

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2007/026896

発行日 平成21年3月12日 (2009. 3. 12)

(43) 国際公開日 **平成19年3月8日 (2007. 3. 8)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12Q 1/68 (2006.01)	C12Q 1/68 Z N A A	4B024
C12Q 1/02 (2006.01)	C12Q 1/02	4B029
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00 A	4B063
C12M 1/00 (2006.01)	C12N 15/00 F	4H045
GO1N 33/574 (2006.01)	C12M 1/00 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 有		(全 81 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2007-533368 (P2007-533368)	(71) 出願人 000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2006/317380	
(22) 国際出願日 平成18年9月1日 (2006. 9. 1)	
(31) 優先権主張番号 特願2005-255499 (P2005-255499)	(71) 出願人 504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(32) 優先日 平成17年9月2日 (2005. 9. 2)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	
(31) 優先権主張番号 特願2005-318589 (P2005-318589)	(74) 代理人 100091096 弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日 平成17年11月1日 (2005. 11. 1)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 100096183 弁理士 石井 貞次
	(74) 代理人 100118773 弁理士 藤田 節
	(72) 発明者 小園 聡子 神奈川県鎌倉市津西2丁目1-20 東レ 腰越社宅L202
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎ガン診断、腎ガン患者予後予測のための組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、予後が悪い患者由来の腎ガン細胞において、予後が良い患者由来の腎ガン細胞に比較して発現レベルの変動が認められるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片からなる群から選択される1もしくは複数のポリヌクレオチド、あるいは、そのような発現レベルの変動が認められるポリペプチド、その変異体またはその断片と特異的に結合する抗体またはその断片を含む、腎ガンの検出・診断、腎ガンの転移診断および/または腎ガンの予後予測のための組成物、キットまたはDNAチップ、ならびにそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の I 群および/または II 群：

I 群：

- (a) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、または 15 以上の連続した塩基を含むその断片、
- (b) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
- (c) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、または 15 以上の連続した塩基を含むその断片、
- (d) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、および
- (e) 前記 (a) ~ (d) のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、または 15 以上の連続した塩基を含むその断片、からなるポリヌクレオチド、

10

II 群：

- (f) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列によってコードされるアミノ酸配列を含むポリペプチド、または配列番号 101 ~ 110、112 ~ 120、122 ~ 147 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、
 - (g) 配列番号 151、153、155 ~ 160 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、および
 - (h) 配列番号 161 ~ 190 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、
- からなる抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、
- から選択される 1 または 2 以上のプローブを含んでなる、被験者における腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測するための組成物。

20

30

【請求項 2】

前記 I 群および II 群 (f) の各プローブによって腎ガンの存在または転移を検出、判定または予測することができる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 II 群 (g)、(h) の各プローブによって腎ガンの存在を検出、判定または予測することができる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリヌクレオチドが DNA または RNA である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 I 群における断片が、60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドである、請求項 1 に記載の組成物。

40

【請求項 6】

前記 I 群における断片が、配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 のいずれかで表される塩基配列において、それぞれ配列番号 51 ~ 60、62 ~ 70、72 ~ 97 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 I 群における断片が、配列番号 51 ~ 60、62 ~ 70、72 ~ 97 のいずれかで表される塩基配列、またはこれらに相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、請

50

求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 I 群のプロープに加えて、配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらのポリヌクレオチドの 1 5 以上の連続した塩基を含む断片から選択される 1 または 2 以上のポリヌクレオチドをプローブとしてさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記断片が、6 0 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記断片が、配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列において、配列番号 6 1、7 1、9 8 ~ 1 0 0 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記断片が、配列番号 6 1、7 1、9 8 ~ 1 0 0 で表される塩基配列、またはこれに相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記 I I 群 (f) のプローブに加えて、配列番号 1 1 1、1 2 1、1 4 8 ~ 1 5 0 で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記 I I 群 (g) のプローブに加えて、配列番号 1 5 2、1 5 4、1 9 1 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記 I I 群 (h) のプローブに加えて、配列番号 1 9 2 ~ 1 9 7 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記ポリペプチドまたは変異体の断片が、少なくとも 7 個のアミノ酸からなるエピトープを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、合成抗体、組換え抗体、多重特異性抗体または単鎖抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記 I 群または I I 群 (f)、(g)、(h) から選択される 2 以上のプローブを組み合わせて含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 に定義される I 群または I I 群 (f)、(g)、(h) から選択される 1 または 2 以上のプローブを含む、被験者における腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測するためのキット。

【請求項 1 9】

配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらのポリヌクレオチドの 1 5 以上の連続した塩基を含む断片をプローブとしてさらに含む、請求項 1 8 に記載のキット。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

前記プローブが、配列番号 1 ~ 10、11、12 ~ 20、21、22 ~ 47、48 ~ 50 のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらの 15 以上の連続した塩基を含む断片である、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 21】

前記 I 群における断片が、60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドである、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 22】

前記 I 群における断片が、配列番号 1 ~ 10、11、12 ~ 20、21、22 ~ 47、48 ~ 50 のいずれかで表される塩基配列において、60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド中にそれぞれ配列番号 51 ~ 60、61、62 ~ 70、71、72 ~ 97、98 ~ 100 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 23】

前記 I 群における断片が、配列番号 51 ~ 60、61、62 ~ 70、71、72 ~ 97、98 ~ 100 のいずれかで表される塩基配列、またはこれらに相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 24】

前記 I 群における断片が、配列番号 51 ~ 60、61、62 ~ 70、71、72 ~ 97、98 ~ 100 のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドである、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 25】

