(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2019-527037
(P2019-527037A)
(43)公表日　令和1年9月26日(2019.9.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/6874	(2018.01)	C12Q	1/6874	ZNAZ	4B063
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	M	4C084
G01N 33/574	(2006.01)	G01N	33/574	A	4C086
C12Q 1/6851	(2018.01)	G01N	33/53	Y	
C12Q 1/6841	(2018.01)	C12Q	1/6851	Z	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 91 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-564409 (P2018-564409)
(86)(22)出願日　平成29年6月8日 (2017.6.8)
(85)翻訳文提出日　平成31年2月5日 (2019.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/036515
(87)国際公開番号　WO2017/214373
(87)国際公開日　平成29年12月14日 (2017.12.14)
(31)優先権主張番号　62/347,436
(32)優先日　平成28年6月8日 (2016.6.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　ヤウチ，　ロバート　エル.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
(72)発明者　イエー，　シアオフェン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
最終頁に続く

(54)【発明の名称】がんのための診断及び治療方法

(57)【要約】
本発明は、がんのための診断及び治療方法を提供する。本発明は、がんを有する患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に応答する可能性が高いかどうかを決定する方法、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法、がんを有する患者のために治療を選択する方法、及び本発明のバイオマーカーの発現レベル（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルまたはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベル）に基づいてがんを処置する方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒストン３リジン２７（Ｈ３Ｋ２７）メチル化の１つ以上の阻害剤を含む処置の利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、前記患者が前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者として特定される、前記方法。
【請求項２】
がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、前記患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。
【請求項３】
１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、前記患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。
【請求項４】
がんを有する患者のために処置を選択する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、前記患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。
【請求項５】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約１０％減少する、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約２５％減少する、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約５０％減少する、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約７５％減少する、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約９０％減少する、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、発現レベルの中央値である、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、発現レベルの平均値である、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記参照発現レベルが、（ｉ）前の時点で前記患者から得られた試料中の前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル、（ｉｉ）参照集団内の前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル、（ｉｉｉ）ＳＭＡＲＣＡ２について事前に割り当てられた発現レベルからなる群から選択される、

請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
前記ＳＭＡＲＣＡ２の参照発現レベルが、発現レベルの中央値である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記ＳＭＡＲＣＡ２の参照発現レベルが、発現レベルの平均値である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記発現レベルがｍＲＮＡ発現レベルである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ｍＲＮＡ発現レベルが、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、ＰＣＲ、ｑＰＣＲ、ＲＴ－ＰＣＲ、インサイツハイブリダイゼーション、遺伝子発現プロファイリング、遺伝子発現の逐次分析、またはマイクロアレイ分析によって決定される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記ｍＲＮＡ発現レベルがｑＰＣＲによって決定される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ｍＲＮＡ発現レベルがＲＮＡ－Ｓｅｑによって決定される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記発現レベルがタンパク質発現レベルである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）、免疫蛍光、質量分析、フローサイトメトリー、及びウエスタンブロットからなる群から選択される方法を使用して決定される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記タンパク質発現レベルがＩＨＣによって決定される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記患者から得られた試料中の前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、前記参照レベルと比べて減少し、前記方法が、治療有効量のＨ３Ｋ２７メチル化の１つ以上の阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することが、前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定した後である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することが、前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定する前である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
がんを有する患者を処置する方法であって、治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を前記患者に投与することを含み、前記患者から得られた試料中の前記ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、参照発現レベルと比較して減少したことが決定されている、前記方法。
【請求項２６】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを決定することをさらに含む、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加

した前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルにより、前記患者が前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者として特定される、前記方法。

【請求項２８】

がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルにより、前記患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項２９】

１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルにより、前記患者が前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項３０】

がんを有する患者のために処置を選択する方法であって、前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルにより、前記患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項３１】

前記患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて少なくとも約１０％増加する、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３２】

前記患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて少なくとも約５０％増加する、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

前記患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて少なくとも約１００％増加する、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】

前記患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて少なくとも約５００％増加する、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて少なくとも約１，０００％増加する、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、発現レベルの中央値である、請求項２６～３５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３７】

前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、発現レベルの平均値である、請求項２６～３５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

前記参照占有レベルが、（ｉ）前の時点で前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベル、（ｉｉ）参照集団内のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベル、または（ｉｉｉ）事前に割り当てられたＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルからなる群から選択される、請求項２６～３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３９】

前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記参照Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、発現レベルの中央値である、請求項２６～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４０】
前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記参照Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、発現レベルの平均値である、請求項２６～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記参照Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲによって決定される、請求項２６～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて増加し、前記方法が、治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項２６～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することが、前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記Ｈ３Ｋ２７の占有レベルを決定した後である、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することが、前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記Ｈ３Ｋ２７の占有レベルを決定する前である、請求項４２に記載の方法。
【請求項４５】
がんを有する患者を処置する方法であって、治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を前記患者に投与することを含み、前記患者から得られた試料中の前記ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける前記Ｈ３Ｋ２７の占有レベルが、参照占有レベルと比較して増加したことが決定されている、前記方法。
【請求項４６】
前記患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することをさらに含む、請求項２７～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を特定することをさらに含む、請求項１～４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
前記ヌクレオソーム再構成タンパク質が、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質である、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質が、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５（ＩＮＩ１）、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１５５ｋＤａサブユニット、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１７０ｋＤａサブユニット、ＢＡＦ、ｚｉｐｚａｐタンパク質、またはＢＡＦ１８０である、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子が、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１からなる群から選択される、請求項４８または４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記患者から得られた前記試料が、細胞試料、組織試料、全血試料、血漿試料、または血清試料である、請求項１～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５２】
前記細胞試料が腫瘍細胞試料である、請求項５１に記載の方法。

【請求項５３】
前記組織試料が腫瘍組織試料である、請求項５１に記載の方法。
【請求項５４】
前記がんが、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を含む、請求項１～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
前記ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子が、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１からなる群から選択される、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記がんが、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、またはＡＲＩＤ１Ａのうちの１つ以上における突然変異を含む、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記がんが、卵巣癌、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肛門癌、陰茎癌、及び頭頸部癌からなる群から選択される、請求項１～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記癌が卵巣癌である、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記卵巣癌が卵巣明細胞癌である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記卵巣癌が卵巣の小細胞癌である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６１】
前記卵巣の小細胞癌が高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌である、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記がんが肺癌である、請求項５７に記載の方法。
【請求項６３】
前記がんが胃癌である、請求項５７に記載の方法。
【請求項６４】
前記がんが膀胱癌である、請求項５７に記載の方法。
【請求項６５】
前記がんがラブドイド腫瘍である、請求項１～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６６】
前記ラブドイド腫瘍が腎臓癌または脳腫瘍である、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記ラブドイド腫瘍が悪性ラブドイド腫瘍である、請求項６５または６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記悪性ラブドイド腫瘍がＳＭＡＲＣＢ１変異型悪性ラブドイド腫瘍である、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が、Ｈ３Ｋ２７トリメチル化の阻害剤を含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７０】
前記Ｈ３Ｋ２７トリメチル化の阻害剤がＥＺＨ２阻害剤である、請求項１～６９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７１】

前記ＥＺＨ２阻害剤が小分子である、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記ＥＺＨ２阻害剤が、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＣＰＩ－１２０５、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、及びＧＳＫ５０３からなる群から選択される、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記ＥＺＨ２阻害剤がＥＰＺ－６４３８である、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記ＥＺＨ２阻害剤がＣＰＩ－１６９である、請求項７２に記載の方法。
【請求項７５】
前記ＥＺＨ２阻害剤がＣＰＩ－１２０５である、請求項７２に記載の方法。
【請求項７６】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が、ポリコーム抑制性複合体２（ＰＲＣ２）の形成または活性を妨害する、請求項１～７５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７７】
前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が、ＳＵＺ１２アンタゴニスト、ＥＥＤアンタゴニスト、またはｊｕｍｏｎｊｉアンタゴニストを含む、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を前記患者に投与することを含む、請求項１～７７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
前記第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び前記第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が同時投与される、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
前記第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び前記第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が連続投与される、請求項７８に記載の方法。
【請求項８１】
追加の治療薬を前記患者に投与することをさらに含む、請求項１～８０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
前記追加の治療薬が抗がん剤である、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
前記追加の治療薬及び前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が同時投与される、請求項８１または８２に記載の方法。
【請求項８４】
前記追加の治療薬及び前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が連続投与される、請求項８１または８２に記載の方法。
【請求項８５】
前記抗がん剤が、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞毒性剤、放射線療法に使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及び免疫療法剤からなる群から選択される、請求項８２～８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８６】
前記抗がん剤が化学療法剤である、請求項８５に記載の方法。
【請求項８７】
前記患者がヒトである、請求項１～８６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８８】
がんに罹患している患者を処置する方法において使用するための１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む組成物であって、前記患者から得られた試料が、参照発現レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項８９】
がんに罹患している患者を処置する方法において使用するための１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む組成物であって、前記患者から得られた試料が、参照占有レベルと比較して増加した試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを有することが決定されている、前記組成物。
【請求項９０】
前記患者がヒトである、請求項８８または８９に記載の組成物。
【請求項９１】
１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するためのキットであって、
（ａ）試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチドと、
（ｂ）前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用して１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するための説明書と、を含む、前記キット。
【請求項９２】
１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するためのキットであって、
（ａ）試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルを決定することができる試薬と、
（ｂ）前記試薬を使用して１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するための説明書と、を含む、前記キット。
【請求項９３】
前記患者がヒト患者である、請求項９１または９２に記載のキット。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願には、ＡＳＣＩＩ形式にて電子的に提出され、かつ全体が援用により本明細書に組み込まれる配列表が含まれている。２０１７年６月７日に作成された該ＡＳＣＩＩコピーは、名称が５０４７４－１４１ＷＯ２＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ＿６．７．１７＿ＳＴ２５、サイズが２０１，３３８バイトである。
【０００２】
本発明は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を使用する増殖細胞性疾患（例えば、がん）の処置のための診断及び治療方法を対象とする。関連するキット及び組成物も提供される。
【背景技術】
【０００３】
がんは、依然としてヒトの健康に対する最も致命的な脅威の１つである。ある特定のがんは、転移性であり、無制御な様式で急速に成長するため、適時な検出及び処置が極めて困難である。米国において、がんは、毎年１３０万人近い新たな患者を襲っており、心臓疾患に次いで死亡原因の第２位であり、死亡者の４人に１人を占める。
【０００４】
ヒトがんの約２０％が、ヒストン－ＤＮＡ間の接触を妨害することによって遺伝子調節に影響を与えるクロマチン再構成複合体であるＳＷＩ／ＳＮＦ複合体のサブユニットにおける体細胞変異と関連付けられる。ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体は、約１２個のサブユニットで構成され、これらのサブユニットは、２つの相互排他的な触媒ＡＴＰａｓｅサブユニットであるＳＭＡＲＣＡ４（ＢＲＧ１）及びＳＭＡＲＣＡ２（ＢＲＭ）；ＳＭＡＲＣＢ１（ＳＮＦ５、ＩＮＩ１）、ＳＭＡＲＣＣ１、及びＳＭＡＲＣＣ２を含むいくつかの追加のコア複合体メンバー；ならびにＳＷＩ／ＳＮＦ複合体の２つの種類専用のサブユニット（すな

わち、ＢＡＦ複合体のＡＲＩＤ１ＡサブユニットならびにｐＢＡＦ複合体のＡＲＩＤ２及びＰＢＲＭ１サブユニット）からなる。一般に、特定のＳＷＩ／ＳＮＦ突然変異によって引き起こされる腫瘍形成の根底にある機序は、特性が明らかになっていない。

【０００５】

ポリコーム抑制群２（ＰＲＣ２）複合体であるＳＷＩ／ＳＮＦ複合体のアンタゴニストは、ヒストン３におけるリジン２７（Ｈ３Ｋ２７）のメチル化による転写サイレンシングに関与するヒストンメチルトランスフェラーゼＥＺＨ２を含有する。いくつかの場合には、ＥＺＨ２の標的化により、関連する診断バイオマーカーが欠如していながらも、抗腫瘍利益をもたらすことができる。

【０００６】

そのため、依然として、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を含む処置に最適な患者集団を診断及び処置するための改善した方法を開発する必要がある。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、増殖細胞性疾患（例えば、がん）の処置のための診断及び治療方法、キット、ならびに組成物を提供する。

【０００８】

一態様では、本発明は、ヒストン３リジン２７（Ｈ３Ｋ２７）メチル化の１つ以上の阻害剤を含む処置の利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、患者が前記１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者として特定される方法を特色とする。

【０００９】

別の態様では、本発明は、がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される方法を特色とする。

【００１０】

別の態様では、本発明は、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される方法を特色とする。

【００１１】

別の態様では、本発明は、がんを有する患者のために処置を選択する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される方法を特色とする。

【００１２】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照発現レベルと比べて少なくとも約１０％減少する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照レベルと比べて少なくとも約２５％減少する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照レベルと比べて少なくとも約５０％減少する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照レベルと比べて少なくとも約７５％減少する。いくつかの実施形態では、患者

から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照レベルと比べて少なくとも約９０％減少する。ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、発現レベルの中央値または発現レベルの平均値であり得る。いくつかの実施形態では、参照発現レベルは、（ｉ）前の時点で患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル、（ｉｉ）参照集団内のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル、（ｉｉｉ）ＳＭＡＲＣＡ２について事前に割り当てられた発現レベルからなる群から選択される。ＳＭＡＲＣＡ２の参照発現レベルは、発現レベルの中央値または発現レベルの平均値であり得る。

【００１３】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルはｍＲＮＡ発現レベルである。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡ発現レベルは、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、ＰＣＲ、ｑＰＣＲ、ＲＴ－ＰＣＲ、インサイツハイブリダイゼーション、遺伝子発現プロファイリング、遺伝子発現の逐次分析、またはマイクロアレイ分析によって決定される。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡ発現レベルは、ＲＮＡ－Ｓｅｑによって決定される。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡ発現レベルは、ｑＰＣＲによって決定される。いくつかの実施形態では、発現レベルはタンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態では、タンパク質発現レベルは、免疫組織化学（ＩＨＣ）、免疫蛍光、質量分析、フローサイトメトリー、及びウエスタンブロットからなる群から選択される方法を使用して決定される。いくつかの実施形態では、タンパク質発現レベルは、ＩＨＣによって決定される。

【００１４】

先行する方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照レベルと比べて減少し、本方法は、治療有効量のＨ３Ｋ２７メチル化の１つ以上の阻害剤を患者に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することは、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定した後である。他の実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することは、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定する前である。

【００１５】

別の態様では、本発明は、がんを有する患者を処置する方法であって、治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を患者に投与することを含み、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、参照発現レベルと比較して減少したことが決定されている方法を特色とする。

【００１６】

先行する方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本発明は、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７トリメチル化（Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３））の占有レベルを決定することをさらに含む。占有レベルは、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７のメチル化（例えば、モノメチル化、ジメチル化、またはトリメチル化）（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）であり得る。

【００１７】

別の実施形態では、本発明は、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者として特定される方法を特色とする。

【００１８】

別の実施形態では、本発明は、がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較

して増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される方法を特色とする。

【００１９】

別の実施形態では、本発明は、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される方法を特色とする。

【００２０】

別の実施形態では、本発明は、がんを有する患者のために処置を選択する方法であって、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルにより、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される方法を特色とする。

【００２１】

いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、参照占有レベルと比べて少なくとも約１０％増加する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、参照占有レベルと比べて少なくとも約５０％増加する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、参照占有レベルと比べて少なくとも約１００％増加する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、参照占有レベルと比べて少なくとも約５００％増加する。いくつかの実施形態では、患者から得られた試料中のＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、参照占有レベルと比べて少なくとも約１，０００％増加する。ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、発現レベルの中央値または発現レベルの平均値であり得る。いくつかの実施形態では、参照占有レベルは、（ｉ）前の時点で患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベル、（ｉｉ）参照集団内のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベル、または（ｉｉｉ）事前に割り当てられたＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルからなる群から選択される。ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の参照占有レベルは、発現レベルの中央値または発現レベルの平均値であり得る。ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおける参照Ｈ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲによって決定され得る。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、参照占有レベルと比べて増加し、本方法は、治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を患者に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定した後である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定する前である。

【００２３】

別の態様では、本発明は、がんを有する患者を処置する方法であって、治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を患者に投与することを含み、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルが、参照占有レベルと比較して増加したことが決定されている方法を特色とする。いくつかの実施形態では、本方法は、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することをさらに含む。

【００２４】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を特定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオソーム再構成タンパク質はＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質である。いくつかの実施形態では、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質は、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５（ＩＮＩ１）、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１５５ｋＤａサブユニット、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１７０ｋＤａサブユニット、ＢＡＦ、ｚｉｐｚａｐタンパク質、またはＢＡＦ１８０である。いくつかの実施形態では、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子は、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１からなる群から選択される。

【００２５】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られた試料は、細胞試料、組織試料、全血試料、血漿試料、または血清試料である。いくつかの実施形態では、試料は腫瘍細胞試料である。いくつかの実施形態では、試料は腫瘍組織試料である。

【００２６】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を含む（例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異と関連付けられるまたはそれを特徴とするがん）。いくつかの実施形態では、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子は、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、またはＡＲＩＤ１Ａのうちの１つ以上における突然変異を含む。

【００２７】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、卵巣癌（例えば、卵巣の小細胞癌、例えば、高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肛門癌、陰茎癌、及び頭頸部癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは卵巣癌である。いくつかの実施形態では、卵巣癌は卵巣明細胞癌である。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、卵巣の小細胞癌、例えば、高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌である。いくつかの実施形態では、がんは肺癌である。いくつかの実施形態では、がんは胃癌である。いくつかの実施形態では、がんは膀胱癌である。いくつかの実施形態では、がんはラブドイド腫瘍である。いくつかの実施形態では、ラブドイド腫瘍は腎臓癌または脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、ラブドイド腫瘍は悪性ラブドイド腫瘍である。いくつかの実施形態では、悪性ラブドイド腫瘍はＳＭＡＲＣＢ１変異型悪性ラブドイド腫瘍である。

【００２８】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤はＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤

は小分子である。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤は、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＣＰＩ－１２０５、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、及びＧＳＫ５０３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤はＥＰＺ－６４３８である。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤はＣＰＩ－１６９である。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤はＣＰＩ－１２０５である。

【００２９】

いくつかの実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ポリコーム抑制性複合体２（ＰＲＣ２）の形成または活性を妨害する。いくつかの実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＳＵＺ１２アンタゴニスト、ＥＥＤアンタゴニスト、またはｊｕｍｏｎｊｉアンタゴニストを含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、本方法は、第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は同時投与される。他の実施形態では、第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は逐次投与される。

【００３１】

いくつかの実施形態では、本方法は、追加の治療薬を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は抗がん剤である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬及び１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は同時投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬及び１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は逐次投与される。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞毒性剤、放射線療法に使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及び免疫療法剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗がん剤は化学療法剤である。

【００３２】

別の態様では、本発明は、がんに罹患している患者を処置する方法において使用するための１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む組成物であって、患者から得られた試料が、参照発現レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを有することが決定されている組成物を特色とする。

【００３３】

別の態様では、本発明は、がんに罹患している患者を処置する方法において使用するための１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む組成物であって、患者から得られた試料が、参照占有レベルと比較して増加した試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを有することが決定されている組成物を特色とする。

【００３４】

別の態様では、本発明は、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するためのキットであって、（ａ）試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチドと、（ｂ）ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用して１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するための説明書とを含むキットを特色とする。

【００３５】

別の態様では、本発明は、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するためのキットであって、（ａ）試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを決定することができる試薬と、（ｂ）試薬を使用して１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するための説明とを含むキットを特色とする。

【００３６】

先行する態様のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者はヒト患者である。

【図面の簡単な説明】

【００３７】
【図１】図１Ａは、図１Ｂ及び１Ｃで使用した実験セットアップを示す概略プレート図である。ＥＰＺ－６４３８の濃度をウェルの各々の中に表示する。図１Ｂは、用量を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答した対照（すなわち、非ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞）のコロニー形成を示すプレートの一対の写真である。図１Ｃは、用量を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答したＥＰＺ－６４３８感受性及びＥＰＺ抵抗性ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞のコロニー形成を示すプレートの一連の写真である。ＴＯＶ－１１２Ｄ及びＣＯＶ４３４は、卵巣癌細胞株であり、ＳＮＵ－４８４は胃癌細胞株であり、ＮＣＩ－Ｈ１７０３、ＮＣＩ－Ｈ５２２、ＮＣＩ－Ｈ６６１、Ｈ１２９９、Ａ５４９、ＮＣＩ－Ｈ１５６８、及びＨＣＣ－１５は、肺癌細胞株であり、ＵＭ－ＵＣ－３は膀胱癌細胞株である。ＳＮＦ５変異型Ｇ４０１細胞及びＡＲＩＤ１Ａ変異型Ａ２７８０細胞を対照として使用する。
【図２】図２Ａは、図２Ｂ及び２Ｃで使用した実験セットアップを示す概略プレート図である。薬物の濃度をウェルの各々の中に表示する。図２Ｂは、用量を増加させた様々なＥＺＨ２阻害剤ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、及びＧＳＫ１２６に応答した、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞株ＳＮＵ－４８４及びＴＯＶ１１２Ｄのコロニー形成を示す一連の写真である。ヒストンデアセチラーゼ阻害薬であるトリコスタチンＡ（ＴＳＡ）を陽性対照として使用した。図２Ｃは、用量を増加させた様々なＥＺＨ２阻害剤ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、及びＧＳＫ１２６に応答した、ＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株Ｈ１２９９及びＡ５４９のコロニー形成を示す一連の写真である。ヒストンデアセチラーゼ阻害薬であるトリコスタチンＡ（ＴＳＡ）を陽性対照として使用した。
【図３】図３Ａは、ＣＲＩＳＰＲによるＥＺＨ２の遺伝子欠失がＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株ＲＭＧ、ＥＳ－２、ＯＶＩＳＥ、Ｈ１２９９、及びＡ５４９によるタンパク質発現及びコロニー形成に与える影響を示す一連の写真である。ＥＺＨ２またはルシフェラーゼ（ｇＬｕｃ）を標的とするレンチウイルスガイドＲＮＡに感染させた後、早期（１週目）及び晩期（２週目）に収集した溶解物にウエスタンブロッティングを行った。図３Ｂは、ＣＲＩＳＰＲによるＥＺＨ２の遺伝子欠失がＥＰＺ－６４３８感受性細胞株ＴＯＶ－２１Ｇ及びＴＯＶ－１１２Ｄによるタンパク質発現及びコロニー形成に与える影響を示す一連の写真である。ＥＺＨ２またはルシフェラーゼ（ｇＬｕｃ）を標的とするレンチウイルスガイドＲＮＡに感染させた後、早期（１週目）及び晩期（２週目）に収集した溶解物にウエスタンブロッティングを行った。
【図４－１】Ａは、５μＭのＥＰＺ－６４３８またはＤＭＳＯ対照による処置を２１日間行った後の示される細胞株の形態的変化を示す一連の写真である。
【図４－２】Ｂは、７日間及び１３日間の処置の後で用量を増加させたＥＰＺ－６４３８（０μＭ、０．７４μＭ、２．２μＭ、及び６．７μＭ）によって示される細胞株を処置した際のカスパーゼ３／７活性化を示す一連の棒グラフである。データは、三連の試料にわたるＤＭＳＯ対照と比べたカスパーゼ３／７蛍光細胞数における平均倍数変化（ｆｃ）として表す。エラーバーは標準偏差を表す。
【図４－３】Ｃは、示される濃度のＥＰＺ－６４３８による処置の７日間行った後の活性カスパーゼ３／７陽性細胞の一連の蛍光画像である。Ｄは、代表的なＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞株中のβ－ガラクトシダーゼの染色を示す一連の顕微鏡写真である。
【図４－４】Ｅは、ＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株であるＮＣＩ－Ｈ１５６８と比べた、処置を８週間行った後の５－エチニル－２’－デオキシウリジン（Ｅｄｕ）のＮＣＩ－Ｈ５２２細胞への組み込みによって測定したＤＮＡ合成のＥＰＺ－６４３８媒介性阻害を示す棒グラフである。灰色の棒はＤＭＳＯ対照を表す。黒色の棒はＥＰＺ－６４３８処置を表す。
【図４－５】Ｆは、ＥＰＺ－６４３８処置の１日２回の経口投与を２３日間行った後のＮＣＩ－Ｈ５２２異種移植片のインビボ成長の用量依存的阻害を示すグラフである。黒塗りの円形はビヒクル対照を表し、四角形は３０ｍｇ／ｋｇの投薬量を表し、三角形は１００ｍｇ／ｋｇの投薬量を表し、白抜きの円形は４５０ｍｇ／ｋｇの投薬量を示す。データは、経時的な腫瘍体積の三次回帰スプラインとして提示される。

【図４－６】Ｇは、示される用量のＥＰＺ－６４３８の１日２回の経口投与後３時間の７日目にある動物のコホートから収集したＮＣＩ－Ｈ５２２腫瘍異種移植片組織における標的阻害の結果としてのＨ３Ｋ２７メチル化を示す一連のウエスタンブロットである。
【図５】ＥＰＺ－６４３８感受性細胞及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞による様々な修飾されたヒストンならびにＥＺＨ２及びＳＵＺ１２の発現を示す一連の免疫ブロットである。ヒストン３（Ｈ３）は陽性対照を務める。
【図６】６日間の処置の後のＥＰＺ－６４３８感受性細胞及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞による修飾されたヒストン（Ｈ３Ｋ２７のモノ、ジ、及びトリメチル化形態）の発現に与える用量を増加させたＥＰＺ－６４３８の影響を示す一連の免疫ブロットである。
【図７】ＥＰＺ－６４３８感受性（ｎ＝６）及び抵抗性（ｎ＝５）ＳＭＡＲＣＡ４変異型モデル間で最も異なって発現される遺伝子の目的変数ありの分析のグラフである（ｌｏｇ２倍数変化＞１、ｐ≦０．０５）。発現見込みは、ｌｏｇ２　ｒｐｋｍ（ｒｅａｄｓ　ｐｅｒ　ｋｉｌｏｂａｓｅ　ｐｅｒ　ｍｉｌｌｉｏｎ　ｍａｐｐｅｄ　ｒｅａｄｓ）から導出したｚ－スコアとして報告する。
【図８】ＥＰＺ－６４３８感受性細胞及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞による様々なＳＷＩ／ＳＮＦ複合体メンバーのタンパク質発現を示す一連の免疫ブロットである。ＡＲＩＤ１Ａ変異型Ａ２７８０細胞株は、ＳＭＡＲＣＡ４免疫ブロットのための対照を務める。
【図９】ベースライン（黒点）の、ならびに６日後（黒塗りの棒）及び１０日後（白抜きの棒）にＥＰＺ－６４３８処置に応答した、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞によるＳＭＡＲＣＡ２　ｍＲＮＡの発現を示す棒グラフである。
【図１０】図１０Ａは、ＥＰＺ－６４３８感受性ＳＮＵ－４８４及びＴＯＶ－１１２Ｄ細胞株中にはあるがＥＰＺ－６４３８抵抗性Ｈ１２９９細胞株中にはないＨ３Ｋ２７ｍｅ３によるＳＭＡＲＣＡ２プロモーターの結合を示すゲノムビューアグラフである。図１０Ｂは、Ｈ１２９９細胞と比べたＴＯＶ－１１２Ｄ細胞におけるＨ３Ｋ２７ｍｅ３による結合を示すＳＭＡＲＣＡ２プロモーター領域の拡大図である。
【図１１】ＳＭＡＲＣＡ４変異型がん細胞株にわたるＳＭＡＲＣＡ２遺伝子プロモーター中の３つの場所（円形＝ｃｈｒ９：２０１５８４１－２０１５９３８、四角形＝ｃｈｒ９：２０１６８４７－２０１６９１７、三角形＝ｃｈｒ９：２０１６２１４－２０１６３３）及び対照領域（アクチンプロモーター）におけるＨ３Ｋ２７ｍｅ３　ＣｈＩＰ　ＤＮＡ富化の定量的ＰＣＲ分析の結果を示すグラフである。ｙ軸は、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３　ＩＰ中の領域の平均富化を、投入した溶解物中で観察されたレベルのパーセンテージとして表す。エラーバーは、２つの独立した免疫沈降から見込んだ平均の標準偏差を示す。
【図１２】ＥＰＺ－６４３８抵抗性Ｈ１２９９細胞株及びＥＰＺ－６４３８感受性ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞株中の対照領域（灰色及び白色の棒）と比べたＳＭＡＲＣＡ２プロモーター（黒色の棒）におけるＨ３Ｋ２７トリメチル化（Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）のＣｈＩＰ－ＰＣＲ読み出しを示す棒グラフである。ＨｅＫ２７ｍｅ３を欠く２つの遺伝子領域に関する対照ＩｇＧ免疫沈降及びＰＣＲは、対照を務める。
【図１３】ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞中のＤＭＳＯ（白色の棒）またはＥＰＺ－６４３８（黒色の棒）に応答したＳＭＡＲＣＡ２プロモーター及び２つの対照領域におけるＨ３Ｋ２７ｍｅ３のＣｈＩＰ－ＰＣＲ読み出しを示す棒グラフである。
【図１４】図１４Ａは、ＳＭＡＲＣＡ２（ＢＲＭ）遺伝子ノックアウトを受けた野生型細胞によるＥＰＺ－６４３８に応答したコロニー形成を示すプレートの写真のセットである。図１４Ｂは、図１０Ａの細胞によるヒストン３対照と比べたＳＭＡＲＣＡ２タンパク質の発現を示す免疫ブロットのセットである。
【図１５】図１５Ａは、ドキシサイクリンが不溶性核画分におけるヘリカーゼの発現に与える影響を示す免疫ブロットである。０．５μｇ／ｍＬのドキシサイクリンによる処置を４日間行った後、細胞を、細胞画分、可溶性核画分、及び不溶性核画分に分割した。ＧＡＰＤＨは細胞画分についての対照を務め、Ｈ３は不溶性核画分についての対照を務め、ＰＡＲＰは可溶性核画分及び不溶性核画分についての対照を務める。図１５Ｂは、ドキシサイクリン誘導性ヘリカーゼがコアＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質と再会合できることを

示す、ＳＭＡＲＣＡ２またはＳＭＡＲＣＡ４についてのＳＭＡＲＣＣ１免疫沈降の結果を示す。

【図１６】図１６Ａは、ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞におけるＳＭＡＲＣＡ２（ｘ軸）及びＳＭＡＲＣＡ４（ｙ軸）のドキシサイクリン（ｄｏｘ）誘導性発現後の全ての遺伝子に関するｌｏｇ２倍数発現変化見込みを示す散布図である。いずれかのヘリカーゼの誘導後に大きく異なって発現された遺伝子セットは、大きく重複する（Ｐ＜２ｅ－１６、フィッシャーの正確確率検定）。ベクター対照であるＴＯＶ－１１２Ｄ細胞中のドキシサイクリン処置によって特異的に影響を受けない遺伝子は、本分析から除外する。図１６Ｂは、ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞における、ＳＭＡＲＣＡ４もしくはＳＭＡＲＣＡ２のドキシサイクリン誘導性発現後、または１μＭのＥＰＺ－６４３８（＋ＥＺＨ２ｉ）による処置後に大きく異なって発現された遺伝子（ｌｏｇ２　ｆｃ≧１、ｐ＜０．０５）間の重複を図示するベン図である。

【図１７－１】Ａは、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化するｓｈＲＮＡ（ｓｈＢＲＭ）または非標的化対照（ｓｈＮＴＣ）の発現後、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞株であるＧ４０１における修飾されたヒストンの発現に対して様々な用量のＥＰＺ－６４３８が与える影響を示す一連の免疫ブロットである。Ｂは、ｓｈＮＴＣまたはｓｈＢＲＭを発現している細胞における濃度を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答したＧ４０１細胞のコロニー形成を示すプレートの一連の写真である。

【図１７－２】Ｃは、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化するｓｈＲＮＡ（ｓｈＢＲＭ）または非標的化対照（ｓｈＮＴＣ）の発現後、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞株であるＣＯＶ４３４におけるＨ３Ｋ２７ｍｅ３の発現に対して様々な用量のＥＰＺ－６４３８が与える影響を示す一連の免疫ブロットである。Ｄは、ｓｈＮＴＣまたはｓｈＢＲＭを発現している細胞における濃度を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答したＣＯＶ４３４細胞のコロニー形成を示すプレートの写真のセットである。

【図１７－３】Ｅは、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化するｓｈＲＮＡ（ｓｈＢＲＭ）または非標的化対照（ｓｈＮＴＣ）の発現後、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞株であるＳＮＵ－４８４におけるＨ３Ｋ２７ｍｅ３の発現に対して様々な用量のＥＰＺ－６４３８が与える影響を示す一連の免疫ブロットである。Ｆは、ｓｈＮＴＣまたはｓｈＢＲＭを発現している細胞における濃度を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答したＳＮＵ－４８４細胞のコロニー形成を示すプレートの写真のセットである。

【図１８－１】Ａは、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化するｓｈＲＮＡ（ｓｈＢＲＭ）または非標的化対照（ｓｈＮＴＣ）の発現後、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞株であるＴＯＶ－１１２における修飾されたヒストンの発現に対して様々な用量のＥＰＺ－６４３８が与える影響を示す一連の免疫ブロットである。Ｂは、ｓｈＮＴＣまたはｓｈＢＲＭを発現している細胞における濃度を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答したＴＯＶ－１１２Ｄ細胞のコロニー形成を示すプレートの一連の写真である。

【図１８－２】Ｃは、濃度を増加させたＥＰＺ－６４３８に応答した、ｓｈＮＴＣで処置したＴＯＶ－１１２Ｄ細胞と比べた、ｓｈＢＲＭで処置したＴＯＶ－１１２Ｄ細胞におけるカスパーゼ３／７活性の用量依存的誘導を示すグラフである。

【図１９－１】Ａは、ＳＭＡＲＣＡ２を遺伝子的に除去した３つの別個のＴＯＶ－１１２ＤクローンにおいてＥＰＺ－６４３８の濃度を増加させた結果としてのカスパーゼ３／７活性の倍数変化（ｆｃ）を示すグラフである。クローンは、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化する対形成したガイドＲＮＡを発現するベクターでトランスフェクトしたＴＯＶ－１１２Ｄ細胞から生成した。Ｃｔｒｌ－Ｐは、安定な親Ｃａｓ９細胞を示し、ｇＣｔｒｌ－１及びｇＣｔｒｌ－２は、ＳＭＡＲＣＡ２欠失を呈しないクローンを示す。Ｂは、ＥＰＺ－６４３８が図１９Ａのクローンに与える影響を示す一連の免疫ブロットであり、ＥＰＺ－６４３８がＳＭＡＲＣＡ２発現を誘導する能力を裏付ける。

【図１９－２】Ｃは、非標的化ｓｈＲＮＡ（ｘ軸）またはＳＭＡＲＣＡ２標的化ｓｈＲＮＡ（ｙ軸）を発現するＴＯＶ－１１２Ｄ細胞における５μＭのＥＰＺ－６４３８による処置後の全ての遺伝子に関するｌｏｇ２倍数発現変化見込みを図示する散布図である。見込

