(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2015-512047
(P2015-512047A)
(43)公表日　平成27年4月23日(2015.4.23)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	B	4C084
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C085
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	E	
		A61K	39/395	T	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 29 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-560404 (P2014-560404)
(86)(22)出願日　平成25年3月8日 (2013.3.8)
(85)翻訳文提出日　平成26年11月7日 (2014.11.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2013/054800
(87)国際公開番号　WO2013/132089
(87)国際公開日　平成25年9月12日 (2013.9.12)
(31)優先権主張番号　12158679.6
(32)優先日　平成24年3月8日 (2012.3.8)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号　61/608,346
(32)優先日　平成24年3月8日 (2012.3.8)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　12165054.3
(32)優先日　平成24年4月20日 (2012.4.20)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　514122524
シュピーンゴテック　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国，１６７６１　ヘニッヒスドルフ，ノイエンドルフシュトラーセ１５アー
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法、あるいは対象の癌を診断する方法

(57)【要約】
本発明の内容は、癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法、あるいは、女性の対象の癌を診断する方法であって、以下のステップ：前記女性の対象から得た体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し、そして前記対象が癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン又はその断片のレベルとを、高いレベルが、癌に罹患する高いリスクの予測となるか、又は高いレベルが、癌に罹患していない対象の癌の診断に相関するように関連付けること、を含み、当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、前記方法である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法であって、以下のステップ：
・前記女性の対象から得た体液中のプロニューロテンシン１－１１７又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルを測定し、そして
・前記対象が癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン１－１１７又はその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルとを、高いレベルが、癌に罹患する高いリスクの予測となるように関連付けること、
を含み、
当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、前記方法。
【請求項２】
前記癌が乳癌である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記高いレベルが、閾値レベルを上回ることを意味する、請求項１又は２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４】
前記体液中のプロニューロテンシン１－１１７又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルが、空腹時レベルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
前記女性の対象が、体液が採取される時点で癌と診断された経験が無い、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記女性の対象が、過去に癌に罹患したことがあるが体液採取時点でこれが治癒しており、癌の再発のリスクが判定される、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記体液採取時点で、女性の対象が、心臓血管疾患又は糖尿病と診断されている、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記体液採取時点で診断されている心臓血管疾患が、心不全、アテローム動脈硬化、及び高血圧からなる群から選択される、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記体液採取時点で、女性の対象が、２型糖尿病と診断されている、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
追加で、年齢、糖尿病の存在、喫煙からなる群から選択される、１つ以上の臨床的パラメーターが判定される、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記プロニューロテンシン１－１１７のレベルが判定される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
プロニューロテンシン１－１１７又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルが免疫学的手法を用いて測定される、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
女性の対象が乳癌に罹患するリスクをモニタリングするため、あるいは治療の経過をモニタリングするために、２回以上実施される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】
前記モニタリングが、前記女性の対象における、治療的処置又は予防的処置に対する応答を評価するために実施される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
リスク群ごとに女性の対象を階層化するための、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記女性の対象が、体液中のプロニューロテンシン１－１１７又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルの判定の結果に基づいて再分類される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
女性の対象の癌の予防における使用のための、ニューロテンシン又はニューロテンシン受容体に対する結合剤であって、当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、当該結合剤。
【請求項１８】
ニューロテンシンの生理活性を７０％以下に低減する、女性の対象の癌の予防における使用のための請求項１７に記載の結合剤であって、当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、当該結合剤。
【請求項１９】
女性の対象の癌の予防における使用のための請求項１７に記載の結合剤であって、当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、当該結合剤。
【請求項２０】
女性の対象の癌の予防における使用のための請求項１７に記載の結合剤であって、抗体、例えばＩｇＧ、典型的な完全長免疫グロブリン、又は、例えばＦａｂミニボディ、一本鎖Ｆａｂ抗体、エピトープタグを有する一価のＦａｂ抗体、例えばＦａｂ－Ｖ５Ｓｘ２を含めたＦａｂ断片を、これだけに限定されることなく含む、例えば化学的に結合された抗体のような重鎖及び／又は軽鎖のＦ可変ドメインを少なくとも含む抗体断片（断片抗原結合）；ＣＨ３ドメインで二量化された二価のＦａｂ（ミニ抗体）；例えばｄＨＬＸドメインの二量体化を介して異種のドメインを用いた多量体化により形成された二価のＦａｂ又は多価のＦａｂ、例えばＦａｂ－ｄＨＬＸ－ＦＳｘ２；Ｆ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ断片、多量体化した多価及び／又は多特異性ｓｃＦｖ断片、二価及び／又は二重特異性ダイアボディ、ＢＩＴＥ（登録商標）（二重特異性Ｔ細胞エンゲイジャー）、三官能性抗体、例えばＧと別のクラスからの多価抗体；単一ドメイン抗体、例えばラクダ科の動物又は魚類の免疫グロブリンから得られたナノボディから成る群から選択され、当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、当該結合剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明の内容は、癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法、あるいは癌に罹患していない女性の対象の癌を診断する方法であって、以下のステップ：

・前記女性の対象から得た体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し、そして
・前記対象が癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン又はその断片のレベルとを、高いレベルが、癌に罹患する高いリスクの予測となるか、又は高いレベルが、癌に罹患していない対象の癌の診断に相関するように関連付けること、
を含み、
当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、前記方法である。
【０００２】
ニューロテンシンは、プレプロニューロテンシン前駆体由来の１３アミノ酸神経ペプチ

ドであって、安定した１１７アミノ酸ペプチドであるプロニューロテンシン（Ｐ－ＮＴ）と一緒に化学量論的に放出され、そして、その成熟ホルモンは、３種類の異なった受容体、Ｇタンパク質共役受容体であるニューロテンシン受容体１と２（Ｎｔｓｒ１とＮｔｓｒ２）及び非Ｇタンパク質共役受容体であり、且つ、Ｓｏｒｔｉｌｌｉｎ－１（ＳＯＲＴ１）としても知られているニューロテンシン受容体３（Ｎｔｓｒ３）に結合する。

【０００３】

ニューロテンシンは、小腸から末梢部に放出され、並びに視床下部から中枢部に放出される。ニューロテンシンの末梢分泌は、食物摂取、特に脂肪によって刺激され、消化管運動、並びに膵液分泌及び胆汁分泌を調整することが知られている。興味深いことに、ニューロテンシンは、ラットにおける中枢（脳室内）及び末梢（腹腔内）注射の後に、急性的に食物摂取を低減させたので、食欲抑制ホルモンとして食欲制御に関係し、そして、その効果は、ニューロテンシン１受容体（Ｎｔｓｒ１）を通して主に媒介されるようである。

【０００４】

正常体重ヒト対象と比較した肥満では、食後血漿ニューロテンシン濃度は、液状脂肪食の後に低下し（Ｗｉｄｅｎ ｅｔ ａｌ １９９２，Ｒｅｇ ｐｅｐｔｉｄｅｓ；Ｐｌａｓｍａ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｐｅｐｔｉｄｅｓ ｉｎ ｏｂｅｓｉｔｙ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｓｈａｍ ｆｅｅｄｉｎｇ（ＭＳＦ）ａｎｄ ａ ｌｉｑｕｉｄ ｔｅｓｔ ｍｅａｌ）、ニューロテンシン分泌の調整が、肥満では乱されていることを示唆した。しかしながら、ニューロテンシンが肥満の程度に相関しているのか、そして、どのように相関しているのか、大規模な研究が全く調査されていない。興味深いことに、Ｐ－ＮＴは、肥満のＩＩ型糖尿病患者の大部分で正常血糖につながることが示されている手術である胃バイパス（Ｒｏｕｘ－ｅｎ－Ｙ）後に有意に増加するが、ニューロテンシンが通常、糖尿病の発症に関わるかどうか知られていない。さらに、Ｎｔｓｒ３（ＳＯＲＴ１）遺伝子の変異型は、ヒトで知られている最も一般的な冠動脈障害感受性遺伝子の１つなので、ニューロテンシン系は、冠動脈障害や心筋梗塞の発症に関与した。

