

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6290795号
(P6290795)

(45) 発行日 平成30年3月7日 (2018.3.7)

(24) 登録日 平成30年2月16日 (2018.2.16)

(51) Int. Cl.

F 1

GO 1 N 33/53 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)

GO 1 N 33/53 B
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 T

請求項の数 15 (全 21 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)
 (65) 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)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/054800
 (87) 国際公開番号 W02013/132089
 (87) 国際公開日 平成25年9月12日 (2013.9.12)
 審査請求日 平成28年2月19日 (2016.2.19)
 (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)

(73) 特許権者 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, 1 6 7 6 1 ヘニッヒ
 スドルフ, ノイエンドルフシュトラッセ
 1 5 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) 【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、当該癌が乳癌である、前記方法。

【請求項 2】

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 に記載の方法。

【請求項 3】

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 又は 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

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 ～ 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、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 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

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 ～ 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 6 に記載の方法。

【請求項 8】

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 6 に記載の方法。

【請求項 9】

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 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記プロニューロテンシン 1－1 1 7 のレベルが判定される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

プロニューロテンシン 1－1 1 7 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 1－1 1 7 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 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

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 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

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 12 に記載の方法。

【請求項 14】

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 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記女性の対象が、体液中のプロニューロテンシン 1－1 1 7 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 1－1 1 7 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 14 に記載の方法。

【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、Sortilin-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を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; Tumor 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】

10

男性における癌リスクの予測の為に血管作用性ペプチドの使用は、Belting et al, Cancer, Epidemiology, Biomarkers & 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Malmö 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】

20

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る。

【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（Malmö 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。

30

【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、

40

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

50

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。ニューロテンシン1-117及びその断片又はニューロテンシン1-117含有ペプチドは、ニューロテンシン及びニューロテンシン1-117とその断片又はニューロテンシン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。

10

【0015】

ニューロテンシン／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。

20

【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／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。

30

【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。

40

【0020】

前記対象から得た体液中のニューロテンシン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。

50

【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。

10

【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。

20

【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 ≥ 6.1 mmol/lであること（これが血漿中では ≥ 7.0 mmol/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 ≥ 140 mmHg若しくは拡張期BP ≥ 90 mmHg、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 < 140 mmHg若しくは拡張期BP < 90 mmHg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。

30

【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。

40

【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

50

、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 LVNNLNSPA
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVIK RK IPYILKRQLY ENKPRRPYIL KRDSYYY

10

【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 LVNNLNSPA
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVI KR KIPYIL

20

【0037】

配列番号3（ニューロメジンN：）

【化3】

KIPYIL

30

【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 LVNNLNSPA
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVI

40

【0040】

50

配列番号 6 (プロニューロテンシン 1-132)
【化 6】

SDSEEEMKAL EADFLT NMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLN SPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVIK RK IPYILKRQLY EN

【0041】

10

配列番号 7 : (プロニューロテンシン 1-125)
【化 7】

SDSEEEMKAL EADFLT NMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLN SPAE
ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGFSLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ
EDILDTGNDK NGKEEVIK RK IPYIL

【0042】

20

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】

30

KIPYILKRQL YENKPRRPYIL KRDSYYY

【0044】

配列番号 10 (プロニューロテンシン 128-147)
【化 10】

40

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. Peptid

50

es 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校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校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校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校正物質は、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校正されてもよい（Ernst et. al, 2006もまた参照のこと）。

10

【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、78 pmol/l超のPNTであり、好ましい閾値は100 pmol/l超、さらに好ましい閾値は150 pmol/l超である。具体的な実施形態において、前記閾値は約100 pmol/lである。これらの閾値は、先に触れた校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。

20

【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わせて、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：

30

【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、

40

－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】

50

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-Trp¹]-ニューロテンシン、[Tyr(Me)¹]-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）、E

10

20

30

40

50

GFR-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。

10

【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】

20

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】

30

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】

40

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100 µgのペプチド-BSA複合体（100 µl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50 µg（100 µl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、100 µlの生理食塩水中に溶解した50 pgの複合体を与えた。

50

【0064】

免疫したマウスからの脾細胞と、骨髓腫細胞株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RPMI 1640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。

10

【0066】

(Lane, R. D. "A short-duration polyethylene glycol fusion technique 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))

20

【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。

30

【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】

化標識化合物(トレーサー): 100 µg (100 µl) LA (PBS中に1mg/ml、pH7.4)を、10 µl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、200 µl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。

40

【0070】

固相: ポリスチレンチューブ (Greiner Bio-One Internati

50

onal AG, Austria) を、SPA (1.5 μ g の SPA / 0.3 ml の 100 mmol / l NaCl、50 mmol / l の TRIS / HCl、pH 7.8) 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、pH 7.4 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 Diagnostika, Hennigsdorf, Germany) を、ウマ血清 (Biochrom AG, Deutschland) で希釈した (アッセイ基準物質)。

10

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-NT 1-117 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：

50 μ l のサンプル (又は較正物質) 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 (200 μ l) を加えた後に、そのチューブを 18 ~ 25 $^{\circ}$ C で 16 ~ 22 時間インキュベートした。洗浄液 (20 mM の PBS、pH 7.4、0.1% の Triton X-100) で 5 回 (各 1 ml) 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。

20

チューブに結合した LA を、LB 953 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 Malmö 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 Malmö 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 (Beltin et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 1-10. — 2012 AACR も参照されたい)。

30

40

【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
胸囲 (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

10

【0075】

20

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	

30

【0076】

表 3

DIAB MEL L (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	

40

【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/l)

【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-N T と乳癌の予測

発明者らは、P-N T と乳癌との間の関連性を評価した（表 6）。女性において、P-N T 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-N T の各 S D 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-N T の最高の四分位と最低の四分位の間では、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

