRS及びAIMP1からなる群から選ばれたいずれか一つ以上のmRNAをマーカーとして認識するプライマー、プローブだけでなく、分析方法に適した一種類又はそれ以上の他の構成成分組成物、溶液又は装置が含まれ得る。

## 【0043】

具体的な態様として、前記診断キットは、逆転写ポリメラーゼ反応を遂行するために必要な必須要素を含むことを特徴とする診断用キットでもある。逆転写ポリメラーゼ反応キットは、それぞれのマーカー遺伝子に対して特異的なプライマー対を含む。プライマーは各マーカー遺伝子の核酸配列に特異的な配列を有するヌクレオチドであって、約7bp乃至50bpの長さ、より好ましくは約10bp乃至30bpの長さである。また、対照群遺伝子の核酸配列に特異的なプライマーを含むことができる。その他の逆転写ポリメラーゼ反応キットは、テストチューブ又は他の適切なコンテナ、反応緩衝液(pH及びマグネシウム濃度は多様)、デオキシヌクレオチド(dNTPs)、Taq-ポリメラーゼ及び逆転写酵素のような酵素、DNase、RNase阻害剤、DEPC水(DEPC-water)、滅菌水などを含むことができる。

40

## 【0044】

また、別の態様として、DNAチップを遂行するために必要な必須要素を含むことを特徴

50

とする診断キットであってもよい。DNAチップキットは、遺伝子又はその断片に対応するcDNA又はオリゴヌクレオチド(oligonucleotide)が付着している基板、及び蛍光標識プローブを作製するための試薬、製剤、酵素などを含むことができる。また、基板は、対照群の遺伝子又はその断片に対応するcDNA又はオリゴヌクレオチドを含むことができる。

【0045】

最も好ましくは、ELISAを遂行するために必要な必須要素を含むことを特徴とする診断キットである。ELISAキットは、マーカー蛋白質に対する特異的な抗体を含む。抗体は、各マーカー蛋白質に対する特異性及び親和性が高く、他の蛋白質に対する交叉反応性が殆どない抗体であり、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又は組換え抗体である。また、ELISAキットは、対照群蛋白質に特異的な抗体を含むことができる。その他、ELISAキットは、結合した抗体を検出することができる試薬、例えば、標識された二次抗体、発色団(chromophores)、酵素(抗体とコンジュゲートされた形態として)及びその基質又は抗体と結合することができる他の物質などを含むことができる。また、本発明のキットは、酵素と発色反応する基質及び結合されていない蛋白質などは除去し、結合された蛋白質マーカーだけを保有することができる洗浄液又は溶離液を含むことができる。

10

【0046】

分析のために使用される試料は、血液、血清、尿、漏液、唾液など、正常的な状態と区別できる感染性炎症疾患に特異的な蛋白質を確認できる生体試料を含む。好ましくは、生物学的液体試料、例えば、血液、血清、血漿から測定することができる。試料は、蛋白質マーカーの検出感度を増加させるように用意調製することができるが、例えば、患者から

20

【0047】

大腸がん診断に必要な情報を提供するために、

(a)被検体から試料の提供を受ける段階；

(b)前記試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階；及び

(c)前記各遺伝子mRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を、正常対照群試料の対応する遺伝子mRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と比較して、発現水準が増加した被検体を大腸がん罹病したと判定する段階を含む、大腸がんのマーカーを検出する方法を提供する。

30

【0048】

本発明者らは、KRS及びAIMP1が大腸がんの新規マーカーとして機能することができることを初めて発見して、前記各マーカーの発現水準を測定して、大腸がんの診断に必要な情報を提供する方法を提供する。以下、本発明の方法を段階により説明する。

【0049】

本発明の方法の(a)段階は、被検体の試料の提供を受ける段階である。

40

【0050】

前記試料は、大腸がんの有無を診断するための被検体から採取されたものであれば制限なく使用することができ、例えば、生検などで得られた細胞や組織、血液、全血、血清、血漿、唾液、脳脊髄液、各種分泌物、尿、糞などであってもよい。好ましくは、血液、血漿、血清、唾液、鼻液、喀痰、関節液、羊水、腹水、子宮頸部又は膣分泌物、尿及び脳脊髄液である。最も好ましくは、血液、血漿、又は血清である。

【0051】

本発明の方法の(b)段階は、(a)段階で提供した試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上の発現水準を測定する段階である。前記発現水準は、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれる一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準であってもよい。

50

## 【 0 0 5 2 】

各蛋白質の発現水準は、各蛋白質に特異的に結合する抗体を利用して検出したり、測定したりすることができる。蛋白質の特異的な抗体は、本発明の診断用組成物において述べた通りである。蛋白質の発現水準を測定する方法は、当業界で公知されている方法は制限なく使用することができ、その例として、ウエスタンブロッティング(western blotting)、ドットブロティング(dot blotting)、酵素結合免疫吸着法(enzyme-linked immunosorbent assay、ELISA)、放射免疫測定(RIA)、放射免疫拡散法、オクタロニー免疫拡散法、ロケット免疫電気泳動、免疫組織化学染色、免疫沈降法(immunoprecipitation)、補体固定分析法、フローサイトメトリー(FACS)又は蛋白質チップ(chip)法などがあるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、ELISA法を利用することができる。