【０００５】

肥満と癌との機構的なつながりは大部分が未知であるが、しかしながら、支配的な理論の１つは、過剰な脂肪沈着が末梢組織におけるアンドロゲンの高い芳香族化をもたらし、そしてそれが、高い循環エストロゲンレベルをもたらすというものである。加えて、肥満の顕著な特徴の１つである高インスリン血症が、性ホルモン結合グロブリン（ＳＨＢＧ）の肝臓での産生を阻害し、これによりエストロゲンとアンドロゲンの両方の生物学的に利用可能レベルを増強することが示され、肥満が、それを通じて乳癌や前立腺癌などの癌の性ホルモン駆動形態の一般的な形態のリスクを高め得る形を示唆した。興味深いことに、ニューロテンシンとＮｔｓｒ１発現の両方が悪性乳管癌腫においてよく見られ、そして、ＮＴＳＲ１の実験的な薬理学的遮断又はＲＮＡサイレンシングが、マウスにおける腫瘍増殖を低減する。

【０００６】

乳癌細胞におけるニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）の発現レベルは、乳癌に罹患している対象の予後を判断するために使用された（ＵＳ２０１１／０３０５６３３）。さらに、同じ著者らによって、おそらく肝臓による急速なクリアランスにより、循環ニューロテンシンと、膵臓、前立腺、又は髄様甲状腺腫瘍の病期との明らかな相関が、現在、説明されていないことが記載されている。興味深いことに、浸潤性乳管癌を患っている一連の５１人の患者において、すべての腫瘍のうちの９１％がニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）に関して陽性であったが、すべての腫瘍のうちの３１％だけが前記組織中でニューロテンシンに関して陽性であることがわかった（Ｓｏｕａｚｅ ｅｔ．ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２００６；６６：（１２）ｐａｇｅｓ ６２４３－６２４９）。

【０００７】

癌の増殖、特に肺癌、膵臓癌、及び結腸癌にニューロテンシンとニューロテンシン受容

体が関与するいくつかの徴候が存在する（Ｃａｒｒａｗａｙ ｅｔ ａｌ．； Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ２７ （２００６） ２４４５－２４６０）。膵臓癌を患っている患者の血清のＮＴレベルが有意に上昇することが報告された（Ｐｉｃｈｅｏｎ ｅｔ ａｌ， Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １９９９； １９； １４４５－５０）。興味深いことに、このグループは、膵臓癌において両方の前立腺に対する疾患の進行によりＮＴレベルが低下することを見出した。それとは対照的に、Ｍｅｇｇｉａｔｏら；Ｔｕｍｏｒｉ １９９６； ８２； ５９２－５；は、血漿ＮＴレベルが、膵臓癌では正常であったが、膵炎と診断された場合には、高かったことを見出した。

【０００８】

男性における癌リスクの予測の為の血管作用性ペプチドの使用は、Ｂｅｌｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ， Ｃａｎｃｅｒ， Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｙ， Ｂｉｏｍａｒｋｅｓ ＆ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎにより報告されている。ＭＲ－ｐｒｏ－ＡＮＰ、ＭＲ－ｐｒｏ－ＡＤＭ及びコペプチンが、１９９１年～１９９６年のベースライン試験の前に癌に罹患していなかったＭａｌｍｏ Ｄｉｅｔ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔｕｄｙの参加者（男性１７６８名、女性２２９３名）の空腹時血漿中で測定された。著者は、女性の間で、バイオマーカーと癌の発症との間で相関は無かったと述べている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

本発明の対象は、癌の発症の予測及び癌の再発のリスクの予測のためのＮＴの予測及び診断能力を調査することであった。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

この問題に対処するために、我々は、前記スウェーデンの前向きコホート研究（Ｍａｌｍｏ Ｄｉｅｔ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔｕｄｙ）における空腹時血漿中のプロニューロテンシンの安定な断片を評価して、１５年間の経過観察中の癌発症に対して、このバイオマーカーの基準濃度を関連付けた。

【００１１】

驚くべきことに、ニューロテンシンは、癌に罹患していない女性の対象の癌に罹患するリスクの予測、女性の対象の癌の診断において、強力かつ高度に顕著なバイオマーカーであることが示された。

【００１２】

従って、本発明の内容は、癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法、あるいは、女性の対象の癌を診断する方法であって、以下のステップ：

・前記女性の対象から得た体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し、そして

・前記対象が癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン又はその断片のレベルとを、高いレベルが、癌に罹患する高いリスクの予測となるか、又は高いレベルが、癌に罹患していない対象の癌の診断に相関するように関連付けること、

を含み、

当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、前記方法である。

【００１３】

更に、本発明の内容は、癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法であって、以下のステップ：

・前記女性の対象から得た体液中のプロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルを測定し、そして

・癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン１－１１７若しくはその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルとを、高いレベルが、癌に罹患する高いリスクの予測となるように関連付けること、

を含み、
当該癌が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される、前記方法である。
【００１４】
癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予想させる、体液中のプロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルは、小腸から放出されてもよい。当該女性の対象が癌に罹患していない場合、それは癌細胞から放出されなくてもよい。小腸からのニューロテンシンの放出は、食物摂取、特に脂肪によって刺激され、消化管運動及び膵液や胆汁分泌を調整することが知られている。プロニューロテンシン１－１１７及びその断片又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドは、ニューロテンシン及びプロニューロテンシン１－１１７とその断片又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドは、プロニューロテンシンから等モル量で放出されるので、放出されたニューロテンシンの代用マーカーとして使用される。
【００１５】
ニューロテンシン／プロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドの末梢組織における分泌が、癌に罹患することに対する女性対象の感受性について暗示していることは、本発明の驚くべき知見である。これにより、脂肪摂取の削減としての食事療法は、前記女性の対象の前記リスクを軽減し得る。
【００１６】
ニューロテンシン及びニューロテンシン受容体が、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌から選択される癌の組織中で過剰発現していることは、文献で公知である。故に、体液中のニューロテンシン／プロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルの増大は、ニューロテンシン及び／又はプロニューロテンシンが機能する、即ちニューロテンシン受容体が過剰発現している癌、例えば乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌に、罹患するリスクを増大させる。
【００１７】
従って、本発明の内容は、女性が癌、例えば乳癌に罹患する感受性を判定することである。
【００１８】
本研究で得られたデータは、男性の対象の癌の罹患のリスクと、当該対象の体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片のレベルとの間の相関を明らかにしたが；斯かる相関は、現在のデータセットからは顕著ではなかった。従って、本発明の方法は男性の対象に対しても有効であるが、現在の研究では、観察された効果は女性と比較して強いものではなかった。
【００１９】
本明細書中、「対象」という用語は、生きたヒト又は非ヒト生物を意味する。好ましくは、本明細書中、対象はヒトである。
【００２０】
前記対象から得た体液中のプロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルと、癌に罹患するリスクとの相関は連続的である、すなわち、レベルが高ければ高いほど、リスクもより高い。これは、例えば表６のデータから認められる。第一の群と比較して、第二、第三及び第四の群は、それぞれより高いＨａｚａｒｄ　Ｒｉｓｋを示す。
【００２１】
実用性のために、当業者は（単数若しくは複数の）閾値を使用してもよい。
【００２２】
これにより、「高いレベル」という用語は、閾値レベルを上回るレベルを意味し得る。
【００２３】

