

(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2014-505866

(P2014-505866A)

(43) 公表日 平成26年3月6日(2014.3.6)

(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
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48	P
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	Y

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2013-546062 (P2013-546062)	(71) 出願人	513159169
(86) (22) 出願日	平成23年12月21日 (2011.12.21)		ヴロツワフスキ セントラム バダン エ
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月26日 (2013.8.26)		イト プラス エスピー. ゼット オー.
(86) 国際出願番号	PCT/PL2011/050052		オー.
(87) 国際公開番号	W02012/087170		WROCLAWSKIE CENTRUM
(87) 国際公開日	平成24年6月28日 (2012.6.28)		BADAN EIT + SP. Z
(31) 優先権主張番号	P.393389		O. O.
(32) 優先日	平成22年12月22日 (2010.12.22)		ポーランド国、ビーエル-54-066
(33) 優先権主張国	ポーランド (PL)		ヴロツワフ、ユーエル. スタブウォピツ
		(74) 代理人	100091502
			弁理士 井出 正威

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 甲状腺の癌様の変化を識別する方法、方法を具体化するためのキットおよび甲状腺の癌様の変化を識別するためのメタロチオネイン (MT) の使用

(57) 【要約】

濾胞性腺腫および濾胞癌を包含する、甲状腺の癌様の変化を識別する方法であって、患者由来の癌様の組織の試料にて、メタロチオネイン (MT) タンパク質の発現が、モノクローナル抗MT抗体を用いた免疫組織化学的方法を用いて評価され、メタロチオネインの発現の強度の程度が、Remmeleによる半定量的IRS方法を用いて光学顕微鏡の下で評価され、メタロチオネインの発現の強度の程度が半定量的IRSスケールで8以上である場合に濾胞癌の存在が示されることを特徴とする方法。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

濾胞性腺腫および濾胞癌を包含する甲状腺の癌様の変化を識別する方法であって、患者由来の癌様の組織の試料にて、メタロチオネイン（MT）タンパク質の発現を、モノクローナル抗MT抗体を用いた免疫組織化学的方法を用いて評価し、メタロチオネインの発現の強度の程度を、Remmeleによる半定量的IRS方法を用いて光学顕微鏡の下で評価し、メタロチオネインの発現の強度の程度が半定量的IRSスケールで8以上である場合に濾胞癌の存在が示されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

メタロチオネインのアイソフォームMTIおよびIIの発現を検査することを特徴とする、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

患者から胸腺摘出および腫瘍除去の後に採取された材料における発現を調べることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

濾胞癌または濾胞性腺腫の存在が、前記変化の十分な組織学的評価とともに決定されることを特徴とする、請求項1から3のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

濾胞性腺腫および濾胞癌を包含する甲状腺の癌様の変化を識別するためのキットであって、モノクローナル抗MT抗体を含むことを特徴とするキット。

20

【請求項 6】

メタロチオネインのアイソフォームMTIおよびIIに対して向けられたモノクローナル抗体を含むことを特徴とする、請求項5に記載のキット。

【請求項 7】

濾胞癌および濾胞性腺腫型の甲状腺腫瘍を識別するためのメタロチオネインの使用。

【請求項 8】

メタロチオネインのアイソフォームがMTIおよびIIであることを特徴とする、請求項7に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】**【0001】**

本発明の主題は、濾胞性腺腫および濾胞癌を包含する、甲状腺の癌様の変化を識別する方法、前記方法を具体化するためのキットおよび甲状腺の癌様の変化の上記の型を識別するためのメタロチオネインの使用である。本発明の主題は、免疫組織化学的方法を用いた、診断および甲状腺の腫瘍の識別の分野におけるものである。

【背景技術】**【0002】**

甲状腺癌は、内分泌系の最も頻繁に起こる腫瘍である。甲状腺濾胞の細胞は、若い人において最も頻繁に起こる高度に分化した癌（乳頭および濾胞）、および60歳を超える人において通常起こる分化の乏しい未分化癌に発展する。乳頭癌は、甲状腺腫瘍の70～80%を構成し、この器官の癌の最も軽度のものとして認知されている。次に、濾胞癌は、甲状腺癌の5～15%を構成する。軽度の変化である濾胞性腺腫からそれを識別する困難さのために、これらは両方とも、濾胞腫瘍と称されている。それらの識別は、手術後の単離物を用いてのみ可能であり、細針生検を用いた場合識別可能ではない。