10

## 【 0 0 5 3 】

各マーカーのmRNA水準は、mRNAに特異的に結合するプライマーセットやプローブを利用して、被検体の試料から、各マーカーのmRNAやcDNAを増幅したり、プローブとハイブリダイズ反応を利用して、被検体試料内の各マーカーのmRNAの存在と発現量を測定したりすることができる。プライマーとプローブは、本発明の診断用組成物で述べた通りである。mRNA発現水準の測定は、当業界で通常的な発現水準の確認方法を制限なく使用することができ、分析方法の例として、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(reverse transcription polymerase chain reaction、RT-PCR)、競合的RT-PCR(competitive RT-PCR)、リアルタイムRT-PCR(real-time RT-PCR)、RNase保護分析法(RPA:RNase protection assay)、ノーザンブロッティング(northern blotting)、DNAマイクロアレイチップ(microarray chip)、RNAの塩基配列分析(RNA sequencing)、ナノストリング(nanostring)を利用したハイブリダイズ方法、組織切片のin situハイブリダイズ化(in situ hybridization)法などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【 0 0 5 4 】

本発明の方法の(c)段階は、(b)段階で測定した被検体試料のKRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の水準を正常人と比べ、その発現水準が増加した被検体を、大腸がんに罹病したと判定する段階である。

## 【 0 0 5 5 】

上述した(b)段階の方法で測定した被検体の各マーカーの発現水準を、同じ方法で測定した正常人のマーカー水準と比較する。各マーカーの発現水準が、健康な正常人に比べて増加した被検体を、大腸がんに罹病したものと判定する。

30

## 【 0 0 5 6 】

本発明は、また、

- (a)大腸がん患者から提供された試料に大腸がんの治療候補物質を投与する段階;
- (b)候補物質の存在又は非存在下で、前記試料から、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を測定する段階;
- (c)候補物質の存在下でのmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準と、候補物質非存在下での対応するmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準とを比較する段階;
- (d)候補物質の存在下でmRNAの発現水準又は蛋白質の発現水準を減少させる物質を選別する段階;及び
- (e)選別された候補物質の抗がん活性を、細胞又は動物から確認する段階を含む大腸がん治療剤のスクリーニング方法を提供する。

40

## 【 0 0 5 7 】

具体的には、大腸がん治療候補物質の存在及び非存在下で、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現の増加又は減少を比較する方法での大腸がん治療剤スクリーニングに有用に使用できる。KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準を間接的に又は直接的に減少させる物質は、大腸がんの治療薬として選択することができる。つまり、大腸がんの治療候補物質の非存在下で、大腸がん細胞での本発明のマーカーの発現水準を測定し、また、大腸がん治療候補物質の存在下で、本発明のマーカーの発現水準を測定して、両者を比較した後、大腸がん治療候補物

50

質が存在するときの本発明のマーカの発現水準を、大腸がん治療候補物質の非存在下でのマーカの発現水準より減少させる物質を、大腸がんの治療剤として選択することができるものである。

【0058】

本発明の前記“抗がん活性”とは、非正常的な細胞分裂の増加、正常細胞からがん細胞への転換、がん細胞の細胞分裂と増殖、腫瘍の発生と成長などを抑制することを意味する。

【0059】

本発明の前記“細胞又は動物”とは、がん又は腫瘍モデルの細胞又は動物であり、当業界で通常的に使用されるもので、ヒトを含む哺乳動物、動物から由来した細胞、組織、器官などでもある。

10

【0060】

本発明は、大腸がん診断用製剤を製造するためのKRS(lysyl-tRNA synthetase)及びAIMP1(aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又はその蛋白質の発現水準を測定する製剤の使用を提供する。

【0061】

本発明の前記遺伝子のmRNA発現水準を測定する製剤は、KRS mRNA又はAIMP1 mRNAに特異的に結合するプローブ又はプライマーセットであってもよく、前記記載された通りである。

20

【0062】

本発明の前記蛋白質の発現水準を測定する製剤は、KRS蛋白質又はAIMP1蛋白質に特異的な抗体であってもよく、前記記載された通りである。

【0063】

本発明の前記KRS mRNAは配列番号1で表示される塩基配列を含み、AIMP1 mRNAは、配列番号2で表示される塩基配列を含むものであってもよく、本発明の前記KRS蛋白質は配列番号3で表示されるアミノ酸配列を含み、AIMP1蛋白質は配列番号4で表示されるアミノ酸配列を含むものであってもよく、前記記載された通りである。

【0064】

本発明は、大腸がんの診断用キットを製造するためのKRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のmRNA又は蛋白質の発現水準を測定する製剤の使用を提供することができる。本発明の前記キットは、RT-PCRキット、DNAチップキット又は蛋白質チップキットであってもよく、これに制限はされない。

30

【0065】

[有利な効果]

KRS及びAIMP1からなる本発明の大腸がん診断マーカは、大腸がん患者の血清から、正常対照群と比べて、その発現水準が増加している。従って、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のマーカの発現水準を測定することにより、大腸がんの有無を正確かつ迅速に判断することができる。

