

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-524052
(P2015-524052A)

(43) 公表日 平成27年8月20日(2015.8.20)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| GO 1 N 33/574 (2006.01) | GO 1 N 33/574 | B 2 G O 4 1 |
| C 1 2 N 15/09 (2006.01) | C 1 2 N 15/00 | A 4 B O 2 4 |
| C 1 2 Q 1/68 (2006.01) | C 1 2 Q 1/68 | A 4 B O 2 9 |
| C 1 2 M 1/34 (2006.01) | C 1 2 M 1/34 | B 4 B O 6 3 |
| GO 1 N 33/53 (2006.01) | GO 1 N 33/53 | M |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-512606 (P2015-512606)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月16日 (2013.5.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年1月14日 (2015.1.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2013/050554
 (87) 国際公開番号 W02013/172779
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 (31) 優先権主張番号 1250508-7
 (32) 優先日 平成24年5月16日 (2012.5.16)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)
 (31) 優先権主張番号 1251309-9
 (32) 優先日 平成24年11月20日 (2012.11.20)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 500139981
 ファディア・アクチボラゲット
 Phadia AB
 スウェーデン751 37ウプサラ、ボックス6460
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100156122
 弁理士 佐藤 剛
 (72) 発明者 ヘンリック・グレンバリ
 スウェーデン、エスー112 18ストックホルム、リンドハーゲンステラッセン9番

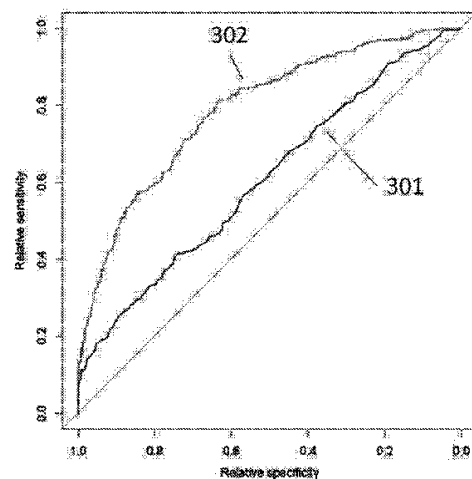
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 前立腺癌の存在または不存在の提示方法

(57) 【要約】

本発明は、一般的に、診断マーカーとして潜在的な有用性を有する種々の形態の遺伝子マーカーおよび種々の形態の蛋白質の検出および同定に関する。患者試料中の複数のバイオマーカーおよび遺伝子マーカーのレベルを決定し、所定の式により得られた値を組み合わせることにより、患者が前立腺癌に苦しむ恐れがあるかを決定することが可能である。

FIG. 3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1. 個人からの少なくとも1つの生物学的試料を提供し；
2. 前記生物学的試料中で、
 - a) 少なくとも1つの前立腺癌（P C a）の存在または濃度；
 - b) P C aに関連する少なくとも1つのS N Pの存在を決定することによる前記個人のP C a関連遺伝状態；および
 - c) P C aバイオマーカ濃度に関連する少なくとも1つのS N Pの存在を決定することによる前記個人のP C aバイオマーカ濃度関連遺伝状態を決定し；

10

3. 少なくとも1つのP C a関連バイオマーカの前記存在または濃度に関する前記個人からのデータ、前記P C a関連遺伝状態に関する前記個人からのデータ、およびP C aバイオマーカ濃度関連遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、全複合値を形成し；

4. 全複合値を公知のP C aおよび良性疾患の診断の対照試料で確立された所定のカットオフ値と比較することにより、前記全複合値を前記個人におけるP C aの存在に関連付ける

工程を含み；

バイオマーカの(i) P S A、(i i) 総P S A (t P S A)、(i i i) 無傷P S A (i P S A)、(i v) 遊離P S A (f P S A) および(v) H K 2の少なくとも1つの存在または濃度が決定され、全複合値に含まれることを特徴とする、個人におけるP C aの存在または不存在の提示方法。

20

【請求項 2】

1. 個人からの少なくとも1つの生物学的試料を提供し；
2. 前記生物学的試料中で、
 - a) 少なくとも2つの前立腺癌（P C a）関連バイオマーカの存在または濃度；および
 - b) P C aに関連する少なくとも1つのS N Pの存在を決定することによる前記個人のP C a関連遺伝状態を決定し；

30

3. 少なくとも2つのP C a関連バイオマーカの前記存在または濃度に関する前記個人からのデータを組み合わせて、P C aの発生のP C aバイオマーカ関連リスクを表すバイオマーカ複合値を形成し；

4. 前記P C a関連遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、P C aの発生の遺伝子関連リスクを表す遺伝複合値を形成し；

5. バイオマーカ複合値と遺伝複合値とを組み合わせて、全複合値を形成して、前記全複合値を公知のP C aおよび良性疾患の診断の対照試料で確立された所定のカットオフ値と比較することにより、前記個体におけるP C aの存在を予測する

ことを含み；

ここに、バイオマーカの(i) P S A、(i i) 総P S A (t P S A)、(i i i) 無傷P S A (i P S A)、(i v) 遊離P S A (f P S A) および(v) H K 2の少なくとも1つおよび最大でも4つの存在または濃度が決定され、バイオマーカ複合値に含まれることを特徴とする、個人におけるP C aの存在または不存在の提示方法。

40

【請求項 3】

さらに、前記生物学的試料中で、P C aバイオマーカ濃度に関連する少なくとも1つのS N Pの存在を決定することによる前記個人のP C aバイオマーカ濃度関連遺伝状態を決定する工程2 c)；ならびに前記P C a関連遺伝状態および前記P C aバイオマーカ濃度関連遺伝状態からのデータを組み合わせて、P C aの発生の遺伝学関連リスクを表す遺伝複合値を形成することを含む工程4を含むことを特徴とする請求項2記載の提示方法。

50

【請求項 4】

P C aに関連する S N P が、rs 1 1 6 7 2 6 9 1、rs 1 1 7 0 4 4 1 6、rs 3 8 6 3 6 4 1、rs 1 2 1 3 0 1 3 2、rs 4 2 4 5 7 3 9、rs 3 7 7 1 5 7 0、rs 7 6 1 1 6 9 4、rs 1 8 9 4 2 9 2、rs 6 8 6 9 8 4 1、rs 2 0 1 8 3 3 4、rs 1 6 8 9 6 7 4 2、rs 2 2 7 3 6 6 9、rs 1 9 3 3 4 8 8、rs 1 1 1 3 5 9 1 0、rs 3 8 5 0 6 9 9、rs 1 1 5 6 8 8 1 8、rs 1 2 7 0 8 8 4、rs 8 0 0 8 2 7 0、rs 4 6 4 3 2 5 3、rs 6 8 4 2 3 2、rs 1 1 6 5 0 4 9 4、rs 7 2 4 1 9 9 3、rs 6 0 6 2 5 0 9、rs 1 0 4 1 4 4 9、rs 2 4 0 5 9 4 2、rs 1 2 6 2 1 2 7 8、rs 9 3 6 4 5 5 4、rs 1 0 4 8 6 5 6 7、rs 6 4 6 5 6 5 7、rs 2 9 2 8 6 7 9、rs 6 9 8 3 5 6 1、rs 1 6 9 0 1 9 7 9、rs 1 6 9 0 2 0 9 4、rs 1 2 4 1 8 4 5 1、rs 4 4 3 0 7 9 6、rs 1 1 6 4 9 7 4 3、rs 2 7 3 5 8 3 9、rs 9 6 2 3 1 1 7 および rs 1 3 8 2 1 3 1 9 7 の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 記載の提示方法。

10

【請求項 5】

P C a バイオマーカ濃度に関連する S N P が、rs 3 2 1 3 7 6 4、rs 1 3 5 4 7 7 4 および rs 1 2 2 7 7 3 2 の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 1、3 および 4 のいずれか 1 記載の提示方法。

【請求項 6】

さらに、肥満度指数 (B M I) に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、前記個人の B M I 関連遺伝状態を決定することを含み、ここに、B M I に関連する前記 S N P に関する前記個人からのデータは、前記複合値を形成する組合せデータに含まれることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 記載の提示方法。

20

【請求項 7】

前記個人の B M I に関連する S N P が、rs 3 8 1 7 3 3 4、rs 1 0 7 6 7 6 6 4、rs 2 2 4 1 4 2 3、rs 7 3 5 9 3 9 7、rs 7 1 9 0 6 0 3、rs 5 7 1 3 1 2、rs 2 9 9 4 1、rs 2 2 8 7 0 1 9、rs 2 8 1 5 7 5 2、rs 7 1 3 5 8 6、rs 2 8 6 7 1 2 5、rs 9 8 1 6 2 2 6、rs 1 0 9 3 8 3 9 7 および rs 1 5 5 8 9 0 2 の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 6 記載の提示方法。

【請求項 8】

さらに、前記個人から P C a に関する家族歴および身体的データを収集することを含み、ここに、家族歴および / または身体的データは、前記全複合値を形成する組合せデータに含まれることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 記載の提示方法。

30

【請求項 9】

M I C - 1 および / または M S M B の存在または濃度が、さらに決定され、バイオマーカ複合値または直接的に全複合値のいずれかに含まれることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 記載の提示方法。

【請求項 10】

生物学的試料が血液試料であることを特徴とする請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 記載の提示方法。

【請求項 11】

全複合値および / またはバイオマーカ複合値および / または遺伝複合値が、P C a バイオマーカ濃度に関連する S N P およびその対応する P C a バイオマーカ濃度の非相対的効果が利用される方法を用いて計算されることを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 記載の提示方法。

40

【請求項 12】

遺伝状態の決定が、M A L D I 質量分析の使用により行われることを特徴とする請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 記載の提示方法。

【請求項 13】

前記 P C a バイオマーカの存在または濃度の決定が、マイクロアレイ技術の使用により行われることを特徴とする請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 記載の提示方法。

50

【請求項14】

少なくとも3つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含み、

- 第1のタイプの前記リガンドは、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBのごときPCaに関連するバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含み；

- 第2のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごときPCaに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含み；および

- 第3のタイプの前記リガンドは、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPCaバイオマーカー濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む、請求項1記載の工程2a、2bおよび2cを行うためのアッセイ装置。

10

20

【請求項15】

少なくとも2つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含み、

- 第1のタイプの前記リガンドは、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBのごときPCaに関連するバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも2つの異なるリガンドを含み；および

- 第2のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごときPCaに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む請求項2記載の工程2aおよび2bを行うためのアッセイ装置。

30

40

【請求項16】

固体相がさらに第3のタイプのリガンドを固定し、前記第3のタイプのリガンドが、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPCaバイオマーカー濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む請求項3記載の工程2cをさらに行うための請求項15記載のアッセイキット。

【請求項17】

固体相がさらに第4のタイプのリガンドを固定され、前記第4のタイプのリガンドが、rs3817334、rs10767664、rs2241423、rs7359397、rs7190603、rs571312、rs29941、rs2287019、rs

50

2815752、rs713586、rs2867125、rs9816226、rs10938397およびrs1558902の少なくとも1つのごときBMIに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む請求項6記載の提示方法をさらに行うための請求項14～16のいずれか1記載のアッセイ装置。

【請求項18】

請求項14記載のアッセイ装置および少なくとも3つの異なるタイプの検出分子を含み、

- 第1のタイプの前記検出分子は、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMSMBおよび/またはMIC-1のごときPcaに関連するバイオマーカーを検出することができる少なくとも1つのリガンドを含み；

10

- 第2のタイプの前記検出分子は、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごときPcaに関連するSNPを検出することができる少なくとも1つのリガンドを含み；および

20

- 第3のタイプの前記検出分子は、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPcaバイオマーカー濃度に関連するSNPを検出することができる少なくとも1つのリガンドを含む請求項1記載の工程2a、2bおよび2cを行うための試験キット。

【請求項19】

請求項15記載のアッセイ装置および少なくとも2つの異なるタイプの検出分子を含み、

30

- 第1のタイプの前記検出分子は、少なくとも2つの異なる検出分子を含み、その各々が、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBのごときPcaに関連するバイオマーカーを検出することができる少なくとも2つの異なる検出分子を含み、但し、前記少なくとも2つの異なる検出分子が、Pcaに関連する異なるバイオマーカーを検出することができ；および

- 第2のタイプの前記検出分子は、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごときPcaに関連するSNPを検出することができる少なくとも1つのリガンドを含む請求項2記載の工程2aおよび2bを行うための試験キット。

40

【請求項20】

50

請求項 16 記載のアッセイ装置および少なくとも 3 つの異なるタイプの検出分子を含み

：

- 第 1 のタイプの前記検出分子は、少なくとも 2 つの異なる検出分子を含み、その各々は、PSA、iPSA、tPSA、fPSA および hK2 の少なくとも 1 つならびに所望により MIC-1 および / または MSMB のとき Pca に関連するバイオマーカーを検出することができる少なくとも 2 つの異なる検出分子を含み、但し、前記少なくとも 2 つの異なる検出分子が、Pca に関連する異なるバイオマーカーを検出することができ；および

- 第 2 のタイプの前記検出分子は、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117 and rs138213197 の少なくとも 1 つのごとき Pca に関連する SNP を検出することができる少なくとも 1 つのリガンドを含み；

- 第 3 のタイプの前記検出分子は、rs3213764、rs1354774 および rs1227732 の少なくとも 1 つのごとき Pca バイオマーカー濃度に関連する SNP を検出することができる少なくとも 1 つのリガンドを含む請求項 3 記載の工程 2a、2b および 2c を行うための試験キット。

【請求項 21】

請求項 17 記載のアッセイ装置および第 4 のタイプの検出分子を含み、第 4 のタイプのリガンドが、rs3817334、rs10767664、rs2241423、rs7359397、rs7190603、rs571312、rs29941、rs2287019、rs2815752、rs713586、rs2867125、rs9816226、rs10938397 および rs1558902 の少なくとも 1 つのごとき BMI に関連する SNP を検出することができる少なくとも 1 つのリガンドを含む請求項 6 記載の提示方法を行うための請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 記載の試験キット。