本発明の一つの態様において、体液中のプロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルは、プロニューロテンシン１－１１７若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドの空腹時レベルである。空腹時レベルは、血液のサンプリングの前に１２時間食物摂取していないことを意味する。

【００２４】

体液は、血液、血清、血漿、尿、脳脊髄液（ｃｓｆ）、及び唾液を含む群から選択され得る。

【００２５】

本発明の一つの態様において、前記女性の対象は、体液が採取される時点で診断された癌を未だ有していない。他の態様において、当該女性の対象は、過去に癌に罹患したことがあるが体液採取時点でこれが治癒しており、癌の再発のリスクが判定され、又は再発癌が診断される。

【００２６】

本発明の一つの態様において、前記女性の対象は、体液採取時点で心臓血管疾患又は糖尿病に罹患していると診断されている。

【００２７】

前記心臓血管疾患は、心不全、アテローム性動脈硬化及び高血圧からなる群から選択されてもよい。

【００２８】

本発明の他の態様において、前記女性の対象は、体液採取時点で２型糖尿病に罹患していると診断されている。

【００２９】

糖尿病の定義は、以下のとおりである：

医師による診断の履歴、抗糖尿病薬薬物療法をおこなっていること、又は基準検査において空腹時全血グルコース＞／＝６．１ｍｍｏｌ／ｌであること（これが血漿中では＝７．０ｍｍｏｌ／ｌであることに留意する）。

【００３０】

正常血圧／高血圧（ＨＢＰ）の定義は、以下のとおりである：

ＨＢＰ：収縮期ＢＰ＞／＝１４０ｍｍＨｇ若しくは拡張期ＢＰ＞／＝９０ｍｍＨｇ、又は降圧薬薬物療法をおこなっていること。正常血圧（ＢＰ）の対象は、その他のすべての対象である、すなわち、収縮期ＢＰ＜１４０ｍｍＨｇ若しくは拡張期ＢＰ＜９０ｍｍＨｇを有するか、又は降圧薬薬物療法をおこなっていない対象である。

【００３１】

本データは、プロニューロテンシン又はその断片のレベルと、糖尿病、乳癌及び心臓血管疾患に罹患していない女性における、癌、特に乳癌との間に、強い相関関係を示唆している。

【００３２】

本データはまた、プロニューロテンシン又はその断片のレベルと、心臓血管疾患の一般的なハイリスク群である高血圧の女性における、癌、特に乳癌との間にも、強い相関関係を示唆している。

【００３３】

更に、本データは、プロニューロテンシン又はその断片のレベルと、正常血圧の女性における、癌、特に乳癌との間にも、強い相関関係を示唆している。更に、本データは、プロニューロテンシン又はその断片のレベルと、糖尿病の女性における、癌、特に乳癌との間にも、強い相関関係を示唆している。

【００３４】

本発明の方法の一つの態様において、追加で１つ以上の臨床的パラメーターが判定され、当該パラメーターとして：年齢、糖尿病の存在、喫煙が含まれる。

【００３５】
体液中で測定され得るプロニューロテンシンの断片は、例えば以下の断片の群から選択されてもよい。
配列番号１（プロニューロテンシン１－１４７）
【化１】

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNSPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHS RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVIKRK IPYILKRQLY ENKPRRPYIL KRDSYYY

【００３６】
配列番号２（プロニューロテンシン１－１２５（長いニューロメジンＮ））
【化２】

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNSPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHS RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVI KR KIPYIL

【００３７】
配列番号３（ニューロメジンＮ：）
【化３】

KIPYIL

【００３８】
配列番号４（ニューロテンシン）
【化４】

pyroQLYENKPRRP YIL

【００３９】
配列番号５（プロニューロテンシン１－１１７）

【化５】

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNSPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHS RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVI

【００４０】
配列番号６（プロニューロテンシン１－１３２）
【化６】

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNSPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHS RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVIKRK IPYILKRQLY EN

【００４１】
配列番号７：（プロニューロテンシン１－１２５）
【化７】

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNSPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHS RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVIKRK IPYIL

【００４２】
配列番号８（プロニューロテンシン１２０－１４０）
【化８】

KIPYILKRQL YENKPRRPYI L

【００４３】
配列番号９（プロニューロテンシン１２０－１４７）
【化９】

KIPYILKRQL YENKPRRPYIL KRDSYYY

【００４４】
配列番号１０（プロニューロテンシン１２８－１４７）

【化１０】

QLYENKPRRP YILKRDSYYY

【００４５】
本発明による方法のより具体的な実施形態において、プロニューロテンシン１－１１７のレベルが測定される。
具体的な実施形態において、プロニューロテンシン、特にプロニューロテンシン１－１１７若しくはその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルは、免疫学的アッセイで計測される。
より詳しく述べると、免疫学的アッセイは、Ｅｒｎｓｔ　ｅｔ　ａｌ．　Ｐｅｐｔｉｄｅｓ　２７　（２００６）　１７８７－１７９３に記載されているように使用される。
【００４６】
プロニューロテンシン若しくは少なくとも５つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルを測定するのに有用である免疫学的アッセイは、実施例２の概要のステップを含み得る。すべての閾値及び値は、実施例２に従って使用される試験及び較正の観点から理解されるべきである。当業者は、閾値の絶対値が使用される較正によって影響を受けるであろうことを知っている可能性もある。このことは、本明細書中に与えられるすべての値及び閾値が、本明細書中で使用される較正に照らして理解されるべきであることを意味している（実施例２）。ヒトＰ－ＮＴ較正物質は、ＩＣＩ－Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，　Ｂｅｒｌｉｎ，　Ｇｅｒｍａｎｙで入手可能である。あるいは、アッセイは、合成又は遺伝子組み換えＰ－ＮＴ１－１１７若しくはその断片によって較正されてもよい（Ｅｒｎｓｔ　ｅｔ．　ａｌ，　２００６もまた参照のこと）。
【００４７】
本発明の方法に従って、女性の対象が乳癌に罹患するリスクを決定するため、あるいは女性の対象における乳癌を診断するための閾値は、７８ｐｍｏｌ／ｌ超のＰＮＴであり、好ましい閾値は１００ｐｍｏｌ／ｌ超、さらに好ましい閾値は１５０ｐｍｏｌ／ｌ超である。具体的な実施形態において、前記閾値は約１００ｐｍｏｌ／１である。これらの閾値は、先に触れた較正法に関係している。前記閾値を上回るプロＮＴ値は、対象が癌に罹患する高いリスクを有していること、又は既に癌であることを意味する。
【００４８】
本発明の一つの態様において、前記方法は、女性の対象が乳癌に罹患するリスクをモニタリングするため、あるいは治療の経過をモニタリングするために、２回以上実施される。特定の態様において、前記モニタリングは、前記女性の対象における、治療的処置又は予防的処置に対する応答を評価するために実施される。
【００４９】
本発明の一つの態様において、前記方法は、リスク群ごとに女性の対象を階層化するために使用される。
【００５０】
本発明の目的は、先の態様に従い、女性の対象が癌に罹患するリスクを予測する方法、あるいは、癌に罹患するリスクの高い女性の対象を同定する方法であって、当該女性の対象から採取した体液中のプロニューロテンシン又はその５アミノ酸残基以上の断片のレベルは単独で、又は他の予測に有用な検査パラメーター又は臨床のパラメーターと組み合せて、以下の選択肢から選択され得る方法によって、対象に有害事象が生じるリスクの予測のために使用される：
【００５１】
－健康な、又は見掛けが健康そうな対象集団における所定のサンプル一式の、女性の対