配列番号 51 ~ 60、61、62 ~ 70、71、72 ~ 97、98 ~ 100 で表される塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドの 2 以上から全部を含む、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 26】

前記 I I 群 (f) のプローブに加えて、配列番号 111、121、148 ~ 150 で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 27】

前記 I I 群 (g) のプローブに加えて、配列番号 152、154、191 で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 28】

前記 I I 群 (h) のプローブに加えて、配列番号 192 ~ 197 で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 29】

前記プローブが、単独でまたは組み合わせて異なる容器に包装されている、請求項 18 に記載のキット。

【請求項 30】

請求項 1 に定義される I 群 (a) ~ (e) から選択される 1 または 2 以上のプローブを含む、被験者における腎ガンの存在または転移のいずれかをインビトロで検出、判定または予測するための DNA チップ。

【請求項 31】

配列番号 11、21、48 ~ 50 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体および/またはその断片をさらに含む、請求項 30 に記載の DNA チップ。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

配列番号 5 1 ~ 6 0、6 1、6 2 ~ 7 0、7 1、7 2 ~ 9 7、9 8 ~ 1 0 0 で表される塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドの 2 以上 ~ 全部を含む、請求項 3 0 に記載の DNA チップ。

【請求項 3 3】

被験者由来の生体試料中の 1 または複数の腎ガン関連標的核酸の存在または存在量もしくは発現量を、請求項 1 に定義される I 群および/または I I 群 (f)、(g)、(h) から選択されるプローブを用いてインビトロで測定することを含む、腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測する方法。

【請求項 3 4】

前記測定を DNA チップを用いて行う、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記腎ガンの存在または転移の検出、判定または予測を、対照試料からの変化を指標にして決定する、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記測定を免疫学的方法によって行う、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記免疫学的方法による測定が、前記 I I 群 (f)、(g) または (h) の抗体、その断片、またはその化学修飾誘導体を用いて行われる、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記抗体、その断片、またはその化学修飾誘導体が標識されている、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記生体試料が腎由来の組織または細胞、血液、血漿、血清、あるいは尿である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 0】

被験者由来の生体試料中の 1 または複数の腎ガン関連標的核酸の存在または量もしくは発現量を、請求項 1 に記載の組成物、請求項 1 8 に記載のキット、または請求項 3 0 に記載の DNA チップを用いてインビトロで測定することを含む、腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測する方法。

【請求項 4 1】

請求項 1 に定義される I 群から選択されるプローブ、あるいは、該プローブを含む、請求項 1 に記載の組成物、請求項 1 8 に記載のキット、または請求項 3 0 に記載の DNA チップを用いて、被験者由来の腎ガン細胞生体試料における標的核酸の発現レベルを、予後不良の腎ガン患者母集団由来の腎ガン細胞における標的核酸の発現レベルおよび/または予後良の患者母集団由来の腎ガン細胞における標的核酸の発現レベルと比較することによって被験者の予後、ならびに/あるいは腎ガンの転移の有無をインビトロで予測する方法であって、該標的核酸が該組成物、キットまたは DNA チップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片によって検出可能なものであり、かつ被験者由来の該標的核酸の発現レベルが、予後良の腎ガン患者母集団の発現レベルおよび/または予後不良の患者母集団の発現レベルから変化が認められる場合それぞれ、被験者の予後が悪いまたは被験者の予後が良いと決定する、ならびに/あるいは腎ガンの転移が有るまたは腎ガンの転移が無いと決定する、前記方法。

【請求項 4 2】

DNA チップを用いる請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

請求項 1 に定義される I 群から選択されるプローブ、あるいは、該プローブを含む、請求項 1 に記載の組成物、請求項 1 8 に記載のキット、または請求項 3 0 に記載の DNA チップを用いて、予後不良の患者由来の腎ガン細胞および/または予後良の患者由来の腎ガン細胞であることが既知である複数の生体試料中における標的核酸の発現レベルをインビト

10

20

30

40

50

口で測定する第1の工程、前記第1の工程で得られた該標的核酸の発現レベルの測定値を教師とした判別式(サポートベクターマシン)を作成する第2の工程、被験者の腎ガン由来の生体試料中における該標的核酸の発現レベルを第1の工程と同様にインビトロで測定する第3の工程、前記第2の工程で得られた判別式に第3の工程で得られた該標的核酸の発現レベルの測定値を代入し、該判別式から得られた結果に基づいて、被験者の予後を予測する、および/または被験者由来の腎ガンが、転移が有る患者由来の腎ガンである、または転移が無い患者由来の腎ガンであると決定する、第4の工程を含む、ここで、該標的核酸が該組成物、キットまたはDNAチップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片によって検出可能なものである、請求項41に記載の方法。

【請求項44】

請求項1に定義されるI群および/またはII群から選択されるプローブ、あるいは、該プローブを含む、請求項1に記載の組成物、請求項18に記載のキット、または請求項30に記載のDNAチップの、被験者由来の生体試料中の腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測するための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、被験者の予後の予測に有用な、および/または腎ガンの転移の予測もしくは検出に有用な判定(診断)用組成物、該組成物を利用した、被験者の予後の予測もしくは判定方法、および/または腎ガンの転移の予測もしくは検出方法、並びに該組成物を利用した、被験者の予後予測、および/または腎ガン転移予測用キットに関する。

【背景技術】

【0002】

腎臓は血液をろ過して尿を生成することにより生体内の老廃物を体外に排泄する役割を持つ、重要な泌尿器系器官である。また同時に血圧をコントロールするアンジオテンシン、赤血球造血因子であるエリスロポエチンなどのホルモンを産生する重要な内分泌器官でもある。