40

【0003】

最も一般的に診断される増殖マーカーの1つがKi-67である。上昇したKi-67発現は、とりわけ、乳房、肺、前立腺、軟部組織および脳腫瘍の癌において示されているが、その生物学的役割は、まだ認識されていない。今までに公表された多くの報告において、メタロチオネイン（MT）および抗原Ki-67の発現が腫瘍の様々な型で比較された。今まで、結腸、副腎皮質、口腔、前立腺、乳腺、卵巣、軟部組織肉腫、および非小細

50

胞肺癌の腫瘍において研究が行われた。大部分の症例において、明らかな相関が、MTおよびKi-67抗原発現間に観察された。それにもかかわらず、今までのところ、甲状腺の良性および悪性変化におけるMTおよびそのアイソフォームの発現に関する研究は、混乱させる結果をしばしばもたらしてきた。

【0004】

従来技術は、Ferrarioらによる刊行物 (Ferrario C, Lavagnini P, Gariboldi M, Miranda C, Losa M, Cleris L, Formelli F, Pilotti S, Pierotti MA and Greco A: Metallothionein 1G acts as an oncosuppressor in papillary thyroid carcinoma. Lab Invest 88:474-481, 2008) を含む。この中で著者は、乳頭癌におけるMTの機能的アイソフォーム (MT1E、MT1G、MT1FおよびMT2A) の発現における減少を実証しており、MT1Gが発癌プロセスの抑制因子としての潜在的役割を果たすことを細胞モデルで実証した。この刊行物は、もっぱら、乳頭癌および濾胞癌における悪性の型の変化を識別する疑問に関するものであり、濾胞性腺腫および濾胞癌の診断問題には、全く触れなかった。Huang Y. の報告は、甲状腺乳頭癌におけるMT-1G発現の減少が、そのプロモーターの過剰メチル化の結果として起こることを明らかにした (Huang Y, de la Chapelle A and Pellegata NS: Hypermethylation, but not LOH, is associated with the low expression of MT1G and CRABP1 in papillary thyroid carcinoma. Int J Cancer 104:735-744, 2003)。Huang Y. は、健康な甲状腺組織ならびに乳頭癌およびその濾胞変異体 (FVPTC) に関する研究の結果を示している。しかしながら、濾胞性腺腫およびこの型対濾胞癌の診断の可能性に関しては観察が行われていない。Liuらは、MTの8つの機能的アイソフォームのそれぞれが、甲状腺乳頭癌の細胞におけるカドミウムおよびERK1/2キナーゼの活性化による刺激の効果の結果として発現され得ることを実証している。これらのアイソフォームが発現された細胞は、細胞周期においてG1期がより短く、S期およびM期により速く移行することを特徴とする (Liu ZM, Hasselt CA, Song FZ, Vlantis AC, Cherian MG, Koropatnick J and Chen GG: Expression of functional metallothionein isoforms in papillary thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol 302:92-98, 2009)。甲状腺腫瘍におけるメタロチオネインの発現に関するLiuらの研究は、1人の患者由来の材料から単離された乳頭癌 (KAT5) の1つの系統に関してのみ行われた。この報告は、症例の多様性を保証し、実際の状態を例示したであろう、種々の患者由来の臨床材料に関する研究結果を供給するのに失敗している。この刊行物の著者は、濾胞癌に関係して濾胞性腺腫の診断問題に関心を向けることをせず、乳頭癌系統におけるMTの発現のレベルを制御する機構の分析に集中している。