【請求項 22】

少なくとも 3 つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含むアッセイ装置であって、

- 第 1 のタイプの前記リガンドは、PSA、iPSA、tPSA、fPSA および hK2 の少なくとも 1 つならびに所望により MIC-1 および / または MSMB から選択された Pca に関連するバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも 1 つのリガンドを含み；

- 第 2 のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117 および rs138213197 の少なくとも 1 つから選択された Pca

に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含み；および

- 第3のタイプの前記リガンドは、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つから選択されたPCaバイオマーカー濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む該装置。

【請求項23】

少なくとも2つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含むアッセイ装置であって、

- 第1のタイプの前記リガンドは、その各々がPSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBから選択されたPCaに関連するバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも2つの異なるリガンドを含み、但し、少なくとも2つの異なる検出分子は、PCaに関連する異なるバイオマーカーを検出することができ；および

- 第2のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つから選択されたPCaに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む該装置。

【請求項24】

固体相が第3のタイプのリガンドをさらに有し、第3のタイプのリガンドが、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つから選択されたPCaバイオマーカー濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む請求項23記載のアッセイ装置。

【請求項25】

固体相がさらに第4のタイプのリガンドを固定され、第4のタイプのリガンドが、rs3817334、rs10767664、rs2241423、rs7359397、rs7190603、rs571312、rs29941、rs2287019、rs2815752、rs713586、rs2867125、rs9816226、rs10938397およびrs1558902の少なくとも1つから選択されたBMIに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む請求項22～24のいずれか1記載のアッセイ装置、

【請求項26】

コンピューターに、請求項1記載の提示方法の工程1、2a、2b、2c、3および4のごとき請求項1記載の提示方法の少なくとも工程3および4を行なわせるための指示を含む非一時的コンピューター可読媒体。

【請求項27】

コンピューターに、請求項2記載の提示方法の工程1、2a、2b、3および4のごとき請求項2記載の提示方法の少なくとも工程3および4を行なわせるための指示；ならびにさらに、所望によりコンピューターに、請求項2記載の提示方法の工程5を行なわせるための指示を含む非一時的コンピューター可読媒体。

【請求項28】

コンピューターに請求項3の工程2cに記載の方法を行なわせるための指示をさらに含む請求項27記載のコンピューター可読媒体。

【請求項29】

10

20

30

40

50

コンピューターに請求項 6 記載の提示方法を行なわせるための指示をさらに含む請求項 26 ~ 28 のいずれか 1 記載のコンピューター可読媒体。

【請求項 30】

請求項 22 記載のアッセイ装置および請求項 26 記載のコンピューター可読媒体；または請求項 23 記載のアッセイ装置および請求項 27 記載のコンピューター可読媒体；または請求項 24 記載のアッセイ装置および請求項 28 記載のコンピューター可読媒体；または請求項 25 記載のアッセイ装置および請求項 29 記載のコンピューター可読媒体を含む装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、一般的に、診断マーカーとして潜在的な有用性を有する、種々の形態の遺伝子マーカーおよび種々の形態の蛋白質の検出および同定に関する。特に、本発明は、前立腺癌の検出の改善のための複数の診断マーカーの同時使用に関する。

【背景技術】

【0002】

血清前立腺特異抗原 (PSA) の測定は、前立腺癌 (PCa) のスクリーニングおよび早期検出で広範囲に用いられている。EUROPEAN UROLOGY 60 (2011) 21-28 (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に公表された Markus Aly および共著者による公的報告書「Polygenic Risk Score Improves Prostate Cancer Risk Prediction: Results from the Stockholm-1 Cohort Study」に言及するごとく、現行の臨床免疫測定法により測定可能な血清 PSA は、主に遊離の「非複合型」形態 (遊離 PSA)、または -1 抗キモトリプシン (ACT) との複合体として存在する。血清中の遊離 - 対 - 総 PSA の比は、PCa の検出をかなり改善することが示されている。また、年齢および文書化された家族歴のような他の因子が、PCa の検出を改善し得る。PCa に関連する遺伝子マーカー、特に、一塩基多型 (SNP) の測定は、前立腺癌のスクリーニングおよび早期検出のための新興方法である。複数の PCa 関連 SNP の解析は、PSA のようなバイオマーカーおよび患者についての一般的な情報と組み合わせ、いくつかの SNP の組合せを介して遺伝的スコアへのリスク評価を改善できる。

20

【0003】

前立腺癌のスクリーニングおよび早期検出は複雑なタスクであり、現在まで、男性集団の特異的かつ敏感なマッピングに十分に良好と証明された単一のバイオマーカーはない。したがって、試みは、バイオマーカーレベルを組み合わせ、PCa のスクリーニングおよび早期検出においてより良好に行う処方生成することに費やされてきた。最も一般的な例は、通常の PSA 試験であり、実際には、「遊離」PSA および「総」PSA の評価である。PSA は、ある「非複合体」形態として、および PSA が -1 抗キモトリプシンと複合体形成している形態として存在する。もう一つのかかる例は、W003100079 (METHOD OF ANALYZING PROENZYME FORMS OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN SERUM TO IMPROVE PROSTATE CANCER DETECTION) (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に記載のごとき、診断目的での遊離 PSA、総 PSA および 1 以上のプロ酵素形態の PSA の濃度の組合せの使用である。PCa のスクリーニングおよび早期検出についての性能を改善し得る PSA 濃度およびプロ酵素濃度の 1 つの可能な組合せは、phi インデックスである。phi は、BJU Int. 2011 Nov 11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10751.x. に公表された Nichol MB および共著者により報告書「Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection」に開示された、PSA、遊離 PSA および PSA 前駆体形態 [- 2] プロ PSA の組合せとして、PSA 試験境界 (例えば、PSA 2 ~ 10 ng / mL) および疑わしくないデジタル直腸内検査の男性につき PCa のより良好な検出のために開発された。もう一つのかかる例は、US 2012021925 (DIAGNOSTIC ASSAYS FOR PROSTATE CANCER USING PSP94 AND PSA BIOMARKERS) に記載のごとき、p s p 9 4 と PSA との組合せである。

30

40

50

【 0 0 0 4 】

Clin Cancer Res 2009;15(21):OF1-7に公表されたDavid A. Brownおよび共著者による報告書「Macrophage Inhibitory Cytokine 1: A New Prognostic Marker in Prostate Cancer」(ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)に記載のごときMIC-1を含めたPCaに患者が苦しむかどうかを評価するための潜在的な診断値または予後値の他のバイオマーカーが存在する。

【 0 0 0 5 】

PCaリスクの予測のための1つのアルゴリズムモデルに複数の源からの情報を組み合わせる試みが過去に開示されている。Cancer Prev Res (2010), 3(5):611-619に公表されたRobert Kleinsおよび共著者による公的な報告書「Blood Biomarker Levels to Aid Discovery of Cancer-Related Single-Nucleotide Polymorphisms: Kallikreins and Prostate Cancer」(ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)において、その著者らは、血液バイオマーカーがどのように新規なSNPの発見を支援できるかを言及し、遺伝子型およびバイオマーカーレベルの双方を予測モデルに組み込むための潜在的な役割が存在することも示唆している。さらに、この報告書は、同時に遺伝子マーカーおよびバイオマーカーの非相加的な組合せがPCaリスクの見積りのための予測値を有し得るという証拠を提供する。その後、Xuおよび共同発明者は、主として、特許出願WO2012031207(ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)において、5-レダクターゼ阻害薬(例えば、デュタステリドまたはフィナステリド)を用いて、化学予防的療法に適する対象を同定する目的で、遺伝子マーカーと前立腺癌とを関連付ける方法を開示している。同時に、これらの2つの開示は、PCaリスクを見積もる目的で遺伝子情報およびバイオマーカー濃度の組合せにつき先行技術を要約する。

【 0 0 0 6 】

PSAスクリーニングおよび早期検出の現在の能力は、感度約80%および特異性30%である。約65%が必要のない前立腺生検を経験し、臨床的に関連する前立腺癌の15~20%が現行のスクリーニングにおいて見逃されていると推測される。米国単独において、約100万件の生検が毎年行れる結果、約192,000の新規症例が診断されている。したがって、診断性能の小さな改善の結果、より少数の生検による医療費の大きな節約、および侵襲性診断方法からより少ないヒトの苦痛の双方も生じさせるであろう。

【 0 0 0 7 】

現在の診療(スウェーデンにて)は、総PSAを無症候性および初期の前立腺癌の検出にバイオマーカーとして用いることである。前立腺生検でのさらなる評価に対する一般的なカットオフ値は、3ng/mLである。しかしながら、PSAスクリーニングのネガティブな結果により、今日、欧州または北アメリカで推奨される、構築されたPSAスクリーニングは存在しない。

【 0 0 0 8 】

したがって、患者における初期の前立腺癌の検出および決定を改善するためのアッセイ方法を開発する必要性が存在する。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

本発明は、一般的に、診断マーカーとして潜在的な有用性を有する、種々の形態の遺伝子マーカーおよび種々の形態の蛋白質の検出および同定に関する。特に、本発明は、前立腺癌の検出の改善のための複数の診断マーカーの同時使用に関する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明は、異なる起源の診断マーカーの組合せがPCaを検出する能力を改善し得るという発見に基づいている。特に、偽陽性結果の数、すなわち、陽性診断を受け、生検で追跡される癌がない患者数を低下させる。この結果、少数の男性が侵襲性の生検の潜在的リスクに付すことができるだけでなく、必要のない検査を回避できるために社会に大きな

10

20

30

40

50

節約も生じさせる。

【0011】

したがって、本発明の発見に基づき、本発明の第1の態様は、個人における前立腺癌（PCa）の存在または不存在の提示方法を提供し、以下の工程：

1. 個人からの少なくとも1つの生物学的試料を提供し；
2. 前記生物学的試料中で、
 - a) 少なくとも1つのPCaの存在または濃度；
 - b) PCaに関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することによる前記個人のPCa関連遺伝状態；および
 - c) PCaバイオマーカーク濃度に関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することによる前記個人のPCaバイオマーカーク濃度関連遺伝状態

10

3. 少なくとも1つのPCa関連バイオマーカークの前記存在または濃度に関する前記個人からのデータ、前記PCa関連遺伝状態に関する前記個人からのデータ、およびPCaバイオマーカーク濃度関連遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、全複合値を形成し；

4. 全複合値を公知のPCaおよび良性疾患の診断の対照試料で確立された所定のカットオフ値と比較することにより、前記全複合値を前記個人におけるPCaの存在に関連付ける。

20

工程を含み；

バイオマーカークの(i)PSA、(ii)総PSA(tPSA)、(iii)無傷PSA(iPSA)、(iv)遊離PSA(fPSA)および(v)HK2の少なくとも1つの存在または濃度は、決定され、その全複合値に含まれることを特徴とする。

【0012】

前記の第1の態様による方法の具体例において、(i)PSA、(ii)総PSA(tPSA)、(iii)無傷PSA(iPSA)、(iv)遊離PSA(fPSA)および(v)HK2の少なくとも2つ、好ましくは少なくとも3つ、より好ましくは少なくとも4つが決定され、全複合値に含まれる。これに関して、前記の列挙されたバイオマーカークのいずれの組合せも決定でき、全複合値に含むこともできる。

30

【0013】

前記の第1の態様による本発明の具体例によれば、方法の1以上の工程、典型的には、工程3および/または工程4が、プロセッサおよびメモリーを含むコンピューターにおいて実行される場合、非一時的なコンピューター可読媒体により提供される。

【0014】

本発明の第2の態様は、個人における前立腺癌（PCa）の存在または不存在の提示方法を提供し、以下の工程：

1. 前記個人からの少なくとも1つの生物学的試料を提供し；
2. 前記生物学的試料中で、
 - a) 少なくとも2つのPCa関連バイオマーカークの存在または濃度；および
 - b) PCaに関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することによる前記個人のPCa関連遺伝状態

40

3. 少なくとも2つのPCa関連バイオマーカークの前記存在または濃度に関する前記個人からのデータを組み合わせて、PCaの発生のPCaバイオマーカーク関連リスクを表すバイオマーカーク複合値を形成し；

4. 前記PCa関連遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、PCaの発生の遺伝子関連リスクを表す遺伝複合値を形成し；

5. バイオマーカーク複合値と遺伝複合値とを組み合わせて、全複合値を形成して、前記全複合値を公知のPCaおよび良性疾患の診断の対照試料で確立された所定のカットオフ値と比較することにより、前記個体におけるPCaの存在を予測する

50

ことを含み；

バイオマーカーの (i) P S A、(i i) 総 P S A (t P S A)、(i i i) 無傷 P S A (i P S A)、(i v) 遊離 P S A (f P S A) および (v) H K 2 の少なくとも 1 つおよび最大でも 4 つの存在または濃度が決定され、バイオマーカー複合値に含まれる。

【 0 0 1 5 】

前記の第 2 の態様による方法の具体例において、バイオマーカーの (i) P S A、(i i) 総 P S A (t P S A)、(i i i) 無傷 P S A (i P S A)、(i v) 遊離 P S A (f P S A) および (v) H K 2 の少なくとも 1 つで最大でも 3 つ、例えば、最大でも 2 つの存在または濃度が決定され、バイオマーカー複合値に含まれる。その際、前記の列挙されたバイオマーカーのいずれの組合せも決定でき、バイオマーカー複合値に含まれ得る。

10

【 0 0 1 6 】

前記の第 2 の態様による具体例において、方法は、さらに、前記生物学的試料中で、P C a バイオマーカー濃度に関連した少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、前記個人の P C a バイオマーカー濃度関連遺伝状態を決定する工程 2 c) を含み；工程 4 は、前記 P C a 関連遺伝状態および前記 P C a バイオマーカー濃度関連遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、P C a の発生の遺伝子関連リスクを表す遺伝複合値を形成することを含む。