【図面の簡単な説明】

40

【0066】

【図1】図1は、正常人群と大腸がん患者群の血清蛋白質数値をドットプロットで示した結果である(A:GRS、B:KRS、C:AIMP1、D:HRS、E:WRS、F:CA-19-9、G:TNF- $\alpha$ 、H:IL-10)。

【図2】図2は、血清蛋白質の数値のROC曲線を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0067】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0068】

但し、下記の実施例は本発明を例示するのみであり、本発明の内容が下記の実施例に限定されるものではない。

50

## 【 0 0 6 9 】

## &lt; 実験方法 &gt;

## 1. 実験試料の入手

## 【 0 0 7 0 】

大腸がん患者の血清を、三星医療院（ソウル、大韓民国）から臨床試験審査委員会の規定により入手した。正常患者群は32人、大腸がん患者群は計164人のサンプルを入手して分析した。

## 【 0 0 7 1 】

実験に使用された患者の臨床学的情報は、表1に記載した通りである。

## 【 0 0 7 2 】

## 【表 1】

## 正常人及び大腸がん患者の臨床的及び病理学的情報

|             |    | 正常人        | 大腸がん患者    |
|-------------|----|------------|-----------|
| 患者数         |    | 32         | 164       |
| 性別          | 男性 | 20         | 93        |
|             | 女性 | 12         | 71        |
| 平均年齢        |    | 44.33±9.27 | 60.2±12.2 |
| 腫瘍の段階       | 1期 | -          | 14        |
|             | 2期 | -          | 50        |
|             | 3期 | -          | 50        |
|             | 4期 | -          | 50        |
| 腫瘍の大きさ (cm) |    |            | 5.75±1.89 |

## 【 0 0 7 3 】

## 2. 酵素免疫分析法 (ELISA assay)

正常人又は大腸がん患者の血清に分泌されたGRS (glycyl-tRNA synthetase)、KRS (lysyl-tRNA synthetase)、HRS (histidyl-tRNA synthetase)、WRS (tryptophanyl-tRNA synthetase)、AIMP-1 (aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)、TNF- $\alpha$ 、IL-10及びCA-19-9の数値を、製造社の指示に従って、酵素免疫分析キットを利用して分析した。蛋白質の分泌量は、マイクロプレートリーダー (TECAN) を利用して測定した。それぞれの血清蛋白質の分析キットの製造社は次の通りである：

GRS、HRS、WRS ELISA kit (Cusabio、China)

AIMP1 ELISA kit (Elab science、China)

KRS ELISA kit (Mybiosource、USA)

TNF- $\alpha$ 、IL-10 (BD science、USA)

CA 19-9 (Abnova、Taiwan)

## 【 0 0 7 4 】

## 3. 統計学的分析

正常人と大腸がん患者の血清から分泌された蛋白質の間のP値は、マン・ホイットニー検定 / 両側検定 (Mann-Whitney test / Two-tailed test) で、XLSTATソフトウェアを利用して分析した。ドットプロットプロット、ROC曲線、AUC、標準偏差はGraphpad Prism 6ソフトウェアを利用して分析した。

## 【 0 0 7 5 】

## &lt; 実験結果 &gt;

## &lt; 実施例 1 &gt;

### 正常人と大腸がん患者の血清分析結果

大腸がんの特異的なマーカーを検索するために、正常人32人及び大腸がん患者164人の血清蛋白質を酵素免疫分析法 (ELISA) で分析した。

【 0 0 7 6 】

これに対する結果を下記表2及び図1に示した。

【 0 0 7 7 】

【表 2】

### 正常人群と大腸がん患者の血清蛋白質分析結果

| (pg/ml)       | 正常人群        | 大腸がん患者群     |
|---------------|-------------|-------------|
| GRS           | 561.2±137.3 | 535.5±39.08 |
| KRS           | 775.6±53.4  | 5007±561.1  |
| WRS           | 2345±276.2  | 2628±115.6  |
| HRS           | 1574±290.1  | 1302±55.33  |
| AIMP1         | 1711±143.5  | 2600±68.32  |
| TNF- $\alpha$ | 142.5±20.01 | 113.6±5.092 |
| IL-10         | 87.40±13.17 | 167.9±4.54  |
| CA 19-9       | 76.63±11.80 | 284.3±48.03 |

10

20

【 0 0 7 8 】

前記表2及び図1に示した通り、大腸がん患者の血清では、KRS(lysyl-tRNA synthetase)蛋白質及びAIMP1 (aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional Protein 1)蛋白質の数値が、正常人と比べて著しく増加していることが確認できた。特に、KRSの場合には、従来の大腸がん診断マーカーの一つであるCA 19-9よりも著しく優れていることを確認した。

【 0 0 7 9 】

< 実施例 2 >

30

### ROC曲線分析

図2に示した通り、KRS、AIMP1のROCのAUCが0.6よりも大きく表れ、P値が0.01より小さく表れており、KRS、AIMP1の量について、大腸がん患者の血清内の数値が正常人の数値よりも統計学的に有意に大きいため、良いバイオマーカーであることが分かった。またKRS、AIMP1が従来の大腸がんのバイオマーカーであるCA-19-9よりも良いことを確認した。