象から採取した体液中のプロニューロテンシン若しくはその５アミノ酸残基以上の断片のレベルの中央値との比較、

－健康な、又は見掛けが健康そうな対象集団における所定のサンプル一式の、女性の対象から採取した体液中のプロニューロテンシン若しくはその５アミノ酸残基以上の断片のレベルの変位値との比較、

－コックス比例ハザード解析に基づく計算、又はＮＲＩ（純再分類指数）若しくはＩＤＩ（統合判別指数）などのＲｉｓｋ指数計算を使用することによる計算。

【００５２】

本発明の方法において、前記女性の対象の癌発症のリスクは、当該女性の対象から採取した体液中のプロニューロテンシン１－１１７若しくはその５アミノ酸残基以上の断片、又はプロニューロテンシン１－１１７含有ペプチドのレベルを判定の結果によって再分類され得る。

【００５３】

また、本発明の内容は、本発明の方法を実施するためのポイントオブケアデバイスでもある。

【００５４】

本発明の内容はまた、女性の対象における癌の予防又は治療における使用のための、ニューロテンシン又はニューロテンシン受容体に対する結合剤である。

本発明の一実施形態において、結合剤は、ニューロテンシンの生理活性を７０％以下に低減する。

【００５５】

本発明の一つの態様において、癌は、乳癌、肺癌、膵臓癌及び大腸癌からなる群から選択される。

【００５６】

本発明によると、ニューロテンシンに対する結合剤は、抗体、例えばＩｇＧ、典型的な完全長免疫グロブリン、又は、例えばＦａｂミニボディ、一本鎖Ｆａｂ抗体、エピトープタグを有する一価のＦａｂ抗体、例えばＦａｂ－Ｖ５Ｓｘ２を含めたＦａｂ断片を、これだけに限定されることなく含む、例えば化学的に結合された抗体のような重鎖及び／又は軽鎖のＦ可変ドメインを少なくとも含む抗体断片（断片抗原結合）；ＣＨ３ドメインで二量化された二価のＦａｂ（ミニ抗体）；例えばｄＨＬＸドメインの二量体化を介して異種のドメインを用いた多量体化により形成された二価のＦａｂ又は多価のＦａｂ、例えばＦａｂ－ｄＨＬＸ－ＦＳｘ２；Ｆ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ断片、多量体化した多価及び／又は多特異性ｓｃＦｖ断片、二価及び／又は二重特異性ダイアボディ（ｄｉａｂｏｄｉｅｓ）、ＢＩＴＥ（登録商標）（二重特異性Ｔ細胞エンゲイジャー（ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｔ－ｃｅｌｌ　ｅｎｇａｇｅｒ））、三官能性抗体、例えばＧと別のクラスからの多価抗体；単一ドメイン抗体、例えばラクダ科の動物又は魚類の免疫グロブリンから得られたナノボディから成る群から選択される。

【００５７】

本発明によると、ニューロテンシン受容体に対する結合剤は、抗体、例えばＩｇＧ、典型的な完全長免疫グロブリン、又は、例えばＦａｂミニボディ、一本鎖Ｆａｂ抗体、エピトープタグを有する一価のＦａｂ抗体、例えばＦａｂ－Ｖ５Ｓｘ２を含めたＦａｂ断片を、これだけに限定されることなく含む、例えば化学的に結合された抗体のような重鎖及び／又は軽鎖のＦ可変ドメインを少なくとも含む抗体断片（断片抗原結合）；ＣＨ３ドメインで二量化された二価のＦａｂ（ミニ抗体）；例えばｄＨＬＸドメインの二量体化を介して異種のドメインを用いた多量体化により形成された二価のＦａｂ又は多価のＦａｂ、例えばＦａｂ－ｄＨＬＸ－ＦＳｘ２；Ｆ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ断片、多量体化した多価及び／又は多特異性ｓｃＦｖ断片、二価及び／又は二重特異性ダイアボディ（ｄｉａｂｏｄｉｅｓ）、ＢＩＴＥ（登録商標）（二重特異性Ｔ細胞エンゲイジャー）、三官能性抗体、例えばＧと別のクラスからの多価抗体；単一ドメイン抗体、例えばラクダ科の動物又は魚類の免疫グロブリンから得られたナノボディ、あるいは、ペプチド拮抗薬、例えば［

Ｄ－Ｔｒｐ^{11}］－ニューロテンシン、［Ｔｙｒ（Ｍｅ）^{11}］－ニューロテンシン（例えば、Ｑｕｉｒｏｎらによって記載された）、又は非ペプチド拮抗薬、例えばＬｅｖｏｃａｂａｓｔｉｎｅ、ＳＲ－４８６９２（ＮＴＳ１選択性）、ＳＲ－１４２９４８（非選択性）、ＳＲ－１４２９４８Ａ，ＣＰ９６３４５、［３Ｈ］ＳＲ－４８６９２、ＳＲ４８６９２、ＳＲ－４８５２７及びＳＲ－４９７１１、あるいは、結合剤足場、例えばテトラネクチンベースの非Ｉｇ足場（例えば、ＵＳ２０１０／００２８９９５に記載）、フィブロネクチン足場（ＥＰ１２６６０２５に記載）；リポカリンベースの足場（例えば、ＷＯ２０１１／１５４４２０に記載）；ユビキチン足場（例えば、ＷＯ２０１１／０７３２１４に記載）、移動足場（例えば、ＵＳ２００４／００２３３３４に記載）、プロテインＡ足場（例えば、ＥＰ２２３１８６０に記載）、アンキリン反復ベースの足場（例えば、ＷＯ２０１０／０６０７４８に記載）、マイクロタンパク質、好ましくはシスチンノット（ｋｎｏｔ）足場を形成するマイクロタンパク質（例えば、ＥＰ２３１４３０８に記載）、Ｆｙｎ　ＳＨ３ドメインベースの足場（例えば、ＷＯ２０１１／０２３６８５に記載）、ＥＧＦＲ－Ａドメインベースの足場（例えば、ＷＯ２００５／０４０２２９に記載）及びＫｕｎｉｔｚドメインベースの足場（例えば、ＥＰ１９４１８６７に記載）から成る群から選択される。

【００５８】

他の予防的手段は、例えば、ニューロテンシンの分泌を低下させ得る低脂肪食品又は他の食事療法を観察すること等により、ニューロテンシンの分泌を低下させることであってもよい。

【図面の簡単な説明】

【００５９】

【図１】典型的なＰ－ＮＴ用量／シグナルカーブを示す。

【図２ａ】Ｐ－ＮＴの増大は、乳癌の発症のリスクが長期間で増大することを示す。基準（血液採取）時点で癌歴のある女性は排除しているため、ＰＮＴは、将来の乳癌の発症を高度に予測する。すなわち、Ｑ４の女性は、Ｑ１の女性と比較して、乳癌発症のリスクが２倍になる。

【図２ｂ】Ｐ－ＮＴの増大は、乳癌の発症のリスクが長期間で増大することを示す。基準（血液採取）時点で癌歴のある女性は排除しているため、ＰＮＴは、将来の乳癌の発症を高度に予測する。すなわち、Ｑ４の女性は、Ｑ１の女性と比較して、乳癌発症のリスクが２倍になる。