【0003】

腎臓に発生する腫瘍には、成人に発生する腎細胞ガンと小児に発生するウィルムス腫瘍、まれな腫瘍として肉腫があるが、以後最も発生率が高い悪性腫瘍である腎細胞ガンを腎ガンと呼ぶ。日本国での腎ガンの発生頻度は人口10万人あたり2.5人程度であり、男女比は2~3:1で男性に多い傾向がある。泌尿器科系悪性腫瘍の中では、前立腺ガン、膀胱ガンに次いで多い腫瘍であるとされる。

【0004】

腎ガンの危険因子としては遺伝学的要因も知られているが、一般的には喫煙、過度の脂肪摂取などを挙げることができる。また長期に透析を受けている患者において該腫瘍の発生率が高いことも知られている。

【0005】

腎ガンでは腫瘍の最大径が5cm以下の場合に何らかの自覚症状があることはまれであり、検診時のCTスキャンなどによって発見されることが多い。サイズの大きい腫瘍では血尿、腹部腫瘤、疼痛などがみられる。また全身的症状として発熱、体重減少、貧血などをきたすことがあり、まれに内分泌因子によって赤血球増多症や高血圧、高カルシウム血症などが引き起こされることがある。一方で腎ガンの下大静脈内への進展によって腹部体表の静脈の怒張や精巣静脈瘤が起こることがある。腎ガンの約2割は、肺や骨転移から発見される。腎ガンでは静脈の中に腫瘍が広がる傾向が強く、他の臓器への転移を生じ易い。

【0006】

腎ガンの検査法としては超音波検査、CT検査、血管造影検査などの方法があるが、特異的な生化学マーカーは知られておらず、機器を利用した検診が必要となる。

【0007】

また腎ガンはさらに病理学的にいくつかの分類が可能であるが、そのうちの90%を占め

10

20

30

40

50

る淡明細胞型腎ガンの発生原因は、ガン抑制遺伝子であるVHL (von - H i p p e l - L i n d a u) 遺伝子の欠損であることが知られている (非特許文献 1) 。 V H L 遺伝子の欠損はHIF - 1 / V H F 会合の障害を介して低酸素誘導遺伝子群の転写活性化をもたらす (非特許文献 2) 、 V E G F 、 T G F などの遺伝子発現増強が起こる事が知られている。

【 0 0 0 8 】

腎ガンの治療の主体は外科療法である。病期にかかわらず、摘出できる場合は腎臓の摘出、あるいは腎臓を部分的に摘出することが最も一般的であり、仮に転移があっても、腎臓の外科的摘出が考慮される場合がある。外科療法以外の方法としては、腎動脈の動脈塞栓術があり、この方法は摘出が不可能な場合や、大きな腫瘍を摘出する場合に手術に先立ち施行されることがある。

10

【 0 0 0 9 】

最近の画像診断技術の発展により腎ガンは非常に小さいサイズであっても早期で発見されるようになり、初期ガンでの治療では90%以上が治癒する。しかし、5cm以上の大きな腫瘍や転移のある腫瘍の治療成績は劣る (腎細胞ガン全体の5年生存率は約50~60%) ため、腫瘍の有無や転移の有無をハイスループットに検査・診断し、かつ予後を予測し、治療方針を策定することが重要である。

【 0 0 1 0 】

ヒト腎ガンの検出または診断については、遺伝子発現の差を利用する方法が特許文献 1 に開示されている。またヒト腎ガンにおいて増加することが知られているタンパク質としては、細胞外基質を分解することによってガン細胞の運動性を増加させると考えられるMMP 2 (非特許文献 3) 、腎障害において発現が増加することが知られているTNFRSF 7 (非特許文献 4) のほか、PDE 8 B (特許文献 2) 、 F L O T 1 (特許文献 3) 、 C D 5 (非特許文献 5) 、 E C M 1 (特許文献 4) など知られているが、相対的に特異性が高いとは言えず、これらの発現量のみによる感受性が高い腎ガンの検査方法の臨床的利用は行われていない。さらにまた、腎ガンを含む癌の腫瘍関連マーカーとして、MCM 3 A P (特許文献 5) 、 K R T 1 9 (特許文献 6) 、 S L K 4 (特許文献 7) 、 C 5 P 1 (特許文献 8) 、 F G F 2 (非特許文献 6) 、 M M P 1 4 (非特許文献 7) 、 E R B B 2 (非特許文献 8) などが推定されている。

20

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 4 6 0 3 号パンフレット

30

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 2 0 7 7 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 8 9 3 3 号パンフレット

【特許文献 4】米国特許第 6 3 0 3 7 6 5 号明細書

【特許文献 5】特表 2 0 0 5 - 5 2 0 5 3 6

【特許文献 6】特表 2 0 0 5 - 5 0 7 9 9 7

【特許文献 7】国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 3 3 9 号パンフレット

【特許文献 8】特表 2 0 0 4 - 5 1 8 4 0 2

【非特許文献 1】L a t i f , F . ら、S c i e n c e 、 1 9 9 3 年、第 2 6 0 巻、p . 1 3 1 7 - 1 3 2 0

【非特許文献 2】M a x w e l l , P . ら、N a t u r e 、 1 9 9 9 年、第 3 9 9 巻、p . 2 7 1 - 2 7 5

40

【非特許文献 3】L e i n , M . ら、I n t e r n a t i o n a l J o u r n a l o f C a n c e r 、 2 0 0 0 年、第 8 5 巻、p . 8 0 1 - 8 0 4