【 0 0 1 7 】

前記の第 2 の態様による本発明の具体例によれば、方法の 1 以上の工程、典型的には、工程 3 および / または工程 4 および / または工程 5 が、プロセッサおよびメモリーを含むコンピューターにおいて実行される場合、非一時的なコンピューター可読媒体により提供される。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の第 1 または第 2 の態様の具体例において、P C a に関連する S N P は、r s 1 1 6 7 2 6 9 1、r s 1 1 7 0 4 4 1 6、r s 3 8 6 3 6 4 1、r s 1 2 1 3 0 1 3 2、r s 4 2 4 5 7 3 9、r s 3 7 7 1 5 7 0、r s 7 6 1 1 6 9 4、r s 1 8 9 4 2 9 2、r s 6 8 6 9 8 4 1、r s 2 0 1 8 3 3 4、r s 1 6 8 9 6 7 4 2、r s 2 2 7 3 6 6 9、r s 1 9 3 3 4 8 8、r s 1 1 1 3 5 9 1 0、r s 3 8 5 0 6 9 9、r s 1 1 5 6 8 8 1 8、r s 1 2 7 0 8 8 4、r s 8 0 0 8 2 7 0、r s 4 6 4 3 2 5 3、r s 6 8 4 2 3 2、r s 1 1 6 5 0 4 9 4、r s 7 2 4 1 9 9 3、r s 6 0 6 2 5 0 9、r s 1 0 4 1 4 4 9、r s 2 4 0 5 9 4 2、r s 1 2 6 2 1 2 7 8、r s 9 3 6 4 5 5 4、r s 1 0 4 8 6 5 6 7、r s 6 4 6 5 6 5 7、r s 2 9 2 8 6 7 9、r s 6 9 8 3 5 6 1、r s 1 6 9 0 1 9 7 9、r s 1 6 9 0 2 0 9 4、r s 1 2 4 1 8 4 5 1、r s 4 4 3 0 7 9 6、r s 1 1 6 4 9 7 4 3、r s 2 7 3 5 8 3 9、r s 9 6 2 3 1 1 7 および r s 1 3 8 2 1 3 1 9 7 の少なくとも 1 つを含む。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の第 1 または第 2 の態様の具体例において、P C a バイオマーカー濃度に関連する S N P は、r s 3 2 1 3 7 6 4、r s 1 3 5 4 7 7 4 および r s 1 2 2 7 7 3 2 の少なくとも 1 つを含む。

【 0 0 2 0 】

本発明の第 1 または第 2 の態様の具体例において、方法は、さらに、肥満度指数 (B M I) に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、前記個人の B M I 関連遺伝状態を決定することを含み、ここに、B M I に関連する前記 S N P に関する前記個人からのデータは組合せデータに含まれ、前記の全複合値を形成する。

40

【 0 0 2 1 】

第 1 または第 2 の態様の具体例において、前記個人の B M I に関連する S N P は、r s 3 8 1 7 3 3 4、r s 1 0 7 6 7 6 6 4、r s 2 2 4 1 4 2 3、r s 7 3 5 9 3 9 7、r s 7 1 9 0 6 0 3、r s 5 7 1 3 1 2、r s 2 9 9 4 1、r s 2 2 8 7 0 1 9、r s 2 8 1 5 7 5 2、r s 7 1 3 5 8 6、r s 2 8 6 7 1 2 5、r s 9 8 1 6 2 2 6、r s 1 0 9 3 8 3 9 7 および r s 1 5 5 8 9 0 2 の少なくとも 1 つを含む。

50

【 0 0 2 2 】

第 1 または第 2 の態様による方法の具体例において、表 1 に列挙された遺伝子マーカーの少なくとも 1 つが決定される。

【 0 0 2 3 】

本発明の第 1 または第 2 の態様のもう一つの具体例において、方法は、さらに、前記個人から P C a に関する家族歴および身体的データを収集することを含み、ここに、家族歴および / または身体的データは、前記全複合値を形成する組合せデータに含まれる。

【 0 0 2 4 】

第 1 または第 2 の態様による方法の具体例において、M I C - 1 および / または M S M B の存在または濃度が、さらに決定され、バイオマーカー複合値、または直接的に全複合値のいずれかに含まれる。

10

【 0 0 2 5 】

第 1 または第 2 の態様の具体例において、生物学的試料は血液試料である。

【 0 0 2 6 】

本発明の第 1 または第 2 の態様の具体例において、全複合値および / またはバイオマーカー複合値および / または遺伝複合値は、P C a バイオマーカー濃度に関連する S N P およびその対応する P C a バイオマーカー濃度の非相加的効果が利用される方法を用いて計算される。

【 0 0 2 7 】

第 1 または第 2 の態様による方法の具体例において、遺伝状態の決定は M A L D I 質量分析の使用により行われる。

20

【 0 0 2 8 】

第 1 または第 2 の態様の方法の具体例において、前記 P C a バイオマーカーの存在または濃度の決定は、マイクロアレイ技術の使用により行われる。

【 0 0 2 9 】

本発明の第 3 の態様は、前記のごとき第 1 または第 2 の態様による方法の工程 2 を行うためのアッセイ装置を提供する。

【 0 0 3 0 】

第 3 の態様の具体例において、アッセイ装置は、前記のごとき本発明の第 1 の態様により、個人における前立腺癌の存在または不存在の前記提示方法の工程 2 a (すなわち、少なくとも 1 つの P C a 関連バイオマーカーの存在または濃度を決定する)、工程 2 b (すなわち、P C a に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、前記個人の P C a 関連遺伝状態を決定する)、および工程 2 c (すなわち、P C a バイオマーカー濃度に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、前記個人の P C a バイオマーカー濃度関連遺伝状態を決定する) を行うために提供され、前記のアッセイ装置は、少なくとも 3 つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含み、

30

- 第 1 のタイプの前記リガンドは、P S A、i P S A、t P S A、f P S A および h K 2 の少なくとも 1 つならびに所望により M I C - 1 および / または M S M B のごとき P C a に関連するバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも 1 つのリガンドを含み；

- 第 2 のタイプの前記リガンドは、r s 1 1 6 7 2 6 9 1、r s 1 1 7 0 4 4 1 6、r s 3 8 6 3 6 4 1、r s 1 2 1 3 0 1 3 2、r s 4 2 4 5 7 3 9、r s 3 7 7 1 5 7 0、r s 7 6 1 1 6 9 4、r s 1 8 9 4 2 9 2、r s 6 8 6 9 8 4 1、r s 2 0 1 8 3 3 4、r s 1 6 8 9 6 7 4 2、r s 2 2 7 3 6 6 9、r s 1 9 3 3 4 8 8、r s 1 1 1 3 5 9 1 0、r s 3 8 5 0 6 9 9、r s 1 1 5 6 8 8 1 8、r s 1 2 7 0 8 8 4、r s 8 0 0 8 2 7 0、r s 4 6 4 3 2 5 3、r s 6 8 4 2 3 2、r s 1 1 6 5 0 4 9 4、r s 7 2 4 1 9 9 3、r s 6 0 6 2 5 0 9、r s 1 0 4 1 4 4 9、r s 2 4 0 5 9 4 2、r s 1 2 6 2 1 2 7 8、r s 9 3 6 4 5 5 4、r s 1 0 4 8 6 5 6 7、r s 6 4 6 5 6 5 7、r s 2 9 2 8 6 7 9、r s 6 9 8 3 5 6 1、r s 1 6 9 0 1 9 7 9、r s 1 6 9 0 2 0 9 4、r s 1 2 4 1 8 4 5 1、r s 4 4 3 0 7 9 6、r s 1 1 6 4 9 7 4 3、r s 2 7 3 5 8 3 9、r s 9 6 2 3 1 1 7 および r s 1 3 8 2 1 3 1 9 7 の少なくとも 1 つのごとき P C a に関連

40

50

するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含み；および

- 第3のタイプの前記リガンドは、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPCaバイオマーカーク濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

【0031】

第3の態様のもう一つの具体例において、アッセイ装置は、前記のごとき本発明の第2の態様により、個人における前立腺癌の存在または不存在の前記提示方法の工程2a（すなわち、少なくとも1つのPCa関連バイオマーカの存在または濃度を決定する）、および工程2b（すなわち、PCaに関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することにより、前記個人にPCa関連遺伝状態を決定する）を行うために提供され、前記アッセイ装置は、少なくとも2つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含み、

10

- 第1のタイプの前記リガンドは、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBのごときPCaに関連するバイオマーカークに特異的に結合する少なくとも2つの異なるリガンドを含み；および

- 第2のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごとき、PCaに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

20

【0032】

この具体例は、さらに、第2の態様による方法の工程2aおよび工程2bを行う前記アッセイ装置が、第2の態様による方法の工程2cを行うのにさらに適し、その場合に、固体相はさらに第3のタイプのリガンドを固定され、前記第3のタイプのリガンドは、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPCaバイオマーカーク濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含むことを含み得る。

30

【0033】

また、第3の態様による具体例において、アッセイ装置は、BMI関連遺伝状態を決定するのに適し、この場合には、固体相はさらに第4のタイプのリガンドを固定され、前記第4のタイプのリガンドは、rs3817334、rs10767664、rs2241423、rs7359397、rs7190603、rs571312、rs29941、rs2287019、rs2815752、rs713586、rs2867125、rs9816226、rs10938397およびrs1558902の少なくとも1つのごときBMIに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

40

【0034】

ある具体例において、アッセイ装置の固体相は、1つまたはいくつかの別々の構造を含むことができ、前記構造の各々は、マイクロタイタープレートもしくはマイクロアレイチップのごとき平面形態、またはビーズ様形態を有する。

【0035】

本発明の第4の態様によれば、試験キットは、前記のごとき第1または第2の態様による方法の工程2を行うために提供される。

50

【0036】

第4の態様の具体例において、試験キットは、前記のごとき本発明の第1の態様による、個人における前立腺癌の存在または不存在の前記提示方法の工程2a（すなわち、少なくとも1つのPCa関連バイオマーカの存在または濃度を決定する）、工程2b（すなわち、PCaに関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することにより、前記個人のPCa関連遺伝状態を決定する）、および工程2c（すなわち、バイオマーカ濃度に関連する少なくとも1つのSNPの存在の決定により、前記個人のPCaバイオマーカ濃度関連遺伝状態を決定する）を行うために提供され、前記試験キットは、前記の対応するアッセイ装置および少なくとも3つの異なるタイプの検出分子を含み、

- 第1のタイプの前記検出分子は、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMSMBおよび/またはMIC-1のごときPCaに関連するバイオマーカを検出することができる少なくとも1つの検出分子を含み；

- 第2のタイプの前記検出分子は、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごときPCaに関連するSNPを検出することができる少なくとも1つの検出分子を含み；および

- 第3のタイプの前記検出分子は、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPCaバイオマーカ濃度に関連するSNPを検出することができる少なくとも1つの検出分子を含む。

【0037】

第4の態様のもう一つの具体例において、試験キットは、前記の第2の態様による個人における前立腺癌の存在または不存在の前記提示方法の工程2a（すなわち、少なくとも1つのPCa関連バイオマーカの存在または濃度を決定する）、および工程2b（すなわち、PCaに関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することにより、前記個人にPCa関連遺伝状態を決定する）を行うために提供され、前記試験キットは、前記のごとき対応するアッセイ装置および少なくとも2つの異なるタイプの検出分子を含み、

- 第1のタイプの前記検出分子は、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMSMBおよび/またはMIC-1のごときPCaに関連するバイオマーカを検出することができる少なくとも2つの異なる検出分子を含み、但し、前記の少なくとも2つの異なる検出分子は、PCaに関連する異なるバイオマーカを検出することができ；および

- 第2のタイプの前記検出分子は、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つのごとき、PCaに關

10

20

30

40

50

連するSNPを検出することができる少なくとも1つの検出分子を含む。

【0038】

この具体例は、第2の態様による提示方法の工程2aおよび工程2bを行うための前記の試験キットも、第2の態様による提示方法の工程2cを行うのに適することを含み、その場合には、試験キットは前記のごとき対応するアッセイ装置および第3のタイプの検出分子を含み、ここに、前記第3のタイプの検出分子は、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つのごときPCaバイオマーカ濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つの検出分子を含む。

【0039】

第4の態様の具体例において、試験キットは、BMI関連遺伝状態を決定するのにさらに適するアッセイ装置、および第4のタイプの検出分子を含み、ここに、前記第4のタイプの検出分子は、rs3817334、rs10767664、rs2241423、rs7359397、rs7190603、rs571312、rs29941、rs2287019、rs2815752、rs713586、rs2867125、rs9816226、rs10938397およびrs1558902の少なくとも1つのごとき、BMIに関連するSNPを検出することができる少なくとも1つの検出分子を含む。

10

【0040】

前記のごとき試験キットに関連する態様のいずれか1つの具体例において、各タイプの検出分子（すなわち、第1、第2、第3および/または第4のタイプの検出分子）は、少なくとも2つの異なる検出分子を含むこともでき、但し、少なくとも2つの異なる検出分子は、1)PCaに関連する異なるバイオマーカ（第1のタイプ）、または2)PCaに関連する異なるSNP（第2のタイプ）、または3)PCaバイオマーカ濃度に関連する異なるSNP（第3のタイプ）、または4)BMIに関連する異なるSNPを検出することができる。

20

【0041】

本発明の第5の態様は、少なくとも3つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含むアッセイ装置を提供し、

- 第1のタイプの前記リガンドは、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBから選択されたPCaに関連するバイオマーカに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含み

30

；

- 第2のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つから選択されたPCaに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含み；および

40

- 第3のタイプの前記リガンドは、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つから選択されたPCaバイオマーカ濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

【0042】

第6の態様は、少なくとも2つの異なるタイプのリガンドをその上に固定した固体相を含むアッセイ装置を提供し、

- 第1のタイプの前記リガンドは、PSA、iPSA、tPSA、fPSAおよびhK

50

2の少なくとも1つならびに所望によりMIC-1および/またはMSMBから選択された、PCaに関連するバイオマーカーに特異的に結合する少なくとも2つのリガンドを含み；および

