

(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2021-519443

(P2021-519443A)

(43) 公表日 令和3年8月10日(2021.8.10)

(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	4H045
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 V	
GO 1 N 33/566 (2006.01)	GO 1 N 33/53 S	
CO 7 K 14/47 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	
CO 7 K 19/00 (2006.01)	GO 1 N 33/566	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 126 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-501084 (P2021-501084)
 (86) (22) 出願日 平成31年3月25日 (2019. 3. 25)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年11月19日 (2020. 11. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2019/057386
 (87) 国際公開番号 W02019/185515
 (87) 国際公開日 令和1年10月3日 (2019. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 18163899.0
 (32) 優先日 平成30年3月26日 (2018. 3. 26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 520372319
 グリカノスティックス エス・アール・オ
 ー
 GLYCANOSTICS S. R. O.
 スロバキア共和国 845 38 プラチ
 スラバ ドゥブラフスカ・セスタ 9
 (74) 代理人 100121728
 弁理士 井関 勝守
 (74) 代理人 100165803
 弁理士 金子 修平
 (74) 代理人 100170900
 弁理士 大西 涉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質糖鎖プロファイリングの手段及び方法

(57) 【要約】

本発明は、磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらに基づく組成物、キット、方法、及び、使用を提供し、例えばがんの診断における、レクチンを使用する糖タンパク質の糖鎖プロファイリングの方法における使用を含む。磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらに基づく組成物、キット、方法、及び、使用は、任意の糖タンパク質に適用可能である。

【選択図】 図 1

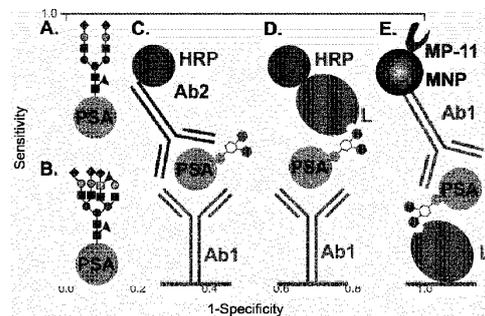


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タンパク質の糖鎖プロファイルを判定する方法であって、

(a) 前記タンパク質を含むサンプルを、前記タンパク質に対する抗体に接触させて、抗体 - タンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ (a) で得た前記抗体 - タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 前記抗体 - タンパク質複合体を 1 つ以上のレクチンに接触させて、前記タンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

ステップ (a) の前記抗体は固体表面上に固定化されておらず、前記タンパク質は、該方法を行っているとき、前記抗体から放出されない、方法。

10

【請求項 2】

(d) 前記タンパク質の糖鎖プロファイルを前記タンパク質の対照糖鎖プロファイルと比較して、前記タンパク質の糖鎖プロファイルが前記対照糖鎖プロファイルの糖鎖プロファイルからずれ得るかどうかを判定するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記タンパク質は、がんバイオマーカータンパク質、自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質、又は炎症性疾患バイオマーカータンパク質である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記がんバイオマーカータンパク質は、卵巣がんバイオマーカータンパク質、乳がんバイオマーカータンパク質、結腸直腸がんバイオマーカータンパク質、膵がんバイオマーカータンパク質、前立腺がんバイオマーカータンパク質、甲状腺がんバイオマーカータンパク質、肝がんバイオマーカータンパク質、肺がんバイオマーカータンパク質、胃がんバイオマーカータンパク質、精巣がんバイオマーカータンパク質、又は膀胱がんバイオマーカータンパク質である、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記前立腺がんバイオマーカータンパク質は - ハプトグロビン、TIMP - 1、PSA、fPSA、又はtPSAである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗体は、前記抗体の単離を可能にするピーズを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記 1 つ以上のレクチンは、コアフコース、アンテナ型フコース、Fuc 1-6GlcNAc-N-Ac含有 N - 結合型オリゴ糖、Fuc 1-6/3GlcNAc、-L-Fuc、Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc、Fuc 1-2Gal、Fuc 1-6GlcNAc、Man 1-4GlcNAc 1-4GlcNAc、分岐 N - 結合型 6 糖、Man 1-3Man、-D-Man、(GlcNAc 1-4)₂₋₄、Gal 1-4GlcNAc、GlcNAc 1-4Gal 1-4GlcNAc、(GlcNAc 1-4)₂₋₅、Neu5Ac(シアル酸)、Gal 1-3GalNAc-セリン/スレオニン、Gal 1-3GalNAc、Gal 1-6Gal、Gal 1-4GlcNAc、Gal 1-3GalNAc、GalNAc 1-3GalNAc、GalNAc 1-3Gal、GalNAc / 1-3/4Gal、-GalNAc、GalNAc 1-4Gal、GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal、GalNAc 1-2Gal、GalNAc 1-3GalNAc、GalNAc 1-3/4Gal、GalNAc-Ser/Thr (Tn 抗原)、Gal 1-3GalNAc-Ser/Thr (T 抗原)、GalNAc 1-4GlcNAc (LacdiNAc)、-2,3Neu5Ac(2-3 結合シアル酸)、-2,6Neu5Ac(2-6 結合シアル酸)、-2,8Neu5Ac(2-8 結合シアル酸)、シアル酸(-2,3Neu5Ac、-2,6Neu5Ac又は -2,8Neu5Ac)、Neu5Ac 4/9-O-Ac-Neu5Ac、Neu5Ac 2-3Gal 1-4Glc/GlcNAc、Neu5Ac 2-6Gal/GalNAc、N - 結合 2 アンテナ型、N - 結合 3 / 4 アンテナ型、分岐 1-6GlcNAc、Gal 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-3/4GlcNAc、Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc、NeuAc 2-3Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc、Fuc 1-2Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc、Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc、NeuAc 2-3Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc、Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc、高マンノース、シアリルルイス^a(シアリルLe^a) 抗原、シアリルルイス^x(シアリルLe^x) 抗原、ルイス^x(Le^x) 抗原、シアリルTn抗原、シアリルT抗原、ルイス^y(Le^y) 抗原、硫酸化コア 1 糖鎖、Tn抗原、T抗原、コア 2 糖鎖、ルイス^a(Le^a)

40

50

抗原、(GlcNAc 1-4)_n、-D-GlcNAc、GalNAc、Gal-GlcNAc、GlcNAc、Gal 1-3Gal、Gal 1-3GalNAc、-Gal、-GalNAc、(GlcNAc)_n、分岐(LacNAc)_nに特異的である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

対象ががんのリスクを有し得るか、又はがんに罹患し得ることを診断する方法であって、

(a) 前記対象から得た、がんバイオマーカータンパク質を含むサンプルを、前記がんバイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体-がんバイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た前記抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 前記抗体-がんバイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて、前記がんバイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

ステップ(a)の前記抗体は固体表面上に固定化されておらず、前記タンパク質は、該方法を行っているとき、前記抗体から放出されず、

前記糖鎖プロファイルの、前記がんバイオマーカータンパク質の健全な糖鎖プロファイルからのずれは、前記対象ががんのリスクを有し得る、又はがんに罹患し得ることを示す、方法。

【請求項 9】

対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得るか、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを診断する方法であって、

(a) 前記対象から得た、自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質を含むサンプルを、前記自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体-自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た前記抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 前記抗体-自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて、前記自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

ステップ(a)の前記抗体は固体表面上に固定化されておらず、前記タンパク質は、該方法を行っているとき、前記抗体から放出されず、

前記糖鎖プロファイルの、前記自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質の健全な糖鎖プロファイルからのずれは、前記対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得る、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを示す、方法。

【請求項 10】

対象が炎症性疾患のリスクを有し得るか、又は炎症性疾患に罹患し得ることを診断する方法であって、

(a) 前記対象から得た、炎症性疾患バイオマーカータンパク質を含むサンプルを、前記炎症性疾患バイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体-炎症性疾患バイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た前記抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 前記抗体-炎症性疾患バイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて、前記炎症性疾患バイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

ステップ(a)の前記抗体は固体表面上に固定化されておらず、前記タンパク質は、該方法を行っているとき、前記抗体から放出されず、

前記糖鎖プロファイルの、前記炎症性疾患バイオマーカータンパク質の健全な糖鎖プロファイルからのずれは、前記対象が炎症性疾患のリスクを有し得る、又は炎症性疾患に罹患し得ることを示す、方法。

【請求項 11】

請求項 4 に記載されるがんバイオマーカータンパク質に特異的な抗体と、請求項 7 に記

10

20

30

40

50

載される1つ以上のレクチンとを含む、請求項8に記載の方法を行うためのキット。

【請求項12】

I g Gである自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質に特異的である抗体と、請求項7に記載される1つ以上のレクチンとを含む、請求項9に記載の方法を行うためのキット。

【請求項13】

I g G、I g A、又はC R Pである炎症性疾患バイオマーカータンパク質に特異的である抗体と、請求項7に記載される1つ以上のレクチンとを含む、請求項10に記載の方法を行うためのキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、コンピュータ可読形式の配列表を含み、これは言及することにより本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらの組成物、キット、方法、及び、使用に関し、例えばがん(例えば表1)の診断における、レクチンを使用する糖タンパク質の糖鎖プロファイリングの方法における使用を含む。磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらに基づく組成物、キット、方法、及び、使用は、任意の糖タンパク質(例えば表1)に適用可能である。しかしながら、その優れた感度及び/又は特異性から、本発明の磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらに基づく組成物、キット、方法、及び、使用は、(例えばがんの診断における)糖タンパク質のアイソフォーム特異的検出及び分析に特に適する。

20

【背景技術】

【0003】

前立腺特異抗原(PSA)分析は、血清の上昇P S Aレベルが前立腺癌(PCa)疾患の臨床的診断に5~10年又はさらにそれ以上先行することから、前立腺癌(PCa)のスクリーニングを革新するものであった。しかしながら、P S Aは多くの良性の状態でも上昇し、多数の誤ったP S A陽性テストにつながる。さらに、P S Aは、重要な腫瘍と重要でない腫瘍とを区別しない。ゆえに、P C aと診断された患者のサブセットの多くでは、疾患は徐々に進行し、臨床的に無害である。これらの患者は、不必要な処置における副作用のリスクにさらされる。つまり、P S AベースのP C aスクリーニングの主要な問題は、不必要で、さらに高価な、患者にとって煩わしい検査である(例えば、画像診断、前立腺生体組織診断等)。これらの理由から、米国予防医療専門委員会(United States Preventive Services Task Force (USPSTF))は、2012年にP C aスクリーニングのためのP S Aを使用しないことを提案した。同じ機関により、2017年に、55~69歳の男性に個別のP C aスクリーニングをするためにP S Aを使用するための指導書が発行された。

30

40

【0004】

ある程度陽性(4-10 ng/ml)のP S Aスクリーニングテスト後に診断したP C a患者のなかでも、ほぼ75%の腫瘍が器官限局性であり、治癒の可能性がある一方、10ng/mLを超えるP S Aレベルの患者では、器官限局性で治癒できるP C aの割合は50%より低く低下する。つまり、高い特異性により、治癒できるP C aを検出すること(不必要なフォローアップ検査処置を省く)は、診断上の課題である。さらに、過剰診断/過剰処置は、無害のP C aを有する患者に尿失禁、性機能障害、及び腸の問題を含む合併症を引き起こし得る。ゆえにまた、改良されたスクリーニングテストにより、その臨床的意義に従った腫瘍の分類が可能になると考えられる。

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】**【0005】**

PCaスクリーニングは、血清におけるPSA測定によって通常55歳以上の男性に推奨される。世界的に臨床検査室で使用されている既存の方法は、感度や特異性が十分に高くないので、多くの場合、初期の、治癒の可能性がある段階でPCa患者から健常なひとを正確に特定することは、非常に困難である。このように、臨床医/泌尿器科医は、新規の診断に役立つPCaバイオマーカーを必要としている。

【課題を解決するための手段】**【0006】**

本発明は、タンパク質の糖鎖プロファイルを判定する方法に関し、該方法は、(a)該タンパク質を含むサンプルを、該タンパク質に対する抗体に接触させて抗体-タンパク質複合体を形成するステップと、(b)ステップ(a)で得た抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、(c)抗体-タンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて該タンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含む。

10

【0007】

タンパク質の糖鎖プロファイルを判定する方法において、ステップ(a)の該抗体は固定化されていない、好ましくは固体表面上に固定化されていないことが好ましく、及び/又は該タンパク質は、該方法を行っているとき、該抗体から放出されないことが好ましい。

【0008】

20

さらに、本発明は、対象ががんのリスクを有し得るか、又はがんに罹患し得ることを診断する方法に関し、該方法は、

(a)該対象から得た、がんバイオマーカータンパク質を含むサンプルを、該がんバイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体-がんバイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b)ステップ(a)で得た抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、

(c)抗体-がんバイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて、該がんバイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、該糖鎖プロファイルの、該がんバイオマーカータンパク質の健常な糖鎖プロファイルからのずれは、該対象ががんのリスクを有し得る、又はがんに罹患し得ることを示す。

30

【0009】

対象ががんのリスクを有し得るか、又はがんに罹患し得ることを診断する方法において、ステップ(a)の該抗体は固定化されていない、好ましくは固体表面上に固定化されていないことが好ましく、及び/又は該タンパク質は、該方法を行っているとき、該抗体から放出されないことが好ましい。

【0010】

また、本発明は、対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得るか、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを診断する方法に関し、該方法は、

(a)該対象から得た、自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質を含むサンプルを、該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体-自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b)ステップ(a)で得た抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、

(c)抗体-自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて、該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

該糖鎖プロファイルの、該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質の健常な糖鎖プロファイルからのずれは、該対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得る、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを示す。

40

【0011】

対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得るか、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを

50

診断する方法において、ステップ(a)の該抗体は固定化されていない、好ましくは固体表面上に固定化されていないことが好ましく、及び/又は該タンパク質は、該方法を行っているとき、該抗体から放出されないことが好ましい。

【0012】

さらに、本発明は、対象が炎症性疾患のリスクを有し得るか、又は炎症性疾患に罹患し得ることを診断する方法に関し、該方法は、

(a) 該対象から得た、炎症性疾患バイオマーカータンパク質を含むサンプルを、該炎症性疾患バイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体-炎症性疾患バイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た抗体-タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 抗体-炎症性疾患バイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて、該炎症性疾患バイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含む、

該糖鎖プロファイルの、該炎症性疾患バイオマーカータンパク質の健全な糖鎖プロファイルからのずれは、該対象が炎症性疾患のリスクを有し得る、又は炎症性疾患に罹患し得ることを示す。

【0013】

対象が炎症性疾患のリスクを有し得るか、又は炎症性疾患に罹患し得ることを診断する方法において、ステップ(a)の該抗体は固定化されていない、好ましくは固体表面上に固定化されていないことが好ましく、及び/又は該タンパク質は、該方法を行っているとき、該抗体から放出されないことが好ましい。

【0014】

さらに、本発明は、本明細書に記載するようなタンパク質の糖鎖プロファイルを判定する方法を行うためのキットを提供し、該キットは、本明細書に記載するような該タンパク質に特異的な抗体と、本明細書に記載するようなレクチンとを含む。

【0015】

また、本発明は、対象ががんのリスクを有し得るか、又はがんに罹患し得ることを診断する方法を行うためのキットを提供し、該キットは、本明細書に記載するようながんバイオマーカータンパク質に特異的な抗体と、本明細書に記載するような1つ以上のレクチンとを含む。

【0016】

さらに、本発明は、対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得るか、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを診断する方法を行うためのキットを提供し、該キットは、IgGである自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質に特異的な抗体と、本明細書に記載するような1つ以上のレクチンとを含む。

【0017】

さらに、本発明は、対象が炎症性疾患のリスクを有し得るか、又は炎症性疾患に罹患し得ることを診断する方法を行うためのキットを提供し、該キットは、IgG、IgA、又はCRPである炎症性疾患バイオマーカータンパク質に特異的な抗体と、本明細書に記載するような1つ以上のレクチンとを含む。

【0018】

さらに、本発明は、i) 固定化抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分と、ii) 2kDa未満の分子量を有する、ペルオキシダーゼ活性を有する固定化ポリペプチドとを含む、磁性担体に関する。さらに、本発明は、磁性担体に固定化した抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関し、該磁性担体は、当該磁性担体に固定化したペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチドをさらに含み、該ポリペプチドは2kDa未満の分子量を有する。

【0019】

本願は、本明細書において以下に記載されるとともに、特許請求の範囲に記載され、添付の実施例及び図面に示される、磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1

10

20

30

40

50

つ以上のレクチン、組成物、及びキットの提供によってこの要求を満たすものである。

【0020】

さらに、本発明の意図内の他の適切なレクチン（その翻訳後プロセッシング形態及び成熟形態を含む）は、以下のものを含む。

Sambucus nigraのNeu5Ac(2-6)Gal/GalNAc(2-6Neu5Ac)特異的凝集素(SNA-I)、UniProtKB受託番号:Q945S3。

Gal 1-3GalNAc結合Agaricus bisporus凝集素(ABA)、UniProtKB受託番号:Q00022。

Neu5Ac 2-3Gal 1-4GlcNAc結合Allomyrina dichotoma凝集素(AlloA)、現在UniProtKB受託番号はないが、例えばUmetsu等(1984)による記載のように、すなわち、酸処理したクロスラインのビーズ形態アガロース(セファロース)及びジエチルアミノエタノール-球状セルロースビーズ(DEAE-Cellulofine)におけるアフィニティークロマトグラフィーを含む精製方法によって、精製可能である。

Gal 1-3GalNAc結合Amaranthus caudatus凝集素(ACA)、UniProtKB受託番号:Q6YNX3又はQ71QF2。

Gal 1-3GalNAc結合Arachis hypogaea凝集素(AHA)=ピーナッツ凝集素(PNA)、UniProtKB受託番号:P02872。

Gal 1-3GalNAc結合Artocarpus integrifolia凝集素(AIA)=ジャカリン、UniProtKB受託番号:P18670。

フコース結合Aspergillus oryzaeレクチン(AOL)、UniProtKB受託番号:Q2UNX8。

マンノース/グルコース結合Musa paradisiacaレクチン(BanLec)、UniProtKB受託番号:Q8L5H4(例えば、Singh等(2005)によっても言及される、PDB受託コード1X1V(Released Date: 2005-11-08; Version 1.2: 2011-07-13)下でRCSBタンパク質データバンク(<https://www.rcsb.org>)においても記載される)。

(GlcNAc 1-4)₂₋₄、Gal 1-4GlcNAc結合Datura stramonium凝集素(ジャカリン)(DSA)、UniProtKB受託番号:A0A089ZWN7。

GalNAc 1-3GalNAc結合Dolichos biflorus凝集素(DBA)、UniProtKB受託番号:P05045又はP19588。

Gal 4GlcNAc結合Erythrina cristagalliレクチン(ECL)、UniProtKB受託番号:P83410。

ガラクトース結合ガレクチン3、UniProtKB受託番号:P17931。

ガラクトース及びラクトース結合ガレクチン4、UniProtKB受託番号:P56470。

-GalNAc、-Gal結合Griffonia (Bandeiraea) simplicifoliaレクチンI(GSL I)、UniProtKB受託番号:P24146。

-GlcNAc、-GlcNAc、及びGlcNAc 1-4Gal 1-4GlcNAc結合Griffonia (Bandeiraea) simplicifoliaレクチンII(GSL II)、UniProtKB受託番号:Q41263。

-マンノース結合Hippeastrumハイブリッド(アマリリス)レクチン(HHL)、UniProtKB受託番号:Q39990。

-GalNAc及びGalNAc 1-4Gal結合Helix pomatia凝集素(HPA)、UniProtKB受託番号:Q2F1K8。

(GlcNAc 1-4)₁₋₄結合Lycopersicon esculentum(トマト)レクチン(LEL)、UniProtKB受託番号G9M5T0又はB3XYC5。

D-マンノース又はFuc 1-6GlcNAc-N-Asn含有N-結合型オリゴ糖特異的Lens culinaris凝集素(LCA)、UniProtKB受託番号:P02870。

Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc特異的Lotus tetragonolobusレクチン(LTA)、UniProtKB受託番号:P19664。

Gal 1-4GlcNAc特異的Maackia amurensis凝集素I(MAA I)、UniProtKB受託番号:P0DKL3。

Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc及びGal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc結合マクロファージガラクトース結合レクチン1(MGBL 1)、UniProtKB受託番号:P49300。

GalNAc及びガラクトース結合マクロファージガラクトース結合レクチン2(MGBL 2)、Uni

10

20

30

40

50

ProtKB受託番号:A9XX86。

-マンノース結合Narcissus pseudonarcissus(ラッパズイセン)レクチン(NPA)、UniProtKB受託番号:Q40423。

GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal結合Phaseolus lunatus凝集素(ライマメ、LBA)、UniProtKB受託番号:P16300。

N-結合2アンテナ型結合Phaseolus vulgaris凝集素E(PHA E)、UniProtKB受託番号:P05088。

N-結合3/4アンテナ型結合Phaseolus vulgaris凝集素L(PHA L)、UniProtKB受託番号:P05087。

Kobayashi等(2012)によって記載されるように精製したFuc 1-6-特異的Pholiota squarrosaレクチン(PhoSL)(例えば本明細書の配列番号58にも記載)、現在UniProtKB受託番号はない。

GlcNAc結合Phytolacca Americana凝集素(PWM)、UniProtKB受託番号:Q9AVB0。

-マンノース、-グルコース、又はFuc 1-6GlcNAc結合Pisum sativumレクチン(PSL)、UniProtKB受託番号:P02867。

GalNAc又はガラクトース結合Psophocarpus tetragonolobusレクチンI(PTA I)、UniProtKB受託番号:O24313。

GalNAc又はガラクトース結合Psophocarpus tetragonolobusレクチンII(PTA II)、UniProtKB受託番号:Q9SM56。

ガラクトース結合Ricinus communis凝集素I(RCA I)、UniProtKB受託番号:P06750。

ガラクトース及びGalNAc結合Ricinus communis凝集素II(RCA II)、UniProtKB受託番号:B9SPG3。

シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン1(シグレック1)、シグレック1によるNeu5Ac 2-6Gal 1-4Glc/GlcNAcに対するNeu5Ac 2-3Gal 1-4Glc/GlcNAcの優先結合、UniProtKB受託番号:Q9BZZ2。

シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン4(シグレック4)、シグレック4によるNeu5Ac 2-6Gal 1-4Glc/GlcNAcに対するNeu5Ac 2-3Gal 1-4Glc/GlcNAcの優先結合、UniProtKB受託番号:P20916。

シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン8(シグレック8)、シグレック8によるNeu5Ac 2-6Gal 1-4Glc/GlcNAcに対するNeu5Ac 2-3Gal 1-4Glc/GlcNAcの優先結合、UniProtKB受託番号:Q9NYZ4。

シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン11(シグレック11)、シグレック11によるNeu5Ac 2-8Neu5Ac(ポリシアル酸)の優先結合、UniProtKB受託番号:Q96RL6。

GalNAc 1-3GalNAc結合大豆凝集素(SBA)、UniProtKB受託番号:P05046。

GalNAc結合Sophora japonica凝集素(SJA)、UniProtKB受託番号:P93535。

Kaku等(1996)によって記載されるように精製したNeu5Ac(2-6)Gal/GalNAc結合Sambucus sieboldiana凝集素(SSA)(例えば本明細書の配列番号59にも記載)、現在UniProtKB受託番号はない。

Wu AM(2005)によって記載されるように精製したGalNAc結合Salvia sclareaレクチン、現在UniProtKB受託番号はない。

(GlcNAc 1-4)₂₋₅及びNeu5Ac結合Triticum vulgaris凝集素(TVA)=WGA-小麦胚芽凝集素、UniProtKB受託番号:P02876、P10968、又はP10969。

Fuc 1-2Gal₁結合Ulex europaeus凝集素(UEA)、UniProtKB受託番号:P22972。

GalNAc-セリン結合Vicia villosaレクチン(VVL)、UniProtKB受託番号:P56625。

【0021】

本発明のレクチンは、当該技術分野で既知の従来の方法を用いて単離、及び任意で精製することができる。例えば、レクチンは、その天然由来源から単離されるとき、適当な固定化炭水化物マトリックスにおいて均質に精製し、適切なハプテンによって溶出することができる。Goldstein及びPoretz(1986)(The lectins. Properties, functions and applications in biology and medicine (Liener等版), pp. 33-247. Academic Press, Orland)

do, Fla.), Rudiger (1993)(Glycosciences: Status and perspectives (Gabi us及びGabi us版), pp. 415-438. Chapman and Hall, Weinheim, Germany)が参照される。あるいは、レクチンは、認知された方法に従って組換え方法で製造することができる。Streicher及びSharon (2003) Methods Enzymol. 363:47-77.が参照される。また他の代替形として、レクチンは、既知のレクチン又は本明細書に開示するレクチンのアミノ酸配列に基づいて、当該技術分野における既知の標準的なペプチド合成技術を用いて、又は化学切断方法を用いて製造することができる(例えば米国特許第9169327号)。他の代替形は、任意の上述で特定したレクチンの化学修飾によって調製される人工レクチンであり得る(Y.W. Lu, C.W. Chien, P.C. Lin, L.D. Huang, C.Y. Chen, S.W. Wu, C.L. Han, K.H. Khoo, C.C. Lin, Y.J. Chen, BAD-Lectins: Boronic Acid-Decorated Lectins with Enhanced Binding Affinity for the Selective Enrichment of Glycoproteins, Analytical Chemistry, 85 (2013) 8268-8276.参照)。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、(A)健常な男性及び(B)PCa患者(極めて多様な、可能な糖鎖構造のものを示す)からの糖鎖組成を有するPSAである。(C)PSAレベル、(D)ELLAフォーマットにおけるPSA糖鎖プロファイリング、(E)MELLA(すなわち磁性ELLA)フォーマットにおけるPSA糖鎖プロファイリングを検出するためのアッセイプロトコルを示す。略語: PSA - 前立腺特異抗原、Ab1 - 抗PSA抗体1は西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)で標識される、Ab2 - 抗PSA抗体2、L - レクチン、HRP - 西洋ワサビペルオキシダーゼ。

【図2】図2は、BPHサンプルvs. PCaサンプルにおける、2つの異なるレクチン、AAL(左)、ConA(右)による、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. ELISAフォーマットのPSAのROCを示す。

【図3】図3は、BPHサンプルvs. PCaサンプルにおける、2つの異なるレクチン、MAA-II(左)及びSNA-I(右)による、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. ELISAフォーマットのPSAのROCを示す。

【図4】図4は、BPHサンプルvs. PCaサンプルにおける、WFAレクチン(左)並びに4つの異なるレクチン、AAL(負の予測因子)、ConA(負の予測因子)、MAA-II(正の予測因子)、及びSNA-I(負の予測因子)による、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. ELISAフォーマットのPSAのROCを示す。

【図5】図5は、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. 2つのバイオマーカーを用いるPSAのROCを示す。BPHサンプルvs. PCaサンプル。

【図6】図6は、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. 3つのバイオマーカーを用いるPSAのROCを示す。BPHサンプルvs. PCaサンプル。

【図7】図7は、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. 単独バイオマーカーを用いるPSA(AAL及びConA)のROCを示す。PCa-サンプルvs. PCa+サンプル。

【図8】図8は、磁性ELLAフォーマットのPSA糖鎖プロファイリングvs. 単独バイオマーカーを用いるPSA(MAA-II及びSNA-I)のROCを示す。PCa-サンプルvs. PCa+サンプル。PCa-は転移のない前立腺がんを指し、PCa+は転移のある前立腺がんを意味する。

【図9】図9は、BPH、PCa+、PCa-、及びPCa(PCa+及びPCa-を合わせたもの)を含む種々のタイプのサンプルにおける、2つの異なるバイオマーカー(PSA及びMAA)で識別する能力を示す、箱ひげ図を表す。PCa-は転移のない前立腺がんを指し、PCa+は転移のある前立腺がんを意味する。

【図10】図10は、BPH、PCa+、PCa-、及びPCa(PCa+及びPCa-を合わせたもの)を含む種々のタイプのサンプルにおける、PSAバイオマーカーでサンプルを識別する能力を示す、箱ひげ図を表す。PCa-は転移のない前立腺がんを指し、PCa+

は転移のある前立腺がんを意味する。

【図 1 1】図 1 1 は、固定抗体を含まない磁性粒子(MP)を使用して P C a (前立腺がん)患者から B P H (良性前立腺肥大症)患者を識別するためのヒト血清サンプルの分析の R O C 曲線を示す。

【図 1 2】図 1 2 は、固定抗体を含む磁性粒子を使用して、後のレクチンベースの糖鎖プロファイリングのために P S A を M P から放出させて、P C a 患者から B P H 患者を識別するためのヒト血清サンプルの分析の R O C 曲線を示す。

【図 1 3】図 1 3 は、後のレクチンベースの糖鎖プロファイリングで、E L I S A プレートに固定化した抗体を使用して、P C a 患者から B P H 患者を識別するためのヒト血清サンプルの分析の R O C 曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

定義

本明細書にて使用される炭水化物の略語は、N - アセチルノイラミン酸の「Neu5Ac」、フコースの「Fuc」、N - アセチルガラクトサミンの「GalNAc」、N - アセチルグルコサミンの「GlcNAc」、ガラクトースの「Gal」(例えば、Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, E. ME., Essentials of Glycobiology, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (NY), 2009)を含む。

【0024】

さらに、本明細書で使用するとき、以下の用語は下記に定義される。

「コアフコース」は、フコースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 6 原子に結合していることを意味する。

「アンテナ型フコース」は、フコースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 3 原子に結合していること、又は、フコースがその C 1 原子の β -グリコシド結合によって隣接するフコースの C 2 原子に結合していることを意味する。

「Fuc 1-6GlcNAc-N-Asn含有 N - 結合型オリゴ糖」は、アスパラギンに N - グリコシド結合を介して結合している N - アセチルグルコサミンの C 6 原子に、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって結合しているフコースを有するオリゴ糖を意味する。

「Fuc 1-6/3GlcNAc」は、フコースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 6 (C3)原子に結合していることを意味する。

「 β -L-Fuc」は、 β -L - フコースを意味する。

「Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc」は、N - アセチルグルコサミンの C 4 にその C 1 原子の β -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースの C 2 原子に、フコースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって結合しており、同時に、第 2 のフコースがその C 1 原子の β -グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 3 原子に結合していることを意味する。

「Fuc 1-2Gal」は、フコースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によってガラクトースの C 2 原子に結合していることを意味する。

「Fuc 1-6GlcNAc」は、フコースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 6 原子に結合していることを意味する。

「Man 1-4GlcNAc 1-4GlcNAc」は、N - アセチルグルコサミンの C 4 原子にその C 1 原子の β -グリコシド結合を介して結合している N - アセチルグルコサミンの C 4 原子に、マンノースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によって、結合していることを意味する。

「分岐 N - 結合型 6 糖」は、N - グリコシド結合によってアスパラギンと結合している 6 つの炭水化物から構成される非直鎖状糖鎖を意味する。

「Man 1-3Man」は、マンノースが、その C 1 原子の β -グリコシド結合によってマンノースの C 3 原子に結合していることを意味する。

10

20

30

40

50

「-D-Man」は、-D-マンノースを意味する。

「(GlcNAc 1-4)₂₋₄」は、N-アセチルグルコサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に繰り返して結合していることを意味する。

「Gal 1-4GlcNAc」は、ガラクトースが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に結合していることを意味する。

「GlcNAc 1-4Gal 1-4GlcNAc」は、N-アセチルグルコサミンのC4原子にそのC1原子の-グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC4原子に、N-アセチルグルコサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によって、結合していることを意味する。

10

「N-アセチルグルコサミン」は、グルコサミンと酢酸との間のアミドを意味する。

「(GlcNAc 1-4)₂₋₅」は、N-アセチルグルコサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に繰り返して結合していることを意味する。

「Neu5Ac」(又はシアル酸)は、N-アセチルノイラミン酸を意味する。

「Gal 1-3GalNAc-セリン/スレオニン」は、セリン/スレオニンに結合しているN-アセチルグルコサミンのC3原子に、ガラクトースが、そのC1原子の-グリコシド結合によって、結合していることを意味する。

「Gal 1-3GalNAc」は、ガラクトースが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルガラクトサミンのC3原子に結合していることを意味する。

20

「Gal 1-6Gal」は、ガラクトースが、そのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC6原子に結合していることを意味する。

「Gal 1-4GlcNAc」は、ガラクトースが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC3原子に結合していることを意味する。

「Gal 1-3GalNAc」は、ガラクトースが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルガラクトサミンのC3原子に結合していることを意味する。

「GalNAc 1-3GalNAc」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルガラクトサミンのC3原子に結合していることを意味する。

「GalNAc 1-3Gal」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC3原子に結合していることを意味する。

30

「GalNAc / 1-3/4Gal」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合又は-グリコシド結合によってガラクトースのC3原子又はC4原子に結合していることを意味する。

「-GalNAc」は、-ガラクトサミンと酢酸との間のアミドを意味する。

「GalNAc 1-4Gal」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC4原子に結合していることを意味する。

「GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal」は、N-アセチルグルコサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC3原子に結合しており、同時に、フコースがそのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC2原子に結合していることを意味する。

40

「GalNAc 1-2Gal」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC3原子に結合していることを意味する。

「GalNAc 1-3GalNAc」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってN-アセチルガラクトサミンのC3原子に結合していることを意味する。

「GalNAc 1-3/4Gal」は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子の-グリコシド結合によってガラクトースのC3原子又はC4原子に結合していることを意味する。

「GalNAc-Ser/Thr」(又はTn抗原)は、N-アセチルガラクトサミンがO-グリコシド結合によってセリン/スレオニンに結合していることを意味する。

50

「Gal 1-3GalNAc-Ser/Thr」(T抗原又はトムゼン・フリーデンライヒ抗原)は、セリン/スレオニンにO-グリコシド結合を介して結合しているN-アセチルガラクトサミンのC3原子に、ガラクトースが、そのC1原子のβ-グリコシド結合によって、結合していることを意味する。

「GalNAc 1-4GlcNAc」(又はLacdiNAc)は、N-アセチルガラクトサミンが、そのC1原子のβ-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に結合していることを意味する。

「2-3Neu5Ac」(又は2-3-結合シアル酸)は、N-アセチルノイラミン酸が、そのC2原子のβ-グリコシド結合によって隣接する糖類のC3原子に結合していることを意味する。

「2-6Neu5Ac」(又は2-6-結合シアル酸)は、N-アセチルノイラミン酸が、そのC2原子のβ-グリコシド結合によって隣接する糖類のC6原子に結合していることを意味する。

「2-8Neu5Ac」(又は2-8-結合シアル酸)は、N-アセチルノイラミン酸が、そのC2原子のβ-グリコシド結合によって隣接するN-アセチルノイラミン酸のC8原子に結合していることを意味する。

「Neu5Ac 4/9-O-Ac-Neu5Ac」は、N-アセチルノイラミン酸が、そのC4原子のβ-グリコシド結合によって隣接するO-アセチルN-アセチルノイラミン酸のC9原子に結合していることを意味する。

「Neu5Ac 2-3Gal 1-4Glc/GlcNAc」は、グルコース又はN-アセチルグルコサミンのC4原子にそのC1原子のβ-グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC3原子に、N-アセチルノイラミン酸が、そのC2原子のβ-グリコシド結合によって、結合していることを意味する。

「Neu5Ac 2-6Gal/GalNAc」は、N-アセチルノイラミン酸が、そのC2原子のβ-グリコシド結合によってガラクトース又はN-アセチルガラクトサミンのC6原子に結合していることを意味する。

「N-結合2アンテナ型」は、N-グリコシド結合によってアスパラギンと結合している2つのアンテナ(炭水化物鎖)を有する非直鎖状糖鎖を意味する。

「N-結合3/4アンテナ型」は、N-グリコシド結合によってアスパラギンと結合している3/4つのアンテナ(炭水化物鎖)を有する非直鎖状糖鎖を意味する。

「分岐 1-6GlcNAc」は、N-アセチルグルコサミンが、そのC1原子のβ-グリコシド結合によって隣接する糖類のC6原子に結合していることを意味する。

「Gal 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-3/4GlcNAc」は、N-アセチルグルコサミンのC3又はC4にそのC1原子のβ-グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC3原子に、ガラクトースが、そのC1原子のβ-グリコシド結合によって、結合しており、同時に、フコースがそのC1原子のβ-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC2原子に結合していることを意味する。

「Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc」は、ガラクトースが、そのC1原子のβ-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC3原子に結合しており、同時に、フコースがそのC1原子のβ-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に結合していることを意味する。

「NeuAc 2-3Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc」は、N-アセチルグルコサミンのC3にそのC1原子のβ-グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC3原子に、N-アセチルノイラミン酸が、そのC2原子のβ-グリコシド結合によって、結合しており、同時に、フコースがそのC1原子のβ-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に結合していることを意味する。

「Fuc 1-2Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc」は、N-アセチルグルコサミンのC3にそのC1原子のβ-グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC2原子に、フコースが、そのC1原子のβ-グリコシド結合によって、結合しており、同時に、第2のフコースがそのC1原子のβ-グリコシド結合によってN-アセチルグルコサミンのC4原子に

10

20

30

40

50

結合していることを意味する。

「Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc」は、ガラクトースが、そのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 4原子に結合しており、同時に、フコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 3原子に結合していることを意味する。

「NeuAc 2-3Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc」は、N - アセチルグルコサミンのC 4にそのC 1原子の -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC 3原子に、N - アセチルノイラミン酸が、そのC 2原子の -グリコシド結合によって、結合しており、同時に、フコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 3原子に結合していることを意味する。

10

「Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc」は、N - アセチルグルコサミンのC 4原子にそのC 1原子の -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC 2原子に、フコースが、そのC 1原子の -グリコシド結合によって、結合しており、同時に、第2のフコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 3原子に結合していることを意味する。

「高マンノース」は、3つを超えるマンノースユニットを含有する糖鎖を意味する。

「シアリルルイス^a」(シアリルLe^a)抗原は、N - アセチルグルコサミンのC 3原子にそのC 1原子の -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC 3原子又はC 6原子に、N - アセチルノイラミン酸が、そのC 2原子の -グリコシド結合によって、結合しており、同時に、フコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 4原子に結合していることを意味するNeu5Ac 2-3/6Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAcである。

20

「シアリルルイス^x」(シアリルLe^x)抗原は、N - アセチルグルコサミンのC 4原子にそのC 1原子の -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC 3原子又はC 6原子に、N - アセチルノイラミン酸が、そのC 2原子の -グリコシド結合によって、結合しており、同時に、フコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 3原子に結合していることを意味するNeu5Ac 2-3/6Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAcである。

「ルイス^x」(Le^x)抗原は、ガラクトースが、そのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 4原子に結合しており、同時に、フコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 3原子に結合していることを意味する「Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc」である。

30

「シアリルTn抗原」は、セリン/スレオニンにO - グリコシド結合を介して結合しているN - アセチルガラクトサミンのC 3原子又はC 6原子に、N - アセチルノイラミン酸が、そのC 2原子の -グリコシド結合によって、結合していることを意味する「Neu5Ac 2-3/6GalNAc-Ser/Thr」である。

「シアリルT抗原」は、セリン/スレオニンにO - グリコシド結合を介して結合しているN - アセチルガラクトサミンのC 3原子にそのC 1原子の -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC 3原子又はC 6原子に、N - アセチルノイラミン酸が、そのC 2原子の -グリコシド結合によって、結合していることを意味する「Neu5Ac 2-3/6Gal 1-3GalNAc-Ser/Thr」である。