【非特許文献 4】N a k a t s u j i , T . 、 C l i n i c a l a n d E x p e r i m e n t a l M e d i c i n e 、 2 0 0 3 年、第 2 巻、p . 1 9 2 - 1 9 6

【非特許文献 5】N a g a s e , Y . ら、日本泌尿器科学会雑誌、1991年、第 8 2 巻、p . 1 7 8 1 - 1 7 8 9

【非特許文献 6】M i y a k e , H . ら、1 9 9 6 年、C a n c e r R e s e a r c h 、第 5 6 巻、p . 2 4 4 0 - 2 4 4 5

【非特許文献 7】K i t a g a w a , Y . ら、1 9 9 9 年、J o u r n a l o f U r

50

ology、第162巻、p.905-909

【非特許文献8】Freeman, M. R.ら、1989年、Cancer Research、第49巻、p.6221-6225

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

上述のように、腎ガンの発現遺伝子マーカーはよく知られているが、転移を予測することができる診断マーカーおよび予後を予測するマーカーについてはわずかに知られているにすぎない。既存のマーカーは特異性および/または感受性に乏しいことや、生体試料からのその効率的な検出方法が確立していないことから一般に臨床上的利用は行われておらず、より特異性および感受性が高い腎ガンマーカーが切望されている。

10

【0012】

もし有効な複数の腎ガンマーカーが発見されるならば、腎ガン治療および転移腎ガン治療に大きな進歩をもたらされることが予想される。特に転移腎ガン患者の多くは予後不良であるが、診断時に転移の有無を知ることによってより強力な治療を実施することが可能となり、予後が改善できると期待される。

【0013】

本発明は、腎ガンの診断、腎ガン転移（または、予後）の診断、および腎ガンの治療に有用な疾患判定用組成物、キットまたはDNAチップを提供することを目的とする。

【0014】

本発明はまた、上記組成物、キットまたはDNAチップを用いて腎ガンの存在または転移を検出、判定あるいは予測するための方法を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0015】

マーカー探索の方法としては、腎ガン患者の予後を観察し、予後良の腎ガン患者由来の腎ガン細胞と予後不良の腎ガン患者由来の腎ガン細胞における遺伝子発現やタンパク質発現、または細胞の代謝産物などの量を何らかの手段によって比較する方法や、予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織または予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織の体液中に含まれる遺伝子、タンパク質、代謝産物などの量を測定する方法が挙げられる。

【0016】

DNAアレイを用いた発現遺伝子量解析は、近年、このようなマーカー探索の手法として特に汎用されている。DNAアレイには数百から数万種の遺伝子に対応した塩基配列を利用したプローブが固定されている。被検試料をDNAアレイに添加することによって試料中の遺伝子がプローブと結合し、この結合量を何らかの手段によって測定することにより、被検試料中の遺伝子量を知ることができる。DNAアレイ上に固定化するプローブに対応した遺伝子の選択は自由であり、また被検試料に予後良、および予後不良の患者由来の腎ガン細胞を用いて、試料中の発現遺伝子量を比較することによって腎ガン転移、および/または腎ガン患者予後予測マーカーとなりうる遺伝子群を推定することが可能である。

30

【0017】

上記の課題を解決するために、本発明者らは、予後良の腎ガン患者由来の腎ガン組織および予後不良の腎ガン患者由来の腎ガン組織の遺伝子発現をDNAアレイによって解析した。さらにDNAアレイによって測定された遺伝子発現量の、各患者群の手術後からの経時的な生存率変化に対する影響を指標として予後良の腎ガン患者由来の腎ガン組織および予後不良の腎ガン患者由来の腎ガン組織、および/または腎ガンの転移の有無を判別することができる遺伝子を選択し、本発明を完成させた。

40

【0018】

発明の概要

本発明は、以下の特徴を有する。

【0019】

(1) 下記のI群および/またはII群：

50

I 群：

- (a) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、または 15 以上の連続した塩基を含むその断片、
- (b) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
- (c) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、または 15 以上の連続した塩基を含むその断片、
- (d) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、および
- (e) 前記 (a) ~ (d) のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、または 15 以上の連続した塩基を含むその断片、からなるポリヌクレオチド、

10

II 群：

- (f) 配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列によってコードされるアミノ酸配列を含むポリペプチド、または配列番号 101 ~ 110、112 ~ 120、122 ~ 147 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、
- (g) 配列番号 151、153、155 ~ 160 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、および
- (h) 配列番号 161 ~ 190 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも 1 つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、
- からなる抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、から選択される 1 または 2 以上のプローブを含んでなる、被験者における腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測するための組成物。

20

【0020】

- (2) 前記 I 群および II 群 (f) の各プローブによって腎ガンの存在または転移を検出、判定または予測することができる、(1) に記載の組成物。

30

【0021】

- (3) 前記 II 群 (g)、(h) の各プローブによって腎ガンの存在を検出、判定または予測することができる、(1) に記載の組成物。

【0022】

- (4) 前記ポリヌクレオチドが DNA または RNA である、(1) に記載の組成物。

【0023】

- (5) 前記 I 群における断片が、60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドである、(1) に記載の組成物。

【0024】

- (6) 前記 I 群における断片が、配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 のいずれかで表される塩基配列において、それぞれ配列番号 51 ~ 60、62 ~ 70、72 ~ 97 のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、(1) に記載の組成物。