- 第2のタイプの前記リガンドは、rs11672691、rs11704416、rs3863641、rs12130132、rs4245739、rs3771570、rs7611694、rs1894292、rs6869841、rs2018334、rs16896742、rs2273669、rs1933488、rs11135910、rs3850699、rs11568818、rs1270884、rs8008270、rs4643253、rs684232、rs11650494、rs7241993、rs6062509、rs1041449、rs2405942、rs12621278、rs9364554、rs10486567、rs6465657、rs2928679、rs6983561、rs16901979、rs16902094、rs12418451、rs4430796、rs11649743、rs2735839、rs9623117およびrs138213197の少なくとも1つから選択されたPCaに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

10

【0043】

第6の態様によるアッセイ装置の具体例において、固体相はさらに第3のタイプのリガンドを有し、ここに、第3のタイプのリガンドは、rs3213764、rs1354774およびrs1227732の少なくとも1つから選択されたPCaバイオマーカー濃度に関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

20

【0044】

第5または第6の態様によるアッセイ装置の具体例において、固体相はさらに第4のタイプのリガンドを固定され、前記第4のタイプのリガンドは、rs3817334、rs10767664、rs2241423、rs7359397、rs7190603、rs571312、rs29941、rs2287019、rs2815752、rs713586、rs2867125、rs9816226、rs10938397およびrs1558902の少なくとも1つから選択されたBMIに関連するSNPに特異的に結合する少なくとも1つのリガンドを含む。

【0045】

本発明の第7の態様は、コンピューターに本発明の第1の態様により個人における前立腺癌の存在または不存在の前記提示方法の工程を行なわせる指示；例えば、前記方法の少なくとも工程3（すなわち、少なくとも1つのPCaの前記存在または濃度に関する前記個人からのデータ、およびPCa関連遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、全複合値を形成する）、および工程4（全複合値を公知のPCaおよび良性疾患の診断の対照試料で確立された所定のカットオフ値と比較することにより、前記個人におけるPCaの存在に前記全複合値を関連付ける）；例えば、前記方法の工程1（すなわち、前記個人から少なくとも1つの生物学的試料を得る）、工程2a、2bおよび2c（生物学的試料中で、少なくとも1つのPCa関連バイオマーカーの存在または濃度、PCaに関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することによる前記個人のPCa関連遺伝状態、およびPCaバイオマーカー濃度に関連する少なくとも1つのSNPの存在を決定することによる前記個人のPCaバイオマーカー濃度関連遺伝状態を決定する）、工程3および工程4を行うための指示を含む非一時的なコンピューター可読媒体を提供する。

30

40

【0046】

第8の態様は、コンピューターに本発明の第2の態様により個人における前立腺癌の存在または不存在の前記提示方法の工程を行なわせる指示；例えば、前記方法の少なくとも工程3（すなわち、少なくとも2つのPCa関連バイオマーカーの前記存在または濃度に関する前記個人からのデータを組み合わせて、PCaの発生のPCaバイオマーカー関連リスクを表すバイオマーカー複合値を形成する）および工程4（すなわち、前記遺伝状態に関する前記個人からのデータを組み合わせて、PCaの発生の遺伝子関連リスクを表す遺伝子複合値を形成する）および/または工程5（すなわち、バイオマーカー複合値およ

50

び遺伝複合値を組み合わせて、全複合値を形成し、公知の P C a および良性疾患の診断の対照試料で確立された所定のカットオフ値と比較することにより、前記個人における P C a の存在を予測する) ;

工程 2 a および 2 b (生物学的試料中で、個人の少なくとも 2 つの P C a 関連バイオマーカーの存在または濃度および P C a に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより)、工程 3、工程 4 ならびに、所望により、工程 5 を行うための指示を含む非一時的なコンピューター可読媒体を提供する。

【 0 0 4 7 】

第 8 の態様の具体例は、さらに、コンピューターに第 2 の態様による提示方法の工程 2 c (生物学的試料中で、P C a バイオマーカー濃度に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、前記個人の P C a バイオマーカー濃度関連遺伝状態を決定する) を行なわせるための指示を含む。

10

【 0 0 4 8 】

第 7 または第 8 の態様の具体例において、非一時的なコンピューター可読媒体は、さらに、B M I に関連する少なくとも 1 つの S N P の存在を決定することにより、個人の B M I 関連遺伝状態を決定するためのソフトウェアコード手段のごとき指示を含む。

【 0 0 4 9 】

本発明の第 9 の態様は、前記のごときアッセイ装置および前記のごとき対応する非一時的なコンピューター可読媒体を含む装置を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

20

【 0 0 5 0 】

【 図 1 】 図 1 は、個人が P C a に苦しんでいるかを評価するための 2 つの異なる診断モデルの受信者動作特性 (R O C) 曲線を示す。

【 図 2 】 図 2 は、個人が、単独および遺伝子マーカー (S N P) からの情報で補足された双方で P C a に苦しんでいるかを評価するための 2 つの異なる診断モデル用 R O C 曲線を示す。

【 図 3 】 図 3 は、P C a の予測における P S A (3 0 1) と多変数モデル (3 0 2) との間の性能における差異を示す実施例 2 の線形モデルについての R O C 曲線を示す。

【 図 4 】 図 4 は、対象が生検を指示されるべきかを予測するための決定樹の例を示す。

【 図 5 】 図 5 は、4 5 0 名の個人からの蛋白質バイオマーカーレベルの 6 つの相関プロットを示す。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 1 】

本願の目的および明確性のために、以下の定義がなされる :

「 P S A 」なる用語は、一般的に血清前立腺特異抗原をいう。P S A は異なる形態で存在し、「遊離 P S A 」なる用語は、未結合またはもう一つの分子に結合していない P S A をいい、「結合 P S A 」なる用語は、もう一つの分子に結合した P S A をいい、最後に、「総 P S A 」なる用語は、遊離 P S A および結合 P S A の合計をいう。「 F / T P S A 」なる用語は、総 P S A に対する未結合 P S A の割合である。また、P S A の分子誘導体が存在し、ここに、「プロ P S A 」なる用語は、プロ P S A の前駆体不活性形態をいい、「無傷 P S A 」とは、無傷で不活性であると判明したさらなる形態のプロ P S A をいう。

40

【 0 0 5 2 】

「診断アッセイ」なる用語は、病理学的状態の存在または性質の検出をいう。この用語は、「診断方法」と互換的に用い得る。診断アッセイはその感度および特異性において異なる。

【 0 0 5 3 】

診断ツールの有用性の 1 つの基準は、R O C - A U C 統計として一般的に知られている「受信者動作特性曲線下面積」である。この広範囲に容認された手段は、そのツールの感度および特異性の双方を考慮に入れる。R O C - A U C 尺度は、典型的には 0 . 5 ~ 1 . 0 の範囲にわたり、0 . 5 の値は、ツールが診断値を有しないことを示し、1 . 0 の値は

50

、ツールが感度 100% および特異性 100% を有することを示す。

【0054】

「感度」なる用語は、正確にそのように同定される P C a のすべての対象の割合（真の陽性および偽陰性の数の合計で割られた真の陽性数に等しい）をいう。

【0055】

「特異性」なる用語は、正確にそのように同定される P C a（すなわち、P C a を持たずに）について健康なすべての対象の割合（真の陰性および偽陽性の数の合計で割られた真の陰性数に等しい）をいう。

【0056】

バイオマーカーなる用語は、例えば、診断目的のための生物学的マーカーとして用い得る蛋白質、蛋白質の一部、ペプチドまたはポリペプチドをいう。

【0057】

一塩基多型（SNP）なる用語は、個人の遺伝子コードに規定された遺伝子座の遺伝特性をいう。SNPは、PCAについてリスクの増加に関連しかねず、したがって、個人の診断または予後の評価に用いることができる。一塩基多型データベース（dbSNP）は、双方が米国に位置する国立ヒトゲノム研究所（NHGRI）と共同して全米バイオテクノロジー情報センター（NCBI）により開発および提供された種々の種間および横切る遺伝的変異についてのアーカイブである。データベースの名称が1つのクラスの多形性だけ（すなわち、一塩基多型（SNP））のコレクションを意味するが、それは実際には一連の分子変異を含む。提出されたすべてのユニークなSNPレコードは、参照SNP ID番号（「rs#」；「refSNPクラスター」）を受け取る。本出願において、SNPは、主としてrs#番号を用いて同定される。

【0058】

「リガンド」なる用語は、非常に望まれる分子を固体担体に結合する目的で、所望によりリンカー分子を介して固体担体に付着または固定された分子をいう。非限定例として、リガンドは、非常に望まれる分子を結合できる担体に付着した抗体であることができる。もう一つの非限定例として、リガンドは、非常に望まれる分子（典型的には、相補的な核酸）を結合できる核酸であることができる。さらにもう一つの非限定例として、リガンドは非常に望まれる分子を結合できる合成低分子であることができる。

【0059】

本発明は、偽陽性結果の数を低減する明示的な目的で、対象における前立腺癌の存在を検出および/または決定することを助けるための診断方法を提供する。偽陽性結果は、必要のない処置のコストに関して、および必要のないヒトの苦痛の双方に関して不経済である。本発明の基本原理は、個人についての評価された情報の組み合わせの使用が診断の品質を改善するようなバイオマーカーおよび遺伝子情報の組合せの使用である。

【0060】

- ・患者からのPCAに関する家族歴の収集（カテゴリ-HIST）。
- ・体重、BMI、年齢等のごとき患者の身体データの収集（カテゴリ-PPD）。
- ・前記患者からの多数の生物学的試料の獲得。
- ・前記生物学的試料中での、複数の定義されたバイオマーカーの存在または濃度の定量（カテゴリ-バイオマーカー）。
- ・前記生物学的試料中での、PCAに関連する複数の規定されたSNPに関する前記患者の遺伝状態の定量（カテゴリ-SNPpc）。
- ・前記生物学的試料中での、バイオマーカー発現レベルに関連する複数の規定されたSNPに関する前記患者の遺伝状態の定量（カテゴリ-SNPbm）。
- ・前記に規定した4またはすべての5つのカテゴリのごとき、少なくとも3つのカテゴリからのデータを組み合わせて、初期の前立腺癌の検出における使用のための全複合値の形成。
- ・患者がPCAに苦しむようであれば、単独でまたはさらなるデータと組み合わせて、前記全複合値を用いることによる決定。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

より詳細には、家族歴の収集を含む工程は、限定されるものではないが、いずれかの密接に関連する男性家族（例えば、患者の父親、兄弟または息子）が P C a に苦しむまたは苦しんだかどうかの同定を含む。

【 0 0 6 2 】

患者に関する身体情報は、年齢、体重、身長、B M I および同様の身体データが収集される定期的な身体検査により典型的に得られる。

【 0 0 6 3 】

患者から収集する生物学的試料は、限定されるものではないが、血漿、血清、末梢白血球細胞からの D N A および尿を含む。

10

【 0 0 6 4 】

生物学的試料中のバイオマーカの存在または濃度の定量化は、多数の種々の方法でなすことができる。1つの共通の方法は、選択されたバイオマーカの存在および（可能な場合には）濃度を評価するための抗体および検量線を用いる、酵素免疫測定法（E L I S A）の使用である。E L I S A アッセイは、Biomarkers. 2011 Sep;16(6):498-503に公表されたShiiki N および共著者による刊行物「Association between saliva PSA and serum PSA in conditions with prostate adenocarcinoma」（ここに出典明示して本明細書の一部とみなす）から明らかのように、当該技術分野において一般的でかつ知られている。もう一つの共通の方法は、生物学的試料中のバイオマーカの存在の定量化または濃度の定量化のためのマイクロアレイアッセイの使用である。典型的なマイクロアレイアッセイは、1つのタイプのバイオマーカを特異的に捕捉するために選択された複数の異なる捕捉試薬（典型的には、抗体）が、スライドの一侧に重複しない領域に付着した平坦なスライドガラスを含む。生物学的試料を規定された時間で前記捕捉試薬を接触させた後、捕捉試薬の領域を洗浄する。この時点にて、非常に望まれるバイオマーカが生物学的試料中に存在する場合、対応する捕捉試薬は、非常に望まれるバイオマーカの断片を捕捉し、洗浄後にスライドガラスに付着させたままとする。次に、あるセットの検出試薬を捕捉試薬（それらは今や潜在的にバイオマーカ結合を保持する）の領域に加え、前記検出試薬は、（i）スライドガラス上に提供されるごときバイオマーカに結合でき、および（ii）検出可能なシグナル（通常、蛍光色素へのコンジュゲーションによる）を生成することができる。1つのバイオマーカ当たり1つの検出試薬がスライドガラスに添加されることが典型的に必要とされ、限定されるものではないが、免疫沈降アッセイ、放射免疫アッセイ、およびマトリックス支援レーザ脱離/イオン化（M A L D I）を用いる質量分析を含めたバイオマーカの存在または濃度を定量することができる他の多数の方法が存在し、少数の例を言及する。

20

30

【 0 0 6 5 】

生物学的試料の分析を介する遺伝状態の定量化は、たとえ、他の方法が等しく適用可能であっても、典型的には、対立遺伝子特異的プライマー伸張に基づいた M A L D I 質量分析分析を含む。これは、いずれかのタイプの遺伝状態、すなわち、P C a に関連する S N P、およびバイオマーカ発現に関連する S N P の双方に適用される。

【 0 0 6 6 】

データの組合せは、線形結合が診断性能（例えば、R O C - A U C を用いて測定される）を改善するデータの線形結合のごときいずれかのアルゴリズムの組合せの結果であり得る（例えば、R O C - A U C を用いて測定される）。もう一つの可能な組合せは、非線形の多項式の関係を含む。

40

【 0 0 6 7 】

P C a を分析するのに適するバイオマーカは、限定されるものではないが、遊離形態または複合形態のいずれかの前立腺特異抗原（P S A）、プロ P S A（P S A のアイソフォームのコレクション）、特に、切形の形態（ - 2 ）プロ P S A、ヒト前立腺酸性フォスファターゼ（P A P）、ヒトカリクレイン 2（h K 2）、初期の前立腺癌抗原（E P C A）、前立腺分泌蛋白質（P S P 9 4；さらにベータ - マイクロセミノタンパク質および