40

「ルイス^y」(Le^y)抗原は、N - アセチルグルコサミンのC 4原子にそのC 1原子の -グリコシド結合を介して結合しているガラクトースのC 2原子に、フコースが、そのC 1原子の -グリコシド結合によって、結合しており、同時に、第2のフコースがそのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルグルコサミンのC 3原子に結合していることを意味する「Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc」である。

「硫酸化コア1糖鎖」は、T抗原の硫酸化伸長形態に基づく糖鎖である。

「コア2糖鎖」は、そのC 1原子の -グリコシド結合によってN - アセチルガラクトサミンのC 3原子に結合しているガラクトースを有し、同時に、N - アセチルグルコサミンがそのC 1原子の -グリコシド結合によって、セリン/スレオニンに結合しているN

50

- アセチルガラクトサミンの C 6 原子に結合している、糖鎖の伸長形態を意味する Gal 1-3(GlcNAc 1-6)GalNAc-Ser/Thr の伸長形態に基づく糖鎖である。

「ルイス^a」(Le^a) 抗原は、ガラクトースが、その C 1 原子の - グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 3 原子に結合しており、同時に、フコースがその C 1 原子の - グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 4 原子に結合していることを意味する Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc である。

「(GlcNAc 1-4)_n」は、N - アセチルグルコサミンが、その C 1 原子の - グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 4 原子に繰り返し結合していることを意味する。

「-D-GlcNAc」は、- D - グルコサミンと酢酸との間のアミドを意味する。 10

「GalNAc」は、ガラクトサミンと酢酸との間のアミドを意味する。

「Gal-GlcNAc」は、ガラクトースが、非特異的結合によって N - アセチルグルコサミンに結合していることを意味する。

「GlcNAc」は、グルコサミンと酢酸との間のアミドを意味する。

「Gal 1-3Gal」は、ガラクトースが、その C 1 原子の - グリコシド結合によってガラクトースの C 3 原子に結合していることを意味する。

「Gal 1-3GalNAc」は、ガラクトースが、その C 1 原子の - グリコシド結合によって N - アセチルガラクトサミンの C 3 原子に結合していることを意味する。

「-Gal」は、- ガラクトースを意味する。

「-GalNAc」は、- D - ガラクトサミンと酢酸との間のアミドを意味する。 20

「(GlcNAc)_n」は、N - アセチルグルコサミンが非特異的結合によって N - アセチルグルコサミンに結合していることを意味する。

「分岐(LacNAc)_n」は、その C 1 原子の - グリコシド結合によって N - アセチルグルコサミンの C 4 原子に結合しているガラクトースの分岐及び反復形態を意味する Gal 1,4-GlcNAc の分岐及び反復形態である。

【 0 0 2 5 】

本明細書において使用される「糖タンパク質」(又は「糖鎖付加タンパク質」という用語は、例えば単糖類から分岐多糖類までの範囲(スルホ基又はホスホ基付加などのその修飾を含む)の、1つ以上の、種々のタイプの N -、O -、S -、又は C - 共有結合型炭水化物を含むタンパク質を意味する。N - 結合型糖鎖は、アスパラギンの - NH₂ 基に結合する炭水化物である。O - 結合型糖鎖は、セリン、スレオニン、又はヒドロキシ化アミノ酸の - OH 基に結合する炭水化物である。S - 結合型糖鎖は、システインの - SH 基に結合する炭水化物である。C - 結合型糖鎖は、C - C 結合によってトリプトファンに結合する炭水化物である。 30

【 0 0 2 6 】

「炭水化物」という用語は、化学量論的化学式 C_n(H₂O)_n を有する化合物(例えば、アルドースやケトースなど)を意味する。一般的な用語の「炭水化物」は、単糖類、オリゴ糖類、及び多糖類、並びに、カルボニル基の還元によって(アルジトール)、1つ以上の末端基のカルボン酸への酸化によって、又は1つ以上のヒドロキシ基の水素原子、アミノ基、チオール基、若しくは類似の基による置換によって、単糖類から誘導される物質を含む。一般的な用語の「炭水化物」は、それらの化合物の誘導体をも含む。 40

【 0 0 2 7 】

「タンパク質の糖鎖プロファイル」という用語は、例えば共有結合炭水化物の量、存在、又は欠如などの、例えば共有結合炭水化物の組成及び/又は構造など、タンパク質の炭水化物構造を意味する。

【 0 0 2 8 】

「糖鎖プロファイリング」という用語は、糖タンパク質、糖脂質、又はプロテオグリカンなどの糖鎖コンジュゲートの炭水化物構造(例えば共有結合炭水化物の組成及び/又は構造、例えば共有結合炭水化物の量、存在、又は欠如)を判定すること意味する。

【 0 0 2 9 】

「DART」という用語は、2つの別個の細胞表面分子に同時に結合可能な二重特異性の抗体由来分子である2重親和性再標的化抗体(dual-affinity re-targeting antibodies)を意味する(例えば Sung JAM et al., 2015)。

【0030】

「アドネクチン(Adnectin)」（又は「モノボディ」）という用語は、抗原を結合可能な合成結合タンパク質を意味し、例えば、これらは、分子足場としてフィブロネクチンIII型ドメイン(FN3)を使用して構築することができる。モノボディは、標的結合タンパク質を作製する際の抗体の単純かつ頑健な代替物である。

【0031】

「単一ドメイン抗体」（又は「ナノボディ」）という用語は、単一のモノマー可変抗体ドメインからなる抗体フラグメントを意味する。

10

【0032】

「FN3足場」という用語は、結合タンパク質（例えば、抗原結合タンパク質）を作製する際の実験的足場として使用可能なフィブロネクチンIII型ドメイン(FN3)足場を意味する(例えば Koide A. et al., 2012)。

【0033】

「アフィボディ(affibody)」という用語は、モノクローナル抗体を模倣する高親和性で標的タンパク質又はペプチドに結合可能であるとともに、ゆえに抗体擬態分子ファミリーの1つである改変親和性タンパク質群を指す(例えば、Lofblom J et al., 2010)。

【0034】

「アンチカリン(anticalin)」という用語は、抗原に結合可能であり、タンパク質又は低分子のいずれかに結合可能である、人工タンパク質を指す。アンチカリンは構造的に抗体に関連せず、抗体擬態分子類となる。好ましくは、「アンチカリン」は、その結合特性を変えるように遺伝子学的に改変されたリポカリン（サイトゾル脂肪酸結合タンパク質としても既知である）由来のタンパク質である。アンチカリンは、脂質低分子（例えば、ステロイド、ビリノ、レチノイド、及び脂質）に対するモノクローナル抗体の特異性、優れた組織透過性、及び熱安定性の利点を有するが、大きいサイズでなく（例えばこれらは1/8倍小さい）、また大腸菌でパッチ生成することもでき、動物から抽出する必要がない。

20

【0035】

「アビマー(avimer)」（例えば、アビディティーマルチマーの省略形）は、複数の結合部位を介して抗原に特異的に結合可能な人工タンパク質を指す。アビマーは構造的に抗体に関連せず、抗体擬態分子類と分類される。

30

【0036】

「環状ペプチド」という用語は、結合の円形配列を含むポリペプチド鎖を指す。「2環性ペプチド」（例えばアマトキシンのアマニチン、ファロトキシンのファロイジン）という用語は、一般的に2つのポリペプチド側鎖の間に架橋基（例えばチオエーテル又はジスルフィド結合）を含む環状ペプチドを指す。アマトキシンの場合、この架橋はTrp残基とCys残基との間のチオエーテルとして形成される。その他の2環性ペプチドは、エキノマイシン、トリオスチンA、及びセロゲンチンCを含む。また、例えばソマトスタチン、及びオキシトシンなど、2つのシステインの間のジスルフィド結合によって環化した環状ペプチドホルモンが存在する。例えば、「2環性ペプチド」スクリーニング及び作製方法は、3つのCys残基を含むファージライブラリディスプレイペプチドを使用することができる。ファージは、3つすべてのシステインと反応するトリス-（プロモメチル）ベンゼンで温和な条件下において処理され、ベンゼン環に結合する6つのアミノ酸の2つのペプチドループを形成する(例えば Mund T et al., 2014)。

40

【0037】

「DARPin」（「設計アンキリンリピートタンパク質(designed ankyrin repeat proteins)」の略語）は、高い特異性及び高親和性の標的タンパク質結合を示す改変抗体擬態分子タンパク質を指す。これらは、細胞シグナリング、細胞の調節及び構造的完全性などの多様な機能を担う天然アンキリンタンパク質由来である。DARPinは、少なくとも

50

3つのリピートモチーフタンパク質からなり、通常、4又は5つのリピートモチーフタンパク質からなる。それらの分子質量は、4又は5リピートDARPinに対してそれぞれ約14又は18kDa(キロダルトン)である(例えば Pluckthun A, 2015; Rasool M et al., 2017)。

【0038】

「クニッドメイン」という用語は、タンパク質分解酵素の機能を阻害することが可能なタンパク質の活性ドメイン(例えば、S1セリンペプチダーゼファミリーの阻害剤に特有のタンパク質ドメイン)を指す。好ましい例としては、アプロチニン、トリプスタチン、ラットマスト細胞のトリプシン阻害剤、及び組織因子経路阻害剤(TFPI)を含む。

【0039】

「オボディ(obody)」という用語は、特定の標的分子(例えば、タンパク質、炭水化物、核酸、および低分子リガンド)に結合することができる単ドメインタンパク質モジュール(例えば、単ドメイン足場)を指す(例えば、Steemson JD et al., 2014)。

【0040】

「アプタマー」という用語は、特定の標的分子に結合する、オリゴヌクレオチド又はペプチド分子を指す。

【0041】

「凝集素」という用語は、細胞の凝集(すなわち、共に集合すること)を引き起こす任意の物質、特に、侵入物質の存在に応答して血液中に形成される特定の抗体、またはそのような効果を有するレクチンを意味する。より具体的には、「凝集素」という用語は、本明細書で使用するとき、糖鎖結合タンパク質(レクチン、153参照)を指す。

【0042】

「糖鎖」という用語は、グリコシド結合した単糖類からなる化合物を指し、また、炭水化物が単糖又はオリゴ糖のみである場合でも、糖タンパク質、糖脂質、又はプロテオグリカンなどの糖鎖コンジュゲートの炭水化物部分をも指し得る。

【0043】

本明細書で使用するとき、「レクチン」という用語は、炭水化物結合タンパク質を指す。レクチンは、炭水化物部分(単数又は複数)に対して高い特異性を有し得る(例えば、レクチンは、糖タンパク質の糖鎖などの他の分子の末端グリコシド残基(例えば、本発明の意味するところの標的ポリペプチド及び本明細書の表1に記載されているようなバイオマーカーなど、糖タンパク質の分岐糖分子)と特異的に反応する)。レクチンは、当該技術分野において周知である。当業者は、対象の炭水化物部分(単数又は複数)、例えばタンパク質に付加した糖鎖の炭水化物部分(単数又は複数)を結合するために、どのレクチンが使用され得るかを容易に決定することができる。本発明の文脈で適用される好ましいレクチンを本明細書に記載する。また、「レクチン」という用語には、シグレック(シアロ酸結合免疫グロブリン様レクチン)も含まれる。特に、本明細書で使用するとき、「レクチン」という用語はまた、糖鎖結合抗体も指す。このように、本明細書で使用するとき、「レクチン」という用語は、レクチン、シグレック、及び糖鎖結合抗体を含む。

【0044】

本明細書で使用されるとき、「抗体」は、免疫グロブリン遺伝子又は免疫グロブリン遺伝子のフラグメントによって実質的に又は部分的にコードされる1つ以上のポリペプチド(1つ以上の結合ドメイン、好ましくは抗原結合ドメインを含む)を含むタンパク質である。好ましくは、本明細書に記載されているように糖鎖プロファイルが判定されたタンパク質に対する抗体は、該タンパク質に付加した糖鎖に対するものではない。別の言い方をすれば、本明細書に記載されているように糖鎖プロファイルが判定されたタンパク質に対する抗体は、好ましくは、タンパク質自体に対するものである、すなわち、該タンパク質のアミノ酸配列内のエピトープに対するものである。エピトープは、直鎖状エピトープ又は構造的(conformational)エピトープであってもよい。エピトープは、連続性エピトープ又は非連続性エピトープであってもよい。「免疫グロブリン」(Ig)という用語は、本明細書では「抗体」と互換的に使用される。認知されている免疫グロブリン遺伝子には、カッ

10

20

30

40

50

パ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン、及びミューの定常領域遺伝子、並びに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が含まれる。特に、本明細書で使用されるとき、「抗体」は、典型的には、それぞれ約25kDaの2本の軽(L)鎖とそれぞれ約50kDaの2本の重(H)鎖とから構成される四量体の糖鎖付加タンパク質である。ラムダ及びカッパと称される2つのタイプの軽鎖が、抗体に見受けられ得る。重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列によって、免疫グロブリンは5つの主なクラス、A、D、E、G、及びMに分類可能であり、これらのうちのいくつかは、さらにサブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2に分けることができ、本発明の文脈では、IgGが好ましい。また、本発明の抗体は、Fcイプシロン受容体Iに結合されるIgE定常ドメイン又はその部分を有するものも想定される。IgM抗体は、J鎖と呼ばれる付加的なポリペプチドと共に、5個の基本的なヘテロ四量体ユニットからなり、10個の抗原結合部位を含む一方、IgA抗体は、重合して、J鎖と組み合わせて多価集合体を形成する、2~5個の基本的な4本鎖ユニットを含む。IgGの場合、4本鎖ユニットは一般的に約15万ダルトンである。各軽鎖は、N末端可変(V)ドメイン(VL)と定常(C)ドメイン(CL)とを含む。各重鎖は、N末端Vドメイン(VH)、3つ又は4つのCドメイン(CH)、及びヒンジ領域を含む。定常ドメインは、抗体を抗原に結合させることに直接は関与しないが、抗体依存性細胞毒性(ADCC)への関与など、様々なエフェクター機能を示し得る。抗体がADCCを与えるなら、それは好ましくはIgG1サブタイプのものである一方、IgG4サブタイプはADCCを与える能力を有しないと考えらえる。

10

20

30

40

50

【0045】

「抗体」という用語はまた、限定されるものではないが、モノクローナル抗体、単一特異性抗体、二重特異性抗体などの多重特異性又は多特異性抗体、ヒト化抗体、ラクダ化(camelized)抗体、ヒト抗体、一本鎖抗体、キメラ抗体、合成抗体、組換え抗体、ハイブリッド抗体、突然変異抗体、グラフト抗体、及びインビトロで作製された抗体を含み、キメラ抗体又はヒト化抗体が好ましい。「ヒト化抗体」という用語は、HC及びLCの特異性コードCDRが適切なヒト可変フレームワークに移された抗体(「CDRグラフト」)に対して一般的に定義される。また、「抗体」という用語は、scFv、一本鎖抗体、ダイアボディ、又はテトラボディ、ドメイン抗体(dAb)、及びナノボディも含む。本発明において、「抗体」という用語はまた、複数の抗原結合部位を有する二量体、三量体、若しくは多量体、又は2機能性、3機能性、若しくは多機能性抗体を含むものとする。当該用語には、抗原結合部分も含まれる。また、「抗体」という用語には、FN3足場、アドネクチン(adnectin)、アフイボディ、アンチカリン、アビマー、二環式ペプチド、DARPin、クニツドメイン、オボディ、又はDNA、RNA若しくはペプチドアダプターなどのアダプターが含まれる。

【0046】

本発明の好ましい抗体としては、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、又は抗TG抗体などを含むが、これらに限定されない。本発明に関連するさらなる好ましい抗体は、以下の表1に示す。

【0047】

さらに、本発明で使用されるような「抗体」という用語はまた、本明細書に記載される抗体の誘導體(フラグメントを含む)に関する。抗体の「誘導體」は、アミノ酸残基の置換、欠失、又は付加の導入によって変化したアミノ酸配列を含む。さらに、誘導體には、抗体又はタンパクに任意のタイプの分子が共有結合することによって修飾された抗体を含む。このような分子の例は、糖類、PEG、ヒドロキシル基、エトキシ基、カルボキシ基、又はアミン基を含むが、これらに限定されるものではない。事実上、抗体の共有結合的修飾は、これらに限定されることなく、糖鎖付加、ペグ化、アセチル化、リン酸化、アミド化をもたらす。

【0048】

本発明の抗体は、好ましくは「単離した」抗体である。本明細書に開示される抗体を記載するために使用されるとき、「単離した」とは、その産生環境の成分から同定され、分離され、及び/又は回収された抗体を意味する。好ましくは、単離した抗体は、その産生環境からの他のすべての成分との会合がない。組換えトランスフェクトされた細胞から生じるものなどの、その産生環境の汚染成分は、典型的に、ポリペプチドの診断的又は治療的使用を妨害し得る物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を含み得る。好ましい実施形態では、抗体は、(1)スピニングカップシーケネーター(spinning cup sequenator)を使用して、N末端若しくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度に精製されるか、又は(2)クーマシーブルー、若しくは好ましくは銀染色を使用して、非還元若しくは還元条件下でSDS-PAGEにより均質に精製され得る。しかし、通常は、単離した抗体は、少なくとも1つの精製ステップによって調製され得る。

10

【0049】

本明細書で使用されるとき、「抗原結合部分」という用語は、免疫グロブリン(又は正常な抗体)のフラグメントを指し、抗原結合フラグメント又は抗原結合ドメインを含む任意のポリペプチドを包含する。好ましくは、Fab、F(ab'), F(ab')₂、Fv、scFv、Fd、ジスルフィド結合Fv(sdFv)などのフラグメント、及び本明細書に記載されるような抗原結合機能を保持する他の抗体フラグメント(例えば、一本鎖抗体フラグメント(scAb))を含む。典型的には、そのようなフラグメントは抗原結合ドメインを含み、本明細書に記載される抗体と同じ特性を有し得る。

20

【0050】

本発明の抗体の好ましい抗原結合部分としては、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、又は抗TG抗体の抗原結合部分を含むが、これらに限定されない。本発明に関連するさらなる好ましい抗体は、以下の表1に示す。

【0051】

本明細書で使用するとき、「特異的に結合する」という用語は、標的糖タンパク質又は標的ポリペプチドに特異的に結合し、かつ、その他のタンパク質又はポリペプチドに特異的に結合しない抗体又はそのフラグメント若しくは誘導体を指す。本発明にかかる抗体又はそのフラグメント若しくは誘導体は、抗体の可変ドメインを介してそれらのそれぞれの標的に結合する。

30

【0052】

好ましい抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分は、i)前立腺特異抗原(PSA)、好ましくは配列番号1、2、3、4、5、又は6;さらに好ましくは配列番号6;ii)-フェトプロテイン(AFP)、好ましくは配列番号11又は12;さらに好ましくは配列番号12;iii)ムチン-16(MUC16)、好ましくは配列番号13;vi)WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質2(WFDC2)、好ましくは配列番号14、15、16、17、18、又は19;さらに好ましくは配列番号19;v)ムチン-1(MUC1)、好ましくは配列番号20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、又は37;さらに好ましくは配列番号37;vii)レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-2(ERBB2)、好ましくは配列番号38、39、40、41、42、43、又は44;さらに好ましくは配列番号44;viii)がん胎児性抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)、好ましくは配列番号45、46、又は47;さらに好ましくは配列番号47;ix)ガラクトシド3(4)-L-フコシルトランスフェラーゼ(FUT3)、好ましくは配列番号48;x)チログロブリン(TG)、好ましくは配列番号49、50、又は51;さらに好ましくは配列番号51からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチド又は標的糖タンパク質に特異的に結合する(例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)。本発明に関連するさらなる好ましい抗体は、以下の表1に示す。

40

【0053】

50

また、「エピトープ」という用語は、抗体分子が結合する抗原（本発明の文脈では、抗原は糖タンパク質である）上の部位を指す。好ましくは、エピトープは、抗体又はその抗原結合部分、好ましくは抗体が産生され、及び/又は抗体が結合する分子（本発明の文脈では、抗原は糖タンパク質である）上の部位である。例えば、エピトープは、抗体又はその抗原結合部分によって認識されることができる。エピトープは、直鎖状エピトープ又は構造的(conformational)エピトープであってもよい。エピトープは、連続性エピトープ又は非連続性エピトープであってもよい。「直鎖状エピトープ」とは、アミノ酸一次配列が、認識されたエピトープを含むエピトープである。直鎖状エピトープは、典型的には、少なくとも3個、より通常は少なくとも5個、例えば約8～約10個のアミノ酸を固有の配列で含む。

10

【0054】

特異的結合は、それらの1次構造、2次構造、又は3次構造の結果として、及び、該構造の2次修飾の結果として、互いに結合する結合ドメインと抗原とのアミノ酸配列中の特定のモチーフによって影響を受けると考えられている。抗原相互作用部位とその特異的な抗原との特異的な相互作用はまた、該部位の抗原への単純な結合ももたらすことができる。さらに、抗原相互作用部位とその特異的抗原との特異的な相互作用は、あるいは、例えば、抗原の構造の変化の誘導、抗原のオリゴマー化などによる、シグナルの開始をもたらす得る。本発明に添う結合ドメインの好ましい例は、抗体である。

【0055】

典型的には、結合親和性が 10^{-6} Mよりも高いとき、結合は特異的であると考えられる。好ましくは、結合親和性が約 10^{-11} ～約 10^{-8} M(K_D)、好ましくは約 10^{-11} ～約 10^{-9} Mであるとき、結合は特異的であると考えられる。必要に応じて、非特異的な結合は、結合条件を変化させることによって特異的な結合に実質的に影響を与えることなく減少させることができる。

20

【0056】

糖鎖をレクチンに結合させる場合、結合親和性は好ましくは 10^{-3} ～ 10^{-6} (K_D)の範囲である。糖鎖をレクチンに結合させるための対応する K_D を測定する方法は、当該技術分野において知られており、当業者が容易に利用可能である。

【0057】

抗体又はその抗原結合部分が上記に記載されているように特異的に反応するかどうかは、なかでも、該抗体又はその抗原結合部分のそれぞれの標的糖タンパク質との反応を、該抗体又はその抗原結合部分の他の非標的タンパク質との反応と比較することにより、容易にテストすることができる。

30

【0058】

「ポリペプチド」という用語は、本明細書では「タンパク質」という用語と同様に使用される。タンパク質（そのフラグメント、好ましくは生物学的活性フラグメント、及び通常30未満のアミノ酸を有するペプチドを含む）は、共有結合性ペプチド結合を介して互いに結合した1個以上のアミノ酸（アミノ酸鎖をもたらす）を含む。本明細書で使用するとき「ポリペプチド」という用語は、例えば30個を超えるアミノ酸からなる分子群を表す。ポリペプチドは、さらに、二量体、三量体、及びそれ以上のオリゴマーなど、すなわち、2以上のポリペプチド分子からなる多量体を形成することができる。このような二量体、三量体等を形成するポリペプチド分子は、同一であっても、非同一であってもよい。このような多量体の対応する高次構造は、結果として、ホモ又はヘテロ二量体、ホモ又はヘテロ三量体等と称される。ヘテロ多量体の例は、自然起源の形態では2本の同一のポリペプチド軽鎖と2本の同一のポリペプチド重鎖とからなる、抗体分子である。「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語はまた、修飾が、例えば糖鎖付加、アセチル化、リン酸化などのような翻訳後修飾によって影響を受ける、天然修飾ポリペプチド/タンパク質を指す。そのような修飾は当該技術分野で既知である。

40

【0059】

「アミノ酸」又は「アミノ酸残基」という用語は、典型的には、アラニン(Ala又はA)

50

；アルギニン（Arg又はR）；アスパラギン（Asn又はN）；アスパラギン酸（Asp又はD）；システイン（Cys又はC）；グルタミン（Gln又はQ）；グルタミン酸（Glu又はE）；グリシン（Gly又はG）；ヒスチジン（His又はH）；イソロイシン（Ile又はI）；ロイシン（Leu又はL）；リジン（Lys又はK）；メチオニン（Met又はM）；フェニルアラニン（Phe又はF）；プロリン（Pro又はP）；セリン（Ser又はS）；スレオニン（Thr又はT）；トリプトファン（Trp又はW）；チロシン（Tyr又はY）；及びバリン（Val又はV）からなる群から選択されるアミノ酸などの、その技術的に認知された定義を有するアミノ酸を指すが、修飾アミノ酸、合成アミノ酸、又は希少アミノ酸を所望に応じて使用することができる。一般に、アミノ酸は、非極性側鎖（例えば、Ala、Cys、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Val）；負電荷側鎖（例えば、Asp、Glu）；正電荷側鎖（例えば、Arg、His、Lys）；又は極性無電荷側鎖（例えば、Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、及びTyr）を有するものとしてグループ化することができる。

10

【0060】

「ポリクローナル抗体」又は「ポリクローナル抗血清」は、抗原（複数又は単数）で免疫された動物の血液から調製することができる、1つ（1価又は特異性抗血清）又はそれ以上（多価抗血清）の抗原に特異的な抗体の混合物を含む免疫血清を指す。

【0061】

さらに、本発明で使用されるような「抗体」という用語はまた、本明細書に記載の抗体と同じ特異性を示す本明細書に記載の抗体の誘導体又は変異体に関する。「抗体変異体」の例は、非ヒト抗体のヒト化変異体、「親和性成熟」抗体（例えばHawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) and Lowman et al., Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)参照）、及びエフェクター機能変化を有する抗体突然変異体（例えば、米国特許第5,648,260号参照）を含む。

20

【0062】

本明細書で使用するとき、「抗原結合ドメイン」、「抗原結合部分」、「抗原結合フラグメント」、及び「抗体結合領域」という用語は、抗体と抗原との間の特異的結合を担うアミノ酸を含む抗体分子の部分の部分を指す。抗体によって特異的に認識され結合している抗原の部分、本明細書において上述したように「エピトープ」と呼ぶ。上述したように、抗原結合ドメインは、典型的には、抗体軽鎖可変領域(VL)と抗体重鎖可変領域(VH)とを含むことができるが、両方を含まなくてもよい。Fdフラグメントは、例えば、2つのVH領域を有し、多くの場合、正常な抗原結合ドメインの一部の抗原結合機能を保持する。抗体の抗原結合フラグメントの例は、(1)VL、VH、CL、及びCH1ドメインを有する1価フラグメントのFabフラグメント、(2)ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって結合した2つのFabフラグメントを有する2価フラグメントのF(ab')₂フラグメント、(3)2つのVH及びCH1ドメインを有するFdフラグメント、(4)抗原の単一アームにおける2つのVH及びVHドメインを有するFvフラグメント、(5)VHドメインを有するdAbフラグメント(Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546)、(6)単離相補性決定領域(CDR)、並びに(7)一本鎖Fv(scFv)を含む。Fvフラグメントの2つのドメイン、VL及びVHは、別々の遺伝子によってコードされているが、それらは、組換え法を用いて、VL及びVH領域がペアとなって1価の分子を形成するタンパク質一本鎖とすることができる合成リンカーによって、結合させることができる(一本鎖Fv(scFv)として知られている；例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883参照)。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られている従来技術を用いて得られ、フラグメントは、正常な抗体と同じ方法で機能について評価される。

30

40

【0063】

本明細書で使用されるとき「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、わずかな量で存在し得る自然起源の突然変異及び/又は翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）の可能性を除いて同一である。モノクローナル抗体は特異性が高く、単一の抗原部位に対する

50

ものである。さらに、典型的には種々の決定基（エピトープ）に対する種々の抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体製剤とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対するものである。モノクローナル抗体は、その特異性に加えて、他の免疫グロブリンに汚染されていないハイブリドーマ培養によって合成されるという点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体の集団から得られるものとしての抗体の特徴を示しており、任意の方法での抗体の生産を必要とすると解釈されるものではない。例えば、本発明において使用されるモノクローナル抗体は、Kohler等(Nature, 256: 495 (1975))によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されてもよいし、又は、組換えDNA法によって作製されてもよい（例えば、米国特許第4,816,567号参照）。また、「モノクローナル抗体」は、例えば、Clackson等(Nature, 352: 624-628(1991))及びMarks等(J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991))などに記載されている技術を用いて、ファージ抗体ライブラリーから単離することができる。

10

【0064】

さらに、本発明で使用するとき「モノクローナル抗体」という用語はまた、DB Biotech社(<http://www.dbbiotech.com/about-us.html>)によって製造されるような特定のモノクローナル抗体にも関連しており、その方法は、Bリンパ球の単クローンに対応する純粋な免疫グロブリン画分の製造を可能にして、得られた免疫グロブリンが、抗原分子上の単一の直鎖状エピトープのみを認識する、インビトロクローニング技術を含むものである。

【0065】

本明細書のモノクローナル抗体は、特に、重鎖及び/又は軽鎖の部分が、特定の種に由来する抗体又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同であり、一方、鎖の残りの部分は、所望の生物学的活性を示す限り、別の種に由来する抗体又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体、及びそうした抗体のフラグメントの対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）を含む（米国特許第4,816,567号；Morrison等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)）。本明細書における対象のキメラ抗体は、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、類人猿など）に由来する可変ドメイン抗原結合配列とヒト定常領域配列とを含む「原始化（primitized）」抗体を含む。

20

【0066】

非ヒト（例えばマウス）抗体の「ヒト化された」形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含む、大部分がヒト配列のキメラ免疫グロブリン、その免疫グロブリン鎖又はフラグメント（Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、又は抗体の他の抗原結合配列など）である。大部分の場合、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域（CDRともいう）からの残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、又はウサギなどの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基で置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基は、対応する非ヒト残基で置換される。さらに、本明細書で使用するとき、「ヒト化抗体」はまた、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見受けられない残基を含むことができる。これらの改変は、抗体機能をさらに改良し最適化するためになされる。また、ヒト化抗体は、好適には、典型的にはヒト免疫グロブリンのものである、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部を含み得る。さらなる詳細については、Jones等(Nature, 321: 522-525 (1986)); Reichmann等(Nature, 332: 323-329 (1988));及びPresta(Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992))が参照される。

30

【0067】

「ヒト抗体」という用語は、例えばKabat等(Kabat, et al. (1991) loc. cit.を参照)によって記載されたものを含む、当該技術分野で知られているヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に実質的に対応する可変領域及び定常領域を有する抗体を含む。本発明のヒト抗体は、例えばCDR、特にCDR3において、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基（例えば、インビトロでのランダム若しくは部

40

50

位特異的突然変異誘発により、又はインビボでの体細胞突然変異により導入された突然変異)を含んでいてもよい。ヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基で置換された、少なくとも1位、2位、3位、4位、5位、又はそれ以上の位置を有することができる。

【0068】

本明細書で使用するとき、「インビトロで作製された抗体」は、可変領域(例えば、少なくとも1つのCDR)の全部又は一部が、非免疫細胞選択(例えば、インビトロファージディスプレイ、プロテインチップ、又は候補配列が抗原に結合する能力をテストすることができる任意の他の方法)で作製される抗体を指す。したがって、この用語は、好ましくは、免疫細胞内のゲノム再配列によって生成された配列を除外する。

10

【0069】

「二重特異性」又は「二重機能性抗体」は、二つの異なる重鎖/軽鎖ペアと二つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合又はFab'フラグメントの結合を含む様々な方法で作製することができる。例えば、Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990); Kostelny et al., J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992)が参照される。一実施形態では、二重特異性抗体は、免疫グロブリン定常領域を介して第2の結合ドメインポリペプチドに結合した、Fab'フラグメントなどの第1の結合ドメインポリペプチドを含む。

【0070】

本明細書に記載される抗体は、二重特異性分子を形成するために使用することができる。抗PSA抗体又はその抗原結合部分は、少なくとも二つの異なる結合部位又は標的分子に結合する二重特異性分子を作製するために、別の機能性分子、例えば、別のペプチド又はタンパク質(例えば、別の抗体または受容体に対するリガンド)に誘導体化又は結合することができる。本明細書に記載された抗体は、実際には、2つを超える異なる結合部位及び/又は標的分子に結合する多特異性分子を作製するために、1つを超える他の機能性分子に誘導体化又は連結されてもよい。また、そのような多特異性分子は、本明細書で使用されるような、「二重特異性分子」という用語に包含されることも意図されている。本明細書に記載の二重特異性分子を作製するために、本明細書に記載の抗体は、二重特異性分子が生じるように、別の抗体、抗体フラグメント、ペプチド、又は結合擬態分子などの1つ以上の他の結合分子に機能的に(例えば、化学結合、遺伝子融合、非共有結合性会合、又は他の方法で)結合され得る。

20

30

【0071】

免疫コンジュゲート及び抗体誘導体。本明細書に記載される抗体は、サンプルテスト及びインビボイメージングを含む診断目的に使用することができ、この目的のために、抗体(又はその結合フラグメント)は、適切な検出可能な薬剤にコンジュゲートされ、免疫コンジュゲートを形成することができる。診断目的のため、適切な薬剤は、全身イメージングのための放射性同位元素を含む検出可能な標識であり、サンプルテストのための放射性同位元素、酵素、蛍光標識、及び他の適切な抗体タグである。検出可能な標識は、コロイド金などの金属ゾルを含む微粒子標識、同位体標識、蛍光マーカー、ビオチン、発光マーカー、りん光マーカーなどを含む発色体標識、所定の基質を検出可能なマーカーに変換する酵素標識、及びポリメラーゼ連鎖反応によるなどの増幅に続いて明らかになるポリヌクレオチドタグなどを含む、現在インビトロ診断学の分野で使用されている様々なタイプの任意のものであってよい。ビオチン標識抗体はまた、アビジン又はストレプトアビジンの結合により検出可能であろう。適切な酵素標識としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなどを含む。例えば、標識は、アダマンチルメトキシホスホリルオキシフェニルジオキセタン(AMPPD)、二ナトリウム3-(4-(メトキシスピロ{1,2-ジオキセタン-3,2'}-(5'-クロロ)トリシクロ{3.3.1.1.3,7}デカン}-4-イル)フェニルホスフェート(CSPD)、並びにCDP及びCDP-スターなどの1,2ジオキセタン基質、又は、例えばテルビウム(III)及びユーロピウム(III)などの適切なランタニドのキレートなどの当業者に既知の他の発光基質の変換に続く化学発光の

40

50

存在又は形成を測定することによって検出される酵素のアルカリホスファターゼであり得る。検出手段は、選択された標識によって決定される。標識又はその反応生成物の外観は、標識が微粒子状であって適切なレベルで蓄積されている場合には肉眼で、又は分光光度計、ルミノメーター、蛍光光度計などの機器を使用して、標準的な測定法に従って、得られる。

【0072】

当業者に知られている数多くの方法が、抗体又はその抗原結合フラグメントを得るために利用可能である。例えば、抗体は、組換えDNA法を用いて作製することができる（米国特許第4,816,567号）。モノクローナル抗体はまた、既知の方法に従ってハイブリドーマ（例えば、Kohler and Milstein (1975) *Nature*, 256: 495-499を参照）を生成することによって作製されてもよい。そして、そのようにして形成されたハイブリドーマは、特定の抗原と特異的に結合する抗体を産生する1つ以上のハイブリドーマを同定するため、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）及び表面プラズモン共鳴（BIACORE（登録商標））分析などの標準的な方法を用いてスクリーニングされる。特定の抗原の任意の形態を免疫原として使用することができ、例えば、組換え抗原、自然起源の形態、その変異体又はフラグメント、及びその抗原ペプチドを使用することができる。

10

【0073】

抗体を作製する1つの例示的な方法は、タンパク質発現ライブラリー、例えば、ファージ又はリボソームディスプレイライブラリーをスクリーニングすることを含む。ファージディスプレイは、例えばLadner等の米国特許第5,223,409号、Smith((1985) *Science* 228: 1315-1317)、Clackson等((1991) *Nature*, 352: 624-628)、Marks等((1991) *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597)、国際公開第92/18619号、国際公開第91/17271号、国際公開第92/20791号、国際公開第92/15679号、国際公開第93/01288号、国際公開第92/01047号、国際公開第92/09690号、及び国際公開第90/02809号に記載されている。

20

【0074】

ディスプレイライブラリーの使用に加えて、非ヒト動物、例えばげっ歯動物、例えばマウス、ハムスター、又はラットを免疫するために、特定の抗原を使用することができる。一実施形態において、非ヒト動物は、少なくともヒト免疫グロブリン遺伝子の一部を含む。例えば、ヒトIg座の大きいフラグメントを用いてマウス抗体産生において欠損したマウス株を操作することが可能である。ハイブリドーマ技術を用いて、所望の特異性を有する遺伝子に由来する抗原特異的モノクローナル抗体を作製し、選択することができる。例えば、XENOMOUSE（登録商標）、Green等（1994) *Nature Genetics* 7:13-21、米国特許出願公開第2003-0070185号、国際公開第96/34096号、及び国際公開第96/33735号が参照される。

30

【0075】

他の実施形態では、モノクローナル抗体は非ヒト動物から得られ、次いで改変、例えば、ヒト化、脱免疫、キメラ化され、当該技術分野で知られている組換えDNA技術を用いて作製されてもよい。キメラ抗体を作製するための様々な手法が記載されている。例えば、Morrison等(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81:6851, 1985)、Takeda等(*Nature* 314:452, 1985)、Cabilly等の米国特許第4,816,567号、Boss等の米国特許第4,816,397号、Tanaguchi等の欧州特許第171496号、欧州特許第173494号、英国特許第2177096号が参照される。ヒト化抗体はまた、例えば、ヒト重鎖遺伝子及び軽鎖遺伝子を発現するが、内在性のマウス免疫グロブリン重鎖遺伝子及び軽鎖遺伝子を発現することができないトランスジェニックマウスを用いて作製されてもよい。Winterは、本明細書に記載されるヒト化抗体を調製するために使用され得る例示的なCDRグラフト法を記載している（米国特許第5,225,539号）。特定のヒト抗体のCDRのすべてが非ヒトCDRの少なくとも一部で置換されていてもよく、又はCDRの一部のみが非ヒトCDRで置換されていてもよい。ヒト化抗体を所定の抗原に結合させるために必要なCDRの数を置換しさえすればよい。

40

【0076】

ヒト化抗体又はそのフラグメントは、抗原結合に直接関与しないFv可変ドメインの配

50

列を、ヒトFv可変ドメインからの同等の配列に置換することによって作製することができる。ヒト化抗体又はそのフラグメントを作製するための例示的な方法は、Morrison((1985) Science 229:1202-1207)、Oi等((1986) BioTechniques 4:214)、並びに米国特許第5,585,089号、米国特許第5,693,761号、米国特許第5,693,762号、米国特許第5,859,205号、及び米国特許第6,407,213号によって提示されている。それらの方法は、重鎖又は軽鎖の少なくとも一方からの免疫グロブリンFv可変ドメインの全部又は一部をコードする核酸配列を、単離、操作、及び発現させることを含む。このような核酸は、上述したように、所定の標的に対する抗体を産生するハイブリドーマから得てもよいし、他のソースから得てもよい。ヒト化抗体分子をコードする組換えDNAはまた、適切な発現ベクターにクローニングすることができる。

10

【0077】

所定の実施形態において、ヒト化抗体は、保存置換(conservative substitutions)、コンセンサス配列置換、生殖細胞系列置換、及び/又は逆突然変異の導入によって最適化される。このような改変された免疫グロブリン分子は、当該技術分野で知られているいくつかの技術のいずれかによって作製することができ(例えば、Teng等、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor等, Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson等, Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982)、国際公開第92/06193号又は欧州特許第239400号の教示に従って作製することができる。