40

【0025】

- (7) 前記 I 群における断片が、配列番号 51 ~ 60、62 ~ 70、72 ~ 97 のいずれかで表される塩基配列、またはこれらに相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、(1) に記載の組成物。

【0026】

- (8) 前記 I 群のプローブに加えて、配列番号 11、21、48 ~ 50 で表される塩基配列

50

からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらのポリヌクレオチドの15以上の連続した塩基を含む断片から選択される1または2以上のポリヌクレオチドをプローブとしてさらに含む、(1)に記載の組成物。

【0027】

(9)前記断片が、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドである、(8)に記載の組成物。

【0028】

(10)前記断片が、配列番号11、21、48~50で表される塩基配列において、配列番号61、71、98~100で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、(8)に記載の組成物。

10

【0029】

(11)前記断片が、配列番号61、71、98~100で表される塩基配列、またはこれに相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、(8)に記載の組成物。

【0030】

(12)前記II群(f)のプローブに加えて、配列番号111、121、148~150で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、(1)に記載の組成物。

【0031】

(13)前記II群(g)のプローブに加えて、配列番号152、154、191で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、(1)に記載の組成物。

20

【0032】

(14)前記II群(h)のプローブに加えて、配列番号192~197で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、(1)に記載の組成物。

【0033】

(15)前記ポリペプチドまたは変異体の断片が、少なくとも7個のアミノ酸からなるエプトープを含む、(1)、(12)、(13)または(14)に記載の組成物。

30

【0034】

(16)前記抗体が、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、合成抗体、組換え抗体、多重特異性抗体または単鎖抗体である、請求項(1)、(12)、(13)または(14)に記載の組成物。

【0035】

(17)前記I群またはII群(f)、(g)、(h)から選択される2以上のプローブを組み合わせて含む、(1)に記載の組成物。

【0036】

(18)上記(1)に定義されるI群またはII群(f)、(g)、(h)から選択される1または2以上のプローブを含む、被験者における腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測するためのキット。

40

【0037】

(19)配列番号11、21、48~50で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらのポリヌクレオチドの15以上の連続した塩基を含む断片をプローブとしてさらに含む、(18)に記載のキット。

【0038】

(20)前記プローブが、配列番号1~10、11、12~20、21、22~47、48~50のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなる

50

ポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらの15以上の連続した塩基を含む断片である、(18)または(19)に記載のキット。

【0039】

(21)前記I群における断片が、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドである、(18)~(20)のいずれかに記載のキット。

【0040】

(22)前記I群における断片が、配列番号1~10、11、12~20、21、22~47、48~50のいずれかで表される塩基配列において、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド中にそれぞれ配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、(18)~(20)のいずれかに記載のキット。

10

【0041】

(23)前記I群における断片が、配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列、またはこれらに相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである、(18)~(20)のいずれかに記載のキット。

【0042】

(24)前記I群における断片が、配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドである、(18)~(20)のいずれかに記載のキット。

20

【0043】

(25)配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100で表される塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドの2以上から全部を含む、(18)に記載のキット。

【0044】

(26)前記II群(f)のプロープに加えて、配列番号111、121、148~150で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、(18)に記載のキット。

【0045】

(27)前記II群(g)のプロープに加えて、配列番号152、154、191で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、(18)に記載のキット。

30

【0046】

(28)前記II群(h)のプロープに加えて、配列番号192~197で表されるポリペプチド、その変異体またはその断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片またはその化学修飾誘導体をさらに含む、(18)に記載のキット。

【0047】

(29)前記プロープが、単独でまたは組み合わせて異なる容器に包装されている、(18)に記載のキット。

40

【0048】

(30)上記(1)に定義されるI群(a)~(e)から選択される1または2以上のプロープを含む、被験者における腎ガンの存在または転移のいずれかをインピットロで検出、判定または予測するためのDNAチップ。

【0049】

(31)配列番号11、21、48~50で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体および/またはその断片をさらに含む、(30)に記載のDNAチップ。

【0050】

(32)配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100で表される塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドの2以上~全部を含む、(30)に

50

記載のDNAチップ。

【0051】

(33)被験者由来の生体試料中の1または複数の腎ガン関連標的核酸の存在または存在量もしくは発現量を、上記(1)に定義されるI群および/またはII群(f)、(g)、(h)から選択されるプローブを用いてインビトロで測定することを含む、腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測する方法。

【0052】

(34)前記測定をDNAチップを用いて行う、(33)に記載の方法。

【0053】

(35)前記腎ガンの存在または転移の検出、判定または予測を、対照試料からの変化を指標にして決定する、(33)に記載の方法。

10

【0054】

(36)前記測定を免疫学的方法によって行う、(33)に記載の方法。

【0055】

(37)前記免疫学的方法による測定が、前記II群(f)、(g)または(h)の抗体、その断片、またはその化学修飾誘導体を用いて行われる、(36)に記載の方法。

【0056】

(38)前記抗体、その断片、またはその化学修飾誘導体が標識されている、(37)に記載の方法。

【0057】

(39)前記生体試料が腎由来の組織または細胞、血液、血漿、血清、あるいは尿である、(33)に記載の方法。

20

【0058】

(40)被験者由来の生体試料中の1または複数の腎ガン関連標的核酸の存在または量もしくは発現量を、上記(1)に記載の組成物、上記(18)に記載のキット、または上記(30)に記載のDNAチップを用いてインビトロで測定することを含む、腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測する方法。

