

(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2014-501383

(P2014-501383A)

(43) 公表日 平成26年1月20日 (2014.1.20)

(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 A	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 1 5 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2013-543739 (P2013-543739)	(71) 出願人	510339175 アボサイエンス アクチエンゲゼルシャフト APOSCIENCE AG オーストリア, アー1010 ウィーン 、ラウエンシュタインガッセ 4/3 Rauhensteingasse 4/ 3, A-1010 Vienna, Austria
(86) (22) 出願日	平成23年12月14日 (2011.12.14)	(74) 代理人	110000338 特許業務法人原謙三国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月13日 (2013.6.13)	(72) 発明者	アンカースミット, ヘンドリック ヤン オーストリア, アー1160 ウィーン 、シュタインルガッセ 39/パツ. 22 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/072703		
(87) 国際公開番号	W02012/080303		
(87) 国際公開日	平成24年6月21日 (2012.6.21)		
(31) 優先権主張番号	10194916.2		
(32) 優先日	平成22年12月14日 (2010.12.14)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法

(57) 【要約】

本発明は、肺癌に罹患している個体において、早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法であって、以下のステップを包含している方法に関する：a) 肺癌に罹患している個体の試料を供与するステップ、b) 上記試料におけるヒートショックプロテイン27 (HSP 27) のレベルを決定するステップ、c) 上記試料において決定されたHSP 27のレベルと、早期の肺癌を有する対照個体および/または進行期の肺癌を有する対照個体の試料において測定されたHSP 27の参照範囲と、を比較するステップ、d) 試料a) におけるHSP 27のレベルが、進行期の肺癌を有する対照個体の試料におけるHSP 27の参照範囲を下回っている場合、または早期の肺癌を有する対照個体における上記参照範囲以内である場合に、早期の肺癌であると診断し、試料a) におけるHSP 27のレベルが、早期の肺癌を有する対照個体の試料におけるHSP 27の参照範囲を上回っている場合、または進行期の肺癌である対照個体における上記参照範囲以内である場合に、進行期の肺癌であると診断するステップ。

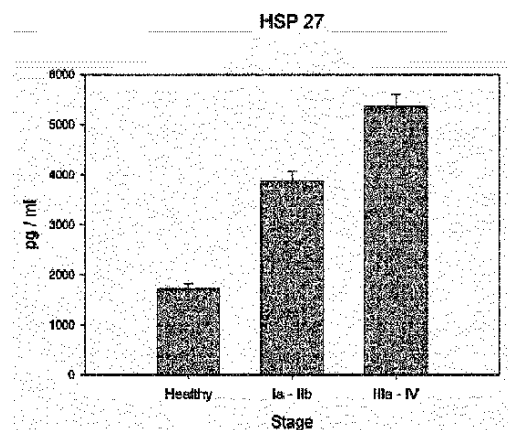


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

肺癌に罹患している個体において、早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法であり、以下のステップを包含している方法：

- a) 肺癌に罹患している個体の試料を供与するステップ、
- b) 上記試料におけるヒートショックプロテイン 27 (HSP27) のレベルを決定するステップ、
- c) 上記試料において決定された HSP27 のレベルと、早期の肺癌を有する対照個体および / または進行期の肺癌を有する対照個体の試料において測定された HSP27 の参照範囲と、を比較するステップ、
- d) 試料 a) における HSP27 のレベルが、進行期の肺癌を有する対照個体の試料における HSP27 の参照範囲を下回っている場合、または早期の肺癌を有する対照個体における上記参照範囲以内である場合に、早期の肺癌であると診断し、試料 a) における HSP27 のレベルが、早期の肺癌を有する対照個体の試料における HSP27 の参照範囲を上回っている場合、または進行期の肺癌を有する対照個体における上記参照範囲以内である場合に、進行期の肺癌であると診断するステップ。

10

【請求項 2】

国際肺癌学会 (IASCL) によって定義されているように上記早期の肺癌はステージ I a から I I b であり、上記進行期の肺癌はステージ I I I a から I V であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

上記試料は、血液試料であり、好ましくは血清試料または血漿試料であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

免疫測定法によって、好ましくは競合免疫測定法または非競合免疫測定法によって、より好ましくはウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)、側方流動式免疫測定法、またはラジオイムノアッセイ (RIA) によって、HSP27 のレベルが決定されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

早期の肺癌を有する対照個体における上記 HSP27 の参照レベルが、3000 ~ 4400 pg/ml、好ましくは 3500 ~ 4200 pg/ml であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 6】

進行期の肺癌を有する対照個体における上記 HSP27 の参照レベルが、少なくとも 4600 pg/ml であり、好ましくは 4600 ~ 6000 pg/ml、より好ましくは 5000 ~ 5600 pg/ml であることを特徴とすることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、肺癌に罹患している個体において、早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法に関する。

40

【0002】

肺癌は、世界的な死亡率の観点から見れば、最も一般的な癌である。世界の一年あたりの罹患率は 120 万件、死亡率は 110 万件と推定されている。肺癌は、男性においては間違いなく最も一般的な癌であり、女性においては乳癌に次いで、二番目に多い悪性腫瘍である。

【0003】

肺癌の予後はこの 20 年間にほとんど改善されておらず、新しく発見された癌症例の多くは依然として致命的な経過をたどっている。現在、5 年生存率は、男性で 10%、女性

50

で 14 % であるが、診断の時間に大きく依存する。限局期 (local stage) において 29 ~ 43 % である 5 年生存率は、それゆえ、局所期 (regional stage) において 11 ~ 16 %、遠隔期 (distant stage) において 1 ~ 2 % の生存率に直面する。

【0004】

依然として予後不良である肺癌の増加は、一次予防、早期の検出および診断に対する適切なアプローチの重要性を示している。効果的な予防によって肺癌と同じくらいの死亡が防がれている癌の形態は他にない。

【0005】

肺癌に罹患している患者は、手術、放射線治療、化学療法およびそれらの組み合わせを包含する様々な方法によって治療され得る。手術は、良好かつ一般的な健康状態にある早期癌患者に対する一次治療である。手術の目標は、全ての癌細胞を完全に除去し、その結果、治すことである。癌を除去しようと試みた後に癌が再発した場合であっても、再発した癌はしばしば二回目の手術によって除去される。放射線治療は一次治療として適用することができ、手術前には癌を縮小するために適用され、手術後には治療部位に残った癌細胞または体の他の部位に広がった癌細胞を除去するために適用され得る。化学療法は、癌細胞に対して毒性を有する薬剤を包含する。上記薬剤は通常、静脈に対して直接注射されるか、または大静脈に配置されたカテーテルを介して投与される。しばしば手術後に残存している癌細胞の小さな集団を除去するために行われるが、化学療法はまた、手術を受けることができない患者において癌の増殖を遅らせて症状を緩和し得る。