【実施例】

【００６０】

実施例１

抗体の開発

免疫化のためのペプチド／複合体：

免疫化のためのペプチドを、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）へのペプチドの結合のために、追加のＮ末端システイン残基を用いて合成した（ＪＰＴ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｂｅｒｌｉｎ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）。そのペプチドを、Ｓｕｌｆｏ－Ｌｉｎｋ－Ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｇｅｌ（Ｐｅｒｂｉｏ－ｓｃｉｅｎｃｅ，　Ｂｏｎｎ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用することによってＢＳＡに共有結合で連結した。カップリング手順を、Ｐｅｒｂｉｏのマニュアルに従って実施した。

【００６１】

標識抗体（ＬＡ）ペプチド（Ｐ－ＮＴ１－１９）：

【化１１】

H-CSDSEEEMKALEADFLTNMH-NH2

【００６２】

固相抗体（ＳＰＡ）ペプチド（Ｐ－ＮＴ４４－６２）：
【化１２】

H-CNLNSPAEETGEVHEEELVA-NH2

【００６３】
前記抗体を、以下の方法に従って作製した：
ＢＡＬＢ／ｃマウスを、０及び１４日目に１００μｇのペプチド－ＢＳＡ複合体（１００μｌの完全フロイントアジュバント中に乳化）、そして２１及び２８日目に５０μｇ（１００μｌの不完全フロイントアジュバンド中）で免疫した。
細胞融合実験を実施する３日前に、動物に、１回の腹腔内注射及び１回の静脈内注射として与えられる、１００μｌの生理食塩水中に溶解した５０ｐｇの複合体を与えた。
【００６４】
免疫したマウスからの脾細胞と、骨髄腫細胞株ＳＰ２／０の細胞とを、３７℃にて３０分間、１ｍｌの５０％ポリエチレングリコールを用いて融合した。洗浄後に、その細胞を、９６ウェル細胞培養プレートに播種した。ハイブリッドクローンを、ＨＡＴ培地中での成長によって選択した［２０％のウシ胎仔血清及びＨＡＴサプリメントを補ったＲＰＭＩ１６４０培地］。２週間後に、ＨＡＴ培地を、３回の継代の間、ＨＴ培地に置き換え、それに続いて正常細胞培養培地に置き換えた。
【００６５】
融合の３週間後に、細胞培養上清を、抗原に特異的なＩｇＧ抗体について一次スクリーニングした。陽性の試験微量培養を、繁殖のために２４ウェルプレートに移した。再試験後に、選択した培養物をクローニングし、限界希釈を使用することで再びクローニングし、そして、アイソタイプを決定した。
【００６６】
（Lane, R.D. "A short-duration polyethylene glycol fusiontechnique for increasing production of monoclonal antibody-secreting hybridomas", J. Immunol. Meth. 81: 223-228; (1985), Ziegler, B. et al. "Glutamate decarboxylase (GAD) is not detectable on the surface of rat islet cells examined by cytofluorometry and complement-dependent antibody-mediated cytotoxicity of monoclonal GAD antibodies", Horm. Metab. Res. 28: 11-15, (1996)）
【００６７】
モノクローナル抗体産生
抗体を、標準的な抗体製造法によって産生させ（Marx et al, Monoclonal Antibody Production, ATLA 25, 121, 1997）、Protein A－クロマトグラフィーによって精製した。抗体純度は、ＳＤＳゲル電気泳動分析に基づき＞９５％であった。
【００６８】
実施例２
ヒトプロニューロテンシンの定量化のための免疫学的アッセイ
使用される技術は、Ａｃｒｉｄｉｎｉｕｍエステル標識に基づいたサンドイッチコートしたチューブの発光イムノアッセイであった。
【００６９】
化標識合物（トレーサー）：１００μｇ（１００μｌ）ＬＡ（ＰＢＳ中に１ｍｇ／ｍｌ

、ｐＨ７．４）を、１０μｌのＡｃｒｉｄｉｎｉｕｍ ＮＨＳ－エステル（アセトニトリル中に１ｍｇ／ｍｌ、ＩｎＶｅｎｔ ＧｍｂＨ, Ｇｅｒｍａｎｙ）（ＥＰ０３５３９７１）と混合し、室温で２０分間インキュベートした。標識したＬＡを、Ｂｉｏ－Ｓｉｌ ＳＥＣ４００－５（Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ, Ｉｎｃ., ＵＳＡ）によるゲル濾過ＨＰＬＣによって精製した。精製したＬＡを、（３００ｍｍｏｌ／ｌのリン酸カリウム、１００ｍｍｏｌ／ｌのＮａＣｌ、１０ｍｍｏｌ／ｌのＮａ－ＥＤＴＡ、５ｇ／ｌのウシ血清アルブミン、ｐＨ７．０）中に希釈した。終濃度は、２００μｌあたり約８００．０００相対発酵単位（ＲＬＵ）の標識化合物（約２０ｎｇの標識抗体）であった。アクリジニウムエステル化学発光を、ＡｕｔｏＬｕｍａｔ ＬＢ９５３（Ｂｅｒｔｈｏｌｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ. ＫＧ）を使用することによって評価した。

【００７０】

固相：ポリスチレンチューブ（Ｇｒｅｉｎｅｒ Ｂｉｏ－Ｏｎｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＡＧ, Ａｕｓｔｒｉａ）を、ＳＰＡ（１．５μｇのＳＰＡ／０．３ｍｌの１００ｍｍｏｌ／ｌ ＮａＣｌ、５０ｍｍｏｌ／ｌのＴＲＩＳ／ＨＣｌ、ｐＨ７．８）で被覆した（室温にて１８時間）。５％のウシ血清アルブミンでブロッキングした後に、そのチューブを、ＰＢＳ、ｐＨ７．４で洗浄し、そして、真空乾燥水した。

【００７１】

較正：

Ｐ－ＮＴ含有ヒト血清の希釈物を使用して、アッセイを較正した。高いＰ－ＮＴ免疫反応性を有するヒト血清プール（ＩｎＶｅｎｔ Ｄｉａｇｏｓｔｉｋａ, Ｈｅｎｎｉｇｓｄｏｒｆ, Ｇｅｒｍａｎｙ）を、ウマ血清（Ｂｉｏｃｈｒｏｍ ＡＧ, Ｄｅｕｔｓｃｈｌａｎｄ）で希釈した（アッセイ基準物質）。

標準物質を、ヒトＰｒｏ－ＮＴ校正物質（ＩＣＩ－Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ, Ｂｅｒｌｉｎ, Ｇｅｒｍａｎｙ）の使用によって較正した。あるいは、アッセイは、合成又は遺伝子組み換えＰ－ＮＴ１－１１７又はその断片によっても較正され得る（Ｅｒｎｓｔ ｅｔ. ａｌ, ２００６もまた参照のこと）。

【００７２】

Ｐｒｏ－ＮＴ免疫学的アッセイ：

５０μｌのサンプル（又は較正物資）をＳＰＡコートチューブ内にピペットで計り取り、標識したＬＡ（２００μｌ）を加えた後に、そのチューブを１８～２５℃で１６～２２時間インキュベートした。洗浄液（２０ｍＭのＰＢＳ、ｐＨ７．４、０．１％のＴｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）で５回（各１ｍｌ）洗浄することによって、結合していないトレーサーを取り除いた。