10

20

30

【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

10

20

30

40

基準 P-N T 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

10

【0081】

20

図 2：女性における累積乳癌診断を示す Kaplan-Meier 解析

- a) P-N T 中央値 (109 pmol/l) を上回るか、又は下回るか
 b) 四分位 (Q) 1 対四分位 4 (79 pmol/l を下回り 150 pmol/l を上回る)

【0082】

図 2 a 及び 2 b：P-N T 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、P-N T は、将来の乳癌の発症を高度に予測する。すなわち、Q 4 の女性は、Q 1 の女性と比較して、乳癌発症のリスクが 2 倍になる。

【0083】

30

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 ≥ 6.1 mmol/l であること（これが血漿中では ≥ 7.0 mmol/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 ≥ 140 mmHg 若しくは拡張期 BP ≥ 90 mmHg、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】

40

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

10

全てのサブグループにおいて、P-N-T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-N-T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。

20

【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.

30

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.

40

【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。

50

【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-N-Tを追加し、女性の10年の乳癌転帰のリスクが、NRI 25%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-N-Tを追加した後、4.7%増大した(表9)。

【表9】

10

乳癌 (n=1657, 113事象)		
	C-統計	NRI
基本モデルⅡ	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。

20

【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。

30

表10：PNTと癌の予測との関連性

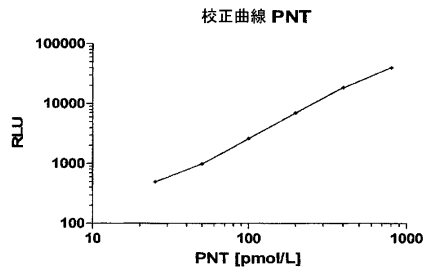
【表10】

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	---	

40

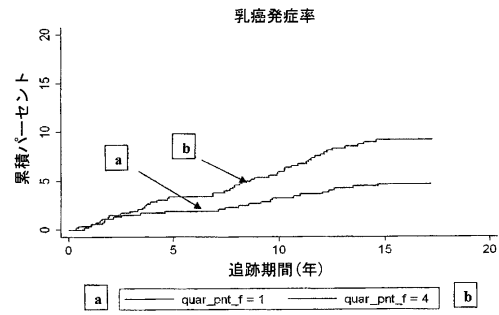
【図 1】

Figure 1:



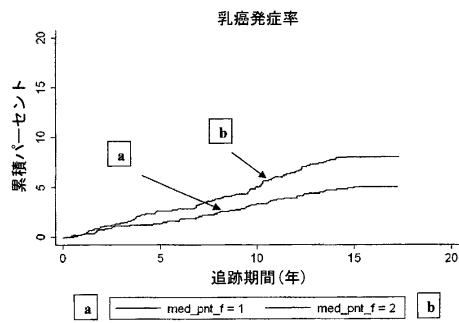
【図 2 b】

Figure 2b:



【図 2 a】

Figure 2a:



【配列表】

[0006290795000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 39/395 Z N A Y

(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)

(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, 1 3 6 4 5 ベルリン, アム ローゼナンガー 7 8

(72)発明者 ウッレ メランデル

スウェーデン国, エスー2 0 5 0 2 マルメ, ビルディング 9 1, エントランス 7 2, フロア 1 2, 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

審査官 大瀧 真理

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 9／0 4 4 5 6 1 (WO, A 1)

特表2 0 0 8－5 2 8 9 8 4 (JP, A)

A. Ernst, S. Hellmiich and A. Bergman, PEPTIDES, 2 0 0 6年, vol.27, p.1787-1793

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 3 3／4 8 － 3 3／9 8

J S T P l u s／J M E D P l u s／J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

专利名称(译)	一种预测患有癌症的女性受试者的风险的方法或一种诊断目标癌症的方法		
公开(公告)号	JP6290795B2	公开(公告)日	2018-03-07
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		
当前申请(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 ウツレメランデル		
发明人	アンドレアス ベルクマン ウツレ 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		
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	JP2015512047A5 JP2015512047A		
外部链接	Espacenet		

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。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 特 許 公 報(B2)	(11) 特許番号 特許第6290795号 (P6290795)
(45) 発行日 平成30年3月7日(2018.3.7)	(24) 登録日 平成30年2月16日(2018.2.16)	
(51) Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)	F I G01N 33/53 B A61K 45/00 A61P 35/00 A61K 39/395 E A61K 39/395 T	
請求項の数 15 (全 21 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2014-560404 (P2014-560404)	(73) 特許権者 514122524	
(86) (22) 出願日 平成25年3月8日(2013.3.8)	シュビーンゴテック ゲゼルシャフト ミ	
(65) 公表番号 特表2015-512047 (P2015-512047A)	ット ベシュレンクテル ハフツング	
(43) 公表日 平成27年4月23日(2015.4.23)	ドイツ連邦共和国、1 6 7 6 1 ヘニツヒ	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2013/054800	ストルフ、ノイエンドルフシュトゥーセ	
(87) 国際公開日 W02013/132089	1 5 アー	
(87) 優先権主張番号 平成25年9月12日(2013.9.12)	(74) 代理人 100099759	
(87) 優先権主張番号 平成28年2月19日(2016.2.19)	弁理士 青木 篤	
(31) 優先日 12158679.6	(74) 代理人 100077517	
(32) 優先日 平成24年3月8日(2012.3.8)	弁理士 石田 敬	
(33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)	(74) 代理人 100087871	
(31) 優先日 61/608,346	弁理士 福本 慎	
(32) 優先日 平成24年3月8日(2012.3.8)	(74) 代理人 100087413	
(33) 優先権主張国 米国(US)	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