

(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2021-520493

(P2021-520493A)

(43) 公表日 令和3年8月19日(2021.8.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574	A 2 G O 4 1
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	N 2 G O 5 4
GO 1 N 27/62 (2021.01)	GO 1 N 27/62	V
GO 1 N 21/78 (2006.01)	GO 1 N 21/78	Z
	GO 1 N 21/78	C

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁)

(21) 出願番号	特願2020-554293 (P2020-554293)	(71) 出願人	514060422 クリエイティクス エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成31年4月3日 (2019.4.3)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02370、ロックランド、リッジウッド・ブレイス・300・ナンバー・205
(85) 翻訳文提出日	令和2年12月1日 (2020.12.1)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(86) 國際出願番号	PCT/US2019/025616	(72) 発明者	パンネル、ルイス・ケイ アメリカ合衆国、アラバマ・36695、モビール、ウィスロップ・レイン・7232
(87) 國際公開番号	W02019/195448	(72) 発明者	オットー、ジョーセフ・ジョン アメリカ合衆国、バージニア・23513、ノーフォーク、クレセント・ウェイ・6421・アパートメント・203
(87) 國際公開日	令和1年10月10日 (2019.10.10)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	62/761,711		
(32) 優先日	平成30年4月3日 (2018.4.3)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54) 【発明の名称】胃腸洗浄液試料における免疫グロブリンのグリカン結合パターンを評価するがん検出方法

(57) 【要約】

胃腸(G I)管がん及び膵がんを検出するために試料を收集及び評価する非侵襲的又は最小侵襲的な方法及び組成物が、本明細書に記載されている。胃腸洗浄液(G LF)を含む試料を対象から得て、グリカンマイクロアレイで選別して、G LFに含有された免疫グロブリン、とりわけ免疫グロブリンA(IgA)による疾患特異的グリカン結合パターンを明らかにする。疾患特異的グリカン結合パターンは、最高強度又は最低強度でG LF中の免疫グロブリンにより結合されている、マイクロアレイにおける疾患特異的グリカン又はグリカンのサブセット、並びにこの疾患特異的グリカンサブセット内に見出される少なくとも1つ以上のグリカンモチーフを含む。

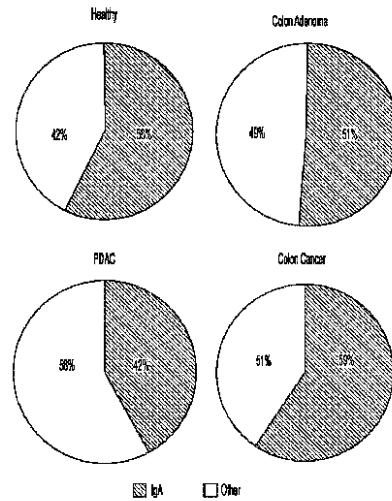


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象において膵がん又はこの素因を診断する方法であって、
前記対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、前記G L Fが免疫グロブリンA（I g A）を含むことと、
前記G L Fを複数のグリカンと接触させることと、
前記I g Aと前記複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出し、前記グリカン結合パターンが膵がん又はこの素因に関連することと、
を含む方法。

【請求項 2】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも2個のグリカンを含む、請求項1又は請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも1個のグリカンが、膵がん患者の前記G L F中のI g Aと最高の強度で結合することが予め決定されている、請求項2～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも2個のグリカンが、膵がん患者の前記G L F中のI g Aと最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている、請求項3に記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、10RFUを超える結合強度を有する、請求項2～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、少なくとも90パーセンタイルのグリカンI g A結合強度である、請求項2～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記少なくとも1個のグリカンが、膵がん患者の前記G L F中のI g Aと最低の強度で結合することが予め決定されている、請求項2～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記少なくとも2個のグリカンが、膵がん患者の前記G L F中のI g Aと最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている、請求項3に記載の方法。

【請求項 11】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、7RFU以下の結合強度を有する、請求項2～4、9又は10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、10パーセンタイル以下のグリカンI g A結合強度である、請求項2～4、9、10又は11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記グリカンモチーフがG 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A cである、請求項4に記載の方法。

【請求項 14】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、

G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c

10

20

30

40

50

1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 Glc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1
 - 3) GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 ; 及び
 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 1 - 2 Man 1 - 6 (GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 - 10
 4 GlcNAc

からなる群から選択される、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、

GlcNAc 1 - 6 Gal 1 - 4 GlcNAc ,
 GlcA ,

Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) (6S) Glc 及び

Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man

からなる群から選択される、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1 . 00e - 6 で含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを受信者動作特性 (ROC) 曲線の曲線下面積 (AUC) 値の少なくとも 0 . 95 で含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記複数のグリカンが外因性グリカンである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記複数のグリカンが内因性炭水化物がん抗原を含まない、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記複数のグリカンが炭水化物がん抗原 CA 19 - 9 を含まない、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記膵がんが、膵管腺癌 (PDAC) 、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍 (PET) 、膵神経内分泌腫瘍 (PNET) 、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、VIP 産生腫瘍 (血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。) 及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記膵がんが膵管腺癌 (PDAC) である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管に瀉下を誘導することをさらに含む、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管を清浄することをさら

10

20

30

40

50

に含む、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記洗浄組成物が経口投与される、請求項 2 3 又は請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記洗浄組成物が、溶液である又は前記対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記洗浄組成物が、ポリエチレングリコール(PEG)、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む、請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。10

【請求項 2 8】

前記洗浄組成物が、
約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する PEG、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、
塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は20

約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する PEG、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物
を含む、請求項 2 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記試料から前記 GLF を分離することをさらに含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記 GLF が、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。30

【請求項 3 1】

前記 IgA と前記複数のグリカンとの結合が、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

対象において膵がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンを検出する方法であって、

前記対象から胃腸洗浄液(GLF)を含む試料を得て、前記 GLF が免疫グロブリン A (IgA) を含むことと、40

前記 GLF を複数のグリカンと接触させることと、

前記 IgA と前記複数のグリカンとの結合を検出し、それによって前記グリカン結合パターンを検出することと、
を含む方法。

【請求項 3 3】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 2 個のグリカンを含む、請求項 3 2 又は請求項 3 3 に記載の方法。50

【請求項 3 5】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む、請求項32～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記少なくとも1個のグリカンが、膵がん患者の前記GLF中のIgAと最高の強度で結合することが予め決定されている、請求項32～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記少なくとも2個のグリカンが、膵がん患者の前記GLF中のIgAと最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている、請求項34に記載の方法。 10

【請求項 3 8】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、10RFUを超える結合強度を有する、請求項33～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、少なくとも90パーセンタイルのグリカンIgA結合強度である、請求項33～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記少なくとも1個のグリカンが、膵がん患者の前記GLF中のIgAと最低の強度で結合することが予め決定されている、請求項33～35のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 4 1】

前記少なくとも2個のグリカンが、膵がん患者の前記GLF中のIgAと最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている、請求項34又は請求項35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、7RFU以下の結合強度を有する、請求項33～35、40又は41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、10パーセンタイルのグリカンIgA結合強度である、請求項33～35、40、41又は42のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 4 4】

前記グリカンモチーフがG1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAcである、請求項35に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-3Gal 1-4G1cNAc；

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1c； 40
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1
-3)G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1-3)G1cNAc；

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
；及び
G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-2Man 1-6(G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3
Gal 1-4G1cNAc 1-2Man 1-3)Man 1-4G1cNAc 1-
4G1cNAc

からなる群から選択される、請求項33～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

10

20

30

40

50

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、

G 1 c N A c 1 - 6 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 、

G 1 c A 、

G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) (6 S) G 1 c 及び

M a n 1 - 6 (M a n 1 - 3) M a n 1 - 6 (M a n 1 - 3) M a n

からなる群から選択される、請求項 40 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1.00e - 6 で含む、請求項 32 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 48】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを受信者動作特性 (R O C) 曲線の曲線下面積 (A U C) 値の少なくとも 0.95 で含む、請求項 32 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記複数のグリカンが外因性グリカンである、請求項 32 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記複数のグリカンが内因性炭水化物がん抗原を含まない、請求項 32 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 51】

前記複数のグリカンが炭水化物がん抗原 C A 19 - 9 を含まない、請求項 32 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記膵がんが、膵管腺癌 (P D A C) 、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍 (P E T) 、膵神経内分泌腫瘍 (P N E T) 、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、V I P 産生腫瘍 (血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。) 及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される、請求項 32 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 53】

前記膵がんが膵管腺癌 (P D A C) である、請求項 32 ~ 52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管に瀉下を誘導することをさらに含む、請求項 32 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管を清浄することをさらに含む、請求項 32 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記洗浄組成物が経口投与される、請求項 54 又は請求項 55 に記載の方法。

40

【請求項 57】

前記洗浄組成物が、溶液である又は前記対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である、請求項 54 ~ 56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記洗浄組成物が、ポリエチレングリコール (P E G) 、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム

50

、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む、請求項 5 4 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記洗浄組成物が、
約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する P E G 、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、
塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は
約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する P E G 、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は
硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は
第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物
を含む、請求項 5 4 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 6 0】

前記試料から前記 G L F を分離することをさらに含む、請求項 3 2 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記 G L F が、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない、請求項 3 2 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合が、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される、請求項 3 2 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 6 3】

対象における膵がんの進行又は膵がん治療の有効性を、膵がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンにより評価又はモニタリングする方法であって、

前記対象から胃腸洗浄液(G L F)を含む試料を得て、前記 G L F が免疫グロブリン A (I g A)を含むこと、

前記 G L F を複数のグリカンと接触させること、
前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合を検出し、それによって前記グリカン結合パターンを検出すること、
を含む方法。 30

【請求項 6 4】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 2 個のグリカンを含む、請求項 6 3 又は請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む、請求項 6 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 6 7】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、膵がん患者の前記 G L F 中の I g A と最高の強度で結合することが予め決定されている、請求項 6 4 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記少なくとも 2 個のグリカンが、膵がん患者の前記 G L F 中の I g A と最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、1 0 R F U を超える結合強度を有する、請求項 6 7 又は請求項 6 8 に記載の方法。 50

【請求項 7 0】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、少なくとも 90 パーセンタイルのグリカン IgA 結合強度である、請求項 63 ~ 69 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、膵がん患者の前記 GLF 中の IgA と最低の強度で結合することが予め決定されている、請求項 64 ~ 66 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記少なくとも 2 個のグリカンが、膵がん患者の前記 GLF 中の IgA と最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている、請求項 65 に記載の方法。 10

【請求項 7 3】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、7RFU 以下の結合強度を有する、請求項 64 ~ 66 、 71 又は 72 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、10パーセンタイル以下のグリカン IgA 結合強度である、請求項 64 ~ 66 、 71 、 72 又は 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記グリカンモチーフが GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc である、請求項 66 に記載の方法。 20

【請求項 7 6】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 Glc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1
 - 3) GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 ; 及び

GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 1 - 2 Man 1 - 6 (GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc

からなる群から選択される、請求項 64 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、

GlcNAc 1 - 6 Gal 1 - 4 GlcNAc 、

GlcA 、

Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) (6S) Glc 及び

Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man

からなる群から選択される、請求項 71 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 7 8】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1.00e - 6 で含む、請求項 63 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記グリカン結合パターンが、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを受信者動作特性 (ROC) 曲線の曲線下面積 (AUC) 値の少なくとも 0.95 で含む、請求項 63 ~ 78 のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 8 0】

前記複数のグリカンが外因性グリカンである、請求項 6 3 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記複数のグリカンが内因性炭水化物がん抗原を含まない、請求項 6 3 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記複数のグリカンが炭水化物がん抗原 C A 1 9 - 9 を含まない、請求項 6 3 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記膵がんが、膵管腺癌 (P D A C) 、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍 (P E T) 、膵神経内分泌腫瘍 (P N E T) 、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、V I P 産生腫瘍 (血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。) 及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される、請求項 6 3 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記膵がんが膵管腺癌 (P D A C) である、請求項 6 4 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管に瀉下を誘導することをさらに含む、請求項 6 4 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管を清浄することをさらに含む、請求項 6 4 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記洗浄組成物が経口投与される、請求項 8 5 又は請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記洗浄組成物が、溶液である又は前記対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である、請求項 8 5 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記洗浄組成物が、ポリエチレングリコール (P E G) 、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む、請求項 8 5 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記洗浄組成物が、

約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する P E G 、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する P E G 、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む、請求項 8 5 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記試料から前記 G L F を分離することをさらに含む、請求項 6 4 ~ 9 0 のいずれか一

10

20

30

40

50

項に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記 G L F が、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない、請求項 6 4 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合が、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される、請求項 6 4 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記 G L F に存在する前記グリカン結合パターンのレベルを基準レベルと比較することをさらに含み、前記基準レベルが、早期の予め決定された期間に検出及び測定された G L F に存在するグリカン結合パターンのレベルである、請求項 6 4 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 5】

対象において胃腸（G I）管がん又はこの素因を診断する方法であって、

前記対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、前記 G L F が免疫グロブリン A（I g A）を含むことと、

前記 G L F を複数のグリカンと接触させることと、

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出し、前記グリカン結合パターンが前記 G I 管がん又はこの素因に関連することと、
を含む方法。

【請求項 9 6】

前記グリカン結合パターンが、前記 G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを含む、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記グリカン結合パターンが、前記 G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 2 個のグリカンを含む、請求項 9 5 又は請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記グリカン結合パターンが、前記 G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む、請求項 9 5 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最高の強度で結合することが予め決定されている、請求項 9 6 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記少なくとも 2 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、10 RFU を超える結合強度を有する、請求項 9 6 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、少なくとも 90 パーセンタイルのグリカン I g A 結合強度である、請求項 9 6 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最低の強度で結合することが予め決定されている、請求項 9 6 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 104】

前記少なくとも2個のグリカンが、前記G I管がん患者の前記G L F中のI g Aと最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている、請求項97に記載の方法。

【請求項 105】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、7 R F U以下の強度を有する、請求項96、97、98、103又は104のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、10パーセンタイル以下のグリカンI g A結合強度である、請求項96、97、98、103、104又は105のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 107】

前記G I管がんが膵がんである、請求項95～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

前記膵がんが、膵管腺癌(P D A C)、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍(P E T)、膵神経内分泌腫瘍(P N E T)、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、V I P産生腫瘍(血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。)及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される、請求項95～107のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 109】

前記膵がんが膵管腺癌(P D A C)である、請求項95～108のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 110】

前記G I管がんが結腸がんである、請求項95～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 111】

前記G I管がんが結腸腺腫である、請求項95～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 112】

前記グリカンモチーフがG l c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G l c N A cである、請求項98に記載の方法。 30

【請求項 113】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、

G l c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c
1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c ;
G l c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G l c N A c ;
G l c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c ;
G l c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c 1
- 3) G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) G l c N A c ;
G l c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c
;及び

G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c
1 - 2 M a n 1 - 6 (G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G
a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 2 M a n 1 - 3) M a n 1 - 4 G l c N A c 1 -
4 G l c N A c 40

からなる群から選択される、請求項96～102及び107～109のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 114】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、

G l c N A c 1 - 6 G a l 1 - 4 G l c N A c ,

G l c A ,

G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) (6 S) G l c 及び 50

Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man
 からなる群から選択される、請求項 103 ~ 109 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 115】

前記グリカンモチーフが、以下：

Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc、
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc) 及び
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

のうちの 1 つ以上である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 116】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、

Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 1 - 3 G
 al 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 (Gal 1 1 -
 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 1 - 3 G
 al 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6
 (Gal 1 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ; 及び
 Gal 1 - 3 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される、請求項 96 ~ 102 及び 110 のいずれか一項に記載の方法。
 。

【請求項 117】

前記グリカンモチーフが、以下：

Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 及び
 Gal 1 1 - 4 GlcNAc

のうちの 1 つ以上である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 118】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、

Fuc 1 - 2 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6
 (Fuc 1 - 2 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 -
 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc ;
 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 6 (Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2) Man
 1 - 6 (Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcN
 Ac 1 - 4 GlcNAc ;
 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 -
 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1
 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Ma
 n 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc ;
 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 -
 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal
 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 Glc
 1 cNAc 1 - 3 Gal 1 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 G
 1 cNAc 1 - 4 GlcNAc ; 及び
 Gal 1 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される、請求項 96 ~ 102 及び 111 のいずれか一項に記載の方法。
 。

10

20

30

40

50

【請求項 119】

前記グリカン結合パターンが、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを統計的に有意な検定p値の1.00e-6で含む、請求項95～118のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 120】

前記グリカン結合パターンが、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを受信者動作特性(ROC)曲線の曲線下面積(AUC)値の少なくとも0.95で含む、請求項95～119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 121】

前記複数のグリカンが外因性グリカンである、請求項95～120のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 122】

前記複数のグリカンが内因性炭水化物がん抗原を含まない、請求項95～121のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 123】

前記複数のグリカンが炭水化物がん抗原CA19-9を含まない、請求項95～122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 124】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管に瀉下を誘導することをさらに含む、請求項95～123のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 125】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管を清浄することをさらに含む、請求項95～123のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 126】

前記洗浄組成物が経口投与される、請求項124又は請求項125に記載の方法。

【請求項 127】

前記洗浄組成物が、溶液である又は前記対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である、請求項124～126のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 128】

前記洗浄組成物が、ポリエチレングリコール(P EG)、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む、請求項124～127のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 129】

前記洗浄組成物が、
約3000～約4000の分子量を有するP EG、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

約3000～約4000の分子量を有するP EG、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む、請求項124～128のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 130】

前記試料から前記G L Fを分離することをさらに含む、請求項95～129のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 1 3 1】

前記 G L F が、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない、請求項 9 5 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合が、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される、請求項 9 5 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

対象において胃腸（G I）管がん若しくはこの素因に関連するグリカン結合パターンを検出する又は G I 管がんの進行若しくは G I がん治療の有効性を評価若しくはモニタリングする方法であって、
10

前記対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、前記 G L F が免疫グロブリン A (I g A) を含むことと、

前記 G L F を複数のグリカンと接触させることと、

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合を検出し、それによって前記グリカン結合パターンを検出することと、
20

を含む方法。

【請求項 1 3 4】

前記グリカン結合パターンが、前記 G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを含む、請求項 1 3 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記グリカン結合パターンが、前記 G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 2 個のグリカンを含む、請求項 1 3 3 又は請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記グリカン結合パターンが、前記 G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む、請求項 1 3 3 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最高の強度で結合することが予め決定されている、請求項 1 3 4 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。
30

【請求項 1 3 8】

前記少なくとも 2 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている、請求項 1 3 7 に記載の方法。
。

【請求項 1 3 9】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、10RFU を超える結合強度を有する、請求項 1 3 4 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、少なくとも 90 パーセンタイルのグリカン I g A 結合強度である、請求項 1 3 4 ~ 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。
40

【請求項 1 4 1】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最低の強度で結合することが予め決定されている、請求項 1 3 4 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記少なくとも 2 個のグリカンが、前記 G I 管がん患者の前記 G L F 中の I g A と最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている、請求項 1 4 1 に記載の方法。
50

【請求項 143】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、7RFU以下の結合強度を有する、請求項134～136、141又は142のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 144】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、10パーセンタイル以下のグリカンIgA結合強度である、請求項134～136、141、142又は143のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 145】

前記G1管がんが膵がんである、請求項133～144のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 146】

前記膵がんが、膵管腺癌(PDAC)、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍(PET)、膵神経内分泌腫瘍(PNET)、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、VIP産生腫瘍(血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。)及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される、請求項133～145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 147】

前記膵がんが膵管腺癌(PDAC)である、請求項133～146のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 148】

前記G1管がんが結腸がんである、請求項133～144のいずれか一項に記載の方法。
。

【請求項 149】

前記G1管がんが結腸腺腫である、請求項133～144のいずれか一項に記載の方法。
。

【請求項 150】

前記グリカンモチーフがG1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAcである、請求項136に記載の方法。

【請求項 151】

前記少なくとも1個のグリカン又は前記少なくとも2個のグリカンが、
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-3Gal 1-4G1cNAc;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1c;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1
-3)G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1-3)G1cNAc;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
;及び
G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-2Man 1-6(G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3G
al 1-4G1cNAc 1-2Man 1-3)Man 1-4G1cNAc 1-
4G1cNAc
40

からなる群から選択される、請求項133～139及び145～147のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 152】

前記少なくとも1個のグリカンが、

G1cNAc 1-6Gal 1-4G1cNAc、

G1cA、

Gal 1-4(Fuc 1-3)(6S)G1c及び

Man 1-6(Man 1-3)Man 1-6(Man 1-3)Man

50

からなる群から選択される、請求項 141～147 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 153】