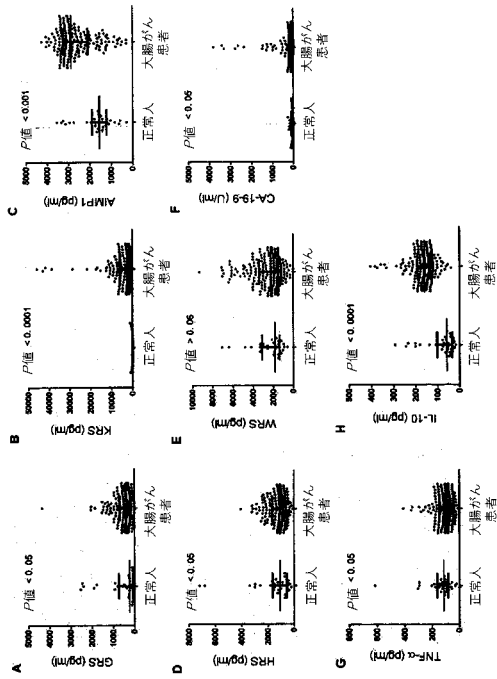
【産業上の利用可能性】

【 0 0 8 0 】

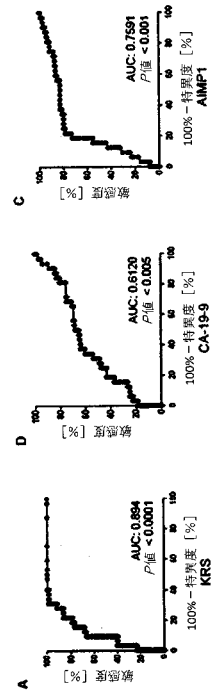
KRS及びAIMP1からなる本発明の大腸がん診断マーカーは、大腸がん患者の血清において、正常人对照群と比べて、その発現水準が増加している。従って、KRS及びAIMP1からなる群から選ばれた一つ以上のマーカーの発現水準を測定することにより、大腸がんの有無を正確かつ迅速に判断することができて、産業上の利用可能性が極めて優れている。

40

【 図 1 】




【 図 2 】



【 配列表 】

2019507594000001.app

## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |   | International application No.<br><b>PCT/KR2017/002081</b>  |
|--|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><i>C12Q 1/68(2006.01); G01N 33/574(2006.01)i</i><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C12Q 1/68; C07K 16/18; C12N 15/09; G01N 33/53; A61K 48/00; G01N 33/574; C07K 16/40<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above<br>Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: colorectal cancer, diagnosis, marker, KRS, lysyl-tRNA synthetase, AIMP1, aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional protein 1   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| Y  | KR 10-2009-0111298 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY) 26 October 2009<br>See paragraphs [0042] and [0056]; claims 1-13. | 1-15   |
| Y  | KR 10-2010-0040583 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 20 April 2010<br>See claims 1 and 3.   | 1-15   |
| Y  | KR 10-2015-0078472 A (MEDICINAL BIOCONVERGENCE RESEARCH CENTER et al.) 08 July 2015<br>See paragraph [0106]; claims 1 and 12.                     | 1-15   |
| Y  | KR 10-2011-0046521 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 04 May 2011<br>See claims 9 and 10.  | 1-15   |
| Y  | US 8669058 B2 (LIEW) 11 March 2014<br>See claim 1.  | 1-15   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><p style="text-align: center;">05 JUNE 2017 (05.06.2017)</p>  |   | Date of mailing of the international search report<br><p style="text-align: center;">05 JUNE 2017 (05.06.2017)</p> |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br><br>Korean Intellectual Property Office<br>Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,<br>Republic of Korea<br>Facsimile No. +82-42-481-8578  |   | Authorized officer<br><br><br>Telephone No.  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/002081**