【0005】

MTアイソフォーム誘発は、カルシウムイオンによってもたらされて、未分化の甲状腺癌の細胞においても起こり、それらの増加した発現も、周期のG1期の短縮をもたらす (Liu ZM, Chen GG, Shum CK, Vlantis AC, Cherian MG, Koropatnick J and van Hasselt CA: Induction of functional MT1 and MT2 isoforms by calcium in anaplastic thyroid carcinoma cells. FEBS Lett. 581:2465-2472, 2007)。これに関して行われた研究も、MT発現測定値を用いて濾胞癌を濾胞性腺腫から識別する可能性に触れていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、正確な診断および正確な治療介入の選択を促進することになる、濾胞性腺腫および濾胞癌型の甲状腺の癌様の变化の効果的なマーカーを供給する大きな必要性がある。様々な悪性腫瘍におけるメタロチオネインタンパク質の役割に関する長年の研究にもかかわらず、その高い予後および予測値は、前記型の甲状腺腫瘍に関して確認されていない。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の主題は、濾胞性腺腫および濾胞癌を包含する、甲状腺の癌様の变化をインビトロで識別する方法であって、患者由来の癌様の組織試料が、抗MTモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的方法を用いてメタロチオネイン(MT)タンパク質の発現に関して調べられ、メタロチオネインの増加した発現の程度が、Remmeleによる半定量的IRS方法を用いて光学顕微鏡の下で評価され、メタロチオネインの発現における増加の程度が、半定量的IRSスケールで8以上であり、したがって、濾胞癌の存在が確認されることを特徴とする方法である。

10

【0008】

優先的に、メタロチオネインのMTIおよびMTIIアイソフォームの発現が評価される。

【0009】

優先的に、メタロチオネイン発現が、胸腺摘出および腫瘍除去後、患者由来の材料において調べられる。

20

【0010】

本発明の別の好ましい実施形態において、濾胞癌または濾胞性腺腫の存在が、上記の変化に関する同時の組織病理学検査で決定される。

【0011】

本発明の次の主題は、濾胞性腺腫および濾胞癌を包含する、甲状腺の癌様の变化を識別するための、抗MTモノクローナル抗体を含有するキットである。

【0012】

本発明の好ましい実施形態において、キットは、メタロチオネインのMTIおよびIIアイソフォームに対して向けられたモノクローナル抗体を含有する。

30

【0013】

本発明の別の主題は、濾胞癌および濾胞性腺腫型の甲状腺腫瘍を識別するためのメタロチオネインの使用である。

【0014】

優先的に、メタロチオネインのアイソフォームは、MTIおよびIIである。

【0015】

メタロチオネイン(MT)は、低分子量のタンパク質のファミリーであり、その存在は、動物において主に認められてきた。それらは、高度に保存されており、健康な組織および癌様の組織の様々な部位において、4つの主要なアイソフォームの形で生じる。MTポリペプチド鎖は、(アイソフォームに応じて)61から68のアミノ酸から成り、その中でアミノ酸残基の30%が、システイン残基である。MT分子は、リジン二量体によって連結された2つのドメインから成る。MTの生理学的役割は、亜鉛および銅イオンを結合および運搬すること、ならびに重金属、すなわちカドミウム、水銀および鉛について生物を(結合することによって)解毒することである。(癌様の細胞を含めた)激しく分裂している細胞において、亜鉛イオン(Zn)をDNA複製に關与する酵素に送達するMTの発現が増加することおよびMTの増加した発現は、アポトーシスに対して細胞を保護することが観察された。MTは、いくつかの化学療法薬の活性にも影響を与えることができる(それらは、アントラサイクリンなどのいくつかの細胞分裂阻害剤の代謝の間に形成されたフリーラジカルを不活性化し、シスプラチンなどの他のものと結合することができる)

40

50

。濾胞性腺腫および濾胞癌間のMTの発現における違いは、上記の変化の識別における補助的なマーカーとしてMTを使用することの可能性を示す。MTは、濾胞性腺腫および濾胞癌型の変化間を識別する、Ki-67よりもずっと良い診断マーカーでもある。なぜなら、MTの発現において腫瘍のこれらの型間に統計的な有意差があるからである。抗原Ki-67の発現における有意差の欠如がある。診断法の主題の使用は、甲状腺のこれらの2つの肥大性の変化の困難な病理組織学的診断法のための追加の方法を構成する。

【0016】

例示の実施形態における本発明の主題が図に示されている。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】濾胞性腺腫(1A)および濾胞癌(1B)におけるMTの核-細胞質発現ならびに濾胞性腺腫(1C)および濾胞癌(1D)における核の抗原Ki-67の発現を表す図である。