前記グリカンモチーフが、以下：

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc、
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc) 及び
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

のうちの 1 つ以上である、請求項 136 に記載の方法。

【請求項 154】

前記少なくとも 1 個のグリカンが、

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ; 10
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 (Gal 1 -
 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 20
 (Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ; 及び
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される、請求項 133～139 及び 148 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 155】

前記グリカンモチーフが、以下：

Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 及び
 Gal 1 - 4 GlcNAc

のうちの 1 つ以上である、請求項 136 に記載の方法。

【請求項 156】

前記少なくとも 1 個のグリカン又は前記少なくとも 2 個のグリカンが、

Fuc 1 - 2 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6
 (Fuc 1 - 2 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 -
 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2) Man
 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcN
 Ac 1 - 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 -
 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal
 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Ma
 n 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc ; 40
 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 -
 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal
 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 Glc
 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 G
 1 - 4 GlcNAc ; 及び
 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される、請求項 133～139 及び 149 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 157】

前記グリカン結合パターンが、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを統計的に有意な検定p値の1.00e-6で含む、請求項133～156のいずれか一項に記載の方法。

【請求項158】

前記グリカン結合パターンが、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを受信者動作特性(ROC)曲線の曲線下面積(AUC)値の少なくとも0.95で含む、請求項133～157のいずれか一項に記載の方法。

【請求項159】

前記複数のグリカンが外因性グリカンである、請求項133～158のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項160】

前記複数のグリカンが内因性炭水化物がん抗原を含まない、請求項133～159のいずれか一項に記載の方法。

【請求項161】

前記複数のグリカンが炭水化物がん抗原CA19-9を含まない、請求項133～160のいずれか一項に記載の方法。

【請求項162】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管に瀉下を誘導することをさらに含む、請求項133～161のいずれか一項に記載の方法。

【請求項163】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管を清浄することをさらに含む、請求項133～162のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項164】

前記洗浄組成物が経口投与される、請求項162又は請求項163に記載の方法。

【請求項165】

前記洗浄組成物が、溶液である又は前記対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である、請求項162～164のいずれか一項に記載の方法。

【請求項166】

前記洗浄組成物が、ポリエチレングリコール(PEG)、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む、請求項162～165のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項167】

前記洗浄組成物が、

約3000～約4000の分子量を有するPEG、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

約3000～約4000の分子量を有するPEG、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む、請求項162～166のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項168】

前記試料から前記GLFを分離することをさらに含む、請求項133～167のいずれか一項に記載の方法。

【請求項169】

50

前記 G L F が、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない、請求項 133～168 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 170】

前記 IgA と前記複数のグリカンとの結合が、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される、請求項 133～169 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 171】

胃腸（G I）管がんに関連するグリカンを同定する方法であって、
G I 管がんを患っている少なくとも 1 体の対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、前記 G L F が免疫グロブリン A（IgA）を含むことと、
10

前記 G L F を複数のグリカンと接触させることと、
前記 IgA と前記複数のグリカンとの結合を検出し、それによって前記グリカンを同定することと、
を含む方法。

【請求項 172】

前記 G I 管がんが膵がんである、請求項 171 に記載の方法。

【請求項 173】

前記 G I 管がんが膵管腺癌（P D A C）である、請求項 171 又は請求項 172 に記載の方法。

【請求項 174】

前記 G I 管がんが結腸がんである、請求項 171 に記載の方法。

【請求項 175】

前記 G I 管がんが結腸腺腫である、請求項 171 に記載の方法。

【請求項 176】

前記グリカンが、グリカンモチーフ G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c を含む、請求項 172 又は請求項 173 に記載の方法。

【請求項 177】

前記グリカンがグリカンモチーフを含み、前記グリカンモチーフが、以下：

G a l 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 、
G a l 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c) 及び
G a l 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) G 1 c N A c
のうちの 1 つ以上である、請求項 174 に記載の方法。
30

【請求項 178】

前記グリカンがグリカンモチーフを含み、前記グリカンモチーフが、以下：

G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 及び
G a l 1 - 4 G 1 c N A c
のうちの 1 つ以上である、請求項 175 に記載の方法。

【請求項 179】

前記グリカン結合パターンが、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1 . 0 0 e - 6 で含む、請求項 171～178 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 180】

前記グリカン結合パターンが、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを受信者動作特性（R O C）曲線の曲線下面積（A U C）値の少なくとも 0 . 9 5 で含む、請求項 171～179 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 181】

前記複数のグリカンが外因性グリカンである、請求項 171～180 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 182】

前記複数のグリカンが内因性炭水化物がん抗原を含まない、請求項 171～181 のい
50

ずれか一項に記載の方法。

【請求項 183】

前記複数のグリカンが炭水化物がん抗原 C A 19 - 9 を含まない、請求項 171 ~ 182 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 184】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管に瀉下を誘導することをさらに含む、請求項 171 ~ 183 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 185】

前記対象に洗浄組成物を投与し、それによって前記対象の胃腸管を清浄することをさらに含む、請求項 171 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 186】

前記洗浄組成物が経口投与される、請求項 184 又は請求項 185 に記載の方法。

【請求項 187】

前記洗浄組成物が、溶液である又は前記対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である、請求項 184 ~ 186 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 188】

前記洗浄組成物が、ポリエチレングリコール (P E G) 、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む、請求項 184 ~ 187 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 189】

前記洗浄組成物が、

約 3000 ~ 約 4000 の分子量を有する P E G 、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

約 3000 ~ 約 4000 の分子量を有する P E G 、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は 30

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む、請求項 184 ~ 188 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 190】

前記試料から前記 G L F を分離することをさらに含む、請求項 171 ~ 189 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 191】

前記 G L F が、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない、請求項 171 ~ 190 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 192】

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合が、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される、請求項 171 ~ 191 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 193】

少なくとも 1 体の対照対象から胃腸洗浄液 (G L F) を含む試料を得て、前記 G L F が免疫グロブリン A (I g A) を含むことと、

前記少なくとも 1 体の対照対象の G L F を複数のグルカンと接触させることと、

前記 I g A と前記複数のグリカンとの結合を検出することと、

前記少なくとも 1 体の対照対象の G L F と比較して、前記 G I 管がんを有する少なくと 50

も1体の対象のG L Fに有意に異なるレベルで結合する少なくとも1個のグリカンを同定することと、

をさらに含む、請求項171～192のいずれか一項に記載の方法。

【請求項194】

G I 管がんを患っている複数の対象からG L Fを含む試料を得ることを含む、請求項171～193のいずれか一項に記載の方法。

【請求項195】

複数の対照対象からG L Fを含む試料を得ることを含む、請求項193又は194に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年4月3日出願の米国仮出願第62/761,711号の優先権を主張し、この開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、膵がん及び結腸／結腸直腸がんなどのがんの検出及び予後のための非侵襲的又は最小侵襲的な方法に関する。

【背景技術】

【0003】

胃腸（G I）及び肝胆道管、並びにG I 管に関連する臓器／組織に関わる障害には、胃がん、食道がん、肝がん及び膵がんなどのがんが含まれる。特に、膵がん（例えば、膵臓腺癌）は、主に膵管の細胞に生じる、膵臓における悪性増殖である。この疾患は、9番目に一般的ながん形態であるが、男性及び女性のがんによる死因では、それぞれ4番目及び5番目である。膵臓のがんは、常にほぼ致死的であり、5年生存率は3%未満である。

20

【0004】

膵がんの最も一般的な症状には、黄疸、腹痛及び体重減少が含まれ、これらは、他の存在する因子と共に、多くの場合に本質的に非特異的である。したがって、腫瘍増殖の初期に膵がんを診断することは、多くの場合に困難であり、広範囲の診断精密検査を必要とし、多くの場合に診査手術の際に偶発的に発見される。超音波内視鏡検査は、膵がんの診断に利用可能な非外科的技術の一例である。しかし、小さな腫瘍、同様に限局性膵炎から膵がんへの分化も、高い信頼性で検出することは困難である。圧倒的多数の膵がん患者は、現在、腫瘍が既に膵臓を超えて周囲臓器に浸潤している及び／又は広範囲に転移している後期に、診断を受けている。後期での疾患の検出は大多数の患者において一般的であり、多くの場合に死をもたらす進行性疾患を有すると診断され、少数の患者のみにしか、初期疾患が検出されていない。

30

【0005】

理想的には、バイオマーカー検出は、目的の臓器に特異的に関連する生検組織又は体液などの試料を利用する。膵臓に直接分泌されるので、膵液がこのことに適している。しかし、この液は侵襲的な方法によってのみ得ることができる。膵がん、並びにG I 管に関連する障害及び疾患を診断する侵襲的技術は、不便であり、対象を重大なリスクに曝すことになる。胃腸管又は関連臓器／組織の障害を有する患者を同定する非侵襲的な方法は、国際特許出願P C T / U S 2 0 1 1 / 0 5 1 2 6 9 及び同P C T / U S 2 0 1 4 / 0 5 6 8 4 7 に記載されており、これらの開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。いずれにしても、膵がん及び結腸／結腸直腸がんなどの、初期に検出することが困難であるがんの検出及び予後のための、追加的な方法の必要性が依然として存在する。

40

【0006】

グリカンベースがんバイオマーカーの文脈の範囲内では、血清に見出された炭水化物抗原19-9（C A 19-9）が、膵がんの最先端にいる。しかし、膵がんのスクリーニング検査用にC A 19-9を使用することは、全く推奨されていない。例えば、C A 19-9による評価は、大きな腫瘍を有する膵がん患者を含む多くの症例において正常であると誤

50

認したり（偽陰性）又はがんを全く有さない人々において異常に上昇したりする（擬陽性）傾向を有する。したがって、CA19-9の主な使用は、膵がん管理用の代替バイオマーカーである。さらに、CA19-9の上昇は、抗原が多くの中管がん（例えば、結腸直腸がん、食道がん、肝細胞癌）において上昇し、他の非がん中管疾患（例えば、膵炎、硬変、胆管閉塞症）においても上昇し得るので、膵がんに特異的ではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際出願公開第2011/051269号

10

【特許文献2】国際出願公開第2011/056847号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

（発明の要旨）

一態様において、本開示は、対象において膵がん又はこの素因を診断する方法であって、対象から胃腸洗浄液（GLF）を含む試料を得て、GLFが免疫グロブリンA（IgA）を含むこと、GLFを複数のグリカンと接觸させること、IgAと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出し、グリカン結合パターンが膵がん又はこの素因に関連することによる方法に関する。

【0009】

ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを含む。一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも2個のグリカンを含む。

20

【0010】

ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAcである。

【0011】

一部の実施形態において、少なくとも1個のグリカンは、膵がん患者のGLF中のIgAと最高の強度で結合することが予め決定されている。一部の実施形態において、少なくとも2個のグリカンは、膵がん患者のGLF中のIgAと最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、10RFUを超える強度を有する。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、IgAと複数のグリカンとの結合を測定した強度において少なくとも90又は95パーセンタイルである。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、

30

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-3Gal 1-4G1cNAc；

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc；

40

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1c；
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1-3)G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1-3)G1cNAc；

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
；及び

G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-2Man 1-6(G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-2Man 1-3)Man 1-4G1cNAc 1-4G1cNAc

からなる群から選択される。

50

【0012】

一部の実施形態において、少なくとも 1 個のグリカンは、膵がん患者の G L F 中の I g A と最低の強度で結合することが予め決定されている。一部の実施形態において、少なくとも 2 個のグリカンは、膵がん患者の G L F 中の I g A と最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、7 R F U 以下の強度を有する。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、I g A と複数のグリカンとの結合を測定したすべての強度において 10 又は 5 パーセンタイル以下である。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、

G 1 c N A c 1 - 6 G a 1 1 - 4 G 1 c N A c ,

G 1 c A ,

G a 1 1 - 4 (F u c 1 - 3) (6 S) G 1 c 及び

M a n 1 - 6 (M a n 1 - 3) M a n 1 - 6 (M a n 1 - 3) M a n

からなる群から選択される。

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1 . 0 0 e - 6 で含む。一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、受信者動作特性 (R O C) 曲線の曲線下面積 (A U C) 値の少なくとも 0 . 9 5 を有する少なくとも 1 個のグリカンを含む。

【 0 0 1 4 】

ある特定の実施形態において、複数のグリカンは外因性グリカンである。一実施形態において、複数のグリカンは内因性炭水化物がん抗原を含まない。一実施形態において、複数のグリカンは炭水化物がん抗原 C A 1 9 - 9 を含まない。

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態において、膵がんは、膵管腺癌 (P D A C) 、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍 (P E T) 、膵神経内分泌腫瘍 (P N E T) 、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、V I P 産生腫瘍 (血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。) 及び膵臓の非分泌性島腫瘍 (n o n - s e c r e t i n g i s l e t t u m o r s o f t h e p a n c r e a s) からなる群から選択される。一実施形態において、膵がんは、膵管腺癌 (P D A C) である。

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態において、本発明の方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管に瀉下 (p u r g a t i o n) を誘導することを含む。一部の実施形態において、本発明の方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管を清浄することを含む。一実施形態において、洗浄組成物は経口投与される。

【 0 0 1 7 】

一実施形態において、洗浄組成物は、溶液である又は対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である。

【 0 0 1 8 】

ある特定の実施形態において、洗浄組成物は、ポリエチレンジリコール (P E G) 、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム (m o n o b a s i c s o d i u m p h o s p h a t e) 、第二リン酸ナトリウム (d i b a s i c s o d i u m p h o s p h a t e) 、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む。

【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、洗浄組成物は、

約3000～約4000の分子量を有するPEG、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

約3000～約4000の分子量を有するPEG、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む。

【0020】

一部の実施形態において、本発明の方法は、試料からGLFを分離することをさらに含む。一部の実施形態において、GLFは、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない。一部の実施形態において、本方法は、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを除去することを伴う。10

【0021】

一部の実施形態において、IgAと複数のグリカンとの結合は、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される。

【0022】

別の態様において、本開示は、対象において膵がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンを検出する方法であって、対象から胃腸洗浄液(GLF)を含む試料を得て、GLFが免疫グロブリンA(IgA)を含むこと、GLFを複数のグリカンと接触させること、IgAと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。20

【0023】

上記に記載されたグリカン結合パターンを検出する方法についてのすべての実施形態は、対象において膵がん又はこの素因を診断する方法として上記に記載されている。

【0024】

別の態様において、本開示は、対象における膵がんの進行又は膵がん治療の有効性を、膵がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンにより評価又はモニタリングする方法であって、対象から胃腸洗浄液(GLF)を含む試料を得て、GLFが免疫グロブリンA(IgA)を含むこと、GLFを複数のグリカンと接触させること、IgAと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。30

【0025】

上記に記載された膵がんの進行又は膵がん治療の有効性を評価又はモニタリングする方法についてのすべての実施形態は、対象において膵がん又はこの素因を診断する方法として上記に記載されている。

【0026】

さらなる態様において、本開示は、対象において胃腸(GI)管がん又はこの素因を診断する方法であって、対象から胃腸洗浄液(GLF)を含む試料を得て、GLFが免疫グロブリンA(IgA)を含むこと、GLFを複数のグリカンと接触させること、IgAと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出し、グリカン結合パターンがGI管がん又はこの素因に関連することによる方法に関する。40

【0027】

一部の実施形態において、GI管癌は、膵がんである。一実施形態において、膵がんは、膵管腺癌(PDAC)、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌、小細胞癌、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍(PET)、膵神経内分泌腫瘍(PNET)、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、VIP産生腫瘍(血管作動性腸ペプチド産生細胞から生じる。)及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される。一実施形態において、膵がんは、膵管腺癌(PDAC)である。50

【0028】

一部の実施形態において、G I 管癌は、結腸がんである。一部の実施形態において、G I 管癌は、結腸腺腫である。

【0029】

ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを含む。一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、G I 管がん又はこの素因に関連する少なくとも2個のグリカンを含む。

【0030】

ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c である。

10

【0031】

一部の実施形態において、少なくとも1個のグリカンは、膵がん患者のG L F 中のI g Aと最高の強度で結合することが予め決定されている。一部の実施形態において、少なくとも2個のグリカンは、膵がん患者のG L F 中のI g Aと最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、10 R F Uを超える強度を有する。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、I g Aと複数のグリカンとの結合を測定した強度において少なくとも90又は95パーセンタイルである。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、

20

G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c
1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c ;

G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c ;

G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c ;

G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c 1
- 3) G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) G 1 c N A c ;

G 1 c N A c 1 - 4 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c
; 及び

G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c
1 - 2 M a n 1 - 6 (G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G

30

a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 2 M a n 1 - 3) M a n 1 - 4 G 1 c N A c 1 -
4 G 1 c N A c

からなる群から選択される。

【0032】

一部の実施形態において、少なくとも1個のグリカンは、膵がん患者のG L F 中のI g Aと最低の強度で結合することが予め決定されている。一部の実施形態において、少なくとも2個のグリカンは、膵がん患者のG L F 中のI g Aと最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、7 R F U以下の強度を有する。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、I g Aと複数のグリカンとの結合を測定した強度において10又は5パーセンタイル以下である。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、

40

G 1 c N A c 1 - 6 G a l 1 - 4 G 1 c N A c ,

G 1 c A ,

G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) (6 S) G 1 c 及び

M a n 1 - 6 (M a n 1 - 3) M a n 1 - 6 (M a n 1 - 3) M a n

からなる群から選択される。

【0033】

ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、結腸がん又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む。一実施形態におい

50

て、グリカンモチーフは、以下のうちの1つ以上である。

G a l 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c ,
G a l 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c) 及び
G a l 1 - 3 G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) G l c N A c 。

【 0 0 3 4 】

一部の実施形態において、少なくとも 1 個のグリカンは、結腸がん患者の G L F 中の Ig A と最高の強度で結合することが予め決定されている。一部の実施形態において、少なくとも 2 個のグリカンは、結腸がん患者の G L F 中の Ig A と最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、10 RFU を超える強度を有する。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、Ig A と複数のグリカンとの結合を測定したすべての強度において 90 パーセンタイルである。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 (Gal 1 - 1 -
 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6
 (Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ; 及び
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される。

[0 0 3 5]

ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、結腸腺腫又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、以下のうちの1つ以上である。

G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c 及び
G a l 1 - 4 G l c N A c。

(0 0 3 6)

一部の実施形態において、少なくとも 1 個のグリカンは、結腸腺腫患者の G L F 中の I g A と最高の強度で結合することが予め決定されている。一部の実施形態において、少なくとも 2 個のグリカンは、結腸がん患者の G L F 中の I g A と最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、 1 0 R F U を超える強度を有する。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、 I g A と複数のグリカンとの結合を測定したすべての強度において 9 0 パーセンタイルである。一実施形態において、少なくとも 1 個のグリカン又は少なくとも 2 個のグリカンは、

Fuc 1-2Gal 1-4(Fuc 1-3)Gal 1-4(Fuc 1-3)GlcNAc 1-2Man 1-3)Man 1-4GlcNAc 1-4GlcNAc:

G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 6 (G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 2) M a n
1 - 6 (G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 2 M a n 1 - 3) M a n 1 - 4 G l c N
A c 1 - 4 G l c N A c :

G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 2 M a n 1 - 6 (G a l 1 - 4 G l c N A c 1 - 3 G a l 1

1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 2 M a n 1 - 3) M a
n 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 4 G 1 c N A c ;
G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 -
4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 2 M a n 1 - 6 (G a l
1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c
N A c 1 - 3 G a l 1 - 4 G 1 c N A c 1 - 2 M a n 1 - 3) M a n 1 - 4 G
1 c N A c 1 - 4 G 1 c N A c ; 及び
G a l 1 - 4 (F u c 1 - 3) G 1 c N A c
からなる群から選択される。

【0037】

10

一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、G I 管がんに関連する少なくとも1個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1 . 0 0 e - 6 で含む。一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、受信者動作特性 (R O C) 曲線の曲線下面積 (A U C) 値の少なくとも 0 . 9 5 を有する少なくとも1個のグリカンを含む。

【0038】

ある特定の実施形態において、複数のグリカンは外因性グリカンである。一実施形態において、複数のグリカンは内因性炭水化物がん抗原を含まない。一実施形態において、複数のグリカンは炭水化物がん抗原 C A 1 9 - 9 を含まない。

【0039】

20

一部の実施形態において、本発明の方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管に瀉下を誘導することを伴う。一部の実施形態において、本発明の方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管を清浄することを伴う。一実施形態において、洗浄組成物は経口投与される。