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member | Publication date |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| KR 10-2009-0111298 A                   | 26/10/2009       | KR 10-1166256 B1     | 18/07/2012       |
|  |                  | WO 2009-131366 A2    | 29/10/2009       |
|  |                  | WO 2009-131366 A3    | 21/01/2010       |
| KR 10-2010-0040583 A                   | 20/04/2010       | KR 10-1009501 B1     | 18/01/2011       |
| KR 10-2015-0078472 A                   | 08/07/2015       | NONE                 |                  |
| KR 10-2011-0046521 A                   | 04/05/2011       | AU 2008-360729 A1    | 25/02/2010       |
|  |                  | BR P10823016 A2      | 24/05/2016       |
|  |                  | CA 2734892 A1        | 25/02/2010       |
|  |                  | CN 102124104 A       | 13/07/2011       |
|  |                  | EP 2334791 A1        | 22/06/2011       |
|  |                  | EP 2334791 B1        | 13/07/2016       |
|  |                  | JP 2012-500256 A     | 05/01/2012       |
|  |                  | JP 5628807 B2        | 19/11/2014       |
|  |                  | KR 10-1453141 B1     | 23/10/2014       |
|  |                  | MX 2011001900 A      | 17/08/2011       |
|  |                  | US 2011-0189195 A1   | 04/08/2011       |
|  |                  | US 9511085 B2        | 06/12/2016       |
|  |                  | WO 2010-021415 A1    | 25/02/2010       |
|  |                  | US 8669058 B2        | 11/03/2014       |
| AU 2002-237124 A2                      | 19/09/2002       |                      |                  |
| AU 2002-237124 B2                      | 06/03/2008       |                      |                  |
| AU 2004-249318 A1                      | 29/12/2004       |                      |                  |
| CA 2359816 A1                          | 13/07/2000       |                      |                  |
| CA 2359816 C                           | 03/08/2010       |                      |                  |
| CA 2439504 A1                          | 12/09/2002       |                      |                  |
| CA 2530191 A1                          | 29/12/2004       |                      |                  |
| CA 2588072 A1                          | 26/05/2006       |                      |                  |
| CA 2702148 A1                          | 13/07/2000       |                      |                  |
| CA 2702148 C                           | 04/03/2014       |                      |                  |
| CA 2832266 A1                          | 13/07/2000       |                      |                  |
| CN 101415836 A                         | 22/04/2009       |                      |                  |
| EP 1404868 A2                          | 07/04/2004       |                      |                  |
| EP 1643893 A2                          | 12/04/2006       |                      |                  |
| EP 1656683 A2                          | 17/05/2006       |                      |                  |
| EP 1656683 B1                          | 21/11/2007       |                      |                  |
| EP 1815020 A2                          | 08/08/2007       |                      |                  |
| IL 172652 A                            | 10/04/2006       |                      |                  |
| JP 2004-536575 A                       | 09/12/2004       |                      |                  |
| JP 2007-528704 A                       | 18/10/2007       |                      |                  |
| JP 2008-295459 A                       | 11/12/2008       |                      |                  |
| KR 10-2004-0055733 A                   | 26/06/2004       |                      |                  |
| US 2004-0013663 A1                     | 22/01/2004       |                      |                  |
| US 2004-0014059 A1                     | 22/01/2004       |                      |                  |
| US 2004-0037841 A1                     | 26/02/2004       |                      |                  |
| US 2004-0241726 A1                     | 02/12/2004       |                      |                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/002081**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|---|---------------------|-------------------------|---------------------|
|   |                     | US 2004-0241727 A1      | 02/12/2004          |
|   |                     | US 2004-0241728 A1      | 02/12/2004          |
|   |                     | US 2004-0241729 A1      | 02/12/2004          |
|   |                     | US 2004-0248169 A1      | 09/12/2004          |
|   |                     | US 2004-0248170 A1      | 09/12/2004          |
|   |                     | US 2004-0265868 A1      | 30/12/2004          |
|   |                     | US 2004-0265869 A1      | 30/12/2004          |
|   |                     | US 2005-0003394 A1      | 06/01/2005          |
|   |                     | US 2005-0042630 A1      | 24/02/2005          |
|   |                     | US 2005-0079514 A1      | 14/04/2005          |
|   |                     | US 2005-0123938 A1      | 09/06/2005          |
|   |                     | US 2005-0191637 A1      | 01/09/2005          |
|   |                     | US 2005-0196762 A1      | 08/09/2005          |
|   |                     | US 2005-0196763 A1      | 08/09/2005          |
|   |                     | US 2005-0196764 A1      | 08/09/2005          |
|   |                     | US 2005-0208505 A1      | 22/09/2005          |
|   |                     | US 2005-0208519 A1      | 22/09/2005          |
|   |                     | US 2006-0134635 A1      | 22/06/2006          |
|   |                     | US 2006-0134637 A1      | 22/06/2006          |
|   |                     | US 2007-0030623 A1      | 08/02/2007          |
|   |                     | US 2007-0031841 A1      | 08/02/2007          |
|   |                     | US 2007-0054282 A1      | 08/03/2007          |
|   |                     | US 2007-0105121 A1      | 10/05/2007          |
|   |                     | US 2009-0098564 A1      | 16/04/2009          |
|   |                     | US 2010-0092983 A1      | 15/04/2010          |
|   |                     | US 2010-0092984 A1      | 15/04/2010          |
|   |                     | US 2010-0124745 A1      | 20/05/2010          |
|   |                     | US 2010-0124746 A1      | 20/05/2010          |
|   |                     | US 2010-0203519 A1      | 12/08/2010          |
|   |                     | US 2010-0203520 A1      | 12/08/2010          |
|   |                     | US 2011-0003294 A1      | 06/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0003295 A1      | 06/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0003296 A1      | 06/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0003297 A1      | 06/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0003298 A1      | 06/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0008779 A1      | 13/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0008780 A1      | 13/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0014614 A1      | 20/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0020808 A1      | 27/01/2011          |
|   |                     | US 2011-0059447 A1      | 10/03/2011          |
|   |                     | US 2011-0123989 A1      | 26/05/2011          |
|   |                     | US 2013-0123128 A1      | 16/05/2013          |
|   |                     | US 2013-0165336 A1      | 27/06/2013          |
|   |                     | US 2013-0190197 A1      | 25/07/2013          |
|   |                     | US 7432049 B2           | 07/10/2008          |
|   |                     | US 7473528 B2           | 06/01/2009          |
|   |                     | US 7598031 B2           | 06/10/2009          |
|   |                     | US 7662558 B2           | 16/02/2010          |
|   |                     | US 7713702 B2           | 11/05/2010          |
|   |                     | US 7906278 B2           | 15/03/2011          |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/002081**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|---|---------------------|-------------------------|---------------------|
|   |                     | US 8067173 B2           | 29/11/2011          |
|   |                     | US 8101358 B2           | 24/01/2012          |
|   |                     | US 8110358 B2           | 07/02/2012          |
|   |                     | US 8114597 B2           | 14/02/2012          |
|   |                     | US 8133674 B2           | 13/03/2012          |
|   |                     | US 8133675 B2           | 13/03/2012          |
|   |                     | US 8148072 B2           | 03/04/2012          |
|   |                     | US 8257922 B2           | 04/09/2012          |
|   |                     | US 8258284 B2           | 04/09/2012          |
|   |                     | WO 00-40749 A2          | 13/07/2000          |
|   |                     | WO 00-40749 A3          | 19/07/2001          |
|   |                     | WO 02-070737 A2         | 12/09/2002          |
|   |                     | WO 2002-070737 A3       | 29/01/2004          |
|   |                     | WO 2004-112589 A2       | 29/12/2004          |
|   |                     | WO 2004-112589 A3       | 11/12/2008          |
|   |                     | WO 2005-020257 A2       | 03/03/2005          |
|   |                     | WO 2005-020257 A3       | 14/04/2005          |
|   |                     | WO 2006-055524 A2       | 26/05/2006          |
|   |                     | WO 2006-055524 A3       | 24/12/2008          |