みは、細胞株あたり３つの独立した処置から導出する。
【図１９－３】Ｄは、ＳＭＡＲＣＡ２ノックダウンまたはｓｈＲＮＡ媒介性ノックダウンによって大きく抑制されるＥＰＺ－６４３８誘導性遺伝子のＺスコア正規化発現を図示するヒートマップである。ｓｈＢＲＭ及びｇＢＲＭは、それぞれ、ｓｈＳＭＡＲＣＡ２またはＳＭＡＲＣＡ２ガイドＲＮＡを指す。
【図１９－４】Ｅは、５μＭのＥＰＺ－６４３８による処置後の、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化する安定なｓｈＲＮＡを発現するＴＯＶ－１１２Ｄ細胞中、及びＣＲＩＳＰＲによってＳＭＡＲＣＡ２発現を遺伝子的に除去するように操作されたクローン中のカテプシンＢ（ＣＴＳＢ）ｍＲＮＡレベルを示す棒グラフである。
【図１９－５】Ｆは、ＥＰＺ－６４３８による処置後のＳＭＡＲＣＡ２及びＣＴＳＢの発現に関する、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化するｓｈＲＮＡまたはＣＴＳＢを標的化する３つの別個のｓｈＲＮＡを発現するＴＯＶ１１２Ｄ細胞の免疫ブロットである。Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３はＥＰＺ－６４３８処置に対する対照を務める。Ｇは、濃度を上昇させたＥＰＺ－６４３８に応答したカスパーゼ３／７活性を示すグラフであり、ＣＴＳＢを標的化するｓｈＲＮＡの発現により、ＥＰＺ－６４３８で処置した際にカスパーゼ３／７の活性化が大いに抑制されたことを示す。
【図２０】ＥＺＨ２阻害剤ＥＰＺ－６４３８及びＣＰＩ－１６９に応答した、ＡＲＩＤ１Ａ野生型細胞型と比べたＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞株のコロニー形成を示す一連の蛍光画像である。
【図２１】様々な用量のＥＰＺ－６４３８による処置がＥＰＺ－６４３８に感受性のあるサブセットであるＡＲＩＤ１Ａ変異型がん細胞株のパネルにわたるクローン原性増殖に与える影響を示す一連の写真である。投薬スキームは図１Ａに示されるものと同一である。
【図２２】コロニー形成を示す一連の免疫ブロット及び写真であり、ＥＺＨ２の遺伝子的除去が、ＥＰＺ－６４３８がＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞及び野生型細胞におけるコロニー形成に与える影響を模写することを示す。Ｃａｓ９を安定に発現する細胞を、ＥＺＨ２（ｇＥＺＨ２－＃４、＃５）または陰性対照としてルシフェラーゼ（ｇＬｕｃ－＃１、＃２）を標的化するガイドＲＮＡを発現するレンチウイルスに感染させた。感染の後、早期（１週目）及び晩期（２週目）に収集した溶解物に、ＥＺＨ２及びその基質であるＨ３Ｋ２７ｍｅ３についての免疫ブロットを行った。２週目の時点でコロニー形成を撮像した。
【図２３Ａ】細胞数を示す一連の棒グラフ、及びコロニー形成を示す対応する写真であり、これらの写真は、ＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼ阻害剤であるＣＰＩ－１６９がＡＲＩＤ１Ａ変異型卵巣細胞株のコロニー形成に与える影響を図示する。コロニーは、ＳＹＴＯ６０赤色蛍光核酸色素を使用して染色した。棒グラフに関して、細胞は、平行培養プレートから計数した。
【図２３Ｂ】細胞数を示す一連の棒グラフ、及びコロニー形成を示す対応する写真であり、これらの写真は、ＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼ阻害剤であるＣＰＩ－１６９がＡＲＩＤ１Ａ－ＷＴ卵巣細胞株のコロニー形成に与える影響を図示する。コロニーは、ＳＹＴＯ６０赤色蛍光核酸色素を使用して染色した。棒グラフに関して、細胞は、平行培養プレートから計数した。
【図２４】ＥＰＺ－６４３８またはＣＰＩ－１６９を使用するＥＺＨ２阻害がＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞株における腺房形成に与える影響を示す一連の写真であり、クローン原性増殖に対するＥＰＺ－６４３８の影響にさらに抵抗性であった２つのＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞株（ＯＶＴＯＫＯ及びＯＶＩＳＥ）における活性の欠如を示す。Ａ２７８０細胞は、クローン原性増殖と腺房形成との両方のＥＺＨ２媒介性阻害を示す陽性対照を務める。
【図２５】ＴＯＶ－２１Ｇ異種移植片における２８日間の示される用量のＥＰＺ－６４３８の１日２回の投与に応答した経時的なインビボ腫瘍体積（mm^3）を示すグラフである。データは、縮尺でプロットした経時的な腫瘍体積の三次回帰スプラインとして提示される。
【図２６】示される用量のＥＰＺ－６４３８の１日２回の経口投与後３時間の７日目にある動物のコホートから収集したＴＯＶ－２１Ｇ腫瘍異種移植片組織における標的阻害を示

す、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３を検出している一連の免疫ブロットである。
【図２７】図２７Ａは、ＥＰＺ－６４３８感受性、ＳＮＦ５変異型細胞（暗色の円形）；ＥＰＺ－６４３８感受性、ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞（暗色の四角形）；ＥＰＺ－６４３８感受性、ＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞（暗色の三角形）；ＥＰＺ－６４３８抵抗性、ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞（明色の円形）；ＥＰＺ－６４３８抵抗性、ＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞（明色の四角形）；野生型（ＷＴ）細胞（明色の円形）における、ＳＭＡＲＣＡ２　ｍＲＮＡの構成的発現を示すグラフである。図２７Ｂは、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞対ＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞におけるＳＭＡＲＣＡ２　ｍＲＮＡの構成的発現を示すグラフである。
【図２８】図２８Ａは、ＥＰＺ－６４３８（５μＭ）またはＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤である５－アザ－２’－デオキシシチジン（５－Ａｚａ、１μＭ）を用いた６日間の処置に応答した、ＳＭＡＲＣＢ１変異型悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）細胞株による、ＥＺＨ２、ＳＭＡＲＣＡ２、及びＴＫＴＬ１の発現レベルの倍数変化を示すグラフである。ＥＺＨ２　ｍＲＮＡは陰性対照であり、ＴＫＴＬ１　ｍＲＮＡは５－アザ処置に対する対照である。図２８Ｂは、ＥＰＺ－６４３８（５μＭ）または５－Ａｚａ（１μＭ）に応答したＳＭＡＲＣＢ１変異型ＭＲＴ細胞によるＳＭＡＲＣＡ２及びＨ３Ｋ２７ｍｅ３の発現を示す一連の免疫ブロットである。
【図２９】ベースライン発現（黒点）と比べた、ＥＰＺ－６４３８（５μＭ、灰色の棒）による６日間の処置に応答したＥＰＺ－６４３８感受性及びＥＰＺ－６４３８抵抗性のＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞株におけるＳＭＡＲＣＡ２発現の倍数変化を示すグラフである。Ｈｅｃ－１Ａ及びＳＫ－ＯＶ－３は、ＥＰＺ－６４３８処置に非感受性であるＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞株である。ＲＭＧ－１細胞は、ＡＲＩＤ１Ａ野生型であり、ＥＰＺ－６４３８に非感受性である。
【発明を実施するための形態】
【００３８】
Ｉ．導入
本発明は、増殖細胞性疾患（例えば、がん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、例えば、悪性ラブドイド脳腫瘍または悪性ラブドイド腎臓癌））、卵巣癌、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））のための診断方法、治療方法、及びその処置のための組成物を提供する。本発明は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を含む処置に対する感受性を予測する方法、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置の治療有効性を最適化する方法、がんを有する患者のためにＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与を伴う治療を選択する方法、及びＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む治療によってがんを有する患者を処置する方法において、ＳＭＡＲＣＡ２発現レベルをバイオマーカー（例えば、予測バイオマーカー）として使用することができるという発見に少なくとも部分的に基づく。いくつかの事例では、ＳＭＡＲＣＡ２の減少した発現レベル（例えば、抑制）を使用して、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対する応答性を予測してもよい。他の場合には、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７トリメチル化（Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３））の増加した占有レベルを使用して、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対する応答性を予測してもよい。ＳＭＡＲＣＡ２発現が低い患者は、ＳＭＡＲＣＡ２発現が高い患者よりもＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答が良好であることが予期され得るため、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルまたはメチル化状態を予後バイオマーカーとして使用する方法も提供する。同様に、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルが高い患者は、占有レベルが低い患者よりもＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答が良好であることが予期され得る。
【００３９】
ＩＩ．定義

本明細書に記載される発明の態様及び実施形態が、態様及び実施形態「を含む」、「からなる」、及び「から本質的になる」を含むことが理解される。本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、別途示されない限り、複数の指示物を含む。

【００４０】

「約」という用語は、
当業者に容易に既知であるそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」の値またはパラメータへの言及は、
その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（また説明する）。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質」または「ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質」という用語は、同義に使用され、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来するＳＷＩ／ＳＮＦ（スイッチ／スクロース非発酵性）複合体のメンバーを指す。例示的なＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質は、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５（ＩＮＩ１）、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１５５ｋＤａサブユニット、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１７０ｋＤａサブユニット、ＢＡＦ、ｚｉｐｚａｐタンパク質、及びＢＡＦ１８０である。ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする例示的な遺伝子は、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１である。

【００４２】

「ＳＭＡＲＣＡ２」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＳＭＡＲＣＡ２（クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス会合アクチン依存性調節因子、サブファミリーＡ、メンバー２）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＳＭＡＲＣＡ２、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＳＭＡＲＣＡ２を包含する。本用語はまた、ＳＭＡＲＣＡ２の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＳＭＡＲＣＡ２の核酸配列は配列番号１に示される。ヒトＳＭＡＲＣＡ２はｂｒａｈｍａ相同体（ＢＲＭ）タンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１３に示される。

【００４３】

「ＳＭＡＲＣＡ４」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＳＭＡＲＣＡ４（クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス会合アクチン依存性調節因子、サブファミリーＡ、メンバー４）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＳＭＡＲＣＡ４、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＳＭＡＲＣＡ４を包含する。本用語はまた、ＳＭＡＲＣＡ４の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＳＭＡＲＣＡ４の核酸配列は配列番号２に示される。ヒトＳＭＡＲＣＡ４はＢＲＧ１タンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１４に示される。

【００４４】

「ＳＭＡＲＣＢ１」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＳＭＡＲＣＢ１（クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス会合アクチン依存性調節因子、サブファミリーＢ、メンバー１）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＳＭＡＲＣＢ１、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＳＭＡＲＣＢ１を包含する。本用語はまた、ＳＭＡＲＣＢ１の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＳＭＡＲＣＢ１の核酸配列は配列番号３に示される。ヒトＳＭＡＲＣＢ１はＳＮＦ５（ＩＮＩ

１）タンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１５に示される。
【００４５】
「ＳＭＡＲＣＣ１」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＳＭＡＲＣＣ１（クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス会合アクチン依存性調節因子、サブファミリーＣ、メンバー１）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＳＭＡＲＣＣ１、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＳＭＡＲＣＣ１を包含する。本用語はまた、ＳＭＡＲＣＣ１の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＳＭＡＲＣＣ１の核酸配列は配列番号４に示される。ヒトＳＭＡＲＣＣ１はＳＷＩ／ＳＮＦ複合体の１５５ｋＤａサブユニットをコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１６に示される。
【００４６】
「ＳＭＡＲＣＣ２」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＳＭＡＲＣＣ２（クロマチンのＳＷＩ／ＳＮＦ関連マトリックス会合アクチン依存性調節因子、サブファミリーＣ、メンバー２）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＳＭＡＲＣＣ２、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＳＭＡＲＣＣ２を包含する。本用語はまた、ＳＭＡＲＣＣ２の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＳＭＡＲＣＣ２の核酸配列は配列番号５に示される。ヒトＳＭＡＲＣＣ２はＳＷＩ／ＳＮＦ複合体の１７０ｋＤａサブユニットをコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１７に示される。
【００４７】
「ＡＲＩＤ１Ａ」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＡＲＩＤ１Ａ（ＡＴリッチ相互作用ドメイン１Ａ（ＳＷＩ様））を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＡＲＩＤ１Ａ、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＡＲＩＤ１Ａを包含する。本用語はまた、ＡＲＩＤ１Ａの天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＡＲＩＤ１Ａの核酸配列は配列番号６に示される。ヒトＡＲＩＤ１ＡはＢＡＦ２５０ａタンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１８に示される。
【００４８】
「ＡＲＩＤ２」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＡＲＩＤ２（ＡＴリッチ相互作用ドメイン２（ＡＲＩＤ、ＲＦＸ様））を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＡＲＩＤ２、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＡＲＩＤ２を包含する。本用語はまた、ＡＲＩＤ２の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＡＲＩＤ２の核酸配列は配列番号７に示される。ヒトＡＲＩＤ２はｚｉｐｚａｐタンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号１９に示される。
【００４９】
「ＰＢＲＭ１」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＰＢＲＭ１（ポリブロモ１）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＰＢＲＭ１、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＰＢＲＭ１を包含する。本用語はまた、ＰＢＲＭ１の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＰＢＲＭ１の核酸配列は配列番号８に示される。ヒトＰＢＲＭ１はＢＡＦ１８０タンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号２０に示される。

【００５０】
「ＰＲＣ２」という用語、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来するＰＣＲ２（ポリコーム抑制性複合体２）のメンバーを指す。例示的なＰＲＣ２タンパク質は、ＥＺＨ２、ＳＵＺ１２、ＥＥＤ、及びｊｕｍｏｎｊｉである。
【００５１】
「ＥＺＨ２」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＥＺＨ２（ｚｅｓｔｅ２ポリコーム抑制性複合体２のエンハンサー）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＥＺＨ２、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＥＺＨ２を包含する。本用語はまた、ＥＺＨ２の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＥＺＨ２の核酸配列は配列番号９に示される。ヒトＥＺＨ２遺伝子によってコードされる例示的なＥＺＨ２タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２１に示される。
【００５２】
「ＳＵＺ１２」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＳＵＺ１２（ＳＵＺ１２ポリコーム抑制性複合体２サブユニット）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＳＵＺ１２、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＳＵＺ１２を包含する。本用語はまた、ＳＵＺ１２の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＳＵＺ１２の核酸配列は配列番号１０に示される。ヒトＳＵＺ１２遺伝子によってコードされる例示的なＳＵＺ１２タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２２に示される。
【００５３】
「ＥＥＤ」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＥＥＤ（胚体外胚葉成長）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＥＥＤ、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＥＥＤを包含する。本用語はまた、ＥＥＤの天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＥＥＤの核酸配列は配列番号１１に示される。ヒトＥＥＤ遺伝子によってコードされる例示的なＥＥＤタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２３に示される。
【００５４】
「ＪＡＲＩＤ２」という用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源に由来する任意の天然のＪＡＲＩＤ２（Ｊｕｍｏｎｊｉ、ＡＴリッチ相互作用ドメイン２）を指す。本用語は、「全長」の処理されていないＪＡＲＩＤ２、及び細胞内での処理から生じる任意の型のＪＡＲＩＤ２を包含する。本用語はまた、ＪＡＲＩＤ２の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体またはアレル変異体を包含する。例示的なヒトＪＡＲＩＤ２の核酸配列は配列番号１２に示される。ヒトＪＡＲＩＤ２はｊｕｍｏｎｊｉタンパク質をコードし、その例示的なアミノ酸配列は配列番号２４に示される。
【００５５】
本明細書で使用される場合、「Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤」という用語は、当該技術分野で現在知られているかまたは今後特定されることになる任意のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を指し、患者に投与すると、その患者においてＨ３Ｋ２７のトリメチル化と関連付けられる生物活性の阻害をもたらす任意の化学物質を含む。かかるＨ３Ｋ２７阻害剤には、低分子阻害剤、抗体または抗体断片、アンチセンス構築物、低分子阻害性ＲＮＡ（すなわち、ｄｓＲＮＡによるＲＮＡ干渉；ＲＮＡｉ）、及びリボザイムが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である

。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「ＥＺＨ２阻害剤」及び「ＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼ阻害剤」という用語は、当該技術分野で現在知られているかまたは今後特定されることになる任意のＥＺＨ２阻害剤を指し、患者に投与すると、その患者においてＥＺＨ２活性と関連付けられる生物活性の阻害をもたらす任意の化学物質を含み、これには、別の方法ではＥＺＨ２のその天然のリガンドとの結合から生じる下流の生物学的効果のうちのいずれも含まれる。かかるＥＺＨ２阻害剤には、ＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼを、または患者におけるがんの処置に関係があるＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼの下流の生物学的効果のうちのいずれも妨害することができる任意の薬剤が含まれる。かかる阻害剤は、ＥＺＨ２への直接結合及びそのメチルトランスフェラーゼ活性の阻害によって作用し得る。あるいは、かかる阻害剤は、ポリコーム抑制性複合体２（ＰＲＣ２）の非ＥＺＨ２ドメインを占有することで、ＥＺＨ２がクロマチンにアクセスできないようにし、その結果、その正常な生物活性を防止または低減させることによって作用し得る。あるいは、かかる阻害剤は、ＰＲＣ２タンパク質の会合を調整するか、またはＥＺＨ２のユビキチン化及びエンドサイトーシス分解を強化することによって作用し得る。ＥＺＨ２阻害剤には、低分子阻害剤、抗体または抗体断片、アンチセンス構築物、低分子阻害性ＲＮＡ（すなわち、ｄｓＲＮＡによるＲＮＡ干渉；ＲＮＡｉ）、及びリボザイムが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤は、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＣＰＩ－１２０５、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、及びＧＳＫ５０３などのヒトＥＺＨ２に特異的に結合する有機小分子である。

【００５７】

「プロモーター」は、本明細書で使用される場合、培養細胞、例えば、哺乳動物細胞中でコード配列の転写を駆動することができる全ての配列を含む。このため、本発明の方法において使用されるプロモーターは、遺伝子（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２）の転写のタイミング及び／または速度を調節または調整することに関与するシス作用性転写制御要素及び調節配列を含む。例えば、プロモーターは、転写調節に関与する、エンハンサー、プロモーター、転写終結因子、複製起点、染色体統合配列、５′及び３′非翻訳領域、またはイントロン配列を含む、シス作用性転写制御要素であり得る。これらのシス作用性配列は、典型的には、タンパク質または他の生体分子と相互作用して、転写を実行する（開始／終了、調節、調整など）。

【００５８】

本明細書における「患者」または「対象」は、がんなどの細胞増殖性疾患または障害の１つ以上の兆候、症状、または他の指標を経験しているか、それらを経験したか、それらを発症する危険性があるか、またはそれらの家族歴を有する、処置に適格な動物（例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウサギ、動物園の動物、ウシ、ブタ、ヒツジ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む）を指す。患者には、疾患のいずれの臨床徴候も示さない臨床研究試験に関与する任意の患者、疫学的研究に関与する任意の患者、または過去に対照として使用されたことがある任意の患者が含まれることが意図される。患者は、以前にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤または別の薬物による処置を受けている場合も、以前に処置を受けていない場合もある。患者は、処置の開始時に、使用される追加の薬物（複数可）の投薬を未経験であってもよい。すなわち、患者は、例えば、「ベースライン」（すなわち、本明細書の処置方法におけるＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の初回用量を投与する前の決まった時点、例えば、処置に着手する前の対象のスクリーニング日など）において、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を含む治療以外の治療によって以前に処置されていない場合がある。かかる「投薬未経験」患者または対象は、一般に、かかる追加の薬物（複数可）による処置の候補と見なされる。

【００５９】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、所望の抗原結合活性を呈する限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体（例えば、二重特

異性抗体）、及び抗体断片を含むがこれらに限定されない様々な抗体構造を包含する。

【００６０】

本明細書で同義に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、ＤＮＡ及びＲＮＡを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、及び／またはそれらの類似体、あるいはＤＮＡもしくはＲＮＡポリメラーゼによってまたは合成反応によってポリマーに組み込まれ得る任意の基質であり得る。このため、例えば、本明細書で定義されるポリヌクレオチドは、非限定的に、一本鎖及び二本鎖ＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡ、ならびに一本鎖及び二本鎖領域を含むＲＮＡ、一本鎖もしくはより典型的には二本鎖であり得るか、または一本鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ及びＲＮＡを含む、ハイブリッド分子を含む。加えて、「ポリヌクレオチド」という用語は、本明細書で使用される場合、ＲＮＡもしくはＤＮＡまたはＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域を指す。かかる領域内の鎖は、同じ分子由来であっても異なる分子由来であってもよい。これらの領域は、分子のうちの１つ以上の全てを含み得るが、より典型的には分子のうちのいくつかの一領域のみを伴う。三重らせん領域の分子のうちの１つはオリゴヌクレオチドであることが多い。「ポリヌクレオチド」という用語はｃＤＮＡを含む。

【００６１】

ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びそれらの類似体などの修飾されたヌクレオチドを含んでもよい。存在する場合には、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーの組立ての前または後に付与され得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって遮られ得る。ポリヌクレオチドは、標識との複合などによって、合成後にさらに修飾されてもよい。修飾の他の種類には、天然に存在するヌクレオチドのうちの１つ以上を類似体と置換する「キャップ」、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷性結合（例えば、メチルホスホン酸塩、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメートなど）によるもの、及び電荷性結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）によるもの、懸垂部分、例えばタンパク質（例えば、ヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ－Ｌ－リシンなど）などを含むもの、挿入剤（例えば、アクリジン、ソラーレンなど）によるもの、キレート剤（例えば、金属、放射活性金属、ホウ素、酸化金属など）を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾結合（例えば、アルファアノマー核酸など）によるもの、ならびにポリヌクレオチド（複数可）の未修飾形態が含まれる。さらに、糖内に通常存在するヒドロキシル基のうちのいずれかは、例えば、ホスホン酸基、リン酸基により代置されるか、標準的な保護基により保護されるか、もしくは活性化されて追加のヌクレオチドへの追加の結合を準備してもよく、または固体もしくは半固体支持体に複合されてもよい。５′及び３′末端ＯＨをリン酸化するか、またはアミンもしくは１～２０個の炭素原子の有機キャッピング基部分で置換することができる。他のヒドロキシルもまた、標準的な保護基に誘導体化されてもよい。ポリヌクレオチドは、例えば、２′－Ｏ－メチル－、２′－Ｏ－アリル－、２′－フルオロ－、または２′－アジド－リボース、炭素環糖の類似体、α－アノマー糖、アラビノース、キシロース、またはリキソースなどのエピマー糖、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、アクリル酸類似体、及びメチルリボシドなどの脱塩基ヌクレオシド類似体を含む、当該技術分野で一般的に知られているリボース糖またはデオキシリボース糖の類似形態も含み得る。１つ以上のホスホジエステル結合は、代替的な連結基によって代置されてもよい。これらの代替的な連結基には、リン酸塩がＰ（Ｏ）Ｓ（「チオエート」）、Ｐ（Ｓ）Ｓ（「ジチオエート」）、“（Ｏ）NR_2（「アミデート」）、Ｐ（Ｏ）Ｒ、Ｐ（Ｏ）ＯＲ′、ＣＯまたはCH_2（「ホルムアセタール」）によって代置される実施形態が含まれるがこれらに限定されず、式中、各ＲまたはＲ′は、独立してＨであるか、または任意にエーテル（－Ｏ－）結合を含む置換もしくは非置換アルキル（１～２０Ｃ）、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはアラルジルである。ポリヌクレオチド内の全ての結合が同一である必要はない。ポリヌクレオチドは、本明細書に記載される修飾の１つ以上の

型及び／または同じ型の複数の修飾を含むことができる。前述の説明は、ＲＮＡ及びＤＮＡを含む本明細書で言及される全てのポリヌクレオチドに適用される。

【００６２】

「オリゴヌクレオチド」は、本明細書で使用される場合、一般に、約２５０ヌクレオチド長未満であるが、必ずしもそうではない短い一本鎖ポリヌクレオチドを指す。オリゴヌクレオチドは合成であってもよい。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、相互排他的ではない。ポリヌクレオチドに関する上記の説明は、等しく完全にオリゴヌクレオチドに適用可能である。

【００６３】

「プライマー」という用語は、核酸にハイブリダイズすることができ、一般に遊離３’－ＯＨ基を提供することにより相補的核酸の重合を可能にする、一本鎖ポリヌクレオチドを指す。

【００６４】

「小分子」という用語は、分子量が約２０００ダルトン以下（例えば、約１５００ダルトン以下、または約１０００ダルトン以下）、好ましくは約７５０ダルトン以下（例えば、約４５０～６５０ダルトン、例えば、約５００～６００ダルトン、例えば、約５２５～５７５ダルトン）である任意の分子を指す。

【００６５】

「検出」という用語は、直接的及び間接的検出を含む、任意の検出手段を含む。

【００６６】

「バイオマーカー」という用語は、本明細書で使用される場合、試料中で検出され得る指標分子または分子のセット（例えば、予測指標、診断指標、及び／または予後指標）を指し、例えば、メチル化ヒストン（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３、例えば、Ｈ３Ｋ２７の占有レベル）、ＳＷＩ／ＳＮＦ、またはＳＷＩ／ＳＮＦ複合体メンバーもしくはサブユニット（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２、例えば、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル）を含む。バイオマーカーは、予測バイオマーカーであってもよく、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に対する特定の疾患または障害（例えば、増殖細胞性疾患（例えば、がん））を有する患者の感受性または利益の可能性の指標を務め得る。バイオマーカーには、ポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ））、ポリヌクレオチドコピー数改変（例えば、ＤＮＡコピー数）、ポリペプチド、ポリペプチド及びポリヌクレオチド修飾（例えば、翻訳後修飾）、炭水化物、及び／または糖脂質ベースの分子マーカーが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは遺伝子である。

【００６７】

バイオマーカーの「量」または「レベル」は、本明細書で使用される場合、生体試料中で検出可能なレベルである。これらは、当業者に既知であり、かつ本明細書にも開示される方法によって測定することができる。

【００６８】

「発現のレベル」または「発現レベル」という用語は、一般に、生体試料中のバイオマーカーの量を指す。「発現」は、一般に、情報（例えば、遺伝子コード情報及び／またはエピジェネティック情報）が、細胞中に存在しそこで機能する構造に変換されるプロセスを指す。したがって、本明細書で使用される場合、「発現」は、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにはポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指し得る。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）の断片も、それらが選択的スプライシングによって生成された転写物もしくは分解された転写物に由来するか、または例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセシングに由来するかどうかにかかわらず、発現されたものと見なされるべきである。「発現遺伝子」は、ｍＲＮＡとしてポリヌクレオチドに転写され、その後、ポリペプチドに翻訳される遺伝子を含み、ＲＮＡに転写されるが、ポリペプ

チドに翻訳されない遺伝子（例えば、トランスファーＲＮＡ及びリボソームＲＮＡ）も含む。

【００６９】

「占有レベル」という用語は、本明細書で使用される場合、１つ以上のヒストンメチル化部位（例えば、ヒストンＨ３のリジン２７（Ｈ３Ｋ２７））におけるメチル化（例えば、ヒストン（例えば、ヒストンＨ３）のモノメチル化、または好ましくはジメチル化もしくはトリメチル化）の程度を指す。特定のゲノム領域における占有レベルは、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲなどのクロマチン免疫沈降（ＣｈＩＰ）によって評価することができる。

【００７０】

「増加した発現」、「増加した発現レベル」、「増加したレベル」、「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」は、疾患もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない個体（単数または複数）または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照、あるいは患者の群／集団に由来する試料中のバイオマーカーの発現レベルの中央値と比較した個体におけるバイオマーカーの発現の増加またはそのレベルの増加を指す。

【００７１】

「減少した発現」、「減少した発現レベル」、「減少したレベル」、「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」は、疾患もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない個体（単数または複数）または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照、あるいは患者の群／集団に由来する試料中のバイオマーカーの発現レベルの中央値と比較した個体におけるバイオマーカーの減少した発現または減少したレベルを指す。いくつかの実施形態では、低減した発現は、発現がほとんどまたは全くないことである。

【００７２】

「ハウスキーピング遺伝子」という用語は、活性が細胞機能の維持に不可欠であり、全ての細胞型中に典型的に同様に存在するタンパク質をコードする遺伝子または遺伝子の群を指す。

【００７３】

「増幅」は、本明細書で使用される場合、一般に、所望の配列の複数のコピーを産出するプロセスを指す。「複数のコピー」は、少なくとも２つのコピーを意味する。「コピー」は、鋳型配列に対する完全な配列相補性または同一性を必ずしも意味しない。例えば、コピーは、デオキシイノシンなどのヌクレオチド類似体、意図的な配列改変（鋳型にハイブリダイズ可能であるが相補的ではない配列を含むプライマーによって導入される配列改変など）、及び／または増幅中に生じる配列エラーを含み得る。

【００７４】

「ポリメラーゼ連鎖反応」または「ＰＣＲ」技法は、本明細書で使用される場合、一般に、核酸、ＲＮＡ、及び／またはＤＮＡの微量の特定の小片が、例えば、米国特許第４，６８３，１９５号に記載されるように増幅される手順を指す。一般に、オリゴヌクレオチドプライマーが設計され得るように、目的の領域の末端またはそれ以降からの配列情報が利用可能でなければならず、これらのプライマーの配列は、増幅される鋳型の反対側の鎖と同一であるかまたは同様である。これらの２つのプライマーの５’末端ヌクレオチドは、増幅される材料の末端と一致し得る。ＰＣＲを使用して、特定のＲＮＡ配列、全ゲノムＤＮＡからの特定のＤＮＡ配列、及び全細胞ＲＮＡから転写されたｃＤＮＡ、バクテリオファージ、またはプラスミド配列などを増幅することができる。概して、Ｍｕｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．５１：２６３（１９８７）、及びＥｒｌｉｃｈ，ｅｄ．，ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，（Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，１９８９）を参照されたい。本明細書で使用される場合、ＰＣＲは、プライマーとしての既知の核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）の使用を含む、核酸試験試料を増幅する核酸ポリメラーゼ反応法の一例であると見なされるが

、唯一の例ではなく、核酸の特定の小片を増幅もしくは生成するために、または特定の核酸に相補的な核酸の特定の小片を増幅もしくは生成するために、核酸ポリメラーゼを利用する。

【００７５】

「定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応」または「ｑＲＴ－ＰＣＲ」は、ＰＣＲ産物の量がＰＣＲ反応の各ステップで測定されるＰＣＲの形態を指す。この技法は、例えば、Ｃｒｏｎｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１６４（１）：３５－４２（２００４）、及びＭａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　５：６０７－６１６（２００４）を含む様々な出版物中で説明されている。

【００７６】

「マイクロアレイ」という用語は、基質上のハイブリダイズ可能なアレイ要素、好ましくはポリヌクレオチドプローブの規則的配置を指す。

【００７７】

「試料」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／または生理学的特性に基づいて、特性評価及び／または識別される細胞及び／または他の分子実体を含有する、対象（例えば、目的の個体）から得られるか、またはそれに由来する組成物を指す。例えば、「疾患試料」という語句及びその変化形は、特性評価される細胞及び／または分子実体を含有することが予期されるか、または含有することが既知である、目的の対象から得られた任意の試料を指す。試料には、組織試料（例えば、腫瘍組織試料）、初代または培養細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血液由来の細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば、均質化組織、腫瘍組織、細胞抽出物、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

「組織試料」または「細胞試料」は、対象または個体の組織から得られた同様の細胞の集合を意味する。組織または細胞試料源は、新鮮な、凍結された、及び／または保存された器官、組織試料、生検、及び／または吸引液由来の固形組織；血液、または任意の血液成分、例えば、血漿；体液、例えば、脳脊髄液、羊水、腹水、もしくは間質液；対象の妊娠または発育中の任意の時点の細胞であり得る。組織試料はまた、初代または培養細胞または細胞株であってもよい。任意に、組織または細胞試料は、疾患組織／器官から得られる。例えば、「腫瘍試料」は、腫瘍または他のがん性組織から得られた組織試料である。腫瘍試料は、混合した細胞型（例えば、腫瘍細胞及び非腫瘍細胞、がん性細胞及び非がん性細胞）の集団を含有し得る。組織試料は、自然界の組織とは自然には混合されない化合物、例えば、防腐剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養剤、抗生物質などを含有してもよい。

【００７９】

「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、または「対照組織」は、本明細書で使用される場合、比較目的で使用される試料、細胞、組織、標準、またはレベルを指す。一実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、同じ対象または個体の身体の健常な及び／または罹患していない部分（例えば、組織または細胞）から得られる。例えば、参照ベレル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、罹患細胞または組織に隣接する健常な及び／または罹患していない細胞または組織（例えば、腫瘍に隣接する細胞または組織）であってもよい。別の実施形態では、別の実施形態では、参照試料は、同じ対象または個体の身体の処置されていない組織及び／または細胞から得られる。さらに別の実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、対象または個体ではない個体の身体の健常な及び／または罹患していない部分（例えば、組織または細胞）から得られる。なお別の実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、

対象または個体ではない個体の身体の処置されていない組織及び／または細胞から得られる。

【００８０】

「相関する」または「相関すること」は、任意の方法で、第１の分析またはプロトコルの性能及び／または結果を第２の分析またはプロトコルの性能及び／または結果と比較することを意味する。例えば、第２のプロトコルを行う際に第１の分析もしくはプロトコルの結果を使用してもよく、及び／または第１の分析もしくはプロトコルの結果を使用して、第２の分析もしくはプロトコルが行われるべきかを決定してもよい。ポリペプチド分析またはプロトコルの実施形態に関して、ポリペプチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンが行われるべきかを決定してもよい。ポリヌクレオチド分析またはプロトコルの実施形態に関して、ポリヌクレオチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンが行われるべきかを決定してもよい。

【００８１】

「個体応答」または「応答」は、（１）減速または完全阻止を含む、疾患進行（例えば、がん進行）のある程度の阻害、（２）腫瘍サイズの低減、（３）隣接する末梢器官及び／もしくは組織へのがん細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（４）転移の阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（５）疾患もしくは障害（例えば、がん）に関連する１つ以上の症状のある程度の軽減、（６）全生存期間及び無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加もしくは延長、及び／または（７）処置後の所定の時点における低下した死亡率を含むがこれらに限定されない、個体への利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価され得る。

【００８２】

医薬品による処置に対する患者の「有効な応答」または患者の「応答性」及び類似の単語は、がんなどの疾患もしくは障害の危険性があるか、またはそれを有する患者に付与される臨床的または治療的利益を指す。一実施形態では、かかる利点は、生存期間の延長（全生存期間及び／または無増悪生存期間を含む）、客観的応答（完全奏効もしくは部分奏効を含む）をもたらすこと、またはがんの兆候または症状の改善のうちのいずれか１つ以上を含む。一実施形態では、少なくとも１つのバイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルまたはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベル）は、少なくとも１つのバイオマーカーを発現しない患者と比べて、医薬品による処置（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置）に応答性である可能性が増加していると予測される患者を特定するために使用される。一実施形態では、少なくとも１つのバイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルまたはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベル）は、同じレベルで少なくとも１つのバイオマーカーを発現しない患者と比べて、医薬品（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤）による処置に対して応答性である可能性が増加していると予測される患者を特定するために使用される。