【0040】

一実施形態において、洗浄組成物は、溶液である又は対象に投与される前に溶媒で再構成される固体組成物である。

【0041】

30

ある特定の実施形態において、洗浄組成物は、ポリエチレングリコール (P E G) 、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む。

【0042】

一部の実施形態において、洗浄組成物は、約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する P E G 、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

約 3 0 0 0 ~ 約 4 0 0 0 の分子量を有する P E G 、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は

第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む。

【0043】

40

一部の実施形態において、本発明の方法は、試料から G L F を分離することを含む。一部の実施形態において、 G L F は、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない。一部の実施形態において、本方法は、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを除去することを伴う。

【0044】

50

一部の実施形態において、IgAと複数のグリカンとの結合は、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される。

【0045】

別の態様において、本開示は、対象において胃腸（GI）管がん若しくはこの素因に関連するグリカン結合パターンを検出する又はGI管がんの進行若しくはGIがん治療の有効性を評価若しくはモニタリングする方法であって、対象から胃腸洗浄液（GLF）を含む試料を得て、GLFが免疫グロブリンA（IgA）を含むこと、GLFを複数のグリカンと接触させること、IgAと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。10

【0046】

上記に記載されたグリカン結合パターンを検出する方法についてのすべての実施形態は、対象においてGI管がん又はこの素因を診断する方法として上記に記載されている。

【0047】

なお別のさらなる態様において、本開示は、胃腸（GI）管がんに関連するグリカンを同定する方法であって、GI管がんを患っている少なくとも1体の対象から胃腸洗浄液（GLF）を含む試料を得て、GLFが免疫グロブリンA（IgA）を含むこと、GLFを複数のグリカンと接触させること、IgAと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカンを同定することによる方法に関する。

【0048】

一部の実施形態において、GI管癌は、膵がんである。一実施形態において、GI管がんは、膵管腺癌（PDAC）である。一実施形態において、グリカンは、グリカンモチーフのGal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAcを含む。20

【0049】

別の実施形態において、GI管癌は、結腸がんである。一実施形態において、グリカンは、グリカンモチーフ、例えば以下のうちの1つ以上を含む。

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc、
Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc) 及び
Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc。

【0050】

別の実施形態において、GI管癌は、結腸腺腫である。一実施形態において、グリカンは、グリカンモチーフ、例えば以下のうちの1つ以上を含む。30

Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 及び
Gal 1 - 4 GlcNAc。

【0051】

一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、GIがんに関連する少なくとも1個のグリカンを統計的に有意な検定p値の1.00e-6で含む。一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、受信者動作特性（ROC）曲線の曲線下面積（AUC）値の少なくとも0.95を有する少なくとも1個のグリカンを含む。

【0052】

ある特定の実施形態において、複数のグリカンは外因性グリカンである。一実施形態において、複数のグリカンは内因性炭水化物がん抗原を含まない。一実施形態において、複数のグリカンは炭水化物がん抗原CA19-9を含まない。

【0053】

一部の実施形態において、本発明の方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管に瀉下を誘導することを含む。一部の実施形態において、本発明の方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管を清浄することを含む。一実施形態において、洗浄組成物は経口投与される。

【0054】

一実施形態において、洗浄組成物は、溶液である又は対象に投与される前に溶媒で再構

10

20

30

40

50

成される固体組成物である。

【0055】

ある特定の実施形態において、洗浄組成物は、ポリエチレングリコール(PEG)、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む。 10

【0056】

一部の実施形態において、洗浄組成物は、
約3000～約4000の分子量を有するPEG、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、
塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は
約3000～約4000の分子量を有するPEG、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及
び塩化カリウム、又は
硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム、又は
第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物
を含む。

【0057】

一部の実施形態において、本発明の方法は、試料からGLFを分離することをさらに伴う。一部の実施形態において、GLFは、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない。一部の実施形態において、本方法は、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを除去することを伴う。 20

【0058】

一部の実施形態において、IgAと複数のグリカンとの結合は、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される。

【0059】

一部の実施形態において、グリカンを同定する本方法は、少なくとも1体の対照対象から胃腸洗浄液(GLF)を含む試料を得て、対照対象のGLFが免疫グロブリンA(IgA)を含むこと、少なくとも1体の対照対象のGLFを複数のグルカンと接触させること、IgAと複数のグルカンとの結合を検出し、少なくとも1体の対照対象のGLFと比較して、GI管がんを有する少なくとも1体の対象のGLFに有意に異なるレベルで結合する少なくとも1個のグリカンを同定することをさらに含む。一部の実施形態において、グリカンを同定する本方法は、複数の対照対象からGLFを含む試料を得ることを含む。 30

【0060】

一部の実施形態において、グリカンを同定する本方法は、GI管がんを患っている複数の対象からGLFを含む試料を得ることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】健康な対象、並びにPDAC、結腸腺腫及び結腸がん患者から収集した胃腸洗浄液(GLF)中にIgAが大きな割合のタンパク質を表すことをそれぞれ示す、4つの円グラフを描写する。各グラフにおけるIgAの割合は、質量分析により決定して、各試料群において同定された上位20個のタンパク質に関して示されている。各円グラフは、本明細書に記載されている研究において試験されたそれぞれの条件による複合的なスペクトルカウントの結果(composite spectral counting results)を表している。これらのデータは、試験されたすべての条件においてIgAが極めて豊富であることを示している。

【図2】スペクトルカウント及びLC-MS/MSデータを使用して決定して、グリカン

10

20

30

40

50

アレイに対して選別するために使用された 20 個の試料における IgA 組成をそれぞれ示す 20 個の棒グラフを描写する。この情報は、IgA が多くの場合に GLF のタンパク質含有量の大きな部分を構成すること、並びに全体的な IgA レベルが、条件（健康な対象、P D A C、結腸腺腫及び結腸がんの患者）の間で有意に変動しないことを示している。

【図 3 A】膵がん患者から収集した GLF 試料中における IgA のグリカン結合プロファイルを、研究した他のすべての非 P D A C 条件の組み合わせ（健康な対象、結腸腺腫患者、結腸がん患者の組み合わせ。）と比較して描写する。

【図 3 B】P D A C 患者の IgA が特定のグリカン（すなわち、グリカン ID 番号 337 ~ 343）に非常に高い強度で結合する、目的の特定領域の詳細図である。

【図 3 C】膵がん患者から収集した GLF 試料における IgA のグリカン結合プロファイルを、健康、結腸腺腫及び結腸がん患者と比較して描写する。
10

【図 4 A】健康対象、並びに膵がん患者、結腸腺腫患者及び結腸がん患者との差動的グリカン相互作用を実証するヒートマップであり、選択されたグリカンへの反応性が各患者試料によって提示されている。

【図 4 B】IgA 反応性が非 P D A C 患者と比べて P D A C 患者において増加した、4 つの最も統計的に有意なグリカンを列挙している。

【図 5 A】健康対象及び膵がん患者から収集された GLF 試料中の IgA が最高の結合強度で結合しているグリカンを描写しており、これらのグリカンの関連モチーフが破線枠内に概説されている。

【図 5 B】結腸腺腫患者及び結腸がん患者から収集された GLF 試料中の IgA が最高の結合強度で結合しているグリカンを描写しており、これらのグリカンの共通モチーフが破線枠内に概説されている。
20

【図 5 C】健康対象及び膵がん患者から収集された GLF 試料中の IgA が最低の結合強度で結合しているグリカンを描写しており、これらのグリカンの共通モチーフが破線枠内に概説されている。

【図 5 D】結腸腺腫患者及び結腸がん患者から収集された GLF 試料中の IgA が最低の結合強度で結合しているグリカンを描写しており、これらのグリカンの関連モチーフが破線枠内に概説されている。

【図 6】グリカン ID 番号 37 の反応性についての感受性及び特異性を示す受信者動作特性（R O C）曲線である。
30

【発明を実施するための形態】

【0062】

本開示は、胃腸洗浄液（GLF）において見出される免疫グロブリン、特に免疫グロブリン A（IgA）が、例えば、免疫グロブリンを含有する GLF がグリカンマイクロアレイに対して選別されるときに、疾患特異的グリカン結合パターンを明らかにできる、特に胃腸（GI）管に関連する疾患、特に GI 管がんを明らかにできるという予想外の発見に、少なくとも部分的に基づいている。抗体による炭水化物又はグリカン結合が抗体によるペプチド標的化と比較してはるかに理解が不十分である技術の現状を考慮すると、この発見は、とりわけ重要である。

【0063】

これらの態様において、本開示において提案されているように、複数の外因性グリカンに対して対象の GLF から免疫グロブリンを選別することは、膵がんバイオマーカーとしての CA19-9 の使用などの現存する技術より明らかに有利であり、それは、本発明の方法が目的の臓器に対してより特異的である又は局在化されている試料を利用するからである。さらに、本発明の方法は高い特異性を提供し、したがって異なるタイプの GI 管がんを識別するための改善された能力を可能にする。
40

【0064】

高度に特異的であり高い感受性のある身体自体の免疫系を利用するこの手法は、膵がん（例えば、P D A C）、結腸がん、結腸腺腫及び他の GI 管がんの早期の特異的な信頼性のある検出を可能にする新しい独特の手法を提供する。
50

【0065】

定義

本明細書において特に定義されない限り、本発明に関連する科学及び技術用語は、当業者に一般に理解される意味を有する。これらの用語の意味及び範囲は明確であるべきである。しかし、あらゆる潜在的意味不確定の事象では、本明細書に提供されている定義が、あらゆる辞書の定義又は非本質的な定義の先例となる。さらに、文脈から必要とされない限り、単数形、例えば、「a」又は「a n」により特徴付けられるものは複数を含む。本出願において、「又は（or）」の使用は、特に記述されない限り「及び／又は（and／or）」を意味する。

【0066】

用語「含む（comprising）」は、本明細書で使用されるとき、「含む（including）」、「含有する（containing）」又は「により特徴付けられる（characterized by）」と同義語であり、包括的又は開放型であり、追加の非列挙要素又は方法ステップを除外しない。

【0067】

本明細書に使用される成分、反応条件等の量を表すすべての数字は、すべての場合において用語「約」により修飾されていると理解されるべきである。したがって、特に指示のない限り、本明細に記載されている数値パラメーターは、得られることが求められる望ましい特性に応じて変わり得る近似値である。少なくとも本出願の優先権を主張する任意の出願における任意の請求項の範囲への均等論の適用を限定する試みとしてではなく、各数値パラメーターは、有効桁数を踏まえて、通常の四捨五入の手法を適用することによって解釈されるべきである。典型的には、本明細書で使用されるとき、用語「約」は、測定可能な値、例えば量、一時的持続期間等を指す場合、特定の値からの±20%又は±10%、より好ましくは±5%、さらにより好ましくは±1%、なおより好ましくは±0.1%の変動を包含し、このような変動は本開示の方法の実施に適している。

【0068】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は、ヒト及び獣医対象を含む非ヒト動物を指す。用語「非ヒト動物」には、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト靈長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類及び爬虫類などの哺乳動物及び非哺乳動物が含まれる。好ましい実施形態において、対象はヒトである。

【0069】

用語「対照対象」又は「健康対象」は、本明細書で使用されるとき、膵がん及び／又はG I 管がん、例えば結腸がんを罹患していない健康対象を指す。用語「対照試料」は、本明細書で使用されるとき、任意の臨床的に関連する対照試料を指し、例えば、膵がん及び／又はG I 管がん、例えば結腸がんを罹患していない健康対象のG L F 試料、評価される対象より重度ではない又は進行が遅い膵がん及び／又はG I 管がん、例えば結腸がん有する対象のG L F 試料、他のタイプのがん又は疾患を有する対象のG L F 試料等が含まれる。対照試料は、1体以上の対象に由来するG L F 試料を含むことができる。対照試料は、評価される対象の早期時点で作製されたG L F 試料であってもよい。例えば、対照試料は、膵がん及び／又はG I 管がん、例えば結腸がんの発症前、疾患の初期段階、又は治療若しくは治療の一部の投与前に、対象から採取されたG L F 試料であり得る。対照試料は、膵がん及び／又はG I 管がん、例えば結腸がんの動物モデル又はこの動物モデルに由来する組織若しくは細胞系からのG L F 試料であってもよい。

【0070】

特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、対照レベルと比較される。用語「対照レベル」は、I g Aへの少なくとも1個のグリカン又はグリカンモチーフの許容された又は予め決定された結合を指し、試験される対象に由来するG L F 試料における少なくとも1個のグリカン又はグリカンモチーフのレベルとの比較に使用される。一実施形態において、対照レベルは、遅い疾患進行を有する対象のG L F 試料中のI g Aへの少なくとも1個のグリカン又はグリカンモチーフの結合レベルに基づいている。別の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、細胞に結合していない F R の対照レベルは、速い疾患進行を有する対象の G L F 中の I g Aへの少なくとも 1 個のグリカン又はグリカンモチーフの結合レベルに基づいている。別の実施形態において、F R の対照レベルは、罹患していない、すなわち、病気に罹っていない対象、すなわち、膵がん又は G I 管がんを有さない対象の G L F 試料中の I g Aへの少なくとも 1 個のグリカン又はグリカンモチーフの結合レベルに基づいている。なお別の実施形態において、F R の対照レベルは、膵がん又は G I 管がんの療法の投与前の、対象の G L F 試料中の I g Aへの少なくとも 1 個のグリカン又はグリカンモチーフの結合レベルに基づいている。別の実施形態において、F R の対照レベルは、試験化合物と接触していない、膵がん又は G I 管がんを有する対象の G L F 試料中の I g Aへの少なくとも 1 個のグリカン又はグリカンモチーフの結合レベルに基づいている。別の実施形態において、F R の対照レベルは、試験化合物と接触している、膵がん又は G I 管がんを有さない対象の G L F 試料中の I g Aへの少なくとも 1 個のグリカン又はグリカンモチーフの結合レベルに基づいている。

10

【0071】

一実施形態において、対照は、例えば健康対象からの G L F 試料の免疫グロブリン Aへの少なくとも 1 個のグリカン又はグリカンモチーフ結合の平均レベルを使用することが求め決定されている対照などの標準化された対照である。

20

【0072】

本明細書で使用されるとき、「患者」は、医師により膵がん若しくは任意の他の胃腸管がん、又はこれらの素因を有すると診断されている対象を指す。この用語は、膵がん又は任意の他の胃腸管がんを患っている患者集団を指し、例えば G L F 試料を得ることができ、これから、基準グリカン結合パターン又はグリカン結合パターンの基準レベルを予め決定することができる。

20

【0073】

用語「がん」又は「腫瘍」は、当該技術において良く知られており、例えば、制御されない繁殖、不死、転移潜在性、急速な増殖及び繁殖速度、並びにある特徴的な形態的特性などの発がん性細胞 (cancer-causing cells) に典型的な特徴を有する細胞の対象における存在を指す。がん細胞は、多くの場合に腫瘍の形態であるが、そのような細胞は対象内に単独で存在し得る又は白血病細胞などの非腫瘍形成性がん細胞であり得る。本明細書で使用されるとき、用語「がん」には、前悪性と悪性のがんが含まれる。

30

【0074】

本明細書で使用されるとき、用語「素因」は、特定の医学的状態を患いややすいこと又は患う傾向を指し、遺伝的要因及び生活習慣的要因が含まれる。

【0075】

本明細書で使用されるとき、「胃腸管」又は「G I 管」は、ヒト及び他の動物の体内的臓器系であり、食物を摂取し、消化して抽出し、エネルギー及び栄養素を吸収し、残存廃棄物を糞便として排泄する。G I 管には、口と肛門の間のすべての構造体が含まれ、主な消化臓器、すなわち、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸を含む。）及び大腸（盲腸、結腸、直腸、肛門管を含む。）が含まれる連続通路を形成している。本明細書で使用されるとき、G I 管は消化臓器（舌、唾液腺、膵臓、肝臓、胆嚢、胆道）も指す。この管を前腸、中腸及び後腸に分けることもでき、各区分の発生学的起源を反映している。

40

【0076】

本明細書で使用されるとき、「胃腸管がん」又は「G I 管がん」は、上記に定義された任意の G I 管臓器のがんを指し、好ましくは、胃（すなわち、胃がん。）、肝臓（肝細胞癌を含む。）、膵臓（膵管腺癌を含む。）、食道、結腸（結腸がん、結腸腺腫、結腸直腸がんを含む。）、直腸、胆管又は系、小腸及び大腸のがんである。

【0077】

本明細書で使用されるとき、「膵臓」は、当該技術において認識される臓器を指す。膵臓は、結合組織により一緒に保持されている複数の細胞タイプの集合体を構成する臓器を

50

指し、複数の細胞には、腺房細胞、管細胞及び島細胞が含まれるが、これらに限定されない。「腺房」は、リパーゼなどの多くの酵素を产生し、これらは十二指腸中の食物を消化するために必要である。腺房により產生されたこれらの酵素は、管と呼ばれる小さなチャンネルにより十二指腸に運ばれる。典型的には、管細胞は、血管細胞及び神経細胞に近接して結合組織により所定の場所に保持されている。ランゲルハウス島は、典型的には膵臓の外分泌腺房ユニットの間に包埋されている。島内分泌細胞の例は、インスリンの作用に対抗するするグルカゴンを分泌するアルファ細胞であり、一方、ベータ細胞はインスリンを分泌し、炭水化物代謝の制御を助ける。

【0078】

本明細書で使用されるとき、用語「膵がん」は、当該技術において認識される疾患を指し、膵臓を含む組織に起源するがんが含まれる。様々な実施形態において、膵がんは、外分泌膵がん、膵囊胞性新生物又は膵内分泌腫瘍である。

10

【0079】

特定の実施形態において、膵がんは、膵管腺癌（P D A C）、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、巨細胞癌、腺房細胞癌及び小細胞癌からなる群から選択される外分泌膵がんである。

【0080】

特定の実施形態において、膵がんは、膵管腺癌（P D A C）、例えば切除可能な膵管腺癌（P D A C）であり、膵臓の外分泌構成成分内で生じる。本明細書で使用されるとき、腺を形成する細胞（空間を囲む細胞の集合体）から構成される良性（非癌性）腫瘍を指す「腺腫」に対して、「腺癌」は、癌性腫瘍を指す。本明細書で使用されるとき、「膵管腺癌細胞」は、膵臓の管内層を形成する能力を有する又は管内層を起源とする癌性細胞を指す。膵管腺癌細胞は、膵臓内に見出されることがあり、腺を形成する又は任意の臓器内に転移細胞として見出されることがある若しくはリンパ系の血流内に見出されることがある。本明細書で使用されるとき、「管細胞」は、膵臓を参照すると、膵臓内から膵臓外へ出ている管の管内層を形成する若しくは形成する能力を有する、又は管内層を起源とする任意の細胞を指す。

20

【0081】

別の実施形態において、膵がんは、膵内分泌腫瘍であり、島細胞腫瘍、膵臓内分泌腫瘍（P E T）及び膵神経内分泌腫瘍（P N E T）としても知られており、島細胞から生じる。特定の実施形態において、膵がんは、インスリノーマ（すなわち、インスリン產生細胞から生じる。）、グルカゴン產生腫瘍（すなわち、グルカゴン產生細胞から生じる。）、ソマトスタチン產生腫瘍（すなわち、ソマトスタチン產生細胞から生じる。）、ガストリン產生腫瘍（すなわち、ガストリン產生細胞から生じる。）、V I P 產生腫瘍（血管作動性腸ペプチド產生細胞から生じる。）及び膵臓の非分泌性島腫瘍からなる群から選択される内分泌膵がんである。

30

【0082】

本明細書で使用されるとき、用語「免疫グロブリン」（I g）及び「抗体」（A b）は、主に形質細胞により產生される大きなY字形ポリペプチド分子のクラスを指し、免疫系の一部である又は任意のペプチドフラグメント若しくはその抗原結合フラグメントである。免疫グロブリンは、標的抗原、例えば病原体又はがん細胞の標的抗原、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、グリカン、多糖、ポリヌクレオチド、脂質又は前述の組み合わせを、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位によって認識し、それに特異的に結合する。免疫グロブリンは、免疫グロブリンの5つの主なクラス：I g A、I g D、I g E、I g G 及びI g M、又はこれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 及びI g A 2）のいずれかであり、これらの重鎖定常ドメインの固有性に基づいて、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ及びミューと参照され得る。免疫グロブリンの異なるクラスは、異なっている周知のサブユニット構造及び三次元配置を有する。