50

M S M Bとして知られる)、グルタチオンSトランスフェラーゼ (G S T P 1) およびメチルアシル補酵素Aラセマーゼ (A M A C R) を含む。その方法の診断精度を改善するのに有用であり得る、関連するバイオマーカーは、マクロファージ阻害サイトカイン1 (M I C - 1 ; G D F 1 5として知られる) を含む。

【0068】

P C aに関連する適当なS N Pは、限定されるものではないが、r s 1 2 6 2 1 2 7 8 (第2染色体、遺伝子座2 q 3 1 . 1)、r s 9 3 6 4 5 5 4 (第6染色体、遺伝子座6 q 2 5 . 3)、r s 1 0 4 8 6 5 6 7 (第7染色体、遺伝子座7 p 1 5 . 2)、r s 6 4 6 5 6 5 7 (第7染色体、遺伝子座7 q 2 1 . 3)、r s 2 9 2 8 6 7 9 (第8染色体、遺伝子座8 p 2 1)、r s 6 9 8 3 5 6 1 (第8染色体、遺伝子座8 q 2 4 . 2 1)、r s 1 6 9 0 1 9 7 9 (第8染色体、遺伝子座8 q 2 4 . 2 1)、r s 1 6 9 0 2 0 9 4 (第8染色体、遺伝子座8 q 2 4 . 2 1)、r s 1 2 4 1 8 4 5 1 (第11染色体、遺伝子座1 1 q 1 3 . 2)、r s 4 4 3 0 7 9 6 (第17染色体、遺伝子座1 7 q 1 2)、r s 1 1 6 4 9 7 4 3 (第17染色体、遺伝子座1 7 q 1 2)、r s 2 7 3 5 8 3 9 (第19染色体、遺伝子座1 9 q 1 3 . 3 3)、r s 9 6 2 3 1 1 7 (第22染色体、遺伝子座2 2 q 1 3 . 1) およびr s 1 3 8 2 1 3 1 9 7 (第17染色体、遺伝子座1 7 q 2 1) を含む。

10

【0069】

さらに、P C aに関係する適当なS N Pは、限定されるものではないが、r s 1 1 6 7 2 6 9 1、r s 1 1 7 0 4 4 1 6、r s 3 8 6 3 6 4 1、r s 1 2 1 3 0 1 3 2、r s 4 2 4 5 7 3 9、r s 3 7 7 1 5 7 0、r s 7 6 1 1 6 9 4、r s 1 8 9 4 2 9 2、r s 6 8 6 9 8 4 1、r s 2 0 1 8 3 3 4、r s 1 6 8 9 6 7 4 2、r s 2 2 7 3 6 6 9、r s 1 9 3 3 4 8 8、r s 1 1 1 3 5 9 1 0、r s 3 8 5 0 6 9 9、r s 1 1 5 6 8 8 1 8、r s 1 2 7 0 8 8 4、r s 8 0 0 8 2 7 0、r s 4 6 4 3 2 5 3、r s 6 8 4 2 3 2、r s 1 1 6 5 0 4 9 4、r s 7 2 4 1 9 9 3、r s 6 0 6 2 5 0 9、r s 1 0 4 1 4 4 9 およびr s 2 4 0 5 9 4 2を含む。

20

【0070】

さらに、P C aに関係する適当なS N Pは、限定されるものではないが、N Engl J Med . 2012 Jan 12;366(2):141-9 (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に公表されたEwing CMおよび共著者による報告書「Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk.」に記載されたr s 1 3 8 2 1 3 1 9 7、Cancer Res. 2004 Apr 15;64(8):2677-9に公表されたCybulski Cおよび共著者による報告書「A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk.」(ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)に記載された1 1 0 0 d e l C (2 2 q 1 2 . 1) およびI 1 5 7 T (2 2 q 1 2 . 1)、ならびにCancer Res. 2004 Feb 15;64(4):1215-9に公表されたCybulski Cおよび共著者による報告書「NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene」(ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)に記載された6 5 7 d e l 5 (8 q 2 1)を含む。

30

【0071】

P C a以外のプロセスに関連する適当なS N Pは、限定されるものではないが、r s 3 2 1 3 7 6 4、r s 1 3 5 4 7 7 4、r s 2 7 3 6 0 9 8、r s 4 0 1 6 8 1、r s 1 0 7 8 8 1 6 0、r s 1 1 0 6 7 2 2 8を含み、そのすべてはP S Aの発現レベルに関連する。

40

【0072】

さらに、P C a以外のプロセスに関連する適当なS N Pは、限定されるものではないが、r s 1 3 6 3 1 2 0、r s 8 8 8 6 6 3、r s 1 2 2 7 7 3 2、r s 1 0 5 4 5 6 4を含み、そのすべては、炎症サイトカイン・バイオマーカーM I C 1の発現レベルに関連する。

【0073】

P C a以外のプロセスに関連する適当なS N Pは、限定されるものではないが、r s 3

50

8 1 7 3 3 4、rs 1 0 7 6 7 6 6 4、rs 2 2 4 1 4 2 3、rs 7 3 5 9 3 9 7、rs 7 1 9 0 6 0 3、rs 5 7 1 3 1 2、rs 2 9 9 4 1、rs 2 2 8 7 0 1 9、rs 2 8 1 5 7 5 2、rs 7 1 3 5 8 6、rs 2 8 6 7 1 2 5、rs 9 8 1 6 2 2 6、rs 1 0 9 3 8 3 9 7 および rs 1 5 5 8 9 0 2 を含み、そのすべては、個人の肥満度指数 (BMI) に関連する。

【0074】

従前に言及のごとく、PCaスクリーニング効率の性能評価は難しい。ROC-AUC特性が性能に関するある見解を提供するが、さらなる方法が望ましい。PCaスクリーニングの性能を評価する1つの代替方法は、所与の感度レベルで陽性の生検のパーセンテージを計算し、スクリーニングのためのいずれかの新規の方法とPSAを単独で用いるスクリーニングの性能を比較することである。しかしながら、これは、PSAの性能が正確に規定されることを必要とする。

10

【0075】

PSAスクリーニングの評価性能の1例は、J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):529-34 (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に公表された報告書「Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial」において、IM Thompsonおよび共著者により開示された。この報告書において、前立腺癌予防試験(PCPT)に参加した男性からの前立腺生検データを用いて、PSAの感度を決定した。合計において、前立腺生検を経験したPCPTのプラセボ群からの5519名の男性は、生検前のその年に少なくとも1回のPSA測定および直腸内触診(DRE)を行ない、前立腺生検を含む前の3年間で少なくとも2回のPSA測定を有した。この報告書は、カットオフとして3 ng/mLのPSA値を用いる場合、41%の高度の癌(すなわち、グリーンスコア7以上の癌)を見逃すことを開示する。

20

【0076】

同じ試験集団を用いる第2の分析は、JAMA. 2005 Jul 6;294(1):66-70 (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に公表された「Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower」におけるIM Thompsonおよび共著者により開示された。この報告書において、著者は、すべての前立腺癌、グリーソン7+およびグリーソン8+腫瘍についてのPSAの感度および特異性を見積りを示す。生検のためのPSAカットオフ値として3.1 ng/mLを用いる場合、感度56.7%および特異性82.3%を見積もった。この報告書において、著者らは、前立腺癌につき健康な男性をモニタリングするための同時の高感度および高特異性を持つPSAのカットポイントが存在しないが、むしろ、PSAのすべての値にて連続する前立腺癌リスクが存在すると結論した。これは、PSAと前立腺癌との接続を依然として認めつつ、スクリーニングテストとして、PSAでの複雑化を示す。

30

【0077】

PCaのスクリーニングにおけるいずれかの所定の診断または予後のモデルの予測的な性能の正確で比較可能な見積りを得る際の困難さの1つの必然的な結果は、PSAを単独で用いることに比較して、新規な方法の相対的な改善を計算する場合、計算された相対的な改善は多数の因子に依存して変化するのであることである。計算された相対的な改善に影響する1つの重要な因子は、対照群(すなわち、公知の陰性)が得られる理由である。PCaの兆候がない対象に対して生検を行うことが非倫理的であるので、対照群はバイアスで選択されるであろう。かくして、新規な方法の相対的な改善は、対照群が選択された理由に依存し、また、対照群を選択する多数の公平な公知の方法が存在する。したがって、報告され見積もられたいずれの改善も、かかる分散に徴して見られるに違いない。発明者らの経験の限りでは、発明者らは、新規な方法の相対的な改善が、対照群を選択する1つの公平な公知の方法を用いるPSA値単独と比較して15%であると報告されるならば、前記の新規な方法は、対照群を選択するいずれかの他の公平な公知の方法を用いるPSA値単独よりも少なくとも10%良好であると見積もる。

40

【0078】

50

社会の広範囲の方法に用いられるために、スクリーニングの性能は、合理的な健康経済的利点に合わねばならない。概算によれば、同じ感度レベルにて、すなわち、集団における同数の前立腺癌を検出するPSAより約15%良好に行う(すなわち、15%の必要のない生検を回避する)スクリーニング方法は、現在の費用レベルの保健制度において広範囲の方法に用いられる機会を有するであろう。たとえばかなりの努力が(この特許出願に引用されたいくつかの文書に例示された)PCaリスクの見積りのために組み合わせたモデルを見出すのに費やされたとしても、かかる組合せ方法は、欧州における現在常用でないことが注目される。かくして、従前の公知の多変数方法は、現代のヘルスケアに有用であるためにその社会経済的な基準に合わない。本発明方法は、従前に示された組合せ方法よりも良好な性能を有し、さらに、医療制度により考慮されるべき社会経済的な性能を満たす。

10

【0079】

広範囲の使用についての要件を満たすPCaのためのスクリーニング方法を得る1つの可能な方法は、多数の源からの情報を組み合わせることである。概観レベルから、これはバイオマーカー分析(例えば、PSA値)、遺伝プロフィール(例えば、SNPプロフィール)、家族歴および他の源から得られた値を組み合わせることを含む。この組合せ自体は、単独で含まれたいずれの因子よりも、より良好な診断ステートメントを生成する可能性を有する。本願に別記されるごとく、より良好な診断ステートメントを生成する多変数モデルに値を組み合わせる試みが過去に開示されている。

20

【0080】

データの組合せは、線形結合が診断性能(例えば、ROC-AUCを用いて測定された)を改善するデータの線形結合のごとき結果のいずれかの種類のアルゴリズムの組合せであり得る。診断見積りを生成できるモデルに組み合わせる他の可能な方法は、(限定されるものではないが)非線形の多項式、サポートベクターマシン、神経ネットワーククラシファイヤー、判別分析、ランダムフォレスト、勾配ブースティング、部分的最小二乗法、リッジ回帰、ラッソ、弾性ネット、K近傍法を含む。さらに、ISBN 978-0387848570のSpringer Series in Statisticsにより出版されたT Hastie, R TibshiraniおよびJ Friedmanによる書籍「The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition」(ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)は、特定の結果を予測または分類するためにデータを組み合わせる多数の適当な方法を記載されている。

30

【0081】

3つ、4つまたは5つのカテゴリからのデータを、患者がPCaに苦しむかを示す単一の値に変えるアルゴリズムは、好ましくは、非線形の関数であり、ここに、異なるカテゴリの従属性は、方法の診断性能をさらに増加させるのに使用される。例えば、1つの重要な従属性は、前記バイオマーカーの予期された発現レベルに関連する、いずれかの関連する遺伝子マーカーと組み合わせた、選択されたバイオマーカーの測定レベルである。高濃度のバイオマーカーが患者試料で見出され、同時に前記患者がより低レベルの前記バイオマーカーを有することに遺伝学的に傾向がある場合に、高バイオマーカーレベルの重要性が増大する。同様に、バイオマーカーレベルが高レベルの前記バイオマーカーを有することに遺伝学的に傾向がある患者において正常より明確に低いならば、矛盾した知見はバイオマーカーレベル解釈の重要性を増加させる。

40

【0082】

PCaリスクを予測するのに用いたアルゴリズムは、例えば、 \log_{10} (PSA)値を用いることにより変換された変数を用いることから利益を得ることもできる。変換は、正規分布に明確に反する分布を持つ変数に、特に有益である。可能な可変変換は、限定されるものではないが、対数、逆数、平方および平方根を含む。さらに、ゼロ平均および単位分散に各変数を集中させることが一般的である。

【0083】

實際上適用された場合、1つまたは少数の測定が、例えば、予測しない技術的問題、ヒ

50

ューマンエラー、またはいずれかの他の予期されなく稀な理由により失敗するということが時々起こるのであろう。かかる場合、個人について得られたデータセットは、不完全になるであろう。典型的には、かかる不完全なデータセットは、評価するのが難しいかまたは不可能でさえあるであろう。しかしながら、本発明は、多数が部分的に余分である多数の特徴の測定に依拠する。また、これは、データセットが不完全な個人について、それが多数の場合に本発明により高品質の評価を生成できるであろうことを意味する。例えば、カリクレイン蛋白質バイオマーカー（限定されるものではないが、P S AおよびH K 2を含む）が関連付けられ、部分的に余分である場合、これはカテゴリ内で特に真実である。したがって、技術的に、カリクレインバイオマーカー寄与がカリクレインスコアに要約されるアルゴリズムの二段階アプローチを適用することが可能である。次いで、このカリクレインスコアは、P C aに関する診断または予後のステートメントを生成するための他のデータ（例えば、少数の非限定例を言及する遺伝的スコア、年齢および家族歴）と組み合わせる第2の工程にある。同様の2工程の手順は、2つの非限定例に言及するB M Iに関連する遺伝子マーカーまたはM I C - 1に関連する蛋白質バイオマーカーのごとき他のクラスのバイオマーカーにつき実行できる。