【００８３】

「治療有効量」は、哺乳動物において疾患または障害を処置または予防するための治療薬の量を指す。がんの場合、治療有効量の治療薬は、がん細胞の数を低減、原発腫瘍サイズを低減、末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍転移を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍成長のある程度の阻害、及び／または障害に関連する症状のうちの１つ以上をある程度軽減し得る。薬物が既存のがん細胞の成長の予防及び／またはそれらの殺滅を行うことができる限り、この薬物は細胞増殖抑制性及び／または細胞毒性であり得る。がん治療に関して、インビボでの有効性は、例えば、生存期間、疾患進行までの期間（ＴＴＰ）、奏効率（例えば、ＣＲ及びＰＲ）、奏効期間、及び／または生活の質を評価することにより測定することができる。

【００８４】

「障害」は、哺乳動物を問題の疾患に罹患しやすくする病態を含む慢性及び急性の障害

または疾患を含むがこれらに限定されない、処置から利益を受け得る任意の状態である。
【００８５】
「突然変異」は、野生型配列などの参照ヌクレオチド配列と比べたヌクレオチド（複数可）の欠失、挿入、または置換である。
【００８６】
「突然変異を特定する」という語句は、試料中のヌクレオチド配列を野生型ヌクレオチド配列などの参照ヌクレオチド配列と比較して、配列中の欠失、挿入、または置換を特定する行為を指す。
【００８７】
「がん」及び「がん性」という用語は、調節されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、または説明する。この定義には、良性がん及び悪性がんが含まれる。がんの例には、ラブドイド腫瘍、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫（髄芽細胞腫及び網膜芽細胞腫を含む）、肉腫（脂肪肉腫及び滑膜細胞を含む）、神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、及び膵島細胞癌を含む）、中皮腫、神経鞘腫（聴神経腫を含む）、髄膜腫、腺癌、黒色腫、及び白血病またはリンパ性悪性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。かかるがんのより具体的な例には、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣の小細胞癌、例えば、高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌）、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（例えば、移行上皮または尿路上皮癌腫、非筋肉浸潤性膀胱癌、筋肉浸潤性膀胱癌、及び転移性膀胱癌）及び非尿路上皮膀胱癌）；扁平上皮細胞癌（例えば、上皮性扁平上皮細胞癌（ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃｅｌｌ ｃａｎｃｅｒ））；小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌 （ＮＳＣＬＣ）、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含む、肺癌；腹膜の癌；肝細胞癌；消化管癌を含む胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ ｃａｎｃｅｒ）または胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ ｃａｎｃｅｒ）；膵臓癌；膠芽腫；子宮頸癌；卵巣癌；肝臓癌（ｌｉｖｅｒ ｃａｎｃｅｒ）；肝癌（ｈｅｐａｔｏｍａ）；乳癌（転移性乳癌を含む）；結腸癌；直腸癌；大腸癌；子宮内膜癌または子宮癌；唾液腺癌；腎臓癌（ｋｉｄｎｅｙ ｃａｎｃｅｒ）または腎癌（ｒｅｎａｌ ｃａｎｃｅｒ）；前立腺癌；外陰部癌；甲状腺癌；肝臓癌腫（ｈｅｐａｔｉｃ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）；肛門癌；陰茎癌；メルケル細胞癌；マイコセスファンゴイド（ｍｙｃｏｓｅｓ ｆｕｎｇｏｉｄ）；精巣癌；食道癌；胆管の腫瘍；頭頸部癌；ならびに悪性血液疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、がんは、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、奇形腫様／ラブドイド腫瘍、小児ラブドイド腫瘍）である。いくつかの実施形態では、がんは、腎臓（例えば、腎臓癌または副腎癌）、脳、または他の軟組織のラブドイド腫瘍である。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、卵巣の小細胞癌、例えば、高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌である。いずれのがんも、早期または末期であり得る。「早期がん」または「早期腫瘍」は、浸潤性または転移性ではなく、病期０、１、または２のがんと分類されるがんを意味する。
【００８８】
「腫瘍」という用語は、本明細書で使用される場合、良性であるか悪性であるかにかかわらず、全ての腫瘍細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前がん性及びがん性の細胞及び組織を指す。「がん」、「がん性」、及び「腫瘍」は、本明細書において言及されるように相互排他的ではない。
【００８９】
「ＳＵＺ１２アンタゴニスト」は、ＳＵＺ１２に結合する、ＳＵＺ１２発現レベルを低減する、またはＳＵＺ１２シグナル伝達及びＳＵＺ１２媒介性メチルトランスフェラーゼ活性を含むがこれらに限定されないＳＵＺ１２の生物活性を中和する、妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる分子を指す。例えば、ＳＵＺ１２の生物活性を中和する、妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる分子は、ＰＲＣ２タンパク質（例えば、ＥＥＤまたはｊｕｍｏｎｊｉ）上の１つ以上のＳＵＺ１２結合部位に結合することによってその効果を発揮し得る。本発明の方法に有用なＳＵＺ１２特異的アンタゴニストには、ＳＵＺ１２に特異

的に結合するポリペプチド、抗ＳＵＺ１２抗体、及びその抗原結合断片が含まれる。ＳＵＺ１２特異的アンタゴニストには、ＳＵＺ１２ポリペプチドのアンタゴニスト変異体、ＳＵＺ１２ポリペプチドをコードする核酸分子の最低でも断片に相補的なアンチセンス核酸塩基オリゴマー；ＳＵＺ１２ポリペプチドをコードする核酸分子の最低でも断片に相補的な小分子ＲＮＡ；ＳＵＺ１２を標的とするリボザイム；ＳＵＺ１２に対するペプチボディ；及びＳＵＺ１２アプタマーも含まれる。ＳＵＺ１２特異的アンタゴニストには、ＳＵＺ１２に結合し、ＳＵＺ１２の生物活性を妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる非ペプチド小分子も含まれる。ある特定の実施形態では、ＳＵＺ１２アンタゴニストは、ＳＵＺ１２の発現レベルまたは生物活性を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上、低減または阻害する。

【００９０】

「ＥＥＤアンタゴニスト」は、ＥＥＤに結合する、ＥＥＤ発現レベルを低減する、またはＥＥＤシグナル伝達及びＥＥＤ媒介性メチルトランスフェラーゼ活性を含むがこれらに限定されないＥＥＤの生物活性を中和する、妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる分子を指す。例えば、ＥＥＤの生物活性を中和する、妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる分子は、ＰＲＣ２タンパク質（例えば、ＳＵＺ１２またはｊｕｍｏｎｊｉ）上の１つ以上のＥＥＤ結合部位に結合することによってその効果を発揮し得る。本発明の方法に有用なＥＥＤ特異的アンタゴニストには、ＥＥＤに特異的に結合するポリペプチド、抗ＥＥＤ抗体、及びその抗原結合断片が含まれる。ＥＥＤ特異的アンタゴニストには、ＥＥＤポリペプチドのアンタゴニスト変異体、ＥＥＤポリペプチドをコードする核酸分子の最低でも断片に相補的なアンチセンス核酸塩基オリゴマー；ＥＥＤポリペプチドをコードする核酸分子の最低でも断片に相補的な小分子ＲＮＡ；ＥＥＤを標的とするリボザイム；ＥＥＤに対するペプチボディ；及びＥＥＤアプタマーも含まれる。ＥＥＤ特異的アンタゴニストには、ＥＥＤに結合し、ＥＥＤの生物活性を妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる非ペプチド小分子も含まれる。ある特定の実施形態では、ＥＥＤアンタゴニストは、ＥＥＤの発現レベルまたは生物活性を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上、低減または阻害する。

【００９１】

「ｊｕｍｏｎｊｉアンタゴニスト」は、ｊｕｍｏｎｊｉに結合する、ｊｕｍｏｎｊｉ発現レベルを低減する、またはｊｕｍｏｎｊｉシグナル伝達及びｊｕｍｏｎｊｉ媒介性メチルトランスフェラーゼ活性を含むがこれらに限定されないｊｕｍｏｎｊｉの生物活性を中和する、妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる分子を指す。例えば、ｊｕｍｏｎｊｉの生物活性を中和する、妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる分子は、ＰＲＣ２タンパク質（例えば、ＳＵＺ１２またはＥＥＤ）上の１つ以上のｊｕｍｏｎｊｉ結合部位に結合することによってその効果を発揮し得る。本発明の方法に有用なｊｕｍｏｎｊｉ特異的アンタゴニストには、ｊｕｍｏｎｊｉに特異的に結合するポリペプチド、抗ｊｕｍｏｎｊｉ抗体、及びその抗原結合断片が含まれる。ｊｕｍｏｎｊｉ特異的アンタゴニストには、ｊｕｍｏｎｊｉポリペプチドのアンタゴニスト変異体、ｊｕｍｏｎｊｉポリペプチドをコードする核酸分子の最低でも断片に相補的なアンチセンス核酸塩基オリゴマー；ｊｕｍｏｎｊｉポリペプチドをコードする核酸分子の最低でも断片に相補的な小分子ＲＮＡ；ｊｕｍｏｎｊｉを標的とするリボザイム；ｊｕｍｏｎｊｉに対するペプチボディ；及びｊｕｍｏｎｊｉアプタマーも含まれる。ｊｕｍｏｎｊｉ特異的アンタゴニストには、ｊｕｍｏｎｊｉに結合し、ｊｕｍｏｎｊｉの生物活性を妨害する、阻害する、無効にする、低減する、もしくはそれに干渉することができる非ペプチド小分子も含まれる。ある特定の実施形態では、ｊｕｍｏｎｊｉアンタゴニストは、ｊｕｍｏｎｊｉの発現レベルまたは生物活性を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％

、またはそれ以上、低減または阻害する。

【００９２】

「薬学的製剤」という用語は、中に含有される活性成分の生物活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される対象にとって許容できないほど有毒である追加の構成成分を何ら含有しない調製物を指す。

【００９３】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって無毒である、薬学的製剤中の活性成分以外の成分を指す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９４】

「薬学的に許容される塩」は、生物学的にまたは別なように望ましい塩を示す。薬学的に許容される塩には、酸付加塩と塩基付加塩との両方が含まれる。「薬学的に許容される」という語句は、その物質または組成物が、製剤を含む他の成分及び／またはそれらを用いて処置される哺乳動物と化学的及び／または毒物学的に互換性である必要があることを示す。

【００９５】

「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、無機酸、例えば、塩酸臭化水素酸硫酸硝酸炭酸リン酸、ならびに有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸及びスルホン酸のクラスから選択される有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸（ｅｍｂｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）、フェニル酢酸、メタンスルホン酸「メシラート」、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、及びサリチル酸で形成された薬学的に許容される塩を示す。

【００９６】

「薬学的に許容される塩基付加塩」という用語は、有機または無機塩基で形成された薬学的に許容される塩を示す。許容される無機塩基の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、及びアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン類、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂の塩を含む。

【００９７】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」などのその文法上の変化形）は、治療されている個体の自然経過を改変することを目的とした臨床介入を指し、予防のため、または臨床病理過程中のいずれかに実施され得る。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の軽減、疾患の任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患進行速度の減少、病状の回復または緩和、及び緩解または予後の改善が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）は、疾患の発達を遅らせるか、または疾患の進行を減速させるために使用される。

【００９８】

「抗がん療法」という用語は、がんの治療において有用な療法を指す。抗がん療法剤の例には、細胞毒性剤、化学療法剤、増殖阻害剤、放射線療法で使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及びがんを治療するための他の薬剤、例えば

、抗ＣＤ２０抗体、血小板由来成長因子阻害剤（例えば、ＧＬＥＥＶＥＣ（商標）（メシル酸イマチニブ））、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）、インターフェロン、サイトカイン、以下の標的ＰＤＧＦＲ－β、ＢｌｙＳ、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡ受容体（複数可）、ＴＲＡＩＬ／Ａｐｏ２、他の生物活性及び有機化学剤などのうちの１つ以上に結合するアンタゴニスト（例えば、中和抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの組み合わせも、本発明に含まれる。

【００９９】

「細胞毒性剤」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞の機能を阻害もしくは防止する物質、及び／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。この用語は、放射活性アイソトープ（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、及びＬｕの放射活性アイソトープ）、化学療法剤、例えば、メトトレキサート、アドリアミシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、ミトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン、または他の挿入剤、酵素及びその断片、例えば、核酸分解酵素、抗生物質、及び細菌、真菌、植物、または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素などの毒素（その断片及び／または変異体を含む）、ならびに下に開示される様々な抗腫瘍剤または抗がん剤を含むことを意図する。他の細胞毒性剤が以下に記載される。殺腫瘍剤は、腫瘍細胞の破壊を引き起こす。

【０１００】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の例には、チオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロスホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ（ｂｅｎｚｏｄｏｐａ）、カルボコン、メツレドパ（ｍｅｔｕｒｅｄｏｐａ）、及びウレドパ（ｕｒｅｄｏｐａ）などのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；デルタ－９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；ベータ－ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体トポテカン（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標））、ＣＰＴ－１１（イリノテカン、ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレクチン（ｓｃｏｐｏｌｅｃｔｉｎ）、及び９－アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン（ｃｈｌｏｒｎａｐｈａｚｉｎｅ）、コロホスファミド（ｃｈｏｌｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン（ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン（ｒａｎｉｍｎｕｓｔｉｎｅ）などのニトロソ尿素；エンジイン抗生物質（例えば、カリケアミシン、特にカリケアミシンγ１Ｉ及びカリケアミシンω１Ｉ（例えば、Ｎｉｃｏｌａｏｕ ｅｔ ａｌ．，．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）を参照されたい）；ダイネミシンＡを含むダイネミシン；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連色素タンパク質エネジイン抗生物質クロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン

、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）ドキソルビシン（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、ミトマイシンＣなどのミトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの抗代謝物；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸などの葉酸補液；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルニチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；マイタンシン及びアンサミトシンなどのマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモル；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ロソキサントロン；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖錯体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベラキュリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ（登録商標）、ＦＩＬＤＥＳＩＮ（登録商標））；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；チオテパ；タキソイド、例えば、ＴＡＸＯＬ（登録商標）パクリタキセルを含むタキサン（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（商標）、クレモホールを含有しない、アルブミン操作されたパクリタキセルのナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌｉｎｏｉｓ）、及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）ドセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｎｂｕｃｉｌ）；ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、トリプラチン、及びリポプラチンなどの白金または白金ベースの化学療法剤及び白金類似体；ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（登録商標））；オキサリプラチン；ロイコボビン（ｌｅｕｃｏｖｏｖｉｎ）；ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸などのレチノイド；カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））；上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩または酸；ならびにＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾロンの併用療法の略語）、及びＦＯＬＦＯＸ（５－ＦＵ及びロイコボビンと組み合わせてオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））を用いる処置レジメンの略語）などの上記のうちの２つ以上の組み合わせが挙げられる。追加の化学療法剤には、例えば、マイタンシノイド（例えば、ＤＭ１）、ならびにオーリスタチンＭＭＡＥ及びＭＭＡＦなどの抗体薬物複合体として有用な細胞毒性剤が含まれる。

【０１０１】
「化学療法剤」には、がんの成長を促進し得るホルモン作用を調節、低減、妨害、または阻害するように作用する「抗ホルモン剤」または「内分泌治療薬」も含まれ、しばしば全身性または体全体の処置の形態にある。それら自体がホルモンであってもよい。例には、例えばタモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）タモキシフェンを含む）、ＥＶＩＳＴＡ（登録商標）ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）トレミフェンを含む抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節薬（ＳＥＲＭ）；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体下方調節薬（ＥＲＤ）；卵巣を抑制するかまたは活動停止させるように機能する薬剤、例えばＬＵＰＲＯＮ（登録商標）及びＥＬＩＧＡＲＤ（登録商標）酢酸ロイプロリド、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、及びトリプテレリンなどの黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト；フルタミド、ニルタミド、及びビカルタミドなどの他の抗アンドロゲン薬；ならびに、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）酢酸メゲストロール、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）エキセメスタン、ホルメスタイン、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）ボロゾール、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）レトロゾール、及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）アナストロゾールなどの、副腎内のエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤が挙げられる。加えて、化学療法剤のかかる定義には、クロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標）エチドロネート、ＮＥ－５８０９５、ＺＯＭＥＴＡ（登録商標）ゾレドロン酸／ゾレドロネート、ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標）アレンドロネート、ＡＲＥＤＩＡ（登録商標）パミドロネート、ＳＫＥＬＩＤ（登録商標）チルドロネート、またはＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標）リセドロネートなどのビスホスホネート；ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えばＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、及び表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）などのアブヘラント（ａｂｈｅｒａｎｔ）な細胞増殖に関係があるとされるシグナル伝達系路における遺伝子の発現を阻害するもの；ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチン及び遺伝子治療ワクチン、例えばＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、及びＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチンなどのワクチン；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；ジトシル酸ラパチニブ（ＧＷ５７２０１６としても知られる、ＥｒｂＢ－２及びＥＧＦＲ二重チロシンキナーゼ小分子阻害剤）；ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩または酸が挙げられる。

【０１０２】
化学療法剤には、抗体、例えば、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）、Ｉｍｃｌｏｎｅ）、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（ＯＭＮＩＴＡＲＧ（登録商標）、２Ｃ４、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ、Ｃｏｒｉｘｉａ）、及び抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）も挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて薬剤として治療可能性を有する更なるヒト化モノクローナル抗体には、アポリズマブ、アセリズマブ（ａｓｅｌｉｚｕｍａｂ）、アトリズマブ、バピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン（ｂｉｖａｔｕｚｕｍａｂ　ｍｅｒｔａｎｓｉｎｅ）、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ（ｃｅｄｅｌｉｚｕｍａｂ）、セトリズマブペゴール、シドフシツズマブ（ｃｉｄｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、シドツズマブ（ｃｉｄｔｕｚｕｍａｂ）、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ（ｅｒｌｉｚｕｍａｂ）、フェルビズマブ（ｆｅｌｖｉｚｕｍａｂ）、フォントリ

ズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ（ｍｏｔｏｖｉｚｕｍａｂ）、ナタリズマブ、ニモツズマブ（ｎｉｍｏｔｕｚｕｍａｂ）、ノロビズマブ（ｎｏｌｏｖｉｚｕｍａｂ）、ヌマビズマブ（ｎｕｍａｖｉｚｕｍａｂ）、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ（ｐａｓｃｏｌｉｚｕｍａｂ）、ペクフシツズマブ（ｐｅｃｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ペクツズマブ（ｐｅｃｔｕｚｕｍａｂ）、ペキセリズマブ（ｐｅｘｅｌｉｚｕｍａｂ）、ラリビズマブ（ｒａｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、ラニビズマブ、レスリビズマブ（ｒｅｓｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、レスリズマブ、レシビズマブ（ｒｅｓｙｖｉｚｕｍａｂ）、ロベリズマブ（ｒｏｖｅｌｉｚｕｍａｂ）、ルプリズマブ（ｒｕｐｌｉｚｕｍａｂ）、シブロツズマブ（ｓｉｂｒｏｔｕｚｕｍａｂ）、シプリズマブ、ソンツズマブ（ｓｏｎｔｕｚｕｍａｂ）、タカツズマブテトラキセタン（ｔａｃａｔｕｚｕｍａｂ ｔｅｔｒａｘｅｔａｎ）、タドシズマブ（ｔａｄｏｃｉｚｕｍａｂ）、タリズマブ、テフィバズマブ（ｔｅｆｉｂａｚｕｍａｂ）、トシリズマブ、トラリズマブ（ｔｏｒａｌｉｚｕｍａｂ）、ツコツズマブセルモロイキン（ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ ｃｅｌｍｏｌｅｕｋｉｎ）、ツクシツズマブ（ｔｕｃｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ウマビズマブ（ｕｍａｖｉｚｕｍａｂ）、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及びインターロイキン－１２ ｐ４０タンパク質を認識するように遺伝子修飾された組換えヒト配列専用全長ＩｇＧ１ λ抗体である、抗インターロイキン－１２（ＡＢＴ－８７４／Ｊ６９５、Ｗｙｅｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）が挙げられる。

【０１０３】

化学療法剤には、ＥＧＦＲに結合するか、または他の様式でそれと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を防止または低減する化合物を指す「ＥＧＦＲ阻害剤」も挙げられ、これは代替的に「ＥＧＦＲアンタゴニスト」と称される。かかる薬剤の例には、ＥＧＦＲに結合する抗体及び小分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例には、ＭＡｂ ５７９（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ＨＢ ８５０６）、ＭＡｂ ４５５（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ＨＢ ８５０７）、ＭＡｂ ２２５（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ８５０８）、ＭＡｂ ５２８（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ８５０９）（米国特許第４，９４３，５３３号（Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ｅｔ ａｌ．）を参照されたい）、ならびにそれらの変異体、例えば、キメラ化２２５（Ｃ２２５またはセツキシマブ、ＥＲＢＵＴＩＸ（登録商標））及び再成形ヒト２２５（Ｈ２２５）（ＷＯ９６／４０２１０、Ｉｍｃｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃ．を参照されたい）、ＩＭＣ－１１Ｆ８、完全ヒトＥＧＦＲ標的抗体（Ｉｍｃｌｏｎｅ）；ＩＩ型変異ＥＧＦＲに結合する抗体（米国特許第５，２１２，２９０号）；米国特許第５，８９１，９９６号に記載のＥＧＦＲに結合するヒト化抗体及びキメラ抗体；ならびにＥＧＦＲに結合するヒト抗体、例えば、ＡＢＸ－ＥＧＦまたはパニツムマブ（ＷＯ９８／５０４３３、Ａｂｇｅｎｉｘ／Ａｍｇｅｎを参照されたい）；ＥＭＤ５５９００（Ｓｔｒａｇｌｉｏｔｔｏ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ３２Ａ：６３６－６４０（１９９６））；ＥＧＦＲ結合においてＥＧＦ及びＴＧＦ－アルファの両方と競合するＥＧＦＲに対して指向されたヒト化ＥＧＦＲ抗体ＥＭＤ７２００（マツズマブ）（ＥＭＤ／Ｍｅｒｃｋ）；ヒトＥＧＦＲ抗体ＨｕＭａｘ－ＥＧＦＲ（ＧｅｎＭａｂ）；Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３、及びＥ７．６．３として既知であり、かつＵＳ６，２３５，８８３に記載の完全ヒト抗体；ＭＤＸ－４４７（Ｍｅｄａｒｅｘ Ｉｎｃ）；ならびにｍＡｂ８０６またはヒト化ｍＡｂ８０６（Ｊｏｈｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（２９）：３０３７５－３０３８４（２００４））が挙げられる。抗ＥＧＦＲ抗体は、細胞毒性剤に複合され、それにより免疫複合体を生成し得る（例えば、ＥＰ６５９，４３９Ａ２、Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ ＧｍｂＨを参照されたい）。ＥＧＦＲアンタゴニストには、米国特許第５，６１６，５８２号、同第５，４５７，１０５号、同第５，４７５，００１号、同第５，６５４，３０７号、同第５，６７９，６８３号、同第６，０８４，０９５号、同第６，２６５，４１０号、同第６，４５５，５３４号、同第６，５２１，６２０号、同第６，５９６，７２６号、同第６，７１３，

４８４号、同第５，７７０，５９９号、同第６，１４０，３３２号、同第５，８６６，５７２号、同第６，３９９，６０２号、同第６，３４４，４５９号、同第６，６０２，８６３号、同第６，３９１，８７４号、同第６，３４４，４５５号、同第５，７６０，０４１号、同第６，００２，００８号、及び同第５，７４７，４９８号、ならびに以下のＰＣＴ公開ＷＯ９８／１４４５１、ＷＯ９８／５００３８、ＷＯ９９／０９０１６、及びＷＯ９９／２４０３７に記載されている化合物などの小分子が挙げられる。特定の小分子ＥＧＦＲアンタゴニストには、ＯＳＩ－７７４（ＣＰ－３５８７７４、エルロチニブ、ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ））、ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、２－プロペンアミド、Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］－６－キナゾリニル］－、二塩酸塩、Ｐｆｉｚｅｒ Ｉｎｃ．）、ＺＤ１８３９、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））４－（３’－クロロ－４’－フルオロアニリノ）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＺＭ１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン、Ｚｅｎｅｃａ）、ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール）、（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）、ＣＬ－３８７７８５（Ｎ－［４－［（３－ブロモフェニル）アミノ］－６－キナゾリニル］－２－ブチンアミド）、ＥＫＢ－５６９（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－シアノ－７－エトキシ－６－キノリニル］－４－（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド）（Ｗｙｅｔｈ）、ＡＧ１４７８（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＡＧ１５７１（ＳＵ５２７１、Ｐｆｉｚｅｒ）、及び二重ＥＧＦＲ／ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６またはＮ－［３－クロロ－４－［（３－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－６［５［［［２－メチルスルホニル）エチル］アミノ］メチル］－２－フラニル］－４－キナゾリンアミン）が挙げられる。

【０１０４】

化学療法剤には、前段落に記載のＥＧＦＲ標的薬物を含む「チロシンキナーゼ阻害剤」；小分子ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Ｔａｋｅｄａから入手可能なＴＡＫ１６５；ＥｒｂＢ２受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤ＣＰ－７２４，７１４（Ｐｆｉｚｅｒ及びＯＳＩ）；二重ＨＥＲ阻害剤、例えば、ＥＧＦＲに優先的に結合するが、ＨＥＲ２及びＥＧＦＲ過剰発現細胞の両方を阻害するＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈから入手可能）；ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ－ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；経口ＨＥＲ２及びＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤；ＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓから入手可能）；汎ＨＥＲ阻害剤、例えば、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３、Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；Ｒａｆ－１阻害剤、例えば、Ｒａｆ－１シグナル伝達を阻害するＩＳＩＳ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能なアンチセンス薬剤ＩＳＩＳ－５１３２；非ＨＥＲ標的ＴＫ阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒから入手可能）；ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バタラニブ（ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧから入手可能）；ＭＡＰＫ細胞外調節キナーゼＩ阻害剤ＣＩ－１０４０（Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能）；キナゾリン、例えば、ＰＤ １５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン、例えば、ＣＧＰ ５９３２６、ＣＧＰ ６０２６１、及びＣＧＰ ６２７０６；ピラゾロピリミジン、４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、４，

５－ビス（４－フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒ）；アンチセンス分子（例えば、ＨＥＲコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第５，８０４，３９６号）；トリホスチン（米国特許第５，８０４，３９６号）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ）；汎ＨＥＲ阻害剤、例えば、ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；Ａｆｆｉｎｉｔａｃ（ＩＳＩＳ ３５２１、Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標））；ＰＫＩ１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；セマキシニブ（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ）、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標））；または以下の特許公開：米国特許第５，８０４，３９６号、ＷＯ１９９９／０９０１６（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ）、ＷＯ１９９８／４３９６０（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ）、ＷＯ１９９７／３８９８３（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、ＷＯ１９９９／０６３７８（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、ＷＯ１９９９／０６３９６（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、ＷＯ１９９６／３０３４７（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ）、ＷＯ１９９６／３３９７８（Ｚｅｎｅｃａ）、ＷＯ１９９６／３３９７（Ｚｅｎｅｃａ）、及びＷＯ１９９６／３３９８０（Ｚｅｎｅｃａ）のいずれかに記載のものも挙げられる。

【０１０５】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、ＶＭ－２６、６－ＴＧ、トレミフェン、トレチノイン、ＡＴＲＡ、バルルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロン酸、ならびにそれらの薬学的に許容される塩も挙げられる。

【０１０６】

化学療法剤には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チクソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン－１７－ブチレート、ヒドロコルチゾン－１７－バレレート、ジプロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン－１７－ブチレート、クロベタゾン－１７－プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン及び酢酸フルプレドニデン；免疫選択的抗炎症ペプチド（ＩｍＳＡＩＤｓ）、例えば、フェニルアラニン－グルタミン－グリシン（ＦＥＧ）及びそのＤ異性体形態（ｆｅＧ）（ＩＭＵＬＡＮ ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＬＬＣ）；抗リウマチ薬、例えば、アザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンＡ）、Ｄ－ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノシクリン、スルファサラジン、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）遮断剤、例えば、エタネルセプト（ＥＮＢＲＥＬ（登録商標）インフリキシマブ（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標））、アダリムマブ（ＨＵＭＩＲＡ（登録商標））、セトリズマブペゴール（ＣＩＭＺＩＡ（登録商標））、ゴリムマブ（ＳＩＭＰＯ

ＮＩ（登録商標））、インターロイキン１（ＩＬ－１）遮断剤、例えば、アナキンラ（ＫＩＮＥＲＥＴ（登録商標））、Ｔ細胞共刺激遮断剤、例えば、アバタセプト（ＯＲＥＮＣＩＡ（登録商標））、インターロイキン６（ＩＬ－６）遮断剤、例えば、トシリズマブ（ＡＣＴＥＭＥＲＡ（登録商標））；インターロイキン１３（ＩＬ－１３）遮断剤、例えば、レブリキズマブ；インターフェロンアルファ（ＩＦＮ）遮断剤、例えば、ロンタリズマブ；ベータ７インテグリン遮断剤、例えば、ｒｈｕＭＡｂ　Ｂｅｔａ７；ＩｇＥ経路遮断剤、例えば、抗Ｍ１プライム；分泌ホモ三量体ＬＴａ３及び膜結合ヘテロ三量体ＬＴａ１／β２遮断剤、例えば、抗リンホトキシンアルファ（ＬＴａ）；種々の調査剤、例えば、チオプラチン、ＰＳ－３４１、フェニルブチレート、ＥＴ－１８－ＯＣＨ３、及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（Ｌ－７３９７４９、Ｌ－７４４８３２）；ポリフェノール、例えば、ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸；オートファジー阻害剤、例えば、クロロキン；デルタ－９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；ベーターラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコポレクチン、及び９－アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））；ベキサロテン（ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標））；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロネート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ＺＯＭＥＴＡ（登録商標））、アレンドロネート（ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標））、パミドロネート（ＡＲＥＤＩＡ（登録商標））、チルドロネート（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、またはリセドロネート（ＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標））；ならびに上皮成長因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）；ワクチン、例えば、ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチン；ペリフォシン、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、ＰＳ３４１）；ＣＣＩ－７７９；チピファルニブ（Ｒ１１５７７）；オラフェニブ、ＡＢＴ５１０；Ｂｃｌ－２阻害剤、例えば、オブリメルセンナトリウム（ＧＥＮＡＳＥＮＳＥ（登録商標））；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ロナファルニブ（ＳＣＨ　６６３６、ＳＡＲＡＳＡＲ（商標））；ならびに上記のうちの２つ以上の組み合わせが挙げられる。

【０１０７】

「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用される場合、親薬物と比較すると腫瘍細胞に対して細胞毒性が低く、酵素によってより活性な親形態へと活性化または変換され得る、薬学的に活性な物質の前駆体形態を指す。例えば、Ｗｉｌｍａｎ，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ　ｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ”Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ　Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ，１４，ｐｐ．３７５－３８２，６１５ｔｈ　Ｍｅｅｔｉｎｇ　Ｂｅｌｆａｓｔ（１９８６）ａｎｄ　Ｓｔｅｌｌａ　ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：Ａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ　ｔｏ　Ｔａｒｇｅｔｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，”Ｄｉｒｅｃｔｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｂｏｒｃｈａｒｄｔ　ｅｔ　ａｌ．，（ｅｄ．），ｐｐ．２４７－２６７，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ（１９８５）を参照されたい。本発明のプロドラッグには、ホスフェート含有プロドラッグ、チオホスフェート含有プロドラッグ、スルフェート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、Ｄアミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、β－ラクタム含有プロドラッグ、任意に置換されたフェノキシアセトアミド含有プロドラッグまたは任意に置換されたフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、５－フルオロシトシン及び他の５－フルオロウリジンプロドラッグが挙げられるがこれらに限定されず、これらは、より活性な細胞毒性遊離薬物へと変換され得る。本発明において使用するためのプロドラッグ形態に誘導体化することができる細胞毒性薬の例には、上記の化学療法剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１０８】

「増殖阻害剤」は、本明細書で使用されるとき、インビトロまたはインビボのいずれか

で細胞（例えば、その成長がＨ３Ｋ２７ｍｅ３に依存する細胞）の成長及び／または増殖を阻害する化合物または組成物を指す。このため、増殖阻害剤は、Ｓ相における細胞の割合を著しく低減するものであってもよい。増殖阻害剤の例には、細胞周期進行（Ｓ期以外の場所で）を妨害する薬剤、例えば、Ｇ１停止及びＭ期停止を誘導する薬剤が挙げられる。従来のＭ相遮断剤には、ビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、アントラサイクリン抗生物質ドキソルビシン（（８Ｓ－シス）－１０－［（３－アミノ－２，３，６－トリデオキシ－α－Ｌ－リキソ－ヘキサピラノシル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６，８，１１－トリヒドロキシ－８－（ヒドロキシアセチル）－１－メトキシ－５，１２－ナフタセンジオン）、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンが挙げられる。Ｇ１を停止する薬剤、例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、及びａｒａ－Ｃなどの ＤＮＡアルキル化剤は、Ｓ期停止にも波及する。更なる情報は、Ｍｕｒａｋａｍｉらによる“Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，”Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ａｎｄ Ｉｓｒａｅｌ，ｅｄｓ．，第１章，題“Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄ ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｒｕｇｓ”ＷＢ Ｓａｕｎｄｅｒｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、特に１３頁に見い出すことができる。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は、いずれもイチイ由来の抗がん薬である。ヨーロッパイチイ由来のドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ）は、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）の半合成類似体である。パクリタキセル及びドセタキセルは、チューブリン二量体由来の微小管の組立てを促進し、解重合を防止することによって微小管を安定させ、細胞内での有糸分裂を阻害する。

【０１０９】

「放射線療法」は、正常に機能する能力を制限するか、または細胞を完全に破壊するように細胞に十分な損傷を誘導するための指向性ガンマ線またはベータ線の使用を意味する。用量及び処置期間を決定するための当該技術分野で既知の方法が多く存在することが理解される。典型的な処置は、１回の投与として与えられ、典型的な投薬量は、１日あたり１０～２００単位（グレイ）の範囲である。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「投与」は、ある投薬量の化合物（例えば、阻害剤またはアンタゴニスト）または薬学的組成物（例えば、阻害剤またはアンタゴニストを含む薬学的組成物）を対象（例えば、患者）に与える方法を意味する。投与は、非経口、肺内、及び鼻腔内、ならびに局所処置が所望される場合には病巣内投与を含む、任意の好適な手段により得る。非経口注入には、例えば、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。投薬は、投与が短期であるか長期であるかに部分的に応じて、任意の好適な経路、例えば、静脈内または皮下注射などの注射により得る。単回または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むがこれらに限定されない、様々な投薬スケジュールが本明細書で企図される。

【０１１１】

「同時投与」という用語は、本明細書では、投与の少なくとも一部が時間的に重複する２つ以上の治療薬の投与を指す。したがって、同時投与には、１つ以上の薬剤（複数可）の投与が１つ以上の他の薬剤（複数可）の投与を中止した後で継続する投薬レジメンが含まれる。

【０１１２】

「低減するまたは阻害する」は、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上の全体的な減少をもたらす能力を意味する。例えば、低減するまたは阻害するは、例えば、ＥＺＨ２またはＥＺＨ２のアゴニストの活性及び／または機能のレベルを指し得る。加えて、例えば、低減するまたは阻害するは、処置される疾患の症状、転移の存在もしくはサイズ、または原発腫瘍のサ

イズを指し得る。

【０１１３】

「添付文書」は、治療用製品の市販のパッケージに通例含まれ、かかる治療用製品の使用に関する指示、用法、用量、投与、併用療法、禁忌、及び／または警告についての情報を含む説明書を指すために使用される。