【0006】

肺癌に罹患している患者に対して最適な治療法を適用するために、疾患がどのステージまで既に進行しているのかを知ることが重要である。もし患者が早期の肺癌に罹患しているのであれば、手術を任意で他の治療法と組み合わせることが、当該患者の体から癌を除去するために選択される方法である。もし患者が進行期の肺癌であると診断された場合、手術は当該患者を治療するための第一の方法とはならないであろう。当該ケースでは、他の方法を適用する必要がある。

【0007】

初期の臨床症状を見誤ると、肺癌の早期検出はスクリーニング試験でしか達成することができない。スパイラルコンピュータ断層撮影 (CT) および自家蛍光気管支鏡検査法等の技術によれば、ミリメートル未満の肺癌まで検出できる。しかしながら、たとえ長期喫煙者であっても、肺癌のリスクにおいては幅広いバリエーションがあるため、上記の高感度な技術は、一般集団におけるスクリーニング手段ほど実用的または費用対効果的ではないものになっている。肺癌になるリスクが最も高い喫煙者を特定するためのフィルターの適用によって、上記スクリーニング手段の陽性的中率は改善され得る。血液に基づいたバイオマーカーは魅力的なフィルターである。なぜなら血液は容易に利用することができ、測定が長期にわたって繰り返され得るためである。

【0008】

いくつかの研究は、異なるバイオマーカーの発現が肺癌の細胞系において頻繁に起こることを示している。また、多くの著者が、血液における上記マーカーの存在を、疾患の進展、予後、および治療への応答の指標として考慮している。いくつかの腫瘍マーカー (NSE、クロモグラニン、CEA、TPA および CYFRA 21-1) は、非小細胞肺癌 (NSCLC) と同様に、小細胞肺癌 (SCLC) を有する多くの患者において評価されている。しかしながら、上記の病状の診断および追跡は依然として満足できるものではない。

【0009】

本発明の目的は、肺癌の様々なステージを識別するための方法を提供することである。

【0010】

本発明は、肺癌に罹患している個体において、早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法であって、以下のステップを包含している方法に関する。

a) 肺癌に罹患している個体の試料を供与するステップ、

10

20

30

40

50

b) 上記試料におけるヒートショックプロテイン 27 (HSP27) のレベルを決定するステップ、

c) 上記試料において決定された HSP27 のレベルと、早期の肺癌を有する対照個体および / または進行期の肺癌を有する対照個体の試料において測定された HSP27 の参照範囲と、を比較するステップ、

d) 試料 a) における HSP27 のレベルが、進行期の肺癌を有する対照個体の試料における HSP27 の参照範囲を下回っている場合、または早期の肺癌を有する対照個体における上記参照範囲以内である場合に、早期の肺癌であると診断し、試料 a) における HSP27 のレベルが、早期の肺癌を有する対照個体の試料における HSP27 の参照範囲を上回っている場合、または進行期の肺癌を有する対照個体における上記参照範囲以内である場合に、進行期の肺癌であると診断するステップ。

10

【0011】

ヒートショックプロテインは、その分子量によってファミリーに分類され、ストレスを受けた多くの細胞において発現が増加する高度に保存された分子である。実際に、ヒートショックプロテインは、細胞の生存および細胞保護に関連したいくつかの機能に関わっている。他の機能のなかでも、HSP はまた、細胞分裂に必要とされることが知られている。

【0012】

癌における発現パターンは、通常の細胞において観察される発現パターンとしばしば異なる：いくつかのストレス誘導性 HSP は、ほとんどの場合、構成的かつ高度に発現される。いくつかの HSP の発現の増加は、肺癌を包含するいくつかのヒトの癌において記録されている。

20

【0013】

肺癌に罹患している患者から得られる試料における HSP27 の決定により、上記疾患の様々なステージを識別することが可能となり、当該患者を治療するために最適な方法を内科医が適用することが可能となることが判明した。進行期の肺癌に罹患している患者における HSP27 のレベルは、早期の肺癌に罹患している患者における HSP27 のレベルに比べて有意に高い。後者の患者のグループは、健康な個体に比べて有意に高い HSP27 のレベルを示す。

【0014】

30

内科医にとって、患者が早期の肺癌または進行期の肺癌のどちらに罹患しているのかを知ることは重要である。一般的に、早期の肺癌に罹患している患者は、進行期の肺癌に罹患している患者とは別の方法によって治療され得る。通常、早期の肺癌に罹患している患者は、まだ外科的方法によって治療され得るが、一方、進行期の肺癌に罹患している患者は他の方法によって治療される。

【0015】

「早期の肺癌に罹患している対照個体」および「進行期の肺癌に罹患している対照個体」とは、早期の肺癌および進行期の肺癌に罹患していると診断されている個体の集団を指す。当該個体の集団は、少なくとも 5 個体、好ましくは少なくとも 10 個体、より好ましくは少なくとも 20 個体、さらにより好ましくは 30 個体を含んでおり、全ての個体は各ステージにおいて肺癌に罹患していると診断されている。

40

【0016】

咳または胸の痛みを評価するために行われた胸部 X 線において異常な点が見つかった後、しばしば肺癌が疑われる。

【0017】

肺癌が疑われる場合、まず、徹底的な病歴および身体検査が行われる。当該検査は、肺癌の症状および危険因子を評価するため、ならびに、肺癌を示唆する身体的徴候を探すために行われる。これらには、咳の特徴の変化、異常な肺音、喀血、呼吸困難またはリンパ節腫大が包含され得る。

【0018】

50

胸部 X 線は通常、慎重な病歴および身体検査に基づいたあらゆる懸念事項を評価するために行われる最初の検査である。当該検査によって、肺の中の塊またはリンパ節腫大が示されるかもしれない。時には胸部 X 線では異常がなく、懸念されている肺癌を探すために更なる検査が必要とされる。塊が見出された場合であっても、当該塊は常に癌性であるわけではなく、更なる検査が必要とされる。

【 0 0 1 9 】

C T スキャンはしばしば、胸部 X 線による異常な発見を引き続き調べるため、または胸部 X 線にて異常がなかった患者における厄介な症状を評価するための第二段階である。