【0078】

抗体又はそのフラグメントはまた、国際公開第98/52976及び国際公開第00/34317号に公開されている方法により、ヒトT細胞エピトープの特異的な欠失又は「脱免疫」によって改変されてもよい。簡潔に言うと、抗体の重鎖及び軽鎖可変ドメインは、MHCクラスIIに結合するペプチドについて分析することができる。これらのペプチドは、可能性のあるT細胞エピトープ(国際公開第98/52976及び国際公開第00/34317号に定義されているように)を表している。可能性のあるT細胞エピトープの検出のため、「ペプチドスレッディング」と呼ばれるコンピュータモデリング手法を適用することができ、さらに、国際公開第98/52976及び国際公開第00/34317号に記載されているように、ヒトMHCクラスII結合ペプチドのデータベースは、VH及びVL配列に存在するモチーフを検索することができる。これらのモチーフは、18個の主要なMHCクラスII DRアロタイプのいずれかに結合し、したがって、可能性のあるT細胞エピトープを構成する。検出された、可能性のあるT細胞エピトープは、可変ドメイン内の少数のアミノ酸残基の置換、好ましくは単一のアミノ酸置換によって除去することができる。典型的には、保存置換がなされる。多くの場合、ヒト生殖細胞系列抗体配列中の位置に共通のアミノ酸が使用され得るが、これに限定されない。ヒトの生殖細胞系列配列は、例えば、Tomlinson等((1992) J. Mol. Biol. 227:776-798)、Cook, G.P.等((1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242)、Chothia等((1992) J. Mol. Biol. 227:799-817)、及びTomlinson等((1995) EMBO J. 14:4628-4638)に公開されている。V B A S Eディレクトリは、ヒト免疫グロブリン可変領域配列の包括的なディレクトリを提供する(Tomlinson, LA.等、MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UKによる編纂)。これらの配列は、例えばフレームワーク領域及びCDRのための、ヒト配列のソースとして使用することができる。コンセンサスヒトフレームワーク領域もまた、例えば、米国特許第6,300,064号に記載されているように使用することができる。

20

30

40

【0079】

ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、及びヘテロコンジュゲート抗体を含む抗体を作製するための技術が当該技術分野で知られており、そのうちのいくつかは以下に例示される。

【0080】

ヘテロコンジュゲート抗体

ヘテロコンジュゲート抗体はまた、本発明の範囲内にある。

【0081】

50

ヘテロコンジュゲート抗体は、2つの共有結合した（例えば、結合した）抗体から構成される。例えば、ヘテロコンジュゲート中の抗体の一方はアビジンに、他方はビオチンに結合させることができる。抗体は、架橋剤に關与するものを含む、合成タンパク質化学反応における既知の方法を用いて、インビトロで調製することができるということが考慮される。例えば、免疫毒素は、ジスルフィド交換反応を用いて構築してもよく、又はチオエーテル結合を形成することにより構築してもよい。この目的のための好適な試薬の例は、イミノチオラート(iminothiolate)及びメチル-4-メルカプトブチルイミデート(methyl-4-mercaptobutyrimidate)、並びに例えば米国特許第4,676,980号に公開されているものを含む。ヘテロコンジュゲート抗体は、任意の簡便な架橋結合法を用いて作製することができる。適切な架橋剤は当該技術分野で既知であり、多数の架橋結合技術とともに米国特許第4,676,980号に公開されている。

10

【0082】

さらなる抗体作製技術については、Antibodies: A Laboratory Manual, eds. Harlow等、Cold Spring Harbor Laboratory、1988が参照される。本発明は、必ずしも任意の特定のソース、作製方法、又は抗体の他の特別な特徴に限定されるわけではない。

【0083】

本発明の抗体は、好ましくは「単離した」抗体である。本明細書に開示される抗体を記載するために使用されるとき、「単離した」とは、その産生環境の成分から同定され、分離され、及び/又は回収された抗体を意味する。好ましくは、単離した抗体は、その産生環境からの他のすべての成分との会合がない。組換えトランスフェクトされた細胞から生じるものなどの、その産生環境の汚染成分は、典型的に、ポリペプチドの診断的又は治療的使用を妨害し得る物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を含み得る。好ましい実施形態では、抗体は、(1)スピニングカップシーケネーター(spinning cup sequenator)を使用して、N末端若しくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度に精製されるか、又は(2)クーマシーブルー、若しくは好ましくは銀染色を使用して、非還元若しくは還元条件下でSDS-PAGEにより均質に精製され得る。しかし、通常は、単離した抗体は、少なくとも1つの精製ステップによって調製され得る。

20

【0084】

本発明において使用するとき、「位置」という用語は、本明細書に記載されるアミノ酸配列内のアミノ酸の位置を意味する。また、本明細書で使用するとき「対応する」という用語は、位置が先行するヌクレオチド/アミノ酸の数だけで決定されるわけではないことも含む。

30

【0085】

本発明における所定のアミノ酸の位置は、ポリペプチドの他の場所でアミノ酸の欠失又は付加により置換されていてもよい。

【0086】

このように、本発明における「対応する位置」の下では、アミノ酸は示された数が異なっても、なお類似の隣接するアミノ酸を有し得るということが理解される。また、交換、欠失、又は付加され得る該アミノ酸は、「対応する位置」という用語に含まれる。

40

【0087】

所定のアミノ酸配列中のアミノ酸残基がアミノ酸配列中の特定の位置に対応するかどうかを決定するため、当業者は、当該技術分野で既知の手段及び方法、例えば、手動で、又はBasic Local Alignment Search Toolの略であるBLAST2.0、若しくはClustalW、若しくは配列アライメントを生成するのに適した任意の他の適切なプログラムなどのコンピュータプログラムを使用することによるアライメントを使用することができる。

【0088】

本明細書で使用するとき、「同一性%」という用語は、www.clustal.orgから利用可能なClustalW若しくはXの技術、又は同等の技術によって例示されるように、最適な配列アラインメントで2つのアミノ酸配列を比較したとき、配列内の対応する位置にお

50

ける同一のアミノ酸残基のパーセンテージを指す。つまり、両配列（参照配列と対象配列）をアラインメントし、両配列間の同一のアミノ酸残基を同定し、同一のアミノ酸の総数をアミノ酸の総数（アミノ酸長）で除算する。この除算の結果は、パーセント値、すなわちパーセント同一性値/度である。

【0089】

他の態様において、本発明は、診断用組成物としての使用のための本発明の抗体又はその抗原結合部分を提供する。つまり、抗体又はその抗原結合部分は、その抗原の診断アッセイ、例えば、特定の細胞、組織、又は血清におけるその発現を検出すること、に使用することができる。

【0090】

異質相又は均質相のいずれかで行われる、競合性結合アッセイ、直接又は間接サンドイッチアッセイ、及び免疫沈降アッセイなど、当該技術分野で知られている様々な診断アッセイ技術を使用することができる (Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. (1987) pp. 147-158)。診断アッセイに使用される抗体又はその抗原結合部分は、検出可能な成分によって標識することができる。例えば、抗体又はその抗原結合部分は、リガンド基（例えば、ビオチン）、フルオロフォア及び発色体、放射性同位元素、高電子密度試薬、又は酵素を含む検出可能なマーカーで修飾されていてもよい。酵素はその活性によって検出される。例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼは、テトラメチルベンジジン (TMB) を、分光光度計で定量可能である青色顔料に変換する能力によって検出される。他の適切な結合パートナーは、ビオチン及びアビジン、IgG 及びタンパク質 A、並びに当該技術分野で知られている他の受容体 - リガンドペアを含む。

【0091】

検出可能な成分は、直接又は間接的に、検出可能な信号を生成することができる必要がある。例えば、検出可能な成分は、例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、若しくは ^{125}I などの放射性同位元素、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、若しくはルシフェリンなどの蛍光性若しくは化学発光性化合物、又はアルカリホスファターゼ、
- ガラクトシダーゼ、若しくは西洋ワサビペルオキシダーゼなどの酵素であってもよい。抗体を検出可能な成分にコンジュゲートさせるために当該技術分野で知られている任意の方法を使用することができる。

【0092】

対象に投与するときの本発明の抗体又はその抗原結合部分は、好ましくは組成物の形態である。組成物は、好ましくは医薬用途及び対象への投与に適する。

【0093】

つまり、本発明の抗体又はその抗原結合部分は、診断における使用が想定される。つまり、本発明は、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合部分を含む医薬組成物（又は薬剤）を想定する。

【0094】

さらに他の実施形態では、本発明は、本発明の抗体又はその抗原結合部分の治療有効量を投与することを含む、がんである対象を処置する方法を提供する。

【0095】

本明細書で使用するとき、「がん」とは、身体における異常な細胞の制御されていない増殖によって特徴づけられる広範なグループの疾患を指す。調節されていない細胞分裂は、隣接する組織に侵入する悪性腫瘍又は細胞の形成をもたらし得、リンパ系又は血流を介して体の遠い部分に転移し得る。

【0096】

本発明の抗体を用いて増殖が阻害され得るがんには、典型的には免疫療法に応答するがんが含まれる。処置されるがんの非限定的な例として、扁平上皮癌腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌 (NSCLC)、非 NSCLC、神経膠腫、消化器がん、腎がん（例えば、明細胞がん）、卵巣がん、肝がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎がん（例えば、腎細胞がん (RCC)）、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺がん）

10

20

30

40

50

、甲状腺がん、神経芽細胞腫、腓がん、膠芽腫（多形膠芽腫）、子宮頸がん、胃がん(stomach cancer)、膀胱がん、肝細胞がん(hepatoma)、乳がん、結腸癌腫、及び頭頸部がん（又は癌腫）、胃がん(gastric cancer)、胚細胞腫瘍、小児の肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、悪性黒色腫（例えば、皮膚悪性黒色腫又は眼内悪性黒色腫などの転移性悪性黒色腫）、骨がん、皮膚がん、子宮がん、肛門部がん、精巣がん、卵管癌腫、子宮内膜癌腫、子宮頸癌腫、膣癌腫、外陰癌腫、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児固形腫瘍、尿管がん、腎盂癌腫、中枢神経系(CNS)新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹部神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発性がん、ウイルス関連がん（例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)関連腫瘍）、並びに、2つの主要な血球系統、すなわち、骨髄細胞株（顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージ、及びマスト細胞を産生する）又はリンパ系細胞株（B、T、NK及びプラズマ細胞を産生する）のいずれかに由来する血液悪性腫瘍、例えば、すべてのタイプの白血病、リンパ腫、及び骨髄腫などであって、例として、急性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、及び慢性骨髄性白血病(CML)、未分化型AML(MO)、骨髄芽球性白血病(M1)、骨髄芽球性白血病(M2、細胞成熟を伴う)、前骨髄球性白血病(M3又はM3変種[M3V])、骨髄単球性白血病(M4又はM4変種[M4E]、好酸球増加を伴う)、単球性白血病(M5)、赤白血病(M6)、巨核芽球性白血病(M7)、孤立性顆粒球性肉腫、及び緑色腫などの急性、慢性の、リンパ性及び/又は骨髄性白血病；ホジキンリンパ腫(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(lymphoplasmacytoid lymphoma)、単球性B細胞リンパ腫、粘膜内リンパ組織(MALT)リンパ腫、未分化（例えば、Ki 1+）大細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫/白血病、マンツル細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管中心リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、Tリンパ芽球性リンパ腫などのリンパ腫；及びリンパ腫/白血病(T-Lbly/T-ALL)、末梢T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後リンパ増殖性障害、真性組織球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫(LBL)、リンパ系統造血器腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性組織球性リンパ腫(DHL)、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫(CTLC)（菌状息肉腫又はセザリー症候群とも呼ばれる）、及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)；IgG骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌性骨髄腫、くすぶり骨髄腫（低悪性骨髄腫とも呼ばれる）、孤立性骨髄腫、形質細胞腫、及び多発性骨髄腫などの骨髄腫；慢性リンパ球性白血病(CLL)、毛様細胞リンパ腫；骨髄系統の造血器腫瘍、線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉系由来の腫瘍；セミノーマ、奇形がん、星細胞腫を含む中枢神経及び末梢神経系の腫瘍、シュワン細胞腫；線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫を含む間葉系由来の腫瘍；並びに、悪性黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、セミノーマ、甲状腺濾胞がん及び奇形がんを含む他の腫瘍、リンパ系統の造血器腫瘍、例えば、小細胞及び大脳様細胞型を含むT前リンパ球性白血病(T-PLL)などのT細胞障害を含むがこれに限定されないT細胞腫瘍及びB細胞腫瘍；好ましくはT細胞型の大顆粒リンパ球白血病(LGL)；a / d T-NHL肝脾リンパ腫；末梢/胸腺後T細胞リンパ腫（多形性及び免疫芽球性サブタイプ）；血管中心（鼻）T細胞リンパ腫；頭頸部のがん、腎がん、直腸がん、甲状腺のがん；急性骨髄性リンパ腫、並びにこれらのがんの任意の組み合わせを含む。本明細書に記載の方法はまた、転移性がん、難治性がん（例えば、ブロックングCTLA-4抗体又はPD-1抗体又はPD-L1抗体を用いた以前の免疫療法に難治性のがん）、及び再発がんの処置のために使用することができる。

10

20

30

40

50

【0097】

また、本発明の好ましい抗体は、以下の表1に示す。

【0098】

好ましい実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫、乳がん、結腸直腸がん、

膠芽腫、卵巣がん、血液がん、上皮がん、膵がん、膀胱がん、子宮/子宮頸がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、食道がん、消化器がん、結腸がん、腎がん、頭頸部がん、肺がん、胃がん、胚細胞がん、骨がん、肝がん、甲状腺がん、皮膚がん、中枢神経新生物、肉腫、及びウイルス関連がんからなる群から選択される。

【0099】

本明細書で使用するとき、「自己免疫性疾患」とは、自身の組織に対する抗体の産生に関連する疾患によって特徴づけられる疾患の広範なグループを指す。自己免疫性疾患の非限定的な例としては、橋本病、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス、リウマチ熱、関節リウマチ、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、及びウイルス感染後脳脊髄炎、アジソン病、自己免疫性腸症、原発性胆汁性肝硬変、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、粘液浮腫、類天疱瘡、関節リウマチ、シェーグレン症候群、交感性眼炎、エリテマトーデスの両形態、甲状腺中毒症、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、セリアック病、1型糖尿病、パセドウ病、炎症性腸疾患、及び乾癬を含むが、これらに限定されない。

10

【0100】

本明細書で使用するとき、「炎症性疾患」とは、身体の炎症機序の障害及び/又は異常な働きによって特徴づけられる広範なグループの疾患を指す。炎症性疾患の非限定的な例としては、壊死性腸炎、胃腸炎、骨盤内炎症性疾患(PID)、蓄膿症、胸膜炎、腎盂炎、咽頭炎、狭心症、関節炎、ざ瘡、尿路感染症、尋常性ざ瘡、喘息、セリアック病、慢性前立腺炎、大腸炎、憩室炎、糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、過敏症、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、肥満細胞賦活化症候群、肥満細胞症、耳炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、鼻炎、サルコイドーシス、移植拒絶反応、血管炎を含むが、これらに限定されない。

20

【0101】

「対象」という用語は、生体含むことを意図するものである。対象の例としては、哺乳動物、例えば、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、及びトランスジェニック非ヒト動物を含む。本発明の好ましい実施形態において、対象はヒトである。

【0102】

本明細書に使用するとき、「傷害」及び「疾患」という用語は互換的に使用され、対象における病態を指す。特に、「がん」という用語は、「腫瘍」と互換的に使用される。

30

【0103】

さらに、本発明の抗体は、疾患又は障害、特にがん及びがん関連疾患を検出、診断、又はモニターするために診断目的で使用することができる。本発明における抗体又はその断片若しくは誘導体は、本明細書に記載されているような又は当業者に知られるような従来の免疫組織学的方法を用いて、生物学的サンプル中の糖タンパク質レベルをアッセイするために使用することができる(例えば、Jalkanen et al., 1985, J. Cell. Biol. 101: 976-985; Jalkanen et al., 1987, J. Cell. Biol. 105: 3087-3096を参照)。タンパク質遺伝子の発現を検出するのに有用な他の抗体ベースの方法としては、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)や放射免疫測定法(RIA)などの免疫測定法を含む。

40

【0104】

つまり、本発明は、本発明の抗体を含む診断用組成物にさらに関する。

【0105】

本明細書で使用するとき、「診断」という用語は、がん又は関連疾患における標的ポリペプチド又は糖タンパク質の存在を診断する発明の抗体の任意の使用に関する。

【0106】

本発明のさらなる実施形態では、例えば、上述の治療用途又は非治療用途に使用することができる、抗体又はその抗原結合部分を含む製造品及びキットが提供される。製造品は、ラベル付きの容器を含む。適切な容器は、例えばボトル、バイアル、及びテストチューブを含む。容器は、ガラス又はプラスチックなどの種々の材料から形成されてもよい。容

50

器は、上述のような治療用途又は非治療用途に有効な活性剤を含む組成物を保持するものである。組成物の活性剤は、抗体又はその抗原結合部分である。容器のラベルは、組成物が特定の治療用途又は非治療用途に使用されることを示し、上述のような、インビボ使用又はインビトロ使用のいずれかに対する指示を示すこともできる。

【0107】

本発明のキットは、典型的には、上述した容器と、緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、注射器、及び使用指示書付きの添付文書を含む、商業上及び使用者の観点から望ましい材料を含む1つ以上の他の容器とを含み得る。

【0108】

本明細書で使用するとき、「固定化された」という用語は、不溶性の有機又は無機マトリックス（例えば、磁性担体）に、通常は共有結合的に結合した抗体又はその抗原結合部分又はレクチンを指す。さらに、抗体は、本発明の方法、使用、又はキットにおいて適用されるとき、固定化されていない、好ましくは固体表面上に固定化されていないことが好ましい。

10

【0109】

本明細書で使用するとき、「磁性担体」という用語は、磁性材料又は物質（例えば、鉄又はフェリチン）を含む粒子又はビーズを指す。好ましくは、磁性担体は、磁性粒子又は磁性ビーズ（例えば、フェリチンコンジュゲート）である。しかしながら、疑いをなくするため、磁性担体は、本明細書において言及されるとき、本明細書で使用されるようなプレート、例えばELISAプレートなどの固体表面ではない。

20

【0110】

本明細書で使用するとき、「ビーズ」という用語は、例えば、ガラス、プラスチック、金属、アガロース、ラテックス、金属ナノ粒子若しくは金属マイクロ粒子、金属酸化ナノ粒子若しくは金属酸化マイクロ粒子、又は磁気材料から作製される、小球状の物体を指す。

【0111】

本明細書で使用するとき、「マイクロペルオキシダーゼ」又は「MP」という用語は、ペルオキシダーゼ活性（例えば、EC 1.11.1.7 酵素活性、例えばマイクロペルオキシダーゼ-11）を保持するシトクロムcのペプチド部分（例えば、配列番号10として示す、Equus caballus由来のシトクロムc、NCBI 参考配列：NP_001157486.1）を含むヘムを指す。好ましくは、シトクロムcのペプチド部分を含むヘムは、配列番号7（MP-11ペプチド）、配列番号8（MP-9ペプチド）、及び配列番号9（MP-8ペプチド）からなる群から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上（例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%）同一であり、好ましくは、該マイクロペルオキシダーゼ（MP）ペプチドは、配列番号7（MP-11ペプチド）、配列番号8（MP-9ペプチド）、及び配列番号9（MP-8ペプチド）からなる群から選択される。

30

【0112】

本明細書で使用するとき、一部のレクチンは細胞を凝集させ得る。レクチンは、マメ科植物の種子から得ることができるが、他の植物及び動物のソースから得ることもできる。レクチンは、特定の単糖類及びオリゴ糖類（例えば、糖タンパク質の糖鎖）への結合部位を含み得る。レクチンは、膜糖タンパク質における特定の糖残基に結合することで細胞を凝集することができる。好ましくは、本発明のレクチンは、本明細書に記載されるようなMaackia amurensisレクチンII（MAA II）、コンカナバリンA（Con A）、Aleuria aurantiaレクチン（AAL）、Sambucus nigra（SNA-I）レクチン、Wisteria floribundaレクチン（WFL）からなる群から選択される。

40

【0113】

本発明のさらに好ましいレクチンは、以下の表1に示す。

【0114】

50

本発明の特に好ましいレクチンは、P0DKL3、P02866、P18891、O04366、A0A218PFP3、Q945S3、Q00022、Q6YNX3、Q71QF2、P02872、P18670、Q2UNX8、Q8L5H4、A0A089ZWN7、P05045、P19588、P83410、P17931、P56470、P24146、Q41263、Q39990、Q2F1K8、G9M5T0、B3XYC5、P02870、P19664、P0DKL3、P49300、A9XX86、Q40423、P16300、P05088、P05087、Q9AVB0、P02867、O24313、Q9SM56、P06750、B9SPG3、Q9BZZ2、P20916、Q9NYZ4、Q96RL6、P05046、P93535、P02876、P10968、P10969、P22972、又はP56625のUniProtKB受託番号を有するレクチン、及び対応するそれらの成熟形態である。

【0115】

本発明の例示のレクチンは、以下のものをさらに含む。

Maackia amurensisレクチンII(MAA II)は、Maackia種子からのヘマグルチニンイソレクチンである。 10

シアル酸結合レクチンは、最後から2番目のガラクトース残基に2-3結合を介して結合した末端シアル酸を含むオリゴ糖を認識する。三糖配列Neu5Ac 2-3-Gal- -1-4-GlcNAcを結合する。好ましくは、MAA IIは配列番号52(又はその成熟形態)を有する。

コンカナバリンA(Con A)は、当初タチナタマメのCanavalia ensiformisから抽出されたD-マンノース特異的レクチンである。好ましくは、Con Aは配列番号53又は配列番号54(Con A、成熟形態)を有する。

Aleuria aurantiaレクチン(AAL)は、Aleuria aurantia(Orange peel mushroom)から抽出されたフコース特異的レクチンである。好ましくは、AALは配列番号55(又はその成熟形態)を有する。AALの単離は、例えば、Debray等、Kochibe等により記載されている。 20

Sambucus nigra(SNA-I)レクチンは、Sambucus nigra(European elder)から抽出されたNeu5Ac 2-6)Gal/GalNAc特異的凝集素である。好ましくは、SNA-Iは配列番号56(又はその成熟形態)を有する。

Wisteria floribundaレクチン(WFL)は、Wisteria floribunda(Japanese wisteria)から抽出された凝集素である。好ましくは、WFLは配列番号57(又はその成熟形態)を有する。

【0116】

また、本発明の他の好ましいレクチンは、本明細書において、「本発明の意図内のその他のレクチン(例えば、その翻訳後プロセッシング形態及び成熟形態)」並びに「配列表」の項に開示される。 30

【0117】

さらに、本発明の意図内の他の適切なレクチンは、本明細書に開示されるようなレクチンの翻訳後プロセッシング形態及び成熟形態を明示的に含む。

【0118】

発明が解決しようとする課題は、なかでも以下の1つ以上に見受けられ得る。i)がんの改良した診断(例えば、前立腺がん診断など、表1)のための新しい手段(例えば、バイオマーカー及び方法)を特定する。ii)がん検出(例えば、前立腺がん検出)の感度を向上する、例えば、がんの正確な診断(例えば、前立腺がん診断)に必要とされるサンプル量(例えば、0.04 ml以下)を減らすことができる。iii)例えば、PSA濃縮及び/又は信号生成のために磁性粒子を使用して、がん診断(例えば、前立腺がん診断)の分析時間を短縮する。iv)例えば、任意のタンパク質(例えば、がんバイオマーカー)の糖鎖プロファイリングのための新しい手段(例えば、バイオマーカー及び方法)を特定することによって、がん診断(例えば、前立腺がん診断など、表1)の多用途性を高める。v)がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、PSAベース)の診断における誤った陽性(例えば、良性の状態における糖タンパク質レベルの上昇から起こる誤った陽性)の数を減らす。vi)例えば、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、PSAベース)の診断によって、重要な腫瘍と重要でない腫瘍とを識別する。vii)例えば、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、PSA 40 50

ベース)の診断によって、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)とを識別する。v i i i)無害なP C aの患者におけるがん治療の副作用のリスク及び/又は不必要な処置(例えば、前立腺がん治療、例えば、尿失禁、性機能障害、及び腸の問題などの副作用)を減らす。i x)がん診断(例えば、前立腺がん診断、例えば、糖タンパク質ベース(例えばPSAベース)の前立腺がん診断)の費用を減らす。x)例えば、必要とされる煩わしい検査(例えば、画像診断、前立腺生体組織診断等)の数を減らすことで、診断を必要とする対象におけるがん診断(例えば、前立腺がん診断、例えば、糖タンパク質ベース(例えばPSAベース)の前立腺がん診断)の簡便性を高める。x i)高度且つ改良された特異性で(例えば、不必要なフォローアップ検査処置を省く)治療できるがん(例えば、前立腺がん)を検出する。x i i)例えば、がんの糖タンパク質ベース(例えば、PSAベース)の診断によって、器官限局性及び/又は治療できる可能性があるがん(例えば、前立腺がん)を特定する。本発明の請求項によって、課題は解決される。磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらに基づく組成物、キット、方法、及び、使用は、任意の糖タンパク質、異常な糖鎖付加を有する任意のがんバイオマーカーに適用可能である。

10

20

30

40

【0119】

また、本発明の意図内の、好ましいがん、異常な糖鎖付加を有するがんバイオマーカー、レクチン、抗体、及び対応する糖鎖修飾は、以下の表1に示す。表1に使用されるレクチンの略語は以下のとおりである。AAA-Anguilla anguilla凝集素(UniProtKB 受託番号:Q7SIC1)、AAL-Aleuria aurantiaレクチン、ABA-Agaricus bisporus凝集素、ACA-Amaranthus caudatus凝集素、AHA-Arachis hypogaea凝集素=ピーナッツ凝集素(PNA)、AIA-Artocarpus integrifolia凝集素=ジャカリン、AlloA-Allomyrina dichotoma凝集素、AOL-Aspergillus oryzaeレクチン、BanLec-Musa paradisiacaレクチン、BS-I-Bandeiraea simplicifoliaレクチン=Griffonia(Bandeiraea)simplicifoliaレクチンI、Con A-コンカナバリンA、DBA-Dolichos biflorus凝集素、DSA-Datura stramonium凝集素(ジャカリン)、ECL-Erythrina cristagalliレクチン、GNA-Galanthus nivalis凝集素、GSA I (GSL I) -Griffonia(Bandeiraea) simplicifoliaレクチンI、GSL II-Griffonia (Bandeiraea) simplicifoliaレクチンII、HHL-Hippeastrumハイブリッド(アマリリス)レクチン、HPA-Helix pomatia凝集素、LBA-Phaseolus lunatus(ライマメ、LBA)、LEL-Lycopersicon esculentum(トマト)レクチン、LCA-Lens culinaris凝集素、LTA-Lotus tetragonolobusレクチン、MAA I-Maackia amurensis凝集素 I、MAA II-Maackia amurensis凝集素II、MGBL 1-マクロファージガラクトース結合レクチン 1、MGBL 2(マクロファージガラクトース結合レクチン2、NPA-Narcissus pseudonarcissus(ラッパズイセン)レクチン、PHA E-Phaseolus vulgaris凝集素E、PHA L-Phaseolus vulgaris凝集素L、PhoSL-Pholiota squarrosaレクチン、PNA-ピーナッツ凝集素、PSL-Pisum sativumレクチン、PTA I-Psophocarpus tetragonolobusレクチンI、PTA II-Psophocarpus tetragonolobus II、PWM-Phytolacca americana、RCA I-Ricinus communis凝集素I、RCA II-Ricinus communis凝集素II、SBA-大豆凝集素(Glycine max凝集素)、SCA-Sambucus canadensis凝集素=Sambucus nigra凝集素(SNA)、SJA-Sophora japonica凝集素II、SNA-Sambucus nigra凝集素、SSA-Sambucus sieboldiana凝集素、SSL-Salvia sclareaレクチン、STL-Solanum tuberosumレクチン、TJA-I-Trichosanthes japonica凝集素I、TJA-II-Trichosanthes japonica凝集素(Yamashita et al.)、TVA-Triticum vulgare凝集素=WGA-小麦胚芽凝集素、UEA-Ulex europaeus凝集素、VVA-Vicia villosaレクチン、WFA-Wisteria floribundaレクチン、WGA-小麦胚芽凝集素=TVA-Triticum vulgare凝集素。上向き矢印の記号「↑」は、対応する糖鎖又は複合体(例えば、二量体、三量体など)の濃度の増加を意味する。下向き矢印の記号「↓」は、対応する糖鎖又は複合体(例えば、二量体、三量体など)の濃度の増加を意味する。

表1は、がん、対応するがんバイオマーカーと、異常な糖鎖付加、レクチン、及び抗体を示す。

【表 1】

がん	バイオマーカー	糖鎖修飾	適用するレクチン/抗体	参考文献	(他の) 適用可能なレクチン/抗体
前立腺がん	前立腺特異抗原 (PSA)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[1-5]	抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	fPSA	↑ α 2-3Neu5Ac	SNA* (SNA アフィニティカラムの非溶出 PSA の測定)	[6, 7]	抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、MAA、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	fPSA	↑ α 2-3 Neu5Ac	抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)	[8]	MAA、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	PSA [1], tPSA/fPSA [9]	↓ 2アンテナ型糖鎖	Con A	[1, 9]	
	PSA [1], tPSA/fPSA [9]	↓ 高マンノース糖鎖	Con A	[1, 9]	GNA, NPA
	PSA	↓ α 2-6Neu5Ac	SNA	[1]	TJA-I, SCA
	PSA	↓ α 2-6Neu5Ac	TJA-I	[2]	SNA, SCA
	PSA	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	DSA (ジャカリン)	[2]	PHA-L, PHA-E
	PSA	↑ α 1-2 フコース, GalNAc	TJA-II	[2]	AAL, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA, HPA, LBA, WFA, VVA
	PSA [2], fPSA/tPSA [10]	↑ α 1-2 フコース	UEA-I	[2] [10]	TJA II, AAL, LCA, PSL, AAA, LTA
	PSA [2], tPSA [11, 12]	↑ LacdiNAc, GalNAc	WFA	[2, 11, 12]	DBA, SBA, HPA, LBA, VVA
	tPSA	↑ α 1-3/6 フコース	AAL	[13]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA, AOL, PhoSL

10

20

30

40

	尿中の PSA	↓ α 1-3/6 フコース	AAL	[14]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA, AOL, PhoSL	
	尿中の PSA	↓ コアフコース (α 1-6 フコース)	PhoSL	[14]	AOL	
	fPSA	↓ コアフコース (α 1-6 フコース)	PhoSL	[6]	AOL	
	メタロペプチダーゼ 1 の組織阻害剤 (TIMP1)	↑ α 1-3/6 フコース	AAL	[13]	AOL, PhoSL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	10
	β -ハプトグロビン	↑ コアフコース (α 1-6 フコース)	MS 以外レクチン使用無し	[15]	PhoSL, AOL	
	β -ハプトグロビン	↑ コア/アンテナ型フコース	AAL	[16, 17]	AOL, PhoSL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	
	β -ハプトグロビン	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[16, 17]	TJA-I, SCA	
	β -ハプトグロビン	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	PHA-L	[16, 17]	PHA-E, DSA (ジャカリン)	20
	β -ハプトグロビン	↑ シアリルルイス ^a 糖鎖	シアリルルイス ^a 糖鎖に対する抗体	[16]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸 1 抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	
	β -ハプトグロビン	↑ シアリルルイス ^x 糖鎖	シアリルルイス ^x 糖鎖に対する抗体	[17]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	30
	β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フコース	MS 以外レクチン使用無し	[18]	TJA II, AAL, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	
	β -ハプトグロビン	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	MS 以外レクチン使用無し	[18]	PHA-L, PHA-E, DSA	

	β -ハプトグロビン	\uparrow シアリルルイス ^a 糖鎖及びシアリルルイス ^x 糖鎖	MS以外レクチン使用無し	[18]	シアリルルイス ^a 糖鎖及びシアリルルイス ^x 糖鎖に対する抗体、SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	10
	β -ハプトグロビン	\uparrow アンテナ型フコース	AAL	[19]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	
卵巣がん	α ₁ -酸性糖タンパク質	\uparrow 3、4アンテナ型糖鎖	キャピラリー電気泳動(CE)	[20]	PHA-L, PHA-E, DSA	
	α ₁ -酸性糖タンパク質	\uparrow コアフコース	CE	[20]	PhoSL, AOL	20
	α ₁ -酸性糖タンパク質	\uparrow α 2-6Neu5Ac	2D PAGE 及び LC	[21]	TJA-I, SNA	
	α ₁ -酸性糖タンパク質	\uparrow シアリル Le ^x	2D PAGE 及び LC	[21]	sLe ^x に対する抗体、SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	30
	α ₁ -酸性糖タンパク質	\downarrow α 2-3Neu5Ac	2D PAGE 及び LC	[21]	MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	
	C1 エステラーゼ阻害剤	\uparrow Le ^x	CE	[20]	Le ^x に対する抗体、LTA	
	C1 エステラーゼ阻害剤	\uparrow 3アンテナ型糖鎖	CE	[20]	DBA, PHA-E, PHA-L	40

	2-HS 糖タンパク質	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	CE	[20]	DBA, PHA-E, PHA-L	
	β-ハプトグロビン	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	CE	[20]	DBA, PHA-E, PHA-L	
	β-ハプトグロビン	↑ Le ^x	CE	[20]	Le ^x に対する抗体, LTA	
	β-ハプトグロビン	↑ シアリル Le ^x	2D PAGE 及び LC	[21]	sLe ^x に対する抗体, SNA, TJA-I, MAA, 抗 α2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	10
	β-ハプトグロビン	↑ α2-6Neu5Ac	2D PAGE 及び LC	[21]	SNA, TJA-I	
	β-ハプトグロビン	↓ α2-3Neu5Ac	2D PAGE 及び LC	[21]	MAA, 抗 α2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	20
	β-ハプトグロビン	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	DBA, PHA-E, PHA-L	
	β-ハプトグロビン	↑ α2-3Neu5Ac	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	MAA, 抗 α2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	30
	β-ハプトグロビン	↓ α2-6Neu5Ac	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	SNA, TJA-I	
	β-ハプトグロビン	↑ アンテナ型フコース	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	TJA II, AAL, UEA-I, LCA, PSL, AAA, AAL	40

	β -ハプトグロビン	↓ 2アンテナ型糖鎖	Con A	[22]	NPA, GNA	
	β -ハプトグロビン	↑ $\alpha 2-3\text{Neu5Ac}$	MAA	[22]	抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↑ 4アンテナ型糖鎖	CE	[20]	DBA, PHA-E, PHA-L	10
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↑ Le^x	CE	[20]	Le^x に対する抗体, LTA	
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↓ 3、4アンテナ型糖鎖	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	DBA, PHA-E, PHA-L	
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↓ $\alpha 2-3\text{Neu5Ac}$	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	MAA, 抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	20
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↑ $\alpha 2-6\text{Neu5Ac}$	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	SNA, TJA-I	
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↑ コアフコース	LTA アフィニティー分離及び PAGE	[22]	AOL, PhoSL	
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↑ 2アンテナ型糖鎖	Con A	[22]	NPA, GNA	30
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↑ $\alpha 2-6\text{Neu5Ac}$	SNA	[22]	TJA-I, SCA	
	$\alpha 1$ -アンチトリプシン	↓ $\alpha 2-3\text{Neu5Ac}$	MAA	[22]	抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8	40

	α -1-アンチキモトリブシン	↑ 4アンテナ型糖鎖	CE	[20]	DBA, PHA-E, PHA-L
	α -1-アンチキモトリブシン	↑ Le ^x	CE	[20]	Le ^x に対する抗体, LTA
	α -1-アンチキモトリブシン	↑ シアリル Le ^x	2D PAGE 及び LC	[21]	sLe ^x に対する抗体, SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	α -1-アンチキモトリブシン	↑ α 2-6Neu5Ac	2D PAGE 及び LC	[21]	SNA, TJA-I
	α -1-アンチキモトリブシン	↓ α 2-3Neu5Ac	2D PAGE 及び LC	[21]	MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	トランスフェリン	↓ 3アンテナ型糖鎖	CE	[20]	DBA, PHA-E, PHA-L
	ヘモペキシン	↑ Le ^x	CE	[20]	Le ^x に対する抗体, LTA
	IgG	↓ ガラクトース	2D PAGE 及び LC	[21]	RCA, RCA120, ABA, ジャカリン(DSA), A11oA, ECL, PNA
	IgG	↓ シアル酸	2D PAGE 及び LC	[21]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8

10

20

30

CA125 (MUC16)	↑ シアリル Tn 抗原	シアリダーゼ 検出後 VVA レクチン	[23]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
CA125 (MUC16)	↑ シアリル T 抗原	シアリダーゼ 検出後抗炭水化物 IgM 抗体 3C9	[23]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
CA15-3 (MUC1)	↑ シアリル Tn 抗原	シアリダーゼ 検出後 VVA レクチン	[23]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
CA15-3 (MUC1)	↑ コアフコース	PAGE/LC	[24]	PhoSL, AOL
CA15-3 (MUC1)	↑ 2 アンテナ型糖鎖	PAGE/LC	[24]	Con A
CA15-3 (MUC1)	↓ 3、4 アンテナ型糖鎖	PAGE/LC	[24]	PHA-E, PHA-L, DBA
CA15-3 (MUC1)	↑ アンテナ型フコース	PAGE/LC	[24]	AAL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
ヒト精巣上体タンパク質 4 (HE4)	↑ Le ^x 抗原	ルイス ^x 糖鎖に対する抗体	[25]	UEA-I
クラスレリン	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[26]	TJA-I, SCA
ロイシンリッチ α -2-糖タンパク質	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[26]	TJA-I, SCA

10

20

30

乳がん	CA15-3 (MUC1)	↑ 硫酸化コア 1 糖鎖	1 ガレクチン 4	[27]	SBA, ABA, VVA, ジャカリン (DSA), BPL, PNA, GSL1, SJA
	CA15-3 (MUC1)	↑ Tn, シアリル Tn 抗原		[28]	SBA, DBA, VVA, SNA, SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合 シアル酸抗体 (すなわち HYB4)
	CA15-3 (MUC1)	変化シアリル T, Tn 抗原	LC	[29]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8、SBA, ABA, VVA, BPL, ジャカリン, PNA
	CA15-3 (MUC1)	変化 α 2-8Neu5Ac	LC	[29]	ポリ (シアル酸) に対する抗体、シグレック 7、又はシグレック 11
	CA15-3 (MUC1)	シアル酸付加における変化	LC	[29]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	CA15-3 (MUC1)	コア 2 糖鎖における変化	LC	[29]	RCA, RCA120, ABA, ジャカリン (DSA), PNA, WGA

10

20

30

	CA15-3	シアル酸付加における変化	MAA	[30]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	CA15-3 (MUC1)	シアル酸付加における変化	MAA, SNA, TVA=WGA	[30]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	CA27.29	シアル酸付加における変化	MAA	[30]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	HER2	アンテナ型フコースにおける変化	UEA	[30]	TJA II, AAL, LCA, PSL, AAA, LTA
	HER2	シアル酸付加における変化	MAA, SNA, TVA=WGA	[30]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	CEA	3、4アンテナ型糖鎖における変化		[31]	PHA-E, PHA-L, DBA