【図2】甲状腺における様々な変化におけるMT発現の強化を表す図である。統計的な有意差が、濾胞癌および乳頭癌($p < 0.001$)ならびに濾胞性腺腫($p < 0.05$)間に示された。統計的に有意なより高い発現も、濾胞癌および髄様癌間に示された(図2; $P < 0.0001$)。腫瘍性甲状腺腫に関して統計的に有意なより低い発現が、乳頭癌($p < 0.0001$)および髄様癌($p < 0.005$)に関して観察された。

【図3】甲状腺の変化の様々な型における抗原Ki-67の発現の強化を示す図である。統計的な有意差が、髄様癌および濾胞性腺腫($p < 0.05$)ならびに髄様癌および腫瘍性甲状腺腫($p < 0.05$)間に観察された。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明を、以下の例によって、例示する。

【0019】

試験は、Department of Pathomorphology of the Medical Academy of Wrocławから得た甲状腺の様々な変化の186のパラフィンブロックを利用した。調べたブロックは、92の癌症例を含有し、これらのうち：48症例が乳頭癌、35症例が濾胞癌、9症例が髄様癌、31症例が腺腫、63症例が腫瘍性甲状腺腫であった。

【0020】

A. 免疫組織化学的検査

腫瘍生検材料を、10%の緩衝ホルマリン中で固定し、脱水し、次いでパラフィンブロックに埋め込んだ。すべての免疫組織化学的(IHC)反応を、4 μ m厚さのパラフィン切片上で行い、キシレン中で脱パラフィン化し、再水和させた。IHC抗Ki-67反応には、エピトープを露出させるために、クエン酸塩緩衝液(pH6.10mM)中、95~98の温度で20分間、切片をインキュベートした。3% H_2O_2 における5分のインキュベーションを用いて、内在性のペルオキシダーゼ活性を遮断した。DakoCytomation(Glostrup, Denmark)からのマウスモノクローナル抗体を用いて、MTI/II(クローンE9)およびKi-67(クローンMIB-1)の発現を示した。調べる抗原を、ビオチン化した抗体および西洋わさびペルオキシダーゼとコンジュゲートしたストレプトアビジン(DakoCytomation LSAB+System-HRP)を用いて可視化した。用いた基質は、ジアミノベンジジン(DAB, DakoCytomation)であった。すべての反応を、負の対照を用いて行った。すべての試料をヘマトキシリンで対比染色した。

【0021】

B. IHC反応の強度の評価

MT発現の強度を評価するために、本発明者らは、Remmeleによる半定量的IRS方法を用い、その中で本発明者らは、試料における発色反応の強度および陽性の癌様の細胞の百分率を考慮した。このスケールは、0から12点：0-反応なし、1~2-乏し

10

20

30

40

50

い反応、3～4 - 中程度の反応、6～12 - 強い反応の範囲を有する。癌様の細胞における抗原 Ki - 67 の強度を、すべての癌様の細胞に対する陽性細胞の百分率を示すスケールを用いて評価した。このスケールは、以下の値を有する：0 反応なし、1点 - 1～10%、2点 - 11～25%、3点 - 26～50%、4点 - > 50%。

【0022】

C. 統計的分析

結果を、Prism 5.0 パッケージ (Graph Pad, CA, USA) を用いて統計的に分析した。本発明者らは、Spearman 相関試験、Kruskal - Wallis 検定および Mann - Whitney U 検定を用いた。統計的な有意差は、 $p < 0.05$ のレベルで考えられた。

10

【0023】

本発明者らは、186 の調べた甲状腺変化のうち 180 (96, 7%) において、核 - 細胞質 MT 発現 (図 1 A、1 B) を認めた。高い MT 発現 (6～12 pkt) が、腫瘍性甲状腺腫の 73% の症例、濾胞性腺腫の 70.9% の症例 (図 1 A)、乳頭癌の 45.8% の症例および濾胞癌の 85.7% の症例 (図 1 B) において見られた。高い MT 発現が、髄様癌の 33% の症例において認められた。