【 0 0 2 0 】

C T / P E T 融合イメージングは、C T スキャンの技術を P E T (ポジティブエミッショントモグラフィ (positive emission tomography)) スキャンの技術と組み合わせたものである。P E T スキャンは、糖をベースとした放射性医薬品を導入することを伴う。当該放射性医薬品は、体中を移動し、器官および組織に集まるものであり、代謝的に活性である。P E T スキャンは体の中の癌細胞を検出するために使用され、C T スキャンは当該癌の位置およびサイズを決定し得る詳細な画像を提供する。上記タイプのスキャンは、活発に成長する腫瘍を定義する点で他のスキャンと異なる。

10

【 0 0 2 1 】

画像化に基づいて肺癌が疑われた後には、診断を確認するため、および、癌のタイプを決定するために組織の試料が必要とされる。喀痰細胞診は、これを行うための最も簡単な方法であるが、その使用は、気道へと拡大している腫瘍に限定される。喀痰細胞診は、常に正確であるとは限らず、いくつかの癌細胞を見逃し得る。

20

【 0 0 2 2 】

中心に位置するプロセス (central located processes) の場合、診断および組織学的検査は、気管支鏡検査法、気管支内病変の生検、気管支肺泡洗浄、または経気管支針生検によって確認され得る。

【 0 0 2 3 】

気管支鏡検査法または同様の手段によって腫瘍へ到達することができない場合、細針吸引 (F N A) またはビデオ補助胸腔鏡検査 (V A T S) を行ってもよい。これらによって、腫瘍の試料を取得するために、胸壁を介して中空針が挿入され (F N A) 、それぞれ小さな切り口を介して胸腔鏡が挿入される。

30

【 0 0 2 4 】

一旦肺癌の診断が行われれば、遠隔転移を除外するために画像調査 (例えば、x 線、C T スキャン、骨のスキャン) を検討することによって、上記患者が手術の候補となるかどうかについて、腫瘍学のチームが決定する。

【 0 0 2 5 】

転移の証拠がない場合、上記患者は縦隔鏡検査法、縦隔の外科的検査を受けてもよい。

【 0 0 2 6 】

いくつかの肺癌のタイプがあり、最良の治療の選択肢を選択するために、肺癌の型を決定することが重要である。世界保健機関 (W H O) が提案している分類に従って、光学顕微鏡的基準によって病理学者が分類を行う。

40

【 0 0 2 7 】

治療法の選択は、肺癌に対する予後診断と同様に、特定の癌のタイプおよび診断された時点でのステージの両方に依存し、大きく異なり得る。

【 0 0 2 8 】

本明細書において使用される場合、「参照範囲」は、上述の対照個体において決定された H S P 2 7 のレベルの少なくとも 8 0 % 、好ましくは少なくとも 9 0 % 、より好ましくは少なくとも 9 5 % 、さらにより好ましくは少なくとも 9 9 % 、特に 1 0 0 % 以内の H S P 2 7 のレベルの範囲である。上記「参照範囲」は、H S P 2 7 の最小および最大のレベルを含む。当該レベルは、上記「参照範囲」の上限および下限を定義する。

【 0 0 2 9 】

50

本明細書において使用される場合、「参照範囲を下回っている」とは、決定されたレベルが全体として上記「参照範囲」を下回っている、または上記「参照範囲」より低いということの意味する。換言すれば、上記決定されたレベルは、上記「参照範囲」のHSP27の最小レベルまたはより低いレベルを下回っているか、またはそれらに比べて低い。

【0030】

本明細書において使用される場合、「参照範囲を上回っている」とは、決定されたレベルが全体として上記「参照範囲」を上回っている、または上記「参照範囲」より高いということの意味する。換言すれば、上記決定されたレベルは、上記「参照範囲」のHSP27の最大レベルまたはより高いレベルを上回っているか、またはそれらに比べて高い。

【0031】

「上記参照範囲以内」とは、本発明に従って決定されたHSP27のレベルが、上記のように定義された参照範囲の間にあることを意味する。

【0032】

他の方法において、カットオフレベルを定義することもまた可能である。上記カットオフレベルは、定義されたHSP27のレベルが当該カットオフ値を上回っている、または下回っている患者が、早期または進行期の肺癌に罹患しているかどうかを示すための境界としての機能を果たす。それゆえ、本発明はまた、肺癌に罹患している個体において、早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法であって、以下のステップを包含している方法に関する。

a) 肺癌に罹患している個体の試料を供与するステップ、
b) 上記試料におけるヒートショックプロテイン27(HSP27)のレベルを決定するステップ、

c) 上記試料において決定されたHSP27のレベルと、健康な個体(すなわち、癌、または、HSP27の発現率の増加に関連した他の疾患に罹患していない個体)、ならびに/または早期の肺癌および/もしくは進行期の肺癌に罹患している個体におけるHSP27のカットオフレベルと、を比較するステップであって、上記カットオフレベルは早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するステップ、

d) 試料a)におけるHSP27のレベルが、進行期の肺癌に罹患していることを示すカットオフ値を少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、下回っている場合、および/または健康な個体のカットオフ値を上回っている場合に、上記個体において早期の肺癌であると診断し、試料a)におけるHSP27のレベルが、早期の肺癌に罹患していることを示すカットオフ値を少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、上回っている場合に、上記個体において進行期の肺癌であると診断するステップ。

【0033】

上記カットオフレベルは、少なくとも5個体、好ましくは少なくとも10個体、より好ましくは少なくとも20個体、さらにより好ましくは少なくとも30個体におけるHSP27のレベルの平均または中央値を決定することによって、決定され得る。上記個体は、それらの全てがそれぞれのステージにおいて肺癌に罹患していると診断されているか、または健康な個体である。早期の肺癌を診断するためのカットオフは、上述のように定義された進行期の肺癌に罹患している対照個体において決定されたHSP27のレベルの最も低い平均もしくは中央値であってもよく、または多数の健康な個体において見出されたHSP27のレベルの最も高い平均もしくは中央値であってもよい。進行期の肺癌を診断するためのカットオフは、上述のように定義された早期の肺癌に罹患している対照個体において決定されたHSP27のレベルの最も高い平均もしくは中央値であってもよい。

【0034】

本発明によれば、国際肺癌学会(the International Association for the Study of Lung Cancer)(IASCL)によって定義されているように、上記早期の肺癌はステージIaからIIbであり、上記進行期の肺癌はステージIIIaからIVである。