10

20

30

結腸直腸がん	β -ハプトグロビン	\uparrow アンテナ型フコース	AAL	[32]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	β -ハプトグロビン	\uparrow アンテナ型フコース	AAL	[33]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	β -ハプトグロビン	\uparrow 2アンテナ型糖鎖	PHA-E	[32]	Con A, PHA-L, DBA
	β -ハプトグロビン	\uparrow アンテナ型/コアフコース	AAL, AOL, LTA	[34]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, PhoSL
	β -ハプトグロビン	\uparrow 二量体: Le ^a on Le ^a	マウスモノクローナル抗体 NCC-ST-421,	[35]	
	β -ハプトグロビン	\uparrow Gal β 1-4GlcNAc	ガレクチン 3	[36]	ECA, AlloA
	がん胎児性抗原 (CEA)	\uparrow Le ^x	LTA, シアリルルイス ^x 糖鎖に対する抗体	[37]	
	CEA	\uparrow Le ^y	UEA-I, シアリルルイス ^y 糖鎖に対する抗体	[37]	
	CEA	\uparrow α 2-3Neu5Ac	MAA	[37]	抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	CEA	\uparrow α -D-Man	NPA	[37]	Con A, GNA
	CEA	\uparrow 3、4アンテナ型糖鎖	PHA-L	[37]	PHA-E, DBA
	CEA	\uparrow マンノース、フコース	DC-SIGN	[37]	NPA, Con A, GNA, AAL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA, AOL, PhoSL
	CEA	\downarrow 末端 GalNAc	MGBL	[37]	DBA, SBA, VVA, HPA, WFA

10

20

30

	CEA	↑ Gal · 1-4GlcNAc	ガレクチン 3		
	CA 19-9 (MUC1)	↑ T 抗原	SBA	[37]	ABA
	CA 19-9 (MUC1)	↑ Gal β 1-3GalNAc	PNA	[37]	ABA, ジャカリン
	CA 19-9 (MUC1)	↑ アンテナ型フコース	UEA	[37]	TJA II, AAL, LCA, PSL, AAA, LTA
	CA 19-9 (MUC1)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[37]	抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	CA 19-9 (MUC1)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[37]	TJA-I
	CA 19-9 (MUC1)	↓ 3、4 アンテナ型糖鎖	PHA-E, PHA-L	[37]	DBA
	CA 19-9 (MUC1)	↑ 末端 GalNAc	MGBL	[37]	DBA, SBA, HPA, WFA
	補体 C3 (UniProtKB: P01024)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[38]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	補体 C3 (UniProtKB: P01024)	↑ Gal β 1-3GalNAc	PNA	[38]	ABA, ジャカリン
	補体 C3 (UniProtKB: P01024)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[38]	抗 α 2-3 結合シアル酸抗体 (すなわち、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	補体 C3 (UniProtKB: P01024)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[38]	TJA-I
	キノノーゲン-I (UniProtKB: P01042)	↑ 高マンノース	Con A	[38]	NPA, GNA

10

20

30

	キノノーゲン-I (UniProtKB: P01042)	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[38]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	
	キノノーゲン-I (UniProtKB: P01042)	↑ Gal β 1- 3GalNAc	PNA	[38]	ABA, ジャカリン	
	キノノーゲン-I (UniProtKB: P01042)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[38]	抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち、 HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8	10
	キノノーゲン-I (UniProtKB: P01042)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[38]	TJA-I	
	ヒスチジンリッチ 糖タンパク質 (UniProtKB: P04196)	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[38]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	20
	ヒスチジンリッチ 糖タンパク質 (UniProtKB: P04196)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[38]	TJA-I	
膵がん	α ₁ - β -糖タンパク 質	↑ Neu5Ac	SNA	[39]	TJA-I, 抗 α 2-3 結 合シアル酸抗体 (す なわち、HYB4)、シ グレック 1、シグレ ック 4、又はシグレ ック 8	30
	アミロイド p-成分	↑ Neu5Ac	SNA	[39]	TJA-I, 抗 α 2-3 結 合シアル酸抗体 (す なわち、HYB4)、シ グレック 1、シグレ ック 4、又はシグレ ック 8	
	β -2-糖タンパク質 1 (P02749)	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA	40

β -2-糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)	\uparrow α 2-3Neu5Ac	MAA	[40]	抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち、 HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8
β -2-糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)	\uparrow α 2-6Neu5Ac	SNA	[40]	TJA-I
β -2-糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)	\uparrow 高マンノース	Con A	[40]	NPA, GNA
β -2-糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)	\uparrow Gal β 1- 3GalNAc	PNA	[40]	ABA, ジャカリン
ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)	\uparrow α 2-3Neu5Ac	MAA	[40]	抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち、 HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8
ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)	\uparrow α 2-6Neu5Ac	SNA	[40]	TJA-I
ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)	\uparrow 高マンノース	Con A	[40]	NPA, GNA
ハプトグロビン関 連タンパク質 (UniProtKB: P00739)	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA

10

20

30

ハプトグロビン関連タンパク質 (UniProtKB: P00739)	↑ $\alpha 2-3\text{Neu5Ac}$	MAA	[40]	抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体 (すなわち、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
ハプトグロビン関連タンパク質 (UniProtKB: P00739)	↑ $\alpha 2-6\text{Neu5Ac}$	SNA	[40]	TJA-I
ハプトグロビン関連タンパク質 (UniProtKB: P00739)	↑ 高マンノース	Con A	[40]	NPA, GNA
ハプトグロビン関連タンパク質 (UniProtKB: P00739)	↑ Gal $\beta 1-3\text{GalNAc}$	PNA	[40]	ABA, ジャカリン
血清アミロイド P-成分 (UniProtKB: P02743)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
血清アミロイド P-成分 (UniProtKB: P02743)	↑ $\alpha 2-3\text{Neu5Ac}$	MAA	[40]	抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体 (すなわち、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
血清アミロイド P-成分 (UniProtKB: P02743)	↑ $\alpha 2-6\text{Neu5Ac}$	SNA	[40]	TJA-I
血清アミロイド P-成分 (UniProtKB: P02743)	↑ 高マンノース	Con A	[40]	NPA, GNA

10

20

30

40

血清アミロイドP -成分 (UniProtKB: P02743)	↑ Gal β 1- 3GalNAc	PNA	[40]	ABA, ジャカリン (DSA)
クラステリン (UniProtKB: P10909)	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
クラステリン (UniProtKB: P10909)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[40]	抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち、 HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8
クラステリン (UniProtKB: P10909)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[40]	TJA-I
クラステリン (UniProtKB: P10909)	↑ Gal β 1- 3GalNAc	PNA	[40]	ABA, ジャカリン
アンチトロンビン- III (UniProtKB: P01008)	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
アンチトロンビン- III (UniProtKB: P01008)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[40]	抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち、 HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8
アンチトロンビン- III (UniProtKB: P01008)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[40]	TJA-I
アンチトロンビン- III (UniProtKB: P01008)	↑ 高マンノース	Con A	[40]	NPA, GNA
アンチトロンビン- III (UniProtKB: P01008)	↑ Gal β 1- 3GalNAc	PNA	[40]	ABA, ジャカリン (DSA)

10

20

30

40

キニノーゲン-1 (UniProtKB: P01042)	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[40]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
キニノーゲン-1 (UniProtKB: P01042)	↑ α 2-3Neu5Ac	MAA	[40]	抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち、 HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8
キニノーゲン-1 (UniProtKB: P01042)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[40]	TJA-I
キニノーゲン-1 (UniProtKB: P01042)	↑ 高マンノース	Con A	[40]	NPA, GNA
キニノーゲン-1 (UniProtKB: P01042)	↑ Gal β 1- 3GalNAc	PNA	[40]	ABA, ジャカリン (DSA)
血漿プロテアーゼ C1 阻害剤 (UniProtKB: P05155)	↑ α 2-6Neu5Ac	SNA	[40]	TJA-I
β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[41]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[42]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
β -ハプトグロビン	↑ コアフコース	AOL	[41]	PhoSL
β -ハプトグロビン	↑ コアフコース	PhoSL	[43]	AOL
α -1-アンチキモト リプシン	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[42]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
トロンボスポンジ ン-1	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[42]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
α -1-アンチトリプ シン	↑ アンテナ型フ コース	AAL	[42]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
ムチン (CAM 17.1)	↑ β -D-GlcNAc, Neu5Ac	WGA	[44, 45]	DSA, LEL, SNA, TJA-I

10

20

30

40

MUC16	↑ アンテナ型フコース	AAL	[46, 47]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
MUC16	↓ T抗原	BPL, ジャカリン (DSA), PNA	[46]	SBA, VVA, ABA, GSL1, SJA
MUC16	↓ Gal-GlcNAc	ECL, PHA-L	[46]	PHA-E, A110A, ECA,
MUC16	↓ GalNAc	DBA, GSL1, SBA, VVL, SJA	[46]	ABA, BPL, PNA
MUC16	↓ GlcNAc	GSL2, STL	[46]	DSA, LEL, WGA
MUC16	↓ マンノース	Con A	[46]	GNA, NPA
MUC5ac	↑ T抗原	ジャカリン	[46]	SBA, ABA, VVA, BPL, PNA
MUC5ac	↑ アンテナ型フコース	AAL	[46]	TJA II, EA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
MUC5ac	↑ T抗原	ジャカリン (DSA)	[46]	SBA, ABA, VVA, BPL, PNA, GSL1, SJA
MUC5ac	↓ Gal-GlcNAc	ECA, PHA-L, RCA120	[46]	PHA-E, RCA
MUC5ac	↓ GalNAc	DBA, VVA, SJA	[46]	GSL1, SBA, ABA, BPL, PNA
MUC5ac	↓ GlcNAc	GSL 2, LEL, STL	[46]	DSA, LEL, WGA, GSL2, STL
MUC1	↓ Gal-GlcNAc, 4アンテナ型糖鎖	PHA-L	[46]	ECA, PHA-L, RCA120, PHA-E, RCA; DBA
MUC1	↓ T抗原	ジャカリン (DSA)	[46]	SBA, ABA, VVA, BPL, PNA, GSL1, SJA
MUC1	↓ GalNAc	DBA	[46]	VVA, SJA, GSL1, SBA, ABA, BPL, PNA
MUC1	↑ Gal α 1-3Gal	GSL 1	[46]	
MUC1	↓ GlcNAc	GSL 2, LEL, STL	[46]	DSA, LEL, WGA, GSL2, STL

10

20

30

40

甲状腺がん	チログロブリン (TG)	↓ アンテナ型フコース	LCA	[48, 49]	TJA II, AAL, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	TG	↑ 末端ガラクトース	RCA	[50]	RCA120, ABA, A11oA, ジャカリン (DSA), ECL, PNA
	TG	↑ Gal-GlcNAc	LC アッセイ	[50]	ECA, PHA-L, RCA120, PHA-E, RCA
	TG	↑ 3 アンテナ型糖鎖	LC アッセイ	[50]	PHA-E, PHA-L, DBA
	TG	↑ アンテナ型フコース	LC アッセイ	[50]	TJA II, AAL, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	TG	↑ マンノース	LC アッセイ	[50]	Con A, NPA, GNA
肝がん	α_1 -アンチトリプシン (AAT)	↑ アンテナ型フコース	LCA	[51]	TJA II, UEA-I, AAL, PSL, AAA, LTA
	α_1 -アンチトリプシン (AAT)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[52, 53]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	α -フェトプロテイン (AFP)	↑ アンテナ型フコース	LCA	[51, 54]	TJA II, AAL, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	α -フェトプロテイン (AFP)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[54]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	AFP-L3	↑ アンテナ型フコース	LCA	[55, 56]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	トランスフェリン	↑ アンテナ型フコース	LCA	[51]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	α_1 -アンチキモトリプシン (AAT)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[52]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	α -1-酸性糖タンパク質 1	↑ アンテナ型フコース	AAL	[52]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	セルロプラスミン	↑ アンテナ型フコース	AAL	[52]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA

10

20

30

	α -2-マクログロブリン	↑ アンテナ型フコース	AAL, LCA	[54]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	α -2-HS-糖タンパク質	↑ アンテナ型フコース	AAL	[53]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	フェチュイン A	↑ アンテナ型フコース	AAL	[57]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	ヘモペキシン	↑ アンテナ型フコース	AAL	[54, 57]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	ヘモペキシン	↑ アンテナ型フコース	LCA	[54]	TJA II, AAL, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	セルプラスミン	↑ アンテナ型フコース	AAL, LCA	[58]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	C3 補体	↑ アンテナ型フコース	AAL, LCA	[58]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	ヒスチジンリッチ糖タンパク質	↑ アンテナ型フコース	AAL, LCA	[58]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	単球性分化抗原 (Monocyte differentiation antigen) CD14	↑ アンテナ型フコース	AAL, LCA	[58]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
	肝細胞増殖因子アクチベーター	↑ アンテナ型フコース	AAL, LCA	[58]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LTA
肺がん	β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フコース	AAL	[59]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LCA, LTA
	β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フコース	AAL	[59]	TJA II, UEA-I, PSL, AAA, LCA, LTA
	β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フコース	MS	[60]	AAL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	β -ハプトグロビン	↑ コアフコース	MS	[60]	AOL, PhoSL

10

20

30

	β -ハプトグロビン	↑ 3、4アンテナ型糖鎖	MS	[60]	PHA-E, PHA-L, DBA
	β -ハプトグロビン	↑ $\alpha 2-6\text{Neu5Ac}$	MS	[61]	SNA, TJA-I
	β -ハプトグロビン	↑ アンテナ型フコース	MS	[61]	AAL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	β -ハプトグロビン	↑ シアリル Le ^x	LC	[62]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	β -ハプトグロビン	↑ 3アンテナ型	LC	[62]	PHA-E, PHA-L, DBA
	β -ハプトグロビン	↑ シアル酸	LC	[62]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	フィブロネクチン	↑ Gal $\beta 1-3\text{GalNAc}$	PNA	[63]	ABA, ジャカリン (DSA)
	α_1 -酸性糖タンパク質	↑ アンテナ型フコース	AAL	[64]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	α_1 -酸性糖タンパク質	↑ シアリル Le ^x	sLe ^x に対する抗体	[64]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 $\alpha 2-3$ 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	α -1-アンチトリプシン	↑ アンテナ型フコース	AAL	[65]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	α -1-アンチトリプシン	↑ β -Gal, Gal $\beta 1-4\text{GlcNAc}$	RCA120	[65]	RCA, ECL, AlloA

10

20

30

	α -1-アンチトリプシン	\uparrow α -Gal 及び α -GalNAc	BS-I	[65]	DBA, SBA, HPA
	α -1-アンチトリプシン	\uparrow (GlcNAc) _n	WGA	[65]	LEL
	α -1-アンチトリプシン	\uparrow 分岐(LacNAc) _n	PWM	[65]	
	α -1-アンチトリプシン	\uparrow 高マンノース、Man α 1-3Man	GNA	[65]	Con A, NPA
胃がん	α ₁ -酸性糖タンパク質	\uparrow 2アンテナ型糖鎖	Con A	[66]	NPA, GNA
	α ₁ -酸性糖タンパク質	\downarrow ガラクトース		[66]	RCA, RCA120, ABA, Al1oA, ジャカリン(DSA), ECL, PNA
	α ₁ -酸性糖タンパク質	\uparrow Le ^x		[66]	LTA
	β -ハプトグロビン	\uparrow シアリル Le ^x (sLe ^x)	抗sLe ^x マウスモノクローナルKM93抗体	[67]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわちHYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	β -ハプトグロビン	\uparrow 3、4アンテナ型糖鎖	LC/MS	[68]	PHA-E, PHA-L, DBA
	β -ハプトグロビン	\uparrow アンテナ型フコース	LC/MS	[68]	AAL, TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	β -ハプトグロビン	\uparrow シアリル-Le ^a (sLe ^a)	LC/MS	[68]	sLe ^a に対する抗体、SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわちHYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8

10

20

30

	β -ハプトグロビン	\uparrow シアリル-Le ^a (sLe ^a)	LC/MS	[68]	sLe ^a に対する抗体、 SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち HYB4)
	β -ハプトグロビン	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[68]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	β -ハプトグロビン	\uparrow (GlcNAc) _n	WGA	[68]	LEL
	β -ハプトグロビン	\downarrow 高マンノース	Con A	[68]	NPA, GNA
	ロイシンリッチ α 2-糖タンパク質	\uparrow シアリル Le ^x (sLe ^x)	抗sLe ^x マウス モノクローナ ルKM93抗体	[67]	sLe ^a に対する抗体、 SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル 酸抗体 (すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、 又はシグレック 8
精巣がん	ヒト絨毛性ゴナド トロピン- β	\uparrow フコース	LC-MS	[69]	AAL, TJA II, UEA- I, LCA, PSL, AAA, LTA, PhoSL, AOL
	ヒト絨毛性ゴナド トロピン- β	\uparrow 3 アンテナ型 糖鎖	LC-MS	[69]	PHA-E, PHA-L, DBA
	AFP-L3	\uparrow アンテナ型フ コース	LCA	[70]	AAL, TJA II, UEA- I, LCA, PSL, AAA, LTA
膀胱がん	MUC1	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[71, 72]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	エンドプラスミン (HSP90B1)	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[71, 72]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	ゴルジ装置タンパ ク質 1 (GLG1)	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[71, 72]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	前立腺酸性ホスフ ァターゼ (ACPP)	\uparrow アンテナ型フ コース	AAL	[71, 72]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA

10

20

30

	Ig γ -2 鎖 C 領域 (IGHG2)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[71, 72]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	デオキシリボヌクレアーゼ-2- α (DNASE2A)	↑ アンテナ型フコース	AAL	[71, 72]	TJA II, UEA-I, LCA, PSL, AAA, LTA
	インテグリン	↑ シアル酸	MS	[73]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8
	インテグリン	↑ 4アンテナ型糖鎖	MS	[73]	PHA-E, PHA-L, DBA
	MUC16	↑ シアリル Tn	LC/MS	[74]	SNA, TJA-I, MAA, 抗 α 2-3 結合シアル酸抗体(すなわち HYB4)
	α -1-アンチトリプシン	↑ 高マンノース	Con A	[75]	NPA, GNA
	α -1-アンチトリプシン	↑ (GlcNAc β 1-4) _n	WGA	[75]	LEL

10

20

【0120】

その優れた感度及び/又は特異性から、本発明の磁性担体、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、1つ以上のレクチン、それらに基づく組成物、キット、方法、及び、使用は、(例えばがんの診断における)糖タンパク質のアイソフォーム特異的検出及び分析に特に適する。

30

【0121】

一部の態様において、本発明は、磁性担体(例えば、磁性粒子若しくは磁性ビーズ)上に固定化した(例えば、コンジュゲートした)、抗糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体)、又はその抗原結合部分(例えば、一本鎖抗体フラグメント(scAb))に関し、該磁性担体はペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチド(例えば、EC 1.11.1.7酵素活性を有するポリペプチド、例えばマイクロペルオキシダーゼ-11)をさらに含む。本発明に関連するさらなる好ましい抗体は、表1に示す。

40

【0122】

一部の態様において、本発明は、ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが2 kDa未満の分子量(例えば約1.5kDa又は約1.6kDa又は約1.9kDa)、好ましくは1 kDa ~ 2 kDaの分子量を有する、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0123】

一部の態様において、本発明は、ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが該磁性担体上に固定化されている(例えば、コンジュゲートされている)、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0124】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、i)

50

前立腺特異抗原(PSA)、好ましくは配列番号1、2、3、4、5、又は6；さらに好ましくは配列番号6；i i) - フェトプロテイン(AFP)、好ましくは配列番号11又は12；さらに好ましくは配列番号12；i i i) ムチン-16(MUC16)、好ましくは配列番号13；i v) W A P 4-ジスルフィドコアダメインタンパク質2(WFDC2)、好ましくは配列番号14、15、16、17、18、又は19；さらに好ましくは配列番号19；v) ムチン-1(MUC1)、好ましくは配列番号20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、又は37；さらに好ましくは配列番号37；v i) レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-2(ERBB2)、好ましくは配列番号38、39、40、41、42、43、又は44；さらに好ましくは配列番号44；v i i) がん胎児性抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)、好ましくは配列番号45、46、又は47；さらに好ましくは配列番号47；v i i i) ガラクトシド3(4)-L-フコシルトランスフェラーゼ(FUT3)、好ましくは配列番号48；i x) チログロブリン(TG)、好ましくは配列番号49、50、又は51；さらに好ましくは配列番号51、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチドに特異的に結合する(例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

10

20

30

40

50

【0125】

一部の態様において、本発明は、該標的ポリペプチドがペプチダーゼ活性(例えば、EC 3.4.21.77酵素活性)を有する前立腺特異抗原(PSA)である、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0126】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、i) 配列番号6のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号6を有する、i i) 配列番号1のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号1を有する、i i i) 配列番号2のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号2を有する、i v) 配列番号3のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号3を有する、v) 配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号4を有する、v i) 配列番号5のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号5を有する、からなる群から選択されるポリペ

プチドを含む標的ポリペプチド（例えば、PSA）に特異的に結合する（例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む）、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0127】

一部の態様において、本発明は、該標的ポリペプチドがヒト、ウサギ、ラット、又はマウスのものであり、好ましくは該標的ポリペプチドがヒトのものである、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0128】

一部の態様において、本発明は、ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドがマイクロペルオキシダーゼ(MP)（例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11）を含む、抗体又はその抗原結合部分に関する。

10

【0129】

一部の態様において、本発明は、該マイクロペルオキシダーゼ(MP)が、ペルオキシダーゼ活性（例えば、EC 1.11.1.7酵素活性、例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11）を保持するシトクロム c のペプチド部分（例えば、配列番号 10 として示す、Equus caballus 由来のシトクロム c、NCBI 参考配列：NP_001157486.1）を含むヘムである、抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0130】

一部の態様において、本発明は、シトクロム c のペプチド部分含む該ヘムが、配列番号 7 (MP-11ペプチド)、配列番号 8 (MP-9ペプチド)、及び配列番号 9 (MP-8ペプチド)からなる群から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも 60% 以上（例えば、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100%）同一であり、好ましくは、該マイクロペルオキシダーゼ(MP)ペプチドが、配列番号 7 (MP-11ペプチド)、配列番号 8 (MP-9ペプチド)、及び配列番号 9 (MP-8ペプチド)からなる群から選択される、抗体又はその抗原結合部分に関する。

20

【0131】

一部の態様において、本発明は、該磁性担体が磁性粒子又は磁性ビーズである、抗体又はその抗原結合部分に関する。

30

【0132】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、サンプルにおける該標的ポリペプチド（例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG）に共に結合することができ、検出信号を生成する（例えば、光学的手段で）ことができる、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【0133】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、サンプルにおける該標的ポリペプチド（例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG）に共に結合するとともに濃縮することができ、検出信号を生成する（例えば、光学的手段で）ことができる、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

40

【0134】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、0.04 mL 以下の未希釈生体サンプル（例えば、未希釈血清サンプル）に対応する量、好ましくは 0.01 ~ 0.04 mL の範囲、さらに好ましくは 0.02 ~ 0.04 mL の範囲、最も好ましくは 0.02 ~ 0.04 mL の範囲の標的ポリペプチドを有するサンプル（例えば、血清サンプル）における該標的ポリペプチド（例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG）を検出することができる、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

50

【 0 1 3 5 】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体がモノクローナル抗体である、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【 0 1 3 6 】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体がキメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体からなる群から選択される、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分に関する。

【 0 1 3 7 】

一部の態様において、本発明は、i) 固定化した(例えば、コンジュゲートした)抗糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体)、又はその抗原結合部分(例えば、一本鎖抗体フラグメント(scAb))、及び、ii) ペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチド(例えば、EC 1.11.1.7酵素活性、例えばマイクロペルオキシダーゼ-11)を含む磁性担体(例えば、磁性粒子又は磁性ビーズ)に関する。

10

【 0 1 3 8 】

一部の態様において、本発明は、ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが2 kDa未満の分子量(例えば約1.5kDa又は約1.6kDa又は約1.9kDa)、好ましくは1 kDa ~ 2 kDaの分子量を有する、磁性担体に関する。

【 0 1 3 9 】

一部の態様において、本発明は、ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが該磁性担体上に固定化されている(例えば、コンジュゲートされている)、磁性担体に関する。

20

【 0 1 4 0 】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、i) 前立腺特異抗原(PSA)、好ましくは配列番号1、2、3、4、5、又は6;さらに好ましくは配列番号6; ii) α -フェトプロテイン(AFP)、好ましくは配列番号11又は12;さらに好ましくは配列番号12; iii) μ チン-16(MUC16)、好ましくは配列番号13; iv) WAP4-ジスルフィドコアダメインタンパク質2(WFDC2)、好ましくは配列番号14、15、16、17、18、又は19;さらに好ましくは配列番号19; v) μ チン-1(MUC1)、好ましくは配列番号20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、又は37;さらに好ましくは配列番号37; vi) レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-2(ERBB2)、好ましくは配列番号38、39、40、41、42、43、又は44;さらに好ましくは配列番号44; vii) がん胎児性抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)、好ましくは配列番号45、46、又は47;さらに好ましくは配列番号47; viii) ガラクトシド3(4)-L-フコシルトランスフェラーゼ(FUT3)、好ましくは配列番号48; ix) チログロブリン(TG)、好ましくは配列番号49、50、又は51;さらに好ましくは配列番号51、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチドに特異的に結合する(例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)、磁性担体に関する。

30

40

【 0 1 4 1 】

一部の態様において、本発明は、該標的ポリペプチドがペプチダーゼ活性(例えば、EC 3.4.21.77酵素活性)を有する前立腺特異抗原(PSA)である、磁性担体に関する。

【 0 1 4 2 】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、i) 配列番号6のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリ

50

ペプチドは配列番号6を有する、*i i*)配列番号1のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号1を有する、*i i i*)配列番号2のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号2を有する、*i v*)配列番号3のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号3を有する、*v*)配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号4を有する、*v i*)配列番号5のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号5を有する、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチド(例えば、PSA)に特異的に結合する(例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)、磁性担体に関する。

10

20

【0143】

一部の態様において、本発明は、該標的ポリペプチドがヒト、ウサギ、ラット、又はマウスのものであり、好ましくは該標糖タンパク質がヒトのものである、磁性担体に関する。

30

【0144】

一部の態様において、本発明は、ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドがマイクロペルオキシダーゼ(MP)(例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11)を含む、磁性担体に関する。

【0145】

一部の態様において、本発明は、該マイクロペルオキシダーゼ(MP)が、ペルオキシダーゼ活性(例えば、EC 1.11.1.7酵素活性、例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11)を保持するシトクロムcのペプチド部分(例えば、配列番号10として示す、Equus caballus由来のシトクロムc、NCBI 参考配列: NP_001157486.1)を含むヘムである、磁性担体に関する。

40

【0146】

一部の態様において、本発明は、シトクロムcのペプチド部分を含む該ヘムが、配列番号7(MP-11ペプチド)、配列番号8(MP-9ペプチド)、及び配列番号9(MP-8ペプチド)からなる群から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であり、好ましくは、該マイクロペルオキシダーゼ(MP)ペプチドが、配列番号7(MP-11ペプチド)、配列番号8(MP-9ペプチド)、及び配列番号9(MP-8ペプチド)からなる群から選択される、磁性担体に関する。

【0147】

50

一部の態様において、本発明は、該磁性担体が磁性粒子又は磁性ビーズである、磁性担体に関する。

【0148】

一部の態様において、本発明は、該磁性担体が、サンプルにおける該標的ポリペプチド（例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG）に共に結合することができ、検出信号を生成する（例えば、光学的手段で）ことができる、磁性担体に関する。

【0149】

一部の態様において、本発明は、該磁性担体が、サンプルにおける該標的ポリペプチド（例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG）に共に結合するとともに濃縮することができ、検出信号を生成する（例えば、光学的手段で）ことができる、磁性担体に関する。

10

【0150】

一部の態様において、本発明は、該磁性担体が、0.04 mL以下の未希釈生体サンプル（例えば、未希釈血清サンプル）に対応する量、好ましくは0.01~0.04 mLの範囲、さらに好ましくは0.02~0.04 mLの範囲、最も好ましくは0.02~0.04 mLの範囲の標的ポリペプチドを有するサンプル（例えば、血清サンプル）における該標的ポリペプチド（例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG）を検出することができる、磁性担体に関する。

【0151】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体がモノクローナル抗体である、磁性担体に関する。

20

【0152】

一部の態様において、本発明は、該抗糖タンパク質抗体がキメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体からなる群から選択される、磁性担体に関する。

【0153】

一部の態様において、本発明は、抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体）又はその抗原結合部分を作製する方法に関し、該方法は、磁性担体（例えば、磁性粒子又は磁性ビーズ）を、i）抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体）、又はその抗原結合部分、ii）ペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチドに共にコンジュゲートすることを含む。

30

【0154】

一部の態様において、本発明は、磁性担体を作製する方法に関し、該方法は、該磁性担体（例えば、磁性粒子又は磁性ビーズ）を、i）抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体）、又はその抗原結合部分、ii）ペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチドに共にコンジュゲートすることを含む。

【0155】

一部の態様において、本発明は以下のステップを含む方法に関する。a）i）磁性担体、又は抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体）、又はその抗原結合部分、ii）1つ以上のレクチンを準備することであって、好ましくは該1つ以上のレクチンは、Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、コンカナバリンA(Con A)レクチン、Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、Wisteria floribundaレクチン(WFL)からなる群から選択され、さらに好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含み、最も好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該1つ以上のレクチンは、a a) AAL（好ましくは該方法は約100%の感度を有する、及び/又は該方法は約81.3%の特異性

40

50

を有する)、又は b b) C o n A (好ましくは該方法は約 100%の感度を有する、及び/又は該方法は約 93.8%の特異性を有する)、又は c c) S N A - I (好ましくは該方法は約 100%の感度を有する、及び/又は該方法は約 93.8%の特異性を有する)と組み合わせた M A A I I を含む 2 つのレクチンであること、b) 該抗糖タンパク質抗体の標的ポリペプチド(例えば、標的ポリペプチド、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)に共有結合したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)の量、存在、又は欠如を判定することであって、好ましくは、該標的ポリペプチドは P S A であり、さらに好ましくは、該判定は、磁性担体、及び/又は抗糖タンパク質抗体、及び/又はその抗原結合部分、及び/又は 1 つ以上のレクチン、及び/又はそれらに基づく組成物、及び/又はそれらに基づくキットの使用を含むこと。

10

【0156】

一部の態様において、本発明は、糖鎖付加ポリペプチドを検出する方法に関し、該方法において、該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)の結合及び検出(例えば、光学的手段で)は共に行われ、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である。

【0157】

一部の態様において、本発明は、糖鎖付加ポリペプチドを検出する方法に関し、該方法において、該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)の結合、濃縮、及び検出(例えば、光学的手段で)は共に行われ、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である。

20

【0158】

一部の態様において、本発明は、糖鎖付加ポリペプチドを検出する方法に関し、該方法は、以下の 1 つ以上のための方法である。i) 標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)の選択的捕捉及び/又は濃縮であって、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である。i i) 標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドは PSA である)の選択的捕捉及び/又は濃縮であって、選択的捕捉及び/又は濃縮のための該方法は、1 つ以上のレクチン(例えば、固定化レクチン)の使用を含み、好ましくは該 1 つ以上のレクチンはサンプル位置(例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレート)に固定化されている。i i i) 標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である)の糖鎖プロファイリング。i v) 標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドは PSA である)に共有結合したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)のスクリーニング及び/又は分析。v) がん(例えば、前立腺がん)の診断。v i) がん(例えば、前立腺がん)陽性予測及び/又は陰性予測。v i i) がん(例えば、前立腺がん)の臨床段階の判定。v i i i) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別。i x) 転移する可能性がある(例えば、骨に転移する可能性がある)前立腺がんを特定。x) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別。x i) がん(例えば、前立腺がん)の予防及び/又は処置。x i i) 例え、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)に基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドは PSA である)の診断による、重要な腫瘍と重要でない腫瘍との識別。x i i i) 例え、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)に基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドは PSA である)の診断による、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)との識別。x i v) 例え、がんの糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG)に基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドは PSA である)の診断による、器官限局性及び/又は治癒できる可

30

40

50

能性があるがん（例えば、前立腺がん）の特定。x v）化合物のスクリーニング。

【0159】

一部の態様において、本発明は化合物をスクリーニングする方法に関し、該方法は、a) i) テスト化合物とともに前立腺がんサンプルを準備すること、b) 該前立腺がんサンプルを該テスト化合物に接触させること、c) 該前立腺がんサンプルを該テスト化合物に接触させる前後に、該前立腺がんサンプルにおける標的ポリペプチド（例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドは PSA である）に共有結合した、判定したオリゴ糖鎖（例えば、糖鎖）の量、存在、又は欠如に基づいて、該前立腺がん細胞が転移する可能性を決定することを含む。

【0160】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、該方法は、i) 前立腺がんの陽性予測のため、及び / 又は ii) 良性前立腺肥大症 (BPH) と前立腺がんとの識別のための方法であって、該 1 つ以上のレクチンは M A A I I 又は W F L を含み、好ましくは、該 1 つ以上のレクチンは M A A I I を含む。

【0161】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、使用する 1 つ以上のレクチンは M A A I I であり、該方法の感度及び / 又は特異性は約 87.5% である。

【0162】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、使用する 1 つ以上のレクチンは、i) C o n A（該方法は約 100% の感度を有する、及び / 若しくは該方法は約 93.8% の特異性を有する）、又は ii) S N A - I（該方法は約 100% の感度を有する、及び / 若しくは該方法は約 93.8% の特異性を有する）、又は iii) A A L（該方法は約 100% の感度を有する、及び / 若しくは該方法は約 81.3% の特異性を有する）と組み合わせた M A A I I を含む 2 つのレクチンである。

【0163】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、使用するレクチンは W F L であり、該方法の感度は約 50% である、及び / 又は該方法の特異性は約 75% である。

【0164】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、該方法は、i) 前立腺がんの陰性予測のため、及び / 又は ii) 良性前立腺肥大症 (BPH) と前立腺がんとの識別の方法であって、該レクチンは C o n A、A A L、及び S N A - I からなる群から選択される。

【0165】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、使用するレクチンは C o n A であり、該方法の感度は約 50% である、及び / 又は該方法の特異性は約 75% である。

【0166】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、使用するレクチンは A A L であり、該方法の感度は約 50% である、及び / 又は該方法の特異性は約 75% である。

【0167】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、使用するレクチンは S N A - I であり、該方法の感度は約 57% である、及び / 又は該方法の特異性は約 75% である。

【0168】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、該方法は、抗糖タンパク質抗体の標的ポリペプチド（例えば、標的ポリペプチド、例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドは PSA である）に共有結合した、判定したオリゴ糖鎖（例えば、糖鎖）の量、存在、又は欠如に基づい

10

20

30

40

50

て、処置の方針を決定することを含む。

【0169】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、該方法は、サンプルにおいて（例えば、血清サンプルにおいて）前立腺がんと転移性前立腺がんを識別する方法であり、使用する1つ以上のレクチンは、AAL及びCon Aからなる群から選択される。

【0170】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、該方法はサンプルにおいて行われる。

【0171】

一部の態様において、本発明は本明細書に記載の方法に関し、適切なサンプルは、尿、血液、血清、生検標本、及び手術後組織のサンプルの群から選択され、好ましくは、血清サンプルである。

【0172】

一部の態様において、本発明は、本発明の方法における使用のための、好ましくは、i) 前立腺がんの予測（例えば、陽性又は陰性）のため、及び/又はii) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別のため、及び/又はiii) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別のための方法における使用のための、レクチンに関する。

【0173】

一部の態様において、本発明は、1つ以上のレクチンに関し、該1つ以上のレクチンは、Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、コンカナバリンA(Con A)レクチン、Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、Wisteria floribundaレクチン(WFL)からなる群から選択され、好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含み、さらに好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、最も好ましくは該1つ以上のレクチンは、AAL、Con A、又はSNA-Iと組み合わせたMAA IIを含む2つのレクチンである。

【0174】

一部の態様において、本発明は1つ以上のレクチンに関し、該1つ以上のレクチンは、（例えば、サンプル位置、例えば、マイクロプレート、例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレートに）固定化される。

【0175】

一部の態様において、本発明は、以下の1つ以上を含む組成物に関する。i) 糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体）、又はその抗原結合部分。ii) 磁性担体。iii) 1つ以上のレクチン、好ましくは該1つ以上のレクチンは、Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、コンカナバリンA(Con A)レクチン、Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、Wisteria floribundaレクチン(WFL)からなる群から選択され、さらに好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含み、最も好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該1つ以上のレクチンは、AAL、Con A、又はSNA-Iと組み合わせたMAA IIを含む2つのレクチンである。

【0176】

一部の態様において、本発明は、糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体）、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、又は組成物を含むキットに関する。

【0177】

一部の態様において、本発明は、薬剤としての使用のための、糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗C

10

20

30

40

50

EACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、又は組成物に関する。

【0178】

一部の態様において、本発明は、以下の方法の1つ以上における(例えば、インビトロ、インビボ、又はエクスビボの方法)使用のための、糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、又は組成物に関する。i) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG)の選択的捕捉及び/又は濃縮であって、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである。ii) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の選択的捕捉及び/又は濃縮であって、選択的捕捉及び/又は濃縮のための該方法は、1つ以上のレクチン(例えば、固定化レクチン)の使用を含み、好ましくは該1つ以上のレクチンはサンプル位置(例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレート)に固定化されている。iii) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の糖鎖プロファイリング。iv) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)に共有結合したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)のスクリーニング及び/又は分析。v) がん(例えば、前立腺がん)の診断。vi) がん(例えば、前立腺がん)陽性予測及び/又は陰性予測。vii) がん(例えば、前立腺がん)の臨床段階の判定。viii) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別。ix) 転移する可能性がある(例えば、骨に転移する可能性がある)前立腺がんを特定。xi) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別。xii) がん(例えば、前立腺がん)の予防及び/又は処置。xiii) 例えば、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TGに基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、重要な腫瘍と重要でない腫瘍との識別。xiv) 例えば、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TGに基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)との識別。xv) 例えば、がんの糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TGに基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、器官限局性及び/又は治療できる可能性があるがん(例えば、前立腺がん)の特定。xvi) 化合物のスクリーニング。xvii) 本発明の方法における使用。

【0179】

一部の態様において、本発明は、以下の1つ以上のための、糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、又は組成物に関する。i) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG)の選択的捕捉及び/又は濃縮であって、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである。ii) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の選択的捕捉及び/又は濃縮であって、該選択的捕捉及び/又は濃縮は、1つ以上のレクチン(例えば、固定化レクチン)の使用を含み、好ましくは該1つ以上のレクチンはサンプル位置(例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレート)に固定化されている。iii) 標的ポリペプチド(例えば、PSA、AFP、MUC16、

WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の糖鎖プロファイリング。i v) 標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TG、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)に共有結合したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)のスクリーニング及び/又は分析。v) がん(例えば、前立腺がん)の診断。vi) がん(例えば、前立腺がん)陽性予測及び/又は陰性予測。vii) がん(例えば、前立腺がん)の臨床段階の判定。viii) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別。ix) 転移する可能性がある(例えば、骨に転移する可能性がある)前立腺がんを特定。x) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別。xi) がん(例えば、前立腺がん)の予防及び/又は処置。xii) 例えば、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TGに基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、重要な腫瘍と重要でない腫瘍との識別。xiii) 例えば、がん(例えば、前立腺がん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TGに基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)との識別。xiv) 例えば、がんの糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3 又は TGに基づく、好ましくは、該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、器官限局性及び/又は治癒できる可能性があるがん(例えば、前立腺がん)の特定。xv) 化合物のスクリーニング。xvi) 本発明の方法における使用。

10

20

30

40

50

【0180】

一部の態様において、本発明は本発明の使用に関し、該使用はインビトロ、エクスビボ、若しくはインビボの使用、又はそれらの組合せである。

【0181】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、該レクチンは、配列番号52、53、54、55、56、57、58、59からなる群から選択されるポリペプチド配列、UniProtKB受託番号P0DKL3、P02866、P18891、O04366、A0A218PFP3、Q945S3、Q00022、Q6YNX3、Q71QF2、P02872、P18670、Q2UNX8、Q8L5H4、A0A089ZWN7、P05045、P19588、P83410、P17931、P56470、P24146、Q41263、Q39990、Q2F1K8、G9M5T0、B3XYC5、P02870、P19664、P0DKL3、P49300、A9XX86、Q40423、P16300、P05088、P05087、Q9AVB0、P02867、O24313、Q9SM56、P06750、B9SPG3、Q9BZZ2、P20916、Q9NYZ4、Q96RL6、P05046、P93535、P02876、P10968、P10969、P22972 若しくはP56625のレクチン、本明細書の表1に記載のレクチンに対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であり、前記レクチンは、他の分子(例えば、細胞壁多糖及び/又は糖タンパク質(例えば、上述の項のいずれか1つにおける標的ポリペプチド、又は本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー)のグリコシド残基(例えば、末端グリコシド残基)に特異的に反応することができる。

【0182】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、該レクチンは、配列番号52、53、54、55、56、57、58、59、UniProtKB受託番号P0DKL3、P02866、P18891、O04366、A0A218PFP3、Q945S3、Q00022、Q6YNX3、Q71QF2、P02872、P18670、Q2UNX8、Q8L5H4、A0A089ZWN7、P05045、P19588、P83410、P17931、P56470、P24146、Q41263、Q39990、Q2F1K8、G9M5T0、B3XYC5、P02870、P19664、P0DKL3、P49300、A9XX86、Q40423、P16300、P05088、P05087、Q9AVB0、P02867、O24313、Q9SM56、P06750、B9SPG3、Q

9BZZ2、P20916、Q9NYZ4、Q96RL6、P05046、P93535、P02876、P10968、P10969、P22972、若しくはP56625のレクチン、本明細書の表1に記載のレクチンからなる群から選択される。

【0183】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、該レクチンは成熟している。

【0184】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、該抗体は、本明細書の表1に記載される抗体からなる群から選択される。

10

【0185】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、バイオマーカーは、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される。

【0186】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、がんは、本明細書の表1に記載されるがんからなる群から選択される。

【0187】

一部の態様において、本発明は、本発明の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、該抗体、該バイオマーカー、該がん、及び該レクチンは、本明細書の表1に記載される対応する抗体、バイオマーカー、がん、及びレクチンからなる群から選択される。

20

【0188】

一部の態様において、本発明は、上述の項のいずれか1つにおける糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法に関し、糖鎖の状態、及び/又は糖鎖組成物、及び/又は糖鎖濃縮物、及び/又は糖鎖複合化(例えば、二量体化、三量体化など)における対応する糖鎖修飾(例えば、対応する変化(例えば、検出可能な変化))は、本明細書の表1に記載される糖鎖修飾からなる群から選択される。

30

【0189】

本明細書において表1に示す参考文献は以下のとおりである。

[1] C. Ohyama, M. Hosono, K. Nitta, M. Oh-eda, K. Yoshikawa, T. Habuchi, Y. Arai, M. Fukuda, Carbohydrate structure and differential binding of prostate specific antigen to Maackia amurensis lectin between prostate cancer and benign prostate hypertrophy, *Glycobiology*, 14 (2004) 671-679.