40

【0083】

本明細書で使用されるとき、用語「グリカン」及び「多糖」は、国際純正及び応用化学

50

連合 (IUPAC) により定義され、同義語は、グリコシドにより連結している又はグリコシド結合を介して連結している多数の直鎖又は分枝鎖单糖からなる化合物を意味する。しかし、実際には、本明細書で使用されるとき、用語「グリカン」は伸長して、炭水化物が唯一のオリゴ糖である場合でも、糖たんぱく質、糖脂質又はプロテオグリカンなどの複合糖質の炭水化物部分と称される。このグリコシド結合は、糖類におけるアノマー位の相対立体化学 (R 又は S) 及び C1 から最も遠い立体中心によって区別される。 - グリコシド結合は、両方の炭素が同じ立体化学を有する場合に形成され、一方、 - グリコシド結合は、2 個の炭素が異なる立体化学を有する場合に生じる。本明細書で使用されるとき、説明されたグリコシド結合の相対的な立体化学を示す「」及び「」は、また代替としてそれぞれ「a」と及び「b」と表される(例えば、表1を参照すること。)。世界中のグリカン科学者により当該技術において実施されるものと一致するように、グリカンは、三次元グリカン符号命名法 (Symbol Nomenclature for Glycans) (SNFG) フォーマット(例えば、図4B、5A、5Bを参照すること。)により又は IUPAC 短縮線形文字命名法 (IUPAC condensed linear text nomenclature)(例えば、表1、特許請求の範囲及び明細書の記載全体を参照すること。)により本明細書において表現又は定義されており、免疫グロブリンにより認識及び結合されるゲルカンの能力を実質的に変更しない追加の末端リンカー又はスペーサー構造を含む(例えば、表2を参照すること。)。单糖は、ヘキソース、ペントース、テトロース、ヘプトース、デオキシ糖、ジデオキシ糖、アミノ糖、ウロン酸、シアル酸等にさらに分類され得る。一般的な单糖及びこれらのコードには、D - グルコース (Glc)、D - ガラクトース (Gal)、L - ガラクトース (L Gal)、D - マンノース (Man)、D - フコース (Fuc)、L - フコース (L Fuc)、N - アセチル - D - グルコサミン (GlcNAc)、N - アセチル - D - ガラクトサミン (GalNAc)、ノイラミン酸 (Neu)、N - アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac)、D - グルクロン酸 (GlcA)、D - ガラクツロン酸 (GalA)、D - マンヌロン酸 (mannuronic acid) (ManA) 等が含まれるが、これらに限定されない。グリカン構造に示されている数字は、符号又は文字の命名号を使用しているかにかかわらず、单糖において、どの炭素原子にグリコシド結合が形成されているかを示す。

【0084】

本明細書で使用されるとき、「外因性グリカン」は、体内で産生されないグリカンを指し、例えば、グリカンアレイにおけるグリカンを指す。「内因性グリカン」は、体内で産生されるグリカンを指し、例えば、細胞表面及び細胞表面抗原に結合しているグリカンを指す。

【0085】

「内因性炭水化物がん抗原」、例えば、炭水化物がん抗原 CA19-9 は、がん又は腫瘍マーカーとして機能を果たすことができるグリカンであり、がん又は腫瘍細胞に発現されるグリカンが含まれる。

【0086】

本明細書で使用されるとき、「グリカンモチーフ」は、少なくとも複数のグリカン、例えば、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 語、少なくとも 8 語、少なくとも 9 個又は少なくとも 10 個のグリカンにおいて高度に保存されている、グリカン又は多糖内の单一の单糖、二糖構造若しくは配列、又は短オリゴ糖構造又は配列(例えば、グリコシド連結した 3、4、5、6、7、8、9 若しくは 10 個の单糖を含む。)を指す。一部の実施形態において、共通のグリカンモチーフを除いて、これらのグリカンは、膵がん又は GI 管がん患者の GLF に見出される免疫グロブリン、例えば IgA によって、本発明の方法で試験又は選別されたすべてのグリカンのうちで最高の強度又は最低の強度で結合されているという点において別の共通性を共有する。

【0087】

本明細書で使用されるとき、「グリカン結合パターン」又は「グリカン結合プロファイ

10

20

30

40

50

ル」は、G L F 免疫グロブリン（例えば、I g A）が付される少なくとも1個のグリカン又はグリカンの特定のサブセットの結合を指し、ここでグリカンは、例えば、このグリカンの特定のサブセットの結合強度が最高であると予め決定されている及び特定の医学的状態又はこの素因に独特である、特定の医学的状態（例えば、膵がん若しくはG I 管がん。）又はこの素因に関連する。このグリカンの特定のサブセットの同定及び前決定は、例えば、実施例3及び4に記載されている方法及び技術を使用して実施してもよいが、これらに限定されない。換言すると、本明細書で使用されるとき、「グリカン結合パターン」は、膵がん、又は胃腸（G I）管がん、例えば本明細書に定義されているように結腸がん、又はG I 管の他の非がん疾患などの、特定の医学的状態又はこの素因を示す。一部の実施形態において、グリカン結合パターンは、疾患特異的免疫シグネチャー（immunosignature）としての機能を果たし、特定の疾患を有する患者のG L F 免疫グロブリン（例えば、I g A）のグリカン結合は、疾患（例えば、腫瘍、がん細胞）への独特的疾患特異的免疫応答に起因して、健康対象及び他の疾患の患者と異なっている。代替的に又は組み合わせて、グリカン結合パターンは、G L F 免疫グロブリン（例えば、I g A）が付される少なくとも1個のグリカン又はグリカンの特定のサブセットを含み、このグリカンの特定のサブセットの結合強度は、特定の医学的状態又はこの素因に、例えば最低の強度で結合することによって関連している。ある特定の実施形態において、グリカン結合パターンは、特定の医学的状態（例えば、膵がん、結腸がん若しくは他のG I 管がん。）又はこの素因に関連しているグリカンモチーフをさらに含み、例えば、グリカンモチーフは、最高の結合強度を有するグリカンのうちの少なくともいくつかにおいて及び／又は最低の結合強度を有するグリカンのうちの少なくともいくつかにおいて観察される。10
20

【0088】

本明細書で使用されるとき、「洗浄組成物」は、対象の胃腸管に瀉下を誘導する1種以上の活性成分を有する組成物である。そのような胃腸洗浄組成物は、腸又は結腸直腸の手術を受ける患者のS状結腸鏡検査、結腸内視鏡検査、X線検査、準備のための下部胃腸管調合剤として使用される。一部の実施形態において、洗浄組成物は瀉下を誘導することができ、それによって胃腸洗浄液（G L F）を含む試料又はG L F試料の収集を可能にする。洗浄組成物の様々な実施形態が本明細書において別々に考察されている。

【0089】

したがって、本明細書で使用されるとき、「胃腸洗浄液を含む／含有する試料」又は「G L Fを含む／含有する試料」又は「胃腸洗浄液試料」又は「G L F試料」は、胃腸管が洗浄組成物の投与によって瀉下又は清浄された結果、胃腸管を介して対象の身体から排出される主に流体の形態又は液体の形態の試料を指す。30

【0090】

本明細書で使用されるとき、用語「胃腸洗浄液」又は「G L F」は、G L F試料に見出される大量の流体又は液体（例えば、10mLを超える、好ましくは20mLを超える、50mLを超える、100mLを超える。）を通常は指し、物理的な形態（すなわち、固体又は半固体に対して液体である。）の観点のみならず、当該物質の源の観点からも、固体若しくは半固体糞便物、又は他の任意の直腸流出液と異なっている。特に、G L Fの源は、対象に投与された洗浄組成物であり、一方、糞便物又は直腸流出液の源は、対象により摂取された食物である。本開示による結腸洗浄液は、G L Fと同義語である。40

【0091】

G L Fは、糞便タンパク質及び免疫グロブリンと別個のものであり異なっている、免疫グロブリン（特に、I g A）及び他のタンパク質が豊富である。G L F試料が対象から最初に得られるとき、タンパク質及び免疫グロブリンを含むG L Fは、糞便物、糞便タンパク質及び糞便タンパク質から、例えば、未精製G L F試料を相対的に非常に高い速度（例えば、10,000gを超える、15,000gを超える、20,000gを超える、30,000gを超える。）により、任意選択で比較的短時間（例えば、10分未満、5分未満）にわたって遠心分離することによって分離され得る。

【0092】

50

20

30

40

50

G L F は、また、対象に投与された洗浄組成物の化学組成をほぼ維持しており、ポリエチルグリコール（ P E G ）、電解質、 pH バランサー、塩等が含まれ得る。これらの物質は G L F タンパク質及び免疫グロブリンを損傷及び変性から保護することを助け、したがって、これらの構造的及び機能的特性を可能な限り保存する。

【 0 0 9 3 】

G L F 試料を得る方法は、当該技術でよく知られている。例えば、腸手術を受ける患者の S 状結腸鏡検査、結腸内視鏡検査、 X 線検査、準備などの医学的手順及び / 又は診断手順の前、最中又は後に、腸及び結腸が十分に瀉下及び清浄されることが重要である。一部の実施形態において、 G L F 試料は、対象により自己収集される。上記に記載された G L F 中に既に存在する保護物質に加えて、酵素阻害剤及び変性剤を使用して G L F の品質を保存してもよい。一部の実施形態において、試料の pH を調整して、試料の安定化を助けることができる。

10

【 0 0 9 4 】

本発明の方法

本開示によると、本発明の方法は、膵がんの診断及び予後の方法、並びに胃腸（ G I ）管がんの診断及び予後の方法を含む。膵臓及び G I 管の他の非がん疾患の診断及び予後の方法も、本明細書において考慮される。

【 0 0 9 5 】

膵がん

膵がんの診断方法

第 1 の態様において、本開示は、膵がん又はこの素因を診断する（すなわち、対象が膵がん又はこの素因に罹患しているかを評価する。）方法であって、（ i ）対象から胃腸洗浄液（ G L F ）を含む試料を得て、 G L F が免疫グロブリン A （ I g A ）を含むこと、（ i i ） G L F を複数のグリカンと接触させること、（ i i i ） I g A と複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出し、グリカン結合パターンが膵がん又はこの素因に関連することによる方法に関する。

20

【 0 0 9 6 】

第 2 の態様において、本開示は、対象において膵がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンを検出する方法であって、（ i ）対象から胃腸洗浄液（ G L F ）を含む試料を得て、 G L F が免疫グロブリン A （ I g A ）を含むこと、（ i i ） G L F を複数のグリカンと接触させること、（ i i i ） I g A と複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。

30

【 0 0 9 7 】

膵がんの予後の方法

第 3 の態様において、本開示は、膵がんの進行又は膵がん治療の有効性を、対象の膵がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンにより評価又はモニタリングする方法であって、（ i ）対象から胃腸洗浄液（ G L F ）を含む試料を得て、 G L F が免疫グロブリン A （ I g A ）を含むこと、（ i i ） G L F を複数のグリカンと接触させること、（ i i i ） I g A と複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。

40

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態では、上記に記載された第 1 、 2 若しくは 3 の態様のいずれか 1 つ、又は下記に記載される第 4 、 5 、 6 若しくは 7 の態様のいずれか 1 つによる方法において、本明細書に記載されているこれらの方の任意の 1 つ以上の実施形態を含めて、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 1 個のグリカンを含む。一実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの素因に関連する少なくとも 2 個のグリカンを含む。本明細書で使用されるとき、用語「少なくとも 2 個」は、 2 個以上、好ましくは 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 又は 10 個を指す。本明細書で使用されるとき、用語「少なくとも 1 個」は、 1 個以上を指し、本明細書に定義されている「少なくとも 2 個」を包含する。一実施形態において、グリカン結合パターンは、膵がん又はこの

50

素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAcである。

【0099】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、少なくとも1個のグリカンは、膵がん患者のGLF中のIgAに最高の強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも2個のグリカンは、膵がん患者のGLF中のIgAと最高及び二番目に高い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、8、9、10又は11RFUを超える強度を有する。特定の実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、IgAと複数のグリカンとの結合を測定したすべての強度において少なくとも75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98又は99パーセンタイルであり、膵がん、結腸がん又はG1管がんと関連する。一実施形態において、膵がん患者のGLF中のIgAと最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、

G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-3Gal 1-4G1cNAc;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1c;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4(Fuc 1-3)GalNAc;
G1cNAc 1-4Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
;及び

G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc
1-2Man 1-6(G1cNAc 1-3Gal 1-4G1cNAc 1-3G
al 1-4G1cNAc 1-2Man 1-3)Man 1-4G1cNAc 1-
4G1cNAc

からなる群から選択される。

【0100】

追加的又は代替的に、ある特定の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、グリカン結合パターンは、膵がん患者のGLF中のIgAに最低の強度で結合することが予め決定されている少なくとも1個のグリカンをさらに含む。一実施形態において、少なくとも1個又は少なくとも2個のグリカンは、膵がん患者のGLF中のIgAと最低及び二番目に低い強度で結合することが予め決定されている。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、10RFU以下、9RFU以下、8RFU以下、7RFU以下又は6RFU以下の強度を有する。一実施形態において、少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、IgAと複数のグリカンとの結合を測定したすべての強度において少なくとも25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1パーセンタイル未満である。一実施形態において、膵がん患者のGLF中のIgAと最低の強度で結合することが予め決定されている少なくとも1個のグリカン又は少なくとも2個のグリカンは、

G1cNAc 1-6Gal 1-4G1cNAc,
G1cA,
Gal 1-4(Fuc 1-3)(6S)Galc 及び

10

20

30

40

50

Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man
からなる群から選択される。

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、グリカン結合パターンは、それぞれ膵がん又はG I 管がん、例えば結腸がんに関連する少なくとも1個又は少なくとも2個のグリカンを統計的に有意な検定 p 値の 1 . 0 0 e - 6 、例えば、1 . 0 0 e - 6 、1 . 0 0 e - 7 、1 . 0 0 e - 7 、1 . 0 0 e - 8 又は 1 . 0 0 e - 8 で含む。 10

【 0 1 0 2 】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、グリカン結合パターンは、膵がん又はG I 管がん、例えば結腸がんに関連し、それぞれ受信者動作特性 (R O C) 曲線の曲線下面積 (A U C) 値の少なくとも 0 . 9 5 、例えば、0 . 9 5 、0 . 9 6 、0 . 9 7 又は 0 . 9 9 を有する少なくとも1個又は少なくとも2個のグリカンを含む。医学的診断において知られているように、A U C - R O C 値の1は、技術、方法、ツール、機器又はバイオマーカー等の感受性及び特異性の両方の観点から完全な診断を示す。 20

【 0 1 0 3 】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、I g A は I g A 1 である。別の実施態様において、I g A は I g A 2 である。なお別の実施形態において、I g A は I g A 1 と I g A 2 の混合物である。一実施形態において、I g A は、G L F 中の総タンパク質含有量の少なくとも 5 % 、少なくとも 1 0 % 、少なくとも 2 0 % 、少なくとも 2 5 % 、少なくとも 3 0 % 、少なくとも 4 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 6 0 % 、少なくとも 7 0 % 、少なくとも 7 5 % 、少なくとも 8 0 % 又は少なくとも 9 0 % を表す。 30

【 0 1 0 4 】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は本明細に記載されている第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、複数のグリカンは外因性グリカンである。一実施形態において、複数のグリカンは内因性がん抗原を含まない。一実施形態において、複数のグリカンはがん抗原 C A 1 9 - 9 を含まない。

【 0 1 0 5 】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2又は3の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、膵がんは、上記に列挙された膵がんサブタイプのリストから選択されるうちのいずれか1つである。一実施形態において、上記に記載された第1、2又は3の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、膵がんは、膵管腺癌 (P D A C) である。 40

【 0 1 0 6 】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、本方法は、対象に洗浄組成物を投与し、それによって対象の胃腸管に瀉下を誘導すること及び / 又は対象の胃腸管を清浄することをさらに含む。一実施形態において、洗浄組成物は経口投与される。一実施形態において、洗浄組成物は、溶液である又は対象に投与される前に溶媒で再構 50

成される固体組成物である。一部の実施形態において、洗浄組成物は、ポリエチレングリコール(PEG)、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、アスコルビン酸、クエン酸、ピコスルフェートナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ビサコジル、酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、これらの無水物形態、これらの水和物又はこれらの組み合わせからなる群から選択される活性成分を含む。さらなる実施形態において、洗浄組成物は、約3000～約4000の分子量を有するPEG、硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は約3000～約4000の分子量を有するPEG、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム、又は硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウム(例えば、SUPREP(登録商標))、又は第一リン酸ナトリウム及び第二リン酸ナトリウム若しくはこれらの水和物を含む。経口投与に適しており、本発明の方法(すなわち、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法であり、本明細書に記載されているこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含む。)における使用に適している他の洗浄組成物が、下記により詳細に考察される。

10

20

30

40

【0107】

ある特定の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、本方法は試料からGLFを分離することをさらに含む。GLF試料からGLFを分離する技術は上記に記載されている。

【0108】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、GLFは、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを含まない。一部の実施形態において、本方法は、固体又は半固体糞便物、糞便タンパク質及び糞便免疫グロブリンを試料から除去するステップをさらに含む。

【0109】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、GLF IgAと複数のグリカンとの結合は、イムノアッセイ、化学発光アッセイ、蛍光アッセイ、比色アッセイ又は質量分析アッセイを使用して検出及び測定される。一実施形態において、複数の免疫グロブリンと複数のグリカンとの結合は、実施例4に記載されているように、LC-MS/MSとイムノアッセイの技術の組み合わせを使用して検出及び測定される。

【0110】

一部の実施形態では、上記に記載された第1、2若しくは3の態様のいずれか1つ、又は下記に記載される第4、5、6若しくは7の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、本方法は、例えば、GLFに存在するグリカン結合パターンのレベルを対照レベルと比較することをさらに含み、対照レベルは、健康対象のGLFに存在するグリカン結合パターンの予め決定されたレベルである。

【0111】

一部の実施形態では、上記に記載された第3の態様又は下記に記載される第6の態様による方法において、本方法は、GLFに存在するグリカン結合パターンのレベルを基準レ

50

ベルと比較することをさらに含み、基準レベルは、早期の予め決定された期間において、例えば、対象が膵がん、G I 管がん若しくはこの素因を最初に診断される早期において、又は治療レジメン等の早期において、例えば、2週間、4週間、8週間、3か月、6か月、12か月、18か月若しくは24か月前、又は3、5若しくは10年前に検出及び測定される、G L F に存在するグリカン結合パターンのレベルである。

【0112】

胃腸（G I）管がん

胃腸（G I）管がんの診断方法

第4の態様において、本開示は、胃腸（G I）管がん又はこの素因を診断する（すなわち、対象がG I 管がん又はこの素因に罹患しているかを評価する。）方法であって、(i) 対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、G L F が免疫グロブリンA（Ig A）を含むこと、(ii) G L F を複数のグリカンと接触させること、(iii) Ig A と複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出し、グリカン結合パターンが胃腸（G I）管がん又はこの素因に関連することによる方法に関する。

10

【0113】

第5の態様において、本開示は、対象の胃腸（G I）管がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンを検出する方法であって、(i) 対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、G L F が免疫グロブリンA（Ig A）を含むこと、(ii) G L F を複数のグリカンと接触させること、(iii) Ig A と複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。

20

【0114】

胃腸（G I）管がんの予後の方法

第6の態様において、本開示は、胃腸（G I）管がんの進行又は胃腸（G I）管がん治療の有効性を、対象の胃腸（G I）管がん又はこの素因に関連するグリカン結合パターンにより評価又はモニタリングする方法であって、(i) 対象から胃腸洗浄液（G L F）を含む試料を得て、G L F が免疫グロブリンA（Ig A）を含むこと、(ii) G L F を複数のグリカンと接触させること、(iii) Ig A と複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカン結合パターンを検出することによる方法に関する。

30

【0115】

一部の実施形態では、上記に記載された第4、5又は6の態様のいずれか1つによる方法において、グリカン結合パターンは、G I 管がん、例えば結腸がん若しくは結腸腺腫又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンを含む。一実施形態において、グリカン結合パターンは、G I がん、例えば結腸がん若しくは結腸腺腫又はこの素因に関連する少なくとも2個のグリカンを含む。一実施形態において、グリカン結合パターンは、G I 管がん、例えば結腸がん若しくは結腸腺腫又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンに見出されるグリカンモチーフを含む。一実施形態において、少なくとも1個のグリカンは、G I 管がん患者のG L F 中のIg A と最高の強度で結合することが予め決定されている。代替的又は追加的に、G I 管がん、例えば結腸がん若しくは結腸腺腫又はこの素因に関連する少なくとも1個のグリカンは、G I 管がん患者のG L F 中のIg A と最低の強度で結合することが予め決定されている。