【0035】

10

20

30

40

50

肺癌のステージの定義は、どのタイプの治療法が適用される必要があるかを決定するために必要不可欠である。従って、多くの腫瘍に対して一般的に受け入れられるステージの分類システムの発展がもたらされている。国際対癌協会（UICC）および対癌米国合同委員会（AJCC）は、上記ステージ分類システムを定義し、定期的に再検討し、改良している公的機関としての機能を果たしている。

【 0 0 3 6 】

1998年に、国際肺癌学会（IASLC）が、多くの専門分野にわたるメンバーによる国際病期分類委員会(International Staging Committee)（ISC）を創設し、非小細胞肺癌を有する患者68,463名および小細胞肺癌を有する患者13,032名を集め、1990年～2000年まで登録または診断を行った。上記の記録は、腫瘍、結節、転移（TNM）分類を分析するために十分な情報を有していた。T、N、M記述子は分析され、生存率の違いに基づいて、TNM分類の第7版における変更が推奨されている（Goldstraw et al., J Thorac Oncol. Aug 2007;2(8):706-714）。

10

【 0 0 3 7 】

UICC TNM悪性腫瘍の分類 - 第7版（UICC (International Union Against Cancer) TNM Classification of Malignant Tumors - 7th edition. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C ISBN: 978-1-4443-3241-4, Dec 2009）

【 0 0 3 8 】

【表1】

20

潜伏癌	TX	N0	M0
ステージ 0	Tis	N0	M0
ステージ IA	T1a,b	N0	M0
ステージ IB	T2a	N0	M0
ステージ IIA	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
ステージ IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
ステージ IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
ステージ IIIB	T4	N2	M0
	任意の T	N3	M0
ステージ IV	任意の T	任意の N	任意の M

30

40

【 0 0 3 9 】

【表 2】

T (原発腫瘍)

TX	原発腫瘍を評価できない。または、唾液中もしくは気管支洗浄中の悪性細胞の存在によって証明されているが、画像化もしくは気管支鏡によって視覚化されていない腫瘍	
T0	原発腫瘍の証拠がない	
Tis	上皮内癌	10
T1	最大寸法が 3 cm 以下であり、肺または臓側胸膜によって囲まれている腫瘍であって、葉気管支よりも近位側へ浸潤しているという気管支鏡による証拠がない (すなわち主気管支にはない)腫瘍	
T1a	最大寸法が 2 cm 以下である腫瘍	
T1b	最大寸法が> 2 cm であるが、3 cm 以下である腫瘍	
T2	>3 cm であるが、7 cm 以下である腫瘍、または以下の特徴のいずれかを有する腫瘍: 主気管支を侵しているが、気管分岐部から 2 cm 以上遠位側である; 臓側胸膜に浸潤している; 肺門部分へと拡大しているが肺全体を侵してはいない肺拡張不全または閉塞性肺炎を伴っている	20
T2a	最大寸法が> 3 cm であるが、5 cm 以下である腫瘍	
T2b	最大寸法が> 5 cm であるが、7 cm 以下である腫瘍	
T3	> 7 cm である腫瘍 または以下のいずれかに対し直接的に浸潤している腫瘍: 胸壁 (上肺溝腫瘍を含む), 横隔膜, 横隔神経, 縦隔胸膜, 壁側心膜; または主気管支内の腫瘍 (気管分岐部から遠位側へ< 2 cm、しかし気管分岐部を侵していない; または、肺全体の肺拡張不全もしくは閉塞性肺炎を伴っている腫瘍、または同一の肺葉における別々の腫瘍結節 (単数または複数))	30
T4	以下のいずれかに対して浸潤している任意のサイズの腫瘍: 縦隔, 心臓, 大血管, 気管, 反回神経, 食道, 椎体, 気管分岐部, 異なる同側の肺葉における別々の腫瘍結節 (単数または複数)	

【 0 0 4 0 】

【表 3】

N (局所リンパ節)

NX	局所リンパ節を評価できない
N0	局所リンパ節の転移がない
N1	原発腫瘍の直接的な拡大によって侵された同側気管支周囲リンパ節 および／もしくは同側肺門リンパ節 ならびに 肺臓内結節への転移
N2	同側縦隔リンパ節および／または気管分岐部リンパ節 (単数または複数) への転移
N3	対側縦隔リンパ節, 対側肺門リンパ節, 同側もしくは対側斜角筋リンパ節, または鎖骨上リンパ節 (単数または複数) への転移

10

【 0 0 4 1】

【表 4】

M (遠隔転移)

MX	遠隔転移の存在を評価できない
M0	遠隔転移がない
M1	遠隔転移
M1a	対側の肺葉における別々の腫瘍結節 (単数または複数) ; 胸膜結節 または 悪性胸水 もしくは 悪性心嚢液貯留
M1b	遠隔転移

20

【 0 0 4 2】

所定の患者に対して治療法の推薦を行う前に、腫瘍のサイズ、リンパ節の状態、および転移が存在する可能性を確認しなければならない。肺癌はしばしば門および縦隔において流入領域リンパ節まで広がる。縦隔の病変 (N2) は、もしそれが重要な縦隔構造に近接している場合は、患者をより高度なステージに配置することになり、腫瘍を切除不能にし得る。

30

【 0 0 4 3】

臨床病期分類は、CTによって決定されたリンパ節のサイズに基づいている。ごく最近までは、10～15mmの通常の結節に対するカットオフを使用した場合、ほんの40～70%のリンパ節転移を検出するための感度および特異度しか提供できなかった。しかし、当該アプローチが唯一の非侵襲型の選択肢であった。たとえ小さな末梢のT1病変であっても、しばしば低リスクの縦隔への拡大を伴うと考えられ、しばしば上記リンパ節に及ぶ。

40

【 0 0 4 4】

陽電子放出断層撮影 (PET) は、縦隔の評価のための重要な非侵襲的検査として現れた。当該アプローチは、腫瘍は画像化可能な放射性標識グルコースの取り込みを増加させるという原則に基づいて機能する。いくつかの試行からの既往のデータは、PETを使用した縦隔における肺癌の病期分類に対して、それぞれ85%の感度および88%の特異度を示唆しており、プロスペクティブ研究の結果は上記発見を支持している。