【０１１４】

「製造物品」は、任意の製造物（例えば、パッケージまたは容器）、あるいは少なくとも１つの試薬、例えば、疾患もしくは障害（例えば、がん）の処置のための医薬品、または本明細書に記載のバイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルまたはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベル）を特異的に検出するためのプローブを含むキットである。ある特定の実施形態では、製造物またはキットは、本明細書に記載の方法を実行するためのユニットとして、販売促進、流通、または販売される。

【０１１５】

「に基づく」という語句は、本明細書で使用されるとき、１つ以上のバイオマーカーについての情報を使用して、診断決定、処置決定、添付文書に提供される情報、またはマーケティング／販売促進指針などの情報を伝達することを意味する。

【０１１６】

ＩＩＩ．方法

Ａ．診断方法

本発明は、ヒストン３リジン２７（Ｈ３Ｋ２７）メチル化（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の１つ以上の阻害剤を含む処置の利益を受け得るがん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌））、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））を有する患者を特定及び／または監視する方法を提供する。方法は、患者からの試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中の１つ以上のバイオマーカーを検知することを含み、１つ以上のかかるバイオマーカーは、患者が、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えばＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えばＥＺＨ２阻害剤、例えばＥＰＺ－６４３８を含む処置に感受性または応答性があるかどうかを示す。がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、処置が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む方法も提供される。さらに、本明細書では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法が提供される。また、本明細書では、がんを有する患者に対する療法を選択する方法が提供される。方法のうちいずれかは、患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の治療有効量を患者に投与することをさらに含み得る。加えて、方法のうちいずれかは、追加の治療薬（例えば、第２の治療薬、例えば、第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、または抗がん剤）の有効量を患者に投与することをさらに含み得る。

【０１１７】

本発明は、患者から得られる試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを判定することに基づいて、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法、がんを有する患者の処置について治療有効性を最適化する方法、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法、がんを有する患者に対する療法を選択する方法を提供し、参照レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することを示す。より特に、前述の方法のうちいずれかは、患者が、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３の阻害）への応答性または感受性があるかどうかを監視するのに有用な、患

者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを判定することに基づき得る。

【０１１８】

本発明は、患者から得られる試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを判定することに基づいて、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法、がんを有する患者の処置について治療有効性を最適化する方法、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法、がんを有する患者に対する療法を選択する方法を提供し、参照占有レベルと比較して増加した試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでの増加したＨ３Ｋ２７の占有レベル（例えば、Ｈ３Ｋ２７（Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）での、モノ－、ジ－、またはトリメチル化の検知によって測定されるような）は、患者が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することを示す。より特に、前述の方法のうちいずれかは、患者が、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３の阻害）への応答性または感受性があるかどうかを監視するのに有用な、患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７の占有レベル（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）を判定することに基づき得る。

【０１１９】

開示された方法及び解析は、患者を処置する適切または効果的な療法を評価するのに有用なデータ及び情報を取得するための、便利で、効率的で、潜在的に費用効果の高い手段を提供する。例えば、患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置前及び／または処置後に、組織試料（例えば、腫瘍生検または血液試料）を提供することができ、試料は、生体外解析での様々な方法によって、患者の細胞が、例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤（例えば、ＥＰＺ－６４３８）による、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害に感受性があるかどうかを判定するために試験され得る。

【０１２０】

本発明は、また、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への患者の感受性または応答性を監視する方法を提供する。方法は、遺伝子またはタンパク質発現レベルを検出する解析、適切な活性を検出する生化学的解析、及び／または免疫測定法（例えば、免疫沈降、例えば、クロマチン免疫沈降（ＣｈＩＰ）解析）を含む様々な解析形式で行われ得る。

【０１２１】

患者の試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルの判定は、患者が、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の生物学的効果のうち１つ以上に感受性があるかどうかを予測することができる。がんを有する患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の、参照レベルと比べてより低い発現レベル（すなわち、抑制）は、かかる患者のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置有効性に関連する。参照発現レベルは、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答性を試験される患者の群／集団からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル、または特定のがん、例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質における突然変異と関連付けられないがんを有する患者の群／集団からの試料もしくは健康または非がん性の組織からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルの平均値もしくは中央値であり得る。

【０１２２】

同様に、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）占有レベルの判定は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の生物学的効果に感受性があるかまたは感受性があるようになるかどうかを予測することができる。がんを有する患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでの参照レベルと比べて増加されたＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、かかる患者のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置有効性に関連する。参照占有レベルは、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答性を試験される患者の群／集団からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベル、または特定のがん、例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質における突然変異と関連付けられないがんを有する患者の群／集団からの試料もしくは健康または非がん性の組織からの試料中のＳＭＡ

ＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルの平均値もしくは中央値であり得る。

【０１２３】

ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＳＭＡＲＣＡ２の発現またはＨ３Ｋ２７の占有のどちらか、または両方の評価が、また、Ｈ３Ｋ２７メチル化（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤）の阻害剤への患者の応答を監視するために使用され得る。Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答性があると判定される患者は、（例えば、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による）処置の開始前に得られる試料中のバイオマーカーを、処置後に得られる試料中の対応するバイオマーカーと比較することによって、処置の経過にわたって監視され得る。いくつかの場合には、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の経過にわたって増加するＳＭＡＲＣＡ２発現レベルは、患者が処置に応答性があることを示す。同様に、いくつかの実施形態によると、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の経過にわたる試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の減少する占有は、患者が処置に応答性があることを示す。

【０１２４】

一態様では、本発明は、がんを有する患者が、（ｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方される前、（ｉｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方された後、または（ｉｉｉ）かかる処置の前及び後に得られる患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを判定することを含む、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答するかどうかを判定する方法を提供する。参照発現レベルと比べたＳＭＡＲＣＡ２の発現における変化（例えば、減少）は、患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する可能性が高いことを示す。いくつかの実施形態では、患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法が１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。

【０１２５】

別の態様では、本発明は、バイオマーカーとして（ｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方される前、（ｉｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の任意の阻害剤が患者に処方された後、または（ｉｉｉ）かかる処置の前及び後に得られる患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを検出することを含む、患者に対する抗がん療法の治療有効性を最適化する方法を提供する。いくつかの場合には、参照レベルと比べたＳＭＡＲＣＡ２の発現における変化（例えば、減少）は、患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する可能性が高いことを示す。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。

【０１２６】

別の態様では、本発明は、バイオマーカーとして（ｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方される前、（ｉｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の任意の阻害剤が患者に処方された後、または（ｉｉｉ）かかる処置の前及び後に得られる患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現を検出することを含む、がんを有する患者に対する療法を選択する方法を提供する。いくつかの場合には、参照レベルと比べたＳＭＡＲＣＡ２の発現における変化（例えば、減少）は、患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する可能性が高いことを示す。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。

【０１２７】

別の実施形態では、本発明は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への患者の感受性または応答性を監視する方法を提供する。この方法は、患者の試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを評価すること、及びＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への患者の感受性または応答性を予測することを含み、ＳＭＡＲＣＡ２の発現における変化（例えば、増加または減少）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による効果的な処置への患者の感受性または応答性に関連す

る。

【０１２８】

この方法の一実施形態によると、生物学的試料はＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与の前に患者から得られて、試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現生成物のレベルを評価する解析を受ける。ＳＭＡＲＣＡ２の発現が参照発現レベルと比べて減少する場合、患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に感受性があるまたは応答性があると判定される。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に感受性があるまたは応答性がある増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。この方法の別の実施形態では、生物学的試料はＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与の前及び後に患者から得られて、試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現生成物のレベルを評価する解析を受ける。ＳＭＡＲＣＡ２の発現が、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与前に得られる試料と比べて、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与後に増加する場合、患者は処置に応答性があると判定され、患者はＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置を継続するように勧告され得る。

【０１２９】

別個の態様では、本発明は、がんを有する患者が、（ｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の任意の阻害剤が患者に処方される前、（ｉｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方された後、または（ｉｉｉ）かかる処置の前及び後に得られる患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを判定することを含む、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答するかどうかを判定する方法を提供する。いくつかの実施形態では、参照レベルと比べたＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有における変化（例えば、減少）は、患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する可能性が高いことを示す。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。

【０１３０】

別の態様では、本発明は、バイオマーカーとして（ｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の任意の阻害剤が患者に処方される前、（ｉｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方された後、または（ｉｉｉ）かかる処置の前及び後に得られる患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有を検出することを含む、患者に対する抗がん療法の治療有効性を最適化する方法を提供する。いくつかの場合には、参照レベルと比べたＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルにおける変化（例えば、減少）は、患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する可能性が高いことを示す。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。

【０１３１】

別の態様では、本発明は、バイオマーカーとして（ｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方される前、（ｉｉ）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が患者に処方された後、または（ｉｉｉ）かかる処置の前及び後に得られる患者からの試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有を検出することを含む、がんを有する患者に対する療法を選択する方法を提供する。いくつかの場合には、参照レベルと比べたＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルにおける変化（例えば、減少）は、患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する可能性が高いことを示す。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答する増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。

【０１３２】

別の実施形態において、本発明は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への患者の感受性また

は応答性を監視する方法を提供する。この方法は、患者の試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを評価すること、及びＨ３Ｋ２７メチル化の１つ以上の阻害剤への患者の感受性または応答性を予測することを含み、ＳＭＡＲＣＡ２の発現における変化（例えば、増加または減少）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の１つ以上の阻害剤による効果的な処置への患者の感受性または応答性に関連する。

【０１３３】

この方法の一実施形態によると、生物学的試料はＨ３Ｋ２７メチル化の任意の阻害剤の投与の前に患者から得られて、試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有のレベルを評価する解析を受ける。いくつかの場合では、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルが参照占有レベルと比べて増加する場合、患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に感受性があるまたは応答性があると判定される。患者は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に感受性があるまたは応答性がある増加した可能性を有することを知らされ得て、及び／または抗がん療法がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含むという勧告を提供され得る。この方法の別の実施形態では、生物学的試料はＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与の前及び後に患者から得られて、試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有のレベルを評価する解析を受ける。ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有のレベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与前に得られる試料と比べて、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与後に増加する場合、患者は処置に応答性があると判定され、患者はＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置を継続するように勧告され得る。

【０１３４】

先行する方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られる試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、参照発現レベルと比べて、約１％以上（例えば、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９８％以上、約９９％以上、または約１００％、例えば、約１％～約５％、約５％～約１０％、約１０％～約１５％、約１５％～約２０％、約２０％～約２５％、約２５％～約３０％、約３０％～約３５％、約３５％～約４０％、約４０％～約４５％、約４５％～約５０％、約５０％～約５５％、約５５％～約６０％、約６０％～約６５％、約６５％～約７０％、約７０％～約７５％、約７５％～約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、約９０％～約１００％、約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、約９０％～約１００％、約１％～約２５％、約２５％～約５０％、約５０％～約７５％、または約７５％～約１００％）減少すると判定される。

【０１３５】

方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、減少する発現レベルは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織、または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較した全体の減少を指す。

【０１３６】

あるいは、患者から得られる試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、増加したことが判定され得る（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の投与の開始前の時点と比べてＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の投与の開始後の時点で）。いくつかの実施形態では、試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、（例えば、Ｈ３Ｋ２７による処置の開始前の時点で）参照発現レベルと比

べて、約１％以上（例えば、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約１００％以上、約１１０％以上、約１２０％以上、約１３０％以上、約１４０％以上、約１５０％以上、約２００％以上、約２５０％以上、約３００％以上、約３５０％以上、約４００％以上、約４５０％以上、約５００％以上、約５５０％以上、約６００％以上、約６５０％以上、約７００％以上、約７５０％以上、約８００％以上、約８５０％以上、約９００％以上、約９５０％以上、約１，０００％以上、約２，０００％以上、約５，０００％以上、または約１０，０００％以上、例えば、約１％～約５％、約５％～約１０％、約１０％～約１５％、約１５％～約２０％、約２０％～約２５％、約２５％～約３０％、約３０％～約３５％、約３５％～約４０％、約４０％～約４５％、約４５％～約５０％、約５０％～約５５％、約５５％～約６０％、約６０％～約６５％、約６５％～約７０％、約７０％～約７５％、約７５％～約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、約９５％～約１００％、約１００％～約２００％、約２００％～約３００％、約３００％～約４００％、約４００％～約５００％、約５００％～約６００％、約６００％～約７００％、約７００％～約８００％、約８００％～約１，０００％、約１，０００％～約２，０００％、約２，０００％～約５，０００％、約５，０００％～約１０，０００％、約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、約９０％～約１００％、約１％～約２５％、約２５％～約５０％、約５０％～約７５％、約７５％～約１００％、約１，０００％～約５，０００％、または約５，０００％～約１０，０００％）増加する。いくつかの実施形態では、試料中のＳＭＡＲＣＡ１の発現レベルは、（例えば、Ｈ３Ｋ２７による処置の開始前の時点で）参照発現レベルと比べて、（例えば、約１倍、約１．１倍、約１．２倍、約１．３倍、約１．４倍、約１．５倍、約１．６倍、約１．７倍、約１．８倍、約１．９倍、約２倍、約２．１倍、約２．２倍、約２．３倍、約２．４倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍、約１１倍、約１２倍、約１３倍、約１４倍、約１５倍、約１６倍、約１７倍、約１８倍、約１９倍、約２０倍、約３０倍、約４０倍、約５０倍、約１００倍、約５００倍、約１，０００倍、またはより大きい、例えば、約１倍～約１．５倍、約１．５倍～約２倍、約２倍～約３倍、約３倍～約４倍、約４倍～約５倍、約５倍～約６倍、約６倍～約７倍、約７倍～約８倍、約９倍～約１０倍、約１０倍～約５０倍、約５０倍～約１００倍、約１００倍～約５００倍、約５００倍～約１，０００倍、約１倍～約１０倍、約１０倍～約１００倍、約１００倍～約１，０００倍、またはより大きい）増加する。

【０１３７】

方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、上昇または増加する発現レベルは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織、または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較した全体の増加を指す。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、発現レベルの中央値（例えば、タンパク質発現レベルの中央値または遺伝子発現レベルの中央値、例えば、ｍＲＮＡ発現レベルの平均値）である。あるいは、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、発現レベルの平均値（例えば、タンパク質発現レベルの平均値または遺伝子発現レベルの平均値、例えば、ｍＲＮＡ発現レベルの平均値）であり得る。

【０１３９】

いくつかの事例では、参照発現レベルは、前の時点で患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルである。他の場合には、参照発現レベルは、参照集団（例えば、同

じ患者もしくは異なる対象、例えば、健康な対象からの健康な組織試料、または複数の個体もしくは患者の平均（例えば、平均値または中央値）占有レベル）におけるＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルである。いくつかの場合には、参照発現レベルは、事前に割り当てられたＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルである。例えば、事前に割り当てられた発現レベルは、本明細書に記載される方法の一部として患者から得られる試料と異なる１つ以上の試料、例えば、同じまたは異なる個体からの、例えば、健康な試料から統計的にまたは主観的に導出され得る。参照発現レベルは、例えば、患者の試料中で検出される発現の種類によって、タンパク質発現レベルまたはｍＲＮＡ発現レベルであり得る。

【０１４０】

先行する方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られる試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルは、参照占有レベルと比べて、約１％以上（例えば、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約１００％以上、約１１０％以上、約１２０％以上、約１３０％以上、約１４０％以上、約１５０％以上、約２００％以上、約２５０％以上、約３００％以上、約３５０％以上、約４００％以上、約４５０％以上、約５００％以上、約５５０％以上、約６００％以上、約６５０％以上、約７００％以上、約７５０％以上、約８００％以上、約８５０％以上、約９００％以上、約９５０％以上、約１，０００％以上、約２，０００％以上、約５，０００％以上、または約１０，０００％以上、例えば、約１％～約５％、約５％～約１０％、約１０％～約１５％、約１５％～約２０％、約２０％～約２５％、約２５％～約３０％、約３０％～約３５％、約３５％～約４０％、約４０％～約４５％、約４５％～約５０％、約５０％～約５５％、約５５％～約６０％、約６０％～約６５％、約６５％～約７０％、約７０％～約７５％、約７５％～約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、約９５％～約１００％、約１００％～約２００％、約２００％～約３００％、約３００％～約４００％、約４００％～約５００％、約５００％～約６００％、約６００％～約７００％、約７００％～約８００％、約８００％～約１，０００％、約１，０００％～約２，０００％、約２，０００％～約５，０００％、約５，０００％～約１０，０００％、約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、約９０％～約１００％、約１％～約２５％、約２５％～約５０％、約５０％～約７５％、約７５％～約１００％、約１，０００％～約５，０００％、または約５，０００％～約１０，０００％）増加する。いくつかの実施形態では、試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルは、参照占有レベルと比べて、（例えば、約１倍、約１．１倍、約１．２倍、約１．３倍、約１．４倍、約１．５倍、約１．６倍、約１．７倍、約１．８倍、約１．９倍、約２倍、約２．１倍、約２．２倍、約２．３倍、約２．４倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍、約１１倍、約１２倍、約１３倍、約１４倍、約１５倍、約１６倍、約１７倍、約１８倍、約１９倍、約２０倍、約３０倍、約４０倍、約５０倍、約１００倍、約５００倍、約１，０００倍、またはより大きい、例えば、約１倍～約１．５倍、約１．５倍～約２倍、約２倍～約３倍、約３倍～約４倍、約４倍～約５倍、約５倍～約６倍、約６倍～約７倍、約７倍～約８倍、約９倍～約１０倍、約１０倍～約５０倍、約５０倍～約１００倍、約１００倍～約５００倍、約５００倍～約１，０００倍、約１倍～約１０倍、約１０倍～約１００倍、約１００倍～約１，０００倍、またはより大きい）増加する。

【０１４１】

方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、上昇または増加する占有レベルは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織、または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較した全体の増加を指す。

【０１４２】

あるいは、患者から得られる試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７の占有レベルは、減少したことが判定され得る（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の投与の開始前の時点と比べてＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の投与の開始後の時点で）。いくつかの実施形態では、試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターにおけるＨ３Ｋ２７の占有レベルは、（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の開始前に患者から得られる）参照占有レベルと比べて、約１％以上（例えば、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９８％以上、約９９％以上、または約１００％、例えば、約１％～約５％、約５％～約１０％、約１０％～約１５％、約１５％～約２０％、約２０％～約２５％、約２５％～約３０％、約３０％～約３５％、約３５％～約４０％、約４０％～約４５％、約４５％～約５０％、約５０％～約５５％、約５５％～約６０％、約６０％～約６５％、約６５％～約７０％、約７０％～約７５％、約７５％～約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、約９０％～約１００％、約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、約９０％～約１００％、約１％～約２５％、約２５％～約５０％、約５０％～約７５％、または約７５％～約１００％））減少する。

【０１４３】

方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、減少する占有レベルは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織、または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較した全体の減少を指す。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、（例えば、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲによって測定される）占有レベルの中央値である。あるいは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、（例えば、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲによって測定される）占有レベルの平均値であり得る。

【０１４５】

いくつかの事例では、参照占有レベルは、前の時点で患者から得られる試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルである。他の場合には、参照占有レベルは、参照集団（例えば、同じ患者もしくは異なる対象、例えば、健康な対象からの健康な組織試料、または複数の個体もしくは患者の平均（例えば、平均値または中央値）占有レベル）におけるＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルである。いくつかの場合には、参照占有レベルは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでの事前に割り当てられたＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルである。例えば、事前に割り当てられた占有レベルは、本明細書に記載される方法の一部として患者から得られる試料と異なる１つ以上の試料、例えば、同じまたは異なる個体からの、例えば、健康な試料から統計的にまたは主観的に導出され得る。

【０１４６】

先行する方法のうちのいずれかでは、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、

Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の参照レベルと比べて高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及び／またはＰＢＲＭ１）をコードする１つ以上の遺伝子において突然変異を有するがんに罹患している患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、卵巣癌患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、卵巣明細胞癌患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、肺癌患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、胃癌患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、膀胱癌患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、ラブドイド腫瘍患者（例えば、悪性ラブドイド腫瘍患者、例えば、ＳＭＡＲＣＢ１変異型ラブドイド腫瘍患者、腎臓ラブドイド腫瘍患者、または脳ラブドイド腫瘍患者）を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、乳癌患者を特定する。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、参照レベルと比べて抑制されたＳＭＡＲＣＡ２、またはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の高い占有）は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして、皮膚癌患者を特定する。

【０１４７】

試料中の本明細書に記載される様々なバイオマーカーの存在及び／または発現レベル（量）は、いくつかの方法論によって分析され得て、そのうちの多くは当該技術分野で既知であり、当業者によって理解され、免疫組織化学（「ＩＨＣ」）、ウエスタンブロット分析、免疫沈降、分子結合解析、酵素結合免疫解析（ＥＬＩＳＡ）、酵素結合免疫濾過解析（ＥＬＩＦＡ）、蛍光標識細胞分取（「ＦＡＣＳ」）、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ、プロテオミクス、定量的血液ベース解析（例えば、血清ＥＬＩＳＡ）、生化学的酵素活性解析、インサイツハイブリダイゼーション、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、サザン分析、ノーザン分析、全ゲノム配列解析、（定量的リアルタイムＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）及び他の増幅型検出方法、例えば、分岐ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、ＴＭＡなどを含む）ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、マイクロアレイ分析、遺伝子発現プロファイリング、及び／または遺伝子発現の逐次分析（「ＳＡＧＥ」）、ならびにタンパク質、遺伝子、及び／または組織アレイ解析によって行われ得る豊富な種類の解析のうちのいずれか１つを含むが、これらに限定されない。遺伝子及び遺伝子産物の状態を評価する典型的なプロトコルは、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄｓ．，１９９

５，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｕｎｉｔｓ ２（Ｎｏｒｔｈｅｒｎ Ｂｌｏｔｔｉｎｇ），４（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｌｏｔｔｉｎｇ），１５（Ｉｍｍｕｎｏｂｌｏｔｔｉｎｇ）ａｎｄ １８（ＰＣＲ Ａｎａｌｙｓｉｓ）に見出される。Ｒｕｌｅｓ Ｂａｓｅｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅまたは Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（「ＭＳＤ」）から入手可能のもののようなマルチプレックス免疫測定法も、使用され得る。ヒストンメチル化（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）などのクロマチン修飾は、既知の方法（例えば、クロマチン免疫沈降（ＣｈＩＰ）、ＣｈＩＰ－Ｓｅｑ、またはＣｈＩＰ－ＰＣＲ）により検出及び定量化され得る。

【０１４８】

先行する方法のうちのいずれかでは、ＳＭＡＲＣＡ２の存在及び／または発現レベル（量）は、核酸発現レベルであり得る。いくつかの事例では、核酸発現レベルは、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）、逆転写ＰＣＲ（ＲＴ－ＰＣＲ）、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、またはインサイツハイブリダイゼーション（例えば、ＦＩＳＨ）を使用して判定される。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２）の発現レベルは、腫瘍組織、腫瘍細胞、腫瘍浸潤性免疫細胞、ストロマ細胞、またはそれらの組み合わせにおいて判定される。

【０１４９】

特定の事例では、バイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２）の発現レベルは、ｍＲＮＡ発現レベルである。細胞中のｍＲＮＡの評価のための方法は、よく知られており、例えば、次世代配列解析技術を使用するＲＮＡ－Ｓｅｑ（例えば、全トランスクリプトームショットガン配列解析）、相補ＤＮＡプローブを使用するハイブリダイゼーション解析（例えば、１つ以上の遺伝子に特定の標識されたリボプローブを使用するインサイツハイブリダイゼーション、ノーザンブロット、及び関連技術）、及び様々な核酸増幅解析（例えば、遺伝子のうち１つ以上に特定の相補プライマーを使用するＲＴ－ＰＣＲ、及び例えば分岐ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、ＴＭＡなどの他の増幅型検出方法）を含む。加えて、かかる方法は、当業者に、（例えば、同時にアクチンファミリーメンバーのような「ハウスキーピング」遺伝子の比較対照ｍＲＮＡ配列レベルを試験することによって）生物学的試料中の標的ｍＲＮＡのレベルを判定させることができる１つ以上のステップを含み得る。任意で、増幅された標的ｃＤＮＡの配列が、判定され得る。任意の方法は、組織または細胞試料中のｍＲＮＡ、例えば標的ｍＲＮＡを、マイクロアレイ技術によって試験または検出するプロトコルを含む。核酸マイクロアレイ試験ならびに試験及び対照組織からの対照ｍＲＮＡ試料を使用して、試料は逆転写され、標識されてｃＤＮＡプローブを生成する。プローブは、その後、固相担体上で固定化された核酸のアレイにハイブリダイズされる。アレイは、アレイの各メンバーの配列及び位置が既知であるように構成される。例えば、その発現がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置の増加または低減した臨床利益に関連する遺伝子の選択は、固相担体上で整列され得る。標識されたプローブの特定のアレイメンバーとのハイブリダイゼーションは、プローブの導出された試料がその遺伝子を発現することを示す。

【０１５０】

先行する方法のうちのいずれかでは、バイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２またはＢＲＭ１）の存在及び／または発現レベル（量）が、バイオマーカーのタンパク質発現レベルを判定することによって測定される。ある特定の事例では、方法は、生物学的試料を、バイオマーカーの結合を許容する条件下で本明細書に記載されるバイオマーカーに特に結合する抗体と接触することと、複合体が抗体とバイオマーカーとの間で形成されているかどうかを検出することとを含む。かかる方法は、インビトロまたはインビボの方法であり得る。当該技術分野で既知のタンパク質発現レベルを測定する任意の方法が使用され得る。例えば、いくつかの事例では、フローサイトメトリー（例えば、蛍光標識細胞分取（ＦＡＣＳ（商標））、ウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＦＡ、免疫沈降、免疫組織化学（ＩＨＣ）、免疫蛍光、ラジオイムノアッセイ、ドットブロット、免疫検出方法

、ＨＰＬＣ、表面プラズモン共鳴、光学分光法、質量分析、及びＨＰＬＣからなる群から選択される方法を使用して、バイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２またはＢＲＭ１）のタンパク質発現レベルは判定される。いくつかの事例では、バイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２またはＢＲＭ１）のタンパク質発現レベルが、（例えば、生検からの）腫瘍細胞において判定される。

【０１５１】

ある特定の実施形態では、試料中のバイオマーカータンパク質（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の存在及び／または発現レベル／量が、ＩＨＣを使用し、プロトコルを染色して試験される。組織部分のＩＨＣ染色は、試料中のタンパク質の存在を判定または検出する信頼できる方法であることが示されてきた。方法、解析、及び／またはキットのうちのいずれかのいくつかの実施形態では、バイオマーカーはＢＭＲ１である。

【０１５２】

ＩＨＣは、形態的染色及び／またはインサイツハイブリダイゼーション（例えば、ＦＩＳＨ）などの追加の技術と組み合わせて行われ得る。ＩＨＣの２つの一般的な方法、直接解析及び間接解析が利用可能である。第１の解析により、目標抗原への抗体の結合が直接判定される。直接解析は、さらなる抗体の相互作用なしで視覚化され得る蛍光タグまたは酵素標識一次抗体などの標識された試薬を使用する。典型的な間接解析では、非複合型一次抗体は抗原に結合し、その後、標識された二次抗体は一次抗体に結合する。二次抗体が酵素標識に複合される場合、発色性または蛍光発生基質が、抗原の視覚化を提供するために添加される。いくつかの二次抗体が一次抗体上の異なるエピトープと反応し得るため、シグナル増幅が発生する。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーの存在（例えば、ＢＲＭ１）は、０％超の試料中で、少なくとも１％の試料中で、少なくとも５％の試料中で、少なくとも１０％の試料中で、少なくとも１５％の試料中で、少なくとも１５％の試料中で、少なくとも２０％の試料中で、少なくとも２５％の試料中で、少なくとも３０％の試料中で、少なくとも３５％の試料中で、少なくとも４０％の試料中で、少なくとも４５％の試料中で、少なくとも５０％の試料中で、少なくとも５５％の試料中で、少なくとも６０％の試料中で、少なくとも６５％の試料中で、少なくとも７０％の試料中で、少なくとも７５％の試料中で、少なくとも８０％の試料中で、少なくとも８５％の試料中で、少なくとも９０％の試料中で、少なくとも９５％の試料中で、またはそれ以上で、ＩＨＣによって検出される。試料は、既知の方法を使用して、例えば、病理学者または自動化された画像分析によって、採点され得る。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ヌクレオソーム再構成タンパク質（例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質またはＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質、例えば、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５、ＩＮＩ１、またはＢＡＦをコードする遺伝子、例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１）をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を特定することを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異は、減少した（抑制された）ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル及び／または増加した（上昇した）試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを有するより高い可能性を有するとして、患者を特定する。

【０１５５】

突然変異は、当該技術分野で既知かつ本明細書に記載される方法により、特定され得る。いくつかの実施形態では、突然変異（例えば、ヌクレオソーム再構成タンパク質、例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質もしくはＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質、例えば、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５（ＩＮＩ１）、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体１５５－ｋＤａサブユニット、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体－１７０ｋＤａサブユニット、もしくはＢＡＦ、ｚｉｐｚａ

ｐタンパク質、もしくはＢＡＦ１８０、またはＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１のうちのいずれか１つによってコードされたタンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異）が、患者から得られる試料中の核酸配列（例えば、ＤＮＡ配列またはＲＮＡ配列）を判定すること及び配列を参照配列（例えば、野生型配列）と比較することによって特定される。

【０１５６】

ある特定の事例では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、試験試料が得られたとき以外の１つ以上の異なる時点で得られる同じ対象または個体からの単独の試料または複数の試料の組み合わせである。例えば、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、試験試料が得られたときよりも早い時点で同じ対象または個体から得られる。かかる参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、がんの最初の診断の間に参照試料が得られ、試験試料は後でがんが転移性になったときに得られる場合、有用であり得る。

【０１５７】

ある特定の実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、患者ではない１つ以上の健康な個体からの複数の試料の組み合わせである。ある特定の実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、その患者または個体ではない疾患または障害（例えば、がん）を有する１つ以上の個体からの複数の試料の組み合わせである。ある特定の実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、患者ではない１つ以上の個体からの正常な組織からのプールされたＲＮＡ試料またはプールされた血漿もしくは血清試料である。ある特定の実施形態では、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、その患者または個体ではない疾患または障害（例えば、がん）を有する１つ以上の個体からの腫瘍組織からのプールされたＲＮＡ試料またはプールされた血漿もしくは血清試料である。ある特定の実施形態では、参照レベルは、試料のセット（例えば、組織試料のセット（例えば、腫瘍組織試料のセット））にわたるバイオマーカーの発現の中央レベルである。ある特定の実施形態では、参照レベルは、特定の疾患または障害（例えば、増殖細胞性疾患（例えば、がん））を有する患者の集団にわたるバイオマーカーの発現の中央レベルである。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、患者から得られる試料は、抗がん療法、例えば、がんの治療のための療法、またはそれらの症状の管理もしくは回復の開始後に収集される。したがって、いくつかの実施形態では、化学療法剤の投与または化学療法レジメンの開始後に試料は収集される。

【０１５９】

以前の方法のうちいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルまたはＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを判定することに基づいて、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法、がんを有する患者の処置について治療有効性を最適化する方法、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法、及びがんを有する患者に対する療法を選択する方法を提供し、試料は、また、ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子において突然変異を含む。したがって、本発明の方法は、ヌクレオソーム再構成タンパク質（例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質、例えば、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５（ＩＮＩ１）、ＳＷＩ複合体１５５－ｋＤａサブユニット、ＳＷＩ複合体１７０－ｋＤａサブユニット、ＢＡＦ、ｚｉｐｚａｐタンパク質、またはＢＡＦ１８０）をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を特定する方法をさらに提供する。ヌクレオソー

ム再構成タンパク質をコードする遺伝子は、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１を含むが、これらに限定されない。いくつかの場合には、ヌクレオソーム再構成タンパク質（例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦファミリータンパク質をコードする１つ以上の遺伝子、例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、またはＰＢＲＭ１）をコードする１つ以上の遺伝子において突然変異を有するがんは、減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル及び／または増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを有する可能性がより高い患者を特定する。

【０１６０】

Ｂ．Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置

本発明は、がん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、（例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌）、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））を有する患者を治療する方法を提供する。いくつかの事例では、本発明の方法は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を患者に投与することを含む。本明細書で記載されるかまたは当該技術分野で既知のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤のうちいずれかが、本発明の方法のうちのいずれかに関連して使用され得る。

【０１６１】

いくつかの事例では、方法は、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを判定することと、参照レベルと比較して減少した試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルに基づいて、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む療法を患者に投与することと、を伴う。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することは、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが参照レベルと比べて減少したと判定された後である。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤により現在治療されている患者は、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが参照レベルと比べて減少したという判定の後、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置を受け続けることができる。

【０１６２】

いくつかの事例では、方法は、患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７モノ－、ジ－、またはトリメチル化、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを判定することと、参照レベルと比較して増加した試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルに基づいて、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む療法を患者に投与することと、を伴う。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルが参照レベルと比べて増加したと判定された後である。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤により現在治療されている患者は、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルが参照レベルと比べて増加したという判定の後、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む処置を受け続けることができる。

【０１６３】

先行する方法のうちのいずれかでは、患者から得られる試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、参照発現レベルと比べて、約１％以上（例えば、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０

％以上、約９５％以上、約９８％以上、約９９％以上、または約１００％）減少したと判定された場合、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が投与され得る。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、発現レベルの中央値（例えば、タンパク質発現レベルの中央値または遺伝子発現レベルの中央値、例えば、ｍＲＮＡ発現レベルの平均値）である。あるいは、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルは、発現レベルの平均値（例えば、タンパク質発現レベルの平均値または遺伝子発現レベルの平均値、例えば、ｍＲＮＡ発現レベルの平均値）であり得る。

【０１６５】

いくつかの事例では、参照発現レベルは、前の時点で患者から得られた試料中のＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルである。他の場合には、参照発現レベルは、参照集団（例えば、同じ患者もしくは異なる対象、例えば、健康な対象からの健康な組織試料、または複数の個体もしくは患者の平均（例えば、平均値または中央値）占有レベル）におけるＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルである。いくつかの場合には、参照発現レベルは、事前に割り当てられたＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルである。例えば、事前に割り当てられた発現レベルは、本明細書に記載される方法の一部として患者から得られる試料と異なる１つ以上の試料、例えば、同じまたは異なる個体からの、例えば、健康な試料から統計的にまたは主観的に導出され得る。参照発現レベルは、例えば、患者の試料中で検出される発現の種類によって、タンパク質発現レベルまたはｍＲＮＡ発現レベルであり得る。

【０１６６】

先行する方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られる試料（例えば、組織試料（例えば、腫瘍組織試料））中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルが、参照占有レベルと比べて、約１％以上（例えば、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約６％以上、約７％以上、約８％以上、約９％以上、約１０％以上、約１１％以上、約１２％以上、約１３％以上、約１４％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約１００％以上、約１１０％以上、約１２０％以上、約１３０％以上、約１４０％以上、約１５０％以上、約２００％以上、約２５０％以上、約３００％以上、約３５０％以上、約４００％以上、約４５０％以上、約５００％以上、約５５０％以上、約６００％以上、約６５０％以上、約７００％以上、約７５０％以上、約８００％以上、約８５０％以上、約９００％以上、約９５０％以上、約１，０００％以上、約２，０００％以上、約５，０００％以上、または約１０，０００％以上）増加したと判定された場合、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が投与され得る。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、（例えば、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲによって測定される）占有レベルの中央値である。あるいは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、（例えば、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲによって測定される）占有レベルの平均値であり得る。

