

(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2015-514222

(P2015-514222A)

(43) 公表日 平成27年5月18日(2015.5.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 B O 2 4
GO 1 N 33/50 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	4 B O 2 9
GO 1 N 33/15 (2006.01)	GO 1 N 33/50 Z	4 B O 6 3
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/15 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-505673 (P2015-505673)	(71) 出願人	511294062 エラスムス・ユニヴァーシティ・メディカル・センター・ロッテルダム オランダ・エンエルー3015・ヘーエー・ロッテルダム・ドクトル・モーレワータルブレイン・50
(86) (22) 出願日	平成25年3月18日 (2013. 3. 18)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成26年12月9日 (2014. 12. 9)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(86) 国際出願番号	PCT/NL2013/050197	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(87) 国際公開番号	W02013/154422	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(87) 国際公開日	平成25年10月17日 (2013.10.17)		
(31) 優先権主張番号	PCT/NL2012/050245		
(32) 優先日	平成24年4月13日 (2012. 4. 13)		
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリプルネガティブ乳癌についてのバイオマーカー

(57) 【要約】

本発明は、トリプルネガティブ乳癌患者の予後において有用なバイオマーカーに関する。バイオマーカーを用いて、処置を選択し、処置が有効であるか否かを確定してよい。バイオマーカーを用いて、新規な処置を選択し、トリプルネガティブ乳癌を処置し得る新しい効力のある化合物をスクリーニングしてもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後を確定するための方法であって、バイオマーカーAP1G1および/またはCAPZBの発現レベルを確定する工程を含む方法。

【請求項 2】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後を確定するための方法であって、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択されるバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法。

【請求項 3】

さらなるバイオマーカーが、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される、請求項1に記載の患者についての予後を確定するための方法。

10

【請求項 4】

さらなるバイオマーカーが、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の患者についての予後を確定するための方法。

20

【請求項 5】

前記バイオマーカーの発現が上方制御されているかまたは下方制御されているかを確証する工程をさらに含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記試料中の発現レベルを、前記バイオマーカーの参照レベルと比較する、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記試料中でMTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、前記患者についての悪い予後と相関する、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

30

40

【請求項 8】

前記試料中でMTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベ

50

ルが上方制御され、前記患者についての良好な予後と相関する、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCLH3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸の、トリプルネガティブ乳癌における予後を確定するためのバイオマーカーとしての使用。

10

【請求項10】

予後が、悪いかまたは良好である、請求項9に記載の使用。

【請求項11】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置の有効性を確定する方法であって、第1の時点にて、前記患者からの生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCLH3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程と、第2の時点にて、前記患者からの生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCLH3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程とを含む方法。

20

30

【請求項12】

第1の時点および第2の時点でのバイオマーカーが、同じバイオマーカーであり、第1の時点と第2の時点との間の発現レベルの差を確定する、請求項11に記載の方法。

40

【請求項13】

第2の時点が、処置を施した後である、請求項11または12に記載の方法。

【請求項14】

第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルの差がないことまたは小さいことが、施した処置の有効性が低いことを示す、請求項11から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルの差が、

50

施した処置の有効性を示し、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより高く、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が低いことを示す、請求項11から13のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項16】

第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルの差が、施した処置の有効性を示し、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1から選択されるバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより低く、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す、請求項11から13のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項17】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置を確定する方法であって、前記患者からの生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法。

30

【請求項18】

前記試料中で、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御される、請求項17に記載の方法。

40

【請求項19】

前記試料中で、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFX

50

N2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御される、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

処置が、化学療法または放射線療法からなる群から選択される、請求項17から19のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項21】

CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーを用いて、トリプルネガティブ乳癌の処置のための化合物をスクリーニングする方法。 20

【請求項22】

バイオマーカーの発現レベルを確定するアッセイが用いられる、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

CTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物、および/またはMTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される、請求項21または22に記載の方法。 30

【請求項24】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後、処置および/または処置の有効性を確定するためのキットであって、生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを検出できる化合物を含むキット。 40

【請求項25】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GA 50

NAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLMの群から選択される、請求項1から24のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項26】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、YWHAQ、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、SP100、SPATS2L、AGL、GOSR1、NDRG2、PTK2、MGP、SMC4、PPOX、HAPLN1、STX5、SKIV2L、GSTM1の群から選択される、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

10

【請求項27】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、YWHAQ、STIP1、MDH1、CAPZB、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、PSME2、MARCKSL1、FLAD1、SP100、SPATS2L、NDRG2、MGP、PPOX、STX5の群から選択される、請求項1から26

20

【請求項28】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、YWHAQ、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1の群から選択される、請求項1から27のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項29】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PPOX、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、FLAD1、TF、DPYSL2、APIP、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、STX5、AASDHPPT、SIGMAR1の群から選択される、請求項1から28のいずれか

30

【請求項30】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、ACTBL2、BLM、CPT1A、GBP1、GPRC5A、LPCAT1、AK3、APIP、BDH1、PSME1、LRP1、MARCKSL1、MGP、ACTL8、NDRG2、SPATS2L、DPYSL2、PPOX、FTH1、PSME2、FLAD1の群から選択される、請求項1から29のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項31】

バイオマーカーが、CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PPOX、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TF、ACTBL2、FLAD1の群から選択される、請求項1から30のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

40

【請求項32】

バイオマーカーが、CMPK1、AIFM1、FTH1、EML4、GANAG、AP1G1およびCAPZBである、請求項1から31のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項33】

バイオマーカーが、EML4、AP1G1、STX12およびCAPZBである、請求項1から32のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項34】

バイオマーカーが、EML4、AP1G1およびCAPZBである、請求項1から33のいずれか一項に

50

記載の方法、使用またはキット。

【請求項 35】

バイオマーカーが、CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1、AP1M1およびCAPZBである、請求項1から34のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項 36】

バイオマーカーが、CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1およびCAPZBである、請求項1から35のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項 37】

バイオマーカーが、AP1G1およびCAPZBである、請求項1から36のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

10

【請求項 38】

少なくとも2つ、好ましくは少なくとも3つ、より好ましくは少なくとも4、5、7、10、12、15、17、20のバイオマーカーが用いられる、請求項1から37のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項 39】

バイオマーカーが、タンパク質、タンパク質をコードする核酸、タンパク質のペプチド、タンパク質のフラグメント、変異体からなる群から選択される、請求項1から38のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項 40】

バイオマーカーが、タンパク質、ペプチドまたはタンパク質をコードする核酸である、請求項1から39のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

20

【請求項 41】

方法が、質量分析、DNAアレイ、免疫組織化学、抗体、プローブからなる群から選択される技術を用いる、請求項1から40のいずれか一項に記載の方法または使用。

【請求項 42】

技術が、複合的な技術である、請求項41に記載の方法または使用。

【請求項 43】

生体試料が、腫瘍細胞、組織、血液、血清、尿、血漿、乳頭吸引液、循環腫瘍細胞、唾液、エアロゾル、粘液および/または血小板から選択される、請求項1から42のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

30

【請求項 44】

予後が、転移の発生である、請求項1から43のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリプルネガティブ乳癌の予後を確定するためのバイオマーカーに関する。本発明は、さらに、トリプルネガティブ乳癌における処置を確定すること、および/または該処置の有効性を確定すること、ならびにトリプルネガティブ乳癌のための化合物についてのスクリーニング法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

乳癌は、生涯のうちで8人のうち1人の割合で女性が罹患し、世界中で年間約458,000件の死亡の原因となる。腫瘍細胞は、最も一般的に、乳管または小葉を裏打ちする上皮細胞から発生する。腫瘍グレード、ステージのような病理組織学的パラメータおよびリンパ節または遠隔転移は、これまで長い間、予後を予測するための最も信頼できる基準である。乳癌は、異なる分子サブタイプからなる非常に不均一な疾患である。遺伝子発現プロファイリングにより規定される乳癌の分子サブタイプは、10年前に、異なる臨床転帰をもたらす生物学的に別個の疾患であると最初に表現された。

【0003】

50

5つの主に観察されるサブタイプ、すなわちルミナルA、ルミナルB、HER2+、正常細胞様(normal-like)および基底細胞型は、特定の遺伝子の発現に従って命名された。乳腺腫瘍の大部分はルミナルAサブタイプのものであり、これは、中でも、エストロゲン受容体(ER)およびプロゲステロン受容体(PR)の高発現、骨への転移しやすさ、ならびに比較的良好な予後との関連を特徴とする。ルミナルB型腫瘍は、ERおよび/またはPRの発現がより低く、HER2+腫瘍は、ヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)遺伝子が増幅しており、正常細胞様型および基底細胞型の腫瘍は、ケラチン5および17のような上皮基底細胞型ケラチンの発現が高く、ほとんどの場合、ER、PRおよびHER2が存在しないことを特徴とする。このことから、後者の群は、しばしば「トリプルネガティブ」とよばれる。

【0004】

乳腺腫瘍の大部分(およそ80%)は、ER、PRまたはHER2+陽性であり、これらのタンパク質を指向する標的治療、例えばエストロゲンの生成または機能を遮断するホルモン治療およびHER2経路を遮断する抗体またはキナーゼ阻害薬治療を用いて有効に処置できる。乳腺腫瘍の少数、およそ15%は、トリプルネガティブである。トリプルネガティブサブタイプの乳癌の女性は、これらの腫瘍が高悪性度の性質であることと、治療のための適切な標的が現在存在しないことから、他のサブタイプと比較して予後および生存率が乏しい。トリプルネガティブ腫瘍は、肺および脳に優先的に転移し、他のサブタイプと比較して最も悪い予後を示す。トリプルネガティブ乳癌のための有効な処置は、直ちに利用可能でない。

【0005】

一般的なトリプルネガティブ表現型にもかかわらず、これらの腫瘍は、疾患予後に基づいて2つの別々の群として臨床的に定義できる。トリプルネガティブサブタイプのうち、25%の患者は3年以内に遠隔転移を発生するが、75%は、長期間無転移のままである。

【0006】

トリプルネガティブ乳癌のこれらの2つのクラスの間を区別できるバイオマーカーを同定することにより、迅速で信頼できる予後と、有効な処置を確定するための基礎とを提供できる。さらに、トリプルネガティブ乳癌のこれらの2つのクラスの間を区別できるバイオマーカーは、この高悪性度型の乳癌に対する新しい標的治療の開発をもたらすことができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Umar, A.ら、Identification of a putative protein profile associated with tamoxifen therapy resistance in breast cancer. *Mol Cell Proteomics* 8、1278~1294頁(2009)

【非特許文献2】Cox, J.およびMann, M. MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. *Nat Biotechnol* 26、1367~1372頁(2008)

【非特許文献3】Luber, C.A.ら、Quantitative proteomics reveals subset-specific viral recognition in dendritic cells. *Immunity* 32、279~289頁(2010)

【非特許文献4】Cox, J.ら、Andromeda - a peptide search engine integrated into the MaxQuant environment. *Journal of proteome research* 10、1794~1805頁(2011)

【非特許文献5】Polpitiya, A.D.ら、DANTE: a statistical tool for quantitative analysis of -omics data. *Bioinformatics (Oxford, England)* 24、1556~1558頁(2008)

【非特許文献6】Daly, D.S.ら、Mixed-effects statistical model for comparative LC-MS proteomics studies. *Journal of proteome research* 7、1209~1217頁(2008)。

【非特許文献7】Karpievitch, Y.V.ら、Normalization of peak intensities in bottom-up MS-based proteomics using singular value decomposition. *Bioinformatics (Oxford, England)* 25、2573~2580頁(2009)。

【非特許文献8】Oberge, A.L.およびVitek, O. Statistical design of quantitative mass spectrometry-based proteomic experiments. *Journal of proteome research* 8、214

10

20

30

40

50

4～2156頁(2009)。

【非特許文献9】Bukhman, Y.V.ら、Design and analysis of quantitative differential proteomics investigations using LC-MS technology. Journal of bioinformatics and computational biology 6、107～123頁(2008)。

【非特許文献10】Clough, T.ら、Protein quantification in label-free LC-MS experiments. Journal of proteome research 8、5275～5284頁(2009)。

【非特許文献11】Oberge, A.L.ら、Statistical analysis of relative labeled mass spectrometry data from complex samples using ANOVA. Journal of proteome research 7、225～233頁(2008)。

【非特許文献12】Benjamini, Y.およびHochberg, Y. CONTROLLING THE FALSE DISCOVERY RATE - A PRACTICAL AND POWERFUL APPROACH TO MULTIPLE TESTING. J. R. Stat. Soc. Ser. B-Methodol. 57、289～300頁(1995)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

よって、本発明の目的は、トリプルネガティブ乳癌と関連し、好ましくは、トリプルネガティブ乳癌の予後を確定できるバイオマーカーを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

第1の態様では、本発明は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後を確定するための方法であって、前記患者からの生体試料中のバイオマーカーAP1G1および/またはCAPZBの発現レベルを確定する工程を含む方法に関する。