【 0 0 4 5】

PETおよびCTの組み合わせは、いずれかの方法を単独で用いる場合に比べてさらに大きな感度および特異度を有すると考えられる。PETおよびCTの両方の使用は、術前

50

評価の一部として積極的に考慮されるべきである。

【 0 0 4 6 】

縦隔の評価において最も基準となる検査は、気管支鏡検査法（または、必要であればより侵襲的な縦隔鏡検査法）によるリンパ節生検である。治癒の可能性がある疾患を治療不能である疾患と区別するため、縦隔の疾患の存在を示す放射線検査に続いて、腫瘍が切除不能であるとみなされる前に、特定された結節の生検が行われるべきである。しかしながら、本発明の方法によれば、生検を行う必要はない。さらに、本発明の方法は、低減された期限の中で信頼できるデータを提供する。

【 0 0 4 7 】

完全な外科的切除は、ステージ I - II の細胞の肺癌を有する個体に対する治療の選択肢として考えられる。手術は、切除（肺全摘除術または肺葉切除）および縦隔リンパ節のマッピングを包含するべきである。腫瘍が切除可能であり、縦隔リンパ節が病変している場合は、完全なリンパ節の解離が行われるべきである。

10

【 0 0 4 8 】

ステージ III の腫瘍、または重要な構造に浸潤している腫瘍は、しばしば切除不能またはわずかに切除可能であると表される。長年にわたり、上記腫瘍に対する治療法の中心は、放射線治療であった（総線量 60 Gy）。限局的な再発のリスクは減少するが、長期的な生存率は依然として良くなかった（5 パーセント）。いくつかの第 2 相試験の結果によって、放射線治療に化学療法を追加するための予備的なサポートが提供された。上記の組み合わせによるアプローチの画期的な試行によって、3 年生存率（11 パーセントと比較して、23 パーセント）および長期的な生存率が増加することが実証された。

20

【 0 0 4 9 】

現在、ステージ III B または IV まで疾患が進行している患者は事実上、治らないだろう。化学療法は、転移性の疾患に対する治療法の重要な要素であるが、反応率は低く、生存期間は良くない。以前は、治療の毒性が利点を上回ると考えられていたため、進行期の肺癌を有する多くの患者は治療を受けなかった。しかしながら現在は、治療が有益であり得ることは明らかである。いくつかのメタ分析によって、化学療法を用いた場合に、最良の対症療法に比べて生存率の穏やかな増加が報告されている。生存率の中央値の増加は、2 ~ 4 か月の範囲内であると考えられ、1 年生存率の増加は 10 ~ 20 パーセントの範囲内であると考えられる。

30

【 0 0 5 0 】

本発明の好ましい実施形態によれば、上記試料は、血液試料であり、好ましくは血清試料または血漿試料である。

【 0 0 5 1 】

HSP27 のレベルは血液試料またはその画分において決定され得ることが判明した。このことは、迅速かつ信頼性のある診断を可能にするという点で特に有利である。

【 0 0 5 2 】

試料において HSP27 のレベルを決定する方法は、当該技術分野においてよく知られている。本発明の好ましい実施形態においては、免疫測定法によって、好ましくは競合免疫測定法または非競合免疫測定法によって、より好ましくはウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、側方流動式免疫測定法、またはラジオイムノアッセイ（RIA）によって、HSP27 のレベルが決定される。

40

【 0 0 5 3 】

上述のアッセイは、HSP27 に対して特異的に結合することが可能な分子を含んでいる。上記分子は、例えば、抗体または、HSP27 に対して結合することが可能なその断片であってもよい。

【 0 0 5 4 】

用語「抗体」は、本明細書において用いられる場合、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体または抗原に結合可能なこれらの断片をいう。ファージディスプレイライブラリーをスクリーニングすることによって選択される断片のみならず、組換え抗体、キメ

50

ラ抗体、ヒト化抗体、F a bもしくはF v断片等の抗体断片等の、他の抗体および抗体断片等も、本明細書に記載された方法において有用である。

【 0 0 5 5 】

ポリクローナル抗体と同様、モノクローナル抗体の調製方法は十分に確立されている (Harlow E. et al, 1988. Antibodies. New York: Cold Spring Harbour Laboratory)。ポリクローナル抗体は、限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ロバ、ラクダおよびウマを含む様々な種において、標準的な免疫および採血手段を用いて産生させられる。高い抗体価を有している動物の血液は、硫酸アンモニウムを用いた沈殿等の所定の選択的な塩析手段によって分画される。そして特異的な免疫グロブリン画分は、標準的な方法に従って、プロテインAセファロースおよびレブチンセファロースカラムにおける連続的な親和性クロマトグラフィーによって分離される。精製されたポリクローナル抗体は、モノクローナル抗体と同様に、その後、特異性に関して特徴付けられる。そのような特徴付けは、抗体結合に関する標識されていない潜在的な交差反応体のレベルを増加させた競合において、放射性同位体またはビオチン等のトレーサーを用いて標識されたタンパク質を用いた標準的な方法によって実施される。結合研究は、還元条件または非還元条件下における、十分に確立されたドデシルスルホン酸ナトリウム - ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS - PAGE) およびウエスタンブロット法等の他の標準的な方法によってさらに評価される。

10

【 0 0 5 6 】

モノクローナル抗体は、十分に確立された標準的な実験手段に従って調製される。この技術は、免疫された動物から脾臓細胞を除去し、そしてミエローマ細胞との融合またはエプスタイン - バーウイルスを用いた形質転換によって抗体産生細胞を不死化し、そしてその後、所望の抗体を発現しているクローンをスクリーニングすることによって行われる。しかし、当該技術分野において公知の他の技術も用いられ得る。抗体は、限定されないが、特異的なDNAを用いた免疫を含む、当業者にとって公知の他の方法によっても生産される。

20

【 0 0 5 7 】

好適に用いられる免疫測定法は、興味のある抗原または固相の支持体に結合された抗原に対して特異的に結合し得る捕捉抗体を利用する技術に基づいている。捕捉抗体は、必要とされる分析的要件および/または固相の分離要件に応じて、標準的な非共有結合法もしくは共有結合法を用いて、種々の固相の支持体と結合されているか、または連結されている。固相の支持体は、試験管、ビーズ、微粒子、濾紙、膜、ガラスフィルター、磁気粒子、ガラスもしくはシリコンチップ、または当業者に公知である他の材料およびアプローチの形態である。抗体を用いて直接被覆された微粒子、特に、磁化できる粒子 (磁気粒子 - 捕捉抗体) または一般的な結合剤 (例えば、アビジンまたは抗種抗体) を用いて標識された粒子の使用は、上記アッセイのインキュベーション時間を大幅に短縮するために有用である。当該技術分野において公知の他の代替的な方法を加えたこれらの方法は、必要な感度を制限することなく数分以内にアッセイを完了させることを可能にする。