【０１６８】

いくつかの事例では、参照占有レベルは、前の時点で患者から得られる試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルである。他の場合には、参照占有レベルは、参照集団（例えば、同じ患者もしくは異なる対象、例えば、健康な対象からの健康な組織試料、または複数の個体もしくは患者の平均（例えば、平均値または中央値）占有レベル）におけるＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルである。いくつかの場合には、参照占有レベルは、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでの事前に割り当てられたＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルである。例えば、事前に割り当てられた占有レベルは、

本明細書に記載される方法の一部として患者から得られる試料と異なる１つ以上の試料、例えば、同じまたは異なる個体からの、例えば、健康な試料から統計的にまたは主観的に導出され得る。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及び／またはＰＢＲＭ１）をコードする１つ以上の遺伝子において突然変異を有するがんに罹患している患者に、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、Ｈ３Ｋ２７阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、卵巣癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、卵巣明細胞癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、肺癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、胃癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、膀胱癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、ラブドイド腫瘍患者（例えば、悪性ラブドイド腫瘍患者、例えば、ＳＭＡＲＣＢ１変異型ラブドイド腫瘍患者）にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、乳癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。いくつかの事例では、方法は、参照発現レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルが、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受ける増加した可能性を有するとして患者を特定する場合、皮膚癌患者にＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を投与することを含む。

【０１７０】

上記の方法のうちいずれかでは、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置の結果から、または結果として、細胞応答もしくは生物学的応答、完全応答、部分応答、（増悪または再発なしの）安定した疾患、または患者のより遅くなった再発を有する応答という治療効果（すなわち、利益）を有し得る。例えば、効果的な応答は、（ｉ）参照レベルと比較して減少したＳＭＡＲＣＡ２レベルを発現している、または（ｉｉ）参照レベルと比較して増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを有しているとして診断された患者における、低減した腫瘍サイズ（体積）、増加した無増悪生存（ＰＦＳ）、及び／

または増加した全生存（ＯＳ）であり得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与は、腫瘍サイズ（体積）の１％以上（例えば、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、もしくは９０％以上）の低減という治療効果を有する。ＳＭＡＲＣＡ２の減少した発現及び／または増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルは、かかる治療有効性を予測する。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の投与は、１日以上（例えば、２日、３日、４日、５日、６日、１週、２週、３週、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、または１年以上）の増加する無増悪生存（ＰＦＳ）という治療効果を有する。

【０１７１】

本発明の方法における使用のためのＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤

患者に治療有効量の１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することを含む、患者における増殖細胞性疾患（例えば、がん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド脳癌または悪性ラブドイド腎臓癌））、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））の増悪を治療または遅らせる方法が本明細書で提供される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、Ｈ３Ｋ２７のメチル化（例えば、モノメチル化、ジメチル化、またはトリメチル化）に関与する１つ以上のタンパク質の活性を阻害し得る。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ポリコーム抑制性複合体２（ＰＲＣ２）の形成または活性を妨害する薬剤である。例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＳＵＺ１２、ＥＥＤ、ＲＢＡＰ、及び／またはＪＡＲＩＤ２のうちの１つ以上の発現を拮抗もしくは低減、妨害、または阻害することによって、ＰＲＣ２の形成または活性を妨害し得る。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、小分子（例えば、小分子Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤）であり得る。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、タンパク質（例えば、ペプチド）であり得る。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、またはアプタマーであり得る。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＥＺＨ２阻害剤である。ＥＺＨ２阻害剤は、ＥＺＨ２のメチルトランスフェラーゼ活性を低減、妨害、阻害、抑止、またはそれに干渉する分子である。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤は、小分子である。ＥＺＨ２の小分子阻害剤の実施例は、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、ＧＳＫ５０３、及びその薬学的に許容可能な塩を含むが、これらに限定されない。ＥＺＨ２阻害剤は、ＥＺＨ２のみを阻害し得て、または、ＥＺＨ２及び１つ以上の追加の目標を阻害し得る。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤は、ＥＺＨ１と比較してＥＺＨ２を優先的に阻害する。

【０１７４】

投薬量及び投与

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置に応答性または感受性のある患者が特定されると、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置は、単独でまたは他の治療薬との組み合わせで、行われ得る。かかる処置は、例えば、腫瘍サイズの低減、または無増悪生存（ＰＦＳ）の増加、及び／または全生存（ＯＳ）をもたらし得る。さらに、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤と少なくとも１つの追加の治療薬の組み合わせによる処置は、好ましくは相加的な、より好ましくは相乗的な（または、相加的よりも大きな）、治療利益を患者にもたらす

。好ましくは、この組み合わせの方法では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の少なくとも１つの投与と少なくとも１つの追加の治療薬との間のタイミングは、約１ヶ月未満であり、より好ましくは、約２週間未満である。

【０１７５】

患者がＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答性が高いことを診断した後に、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の治療有効量を患者に投与する正確な様式は担当医の裁量に任されることが、当業者には理解されるだろう。投薬量、他の薬剤との組み合わせ、投与のタイミング及び頻度などを含む投与の方法は、患者の状態及び病歴と並んで、患者のかかるＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答性が高いという診断によって影響され得る。このため、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への感受性が相対的にないと予測される、がんを有する患者でさえ、特に、アンタゴニストへの患者の応答性を変化させ得る薬剤を含む他の薬剤との組み合わせで、まだ、処置から利益を受けることができる。

【０１７６】

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を含む組成物が、良好な医療的慣行と一貫する様式で、処方され、投薬され、投与される。この文脈において考慮する要因としては、治療される特定の種類のがん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌））、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））、治療される特定の哺乳動物（例えば、ヒト）、個別の患者の臨床状態、がんの原因、薬剤の送達部位、あり得る副作用、阻害剤の種類、投与の方法、投与のスケジューリング、及び医療従事者に既知の他の要因が挙げられる。処方されるべきＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の有効量は、かかる考慮によって決定される。

【０１７７】

当業者は、特定のアンタゴニスト型のような要因に応じて、所望される薬学的組成物の有効量を容易に判定及び処方することができる。例えば、医師は、所望される治療効果を達成するために、所望される用量より低いレベルの薬学的組成物中で利用される、かかるＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の用量から始め、所望される効果が達成されるまで、徐々に投薬量を増大することができる。アンタゴニストの与えられた用量または処置レジメンの有効性は、例えば、有効性の標準的な測定方法を使用して患者における兆候及び症状を評価することによって判定され得る。

【０１７８】

ある特定の実施例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、対象に投与される唯一の薬剤であり得る（すなわち、単剤療法として）。

【０１７９】

ある特定の実施例では、患者は、同じＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤で少なくとも２回処置される。このため、最初の及び第２のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤曝露は、同じ阻害剤を用いる場合があり、または、あるいは、全Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤曝露は、同じＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を用いる、すなわち、第１の２つの曝露、及び好ましくは全曝露についての処置は、１種類のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を用いる。

【０１８０】

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩による処置は、標準的な方法により行われ得る。

【０１８１】

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の複数の曝露が提供される場合、各曝露は、同じまたは異なる投与手段を使用して提供され得る。一実施形態では、各曝露は経口投与によって与えられる。一実施形態では、各曝露は静脈内投与による。別の実施形態では、各曝露は皮下投与によって与えられる。さらに別の実施形態では、曝露は静脈内投与と皮下投与の両方

によって与えられる。

【０１８２】

療法の持続は、医療的に必要と示されるだけ、または所望の治療効果（例えば、本明細書で記載されるもの）が達成されるまで、長く継続され得る。ある特定の実施形態では、療法は、１ヶ月、２ヶ月、４ヶ月、６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月、１年、２年、３年、４年、５年、または対象の寿命までの年数の期間、継続される。

【０１８３】

上に指摘したように、しかしながら、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤のこれらの提案された量は、治療裁量に多くの部分を左右される。適切な用量の選択とスケジューリングにおける主要因は、上に示されたように、得られる結果である。いくつかの実施形態では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、増殖細胞性疾患（例えば、がん）の第１の兆候、診断、出現、または発生からできるだけすぐに投与される。

【０１８４】

投与経路

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び任意の追加の治療薬が、良好な医療的慣行と一貫する様式で、処方され、投薬され、投与され得る。この文脈において考慮する要因としては、治療される特定の障害（例えば、がん）、治療される特定の哺乳動物、個別の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与のスケジューリング、及び医療従事者に既知の他の要因が挙げられる。Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、障害（例えば、がん）を防止または治療するために現在使用される１つ以上の薬剤と共に、必須ではないが、任意で処方され、及び／または同時に投与される。

【０１８５】

がんの防止または治療のために、（単独でまたは１つ以上の他の追加の治療薬との組み合わせで使用される場合）本明細書で記載されるＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の適切な投与量は、治療される疾患の種類、疾患の重症度及び経過、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤が防止目的または治療目的のどちらで投与されるか、以前の療法、患者の臨床歴及びＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤への応答、ならびに担当医の裁量に応じる。Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、１度にまたは一連の処置にわたって患者に好適に投与される。数日以上にわたって繰り返される投与に関して、状態に応じて、処置は、疾患の症状の所望される抑制が発生するまで、一般に持続される。かかる用量は、断続的に、例えば、週ごとまたは３週ごと（例えば、患者が、例えば、約２～約２０、または例えば、約６用量のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を受け取るように）投与され得る。最初のより高い負荷用量が投与され得て、１つ以上のより低い用量が続く。しかしながら、他の投与量レジメンは有用であり得る。この療法の進行は、従来の技術及び解析によって容易に監視される。

【０１８６】

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、経口、非経口、局所、皮下、腹腔内、肺内、鼻腔内、及び／または病巣内投与を含む任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与を含む。くも膜下腔内投与も、企図される。加えて、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、脈注入によって、例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の用量を低下して、好適に投与され得る。任意で、投薬は、経口投与によって与えられる。

【０１８７】

Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の複数の曝露が提供される場合、各曝露は、同じまたは異なる投与手段を使用して提供され得る。一実施形態では、各曝露は経口投与による。例えば、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えばＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、及び／またはＧＳＫ５０３は、錠剤の形態で提供され得る。例えば、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えばＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、及び／またはＧＳＫ５０３は、１日に２回投与され得る。別の実施形態では、各曝露は静脈内（ｉ．ｖ．）に与えられる。別の実施形態では、各曝露は皮下（ｓ．ｃ．）投与に

よって与えられる。さらに別の実施形態では、曝露はｉ．ｖ．とｓ．ｃ．投与の両方によって与えられる。

【０１８８】

併用療法

先行する方法のうちいずれかは、１つの治療薬以上の投与を含み得る。いくつかの場合には、本発明は、第１のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤と第２の（例えば、異なる）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することによって、個体を治療する方法を提供する。他の場合には、本発明は、追加の（例えば、異なる）治療薬（例えば、抗がん剤）と組み合わせて１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することによって個体を治療する方法を提供する。

【０１８９】

いくつかの事例では、方法は、抗がん剤、例えば化学療法剤、増殖阻害剤、生物療法、免疫療法、または放射線療法剤を投与することを含む。加えて、細胞毒性剤、抗血管新生、及び抗増殖剤は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗がん療法、例えば外科手術と組み合わせて使用される。

【０１９０】

併用療法は「相乗作用」を提供し、「相乗的な」、すなわち、共に使用される活性成分が化合物を別個に使用することからもたらされる効果の合計より大きい場合に達成される効果を証明し得る。相乗的効果は、活性成分が、（１）組み合わされた単位用量処方で共に処方され、投与されるか、または同時に送達される、（２）別個の処方として交互または平行に送達される、または（３）いくつかの他のレジメンによる場合、獲得され得る。交互療法で送達される場合、相乗的効果は、化合物が連続投与されるかまたは連続送達される場合に獲得され得る。一般に、交互療法の間、各活性成分の有効投与量が、連続（ｓｅｑｕｅｎｔｉａｌｌｙ）（すなわち、連続（ｓｅｒｉａｌｌｙ））投与される一方で、併用療法において、２つ以上の活性成分の有効投与量が共に投与される。

【０１９１】

上に記載のように、治療方法は、２つ以上の（例えば、３つ以上の）Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、及び／またはＧＳＫ５０３）の組み合わせを投与することを含み得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ＰＣＲ２の形成または活性を妨害する薬剤と組み合わせて投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ＳＵＺ１２アンタゴニストと組み合わせて投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ＥＥＤアンタゴニストと組み合わせて投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ＲＢＡＰアンタゴニストと組み合わせて投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ＪＡＲＩＤ２アンタゴニストと組み合わせて投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ

５０３）は、ＳＵＺ１２の発現を低減する薬剤と組み合わせて投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ＥＥＤの発現を低減する薬剤と投与される。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤（例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）は、ｊｕｍｏｎｊｉの発現を低減する薬剤と投与される。

【０１９２】

方法は、また、患者に、化学療法剤、例えば、ドセタキセル、ドキソルビシン、及びシクロホスファミドと組み合わせて、有効量のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することを伴い得る。

【０１９３】

他の事例では、方法は、免疫療法的な、例えば、治療抗体と組み合わせてＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤を投与することを含む。一実施形態では、治療抗体は、がん細胞表面マーカーまたは腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）を結合する抗体である。一実施形態では、治療抗体は、抗ＨＥＲ２抗体、トラスツズマブ（例えば、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））である。一実施形態では、治療抗体は、抗ＨＥＲ２抗体、ペルツズマブ（ＯＭＮＩＴＡＲＧ（商標））である。別の実施形態では、治療抗体は、ネイキッド抗体または抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）のどちらかである。

【０１９４】

理論に縛られることを望むことなく、活性化同時刺激分子を促すことによって、または陰性同時刺激分子を阻害することによって、Ｔ細胞刺激を強化することは腫瘍細胞の死を促すことができ、それによりがんの増悪を治療するか、または遅らせると考えられる。したがって、いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、活性化同時刺激分子に対して指向されたアゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、活性化同時刺激分子は、ＣＤ４０、ＣＤ２２６、ＣＤ２８、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ１３７、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、またはＣＤ１２７を含み得る。いくつかの事例では、活性化同時刺激分子に対して指向されたアゴニストは、ＣＤ４０、ＣＤ２２６、ＣＤ２８、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ１３７、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、またはＣＤ１２７に結合するアゴニスト抗体である。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、阻害同時刺激分子に対して指向されたアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、阻害同時刺激分子は、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２としても既知）、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、ＴＩＧＩＴ、ＭＩＣＡ／Ｂ、またはアルギナーゼを含み得る。いくつかの事例では、阻害同時刺激分子に対して指向されたアンタゴニストは、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、ＴＩＧＩＴ、ＭＩＣＡ／Ｂ、またはアルギナーゼに結合するアンタゴニスト抗体である。

【０１９５】

いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２としても既知）、例えば、妨害抗体に対して指向されたアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、イピリムマブ（ＭＤＸ－０１０、ＭＤＸ－１０１、またはＹＥＲＶＯＹ（登録商標）としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、トレメリムマブ（チシリムマブまたはＣＰ－６７５，２０６としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６としても既知）、例えば、妨害抗体に対して指向されたアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＭＧＡ２７１と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＴＧＦ－β、例えば、メテリムマブ（ＣＡＴ－１９２としても既知）、フレソリムマブ（ＧＣ１００８と

しても既知）、またはＬＹ２１５７２９９に対して指向されたアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。

【０１９６】

いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するＴ細胞（例えば、細胞毒性Ｔ細胞または細胞毒性リンパ細胞（ＣＴＬ））の養子免疫細胞移入を含む処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ドミナントネガティブＴＧＦ－β受容体、例えば、ドミナントネガティブＴＧＦ－βＩＩ型受容体を含むＴ細胞の養子免疫細胞移入を含む処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＨＥＲＣＲＥＥＭプロトコルを含む処置と組み合わせて投与され得る（例えば、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　ＮＣＴ００８８９９５４を参照されたい）。

【０１９７】

いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＤ１３７（ＴＮＦＲＳＦ９、４－１ＢＢ、またはＩＬＡとしても既知）に対して指向されたアゴニスト、例えば、活性化抗体と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ウレルマブ（ＢＭＳ－６６３５１３としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＤ４０、例えば、活性化抗体に対して指向されたアゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＰ－８７０８９３と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＯＸ４０（ＣＤ１３４としても既知）、例えば、活性化抗体に対して指向されたアゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＡｇｏｎＯＸ）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＤ２７、例えば、活性化抗体に対して指向されたアゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＤＸ－１１２７と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）に対して指向されたアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１－Ｄ－ＭＴとしても既知）は、ＩＤＯアンタゴニストを有する。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１抗体である。

【０１９８】

いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗体－薬物複合体と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、抗体－薬物複合体は、メルタンシンまたはモノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）を含む。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗ＮａＰｉ２ｂ抗体－ＭＭＡＥ複合体（ＤＮＩＢ０６００ＡまたはＲＧ７５９９としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、トラスツズマブ　エムタンシン（Ｔ－ＤＭ１、ａｄｏ－トラスツズマブエムタンシン、またはＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈとしても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＤＭＵＣ５７５４Ａと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、エンドセリンＢ受容体（ＥＤＮＢＲ）、例えば、ＭＭＡＥと結合されるＥＤＮＢＲに対して指向された抗体を標的とする抗体－薬物複合体と組み合わせて投与され得る。

【０１９９】

いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗血管新生剤と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＶＥＧＦ、例えば、ＶＥＧＦ－Ａに対して指向された抗体と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈとしても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ

２７メチル化の阻害剤は、アンジオポエチン２（Ａｎｇ２としても既知）に対して指向された抗体と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＭＥＤＩ３６１７と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗悪性腫瘍剤と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＳＦ－１Ｒ（Ｍ－ＣＳＦＲまたはＣＤ１１５としても既知）を標的とする薬剤と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、抗ＣＳＦ－１Ｒ（ＩＭＣ－ＣＳ４としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、インターフェロン、例えばインターフェロンアルファまたはインターフェロンガンマと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ（組換えインターフェロンアルファ－２ａとしても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＧＭ－ＣＳＦ（組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ｒｈｕ　ＧＭ－ＣＳＦ、サルグラモスチム、またはＬＥＵＫＩＮＥ（登録商標）としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＩＬ－２（アルデスロイキンまたはＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）としても既知）と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＩＬ－１２と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＤ２０を標的とする抗体と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、ＣＤ２０を標的とする抗体は、オビヌツズマブ（ＧＡ１０１またはＧＡＺＹＶＡ（登録商標）としても既知）またはリツキシマブである。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＧＩＴＲを標的とする抗体と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、ＧＩＴＲを標的とする抗体は、ＴＲＸ５１８である。

【０２００】

いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、がんワクチンと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、がんワクチンは、ペプチドがんワクチンであり、いくつかの事例では、個別化されたペプチドワクチンである。いくつかの事例では、ペプチドがんワクチンは、多価長鎖ペプチド、マルチペプチド、ペプチドカクテル、ハイブリッドペプチド、またはペプチドパルス樹状細胞ワクチンである（例えば、Ｙａｍａｄａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉ．１０４：１４－２１，２０１３を参照されたい）。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、アジュバントと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＴＬＲアゴニスト、例えば、ポリＩＣＬＣ（ＨＩＬＴＯＮＯＬ（登録商標）としても既知）、ＬＰＳ、ＭＰＬ、またはＣｐＧ　ＯＤＮを含む処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）アルファと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＩＬ－１、例えば、ＩＬ－１βと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＨＭＧＢ１と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＩＬ－１０アンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＩＬ－１３アンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＨＶＥＭアンタゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、例えば、ＩＣＯＳ－Ｌの投与、またはＩＣＯＳに対して指向されたアゴニスト抗体によって、ＩＣＯＳアゴニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＸ３ＣＬ１を標的とする処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＸＣＬ９を標的とする処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＸＣＬ１０を標的とする処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＣＣＬ５を標的とする処置と組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、ＬＦＡ－１またはＩＣＡＭ１アゴ

ニストと組み合わせて投与され得る。いくつかの事例では、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、セレクチンアゴニストと組み合わせて投与され得る。

【０２０１】

一般に、疾患の防止または治療のために、追加の治療薬の適切な投与量は、治療される疾患の種類、抗体の種類、疾患の重症度及び経過、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び／または追加の薬剤が防止目的または治療目的のどちらで投与されるか、以前の療法、患者の臨床歴ならびにＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び追加の薬剤への応答、ならびに担当医の裁量に応じる。Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤及び追加の薬剤は、１度にまたは一連の処置にわたって患者に好適に投与される。Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤は、上で明らかにされたように典型的に投与される。疾患の種類と重症度に応じて、約２０ｍｇ／ｍ^2～６００ｍｇ／ｍ^{2}の追加の薬剤は、例えば、１つ以上の別個の投与によるか、または連続する注入であるかに関わらず、患者への投与について最初の候補投与量である。１つの典型的な一日分の投与量は、上述の要因に応じて、約または約２０ｍｇ／ｍ^2、８５ｍｇ／ｍ^2、９０ｍｇ／ｍ^2、１２５ｍｇ／ｍ^2、２００ｍｇ／ｍ^2、４００ｍｇ／ｍ^2、５００ｍｇ／ｍ^{2}以上からの範囲であり得る。数日以上にわたって繰り返される投与に関して、状態に応じて、処置は、疾患の症状の所望される抑制が発生するまで、持続される。このため、約２０ｍｇ／ｍ^2、８５ｍｇ／ｍ^2、９０ｍｇ／ｍ^2、１２５ｍｇ／ｍ^2、２００ｍｇ／ｍ^2、４００ｍｇ／ｍ^2、５００ｍｇ／ｍ^2、６００ｍｇ／ｍ^2（またはそれらの任意の組み合わせ）のうちの１つ以上の用量が、患者に投与され得る。かかる用量は、断続的に、例えば、週ごとまたは２週ごと、３週ごと、４週ごと、５週ごと、もしくは６週ごと（例えば、患者が、約２～約２０、例えば、約６用量の追加の薬剤を受け取るように）投与され得る。最初のより高い負荷用量が投与され得て、１つ以上のより低い用量が続く。しかしながら、他の投与量レジメンは有用であり得る。この療法の進行は、従来の技術及び解析によって容易に監視される。

【０２０２】

一実施形態では、対象は、がんを治療するための任意の薬剤（複数可）を以前に投与されたことがない。別の実施形態では、対象または患者は、がんを治療するための１つ以上の医薬品（複数可）を以前に投与されてきた。さらなる実施形態では、対象または患者は、以前に処方されてきた医薬品のうちの１つ以上に応答性がなかった。患者が非応答性であり得るかかる薬物は、例えば、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、細胞毒性剤、及び／または増殖阻害剤を含む。

【０２０３】

ＩＶ．組成物

ある態様では、本発明は、部分的に、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤）を含む組み合わせは、がんに罹患している患者の治療に有用であるという発見に基づき、がんは、参照レベルと比べて減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現及び／または増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有に関連付けられる。

【０２０４】

ある特定の実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）を含む組成物が、がん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、（例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌））、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌）に罹患している患者を治療する方法における使用のために提供され、患者から得られる試料は、参照発現レベルと比較して試料中の減少したＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを有すると判定されて

きた。

【０２０５】

他の実施形態では、１つ以上のＨ３Ｋ２７メチル化の阻害剤（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＰＺ－６４３８、ＣＰＩ－１６９、ＥＰＺ００５６８７、ＧＳＫ－１２６、ＧＳＫ３４３、またはＧＳＫ５０３）を含む組成物が、がん（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、（例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌））、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌）に罹患している患者を治療する方法における使用のために提供され、患者から得られる試料は、参照占有レベルと比較して試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の増加した占有レベルを有すると判定されてきた。

【０２０６】

Ｖ．診断キット

疾患または障害（例えば、増殖細胞性疾患（例えば、がん（（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌）、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））を有する個体または患者からの試料中のバイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２抑制）の存在を判定する１つ以上の試薬（例えば、ポリペプチドまたはポリヌクレオチド）を含む診断キットが、本明細書で提供される。いくつかの事例では、試料中のバイオマーカーの減少した発現レベルは、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受けるより高い可能性を有する患者を特定する。いくつかの事例では、参照レベルと比較して、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤で個体が治療される場合、試料中のバイオマーカーの減少した存在は、有効性のより高い可能性を示す。任意で、キットは、さらに、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受けるより高い可能性を有する患者を特定するキットの使用のための指示を含み得る。別の事例では、キットは、さらに、個体が参照発現レベルと比べて試料中のバイオマーカーの減少したレベルを発現する場合、疾患または障害（例えば、がん）を治療する医薬品（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＺＰ－６４３８を含む医薬品）を選択するキットの使用のための指示を含み得る。

【０２０７】

別の実施形態では、診断キットは、疾患または障害（例えば、増殖細胞性疾患（例えば、がん（（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌）、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））を有する個体または患者からの試料中のバイオマーカー（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７）の存在を判定する１つ以上の試薬（例えば、試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有レベルを判定することが可能な試薬、例えば、ＣｈＩＰ－ｓｅｑまたはＣｈＩＰ－ＰＣＲ試薬）を含み得る。いくつかの事例では、試料中のバイオマーカーの占有のレベルの存在は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受けるより高い可能性を有する患者を特定する。いくつかの事例では、占有の参照レベルと比べて、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤で個体が治療される場合、試

料中のバイオマーカーの増加した占有のレベルは、有効性のより高い可能性を示す。任意で、キットは、さらに、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受けるより高い可能性を有する患者を特定するキットの使用のための指示を含み得る。別の事例では、キットは、さらに、個体が参照レベルと比べて試料中のバイオマーカーの増加した占有のレベルを発現する場合、疾患または障害（例えば、がん）を治療する医薬品（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＺＰ－６４３８を含む医薬品）を選択するキットの使用のための指示を含み得る。

【０２０８】

本明細書で記載されるキットの任意の実施形態は、疾患または障害（例えば、増殖細胞性疾患（例えば、がん（（例えば、ラブドイド腫瘍（例えば、悪性ラブドイド腫瘍、例えば、悪性ラブドイド脳癌、または悪性ラブドイド腎臓癌）、卵巣癌（例えば、卵巣明細胞癌、または卵巣小細胞癌、例えば、卵巣小細胞癌、高カルシウム血症型）、肺癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、及び頭頸部癌））））を有する個体または患者からの試料中のヌクレオソーム再構成タンパク質（例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質、例えば、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５、ＩＮＩ１、またはＢＡＦをコードする遺伝子、例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１）をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異を特定する１つ以上の試薬（例えば、ポリペプチドまたはポリヌクレオチド）を、さらに含み得る。いくつかの事例では、ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異の存在は、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受けるより高い可能性を有する患者を特定する。いくつかの事例では、ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子における突然変異の存在は、抑制されたＳＭＡＲＣＡ２の発現レベル（例えば、参照発現レベルと比べて減少した発現レベル）または参照占有レベルと比べて増加したＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＨ３Ｋ２７（例えば、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３）の占有を有するより高い可能性を有する患者を特定する。試料が、ヌクレオソーム再構成タンパク質（例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体タンパク質、例えば、ＢＲＧ１、ＳＮＦ５、ＩＮＩ１、またはＢＡＦをコードする遺伝子、例えば、ＳＭＡＲＣＡ４、ＳＭＡＲＣＢ１、ＳＭＡＲＣＣ１、ＳＭＡＲＣＣ２、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＲＩＤ２、及びＰＢＲＭ１）をコードする１つ以上の遺伝子において突然変異を有する場合、いくつかの実施形態では、キットは、さらに、試料中のＳＭＡＲＣＡ２プロモーターでのＳＭＡＲＣＡ２抑制及び／またはＨ３Ｋ２７占有を試験するキットを使用するための指示を含むことができる。任意で、キットは、さらに、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤による処置から利益を受けるより高い可能性を有する患者を特定するキットの使用のための指示を含み得る。別の事例では、キットは、さらに、１つ以上の試験の結果により、疾患または障害（例えば、がん）を治療する医薬品（例えば、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤、例えば、ＥＺＨ２阻害剤、例えば、ＥＺＰ－６４３８を含む医薬品）を選択するキットの使用のための指示を含み得る。

【実施例】

【０２０９】

以下の実施例は、現在主張されている発明を例示するために提供されるが、それを制限するものではない。

【０２１０】

実施例１　材料及び方法

細胞株及び培養

全ての細胞を、５％のCO_2下で３７℃で１０％のウシ胎児血清（ＦＢＳ）及びＧｌｕｔａＭＡＸで充填されたＲＰＭＩ１６４０中で維持した。安定なＣａｓ９発現株を、レンチウイルス発現Ｃａｓ９（ｐＬｅｎｔｉ６．３）を用いた感染によって生成し、その後、ブラストサイジンを用いて選択した。ＥＺＨ２ノックアウト細胞株の生成のために、ＥＺ

Ｈ２（配列：ｇＥＺＨ２－＃４、ＡＡＧＡＣＣＣＣＡＣＣＡＡＡＡＣＧＴＣＣＡＧＧ（配列番号２５）、ｇＥＺＨ２－＃５、ＴＧＧＧＧＴＣＴＴＴＡＴＣＣＧＣＴＣＡＧＣＧＧ（配列番号２６）を標的とする）及び対照（ｇＬｕｃ－＃１、ｇＬｕｃ－＃２）を標的とするガイドＲＮＡをｐＬＫＯ．１ベクターにクローン化した。レンチウイルスパッケージング２９３Ｔ細胞を、１：２．３：０．２モル比ＤＮＡミックスの５ｕｇのｐＬＫＯ．１－プロｇＲＮＡプラスミド、デルタ８．９、及びＶＳＶＧを用いて遺伝子導入の４８時間前にプレーティングした。遺伝子導入を、リポフェクタミン２０００（２μｌ／μｇのＤＮＡ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を用いて行った。ウイルスを、遺伝子導入の７２時間後に回収した。標的細胞を、２９３Ｔ細胞から収集された培地の１／１０希釈で感染させた。遺伝子導入後の７２時間後にピューロマイシンの毒性濃度を有する感染した標的細胞を選択した。

【０２１１】

クローン原性解析

１，８００～５，０００の細胞を、倍加時間に従って、各６ウェルプレート中にプレーティングした。プレーティングの２４時間後、培地を除去し、異なる濃度でＥＰＺ－６４３８を含有する培地と代置した。ＥＰＺ－６４３８を有する新鮮な培地を、対照細胞が培養を止めるコンフルエンスに到達するまで、３～４日ごとに代置した。ＥＺＨ２ノックアウトの効果を評価する研究のために、ピューロマイシン選択の７日後に細胞をプレーティングした。培地を除去し、細胞をＰＢＳで洗浄し、室温で２０分間、０．５％のクリスタルバイオレットで染色した。染色を除去し、細胞単層を水で洗浄し、プレートを洗浄して撮影した。

【０２１２】

アポトーシス及びセネッセンスの評価

アポトーシスを、ｌｎｃｕｃｙｔｅ　Ｃａｓｐａｓｅ－３／７アポトーシス解析（Ｅｓｓｅｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、分類番号４４４０）を使用してまたはＣａｓｐａｓｅ－Ｇｌｏ３／７解析（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ８０９０）を使用する静的時点査定によって、（単一の）生存細胞画像分析によって監視した。ｌｎｃｕｃｙｔｅベース解析（図４Ｂ）のために、３００～６００の細胞（倍加時間に基づく）を９６ウェルプレートにプレーティングし、２４時間で、培地を、示された濃度のＥＰＺ－６４３８含有培地とＣａｓｐａｓｅ３／７試薬（Ｅｓｓｅｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）で代置した。ＥＰＺ－６４３８とＣａｓｐａｓｅ３／７試薬を含有する新鮮な培地を、３～４日ごとに代置した。位相差及び蛍光画像を３時間ごとに収集し、蛍光対象物の数を数え、ｌｎｃｕｃｙｔｅプロトコルにより分析した。データを、示される時点でのＤＭＳＯ対照に標準化されたＣａｓｐａｓｅ３／７蛍光数として提示する。Ｃａｓｐａｓｅ－Ｇｌｏ（図１８Ｃ、１９Ｇ）によるアポトーシスの判定のため、ＴＯＶ１１２Ｄ細胞を９６ウェルプレート中の１ウェルあたり５００細胞でプレーティングし、示された濃度のＥＰＺ－６４３８で６日間処理した。製造者の指示に従ってＣａｓｐａｓｅ３／７活性を測定し、示される場合、結果をＤＭＳＯ対照ウェル中のシグナルに標準化した。セネッセンス誘導の評価のために、細胞を、製造者の指示に従ってＳｅｎｅｓｃｅｎｃｅ　Ｃｅｌｌｓ　Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｔａｉｎｉｎｇ　Ｋｉｔ（Ｓｉｇｍａ）を使用して、β－ガラクトシダーゼ活性に関して染色した。

【０２１３】

細胞成分分画。

タンパク質の相対的細胞内分布を判定するために、3×10^{6}細胞を、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、［ｐＨ７．９］、１０ｍＭのＫＣＩ、１．５ｍＭの$MgCl_2$、０．３４Ｍのスクロース、１０％のグリセロール、１ｍＭのＤＴＴ、及びプロテアーゼホスファターゼ阻害剤を含有する２００μｌの緩衝液Ａ中で再懸濁した。１０％原液からのトリトンＸ－１００を、最終濃度の０．１％まで添加し、すぐに混合した。溶解物を氷上で５分間培養し、その後、１３００ｇで４分間４℃で回転した。細胞画分を含有する上清を注意深く除去し、核ペレットを、トリトンＸ－１００なしの緩衝液Ａで一度洗浄し、その後、１３００

ｇで４分間４℃で遠心沈殿した。ペレットを緩衝液Ｂ（３ｍＭのＥＤＴＡ、０．２ｍＭのＥＧＴＡ、１ｍＭのＤＴＴ、プロテアーゼホスファターゼ阻害剤）中で再懸濁し、氷上で３０分間培養した後、７００ｇで４分間４℃で遠心分離した。可溶性核タンパク質を含有する上清を除去し、クロマチンペレットを２００μｌの緩衝液Ｂでさらに洗浄し、１７００ｇで４分間４℃で遠心分離した。ペレットを、緩衝液Ｃ（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣＩ、［ｐＨ７．４］、０．５ＭのＮａＣｌ、１％のトリトンＸ－１００、及び０．１％のＳＤＳ）中で再懸濁し、２０秒オン及び３０秒オフの３０ラウンドで超音波処理した後、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びウエスタンブロッティングによって分析した。

【０２１４】

ウエスタンブロット

ＥＰＺ－６４３８の効果を評価する研究のために、細胞を、６日間、様々な用量のＥＰＺ－６４３８で処理した。３日目に、ＥＰＺ－６４３８を含有する新鮮な培地を導入した。細胞ペレットを、１ＭのＮａＣｌを含有するＲＩＰＡ緩衝液中で溶解し、３分間スピード１０で（ＮｅｘｔＡｄｖａｎｃｅ、Ｂｕｌｌｅｔ　Ｂｌｅｎｄｅｒ（登録商標）２４）均質化した。１２μｇまたは１８μｇのタンパク質を、４～１２％のｂｉｓ－Ｔｒｉｓまたは３～８％のＴｒｉｓ－アセテートゲル中で溶解し、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）膜に移入した。膜を、下の表１に示される一次抗体と共に一晩培養した。ＩＲＤＹＥ（登録商標）二次抗体を、Ｏｄｙｓｓｅｙ　Ｉｍａｇｅｒ（ＬＩ－ＣＯＲ）による検出のために使用した。