【0010】

本発明の別の態様および/または好ましい実施形態では、方法は、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程をさらに含む。

【0011】

本発明の別の態様および/または好ましい実施形態では、方法は、MTHFD1、CTNNA1、STX12、AP1M1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程をさらに含む。

【0012】

前記バイオマーカーの発現は、上方制御または下方制御されることがある。

【0013】

AP1G1および/またはCAPZBの発現は前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0014】

CTNNA1、STX12および/またはAP1M1の発現は前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0015】

MTHFD1の発現は前記試料中で上方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0016】

前記試料中でPPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3

10

20

30

40

50

、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは上方制御され、ならびに/またはCMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【 0 0 1 7 】

AP1G1および/またはCAPZBの発現は前記試料中で上方制御され、前記患者の生存率の増加と関連する。

10

【 0 0 1 8 】

CTNNA1、STX12および/またはAP1M1の発現は前記試料中で上方制御され、前記患者の生存率の増加と関連する。

【 0 0 1 9 】

MTHFD1の発現は前記試料中で下方制御され、前記患者の生存率の増加と関連する。

【 0 0 2 0 】

前記試料中でPPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは下方制御され、ならびに/またはCMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは上方制御され、前記患者の生存率の増加と関連する。

20

【 0 0 2 1 】

本発明の別の態様は、AP1G1および/またはCAPZBからなる群から選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸の、トリプルネガティブ乳癌における予後を確定するためのバイオマーカーとしての使用に関する。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の好ましい実施形態は、CTNNA1、STX12、MTHFD1および/またはAP1M1からなる群から選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸の、トリプルネガティブ乳癌における予後を確定するためのバイオマーカーとしての使用に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明の別の態様および/または実施形態は、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸の、トリプルネガティブ乳癌における予後を確定するためのバイオマーカーとしての使用に関する。予後は、悪いかまたは生存率の増加であり得る。

40

【 0 0 2 4 】

本発明のなお別の態様は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置の有効性を確定する方法であって、第1の時点にて、前記患者からの生体試料中のAP1G1および/またはC

50

APZBを含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程と、第2の時点にて、前記患者からの生体試料中のAP1G1および/またはCAPZBを含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程とを含む方法に関する。

【0025】

本発明のなお別の態様および/または実施形態は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置の有効性を確定する方法であって、第1の時点にて、前記患者からの生体試料中のCTNNA1、STX12、MTHFD1および/またはAP1M1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程と、第2の時点にて、前記患者からの生体試料中のCTNNA1、STX12、MTHFD1および/またはAP1M1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程とを含む方法に関する。

10

【0026】

本発明のなお別の態様および/または実施形態は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置の有効性を確定する方法であって、第1の時点にて、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程と、第2の時点にて、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NM

20

E3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程とを含む方法に関する。

30

【0027】

さらに、本発明は、本発明の別の態様にて、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置を確定する方法であって、前記患者からの生体試料中のAP1G1および/またはCAPZBを含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法に関する。

【0028】

さらに、本発明は、本発明の別の態様および/または実施形態にて、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置を確定する方法であって、前記患者からの生体試料中のMTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法に関する。

40

【0029】

さらに、本発明は、本発明の別の態様および/または実施形態にて、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置を確定する方法であって、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4

50

、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法に関する。

【0030】

本発明のさらなる態様は、AP1G1および/またはCAPZBからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーを用いて、トリプルネガティブ乳癌の処置のための化合物をスクリーニングする方法に関する。

10

【0031】

本発明のさらなる態様および/または実施形態は、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーを用いて、トリプルネガティブ乳癌の処置のための化合物をスクリーニングする方法に関する。

【0032】

本発明のさらなる態様および/または実施形態は、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーを用いて、トリプルネガティブ乳癌の処置のための化合物をスクリーニングする方法に関する。

20

【0033】

さらに、本発明の別の態様は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後、処置および/または処置の有効性を確定するためのキットであって、生体試料中のAP1G1および/またはCAPZBの群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを検出できる化合物を含むキットに関する。

30

【0034】

さらに、本発明の別の態様および/または実施形態は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後、処置および/または処置の有効性を確定するためのキットであって、生体試料中のMTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを検出できる化合物を含むキットに関する。

【0035】

さらに、本発明の別の態様および/または実施形態は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後、処置および/または処置の有効性を確定するためのキットであって、生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを検出できる化合物を含むキットに関する。

40

50

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】バイオマーカーセットCMPK1、AIFM1、FTH1、EML4、GANAG、AP1G1およびCAPZBについてのカプランマイヤー曲線。

【図2】バイオマーカーセットEML4、AP1G1、STX12およびCAPZBについてのカプランマイヤー曲線。

【図3】EML4、AP1G1およびCAPZBを含むバイオマーカーセットについてのカプランマイヤー曲線。

【図4】CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1、AP1M1、CAPZBを含むバイオマーカーセットについてのカプランマイヤー曲線。

【図5】CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1、CAPZBを含むバイオマーカーセットについてのカプランマイヤー曲線。

【図6】マーカーAP1G1およびCAPZBを含むバイオマーカーセットについてのカプランマイヤー曲線。

【図7】バイオマーカーセットCMPK1、AIFM1、FTH1、EML4およびGANAGについてのカプランマイヤー曲線。

【図8】バイオマーカーセットEML4およびSTX12についてのカプランマイヤー曲線。

【発明を実施するための形態】

【0037】

定義

本発明の目的のために、バイオマーカーは、タンパク質、またはタンパク質をコードする核酸、ペプチドまたは代謝物であり得る。本発明および/またはその実施形態による好ましいバイオマーカーは、タンパク質、ペプチドまたはタンパク質をコードする核酸である。本発明および/またはその実施形態による最も好ましいバイオマーカーは、タンパク質もしくはペプチド、ならびに/またはタンパク質および/もしくはペプチドのフラグメントである。

【0038】

本発明およびその実施形態は、生体試料中で検出できるバイオマーカーに関する。生体試料は、乳房組織、血液、リンパ液、血清、尿、循環癌細胞および/または乳頭吸引液からなる群から選択できる。

【0039】

本発明について、悪い予後は、診断後5年以内に遠隔転移を発生することと定義される。

【0040】

良好な予後は、診断の5年後に無転移であることと定義される。

【0041】

生存率の増加は、進行および/または無転移生存についてのカプランマイヤー生存曲線に基づく。積極限推定量としても知られるカプラン-マイヤー推定量は、寿命データから生存時間関数を推定するための推定量である。医療研究では、これは、処置後のある期間生存する患者の画分を測定するためにしばしば用いられる。生存時間関数のカプラン-マイヤー推定法のプロットは、大きさが下落する一連の水平ステップであり、これは、十分に大きい標本をとった場合に、その集団についての真の生存時間関数に近づく。連続的で別個の標本観測値(「クリック」)間の生存時間関数の値は、一定であると仮定する。「良好な」プロファイルの患者の95%は、10年を超えて無転移であるが、「悪い」プロファイルの患者の約70%は、2年以内に転移する。

【0042】

本発明における患者は、トリプルネガティブ乳癌と診断された患者である。トリプルネガティブ乳癌は、エストロゲン、プロゲステロンまたはヒト上皮増殖因子(Her2)についての受容体を有さない癌である。トリプルネガティブ乳癌は、(ER-)、(PR-)、(HER2-)と表される。これらの受容体について試験するために、しばしば生検が採取される。例えば蛍

10

20

30

40

50

光アッセイおよび/または免疫組織化学アッセイのような、ER、PRおよびHER2の存在または非存在を確定できるいくつかのアッセイが知られている。好ましくは、本発明および/またはその実施形態の方法およびマーカーは、トリプルネガティブ乳癌の診断が行われた後に用いられる。

【0043】

トリプルネガティブ乳癌は、手術、放射線療法および化学療法のような併用療法を用いて典型的に処置される。ホルモン受容体ネガティブ乳癌(トリプルネガティブ乳癌がそうである)は、ホルモン受容体陽性である乳癌よりも多剤併用化学療法に対して実際によりよく応答することを示す研究がいくつかある。現時点では、しかし、トリプルネガティブ乳癌の人についての標準的な推奨はない。研究者は、現在、PARP-1阻害薬であるオラパリブを含む様々なタイプの生物療法について研究している。

10

【0044】

トリプルネガティブ乳癌処置のための手術。乳房のどの位置に癌が存在し、癌のサイズがどれほど大きいかに依存して、医師は、2種類の手術のうち一方を行うことを確定することがある。第1のものは、乳房温存手術(または乳腺腫瘍摘出術または部分乳房切除術)とよばれ、癌の影響を受けた乳房の領域だけを外科医が取り除く場合に行われる。乳房切除術として知られる第2のものは、乳房全体を外科医が取り除く場合に行われる。これらの2種類のそれぞれの手術中に、外科医は、癌が乳房から伝播したかを確認するために、腕の下のいくつかのリンパ節も取り除く可能性がある。

【0045】

放射線療法トリプルネガティブ乳癌処置。手術の後に通常施される放射線療法は、乳癌細胞を殺すための高エネルギーX線の使用である。これは外的(放射線照射が大きい装置に由来することを意味する)または内的(放射線を小さい管に入れ、小さい切りこみを通して乳房に挿入する)に施すことができる。

20

【0046】

化学療法トリプルネガティブ乳癌処置。化学療法は、迅速に分裂する癌細胞を殺すその様式のために、最も有効なトリプルネガティブ乳癌処置の選択肢であることが示されている。用いられる最も一般的な化学療法計画は、ドキシソルビシンおよびシクロホスファミドのような一般的に「AC」とよばれるアントラサイクリンの組み合わせを含む。第3の薬物、すなわちAC化学療法剤とともにフルオロウラシル(5-FU)、タキソール(パクリタキセル)またはタキソテル(ドセタキセル)のいずれかで処置される患者もいる。その他の患者は、ドキシソルビシンの代わりに別のアントラサイクリンであるエピルビシンで処置してもよく、これは「EC」計画とよばれる。VEGF-Aに対するモノクローナル抗体(ペバシズマブ(アバスタチン))および化学療法薬物パクリタキセル(タキソール)での処置を用いて見込みのある結果も得られている。シスプラチン化合物も、通常、アントラサイクリンのようないくつかの化学療法剤との併用で試験されている。

30

【0047】

本明細書で用いる場合、「処置」、「処置する(treat)」または「処置する(treating)」などの用語は、疾患もしくは状態の影響または疾患もしくは状態の症状を低減する方法のことをいう。よって、ここで開示する方法では、処置は、確認された疾患もしくは状態または疾患もしくは状態の症状の重症度の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%の低減のことをいうことができる。例えば、対照と比較して、対象における疾患の1または複数の症状の10%の低減があれば、疾患を処置する方法は処置とみなされる。よって、低減は、自然のまたは対照のレベルと比較して10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%または10と100%の間の任意のパーセントの低減であることができる。処置は、疾患、状態または疾患もしくは状態の症状の治癒または完全消失のことを必ずしもいうのでないことが理解される。

40

【0048】

本発明の目的のために、バイオマーカーの発現の参照レベルは、トリプルネガティブ乳癌細胞の群からのバイオマーカーの発現の中央値である。好ましくは、少なくとも20の異

50

なるトリプルネガティブ乳癌組織を用いて発現の参照レベルを得る。より好ましくは、少なくとも30の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用い、より好ましくは、少なくとも40の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用い、さらにより好ましくは、少なくとも50の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用い、より好ましくは、少なくとも60の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用いる。より多くの異なる乳癌組織を用いるほど、より信頼性のある参照発現を確定できると理解される。バイオマーカーの発現レベル中央値を確定するための統計解析がいくつか存在し得る。適切には、Z-スコアを用いて乳癌組織の群からのバイオマーカーの発現中央値を確定する。

【0049】

上方制御された発現とは、中央値よりも有意に大きいと定義する。発現が中央値よりも有意に大きいかを確定するための統計解析がいくつか存在する。有意性のレベルは、10%(0.1)、より好ましくは5%(0.05)、さらにより好ましくは1%(0.01)、さらにより好ましくは0.5%(0.005)、最も好ましくは0.1%(0.001)であり得る。

10

【0050】

下方制御された発現とは、中央値よりも有意に小さいと定義する。発現が中央値よりも有意に小さいかを確定するための統計解析がいくつか存在する。有意性のレベルは、10%(0.1)、より好ましくは5%(0.05)、さらにより好ましくは1%(0.01)、さらにより好ましくは0.5%(0.005)、最も好ましくは0.1%(0.001)であり得る。