40

【0116】

ある特定の実施形態では、第4、5又は6の態様のいずれか1つによる方法において、本明細書に記載されているこれらの方の任意の1つ以上の実施形態を含めて、G I 管がんは、上記に定義された任意のG I 管臓器の任意のがんである。一実施形態では、第4、5又は6の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれらの方の任意の1つ以上の実施形態を含めて、G I 管がんは、膵がんである。一実施形態では、第4、5又は6の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれらの方の任意の1つ以上の実施形態を含めて、G I 管がんは、膵管腺癌（P D A C）である。一実施形態において、膵がん又はP D A C患者のG L F 中のIg A と最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも1個のグリカンは、グリカンモチーフのG l c N A c

50

1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc を含む。一実施形態において、膵がん又は P D A C 患者の G L F 中の IgA と最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも 1 個のグリカンは、

GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 Glc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) G1cNAc ;
 GlcNAc 1 - 4 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 10
 ; 及び

GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc
 1 - 2 Man 1 - 6 (GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc

からなる群から選択される。

【0117】

一実施形態において、膵がん又は P D A C 患者の G L F 中の IgA と最低の強度で結合することが予め決定されている少なくとも 1 個のグリカンは、

GlcNAc 1 - 6 Gal 1 - 4 GlcNAc , 20

GlcA ,

Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) (6S) Glc 及び

Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man 1 - 6 (Man 1 - 3) Man

からなる群から選択される。

【0118】

一部の実施形態では、第 4、5 又は 6 の態様のいずれか 1 つによる方法において、本明細に記載されているこれらの方法の任意の 1 つ以上の実施形態を含めて、G I 管がんは、結腸がんである。一実施形態において、結腸がん患者の G L F 中の IgA と最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも 1 個のグリカンは、

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc , 30

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc) 及び

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される 1 個以上のグリカンモチーフを含む。

【0119】

一実施形態において、結腸がん患者の G L F 中の IgA と最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも 1 個のグリカンは、

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ;

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 (Gal 1 - 3
 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 GalNAc ;
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 3 G
 al 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 -
 4 GlcNAc ;

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GalNAc ;

Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6
 (Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc ; 及び
 Gal 1 - 3 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される。

50

40

50

【0120】

ある特定の実施形態では、第4、5又は6の態様のいずれか1つによる方法において、上記に記載されたこれら的方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、G I管がんは、結腸腺腫である。一実施形態において、結腸腺腫患者のG L F中のI g Aと最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも1個のグリカンは、

Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 及び

Gal 1 - 4 GlcNAc

からなる群から選択される1個以上のグリカンモチーフを含む。

【0121】

一実施形態において、結腸腺腫患者のG L F中のI g Aと最高の強度で結合することが予め決定されている少なくとも1個のグリカンは、

Fuc 1 - 2 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6

(Fuc 1 - 2 Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc;

Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2) Man 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Man 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc;

Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Ma-

n 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc;

Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 6 (Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 3 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - 2 Man 1 - 3) Ma-

n 1 - 4 GlcNAc 1 - 4 GlcNAc; 及び

Gal 1 - 4 (Fuc 1 - 3) GlcNAc

からなる群から選択される。

【0122】

グリカンを同定する方法

第7の態様において、本開示は、胃腸(G I)管がんに関連するグリカンを同定する方法であって、(i)対象から胃腸洗浄液(G L F)を含む試料を得て、G L Fが免疫グロブリンA(I g A)を含むこと、(ii)G L Fを複数のグリカンと接触させること、(iii)I g Aと複数のグリカンとの結合を検出し、それによってグリカンを同定することによる方法に関する。本方法は、少なくとも1体の対照対象から胃腸洗浄液(G L F)を含む試料を得て、G L Fが免疫グロブリンA(I g A)を含むこと、少なくとも1体の対照対象のG L Fを複数のグルカンと接触させること、I g Aと複数のグルカンとの結合を検出すること、少なくとも1体の対照対象のG L Fと比較して、G I管がんを有する少なくとも1体の対象のG L Fに有意に異なるレベルで結合する少なくとも1個のグリカンを同定することをさらに伴う。

【0123】

本明細書で使用されるとき、「差」又は「有意に異なるレベル」は、広範囲に、試験試料と対象試料におけるI g A-グリカン結合のレベルにおける任意の臨床的に関連する差(増加若しくは減少を含む。)及び/又は統計的に有意な差を指す。例示的な実施形態において、差は、受信者動作特性(ROC)分析を使用して決定されたカットオフ値に基づいて選択され、その例が実施例に提示されている。最適なカットオフ値は、用いるアッセイ方法及び条件に応じて変わり得る。他の実施形態において、差は、グリカンI g A結合のレベルを決定する方法の検出限界より大きくななければならない。差は、評価方法の少なくとも標準誤差より大きいことが好ましく、好ましくは、評価方法の標準偏差の少なくとも約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約1

10

20

30

40

50

5倍、約20倍、約25倍、約100倍、約500倍、約1000倍又はそれ以上の差である。差は、任意の適切なパラメトリック (parametric) 又はノンパラメトリック (nonparametric) 記述統計又は比較を含む、任意の適切な比較により評価することができる。例えば、結合レベルの「増加」は、ROC分析を使用して決定されたカットオフ値を超えるレベルを指すことができる。対照対象からのGLFのIgAの結合レベルを、2、より好ましくは約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%、約600%、約700%、約800%、約900%又は約1000%超える、GI管がん対象からのGLFのIgAの結合レベルを指すこともできる。増加は、対照対象からのGLFのIgAの平均結合レベルを、好ましくは少なくとも約1.5、より好ましくは約2、約3、約4、約5以上の標準偏差で上回る、試験試料におけるレベルを指すこともできる。同様に、GI管がん対象からのGLFのIgAの結合レベルの「減少」は、ROC分析を使用して決定されたカットオフ値を超えないレベルを指すことができる。対照対象からの試料における結合レベルの約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%又は約90%未満のレベルを指すこともできる。減少は、対照対象からのGLFのIgAの平均結合レベルを、好ましくは少なくとも約1.5、より好ましくは約2、約3、約4、約5以上の標準偏差で下回る、試験試料におけるレベルを指すこともできる。

10

20

30

40

50

【0124】

第7の態様の特定の実施形態において、本方法は、GI管がんを患っている複数の対象のGLFを含む試料を得ること及び/又は複数の対照対象のGLFを含む試料を得ることを伴う。

【0125】

第7の態様による方法の一部の実施形態において、GI管がんは、膵がんである。一実施形態において、GI管がんは、膵管腺癌 (PDAC) である。一実施形態において、グリカンはグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、G1cNAc 1-4 Gal 1-4 GlcNAcである。

【0126】

第7の態様による方法の一部の実施形態において、GI管がんは、結腸がんである。一実施形態において、グリカンはグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、以下のうちの1つ以上である。

Gal 1-3 Gal 1-4 GlcNAc、
Gal 1-3 Gal 1-4 (Fuc) 及び
Gal 1-3 Gal 1-4 (Fuc 1-3) GlcNAc。

【0127】

第7の態様による方法の一部の実施形態において、GI管がんは、結腸腺腫である。一実施形態において、グリカンはグリカンモチーフを含む。一実施形態において、グリカンモチーフは、以下のうちの1つ以上である。

Gal 1-4 GlcNAc 1-3 Gal 1-4 GlcNAc 及び
Gal 1-4 GlcNAc。

【0128】

洗浄組成物

一般に、経口投与用の洗浄組成物は、硫酸塩、重炭酸塩、塩化物、リン酸塩又はクエン酸塩のナトリウム、カリウム及びマグネシウム塩などの電解質の溶液を含む。一部のそのような組成物は、ポリエチレングリコールを含んでもよく、ポリエチレングリコールは非吸収性等張剤として作用することができる。一般的な組成物は、ポリエチレングリコールを電解質溶液と共に含み、任意選択でビサコジル又はアスコルビン酸も含み、組成物は、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム又は硫酸カリウムなどの硫酸塩を含む。一部の実施形態において、経口洗浄液は、クエン酸マグネシウムを含むことができる。一部の実施形態

において、経口洗浄液は、ピコスルフェートナトリウムを含むことができる。ポリエチレングリコールを電解質溶液と共に含む経口洗浄溶液の組成物の一例は、GOLYTELY (Braintree Labs. Inc.) である。GOLYTELYは、以下のように処方される。59 g のポリエチレングリコール、5.68 g の硫酸ナトリウム、1.69 g の重炭酸ナトリウム、1.46 g の塩化ナトリウム、0.745 g の塩化カリウム及び1リットルにする水。GOLYTELYの摂取は、対象における水と電解質のバランスに最小限の変化を有しながら、多量の液体糞便を生じる。ポリエチレングリコールを電解質溶液と共に含む経口洗浄組成物の別の例は、NULLYTELY (Braintree Labs. Inc.) である。ポリエチレングリコールを電解質溶液及びビサコジルと共に含む例示的な経口洗浄組成物は、HALFLYTELY (Braintree Labs. Inc.) である。硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム又は硫酸カリウムなどの硫酸塩を含む例示的な経口洗浄組成物は、SUPREP (Braintree Labs. Inc.) である。ポリエチレングリコールを電解質溶液及びアスコルビン酸と共に含む経口洗浄溶液の例示的な組成物は、MOVIPREP (Salix Pharmaceuticals, Inc.) である。

10

【0129】

ポリエチレングリコールは、大量のポリエチレングリコールが大容量の希釈塩溶液で投与される場合に、経口洗浄組成物として有効である。通常、約250～400 g のポリエチレングリコールが、約4 L の電解質水中溶液で対象に投与される。ポリエチレングリコールの経口投与は、腸管運動をある期間、例えば一晩にわたって生じるために使用することができる。必要とされる用量は変わるが、8 oz の水中における約10～100 g のポリエチレングリコールが有効であり得る。約68～85 g のポリエチレングリコールが、おびただしい下痢を有することなく一晩の腸管運動を生じるのに有効であり得る。ポリエチレングリコールの等張液中の溶液の容量が、浸透性緩下薬の有効量であり得る。約0.5 L～約4 L の容量が有効であり得る。好ましくは、有効容量は、約1.5 L～約2.5 L である。2 L の等張溶液の経口投与が有効である。

20

【0130】

経口洗浄組成物のさらなる例には、ポリエチレングリコールなどの浸透性緩下薬を伴う非リン酸塩の高張溶液が含まれる（その全体が参照として組み込まれる、米国特許出願第20090258090号）。リン酸塩を除外した硫酸塩の混合物、例えば、以下の硫酸塩のNa₂SO₄、MgSO₄ 及びK₂SO₄ のうちの1つ以上の有効量が有効であり得る（例えば、SUPREP）。一部の実施形態は、約0.1 g～約20.0 g のNa₂SO₄ を含み、約1.0 g～10.0 g のNa₂SO₄ が有用であり得る。約0.01～約40.0 g のMgSO₄ の投与量が有効であり得る。約0.1 g～約20.0 g のNa₂SO₄ の用量も有利に使用され、1.0～10.0 g の投与量も同様であり得る。約0.01 g～約20.0 g のK₂SO₄ の投与量が、瀉下を生じるのに有効であり、約0.1 g～約10.0 g 及び約0.5 g～約5.0 g のK₂SO₄ の用量も有用であり得る。ポリエチレングリコール（PEG）などの浸透性緩下薬の添加は、上記の塩混合物の有効性を改善することができる。約1.0 g～約100 g のPEGのPEG用量が有効である。約10.0 g～約50 g のPEGの用量も有効であり、約34 g の用量も同様である。投与の容易さのため、上記の塩混合物を都合の良い容量の水に溶解することができる。1リットル未満の容量の水が大部分の対象によって十分に耐容され得る。混合物を任意の少量の水に溶解することができ、100～500 mL の容量が有用である。有効用量を分割して、患者に2回以上の投与により適切な期間にわたって投与してもよい。一般に、有効用量の2つの等しい部分の用量の6～24時間隔てた投与が、十分な瀉下を生じる。一部の実施形態は、経口洗浄組成物の投与の前及び最中に、確定された期間にわたって通常の経口摂取の休止を含む。

30

【0131】

一部の洗浄組成物は、ビサコジルなどの緩下薬を含む。一部の実施形態では、緩下薬を洗浄組成物と共に対象に同時投与することができる。理解されるように、そのような同時

40

50

投与には、例えば、対象に洗浄組成物を投与する数時間前までの緩下薬の投与、対象への洗浄組成物の投与を伴う緩下薬の投与、又は対象に洗浄組成物を投与した数時間後までの緩下薬の投与が含まれ得る。緩下薬の例及びこれらの有効用量には、アロエ、250～1000mg；ビサコジル、約5～80mg；カサンスラノール、30～360mg；カスカラ芳香族流エキス剤、2～24ml；カスカラサグラダ樹皮、300～4000mg；カスカラサグラダエキス剤、300～2000mg；カスカラサグラダ流エキス剤、0.5～5.0ml；ヒマシ油、15～240ml；ダンスロン、75～300mg；デヒドロコール酸、250～2000mg；フェノールフタレイン、30～1000mg；センノシドA及びB、12～200mg及びピコスルフェート、1～100mgが含まれる。

【0132】

洗浄組成物のさらなる例には、濃縮リン酸塩の水溶液が含まれる。リン酸塩濃縮物の水溶液は、G I 管の腔内含有物に浸透効果を生じ、腸の滌出は、身体から結腸への水及び電解質の大量の流入によって生じる。1つの例示的な組成物は、480g/Lの第一リン酸ナトリウム及び180g/Lの第二リン酸ナトリウムを安定化された緩衝水溶液中に含む(FLEET'S PHOSPHO-SODA、C.S.Fleet Co., Inc.)。対象は、典型的には、2～3ozの用量のこの組成物を、3～12時間の間隔を置いて、合計6オンス(180ml)で摂取することが必要である。

【0133】

G L F 免疫グロブリンによるグリカン結合の検出及び定量化の技術、並びにグリカン結合パターンの決定の技術

イムノアッセイの例には、本明細書に記載されているラジオイムノアッセイ、酵素結合免疫測定(E L I S A)及び2抗体サンドイッチアッセイが含まれるが、これらに限定されない。競合及び非競合イムノアッセイフォーマットを含む様々なイムノアッセイフォーマット、抗原捕捉アッセイ及び2抗体サンドイッチアッセイも有用である(その全体が参考により組み込まれる、Sel f and Cook、(1996) Curr. Opin. Biotechnol. 7: 60～65頁)。一部の実施形態は、1つ以上のグリカン捕捉アッセイを含む。グリカン捕捉アッセイにおいて、G L F 免疫グロブリン(例えば、IgA)は、固相に結合され、グリカンは、固定化された免疫グロブリンに個別に又は混合物として添加される。非結合タンパク質が洗浄により除去された後、結合グリカンの量を、望ましい場合は例えばラジオアッセイを使用して定量化することができる(その全体が参考として組み込まれる、Har low and Lane、(1988) Antibodies A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory: New York)。イムノアッセイを、抗体過剰の条件下で実施して又は抗原競合として実施して、G L F 免疫グロブリンによるグリカン結合のレベルを定量化することができる。

【0134】

ある特定の実施形態において、G L F 免疫グロブリン(例えば、IgA)によるグリカンの結合は、化学発光検出を使用して検出及び/又は測定することができる。例えば、ある特定の実施形態において、生物学的試料、例えばG L F 試料に存在するIgAに特異的な抗-抗体、及びG L F に含有され、化学発光標識で標識されたIgAに特異的な抗体を使用して、G L F に存在する免疫グロブリンによるグリカン結合を検出する。任意の化学発光標識及び検出系を本方法に使用することができる。化学発光二次抗体は、Amershamなどの様々な供給元から商業的に得ることができる。化学発光二次抗体を検出する方法は、当該技術において知られている。

【0135】

蛍光検出も、本明細書に提供されたある特定の方法においてG L F 免疫グロブリン(例えば、IgA)によるグリカン結合の検出に有用であり得る。有用な蛍光色素には、DAPI、フルオレセイン、ヘキスト33258、R-フィコシアニン、B-フィコエリトリン、R-フィコエリトリン、ローダミン、テキサスレッド及びリサミンが含まれる。フルオレセイン若しくはローダミン標識抗体、又はフルオレセイン若しくはローダミン標識二

10

20

30

40

50

次抗体は、例えば、免疫グロブリンが複数のグリカンと接触した又は複数のグリカンに暴露された後にGLF免疫グロブリン（例えば、IgA）に結合するため、本発明の方法に有用であり得る。

【0136】

ラジオイムノアッセイ（RIA）も、本明細書に提供されたある特定の方法に有用であり得る。そのようなアッセイは当該技術においてよく知られている。ラジオイムノアッセイは、例えば、¹²⁵I標識一次又は二次抗体によって実施することができる（Harrow and Lane, supra, 1988年）。

【0137】

検出可能な試薬からのシグナルは、例えば、色素産生基質から色を検出する分光光度計、¹²⁵Iの検出用のガンマ計数管などの放射線を検出する放射線計数管、又はある特定の波長の光に存在する蛍光を検出する蛍光計を使用して分析することができる。酵素結合アッセイが使用される場合、標的分子量の定量化分析は、EMAX Microplate Reader (Molecular Devices; Menlo Park, Calif.)などの分光光度計を、製造会社の使用説明書に従って使用して実施することができる。本発明のアッセイを、望ましい場合には自動化すること又はロボットにより実施することができ、複数の試料からのシグナルを同時に検出することができる。

【0138】

一部の実施形態において、望ましい場合には自動化され得る、キャピラリー電気泳動に基づいたイムノアッセイ（CEIA）を使用して、GLF免疫グロブリン（例えば、IgA）によるグリカンの結合を検出及び/又は測定することができる。イムノアッセイを、例えば、Schmalzing及びNashabeh (Electrophoresis, 1997年, 18: 2184~93頁)、並びにBao (J. Chromatogr. B. Biomed. Sci., 1997年, 699: 463~80頁)に記載されているレーザー誘起蛍光と共に使用することもできる。フローインジェクションリポソームイムノアッセイ及びリポソーム免疫センサーなどのリポソームイムノアッセイを、Rongen et al. (J. Immunol. Methods, 1997年, 204: 105~133頁)に提示されているある特定の方法に従って使用し、GLF免疫グロブリン（例えば、IgA）によるグリカンの結合レベルを検出及び決定することもできる。

【0139】

GLF免疫グロブリン又はこのフラグメントによるグリカンの結合について特に有用な分析方法は、質量分析である（米国特許出願第2010/0279382号）。多数の質量分析ベース定量化プロテオミクス法が開発されており、各試料に含有されたタンパク質を同定し、試料においてそれぞれ同定されたタンパク質の相対的存在度を決定する（Flory et al., Trends Biotechnol., 2002年, 20: S23~29頁；Aebersold, J. Am. Soc. Mass Spectrom., 2003年, 14: 685~695頁；Aebersold, J. Infect. Dis., 2003年, 187 Suppl 2: S315~320頁(2003)；Patterson and Aebersold, Nat. Genet., 2003年, 33 Suppl, 311~323頁；Aebersold and Mann, Nature, 2003年 422: 198~207頁；Aebersold, R. and Cravatt, Trends Biotechnol., 2002年, 20: S1~2頁；Aebersold and Goodlett, Chem. Rev., 2001年, 101: 269~295頁(2001)；Tao and Aebersold, Curr. Opin. Biotechnol., 14: 110~118頁(2003)）。一般に、GLF免疫グロブリンは標識されて、元の試料を確認する同位体シグネチャーを取得し、正確な質量分析定量化の基礎を提供する。次いで、異なる同位体シグネチャーを有する試料を組み合わせ、典型的には、多次元クロマトグラフィータンデム質量分析により分析する。次いで、得られた衝突誘起解離(CID)スペクトルをペプチド配列に割り当て、各試料においてそれぞれ検出されたタンパク質の相対的存在度を、同一配列における異な

10

20

30

40

50

って同位体標識されたペプチドの相対的シグナル強度に基づいて計算する。

【0140】

一部の実施形態は、G L F のタンパク質及び／又はタンパク質分画の濃縮を含むことができる。方法の例には、タンパク質沈殿、クロマトグラフィー、例えば、逆相クロマトグラフィー、サイズ除外クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、並びに親和性捕捉、差次的抽出法 (d i f f e r e n t i a l e x t r a c t i o n m e t h o d) 及び遠心分離が含まれ得る。タンパク質及び／又はタンパク質分画は、トップダウンプロテオミクス (top - down p r o t e o m i c s) などのインタクトプロテイン法 (i n t a c t p r o t e i n m e t h o d) 又はS D S - P A G E などのゲルクロマトグラフィーを使用してさらに検査することができる。