表１タンパク質検出のために使用される抗体

タンパク質	抗体クローン
ＥＺＨ２	ＣＳＴ　５２４６
ＳＵＺ１２	ａｃｔｉｖｅ　ｍｏｔｉｆ　３９３５７
Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３	ＣＳＴ　９７３３
Ｈ３Ｋ２７ｍｅ２	ＣＳＴ　９７２８
Ｈ３Ｋ２７ｍｅ１	ａｃｔｉｖｅ　ｍｏｔｉｆ　６１０１５
Ｈ３Ｋ２７ａｃ	ａｃｔｉｖｅ　ｍｏｔｉｆ　３９６８５
Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２	ａｃｔｉｖｅ　ｍｏｔｉｆ　６１０１９
全Ｈ３	ＣＳＴ　３６３８
ＢＲＧ１（ＳＭＡＲＣＡ４）	ｓｃ－１７７９６
ＢＲＭ（ＳＭＡＲＣＡ２）	ＣＳＴ　１１９６６
ＳＭＡＲＣＡ４	ｓｃ－１７７９６
ＳＭＡＲＣＡ２	ＣＳＴ　１１９６６
ＳＭＡＲＣＣ１（１５５）	ｓｃ－９７４６
ＳＭＡＲＣＣ２（ＢＡＦ１７０）	Ａ３０１－０３９Ａ
ＳＭＡＲＣＢ１（ＳＮＦ５）	ＣＳＴ８７４５
ＳＭＡＲＣＥ１（ＢＡＦ５７）	Ａ３００－８１０Ａ
ＳＭＡＲＣＤ１（ＢＡＦ６０Ａ）	Ａ３０１－５９５Ａ
ＡＲＩＤ１Ａ	ＣＳＴ１２３５４
ＡＣＴＬ６Ａ（ＢＡＦ５３ａ）	Ａ３０１－３９１
ＡＲＩＤ２	Ａ３０２－２３０Ａ
ＰＢＲＭ１	Ａ３０１－５９１Ａ
アクチン	ＣＳＴ　４９７０

【０２１５】

免疫沈降

免疫共沈降のために、８×１０^{6}細胞の核ペレットを、１００μｌの核溶解緩衝液（５０ｍＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ７．８）、３ｍＭのＭｇＣｌ２、２５％のグリセロール、０．５％のＮｏｎｉｄｅｔ　Ｐ－４０、０．４２ＭのＮａＣｌ、３００ｍＭのＮａＣｌ、１ｍ

ＭのＤＴＴ、０．１ｍＭのＰＭＳＦ、ＤＮａｓｅの５Ｕ／μＩ、Ｂｅｎｚｏｎａｓｅの５Ｕ／μＩ、ならびにプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤）中に溶解した。懸濁液を、３７℃で１０分間培養し、ヌクレアーゼ反応を、２μｌの０．５ＭのＥＤＴＡを用いて停止した。核画分を、１０分間の遠心分離（１４０００ｇ）後に収集した。溶解物を、３０μＬのＯｙｎａｂｅａｄｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｇ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて、穏やかな回転と共に６０分間４℃で前もって明瞭にした。溶解物の画分（１０％）を、投入対照として取得した。残っている溶解物を、５μｇの一次抗ＳＭＡＲＣＣ１　ｌｇＧで一晩培養した後、５０μＬのＯｙｎａｂｅａｄｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｇを添加し、穏やかな回転と共に追加の２時間４℃で培養した。免疫沈降を、低塩免疫共沈降洗浄緩衝液（２０ｍＭのＴｒｉｓ・ＨＣＩ、ｐＨ８．０、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１．５ｍＭの$MgCl_2$、０．５％のＮｏｎｉｄｅｔ　Ｐ－４０、０．２ｍＭのＥＤＴＡ）を用いて２回洗浄した後、ＤＴＴ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を含有する３０μＬのＮｕＰＡＧＥ　ＬＤＳ試料緩衝液を添加し、９５℃で５分間熱した。上清を、示されるタンパク質のために免疫ブロットした。

【０２１６】

ＲＮＡ干渉、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集、及び誘導性ｏｒｆ発現。

ＳＭＡＲＣＡ２、ＣＴＳＢ、または対照を標的とする個別のｓｈＲＮＡを、ＤＳＩＲアルゴリズムを使用して設計し、Ｗａｔａｎａｂｅ　ｅｔ　ａｌ．、ＲＮＡ　Ｂｉｏｌ．１３（１）：２５－３３（２０１６）に記載のｍｉＲ－３Ｇヘアピン発現文脈を使用して修飾ｐＬＫＯレンチウイルスベクターにクローン化した。以下のｓｈＲＮＡ配列を使用した：ｓｈＮＴＣ（５’－ＡＡＣＣＡＣＧＴＧＡＧＧＣＡＴＣＣＡＧＧＣ－３’、配列番号２９）、ｓｈＳＭＡＲＣＡ２（５’－ＴＣＧＴＣＧＡＧＣＡＡＴＣＡＴＴＴＧＧＴＴ－３’、配列番号３０）、ｓｈＣＴＳＢ－１（５’－ＴＴＣＧＡＴＴＣＣＡＣＡＧＴＧＡＴＣＣＴＧ－３’、配列番号３１）、ｓｈＣＴＳＢ－２（５’－ＴＴＧＴＡＧＧＴＣＧＧＧＣＴＧＴＡＧＣＣＡ－３’、配列番号３２）、及びｓｈＣＴＳＢ－３（５’－ＴＡＧＴＴＧＡＣＣＡＧＣＴＣＡＴＣＣＧＡＣ－３’、配列番号３３）。

【０２１７】

ＥＺＨ２またはＬａｃＺ対照を標的とするガイドＲＮＡを、ＭＩＴアルゴリズム（Ｃｒｉｓｐｒ　Ｄｅｓｉｇｎ　Ｔｏｏｌ．Ｚｈａｎｇ　Ｌａｂ，ＭＩＴ，２０１５．Ｗｅｂ）を使用して設計し、安定的なレンチウイルス感染のためにｐＬＫＯレンチウイルスベクターにクローン化した。以下のガイドＲＮＡ配列を使用した：ｇｌｕｃ－１（５’－ＧＣＣＧＧＣＧＣＣＡＴＴＣＴＡＴＣＣＧＣ－３’、配列番号３４）、ｇｌｕｃ－２（５’－ＧＧＣＡＴＧＣＧＡＧＡＡＴＣＴＣＡＣＧＣ－３’、配列番号３５）、ｇＥＺＨ２－４（５’－ＡＡＧＡＣＣＣＣＡＣＣＡＡＡＡＣＧＴＣＣ－３’、配列番号３６）、及びｇＥＺＨ２－５（５’－ＴＧＧＧＧＴＣＴＴＴＡＴＣＣＧＣＴＣＡＧ－３’、配列番号３７）。ＳＭＡＲＣＡ２を標的とする対形成したガイドＲＮＡ（５’－ＧＡＣＡＧＣＴＣＴＡＣＴＧＴＡＴＧＣＧ－３’、配列番号３８、及び５’－ＣＴＣＴＣＡＣＣＡＡＧＡＣＧＣＣＧＡＧ－３’、配列番号３９）を、遺伝子導入が、ガイドＲＮＡ、Ｃａｓ９、及びｅＧＦＰレポーターを共発現するためにｐＵＣ５７＿ＡＩＯ＿Ｕ６Ｈ１＿ＥＦ１＿Ｃａｓ９＿ｅＧＦＰベクター文脈にクローン化した。配列検証されたＣａｓ９を、がん細胞株中のＣａｓ９の安定的な発現のためにレンチウイルスベクターｐＬｅｎｔｉ６．３にクローン化した。ＳＭＡＲＣＡ２（ＮＭ＿００３０７０．４）及びＳＭＡＲＣＡ４（ＮＭ＿００３０７２．３）翻訳領域を、ドキシサイクリン誘導性ベクター、ｐＩｎｄｕｃｅｒ２０にクローン化した。

【０２１８】

レンチウイルス粒子を生成するために、２９３Ｔ細胞をデルタ８．９パッケージングプラスミド、ＶＳＶＧエンベローププラスミド、及びそれぞれのｐＬＫＯベクターでＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００（ｌｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用してトランスフェクトした。レンチウイルス粒子を含有する培地を、遺伝子導入の４８時間後収集し、０．４５ピコメートルフィルタによってろ過し、それぞれのがん細胞株を、８ｍｇ／ｍｌのポリブレ

ンの存在下で形質導入するために使用した。スピン感染プロトコルを、６ウェルプレートを使用して１８００ｒｐｍで４５分間（Ａｌｌｅｇｅｎ Ｘ－１２Ｒ Ｃｅｎｔｒｉｆｕｇｅ、Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）適用し、その後、３７℃で３日間培養し、ピューロマイシン（１～１．５μｇ／ｍｌ）またはＧ４１８（５００ μｇ／ｍｌ）を添加した。ＴＯＶ１１２Ｄ ＳＭＡＲＣＡ２ノックアウトクローンの生成のために、細胞をＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００（ｌｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して、ｐＵＣ５７＿ＡＩＯ＿Ｕ６Ｈ１＿ＥＦ１＿Ｃａｓ９＿ｅＧＦＰベクターで遺伝子導入した。遺伝子導入の３日後、細胞をＧＦＰソートし、単細胞クローン化した。ＳＭＡＲＣＡ２遺伝子破壊を裏付けるため、クローンを配列した。

【０２１９】

ＲＮＡ－ｓｅｑ

全ＲＮＡを、製造者のプロトコルに従ってＱｉａｇｅｎ ＲＮｅａｓｙ Ｐｌｕｓ Ｍｉｎｉキットを使用して抽出した。ＲＮＡの量と品質を判定するために試料の品質管理を行い、その後、ＲＮＡ－ｓｅｑによって加工した。ＮａｎｏＤｒｏｐ８０００（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ＲＮＡ試料の濃度を判定し、Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａｎａｌｙｚｅｒ（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）によって、ＲＮＡの完全性を判定した。全ＲＮＡの０．５μｇを、ＴｒｕＳｅｑ ＲＮＡ Ｓａｍｐｌｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ Ｋｉｔ ｖ２（ｌｌｌｕｍｉｎａ）を使用して、ライブラリ作製のための投入試料として使用した。ライブラリのサイズを、２２００ ＴａｐｅＳｔａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｈｉｇｈ Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ Ｄ１Ｋ ｓｃｒｅｅｎ ｔａｐｅ（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して裏付け、それらの濃度を、Ｌｉｂｒａｒｙ ｑｕａｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｋｉｔ（ＫＡＰＡ）を使用するｑＰＣＲベース法によって判定した。ライブラリを、マルチプレックス化し、ｌｌｌｕｍｉｎａ ＨｉＳｅｑ２５００（ｌｌｌｕｍｉｎａ）上に配列して、３０Ｍのシングルエンド５０ベースペア読み取りデータを生成した。

【０２２０】

全ＲＮＡ－ｓｅｑ試料用のｆａｓｔｑ配列ファイルを可読性（サイクルの少なくとも７０％が２３以上のＰｈｒｅｄスコアを有した場合、読み取りデータは保持する）、及びリボソームＲＮＡ混入のためにフィルタリングした。残存する読み取りデータを、その後、Ｗｕ ａｎｄ Ｎａｃｕ，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２６（７）：８７３－８８１（２０１０）で説明されるように、ＧＳＮＡＰ整列ツールを使用してヒト参照ゲノム（ＧＲＣｈ３８）に対して整列した。以下のＧＳＮＡＰパラメータを使用して、整列を生成した：「－Ｍ ２－ｎ １０ －Ｂ ２－ｉ １－Ｎ １－ｗ ２００００ －Ｅ １－ｐａｉｒｍａｘ－ｒｎａ＝２００００－ｃｌｉｐ－ｏｖｅｒｌａｐ」。これらのステップ、及び（ＲｅｆＳｅｑ遺伝子モデルの翻訳領域エクソンにわたって）遺伝子ごとの読み取りデータ数を得るための結果として得られる整列の下流の加工を、Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒ ｐａｃｋａｇｅ、ＨＴＳｅｑＧｅｎｉｅ（ｖ ４．２．０）において実装した。独特にマップされた読み取りデータのみを、下流の分析に使用した。全ての実験は、未処理の列をシングルトンとして配列する、未処理のＳＭＡＲＣＡ４変異型、ＥＰＺ－６４３８感受性、及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株のパネルを例外として、三連で行われ、かつ配列された。

【０２２１】

異なって発現される遺伝子の遺伝子発現レベルの推定及び特定

以下の分析について、複数の試料で発現レベルが確実に見込まれた遺伝子のみを考慮した（少なくとも４つの試料中で観察された１５以上の整列された読み取りデータ）。Ｌａｗ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．１５（２）：Ｒ２９（２０１４）で記載されるように、遺伝子発現見込みを、ｖｏｏｍ／ｌｉｍｍａ分析フレームワーク（バージョン３．２８．１７）を使用して生成し、観察されたライブラリサイズをｃａｌｃＮｏｒｍ Ｆａｃｔｏｒｓ（）関数で調整した。

【０２２２】

各遺伝子について、異なる発現を、ｖｏｏｍによって返される発現見込み及び重量を使用して、精密重量線形モデルのフレームワークで定量化した。このアプローチを、ＥＰＺ－６４３８に感受性のある及び抵抗性のある細胞株の間で、ＥＰＺ－６４３８で処理されてきたまたは処理されていない一次またはｓｈＲＮＡ発現ＴＯＶ－１１２細胞の間で、及びＳＭＡＲＣＡ２またはＳＭＡＲＣＡ４構築物を発現するまたは発現しないＴＯＶ－１１２細胞の間で、著しく異なる発現レベルを有する遺伝子を特定するために使用した。

【０２２３】

ｓｈＲＮＡノックダウンの効果を推定する際、ｓｈＲＮＡ構築物の非特異的な効果を、以下の線形モデルを各遺伝子に適用することによって制御した。

$$y_{ijk} = \beta + \eta_i + \phi_j + \eta\phi_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

【０２２４】

このモデルにおいて、全ての係数は、固定された効果である。

y_{ijk}

は、処置条件ｊ及び実験用複写物ｋにおけるｓｈＲＮＡ構築物ｉを発現する遺伝子の観察された発現レベルを表す。

β

は、妨害を表し、

η

は、発現されるｓｈＲＮＡ（ｓｈＳＭＡＲＣＡ２または非標的対照）を補足する固定された効果であり、

$\emptyset$

は、ＥＰＺ－６４３８の効果を補足する固定された効果であり、

$\eta\phi$

は、細胞中の薬物の効果を補足する相互効果であり、ｓｈＲＮＡヘアピンが、特にＳＭＡＲＣＡ２を標的とし、εは、変数σ^2で通常は分配されると考えられる残留エラーを表す。ｓｈＲＮＡノックダウンの効果を判定するために、以下の仮説を比較した。

$$H_0: \beta \neq 0, \eta_i \neq 0, \phi_j \neq 0, \eta\phi_{ij} \neq 0$$

$$H_1: \beta \neq 0, \eta_i \neq 0, \phi_j \neq 0, \eta\phi_{ij} = 0$$

【０２２５】

有意性を、経験的Ｂａｙｅｓ変動収縮の後に生成される緩和されたｔ統計を基準にして、各遺伝子の観察される発現の違いに割り当て、ｐ値を生成した。これらのｐ値を、その後、Ｂｅｎｊａｍｉｎｉ ａｎｄ Ｈｏｃｈｂｅｒｇ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．１５（２）：Ｒ２９（２０１４）に記載されている、Ｂｅｎｊａｍｉｎｉ－Ｈｏｃｈｂｅｒｇアプローチを使用して、複数の試験のために訂正した。０．０５未満の訂正されたｐ値、及び１より大きな発現レベルにおけるｌｏｇ２変化を有する遺伝子を、異なって発現するとして定義した。

【０２２６】

Ｔａｑｍａｎ遺伝子発現解析

細胞を、５μＭのＥＰＺ－６４３８を６日または１０日間で処理した。５μＭのＥＰＺ－６４３８を含有する新鮮な培地を、３～４日ごとに代置した。細胞を６日目または１０日目に回収した。ＲＮＡを、ＲＮｅａｓｙ Ｐｌｕｓ ｍｉｎｉキット（ＱＩＡＧＥＮ）によって調製した。遺伝子発現レベルを、ＳＭＡＲＣＡ２プローブ（Ｈｓ０１０３０８４６＿ｍ１）及びＴａｑｍａｎ Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ ＲＴ－ＰＣＲ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ Ｒｅａｇｅｎｔｓキット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によっ

て検知した。７９００ＨＴ　ＳＤＳ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、分析を行った。発現レベルを、ハウスキーピング遺伝子、ＧＡＰＤＨ（２－ΔＣｔ）によって提示する。

【０２２７】

ＣｈＩＰ－ｓｅｑ

細胞を、１％のホルムアルデヒドで１０分間室温で固定した。クロマチンを、６００ｍＭのＮａＣｌを含有する標準溶解緩衝液の添加によって単離した。ＤＮＡを、超音波処理によって３００～５００ｂｐサイズ断片に剪断した。クロマチンを、０．４μｇのＨ２Ａｖ抗体（Ａｃｔｉｖｅ　ｍｏｔｉｆ　３９７１５）及び７５０ｎｇの超音波処理されたショウジョウバエクロマチンの存在下で抗Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３抗体（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ０７－４４９）で免疫沈降した。Ｉｌｌｕｍｉｎａ配列ライブラリを、ＣｈＩＰ及び入力ＤＮＡから調整した。結果として得られるＤＮＡライブラリを定量化し、ＩｌｌｕｍｉｎａのＨｉＳｅｑ２５００を使用して、１５０ｂｐペアエンド読み取りデータとして配列した。断片は、約５００ｂｐの平均の長さを有した。

【０２２８】

ＣｈＩＰ－ＰＣＲ

各試料について、10×10^{6}細胞を回収し、１×ＰＢＳで洗浄した。細胞を固定し、ｔｒｕＣｈＩＰ　Ｃｈｒｏｍａｔｉｎ　Ｓｈｅａｒｉｎｇ　Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｋｉｔ（Ｃｏｖａｒｉｓ）によって提供される指示に従って剪断した。細胞を５分間１％のホルムアルデヒドで固定し、その後、５分間クエンチ緩衝液でクエンチした。その後、細胞を冷たい２×ＰＢＳで洗浄した。核を、２０分間Ｃｏｖａｒｉｓ　ＡＦＡ　Ｆｏｃｕｓｅｄ超音波処理器を使用して、単離し、剪断した。ＩＰを、５００μｇの剪断されたクロマチン及び１０μｇの抗Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３（Ａｃｔｉｖｅ　Ｍｏｔｉｆ　ｃａｔ＃３９１５５）または抗Ｒａｂｂｉｔ　ＩｇＧで行った。ＩＰのため、Ｍａｇｎａ　ＣｈＩＰキット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用した。各ＩＰについて、Ｄｙｎａｂｅａｄｓタンパク質Ａ及びＧ（５０／５０ミックス）の５０μｌの混合物を一次抗体で３時間培養した。５００μｇの剪断されたクロマチンにビーズを添加した。ビーズ及び抗体を４℃で一晩培養した。ビーズをその後、以下の洗浄緩衝液で洗浄した：低塩、高塩、ＬｉＣｌ洗浄緩衝液、及びＴＥ緩衝液。ＤＮＡを、プロテアーゼＫを有するＣｈＩＰ溶出緩衝液中のビーズから、６４℃で一晩攪拌することで抽出した。ＤＮＡをその後、ＱＩＡｑｕｉｃｋ　ＰＣＲ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して精製した。ＤＮＡを、３０μｌの水で溶出した。１．０μｌの溶出したＤＮＡを、各ＳＹＢＲ緑色ＰＣＲ反応に使用した。ＳＭＡＲＣＡ２を、以下のプライマーを使用して、増幅した：順方向、ＧＴＡＧＧＣＡＧＧＣＣＴＴＴＡＧＧＣＡＡ（配列番号２７）、逆、ＧＣＣＧＧＡＣＡＴＣＣＣＧＡＡＣＴＴＴＡ（配列番号２８）。Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３を欠く領域を増幅する陰性制御プライマーを、Ａｃｔｉｖｅ　Ｍｏｔｉｆ（カタログ番号：７１００１、７１００２）から購入した。以下のＰＣＲ状態を実行した：５０℃で２分間、９５℃で１０分間、４０サイクルの９５℃で１５秒間、及び５７℃で１分間。

【０２２９】

メチルセルロースコロニー形成

２４ウェルプレートのウェルを、７０μｌのＭａｔｒｉｇｅｌ　Ｍａｔｒｉｘ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）で覆い、室温での凝結を可能にした。細胞（ｎ＝５，０００）を、４００μｌのＲＰＭＩ＋２％のＭａｔｒｉｇｅｌマトリックスを含有する１０％のＦＢＳ中で基底マトリックスの上部でプレーティングした。細胞を、４００μｌの培地中でそれぞれの化合物で処置し、古い培地を補充した。実験の開始から１０日後、Ｚｅｉｓｓ　Ａｘｉｏ　Ｏｂｓｅｒｖｅｒ　Ａ１顕微鏡上でコロニーを画像化した。

【０２３０】

異種移植片研究

ＴＯＶ－２１Ｇ及びＮＣＩ－Ｈ５２２細胞（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）を生体外で培養し、ＨＢＳＳ：

Ｍａｔｒｉｇｅｌ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ、ＮＪ）（１：１、ｖ：ｖ）中でメスのマウスへの皮下接種のため回収した。ＴＯＶ－２１Ｇ細胞を、Ｆｏｘ Ｃｈａｓｅ ＳＣＩＯ（登録商標）Ｂｅｉｇｅマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）に接種した。ＮＣＩ－ Ｈ５２２細胞を、ＢＡＬＢ／ｃ Ｎｕｄｅマウス（Ｖｉｔａｌ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｂｅｉｊｉｎｇ、Ｃｈｉｎａ）に接種した。確立した腫瘍を有するマウスを、ＥＰＺ－６４３８の増大する用量を受け取る等しいサイズの腫瘍の群（ｎ＝５、最小）に分離した。ＥＰＺ－６４３８を、０．２ｍｌの容量で、標的用量に必要とされる濃度で、０．５％のカルボキシメチルセルロースナトリウム及び０．１％のｔｗｅｅｎ－８０中で週に１度処方した。全ての処方を４℃で貯蔵し、室温にし、ボルテックスによって混合し、その後、１日目から研究の終了まで、一日二回の経管栄養によって口腔投与をした。垂直の長さ及び幅ノギス測定から、以下の式を使用して腫瘍体積を計算した。

腫瘍体積（mm^3）＝０．５×（長さ×$幅^2$）

薬力学的分析のために血漿及び腫瘍試料を、最後の用量の３時間後、７日目に腫瘍を有するマウスから収集した。腫瘍組織を１ＭのＮａＣｌを含有するＲＩＰＡ緩衝液中で溶解し、３分間スピード１０で均質化し（ＮＥＸＴＡＤＶＡＮＣＥ、ＢＵＬＬＥＴ ＢＬＥＮＤＥＲ（登録商標）２４）、その後ウエスタンブロッティングした。

【０２３１】

混合されたモデリングアプローチを使用し、同じ動物からの腫瘍の体積の繰り返された測定を経時的に分析した。三次回帰スプラインを使用し、各群において非直線プロファイルをｌｏｇ２変化腫瘍体積の時間経過に適用した。適用を、Ｒバージョン２．１３．０中のパッケージ「ｎｌｍｅ」（バージョン３．１－９７）（Ｒ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｃｏｒｅ Ｔｅａｍ ２００８、Ｒ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ、Ｖｉｅｎｎａ、Ａｕｓｔｒｉａ）を使用して、直線混合効果モデルを介して行った。適用した腫瘍体積を、Ｐｒｉｓｍ（Ｍａｃ用バージョン５．０ｂ）（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｌａ Ｊｏｌｌａ、ＣＡ）において縮尺でプロットした。

【０２３２】

実施例２ ＥＺＨ２阻害に感受性があるＥＺＰ－６４３８抵抗性ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞株の特定

ＥＺＨ２標的ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ＥＰＺ－６４３８を、Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤として使用し、異なる腫瘍型：卵巣癌細胞（ＴＯＶ－１１２Ｄ及びＣＯＶ４３４）、胃癌細胞（ＳＮＵ－４８４）、肺癌細胞（ＮＣＩ－Ｈ１７０３、ＮＣＩ－Ｈ５２２、ＮＣＩ－Ｈ６６１、Ｈ１２９９、Ａ５４９、ＮＣＩ－Ｈ１５６８、及びＨＣＣ－１５）、ならびに膀胱癌細胞（ＵＭ－ＵＣ－３）から誘導される１１のＳＭＡＲＣＡ４変異型がん細胞株のパネルにわたるコロニー形成上でＨ３Ｋ２７ｍｅ３阻害の効果を試験した。コロニー形成における用量依存的阻害を、これらのＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞のサブセットにおいて観察し、これは組織の派生物から独立していた（図１Ａ及び１Ｃ）。加えて、ＥＰＺ－６４３８処置上の成長阻害の程度は、ＳＭＡＲＣＢ１／ＳＮＦ５（Ｇ４０１）、またはＡＲＩＤ１Ａ（Ａ２７８０）（図１Ｂ）における突然変異によって特徴付けられるモデルにおいて観察されるものと同様だった。ＳＷＩ／ＳＮＦ野生型モデルのパネル（ｎ＝８）において活性は観察されなかった。

【０２３３】

実施例３ ＥＺＨ２阻害特異性の評価

ＥＰＺ－６４３８の効果がＥＺＨ２阻害に特異であったかどうかを判定するために、２つの追加のＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼ阻害剤、ＧＳＫ－１２６、及びＣＰＩ－１６９をコロニー形成の効果について試験した。用量依存的な様式で、ＥＰＺ－６４３８に感受性のあるＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞中の阻害されたコロニー形成が、ＥＰＺ－６４３８、ＧＳＫ－１２６、及びＣＰＩ－１６９で観察されたが、ＥＰＺ－６４３８に抵抗性が

あるＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞に効果を有さなかった（図２Ａ～２Ｃ）。加えて、ＣＲＩＳＰＲによるＥＺＨ２の遺伝子欠損は、ＥＰＺ－６４３８（ＴＯＶ－１１２Ｄ）に感受性があるＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞においてコロニー形成の阻害をもたらすが、ＥＰＺ－６４３８抵抗性、ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞においてコロニー形成に効果を有さなかった（Ｈ１２９９及びＡ５４９、図３Ａ及び３Ｂ）。まとめると、これらのデータはＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞中のコロニー形成へのＥＰＺ－６４３８の効果が正確であり、ＥＺＨ２に依存することを示す。

【０２３４】

ＳＭＡＲＣＡ４変異型がん細胞のＥＰＺ－６４３８への異なる感受性が異なるグローバルＰＲＣ２活性に関するかどうかを判定するために、Ｈ３Ｋ２７メチル化のレベルを試験した。ＥＰＺ－６４３８感受性及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株の間でモノ－、ジ－、またはトリメチル化Ｈ３Ｋ２７に明らかな違いを観察せず、観察されるＰＲＣ２化合物ＥＺＨ２またはＳＵＺ１２の発現レベルにおける違いもなかった（図５）。さらに、ＥＰＺ－６４３８は、用量依存的な様式で、モノ－、ジ－、及びトリメチル化Ｈ３Ｋ２７を、ＥＰＺ－６４３８感受性及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株の間で同様の程度に阻害し、異なる細胞活性が、ＥＺＨ２を阻害するＥＰＺ－６４３８の能力における違いによらなかったことを示した（図６）。

【０２３５】

ＥＺＨ２阻害は、不均一な表現型応答をもたらした。抵抗性モデルと対照的に、ＥＰＺ－６４３８感受性モデルは、処置の２１日後、細胞平板化及び拡大によって特徴付けられる、継続的に明白な形態的変化を獲得した（図４Ａ）。強いアポトーシス応答を、ＥＰＺ－６４３８処置の７日後にＴＯＶ－１１２Ｄ細胞において観察したが、一方で、いくつかの他のモデルは、ＥＰＺ－６４３８による長く続く曝露の後でアポトーシス細胞の亜集団のエビデンスを示した（図４Ｂ及び４Ｃ）。配列関連β－ガラクトシダーゼの発現における増加を、いくつかのＳＭＡＲＣＡ４変異型ＥＰＺ－６４３８感受性モデルにおいて観察した。これは、アポトーシスのエビデンスを欠いたＣＯＶ４３４及びＮＣＩ－ＨＳ２２細胞株において最も著しかった（図４Ｄ）。加えて、β－ガラクトシダーゼ陽性細胞（例えば、ＮＣＩ－Ｈ６６１細胞）の亜集団は、後の時点でアポトーシスのエビデンスを呈した。セネッセンス誘導の導体は様々だった。例えば、ＥＰＺ－６４３８による７日間の処置によってＣＯＶ４３４モデルはβ－ガラクトシダーゼの同種の発現を呈するが、一方で、同種のβ－ガラクトシダーゼ発現は、ＮＣＩ－ＨＳ２２細胞中のＥＰＺ－６４３８処置の数週間まで観察されなかったが、Ｅｄｕ組み込みに基づき、これらの細胞は非増殖状態のままであった（図４Ｅ）。異種移植片として増殖されたＮＣＩ－ＨＳ２２細胞を有するＳＣＩＤマウスの処置は、ＥＰＺ－６４３８の１日２回の（ＢＩＤ）投与（図４Ｆ）後に、腫瘍の増殖の用量依存的阻害をもたらし、最も強い腫瘍の成長阻害（７２％ＴＧＩ）ならびにＨ３Ｋ２７ｍｅ３及びＨ３Ｋ２７ｍｅ２の低減は、４５０ｍｇ／ｋｇのＢＩＤ用量に応じて発生した（図４Ｇ）。

【０２３６】

実施例４　Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の感受性のためのバイオマーカーとしてのＳＭＡＲＣＡ２抑制の特定

ＥＰＺ－６４３８感受性の根底にある違いを明らかにするために、遺伝子発現プロファイリングを、１１のＳＭＡＲＣＡ４特異型モデルにわたって行った。最も異なって発現する遺伝子の目的変数ありの分析は、ＥＰＺ－６４３８感受性モデルがより大きな数の共通に抑制された遺伝子を呈することを明らかにした（図７）。アップレギュレートした遺伝子の間で、パラログＳＷＩ／ＳＮＦヘリカーゼ、ＳＭＡＲＣＡ２の発現レベルを、ＥＺＨ２阻害に感受性がある全ＳＭＡＲＣＡ４変異型モデルにおいて低減した。これらの結果を裏付けるため、いくつかのコアＳＷＩ／ＳＮＦ複合体メンバーのタンパク質発現レベルを、ＳＭＡＲＣＡ４変異型がん細胞株のパネルの間でウエスタンブロットによって試験した。大半のＳＷＩ／ＳＮＦ成分が、ＥＰＺ－６４３８感受性及びＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株の間で同程度に発現した一方で、ＳＭＡＲＣＡ２抑制とＥＰＺ－６４３８感受性との

著しい関連を観察した（図８）。このＳＭＡＲＣＡ２の抑制は、定量的ＲＴ－ＰＣＲによるＳＭＡＲＣＡ２　ｍＲＮＡ転写のレベルで加えて観察された（図９）。関連するゲノムデータの分析は、細胞のこのサブセットにおけるＳＭＡＲＣＡ２の喪失に関連付けられるＳＭＡＲＣＡ２におけるコピー数の喪失または突然変異を明らかにしなかった。加えて、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、５－アザ－２’－デオキシシチジン（５－アザ）、による処置は、ＳＭＡＲＣＡ２　ｍＲＮＡレベルに影響せず、ＤＮＡメチル化がＳＭＡＲＣＡ２の抑制の原因でないことを示した。ＳＭＡＲＣＡ２がＥＺＨ２阻害性抑制下にあり得るかどうかを判定するために、細胞をＥＰＺ－６４３８で処置し、その後、定量的ＲＴ－ＰＣＲによってＳＭＡＲＣＡ２　ｍＲＮＡレベルを試験した。ＥＺＨ２の阻害は、ＥＰＺ－６４３８感受性細胞株におけるＳＭＡＲＣＡ２転写及びタンパク質の強力な誘導をもたらしたが、ＥＰＺ－６４３８抵抗性細胞株ではもたらさなかった（図９）。ＳＭＡＲＣＡ２がＥＺＨ２によって直接抑制されたかどうかを判定するために、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３　ＣｈＩＰ－ｓｅｑは、ＥＰＺ－６４３８感受性モデル（ＴＯＶ－１１２Ｄ）及びＥＰＺ－６４３８抵抗性（Ｈ１２９９）モデルにおいて実行された。ＣｈＩＰ－ｓｅｑ分析は、ＳＭＡＲＣＡ２プロモーターがＥＰＺ－６４３８感受性ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞におけるＨ３Ｋ２７ｍｅ３によって結合されたが、ＥＰＺ－６４３８抵抗性Ｈ１２９９細胞において結合されないということを明らかにした（図１０Ａ及び１０Ｂ）。Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３占有を、ＰＣＲを介してＳＭＡＲＣＡ２プロモーター内の３つの標的部位におけるＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞株の全パネルにわたってＣｈＩＰ－ＰＣＲによって裏付けた（図１１）。ＥＰＺ－６４３８処置は、ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞においてＳＭＡＲＣＡ２遺伝子プロモーターを有するＨ３Ｋ２７ｍｅ３に関連する著しい減少をもたらす（図１２及び１３）。まとめると、これらのデータはＥＺＨ２がＳＭＡＲＣＡ２の直接の抑制を媒介したことを示す。

【０２３７】

根本的に抑制されたＳＭＡＲＣＡ２がＥＺＨ２阻害剤感受性を引き起こすかどうかを試験するために、ＳＭＡＲＣＡ２（ＢＲＭ１）を野生型モデルにおいて削除した。ＳＭＡＲＣＡ２の強制されたノックアウトは、ＥＺＨ２阻害剤感受性を導かず、ＳＭＡＲＣＡ２の低い発現が、野生型の細胞におけるＥＺＨ２阻害剤感受性の原因ではないことを示した（図１４Ａ及び１４Ｂ）。