【0059】

(41)上記(1)に定義されるI群から選択されるプローブ、あるいは、該プローブを含む、上記(1)に記載の組成物、上記(18)に記載のキット、または上記(30)に記載のDNAチップを用いて、被験者由来の腎ガン細胞生体試料における標的核酸の発現レベルを、予後不良の腎ガン患者母集団由来の腎ガン細胞における標的核酸の発現レベルおよび/または予後良の患者母集団由来の腎ガン細胞における標的核酸の発現レベルと比較することによって被験者の予後、ならびに/あるいは腎ガンの転移の有無をインビトロで予測する方法であって、該標的核酸が該組成物、キットまたはDNAチップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片によって検出可能なものであり、かつ被験者由来の該標的核酸の発現レベルが、予後良の腎ガン患者母集団の発現レベルおよび/または予後不良の患者母集団の発現レベルから変化が認められる場合それぞれ、被験者の予後が悪いまたは被験者の予後が良いと決定する、ならびに/あるいは腎ガンの転移が有るまたは腎ガンの転移が無いと決定する、前記方法。

30

40

【0060】

(42)DNAチップを用いる(41)に記載の方法。

【0061】

(43)上記(1)に定義されるI群から選択されるプローブ、あるいは、該プローブを含む、上記(1)に記載の組成物、上記(18)に記載のキット、または上記(30)に記載のDNAチップを用いて、予後不良の患者由来の腎ガン細胞および/または予後良の患者由来の腎ガン細胞であることが既知である複数の生体試料中における標的核酸の発現レベルをインビトロで測定する第1の工程、前記第1の工程で得られた該標的核酸の発現レベルの測定値を教師とした判別式(サポートベクターマシン)を作成する第2の工程、被験者の腎ガン由来の生体試料中における該標的核酸の発現レベルを第1の工程と同様にインビトロで測

50

定する第3の工程、前記第2の工程で得られた判別式に第3の工程で得られた該標的核酸の発現レベルの測定値を代入し、該判別式から得られた結果に基づいて、被験者の予後を予測する、および/または被験者由来の腎ガンが、転移が有る患者由来の腎ガンである、または転移が無い患者由来の腎ガンであると決定する、第4の工程を含む、ここで、該標的核酸が該組成物、キットまたはDNAチップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片によって検出可能なものである、(41)または(42)に記載の方法。

【0062】

(44)上記(1)に定義されるI群および/またはII群から選択されるプローブ、あるいは、該プローブを含む、上記(1)に記載の組成物、上記(18)に記載のキット、または上記(30)に記載のDNAチップの、被験者由来の生体試料中の腎ガンの存在または転移をインビトロで検出、判定または予測するための使用。

10

【0063】

定義

本明細書中で使用する用語は、以下の定義を有する。

【0064】

本明細書において「プローブ」とは、腎ガンの存在または転移を検出、判定あるいは予測するための、腎関連マーカーである特定の遺伝子類またはそれらによってコードされるポリペプチド類と結合可能な核酸、抗体またはそれらの均等物を指す。

【0065】

ヌクレオチド、ポリヌクレオチド、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質などの略号による表示は、当技術分野における慣用の意味および表示に従うものとする。

20

【0066】

本明細書において「ポリヌクレオチド」とは、RNAおよびDNAのいずれも包含する核酸として用いられる。なお、上記DNAには、cDNA、ゲノムDNA、および合成DNAのいずれもが含まれる。また上記RNAには、total RNA、mRNA、rRNA、および合成RNAのいずれもが含まれる。また、本明細書では、ポリヌクレオチドは核酸と互換的に使用される。

【0067】

本明細書において「cDNA」とは、遺伝子の発現によって生じたRNAに相補的な配列のDNA鎖全長、およびその部分配列からなるDNA断片、を包含する。cDNAは、RNAを鋳型にして、ポリTプライマーを用いるRT-PCR(逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応)によって合成されうる。

30

【0068】

本明細書において「遺伝子」とは、2本鎖DNAのみならず、それを構成する正鎖(またはセンス鎖)または相補鎖(またはアンチセンス鎖)などの各1本鎖DNAを包含することを意図して用いられる。またその長さによって特に制限されるものではない。従って、本明細書において「遺伝子」は、特に言及しない限り、ヒトゲノムDNAを含む2本鎖DNA、cDNAを含む1本鎖DNA(正鎖)、該正鎖と相補的な配列を有する1本鎖DNA(相補鎖)、およびこれらの断片のいずれも含む。また該「遺伝子」は特定の塩基配列(または配列番号)で示される「遺伝子」だけではなく、これらによってコードされるタンパク質と生物学的機能が同等であるタンパク質、例えば同族体(すなわち、ホモログ)、スプライスバリエントなどの変異体、および誘導体をコードする「遺伝子」が包含される。かかる同族体、変異体または誘導体をコードする「遺伝子」としては、具体的には、後に記載したストリンジントな条件下で、上記の配列番号1~50で示されるいずれかの特定塩基配列の相補配列とハイブリダイズする塩基配列を有する「遺伝子」を挙げる事ができる。

40

【0069】

例えばヒト由来のタンパク質の同族体(すなわち、ホモログ)またはそれをコードする遺伝子としては、当該タンパク質またはそれをコードするヒト遺伝子に対応する他生物種のタンパク質または遺伝子が例示でき、これらのタンパク質または遺伝子ホモログは、Ho