국제조사보고서

국제출원번호  
PCT/KR2017/002081


|   |
|---|
| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br>C12Q 1/68(2006.01)i, G01N 33/574(2006.01)i   |
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>C12Q 1/68; C07K 16/18; C12N 15/09; G01N 33/53; A61K 48/00; G01N 33/574; C07K 16/40<br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC |
| 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 대장암, 진단, 마커, KRS, lysyl-tRNA synthetase, AIMP1, aminoacyl-tRNA synthetase complex-interacting multifunctional protein 1   |

| C. 관련 문헌 |  |        |
|----------|--|--------|
| 카테고리*    | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재   | 관련 청구항 |
| Y        | KR 10-2009-0111298 A (한국생명공학연구원) 2009.10.26<br>단락 [0042] 및 [0056]; 청구항 1-13 참조.    | 1-15   |
| Y        | KR 10-2010-0040583 A (서울대학교산학협력단) 2010.04.20<br>청구항 1 및 3 참조.                      | 1-15   |
| Y        | KR 10-2015-0078472 A (재단법인 의약바이오컨버전스연구단 등) 2015.07.08<br>단락 [0106]; 청구항 1 및 12 참조. | 1-15   |
| Y        | KR 10-2011-0046521 A (재단법인서울대학교산학협력재단) 2011.05.04<br>청구항 9 및 10 참조.                | 1-15   |
| Y        | US 8669058 B2 (LIEW) 2014.03.11<br>청구항 1 참조.                                       | 1-15   |

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.       대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

|  |   |
|--|---|
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:   | "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌                |
| "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌                                     | "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.                               |
| "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌                    | "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. |
| "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 | "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌  |
| "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌                                       |   |
| "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌  |   |

|  |   |
|--|---|
| 국제조사의 실제 완료일<br>2017년 06월 05일 (05.06.2017) | 국제조사보고서 발송일<br>2017년 06월 05일 (05.06.2017) |
|--|---|

|   |                                    |   |
|---|------------------------------------|---|
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,<br>4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578 | 심사관<br>김승범<br>전화번호 +82-42-481-3371 |  |
|---|------------------------------------|---|

| 국제조사보고서<br>대응특허에 관한 정보 |            | 국제출원번호<br><b>PCT/KR2017/002081</b>  |  |
|------------------------|------------|---|--|
| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌  | 공개일        | 대응특허문헌  | 공개일  |
| KR 10-2009-0111298 A   | 2009/10/26 | KR 10-1166256 B1<br>WO 2009-131366 A2<br>WO 2009-131366 A3  | 2012/07/18<br>2009/10/29<br>2010/01/21   |
| KR 10-2010-0040583 A   | 2010/04/20 | KR 10-1009501 B1  | 2011/01/18   |
| KR 10-2015-0078472 A   | 2015/07/08 | 없음  |  |
| KR 10-2011-0046521 A   | 2011/05/04 | AU 2008-360729 A1<br>BR PI0823016 A2<br>CA 2734892 A1<br>CN 102124104 A<br>EP 2334791 A1<br>EP 2334791 B1<br>JP 2012-500256 A<br>JP 5628807 B2<br>KR 10-1453141 B1<br>MX 2011001900 A<br>US 2011-0189195 A1<br>US 9511085 B2<br>WO 2010-021415 A1   | 2010/02/25<br>2016/05/24<br>2010/02/25<br>2011/07/13<br>2011/06/22<br>2016/07/13<br>2012/01/05<br>2014/11/19<br>2014/10/23<br>2011/08/17<br>2011/08/04<br>2016/12/06<br>2010/02/25   |
| US 8669058 B2          | 2014/03/11 | AU 1853600 A<br>AU 2002-237124 A2<br>AU 2002-237124 B2<br>AU 2004-249318 A1<br>CA 2359816 A1<br>CA 2359816 C<br>CA 2439504 A1<br>CA 2530191 A1<br>CA 2588072 A1<br>CA 2702148 A1<br>CA 2702148 C<br>CA 2832266 A1<br>CN 101415836 A<br>EP 1404868 A2<br>EP 1643893 A2<br>EP 1656683 A2<br>EP 1656683 B1<br>EP 1815020 A2<br>IL 172652 A<br>JP 2004-536575 A<br>JP 2007-528704 A<br>JP 2008-295459 A<br>KR 10-2004-0055733 A<br>US 2004-0013663 A1<br>US 2004-0014059 A1<br>US 2004-0037841 A1<br>US 2004-0241726 A1 | 2000/07/24<br>2002/09/19<br>2008/03/06<br>2004/12/29<br>2000/07/13<br>2010/08/03<br>2002/09/12<br>2004/12/29<br>2006/05/26<br>2000/07/13<br>2014/03/04<br>2000/07/13<br>2009/04/22<br>2004/04/07<br>2006/04/12<br>2006/05/17<br>2007/11/21<br>2007/08/08<br>2006/04/10<br>2004/12/09<br>2007/10/18<br>2008/12/11<br>2004/06/26<br>2004/01/22<br>2004/01/22<br>2004/02/26<br>2004/12/02 |