【0051】

発現レベルは、当業者に知られる任意のアッセイにより確定してよい。例えば、マイクロアレイ、DNA、RNAおよびタンパク質、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、質量分析、親和性クロマトグラフィー、プロッティング、電気泳動、組織学、リンカー、タンパク質発現チップ、プローブが挙げられる。好ましくは、1つより多いタンパク質、ペプチドまたは遺伝子を1度に測定できる複合的なシステムである。適切な複合的なシステムは、多重反応モニタリング(MRM)であり、これは、定量的MSに基づく手法である。質量分析は、ペプチドおよびタンパク質の発現レベルを確定する適切な手段である。

20

【0052】

DNAマイクロアレイにより、mRNAのレベルについて数千の遺伝子の並行測定が可能になる。タンパク質マイクロアレイにより、プロテオミクス研究のスループットが増加し、タンパク質レベルでの少量の生体試料におけるデータ点の量が増加する。抗体のマイクロアレイは、非常に短期間で多数の標的タンパク質の濃度を同時に測定できる。タンパク質発現は、タンパク質タグまたは蛍光もしくは化学発光標識された抗体のいずれかを用いて定量できる。質量分析は、定量的および定性的の両方で用いることができる。

30

【0053】

詳細な説明:

本発明は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後を確定するための方法に関する。方法のために、前記患者からの生体試料中のAP1G1および/もしくはCAPZBを含む群ならびに/またはMTHFD1、CTNNA1、STX12および/もしくはAP1M1を含む群ならびに/またはCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する。トリプルネガティブ乳癌(TNBC)細胞は、エストロゲン受容体(ER-)、プロゲステロン受容体(PR-)およびHER2(HER2-)について試験して陰性である。3つ全てについて試験が陰性であることは、癌がトリプルネガティブであることを意味する。これらの結果が陰性であることは、癌の

40

50

成長がエストロゲンおよびプロゲステロンのホルモンにより支持されず、過剰のHER2受容体の存在によっても支持されないことを意味する。よって、トリプルネガティブ乳癌は、ホルモン治療(例えばタモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬)またはハーセプチン(化学名:トラスツズマブ)のようなHER2受容体を標的にする治療に応答しない。しかし、その他の非標的(化学療法)医薬品を用いてトリプルネガティブ乳癌を処置できる。トリプルネガティブ乳癌のための主要な化学療法処置は、通常、多剤併用化学療法である。併用は、しばしば、ダウノルビシン、ドキシソルビシンまたはエビルピシンのようなアントラサイクリンを含む。無作為化フェーズ3試験では、VEGF-Aに対するモノクローナル抗体(ベバシズマブ(アバスタチン))および化学療法薬物パクリタキセル(タキソール)が、トリプルネガティブ乳癌のいくらかの女性の進行乳癌を一時的に制御すると見られた。研究者は、現在、PARP-1阻害薬であるオラパリブを含む様々なタイプの生物療法について研究している。

10

【0054】

乳癌の約10~20%は、トリプルネガティブである。トリプルネガティブ乳癌は、他のタイプの乳癌よりも悪性度が高い傾向がある。トリプルネガティブ乳癌が乳房を越えて伝播する見込みがより高く、処置の後に再発(戻る)見込みがより高いことが研究により示されている。これらのリスクは、処置後の最初の数年で最大であると見られる。例えば、2007年に発表されたカナダでの1,600名を超える女性についての研究から、トリプルネガティブ乳癌の女性では、乳房以外の癌の再発のリスクがより高かったが、それは最初の3年だけであったことがわかった。他の研究は、同様の結論に達している。時が経つにつれ、トリプルネガティブ乳癌再発のリスクは、他のタイプの乳癌のリスクレベルと同様になる。5年生存率も、トリプルネガティブ乳癌についてより低い傾向にある。全てのステージの乳癌の50,000名を超える女性についての2007年の研究から、トリプルネガティブ乳癌の女性の77%が少なくとも5年生存したのに対し、他のタイプの乳癌の女性は93%が生存したことがわかった。2007年に発表された1,600名を超える女性についての別の研究から、トリプルネガティブ乳癌の女性は、診断から5年以内での死亡のリスクがより高かったが、その時期以降はそうでなかったことがわかった。

20

【0055】

トリプルネガティブ乳癌は、また、他のタイプの乳癌よりもグレードが高い傾向にある。グレードが高いほど、癌細胞の外観および成長パターンは、正常で健全な乳房細胞のものからかけ離れる。1から3の尺度では、トリプルネガティブ乳癌は、しばしば、グレード3である。

30

【0056】

通常、トリプルネガティブ乳癌は、「基底細胞様(basal-like)」とよばれる細胞型である。「基底細胞様」は、乳癌細胞が、乳管を裏打ちする基底細胞中の健全乳房組織でも発現されるCK5およびCK17のようなサイトケラチンを発現することを意味する。これは、研究者が遺伝子分析技術を用いて同定した乳癌の新しいサブタイプである。他のタイプの乳癌と同様に、基底細胞様の癌は、家族歴とつながることがあるか、または明らかな家族のつながりなしで生じることがある。基底細胞様の癌は、より悪性度が高く、よりグレードが高い癌である傾向があり、すなわちちょうどトリプルネガティブ乳癌がそうである。ほとんどのトリプルネガティブ乳癌は、基底細胞様の固有サブタイプのものである。いくらかのTNBCは上皮増殖因子受容体(EGFR)を過剰発現する。いくらかのTNBCは、膜貫通型糖タンパク質NMB(GPNMB)を過剰発現する。

40

【0057】

組織学的検査では、ほとんどのトリプルネガティブ乳癌腫瘍は、分泌癌または腺様嚢胞型(ともに悪性度がより低いと考えられる)、髄様癌および特定のサブタイプを有さないグレード3の浸潤性腺管癌、および高悪性度の転移性癌の範疇に入る。より若い女性での髄様TNBCは、頻繁に、BRCA1関連である。

【0058】

バイオマーカーは、タンパク質、タンパク質をコードする核酸、タンパク質のペプチド、タンパク質のフラグメント、またはそれらの変異体、および/または代謝物または脂質

50

であり得る。フラグメントまたは変異体は、好ましくは、本明細書で開示するバイオマーカーと少なくとも70%の配列同一性を有する。より好ましくは、少なくとも75%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも80%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも85%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも90%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも92%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも94%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも95%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも97%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも99%の配列同一性。好ましいバイオマーカーは、タンパク質、ペプチド、またはペプチドもしくはタンパク質をコードする核酸、あるいはそれらのフラグメントおよび/または変異体である。最も好ましいバイオマーカーは、ペプチドおよび/もしくはタンパク質ならびに/またはこれらのペプチドおよび/もしくはタンパク質の変異体および/もしくはフラグメントである。

10

【0059】

本発明およびその実施形態の好ましい方法では、生体試料は、腫瘍細胞、組織、血液、血清、血漿、尿、循環腫瘍細胞、乳頭吸引液、脳脊髄液、痰、エアロゾル、乳房組織および/または血小板からなる群から選択される。

【0060】

バイオマーカーの発現レベルは、当業者に知られる任意の方法により確定してよく、バイオマーカーの性質に依存する。好ましくは、バイオマーカーの発現は、質量分析、DNAアレイ、免疫組織化学、抗体に基づくアッセイ、プローブに基づくアッセイからなる群から選択される技術により確定する。好ましくは、発現は、質量分析により確定する。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、技術は、同時に1つより多いバイオマーカーの分析を可能にする複合的な技術である。

20

【0061】

患者は、トリプルネガティブ乳癌と既に診断されていることが理解される。任意の既知の技術を用いて、トリプルネガティブ乳癌を診断してよい。乳癌組織がER、PRおよびHER2を発現しない場合に、トリプルネガティブ乳癌と診断する。

【0062】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、前記バイオマーカーの発現が上方制御されているかまたは下方制御されているかをさらに確認する。上方または下方制御は、前記バイオマーカーの参照レベルと比較してよい。好ましい参照レベルは、トリプルネガティブ乳癌組織の群におけるバイオマーカーの発現中央値である。好ましくは、少なくとも20の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用いて参照レベルを得る。より好ましくは、少なくとも30の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用い、より好ましくは、少なくとも40の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用い、さらにより好ましくは、少なくとも50の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用い、より好ましくは、少なくとも60の異なるトリプルネガティブ乳癌組織を用いる。より多くの異なる乳癌組織を用いるほど、より信頼性のある参照レベルを確定できると理解される。バイオマーカーの発現レベル中央値を確定するための統計解析がいくつか存在し得る。適切には、Z-スコアを用いて乳癌組織の群からのバイオマーカーの発現中央値を確定する。

30

【0063】

上方制御された発現とは、中央値よりも有意に大きいと定義する。発現が中央値よりも有意に大きいかを確定するための統計解析がいくつか存在する。有意性のレベルは、10%(0.1)、より好ましくは5%(0.05)、さらにより好ましくは1%(0.01)、さらにより好ましくは0.5%(0.005)、最も好ましくは0.1%(0.001)であり得る。

40

【0064】

下方制御された発現とは、中央値よりも有意に小さいと定義する。発現が中央値よりも有意に小さいかを確定するための統計解析がいくつか存在する。有意性のレベルは、10%(0.1)、より好ましくは5%(0.05)、さらにより好ましくは1%(0.01)、さらにより好ましくは0.5%(0.005)、最も好ましくは0.1%(0.001)であり得る。

【0065】

50

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、MTHFD1の発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、S TOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TN PO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

【0066】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、AP1G1、CAPZB、CTNNA 1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

10

【0067】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL 2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWH AQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。悪い予後とは、診断後5年以内の遠隔転移の発生である。この悪い予後は、処置を施した後でさえある。

20

【0068】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GT PBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

【0069】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

【0070】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

30

【0071】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

【0072】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

40

【0073】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYS L2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と相関する。

【0074】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、

50

AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0075】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

10

【0076】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0077】

20

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0078】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

30

【0079】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

40

【0080】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PS ME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0081】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4

50

、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0082】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0083】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

10

【0084】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0085】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

20

【0086】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、前記患者の悪い予後と関連する。

【0087】

悪い予後とは、診断後5年以内の遠隔転移の発生である。この悪い予後は、処置を施した後でさえある。

30

【0088】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記患者において下方制御され、良好な予後と関連する。本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、良好な予後と関連する。

40

【0089】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0090】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオ

50

オマーカーの発現レベルが下方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0091】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0092】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0093】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法では、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0094】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0095】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0096】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0097】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0098】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0099】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、

10

20

30

40

50

AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0100】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

10

【0101】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

20

【0102】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0103】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

30

【0104】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0105】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

40

【0106】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0107】

本発明および/またはその実施形態による別の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、前記患者の良好な予後と関連する。

【0108】

50

良好な予後とは、少なくとも5年間無転移であることである。良好な予後は、処置を施すときに期待される。本発明の利点は、良好な予後を有する患者を選択して、処置を受けさせることができることである。トリプルネガティブ乳癌の処置は、しばしば、重度の副作用を伴い得る化学療法の使用を含む。悪い予後の患者は、X線照射および/または化学療法のような処置を受けないことを選択して、これらの処置による副作用を回避できる。さらに、トリプルネガティブ乳癌の処置プロトコールは、本発明で開示するマーカーおよび方法に基づくことができる。

【0109】

本発明および/またはその実施形態は、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸の、トリプルネガティブ乳癌における予後を確認するためのバイオマーカーとしての使用にも関する。

10

【0110】

本発明および/またはその実施形態の好ましい使用では、予後は、悪いかまたは良好であり、増加または減少した生存の機会を示すことができる。

20

【0111】

本発明は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置の有効性を確認する方法であって、第1の時点にて、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確認する工程と、第2の時点にて、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確認する工程とを含む方法にも関する。

30

40

【0112】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、第1の時点および第2の時点でのバイオマーカーは、同じバイオマーカーである。好ましくは、第1の時点と第2の時点との間の発現レベルの差が確定される。好ましくは、第2の時点は、処置を施した後である。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、有意な差を示さないか、または差が

50

小さい。小さい差は、第1の時点と第2の時点の発現レベルの間で0.3 log2倍未満である。有意な差がないことまたは差が小さいことは、施した処置の有効性が低いことを示す。有意性のレベルは、好ましくは10%、より好ましくは5%、より好ましくは1%、より好ましくは0.5%、最も好ましくは0.1%である。

【0113】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、ならびに/またはCMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

10

【0114】

有効性が低い処置は、トリプルネガティブ乳癌の予後を著しく変化させず、および/または患者の生存率を変化させない。

【0115】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、処置の有効性が低いことを示す。

20

【0116】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、処置の有効性が低いことを示す。

【0117】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、処置の有効性が低いことを示す。

30

【0118】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、処置の有効性が低いことを示す。

【0119】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、処置の有効性が低いことを示す。

40

【0120】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0121】

50

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0122】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

10

【0123】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

20

【0124】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0125】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

30

【0126】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

40

【0127】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりもであり、処置の有効性が低いことを示す。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0128】

50

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0129】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0130】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0131】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0132】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0133】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、処置の有効性が低いことを示す。