30

【 0 0 5 8 】

興味がある抗原に対して特異的に結合し得る検出抗体は、抗原の検出のために用いられ、レポーター分子に直接連結されるか、または二次的な検出系によって間接的に検出される。後者は、標識された抗種抗体および免疫学的もしくは非免疫学的な架橋の他の形態による抗体認識、並びにシグナル増幅検出系 (例えば、ビオチン - ストレプトアビジン法) を含む、当該技術分野において公知のいくつかの異なる原理に基づいている。シグナル増幅の方法は、測定の感度および低レベルの再現性および性能を大幅に向上するために用いられる。直接的または間接的な抗体結合のために用いられる標識は、あらゆる検出可能なレポーター分子である。適切な標識の例は、酵素等の他の適切な薬剤によって検出され得た成分のみならず、蛍光体、発光標識、金属複合体および放射性標識等の免疫学的および非免疫学的な検出系の分野において広範に用いられているもの、または酵素等の直接的もしくは間接的な標識と発光性の基質との種々の組合せである。

40

50

【 0 0 5 9 】

早期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルは、好ましくは 3 0 0 0 ~ 4 4 0 0 p g / m l であり、好ましくは 3 5 0 0 ~ 4 2 0 0 p g / m l である。

【 0 0 6 0 】

進行期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルは、好ましくは少なくとも 4 6 0 0 p g / m l であり、好ましくは 4 6 0 0 ~ 6 0 0 0 p g / m l であり、より好ましくは 5 0 0 0 ~ 5 6 0 0 p g / m l である。

【 0 0 6 1 】

健康な個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルは、好ましくは最大 2 5 0 0 p g / m l であり、好ましくは 5 0 0 ~ 2 5 0 0 p g / m l であり、より好ましくは 1 0 0 0 ~ 2 1 0 0 p g / m l である。

10

【 0 0 6 2 】

もちろん、上記値は、上記 H S P 2 7 のレベルを決定するために使用される方法に応じて変化し得る。

【 0 0 6 3 】

H S P 2 7 のレベルはまた、治療の進展をモニタリングするために用いられ得る。本明細書において提示されるデータによって、肺癌の治療の成功をモニタリングすることも可能である。健康な個体における H S P 2 7 のレベルは、肺癌に罹患している患者における H S P 2 7 のレベルに比べて低いことが知られている。治療の進展をモニタリングするための方法は、治療の間の所定の時点における H S P 2 7 の決定を含んでいてもよい。H S P 2 7 のレベルの低下は、治療が成功しているか、または上記個体の健康において治療に有利な効果を有していることを示している。

20

【 0 0 6 4 】

本発明は、以下の図および実施例によってさらに説明される。しかし、これらに制限されることはない。

【 0 0 6 5 】

図 1 は、患者の血清試料における H S P 2 7 の決定を示している。

【 0 0 6 6 】

図 2 は、患者の血清試料における H S P 7 0 の決定を示している。

【 0 0 6 7 】

図 3 は、一変量ロジスティック回帰モデルを示している。

30

【 0 0 6 8 】

〔実施例〕

< 材料と方法 >

総数 1 8 7 名の患者および対照が、当該ケースコントロール研究に含まれた。

【 0 0 6 9 】

肺癌の臨床的徴候がない健康な有志の被験者 (n = 3 6)、早期に診断された肺癌を有する患者 (n = 6 3)、および進行期に診断された肺癌を有する患者 (n = 9 9) を、3 つの試験群において評価した。

【 0 0 7 0 】

早期、進行期それぞれの分類は組織学的な記述に基づき、I A S C L 肺癌病期分類プロジェクトに従う (Tsim S, et al. Respir Med. 104(2010):1767-1774) [Zitat in Ordnung?]. 早期には I A S C L ステージ I a から I I b が包含され、進行期にはステージ I I I a から I V が包含される。

40

【 0 0 7 1 】

患者の特徴を表 1 に示す：

【 0 0 7 2 】

【表 5】

	健康	ステージ Ia - IIb	ステージ IIIa - IV
N	36	63	99
男性/女性	13/23	37/26	57/42
年齢	57.84	64.20	61.87
喫煙歴			
非喫煙者	66.7%	15.8%	9.9%
喫煙者	33.3%	84.2%	90.1%
組織学的検査			
腺癌		61.9%	72.5%
扁平上皮癌		25.4%	26.4%
大細胞癌		6.3%	1.1%
神経内分泌癌		6.3%	0.0%

10

20

【0073】

血液試料は、本研究への最初の参加の時点で採集された。血清は、遠心分離後に取得され、アリコートはさらなる試験まで - 80 で冷凍保存された。

【0074】

ヒートショックプロテイン 27 の測定

HSP 27 の血清レベルは、適合させた酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) キット (Duoset IC; R&D Systems, USA) を用いて決定された。

【0075】

96 ウェルマイクロタイタープレートに、 $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ の濃度の捕捉抗体を用いて 4 で一晚コーティングした。プレートのブロッキング後、異なる濃度の血清試料および標準タンパク質をウェルに加えた。洗浄工程の後、ビオチンによって標識された抗体を各ウェルに加え、2 時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ストレプトアビジン - HRP を加えた。テトラメチルベンジジン (TMB; Sigma, USA) を用いて着色反応を達成し、酸停止溶液を用いて当該反応を停止した。光学濃度を ELISA リーダーにおいて 450 nm にて測定した。

30

【0076】

ヒートショックプロテイン 70 の測定

HSP 70 の血清レベルは、適合させた酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) キット (Duoset IC; R&D Systems, USA) を用いて決定された。

40

【0077】

96 ウェルマイクロタイタープレートに、 $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ の濃度の捕捉抗体を用いて 4 で一晚コーティングした。プレートのブロッキング後、異なる濃度の血清試料および標準タンパク質をウェルに加えた。洗浄工程の後、ビオチンによって標識された抗体を各ウェルに加え、2 時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ストレプトアビジン - HRP を加えた。テトラメチルベンジジン (TMB; Sigma, USA) を用いて着色反応を達成し、酸停止溶液を用いて当該反応を停止した。光学濃度を ELISA リーダーにおいて 450 nm にて測定した。