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2015년 1월)

국제조사보고서  
대응특허에 관한 정보

국제출원번호  
PCT/KR2017/002081

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|-----|--------------------|------------|
|                       |     | US 2004-0241727 A1 | 2004/12/02 |
|                       |     | US 2004-0241728 A1 | 2004/12/02 |
|                       |     | US 2004-0241729 A1 | 2004/12/02 |
|                       |     | US 2004-0248169 A1 | 2004/12/09 |
|                       |     | US 2004-0248170 A1 | 2004/12/09 |
|                       |     | US 2004-0265868 A1 | 2004/12/30 |
|                       |     | US 2004-0265869 A1 | 2004/12/30 |
|                       |     | US 2005-0003394 A1 | 2005/01/06 |
|                       |     | US 2005-0042630 A1 | 2005/02/24 |
|                       |     | US 2005-0079514 A1 | 2005/04/14 |
|                       |     | US 2005-0123938 A1 | 2005/06/09 |
|                       |     | US 2005-0191637 A1 | 2005/09/01 |
|                       |     | US 2005-0196762 A1 | 2005/09/08 |
|                       |     | US 2005-0196763 A1 | 2005/09/08 |
|                       |     | US 2005-0196764 A1 | 2005/09/08 |
|                       |     | US 2005-0208505 A1 | 2005/09/22 |
|                       |     | US 2005-0208519 A1 | 2005/09/22 |
|                       |     | US 2006-0134635 A1 | 2006/06/22 |
|                       |     | US 2006-0134637 A1 | 2006/06/22 |
|                       |     | US 2007-0030623 A1 | 2007/02/08 |
|                       |     | US 2007-0031841 A1 | 2007/02/08 |
|                       |     | US 2007-0054282 A1 | 2007/03/08 |
|                       |     | US 2007-0105121 A1 | 2007/05/10 |
|                       |     | US 2009-0098564 A1 | 2009/04/16 |
|                       |     | US 2010-0092983 A1 | 2010/04/15 |
|                       |     | US 2010-0092984 A1 | 2010/04/15 |
|                       |     | US 2010-0124745 A1 | 2010/05/20 |
|                       |     | US 2010-0124746 A1 | 2010/05/20 |
|                       |     | US 2010-0203519 A1 | 2010/08/12 |
|                       |     | US 2010-0203520 A1 | 2010/08/12 |
|                       |     | US 2011-0003294 A1 | 2011/01/06 |
|                       |     | US 2011-0003295 A1 | 2011/01/06 |
|                       |     | US 2011-0003296 A1 | 2011/01/06 |
|                       |     | US 2011-0003297 A1 | 2011/01/06 |
|                       |     | US 2011-0003298 A1 | 2011/01/06 |
|                       |     | US 2011-0008779 A1 | 2011/01/13 |
|                       |     | US 2011-0008780 A1 | 2011/01/13 |
|                       |     | US 2011-0014614 A1 | 2011/01/20 |
|                       |     | US 2011-0020808 A1 | 2011/01/27 |
|                       |     | US 2011-0059447 A1 | 2011/03/10 |
|                       |     | US 2011-0123989 A1 | 2011/05/26 |
|                       |     | US 2013-0123128 A1 | 2013/05/16 |
|                       |     | US 2013-0165336 A1 | 2013/06/27 |
|                       |     | US 2013-0190197 A1 | 2013/07/25 |
|                       |     | US 7432049 B2      | 2008/10/07 |
|                       |     | US 7473528 B2      | 2009/01/06 |
|                       |     | US 7598031 B2      | 2009/10/06 |
|                       |     | US 7662558 B2      | 2010/02/16 |
|                       |     | US 7713702 B2      | 2010/05/11 |
|                       |     | US 7906278 B2      | 2011/03/15 |

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2015년 1월)