50

mol oGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene/>)により同定することができる。具体的には特定のヒトアミノ酸または塩基配列をBLASTプログラム(Karlin, S.ら、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 1993年、第90巻、p.5873—5877、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>)にかけて一致する(Scoreが最も高く、E-valueが0でかつIdentifyが100%を示す)配列の登録番号(accession number)を取得することができる。BLASTプログラムとしては、BLASTN(遺伝子)、BLASTX(タンパク質)などが知られている。例えば、遺伝子検索の場合、上記BLAST検索からの登録番号をUniGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/>)に入力して得られたUniGeneClusterID(Hs.で示す番号)をHomologeneに入力する。結果として得られた他生物種遺伝子とヒト遺伝子との遺伝子ホモログの相関を示したリストから、特定の塩基配列で示されるヒト遺伝子に対応する遺伝子ホモログとして、他生物種の遺伝子を選抜することができる。またこの方法において、BLASTプログラムの代わりにFASTAプログラム(<http://www.ddbj.nig.ac.jp/search/fasta-e.html>)を用いてもよい。

10

【0070】

なお、「遺伝子」は、機能領域の別を問うものではなく、例えば発現制御領域、コード領域、エキソンまたはイントロンを含むことができる。

20

【0071】

本明細書において「転写産物」とは、遺伝子のDNA配列を鋳型にして合成されたメッセンジャーRNA(mRNA)のことをいう。RNAポリメラーゼが遺伝子上流にあるプロモーターと呼ばれる部位に結合し、DNAの塩基配列に相補的になるように3'末端にリボヌクレオチドを結合させていく形でメッセンジャーRNAが合成される。このメッセンジャーRNAには遺伝子そのもののみならず、発現制御領域、コード領域、エキソンまたはイントロンをはじめとする転写開始点からポリA配列の末端にいたるまでの全配列が含まれる。

【0072】

本明細書において「翻訳産物」とは、転写によって合成されたメッセンジャーRNAが、スプライシングなどの修飾を受ける/受けないにかかわらず、その情報を元に合成されたタンパク質を示す。メッセンジャーRNAの翻訳過程においては、まずリボソームとメッセンジャーRNAが結合し、次にメッセンジャーRNAの塩基配列に従ってアミノ酸がつながっていき、タンパク質が合成される。

30

【0073】

本明細書において「プライマー」とは、遺伝子の発現によって生じたRNAまたはそれに由来するポリヌクレオチドを特異的に認識し、増幅する、連続するポリヌクレオチドおよび/またはそれに相補的なポリヌクレオチドを包含する。

【0074】

ここで相補的なポリヌクレオチド(相補鎖、逆鎖)とは、配列番号によって定義される塩基配列からなるポリヌクレオチドの全長配列、またはその部分配列、(ここでは便宜上、これを正鎖と呼ぶ)に対してA:T(U)、G:Cといった塩基対関係に基づいて、塩基的に相補的な関係にあるポリヌクレオチドを意味する。ただし、かかる相補鎖は、対象とする正鎖の塩基配列と完全に相補配列を形成する場合に限らず、対象とする正鎖とストリンジентな条件でハイブリダイズできる程度の相補関係を有するものであってもよい。

40

【0075】

本明細書において「ストリンジентな条件」とは、プローブが他の配列に対するよりも、検出可能により大きな程度(例えばバックグラウンドよりも少なくとも2倍)で、その標的配列に対してハイブリダイズする条件をいう。ストリンジентな条件は配列依存性であり、ハイブリダイゼーションが行われる環境によって異なる。ハイブリダイゼーショ

50

ンおよび/または洗浄条件のストリンジェンシーを制御することにより、プローブに対して100%相補的である標的配列が同定され得る。

【0076】

本明細書において「変異体」とは、核酸の場合、多型性、突然変異、転写時の選択的スプライシングなどに起因した天然の変異体、同族体、あるいは遺伝暗号の縮重に基づく変異体、あるいは配列番号1~50で表される塩基配列またはその部分配列において1以上、好ましくは1もしくは数個、の塩基の欠失、置換、付加または挿入を含む変異体、あるいは該塩基配列またはその部分配列と約80%以上、約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上、約97%以上、約98%以上、もしくは約99%以上の%同一性を示す変異体、あるいは該塩基配列またはその部分配列を含むポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと上記定義のストリンジェントな条件でハイブリダイズする核酸を意味し、一方、タンパク質またはペプチドの場合、配列番号101~197で表されるアミノ酸配列またはその部分配列において1以上、好ましくは1もしくは数個、のアミノ酸の欠失、置換、付加または挿入を含む変異体、あるいは該アミノ酸配列またはその部分配列と約80%以上、約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上、約97%以上、約98%以上、もしくは約99%以上の%同一性を示す変異体を意味する。

10

【0077】

本明細書において「数個」とは、約10、9、8、7、6、5、4、3または2個以下の整数を意味する。

20

【0078】

本明細書において「%同一性」は、上記のBLASTやFASTAによるタンパク質または遺伝子の検索システムを用いて、ギャップを導入して、決定することができる(Karlin, S.ら、1993年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第90巻、p.5873-5877; Altschul, S.F.ら、1990年、Journal of Molecular Biology, 第215巻、p.403-410; Pearson, W.R.ら、1988年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第85巻、p.2444-2448)。

【0079】

本明細書において「誘導体」とは、核酸の場合、蛍光団などによるラベル化誘導体、修飾ヌクレオチド(例えばハロゲン、メチルなどのアルキル、メトキシなどのアルコキシ、チオ、カルボキシメチルなどの基を含むヌクレオチドおよび塩基の再構成、二重結合の飽和、脱アミノ化、酸素分子の硫黄分子への置換などを受けたヌクレオチドなど)を含む誘導体など、一方、タンパク質(抗体を含む)の場合、酵素、蛍光団、放射性同位元素などのラベルによるラベル化誘導体、あるいはアセチル化、アシル化、アルキル化、リン酸化、硫酸化、グリコシル化などの化学修飾を含む誘導体を意味する。