10

20

30

40

50

【0084】

また、遺伝的リスクスコアは、例えば、予測しない技術的問題、ヒューマンエラー、またはいずれかの他の予期されなく稀な理由によりデータの小さな損失に非感受性である。そのリスクスコアへの1つのS N Pの寄与がいずれの他のS N Pにも典型的に相関しないために、これは余分にはならない。S N Pの場合には、各S N Pによるリスク変化が小さく、同時の条件に関連する複数S N Pを用いることによりのみ、前記条件についてのリスク変化はモデル性能に対して影響を有するのに十分に大きくなる。遺伝的スコアを形成するための好ましいS N P数は、少なくとも3つのS N P、さらにより好ましくは10個のS N P、依然としてさらに好ましくは、25個のS N P、依然としてさらに好ましくは、50個のS N P、依然としてさらに好ましくは、100個のS N P、依然としてさらに好ましくは、300個のS N Pである。これは、合計結果へのいずれかの単一のS N Pの影響が典型的には小さく、少数のS N Pの省略が典型的にはいずれかの大きな方法での全体的な遺伝的スコアリスク評価を変更しないであろうことを意味する。現在、大規模な遺伝測定における典型的なデータ損失は、約1~2%のオーダーであり、これは、遺伝的スコアが100個の異なるS N Pを含む場合、個人の典型的な遺伝的特性付けが、これらのS N Pの約98~99の情報を提供することを意味する。しかしながら、実施例4に説明されるように、モデル自体は、情報の5~7%損失のごときデータにおけるより大きな損失に耐えることができる。

【0085】

P C aリスクを予測するためのモデルの余剰態様は、重要な臨床的結果を有する。バイオマーカーまたは遺伝子マーカーの測定が時々失敗し、再テストのプロセスが、もしできるならば時間がかかり得ることが知られている。依然として、本発明を適用する場合、P C aリスクの高品質評価は、部分的なバイオマーカーおよび遺伝子情報が損失する結果、P C aリスク評価に適する個人のより大きな割合が実際にそのリスクを評価される個人に可能であり得る。これは、個人につきより少ない苦痛を生じ、再テストを必ずしも行う必要がないという点で社会のためのコストを低減する。例えば、5%の遺伝子情報損失と組み合わせた1つまたは2つのカリクレインバイオマーカー値損失を持つ個人についてのリスクを評価することが本発明で可能である。

【0086】

余剰態様は、多数の種々の方法で具体化できる。余剰態様を実行するための1つの可能な方法は、共通分野またはファミリーに関連するバイオマーカーを表す1セットのバイオマーカーを規定することである。かかる分野またはファミリーの1つの非限定例は、カリクレイン様バイオマーカーである。1を超える規定されたセットのバイオマーカーを決定でき、加えて、依然として他のバイオマーカーが、かかるセット外で適用できる。典型的には、そのセットは重複せず、すなわち、いずれの規定されたバイオマーカーも、1つの

規定されたセットのただ一つのメンバーであるか、またはただ一つの方法に用いられる。次に、すべてのバイオマーカーについて、存在または濃度を決定するための試みがなされる。大抵の場合、すべてのバイオマーカーについての決定が成功するが、時々、1つまたは少数の値が損失しているであろう。欠測値へのモデル強健性を誘導するために、規定されたセットのメンバーのすべてまたはサブセットを用いて決定できるバイオマーカーセット複合値を規定することが可能である。実際上働くために、これは、規定されたセットのバイオマーカーのメンバーが少なくとも部分的に余分であることを必要とする。次の工程において、バイオマーカーセット複合値は、他のバイオマーカー値、他のバイオマーカーセット複合値（2以上のセットのバイオマーカーが規定されるならば）、P C a リスクに関連する遺伝的スコア、他の特徴（例えば、2つの非限定例を言及するためのB M Iまたはバイオマーカー濃度）に関連する遺伝的スコア、家族歴、年齢、および全複合値へのP C a リスクに関連する他の情報担体と組み合わせる。全複合値は、P C a リスクの見積りに最終的に用いられる。

10

【0087】

したがって、バイオマーカーセット複合値の目的は不完全なデータを用いて評価できる中間値として機能することである。規定されたセットのバイオマーカーが、B 1、B 2、B 3、... B Nで示された異なるN個のバイオマーカーを含むと仮定すると、すべてがバイオマーカーファミリーBに関連付けられる。その場合、ファミリーBバイオマーカー複合値Cの計算に利用可能なN個の異なるモデルが存在できる：

$$C = f_1(B_1, B_2, B_3, \dots, B_N)$$

$$C = f_2(B_2, B_3, \dots, B_N)$$

$$C = f_3(B_1, B_3, \dots, B_N)$$

...

$$C = f_N(B_1, B_2, B_3, \dots, B_{N-1})$$

ここに、 $f_1()$ 、 $f_2()$... $f_N()$ は、入力としてバイオマーカーB 1、... B Nについての値を用いた数学関数であり、いくらかの場合、ファミリーBバイオマーカー複合値を表す単一出力Cを生成する。関数 $f_1()$ 、... $f_N()$ の1つの非限定例は、現在の議論の線形結合を含む。1つの単一バイオマーカー値損失の全ての場合についてCを計算することができるかかるセットの複数の関数を用いて、全複合値の計算は、損失データにそれほど敏感でなくなる。すべてのデータが存在するとは限らない場合、Cの見積りが余りよくない品質のものであり得るが、P C a リスクの評価に使用するのに依然として十分に良好であり得ることが理解される。かくして、かかる戦略を用いて、N - 1個のバイオマーカー決定だけがCの見積りを生成するために成功しなければならない。さらに、いずれかの数の損失したデータについての見積りを開発することがは可能である、すなわち、N - 2個のバイオマーカー決定が成功しなければならないならば、もう一つのセットの関数 $f()$ を開発し、Cを見積もるために適用できる。

20

30

【0088】

ある条件（例えば、P C aあるいはB M I > 25、または血中のh k 2バイオマーカー濃度の上昇）とS N Pを関連付けるのに適当な1つの方法は、Cancer Prev Res 2010;3:611-619で公表されたRobert Kleinsおよび共著者による報告書「Blood Biomarker Levels to Aid Discovery of Cancer-Related Single-Nucleotide Polymorphisms: Kallikreins and Prostate Cancer」（ここに出典明示して本明細書の一部とみなす）に記載されている。この報告書において、著者らは、彼らが如何に高値の（遊離P S A）/（総P S A）にS N P r s 2735839を関連付けることができるかを記載している。さらに、彼らは、S N P r s 10993994を高いP C a リスク、高い総P S A値、高い遊離P S A値および高いh k 2値に関連させることができ、最後に、S N P r s 198977は高P C a リスク、高値の（遊離P S A）/（総P S A）および高いh k 2値に関連した。

40

【0089】

多数の源からの情報を組み合わせる1つの好ましい方法は、EUROPEAN UROLOGY 60 (201

50

1) 21-28 (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に公表されたMarkus Alyおよび共著者らによる公知の報告書「Polygenic Risk Score Improves Prostate Cancer Risk Prediction: Results from the Stockholm-1 Cohort Study」に記載されている。生検での各SNPとPCaとの間の関連がコクラン＝リチャード・アーミテージ傾向テストを用いて評価された。95%の信頼区間での対立形質オッズ比(OR)はロジスティック回帰モデルを用いて計算された。各患者について、遺伝的リスクスコアは、そのSNPのORの対数を掛けたSNPの各々にて、リスク対立遺伝子数(0、1または2)を合計することにより創製された。PCa診断と、評価されたリスク因子との間の関連付けはロジスティック回帰分析で調査された。非遺伝情報に関連付けられたモデルの一部分は、対数変換した総PSA、対数変換した遊離対-総PSA比、生検での年齢、およびPCaの家族歴(はいまたはいいえ)を含んだ。反復した10倍のクロス確認を用いて、生検でPCaの予測された可能性を見積もった。ROC-AUC値についての95パーセント信頼区間は正規近似を用いて構築された。報告されたすべてのp値は、両側仮説に基づいた。

10

【0090】

実施例1

本発明を示すために、スウェーデン前立腺癌調査(CAPS)データセットからの500症例(PCaに苦しむと知られた対象)および500対照例(PCaに苦しまないと知られた対象)を含むデータセットを抽出した。そのCAPSデータセットは、Prostate, 2006 Oct 1;66(14):1556-64に公表されたZhengおよび共著者による報告「A comprehensive association study for genes in inflammation pathway provides support for their roles in prostate cancer risk in the CAPS study」に明らかなパブリックドメインにおいて議論されている。1000名の対象を、以下のバイオマーカーおよびSNPについて特徴付けした:

20

【0091】

バイオマーカー:

総前立腺特異抗原(tPSA) [ng/mL]

遊離前立腺特異抗原(fPSA) [ng/mL]

ヒトカリクレイン2(hK2) [ng/mL]

遊離PSA/総PSA比(F/T PSA)を計算し、データセットに含めた。

【0092】

SNP:

rs12621278 (第2染色体、遺伝子座2q31.1)

rs9364554 (第6染色体、遺伝子座6q25.3)

rs10486567 (第7染色体、遺伝子座7p15.2)

rs6465657 (第7染色体、遺伝子座7q21.3)

rs2928679 (第8染色体、遺伝子座8p21.8)

rs6983561 (第8染色体、遺伝子座8q24.21)

rs16901979 (第8染色体、遺伝子座8q24.21)

rs16902094 (第8染色体、遺伝子座8q24.21)

rs12418451 (第11染色体、遺伝子座11q13.2)

rs4430796 (第17染色体、遺伝子座17q12)

rs11649743 (第17染色体、遺伝子座17q12)

rs2735839 (第19染色体、遺伝子座19q13.33)

rs9623117 (第22染色体、遺伝子座22q13.1)

rs138213197 (第17染色体、遺伝子座17q21)

rs1227732 (第19染色体、遺伝子座19p13.11)

30

40

【0093】

年齢および家族歴を含めた、各対象についての背景情報を収集した。年齢を年単位で表現した。家族歴を4レベルで類別し、0はPCaの家族歴がなく、3はPCaの広範囲の家族歴を示す。

50

【0094】

第1の線形モデルを対象の年齢、家族歴およびF/T PSAについての情報だけを用いて設計した。第1線形モデルは、以下のように規定する：

【0095】

【数1】

$$EST1 = 1.07679 - 0.00118523 * [AGE] + 0.0952954 * [FAMILYHISTORY] - 0.0234183 * [F/T PSA]$$

【0096】

EST1 > 0.5の場合、対象はPCaに苦しむようである。第1線形モデルの診断能力は、図1Aに示すごとく、ROC-AUC = 0.836である。

10

【0097】

第2の線形モデルは、このデータセット（すなわち、年齢、家族歴、tPSA、fPSA、F/T PSAおよびhK2）に利用可能なすべてのバイオマーカーを用いて設計した。第2の線形モデルは以下に規定した：

【0098】

【数2】

$$EST2 = 0.806743 - 0.000112063 * [AGE] + 0.0541963 * [FAMILYHISTORY] + 0.000537 * [tPSA] + 0.0605211 * [fPSA] - 0.0218285 * [F/T PSA] + 0.624642 * [hK2]$$

20

【0099】

EST2 > 0.5の場合、対象はPCaに苦しむようである。第2の線形モデルの診断能力は、図1Bに示すごとく、ROC-AUC = 0.894である。

【0100】

第3の工程において、遺伝プロフィール（すなわち、SNPデータ）の影響を調べた。例えば、現在データセットにおいて、SNP rs12621278についての値は、対照例（すなわち、PCaに苦しまないと知られた対象）と比較して、症例（すなわち、PCaに苦しむと知られた対象）の83%だけに「AG」であり、したがって、SNP rs12621278 = 「AG」は健康な個人に過剰提示され、「SNPリスク因子」 = 0.83を割り当てた。SNP rs6983561についての値は、対照例との比較で症例の142%で「AC」であり、したがって、SNP rs6983561 = 「AC」はPCaに苦しむ個人に過剰提示され、「SNPリスク因子」 = 1.42を割り当てた。すべての選択されたSNPについてのSNPリスク因子値を表1に示す。

30

【0101】

【表 1】

表 1

| SNP | 目標値 | SNP リスク因子 | に関連する |
|-------------|-----|-----------|-------|
| rs12621278 | AG | 0.83 | PCa |
| rs9364554 | TT | 0.83 | PCa |
| rs10486567 | TT | 0.80 | PCa |
| rs6465657 | TT | 0.84 | PCa |
| rs2928679 | GG | 1.16 | PCa |
| rs6983561 | AC | 1.42 | PCa |
| rs16901979 | AC | 1.41 | PCa |
| rs16902094 | GG | 1.16 | PCa |
| rs12418451 | AA | 1.24 | PCa |
| rs4430796 | CC | 0.85 | PCa |
| rs11649743 | TT | 0.40 | PCa |
| rs2735839 | AA | 1.39 | PCa |
| rs9623117 | CC | 1.21 | PCa |
| rs138213197 | TC | 1.59 | PCa |
| rs1227732 | TT | 1.39 | MIC1 |

10

20

【 0 1 0 2 】

個人について、累積的遺伝的スコアは、以下の近似的方法で計算した：

全リスク因子 = 1 で開始する。

表 1 の各 SNP について、対象が遺伝基準と一致するならば、全リスク因子に SNP リスク因子を掛ける

累積的な全リスク因子を間隔 [0 . 5 , 2] に限定し、全リスク因子を調整して、前記に議論された 2 つの線形モデルの出力と一致させる。

【 0 1 0 3 】

アルゴリズムに詳細において、下記が累積的遺伝子スコアの計算を規定する：

$f = 1$

30

各 snp について

対象が snp 基準

$f = f * \text{snp_リスク_因子}$ と一致するならば、

終了

終了

$f = \min(f, 2)$

$f = \max(f, 0.5)$

$w = 0.05$

$f < 1$ ならば、

$\text{snp_res} = -w / f ;$

40

他に

$\text{snp_res} = w * f ;$

終了

【 0 1 0 4 】

エンティティ snp_res は、前記に言及した 2 つの線形モデルの出力と同じ方法で調整され、そのモデル出力に加えて、モデル単独のいずれよりも良好な診断ツールを提供できる：