【0024】

最も高い MT 発現は、濾胞癌 (9.14 ± 3.32) において認められ、より低いながらも有意なレベルが、腫瘍性甲状腺腫 (7.25 ± 3.41)、濾胞性腺腫 (6.54 ± 3.40) において認められ、最も低いものは、乳頭癌 (4.47 ± 3.14) および髄様癌 (3.22 ± 2.54) において認められた。統計的な有意差は、個々の甲状腺変化間の MT 発現において観察された (図 2)。

20

【0025】

統計的な有意差は、濾胞癌 (図 1 B) および濾胞性腺腫 (図 1 A) における MT 発現の強度間に観察され、これらは、組織学的に識別するのが困難である (図 2; $P < 0.05$)。統計的に有意なより高い発現が、濾胞癌 (図 2; $P < 0.0001$) および髄様癌 (図 2; $P < 0.0001$) におけるよりも、乳頭癌において示された。腫瘍性甲状腺腫と比較して統計的に有意なより低い発現が、乳頭癌 (図 2; $P < 0.0001$) および髄様癌 (図 2; $P < 0.005$) に関して観察された。

30

【0026】

本発明者らは、131 の調べた変化のうち 118 において、抗原 Ki - 67 の核発現を発見した。最も高い発現 (図 3) が、濾胞癌 (1.13 ± 0.92) において、わずかにより低い発現が、濾胞性腺腫 (1.08 ± 0.4)、乳頭癌 (1.05 ± 0.52) および腫瘍性甲状腺腫 (1.05 ± 0.22) において、最も低い発現が、髄様癌 (0.56 ± 0.53) において認められた。

【0027】

濾胞性腺腫 (図 1 C) および濾胞癌 (図 1 D) 間の抗原 Ki - 67 の発現の強度においては、有意差が観察されなかった。この抗原の発現における統計的な有意差は、髄様癌および腫瘍性甲状腺腫 ($p < 0.05$) 間、ならびに髄様癌および濾胞性腺腫 ($p < 0.05$) 間で発見された (図 3)。

40

【0028】

Spearman 検定を用いて評価した、濾胞性腺腫および濾胞癌腫などの変化における発現メタロチオネインおよび抗原 Ki - 67 の依存性は、上記の抗原間の相関の欠如を示した ($r = 0.12$; $p > 0.05$)。