【０２３８】

実施例５　ＳＭＡＲＣＡ４転写を補うＳＭＡＲＣＡ２の能力の評価

この細胞文脈において、ＳＭＡＲＣＡ２がＳＭＡＲＣＡ４の転写効果を補償できるかどうかを取り扱うために、ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞を、ドキシサイクリン（ｄｏｘ）誘導性ＳＭＡＲＣＡ２またはＳＭＡＲＣＡ４構築物のどちらかを発現するように操作した。これらの細胞のドキシサイクリン処置は、ＳＭＡＲＣＡ２またはＳＭＡＲＣＡ４タンパク質の誘導をもたらし、不溶性核画分に局在化し、コアＳＷＩ／ＳＮＦ　複合体タンパク質、ＳＭＡＲＣＣ１と再び関連した（図１５Ａ及び１５Ｂ）。ＳＭＡＲＣＡ２及びＳＭＡＲＣＡ４のｄｏｘ誘導性発現後の遺伝子発現変化の分析は、遺伝子中の統計的に著しい重複はこれらのヘリカーゼ（図１６Ａ、Ｐ＜２ｅ－１６、Ｆｉｓｈｅｒ’ｓ　Ｅｘａｃｔ　Ｔｅｓｔ）によって制限されることを明らかにした。ＳＭＡＲＣＡ２及びＳＭＡＲＣＡ４の誘導は、ＳＭＡＲＣＡ２とＳＭＡＲＣＡ４との間で共有される７０％超の最も強力に誘導された遺伝子を有する遺伝子発現のアップレギュレーションをもたらした（ｌｏｇ２倍数変化≧２）。これらの遺伝子は、ＥＺＨ２阻害剤処置の際に抑制解除された遺伝子と大きく重複した（図１６Ｂ、Ｐ＜２ｅ－１６、Ｆｉｓｈｅｒ’ｓ　Ｅｘａｃｔ　Ｔｅｓｔ）。

【０２３９】

実施例６　ＥＰＺ－６４３８感受性細胞におけるＳＭＡＲＣＡ２とＥＺＨ２との間の関係性の評価

ＥＺＨ２阻害の際のＳＭＡＲＣＡ２の抑制解除が、感受性モデルにおけるＥＰＺ－６４３８の表現型効果を媒介するために必要だったかどうかを判定するために、ＳＭＡＲＣＡ２を標的とするｓｈＲＮＡを、ＳＭＡＲＣＡ２の誘導を特に防ぐ細胞中に発現した。図１

７Ａ～１７Ｆに示されるように、非標的対照（ｓｈＮＴＣ）ではなくｓｈＢＲＭが、ＣＯＶ４３４細胞、ＳＮＵ－４８４細胞、及びＧ４０１細胞中のＳＭＡＲＣＡ２（ＢＲＭ）の用量依存的誘導を抑止したが、Ｈ３Ｋ２７メチル化を阻害するＥＰＺ－６４３８の能力に対する効果を持たなかった。重要なことに、ＳＭＡＲＣＡ２　ｓｈＲＮＡは、コロニー形成を阻害するＥＰＺ－６４３８の能力に影響しなかった。ＳＭＡＲＣＡ４変異型細胞株、ＮＣＩ－Ｈ６６１において、同様の結果を得て、ＳＭＡＲＣＡ２の抑制のみが、ＥＺＨ２阻害の際の成長の欠陥に一般的に必要ではないことを提示した。しかしながら、ＥＺＨ２阻害に応じるアポトーシスを経験するＳＭＡＲＣＡ４変異型モデル、ＴＯＶ－１１２Ｄにおいて、ｓｈＢＲＭの発現は、コロニー形成の用量依存的誘導（図１８Ａ及び１８Ｂ）、ならびにこれらの細胞においてアポトーシスの用量依存的誘導（図１８Ｃ）を妨げた。ＴＯＶ－１１２Ｄ細胞は、ＥＰＺ－６４３８へのアポトーシス応答を呈した、唯一の試験されたモデルを表し、ＳＭＡＲＣＡ２の抑制解除は、ＥＺＨ２阻害に対するこの特異な表現型応答に必要であり得ることを提示した。この発見は、ＣＲＩＳＰＲ媒介性ゲノム編集によってＳＭＡＲＣＡ２遺伝子を除去するように操作されたＴＯＶ－１１２Ｄ細胞において裏付けられた（図１９Ａ及び１９Ｂ）。ＳＭＡＲＣＡ２のＥＰＺ－６４３８媒介性抑制解除がアポトーシスに寄与する機序（複数可）を明らかにするために、ＳＭＡＲＣＡ２　ＫＯクローン中に並んで、ｓｈＢＲＭ発現の存在下または不在下でＥＺＨ２阻害によって調節される遺伝子発現の変更を評価した。ＥＺＨ２阻害は、制御遺伝子における遺伝子発現の強力なアップレギュレーションをもたらしたが、ＳＭＡＲＣＡ２の阻害を妨害することが、包括的に、ＥＰＺ－６４３８－調整遺伝子の全体の数または大きさにほとんど影響をもたなかった（図１９Ｃ及び１９Ｄ）。カテプシンＢ（ＣＴＳＢ）を含む、ｓｈＳＭＡＲＣＡ２及びＳＭＡＲＣＡ２遺伝子的除去によって特に影響された少数の遺伝子を特定した。ＥＺＨ２阻害の際に対照細胞においてＣＴＳＢ転写及びタンパク質を強力にアップレギュレートし、ＳＭＡＲＣＡ２を標的にすることによってこのアップレギュレーションを妨害した（図１９Ｅ及び１９Ｆ）。ＣＴＳＢがＴＯＶ－１１２Ｄ細胞中のＥＺＨ２阻害に応答してアポトーシスに寄与できるかどうかを判定するために、ＣＴＳＢを標的にする３つの別個のｓｈＲＮＡを発現した。ｓｈＣＴＳＢの発現は、ＥＰＺ－６４３８に応答してカスパーゼ３／７の活性を著しく抑制した（図１９Ｇ）。ＳＭＡＲＣＡ２の阻害を直接妨害するのとは反対に、ＣＴＳＢ阻害を妨害することはカスパーゼ３／７活性を完全に抑止せず、ＣＴＳＢがＥＺＨ２阻害に応答してアポトーシスに寄与し得るが、アポトーシスの媒介に完全に十分ではない場合があることを提示した。

【０２４０】

実施例７　Ｈ３Ｋ２７メチル化の阻害剤の感受性における他のＳＷＩ／ＳＮＦ複合体の突然変異の役割の評価

ＳＭＡＲＣＡ４変異型がん細胞株における観察と同様に、コロニー形成における阻害を、２つのＳＭＡＲＣＢ１変異型悪性ラブドイド腫瘍株と並んで、ＡＲＩＤ１Ａ変異型がん細胞株のサブセットにおいて観察した（図２０及び２１）。ＥＺＨ２の遺伝子的除去が、ＥＰＺ－６４３８感受性モデル、ＴＯＶ－２１Ｇにおいて、クローン原性増殖を阻害したため、成長阻害は、ＥＺＨ２に依存していた。ＥＺＨ２の遺伝子的除去は、ＥＰＺ－６４３８抵抗性ＡＲＩＤ１Ａ変異型モデル、ＯＶＩＳＥにおいて、または任意のＳＷＩ／ＳＮＦ複合体メンバーにおける既知の突然変異を有さない対照モデルにおいて、コロニー形成に影響がなかった（図２２）。ＥＺＨ２阻害への異なる感受性を、別のＥＺＨ２阻害剤（ＣＰｌ－１６９、図２３）を使用して、かつ３Ｄ培養でＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞を増殖することによりＭａｔｒｉｇｅｌ（図２４）を使用して、追加で模写した。ＴＯＶ－２１Ｇ腫瘍異種移植片を有するＳＣＩＤマウスの治療は、４５０ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤの用量で腫瘍成長阻害をもたらしたため、観察されたインビトロ活性は、さらにインビボ有効性に翻訳した（図２５及び２６）。構成的ＳＭＡＲＣＡ２転写レベルの分析は、ＥＰＺ－６４３８に感受性があるＳＭＡＲＣＢ１変異型及びＡＲＩＤ１Ａ変異型がん細胞株においてＳＭＡＲＣＡ２を抑制したことを明らかにした（図２７Ａ及び２７Ｂ）。ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体遺伝子の野生型である細胞株のパネルにおいて、コロニー形成またはＳＭＡＲＣＡ２の

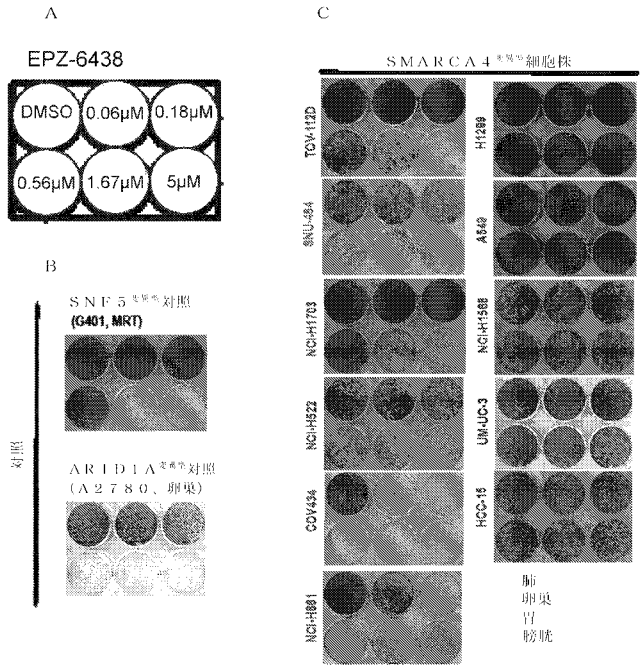
抑制に対するＥＰＺ－６４３８の影響を観察しなかった。ＥＰＺ－６４３８を有するが、５－アザ－２’－デオキシシチジンを有しないＳＭＡＲＣＢ１変異型ＭＲＴ株Ｇ４０１の処置は、ＳＭＡＲＣＡ２レベルにおける誘導をもたらした（図２８Ａ及び２８Ｂ）。ＡＲＩＤ１Ａ変異型細胞株の文脈において、ＥＰＺ－６４３８は、ＥＰＺ－６４３８感受性Ａ２７８０細胞において、ＳＭＡＲＣＡ２の誘導をもたらしたが、ＥＰＺ－６４３８抵抗性ＨＥＣ１ＡまたはＳＫ－ＯＶ－３細胞においてはもたらさない（図２９）。これらのデータは、ＳＭＡＲＣＡ２のＥＺＨ２媒介性抑制が、また、ＳＭＡＲＣＢ１及びＡＲＩＤ１Ａ変異型がんの文脈において、ＥＺＨ２阻害への感受性の予想であることを示す。

【０２４１】

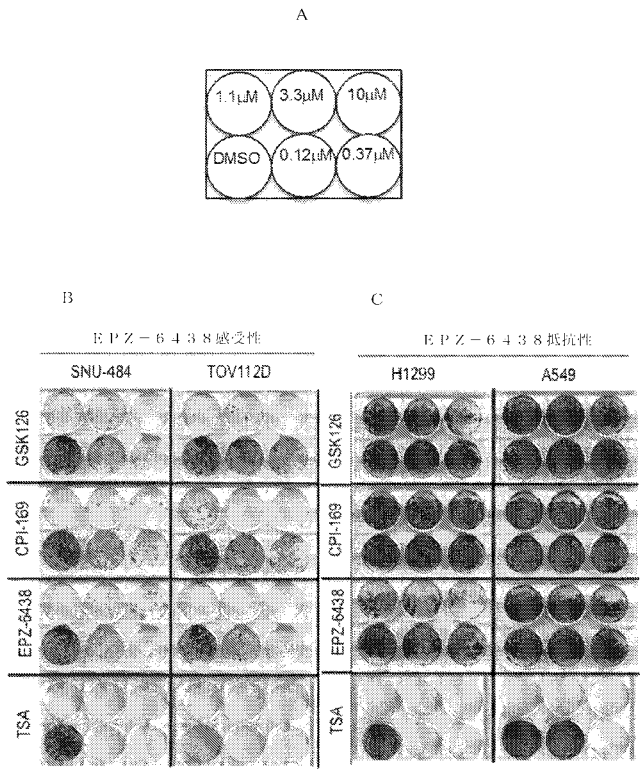
他の実施形態

前述の発明がいくつかの詳細において、理解の明瞭化の目的で例示と実施例によって記述されてきたが、記述と実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に引用される全特許の開示及び科学文献は、参照によってその全体において明白に組み込まれる。

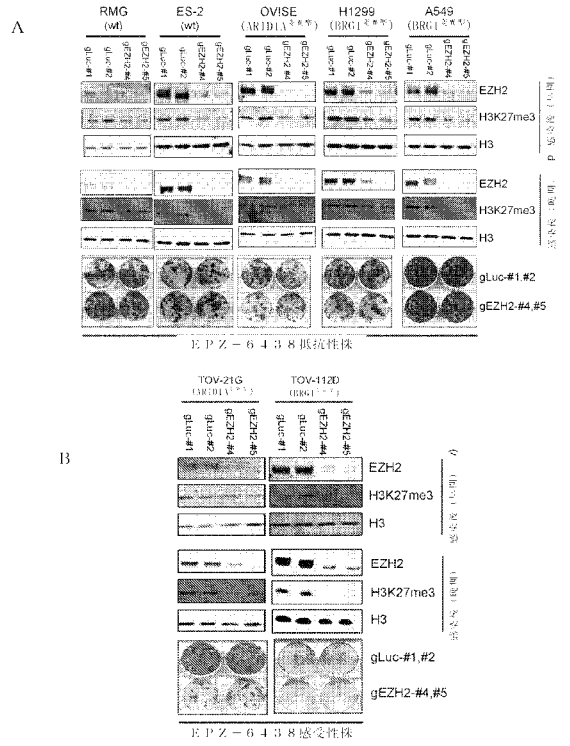
【図１】



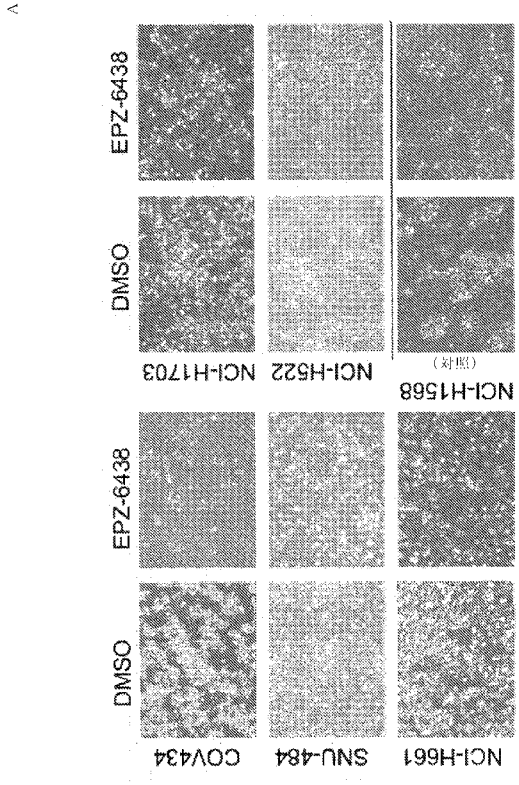
【図２】



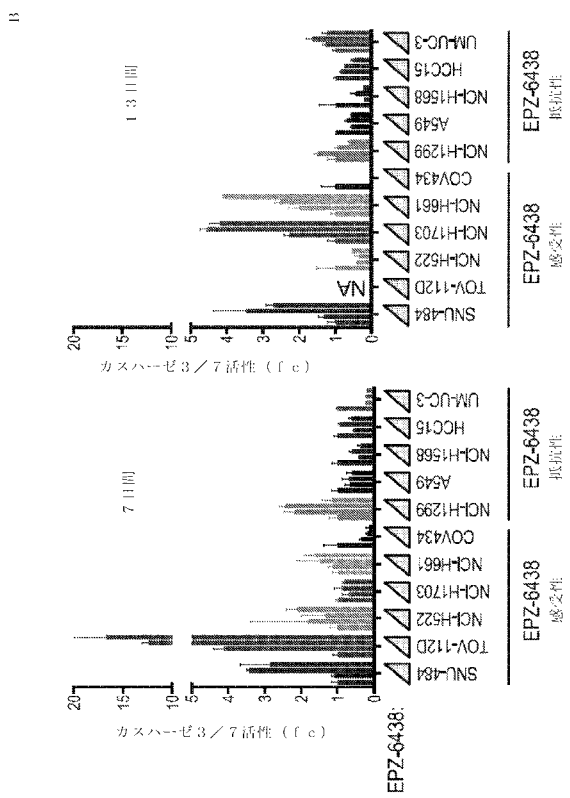
【図３】



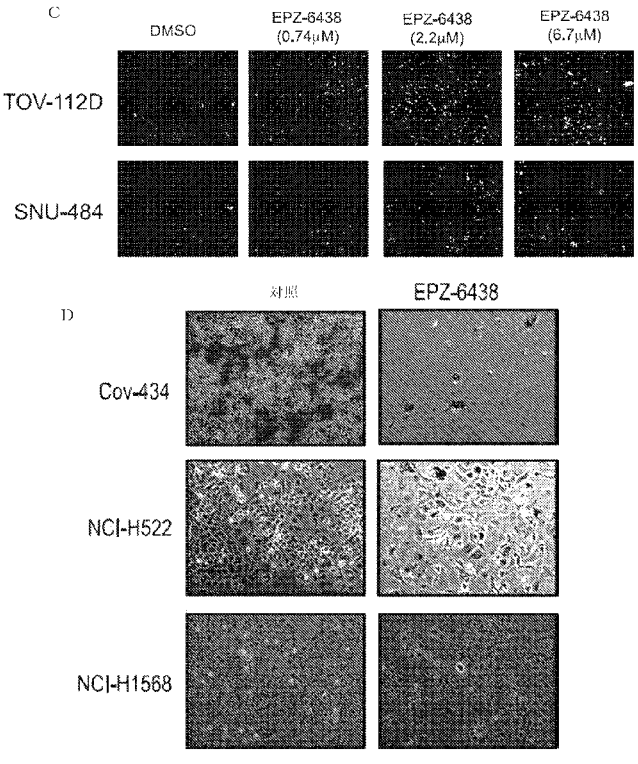
【図４－１】



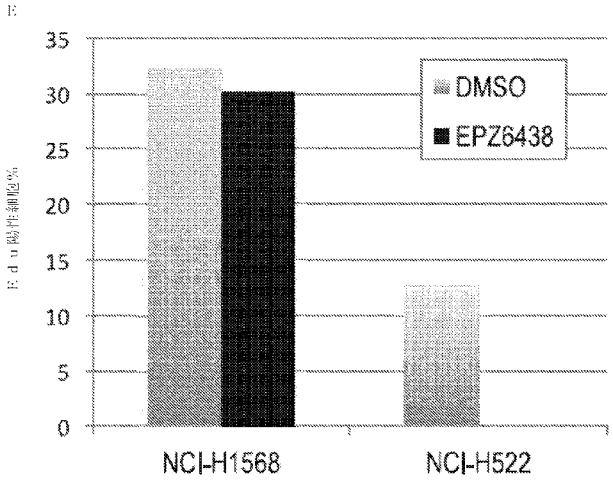
【図４－２】



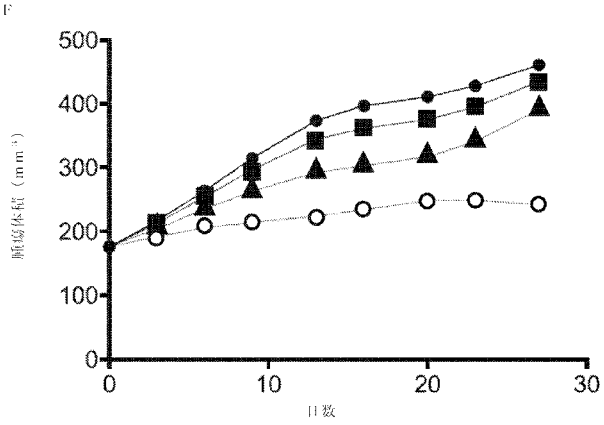
【図４－３】



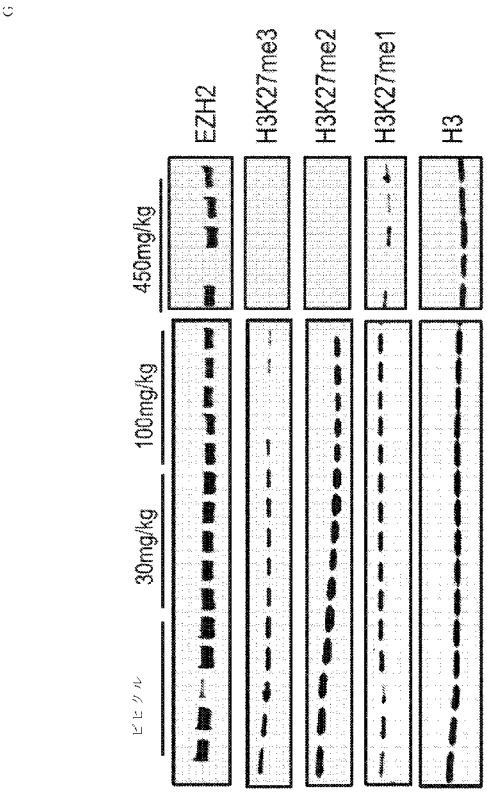
【図４－４】



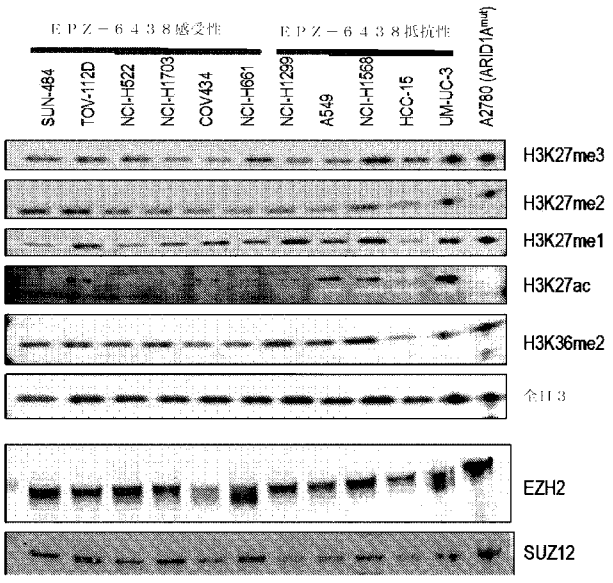
【図４－５】



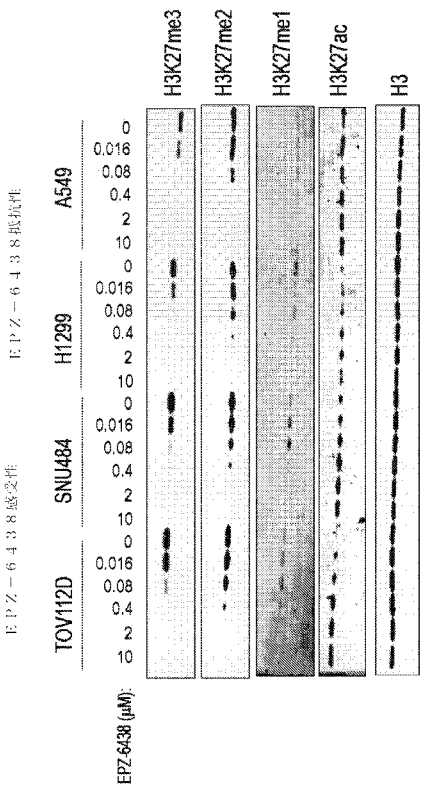
【図４－６】



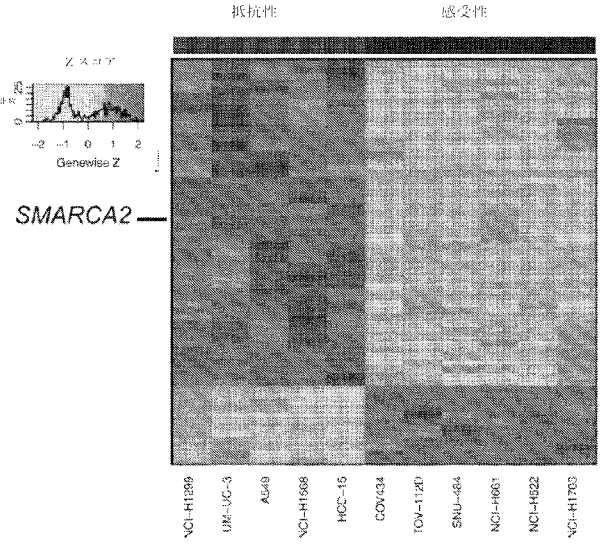
【図５】



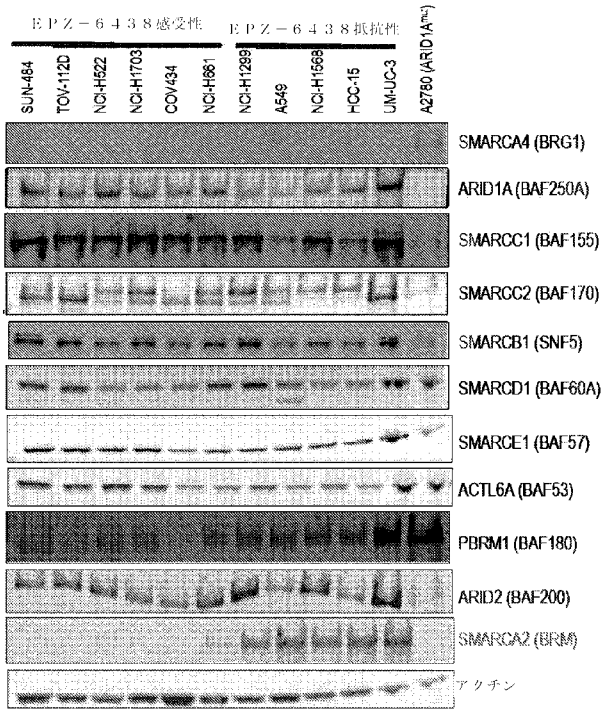
【図６】


H3K27me3
H3K27me2
H3K27me1
H3K27ac
H3
EPZ－６４３８感受性
EPZ－６４３８抵抗性
TOV112D
SNU484
H1299
A549
0
0.016
0.08
0.4
2
10
EPZ-6438 (μM):

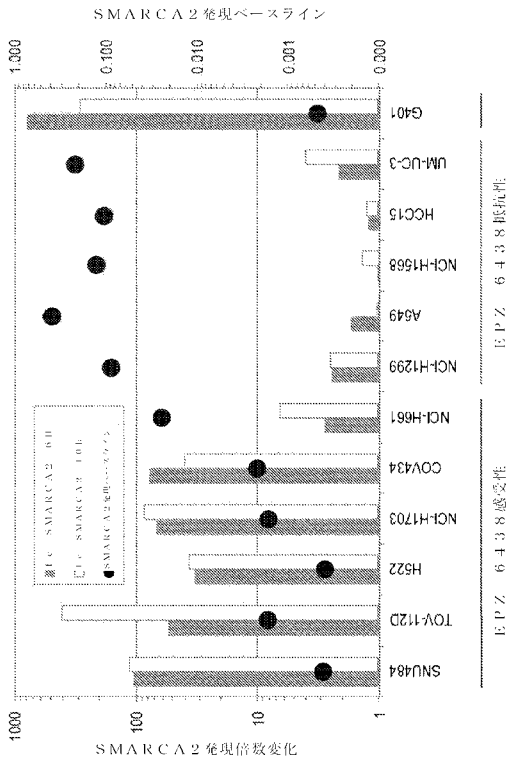
【図７】


抵抗性
感受性
Zスコア
Genewise Z
SMARCA2
NCI-H1299
UM-UC-3
A549
NCI-H1568
HCC-15
COV434
TOV-112D
SNU-484
NCI-H661
NCI-H522
NCI-H1703

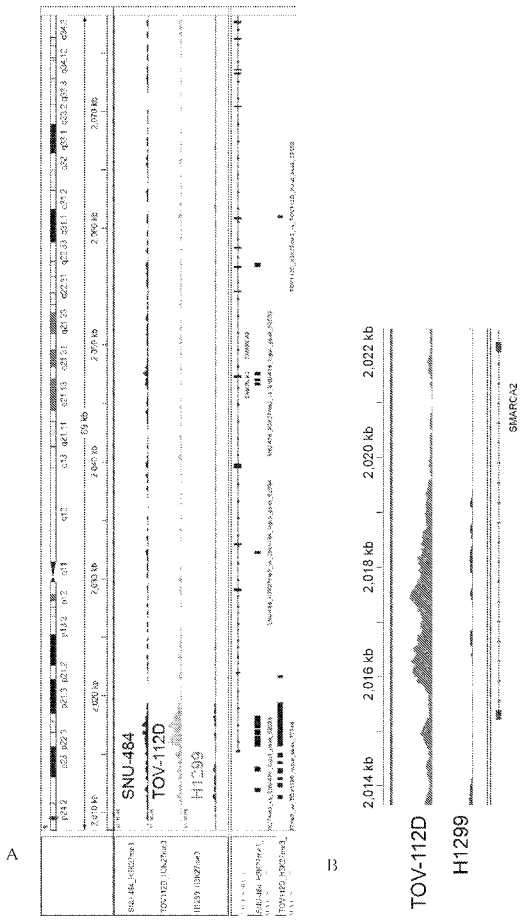
【図８】


EPZ－６４３８感受性
EPZ－６４３８抵抗性
SUN-484
TOV-112D
NCI-H522
NCI-H1703
COV434
NCI-H661
NCI-H1299
A549
NCI-H1568
HCC-15
UM-UC-3
A2780 (ARID1A^{mut})
SMARCA4 (BRG1)
ARID1A (BAF250A)
SMARCC1 (BAF155)
SMARCC2 (BAF170)
SMARCB1 (SNF5)
SMARCD1 (BAF60A)
SMARCE1 (BAF57)
ACTL6A (BAF53)
PBRM1 (BAF180)
ARID2 (BAF200)
SMARCA2 (BRM)
アクチン

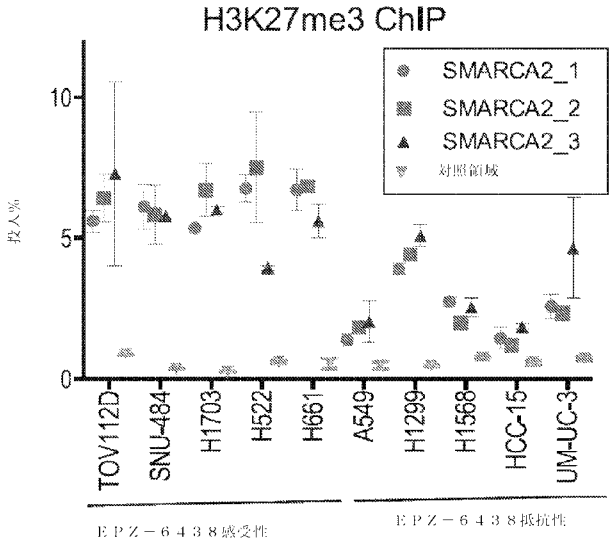
【図９】


SMARCA2発現ベースライン
1.000
0.100
0.010
0.001
0.000
G401
UM-UC-3
HCC15
NCI-H1568
A549
NCI-H1299
NCI-H661
COV434
NCI-H1703
H522
TOV-112D
SNU484
EPZ ６４３８抵抗性
EPZ ６４３８感受性
1000
100
10
1
SMARCA2発現倍数変化