$EST1g = EST1 + \text{snp_res}$

および；

$EST2g = EST2 + \text{snp_res}$

50

【0105】

EST1g についてのROC-AUCは0.846であり、EST2g についてのROC-AUCは0.899であった。かくして、図2に示されるごとく、遺伝子情報と線形モデルとの組合せは、ROC-AUCの点から0.5~1%だけ診断性能を改善する。図2Aは、EST1モデル(点線)およびEST1gモデル(実線)についてのROC曲線を示す。図2Bは、EST2モデル(点線)およびEST2gモデル(実線)についてのROC曲線を示す。たとえこれが少数のようであっても、その結果、医療制度についてのかなりの節約を生じ得る。多数の必要のない生検がPSA単独の評価に基づいて行われることを考えると、少数さえによる診断性能の改善の結果、より低コストの点から医療提供者について、および侵襲性の診断方法が回避できるので、より少ない苦痛の点で個人についての双方に、明瞭な利益を生じるであろう。小さなROC-AUC改善の明確な臨床値の詳細は、他に議論されている(EUROPEAN UROLOGY 60 (2011) 21 - 28に公表されたMarkus Alyおよび共著者による「Polygenic Risk Score Improves Prostate Cancer Risk Prediction: Results from the Stockholm-1 Cohort Study」)。

10

【0106】

対照群が部分的に総PSA値に基づいて選択されたことが注目されるべきであり、これは、対照群選択における公知のバイアスが存在することを意味する。これは、PSA関連値の重要性の過大評価された影響に導く。かくして、この実施例に記載されたバイオマーカーに基づいたモデルの診断性能は過大評価される。しかしながら、遺伝プロフィールは、対照群中のPSAバイアスになおさらまたは全くさえ苦しまないと考えられる。したがって、遺伝子マーカー情報を加えることによる診断性能の増加が真実で正確であると推測される。

20

【0107】

実施例2

本発明をさらに示すために、STHLM2データセットからの417症例(PCaに苦しむと知られた対象)、および396対照例(PCaに苦しまないと知られた対象)を含むデータセットを抽出した。STHLM2データセットは、ウェブページ<http://sthlm2.se/>で明白なものとして公的ドメインで議論されている。要約すると、2010~2012の間で、ストックホルムエリアにおいてPSA試験を行った約26000名の男性をSTHLM2研究に含んだ。417+396=813の対象を以下のバイオマーカーおよびSNPに関して特徴付けた：

30

【0108】

バイオマーカー：

総前立腺特異抗原(tPSA) [ng/mL]

無傷の前立腺特異抗原(iPSA) [ng/mL]

遊離前立腺特異抗原(fPSA) [ng/mL]

ヒトカリクレイン2(hK2) [ng/mL]

マクロファージ阻害サイトカイン1(MIC-1) [ng/mL]

ベータ-マイクロセミノプロテイン(MSMB) [ng/mL]

【0109】

SNP：

657del5、rs10086908、rs1016343、rs10187424、rs1041449、rs10486567、rs1054564、rs10875943、rs10896449、rs10934853、rs10993994、rs11067228、rs11135910、rs11228565、rs11568818、rs11649743、rs11650494、rs11672691、rs11704416、rs12130132、rs12409639、rs12418451、rs12500426、rs12543663、rs12621278、rs12653946、rs1270884、rs130067、rs13252298、rs13385191、rs1354774、rs1363120、rs137853007、rs1382

40

50

13197、rs1447295、rs1465618、rs1512268、rs1571801、rs16901979、rs16902094、rs17021918、rs17632542、rs17879961、rs1859962、rs1894292、rs1933488、rs1983891、rs2018334、rs2121875、rs2242652、rs2273669、rs2292884、rs2405942、rs2660753、rs2735839、rs2736098、rs2928679、rs3213764、rs339331、rs3771570、rs3850699、rs3863641、rs401681、rs4245739、rs4430796、rs445114、rs4643253、rs4857841、rs4962416、rs5759167、rs5919432、rs5945619、rs6062509、rs620861、rs6465657、rs6763931、rs684232、rs6869841、rs6983267、rs6983561、rs7127900、rs7210100、rs721048、rs7241993、rs7611694、rs7679673、rs7931342、rs8008270、rs8102476、rs888663、rs902774、rs9364554、rs9600079、rs9623117

10

【0110】

各対象についての背景情報は、対象が前立腺の従前の生検を経験していたならば、年齢および家族歴（はい、またはいいえ）を含めて収集した。年齢は、年の単位で表現した。

【0111】

いずれの対象が生検を参照されるべきかを決定するために、前記対象が前立腺癌を有する確率と関連する試験された各対象についての値を予測することが必要とされる。これは、以下の式におけるバイオマーカーの測定値および他の情報を組み合わせることにより行うことができる：

20

【0112】

【数3】

$$y = 0.0275109 + 0.4272770 * prevBiop + 0.0006496 * tPSA + 0.0868130 * \text{スコア} - 0.0334401 * hk2 + 0.0082864 * iPSA + 0.0110069 * mic1 + 0.0069329 * msmb + 0.0084636 * \text{年齢} - 0.0018337 * fPSA - 1.6079442 * (fPSA / tPSA)$$

30

【0113】

この式において、「prevBiops」は、対象が（1）前に生検されたまたは（0）バイオプシーがされなかったかを示し、「スコア」は、EUROPEAN UROLOGY 60 (2011) 21-28（ここに出典明示して本明細書の一部とみなす）に公表されたMarkus Alyおよび共著者らによる公知の報告書「Polygenic Risk Score Improves Prostate Cancer Risk Prediction: Results from the Stockholm-1 Cohort Study」に記載されたごとく計算された遺伝的スコア変数であり、これは、本実施例において列挙された確認された前立腺癌感受性SNPを含有している（前記SNPは、癌感受性と関係しているか、またはPSA、遊離PSA、MSMBおよび/またはMIC-1バイオマーカー血漿レベルに関連している）。パラメーター「HK2」、「fPSA」、「iPSA」、「MIC1」、「MSMB」、「tPSA」は、これらのバイオマーカーそれぞれの測定値をいい、「年齢」は、対象の年齢である。式は不変のパラメーターと共に通常の最小2乗推定量を用いて誘導された（他の線形推定量、例えば、ロジスティック回帰推定量も、率直に用いることができる）。この特定のモデルにおいて、家族歴に関する情報を省略した。

40

【0114】

図3に示されるごとく、得られた値「y」は前立腺癌を有するリスクに強く関連するであろう。図3におけるROC曲線は、この実施例に記載されたPSA（301）単独、およびモデル（302）を表す。yがカットオフ値を超えるならば、生検を用いる前立腺の

50

検査のために泌尿器科医への紹介を男性に勧めるべきである。

【0115】

カットオフ値は、テスト感度と特異性との間のトレードオフに依存する。例えば、0.44のカットオフ値を用いるならば、この特定の試験の結果、0.8のテスト感度および0.54の特異性を生じる。これは、スクリーニングテストとして0.8の感度および0.30の特異性を生じるPSA値単独を用いることと比較できる。実際上、これは、813名の対象の集団に適用されたこの特定のモデルの結果、PSA検査と同数の検出された前立腺癌を生じることを意味するが、95名未満 (less) の対象が、生検に関連し、これは、PSA検査単独と比較して約15%の改善に対応する。第2の例として、0.37のカットオフ値が用いられるならば、この特定の試験は0.9のテスト感度および0.32の特異性を生じるであろう。感度レベル0.9にて、PSAを用いて予測された生検の約7%を減じるであろう。

10

【0116】

実施例3

本発明をさらに示すために、予測を得るための計算上の代替方法を適用した。実施例1および2に示したごとき式は、バイオマーカーがPCaを予測するために組み合わせることができる唯一の方法ではない。実際、PCaを予測するためにyを計算する方法は、用紙に書き留めるのに複雑で、可能でさえない。どのようにバイオマーカーを組み合わせることができるかのもっと複雑であるが、非常に強力な例は、決定樹のフォレストを用いることである。決定樹(400)の一例を図4に示す。結果HK2 = 0.009、fPSA = 0.20、tPSA = 2.53を持つバイオマーカーおよびSNPについて対象を試験したと仮定する。図4に例示した決定樹(400)を適用する場合、トップノード(401)はhk2値に関連する。対象がノード条件を満たさずHK2値を有するので、そのノードからの左の枝に続く。また、第2のノード(402)は、fPSAとtPSAの比率に関連する。対象はノード条件を満たさない0.20 / 2.53 = 0.079の比率を有し；次いで、そのノードからの右枝に続く。第3のレベルノード(403)はhk2に関連する。対象hk2値がノード条件を満たすので、そのノードからの左枝に続く。第4のレベルノード(404)はfPSA値に関連し、対象のfPSA値がノード条件を満たさないもので、そのノードからの右枝に続く。このポイントにて、ノードはもうなく、決定樹のリーフに達したことを意味する。各リーフは、対応する出力を有し；この特定の例において、「1」のリーフ値は、「生検を参照する」ことを意味し、「0」は「生検を参照しない」ことを意味する。典型的な対象は、値「1」のリーフにおいて本ケースで終わり、この決定樹により提供された予測が「はい：生検を参照する」ことを意味する。PCaを予測するために単にyを計算するための1つの決定樹に依拠する問題は、単一の決定が、そのバイアスが非常に低いけれども、非常に高い分散を有することである(すなわち、データがわずかに変化したならば、yの計算値も変化し、PCaの予測において分散に導く)。高分散を低減する1つの可能な方法は、Machine Learning 45 (1): 5-32 (2001) (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) に公表されたLeo Breimanによる報告「Random Forests」に記載されたランダムフォレストアルゴリズムを用いて、無相関化されたツリーのフォレストを構築することである。多数のツリーは成長し、各ツリーの成長前に、データはその予測の期待値が不変であるようにランダムに乱される。PCaを予測するために、すべてのツリーは、対象が生検を参照するかを決定するように投票する。かかる投票予測は、決定樹の不偏特性を保持し、しかしながら、(平均の分散がその平均を計算するのに用いた個々の測定値の分散より低いかどうかと同様に) 分散を低下させる。ランダムフォレストアルゴリズムが乱数発生に依存するので、閉形式で得られた予測アルゴリズムを書き留めることができない。

20

30

40

【0117】

実施例2に記載されたデータセットに適用される場合、このモデルは、PSA単独と比較して、感度0.8にて約21%の生検数を省くことができる。感度0.9では、約13%の生検数はPSA単独を用いることと比較して省くであろう。

50

【0118】

実施例4

本発明の余剰の態様を示すために、図5に示されるごとく、蛋白質バイオマーカーの総PSA (tPSA)、無傷PSA (iPSA)、遊離PSA (fPSA) およびHK2についての値を(対数変換後に)相互に対して対でプロットした。それらの値を先の実施例に記載された試験STHLM2試験の一部により450名の個人から得、そのうちの216名がPCaを有することを確認した。その値は、プロットを創製するのに先立ち、単位分散に対して平均中心とし調整した。これらのすべての対でのプロットが全体的な相関を表示するので、これらの4つの蛋白質バイオマーカー値のいずれかの1つが省略されるならば、残りの3つが同時に本質的に同じ情報を提供するであろうことが予測可能である。これを確認するために、カリクレインスコアKを以下のように規定した：

10

【0119】

【数4】

$$K = (0.07316 * tPSA - 0.13778 * fPSA + 0.01293 * HK2 + 0.08323 * iPSA - 0.01844 * f / tPSA) / (0.07316 - 0.13778 + 0.01293 + 0.08323 - 0.01844)$$

【0120】

この式において、「HK2」、「iPSA」、「tPSA」、「fPSA」および「f/tPSA」なるパラメーターは、これらのバイオマーカーのng/mLでの各測定値をいう。バイオマーカー値は、変換なくして、すなわち、元来の単位で適用した。Kの定義は、いずれの1つの寄与する用語を除去できる方法で成した。いくらかの理由のために、HK2値が特定の個人に欠損しているならば、Kは以下のように見積る：

20

【0121】

【数5】

$$K' = (0.07316 * tPSA - 0.13778 * fPSA + 0.08323 * iPSA - 0.01844 * f / tPSA) / (0.07316 - 0.13778 + 0.08323 - 0.01844)$$

【0122】

いくらかの理由のために、HK2値およびiPSA値が特定の個人に欠損しているならば、Kは以下のように見積る：

30

【0123】

【数6】

$$K'' = (0.07316 * tPSA - 0.13778 * fPSA - 0.01844 * f / tPSA) / (0.07316 - 0.13778 - 0.01844)$$

【0124】

いくらかの理由のために、HK2値およびiPSA値が欠損しており、商F/T PSAが特定の個人につき計算されなければ、Kは以下のように見積る：

40

【0125】

【数7】

$$K''' = (0.07316 * tPSA - 0.13778 * fPSA) / (0.07316 - 0.13778)$$

【0126】

次に、PCaリスクを評価するための予測モデルは、カリクレインバイオマーカーに関する情報担体としてのカリクレインスコアを用いて設計した：

【0127】

【数 8】

$$Y = K * C1 + \text{スコア} * C2 + MIC1 * C3 + MSMB * C4 + \text{年齢} * C5 + C6$$

【0128】

式中、YはPcaについてのリスクであり、「スコア」は、先の実施例に記載されたように計算された遺伝的スコア変数であり、「MIC1」および「MSMB」は、これらのバイオマーカーのng/mLでの各測定値をいい、年齢は個人の年齢をいう。C1 - C6は、各成分の寄与につき調節する定数である。Pcaリスクを評価するためのこのモデルは、フルセットのバイオマーカー(K)を用いるか、または減少した数の蛋白質バイオマーカー(K'、K''およびK''')で評価したKを用いて計算されたカリクレインスコアKを用いて適用した。リスク評価の性能はROC-AUCを用いて評価した。

10

【0129】

Kの計算のためにすべての利用可能なカリクレインバイオマーカーを用いる場合について、ROC-AUC値は0.77であった。代わりに、リスク評価モデルにおけるKの見積りとしてK'を用いる、すべてのHK2値が無視されたことを意味する場合には、結果も0.77のROC-AUC値であった。K''を用いた(すなわち、HK2およびiPSA値を無視する)場合には、ROC-AUC値は0.74であり、K'''では、ROC-AUC値も0.74であった。