[2] K. Fukushima, T. Satoh, S. Baba, K. Yamashita, 1,2-Fucosylated and -N-acetylgalactosaminylated prostate-specific antigen as an efficient marker of prostatic cancer, *Glycobiology*, 20 (2010) 452-460.

40

[3] T. Ishikawa, T. Yoneyama, Y. Tobisawa, S. Hatakeyama, T. Kurosawa, K. Nakamura, S. Narita, K. Mitsuzuka, W. Duivenvoorden, J.H. Pinthus, Y. Hashimoto, T. Koie, T. Habuchi, Y. Arai, C. Ohyama, An Automated Micro-Total Immunoassay System for Measuring Cancer-Associated 2,3-linked Sialyl N-Glycan-Carrying Prostate-Specific Antigen May Improve the Accuracy of Prostate Cancer Diagnosis, *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (2017) 15.

[4] D. Pihikova, P. Kasak, P. Kubanikova, R. Sokol, J. Tkac, Aberrant sialylation of a prostate-specific antigen: Electrochemical label-free glycoprofiling in prostate cancer serum samples, *Anal. Chim. Acta*, 934 (2016) 72-79.

[5] C. Ohyama, T. Koie, T. Yoneyama, Y. Tobisawa, Quantification of prostate can

50

- cer-associated aberrant glycosylation of prostate-specific antigen, *Glycoscience: Biology and Medicine*, Springer2015, pp. 1373-1377.
- [6] E. Llop, M. Ferrer-Batalle, S. Barrabes, P.E. Guerrero, M. Ramirez, R. Saldo va, P.M. Rudd, R.N. Aleixandre, J. Comet, R. de Llorens, R. Peracaula, Improvement of Prostate Cancer Diagnosis by Detecting PSA Glycosylation-Specific Changes, *Theranostics*, 6 (2016) 1190-1204.
- [7] M. Ferrer-Batalle, E. Llop, M. Ramirez, R.N. Aleixandre, M. Saez, J. Comet, R. de Llorens, R. Peracaula, Comparative Study of Blood-Based Biomarkers, alpha 2,3-Sialic Acid PSA and PHI, for High-Risk Prostate Cancer Detection, *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (2017) 12. 10
- [8] T. Yoneyama, C. Ohyama, S. Hatakeyama, S. Narita, T. Habuchi, T. Koie, K. Mori, K.I. Hidari, M. Yamaguchi, T. Suzuki, Measurement of aberrant glycosylation of prostate specific antigen can improve specificity in early detection of prostate cancer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 448 (2014) 390-396.
- [9] N. Idil, I. Percin, V. Karakoc, H. Yavuz, N. Aksoz, A. Denizli, Concanavalin A immobilized magnetic poly(glycidyl methacrylate) beads for prostate specific antigen binding, *Colloid Surf. B-Biointerfaces*, 134 (2015) 461-468.
- [10] M.V. Dwek, A. Jenks, A.J. Leatham, A sensitive assay to measure biomarker glycosylation demonstrates increased fucosylation of prostate specific antigen (PSA) in patients with prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia, *Clin. Chim. Acta*, 411 (2010) 1935-1939. 20
- [11] K. Hagiwara, Y. Tobisawa, T. Kaya, T. Kaneko, S. Hatakeyama, K. Mori, Y. Hashimoto, T. Koie, Y. Suda, C. Ohyama, T. Yoneyama, Wisteria floribunda Agglutinin and Its Reactive-Glycan-Carrying Prostate-Specific Antigen as a Novel Diagnostic and Prognostic Marker of Prostate Cancer, *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (2017) 16.
- [12] T. Kaya, T. Kaneko, S. Kojima, Y. Nakamura, Y. Ide, K. Ishida, Y. Suda, K. Yamashita, High-sensitivity immunoassay with surface plasmon field-enhanced fluorescence spectroscopy using a plastic sensor chip: Application to quantitative analysis of total prostate-specific antigen and GalNAc 1-4GlcNAc-linked prostate-specific antigen for prostate cancer diagnosis, *Anal. Chem.*, 87 (2015) 1797-1803. 30
- [13] Q.K. Li, L. Chen, M.-H. Ao, J.H. Chiu, Z. Zhang, H. Zhang, D.W. Chan, Serum fucosylated prostate-specific antigen (PSA) improves the differentiation of aggressive from non-aggressive prostate cancers, *Theranostics*, 5 (2015) 267.
- [14] K. Fujita, T. Hayashi, K. Matsuzaki, W. Nakata, M. Masuda, A. Kawashima, T. Ujike, A. Nagahara, M. Tsuchiya, Y. Kobayashi, S. Nojima, M. Uemura, E. Morii, E. Miyoshi, N. Nonomura, Decreased fucosylated PSA as a urinary marker for high Gleason score prostate cancer, *Oncotarget*, 7 (2016) 56643-56649.
- [15] S. Takahashi, T. Sugiyama, M. Shimomura, Y. Kamada, K. Fujita, N. Nonomura, E. Miyoshi, M. Nakano, Site-specific and linkage analyses of fucosylated N-glycans on haptoglobin in sera of patients with various types of cancer: possible implication for the differential diagnosis of cancer, *Glycoconjugate J.*, 33 (2016) 471-482. 40
- [16] S. Kazuno, T. Fujimura, T. Arai, T. Ueno, K. Nagao, M. Fujime, K. Murayama, Multi-sequential surface plasmon resonance analysis of haptoglobin-lectin complex in sera of patients with malignant and benign prostate diseases, *Anal. Biochem.*, 419 (2011) 241-249.
- [17] S.-J. Yoon, S.-Y. Park, P.-C. Pang, J. Gallagher, J.E. Gottesman, A. Dell, J.-H. Kim, S.-I. Hakomori, N-glycosylation status of haptoglobin in sera of patients with prostate cancer vs. benign prostate diseases, *Int. J. Oncol.*, 36 (2 50

010) 193-203.

- [18] T. Fujimura, Y. Shinohara, B. Tissot, P.C. Pang, M. Kuroguchi, S. Saito, Y. Arai, M. Sadilek, K. Murayama, A. Dell, Glycosylation status of haptoglobin in sera of patients with prostate cancer vs. benign prostate disease or normal subjects, *Int. J. Cancer*, 122 (2008) 39-49.
- [19] K. Fujita, M. Shimomura, M. Uemura, W. Nakata, M. Sato, A. Nagahara, Y. Nakai, S. Takamatsu, E. Miyoshi, N. Nonomura, Serum fucosylated haptoglobin as a novel prognostic biomarker predicting high Gleason prostate cancer, *The Prostate*, 74 (2014) 1052-1058.
- [20] S. Weiz, M. Wieczorek, C. Schwedler, M. Kaup, E.I. Braicu, J. Sehouli, R. Tauber, V. Blanchard, Acute phase glycoprotein N glycome of ovarian cancer patients analyzed by CE LIF, *Electrophoresis*, 37 (2016) 1461-1467. 10
- [21] R. Saldoval, L. Royle, C.M. Radcliffe, U.M. Abd Hamid, R. Evans, J.N. Arnold, R.E. Banks, R. Hutson, D.J. Harvey, R. Antrobus, Ovarian cancer is associated with changes in glycosylation in both acute-phase proteins and IgG, *Glycobiology*, 17 (2007) 1344-1356.
- [22] G. Turner, M. Goodarzi, S. Thompson, Glycosylation of alpha-1-proteinase inhibitor and haptoglobin in ovarian cancer: evidence for two different mechanisms, *Glycoconjugate J.*, 12 (1995) 211-218.
- [23] K. Chen, A. Gentry-Maharaj, M. Burnell, C. Steentoft, L. Marcos-Silva, U. Mandel, I. Jacobs, A. Dawnay, U. Menon, O. Blixt, Microarray Glycoprofiling of CA 125 improves differential diagnosis of ovarian cancer, *J. Proteome Res.*, 12 (2013) 1408-1418. 20
- [24] R. Saldoval, W.B. Struwe, K. Wynne, G. Elia, M.J. Duffy, P.M. Rudd, Exploring the glycosylation of serum CA125, *International journal of molecular sciences*, 14 (2013) 15636-15654.
- [25] H. Zhuang, J. Gao, Z. Hu, J. Liu, D. Liu, B. Lin, Co-expression of Lewis y antigen with human epididymis protein 4 in ovarian epithelial carcinoma, *PLoS One*, 8 (2013) e68994.
- [26] J. Wu, X. Xie, S. Nie, R.J. Buckanovich, D.M. Lubman, Altered expression of sialylated glycoproteins in ovarian cancer sera using lectin-based ELISA assay and quantitative glycoproteomics analysis, *J. Proteome Res.*, 12 (2013) 3342-3352. 30
- [27] H. Ideo, Y. Hinoda, K. Sakai, I. Hoshi, S. Yamamoto, M. Oka, K. Maeda, N. Maeda, S. Hazama, J. Amano, Expression of mucin 1 possessing a 3 sulfated core 1 in recurrent and metastatic breast cancer, *Int. J. Cancer*, 137 (2015) 1652-1660.
- [28] S.A. Svarovsky, L. Joshi, Cancer glycan biomarkers and their detection-past, present and future, *Anal. Methods*, 6 (2014) 3918-3936.
- [29] S.J. Storr, L. Royle, C.J. Chapman, U.M.A. Hamid, J.F. Robertson, A. Murray, R.A. Dwek, P.M. Rudd, The O-linked glycosylation of secretory/shed MUC1 from an advanced breast cancer patient's serum, *Glycobiology*, 18 (2008) 456-462. 40
- [30] H.A. Badr, D.M. AlSadek, A.A. Darwish, A.I. ElSayed, B.O. Bekmanov, E.M. Khussainova, X. Zhang, W.C. Cho, L.B. Djansugurova, C.-Z. Li, Lectin approaches for glycoproteomics in FDA-approved cancer biomarkers, *Expert review of proteomics*, 11 (2014) 227-236.
- [31] Y. Taeda, M. Nose, S. Hiraizumi, N. Ohuchi, Expression of L-PHA-binding proteins in breast cancer: Reconstitution and molecular characterization of beta 1-6 branched oligosaccharides in three-dimensional cell culture, *Breast Cancer Res. Treat.*, 38 (1996) 313-324. 50

- [32] S.Y. Park, S.J. Yoon, Y.T. Jeong, J.M. Kim, J.Y. Kim, B. Bernert, T. Ullman, S.H. Itzkowitz, J.H. Kim, S.i. Hakomori, N glycosylation status of haptoglobin in sera of patients with colon cancer, chronic inflammatory diseases and normal subjects, *Int. J. Cancer*, 126 (2010) 142-155.
- [33] Y. Takeda, S. Shinzaki, K. Okudo, K. Moriwaki, K. Murata, E. Miyoshi, Fucosylated haptoglobin is a novel type of cancer biomarker linked to the prognosis after an operation in colorectal cancer, *Cancer*, 118 (2012) 3036-3043.
- [34] S.Y. Park, S.H. Lee, N. Kawasaki, S. Itoh, K. Kang, S. Hee Ryu, N. Hashii, J.M. Kim, J.Y. Kim, J. Hoe Kim, 1 3/4 fucosylation at Asn 241 of haptoglobin is a novel marker for colon cancer: A combinatorial approach for development of glycan biomarkers, *Int. J. Cancer*, 130 (2012) 2366-2376. 10
- [35] S.-Y. Park, S.-J. Yoon, S.-I. Hakomori, J.-M. Kim, J.-Y. Kim, B. Bernert, T. Ullman, S.H. Itzkowitz, J.H. Kim, Dimeric Lea (Lea-on-Lea) status of -haptoglobin in sera of colon cancer, chronic inflammatory disease and normal subjects, *Int. J. Oncol.*, 36 (2010) 1291-1297.
- [36] R.S. Bresalier, J.C. Byrd, D. Tessler, J. Lebel, J. Koomen, D. Hawke, E. Half, K.F. Liu, N. Mazurek, C. Great Lakes-New England, A circulating ligand for galectin-3 glycoprotein elevated in individual is a haptoglobin-related with colon cancer, *Gastroenterology*, 127 (2004) 741-748.
- [37] E. Saeland, A.I. Belo, S. Mongera, I. van Die, G.A. Meijer, Y. van Kooyk, D differential glycosylation of MUC1 and CEACAM5 between normal mucosa and tumour tissue of colon cancer patients, *Int. J. Cancer*, 131 (2012) 117-128. 20
- [38] Y. Qiu, T.H. Patwa, L. Xu, K. Shedden, D.E. Misek, M. Tuck, G. Jin, M.T. Ruffin, D.K. Turgeon, S. Synal, Plasma glycoprotein profiling for colorectal cancer biomarker identification by lectin glycoarray and lectin blot, *J. Proteome Res.*, 7 (2008) 1693-1703.
- [39] C. Li, D.M. Simeone, D.E. Brenner, M.A. Anderson, K.A. Shedden, M.T. Ruffin, D.M. Lubman, Pancreatic cancer serum detection using a lectin/glyco-antibody array method, *J. Proteome Res.*, 8 (2008) 483-492.
- [40] J. Zhao, T.H. Patwa, W. Qiu, K. Shedden, R. Hinderer, D.E. Misek, M.A. Anderson, D.M. Simeone, D.M. Lubman, Glycoprotein microarrays with multi-lectin detection: unique lectin binding patterns as a tool for classifying normal, chronic pancreatitis and pancreatic cancer sera, *J. Proteome Res.*, 6 (2007) 1864-1874. 30
- [41] E. Miyoshi, M. Nakano, Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: detailed analyses of oligosaccharide structures, *Proteomics*, 8 (2008) 3257-3262.
- [42] S. Nie, A. Lo, J. Wu, J. Zhu, Z. Tan, D.M. Simeone, M.A. Anderson, K.A. Shedden, M.T. Ruffin, D.M. Lubman, Glycoprotein biomarker panel for pancreatic cancer discovered by quantitative proteomics analysis, *J. Proteome Res.*, 13 (2014) 1873-1884. 40
- [43] K. Kusama, Y. Okamoto, K. Saito, T. Kasahara, T. Murata, Y. Ueno, Y. Kobayashi, Y. Kamada, E. Miyoshi, Reevaluation of Pholiota squarrosa lectin-reactive haptoglobin as a pancreatic cancer biomarker using an improved ELISA system, *Glycoconjugate J.*, (2017) 1-8.
- [44] N. Parker, C. Makin, C. Ching, D. Eccleston, O. Taylor, D. Milton, J.M. Rhodes, A new enzyme linked lectin/mucin antibody sandwich assay (CAM 17.1/WGA) assessed in combination with CA 19 9 and peanut lectin binding assay for the diagnosis of pancreatic cancer, *Cancer*, 70 (1992) 1062-1068.
- [45] J.Y. Yiannakou, P. Newland, F. Calder, A.N. Kingsnorth, J.M. Rhodes, Prospective study of CAM 17 center dot 1/WGA mucin assay for serological diagnosis of 50

pancreatic cancer, *Lancet*, 349 (1997) 389-392.

[46] T. Yue, I.J. Goldstein, M.A. Hollingsworth, K. Kaul, R.E. Brand, B.B. Haab, The prevalence and nature of glycan alterations on specific proteins in pancreatic cancer patients revealed using antibody-lectin sandwich arrays, *Mol. Cell. Proteom.*, 8 (2009) 1697-1707.

[47] S. Pan, T.A. Brentnall, R. Chen, Glycoproteins and glycoproteomics in pancreatic cancer, *World journal of gastroenterology*, 22 (2016) 9288.

[48] K. Shimizu, K. Nakamura, S. Kobatake, S. Satomura, M. Maruyama, F. Kameko, J. Tajiri, R. Kato, The clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive thyroglobulin ratio in serum for distinguishing benign from malignant conditions of the thyroid, *Clin. Chim. Acta*, 379 (2007) 101-104. 10

[49] T. Kanai, M. Amakawa, R. Kato, K. Shimizu, K. Nakamura, K.-i. Ito, Y. Hama, M. Fujimori, J. Amano, Evaluation of a new method for the diagnosis of alterations of Lens culinaris agglutinin binding of thyroglobulin molecules in thyroid carcinoma, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 47 (2009) 1285-1290.

[50] K. YAMAMOTO, T. TSUJI, O. TARUTANI, T. OSAWA, Structural changes of carbohydrate chains of human thyroglobulin accompanying malignant transformations of thyroid glands, *The FEBS Journal*, 143 (1984) 133-144.

[51] A. Naitoh, Y. Aoyagi, H. Asakura, Highly enhanced fucosylation of serum glycoproteins in patients with hepatocellular carcinoma, *Journal of gastroenterology and hepatology*, 14 (1999) 436-445. 20

[52] Y.H. Ahn, P.M. Shin, N.R. Oh, G.W. Park, H. Kim, J.S. Yoo, A lectin-coupled, targeted proteomic mass spectrometry (MRM MS) platform for identification of multiple liver cancer biomarkers in human plasma, *J. Proteomics*, 75 (2012) 5507-5515.

[53] Y.H. Ahn, P.M. Shin, Y.S. Kim, N.R. Oh, E.S. Ji, K.H. Kim, Y.J. Lee, S.H. Kim, J.S. Yoo, Quantitative analysis of aberrant protein glycosylation in liver cancer plasma by AAL-enrichment and MRM mass spectrometry, *Analyst*, 138 (2013) 6454-6462.

[54] J.H. Lee, C.H. Cho, S.H. Kim, J.G. Kang, J.S. Yoo, C.L. Chang, J.-H. Ko, Y.-S. Kim, Semi-quantitative measurement of a specific glycoform using a DNA-tagged antibody and lectin affinity chromatography for glyco-biomarker development, *Mol. Cell. Proteom.*, 14 (2015) 782-795. 30

[55] H. Toyoda, T. Kumada, T. Tada, Y. Kaneoka, A. Maeda, F. Kanke, S. Satomura, Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL, *Cancer Sci.*, 102 (2011) 1025-1031.

[56] X. Yi, S. Yu, Y. Bao, Alpha-fetoprotein-L3 in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis, *Clin. Chim. Acta*, 425 (2013) 212-220.

[57] M.A. Comunale, M. Wang, J. Hafner, J. Krakover, L. Rodemich, B. Kopenhaver, R.E. Long, O. Junaidi, A.M.D. Bisceglie, T.M. Block, Identification and development of fucosylated glycoproteins as biomarkers of primary hepatocellular carcinoma, *J. Proteome Res.*, 8 (2008) 595-602. 40

[58] Y. Liu, J. He, C. Li, R. Benitez, S. Fu, J. Marrero, D.M. Lubman, Identification and Confirmation of Biomarkers Using an Integrated Platform for Quantitative Analysis of Glycoproteins and Their Glycosylations, *J. Proteome Res.*, 9 (2010) 798-805.

[59] L.F. Hoagland, M.J. Campa, E.B. Gottlin, J.E. Herndon, E.F. Patz, Haptoglobin and posttranslational glycan modified derivatives as serum biomarkers for the diagnosis of nonsmall cell lung cancer, *Cancer*, 110 (2007) 2260-2268. 50

- [60] D. Wang, M. Hincapie, T. Rejtar, B.L. Karger, Ultrasensitive characterization of site-specific glycosylation of affinity-purified haptoglobin from lung cancer patient plasma using 10 μ m id porous layer open tubular liquid chromatography-linear ion trap collision-induced dissociation/electron transfer dissociation mass spectrometry, *Anal. Chem.*, 83 (2011) 2029-2037.
- [61] H.Y. Tsai, K. Boonyapranai, S. Sriyam, C.J. Yu, S.W. Wu, K.H. Khoo, S. Phutrakul, S.T. Chen, Glycoproteomics analysis to identify a glycoform on haptoglobin associated with lung cancer, *Proteomics*, 11 (2011) 2162-2170.
- [62] J.N. Arnold, R. Saldova, M.C. Galligan, T.B. Murphy, Y. Mimura-Kimura, J.E. Telford, A.K. Godwin, P.M. Rudd, Novel Glycan Biomarkers for the Detection of Lung Cancer, *J. Proteome Res.*, 10 (2011) 1755-1764. 10
- [63] Y. Hirao, H. Matsuzaki, J. Iwaki, A. Kuno, H. Kaji, T. Ohkura, A. Togayachi, M. Abe, M. Nomura, M. Noguchi, Glycoproteomics approach for identifying glyco-biomarker candidate molecules for tissue type classification of non-small cell lung carcinoma, *J. Proteome Res.*, 13 (2014) 4705-4716.
- [64] M. Ferens-Sieczkowska, E.M. Kratz, B. Kossowska, E. Passowicz-Muszynska, R. Jankowska, Comparison of Haptoglobin and Alpha(1)-Acid Glycoprotein Glycosylation in the Sera of Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer Patients, *Postep. Hig. Med. Dosw.*, 67 (2013) 828-836.
- [65] Y.Q. Liang, T.R. Ma, A. Thakur, H.J. Yu, L. Gao, P.Y. Shi, X.T. Li, H. Ren, L.Y. Jia, S. Zhang, Z. Li, M.W. Chen, Differentially expressed glycosylated patterns of alpha-1-antitrypsin as serum biomarkers for the diagnosis of lung cancer, *Glycobiology*, 25 (2015) 331-340. 20
- [66] S.D. Shiayan, V.V. Nasonov, N.V. Bovin, L.I. Novikova, V.A. Aleshkin, A.G. Lutov, STUDIES OF N-LINKED OLIGOSACCHARIDE CHAINS OF ALPHA(1)-ACID GLYCOPROTEIN ISOLATED FROM ASCITIC FLUID OF STOMACH-CANCER PATIENTS AND NORMAL SERUM, *Experimentalnaya Onkologiya*, 15 (1993) 53-61.
- [67] J. Bones, J.C. Byrne, N. O' Donoghue, C. McManus, C. Scaife, H. Boissin, A. Nastase, P.M. Rudd, Glycomic and glycoproteomic analysis of serum from patients with stomach cancer reveals potential markers arising from host defense response mechanisms, *J. Proteome Res.*, 10 (2010) 1246-1265. 30
- [68] S.H. Lee, S. Jeong, J. Lee, I.S. Yeo, M.J. Oh, U. Kim, S. Kim, S.H. Kim, S. Y. Park, J.H. Kim, S.H. Park, J.H. Kim, H.J. An, Glycomic profiling of targeted serum haptoglobin for gastric cancer using nano LC/MS and LC/MS/MS, *Mol. Biosyst.*, 12 (2016) 3611-3621.
- [69] L. Valmu, H. Alfthan, K. Hotakainen, S. Birken, U.H. Stenman, Site-specific glycan analysis of human chorionic gonadotropin beta-subunit from malignancies and pregnancy by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry, *Glycobiology*, 16 (2006) 1207-1218.
- [70] T. Kamoto, S. Satomura, T. Yoshiki, Y. Okada, F. Henmi, H. Nishiyama, T. Kobayashi, A. Terai, T. Habuchi, O. Ogawa, Lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 32 (2002) 472-476. 40
- [71] S. Ambrose, N. Gordon, J. Goldsmith, W. Wei, M. Zeegers, N. James, M. Knowles, R. Bryan, D. Ward, Use of Aleuria alantia Lectin Affinity Chromatography to Enrich Candidate Biomarkers from the Urine of Patients with Bladder Cancer, *Proteomes*, 3 (2015) 266.
- [72] R. Azevedo, A. Peixoto, C. Gaiteiro, E. Fernandes, M. Neves, L. Lima, L.L. Santos, J.A. Ferreira, Over forty years of bladder cancer glycobiology: Where do glycans stand facing precision oncology?, *Oncotarget*, 8 (2017) 91734-91764. 50

- [73] E. Pochec, A. Litynska, M. Bubka, A. Amoresano, A. Casbarra, Characterization of the oligosaccharide component of $\alpha 3 \beta 1$ integrin from human bladder carcinoma cell line T24 and its role in adhesion and migration, *European journal of cell biology*, 85 (2006) 47-57.
- [74] S. Cotton, R. Azevedo, C. Gaiteiro, D. Ferreira, L. Lima, A. Peixoto, E. Fernandes, M. Neves, D. Neves, T. Amaro, R. Cruz, A. Tavares, M. Rangel, A.M.N. Silva, L.L. Santos, J.A. Ferreira, Targeted O-glycoproteomics explored increased sialylation and identified MUC16 as a poor prognosis biomarker in advanced-stage bladder tumours, *Mol. Oncol.*, 11 (2017) 895-912.
- [75] N. Yang, S. Feng, K. Shedden, X.L. Xie, Y.S. Liu, C.J. Rosser, D.M. Lubman, S. Goodison, Urinary Glycoprotein Biomarker Discovery for Bladder Cancer Detection Using LC/MS-MS and Label-Free Quantification, *Clin. Cancer Res.*, 17 (2011) 3349-3359.
- [76] Yamashita K, Umetsu K, Suzuki T, Ohkura T (1992) Purification and characterization of a Neu5Ac $\alpha 2 \rightarrow 6$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc and HSO₃(-) $\rightarrow 6$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc specific lectin in tuberous roots of *Trichosanthes japonica*. *Biochemistry* 31 (46):11647-11650.
- [77] Debray H, Montreuil J (1989) Aleuria aurantia agglutinin. A new isolation procedure and further study of its specificity towards various glycopeptides and oligosaccharides. *Carbohydrate Research* 185 (1):15-26.
- [78] Kochibe N, Furukawa K (1980) Purification and properties of a novel fucose-specific hemagglutinin of *Aleuria aurantia*. *Biochemistry* 19 (13):2841-2846.

10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

また、本発明は、以下の項によって特徴づけられる。

- 1 . 磁性担体（例えば、磁性粒子、磁性ビーズ、金属ナノ粒子又は金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子又は金属酸化物マイクロ粒子）上に固定化した（例えば、コンジュゲートした）、抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、若しくは抗TG抗体、好ましくは抗PSA抗体）、又はその抗原結合部分（例えば、一本鎖抗体フラグメント(scAb)、scFv、Fab、ダイアボディ、DART、ドメイン抗体、若しくはナノボディ）であって、該磁性担体はペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチド（例えば、EC 1.11.1.7酵素活性を有するポリペプチド、例えばマイクロペルオキシダーゼ-11）をさらに含み、好ましくは、該抗体は本明細書の表 1 に記載される抗体からなる群から選択される、抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。
- 2 . ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが 2 k D a 未満の分子量（例えば約 1.5kDa又は約 1.6kDa又は約 1.9kDa）、好ましくは 1 k D a ~ 2 k D a の分子量を有する、上述の項のいずれか 1 つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。
- 3 . ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが該磁性担体上に固定化されている（例えば、コンジュゲートされている）、上述の項のいずれか 1 つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。
- 4 . 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、
 - i) 前立腺特異抗原(PSA)、好ましくは配列番号 1、2、3、4、5、又は 6、さらに好ましくは配列番号 6、
 - i i) -フェトプロテイン(AFP)、好ましくは配列番号 1 1 又は 1 2、さらに好ましくは配列番号 1 2、
 - i i i) ムチン - 1 6 (MUC16)、好ましくは配列番号 1 3、
 - i v) W A P 4 -ジスルフィドコアダメインタンパク質 2 (WFDC2)、好ましくは配列番号 1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、又は 1 9、さらに好ましくは配列番号 1 9、
 - v) ムチン - 1 (MUC1)、好ましくは配列番号 2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、又は 3 7、さらに好

ましくは配列番号37、

v i) レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 2 (ERBB2)、好ましくは配列番号38、39、40、41、42、43、又は44、さらに好ましくは配列番号44、

v i i) がん胎児性抗原関連細胞接着分子5 (CEACAM5)、好ましくは配列番号45、46、又は47、さらに好ましくは配列番号47、

v i i i) ガラクトシド3 (4) - L - フコシルトランスフェラーゼ (FUT3)、好ましくは配列番号48、

i x) チログロブリン (TG)、好ましくは配列番号49、50、又は51；さらに好ましくは配列番号51、

x) 本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカー、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチド (例えば、バイオマーカー) に特異的に結合する (例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

5. 該標的ポリペプチドが、ペプチダーゼ活性 (例えば、EC 3.4.21.77酵素活性) を有する前立腺特異抗原 (PSA) である、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

6. 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、i) 配列番号6のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上 (例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%

、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%) 同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号6を有する、i i) 配列番号1のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上 (例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%

、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%) 同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号2を有する、i i i) 配列番号2のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上 (例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、

少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%) 同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号3を有する、v) 配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上 (例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、

少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%) 同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号4を有する、v i) 配列番号

5のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上 (例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、

少なくとも99%、又は100%) 同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号5を有する、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチド (例えば、PSA) に特異的に結合する (例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、

例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

7. 該標的ポリペプチドがヒト、ウサギ、ラット、又はマウスのものであり、好ましくは

10

20

30

40

50

該標的ポリペプチドがヒトのものである、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

8. ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドがマイクロペルオキシダーゼ(MP) (例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11)、及び/又は西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP、例えばUniProtKB受託番号P00433を有するペルオキシダーゼC1A)を含む、上述の項のいずれか1つに記載の抗体又はその抗原結合部分。

9. 該マイクロペルオキシダーゼ(MP)が、ペルオキシダーゼ活性(例えば、EC 1.11.1.7 酵素活性、例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11)を保持するシトクロムcのペプチド部分(例えば、配列番号10として示す、Equus caballus由来のシトクロムc、NCBI 参考配列: NP_001157486.1)を含むヘムである、上述の項のいずれか1つに記載の抗体又はその抗原結合部分。

10. シトクロムcのペプチド部分含む該ヘムが、配列番号7(MP-11ペプチド)、配列番号8(MP-9ペプチド)、及び配列番号9(MP-8ペプチド)からなる群から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であり、好ましくは、該マイクロペルオキシダーゼ(MP)ペプチドが、配列番号7(MP-11ペプチド)、配列番号8(MP-9ペプチド)、及び配列番号9(MP-8ペプチド)からなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の抗体又はその抗原結合部分。

11. 該磁性担体が、磁性粒子、磁性ビーズ、金属ナノ粒子又は金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子又は金属酸化物マイクロ粒子である、上述の項のいずれか1つに記載の抗体又はその抗原結合部分。

12. 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、サンプルにおける該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、又は、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー)に共に結合することができ、検出信号を生成する(例えば、光学的手段で)ことができる、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

13. 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、サンプルにおける該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、又は、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー)に共に結合及び濃縮することができ、検出信号を生成する(例えば、光学的手段で)ことができる、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

14. 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、0.04 mL以下の未希釈生体サンプル(例えば、未希釈血清サンプル)に対応する量、好ましくは0.01~0.04 mLの範囲、さらに好ましくは0.02~0.04 mLの範囲、最も好ましくは0.02~0.04 mLの範囲の標的ポリペプチドを有するサンプル(例えば、血清サンプル)における該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、又は、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー)を検出することができる、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

15. 該抗糖タンパク質抗体がモノクローナル抗体である、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

16. 該抗糖タンパク質抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体からなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分。

17. i) 固定化した(例えば、コンジュゲートした)抗糖タンパク質抗体(例えば、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表1に記載される抗体からなる群から選択される抗体)、

10

20

30

40

50

又はその抗原結合部分（例えば、一本鎖抗体フラグメント(scAb)、scFv、Fab、ダイアボディ、DART、ドメイン抗体、若しくはナノボディ）、及び、i i) ペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチド（例えば、EC 1.11.1.7 酵素活性、例えばマイクロペルオキシダーゼ-11）を含む、磁性担体（例えば、磁性粒子、磁性ビーズ、金属ナノ粒子又は金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子又は金属酸化物マイクロ粒子）。

18 . ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが 2 k D a 未満の分子量（例えば約 1.5kDa 又は約 1.6kDa 又は約 1.9kDa）、好ましくは 1 k D a ~ 2 k D a の分子量を有する、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

19 . ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドが該磁性担体上に固定化されている（例えば、コンジュゲートされている）、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

20 . 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、

i) 前立腺特異抗原(PSA)、好ましくは配列番号 1、2、3、4、5、又は 6、さらに好ましくは配列番号 6、

i i) - フェトプロテイン(AFP)、好ましくは配列番号 11 又は 12、さらに好ましくは配列番号 12、

i i i) ムチン - 16 (MUC16)、好ましくは配列番号 13、

i v) W A P 4 - ジスルフィドコアダメインタンパク質 2 (WFDC2)、好ましくは配列番号 14、15、16、17、18、又は 19、さらに好ましくは配列番号 19、

v) ムチン - 1 (MUC1)、好ましくは配列番号 20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、又は 37、さらに好ましくは配列番号 37、

v i) レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 2 (ERBB2)、好ましくは配列番号 38、39、40、41、42、43、又は 44、さらに好ましくは配列番号 44、

v i i) がん胎児性抗原関連細胞接着分子 5 (CEACAM5)、好ましくは配列番号 45、46、又は 47、さらに好ましくは配列番号 47、

v i i i) ガラクトシド 3 (4) - L - フコシルトランスフェラーゼ(FUT3)、好ましくは配列番号 48、

i x) チログロブリン(TG)、好ましくは配列番号 49、50、又は 51；さらに好ましくは配列番号 51、

x) 本明細書の表 1 に記載される任意のバイオマーカー、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチドに特異的に結合する（例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む）、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

21 . 該標的ポリペプチドが、ペプチダーゼ活性（例えば、EC 3.4.21.77 酵素活性）を有する前立腺特異抗原(PSA)である、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

22 . 該抗糖タンパク質抗体又はその抗原結合部分が、i) 配列番号 6 のポリペプチド配列に対して少なくとも 60% 以上（例えば、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100%）同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号 6 を有する、i i) 配列番号 1 のポリペプチド配列に対して少なくとも 60% 以上（例えば、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100%）同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号 1 を有する、i i i) 配列番号 2 のポリペプチド配列に対して少なくとも 60% 以上（例えば、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100%）同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号 2 を有する、i

10

20

30

40

50

- v) 配列番号3のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号3を有する、v) 配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号4を有する、vi) 配列番号5のポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であるポリペプチド、好ましくは、該ポリペプチドは配列番号5を有する、からなる群から選択されるポリペプチドを含む標的ポリペプチド(例えば、PSA)に特異的に結合する(例えば、標的糖タンパク質は該ポリペプチドを含み、例えば、抗糖タンパク質抗体は該ポリペプチドに対して産生され、例えば、抗原糖タンパク質は該ポリペプチドを含む)、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
23. 該標的ポリペプチドがヒト、ウサギ、ラット、又はマウスのものであり、好ましくは該糖タンパク質がヒトのものである、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
24. ペルオキシダーゼ活性を有する該ポリペプチドがマイクロペルオキシダーゼ(MP)(例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11)、及び/又は西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP、例えばUniProtKB受託番号P00433を有するペルオキシダーゼC1A)を含む、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
25. 該マイクロペルオキシダーゼ(MP)が、ペルオキシダーゼ活性(例えば、EC 1.11.1.7酵素活性、例えば、マイクロペルオキシダーゼ-11)を保持するシトクロムcのペプチド部分(例えば、配列番号10として示す、Equus caballus由来のシトクロムc、NCBI 参考配列: NP_001157486.1)を含むヘムである、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
26. シトクロムcのペプチド部分を含む該ヘムは、配列番号7(MP-11ペプチド)、配列番号8(MP-9ペプチド)、及び配列番号9(MP-8ペプチド)からなる群から選択されるポリペプチド配列に対して少なくとも60%以上(例えば、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%)同一であり、好ましくは、該マイクロペルオキシダーゼ(MP)ペプチドは、配列番号7(MP-11ペプチド)、配列番号8(MP-9ペプチド)、及び配列番号9(MP-8ペプチド)からなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
27. 該磁性担体が、磁性粒子、磁性ビーズ、金属ナノ粒子又は金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子又は金属酸化物マイクロ粒子である、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
28. 該磁性担体が、サンプルにおける該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、又は、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー)に共に結合することができ、検出信号を生成する(例えば、光学的手段で)ことができる、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
29. 該磁性担体が、サンプルにおける該標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、又は、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー)に共に結合及び濃縮することができ、検出信号を生成する(例えば、光学的手段で)ことができる、上述の項のいずれか1つに記載の磁性担体。
30. 該磁性担体が、0.04 mL以下の未希釈生体サンプル(例えば、未希釈血清サンプル)に対応する量、好ましくは0.01~0.04 mLの範囲、さらに好ましくは0.