チューブに結合したＬＡを、ＬＢ９５３を使用することによって計測した。

図１には、典型的なＰ－ＮＴ用量／シグナルカーブを示す。

【００７３】

実施例３

集団調査

我々は、１９９１～１９９４年のＭａｌｍｏ Ｄｉｅｔ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｔｕｄｙ基準試験ベースの集団（人々の年齢５８±６歳、そして５９％が女性）の２５５９人の女性の参加者からの空腹時血漿中のＰ－ＮＴを計測した。我々は、１２年を超える平均経過観察期間中の最初の事象の試験終点のそれぞれに対する、基準Ｐ－ＮＴ（対数変換Ｐ－ＮＴの標準偏差増大毎あたりのハザード比）を関連付けるために、多変数補正された（すべての従来の心疾患リスク因子、糖尿病リスク因子、そして、癌の分析において癌の遺伝も同様である）コックス比例ハザードモデルを使用した。終点は、Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｈｏｓｐｉｔａｌ Ｄｉｓｃｈａｒｇｅ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ, ｔｈｅ Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ Ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ, ｔｈｅ Ｓｔｒｏｋｅ ｉｎ Ｍａｌｍｏ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ ａｎｄ ｔｈｅ Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｇｉｓｔｒｙを通じて検索した。これらの登録簿を通

じた終点の検索は、正当性が立証され、且つ、正確であることがわかっていた（Ｂｅｌｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ Ｐｒｅｖ； １－１０．＿２０１２ ＡＡＣＲも参照されたい）。

【００７４】

表１

本研究における女性の臨床的特徴

【表１】

記述的統計

表１

	N	平均	標準偏差
MDCSスクリーニング時の年齢	2559	57.554	5.9403
収縮期血圧（mmHg）	2559	140.50	19.311
拡張期血圧（mmHg）	2559	85.65	9.117
ボディーマスインデックス（体重／kg x kg）	2559	25.5196	4.19083
胴囲（cm）	2559	76.99	10.245
グルコース（mmol／l）	2559	5.0418	1.21798
トリグリセリド（mmol／l）	2559	1.2245	.58404
高密度リポタンパク質（mmol／l）	2559	1.5123	.36949
低密度リポタンパク質（mmol／l）	2559	4.2016	1.04762
Ｐ－インスリン	2512	7.223	5.4223
PNT [pmol／l]	2559	125.60633	77.681673

【００７５】

表２

Ｑ＋日誌：アンケート又は日誌による基準での抗高血圧治療（Ｃ０２、Ｃ０３、Ｃ０７、Ｃ０８、Ｃ０９）

【表２】

	頻度	パーセント	有効なパーセント	累積パーセント
有効ないいえ	2173	84.9	84.9	84.9
はい	386	15.1	15.1	100.0
合計	2559	100.0	100.0	

【００７６】

表３

ＤＩＡＢ ＭＥＬＬ（ｆｂ＞６．０又はｐｏｓ Ｑ ＤＭ）

【表３】

	頻度	パーセント	有効なパーセント	累積パーセント
有効ないいえ	2396	93.6	93.6	93.6
はい	163	6.4	6.4	100.0
合計	2559	100.0	100.0	

【００７７】
表４
現在の喫煙者０
【表４】

	頻度	パーセント	有効なパーセント	累積パーセント
有効な .00	1906	74.5	74.5	74.5
1.00	653	25.5	25.5	100.0
合計	2559	100.0	100.0	

【００７８】
表５
女性のＰＮＴの四分位数：
ＰＮＴ（ｐｍｏｌ／１）
【表５】

PNTのパーセンタイル群（pmol／l）	N	中央値	最小	最大
1	639	62.37000	5.100	78.580
2	639	92.07000	78.610	108.770
3	641	125.07000	108.960	150.000
4	640	194.38500	150.050	1154.520
合計	2559	108.96000	5.100	1154.520

四分位数濃度は、示されているサブグループ分析のすべてでほとんど同一であった。

【００７９】
Ｐ－ＮＴと乳癌の予測
発明者らは、Ｐ－ＮＴと乳癌との間の関連性を評価した（表６）。女性において、Ｐ－ＮＴと乳癌との間に、強い相関が存在した。完全に調整されたモデルにおいて、Ｐ－ＮＴの各ＳＤの増大は、将来の乳癌のリスクの３５％の増大に関連しており、Ｐ－ＮＴの最高の四分位と最低の四分位との間では、乳癌のリスクの差が２倍以上になることが示されている（表６及び７）。
表６

【表６】

乳癌							
	1SDあたりのHR	P値	四分位１	四分位２	四分位３	四分位４	トレンドのP
女性 （2140／135）	1.36 （1.14-1.59）	<0.001	1.0（ref）	1.20 （0.69-2.07）	1.55 （0.93-2.61）	2.08 （1.27-3.42）	0.002

基準Ｐ－ＮＴ対乳癌発症における多変量コックス比例ハザードモデル

【００８０】

乳癌－女性

（癌歴のある女性は除外、２１４０人／１３５イベント）

【表７】

方程式中の変数	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	Exp (B) に関する 95.0%のCI	
							より下	より上
年齢	.004	.017	.058	1	.810	1.004	.971	1.039
AHT_B	-.014	.262	.003	1	.958	.986	.590	1.648
SBP_B	-.001	.005	.013	1	.911	.999	.989	1.010
BMI_B	.046	.025	3.230	1	.072	1.047	.996	1.100
HDL_B	-.065	.263	.061	1	.805	.937	.560	1.568
LDL_B	-.080	.093	.752	1	.386	.923	.769	1.107
現在の喫煙者0	.298	.201	2.202	1	.138	1.347	.909	1.996
LNINS	-.368	.204	3.234	1	.072	.692	.464	1.034
DM_B	-.103	.413	.062	1	.803	.902	.401	2.028
HER_CANCER_0	.014	.179	.006	1	.936	1.015	.714	1.441
ZLN_PNT	.307	.087	12.520	1	.000	1.360	1.147	1.612

【００８１】
図２：女性における累積乳癌診断を示すカプランマイヤー解析
ａ）Ｐ－ＮＴ中央値（１０９ｐｍｏｌ／ｌ）を上回るか、又は下回るか
ｂ）四分位（Ｑ）１対四分位４（７９ｐｍｏｌ／ｌを下回り１５０ｐｍｏｌ／ｌを上回る）
【００８２】
図２ａ及び２ｂ：Ｐ－ＮＴの増大は、乳癌の発症のリスクが長期間で増大することを示す。基準（血液採取）時点で癌歴のある女性は排除しているため、ＰＮＴは、将来の乳癌の発症を高度に予測する。すなわち、Ｑ４の女性は、Ｑ１の女性と比較して、乳癌発症のリスクが２倍になる。
【００８３】
基準で糖尿病／高血圧を有する、及び有しない女性のサブグループ解析
糖尿病の定義：医師による診断の履歴、抗糖尿病薬薬物療法をおこなっていること、又は基準検査において空腹時全血グルコース＞／＝６．１ｍｍｏｌ／ｌであること（これが血漿中では＝７．０ｍｍｏｌ／ｌであることに留意する）。
【００８４】
正常血圧／高血圧（ＨＢＰ）の定義は、以下のとおりである：
ＨＢＰ：収縮期ＢＰ＞／＝１４０ｍｍＨｇ若しくは拡張期ＢＰ＞／＝９０ｍｍＨｇ、又は降圧薬薬物療法をおこなっていること。正常血圧（ＢＰ）の対象は、その他のすべての対象である。
【００８５】
上記等式と同一の変数を使用して、癌の予測のために様々な女性のサブグループを調査した（癌歴のある女性は除外した）：表８

【表８】

サブグループ	対象数	事象数	PNTの1SDあたりのハザードリスク	有意性（ｐ値）
全体	2140	135	36%	<0,001
HBPの女性	1294	79	26,3%	<0,05
正常血圧の女性	846	56	52%	0,001
CV事象歴が無く糖尿病でない女性	1984	128	35%	<0,001
CV事象歴が無く糖尿病でない正常血圧の女性	891	52	45%	0,006