【0134】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、ならびに/またはCMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。有効な処置は、患者の予後を悪い予後から良好な予後に著しく変化させ、および/または生存率を著しく増加させる。

【0135】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0136】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が

10

20

30

40

50

高いことを示す。

【0137】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0138】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が高いことを示す。

10

【0139】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0140】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

20

【0141】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0142】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

30

【0143】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

40

【0144】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0145】

50

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0146】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、C 10
YB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0147】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つ 20
のバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0148】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0149】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1 30
つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0150】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した 40
処置の有効性が高いことを示す。

【0151】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つの 40
バイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

【0152】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した 40
処置の有効性が高いことを示す。

【0153】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルは、第 40
1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 4 】

本発明は、トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置を確定する方法であって、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPAT S2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法にも関する。

10

【 0 1 5 5 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、第1の時点および第2の時点にてバイオマーカーの発現レベルを確定する。好ましくは、第1の時点および第2の時点でのバイオマーカーは同じである。好ましくは、第2の時点は、処置を施した後である。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、ならびに/またはCMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

20

【 0 1 5 6 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、処置が有効であることを示す。

30

【 0 1 5 7 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、処置が有効であることを示す。

【 0 1 5 8 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、処置が有効であることを示す。

40

【 0 1 5 9 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、処置が有効であることを示す。

【 0 1 6 0 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、処置が有効であることを示す。

【 0 1 6 1 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRK

50

AR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

【0162】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効である

10

【0163】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

【0164】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

20

【0165】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

30

【0166】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

【0167】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

40

【0168】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つ

50

のバイオマーカーの発現レベルである。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0169】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

【0170】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

10

【0171】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

【0172】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

20

【0173】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

【0174】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で上方制御され、処置が有効であることを示す。

30

【0175】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、ならびに/またはCMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

40

【0176】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0177】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマ

50

ーカーの発現レベルが上方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0178】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0179】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0180】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0181】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0182】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0183】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0184】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0185】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0186】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT

10

20

30

40

50

、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0187】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

10

【0188】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルがである。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0189】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

20

【0190】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0191】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

30

【0192】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0193】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

40

【0194】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが前記試料中で下方制御され、処置が有効でないことを示す。

【0195】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、処置は、化学療法、生物療法

50

および/もしくは放射線療法ならびに/またはそれらの併用からなる群から選択される。例えば、新規な化学療法は、試験もしくは抗体、またはそれらの併用である。既知の化学療法剤の併用、またはX線照射療法および/もしくは標的抗体との併用のような既知の療法の併用も構想される。

【 0 1 9 6 】

本発明は、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーを用いて、トリプルネガティブ乳癌の処置のための化合物をスクリーニングする方法にも関する。

10

【 0 1 9 7 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、バイオマーカーの発現レベルを確定するアッセイを用いる。

【 0 1 9 8 】

好ましくは、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物、および/またはPPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される。

20

【 0 1 9 9 】

好ましくは、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される。

30

【 0 2 0 0 】

好ましくは、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される。

【 0 2 0 1 】

好ましくは、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される。

40

【 0 2 0 2 】

好ましくは、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される。

【 0 2 0 3 】

好ましくは、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される。

【 0 2 0 4 】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、

50

TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0205】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0206】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0207】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0208】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0209】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0210】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【0211】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0212】

好ましくは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

好ましくは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【 0 2 1 4 】

好ましくは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【 0 2 1 5 】

好ましくは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

10

【 0 2 1 6 】

好ましくは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【 0 2 1 7 】

好ましくは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物が選択される。

【 0 2 1 8 】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法では、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択されるバイオマーカーの少なくとも1つと結合する化合物がスクリーニングされる。

20

30

【 0 2 1 9 】

本発明は、さらに、トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後、処置および/または処置の有効性を確定するためのキットにも関し、前記キットは、生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを検出できる化合物を含む。

40

【 0 2 2 0 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、

50

BLMの群から選択される。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLMの群から選択される。

【 0 2 2 1 】

好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLMからなる群から選択されるバイオマーカーの群から選択される。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLMの群から選択されるバイオマーカーからなる群から選択される。

【 0 2 2 2 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、FTH1ではなく、および/またはYWHAQでない。

【 0 2 2 3 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、YWHAQ、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、SP100、SPATS2L、AGL、GOSR1、NDRG2、PTK2、MGP、SMC4、PPOX、HAPLN1、STX5、SKIV2L、GSTM1の群から選択されるバイオマーカーである。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、YWHAQ、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、SP100、SPATS2L、AGL、GOSR1、NDRG2、PTK2、MGP、SMC4、PPOX、HAPLN1、STX5、SKIV2L、GSTM1からなる群から選択される。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、SP100、SPATS2L、AGL、GOSR1、NDRG2、PTK2、MGP、SMC4、PPOX、HAPLN1、STX5、SKIV2L、GSTM1からなる群から選択される。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、SP100、SPATS2L、AGL、GOSR1、NDRG2、PTK2、MGP、SMC4、PPOX、HAPLN1、STX5、SKIV2L、GSTM1からなる群から選択される。

【 0 2 2 4 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、YWHAQ、STIP1、MDH1、CAPZB、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、PSME2、MARCKSL1、FLAD1、SP100、SPATS2L、NDRG2、MGP、PPOX、STX5の群から選択される。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、TF、MIF、PRKCSH、FDPS、YWHAQ、STIP1、MDH1、CAPZB、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、PSME2、MARCKSL1、FLAD1、SP100、SPATS2L、NDRG2、MGP、PPOX、STX5からなる群から選択される。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、STIP1、MDH1、CAPZB、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、PSME2、MARCKSL1、FLAD1、SP100、SPATS2L、NDRG2、MGP、PPOX、STX5からなる群から選択される。

【 0 2 2 5 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、YWHAQ、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1の群から選択される。本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、YWHAQ、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1の群から選択される。本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、FTH1、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1の群から選択される。本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKAR1A、CYB5B、AP1G1、AIFM1、TF、MIF、PRKCSH、FDPS、CFL1、PSMA1、STIP1、PSMC2、MDH1、CAPZB、RAB1A、GANAB、DPYSL2、ACTBL2、KTN1、C8orf55、OTUB1、TUBA1C、HNRNPUL1、GTPBP4、TNKS1BP1、EML4、ATP5D、RBBP7、GLG1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、PSME2、MARCKSL1、KIAA0174、FLAD1の群から選択される。

【 0 2 2 6 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PPOX、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、FLAD1、TF、DPYSL2、APIP、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、STX5、AASDHPPT、SIGMAR1の群から選択される。本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PPOX、PSME2、PRKAR1A、MDH1、OTUB1、FLAD1、TF、DPYSL2、APIP、GPRC5A、LPCAT1、ACTBL2、STX5、AASDHPPT、SIGMAR1の群から選択される。

【 0 2 2 7 】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、ACTBL2、BLM、CPT1A、GBP1、GPRC5A、LPCAT1、AK3、APIP、BDH1、PSME1、LRP1、MARCKSL1、MGP、ACTL8、NDRG2、SPATS2L、DPYSL2、PPOX、FTH1、PSME2、FLAD1の群

から選択される。

【0228】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PPOX、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TF、ACTBL2、FLAD1の群から選択される。(上位15のタンパク質)。

【0229】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PPOX、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TF、ACTBL2、FLAD1の群から選択される。

【0230】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、GPCR5 A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、SFXN2、RBBP7、BAZ1B、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0231】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、MIF、FDPS、ACTBL2、KTN1、C8orf55、GTPBP4、RBBP7、FLAD1、PPOXからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0232】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、GPCR5 A、LPCAT1、ACTBL2、SIGMAR1、CPT1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPSからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0233】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、GPCR5 A、LPCAT1、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0234】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、ACTBL2、PPOX、FLAD1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0235】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0236】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0237】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0238】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1

10

20

30

40

50

、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0239】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、YWHAQ、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

10

【0240】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、TF、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0241】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、FTH1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

20

【0242】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、BLM、LRP1、GYG1、GBP1、NUDC、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、AIFM1、MDH1、OTUB1、AP1G1、TUBA1C、HNRNPUL1、PSMC2、DPYSL2、CAPZB、CYB5B、CFL1、STIP1、TNKS1BP1、PSMA1、PRKCSH、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルがである。好ましくは、バイオマーカーは、FTH1および/またはTFおよび/またはYWHAQでない。

【0243】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

30

【0244】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGP、TFからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0245】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、FTH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

40

【0246】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1A、PSME2、STX5、MDH1、OTUB1、MGPからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0247】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、APIP、STX5、AASDHPPT、MARCKSL1、PRKACA、PRKACB、EML4、GANAB、RAB1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0248】

50

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PRKAR1Aからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベル。

【0249】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、FTH1、CMPK1、AIFM1、MTHFD1、EML4、GANAB、AP1G1、CTNNA1、STX12、CAPZBおよび/またはAP1M1からなる群から選択される。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、MTHFD1、AP1G1、CTNNA1、STX12、CAPZBおよび/またはAP1M1からなる群から選択される。

【0250】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される。

【0251】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1および/またはCAPZBからなる群から選択される。

【0252】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、FTH1、CMPK1、AIFM1、MTHFD1、EML4、GANAB、CTNNA1、STX12、CAPZBおよび/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、MTHFD1、CTNNA1、STX12、CAPZBおよび/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

【0253】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

【0254】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1およびCAPZBである。

【0255】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

【0256】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CAPZBと、FTH1、CMPK1、AIFM1、MTHFD1、EML4、GANAB、AP1G1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CAPZBと、MTHFD1、AP1G1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

【0257】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CAPZBと、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択され

10

20

30

40

50

る少なくとも1つのバイオマーカーである。

【0258】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CAPZBと、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYP、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

10

【0259】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、CAPZBと、FTH1、CMPK1、AIFM1、MTHFD1、EML4、GANAB、CTNNA1、STX12、CAPZBおよび/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、CAPZBと、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

【0260】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、CAPZBと、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

20

【0261】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1と、CAPZBと、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYP、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーである。

30

【0262】

本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、AIFM1、FTH1、EML4、GANAG、AP1G1およびCAPZBである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、EML4、AP1G1、STX12およびCAPZBである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、EML4、AP1G1およびCAPZBである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1およびCAPZBである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1およびCAPZBである。本発明および/またはその実施形態の好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、AP1G1およびCAPZBである。

40

【0263】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、CMPK1、FTH1および/またはYWHAQである。好ましくは、バイオマーカーは、CMPK1である。

50

【0264】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、CMPK1は、上方制御される。

【0265】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、少なくとも2つ、好ましくは少なくとも3つ、より好ましくは少なくとも4、5、7、10、12、15、17または20のバイオマーカーが用いられる。

【0266】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、バイオマーカーは、タンパク質、タンパク質をコードする核酸、タンパク質のペプチド、タンパク質のフラグメント、またはそれらの変異体および/または代謝物であってよい。フラグメントまたは変異体は、好ましくは、本明細書で開示するバイオマーカーと少なくとも70%の配列同一性を有する。より好ましくは、少なくとも75%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも80%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも85%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも90%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも92%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも94%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも95%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも97%の配列同一性、より好ましくは、少なくとも99%の配列同一性。好ましいバイオマーカーは、タンパク質、ペプチド、またはペプチドもしくはタンパク質をコードする核酸、あるいはそれらのフラグメントおよび/または変異体である。最も好ましいバイオマーカーは、ペプチドおよび/もしくはタンパク質ならびに/またはこれらのペプチドおよび/もしくはタンパク質の変異体および/もしくはフラグメントである。

10

20

【0267】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、方法は、質量分析、DNAアレイ、免疫組織化学、抗体、および/またはプローブからなる群から選択される技術を用いる。好ましくは、技術は、複合的な技術である。

【0268】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、生体試料は、腫瘍細胞、組織、血液、血清、尿、乳頭吸引液、循環腫瘍細胞、脳脊髄液、エアロゾルおよび/または血小板から選択される。

30

【0269】

本発明および/またはその実施形態による好ましい方法、使用またはキットでは、予後は、転移の発生である。

【0270】

実験

患者および腫瘍組織

我々の液体N₂バンクからの63の新しく凍結した原発乳癌(BC)組織を選択した。原発腫瘍は、補助および高度のホルモン療法ならびに化学療法のいずれも受けておらず、同じ時点にて局所および遠隔の再発と診断された患者から得た。これらの患者は、定量ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)を用いて、エストロゲン(ER、<0.2)、プロゲステロン(PgR、<0.1)およびヒト上皮増殖因子受容体2(HER2、<18.0)のメッセンジャーRNA発現が陰性であることに基いて、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)表現型と診断された。腫瘍組織を、臨床フォローアップ期間中の対応する患者の臨床転移状態に基づいてさらに2つのクラスに分けた：