10

【0141】

キット

第1、2、3、4、5、6又は7の態様のいずれか1つによる方法の任意の1つを実施するためのキット、系又は組成物も、上記に記載されたこれらの方法の任意の1つ以上の実施形態を含めて、本開示において考慮される。キットは、少なくとも、本明細書に定義されている洗浄組成物及びこの任意の実施形態、並びに、選別されたグリカンに免疫グロブリンが結合した後にG L F Ig A を認識し、これに結合する薬剤を含む。換言すると、本開示のキットは、G L F Ig A - グリカン複合体を認識する薬剤を含み、ここでグリカンは内因性抗原ではない。キットの他の構成部分には、対象からG L F 試料を収集する容器が含まれ得る。G L F を収集する容器は、G L F 又は糞便試料等を捕捉する便器用のインサートを含むことができる。一部の実施形態において、容器は、G L F タンパク質及び免疫グロブリンを安定化及び／又は保存する物質、例えば、1種以上の酵素阻害剤、変性剤及び／又は単離プロテアーゼ阻害剤を含むことができる。さらなる実施形態において、キットは試料を収集する及び／又はアッセイを実施するための取扱説明書を含む。

20

【0142】

他の疾患

本明細書に記載されている任意の方法及び組成物を、胃腸管の他の非がん疾患の診断及び予後に適用することができる。疾患の非限定例には、胃腸管膜炎、脾臓腺癌、胃腸神経内分泌腫瘍、胃腺癌、結腸腺癌、肝細胞癌、胆管癌、胆嚢腺癌、潰瘍性大腸炎及びクローリン病の非がん疾患が含まれる。一部の疾患は、炎症性腸疾患 (I B D) に関係する。本明細書で使用されるとき、用語「炎症性腸疾患」は、胃腸管の少なくとも一部における炎症により特徴付けられる幅広いクラスの疾患を指すことができる。I B D の症状には、腸管の炎症が含まれ、腹部痙攣及び持続性の下痢をもたらし得る。炎症性腸疾患には、潰瘍性大腸炎 (U C) 、クローリン病 (C D) 、分類不能大腸炎 (i n d e t e r m i n a t e c o l i t i s) 、慢性大腸炎、非連続性又は突発性疾患 (d i s c o n t i n u o u s o r p a t c h y d i s e a s e) 、回腸の炎症、結腸外炎症、陰窩の破裂に応答した肉芽腫性炎症、アフタ性潰瘍、貫壁性炎症、顕微鏡的大腸炎、憩室炎及び空置大腸炎 (d i v e r s i o n c o l i t i s) が含まれる。疾患のさらなる例には、セリアックスブルー (c e l i a c s p r u e) 、吸収不良障害、並びに消化管、肝臓、脾臓及び胆樹 (b i l i a r y t r e e) の他の状態が含まれる。

30

【実施例】

【0143】

以下の実施例は、健康対象から、並びに膵がん及び結腸がんを有する患者から収集したG L F 試料に見出される、特にI g A の例示的な免疫グロブリングリカン結合研究を実施するのに使用される物質及び方法 (実施例1～3) 、並びにこれらの研究の結果 (実施例4～8) を記載する。

40

【0144】

実施例1 - G L F の収集方法

胃腸洗浄液試料を3人の健常者、2人の結腸がん患者及び1人の良性結腸腺腫の患者から、日常的な大腸内視鏡検査の際に老廃物として収集し、14人の患者からP D A C の診

50

断が確認され、ステージ I A ~ I V の範囲であった。P D A C 試料を施設内審査委員会 (Institutional Review Board) (IRB) による承認の前に収集した。非 P D A C 試料は、流体がすべての大腸内視鏡検査の前に廃棄される老廃物であるので IRB の承認を必要としなかった (IRB 免除)。すべての試料を、腸調合溶液 Suprep (Braintree Laboratories, Inc.) を使用して収集して、調合溶液による偏りを排除した。未精製 G L F 試料を、廃棄ラインからトラップの使用により収集し、長期間の保管のために直ぐに処理した。保管する前に、試料を $120 \times G$ により 4¹⁰ で 25 分間遠心分離して、任意の大粒子を除去した。次いで、得られた上澄みを $11,000 \times G$ による遠心分離で回転して、試料をさらに清澄にして、任意の残留微細破片を除去した。Rocker et al. (Clin. Transl. Gastroenterol., 2016 年、7、e174)。次いで、G L F のアリコート (1.8 mL) を -80¹⁰ で保管した。上記に記載された未希釈 G L F の盲検試料を、グリカンアレイ選別のためにドライアイスを入れて Consortium of Functional Glycomics (CFG、www.functionalglycomics.org) に提供した。

【0145】

実施例 2 - G L F の L C - M S / M S 分析

液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC - MS / MS) を Thermo Scientific の LTQ - Orbitrap XL 機器により実施した。すべての試料を三重レプリカ技術で行った。ペプチドを、逆相 C18 カラム及び Agilent 1200 Series LC 系を 2 時間勾配で使用して分離した。機器による方法を、Orbitrap による完全 MS スキャン及び上位 5 個のペプチドのフラグメンテーションを含むデータ依存型取得に設定した。プロダクトイオン (product ion) を線形イオントラップによりスキャンした。適用範囲の増加を、45 s のダイナミックエクスクルージョンウインドウ (dynamic exclusion window) を使用して得た。²⁰

【0146】

生データを、Mascot Distiller を使用して Mascot ジェネリックファイル (generic files) に変換し、抗体構成成分を含む非重複特別仕様ヒト NCBI 基準データベース (RefNCBI nr) に対して Mascot を使用して検索した。³⁰ 検索パラメーターは、2 個の欠損切断を可能にする半トリプティック消化 (semi-trypptic digestion)、10 ppm (ppm) のペプチド耐容性及び 0.6 Da (Da) の MS / MS 耐容性を含んだ。スペクトル計数を、IgA 組成物の決定のために同定された上位 20 個のタンパク質に使用した。

【0147】

実施例 3 - グリカンアレイ分析

この研究に使用したグリカンマイクロアレイは、CFG からのものであった。使用したすべてのアレイは、N - ヒドロキシスクシンイミド誘導体化ガラススライドに共有結合的に連結された 609 個の独特的のグリカン構造を 6 個のレプリカで含む、バージョン 5.2 であり、Blixt et al. により以前に詳述されている (2004 年、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、101: 17033 ~ 17038 頁)。アレイに存在するグリカンは、様々な範囲の天然に生じる構造及び合成的に組み立てられた構造の両方を提示する。本研究に使用された CFG バージョン 5.2 マイクロアレイにおける 609 個のグリカンの構造は、修正 IUPAC 短縮線形文字命名法を使用して、下記の表 1 に提示されている。表 2 は、グリカンに結合したスライド結合リンカーの構造を提示する。⁴⁰

【0148】

グリカン結合を可能にするため、1% BSA を有する未精製 G L F をマイクロアレイで標準的な時間にわたってインキュベートし、続いて FITC 蛍光標識二次抗体 (ヤギ抗ヒト IgA、Thermo Fisher Scientific Cat # : 31577) ⁵⁰

と共にインキュベートした。IgA結合は、スライドにおける各グリカンのFTCシグナルをスキャンすることによって決定した。それぞれ個別の構造の最高及び最低値を排除し、残った4つの値を平均化し、構造毎に試料当たりの相対蛍光単位(RFU)で報告した。

【0149】

【表1】

表1. CGFバージョン5.2マイクロアレイにおけるグリカンの構造

グリカンのID番号:	構造
1	Gala-Sp8
2	Glca-Sp8
3	Mana-Sp8
4	GalNAca-Sp8
5	GalNAca-Sp15
6	Fuca-Sp8
7	Fuca-Sp9
8	Rhaa-Sp8
9	Neu5Aca-Sp8
10	Neu5Aca-Sp11
11	Neu5AcB-Sp8
12	Galb-Sp8
13	GlcB-Sp8
14	Manb-Sp8
15	GalNAcb-Sp8
16	GlcNAcb-Sp0
17	GlcNAcb-Sp8
18	GlcN(Gc)b-Sp8
19	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp8
20	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAc-Sp14
21	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-3)GlcNAc-Sp8
22	6S(3S)Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp0
23	6S(3S)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
24	(3S)Galb1-4(Fuca1-3)(6S)Glc-Sp0
25	(3S)Galb1-4GlcB-Sp8
26	(3S)Galb1-4(6S)GlcB-Sp0
27	(3S)Galb1-4(6S)GlcB-Sp8

10

20

30

グリカンのID番号:	構造
28	(3S)Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp8
29	(3S)Galb1-3GalNaca-Sp8
30	(3S)Galb1-3GlcNAcb-Sp0
31	(3S)Galb1-3GlcNAcb-Sp8
32	(3S)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAc-Sp0
33	(3S)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAc-Sp8
34	(3S)Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp0
35	(3S)Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp8
36	(3S)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
37	(3S)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
38	(3S)Galb-Sp8
39	(6S)(4S)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
40	(4S)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
41	(6P)Mana-Sp8
42	(6S)Galb1-4GlcB-Sp0
43	(6S)Galb1-4GlcB-Sp8
44	(6S)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
45	(6S)Galb1-4(6S)GlcB-Sp8
46	Neu5Aca2-3(6S)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
47	(6S)GlcNAcb-Sp8
48	Neu5,9Ac ₂ a-Sp8
49	Neu5,9Ac ₂ a2-6Galb1-4GlcNAcb-Sp8
50	Mana1-6(Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
51	Mana1-6(Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp13
52	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
53	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp1
54	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
55	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
56	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man-a1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
57	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp24
58	Fuca1-2Galb1-3GalNAcb1-3Gala-Sp9
59	Fuca1-2Galb1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4GlcB-Sp9
60	Fuca1-2Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp8
61	Fuca1-2Galb1-3GalNaca-Sp8
62	Fuca1-2Galb1-3GalNaca-Sp14
63	Fuca1-2Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4GlcB-Sp0
64	Fuca1-2Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4GlcB-Sp9
65	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcB-Sp8
66	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcB-Sp10

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
67	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb-Sp0
68	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb-Sp8
69	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
70	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
71	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
72	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
73	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
74	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
75	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb-Sp0
76	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb-Sp8
77	Fuca1-2Galb1-4Glc-Sp0
78	Fuca1-2Galb-Sp8
79	Fuca1-3GlcNAcb-Sp8
80	Fuca1-4GlcNAcb-Sp8
81	Fucb1-3GlcNAcb-Sp8
82	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb-Sp0
83	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
84	(3S)Galb1-4(Fuca1-3)Glc-Sp0
85	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
86	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
87	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4Glc-Sp0
88	GlcNAcb1-3Galb1-3GalNAca-Sp8
89	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb-Sp8
90	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb-Sp18
91	GalNAca1-3GalNAcb-Sp8
92	GalNAca1-3Galb-Sp8
93	GalNAca1-4(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
94	GalNAcb1-3GalNAca-Sp8
95	GalNAcb1-3(Fuca1-2)Galb-Sp8
96	GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4GlcNAcb-Sp0
97	GalNAcb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
98	GalNAcb1-4GlcNAcb-Sp0
99	GalNAcb1-4GlcNAcb-Sp8
100	Gala1-2Galb-Sp8
101	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb-Sp0
102	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb-Sp8
103	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
104	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
105	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAc-Sp0
106	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4Glc-Sp0
107	Gala1-3(Fuca1-2)Galb-Sp8
108	Gala1-3(Fuca1-2)Galb-Sp18
109	Gala1-4(Gala1-3)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
110	Gala1-3GalNAca-Sp8

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
111	Gala1-3GalNAca-Sp16
112	Gala1-3GalNAcb-Sp8
113	Gala1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
114	Gala1-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
115	Gala1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
116	Gala1-3Galb1-4Glc-Sp0
117	Gala1-3Galb1-4Glc-Sp10
118	Gala1-3Galb-Sp8
119	Gala1-4(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
120	Gala1-4Galb1-4GlcNAcb-Sp0
121	Gala1-4Galb1-4GlcNAcb-Sp8
122	Gala1-4Galb1-4Glc-Sp0
123	Gala1-4GlcNAcb-Sp8
124	Gala1-6Glc-Sp8
125	Galb1-2Galb-Sp8
126	Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
127	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
128	Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAc-Sp0
129	Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAc-Sp8
130	Fuca1-4(Galb1-3)GlcNAcb-Sp8
131	Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAca-Sp8
132	Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAc-Sp14
133	GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp8
134	GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
135	Neu5Aca2-6(Galb1-3)GalNAca-Sp8
136	Neu5Aca2-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
137	Neu5Acb2-6(Galb1-3)GalNAca-Sp8
138	Neu5Aca2-6(Galb1-3)GlcNAcb1-4Galb1-4Glc-Sp10
139	Galb1-3GalNAca-Sp8
140	Galb1-3GalNAca-Sp14
141	Galb1-3GalNAca-Sp16
142	Galb1-3GalNAcb-Sp8
143	Galb1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4Glc-Sp0
144	Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4Glc-Sp0
145	Galb1-3GalNAcb1-4Galb1-4Glc-Sp8
146	Galb1-3Galb-Sp8
147	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
148	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4Glc-Sp10
149	Galb1-3GlcNAcb-Sp0
150	Galb1-3GlcNAcb-Sp8
151	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
152	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
153	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
154	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
155	Galb1-4(6S)GlcB-Sp0
156	Galb1-4(6S)GlcB-Sp8
157	Galb1-4GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
158	Galb1-4GalNAcb1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
159	Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp8
160	Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
161	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
162	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
163	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
164	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcB-Sp0
165	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcB-Sp8
166	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp8
167	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAc-Sp14
168	Galb1-4GlcNAcb-Sp0
169	Galb1-4GlcNAcb-Sp8
170	Galb1-4GlcNAcb-Sp23
171	Galb1-4GlcB-Sp0
172	Galb1-4GlcB-Sp8
173	GlcNAca1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
174	GlcNAca1-6Galb1-4GlcNAcb-Sp8
175	GlcNAcb1-2Galb1-3GalNAca-Sp8
176	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp8
177	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
178	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
179	GlcNAcb1-3GalNAca-Sp8
180	GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
181	GlcNAcb1-3Galb-Sp8
182	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
183	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
184	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
185	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcB-Sp0
186	GlcNAcb1-4-MDPLys
187	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-4)GalNAca-Sp8
188	GlcNAcb1-4Galb1-4GlcNAcb-Sp8
189	GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-Sp8
190	GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb1-Sp8
191	GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp8
192	GlcNAcb1-6GalNAca-Sp8
193	GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
194	GlcNAcb1-6Galb1-4GlcNAcb-Sp8
195	GlcA1-4GlcB-Sp8
196	GlcA1-4GlcA-Sp8
197	GlcA1-6GlcA1-6GlcB-Sp8
198	GlcB1-4GlcB-Sp8

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
163	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
199	Glcb1-6Glcb-Sp8
200	G-ol-Sp8
201	GlcAa-Sp8
202	GlcAb-Sp8
203	GlcAb1-3Galb-Sp8
204	GlcAb1-6Galb-Sp8
205	KDNA2-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
206	KDNA2-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
207	Mana1-2Mana1-2Mana1-3Mana-Sp9
208	Mana1-2Mana1-6(Mana1-2Mana1-3)Mana-Sp9
209	Mana1-2Mana1-3Mana-Sp9
210	Mana1-6(Mana1-2Mana1-3)Mana1-6(Mana1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
211	Mana1-2Mana1-6(Mana1-3)Mana1-6(Mana1-2Mana1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
212	Mana1-2Mana1-6(Mana1-2Mana1-3)Mana1-6(Mana1-2Mana1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
213	Mana1-6(Mana1-3)Mana-Sp9
214	Mana1-2Mana1-2Mana1-6(Mana1-3)Mana-Sp9
215	Mana1-6(Mana1-3)Mana1-6(Mana1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
216	Mana1-6(Mana1-3)Mana1-6(Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
217	Manb1-4GlcNAcb-Sp0
218	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
219	(3S)Galb1-4(Fuca1-3)(6S)GlcNAcb-Sp8
220	Fuca1-2(6S)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
221	Fuca1-2Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp8
222	Fuca1-2(6S)Galb1-4(6S)Glcb-Sp0
223	Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAca-Sp8
224	Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAc-Sp14
225	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4Glcb-Sp0
226	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4Glcb-Sp0
227	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3Galb1-4Glcb-Sp0
228	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4Glcb-Sp0
229	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Aca-Sp8
230	Neu5Aca2-3(6S)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
231	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
232	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4GlcNAcb-Sp8
233	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4Glcb-Sp0
234	Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4Glcb-Sp0
235	Neu5Aca2-6(Neu5Aca2-3)GalNAca-Sp8
236	Neu5Aca2-3GalNAca-Sp8
237	Neu5Aca2-3GalNAcb1-4GlcNAcb-Sp0

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
238	Neu5Aca2-3Galb1-3(6S)GlcNAc-Sp8
239	Neu5Aca2-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp8
240	Neu5Aca2-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
241	Neu5Aca2-3Galb1-4(Neu5Aca2-3Galb1-3)GlcNAcb-Sp8
242	Neu5Aca2-3Galb1-3(6S)GalNAca-Sp8
243	Neu5Aca2-6(Neu5Aca2-3Galb1-3)GalNAca-Sp8
244	Neu5Aca2-6(Neu5Aca2-3Galb1-3)GalNAca-Sp14
245	Neu5Aca2-3Galb-Sp8
246	Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4GlcB-Sp0
247	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
248	Fuca1-2(6S)Galb1-4GlcB-Sp0
249	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
250	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb-Sp8
251	Neu5Aca2-3Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp8
252	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)(6S)GlcNAcb-Sp8
253	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
254	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
255	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
256	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb-Sp8
257	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
258	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
259	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
260	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
261	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
262	Fuca1-2Galb1-4(6S)GlcB-Sp0
263	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcB-Sp0
264	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcB-Sp8
265	Neu5Aca2-6GalNAca-Sp8
266	Neu5Aca2-6GalNAcb1-4GlcNAcb-Sp0
267	Neu5Aca2-6Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp8
268	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb-Sp0
269	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb-Sp8
270	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
271	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
272	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcB-Sp0
273	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcB-Sp8
274	Neu5Aca2-6Galb-Sp8
275	Neu5Aca2-8Neu5Aca-Sp8
276	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3Galb1-4GlcB-Sp0
277	Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp0
278	Neu5Acb2-6GalNAca-Sp8
279	Neu5Acb2-6Galb1-4GlcNAcb-Sp8
280	Neu5Gca2-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp0

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
281	Neu5Gca2-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
282	Neu5Gca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
283	Neu5Gca2-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
284	Neu5Gca2-3Galb1-4Glcb-Sp0
285	Neu5Gca2-6GalNAca-Sp0
286	Neu5Gca2-6Galb1-4GlcNAcb-Sp0
287	Neu5Gca-Sp8
288	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
289	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
290	Galb1-4(Fuca1-3)(6S)GlcNAcb-Sp0
291	Galb1-4(Fuca1-3)(6S)Glcb-Sp0
292	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp0
293	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
294	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
295	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
296	4S(3S)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
297	(6S)Galb1-4(6S)GlcNAcb-Sp0
298	(6P)Glcb-Sp10
299	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
300	Galb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
301	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
302	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3)Galb1-4GlcNAc-Sp0
303	GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3)Galb1-4GlcNAc-Sp0
304	Galb1-4GlcNAca1-6Galb1-4GlcNAcb-Sp0
305	Galb1-4GlcNAcb1-6Galb1-4GlcNAcb-Sp0
306	GalNAcb1-3Galb-Sp8
307	GlcAb1-3GlcNAcb-Sp8
308	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
309	GlcNAcb1-3Man-Sp10
310	GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp10
311	GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
312	MurNAcb1-4GlcNAcb-Sp10
313	Man1-6Manb-Sp10
314	Man1-6(Man1-3)Man1-6(Man1-3)Manb-Sp10
315	Man1-2Man1-6(Man1-3)Man1-6(Man1-2Man1-2Man1-3)Mana-Sp9
316	Man1-2Man1-6(Man1-2Man1-3)Man1-6(Man1-2Man1-2Man1-3)Mana-Sp9
317	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-3)GalNAca-Sp14
318	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
319	Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
320	Neu5Aca2-8Neu5Acb-Sp17