0.2 ~ 0.04 mL の範囲、最も好ましくは 0.02 ~ 0.04 mL の範囲の標的ポリペプチドを有するサンプル（例えば、血清サンプル）における該標的ポリペプチド（例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、又は、本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー）を検出することができる、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

3.1. 該抗糖タンパク質抗体がモノクローナル抗体である、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

3.2. 該抗糖タンパク質抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体からなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の磁性担体。

3.3. 抗糖タンパク質抗体（例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載される抗糖タンパク質抗体、例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される抗体の群から選択される抗体）、又はその抗原結合部分（例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載される抗原結合部分）を作製する方法であって、該方法は、磁性担体（例えば、磁性粒子、磁性ビーズ、金属ナノ粒子又は金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子又は金属酸化物マイクロ粒子）を、

i) 抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される抗体の群から選択される抗体）、又は上述の項のいずれか 1 つに記載されるその抗原結合部分、

ii) 上述の項のいずれか 1 つに記載されるペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチド、に共にコンジュゲートすることを含む方法。

3.4. 磁性担体（例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載される磁性担体）を作製する方法であって、該方法は、磁性担体（例えば、磁性粒子、磁性ビーズ、金属ナノ粒子又は金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子又は金属酸化物マイクロ粒子）を、

i) 抗糖タンパク質抗体（例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載される抗糖タンパク質抗体、例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される抗体の群から選択される抗体）、又はその抗原結合部分（例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載される抗原結合部分）、

ii) 上述の項のいずれか 1 つに記載されるペルオキシダーゼ活性を有するポリペプチド、に共にコンジュゲートすることを含む方法。

3.5. a) i) 上述の項のいずれか 1 つに記載される磁性担体、又は抗糖タンパク質抗体（例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される抗体の群から選択される抗体）、又は上述の項のいずれか 1 つに記載されるその抗原結合部分、

ii) 1 つ以上のレクチン（例えば、本明細書の表 1 に記載されるレクチンの群から選択されるレクチン）を準備することであって、好ましくは該 1 つ以上のレクチンは、Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、コンカナバリンA(Con A)レクチン、Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、Wisteria floribundaレクチン(WFL)からなる群から選択され、さらに好ましくは該 1 つ以上のレクチンは MAA II を含み、最も好ましくは該 1 つ以上のレクチンは MAA II を含む 2 つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該 1 つ以上のレクチンは、a) AAL（好ましくは該方法は約 100% の感度を有する、及び / 又は該方法は約 81.3% の特異性を有する）、又は b) Con A（好ましくは該方法は約 100% の感度を有する、及び / 又は該方法は約 93.8% の特異性を有する）、又は c) SNA-I（好ましくは該方法は約 100% の感度を有する、及び / 又は該方法は約 93.8% の特異性を有する）と組み合わせた MAA II を含む 2 つのレクチンであること、

b) 該抗糖タンパク質抗体の標的ポリペプチド（例えば、バイオマーカー）（例えば、上

10

20

30

40

50

述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド、例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー) に共有結合したオリゴ糖鎖 (例えば、糖鎖) の量、存在、又は欠如を判定することであって、好ましくは、該標的ポリペプチドは P S A であり、さらに好ましくは、該判定は、磁性担体、及び / 又は抗糖タンパク質抗体、及び / 又はその抗原結合部分、及び / 又は 1 つ以上のレクチン、及び / 又は組成物、及び / 又はキット、例えば、上述又は以下の項のいずれか 1 つに記載される磁性担体、及び / 又は抗糖タンパク質抗体、及び / 又はその抗原結合部分、及び / 又は 1 つ以上のレクチン、及び / 又は組成物、及び / 又はキットの使用を含む、方法。

36. 該標的ポリペプチド (例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー) の結合及び検出 (例えば、光学的手段で) は共に行われ、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

37. 該標的ポリペプチド (例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー) の結合、濃縮、及び検出 (例えば、光学的手段で) は共に行われ、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

38. 該方法は、

i) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、バイオマーカー) (例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー) の選択的捕捉及び / 又は濃縮であって、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である、

ii) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である) の選択的捕捉及び / 又は濃縮であって、選択的捕捉及び / 又は濃縮のための該方法は、1 つ以上のレクチン (例えば、固定化レクチン) の使用を含み、好ましくは該 1 つ以上のレクチンはサンプル位置 (例えば、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、酵素結合レクチン測定法 (ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法 (MELLA) のマイクロプレート) に固定化されている、

iii) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、バイオマーカー) (例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である) の糖鎖プロファイリング、

iv) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、バイオマーカー) (例えば、PSA、AFP、MUC16、WFDC2、MUC1、ERBB2、CEACAM5、FUT3、TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である) に共有結合したオリゴ糖鎖 (例えば、糖鎖) のスクリーニング及び / 又は分析、

v) がん (例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがん) の診断、

vi) がん (例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがん) の陽性予測及び / 又は陰性予測、

vii) がん (例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがん) の臨床段階の判定、

viii) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別、

ix) 転移する可能性がある (例えば、骨に転移する可能性がある) 前立腺がんの特定であって、好ましくはがんは本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択される、

x) 良性前立腺肥大症 (BPH) と前立腺がんとの識別、

xi) がん (例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択され

10

20

30

40

50

るがん)の予防及び/又は処置、

x i i) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチド(例えば、バイオマーカー)ベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である)の診断による、重要な腫瘍と重要でない腫瘍との識別、

x i i i) 例えば、がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチド(例えば、バイオマーカー)ベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である)の診断による、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)との識別、

x i v) がんの糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチド(例えば、バイオマーカー)ベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である)の診断による、器官限局性及び/又は治療できる可能性があるがん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがん)の特定、

x v) 化合物のスクリーニング、の 1 つ以上のための方法である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

39. 該方法は化合物をスクリーニングするための方法であり、該方法は、

c) i i i) テスト化合物とともにがんサンプル(例えば、前立腺がんサンプル又は本明細書の表 1 に記載されるがんの群から選択されるがんのサンプル)を準備すること、

d) 該前立腺がんサンプルを該テスト化合物に接触させること、及び

e) 該前立腺がんサンプルを該テスト化合物に接触させる前後に、該前立腺がんサンプルにおける標的ポリペプチド(例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載のもの、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドは P S A である)に共有結合した、判定したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)の量、存在、又は欠如に基づいて、該前立腺がん細胞が転移する可能性を決定することをさらに含む、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

40. 該方法は、i) 前立腺がんの陽性予測のため、及び/又は i i) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別のための方法であって、該 1 つ以上のレクチンは M A A I I 又は W F L を含み、好ましくは、該 1 つ以上のレクチンは M A A I I を含む、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

41. 該 1 つ以上のレクチンは M A A I I であり、該方法の感度及び/又は特異性は約 87.5% である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

42. 該 1 つ以上のレクチンは、i) C o n A (該方法は約 100% の感度を有する、及び/若しくは該方法は約 93.8% の特異性を有する)、又は i i) S N A - I (該方法は約 100% の感度を有する、及び/若しくは該方法は約 93.8% の特異性を有する)、又は i i i) A A L (該方法は約 100% の感度を有する、及び/若しくは該方法は約 81.3% の特異性を有する)と組み合わせた M A A I I を含む 2 つのレクチンである、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

43. 該レクチンは W F L であり、該方法の感度は約 50% である、及び/又は該方法の特異性は約 75% である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

44. 該方法は、i) 前立腺がんの陰性予測のため、及び/又は i i) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別のための方法であり、該レクチンは C o n A、A A L、及び S N A - I からなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

45. 該レクチンは C o n A であり、該方法の感度は約 50% である、及び/又は該方

10

20

30

40

50

法の特異性は約 75% である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

46. 該レクチンは AAL であり、該方法の感度は約 50% である、及び / 又は該方法の特異性は約 75% である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

47. 該レクチンは SNA-I であり、該方法の感度は約 57% である、及び / 又は該方法の特異性は約 75% である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

48. 該方法は、該抗糖タンパク質抗体の標的ポリペプチド（例えば、上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーの群から選択されるバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドは PSA である）に共有結合した、判定したオリゴ糖鎖（例えば、糖鎖）の量、存在、又は欠如に基づいて、処置の方針を決定することを含む、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

49. 該方法は、サンプルにおいて（例えば、血清サンプルにおいて）前立腺がんと転移性前立腺がんを識別する方法であり、該 1 つ以上のレクチンは、AAL、Con A、MAA II、及び SNA-I からなる群から選択され、好ましくは AAL、Con A、及び MAA II からなる群から選択され、さらに好ましくは AAL 及び Con A からなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

50. 該方法はサンプルにおいて行われる、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

51. 該サンプルは、尿、血液、血清、生検標本、及び手術後組織のサンプルの群から選択され、好ましくは、血清サンプルである、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

52. タンパク質の糖鎖プロファイルを判定する方法であって、

(a) 該タンパク質を含むサンプルを、該タンパク質に対する抗体に接触させて抗体 - タンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ (a) で得た抗体 - タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 抗体 - タンパク質複合体を 1 つ以上のレクチンと接触させて該タンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含む、方法。

53. ステップ (a) の該抗体は固定化されていない、好ましくは固体表面上に固定化されていない、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

54. (d) 該タンパク質の糖鎖プロファイルを該タンパク質の対照糖鎖プロファイル（例えば、疾患と関連していない状態下の該タンパク質の糖鎖プロファイル）と比較して、該タンパク質の糖鎖プロファイルが該対照糖鎖プロファイルの糖鎖プロファイルから得るかどうかを判定するステップをさらに含む、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

55. 該タンパク質はがんバイオマーカータンパク質、自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質、又は炎症性疾患バイオマーカータンパク質であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

56. 該がんバイオマーカータンパク質は、卵巣がんバイオマーカータンパク質、乳がんバイオマーカータンパク質、結腸直腸がんバイオマーカータンパク質、膵がんバイオマーカータンパク質、前立腺がんバイオマーカータンパク質、甲状腺がんバイオマーカータンパク質、肝がんバイオマーカータンパク質、肺がんバイオマーカータンパク質、胃がんバイオマーカータンパク質、精巣がんバイオマーカータンパク質、又は膀胱がんバイオマーカータンパク質であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

57. 卵巣がんバイオマーカータンパク質は、1 - 酸性糖タンパク質 (UniProtKB 受託番号: P02763 及び P19652)、C1 エステラーゼ阻害剤 (UniProtKB 受託番号: P05155, P00736 及び P09871)、2H5 糖タンパク質 (UniProtKB 受託番号: P02765)、1 - アンチキモトリプシン (UniProtKB 受託番号: P01011)、1 - アンチトリプシン (UniProtKB 受託番号: P01009)、トランスフェリン (UniProtKB 受託番号: P02787)、がん抗原 CA125 (CA16) (UniProtKB 受託番号: Q8WX17)、がん抗原 CA15-3 (MUC1) (UniProtKB 受託番号: P15941)、
- ハプトグロビン (UniProtKB 受託番号: P00738)、ヒト精巣上体タンパク質 4 (HE4)=WFDC2、ヘモベキシン (UniProtKB 受託番号: P02790)、クラスτεリン (UniProtKB 受託番号: P10909

10

20

30

40

50

)、ロイシンリッチ - 2 - 糖タンパク質(UniProtKB受託番号:P02750)、又はI g G(免疫グロブリンG,抗体)、好ましくは該バイオマーカーは、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

58. 乳がんバイオマーカータンパク質は、がん抗原CA15-3、がん抗原CA27.29(MUC1, CA15-3ではないエピトープ)(UniProtKB受託番号:P15941)、CEA(CEACAM5)、ガレクチン3結合タンパク質(UniProtKB受託番号:Q08380)、又はHER2/neu(レセプターチロシン-タンパク質キナーゼerbB-2)(UniProtKB受託番号:P04626)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

59. 結腸直腸がんバイオマーカータンパク質は、 - ハプトグロビン、CA19-9(MUC1, CA15-3及びCA27.29ではないエピトープ)(UniProtKB受託番号:P15941)、CEA(CEACAM5)、補体C3(UniProtKB受託番号:P01024)、ヒスチジンリッチ糖タンパク質(UniProtKB受託番号:P04196)、又はキニノーゲン-1(UniProtKB受託番号:P01042)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

60. 膵がんバイオマーカータンパク質は、 1 - - 糖タンパク質(UniProtKB受託番号:P04217)、 - 2 - 糖タンパク質1(UniProtKB受託番号:P02749)、ヘモペキシン、アンチトロンピン-I I I(UniProtKB受託番号:P01008)、 - ハプトグロビン、ハプトグロビン関連タンパク質(UniProtKB受託番号:P00739)、アミロイドp-成分(UniProtKB受託番号:P02743)、血清アミロイドP-成分=アミロイドp-成分、クラスτεリン、血漿プロテアーゼC1阻害剤=C1エステラーゼ阻害剤、 - 1 - アンチキモトリプシン、 - 1 - アンチトリプシン、トロンボスポンジン-1(UniProtKB受託番号:P07996)、MUC1、ムチン4(CAM17.1)(UniProtKB受託番号:Q99102)、MUC5ac(UniProtKB受託番号:P98088)、MUC16=C A 1 2 5(CA16)、又はキニノーゲン-1であり、好ましくは該バイオマーカーは、本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

61. 前立腺がんバイオマーカータンパク質は、 - ハプトグロビン、メタロプロテアーゼ阻害剤(TIMP-1)(UniProtKB受託番号:P01033)、PSA又はtPSA(全PSA又は複合PSA, 1-アンチキモトリプシン及び 2-マクログロブリンと複合体を形成(UniProtKB受託番号:P01023))であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

62. 甲状腺がんバイオマーカータンパク質は、チログロブリン(TG)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

63. 肝がんバイオマーカータンパク質は、 - 1 - アンチトリプシン、 ₁ - アンチキモトリプシン、 - 1 - 酸性糖タンパク質1、 - フェトプロテイン(AFP)(UniProtKB受託番号:P02771)、 - フェトプロテイン画分L3(LCAレクチンにより検出されるAFPのAFP-L3画分)、トランスフェリン、セルロプラスミン(UniProtKB受託番号:P00450)、 - 2 - H S - 糖タンパク質、フェチュインA= - 2 - H S - 糖タンパク質=2 H S糖タンパク質、C3補体=補体C3、ヒスチジンリッチ糖タンパク質、単球性分化抗原CD14(UniProtKB受託番号:P08571)、肝細胞増殖因子アクチベーター(UniProtKB受託番号:Q04756)、ヘモペキシン、 - 2 - マクログロブリンであり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

64. 肺がんバイオマーカータンパク質は、 - ハプトグロビン、フィブネクチン(UniProtKB受託番号:P02751)、 ₁ - 酸性糖タンパク質、又は - 1 - アンチトリプシンであり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

65. 胃がんバイオマーカーは、 1 - 酸性糖タンパク質、 - ハプトグロビン、又はロイシンリッチ - 2 - 糖タンパク質であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表

10

20

30

40

50

1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

66. 精巢がんバイオマーカーは、 α -フェトプロテイン-L3、又はヒト絨毛性ゴナドトロピン-(UniProtKB受託番号:P0DN86)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

67. 膀胱がんバイオマーカーは、MUC1、MUC16、 α -1-アンチトリプシン、エンドプラスミン(UniProtKB受託番号:P14625)、ゴルジ装置タンパク質1(UniProtKB受託番号:Q92896)、前立腺酸性ホスファターゼ(UniProtKB受託番号:P15309)、IgG-2鎖C領域(UniProtKB受託番号:P01859)、デオキシリボヌクレアーゼ-2-(UniProtKB受託番号:000115)、又はインテグリン(UniProtKB受託番号:P16144及びQ9UKX5)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

68. 該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質はIgG(免疫グロブリンG)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

69. 該炎症性疾患バイオマーカータンパク質はIgG(免疫グロブリンG)、IgA(免疫グロブリンA)、又はC-反応性タンパク質(CRP)(UniProtKB受託番号:P02741)であり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

70. 該抗体が該タンパク質(例えば、標的ポリペプチド)に付加された糖鎖に対するものではない、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

71. 該抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、scFv、scAb、Fab、ダイアボディ、DART、ドメイン抗体、又はナノボディからなる群から選択される抗体又はそのフラグメントである、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

72. 該抗体は、FN3足場、アドネクチン(adnectin)、アフィボディ、アンチカリン、アビマー、二環式ペプチド、DARPin、クニツツドメイン、オボディ、又はDNA、RNA若しくはペプチドアプタマーなどのアプタマーである、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

73. 該タンパク質は、該方法を行っているとき、該抗体から放出されない、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

74. 該抗体は、該抗体の単離を可能にするビーズを含む、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

75. 該ビーズが、アガロースビーズ、ラテックスビーズ、金属ナノ粒子若しくは金属マイクロ粒子、金属酸化物ナノ粒子若しくは金属酸化物マイクロ粒子、又は磁性ビーズである、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

76. 該抗体は検出可能な標識を含む、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

77. 該検出可能な標識は、フルオロフォア、酵素、放射性同位元素、蛍光タンパク質、蛍光色素、又はタグを含む、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

78. 該酵素は、ペルオキシダーゼ(例えば、EC 1.11.1.7活性を有する)、好ましくは、マイクロペルオキシダーゼ11(MP-11)、(MP-9)、若しくは(MP-8)、アルカリホスファターゼ(種々のソースから、優先的にウシの腸(UniProtKB受託番号:P09487及びP19111)から)、 α -ガラクトシダーゼ(種々のソースから、優先的にEscherichia coli(UniProtKB受託番号:P00722, A7Z191, B1J0T5, B7UJ19, B5Z2P7, Q8X685, A1A831, Q8FKG6, A7ZWZ1, B7N8Q1, B1LIM9, Q1RFJ2, Q0TKT1, Q8VNN2, 及びP06864)から)、又はルシフェラーゼ(種々のソースから、優先的にウシの腸(UniProtKB受託番号:P08659)から)である、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

79. 該1つ以上のレクチンは、コアフコース、アンテナ型フコース、Fuc1-6GlcNAc-N-Asn含有N-結合型オリゴ糖、Fuc1-6/3GlcNAc、 α -L-Fuc、Fuc1-2Gal1-4(Fuc1-

10

20

30

40

50

3)GlcNAc、Fuc 1-2Gal、Fuc 1-6GlcNAc、Man 1-4GlcNAc 1-4GlcNAc、分岐 N - 結合型 6 糖、Man 1-3Man、 α -D-Man、(GlcNAc 1-4)₂₋₄、Gal 1-4GlcNAc、GlcNAc 1-4Gal 1-4GlcNAc、(GlcNAc 1-4)₂₋₅、Neu5Ac、Gal 1-3GalNAc-セリン/スレオニン、Gal 1-3GalNAc、Gal 1-6Gal、Gal 1-4GlcNAc、Gal 1-3GalNAc、GalNAc 1-3GalNAc、GalNAc 1-3Gal、GalNAc / 1-3/4Gal、 α -GalNAc、GalNAc 1-4Gal、GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal、GalNAc 1-2Gal、GalNAc 1-3GalNAc、GalNAc 1-3/4Gal、GalNAc-Ser/Thr (Tn 抗原)、Gal 1-3GalNAc-Ser/Thr (T 抗原)、GalNAc 1-4GlcNAc (LacdiNAc)、2,3Neu5Ac、2,6Neu5Ac、2,8Neu5Ac、シアル酸(2,3Neu5Ac、2,6Neu5Ac又は2,8Neu5Ac)、Neu5Ac 4/9-O-Ac-Neu5Ac、Neu5Ac 2-3Gal 1-4Glc/GlcNAc、Neu5Ac 2-6Gal/GalNAc、N - 結合 2 アンテナ型、N - 結合 3 / 4 アンテナ型、分岐 1-6GlcNAc、Gal 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-3 / 4GlcNAc、Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc、NeuAc 2-3Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc、Fuc 1-2 Gal 1-3(Fuc 1-4)GlcNAc、Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc、NeuAc 2-3Gal 1-4(Fuc 1-3) GlcNAc、Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc、高マンノース、シアリルルイス^a抗原(シアリルルイス^a)、シアリルルイス^x抗原(シアリルルイス^x)、ルイス^x抗原(Le^x)、シアリルTn抗原、シアリルT抗原、ルイス^y抗原(Le^y)、硫酸化コア 1 糖鎖、Tn抗原、T抗原、コア2糖鎖、ルイス^a抗原(Le^a)、(GlcNAc 1-4)_n、 α -D-GlcNAc、GalNAc、Gal-GlcNAc、GlcNAc、Gal 1-3Gal、Gal 1-3GalNAc、 α -Gal、 α -GalNAc、(GlcNAc)_n、分岐(LacNAc)_nに特異的である、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

80 . P S A 及び / 又は t P S A の糖鎖プロファイルは、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、コアフコシル化、アンテナ型フコース、2 アンテナ型糖鎖、高マンノース糖鎖、3 / 4 アンテナ型糖鎖、LacdiNAc、GalNAc、及び / 又はポリシアル酸(Neu5Ac 2-8Neu5Ac)に特異的なレクチンによって判定される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

81 . 2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、
2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の減少、
コアフコースの減少、
アンテナ型フコースの増加、
コアフコースの増加、
フコースの増加、
2 アンテナ型糖鎖の減少、
高マンノース糖鎖の減少、
3 / 4 アンテナ型糖鎖の増加、
LacdiNAcの増加、
GalNAcの増加、及び / 又は
ポリシアル酸(Neu5Ac 2-8Neu5Ac)の存在、
が前立腺がんを示す、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

82 . 2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加は、Maackia amurensis凝集素、抗 2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)モノクローナル抗体、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8 によって判定され、
2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の減少は、Sambucus nigra凝集素、又はTrichosanthes japonica凝集素 I によって判定され、
コアフコースの減少は、Pholiota squarrosaレクチン又はAspergillus oryzae凝集素によって判定され、
アンテナ型フコースの増加は、Trichosanthes japonica凝集素-II、Aleuria aurantia凝集素、Ulex europaeus I凝集素、Lens culinaris凝集素、Pisum sativum凝集素、Anguilla anguilla凝集素、Lotus tetragonolobus凝集素によって判定され、
2 アンテナ型糖鎖の減少は、コンカナバリンA、Galanthus nivalis凝集素、Narcissus pseudonarcissus(ラッパズイセン)レクチンによって判定され、
高マンノース糖鎖の減少は、コンカナバリンA、Galanthus nivalis凝集素、Narcissus pseudonarcissus(ラッパズイセン)レクチンによって判定され、

2、3/4 アンテナ型糖鎖の増加は、*Datura stramonium*凝集素、*Phaseolus vulgaris*赤血球凝集、又は*Phaseolus vulgaris*白血球凝集素によって判定され、
LacdiNAcの増加は、*Wisteria floribunda*凝集素によって判定され、
GalNAcの増加は、*Wisteria floribunda*凝集素によって判定され、
ポリシアル酸 (Neu5Ac 2-8Neu5Ac)の存在は、特異性抗体、シグレック - 7、又はシグレック - 11によって判定される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

83．対象ががんのリスクを有し得るか、又はがんに罹患し得ることを診断する方法であって、

(a) 該対象から得た、がんバイオマーカータンパク質を含むサンプルを、該がんバイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて抗体 - がんバイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た抗体 - タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 抗体 - がんバイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて該がんバイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、
該糖鎖プロファイルの、該がんバイオマーカータンパク質の健常な糖鎖プロファイルからのずれは、該対象ががんのリスクを有し得る、又はがんに罹患し得ることを示し、好ましくは、該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、方法。

84．該がんバイオマーカータンパク質は、上述の項のいずれか1つに記載されるものの1つであり、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

85．対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得るか、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを診断する方法であって、

(a) 該対象から得た、自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質を含むサンプルを、該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて、抗体 - 自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た抗体 - タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 抗体 - 自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

該糖鎖プロファイルの、該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質の健常な糖鎖プロファイルからのずれは、該対象が自己免疫性疾患のリスクを有し得る、又は自己免疫性疾患に罹患し得ることを示し、好ましくは、該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、方法。

86．該自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質は上述の項のいずれか1つに記載され、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

87．対象が炎症性疾患のリスクを有し得るか、又は炎症性疾患に罹患し得ることを診断する方法であって、

(a) 該対象から得た、炎症性疾患バイオマーカータンパク質を含むサンプルを、該炎症性疾患バイオマーカータンパク質に対する抗体に接触させて抗体 - 炎症性疾患バイオマーカータンパク質複合体を形成するステップと、

(b) ステップ(a)で得た抗体 - タンパク質複合体を単離するステップと、

(c) 抗体 - 炎症性疾患バイオマーカータンパク質複合体を1つ以上のレクチンに接触させて該炎症性疾患バイオマーカータンパク質の糖鎖プロファイルを判定するステップとを含み、

該糖鎖プロファイルの、該炎症性疾患バイオマーカータンパク質の健常な糖鎖プロファイルからのずれは、該対象が炎症性疾患のリスクを有し得る、又は炎症性疾患に罹患し得ることを示し、好ましくは、該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、方法。

10

20

30

40

50

88. 該炎症性疾患バイオマーカータンパク質は上述の項のいずれか1つに記載され、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表1に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか1つに記載の方法。

89. P S Aの糖鎖プロファイルは、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、コアフコシル化、アンテナ型フコース、2アンテナ型糖鎖、高マンノース糖鎖、3/4アンテナ型糖鎖、LacdiNAc、GalNAc、及び/又はポリシアル酸(Neu5Ac 2-8Neu5Ac)に特異的なレクチンによって判定される、(例えばP S A及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

90. 2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の減少、

コアフコースの減少、

アンテナ型フコースの増加、

フコースの増加、

2アンテナ型糖鎖の減少、

高マンノース糖鎖の減少、

3/4アンテナ型糖鎖の増加、

LacdiNAcの増加、

GalNAcの増加、及び/又は

ポリシアル酸(Neu5Ac 2-8Neu5Ac)の存在、

が前立腺がんを示す、(例えばP S A及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

91. 2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加は、Maackia amurensis凝集素、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)モノクローナル抗体、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の減少は、Sambucus nigra凝集素、及び/若しくはTrichosanthes japonica凝集素Iによって判定され、

コアフコースの減少は、Pholiota squarrosaレクチン及び/若しくはAspergillus oryzae凝集素によって判定され、

アンテナ型フコースの増加は、Trichosanthes japonica凝集素-II、Aleuria aurantia凝集素、Ulex europaeus I凝集素、Lens culinaris凝集素、Pisum sativum凝集素、Anguilla anguilla凝集素、及び/若しくはLotus tetragonolobus凝集素によって判定され、

2アンテナ型糖鎖の減少は、コンカナバリンA、Galanthus nivalis凝集素、Narcissus pseudonarcissus(ラッパズイセン)レクチンによって判定され、

高マンノース糖鎖の減少は、コンカナバリンA、Galanthus nivalis凝集素、Narcissus pseudonarcissus(ラッパズイセン)レクチンによって判定され、

2、3/4アンテナ型糖鎖の増加は、Datura stramonium凝集素、Phaseolus vulgaris赤血球凝集、及び/若しくはPhaseolus vulgaris白血球凝集素によって判定され、

LacdiNAcの増加は、Wisteria floribunda凝集素によって判定され、

GalNAcの増加は、Wisteria floribunda凝集素によって判定され、並びに/又は

ポリシアル酸(Neu5Ac 2-8Neu5Ac)の存在は、特異性抗体、シグレック-7、及び/若しくはシグレック-11によって判定される、(例えばP S A及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

92. -ハプトグロビンの糖鎖プロファイルは、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、コアフコシル化、アンテナ型フコース、3/4アンテナ型糖鎖、ルイス^a糖鎖、及び/又はシアルルイス^x糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

93. 2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

コアフコシル化の増加、

アンテナ型フコースの増加、

3/4アンテナ型糖鎖の増加、

10

20

30

40

50

シアリルルイス^a糖鎖の増加、及び/又は
シアリルルイス^x糖鎖の増加、

が前立腺がんを示す、(例えば、¹-ハプトグロビン及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

94. 2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、*Sambucus nigra*前立腺、及び/又は*Trichosanthes japonica*凝集素Iによって判定され、

コアフコシル化の増加は、*Pholiota squarrosa*レクチン及び/若しくは*Aspergillus oryzae*凝集素によって判定され、

アンテナ型フコースの増加は、*Aleuria aurantia*凝集素、*Trichosanthes japonica*凝集素-11、*Ulex europaeus* I凝集素、*Lens culinaris*凝集素、*Pisum sativum*凝集素、*Anguilla anguilla*凝集素、及び/若しくは*Lotus tetragonolobus*凝集素によって判定され、

3/4アンテナ型糖鎖の増加は、*Phaseolus vulgaris*白血球凝集素、*Datura stramonium*凝集素、及び/若しくは*Phaseolus vulgaris*赤血球凝集素によって判定され、並びに/又は

シアリルルイス^a糖鎖若しくはシアリルルイス^x糖鎖の増加は、抗シアリルルイス^a糖鎖抗体、抗シアリルルイス^x糖鎖抗体、*Sambucus nigra*凝集素、*Trichosanthes japonica*凝集素I、*Maackia amurensis*凝集素、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)モノクローナル抗体、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定される、(例えば、¹-ハプトグロビン及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

95. TIMP1の糖鎖プロファイルは、1-3/6フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、TIMP1及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

96. 1-3/6フコースの増加は前立腺がんを示す、(例えば、TIMP1及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

97. 1-3/6フコースの増加は、AOL、PhoSL、TJA II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、TIMP1及び前立腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

98. ¹-酸性糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、3/4アンテナ型糖鎖、コアフコシル化、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、シアリルルイス^x糖鎖、及び/又は2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、¹-酸性糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

99. 3/4アンテナ型糖鎖の増加、
コアフコシル化の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、
シアリルルイス^x糖鎖の増加、及び/又は

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の減少、
が卵巣がんを示す、(例えば、¹-酸性糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

100. 3/4アンテナ型糖鎖の増加は、PHA-1、PHA-E、及び/若しくはDSAによって判定され、

コアフコシル化の増加は、PhoSL及び/若しくはAOLによって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、TJA-I及び/若しくはSNAによって判定され、

シアリルルイス^a糖鎖の増加は、sLe^xに対する抗体、SNA、TJA-I、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、並びに/又は

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の減少は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定される、(例えば、¹-酸性糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

101. C1エステラーゼ阻害剤の糖鎖プロファイルは、Le^x及び/又は3アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、C1エステラーゼ阻害剤及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

102. Le^xの増加、及び/又は

3アンテナ型糖鎖の増加、

が卵巣がんを示す、(例えば、C1エステラーゼ阻害剤及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

103. Le^xの増加は、Le^xに対する抗体、及び/若しくはLTAによって判定され、並びに/又は

3アンテナ型糖鎖の増加は、DBA、PHA-E、及び/若しくはPHA-Lによって判定される、(例えば、C1エステラーゼ阻害剤及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

104. 2-HS糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、3-4アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、2-HS糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

105. 3-4アンテナ型糖鎖の増加は卵巣がんを示す、(例えば、2-HS糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

106. 3/4アンテナ型糖鎖の増加は、DBA、PHA-E、及び/又はPHA-Lによって判定される、(例えば、2-HS糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

107. -ハプトグロビンの糖鎖プロファイルは、3、4アンテナ型糖鎖、Le^x、シアリルLe^x、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、アンテナ型フコース、及び/又は2アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

108. 3/4アンテナ型糖鎖の増加、

Le^xの増加、

シアリルLe^xの増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の減少、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の減少、

アンテナ型フコースの増加、並びに/又は

2アンテナ型糖鎖の減少、

が卵巣がんを示す、(例えば、-ハプトグロビン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

109. 3/4アンテナ型糖鎖の増加は、DBA、PHA-E、及び/若しくはPHA-Lによって判定され、

Le^xの増加は、Le^xに対する抗体、及び/若しくはLTAによって判定され、

シアリルLe^xの増加は、sLe^xに対する抗体、SNA、TJA-I、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、

2-3Neu5Acの減少は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、

、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の減少は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、

アンテナ型フコースの増加はTJA-II、AAL、UEA-I、LCA、PSL、AA

10

20

30

40

50

A、及び/若しくはA A Lによって判定され、

2 アンテナ型糖鎖の減少は、C o n A及び/若しくはG N Aによって判定され、並びに/又は

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、M A A、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定される、(例えば、 -ハプトグロビン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

1 1 0 . - 1 - アンチトリプシンの糖鎖プロファイルは、4 アンテナ型糖鎖、Le^x、3、4 アンテナ型糖鎖、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、コアフコース、及び/又は2 アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 -1-アンチトリプシン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

1 1 1 . 4 アンテナ型糖鎖の増加、

Le^xの増加、

3、4 アンテナ型糖鎖の減少

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の減少、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、

コアフコースの増加、並びに/又は

2 アンテナ型糖鎖の増加、

が卵巣がんを示す、(例えば、 - 1 - アンチトリプシン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

1 1 2 . 4 アンテナ型糖鎖の増加は、D B A、P H A - E、及び/若しくはP H A - Lによって判定され、

Le^xの増加は、Le^xに対する抗体、及び/若しくはL T Aによって判定され、

3、4 アンテナ型糖鎖の減少は、D B A、P H A - E、及び/若しくはP H A - Lによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の減少は、M A A、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、S N A及び/若しくはT J A - Iによって判定され、

コアフコースの増加は、A O L及び/若しくはP h o S Lによって判定され、並びに/又は

2 アンテナ型糖鎖の増加は、C o n A、N P A、及び/若しくはG N Aによって判定され、(例えば、 - 1 - アンチトリプシン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

1 1 3 . - 1 - アンチキモトリプシンの糖鎖プロファイルは、4 アンテナ型糖鎖、Le^x、シアリルLe^x、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、及び/又は2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 -1-アンチキモトリプシン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

1 1 4 . 4 アンテナ型糖鎖の増加、

Le^xの増加、

シアリルLe^xの増加、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、並びに/又は

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の減少、

が卵巣がんを示す、(例えば、 - 1 - アンチキモトリプシン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

1 1 5 . 4 アンテナ型糖鎖の増加は、D B A、P H A - E、及び/若しくはP H A - Lによって判定され、

Le^xの増加は、Le^xに対する抗体、及び/若しくはL T Aによって判定され、

10

20

30

40

50

シアリルLe^xの増加は、sLe^xに対する抗体、SNA、TJA-I、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、若しくはシグレック 8 によって判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、並びに/又は

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の減少は、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び/若しくはシグレック 8 によって判定される、(例えば、- 1 - アンチキモトリプシン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

116 . トランスフェリンの糖鎖プロファイルは、3 アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、トランスフェリン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

117 . 3 アンテナ型糖鎖の減少は卵巣がんを示す、(例えば、トランスフェリン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

118 . 3 アンテナ型糖鎖の減少は、DBA、PHA-E、及び/又はPHA-Lによって判定される、(例えば、トランスフェリン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

119 . ヘモペキシンの糖鎖プロファイルは、Le^xに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヘモペキシン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

120 . Le^xの増加は卵巣がんを示す、(例えば、ヘモペキシン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

121 . Le^xの増加は、Le^xに対する抗体、及び/若しくはLTAによって判定される、(例えば、ヘモペキシン及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

122 . IgGの糖鎖プロファイルは、ガラクトース及び/又はシアル酸に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、IgG及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

123 . ガラクトースの減少、及び/又はシアル酸の減少、

が卵巣がんを示す、(例えば、IgG及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

124 . ガラクトースの減少は、RCA、RCA120、ABA、ジャカリン(DSA)、AL10A、ECL及び/若しくはPNAによって判定され、並びに/又は

シアル酸の減少は、SNA、TJA-I、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、若しくはシグレック 8 によって判定される、(例えば、IgG及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

125 . CA125 (MUC16)の糖鎖プロファイルは、シアリルTn抗原及び/又はシアリルTn抗原に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、CA125 (MUC16)及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

126 . シアリルTn抗原の増加、及び/又はシアリルT抗原の増加、

が卵巣がんを示す、(例えば、CA125 (MUC16)及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

127 . シアリルTn抗原の増加は、シアリダーゼ処理後のVVAレクチン、SNA、TJA-I、MAA、抗 2-3結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、又はシグレック 8 によって判定され、並びに/又は

シアリルT抗原の増加は、シアリダーゼ検出後の抗炭水化物IgM抗体3C9、SNA、TJA-I、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び/又はシグレック 8 によって判定される、(例えば、CA125 (MUC16)及び卵巣がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

128. CA15-3 (MUC1)の糖鎖プロファイルは、シアリルTn抗原、コアフコース、2アンテナ型糖鎖、3/4アンテナ型糖鎖、及び/又はアンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、CA15-3 (MUC1)及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

129. シアリルTn抗原の増加、
コアフコースの増加、

2アンテナ型糖鎖の増加、

3/4アンテナ型糖鎖の減少、並びに/又は
アンテナ型フコースの増加、

が卵巣がんを示す、(例えば、CA15-3 (MUC1)及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

130. シアリルTn抗原の増加は、シアリダーゼ検出後のVVAレクチン、SNA、TJA-I、MAA、抗2-3結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

コアフコースの増加は、PhoSL及び/若しくはAOLによって判定され、

2アンテナ型糖鎖の増加はConAによって判定され、

3/4アンテナ型糖鎖の減少は、PHA-E、PHA-L及び/若しくはDBAによって判定され、並びに/又は

アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、AAL、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、CA15-3 (MUC1)及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

20

131. ヒト精巣上体タンパク質4(HE4)の糖鎖プロファイルは、Le^x抗原に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヒト精巣上体タンパク質4(HE4)及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

132. Le^x抗原の増加は卵巣がんを示す、(例えば、ヒト精巣上体タンパク質4(HE4)及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

133. Le^x抗原の増加は、ルイス^x糖鎖に対する抗体、及び/又はUEA-Iによって判定される、(例えば、ヒト精巣上体タンパク質4(HE4)及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

134. クラステリンの糖鎖プロファイルは、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、クラステリン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

30

135. 2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は卵巣がんを示す、(例えば、クラステリン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

136. 2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/又はTJA-Iによって判定される、(例えば、クラステリン及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

137. ロイシンリッチ-2-糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ロイシンリッチ-2-糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

40

138. 2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は卵巣がんを示す、(例えば、ロイシンリッチ-2-糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

139. 2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/又はTJA-Iによって判定される、(例えば、ロイシンリッチ-2-糖タンパク質及び卵巣がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

140. CA15-3 (MUC1)の糖鎖プロファイルは、硫酸化コア1糖鎖、Tn、シアリルTn抗原、シアリルT、T抗原、2-8Neu5Ac(2-8結合シアル酸)、シアル酸付加、及び/又はコア2糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、CA15-3 (MUC1)及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

50

141. 硫酸化コア1糖鎖の増加、
Tn若しくはシアリルTn抗原の増加、
シアリルT又はT抗原の存在、

2-8Neu5Ac (2-8結合シアル酸)の存在、
シアル酸付加の存在、並びに / 又は
コア2糖鎖の存在、

が乳がんを示す、(例えば、CA15-3 (MUC1)及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

142. 硫酸化コア1糖鎖の増加は、ガレクチン4、SBA, ABA, VVA, ジャカリン(DSA), BPL, PNA, GSL1, 及び / 又はSJAによって判定され、

10

Tn若しくはシアリルTn抗原の増加は、SBA, DBA, VVA, SNA, SNA, TJA-I, MAA, 及び / 若しくは抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)によって判定され、

シアリルTn又はT抗原の存在は、SNA, TJA-I, MAA, 抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8、SBA, ABA, VVA, BPL, ジャカリン、及び / 若しくはPNAによって判定され、

2-8Neu5Ac (2-8結合シアル酸)の存在は、ポリ(シアル酸)に対する抗体、シグレック7、及び / 若しくはシグレック11によって判定され、

20

シアル酸付加の存在は、SNA, TJA-I, TVA, MAA, 抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び / 若しくはシグレック8によって判定され、並びに / 又は

コア2糖鎖の存在は、RCA, RCA120, ABA, ジャカリン(DSA), PNA, 及び / 又はWGAによって判定される、(例えば、CA15-3 (MUC1)及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

143. CA27.29の糖鎖プロファイルは、シアル酸付加に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、CA27.29及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

144. シアル酸付加の存在は乳がんを示す、(例えば、CA27.29及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

30

145. シアル酸付加の存在は、SNA, TJA-I, MAA, 抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び / 若しくはシグレック8によって判定される、(例えば、CA27.29及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