【0130】

リスク評価モデルにおいてK、K'、K''またはK'''を用いて得た結果間の性能の差異が小さいので、この例における蛋白質バイオマーカーについて、1つまたは少数の値を省略し、依然として十分なモデルとして同様の性能を得ることは可能である。これは、1つまたは少数のバイオマーカー値が欠損している場合には個人についてのリスクを評価することを可能にする。

20

【0131】

遺伝的スコアが欠損している情報への同様の強健性を示すために、個人に利用可能な遺伝子情報は5%低減された。實際上、いずれの所与の個人についても、少数の遺伝子マーカーについての値は、前記遺伝子情報を検出するためのアッセイにおける困難性により典型的には欠損しているであろう。したがって、上記の実施例において、各個人について、モデルへの包含のために列挙したSNPの約98%に利用可能な情報が存在する。そのモデルが、どのように遺伝子情報のより大きな損失下で行うかをテストするために、SNP情報のさらに5%が、本実施例において個人から無作為に取り除き、全モデルおよびK'モデルを再評価した。全モデルの場合には、遺伝学的に低下したスコアが0.75のROC-AUCを生成し(非遺伝学的に低下されたモデルについての0.77と比較して)、K'モデルについて、遺伝学的に低下したスコアが、0.73のROC-AUCを生成した(非遺伝学的に低下されたK'モデルについての0.77と比較して)。

30

【0132】

同じ手順をカリクレインスコアに寄与するバイオマーカーの他の組合せに適用できる。さらに、余剰を備えた他のバイオマーカーはカリクレインバイオマーカーにつき記載された同様の方法で、サマリースコアを生成するために一緒に分類できる。

40

【0133】

要約すると、この実施例は、方法が入力変数の小さな変化に強健であることを示す。遺伝子情報の1つまたは少数のバイオマーカーまたは数%の損失の結果、わずかに低減された性能であろうとも、依然として受入可能な性能を生じる。本モデルの広い適用可能性は社会経済的な観点から重要であり、技術的な問題の結果、情報の少しの損失を生じ得る個人は、Pcaについてのリスクを評価できる。

【0134】

実施例 5

本発明のモデルの性能に対するバイオマーカーレベルに関連するSNPの寄与を示すために、予測線形モデルは以下のパラメーター：先の生検、tPSA、スコア、HK2、f

50

PSA、iPSA、MIC1、MSMB、年齢、f/tPSAおよびtPSA/psaScoreを用いて作成した。適用されたデータセットは、実施例4に記載されたものと同じであった。パラメーターtPSA/psaScoreは、総PSA値に関連するSNP情報をいい、残りのパラメーターは先の実施例において規定されたものと同じであった。2つのモデルが作成され、それらは、tPSA/psaScoreを含むものおよびPSA/psaScore以外のものであった。クロス確認手順を用いて評価されるように、tPSA/psaScoreを含むモデルは0.77のROC-AUCを有した。同じ手順を用いて、tPSA/psaScore以外のモデルは、0.74のROC-AUCを有した。これは、バイオマーカーレベルと関連する遺伝子情報がPCa予測モデルの性能にポジティブな衝撃を有することができることを示す。

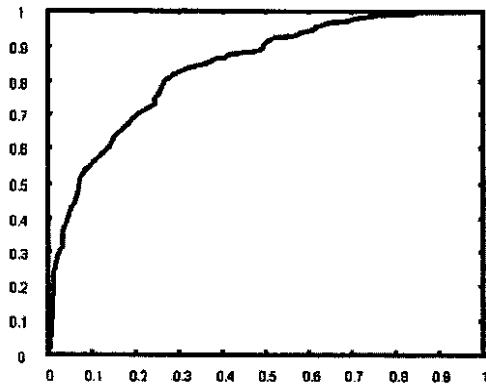
10

【0135】

本発明は発明者に現在知られる最良のモードを構成するその好ましい具体例に関して記載されているが、当業者に明らかであろう種々の変更および修飾が、ここに添付された特許請求の範囲に記載の発明の範囲から逸脱することなく成すことができると理解されるべきである。

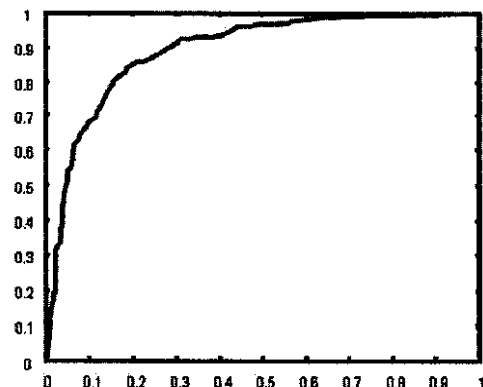
【図1A】

A



【図1B】

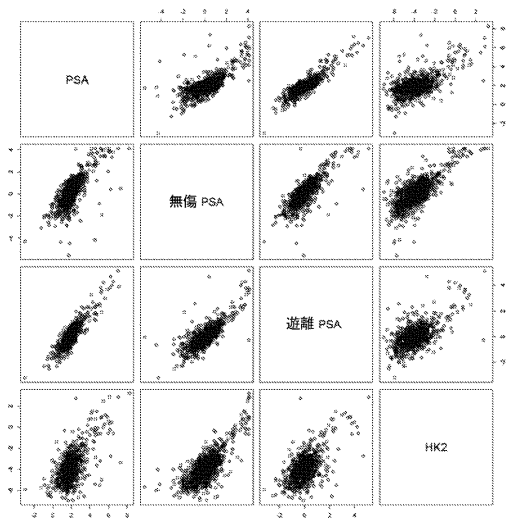
B



【 図 5 】

5/5

FIG. 5



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/SE2013/050554 |
|---|

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/574 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) G01N 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, CHEM ABS Data, EMBASE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | MARKUS ALY ET AL: "Polygenic Risk Score Improves Prostate Cancer Risk Prediction: Results from the Stockholm-1 Cohort Study", EUROPEAN UROLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 60, no. 1, 8 January 2011 (2011-01-08), pages 21-28, XP028223801, ISSN: 0302-2838, DOI: 10.1016/J.EURURO.2011.01.017 [retrieved on 2011-01-11] ----- -/-- | 1,3-13 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 2 August 2013 | | Date of mailing of the international search report 14/01/2014 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Behrens, Ralf |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/SE2013/050554 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | R. J. KLEIN ET AL: "Blood Biomarker Levels to Aid Discovery of Cancer-Related Single-Nucleotide Polymorphisms: Kallikreins and Prostate Cancer", CANCER PREVENTION RESEARCH, vol. 3, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 611-619, XP055073549, ISSN: 1940-6207, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0206 ----- | 1,3-13 |
| A | J. GUDMUNDSSON ET AL: "Genetic Correction of PSA Values Using Sequence Variants Associated with PSA Levels", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 2, no. 62, 15 December 2010 (2010-12-15), pages 62ra92-62ra92, XP055073558, ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3001513 ----- | 1,3-13 |
| A | ROBERT K NAM ET AL: "Single nucleotide polymorphism of the human kallikrein-2 gene highly correlates with serum human kallikrein-2 levels and in combination enhances prostate cancer detection", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 21, no. 12, 15 June 2003 (2003-06-15), pages 2312-2319, XP002667124, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2003.11.007 ----- | 1,3-13 |
| A | WO 2012/031207 A2 (UNIV WAKE FOREST HEALTH [US]; XU JIANFENG [US]; ZHENG SIQUN LILLY [US]) 8 March 2012 (2012-03-08) cited in the application ----- | 1,3-13 |
| A,P | A. AMIN AL OLAMA ET AL: "A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 22, no. 2, 12 October 2012 (2012-10-12), pages 408-415, XP055073408, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/dd5425 ----- -/-- | 1,3-13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/SE2013/050554

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A,P | JIN GUANGFU ET AL: "Genome-wide association study identifies loci at ATF7IP and KLK2 associated with percentage of circulating free PSA", NEOPLASIA, NEOPLASIA PRESS, ANN ARBOR, MI, US, vol. 15, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 95-101, XP009171586, ISSN: 1522-8002, DOI: 10.1593/NEO.121620 ----- | 1,3-13 |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/SE2013/050554**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- 1, 3-13(all partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/SE2013/050554

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2012031207 A2 | 08-03-2012 | EP 2611943 A2 | 10-07-2013 |
| | | WO 2012031207 A2 | 08-03-2012 |
| ----- | | | |

International Application No. PCT/ SE2013/ 050554

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1, 3-13(all partially)

Method according to claim 1, wherein the at least one PCa-related biomarker is PSA, the at least one PCa-related SNP is rs11672691, and the at least one SNP related to a PCa-biomarker concentration is rs3213764.

2. claims: 1, 3-13(all partially)

Method according to claim 1, wherein the at least one PCa-related biomarker is PSA, the at least one PCa-related SNP is rs11704416, and the at least one SNP related to a PCa-biomarker concentration is rs3213764.

3-1000. claims: 1, 3-13(all partially)

Method according to claim 1, wherein another overall composite value is calculated by selecting at least one PCa-related biomarker from the list of claim 1, at least one PCa-related SNP from the list of claim 4, and at least one SNP related to a PCa-biomarker concentration from the list of claim 5.

1001. claims: 2(completely); 1, 4, 6-13(partially)

Method according to claim 2, wherein the overall composite value is calculated by selecting at least two PCa-related biomarkers from the list of claim 2 and at least one PCa-related SNP from the list of claim 4.

1002. claims: 14, 16, 18, 20, 22, 24(completely); 17, 21, 25, 30(partially)

Assay device according to claims 14 and 22. Kit therefor.

1003. claims: 15, 23(completely); 17, 19, 21, 25, 30(partially)

Assay device according to claims 15 and 23. Kit therefor.

1004. claims: 26, 28(completely); 29, 30(partially)

A non-transitory computer-readable medium according to claim 26.

1005. claims: 27(completely); 29, 30(partially)

International Application No. PCT/ SE2013/ 050554

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A non-transitory computer-readable medium according to claim
27.

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | | | テーマコード(参考) |
|--------------------------------|---------|-------|-------|------------|
| G 0 1 N 37/00 (2006.01) | G 0 1 N | 37/00 | 1 0 2 | |
| G 0 1 N 27/62 (2006.01) | G 0 1 N | 27/62 | V | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 マルティン・エクルンド

スウェーデン、エス - 1 1 7 3 2 ストックホルム、ヘレネボリスガータン 1 4 番

Fターム(参考) 2G041 CA01 DA04 EA01 FA11 FA12 JA07 LA08

4B024 AA12 CA01 CA09 HA11

4B029 AA07 BB15 BB20 FA15

4B063 QA17 QA19 QQ03 QQ42 QQ79 QR48 QR55 QS33 QS34 QX02

| | | | |
|-------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 如何呈现前列腺癌的存在与否 | | |
| 公开(公告)号 | JP2015524052A | 公开(公告)日 | 2015-08-20 |
| 申请号 | JP2015512606 | 申请日 | 2013-05-16 |
| 申请(专利权)人(译) | Phadia激活因子宝来得到 | | |
| [标]发明人 | ヘンリクグレンバリ マルティンエクルンド | | |
| 发明人 | ヘンリク・グレンバリ マルティン・エクルンド | | |
| IPC分类号 | G01N33/574 C12N15/09 C12Q1/68 C12M1/34 G01N33/53 G01N37/00 G01N27/62 | | |
| CPC分类号 | C12Q1/6886 C12Q2600/156 G01N33/57434 G01N2333/96441 | | |
| FI分类号 | G01N33/574.B C12N15/00.A C12Q1/68.A C12M1/34.B G01N33/53.M G01N37/00.102 G01N27/62.V | | |
| F-TERM分类号 | 2G041/CA01 2G041/DA04 2G041/EA01 2G041/FA11 2G041/FA12 2G041/JA07 2G041/LA08 4B024/AA12 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/HA11 4B029/AA07 4B029/BB15 4B029/BB20 4B029/FA15 4B063/QA17 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX02 | | |
| 代理人(译) | 田中，三夫 山崎 宏 佐藤 剛 | | |
| 优先权 | 1250508 2012-05-16 SE 1251309 2012-11-20 SE | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

| | | | | | |
|--|--------------------------|------------------------------|----------|---|-----------|
| 摘要(译) 本发明一般涉及检测和鉴定各种形式的遗传标记和各种形式的蛋白质，它们具有作为诊断标记的潜在用途。通过确定患者样品中的多种生物标志物和遗传标志物的水平，并根据预定义的公式组合所获得的值，可以确定患者是否可能患有前列腺癌。 | (21) 出願番号 | 特願2015-512606 (P2015-512606) | (71) 出願人 | 500139981 | |
| | (22) 出願日 | 平成25年5月16日 (2013.5.16) | | ファディア・アクチボラゲット | |
| | (85) 翻訳文提出日 | 平成27年1月14日 (2015.1.14) | | Phadia AB | |
| | (86) 国際出願番号 | PCT/SE2013/050554 | | スウェーデン751 37サブサラ、ボックス6460 | |
| | (87) 国際公開番号 | W02013/172779 | | | |
| | (87) 国際公開日 | 平成25年11月21日 (2013.11.21) | | (74) 代理人 | 100081422 |
| | (31) 優先権主張番号 | 1250508-7 | | 弁理士 | 田中 光雄 |
| | (32) 優先日 | 平成24年5月16日 (2012.5.16) | | (74) 代理人 | 100084146 |
| | (33) 優先権主張国 | スウェーデン(SE) | | 弁理士 | 山崎 宏 |
| | (31) 優先権主張番号 | 1251309-9 | | (74) 代理人 | 100156122 |
| (32) 優先日 | 平成24年11月20日 (2012.11.20) | | 弁理士 | 佐藤 剛 | |
| (33) 優先権主張国 | スウェーデン(SE) | | (72) 発明者 | ヘンリク・グレンバリ スウェーデン、エス-112 18ストックホルム、リンドハーゲンステラッセン9番 | |