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
321	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Acb-Sp8
322	Neu5Gcb2-6Galb1-4GlcNAc-Sp8
323	Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp19
324	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
325	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
326	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
327	Neu5,9Ac2a2-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
328	Neu5,9Ac2a2-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
329	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-3GlcNAcb-Sp0
330	Neu5Aca2-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp0
331	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
332	Gala1-4Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
333	GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
334	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
335	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
336	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-3)GalNAc-Sp14
337	GlcNAca1-4Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
338	GlcNAca1-4Galb1-4GlcNAcb-Sp0
339	GlcNAca1-4Galb1-3GlcNAcb-Sp0
340	GlcNAca1-4Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
341	GlcNAca1-4Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp0
342	GlcNAca1-4Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
343	GlcNAca1-4Galb1-3GalNAc-Sp14
344	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
345	Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
346	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
347	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
348	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
349	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
350	Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
351	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
352	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
353	Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
354	(6S)GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp0
355	KDNa2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAc-Sp0
356	KDNa2-6Galb1-4GlcNAc-Sp0
357	KDNa2-3Galb1-4Glc-Sp0
358	KDNa2-3Galb1-3GalNAca-Sp14
359	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
360	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
361	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
362	Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
363	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
364	Fuca1-4(Galb1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-4(Galb1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
365	Neu5Aca2-6GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
366	Neu5Aca2-6GlcNAcb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
367	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
368	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-4(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
369	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
370	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
371	Gala1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
372	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
373	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp20
374	Fuca1-4(Fuca1-2Galb1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3(Fuca1-4(Fuca1-2Galb1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp19
375	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
376	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
377	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
378	GalNAcb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GalNAcb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
379	Galb1-3GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4Glc-Sp0
380	Galb1-3GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAc-Sp0
381	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp0
382	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
383	Galb1-4GlcNAcb1-6(Fuca1-4(Fuca1-2Galb1-3)GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
384	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Fuca1-4(Fuca1-2Galb1-3)GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
385	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
386	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-4(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
387	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4(GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
388	Fuca1-2Galb1-3GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4Glc-Sp0
389	Fuca1-2Galb1-3GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
390	Galb1-3GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
391	GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
392	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb-Sp0
393	Gala1-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp19
394	Gala1-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp19
395	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp19
396	GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
397	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp12
398	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
399	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
400	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
401	GalNAca1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4GlcNAcb-Sp0
402	Gala1-4Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-4Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp19
403	Gala1-4Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-4Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp24
404	Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
405	Galb1-3GlcNAcb1-6Galb1-4GlcNAcb-Sp0
406	Galb1-3GlcNAca1-6Galb1-4GlcNAcb-Sp0
407	GalNAcb1-3Gala1-6Galb1-4Glc-Sp8
408	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4(Fuca1-3)Glc-Sp21
409	Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-6Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
410	Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4Glc-Sp0
411	Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4Glc-Sp0
412	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
413	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
414	GalNAca1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4Glc-Sp0
415	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
416	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
417	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
418	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22

10

20

30

40

ゲリカンのID番号:	構造
419	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
420	GlcNAcb1-2(GlcNAcb1-6)Mana1-6(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp19
421	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
422	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
423	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
424	Gala1-3Galb1-3GlcNAcb1-3GalNAc-Sp14
425	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
426	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
427	Galb1-3GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-2)Mana1-6(Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp19
429	Galb1-4GlcNAcb1-6(Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
430	Fuca1-3GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
430	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
431	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-4(GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
432	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
433	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-4(GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
434	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
435	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Galb1-4GlcNAcb1-4(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
436	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
437	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Galb1-4GlcNAcb1-4(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
438	Galb1-4Galb-Sp10
439	Galb1-6Galb-Sp10
440	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb-Sp8
441	GalNAcb1-6GalNAc-Sp8
442	(6S)Galb1-3GlcNAcb-Sp0
443	(6S)Galb1-3(6S)GlcNAc-Sp0
444	Fuca1-2Galb1-4 GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-2(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-4)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
445	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-4(Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
446	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6GalNAc-Sp14
447	Galb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
449	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-6(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAc-Sp14
450	Gala1-3Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-6(Gala1-3Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAc-Sp14
451	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-6(GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAc-Sp14
451	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4Glc-Sp0
452	GalNAcb1-4Galb1-4Glc-Sp0
453	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
454	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Man1-6(Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
455	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6(Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
456	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Man1-6(GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp22
457	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp19
458	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
459	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-4Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-4(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
461	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
461	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-4(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
462	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
463	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-4Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-4(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
464	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
465	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-4(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2)Man1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
466	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GalNAca-Sp8
467	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GalNAcb-Sp8
468	Glc1-6Glc1-6Glc1-6Glc-Sp10
469	Glc1-4Glc1-4Glc1-4Glc-Sp10

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
470	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
471	Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
472	Fuca1-2Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp19
473	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp19
474	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
475	Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp21
476	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
477	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0
478	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
479	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
480	Neu5Aca2-6Galb1-4 GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
481	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
482	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
483	Mana1-6(Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp19
484	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
485	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp21
486	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6(Fuca1-2Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
487	Galb1-3GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
488	Gala1-3Galb1-3GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
489	Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
490	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
491	(3S)Galb1-3(Fuca1-4)GlcNAcb-Sp0
493	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-6(Neu5Aca2-3Galb1-3)GlcNAcb1-3)Galb1-4Glc-Sp21
493	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
494	Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
495	Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana-Sp0
496	Fuca1-2(6S)Galb1-3GlcNAcb-Sp0
497	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
498	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0
499	Fuca1-2Galb1-3(6S)GlcNAcb-Sp0
500	Fuca1-2(6S)Galb1-3(6S)GlcNAcb-Sp0

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
501	Neu5Aca2-6GalNAcb1-4(6S)GlcNAcb-Sp8
502	GalNAcb1-4(Fuca1-3)(6S)GlcNAcb-Sp8
503	(3S)GalNAcb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb-Sp8
504	Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-6(Fuca1-2Galb1-3GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
505	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-6GalNAca-Sp14
506	GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-4(GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAc-Sp21
508	Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-4)Galb1-4GlcNAcb1-4(Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAc-Sp21
508	Galb1-3GlcNAca1-3Galb1-4GlcNAcb-Sp8
509	Galb1-3(6S)GlcNAcb-Sp8
510	(6S)(4S)GalNAcb1-4GlcNAc-Sp8
511	(6S)GalNAcb1-4GlcNAc-Sp8
512	(3S)GalNAcb1-4(3S)GlcNAc-Sp8
513	GalNAcb1-4(6S)GlcNAc-Sp8
514	(3S)GalNAcb1-4GlcNAc-Sp8
515	(4S)GalNAcb-Sp10
516	Galb1-4(6P)GlcNAcb-Sp0
517	(6P)Galb1-4GlcNAcb-SP0
518	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-6GalNAc-Sp14
519	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-2Man-Sp0
520	Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0
521	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0
522	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-4 GlcNAcb1-2Mana-Sp0
523	Galb1-3GlcNAcb1-2Mana-Sp0
524	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GlcNAcb1-6GalNAc-Sp14
525	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana-Sp0
526	Gala1-3Galb1-3GlcNAcb1-2Mana-Sp0
527	GalNAcb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0
528	Neu5Aca2-3Galb1-3GlcNAcb1-4Galb1-4GlcNAc-Sp0
529	GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-4)(GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAc-Sp21
530	Galb1-4GlcNAcb1-2 Mana1-6(GlcNAcb1-4)(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAc-Sp21
531	Galb1-4GlcNAcb1-2 Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-4)(Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAc-Sp21
532	Fuca1-4(Galb1-3)GlcNAcb1-2 Mana-Sp0
533	Neu5Aca2-3Galb1-4(Fuca1-3)GlcNAcb1-2Mana-Sp0
534	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3)Galb1-4GlcNAc-Sp0
535	GalNAca1-3(Fuca1-2)Galb1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4Glc-Sp21
536	Gala1-3(Fuca1-2)Galb1-3GalNAcb1-3Gala1-4Galb1-4Glc-Sp21
537	Galb1-3GalNAcb1-3Gal-Sp21
538	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
539	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
540	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
541	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp24
542	Neu5Gca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Gca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp24
543	Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Fuca1-2Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp24
544	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
545	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
546	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
547	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp24
548	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
549	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
550	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp25
551	Neu5Gca2-8Neu5Gca2-3Galb1-4GlcNAc-Sp0
552	Neu5Aca2-8Neu5Gca2-3Galb1-4GlcNAc-Sp0
553	Neu5Gca2-8Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAc-Sp0
554	Neu5Gca2-8Neu5Gca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAc-Sp0
555	Neu5Gca2-8Neu5Gca2-6Galb1-4GlcNAc-Sp0
556	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAc-Sp0
557	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Man a1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp24
558	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Mana1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp24
559	Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Gala1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
	3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAc-Sp24
560	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3Galb1-3)GalNAc-Sp14
561	GalNAcb1-3GlcNAcb-Sp0
562	GalNAcb1-4GlcNAcb1-3GalNAcb1-4GlcNAcb-Sp0
563	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
564	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
565	GlcNAb1-3Galb1-3GalNAc-Sp14
566	Galb1-3GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAc-Sp14
567	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp25
568	(3S)GlcAb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4Glc-Sp0
569	(3S)GlcAb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana-Sp0
570	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAb1-2)Mana1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
571	Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
572	Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-3)Galb1-4Glc-Sp21
573	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
574	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
575	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
576	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
577	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
578	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24

10

20

30

40

グリカンのID番号:	構造
579	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp19
580	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp19
581	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAb1-2)Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
582	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
583	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-2)Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
584	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
585	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAb1-2)Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
586	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-2)Mana1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
587	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4(Fuca1-6)GlcNAcb-Sp24
588	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
589	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
590	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
591	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
592	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
593	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
594	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14

グリカンのID番号:	構造
	Sp14
595	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
596	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
597	GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14
598	Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-3GalNAca-Sp14
599	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
600	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
601	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-6(Galb1-3)GalNAca-Sp14
602	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
603	GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-3Galb1-3)GalNAca-Sp14
604	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3)GalNAca-Sp14
605	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
606	Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
607	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-6(Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-2Mana1-3)Manb1-4GlcNAcb1-4GlcNAcb-Sp12
608	GlcNAcb1-3Fuca-Sp21
609	Galb1-3GalNAcb1-4(Neu5Aca2-8Neu5Aca2-8Neu5Aca2-3)Galb1-4GlcNAcb-Sp21
596	Neu5Aca2-6Galb1-4GlcNAcb1-3Galb1-4GlcNAcb1-3GalNAca-Sp14

10

20

30

【 0 1 5 0 】

【表2】

表2. スライド結合リンカーの構造

リンカー	構造
Sp0	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Sp8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
Sp9	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
Sp10	NHCOCH ₂ NH
Sp11	OCH ₂ C ₆ H ₄ -p-NHCOCH ₂ NH
Sp12	アスパラギン
Sp13	グリシン
Sp14	トレオニン
Sp15	セリン
Sp16	PNP (OC ₆ H ₄ NH ₂)
Sp17	OCH ₂ C ₆ H ₄ NH ₂
Sp18	O(CH ₂) ₃ NHCO(CH ₂) ₅ NH ₂

10

Sp19	EN 又は NK
Sp20	GENR
Sp21	-N(CH ₃)-O-(CH ₂) ₂ -NH ₂
Sp22	NST
Sp23	(OCH ₂ CH ₂) ₆ NH ₂
Sp24	KVANKT
Sp25	VANK
MDPLys	Mur-L-Ala-D-iGlnb-(CH ₂) ₄ NH ₂

20

【0151】

実施例4 - 統計分析

統計分析を、GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.)、バージョン6.0)の使用により実施した。図式は、Microsoft Excel 2007とGraphPadの両方を使用して生成した。データは、IgAの濃度のばらつきのため、各値を試料の中央値で割って正規化した。統計的比較は、GraphPadによる両側独立t検定 (two-tailed unpaired t-test)を使用して実施した。曲線下面積(AUC)値もGraphPadを使用して決定した。

30

【0152】

実施例5 - GLFのLC-MS/MS分析及びGLFに優勢なIgAの同定

GLFに実施した予備処理は、IgAが、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)によるスペクトル計数によって決定すると、タンパク質含有量の大きな分画を含むことを明らかにした。これらのデータを図1に示す。本研究は、PDAC患者のIgAの結合プロファイルに焦点を合わせている。PDACグリカン免疫シグネチャーが独特であることを示すため、様々な他の条件を調査することが必要であった。調査した条件は、PDAC(n=14)、健康対照(n=3)、結腸がん(n=2)及び結腸腺腫(n=1)であった。潜在的な交絡疾患は、別の限局性がん及びその潜在的に前癌性病変に焦点を合わせるためにあった。これらの非PDAC試料は、選択的標的化がPDAC特異的である及び疾患に関連する特異的抗グリカン抗体に関連すると思われることを示すために使用した。図2に示されている、この研究に使用された20個の試料それぞれのIgA組成物は、条件間の全体的な抗体レベルの変化を示していない。

40

【0153】

正常な状況下では、IgAのレベルは、図1に示された質量分析データに基づいて他の

50

タンパク質と比較すると依然として非常に高い。抗体の増加は疾患状態の際に生じる可能性があるが、GLFにおける全体的な組成を変更する変化には十分ではないと思われる。上昇は、親和性成熟IgAを産生し始めたクローニングのサブセットのみと思われる。この特異的IgAにおける提唱された急上昇が、この本明細書の処理に利用されている。図3A～3Cのデータは、実施例6においてより詳細に考察され、GLF中に極めて豊富にあるIgAが機能的でもあることを示している。

【0154】

IgAレベルがGLF中において高いので、この免疫応答ベース手法は、GLFのみならず、IgE及びIgDなどの全体的な免疫系においても低い存在度で見出される免疫グロブリンに焦点を合わせる他のものより実践的である。IgGは、循環中に最も存在度がある抗体であるが、粘膜表面では存在度が非常に低いか存在していない。IgAは、腸の上皮バリアを横断して能動的に輸送される。MSデータは、GLFにおいてIgGの量が非常に少ないことを確認している。血液タンパク質が存在するときにIgGがGLF中に最も豊富に見られ、このことは出血を示している。存在するIgGはアレイのグリカンに結合し得るが、IgA-グリカンと競合する場合は、シグナルが見られない。IgGがGLFに存在する場合であっても、IgA結合を検出するために抗IgA抗体を使用したので、IgG-グリカン結合は、IgAシグナルに関連するノイズを形成するべきではない。本明細書に提示されているデータは、精製IgAからのものではなく、希釈又は未精製GLFからのものである。IgG及びIgAは、MSによって区別され、抗IgG又は抗IgA二次抗体によりグリカンアレイにおいて区別され得る。抗IgA二次抗体のみをアレイに使用した。

10

20

20

【0155】

この研究は、GLFが、がん又はがんの潜在的な原因をもたらす特定のIgAを含有した妥当な培地であるかを、本発明者たちが知ることを可能にした。この研究に使用したグリカンアレイは限定された資源であり、この使用には、Consortium of Functional Glycomics (CFG) 運営委員会により、申請毎に最大10個の試料のバッチが割り当てられていた。

30

【0156】

患者のGLFをプールすることも可能であるが、本発明者たちが大きな数を検査できただとしても、このことは試料セットにおけるこれらの標的化IgAの傾向を複雑にし得る。したがって、グリカン標的を個別の患者で観察することがより望ましく、他の結果によつて遮蔽されなかつた。

30

【0157】

実施例6 - 複数の条件で異なるIgA - グリカン結合プロファイル

これらの患者試料のそれぞれを、609個の特有のグリカン構造で構成されたCFG(www.functionalglycomics.org)グリカンアレイv5.2で選別した。全体的なグリカン結合を図3Aに提示し、拡大した目的領域を図3Bに提示する。すべての試料を、同じ相対蛍光単位(RFU)値の中央値に正規化し、y軸に示した。高いRFU値は、特定の構造へのIgA結合の増加に対応する。理論に束縛されるものではないが、本発明者たちは、測定されたRFU値が、グリカンに関連するIgA免疫グロブリン分子の量に対応し、同時に1個以上の特定のグリカンへのIgAの結合親和性に対応すると考える。したがって、RFU値は、グリカン構造に結合するIgAの増加と共に増加することができ、グリカン構造へのIgAの結合親和性の増加と共に増加することもできる。プロットのx軸は、各数字が独特的のグリカン構造を表している609個の個別の炭水化物構造である。図3Cにおいて、それぞれの条件における全結合量を同じ条件のすべての試料で一緒に平均した。このことは、それぞれの条件における全体的なIgA-グリカン免疫シグネチャーを示すための助けとなる。

40

【0158】

図3Cから目視により明らかなように、患者のIgAにより結合されたグリカンの全体的なシグネチャーは、対象の診断によって異なっている。患者群間及び患者群内の差及び

50

共通点をさらに調査するため、ヒートマップを生成した。ヒートマップは、これらのデータの簡単な視覚的解釈を可能にし、結合量の差は色のスペクトルによって表されている。いくつかの別個のグループ分けが図4Aの目視検査によって明かである。P D A C 患者の抗体は、健康、結腸がん及び結腸腺腫の患者と異なる構造セットと反応すると思われる。他の条件と比較して、P D A C 患者が増加した反応性を示す構造セットがあり、P D A C 患者が低減した結合を示す別のセットがある。

【0159】

これらの観察がP D A C と他の条件との違いをもたらすので興味深い。加えて、潜在的な交絡条件を有する患者の数は少ないが、P D A C に特異的に関連する特有のシグネチャーがあると思われる。このことは、この研究における重要な統制であり、他のG I 管がん及び対照からP D A C を区別する能力は、応答が疾患特異的である可能性を示している。

10

【0160】

独特のシグネチャーも疾患特異的であると思われる。特に、図3A～3Cに描寫されているように、特有の結合プロファイルは、I g A のような親和性成熟抗体が炭水化物に結合できるという証拠を増やしている。腸I g A が結合する多くの標的が様々なグリカン構造を含むことが期待される、全体的に広い結合スペクトルが存在する。加えて、アレイプラットフォームは、他のエピトープを模倣する構造体であるミミトープ(mimotope)を含有してもよく、抗体の元の標的ではないことがあるグリカンへの反応をもたらす。

20

【0161】

実施例7 - P D A C におけるI g A 反応性及び非I g A 反応性グリカンとグリカンモチーフとの構造関係性

実施例4に概説されたように、両側t検定を使用して、P D A C 患者試料と非P D A C 患者試料を個別のグリカン構造について比較した。単糖組成物及び連結、並びに全体的なグリカン構造を、上位8個のp 1 . 2 7 e - 6で最も有意に異なる構造により十分に調査した。8個の構造のセットのスライド番号は、グリカンID番号：337、338、340、194、291、314、202、342である(p値の増加順に列挙)。群は、P D A C 患者に増加した結合を示す4個の構造(グリカンID番号：337、338、340、342)及び減少した結合を有する4個の構造(グリカンID番号：194、291、314、202)を含有した。

30

【0162】

グリカンを検査すると、P D A C 患者のI g A 結合が増加した構造類似性が明らかになった。構造337、340、342及び338が図4Bに示されている。P D A C 患者で類似した結合は、特に粘膜関連リンパ組織(MALT)I g Aにおいて、P D A C に関連する免疫性反応があるという強力な示唆である。終止モチーフのG1cNAc 1 - 4Gal 1 - 4GalNAcが337、340、342及び338に存在し、結果の一貫性及び特異性をさらに増やしている。このモチーフが腸内に存在するかは不明であるが、この構造は可能な起源と共に実施例8で考察される。炭水化物は、P D A C 発生の際の免疫応答を誘発する別の実体と抗原類似性を共有し得る。

40

【0163】

実施例8 - 複数の条件におけるI g A - グリカン結合パターン分析

異なる条件を提示している各試料群において最高及び最低の結合強度を実証したグリカンの、構造比較を実施した。上位10個の最高及び最低強度のバインダーを構造類似性について検査し、最も有効なものが構造的に関連したグリカンモチーフを示すように図5A～5Bに配置した。各グリカンのI g A 結合の感受性及び特異性は、受信者動作特性(ROC)曲線のフォーマットで示されている。例えば、図6のグリカンID番号337(構造については表1を参照すること。)のP D A C のGLF-I g A 結合のROC曲線は、特異性と選択性の組み合わせでは曲線下面積(AUC)値の0.95を示し、個別には86%の特異性及び100%の選択性を示す。

50

【0164】

グリカンで観察された特有のパターンは、破線の枠によって区別されている。各試料群は、共通パターンをなにも示さなかつた健康試料における最高強度のバインダーを除いて、最高強度のバインダーであったグリカンに著しい差を明らかにした。