【 図 1 】

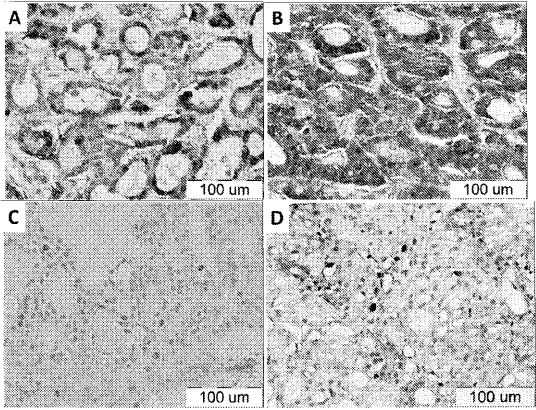


Fig. 1

【 図 2 】

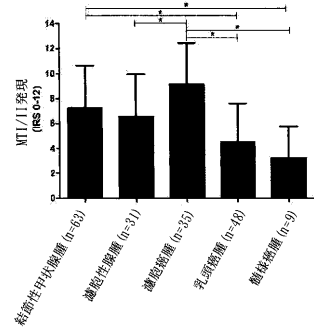


Fig. 2

【 図 3 】

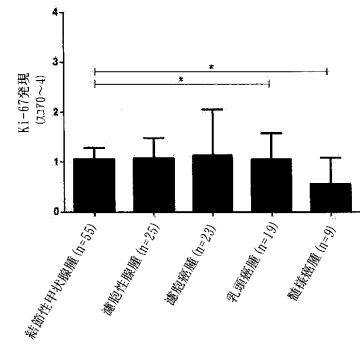


Fig. 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/PL2011/050052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/574 G01N33/577 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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHMID K W ET AL: "Metallothionein expression in normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid follicular and parafollicular c cells using monoclonal antimetallothionein antibody E9", ENDOCRINE PATHOLOGY, HUMANA PRESS, TOTOWA, NJ, US, vol. 5, no. 2, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 114-122, XP009157893, ISSN: 1046-3976, DOI: 10.1007/BF02921379 table 1 the whole document ----- -/--	1-8
<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 document 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		Date of mailing of the international search report
30 March 2012		18/04/2012
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 Schindler-Bauer, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/PL2011/050052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELMES M E ET AL: "DIAGNOSTIC APPLICATIONS OF METALLOTHIONEIN IMMUNOCYTOCHEMISTRY IN MAN", JOURNAL OF TRACE ELEMENTS IN EXPERIMENTAL MEDICINE, WILEY-LISS, US, vol. 5, no. 2, 1 January 1992 (1992-01-01) , page 79, XP009157895, ISSN: 0896-548X abstract	1-8
X,P	JP 2011 088866 A (NAKAJIMA ASSOCIATES KK; FRONTIER KENKYUSHO KK) 6 May 2011 (2011-05-06) the whole document	5
X	WO 2007/093177 A2 (BEREZIN VLADIMIR [DK]; BOCK ELISABETH [DK]; PENKOWA MILENA [DK]) 23 August 2007 (2007-08-23) pages 42-44; claim 75	5,6
A	REMMELE W ET AL: "Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe = Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast", PATHOLOGE, BERLIN, DE, vol. 8, no. 3, 1 May 1987 (1987-05-01), pages 138-140, XP009129710, ISSN: 0172-8113	1-4
X	NARTEY N ET AL: "Immunohistochemical localization of metallothionein in human thyroid tumors", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY; [10640], AMERICAN SOCIETY FOR INVESTIGATIVE PATHOLOGY, US, vol. 129, no. 1, 1 October 1987 (1987-10-01), pages 177-182, XP009157901, ISSN: 0002-9440 the whole document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/PL2011/050052

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>LIU Z M ET AL: "Expression of functional metallothionein isoforms in papillary thyroid cancer", MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY, ELSEVIER IRELAND LTD, IE, vol. 302, no. 1, 10 April 2009 (2009-04-10), pages 92-98, XP025988968, ISSN: 0303-7207, DOI: 10.1016/J.MCE.2008.12.017 [retrieved on 2009-01-20] cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-8
Y	<p>SHIMA T ET AL: "Modification of dietary copper levels on the early stage of tumor-promotion with propylthiouracil in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model", CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS, ELSEVIER SCIENCE IRELAND, IR, vol. 180, no. 2, 15 July 2009 (2009-07-15) , pages 262-270, XP026161865, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/J.CBI.2009.02.002 [retrieved on 2009-02-13] the whole document</p> <p>-----</p>	1-8
Y	<p>FERRARIO CRISTINA ET AL: "Metallothionein 1G acts as an oncosuppressor in papillary thyroid carcinoma", LABORATORY INVESTIGATION, vol. 88, no. 5, May 2008 (2008-05), pages 474-481, XP002672634, ISSN: 0023-6837 cited in the application the whole document</p> <p>-----</p>	1-8
Y	<p>PEDERSEN M O ET AL: "The role of metallothionein in oncogenesis and cancer prognosis", PROGRESS IN HISTOCHEMISTRY AND CYTOCHEMISTRY, GUSTAV FISCHER VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 44, no. 1, 22 April 2009 (2009-04-22) , pages 29-64, XP026064696, ISSN: 0079-6336, DOI: 10.1016/J.PROGHI.2008.10.001 [retrieved on 2008-12-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-8
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/PL2011/050052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	<p>KRÓLICKA ANNA ET AL: "Comparison of metallothionein (MT) and Ki-67 antigen expression in benign and malignant thyroid tumours", ANTICANCER RESEARCH GREECE,, vol. 30, no. 12, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 4945-4949, XP009157896, ISSN: 1791-7530 the whole document -----</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/PL2011/050052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2011088866 A	06-05-2011	NONE	

WO 2007093177 A2	23-08-2007	EP 1989228 A2	12-11-2008
		EP 2412726 A2	01-02-2012
		EP 2412727 A2	01-02-2012
		JP 2009526785 A	23-07-2009
		US 2010166759 A1	01-07-2010
		WO 2007093177 A2	23-08-2007