40

(1)60ヶ月以内に局所および遠隔の再発を発生した患者は、悪い予後と有すると定義した；

(2)少なくとも60ヶ月間臨床転移がなかった患者は、好ましい予後の群に分類した。

【0271】

LC-MS/MSプロファイリングの品質管理のために、我々は、複数の細胞型を含有する、顕微鏡により調べたBC腫瘍を対照試料として用いた。

【0272】

50

本研究は、オランダのロッテルダムエラスムス医療センターの医療倫理委員会(Medical Ethics Committee of the Erasmus Medical Center Rotterdam)(MEC 02.953)により承認され、オランダの連合医科学研究会行動規範(Code of Conduct of the Federation of Medical Scientific Societies)に従って行った。我々は、可能な限り、腫瘍マーカー予後研究についての推奨報告(Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies;REMARK)を遵守した。

【0273】

1.2 TNBC症例の臨床病理組織学的特徴

63のTNBC腫瘍試料の病理組織学的特徴を、ヘマトキシリン-エオシン(HE)染色したホルマリン固定パラフィン包埋切片に主に基づき、対応する腫瘍材料のHE染色した凍結切片に部分的に基づいて、病理学者が確定した。本研究で用いた腫瘍の大多数は、浸潤性腺管癌(IDC)および高い病理グレード(グレード3)と分類された。

【0274】

1.3 LCMによるTNBC細胞の単離および試料調製

腫瘍細胞の単離を、以前に文書化された手順(Umar, A.ら、Identification of a putative protein profile associated with tamoxifen therapy resistance in breast cancer. *Mol Cell Proteomics* 8、1278~1294頁(2009))に基づいて、独自に最適化した凍結切片作製プロトコールと、その後のレーザキャプチャマイクロダイセクション(LCM)を用いて行った。凍結切片作製は、以下に記載するようにして行った。8 μ mの組織凍結切片を、氷冷70%エタノール中で固定し、100%エタノール中で脱水し、独自のプロトコールを用いるヘマトキシリン染色まで-80 $^{\circ}$ Cにて貯蔵した。スライドを水道水で軽く洗浄し、ヘマトキシリン中で30秒間染色し、水道水で再び洗浄し、その後、50%、70%、95%および100%(2回)のエタノールでそれぞれ15秒間(最終の100%エタノール工程は60秒間)脱水し、その後、風乾した。100 μ lの容量のHaltプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤カクテル(The rmoscientific、Rockford、IL、USA)を水道水、50%および70%エタノールにそれぞれ加えて、LCMの期間中の内因性酵素による非特異的切断を阻害した。LCMは、P.A.L.M. LCM装置(タイプP-MB、P.A.L.M. Microlaser Technologies AG、Bernried、Germany)を用いる染色後直ちに行った。それぞれの凍結切片について、およそ4,000の腫瘍上皮細胞と同等のおよそ500,000 μ m²の面積(細胞数=切片にした面積 \times 凍結切片の厚さ/1,000 μ m³細胞体積)を、ZEISS不透明接着剤キャップ(Carl Zeiss MicroImaging GmbH、Munich、Germany)に収集した。解剖した破片を20 μ lの0.1%RapiGest(Waters Corp.、Milford、MA)に穏やかに懸濁し、0.5-mlのEppendorf LoBindチューブ(Eppendorf、Hamburg、Germany)に保存した。収集した細胞は、さらなる処理まで-80 $^{\circ}$ Cにて貯蔵した。2つのタイプの対照試料をTNBC試料と一緒に処理した:(1)5つの生物学的反復対照(LCM対照と命名する)を、TNBC組織マイクロダイセクションの期間中に上記のプロトコールを用いてマイクロダイセクションし;(2)12の技術反復対照(全組織可溶化液(WTL)対照と命名する)を、LCM対照と同じ組織の組織可溶化液から調製した。この調査で用いたマイクロダイセクションした細胞の量が微量であるために、タンパク質濃度は全ての利用可能なタンパク質アッセイの検出限界以下であった。よって、我々は、解剖した組織面積に基づいてタンパク質濃度を大まかに見積もった(すなわちおよそ4,000の細胞はおよそ400ngの全タンパク質に相当する)。WTL対照試料のタンパク質濃度をピシンコニン酸(BCA)タンパク質アッセイにより外挿し、100ng/ μ lの最終濃度に希釈した。

【0275】

マイクロダイセクションしたTNBC、LCM対照およびWTL対照試料を完全に無作為化し、消化処理のために2つのバッチに分けた。タンパク質消化は、以下に記載する独自に最適化した溶液中タンパク質消化プロトコールに従って行った。簡単に述べると、細胞を、RapiGest溶液中で超音波破砕機Sonifier II (モデルW-250/W-450、Branson Ultrasonics、Danbury、CT)を用いて1分間、70%の振幅で音波破砕により溶解した。タンパク質を、その後、95 $^{\circ}$ Cにて5分間変性させた。変性したタンパク質を、60 $^{\circ}$ Cにて30分間、1 μ lの5mMジチオトレイトール(DTT)(SIGMA、Saint Louis、MO、USA)を用いてさらに還元し、暗所にて30分

10

20

30

40

50

間、ヨードアセトアミド (IAA) (Thermo scientific, Rockford, IL, USA) を用いてアルキル化した。完全に折り畳みがほどこれたタンパク質を、4時間、37 °Cにて、製造者の使用説明に従って、以前に記載されたようにしてMSグレードブタ改変トリプシンゴールド (Promega, Madison, WI, USA) を1:20 (w/v) の比率で用いてトリプシン消化した。消化は、0.5% トリフルオロ酢酸 (TFA) と一緒に37 °Cにて30分間インキュベートすることにより終結させた。未溶解の細胞破片を14,000rpmにて15分間の遠心分離により除去し、上清を新しいEppendorf Lobindチューブに移し、MS測定まで-80 °Cにて貯蔵した。nLC-MS/MS分析の前に、ペプチド混合溶液を室温にて融解し、貯蔵中に形成された沈殿物を14,000rpmにて15分間再び沈降させた。それぞれのペプチド試料のうち、23 µlをHPLCバイアルに移した。

【0276】

10

1.4 ナノ液体クロマトグラフィーおよび高分解能タンデム質量分析

ナノ-LC-Orbitrap-MS/MSを、ハイブリッドリニアイオントラップ/Orbitrap質量分析装置 ((LTQ-Orbitrap-XL, ThermoElectron, Bremen, Germany) とオンラインで接続されたnLCシステム (Ultimate 3000, Dionex, Amsterdam, The Netherlands) で、以前に記載されたものをわずかに改変した手順に従って行った[8]。それぞれの試料について、20 µlの容積 (およそ4,000の細胞または400ngと同等) を、まず、濃縮および脱塩のためにトラップカラム (PepMap C18, 300 µm I.D. x 5mm, 5 µm粒子サイズ, 100 Å孔サイズ; Dionex, Amsterdam, The Netherlands) に、0.1% TFA (水溶液) をローディング溶剤として用いて、20 µl/分の流速でロードした。トラップカラムを、次いで、オンラインにして、3 µmのC18粒子が充填された逆相 (RP) 75- µm I.D. x 50-cm融解石英キャピラリーカラム (PepMap, Dionex, Amsterdam, The Netherlands) に直接接続し、ペプチドを、流速250nl/分で、40 °Cのカラム温度にて、以下の2成分勾配を用いて徐々に溶出した。勾配は、100%移動相A (97.9% H₂O, 2% アセトニトリル, 0.1%ギ酸) から開始して、最初の120分間で25%移動相B (80%アセトニトリル, 19.02% H₂O, 0.08%ギ酸) まで到達し、次いで、より大きい勾配を用いて、次の60分間で移動相Bを50%までさらに増加させた。溶出されたペプチドを、1.6kVの電圧で、オンラインでつながれたLTQ-Orbitrap-XL MSに、金属被覆ナノESIエミッタ (New Objective, Woburn, MA) を備えるエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いて直接噴霧した。質量スペクトルを、400 ~ 1,800の質量電荷比 (m/z) 範囲にわたって400m/zにて30,000の分解能で取得した。自動利得制御 (AGC) の目標を10⁶イオンに設定し、質量を (Si(CH₃)₂O)₆ でプロトン化した445.120025uに同期させた。これに基づいて、フルスキャンで上位5つの強度が高いイオンを連続して単離し (AGC目標を10⁴イオンに設定)、リニアイオントラップにおいて35%の標準化衝突エネルギーを印加して、衝突活性解離 (CAD) によりフラグメンテーションした。±5ppmの質量ウィンドウ内の親イオンまたは解離を、次いで、続く3分間または10回より多いスキャンについて前駆イオン強度が1.5のシグナル対ノイズ比 (S/N) 未満に下落するまでMS/MSフラグメンテーションから除外した (早期終了)。フルスキャンおよびMS/MSフラグメンテーションスペクトルを、Orbitrapおよびリニアイオントラップ部分において部分的に同時に取得した。

20

30

【0277】

1.5 ペプチドの同定、定量およびふるい落とし

記録されたMSスペクトルを、MaxQuantソフトウェア (Cox, J. およびMann, M. MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. Nat Biotechnol 26, 1367 ~ 1372頁 (2008)) (バージョン1.1.1.36) により分析した。MS/MSピークリストファイルを構築するために、100Daウィンドウあたり8つまでの上位ピークを抽出し、UniProtKB/Swiss-Protヒトデータベースのフォワードおよびリバース連結バージョン (バージョン2011_03から作製)、ならびに一般的に存在する混入物を用いて構築したデータベースに対して検索した。初期前駆質量ウィンドウは、データベース検索のために0.5Thのフラグメント質量ウィンドウとともに、20ppmに設定した。システインのカルバミドメチル化を固定修飾として規定し、タンパク質のN末端アセチル化およびメチオニン酸化をデータベース検索のための可変修飾として規定した。ペプチド同定についての全体的な偽発見率 (FDR) のカットオフを0

40

50

.01に設定し、7のアミノ酸残基のペプチドだけを同定のために含めた。

【0278】

同定したペプチドについて、MaxQuantにおいてラベルフリー定量を行った[Luber, C.A.ら、Quantitative proteomics reveals subset-specific viral recognition in dendritic cells. *Immunity* 32、279~289頁(2010)]。10分の保持時間ウィンドウを当てはめて、複数のLC-MS/MS運転間の同じ精密質量を一致させた。2次同定のオプションを選択して、得られたMS/MSスペクトルから同時溶出されるペプチドを同定できるようにした[Cox, J.ら、Andromeda - a peptide search engine integrated into the MaxQuant environment. *Journal of proteome research* 10、1794~1805頁(2011)]。

【0279】

同定の後に、ペプチドに対してさらなるふるい分けステップを行った。局所FDRインデックスである事後誤差確率(PEP)スコアを<0.05に厳しく制限して、確実に同定されたペプチドを保存した。配列ライブラリーから逆配列を用いて同定されたペプチドおよび混入物に割り当てられたペプチドも、さらなる分析から除いた。さらに、ユニークペプチドだけを留保した。最後に、タンパク質定量の正確性および統計的検出力を改善するために、63の試料のうち少なくとも20回観察されたペプチドだけをさらなる分析に含めた。

【0280】

1.6データ分析および統計

上記のラベルフリー定量から算出した63のTNBC試料の未処理ペプチド存在量を、R言語に基づく統計ツールDanteR(v1.0.1.1)により分析した[Polpitiya, A.D.ら、DANTE: a statistical tool for quantitative analysis of -omics data. *Bioinformatics* (Oxford, England) 24、1556~1558頁(2008)]。この未処理存在量を、まず、 \log_2 変形を用いて変換し、次いで、存在量の分布の中間地点に基づいて正規化して、技術的理由により導入された偏り(例えば腫瘍細胞の数のわずかな変動、不正確なピペット容量および注入誤差)を除いた。差次的に発現されたタンパク質を見出すために、分散モデルの混合効果分析(ME-ANOVA)を選択して、式: $y = \text{実験} + \text{群} + \text{ペプチド} + \text{誤差}$ を用いることにより、同定したタンパク質について、好ましい予後の腫瘍と不都合な予後の腫瘍との間の有意性および \log_2 倍数変化を分析した。ある種のタンパク質に割り当てられた10までの最も存在量が多いペプチドをME-ANOVA検定において考慮した。ME-ANOVAの参考文献は、以下で見出すことができる:

Daly, D.S.ら、Mixed-effects statistical model for comparative LC-MS proteomics studies. *Journal of proteome research* 7、1209~1217頁(2008)。

Karpievitch, Y.V.ら、Normalization of peak intensities in bottom-up MS-based proteomics using singular value decomposition. *Bioinformatics* (Oxford, England) 25、2573~2580頁(2009)。

Oberg, A.L.およびVitek, O. Statistical design of quantitative mass spectrometry-based proteomic experiments. *Journal of proteome research* 8、2144~2156頁(2009)。

Bukhman, Y.V.ら、Design and analysis of quantitative differential proteomics investigations using LC-MS technology. *Journal of bioinformatics and computational biology* 6、107~123頁(2008)。