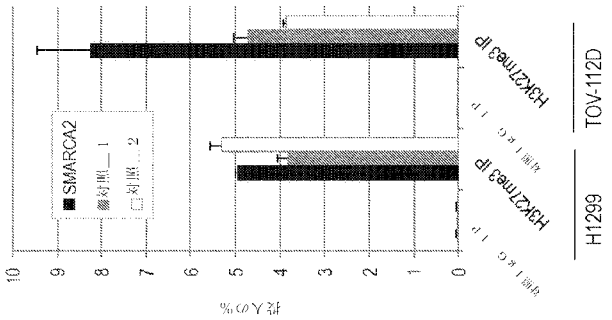
【図１０】



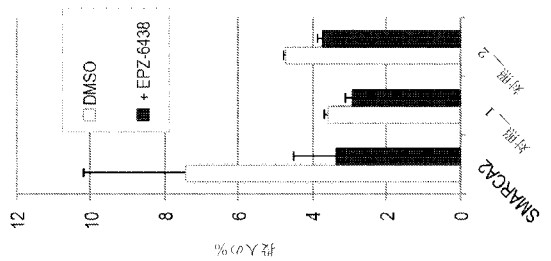
【図１１】



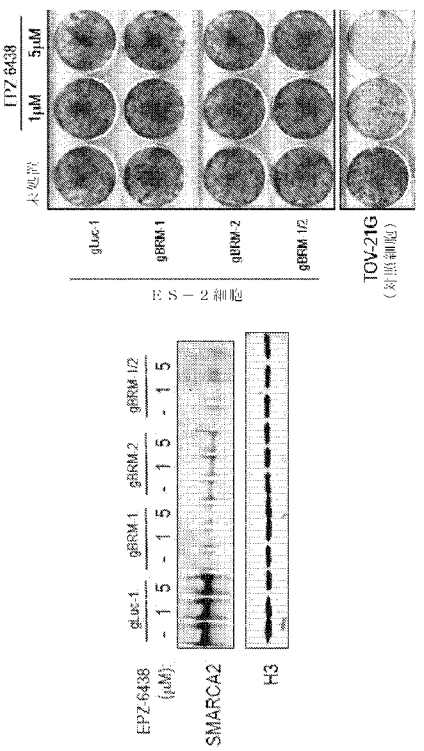
【図１２】



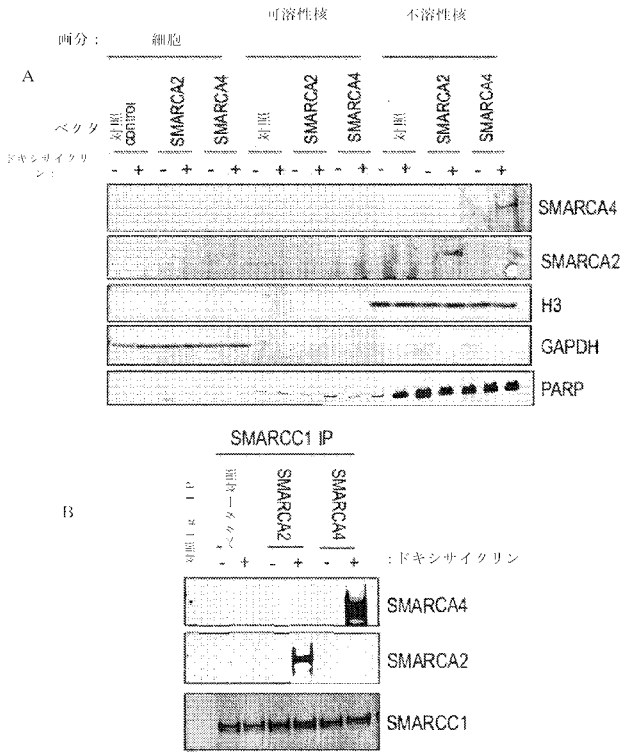
【図１３】



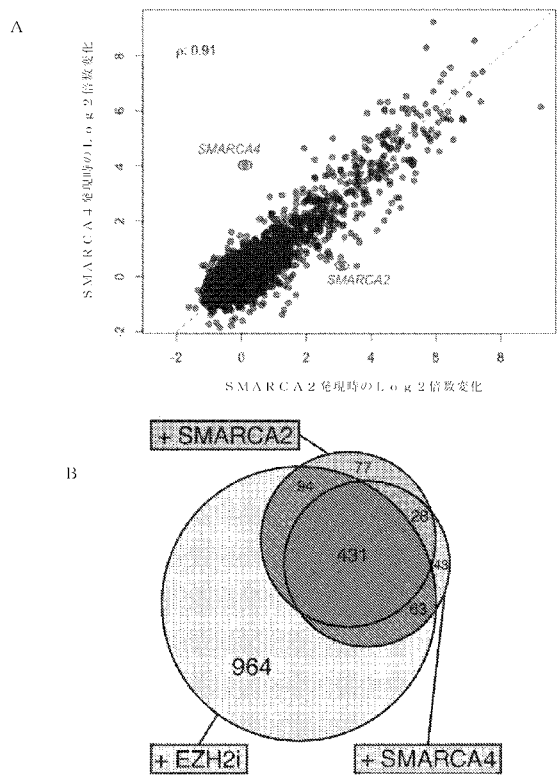
【図１４】



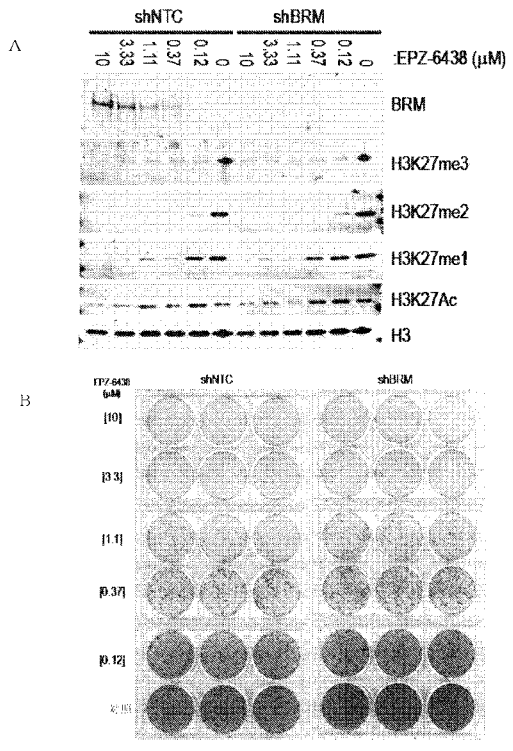
【図１５】



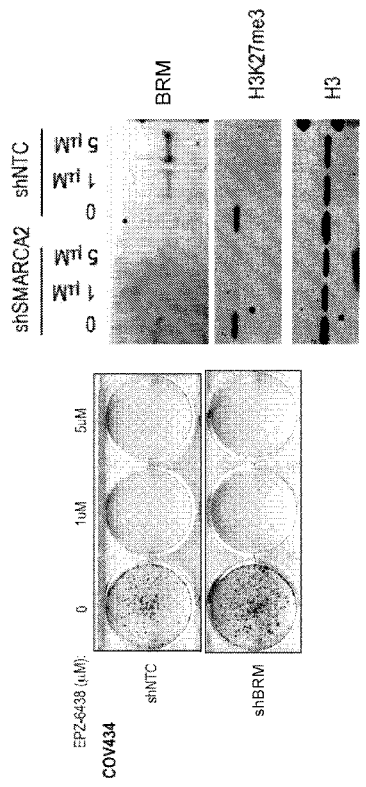
【図１６】



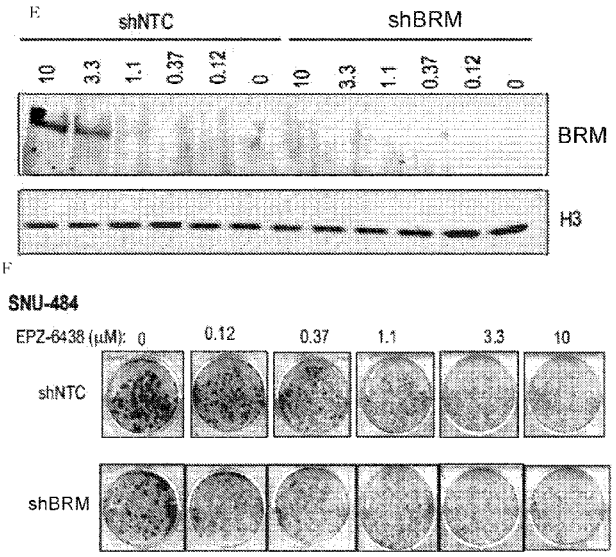
【図１７－１】



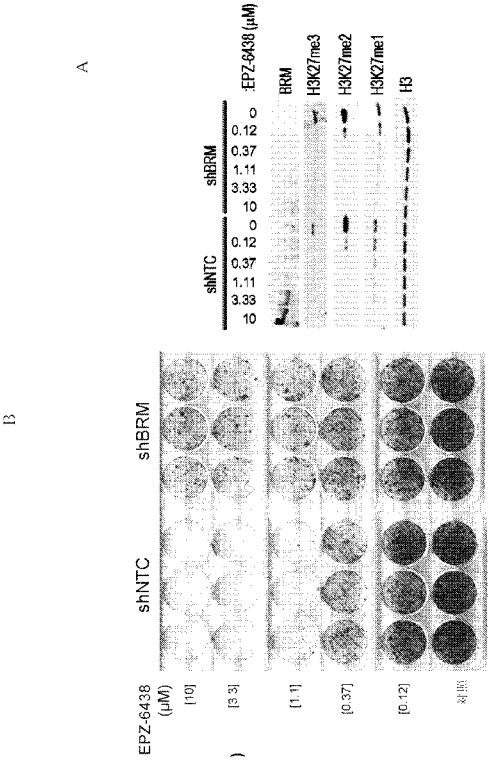
【図１７－２】



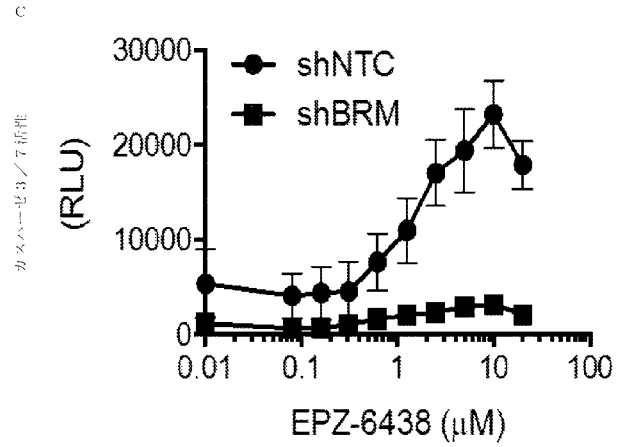
【図１７－３】



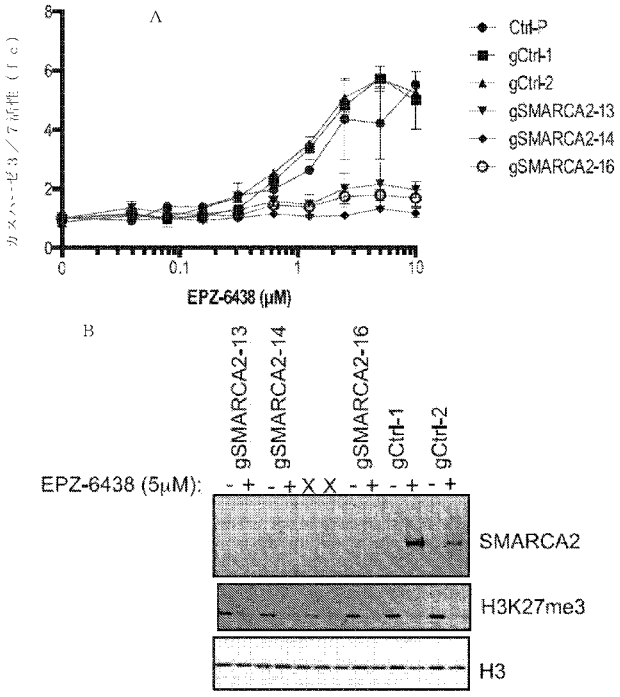
【図１８－１】



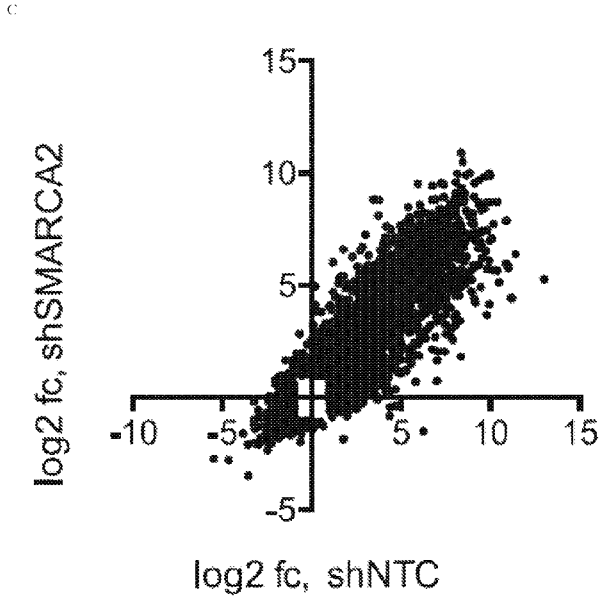
【図１８－２】



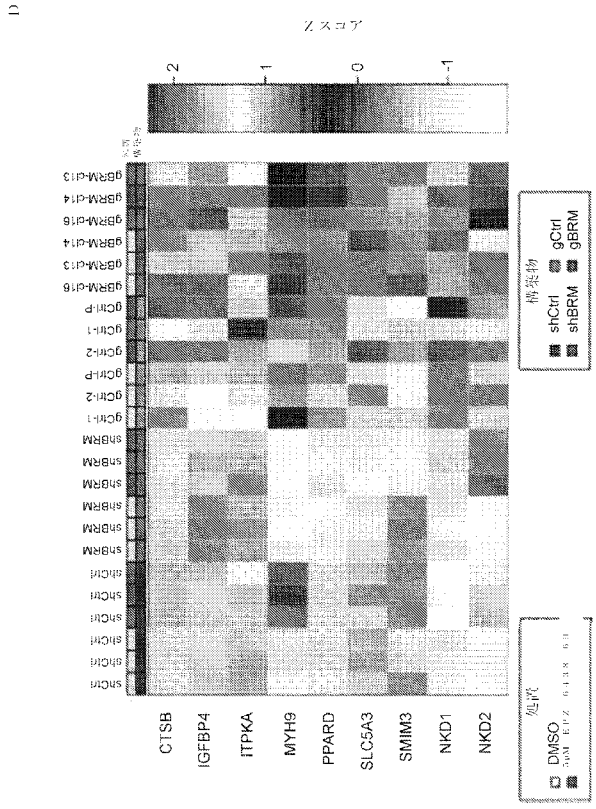
【図１９－１】



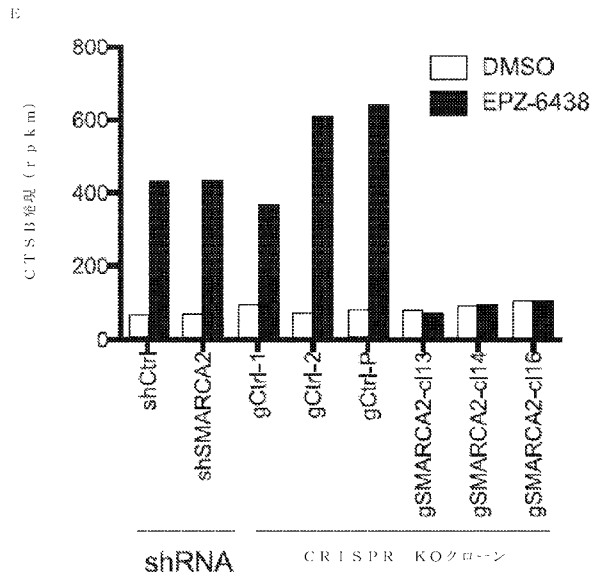
【図１９－２】



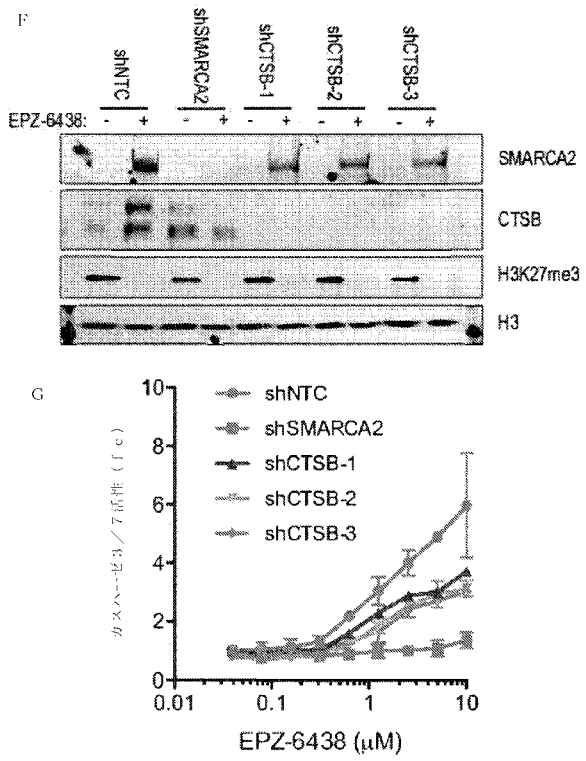
【図１９－３】



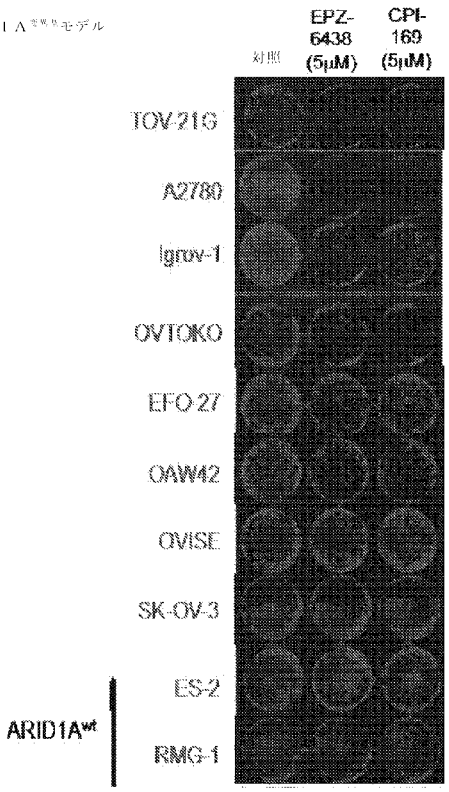
【図１９－４】



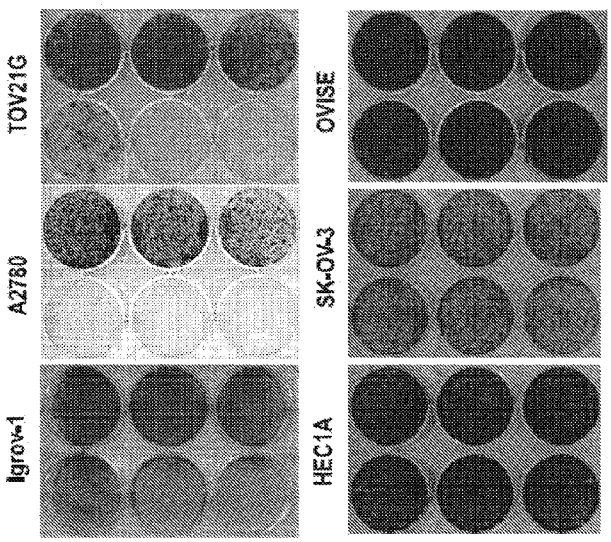
【図１９－５】



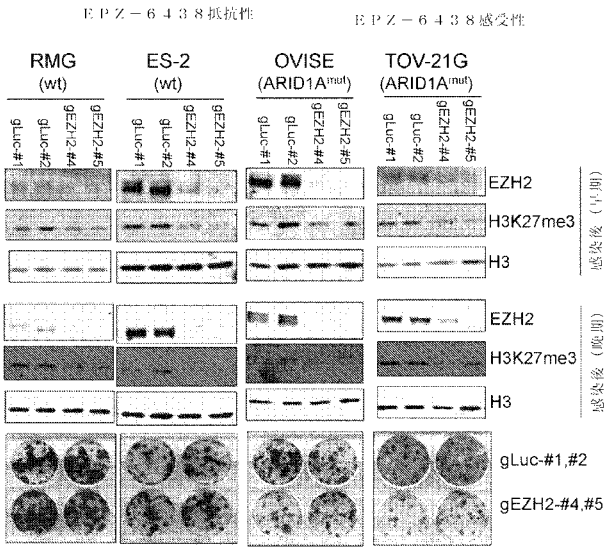
【図２０】



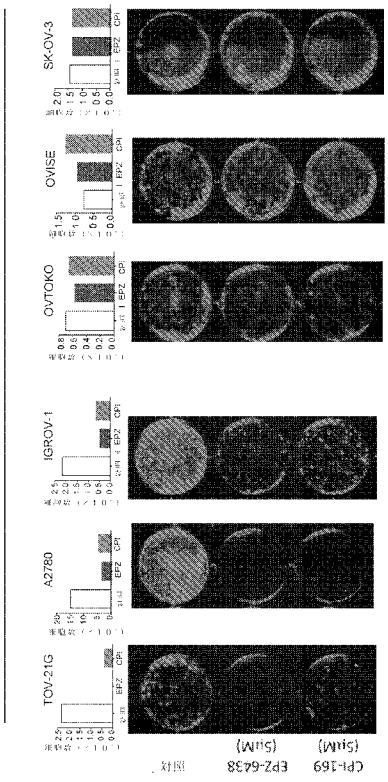
【図２１】



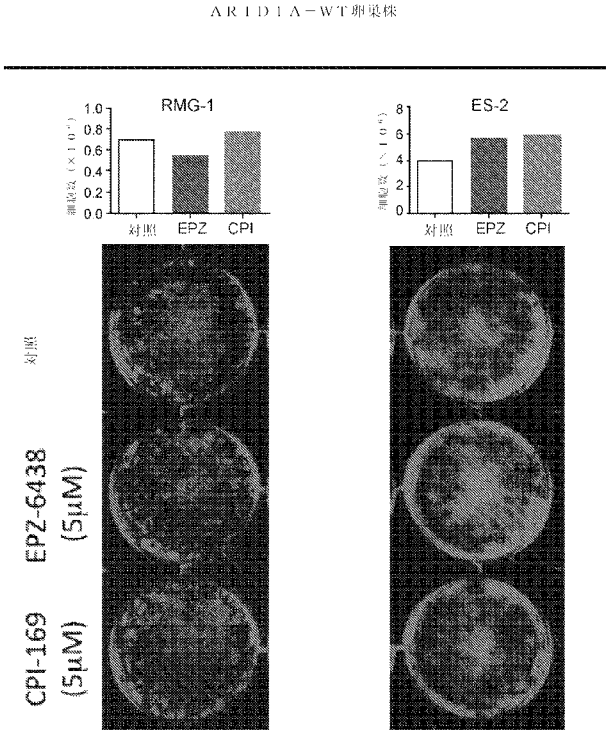
【図２２】



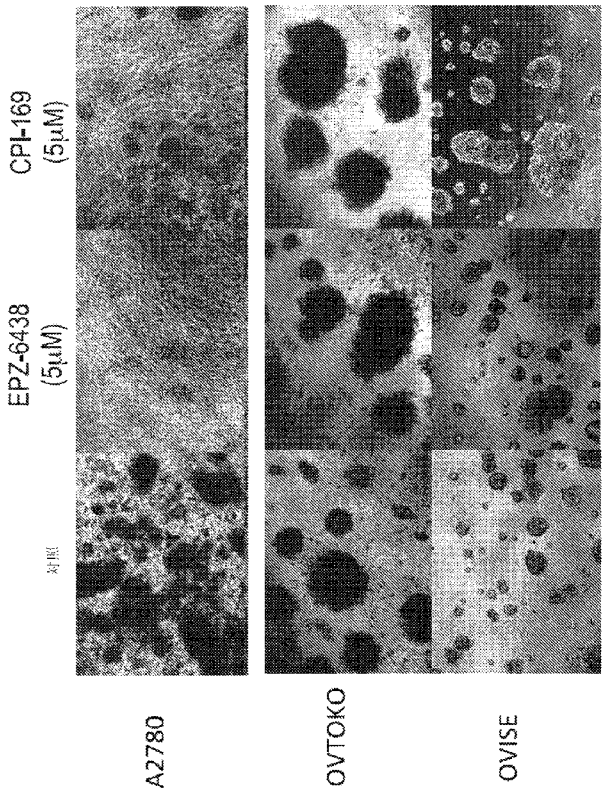
【図２３Ａ】



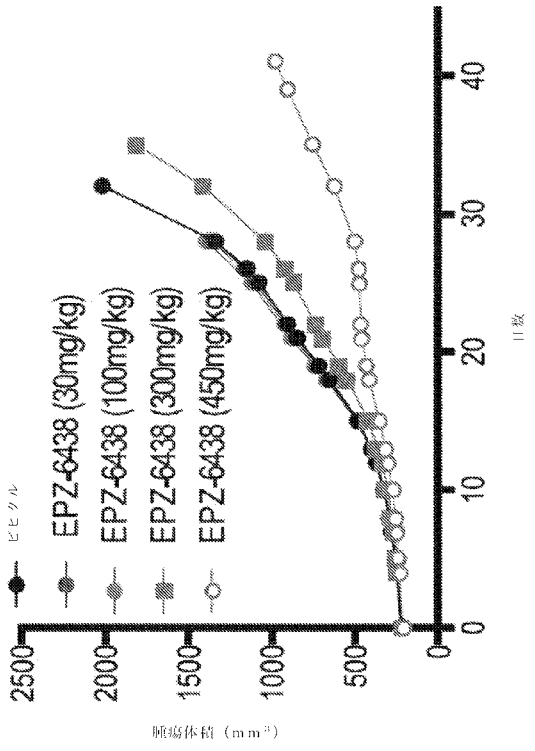
【図２３Ｂ】



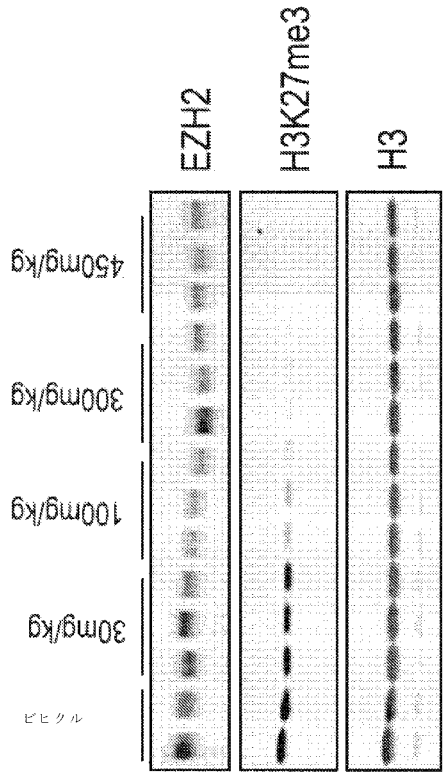
【図２４】



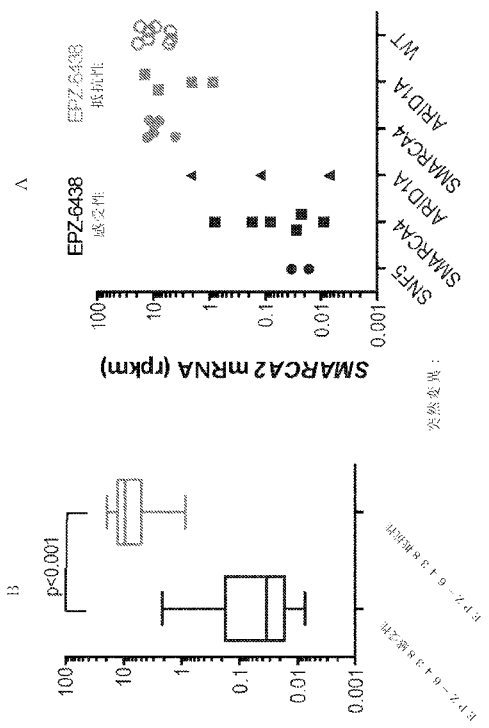
【図２５】



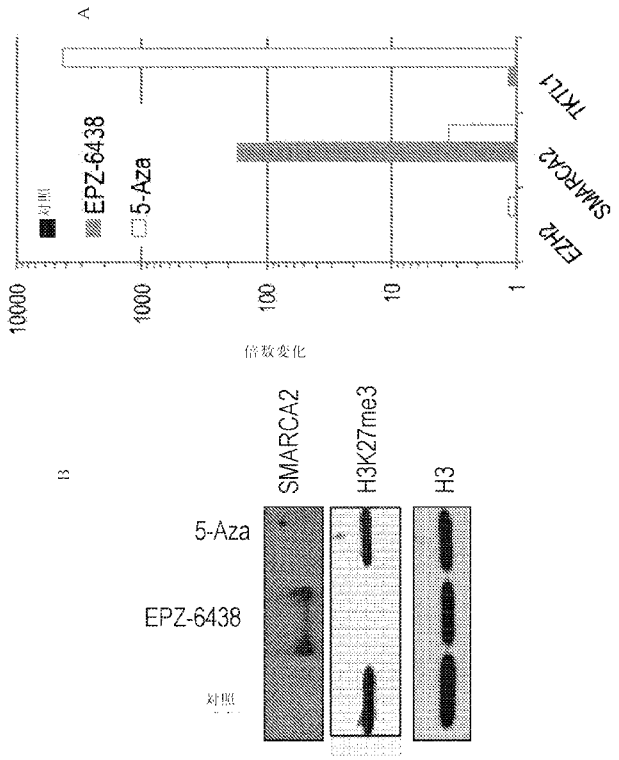
【図２６】



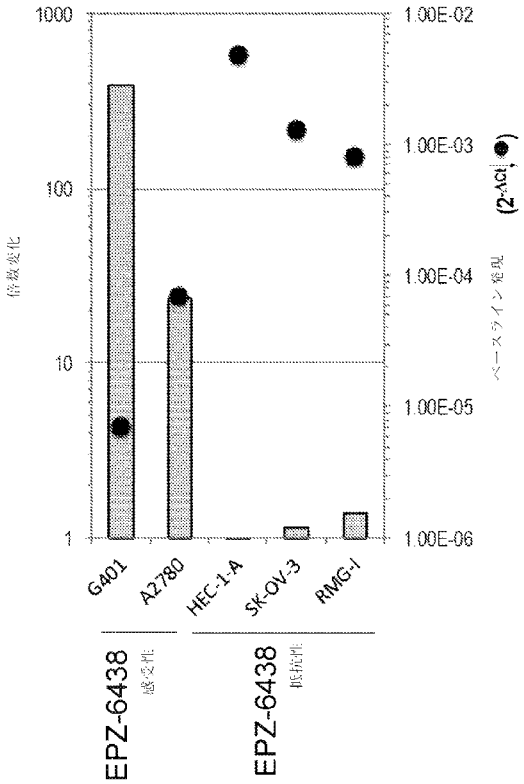
【図２７】


A
EPZ-6438
感受性
EPZ-6438
抵抗性
SMARCA2 mRNA (rpkm)
WT
ARID1A
SMARCA4
ARID1A
SMARCA4
SNF5
B
p<0.001

【図２８】


A
対照
EPZ-6438
5-Aza
EZH2
SMARCA2
TKTL1
倍数変化
B
SMARCA2
H3K27me3
H3
5-Aza
EPZ-6438
対照

【図２９】


倍数変化
ベースライン発現 (2-ΔCt)
G401
A2780
HEC-1-A
SK-OV-3
RMG-I
EPZ-6438
感受性
EPZ-6438
抵抗性

【配列表】
2019527037000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/036515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68
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)
C12Q

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, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	ELAYNE CHAN-PENEBRE ET AL: "Selective Killing of SMARCA2- and SMARCA4-deficient Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type Cells by Inhibition of EZH2: In Vitro and In Vivo Preclinical Models", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 16, no. 5, 14 March 2017 (2017-03-14) , pages 850-860, XP055410385, US ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0678 the whole document abstract page 852, column 2, last paragraph - page 854, column 1, paragraph 2 ----- -/--	1-25, 47-93

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

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 October 2017	11/10/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bruma, Anja

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/036515

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/036515

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2017/053930 A2 (EPIZYME INC [US]) 30 March 2017 (2017-03-30) claims 1-3 example 4 paragraphs [0004] - [0011], [0053], [0072]	1-93
X	WO 2014/062720 A2 (EPIZYME INC [US]) 24 April 2014 (2014-04-24)	1-25, 47-88,90
A	claims 1-33 examples 1-2 paragraphs [0051] - [0055], [0059] - [0060], [0063] - [0065], [0069] - [0077], [0084], [0140], [0330] - [0342], [0371] - [0372]	26-46,89
X	WO 2012/138783 A2 (NETHERLANDS CANCER INST [NL]; BERNARDS RENE [NL]; HUANG SIDONG [NL]; H) 11 October 2012 (2012-10-11) claims 47-56 page 68	91-93
A	M. Y. TOLSTORUKOV ET AL: "Swi/Snf chromatin remodeling/tumor suppressor complex establishes nucleosome occupancy at target promoters", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, vol. 110, no. 25, 30 May 2013 (2013-05-30) , pages 10165-10170, XP055410827, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1302209110 the whole document	26-46,89
A	WO 2014/176047 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BROAD INST INC [US]; CHAN HO MAN [US]; GIBAJA VERONI) 30 October 2014 (2014-10-30) claims 1-13 example 2 paragraphs [0002] - [0039]	1-93
A	KIMBERLY H KIM ET AL: "SWI/SNF-mutant cancers depend on catalytic and non-catalytic activity of EZH2", NATURE MEDICINE, vol. 21, no. 12, 9 November 2015 (2015-11-09), pages 1491-1496, XP055410199, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.3968 the whole document figure 2 page 1495, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2	1-93

3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/036515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017053930 A2	30-03-2017	NONE	
WO 2014062720 A2	24-04-2014	AU 2013331368 A1	30-04-2015
		CA 2887243 A1	24-04-2014
		CN 105142642 A	09-12-2015
		EP 2908823 A2	26-08-2015
		HK 1213771 A1	15-07-2016
		JP 2015536308 A	21-12-2015
		KR 20150086264 A	27-07-2015
		RU 2015118144 A	10-12-2016
		US 2014128393 A1	08-05-2014
		WO 2014062720 A2	24-04-2014
WO 2012138783 A2	11-10-2012	AU 2012240240 A1	09-05-2013
		EP 2694677 A2	12-02-2014
		US 2014296248 A1	02-10-2014
		WO 2012138783 A2	11-10-2012
WO 2014176047 A1	30-10-2014	US 2016091485 A1	31-03-2016
		WO 2014176047 A1	30-10-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ	*1/686*	*(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6841	Ｚ	
Ｃ１２Ｑ	*1/6837*	*(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/686	Ｚ	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6837	Ｚ	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*45/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		
Ａ６１Ｋ	*31/4545*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/496*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
			Ａ６１Ｋ	31/4545		
			Ａ６１Ｋ	31/496		

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,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,TZ

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ
２．Ｎｏｎｉｄｅｔ

(72)発明者　ジャヌアリオ，　トーマス　イー.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１

Ｆターム(参考)　4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ53 QQ79 QR08 QR32 QR35 QR55
QR62 QS25 QS34 QX02
4C084 AA17 AA19 AA20 AA22 AA23 AA24 NA05 ZB022 ZB212 ZB261
ZB262 ZC411 ZC412 ZC751
4C086 AA01 BC21 BC50 BC73 GA02 GA07 GA08 GA12 MA02 MA03
MA04 NA05 ZB26 ZC41 ZC75

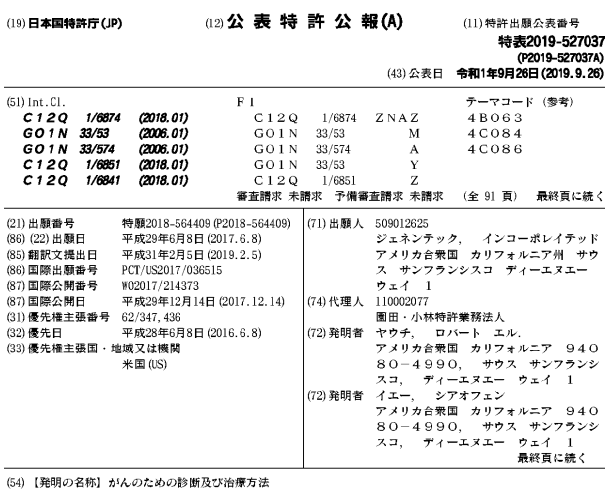
专利名称(译)	癌症的诊断和治疗方法

公开(公告)号	JP2019527037A	公开(公告)日	2019-09-26
申请号	JP2018564409	申请日	2017-06-08

[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司
申请(专利权)人(译)	Genentech公司
[标]发明人	イエーシアオフェン
发明人	ヤウチ, ロバート エル. イエー, シアオフェン ジャヌアリオ, トーマス イー.
IPC分类号	C12Q1/6874 G01N33/53 G01N33/574 C12Q1/6851 C12Q1/6841 C12Q1/686 C12Q1/6837 A61P35/00 A61K45/00 A61P43/00 A61K45/06 A61K31/5377 A61K31/4545 A61K31/496
CPC分类号	A61P35/00 A61P43/00 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/154 C12Q2600/158 A61K31/5377 A61K45/06 C12Q2600/136
FI分类号	C12Q1/6874.ZNA.Z G01N33/53.M G01N33/574.A G01N33/53.Y C12Q1/6851.Z C12Q1/6841.Z C12Q1/686.Z C12Q1/6837.Z A61P35/00 A61K45/00 A61P43/00.111 A61K45/06 A61P43/00.121 A61K31/5377 A61K31/4545 A61K31/496
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/AA20 4C084/AA22 4C084/AA23 4C084/AA24 4C084/NA05 4C084/ZB022 4C084/ZB212 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC751 4C086/AA01 4C086/BC21 4C086/BC50 4C086/BC73 4C086/GA02 4C086/GA07 4C086/GA08 4C086/GA12 4C086/MA02 4C086/MA03 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZB26 4C086/ZC41 4C086/ZC75
优先权	62/347436 2016-06-08 US
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明提供了用于癌症的诊断和治疗方法。 本发明提供了确定患有癌症的患者是否可能对包含H3K27甲基化抑制剂的治疗产生反应的方法，预测患有癌症的患者对包含一种或多种H3K27甲基化抑制剂的治疗的反应性的方法，选择 基于本发明生物标志物的表达水平（例如，SIV1ARCA2的表达水平或SMARCA2启动子上的H3K27的占有水平）的癌症患者的抗肿瘤疗法和治疗癌症的方法。



(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2019-527037 (P2019-527037A)

(43)公表日　令和1年9月26日(2019.9.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/6874	(2018.01)	C12Q	1/6874	ZNAZ	4B063
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	M	4C084
G01N 33/574	(2006.01)	G01N	33/574	A	4C086
C12Q 1/6851	(2018.01)	G01N	33/53	Y	
C12Q 1/6841	(2018.01)	C12Q	1/6851	Z	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 91 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-564409 (P2018-564409)
(86)(22)出願日　平成29年6月8日 (2017.6.8)
(85)翻訳文提出日　平成31年2月5日 (2019.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/036515
(87)国際公開番号　WO2017/214373
(87)国際公開日　平成29年12月14日 (2017.12.14)
(31)優先権主張番号　62/347,436
(32)優先日　平成28年6月8日 (2016.6.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国 (US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　ヤウチ，　ロバート　エル.
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
(72)発明者　イエー，　シアオフェン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1

最終頁に続く

(54)【発明の名称】がんのための診断及び治療方法