【0165】

最低強度のバインダーは、各試料群内で特有のパターンを示した。またこの傾向は試料群にわたって存在し、最も注目すべきは末端シアル酸(*Neu5Ac*)の存在であった。*Neu5Ac*への反応性の欠如は、IgG - グリカン相互作用を試験する類似したグリカニアレイを使用して考証されており、*Schneider et al.* (2015 年、*Sci. Transl. Med.* 、 7 、 269ra1)により報告されている。末端 *Neu5Ac* 残基は、ヒト糖タンパク質において一般的である。*Schneider et al.* が記述しているように、「事実、 *Neu5Ac* は、ヒト組織の多くの糖タンパク質及び糖脂質の末端部分として遍在的に発現している自己抗原である」。免疫耐容性は、本研究の IgA 及び以前に報告されている IgG 研究などのクラス変換抗体の発生に役割を果たす可能性がある。この耐容性自己免疫条件が発生しないことが予測される。*Schneider et al.* により公表された末端シアル酸への反応性の欠如を示す同様の結果は重要であり、本研究の健康患者が、非 P D A C 試料で本明細書に示された結果を裏付ける同じ特徴を示したからである。

【0166】

他の条件に対して P D A C 患者で異なって反応すると思われる構造は、 *GlcNAc* 1 - 4 *Gal* 1 - 4 *GlcNAc* であり、上記の実施例 7 で既に同定されている。Carbohydrate Structure Database (c s d b . g l y c o s c i e n c e . r u) によると、モチーフは、腸に一般に見出される細菌種であるプロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*) のリボ多糖の構成成分である。

【0167】

本発明の多数の実施形態が前述の実施例に記載されているが、基本的な実施例を変更して、本開示の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供できることが明かである。したがって、本開示の範囲は、例として表されている特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲により定義されることが理解される。

【0168】

本出願の全体にわたって引用されたすべての参考文献（対応する補足材料を伴う参考文献、発行特許、公開特許出願及び同時継続特許出願を含む。）の内容は、これらの全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。特に定義されない限り、本明細書に使用されるすべての技術及び科学用語は、当業者により一般的に知られている意味と一致する。

10

20

30

【図1】

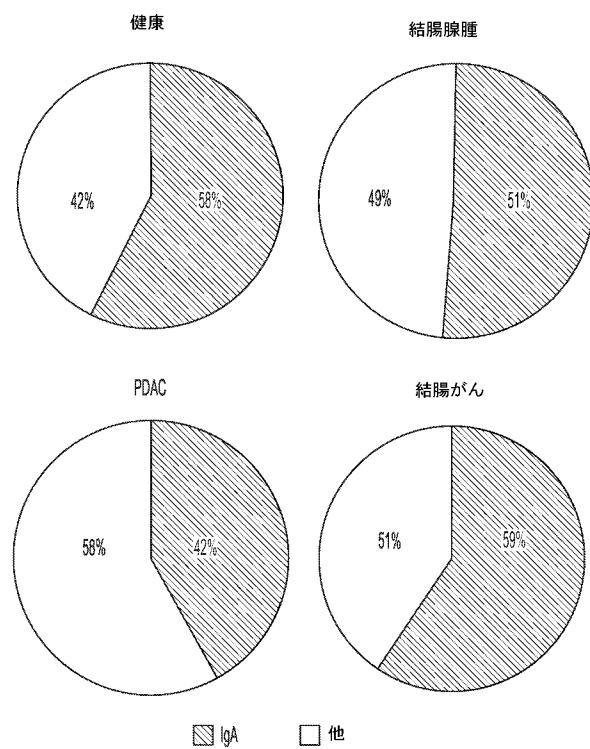


FIG. 1

【図2】

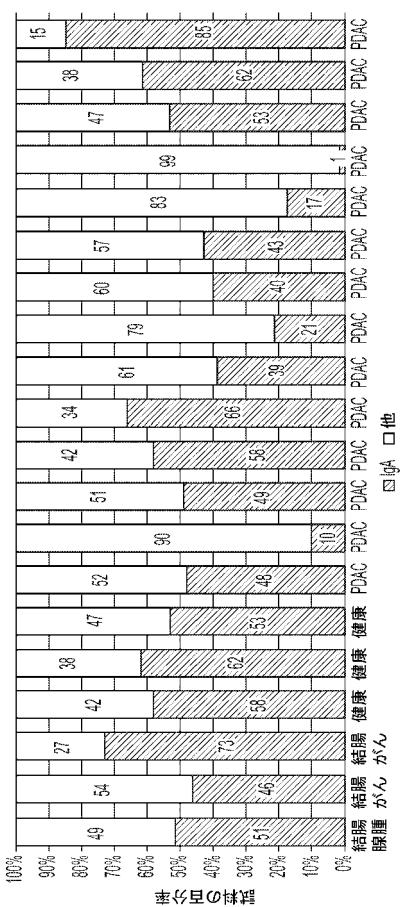


FIG. 2

【図3 A】

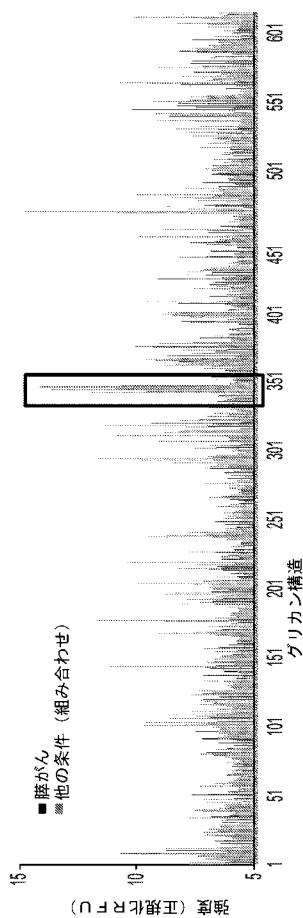


FIG. 3A

【図3 B】

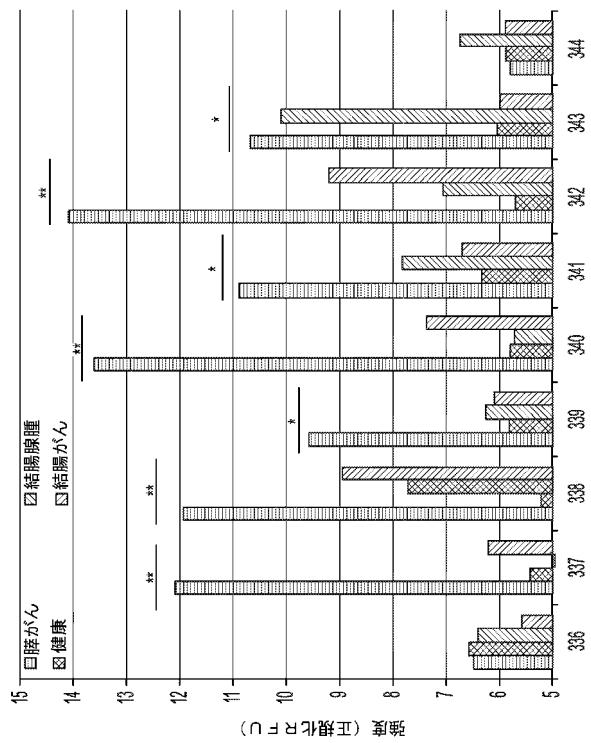
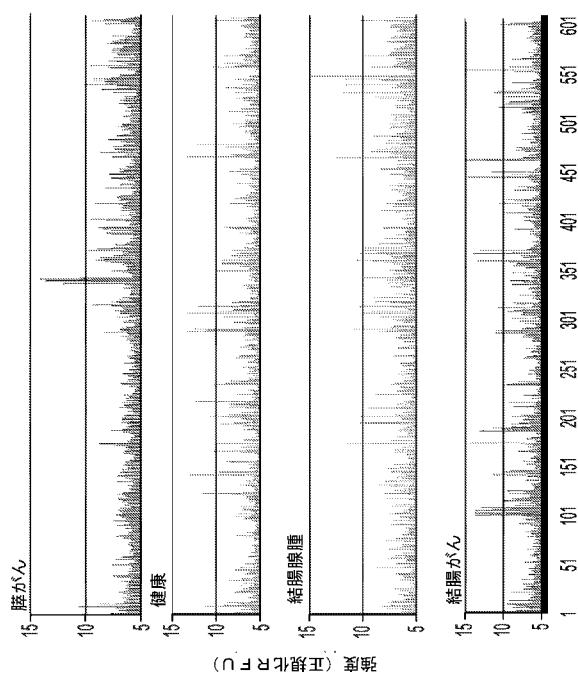


FIG. 3B

【図3C】



【図4A】

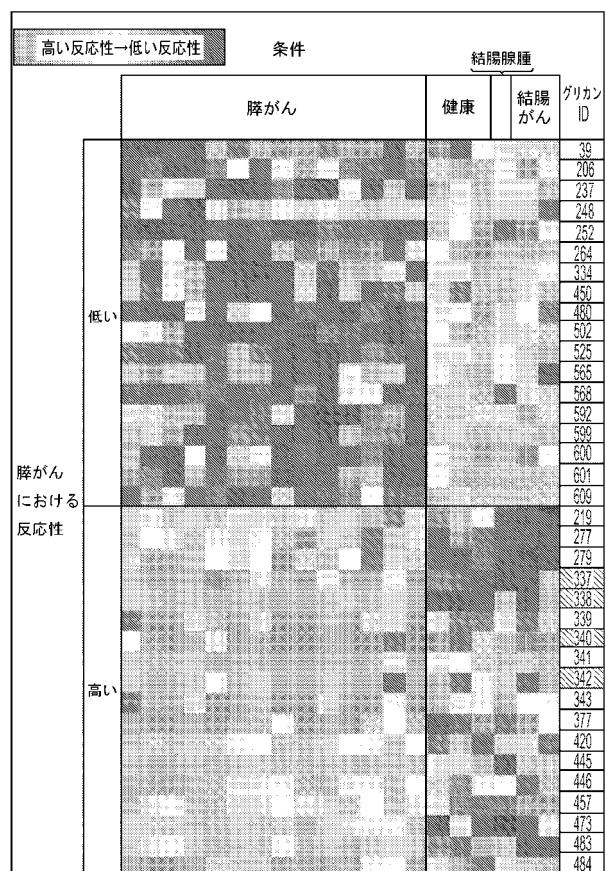


FIG. 4A

【図4B】

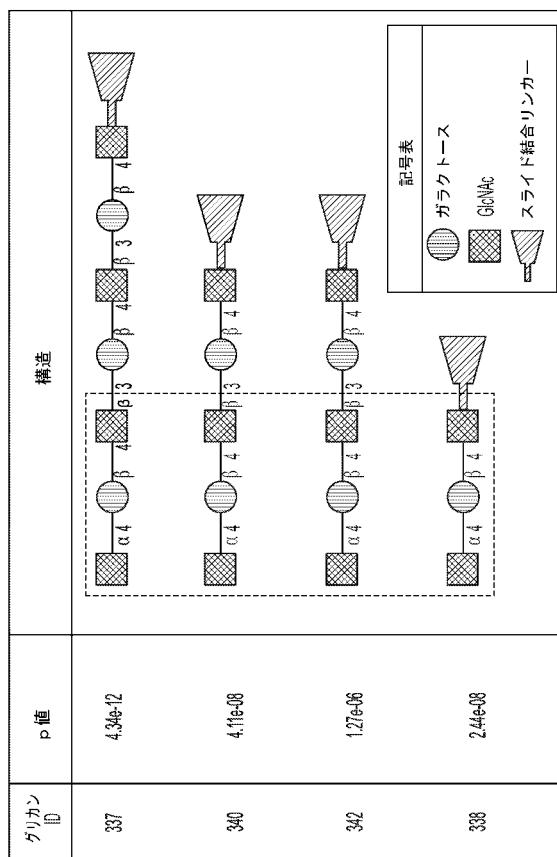


FIG. 4B

【 図 5 A 】

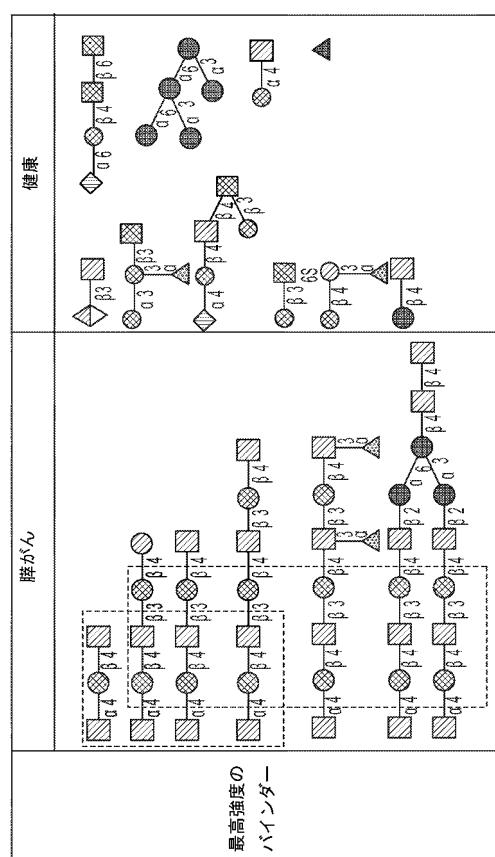
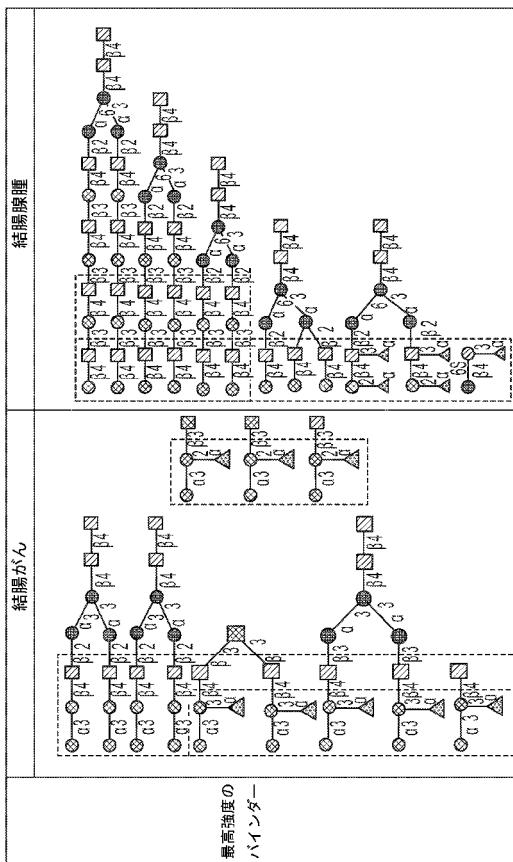
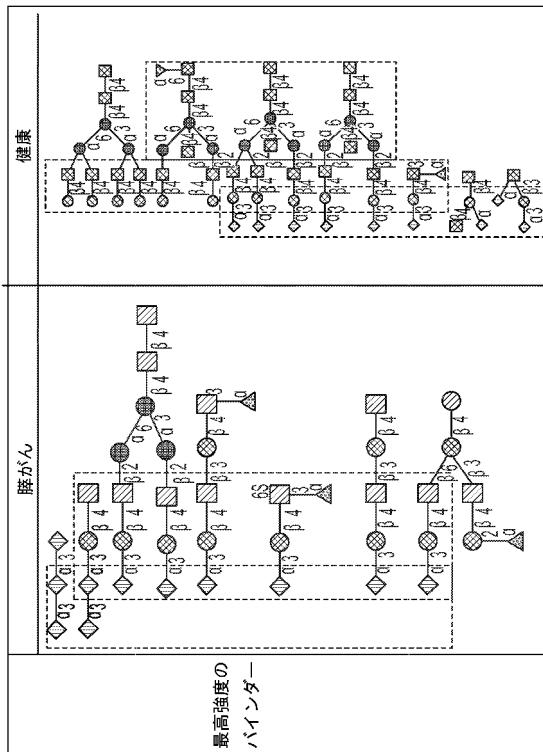


FIG 5A

【図 5B】



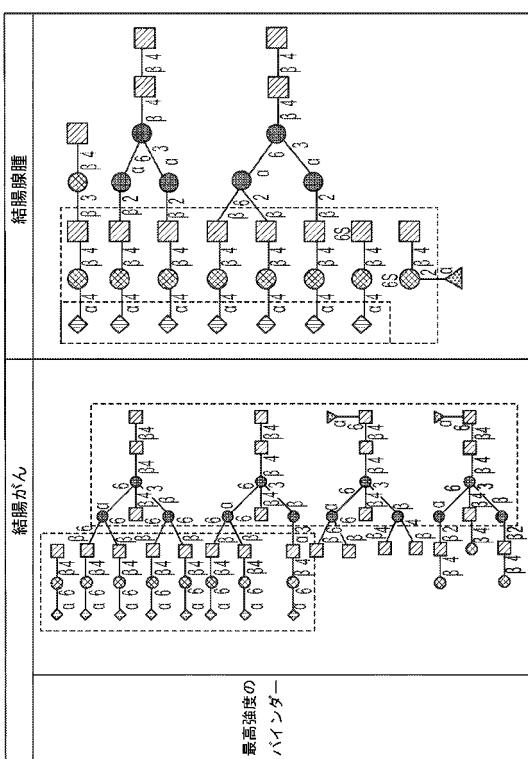
【図 5C】



記号表
 ▲フコース
 ○マノース
 ◇グルコース
 ◑N-アセチル-β-D-ガラクトサミン
 ◑N-アセチル-β-D-ガラクトミン酸
 ◑N-アセチル-β-D-ガラクトラクトミン
 ◑N-アセチル-β-D-ガラクトラクトミン酸

FIG. 5C

【図 5D】



【図 6】

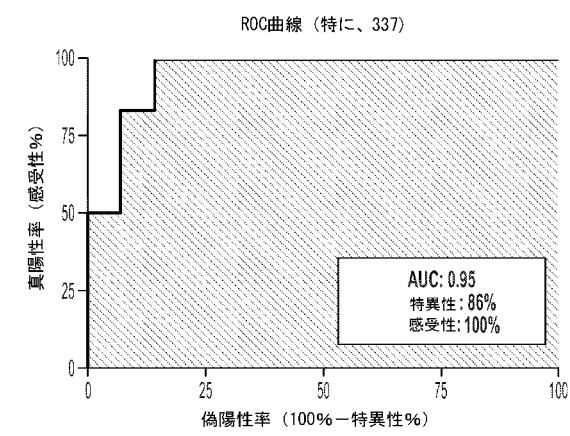


FIG. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/025616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/574 G01N33/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N

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, 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	ROCKER JANA M ET AL: "Comparative Proteomic Analysis of Whole-Gut Lavage Fluid and Pancreatic Juice Reveals a Less Invasive Method of Sampling Pancreatic Secretions.", CLINICAL AND TRANSLATIONAL GASTROENTEROLOGY 26 MAY 2016, vol. 7, 26 May 2016 (2016-05-26), page e174, XP055598039, ISSN: 2155-384X abstract	1-21, 23-52, 54-83, 85-108, 110-146, 148-172, 174-195
A	----- -/-	22,53, 84,109, 147,173

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

19 June 2019

28/06/2019

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

Gundlach, Björn

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/025616

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ROCKER JANA M ET AL: "Rectal Effluent as a Research Tool", DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 60, no. 1, 2 September 2014 (2014-09-02), pages 24-31, XP035420122, ISSN: 0163-2116, DOI: 10.1007/S10620-014-3330-0 [retrieved on 2014-09-02] abstract</p> <p>-----</p>	1-195
A	<p>SADDAM M. MUTHANA ET AL: "Competition between Serum IgG, IgM, and IgA Anti-Glycan Antibodies", PLOS ONE, vol. 10, no. 3, 25 March 2015 (2015-03-25), pages 1-16, XP055387144, DOI: 10.1371/journal.pone.0119298 abstract</p> <p>-----</p>	1-195
X, P	<p>OTTO JOSEPH J ET AL: "Gut immunoglobulin alpha anti-glycan binding profiles as a research tool for local disease detection", GLYCOCOCONJUGATE JOURNAL, CHAPMAN & HALL, BOSTON, vol. 35, no. 3, 9 June 2018 (2018-06-09), pages 333-342, XP036530900, ISSN: 0282-0080, DOI: 10.1007/S10719-018-9828-5 [retrieved on 2018-06-09] the whole document</p> <p>-----</p>	1-195

フロントページの続き

(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,R0,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

F ターム(参考) 2G041 CA01 EA04 FA12 GA08 HA01 LA08
2G054 AA03 AA06 AB05 BB04 CA23 CE02 EA01 EA03 EA06