Clough, T.ら、Protein quantification in label-free LC-MS experiments. *Journal of proteome research* 8、5275~5284頁(2009)。

Oberg, A.L.ら、Statistical analysis of relative labeled mass spectrometry data from complex samples using ANOVA. *Journal of proteome research* 7、225~233頁(2008)。

【0281】

同定されたタンパク質の算出p値を、ベンジャミニ-ホッフバーグ補正によりさらに補正して、偽陽性ヒットを除いた[Benjamini, Y.およびHochberg, Y. CONTROLLING THE FALSE DISCOVERY RATE - A PRACTICAL AND POWERFUL APPROACH TO MULTIPLE TESTING. *J. R. Stat. Soc. Ser. B-Methodol.* 57、289~300頁(1995)]。p<0.05の閾値を有する差次的な存

10

20

30

40

50

在量のタンパク質を、次いで、関連するペプチドの存在量の形でプールしておいた。差次的に発現されるタンパク質の存在量を推定するために、Zスコア正規化を、所定のタンパク質に割り当てられた未推定ペプチドについて、試料全体にわたって式： $(\text{値} - \text{平均}) / \text{標準偏差}$ を用いて行った。

【 0 2 8 2 】

異なるタンパク質セットの生存率についての Kaplan-Meier 曲線を図1-Xに示す。CMPK1、AIFM1、FTH1、EML4、GANAG、AP1G1およびCAPZBのセットは、90%を超える感度を有する(図1を参照されたい)。最高のヨーデン指標を有するモデルは、EML4、AP1G1、STX12およびCAPZBのマーカーセットである(図2を参照されたい)。EML4、AP1G1およびCAPZBのセットは、まだ良好な予後をもたらす(図3を参照されたい)。CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1、AP1M1、CAPZBのセットを図4に示す。CMPK1、AIFM1、FTH1、AP1G1、CAPZBのセットを図5に示す。2つのマーカーAP1G1およびCAPZBだけのセットでさえ良好な予後をもたらす(図6を参照されたい)。AP1G1およびCAPZBを含まない図1のセットの比較は、予後結果を著しく低減させる(図7を参照されたい)。図8に示すEML4およびSTX12のセットも、AP1G1および/またはCAPZBを含まないセットの性能が劣ることを示す。

【 0 2 8 3 】

【表 1】

Table 3:

protID	名称	cox	p	95% CI lov	95% CI hig
P02794	FTH1	-0.44669	0	-0.69533	-0.19805
P30085	CMPK1	-0.60931	0	-0.92391	-0.29471
O95831	AIFM1	-0.91324	0.001	-1.4417	-0.38477
P11586	MTHFD1	1.259299	0.001	0.54128	1.977318
Q9HC35	EML4	-0.56116	0.001	-0.8991	-0.22321
Q14697	GANAB	-1.14397	0.002	-1.86169	-0.42625
O43747	AP1G1	-1.02103	0.003	-1.69032	-0.35174
P35221	CTNNA1	-1.11995	0.003	-1.85706	-0.38284
Q86Y82	STX12	-0.7103	0.003	-1.17133	-0.24926
P47756	CAPZB	-0.96788	0.004	-1.63067	-0.30509
Q9BXS5	AP1M1	-0.94249	0.004	-1.57516	-0.30981

【 0 2 8 4 】

【表 2 A】

Table 1: 有意な発現(66の有意なもの)

タンパク質 ID	UniProt エントリ	タンパク質同定	遺伝子名	タンパク質名	t 検定	ME-AVONA+T 検定			フィッシャーの正確検定+T 検定				
						t 検定 p 値	t 検定差	O	t 検定 p 値	t 検定差	O		
P17612;				cAMP 依存性タンパク質キナーゼ									
P22694	KAPCA_HUMAN;		PRKACA;	触媒サブユニットアルファ;cAMP									
P22612	KAPCB_HUMAN		PRKACB	依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットベータ	+	0.000133704	0.593922	下方	-	-	-	-	-
Q9HC35	EMAL4_HUMAN		EML4	棘皮類微小管結合タンパク質様 4	+	0.000331506	0.703975	下方	-	-	-	-	-
P30085	KCY_HUMAN		CMPK1	UMP-CMP キナーゼ	+	0.000346956	1.03297	下方	-	-	-	-	-
Q14697	GANAB_HUMAN		GANAB	中性アルファ-グルコシダーゼ AB	+	0.000805477	0.625611	下方	-	-	-	-	-
Q9JL46	PSME2_HUMAN		PSME2	プロテアソームアクチベーター複合体サブユニット 2	+	0.00145094	1.13808	下方	+	0.00638044	1.20117	下方	下方
P10644;				cAMP 依存性タンパク質キナーゼ									
P31321	KAP0_HUMAN		PRKAR1A	I 型-アルファ調節サブユニット	+	0.00162924	0.666363	下方	-	-	-	-	-
P02794	FRIH_HUMAN		FTH1	フェリチン重鎖	+	0.00202208	1.17243	下方	+	0.00202208	1.17243	下方	下方
P40925	MDHC_HUMAN		MDH1	リンゴ酸脱水素酵素、細胞質型	+	0.00207942	0.65892	下方	-	-	-	-	-
Q96FW1	OTUB1_HUMAN		OTUB1	ユビキチンチオエステラーゼ	+	0.00237328	0.533571	下方	-	-	-	-	-
P02787	TRFE_HUMAN		TF	セロトリンスフェリン	+	0.0036795	0.867287	下方	-	-	-	-	-
Q16555	DPYL2_HUMAN		DPYSL2	ジヒドロピリミジンナーゼ関連タンパク質 2	+	0.00401873	1.31896	下方	-	-	-	-	-
P08493	MGP_HUMAN		MGP	基質 G1a タンパク質	+	0.00421614	1.81668	下方	-	-	-	-	-
P47756	CAPZB_HUMAN		CAPZB	F-アクチン-キヤッピングタンパク質サブユニットベータ	+	0.00429814	0.360099	下方	-	-	-	-	-

【表 2 B】

Table 1-続き
タンパク質 UniProt エントリ

タンパク質 ID	ATPD_HUMAN	ATP5D	遺伝子名	ATP 合成酵素サブユニットデルタ、ミトコンドリア型	タンパク質名	t 検定	t 検定 p 値	t 検定差	O	t 検定	t 検定 p 値	t 検定差	O
P30049	ATPD_HUMAN	ATP5D		ATP 合成酵素サブユニットデルタ、ミトコンドリア型		+	0.00457028	0.486214	下方	-	-	-	-
P23497;													
Q9H930	SP100_HUMAN	SP100		核自己抗原 Sp-100		+	0.00488752	0.872863	下方	-	-	-	-
Q9UN36	NDRG2_HUMAN	NDRG2		タンパク質 NDRG2		+	0.00516159	1.52476	下方	+	0.0117276	1.63194	下方
O43169	CYB5B_HUMAN	CYB5B		チトクロム b5 B 型		+	0.00550756	0.559582	下方	-	-	-	-
P31948	STIP1_HUMAN	STIP1		ストレス誘発性リン酸化タンパク質 1		+	0.0057999	0.360835	下方	-	-	-	-
Q9C0C2	TB182_HUMAN	TNKS1BP1		182kDa タンキナーゼ-1 結合タンパク質		+	0.00674644	0.661646	下方	-	-	-	-
Q9NUQ6	SPS2L_HUMAN	SPATS2L		SPATS2 様タンパク質		+	0.0075694	1.3607	下方	-	-	-	-
P14314	GLU2B_HUMAN	PRKCSH		グルコシダーゼ 2 サブユニットペータ		+	0.00854946	0.548314	下方	-	-	-	-
P27348	1433T_HUMAN	YWHAQ		14-3-3 タンパク質シータ		+	0.00881896	0.516822	下方	-	-	-	-
Q92896	GSLG1_HUMAN	GLG1		ゴルジ装置タンパク質 1		+	0.00963027	0.74178	下方	-	-	-	-
P52907	CAZA1_HUMAN	CAPZA1		F-アクチン-キヤッピングタンパク質サブユニットアルファ-1		+	0.0104014	0.308104	下方	-	-	-	-
P15374	UCHL3_HUMAN	UCHL3		ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼアイソザイム L3		+	0.011307	0.669743	下方	-	-	-	-
P27797	CALR_HUMAN	CALR		セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ		+	0.012084	0.523531	下方	-	-	-	-
Q95747	OXSR1_HUMAN	OXSR1		OSR1		+	0.0147771	0.344608	下方	-	-	-	-
P38606	VATA_HUMAN	ATP6V1A		V 型プロトン ATP アーゼ触媒サブユニット A		+	0.0153965	0.429488	下方	-	-	-	-
P50336	PPOX_HUMAN	PPOX		プロトポルフィリンノーゲン酸化酵素		+	0.00122662	-1.24942	上方	-	-	-	-
Q8NFF5	FAD1_HUMAN	FLAD1		FAD 合成酵素		+	0.00356988	-1.03716	上方	+	0.0119844	-0.996079	上方
P14174	MIF_HUMAN	MIF		マクロファージ遊走阻止因子		+	0.00449466	-0.589365	上方	-	-	-	-

【表 2 C】

Table 1:続き

P14324	FPPS_HUMAN	FDPS	ファルネシルピロリン酸合成酵素	+	0.00502309	-0.692774	上方	+	0.00502309	-0.692774	上方
Q8WUY1	CH055_HUMAN	C8orf55	UPF0670 タンパク質 C8orf55	+	0.00735322	-0.969292	上方	+	0.00735322	-0.969292	上方
Q86UP2	KTN1_HUMAN	KTN1	キネクチン	+	0.00748744	-0.65075	上方	-	-	-	-
Q9BZE4	NOG1_HUMAN	GTPBP4	核小体 GTP 結合タンパク質 1	+	0.00862551	-0.58236	上方	+	0.00862551	-0.58236	上方
Q9H568	ACTL8_HUMAN	ACTL8	アクチン様タンパク質 8	+	0.0117905	-1.57924	上方	-	-	-	-
Q92542	NICA_HUMAN	NCSTN	ニカストリン	+	0.0133096	-0.440308	上方	-	-	-	-
Q9UJZ1	STML2_HUMAN	STOML2	ストマチン様タンパク質 2	+	0.0135585	-0.496665	上方	-	-	-	-
Q8NI27	THOC2_HUMAN	THOC2	THO 複合体サブユニット 2	+	0.0136246	-0.346452	上方	-	-	-	-
O60826	CCD22_HUMAN	CCDC22	コイルドコイルドメイン含有タンパク質 22	+	0.0150165	-0.678664	上方	-	-	-	-
Q562R1	ACTBL_HUMAN	ACTBL2	ベータ-アクチン様タンパク質 2	-	-	-	-	+	0.00264661	-2.4707	上方
P50416	CPT1A_HUMAN	CPT1A	カルニチン O-パルミトイルトランスフェラーゼ 1、肝臓アイソフォーム	-	-	-	-	-	-	-	-
Q8NFJ5	RAI3_HUMAN	GPRC5A	レチノイン酸誘発タンパク質 3	-	-	-	-	+	0.00447661	-1.70857	上方
Q8NF37	PCAT1_HUMAN	LPCAT1	リゾホスファチジルコリンアシルトランスフェラーゼ 1	-	-	-	-	+	0.000687272	-1.42131	上方
Q9UIJ7	KAD3_HUMAN	AK3	GTP:AMP ホスホトランスフェラーゼ、ミトコンドリア型	-	-	-	-	+	0.00194489	-1.26401	上方
Q02338	BDH_HUMAN	BDHI	D-ペーラー-ヒドロキシ酪酸脱水素酵素、ミトコンドリア型	-	-	-	-	+	0.0124938	-1.25993	上方
Q9UIG0	BAZ1B_HUMAN	BAZ1B	チロシン-タンパク質キナーゼ	-	-	-	-	+	0.0124787	-1.18236	上方
Q96NB2	SFXN2_HUMAN	SFXN2	シデロフロレキシン-2	-	-	-	-	+	0.00967273	-0.883431	上方
			BAZ1B	-	-	-	-	+	0.00710025	-0.87538	上方