全てのサブグループにおいて、Ｐ－ＮＴは、乳癌発症を顕著に予測している。ＰＮＴの予測力は、より健康な女性よりも僅かに強かった。

【００８６】

実施例４

リスク群への女性の再分類

モデルｃ－統計を計算し、Ｎｅｔ Ｒｅｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ （ＮＲＩ）を用いて、Ｐ－ＮＴを有する及び有しないモデルにおいて、様々なイベントにおける１０年間の予想されるリスクのカテゴリー（＜５％, ＞＝５－１０％, ＞＝ １０－２０％ ａｎｄ ＞＝２０％, ｒｅｓｐｅｃｔｉｖｅｌｙ）に再分類した。

【００８７】

生存解析における識別の尺度としてのＰｅｎｃｉｎａ ＭＪ, Ｄ’Ａｇｏｓｔｉｎｏ ＲＢ. Ｏｖｅｒａｌｌ Ｃ：モデルに特異的な集団の値及び信頼区間の推定。Ｓｔａｔ Ｍｅｄ. Ｊｕｌ １５ ２００４；２３（１３）：２１０９－２１２３

【００８８】

Ｐｅｎｃｉｎａ ＭＪ, Ｄ’Ａｇｏｓｔｉｎｏ ＲＢ. Ｏｖｅｒａｌｌ Ｃ ａｓ ａ ｍｅａｓｕｒｅ ｏｆ ｄｉｓｃｒｉｍｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｕｒｖｉｖａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ： ｍｏｄｅｌ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ ｖａｌｕｅ ａｎｄ ｃｏｎｆｉｄｅｎｃｅ ｉｎｔｅｒｖａｌ ｅｓｔｉｍａｔｉｏｎ. Ｓｔａｔ Ｍｅｄ. Ｊｕｌ １５ ２００４；２３（１３）：２１０９－２１２３.
Ｐｅｎｃｉｎａ ＭＪ, Ｄ’Ａｇｏｓｔｉｎｏ ＲＢ, Ｓｒ., Ｄ’Ａｇｏｓｔｉｎｏ ＲＢ, Ｊｒ., Ｖａｓａｎ ＲＳ. Ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ ｔｈｅ ａｄｄｅｄ ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ ａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ａ ｎｅｗ ｍａｒｋｅｒ： ｆｒｏｍ ａｒｅａ ｕｎｄｅｒ ｔｈｅ ＲＯＣ ｃｕｒｖｅ ｔｏ ｒｅｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｂｅｙｏｎｄ. Ｓｔａｔ Ｍｅｄ. Ｊａｎ ３０ ２００８；２７（２）：１５７－１７２； ｄｉｓｃｕｓｓｉｏｎ ２０７－１１２.
Ｒｉｄｋｅｒ ＰＭ, Ｂｕｒｉｎｇ ＪＥ, Ｒｉｆａｉ Ｎ, Ｃｏｏｋ ＮＲ. Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ａｌｇｏｒｉｔｈｍｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｇｌｏｂａｌ ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ ｒｉｓｋ ｉｎ ｗｏｍｅｎ： ｔｈｅ Ｒｅｙｎｏｌｄｓ Ｒｉｓｋ Ｓｃｏｒｅ. Ｊａｍａ. Ｆｅｂ １４ ２００７；２９７（６）：６１１－６１９.

【００８９】

全ての解析は、Ｓｔａｔａ ｓｏｆｔｗａｒｅ ｖｅｒｓｉｏｎ １１ （Ｓｔａｔａ Ｃｏｒｐ, Ｃｏｌｌｅｇｅ Ｓｔａｔｉｏｎ, Ｔｅｘａｓ）を用いて実施された。

【００９０】

両側ｐ値＜０．５で、統計的に有意と見做した。

【００９１】

結果

女性における区別及びリスク再分類

全ての乳癌リスク因子の上にＰ－ＮＴを追加し、女性の１０年の乳癌転帰のリスクが、ＮＲＩ２５％で顕著に正しく再分類された。その後に乳癌を発症した女性の内、３４％がより高いリスクのカテゴリーに移動されたもので、一方、乳癌を発症しなかった女性の２５％が、より低いリスクのカテゴリーに移動されたものであった。乳癌のｃ－統計は、公知の乳癌リスク因子の上にＰ－ＮＴを追加した後、４．７％増大した（表９）。

【表９】

乳癌 （ｎ＝1657，113事象）		
	Ｃ－統計	NRI
基本モデル¶	61.4%	ref
＋プロニューロテンシン	66.1%	25% (P<0.001)

＊臨床ＮＲＩは、プロニューロテンシンを基本モデルに追加した後の中間のリスクのカテゴリー（１０年リスク１０～２０％）から正しく格上げ及び格下げされたことを意味する。

【００９２】

実施例５

ＰＮＴと乳癌の予測との関連性と、女性の他の癌や、男性の癌の場合との比較

ＰＮＴと乳癌の予測との間には高度に顕著な関連性が存在していた。子宮頸癌、子宮癌、及び乳癌においては顕著な関連性は認められない。

【００９３】

これは、体液中のニューロテンシン／プロニューロテンシン１－１１７のレベルの増大が、ニューロテンシン及び／又はプロニューロテンシンが一定の役割を果たす、即ちニューロテンシン受容体が過剰発現している癌を発症するリスクを増大させるという、本発明の知見を支持する。更に、ＰＮＴと前立腺癌の予測との間には、顕著な関連性は認められない。

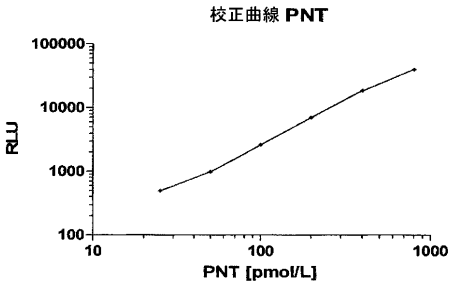
表１０：ＰＮＴと癌の予測との関連性

【表１０】

女性				
基準時点での対象数：2240	事象数	基準時点での差異のｐ値	有意性	
乳癌	128	0,001	+++	
子宮頸癌	18	0,997	---	
子宮癌	18	0,366	---	
卵巣癌	15	0,94	---	
男性				
基準時点での対象数：1911				
前立腺癌	163	0,310	---	

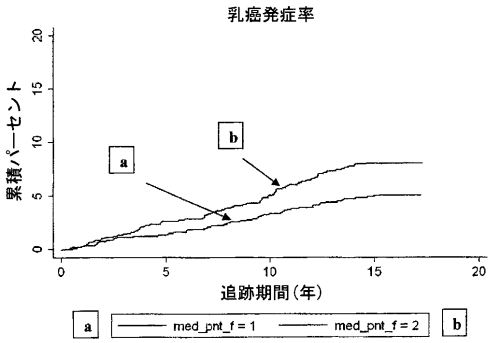
【図１】

Figure 1:



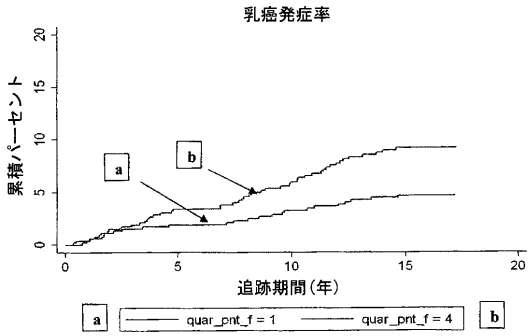
【図２ａ】

Figure 2a:



【図２ｂ】

Figure 2b:



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/574 G01N33/74
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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, 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	CARRAWAY R.E. ET AL.: "Involvement of neurotensin in cancer growth: Evidence, mechanisms and development of diagnostic tools", PEPTIDES, vol. 27, no. 10, October 2006 (2006-10), pages 2445-2460, XP027957619, cited in the application abstract	1-20,22
Y	paragraphs [2.1.], [2.2.1.], [3.1.], [3.2.], [3.3.], [3.5.], [006.]	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
29 November 2013	16/12/2013
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 Giry, Murielle

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054800

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ERNST A. ET AL.: "Proneurotensin 1-117, a stable neurotensin precursor fragment identified in human circulation", PEPTIDES, vol. 27, no. 7, July 2006 (2006-07), pages 1787-1793, XP027957440, cited in the application abstract page 1788, column 1 page 1788, paragraph 2.3. page 1791, column 2 - page 1792, column 1	1-17
Y	KITABGI P. ET AL.: "Differential processing of pro-neurotensin/neuromedin N and relationship to pro-hormone convertases", PEPTIDES, vol. 27, no. 10, October 2006 (2006-10), pages 2508-2514, XP027957626, abstract page 2511, column 1 page 2513, paragraph 7.	1-17
X	US 2008/280306 A1 (ERNST A. [DE]) 13 November 2008 (2008-11-13) abstract paragraphs [0017] - [0022], [0029], [0033], [0036], [0037], [0041], [0042], [0060] claims 1-18	17
X	MUSTAIN W.C. ET AL.: "The role of neurotensin in physiologic and pathologic processes", CURR. OPIN. ENDOCRINOL. DIABETES OBES., vol. 18, no. 1, February 2011 (2011-02), pages 75-82, XP009165711,	18-20,22
Y	abstract page 79, column 1	1-17
X	US 2006/062729 A1 (CARRAWAY R.E. [US]) 23 March 2006 (2006-03-23) abstract claims 1-24	18-20,22
X	WO 2007/093373 A2 (UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA [IT]) 23 August 2007 (2007-08-23)	18-20,22
Y	abstract page 1, line 1 - line 20 page 5, line 1 - line 3 claims 4-12	1-17

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054800

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MYERS R.M. ET AL.: "Cancer, chemistry, and the cell: Molecules that interact with the neurotensin receptors", ACS CHEM. BIOL., vol. 4, no. 7, 17 July 2009 (2009-07-17), pages 503-525, XP55089713,	18-20,22
Y	abstract page 505 - page 507 page 512, column 520	1-17

X	WO 2010/079158 A1 (INSERM, INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR]) 15 July 2010 (2010-07-15) cited in the application	18-22
Y	abstract page 2, line 1 - line 30 page 4, line 4 - line 28 page 5, line 26 - line 29 page 6, line 26 - line 30 page 10, line 19 - line 28 page 11, line 20 - page 12, line 9	1-17

X	WO 2009/044561 A1 (SHIZUOKA PREFECTURE [JP]) 9 April 2009 (2009-04-09)	17
Y	abstract	1-16

X	WANG J.-G. ET AL.: "Pancreatic cancer bears overexpression of neurotensin and neurotensin receptor subtype-1 and SR 48692 counteracts neurotensin induced cell proliferation in human pancreatic ductal carcinoma cell line PANC-1", NEUROPEPTIDES, vol. 45, no. 2, April 2011 (2011-04), pages 151-156, XP028155451,	18-20,22
Y	abstract page 155	1-17

Y	ROVÈRE C. ET AL.: "Pro-neurotensin/neuromedin N expression and processing in human colon cancer cell lines", BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMM., vol. 246, no. 1, May 1998 (1998-05), pages 155-159, XP55089053, abstract page 155, column 2 page 157, column 2 - page 158, column 2	1-17

	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054800

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	MELANDER O. ET AL.: "Plasma proneurotensin and incidence of diabetes, cardiovascular disease, breast cancer, and mortality", JAMA, vol. 308, no. 14, 10 October 2012 (2012-10-10), pages 1469-1475, XP009165659, the whole document -----	1-22

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

International application No.
PCT/EP2013/054800

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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.:
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:

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.:

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/ EP2013/ 054800

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 2(completely); 1, 3-22(partially)

   Method for diagnosing breast cancer and "binder" to neurotensin or to neurotensin receptor for preventing or treating breast cancer.

   ---

2. claims: 1, 3-22(all partially)

   Method for diagnosing lung cancer and "binder" to neurotensin or to neurotensin receptor for preventing or treating lung cancer.

   ---

3. claims: 1, 3-22(all partially)

   Method for diagnosing pancreatic cancer and "binder" to neurotensin or to neurotensin receptor for preventing or treating pancreatic cancer.

   ---

4. claims: 1, 3-22(all partially)

   Method for diagnosing colon cancer and "binder" to neurotensin or to neurotensin receptor for preventing or treating colon cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/054800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008280306 A1	13-11-2008	AT 433116 T	15-06-2009
		DE 102005003687 A1	27-07-2006
		EP 1769250 A1	04-04-2007
		JP 5133066 B2	30-01-2013
		JP 2008528984 A	31-07-2008
		US 2008280306 A1	13-11-2008
		US 2012231475 A1	13-09-2012
		WO 2006079528 A1	03-08-2006
US 2006062729 A1	23-03-2006	NONE	
WO 2007093373 A2	23-08-2007	EP 1991561 A2	19-11-2008
		WO 2007093373 A2	23-08-2007
WO 2010079158 A1	15-07-2010	EP 2374003 A1	12-10-2011
		US 2011305633 A1	15-12-2011
		WO 2010079158 A1	15-07-2010
WO 2009044561 A1	09-04-2009	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ＦＩ テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 39/395 ＺＮＡＹ

(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

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100182730
弁理士 大島 浩明
(72)発明者 アンドレアス ベルクマン
ドイツ連邦共和国，１３６４５ ベルリン，アム ローゼナンガー ７８
(72)発明者 ウッレ メランデル
スウェーデン国，エス－２０５ ０２ マルメ，ビルディング ９１，エントランス ７２，フロア １２，セー／ウー スカネ ユニバーシティ ホスピタル，クリニカル リサーチ センター

Ｆターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZB26
4C085 AA13 AA14 AA33 EE01

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2015512047A5	公开(公告)日	2015-11-05
申请号	JP2014560404	申请日	2013-03-08
[标]申请(专利权)人(译)	思芬构技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	格哈德·戈尔抛丸科技GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	アンドレアスベルクマン ウッレメランデル		
发明人	アンドレアス ベルクマン ウッレ メランデル		
IPC分类号	G01N33/53 A61K45/00 A61P35/00 A61K39/395		
CPC分类号	G01N33/574 G01N33/57415 G01N33/74 G01N2333/726 G01N2800/50 G01N2800/52 G01N33/57488		
FI分类号	G01N33/53.B A61K45/00 A61P35/00 A61K39/395.E A61K39/395.T A61K39/395.ZNA.Y		
F-TERM分类号	4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA33 4C085/EE01		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 渡边洋一 武井良太郎		
优先权	2012158679 2012-03-08 EP 61/608346 2012-03-08 US 2012165054 2012-04-20 EP		
其他公开文献	JP2015512047A JP6290795B2		

摘要(译)

本发明的主题是用于预测未患癌症的女性受试者获得癌症的风险或者对女性受试者中的癌症进行诊断的方法，其包括测定至少5个氨基酸的原神经降压素或其片段的水平从所述女性受试者获得的体液中的酸;并将所述促神经降压素或其片段的水平与获得癌症的风险相关联，其中升高的水平预示增加的患癌症的风险或可选地诊断癌症，其中升高的水平与癌症的诊断相关，并且其中所述癌症选自乳腺癌，肺癌，胰腺癌和结肠癌。