フロントページの続き

(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, MD, RU, T, J, 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, R, O, 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, 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, H, U, 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, 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, VN

- (72) 発明者 ジェンギエル, ピョートル
ポーランド国、ピーエル - 5 1 - 6 5 0 ヴロツワフ、ユーエル . ツアナレッタ 1 2 / 5
- (72) 発明者 ポドロスカ - オコウフ, マルゼナ
ポーランド国、ピーエル - 5 3 - 3 0 3 ヴロツワフ、ユーエル . スクフェロバ 4 / 1
- (72) 発明者 クルリツカ, アンナ
ポーランド国、ピーエル - 5 1 - 1 5 3 ヴロツワフ、ディガシンスキエゴ 1 1
- (72) 発明者 コビエルジツキ, クリストファー
ポーランド国、ピーエル - 5 1 - 1 4 4 ヴロツワフ、クラシツキエゴ 3 5
- (72) 発明者 ブワ, バルトシュ
ポーランド国、ピーエル - 5 2 - 2 1 0 ヴロツワフ、ウビノバ 3 エフ / 5
- (72) 発明者 ピョトロフスカ, アレクサンドラ
ポーランド国、ピーエル - 5 4 - 1 0 4 ヴロツワフ、コジャ 3 1 エー / 5
- F ターム(参考) 2G045 AA26 CB01 DA36 FB03

专利名称(译)	用于鉴定甲状腺中癌症样变化的方法，用于体现该方法的试剂盒和使用金属硫蛋白 (MT) 来鉴定甲状腺中癌症样变化的方法		
公开(公告)号	JP2014505866A	公开(公告)日	2014-03-06
申请号	JP2013546062	申请日	2011-12-21
[标]申请(专利权)人(译)	弗罗茨瓦夫喜欢中枢巴丹八加SP乔其纱奥比昂金 Wroclawskie的CENT巴丹EIT SP.Z〇〇		
申请(专利权)人(译)	弗罗茨瓦夫喜欢中枢巴丹八加藻.乔其哦.哦.		
[标]发明人	ジェンギエルピョートル ポドロスカオコウフマルゼナ クルリツカアンナ コビエルジツキクリストファー プワバルトシュ ピョトロフスカアレクサンドラ		
发明人	ジェンギエル,ピョートル ポドロスカ-オコウフ,マルゼナ クルリツカ,アンナ コビエルジツキ,クリストファー プワ,バルトシュ ピョトロフスカ,アレクサンドラ		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/48 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N33/57407 G01N2333/825		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/48.P G01N33/53.Y		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FB03		
优先权	2010393389 2010-12-22 PL		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种区分包括滤泡性腺瘤和滤泡性癌的甲状腺的致癌变化的方法，其特征在于在来自患者的致癌组织样品中，使用单克隆抗MT抗体的免疫组织化学方法评估金属硫蛋白 (MT) 蛋白的表达，使用根据Remmele的半定量IRS方法在光学显微镜下评估金属硫蛋白表达的强度，其中如果金属硫蛋白的表达强度在半定量IRS标度上等于或大于8，则存在指出了滤泡癌。

		特表2014 (P2014)	
		(43) 公表日 平成26年3月6日	
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574	A	2 G O 4 5
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48	P	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	Y	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (
(21) 出願番号	特願2013-546062 (P2013-546062)	(71) 出願人	513159169
(86) (22) 出願日	平成23年12月21日 (2011.12.21)		グロツワフスキ セントラム ノ
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月26日 (2013.8.26)		イト プラス エスビー. ゼット
(86) 国際出願番号	PCT/PL2011/050052		オー.
(87) 国際公開番号	W02012/087170		WROCLAWSKIE CEN
(87) 国際公開日	平成24年6月28日 (2012.6.28)		BADAN EIT + SF
(81) 優先権主張番号	P.393389		O. O.
(82) 優先日	平成22年12月22日 (2010.12.22)		ポーランド国、ビーエル-54-
(83) 優先権主張国	ポーランド (PL)		グロツワフ、ユーエル. スタフ
			カ 147/149
			ul. Stablowicka
			/149, PL-54-066
			claw, Poland
		(74) 代理人	100091502
			弁理士 井出 正威
			最終頁