【 0 2 8 7 】

10

20

30

40

【表 2 D】

Table 1:続き

Q9Y5L0	TNPO3_HUMAN	TNPO3	トランスポーチン-3	-	-	-	+	0.0327844	-0.796481	上方
Q16576	RBBP7_HUMAN	RBBP7	ヒストン結合タンパク質 RBBP7	-	-	-	+	0.00772753	-0.668333	上方
Q99720	SGMR1_HUMAN	SIGMAR1	シグマ非オピオイド細胞内受容体 1	-	-	-	+	0.00435357	-0.615797	上方
Q13232	NDK3_HUMAN	NME3	ヌクレオシド二リン酸キナーゼ 3	-	-	-	+	0.0143031	-0.551621	上方
Q9HB71	CYBP_HUMAN	CACYBP	カルサイクリン結合タンパク質	-	-	-	+	0.0260907	-0.473641	上方
O75794	CD123_HUMAN	CDC123	細胞分裂周期タンパク質 123 ホモログ	-	-	-	+	0.0263323	-0.441662	上方
Q9Y266	NUDC_HUMAN	NUDC	核遊走タンパク質 nudC	-	-	-	+	0.0153864	0.462346	下方
P46976	GLYG_HUMAN	GYGI	グリコゲニン-1	-	-	-	+	0.0122153	0.559155	下方
P52209	6PGD_HUMAN	PGD	6-ホスホグルコン酸脱水素酵素、脱炭酸型	-	-	-	+	0.0266364	0.791167	下方
Q9NRN7	ADPPT_HUMAN	AASDHPTT	L-アミノジペン酸-セミアルゲヒド	-	-	-	+	0.00346376	0.894205	下方
Q13190	STX5_HUMAN	STX5	脱水素酵素-ホスホパンテアインントラ	-	-	-	+	0.00307162	0.925093	下方
P04080	CYTB_HUMAN	CSTB	システラゼ	-	-	-	+	0.0314616	0.925983	下方
P49006	MRP_HUMAN	MARCKSL1	シスタチン-B	-	-	-	+	0.00843881	1.02378	下方
Q07954	LRP1_HUMAN	LRP1	MARCKS 関連タンパク質	-	-	-	+	0.0120908	1.11241	下方
Q06323	PSME1_HUMAN	PSME1	プロ低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1	-	-	-	+	0.0162815	1.16244	下方
Q96GX9	MTNB_HUMAN	APIP	プロテアソームアクトベータ複合体サブユニット 1	-	-	-	+	0.000607817	1.25179	下方
P32455	GBP1_HUMAN	GBP1	推定メチルチオオリブロース-1-リン酸	-	-	-	+	0.0129219	1.56076	下方
P54132	BLM_HUMAN	BLM	脱水酵素 インターフェロン誘発グアニル酸結合タンパク質 1 ブルーム症候群タンパク質	-	-	-	+	0.0120878	2.0296	下方

【表 3 A】

UniProt アクセシオン	UniProt エントリ	遺伝子名	タンパク質名	CCV	悪い予後の方向	観察カウント
P17612	KAPCA_HUMAN	PRKACA	cAMP 依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットアルファ	4.0781	下方	63
P10644	KAP0_HUMAN	PRKAR1A	cAMP 依存性タンパク質キナーゼ I 型-アルファ調節サブユニット	3.2977	下方	63
O43169	CYB5B_HUMAN	CYB5B	チトクロム b5 B 型	2.8781	下方	63
O43747	APIG1_HUMAN	APIG1	AP-1 複合体サブユニットガンマ-1	3.0865	下方	63
O95831	AIFM1_HUMAN	AIFM1	アポトーシス誘導因子 1、ミトコンドリア型	3.2574	下方	63
P02787	TRFE_HUMAN	TF	セロトリンスフェリン	3.0208	下方	63
P02794	FRIH_HUMAN	FTH1	フェリチン重鎖	3.2256	下方	63
P14174	MIF_HUMAN	MIF	マクロファージ遊走阻止因子	-2.9506	上方	63
P14314	GLU2B_HUMAN	PRKCSH	グルコシダーゼ 2 サブユニットベータ	2.7175	下方	63
P14324	FPPS_HUMAN	FDPS	ファルネシルピロリン酸合成酵素	-2.9111	上方	63
P23528	COF1_HUMAN	CFL1	コフィリン-1	2.87	下方	63
P25786	PSA1_HUMAN	PSMA1	プロテアソームサブユニットアルファ型-1	2.7412	下方	63
P27348	1433T_HUMAN	YWHAQ	14-3-3 タンパク質シータ	2.706	下方	63
P30085	KCY_HUMAN	CMPK1	UMP-CMP キナーゼ	3.7904	下方	63
P31948	STIP1_HUMAN	STIP1	ストレス誘発性リン酸化タンパク質 1	2.8595	下方	63
P35998	PRS7_HUMAN	PSMC2	26S プロテアーゼ調節サブユニット 7	3.0023	下方	63

【表 3 B】

P40925	MDHC_HUMAN	MDH1	リンゴ酸脱水素酵素、細胞質型 F-アクチン-キヤッピングタンパク	3.2162	下方	63
P47756	CAPZB_HUMAN	CAPZB	質サブユニットベータ	2.9664	下方	63
P62820	RAB1A_HUMAN	RAB1A	Ras 関連タンパク質 Rab-1A	3.7852	下方	63
Q14697	GANAB_HUMAN	GANAB	中性アルファ-グルコシダーゼ AB ジヒドロピリミジナーゼ関連タン	3.5267	下方	63
Q16555	DPYL2_HUMAN	DPYL2	パク質 2	2.99	下方	63
Q562R1	ACTBL_HUMAN	ACTBL2	ベータ-アクチン様タンパク質 2	-3.1345	上方	63
Q86UP2	KTN1_HUMAN	KTN1	キネクチン	-2.7666	上方	63
Q8WUY1	CH055_HUMAN	C8orf55	UPF0670 タンパク質 C8orf55 ユビキチンチオエステラーゼ	-2.7732	上方	63
Q96FW1	OTUB1_HUMAN	OTUB1	OTUB1	3.1716	下方	63
Q9BQE3	TBA1C_HUMAN	TUBA1C	チューブリンアルファ-1C 鎖	3.0305	下方	63
Q9BUJ2	HNRL1_HUMAN	HNRNPUL1	ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 U様タンパク質 1	3.0048	下方	63
Q9BZE4	NOG1_HUMAN	GTPBP4	核小体 GTP 結合タンパク質 1	-2.7142	上方	63
Q9C0C2	TB182_HUMAN	TNKS1BP1	182kDa タンキラーゼ-1 結合タンパ			
Q9HC35	EMAL4_HUMAN	EML4	ク質 棘皮類微小管結合タンパク質様 4	2.8047	下方	63
				3.8044	下方	63

Table 2:続き

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

【表 3 C】

Table 2:続き

P30049	ATPD_HUMAN	ATP5D	ATP 合成酵素サブユニットデルタ	2.9465	下方	62
Q16576	RBBP7_HUMAN	RBBP7	、ミトコンドリア型 ヒストン結合タンパク質 RBBP7	-2.721	上方	62
Q92896	GSLG1_HUMAN	GLG1	ゴルジ装置タンパク質 I	2.6745	下方	62
O43865	SAHH2_HUMAN	AHCYL1	推定アデノシルホモシステイン加 水分解酵素 2	3.9826	下方	61
P68400	CSK21_HUMAN	CSNK2A1	カゼインキナーゼ II サブユニット	2.8616	下方	61
Q01844	EWS_HUMAN	EWSR1	アルファ RNA 結合タンパク質 EWS	2.6944	下方	61
Q9UL46	PSME2_HUMAN	PSME2	プロテアソームアクチベータ複合 体サブユニット 2	3.3413	下方	61
P49006	MRP_HUMAN	MARCKSL1	MARCKS 関連タンパク質	2.7601	下方	60
P53990	IST1_HUMAN	KIAA0174	IST1 ホモログ	2.8383	下方	60
Q8NFF5	FAD1_HUMAN	FLAD1	FAD 合成酵素	-3.0377	上方	60
Q07000	IC15_HUMAN	HLA-C	HLA クラス I 組織適合抗原、Cw-	3.3356	下方	59
Q7Z7E8	UB2Q1_HUMAN	UBE2Q1	15 アルファ鎖 ユビキチン結合酵素 E2 Q1	-2.683	上方	57
P28065	PSB9_HUMAN	PSMB9	プロテアソームサブユニットベータ タ型-9	2.77	下方	57
P23497	SP100_HUMAN	SP100	核自己抗原 Sp-100	2.9352	下方	56

【 0 2 9 1 】

10

20

30

40

【表 3 D】

Accession	Species	Protein Name	Accession	Direction	Score	Description
Q9NUQ6	SPS2L_HUMAN	SPATS2L	2.7749	下方	56	SPATS2 様タンパク質
P35573	GDE_HUMAN	AGL	3.0148	下方	54	グリコーゲン脱分枝酵素
O95249	GOSR1_HUMAN	GOSR1	2.842	下方	49	ゴルジ SNAP 受容体複合体メンバ ー1
Q9UN36	NDRG2_HUMAN	NDRG2	2.9339	下方	49	タンパク質 NDRG2
Q05397	FAK1_HUMAN	PTK2	3.0059	下方	46	接着斑キナーゼ 1
P08493	MGP_HUMAN	MGP	3.0397	下方	41	基質 Gla タンパク質
Q9NTJ3	SMC4_HUMAN	SMC4	-3.1432	上方	41	染色体構造維持タンパク質 4
P50336	PPOX_HUMAN	PPOX	-3.5269	上方	36	プロトポルフィリノーゲン酸化酵 素
P10915	HPLN1_HUMAN	HAPLN1	-2.8053	上方	34	ヒアルロンンおよびプロテオグリ カン連結タンパク質 1
Q13190	STX5_HUMAN	STX5	3.3381	下方	34	シンタキシン-5
Q15477	SKIV2_HUMAN	SKIV2L	3.474	下方	33	ヘリカーゼ SKI2W
P09488	GSTM1_HUMAN	GSTM1	2.9203	下方	28	グルタチオン S-トランスフェラー ゼ ミュー1

Table 2:続き

10

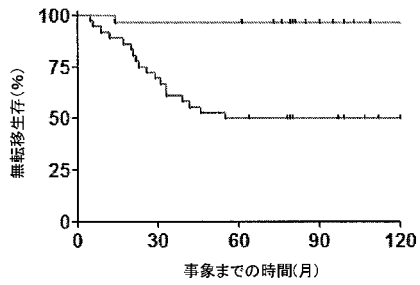
20

30

40

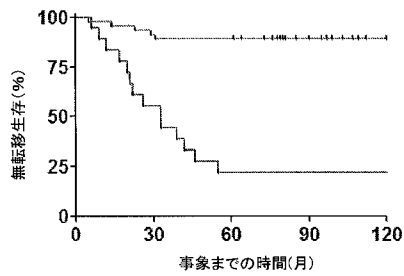
【 図 1 】

Fig. 1:



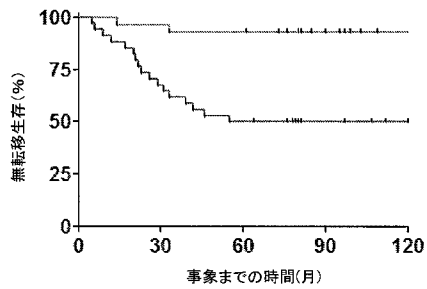
【 図 2 】

Fig. 2:



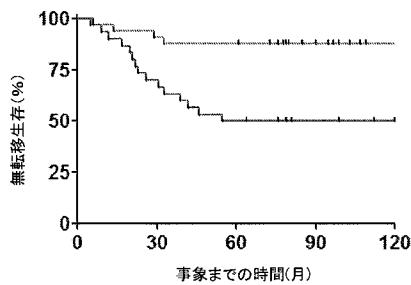
【 図 5 】

Fig. 5:



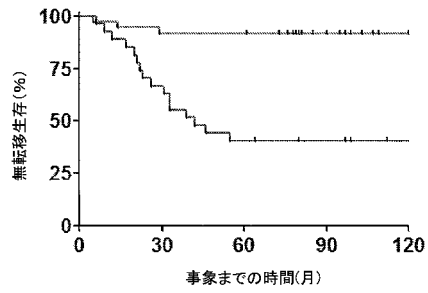
【 図 6 】

Fig. 6:



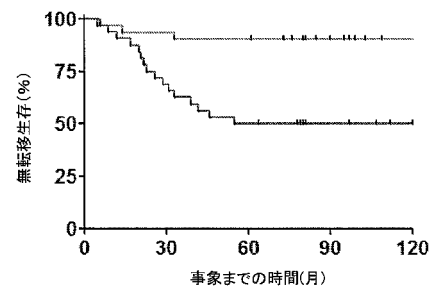
【 図 3 】

Fig. 3:



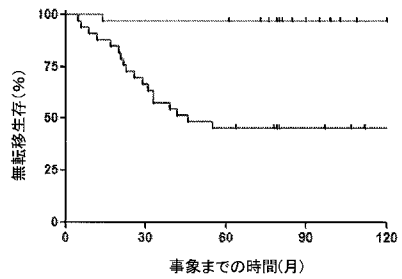
【 図 4 】

Fig. 4:



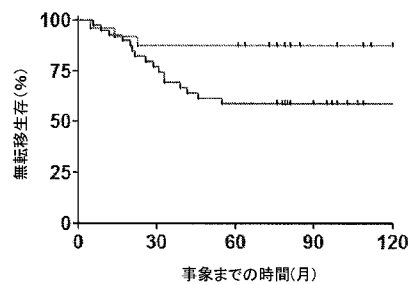
【 図 7 】

Fig. 7:



【 図 8 】

Figure 8:



【手続補正書】

【提出日】平成26年12月11日(2014.12.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

トリプルネガティブ乳癌の患者からの生体試料中のMTHFD1、CTNNA1、STX12、AP1M1、AP1G1および/またはCAPZBからなる群から選択されるバイオマーカーの発現レベルを確定し、前記バイオマーカーの発現が上方制御されているかまたは下方制御されているかを確証するための方法。

【請求項2】

前記バイオマーカーが、AP1G1および/またはCAPZBであり、さらなるバイオマーカーが、MTHFD1、CTNNA1、STX12および/またはAP1M1からなる群から選択される、請求項1に記載のバイオマーカーの発現レベルを確定するための方法。

【請求項3】

さらなるバイオマーカーが、前記患者からの生体試料中のCMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される、請求項1または2に記載のバイオマーカーの発現レベルを確定するための方法。

【請求項4】

CTNNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸の、トリプルネガティブ乳癌における予後を確定するためのバイオマーカーとしての使用。

【請求項5】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置の有効性を確定する方法であって、

第1の時点にて、前記患者からの生体試料中のCTNNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q

1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程と、

第2の時点にて、前記患者からの生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYBP、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程と、

第1の時点と第2の時点との間の発現レベルの差を確定する工程とを含み、

第1の時点および第2の時点でのバイオマーカーが、同じバイオマーカーであり、好ましくは、第2の時点が、処置を施した後である、方法。

【請求項6】

第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルの差がないことまたは小さいことが、施した処置の有効性が低いことを示す、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルの差が、施した処置の有効性を示し、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYBP、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより高く、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより低く、施した処置の有効性が低いことを示す、請求項5または6に記載の方法。

【請求項8】

第1の時点と第2の時点との間の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルの差が、施した処置の有効性を示し、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYBP、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1から選択されるバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより低く、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが第1の時点よりも第2の時点にてより高く、施した処置の有効性が高いことを示す、請求項5から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての処置を確定する方法であって、前記患者からの生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、ST

IP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1を含む群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを確定する工程を含む方法。

【請求項10】

前記試料中で、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御され、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記試料中で、MTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが上方制御され、ならびに/またはCTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルが下方制御される、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

CTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPB、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1からなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーを用いて、トリプルネガティブ乳癌の処置のための化合物をスクリーニングする方法であって、バイオマーカーの発現レベルを確定するアッセイを用いる、方法。

【請求項13】

CTTNA1、STX12、AP1M1、CMPK1、PRKACA;PRKACB、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、および/またはBLMからなる群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを上方制御する化合物、および/またはMTHFD1、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B

、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPBP、CDC123、UBE2Q1、SMC4、および/またはHAPLN1の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを下方制御する化合物が選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

トリプルネガティブ乳癌の患者についての予後、処置および/または処置の有効性を確定するためのキットであって、生体試料中のCTTNA1、STX12、AP1M1、AIFM1、CMPK1、PRKACA、EML4、GANAB、PSME2、PRKAR1A、FTH1、MDH1、OTUB1、TF、DPYSL2、MGP、CAPZB、ATP5D、SP100、NDRG2、CYB5B、STIP1、TNKS1BP1、SPATS2L、PRKCSH、YWHAQ、GLG1、CAPZA1、UCHL3、CALR、OXSR1、ATP6V1A、PPOX、FLAD1、MIF、FDPS、C8orf55、KTN1、GTPBP4、ACTL8、NCSTN、STOML2、THOC2、CCDC22、ACTBL2、CPT1A、GPRC5A、LPCAT1、AK3、BDH1、BAZ1B、SFXN2、TNPO3、RBBP7、SIGMAR1、NME3、CACYPBP、CDC123、NUDC、GYG1、PGD、AASDHPT、STX5、CSTB、MARCKSL1、LRP1、PSME1、APIP、GBP1、BLM、AP1G1、AIFM1、CFL1、PSMA1、PSMC2、RAB1A、TUBA1C、HNRNPUL1、AHCYL1、CSNK2A1、EWSR1、KIAA0174、HLA-C、UBE2Q1、PSMB9、AGL、GOSR1、PTK2、SMC4、HAPLN1、SKIV2L、および/またはGSTM1の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを検出できる化合物を含み、前記バイオマーカーがタンパク質である、キット。

【請求項15】

バイオマーカーが、EML4、AP1G1およびCAPZBである、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項16】

バイオマーカーが、AP1G1およびCAPZBである、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項17】

少なくとも2つ、好ましくは少なくとも3つ、より好ましくは少なくとも4、5、7、10、12、15、17、20のバイオマーカーが用いられる、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項18】

バイオマーカーが、タンパク質、タンパク質をコードする核酸、タンパク質のペプチド、タンパク質のフラグメント、変異体からなる群から選択される、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項19】

方法が、質量分析、DNAアレイ、免疫組織化学、抗体、プローブからなる群から選択される技術を用いる、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【請求項20】

生体試料が、腫瘍細胞、組織、血液、血清、尿、血漿、乳頭吸引液、循環腫瘍細胞、唾液、エアロゾル、粘液および/または血小板から選択される、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法、使用またはキット。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/NL2013/050197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/574 C12Q1/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/070979 A2 (NCC TECHNOLOGY VENTURES PTE LT [SG]; TAN PATRICK [SG]; KUN YU [SG]; AG) 28 August 2003 (2003-08-28) page 6, paragraph 3 - paragraph 4; claim 49; tables 5, 6 page 22, line 1 - line 20 page 25, line 1 - line 21 page 65, line 1 - line 10 ----- -/--	1,3-44
<input checked="" 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 : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 April 2013		Date of mailing of the international search report 05/09/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luis Alves, Dulce

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/NL2013/050197

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SPEERS COREY ET AL: "Identification of Novel Kinase Targets for the Treatment of Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 15, no. 20, October 2009 (2009-10), pages 6327-6340, XP002682793, ISSN: 1078-0432 Box on p.6328; page 6328, left-hand column, last paragraph; table 2 page 6338, right-hand column, paragraph 3 - page 6339, right-hand column, last paragraph</p> <p>-----</p>	32
Y	<p>MELTEM DEMIREL KARS ET AL: "A microarray based expression profiling of paclitaxel and vincristine resistant MCF-7 cells", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 657, no. 1, 1 February 2011 (2011-02-01), pages 4-9, XP028165782, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2011.02.001 [retrieved on 2011-02-11] abstract</p> <p>-----</p>	32
Y	<p>DING CHENG YANG ET AL: "EXPRESSION OF TRANSFERRIN RECEPTOR AND FERRITIN H-CHAIN MRNA ARE ASSOCIATED WITH CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC INDICATORS IN BREAST CANCER", ANTICANCER RESEARCH, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 21, no. 1B, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 541-550, XP008025431, ISSN: 0250-7005 abstract</p> <p>-----</p>	32
A	<p>WO 2009/114862 A1 (DNAR INC [US]; WEAVER DAVID T [US]; WANG XIOAZHE [US]; SPROTT KAM MARI) 17 September 2009 (2009-09-17) claims</p> <p>-----</p>	1,3-44
A	<p>SORLIE T ET AL: "Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 100, no. 14, 8 July 2003 (2003-07-08), pages 8418-8423, XP002493055, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0932692100 the whole document</p> <p>-----</p>	1,3-44

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/NL2013/050197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03070979	A2	28-08-2003	AU 2003205913 A1	09-09-2003
			CA 2477096 A1	28-08-2003
			CN 1643163 A	20-07-2005
			EP 1476568 A2	17-11-2004
			US 2005170351 A1	04-08-2005
			WO 03070979 A2	28-08-2003

WO 2009114862	A1	17-09-2009	AU 2009223321 A1	17-09-2009
			CA 2718293 A1	17-09-2009
			CN 102016589 A	13-04-2011
			EP 2269070 A1	05-01-2011
			JP 2011515666 A	19-05-2011
			US 2009239229 A1	24-09-2009
			WO 2009114862 A1	17-09-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/NL2013/050197**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.: **1-31, 33-44(all partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
32(completely); 1, 3-31, 33-44(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/NL2013/050197

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 32(completely); 1, 3-31, 33-44(partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of APlG1 as marker.

2. claims: 1, 3-44(all partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of CAPZB as marker.

3. claims: 2, 4-44(all partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of MTHFD1 as marker.

4. claims: 2, 4-44(all partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of CTNNA1 as marker.

5. claims: 2, 4-44(all partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of STX12 as marker.

6. claims: 2, 4-44(all partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of APlM1 as marker.

International Application No. PCT/ NL2013/ 050197

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

7-94. claims: 4-44(partially)

Methods of determining a prognosis for a patient having triple negative breast cancer, determining the effectiveness of a treatment, selecting a treatment, screening for compounds for treatment, as well as kits based on the use of the markers listed in the claims, other than those already covered by inventions 1 to 6 above.

International Application No. PCT/ NL2013/ 050197

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-31, 33-44(all partially)

The number of possible combinations encompassed by the claims is such, and the lack of indication of specific combinations envisaged is such, that a meaningful search for the extremely large number of combinations is not possible. Support and disclosure in the application is lacking for specific combination of markers other than the sets defined on pages 74 to 75 and claimed in dependent claims 32 to 37 (Articles 5 and 6 PCT). Consequently the search has been restricted to only methods/uses/kits making use of the one marker defining the invention, as well as the specific combinations of markers disclosed. Possible combinations with the other listed markers have not been the object of a search.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I			テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	G 0 1 N	33/48		P
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 Q	1/68		A
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 N	15/00		F
	C 1 2 M	1/00		A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 アールズ・ウマル

オランダ・3 0 1 5・ヘーエー・ロッテルダム・ドクトル・モーレワテルプレイン・5 0・エラスムス・ユニヴァーシティ・メディカル・センター・ロッテルダム内

(72) 発明者 ヨハネス・アルバート・フーケンス

オランダ・3 0 1 5・ヘーエー・ロッテルダム・ドクトル・モーレワテルプレイン・5 0・エラスムス・ユニヴァーシティ・メディカル・センター・ロッテルダム内

F ターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA26 AA29 AA40 BA13 BB25 CA25 CA26
 CB01 CB02 CB03 CB07 CB17 DA13 DA36 FA34 FB01 FB02
 FB03 FB15 JA01
 4B024 AA11 CA01 CA11 HA11
 4B029 AA07 BB11 CC02 CC11 FA15
 4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QQ79 QR32
 QR35 QR48 QS03 QX01

专利名称(译)	三阴性乳腺癌的生物标志物		
公开(公告)号	JP2015514222A	公开(公告)日	2015-05-18
申请号	JP2015505673	申请日	2013-03-18
[标]申请(专利权)人(译)	鹿特丹伊拉斯谟大学医疗中心		
申请(专利权)人(译)	伊拉斯谟盐湖城医学中心鹿特丹		
[标]发明人	アールズウマール ヨハネスアルバートフーケンス		
发明人	アールズ・ウマール ヨハネス・アルバート・フーケンス		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 G01N33/50 G01N33/15 G01N33/48 C12Q1/68 C12N15/09 C12M1/00		
CPC分类号	G01N33/57415 C12Q1/6886 C12Q2600/118 C12Q2600/158 G01N2500/04 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/53.D G01N33/53.Y G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N33/48.P C12Q1/68.A C12N15/00.F C12M1/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/AA29 2G045/AA40 2G045/BA13 2G045/BB25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB17 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FA34 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB15 2G045/JA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA11 4B024/HA11 4B029/AA07 4B029/BB11 4B029/CC02 4B029/CC11 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR48 4B063/QS03 4B063/QX01		
代理人(译)	村山彦 渡边 隆		
优先权	PCT/NL2012/050245 2012-04-13 WO		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及可用于三阴性乳腺癌患者预后的生物标志物。生物标志物可用于选择治疗并确定治疗是否有效。生物标志物可用于选择新的治疗方法并筛选可治疗三阴性乳腺癌的新的有效化合物。

No.	Pub. No.	Pub. No.	Pub. No.	Pub. No.	Pub. No.	MEANOW判定		フィンガー印刷判定	
						検定	検定	検定	検定
1	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
2	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
3	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
4	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
5	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
6	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
7	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
8	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
9	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
10	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
11	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
12	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
13	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
14	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
15	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
16	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
17	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
18	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
19	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
20	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
21	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
22	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
23	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
24	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
25	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
26	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
27	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
28	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
29	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
30	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
31	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
32	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
33	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
34	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
35	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
36	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
37	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
38	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
39	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
40	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
41	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
42	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
43	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
44	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
45	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
46	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
47	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
48	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
49	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0
50	2013/0318	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	JP2015505673	0	0	0	0