【0078】

50

< 結果 >

ヒートショックプロテイン 27

HSP 27 の血清レベルは、健康な対照群において $1751 \text{ pg/ml} [\pm 113.31]$ (平均値 $[\pm \text{SEM}]$)、上述のように定義された早期に診断された癌を有する患者において $3856 \text{ pg/ml} [\pm 215.57]$ 、上述のように定義された進行期に診断された癌を有する患者において $5350 \text{ pg/ml} [\pm 254.23]$ であった。3つの群の全ての間に、統計的に有意な差が見出された (各ケースにおいて $p < 0.001$) (図1)。

【0079】

ヒートショックプロテイン 70

HSP 70 の平均の血清レベルは、健康な対照群において $451 \text{ pg/ml} [\pm 41.19]$ (平均値 $[\pm \text{SEM}]$)、早期に診断された癌を有する患者において $679 \text{ pg/ml} [\pm 53.93]$ 、進行期に診断された癌を有する患者において $777 \text{ pg/ml} [\pm 57.93]$ であった。統計的に有意な差は、健康な対照群と2つの癌グループとの間に見出されたが ($p < 0.001$)、異なるステージにおいて診断された癌を有する2つのグループの間には見出されなかった (図2)。

10

【0080】

回帰モデル

健康な有志の被験者および肺癌であると診断された患者のみを含む一変量ロジスティック回帰モデルにおいて、HSP 27 は、受信者動作特性 (ROC) 曲線における曲線下面積 (AUC) が $0.920 (\pm 0.027; p < 0.001)$ であった (図3)。

20

【0081】

< 考察 >

ヒートショックプロテインは、細胞の保護および細胞の生存において鍵となる役割を果たしている。ヒートショックプロテインはまた、細胞分裂において必要とされていることも知られており、細胞増殖にも寄与し得る。

【0082】

細胞質ゾルにおける保護的な役割とは別に、細胞外空間または原形質膜において存在する場合、HSP は免疫系の刺激において重要な役割を果たすことが見出されている。インビトロにおいて、HSP 70 および HSP 90 ファミリーのメンバーは、抗原提示細胞 (APCs) の媒質において検出されている。細胞外の HSP および膜結合型 HSP の免疫学的役割は明らかであると考えられるが、原形質膜への輸送、膜への固定、および搬出の機構は謎のままである。

30

【0083】

いくつかの機構は、脂質成分との直接的な相互作用を介した、ホスファチジルセリンへの結合後のフリップフロップ機構を介した、またはネクロシスによる、HSP の細胞遊離の主な原因となり得る。当該細胞遊離は、シャトル機能 (shuttle functions) を果たす膜貫通ドメインを有する他のタンパク質と呼応した媒質への搬出を包含する。

【0084】

HSP 70、HSP 90、および Gp 96 等の HSP は、細胞外媒質において見出されている。

40

【0085】

本実施例において、肺癌を有する患者の末梢血流に由来する血清試料における HSP 27 の増加を示すことができた。さらに当該結果によって、血清 HSP 27 濃度が疾患の重症度に伴って連続的に増加することが実証された。

【0086】

それゆえ、HSP 27 の血清における含有量は、肺癌の発生を決定する診断の可能性を示しており、疾患の進行を診断および予測するためのマーカーとして機能し得る。さらに、肺癌を有する患者の血清における HSP 27 のレベルは、特に根治目的の手術が可能であるかどうかについて疑問が生じた場合に、治療法の決定のための根拠を提供し得る。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 8 7 】

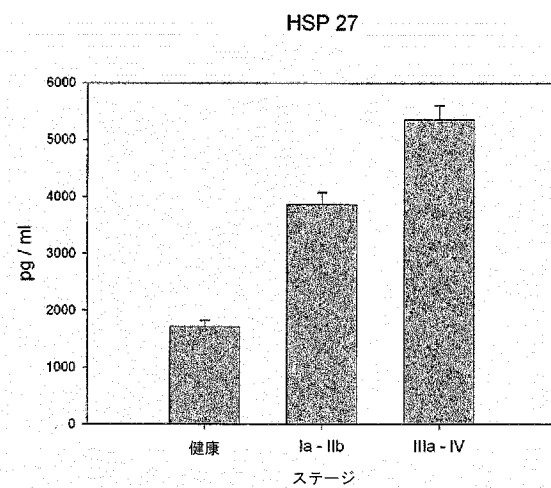
【 図 1 】 図 1 は、患者の血清試料における H S P 2 7 の決定を示している。

【 図 2 】 図 2 は、患者の血清試料における H S P 7 0 の決定を示している。

【 図 3 】 図 3 は、一変量ロジスティック回帰モデルを示している。

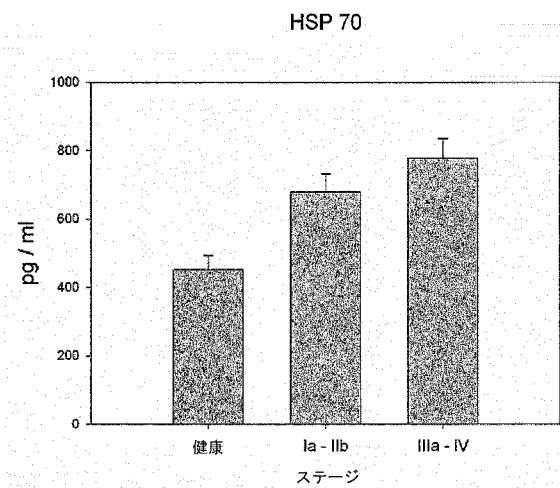
【 図 1 】

図 1



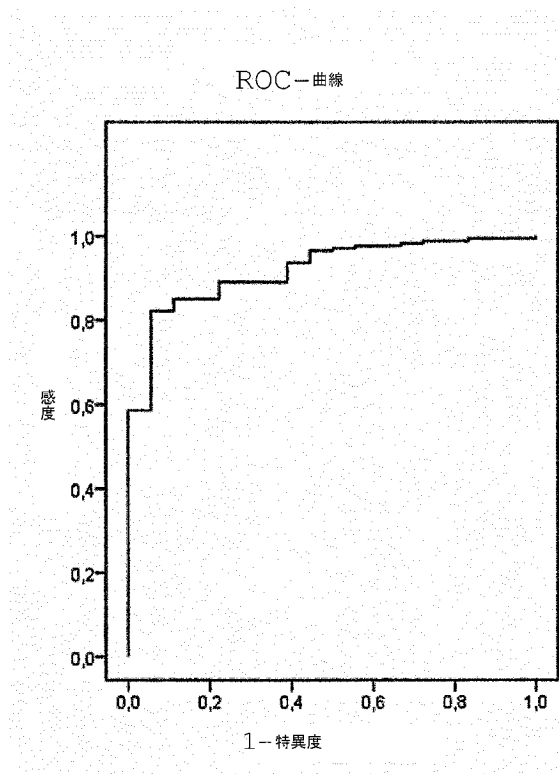
【 図 2 】

図 2



【図 3】

図 3



【手続補正書】

【提出日】平成25年6月17日(2013.6.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肺癌に罹患している個体において、早期の肺癌と進行期の肺癌とを識別するための方法であり、以下のステップを包含している方法：

b) 肺癌に罹患している個体の試料におけるヒートショックプロテイン 27 (HSP 27) のレベルを決定するステップ、

c) 上記試料において決定された HSP 27 のレベルと、早期の肺癌を有する対照個体および / または進行期の肺癌を有する対照個体の試料において測定された HSP 27 の参照範囲と、を比較するステップ。