146. HER2の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース及び / 又はシアル酸付加に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、HER2及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

147. アンテナ型フコースの存在、及び / 又は
シアル酸付加の存在、

40

が乳がんを示す、(例えば、HER2及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

148. アンテナ型フコースの存在は、UEA, TJA-II, AAL, LCA, PSL, AAA, 及び / 若しくはLTAによって判定され、並びに / 又は

シアル酸付加の存在は、SNA, TJA-I, TVA, MAA, 抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び / 若しくはシグレック8によって判定される、(例えば、HER2及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

149. CEAの糖鎖プロファイルは、3、4アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、CEA及び乳がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方

50

法。

150. 3、4 アンテナ型糖鎖の存在は乳がんを示す、(例えば、CEA及び乳がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

151. 3、4 アンテナ型糖鎖の存在は、PHA-E、PHA-L、及び/又はDBAによって判定される、(例えば、CEA及び乳がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

152. -ハプトグロビンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、2アンテナ型糖鎖、アンテナ型/コアフコース、二量体Le^a on Le^a、及び/又はGal-1-4-GlcNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び結腸直腸がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

153. アンテナ型フコースの増加、
2アンテナ型糖鎖の増加、
アンテナ型/コアフコースの増加、
二量体Le^a on Le^a の増加、及び/又は

Gal-1-4-GlcNAcの増加、

が結腸直腸がんを示す、(例えば、-ハプトグロビン及び結腸直腸がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

154. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

2アンテナ型糖鎖の増加はPHA-E、Con A、PHA-L、及び/若しくはDBAによって判定され、

アンテナ型/コアフコースの増加は、AAL、AOL、LTA、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはPhoSLによって判定され、

二量体Le^a on Le^a の増加は、マウスモノクローナル抗体NCC-ST-421によって判定され、並びに/又は

Gal-1-4-GlcNAcの増加はガレクチン3、ECA、及び/若しくはAlloAによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び結腸直腸がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

155. がん胎児性抗原(CEA)の糖鎖プロファイルは、Le^x、Le^y、2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、-D-Man、3、4アンテナ型糖鎖、マンノース、フコース、末端GalNAc、及び/又はGal-1-4-GlcNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、がん胎児性抗原(CEA)及び結腸直腸がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

156. Le^xの増加、

Le^yの増加、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、

-D-Manの増加、

3、4アンテナ型糖鎖の増加、

マンノース、フコースの増加、

末端GalNAcの減少、及び/又は

Gal-1-4-GlcNAcの増加、

が結腸直腸がんを示す、(例えば、がん胎児性抗原(CEA)及び結腸直腸がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

157. Le^xの増加は、LTA、及び/若しくはシアリルルイス^x糖鎖に対する抗体によって判定され、

Le^yの増加は、UEA-I、及び/若しくはシアリルルイス^y糖鎖に対する抗体によって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

-D-Manの増加は、NPA、Con A、及び/若しくはGNAによって判定され、

10

20

30

40

50

3、4アンテナ型糖鎖の増加は、PHA-L、PHA-E、及び/若しくはDBAによって判定され、

マンノース、フコースの増加は、DC-SIGN、NPA、Con A、GNA、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、LTA、AOL、及び/若しくはPhoSLによって判定され、

末端GalNAcの減少は、MGBL、DBA、SBA、VVA、HPA、及び/若しくはWFAによって判定され、並びに/又は

Gal-1-4-GlcNAcの増加はガレクチン3によって判定される、(例えば、がん胎児性抗原(CEA)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

158. CA19-9 (MUC1)の糖鎖プロファイルは、T抗原、Gal-1,3GalNAc、アンテナ型フコース、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、3、4アンテナ型分岐、及び/又は末端GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、CA19-9 (MUC1)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

159. T抗原の増加、

Gal-1-3GalNAcの増加、

アンテナ型フコースの増加、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

3、4アンテナ型分岐の減少、及び/又は

末端GalNAcの増加、

が結腸直腸がんを示す、(例えば、CA19-9 (MUC1)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

160. T抗原の増加は、SBA及び/若しくはABAによって判定され、

Gal-1-3GalNAcの増加は、PNA、ABA、及び/若しくはジャカリンによって判定され、

アンテナ型フコースの増加は、UEA、TJA-II、AAL、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、

3/4アンテナ型分岐の減少は、PHA-E、PHA-L及び/若しくはDBAによって判定され、並びに/又は

末端GalNAcの増加は、MGBL、DBA、SBA、HPA、及び/若しくはWFAによって判定される、(例えば、CA19-9 (MUC1)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

161. 補体C3 (UniProtKB: P01024)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、Gal-1-3GalNAc、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、及び/又は2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、補体C3 (UniProtKB: P01024)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

162. アンテナ型フコースの増加、

Gal-1-3GalNAcの増加、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、及び/又は

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

が結腸直腸がんを示す、(例えば、補体C3 (UniProtKB: P01024)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

163. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

10

20

30

40

50

Gal 1-3GalNAcの増加は、PNA、ABA、及び/若しくはジャカリンによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、並びに/又は

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定される、(例えば、補体C3 (UniProtKB: P01024)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

164. キニノーゲン-I (UniProtKB: P01042)の糖鎖プロファイルは、高マンノース、アンテナ型フコース、Gal 1-3GalNAc、2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、及び/又は2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、キニノーゲン-I (UniProtKB: P01042)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

165. 高マンノースの増加、アンテナ型フコースの増加、

Gal 1-3GalNAcの増加、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、及び/又は

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、

が結腸直腸がんを示す、(例えば、キニノーゲン-I (UniProtKB: P01042)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

166. 高マンノースの増加は、ConA、NPA、及び/若しくはGNAによって判定され、

アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

Gal 1-3GalNAcの増加は、PNA、ABA、及び/若しくはジャカリンによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、並びに/又は

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定される、(例えば、キニノーゲン-I (UniProtKB: P01042)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

167. ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (UniProtKB: P04196)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、及び/又は2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (UniProtKB: P04196)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

168. アンテナ型フコースの増加、及び/又は

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、

が結腸直腸がんを示す、(例えば、ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (UniProtKB: P04196)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

169. アンテナ型フコースの増加は、TJA-II、AAL、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、並びに/又は

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定される、(例えば、ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (UniProtKB: P04196)及び結腸直腸がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

170. α - α -糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、Neu5Acに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α - α -糖タンパク質及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

171. Neu5Acの増加は膵がんを示す、(例えば、 α - α -糖タンパク質及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

172. Neu5Acの増加は、SNA、TJA-I、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び / 又はシグレック 8 によって判定される、(例えば、₁ - - 糖タンパク質及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

173. アミロイド p - 成分の糖鎖プロファイルは、Neu5Acに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、アミロイド p - 成分及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

174. Neu5Acの増加は膵がんを示す、(例えば、アミロイド p - 成分及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

175. Neu5Acの増加は、SNA、TJA-I、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び / 又はシグレック 8 によって判定される、(例えば、アミロイド p - 成分及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

176. ₁ - 2 - 糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、 2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、 2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)、高マンノース、及び / 又はGal ₁-1,3GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、₁ - 2 - 糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

177. アンテナ型フコースの増加、
2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、
2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、
高マンノースの増加、及び / 又は

Gal ₁-1,3GalNAcの増加、
が膵がんを示す、(例えば、₁ - 2 - 糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

178. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-III、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び / 若しくはLTAによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、若しくはシグレック 8 によって判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び / 若しくはTJA-Iによって判定され、

高マンノースの増加は、ConA、NPA、及び / 若しくはGNAによって判定され、
並びに / 又は

Gal ₁-1,3GalNAcの増加は、PNA、ABA、及び / 若しくはジャカリンによって判定される、(例えば、₁ - 2 - 糖タンパク質 1 (UniProtKB: P02749)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

179. ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、 2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、 2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)、及び / 又は高マンノースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

180. アンテナ型フコースの増加、
2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、
2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、及び / 又は
高マンノースの増加、

が膵がんを示す、(例えば、ヘモペキシン (UniProtKB: P02790)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

181. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-III、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び / 若しくはLTAによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シ

10

20

30

40

50

アル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、並びに/又は

高マンノースの増加は、ConA、NPA、及び/若しくはGNAによって判定される、(例えば、ヘモペキシン(UniProtKB: P02790)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

182. ハプトグロビン関連タンパク質(UniProtKB: P00739)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、高マンノース、及び/又はGal-1,3GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ハプトグロビン関連タンパク質(UniProtKB: P00739)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

183. アンテナ型フコースの増加、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

高マンノースの増加、及び/又は

Gal-1-3GalNAcの増加、

が膵がんを示す、(例えば、ハプトグロビン関連タンパク質(UniProtKB: P00739)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

184. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、

高マンノースの増加は、ConA、NPA、及び/若しくはGNAによって判定され、並びに/又は

Gal-1-3GalNAcの増加は、PNA、ABA、及び/若しくはジャカリンによって判定される、(例えば、ハプトグロビン関連タンパク質(UniProtKB: P00739)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

185. 血清アミロイドp-成分(UniProtKB: P02743)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、高マンノース、及び/又はGal-1-3GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、血清アミロイドp-成分(UniProtKB: P02743)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

186. アンテナ型フコースの増加、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

高マンノースの増加、及び/又は

Gal-1-3GalNAcの増加、

が膵がんを示す、(例えば、血清アミロイドp-成分(UniProtKB: P02743)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

187. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

2-3Neu5Ac(2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA-Iによって判定され、

10

20

30

40

50

高マンノースの増加は、C o n A、N P A、及び/若しくはG N Aによって判定され、並びに/又は

Gal 1-3GalNAの増加は、P N A、A B A、及び/若しくはジャカリ(DSA)ンによって判定される、(例えば、血清アミロイド p - 成分(UniProtKB: P02743)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

188. クラスチリン(UniProtKB: P10909)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)、及び/又はGal 1-3GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、クラスチリン(UniProtKB: P10909)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

189. アンテナ型フコースの増加、
2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、
2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、及び/又は

Gal 1-3GalNAcの増加、
が膵がんを示す、(例えば、クラスチリン(UniProtKB: P10909)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

190. アンテナ型フコースの増加は、A A L、T J A I I、U E A - I、L C A、P S L、A A A、及び/若しくはL T Aによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、M A A、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、S N A及び/若しくはT J A - Iによって判定され、並びに/又は

Gal 1-3GalNAcの増加は、P N A、A B A、及び/若しくはジャカリンによって判定される、(例えば、クラスチリン(UniProtKB: P10909)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

191. アンチトロンピン - I I I (UniProtKB: P01008)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)、高マンノース、及び/又はGal 1-3GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、アンチトロンピン - I I I (UniProtKB: P01008)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

192. アンテナ型フコースの増加、
2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、
2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、

高マンノースの増加、及び/又は

Gal 1-3GalNAcの増加、
が膵がんを示す、(例えば、アンチトロンピン - I I I (UniProtKB: P01008)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

193. アンテナ型フコースの増加は、A A L、T J A I I、U E A - I、L C A、P S L、A A A、及び/若しくはL T Aによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、M A A、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、S N A及び/若しくはT J A - Iによって判定され、

高マンノースの増加は、C o n A、N P A、及び/若しくはG N Aによって判定され、並びに/又は

Gal 1-3GalNAcの増加は、P N A、A B A、及び/若しくはジャカリン(DSA)によって判定される、(例えば、アンチトロンピン - I I I (UniProtKB: P01008)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

194. キニノーゲン - I (UniProtKB: P01042)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコ

10

20

30

40

50

ース、 2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)、 2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)、高マンノース、及び/又はGal 1-3GalNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、キニノーゲン - I (UniProtKB: P01042)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

195 . アンテナ型フコースの増加、
2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加、
2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加、
高マンノースの増加、及び/又は
Gal 1-3GalNAcの増加、

が膵がんを示す、(例えば、キニノーゲン - I (UniProtKB: P01042)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

196 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

2-3Neu5Ac (2-3結合シアル酸)の増加は、MAA、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、SNA及び/若しくはTJA - Iによって判定され、

高マンノースの増加は、Con A、NPA、及び/若しくはGNAによって判定され、並びに/又は

Gal 1-3GalNAcの増加は、PNA、ABA、及び/若しくはジャカリン(DSA)によって判定される、(例えば、キニノーゲン - I (UniProtKB: P01042)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

197 . 血漿プロテアーゼC1阻害剤(UniProtKB:P05155)の糖鎖プロファイルは、2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、血漿プロテアーゼC1阻害剤(UniProtKB:P05155)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

198 . 2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は膵がんを示す、(例えば、血漿プロテアーゼC1阻害剤(UniProtKB: P05155)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

199 . 2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加はSNA及び/又はTJA - Iによって判定される、(例えば、血漿プロテアーゼC1阻害剤(UniProtKB: P05155)及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

200 . -ハプトグロビンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、及び/又はコアフコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

201 . アンテナ型フコースの増加、及び/又は
コアフコースの増加、

が膵がんを示す、(例えば、-ハプトグロビン及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

202 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、並びに/又は

コアフコースの増加は、AOL及び/若しくはPhoSLによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

203 . -1-アンチキモトリプシンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-1-アンチキモトリプシン及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

204 . アンテナ型フコースの増加は膵がんを示す、(例えば -1-アンチキモトリプシン及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

205 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、P

10

20

30

40

50

S L、A A A、及び/若しくはL T Aによって判定される、(例えば - 1 - アンチキモトリプシン及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

206 . トロンボスポンジン - 1 の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、トロンボスポンジン-1及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

207 . アンテナ型フコースの増加は膵がんを示す、(例えばトロンボスポンジン-1及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

208 . アンテナ型フコースの増加は、A A L、T J A I I、U E A - I、L C A、P S L、A A A、及び/若しくはL T Aによって判定される、(例えばトロンボスポンジン-1及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

209 . - 1 - アンチトリプシンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-1-アンチトリプシン及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

210 . アンテナ型フコースの増加は膵がんを示す、(例えば -1-アンチトリプシン及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

211 . アンテナ型フコースの増加は、A A L、T J A I I、U E A - I、L C A、P S L、A A A、及び/若しくはL T Aによって判定される、(例えば -1-アンチトリプシン及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

212 . ムチン(CAM 17.1)の糖鎖プロファイルは、-D-GlcNAc及び/又はNeu5Acに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ムチン(CAM 17.1)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

213 . -D-GlcNAc及び/又はNeu5Acの増加は膵がんを示す、(例えば、ムチン(CAM 17.1)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

214 . -D-GlcNAc及び/又はNeu5Acの増加はD S A、L E L、W G A、S N A、及び/又はT J A - Iによって判定される、(例えば、ムチン(CAM 17.1)及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

215 . M U C 1 6 の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、T抗原、Gal-GlcNAc、GalNAc、GlcNAc 及び/又はマンノースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、MUC16及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

216 . アンテナ型フコースの増加、

T抗原の減少、

Gal-GlcNAcの減少、

GalNAcの減少、

GlcNAcの減少、及び/又は

マンノースの減少、

が膵がんを示す、(例えば、MUC16及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

217 . アンテナ型フコースの増加は、A A L、T J A I I、U E A - I、L C A、P S L、A A A、及び/若しくはL T Aによって判定され、

T抗原の減少は、B P L、ジャカリン(DSA)、P N A、S B A、V V A、A B A、G S L 1、及び/若しくはS J Aによって判定され、

Gal-GlcNAcの減少は、E C L、P H A - L、P H A - E、A l l o A、及び/若しくはE C Aによって判定され、

GalNAcの減少は、D B A、G S L 1、S B A、V V L、S J A、A B A、B P L、及び/若しくはP N Aによって判定され、

GlcNAcの減少は、G S L 2、S T L、D S A、L E L、及び/若しくはW G Aによって判定され、並びに/又は

マンノースの減少は、C o n A、G N A、及び/若しくはN P Aによって判定される、並びに/又は(例えば、MUC16及び膵がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

218. MUC5acの糖鎖プロファイルは、T抗原、アンテナ型フコース、Gal-GlcNAc、GalNAc、及び/又はGlcNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、MUC5ac及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

219. T抗原の増加、

アンテナ型フコースの増加、

Gal-GlcNAcの減少、

GalNAcの減少、及び/又は

GlcNAcの減少

が膵がんを示す、(例えば、MUC5ac及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

220. T抗原の増加は、ジャカリン(DSA)、SBA、ABA、VVA、BPL、PNA、GSL1、及び/若しくはSJAによって判定され、

アンテナ型フコースの増加は、TJA II、AAL、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

Gal-GlcNAcの減少は、ECA、PHA-L、RCA120、PHA-E、及び/若しくはRCAによって判定され、

GalNAcの減少は、DBA、VVA、SJA、GSL1、SBA、ABA、BPL、及び/若しくはPNAによって判定され、並びに/又は

GlcNAcの減少は、DSA、LEL、WGA、GSL2、及び/若しくはSTLによって判定される、(例えば、MUC5ac及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法

221. MUC1の糖鎖プロファイルは、Gal-GlcNAc、4アンテナ型糖鎖、T抗原、GalNAc、Gal-1,3Gal、及び/又はGlcNAcに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、MUC1及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

222. Gal-GlcNAc、4アンテナ型糖鎖の減少、

T抗原の減少、

GalNAcの減少、

Gal-1-3Galの増加、及び/又は

GlcNAcの減少

が膵がんを示す、(例えば、MUC1及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

223. Gal-GlcNAc、4アンテナ型糖鎖の減少は、ECA、PHA-L、RCA120、PHA-E、RCA、及び/若しくはDBAによって判定され、

T抗原の減少は、ジャカリン(DSA)、SBA、ABA、VVA、BPL、PNA、GSL1、及び/若しくはSJAによって判定され、

GalNAcの減少は、DBA、VVA、SJA、GSL1、SBA、ABA、BPL、及び/若しくはPNAによって判定され、

Gal-1-3Galの増加はGSL1によって判定され、並びに/又は

GlcNAcの減少は、DSA、LEL、WGA、GSL2、及び/若しくはSTLによって判定される、(例えば、MUC1及び膵がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

224. チログロブリン(TG)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、末端ガラクトース、Gal-GlcNAc、3アンテナ型糖鎖、及び/又はマンノースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、チログロブリン(TG)及び甲状腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

225. アンテナ型フコースの減少、

末端ガラクトースの増加、

Gal-GlcNAcの増加、

3アンテナ型糖鎖の増加、

アンテナ型フコースの増加、並びに/又は

マンノースの増加、

10

20

30

40

50

が甲状腺がんを示す、(例えば、チログロブリン(TG)及び甲状腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

226. アンテナ型フコースの減少は、LCA、TJA II、AAL、UEA-I、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、

末端ガラクトースの増加は、RCA、RCA120、ABA、AlloA、ジャカリン(DSA)、ECL、及び/若しくはPNAによって判定され、

Gal-GlcNAcの増加は、ECA、PHA-L、RCA120、PHA-E、及び/若しくはRCAによって判定され、

3 アンテナ型糖鎖の増加はPHA-E、PHA-L、及び/若しくはDBAによって判定され、

アンテナ型フコースの増加は、TJA II、AAL、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/若しくはLTAによって判定され、並びに/又は

マンノースの増加は、Con A、NPA、及び/若しくはGNAによって判定され、(例えば、チログロブリン(TG)及び甲状腺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

227. α -アンチトリプシン(AAT)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α -アンチトリプシン(AAT)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

228. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、 α -アンチトリプシン(AAT)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

229. アンテナ型フコースの増加は、LCA、TJA II、UEA-I、AAL、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、 α -アンチトリプシン(AAT)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

230. α -フェトプロテイン(AFP)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α -フェトプロテイン(AFP)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

231. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、 α -フェトプロテイン(AFP)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

232. アンテナ型フコースの増加は、LCA、TJA II、UEA-I、AAL、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、 α -フェトプロテイン(AFP)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

233. AFP-L3の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、AFP-L3 (AFP)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

234. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、AFP-L3 (AFP)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

235. アンテナ型フコースの増加は、LCA、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えばAFP-L3 (AFP)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

236. トランスフェリン(AFP)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、トランスフェリン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

237. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、トランスフェリン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

238. アンテナ型フコースの増加は、LCA、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、トランスフェリン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

239. α -アンチキモトリプシン(AAT)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α -アンチキモトリプシン(AAT)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

240 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば₁ - アンチキモトリプシン(AAT)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

241 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば₁ - アンチキモトリプシン(AAT)及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

242 . ₁ - 1 - 酸性糖タンパク質1の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、₁ - 1 - 酸性糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

243 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、₁ - 1 - 酸性糖タンパク質1及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

244 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば₁ - 1 - 酸性糖タンパク質1及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

245 . セルロプラスミンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、セルロプラスミン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

246 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、セルロプラスミン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

247 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、LCA、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えばセルロプラスミン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

248 . ₁ - 2 - マクログロブリンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、₁ - 2 - マクログロブリン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

249 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、₁ - 2 - マクログロブリン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

250 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、LCA、TJA II、UEA - I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、₁ - 2 - マクログロブリン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

251 . ₁ - 2 - HS - 糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、₁ - 2 - HS - 糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

252 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、₁ - 2 - HS - 糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

253 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば₁ - 2 - HS - 糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

254 . フェチュインAの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、フェチュインA及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

255 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、フェチュインA及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

256 . アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA - I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、フェチュインA及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

257 . ヘモペキシンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヘモペキシン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

258 . アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、ヘモペキシン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

259. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、ヘモペキシン及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

260. C3補体の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、C3補体及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

261. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、C3補体及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

262. アンテナ型フコースの増加は、AAL、LCA、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、C3補体及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

263. ヒスチジンリッチ糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヒスチジンリッチ糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

264. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、ヒスチジンリッチ糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

265. アンテナ型フコースの増加は、AAL、LCA、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、ヒスチジンリッチ糖タンパク質及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

266. 単球性分化抗原CD14の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、単球性分化抗原CD14及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

20

267. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、単球性分化抗原CD14及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

268. アンテナ型フコースの増加は、AAL、LCA、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、単球性分化抗原CD14及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

269. 肝細胞増殖因子アクチベーターの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、肝細胞増殖因子アクチベーター及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

30

270. アンテナ型フコースの増加は肝がんを示す、(例えば、肝細胞増殖因子アクチベーター及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

271. アンテナ型フコースの増加は、AAL、LCA、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、肝細胞増殖因子アクチベーター及び肝がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

272. -ハプトグロビンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、コアフコース、3、4アンテナ型糖鎖、2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)、シアリルLe^x、3アンテナ型糖鎖、及び/又はシアル酸に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-ハプトグロビン及び肺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

273. アンテナ型フコースの増加、
コアフコースの増加、

40

3、4アンテナ型糖鎖の増加、

2-6Neu5Ac(2-6結合シアル酸)の増加、

シアリルLe^xの増加、

3アンテナ型糖鎖の増加、及び/又は

シアル酸の増加、

が肺がんを示す、(例えば、-ハプトグロビン及び肺がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

274. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA-I、PSL、AAA、LCA、及び/若しくはLTAによって判定され、

50

コアフコースの増加は、A O L 及び / 若しくは P h o S L によって判定され、
3、4 アンテナ型糖鎖の増加は、P H A - E、P H A - L、及び / 若しくは D B A によっ
て判定され、

2-6Neu5Ac (2-6結合シアル酸)の増加は、S N A 及び / 若しくは T J A - I によって
判定され、

シアリルLe^xの増加は、S N A、T J A - I、M A A、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シ
アル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び / 若しくはシグレッ
ク 8 によって判定され、

シアル酸の増加は、S N A、T J A - I、M A A、抗 2-3-結合Neu5Ac (2-3結合シ
アル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び / 若しくはシグレック
8 によって判定される、(例えば、 α -ハプトグロビン及び肺がんに関する) 上述の項の
いずれか 1 つに記載の方法。

275 . フィブロネクチンの糖鎖プロファイルは、Gal 1-3GalNAc に特異的なレクチンに
よって判定される、(例えば、フィブロネクチン及び肝がんに関する) 上述の項のい
ずれか 1 つに記載の方法。

276 . Gal 1-3GalNAc の増加は肺がんを示す、(例えば、フィブロネクチン及び肺がん
に関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

277 . Gal 1-3GalNAc の増加は、P N A、A B A、及び / 又はジャカリン(DSA)によ
って判定され、(例えば、フィブロネクチン及び肺がんに関する) 上述の項のい
ずれか 1 つに記載の方法。

278 . α ₁-酸性糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース及び / 又は
シアリルLe^xに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α ₁-酸性糖タンパク質
及び肺がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

279 . アンテナ型フコースの増加、及び / 又は
シアリルLe^xの増加、
が肺がんを示す、(例えば、 α ₁-酸性糖タンパク質及び肺がんに関する) 上述の項のい
ずれか 1 つに記載の方法。

280 . アンテナ型フコースの増加は、T J A I I、A A L、U E A - I、L C A、P
S L、A A A、及び / 若しくは L T A によって判定され、並びに / 又は
シアリルLe^xの増加は、sLe^xに対する抗体、S N A、T J A - I、M A A、抗 2-3-結合N
eu5Ac (2-3結合シアル酸)抗体 (例えば、HYB4)、シグレック 1、シグレック 4、及び
/ 若しくはシグレック 8 によって判定される、(例えば、 α ₁-酸性糖タンパク質及び肺
がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

281 . α -1-アンチトリプシンの糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコース、 α -Gal
、Gal 1-4GlcNAc、 α -Gal 及び α -GalNAc、(GlcNAc)_n、分岐 (LacNAc)_n、並びに / 又は高
マンノース、Man 1-3Man に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α -1-アン
チトリプシン及び肺がんに関する) 上述の項のいずれか 1 つに記載の方法。

282 . アンテナ型フコースの増加、
-Gal、Gal 1-4GlcNAc の増加、
-Gal 及び α -GalNAc の増加、
(GlcNAc)_n の増加、
分岐 (LacNAc)_n の増加、並びに / 又は
高マンノース、Man 1-3Man の増加、
が肺がんを示す、(例えば、 α -1-アンチトリプシン及び肺がんに関する) 上述の項のい
ずれか 1 つに記載の方法。

283 . アンテナ型フコースの増加は、A A L、T J A I I、U E A - I、L C A、P
S L、A A A、及び / 若しくは L T A によって判定され、

-Gal、Gal 1-4GlcNAc の増加は、R C A 1 2 0、R C A、E C L、及び / 若しくは A I
l o A によって判定され、

-Gal 及び α -GalNAc の増加は、B S - I、D B A、S B A、及び / 若しくは H P A によ

10

20

30

40

50

って判定され、

(GlcNAc)_nの増加は、WGA及び/若しくはLELによって判定され、

分岐(LacNAc)_nの増加は、PWMによって判定され、並びに/又は

高マンノース、Man 1-3Manの増加は、GNA、Con A、及び/若しくはNPAによ
って判定される、(例えば、 α -1-アンチトリプシン及び肺がんに関する)上述の項のい
ずれか1つに記載の方法。

284. α -1-酸性糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、2アンテナ型糖鎖、ガラクトー
ス、及び/又はLe^xに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α -1-酸性糖タン
パク質及び胃がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

285. 2アンテナ型糖鎖の増加、

ガラクトースの減少、及び/又は

Le^xの増加、

が胃がんを示す、(例えば、 α -1-酸性糖タンパク質及び胃がんに関する)上述の項のい
ずれか1つに記載の方法。

286. 2アンテナ型糖鎖の増加は、Con A、NPA、及び/若しくはGNAによ
って判定され、

ガラクトースの減少は、RCA、RCA120、ABA、AlloA、ジャカリン(DSA)
、ECL、及び/若しくはPNAによって判定され、並びに/又は

Le^xの増加は、LTAによって判定される、(例えば、 α -1-酸性糖タンパク質及び胃がん
に関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

287. α -2-ハプトグロビンの糖鎖プロファイルは、シアリルLe^x(sLe^x)、3、4アンテ
ナ型糖鎖、アンテナ型フコース、シアリル-Le^a(sLe^a)、(GlcNAc)_n、及び/又は高マンノ
ースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、 α -2-ハプトグロビン及び胃がん
に関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

288. シアリルLe^x(sLe^x)の増加、

3、4アンテナ型糖鎖の増加、

アンテナ型フコースの増加、

シアリル-Le^a(sLe^a)の増加、

(GlcNAc)_nの増加、並びに/又は

高マンノースの減少、

が胃がんを示す、(例えば、 α -2-ハプトグロビン及び胃がんに関する)上述の項のい
ずれか1つに記載の方法。

289. シアリルLe^x(sLe^x)の増加は、抗sLe^xマウスモノクローナルKM93抗体、SNA、
TJA-I、MAA、抗 α -2-3結合Neu5Ac(α -2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレ
ック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、

3、4アンテナ型糖鎖の増加は、PHA-E、PHA-L、及び/若しくはDBAによ
って判定され、

アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、A
AA、及び/若しくはLTAによって判定され、

シアリル-Le^a(sLe^a)の増加は、sLe^aに対する抗体、SNA、TJA-I、MAA、抗 α -2
-3-結合Neu5Ac(α -2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック
4、及び/若しくはシグレック8によって判定され、

(GlcNAc)_nの増加は、WGA及び/若しくはLELによって判定され、並びに/又は
高マンノースの減少は、Con A、NPA、及び/若しくはGNAによって判定される
、(例えば、 α -2-ハプトグロビン及び胃がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の
方法。

290. ロイシンリッチ- α -2-糖タンパク質の糖鎖プロファイルは、シアリル-Le^x(sL
e^x)に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ロイシンリッチ- α -2-糖タン
パク質及び胃がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

291. シアリル-Le^x(sLe^x)の増加は胃がんを示す、(例えば、ロイシンリッチ- α -2

10

20

30

40

50

- 糖タンパク質及び胃がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

292. シアリル-Le^x (sLe^x)の増加は、抗sLe^xマウスモノクローナルKM93抗体、sLe^aに対する抗体、SNA、TJA-I、MAA、抗2-3結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、及び/又はシグレック8によって判定される、(例えば、ロイシンリッチ-2-糖タンパク質及び胃がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

293. ヒト絨毛性ゴナドトロピン- の糖鎖プロファイルはフコース、及び/又は3アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ヒト絨毛性ゴナドトロピン-及び精巣がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

294. フコースの増加、及び/又は

3アンテナ型糖鎖の増加、

が精巣がんを示す、(例えば、ヒト絨毛性ゴナドトロピン-及び精巣がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

295. フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、LTA、PhoSL及び/又はAOLによって判定され、

3アンテナ型糖鎖の増加は、PHA-E、PHA-L、及び/若しくはDBAによって判定される、(例えば、ヒト絨毛性ゴナドトロピン-及び精巣がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

296. AFP-L3の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、AFP-L3及び精巣がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

297. アンテナ型フコースの増加は精巣がんを示す、(例えば、AFP-L3及び精巣がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

298. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、AFP-L3及び精巣がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

299. MUC1の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、MUC1及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

300. アンテナ型フコースの増加は膀胱がんを示す、(例えば、MUC1及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

301. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、MUC1及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

302. エンドプラスミン(HSP90B1)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、エンドプラスミン(HSP90B1)及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

303. アンテナ型フコースの増加は膀胱がんを示す、(例えば、エンドプラスミン(HSP90B1)及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

304. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、エンドプラスミン(HSP90B1)及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

305. ゴルジ装置タンパク質1(GLG1)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、ゴルジ装置タンパク質1(GLG1)及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

306. アンテナ型フコースの増加は膀胱がんを示す、(例えば、ゴルジ装置タンパク質1(GLG1)及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

307. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA-II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、ゴルジ装置タンパク質1(GLG1)及び膀胱がんに関する) 上述の項のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

308. 前立腺酸性ホスファターゼ(ACPP)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、前立腺酸性ホスファターゼ(ACPP)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

309. アンテナ型フコースの増加は膀胱がんを示す、(例えば、前立腺酸性ホスファターゼ(ACPP)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

310. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、前立腺酸性ホスファターゼ(ACPP)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

311. Ig - 2鎖C領域(IGHG2)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、Ig - 2鎖C領域(IGHG2)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

312. アンテナ型フコースの増加は膀胱がんを示す、(例えば、Ig - 2鎖C領域(IGHG2)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

313. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、Ig - 2鎖C領域(IGHG2)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

314. デオキシリボヌクラーゼ-2- (DNASE2A)の糖鎖プロファイルは、アンテナ型フコースに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、デオキシリボヌクラーゼ-2- (DNASE2A)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

315. アンテナ型フコースの増加は膀胱がんを示す、(例えば、デオキシリボヌクラーゼ-2- (DNASE2A)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

316. アンテナ型フコースの増加は、AAL、TJA II、UEA-I、LCA、PSL、AAA、及び/又はLTAによって判定される、(例えば、デオキシリボヌクラーゼ-2- (DNASE2A)及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

317. インテグリンの糖鎖プロファイルは、シアル酸、及び/又は4アンテナ型糖鎖に特異的なレクチンによって判定される、(例えば、インテグリン及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

318. シアル酸の増加、及び/又は4アンテナ型糖鎖の増加、

が膀胱がんを示す、(例えば、インテグリン及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

319. シアル酸の増加は、SNA、TJA-I、MAA、抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)、シグレック1、シグレック4、若しくはシグレック8によって判定され、並びに/又は

4アンテナ型糖鎖の増加は、PHA-E、PHA-L、及び/若しくはDBAによって判定される、(例えば、インテグリン及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

320. MUC16の糖鎖プロファイルは、シアリルTnに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、MUC16及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

321. シアリルTnの増加は膀胱がんを示す、(例えば、MUC16及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

322. シアリルTnの増加は、SNA、TJA-I、MAA、及び/又は抗2-3-結合Neu5Ac(2-3結合シアル酸)抗体(例えば、HYB4)によって判定される、(例えば、MUC16及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

323. -1-アンチトリプシンの糖鎖プロファイルは、高マンノース、及び/又は(GlcNAc 1-4)_nに特異的なレクチンによって判定される、(例えば、-1-アンチトリプシン及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

324. 高マンノースの増加、及び/又は(GlcNAc 1-4)_nの増加、

10

20

30

40

50

が膀胱がんを示す、(例えば、-1-アンチトリプシン及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

325. 高マンノースの増加は、Con A、NPA、及び/若しくはGNAによって判定され、並びに/又は

(GlcNAc 1-4)_nの増加は、WGA及び/若しくはLELによって判定される、(例えば、-1-アンチトリプシン及び膀胱がんに関する)上述の項のいずれか1つに記載の方法。

326. 上述の項のいずれか1つに記載の方法における使用のための、好ましくは、

i) 前立腺がんの予測(例えば、陽性又は陰性)のためであって、好ましくはレクチンはMAA II、AAL、Con A、SNA-I、及びWFAからなる群から選択され、さらに好ましくは該レクチンはMAA IIを含み、最も好ましくは該レクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該レクチンは、

aa) AAL、又は

bb) Con A、又は

cc) SNA-Iと組み合わせたMAA IIを含むものである、

ii) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別のためであって、好ましくは該レクチンはMAA II、AAL、Con A、SNA-I、及びWFAからなる群から選択され、さらに好ましくは該レクチンはMAA IIを含み、最も好ましくは該レクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該レクチンは、

aa) AAL、又は

bb) Con A、又は

cc) SNA-Iと組み合わせたMAA IIを含むものである、

iii) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別のためであって、好ましくは該レクチンはAAL、Con A、MAA II、及びSNA-Iからなる群から選択され、さらに好ましくはAAL、Con A、及びMAA IIからなる群から選択され、最も好ましくはAAL及びCon Aからなる群から選択される、という群から選択される方法における使用のためのレクチン。

327. 該1つ以上のレクチンは、i) Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、ii) コンカナバリンA(Con A)レクチン、iii) Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、iv) Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、v) Wisteria floribundaレクチン(WFL)、vi) 本明細書の表1に記載されるいずれかのレクチンからなる群から選択され、好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含み、さらに好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、最も好ましくは該1つ以上のレクチンは、AAL、Con A、又はSNA-Iと組み合わせたMAA IIを含む2つのレクチンである、上述の項のいずれか1つに記載の1つ以上のレクチン。

328. 該1つ以上のレクチンは、(例えば、サンプル位置、例えば、マイクロプレート、例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレートに)固定化される、上述の項のいずれか1つに記載の1つ以上のレクチン。

329. i) 上述の項のいずれか1つに記載の糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体、若しくは本明細書の表1に記載される任意の抗体)、又はその抗原結合部分、

ii) 上述の項のいずれか1つに記載される磁性担体、

iii) 1つ以上のレクチン(例えば、本明細書の表1に記載される任意のレクチン)であって、好ましくは該1つ以上のレクチンは、Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、コンカナバリンA(Con A)レクチン、Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、Wisteria floribundaレクチン(WFL)からなる群から選択され、さらに好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含み、最も好ましくは該1つ以上のレクチンはMAA IIを含む2つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該1つ以上のレクチンはAAL、Con A、又はSNA-Iと組み合わせたMAA IIを含む2つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該1つ以上のレクチンは上述の項のいずれか1つに記載される1つ以上のレクチンであるレクチン、の1つ以上を含む組成物。

10

20

30

40

50

330 . i) 上述の項のいずれか 1 つに記載される磁性担体、又は上述の項のいずれか 1 つに記載される抗糖タンパク質抗体 (例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される任意の抗体、好ましくは該標的ポリペプチドは抗PSA抗体である)、又はその抗原結合部分、

i i) 1 つ以上のレクチン (例えば、本明細書の表 1 に記載される任意のレクチン) であって、好ましくは該 1 つ以上のレクチンは、Maackia amurensisレクチンII(MAA II)、コンカナバリン A (Con A)レクチン、Aleuria aurantiaレクチン(AAL)、Sambucus nigra(SNA-I)レクチン、Wisteria floribundaレクチン(WFL)からなる群から選択され、さらに好ましくは該 1 つ以上のレクチンは M A A I I を含み、最も好ましくは該 1 つ以上のレクチンは M A A I I を含む 2 つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該 1 つ以上のレクチンは A A L、C o n A、又は S N A - I と組み合わせた M A A I I を含む 2 つのレクチンであり、さらに最も好ましくは該 1 つ以上のレクチンは上述の項のいずれか 1 つに記載される 1 つ以上のレクチンであるレクチン、を含む上述の項のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

331 . 上述の項のいずれか 1 つに記載される、抗糖タンパク質抗体 (例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される任意の抗体、好ましくは抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、又は組成物を含むキット。

20

332 . 上述の項のいずれか 1 つに記載されるがんバイオマーカータンパク質に特異的である抗体、及び、上述の項のいずれか 1 つに記載される 1 つ以上のレクチンを含み、好ましくは該がんバイオマーカーは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法を行うためのキット。

333 . 上述の項のいずれか 1 つに記載される自己免疫性疾患バイオマーカータンパク質に特異的である抗体、及び、上述の項のいずれか 1 つに記載される 1 つ以上のレクチンを含み、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法を行うためのキット。

334 . 上述の項のいずれか 1 つに記載される炎症性疾患バイオマーカータンパク質に特異的である抗体、及び、上述の項のいずれか 1 つに記載される 1 つ以上のレクチンを含み、好ましくは該バイオマーカーは本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の方法を行うためのキット。

30

335 . 薬剤としての使用のための、上述の項のいずれか 1 つに記載の、抗糖タンパク質抗体 (例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表 1 に記載される任意の抗体、好ましくは抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、又は組成物。

336 . i) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである) の選択的捕捉及び / 又は濃縮、

40

i i) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである) の選択的捕捉及び / 又は濃縮であって、選択的捕捉及び / 又は濃縮のための該方法は、1 つ以上のレクチン (例えば、固定化レクチン) の使用を含み、好ましくは該 1 つ以上のレクチンはサンプル位置 (例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレート) に固定化されている、

i i i) 上述の項のいずれか 1 つに記載される標的ポリペプチド (例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表 1 に記載される任