국제조사보고서  
대응특허에 관한 정보

국제출원번호  
**PCT/KR2017/002081**

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌            | 공개일        |
|-----------------------|-----|-------------------|------------|
|                       |     | US 8067173 B2     | 2011/11/29 |
|                       |     | US 8101358 B2     | 2012/01/24 |
|                       |     | US 8110358 B2     | 2012/02/07 |
|                       |     | US 8114597 B2     | 2012/02/14 |
|                       |     | US 8133674 B2     | 2012/03/13 |
|                       |     | US 8133675 B2     | 2012/03/13 |
|                       |     | US 8148072 B2     | 2012/04/03 |
|                       |     | US 8257922 B2     | 2012/09/04 |
|                       |     | US 8258284 B2     | 2012/09/04 |
|                       |     | WO 00-40749 A2    | 2000/07/13 |
|                       |     | WO 00-40749 A3    | 2001/07/19 |
|                       |     | WO 02-070737 A2   | 2002/09/12 |
|                       |     | WO 2002-070737 A3 | 2004/01/29 |
|                       |     | WO 2004-112589 A2 | 2004/12/29 |
|                       |     | WO 2004-112589 A3 | 2008/12/11 |
|                       |     | WO 2005-020257 A2 | 2005/03/03 |
|                       |     | WO 2005-020257 A3 | 2005/04/14 |
|                       |     | WO 2006-055524 A2 | 2006/05/26 |
|                       |     | WO 2006-055524 A3 | 2008/12/24 |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.   |               | F I              |                | テーマコード (参考)   |          |
|----------------|---------------|------------------|----------------|---------------|----------|
| <b>C 1 2 Q</b> | <b>1/6851</b> | <b>(2018.01)</b> | <b>C 1 2 Q</b> | <b>1/6851</b> | <b>Z</b> |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>45/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>45/00</b>  |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>1/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>1/00</b>   |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b>  |          |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(72) 発明者 キム、スンファン

大韓民国 0 6 2 6 9 ソウル、カンナム - グ、3 6 5 - ギル ナムブスナン - 口、4 2、# 4 - 1 0 0 5 (ドゴク - ドン、ドゴク ハンシン アパート)

(72) 発明者 パク、ミン チョル

大韓民国 1 3 6 0 0 キョンギ - ド ソンナム - シ、ブンダン - グ、1 9 2 ボン - ギル スネ - 口、2 5、プルン ビョクサン アパート、# 4 0 2 - 1 5 0 5、(スネ - ドン、プルン マウル アパート)

(72) 発明者 ゴーナー、ピーター チャールス

大韓民国 1 6 7 0 9 キョンギ - ド、スウォン - シ、ヨントン - グ、チョンミョンブク - 口、8 1、# 4 0 7 - 5 0 2 (ヨントン - ドン、チョンミョン マウル チュゴン アパート)

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA19 QQ53 QR06 QR08 QR32 QR56 QR62 QS25 QS34

QX02

4C084 AA17 NA14 ZA661 ZA662 ZB261 ZB262

|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 用于诊断结肠癌的组合物和用于检测诊断标志物的方法   |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP2019507594A</a>  | 公开(公告)日 | 2019-03-22 |
| 申请号            | JP2018544557   | 申请日     | 2017-02-24 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 医药生命融合研究团  |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 医药生物融合研究中心   |         |            |
| [标]发明人         | キムスンファン<br>パクミンチョル   |         |            |
| 发明人            | キム、スンファン<br>パク、ミン チョル<br>ゴナー、ピーター チャールス  |         |            |
| IPC分类号         | C12Q1/686 G01N33/53 G01N33/573 C12Q1/6813 C12Q1/6837 C12Q1/6851 A61K45/00 A61P1/00 A61P35/00   |         |            |
| CPC分类号         | A61P1/00 C12Q1/6886 C12Q2600/158 C12Q1/68 G01N33/574 C12Q2600/106 G01N33/57419 G01N2333/9015   |         |            |
| FI分类号          | C12Q1/686.Z G01N33/53.D G01N33/573.A C12Q1/6813.ZNA.Z C12Q1/6837.Z C12Q1/6851.Z A61K45/00 A61P1/00 A61P35/00   |         |            |
| F-TERM分类号      | 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ53 4B063/QR06 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA661 4C084/ZA662 4C084/ZB261 4C084/ZB262 |         |            |
| 优先权            | 1020160022470 2016-02-25 KR  |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>  |         |            |

摘要(译)

本发明涉及一种检测大肠癌诊断组合物和诊断标志物的方法，更具体地，是从赖氨酰-tRNA合成酶 ( KRS ) 和氨酰基-tRNA合成酶相互作用多功能蛋白1 ( AIMP1 ) 检测的。用于大肠癌诊断的组合物，其包含用于测量选自受试者的一种或多种mRNA或蛋白质的表达水平的制剂，所述mRNA或蛋白质的表达水平是从受试者中获得的，以提供大肠癌诊断所需的信息 本发明涉及一种检测样品中标志物的方法。与正常受试者的对照组相比，包含KRS和AIMP1的本发明的结肠直肠癌诊断标志物在结肠直肠癌患者的血清中表达水平升高。因此，通过测量选自KRS和AIMP1的一种或多种标志物的表达水平，可以准确而迅速地确定结肠癌的存在与否。