【請求項 2】

国際肺癌学会 (IASLC) によって定義されているように上記早期の肺癌はステージ I a から I I b であり、上記進行期の肺癌はステージ I I I a から I V であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

上記試料は、血液試料であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

免疫測定法によって、HSP 27 のレベルが決定されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

早期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルが、3 0 0 0 ~ 4 4 0 0 p g / m lであることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

進行期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルが、少なくとも 4 6 0 0 p g / m lであることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

上記試料は、血清試料または血漿試料であることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

競合免疫測定法または非競合免疫測定法によって、H S P 2 7 のレベルが決定されることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着検定法 (E L I S A)、側方流動式免疫測定法、またはラジオイムノアッセイ (R I A) によって、H S P 2 7 のレベルが決定されることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

早期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルが、3 5 0 0 ~ 4 2 0 0 p g / m lであることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

進行期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルが、4 6 0 0 ~ 6 0 0 0 p g / m lであることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

進行期の肺癌を有する対照個体における上記 H S P 2 7 の参照レベルが、5 0 0 0 ~ 5 6 0 0 p g / m lであることを特徴とする請求項 1 1 に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/072703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/574
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MALUSECKA E ET AL: "EXPRESSION OF HEAT SHOCK PROTEINS HSP70 AND HSP27 IN PRIMARY NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMAS: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY", ANTICANCER RESEARCH, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 21, no. 2A, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 1015-1022, XP009026698, ISSN: 0250-7005 p1018 left col ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier document 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

6 January 2012

Date of mailing of the international search report

17/01/2012

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

Rosin, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/072703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VARGAS S O ET AL: "Estrogen-receptor-related protein p29 in primary nonsmall cell lung carcinoma: pathologic and prognostic correlations.", CANCER 15 APR 1998 LNKD- PUBMED:9554526, vol. 82, no. 8, 15 April 1998 (1998-04-15), pages 1495-1500, XP002629126, ISSN: 0008-543X p1497 right col -----	1
A	MALUSECKA EWA ET AL: "Stress proteins HSP27 and HSP70i predict survival in non-small cell lung carcinoma", ANTICANCER RESEARCH, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 28, no. 1B, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 501-506, XP008111747, ISSN: 0250-7005 abstract -----	1
A	SEIWERT TANGUY Y ET AL: "HSP27 - A novel prognostic marker and therapeutic target for non-small cell lung cancer.", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 47, April 2006 (2006-04), page 303, XP002629127, & 97TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); WASHINGTON, DC, USA; APRIL 01 -05, 2006 ISSN: 0197-016X abstract -----	1
A	HUANG QI ET AL: "Expression of heat shock protein 70 and 27 in non-small cell lung cancer and its clinical significance.", JOURNAL OF HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. MEDICAL SCIENCES = HUA ZHONG KE JI DA XUE XUE BAO. YI XUE YING DE WEN BAN = HUAZHONG KEJI DAXUE XUEBAO. YIXUE YINGDEWEN BAN 2005 LNKD-PUBMED:16696328, vol. 25, no. 6, 2005, pages 693-695, XP002629128, ISSN: 1672-0733 abstract par 2.2 ----- -/--	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/072703

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DENG BIN ET AL: "Stage-specific proteins expression of human squamous lung carcinomas by a proteomics approach", MOLECULAR & CELLULAR PROTEOMICS; 3RD ANNUAL WORLD CONGRESS OF THE HUMAN-PROTEOME-ORGANISATION (HUPO); BEIJING, PEOPLES R CHINA; OCTOBER 25 -28, 2004, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, INC, US, vol. 3, no. 10 supplement S, 28 October 2004 (2004-10-28), page S57, XP008134529, ISSN: 1535-9476 abstract	1
A	----- DENG BIN ET AL: "Proteomics analysis of stage-specific proteins expressed in human squamous cell lung carcinoma tissues.", CANCER BIOMARKERS : SECTION A OF DISEASE MARKERS 2005 LNKD- PUBMED:17192052, vol. 1, no. 6, 2005, pages 279-286, XP008134618, ISSN: 1574-0153 figure 3; table 1 -----	1

フロントページの続き

(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, MD, 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, 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, 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, VN

专利名称(译)	一种区分早期肺癌和晚期肺癌的方法		
公开(公告)号	JP2014501383A	公开(公告)日	2014-01-20
申请号	JP2013543739	申请日	2011-12-14
申请(专利权)人(译)	载脂蛋白科学股份公司		
[标]发明人	アンカースミットヘンドリックヤン		
发明人	アンカースミット,ヘンドリック ヤン		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	G01N33/6884 G01N33/57423 G01N2333/4703 G01N2800/56		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/53.D G01N33/543.515.A		
优先权	2010194916 2010-12-14 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种鉴别患有肺癌的个体的早期肺癌和晚期肺癌的方法，包括以下步骤：a) 患有肺癌提供受试者的样品，b) 确定样品中热休克蛋白27 (HSP 27) 的水平，c) 样品中确定的HSP 27水平，以及具有/早期肺癌的对照个体和/或者将HSP27的参考范围与患有晚期肺癌的对照个体的样品中测量的HSP27的参考范围进行比较，d) 样品中的HSP27水平a) 如果在早期肺癌的对照个体中低于参考范围或在上述参考范围内，则其被诊断为早期肺癌并且样品a) 中的HSP 27水平为如果超过对照个体的肺癌样品中的，或者如果HSP27的参照范围内的对照个体是肺癌进展阶段是所述参考范围，诊断为肺癌进展阶段的步骤中。