50

意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の糖鎖プロファイリング、

i v) 上述の項のいずれか1つに記載される標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)に共有結合したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)のスクリーニング及び/又は分析、

v) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の診断、

vi) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の陽性予測及び/又は陰性予測、

vii) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の臨床段階の判定、

viii) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別、

ix) 転移する可能性がある(例えば、骨に転移する可能性がある)前立腺がん、好ましくは本明細書の表1に記載される任意のがんの特定、

x) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別、

xi) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の予防及び/又は処置、

xii) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、重要な腫瘍と重要でない腫瘍との識別、

xiii) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)腫瘍との識別、

xiv) がんの糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、器官限局性及び/又は治療できる可能性があるがん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の特定、

xv) 化合物のスクリーニング、の方法(例えば、インビトロ、インビボ、又はエクスピボの方法)の1つ以上における使用のための、

xvi) 上述の項のいずれか1つに記載の方法における使用のための、上述の項のいずれか1つに記載の、抗糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体、抗AFP抗体、抗MUC16抗体、抗WFDC2抗体、抗MUC1抗体、抗ERBB2抗体、抗CEACAM5抗体、抗FUT3抗体、抗TG抗体、若しくは本明細書の表1に記載される任意の抗体、好ましくは抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、又は組成物。

337. i) 上述の項のいずれか1つに記載される標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の選択的捕捉及び/又は濃縮のため、

ii) 上述の項のいずれか1つに記載される標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の選択的捕捉及び/又は濃縮のためであって、該選択的捕捉及び/又は濃縮は、1つ以上のレクチン(例えば、固定化レクチン)の使用を含み、好ましくは該1つ以上のレクチンはサンプル位置(例えば、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、酵素結合レクチン測定法(ELLA)、又は磁性酵素結

10

20

30

40

50

合レクチン測定法(MELLA)のマイクロプレート)に固定化されている、

i i i) 上述の項のいずれか1つに記載される標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の糖鎖プロファイリングのため、

i v) 上述の項のいずれか1つに記載される標的ポリペプチド(例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカー、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)に共有結合したオリゴ糖鎖(例えば、糖鎖)のスクリーニング及び/又は分析のため、

v) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の診断のため、

v i) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の陽性予測及び/又は陰性予測のため、

v i i) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の臨床段階の判定のため、

v i i i) 前立腺がんと転移性前立腺がんとの識別のため、

i x) 転移する可能性がある(例えば、骨に転移する可能性がある)前立腺がん、好ましくは本明細書の表1に記載される任意のがんのため、

x) 良性前立腺肥大症(BPH)と前立腺がんとの識別のため、

x i) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の予防及び/又は処置のため、

x i i) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、重要な腫瘍と重要でない腫瘍との識別のため、

x i i i) がん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、低増殖腫瘍(例えば、臨床的に無害)と高増殖腫瘍(例えば、臨床的に該当する)腫瘍との識別のため、

x i v) がんの糖タンパク質ベース(例えば、標的ポリペプチドベース、例えば、PSA, AFP, MUC16, WFDC2, MUC1, ERBB2, CEACAM5, FUT3, TG、若しくは本明細書の表1に記載される任意のバイオマーカーに基づく、好ましくは該標的ポリペプチドはPSAである)の診断による、器官限局性及び/又は治療できる可能性があるがん(例えば、前立腺がん又は本明細書の表1に記載される任意のがん)の特定のため、

x v) 化合物のスクリーニングのための、

x v i) 上述の項のいずれか1つに記載の方法における使用のための、上述の項のいずれか1つに記載の、抗糖タンパク質抗体(例えば、抗PSA抗体)、その抗原結合部分、磁性担体、1つ以上のレクチン、又は組成物の使用。

338. 該使用とはインビトロ、エクスピボ、若しくはインピボの使用、又はそれらの組合せである、上述の項のいずれか1つに記載の方法における使用。

339. 該レクチンは、配列番号52、53、54、55、56、57、58、59からなる群から選択されるポリペプチド配列、UniProtKB受託番号P0DKL3、P02866、P18891、O04366、A0A218PFP3、Q945S3、Q00022、Q6YNX3、Q71QF2、P02872、P18670、Q2UNX8、Q8L5H4、A0A089ZWN7、P05045、P19588、P83410、P17931、P56470、P24146、Q41263、Q39990、Q2F1K8、G9M5T0、B3XYC5、P02870、P19664、P0DKL3、P49300、A9XX86、Q40423、P16300、P05088、P05087、Q9AVB0、P02867、O24313、Q9SM56、P06750、B9SPG3、Q9BZZ2、P20916、Q9NYZ4、Q96RL6、P05046、P93535、P02876、P10968、P10969、P22972、若しくはP56625の

10

20

30

40

50

レクチン、本明細書の表 1 に記載のレクチンに対して少なくとも 60% 以上（例えば、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100%）同一であり、該レクチンは、他の分子（例えば、細胞壁多糖及び / 又は糖タンパク質（例えば、上述の項のいずれか 1 つにおける標的ポリペプチド、又は本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択されるバイオマーカー）のグリコシド残基に特異的に反応することができる、上述の項のいずれか 1 つに記載の、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

340. 該レクチンは、配列番号 52、53、54、55、56、57、58、59、UniProtKB 受託番号 P0DKL3、P02866、P18891、O04366、A0A218PFP3、Q945S3、Q00022、Q6YNX3、Q71QF2、P02872、P18670、Q2UNX8、Q8L5H4、A0A089ZWN7、P05045、P19588、P83410、P17931、P56470、P24146、Q41263、Q39990、Q2F1K8、G9M5T0、B3XYC5、P02870、P19664、P0DKL3、P49300、A9XX86、Q40423、P16300、P05088、P05087、Q9AVB0、P02867、O24313、Q9SM56、P06750、B9SPG3、Q9BZZ2、P20916、Q9NYZ4、Q96RL6、P05046、P93535、P02876、P10968、P10969、P22972、若しくは P56625 のレクチン、本明細書の表 1 に記載のレクチンからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の、抗糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

341. 該レクチンは成熟している、上述の項のいずれか 1 つに記載の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

342. 該抗体は、本明細書の表 1 に記載される抗体からなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

343. 該バイオマーカーは、本明細書の表 1 に記載されるバイオマーカーからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

344. 該がんは、本明細書の表 1 に記載されるがんからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

345. 該抗体、該バイオマーカー、該がん、及び該レクチンは、本明細書の表 1 に記載される対応する抗体、バイオマーカー、がん、及びレクチンからなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つに記載の糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、若しくは組成物、使用、又は方法。

346. 糖鎖の状態、及び / 又は糖鎖組成、及び / 又は糖鎖濃縮、及び / 又は糖鎖複合化（例えば、二量体化、三量体化、分岐など）における対応する糖鎖修飾（例えば、対応する変化（例えば、検出可能な変化））は、本明細書の表 1 に記載される糖鎖修飾からなる群から選択される、上述の項のいずれか 1 つにおける糖タンパク質抗体、その抗原結合部分、磁性担体、1 つ以上のレクチン、キット、組成物、使用、又は方法。

【実施例】

【0191】

本発明において、前立腺がん (PCa) 診断改良のための可能性のある新規のバイオマーカーとして、ヒト血清の P S A レベル（現行の標準臨床診療）ではなく、P S A の糖鎖（複合炭水化物）変化における革新の可能性が研究されている（例えば、図 1）。健全な個人の P S A における典型的な糖鎖組成を図 1 A に示し、P C a 患者の P S A における典型的な糖鎖組成を図 1 B に示し、P C a 診断においてレクチン（糖鎖結合タンパク質）によって検出可能な糖鎖変化を表している。血清サンプルにおける P S A レベルは、通常、センシング抗体 (Ab1) 及び検出用抗体 (Ab2) を使用してサンドイッチ構成で検出される（図 1 C）。P S A の糖鎖プロファイリングは、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) マイクロプレート（図 1 E）に固定化したレクチンで血清から P S A を選択的に補足するために用いられ

10

20

30

40

50

る、磁性粒子に固定化した一本鎖抗体フラグメント(scAb) (又は抗体) 及びマイクロペルオキシダーゼ - 11 (MP-11)を用いて、サンドイッチ構成で行われる(図1E)。MP-11及び抗体を含む磁性粒子は、血清サンプルからのPSA濃縮と光学信号生成のために用いられるMP-11との2つの役割を有する(図1E)。PSA糖鎖プロファイリングのための本発明の方法は、例えば、数ある相違点のなかでも、検出の感度を著しく向上させる固定化MP-11及び抗体フラグメントで磁性粒子の2つの役割を果たして、必要とされるサンプル量を少なくして0.04 mLにするとともに、PSA濃縮及び信号生成のための磁性粒子を使用して分析時間を短縮するという点で、先行技術に記載される方法(例えば、図1Dに示されるものなど、しかしながら、この方法は多数のステップに関与し、少なくとも1.5 mLの血清を必要とする)とは著しく異なる。

10

【0192】

また、先行技術の方法は、研究されている分析物の糖鎖プロファイリングについては言及していない。さらに、本発明において、マイクロペルオキシダーゼ - 11 (MP-11) 酵素が、頻繁に用いられるとともに、はるかに大きい西洋ワサビ(HRP)(それぞれ1.9 kDa vs. 44 kDa)の代わりに使用されている。加えて、抗PSA抗体の抗原結合部分(例えば、8x4x3.5 nm)は、はるかに大きい全長抗PSA抗体(15x7x3.5 nm)の代わりに本発明の方法に使用されている。抗PSA抗体の該抗原結合部分は、Andris-Widhopf等(2000)によって記載されるように作製された。

【0193】

本発明の方法は、例えばELLA又はMELLAフォーマットで有効であるので、表面プラズモン蛍光分光法、レクチンを使用するマイクロチップキャピラリー電気泳動法、サスペンションアレイシステム、及びフローサイトメトリーを行うための特殊機器を必要とせず、現行の臨床診療に十分に適合するELLA又はMELLA(例えば、ELISAのような)フォーマットにて、アッセイを行うことができる。

20

【0194】

本発明の方法は、任意のタンパク質(例えば、がんバイオマーカー)の糖鎖プロファイリングのための修飾磁性粒子の2つの役割を初めて記載するものである。

【0195】

実施例1及び実施例2における材料と方法

PSAの磁性ELLA (MELLA)

30

まず、1 mgの磁性粒子(MNP)あたり、30 µgの等モルリガンド混合物(38 131 Da sc Ab及び1822 Da MP-11, すなわち、28.6 µgのscAb及び1.4 µgのMP-11)を一晩コンジュゲートさせた。PB中の100 µlの10 µg/mlレクチン溶液(0.1 M, pH = 7.4, 0.2 µm滅菌フィルターを用いてる過)を、マキシソーププレート(Thermo Scientific, US)の各ウェルに添加し、1時間室温(RT)で、又は4 で一晩インキュベートした。洗浄作業後(200 µlのリン酸バッファー(PB)で3x)、100 µlのcarbofreeブロッキング溶液(Vector Labs, US)を用いて1時間ウェルをブロッキングした。洗浄ステップ後、プレートはMELLA分析の準備が整った状態となる。

【0196】

ヒト血清サンプルのアリコートを取って - 80 で保管した。分析の前に、すべてのサンプルを同じPSAレベルまで希釈して結果を比較できるようにし(PB 0.1 M中, pH = 7.4, 0.2 µm滅菌フィルターを用いてる過)、例えばこの場合では0.7 ng/mlであった。ノーマライズした血清を、MNPと1+1比で混合し(通常20+20 µl)、さらにPBを用いて5倍に希釈し(最終量200 µl)、室温で1時間振とうしながらインキュベートした。その後、PBを用いてMNPを3回洗浄して、500 µlのPBに再懸濁し、プレートウェルに加えた(100 µl/well)。振とうしながらの10分のインキュベーション後、マルチチャンネルピペットとPBとを用いて軽く洗浄するステップを行った。比色分析用信号を生成するため、クエン酸(0.05 M) - リン酸(0.2 M)バッファー(pH 4.6)中の10 mg/ml OPD(o-フェニレンジアミンジヒドロクロリド)溶液を、27 µl/20 mlの30%過酸化水素の添加と共に用いた。暗所にて室温で15分のインキュベート後、3.6 M

40

50

硫酸を用いて反応を停止した(ウェル中の100 μ l OPD溶液に対して100 μ l)。信号を490 nm及び室温で直ちに測定した。

【0197】

実施例1

この実施例では、本発明の方法によって、BPH(良性前立腺肥大症)のサンプル及びPCaサンプルを分析した。

【0198】

結果

まず、本発明の方法によって、単独のバイオマーカーを分析した。

【0199】

そのため、5つの異なるレクチン(MAA-II, Con A, AAL, SNA-I, 及びWFA, Vector Labs, USAより購入)を、本発明の方法によって(例えば、図1E)、磁性ELLAフォーマットにおけるPSAの糖鎖プロファイリングに用いて、PSA糖鎖プロファイリングに用いることができる最も良好なレクチンを見いだし(例えば、図2、図3、及び図4)、結果を従来のPSAベースのテストと比較した。テストしたこれらのすべてのレクチンから、MAA-IIのみを、曲線下面積(AUC)=0.871により、前立腺がん(PCa)の正の予測因子とした。他の3つのレクチンを、AALではAUC=0.305、Con AではAUC=0.395、及びSNA-IではAUC=0.356により、PCaの負の予測因子とした。受信者動作特性(ROC)曲線を逆にして正の予測因子にすると、AALでは0.695のAUC値、Con Aでは0.605のAUC値、及びSNA-Iでは0.645のAUC値を得た(例えば、図2)。実施例における総サンプル数は、8つのBPH(例えば、実施例1)、8つの転移なしのPCa血清サンプル(例えば、実施例1及び2)、並びに、8つの転移ありのPCa血清サンプル(例えば、実施例2)であった。血清サンプルは前処理しなかった。結果を以下の表2にまとめ、AUC、感度、及び特異性の値を示し、また、図2、図3、及び図4にも示される。

表2は、テストした単独のバイオマーカーのパフォーマンスを示す。

【表2】

バイオマーカー	予測因子	AUC	感度	特異性
PSA	+	0.422	-	-
AAL	-	0.695	50%	75%
Con A	-	0.605	50%	75%
MAA-II	+	0.871	87.5%	87.5%
SNA-I	-	0.645	57%	75%
WFA	+	0.602	50%	75%

【0200】

次に、本発明の方法によって、2つのバイオマーカーを分析した。

【0201】

MAAレクチンは、本発明の方法(例えば、図1E)によって、最も良好なパフォーマンスを示したことから(上記参照)、MAAレクチンと他のレクチンとの組合せを、そのそれぞれの予測特性についてさらに分析し、従来のPSAベースのテストの結果と比較した。MAAと他のレクチンとの3つの異なる組合せ、すなわちMAA+AAL(AUC=0.91)、MAA+Con A(AUC=0.95)、及びMAA+SNA(AUC=0.95)(例えば、以下の表3)がMAA単独(AUC=0.87)よりも良好なパフォーマンスを示す(例えば、上記表2)ことを、結果によって示した。MAA+WFAの組合せ(AUC=0.84)(例えば、表3)は、単独のMAAバイオマーカー(AUC=0.87)と比較してわずかに低いパフォーマンスを示した(例えば、表2)。また、結果を以下の表5にも示す。

表 3 は、テストした 2 つのバイオマーカーのパフォーマンスを示す。

【表 3】

バイオマーカー	AUC	感度	特異性
PSA	0.42	-	-
MAA+AAL	0.91	100%	81.3%
MAA+Con A	0.95	100%	93.8%
MAA+SNA-I	0.95	100%	93.8%
MAA+WFA	0.84	75%	93.8%

10

【0202】

その後、本発明の方法によって、3 つのバイオマーカーを分析した。

【0203】

ここで、3 つの異なるレクチンの組合せをテストし、本発明の方法によって（例えば、図 1 E）、PCa 患者を良好に予測することができるかをみて、結果を従来の PSA ベースのテストと比較した。3 つのレクチンの組合せを用いることで、AUC は 0.87 ~ 0.93 の範囲となり（例えば、以下の表 4）、これは 2 つのバイオマーカー MAA + Con A (AUC=0.95) 及び MAA + SNA (AUC=0.95)（例えば、上記表 3）と比較して劣る結果であり、3 つのバイオマーカーではなく 2 つのバイオマーカーを用いることがわずかに良好であるという結論となったことを、結果によって示した。また、結果を以下の図 6 に示す。

20

表 4 は、テストした 3 つのバイオマーカーのパフォーマンスを示す。

【表 4】

バイオマーカー	AUC	感度	特異性
PSA	0.42	-	-
MAA+AAL+Con A	0.89	87.5%	75%
MAA+AAL+SNA	0.89	100%	81.3%
MAA+AAL+WFA	0.87	75%	93.8%
MAA+Con A+SNA	0.93	100%	87.5%
MAA+Con A+WFA	0.91	100%	81.3%

30

【0204】

さらにその後、本発明の方法によって、4 つ及び 5 つのバイオマーカーを分析した。

【0205】

ここで、4 つ及び 5 つの異なるレクチンの組合せをテストし、本発明の方法によって（例えば、図 1 E）、PCa 患者を良好に予測することができるかをみて、結果を従来の PSA ベースのテストと比較した。3 つのレクチンの組合せを用いることで、AUC は 0.89 ~ 0.92 の範囲となり（例えば、以下の表 5）、これは 2 つのバイオマーカー MAA + Con A (AUC=0.95) 及び MAA + SNA (AUC=0.95)（例えば、上記表 3）と比較してわずかに劣るものであり、4 つ及び 5 つのバイオマーカーではなく 2 つのバイオマーカーを用いることがわずかに良好であるという結論となったことを、結果によって示した。結果は ROC 曲線の形態で示されていない。

40

表 5 は、テストした 4 つのバイオマーカーのパフォーマンスを示す。

【表 5】

バイオマーカー	AUC
PSA	0.42
MAA+AAL+Con A+SNA	0.90
MAA+AAL+Con A+WFA	0.89
MAA+ Con A+SNA+WFA	0.91
MAA+AAL+Con A+SNA+WFA	0.92

10

【0206】

結論 1

単独のバイオマーカー：4つのレクチンのうち3つ、すなわち、AAL、Con A、及びSNA-Iは、PCaの負の予測因子である一方、MAA-IIは、該疾患の正の予測因子である。PCa診断のAUC(0.87)値及び感度及び特異性を考慮するとともに、診断における他のレクチンのパフォーマンスがPCa診断のAUC値及び感度及び特異性に関して極めて類似するので、最も良好なバイオマーカーはMAA-IIである。

【0207】

2つのバイオマーカー：MAA+Con A(AUC=0.95)及びMAA+SNA(AUC=0.95)の組合せは最も良好なパフォーマンスを示し、MAA+AAL(AUC=0.91)は単独のMAA(AUC=0.87)と比較してわずかに良好なパフォーマンスを示した。

20

【0208】

3つのバイオマーカー、4つのバイオマーカー、及び5つのバイオマーカー：3つ、4つ、及び5つのレクチンの組合せは、2つのバイオマーカーMAA+Con A及びMAA+SNAのパフォーマンスより優れてはいなかったため、これらの2組の2つのバイオマーカーがBPH患者とPCa患者とを識別する最も良好なバイオマーカーである。

【0209】

実施例 2

この実施例では、本発明の方法によって(例えば、図1E)、転移ありのPCaサンプル(PCa+)及び転移なしのPCaサンプル(PCa-)を分析した。

30

【0210】

結果

ここでは、レクチンを用いてPCa+患者をPCa-患者から識別するための糖鎖バイオマーカーの使用の可能性が研究され、レクチンAAL(AUC=0.742)、Con A(AUC=0.805)(例えば、図7及び図8)が、PSA(AUC=0.672)よりも良好な予測値を有することが結果によって示された。BPH患者とPCa患者とを最も良好に識別することができたレクチンMAAは、PSA(AUC=0.672)と同じ予測値PCa+ vs. PCa-(AUC=0.672)を有した(例えば、図7及び図8)。レクチンSNA(AUC=0.648)は、PSA(AUC=0.672)と比較してわずかに低い予測値を有した(例えば、図7及び図8)。これは、レクチンが種々のPCa段階の診断に有効に用いることができるということを示す。

40

【0211】

最も良好な単独のバイオマーカーMAA-IIのパフォーマンスを、図9及び図10に示すように箱ひげ図の形式で、PSAのパフォーマンスと比較した。MAAレクチンは、BPH患者とPCa-患者とを非常に良好に識別することができる($p=0.0003$)一方、PCa-患者とPCa+患者とを識別する能力はわずかに劣り($p>0.05$)、これはPCa+患者の処置に起因し得る。また、MAA-IIは、 $p=0.0005$ により、BPH患者とPCa患者(PCa-患者及びPCa+患者を合わせたもの)とを非常に良好に識別する能力を有する。ROC曲線を用いて既に記載されているように、MAA-IIは、 $p>0.05$ により、PCa-患者とPCa+患者とを良好に識別しない(図9及び図10)。PSAを考慮すると、

50

M A A I I バイオマーカーと比較したとき、これらのバイオマーカーのパフォーマンスはわずかに劣る（図 9 及び図 10）。

【0212】

結論 2

2つのレクチンが P C a - サンプルと P C a + サンプルとを識別する能力を有し（すなわち、P S A より良好な A A L と C o n A）、B P H 患者 v s . P C a 患者を識別するためだけでなく、種々の P C a の段階を識別するためにレクチンを用いる可能性があること結論付けられた。

【0213】

実施例 3

この実施例では、B P H サンプル及び P C a サンプルに抗体を用いることなく、全血清の糖鎖プロファイリングを行った。

【0214】

まず、通常どおり 20 μ l のサンプルのみを用いて同じ P S A レベルを有するように（上記実験のように、0.72 ng/ml）希釈したヒト血清とともに、磁性粒子 (MP) をインキュベートし、その後、通常どおり同じ数のヒト血清サンプルの分析を行った。

【0215】

結果

結果は、非常に低い値であるたった 0 . 5 4 7 の A U C 値を示し（例えば、図 11）、B P H 患者と P C a 患者との識別能力をほぼ示さない。

【0216】

実施例 4

この実施例において、先行技術の手法を用いて、すなわち、Ag/Ab ジェントル溶出バッファー (pH 6.6) を用いて、磁性粒子からの放出後の P S A の糖鎖プロファイリングを行った。

【0217】

希釈したヒト血清のインキュベーションを、実施例 3 に上述されるように、固定抗 P S A 抗体 (Abcam, UK) を含む M P と共に行った。P S A の磁性粒子からの放出を、溶出バッファー (Ag/Ab gentle elution buffer, pH 6.6) を用いて 3 回繰り返した。Z e b a スピン脱塩カラム (MWCO 10 kDa (Thermo)) を用いて、放出 P S A の脱塩を行った。固定抗 P S A 抗体を含む E L I S A プレートにて、放出されて脱塩した P S A のインキュベーション、E L I S A プレートのインキュベーションを、H R P - H A A - I I コンジュゲート (EY Labs, USA) と共に行った。

【0218】

結果

得られた結果は、これもまた非常に低い値であるたった 0 . 5 2 3 の A U C 値を示し（例えば、図 12）、B P H 患者と P C a 患者との識別能力をほぼ示さない。

【0219】

実施例 5

この実施例では、P S A の糖鎖プロファイリングを、固体表面、ここでは E L I S A プレート上に固定化した抗体で上述のように行った。M A A - I I をレクチンとして用いた。

【0220】

結果

M A A レクチンの A U C 値は 0 . 5 1 8 であった（図 13 参照）。この A U C 値は、固体表面上に固定化されていないが、ビーズ、例えば磁性ビーズと結合した抗体を用いたときに観察された A U C 値よりも低い（例えば、図 3 又は図 4 を参照）。低い A U C 値は、B P H 患者と P C a 患者との識別能力をほぼ示さない可能性があることを示す。

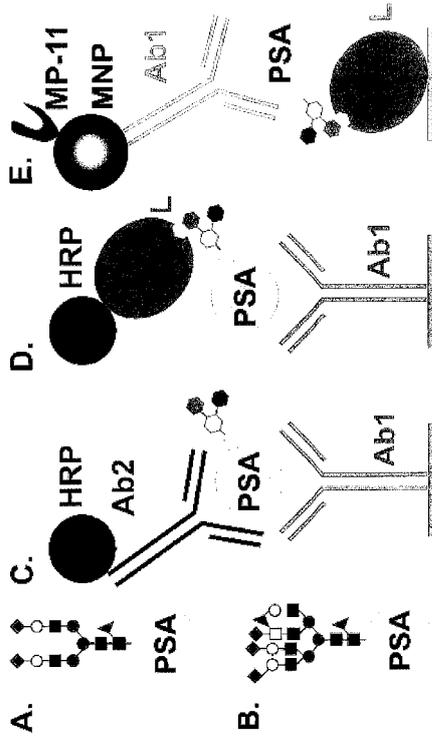
10

20

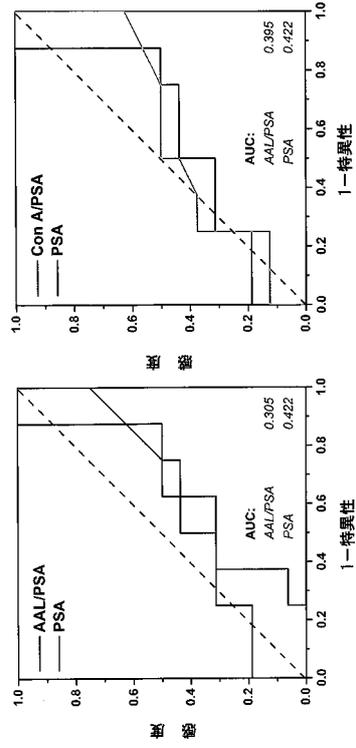
30

40

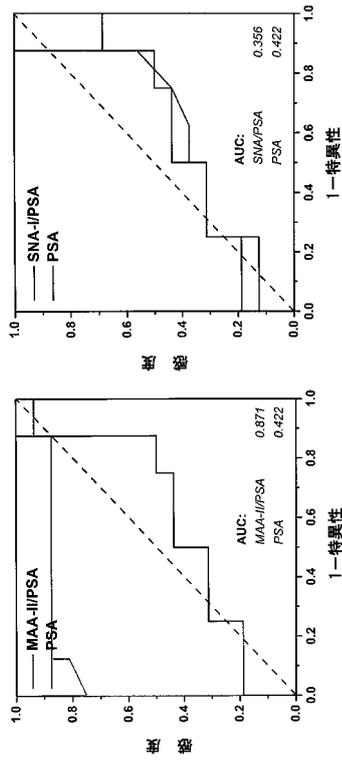
【 図 1 】



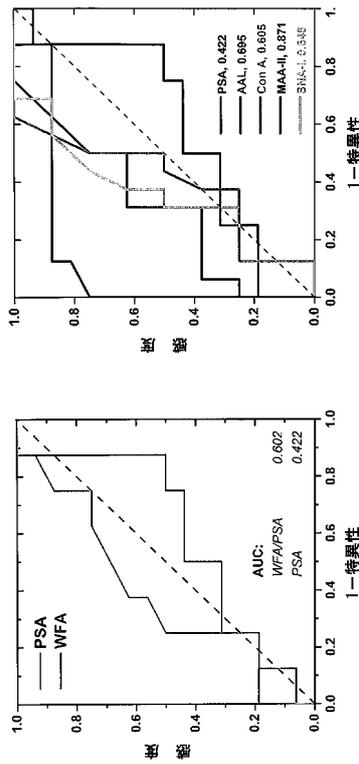
【 図 2 】



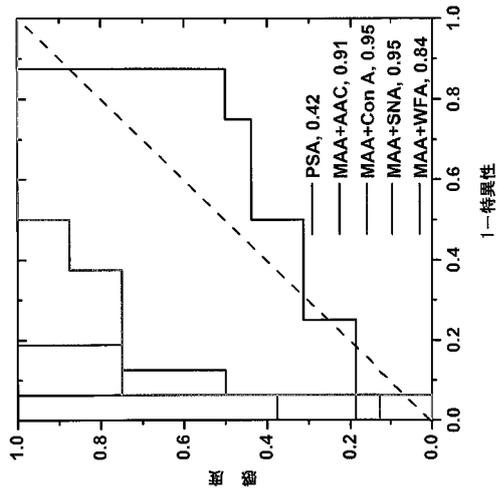
【 図 3 】



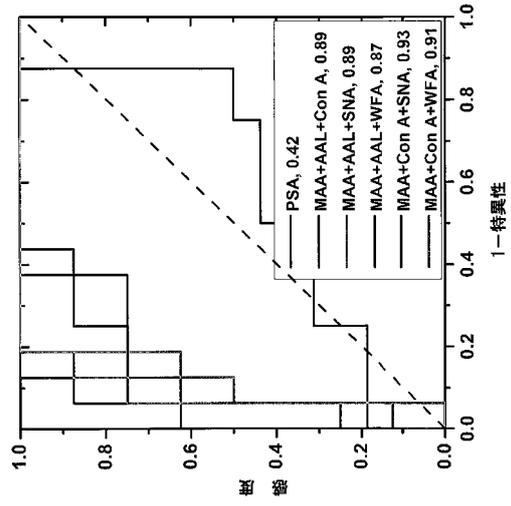
【 図 4 】



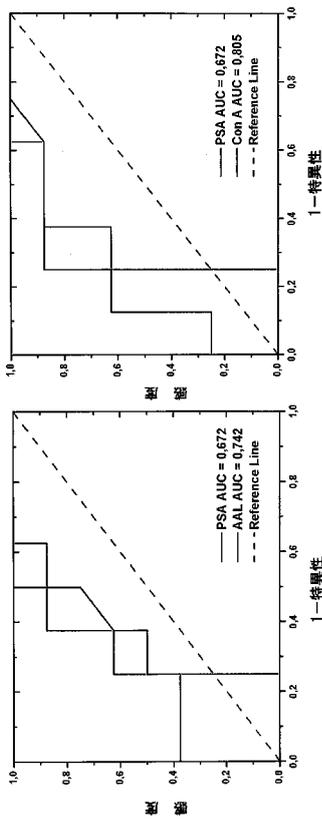
【 図 5 】



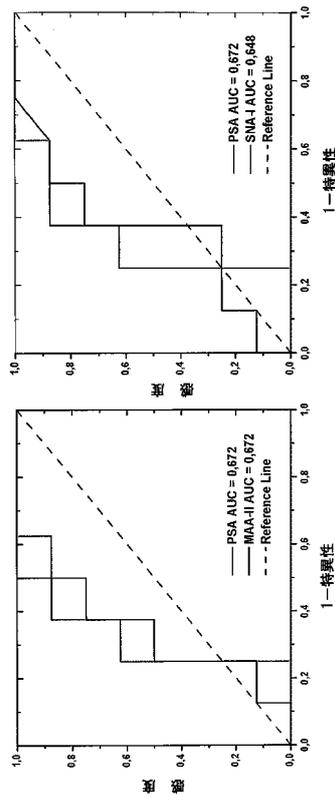
【 図 6 】



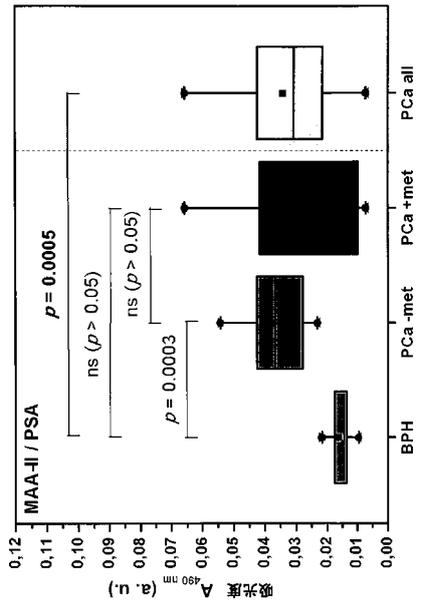
【 図 7 】



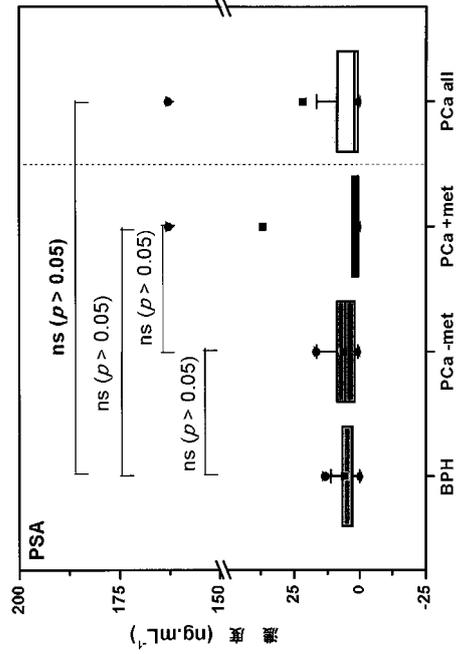
【 図 8 】



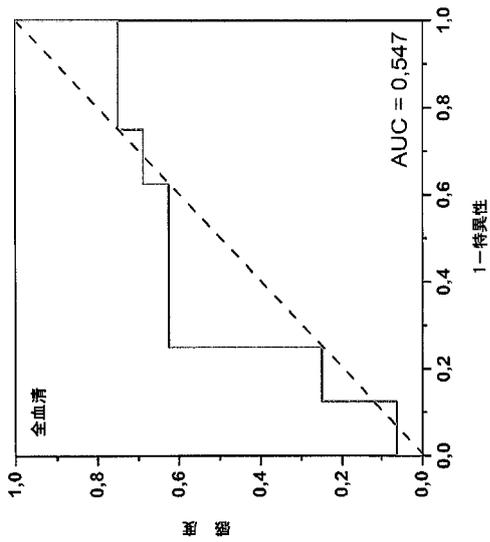
【 図 9 】



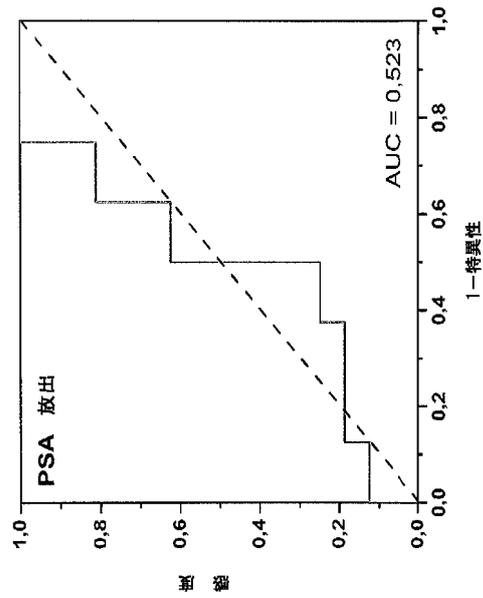
【 図 10 】



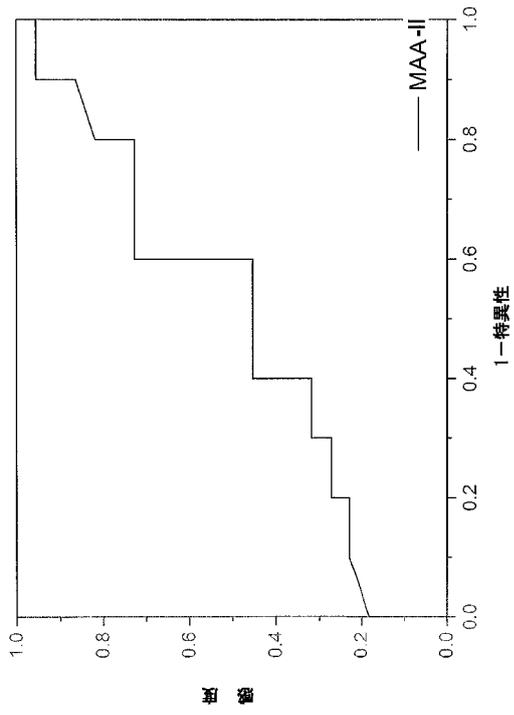
【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 1 3 】



【 配列表 】

2021519443000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2019/057386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/574 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, EMBASE, INSPEC, 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	Atsushi Kuno ET AL: "Focused Differential Glycan Analysis with the Platform Antibody-assisted Lectin Profiling for Glycan-related Biomarker Verification", Molecular & Cellular Proteomics, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 99-108, XP055186351, United States DOI: 10.1074/mcp.M800308-MCP200 Retrieved from the Internet: URL: http://www.mcponline.org/content/8/1/99.abstract the whole document In particular: Title; Abstract; Experimental procedures; Figures 1-8. ----- -/--	1-7
<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		Date of mailing of the international search report
20 May 2019		18/07/2019
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
		C.F. Angioni

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/057386

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DANNI L. MEANY ET AL: "Tyramide Signal Amplification for Antibody-Overlay Lectin Microarray: A Strategy to Improve the Sensitivity of Targeted Glycan Profiling", JOURNAL OF PROTEOME RESEARCH., vol. 10, no. 3, 4 March 2011 (2011-03-04), pages 1425-1431, XP055481162, US ISSN: 1535-3893, DOI: 10.1021/pr1010873 the whole document In particular: Title; Abstract; Methods; Figures 1-6. -----	1-7
Y	KAZUTOSHI FUJITA ET AL: "Serum fucosylated haptoglobin as a novel prognostic biomarker predicting high-Gleason prostate cancer : Fuc-Hpt as a Novel Prostate Cancer Biomarker", PROSTATE., vol. 74, no. 10, 7 May 2014 (2014-05-07), pages 1052-1058, XP055481351, US ISSN: 0270-4137, DOI: 10.1002/pros.22824 the whole document In particular: Title; Abstract; Materials and methods; Figures 1-3. -----	1-7
Y	HAKOMORI: "N-glycosylation status of [beta]-haptoglobin in sera of patients with prostate cancer vs. benign prostate diseases", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 36, no. 01, 19 November 2009 (2009-11-19), XP055481346, GR ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo_00000490 the whole document In particular: Title; Abstract; Materials and methods; Figures 1-3. -----	1-7
Y	US 2007/178538 A1 (HAAB BRIAN B [US]) 2 August 2007 (2007-08-02) the whole document In particular: Figures 1-18; Column 4, line 6 - column 6, line 26; Tables 1 and 3. -----	1-7

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2019/057386**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.:
5(completely); 1-4, 6, 7(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/ EP2019/ 057386

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 5(completely); 1-4, 6, 7(partially)

A method of determining a glycoprofile as defined in claim 1, wherein the cancer protein is for prostate cancer.

2-11. claims: 1-4, 6, 7(all partially)

A method of determining a glycoprofile as defined in claim 1, wherein the cancer protein is for one of the cancers listed in claim 5.

12. claims: 8, 11

A method and kit as defined in claims 10 and 13.

13. claims: 9, 12

A method and kit as defined in claims 11 and 14.

14. claims: 10, 13

A method and kit as defined in claims 12 and 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/057386

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007178538 A1	02-08-2007	EP 1877785 A2	16-01-2008
		US 2007178538 A1	02-08-2007
		WO 2006113245 A2	26-10-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/47 Z N A	
	C 0 7 K 19/00	
	C 0 7 K 16/00	

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

(72) 発明者 バルトーク, トマス
 スロバキア共和国 8 4 5 3 8 ブラチスラバ ドゥブラフスカ・セスタ 9, グリカノステ
 イックス エス・アール・オー内

(72) 発明者 トカシュ, ジャン
 スロバキア共和国 8 4 5 3 8 ブラチスラバ ドゥブラフスカ・セスタ 9, グリカノステ
 イックス エス・アール・オー内

Fターム(参考) 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 EA50 FA10 FA71
 FA74