30

【0080】

本明細書において「診断(または検出または判定)用組成物」や「疾患判定用組成物」とは、腎ガン患者の予後を予測するため、および/または腎ガンの罹患の有無、罹患の程度、腎ガンの転移の有無、もしくは改善の有無や改善の程度の診断に、また腎ガンの予防、改善または治療に有用な候補物質をスクリーニングするために、直接または間接的に利用される組成物をいう。この組成物には腎ガンの罹患に関連して生体内、特に腎組織において発現が変動する遺伝子の特異的に認識し、また結合することのできるヌクレオチド、オリゴヌクレオチドおよびポリヌクレオチド、および該遺伝子の翻訳産物であるタンパク質を検出することができる抗体などが含まれる。これらのヌクレオチド、オリゴヌクレオチドおよびポリヌクレオチドは、上記性質に基づいて生体内、組織や細胞内などで発現した上記遺伝子を検出するためのプローブとして、また生体内で発現した上記遺伝子を増幅するためのプライマーとして有効に利用することができる。本明細書において使用される「組成物」は、本発明に関わる単一のプローブ、または2つ以上の異なるプローブの混合物

40

50

、を含む組成物を意味し、該組成物は、固体（例えば凍結乾燥物など）、溶液（例えば水溶液、緩衝溶液など）を含む任意の形態をとることができる。また、該組成物は、必要に応じて、分析に影響を与えないという条件で、安定剤、防腐剤などの添加剤を含有することができる。

【0081】

本明細書において検出・診断対象となる「生体試料」とは、腎ガンの発生にともない本発明の標的遺伝子が発現変化する、あるいは本発明の標的ポリペプチドの量が正常対照と比べて変化する、生体から採取された試料（または検体）をいう。生体試料には、例えば腎組織、その周辺のリンパ節、転移が疑われる他臓器などからの組織、それらの組織に由来する細胞、ならびに血液などの体液などが含まれる。

10

【0082】

本明細書において「特異的に結合する」とは、抗体またはその断片が、本発明の標的ポリペプチド、その変異体またはその断片とのみ抗原抗体複合体を形成し、他のペプチド性またはポリペプチド性物質とは該複合体を実質的に形成しないことを意味する。ここで、「実質的に」とは、程度は小さいが非特異的な複合体形成が起こり得ることを意味する。

【0083】

本明細書において「エピトープ」とは、本発明の標的ポリペプチド、その変異体またはその断片において、抗原性または免疫原性を有する部分アミノ酸領域（抗原決定基）指す。エピトープは通常、少なくとも5アミノ酸、好ましくは少なくとも7アミノ酸、より好ましくは少なくとも10アミノ酸からなる。

20

【0084】

本明細書において「予後」とはKaplan-Meier法(例えばBMJ(1998) 317:1572)でプロットした生存曲線で示される生存確率を表す。また「予後が良い」患者群とは、なんらかの臨床情報により腎ガン患者を分類し、それぞれについて生存曲線をKaplan-Meier法でプロットした上で、その差をなんらかの統計的手法によって検定し、有意な差($p < 0.05$)をもって生存率が高いとされた群を示す。同様に「予後が悪い」患者群とは、なんらかの臨床情報により腎ガン患者を分類し、それぞれについて生存曲線をKaplan-Meier法でプロットした上で、その差をなんらかの統計的手法によって検定し、有意な差($p < 0.05$)をもって生存率が低いとされた群を示す。癌の転移の有無は、患者の予後に影響を及ぼす要素の1つであるため、予後の予測は、一部には、癌の転移の予測と相関する。

30

【0085】

本明細書で使用される「PABPN1遺伝子」または「PABPN1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号1）で示されるPoly(A)-Binding Protein, Nuclear 1遺伝子(DNA)、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子(DNA)を包含する。具体的には、配列番号1に記載のPABPN1遺伝子(Ensembl Gene ID, ENSG00000100836)やその他生物種ホモログなどが包含される。PABPN1遺伝子は、例えばBrais, B.ら、1998年、Nature genetics、第18巻、p. 164—167に記載される方法によって得ることができる。PABPN1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

40

【0086】

本明細書で使用される「PINK1遺伝子」または「PINK1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号2）で示されるPTEN Induced Putative Kinase 1遺伝子(DNA)、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子(DNA)を包含する。具体的には、配列番号2に記載のPINK1遺伝子(Ensembl Gene ID, ENSG00000180056)やその他生物種ホモログなどが包含される。PINK1遺伝子は、例えばUnoki, M.ら、2001年、Oncogene、第20巻、p. 4457—4465に記載される方法によって得ることができる。PINK1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標とな

50

ることは知られていない。

【0087】

本明細書で使用される「TFF2遺伝子」または「TFF2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号3）で示されるTrefoil Factor 2遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号3に記載のTFF2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000160181）やその他生物種ホモログなどが含まれる。TFF2遺伝子は、例えばTomasetto, C.ら、1990年、EMBO Journal、第9巻、p. 407 - 414に記載される方法によって得ることができる。TFF2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0088】

本明細書で使用される「EIF3S9遺伝子」または「EIF3S9」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号4）で示されるEukaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit 9遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号4に記載のEIF3S9遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000106263）やその他生物種ホモログなどが含まれる。EIF3S9遺伝子は、例えばMethot, N.ら、1997年、Journal of Biological Chemistry、第272巻、p. 1110 - 1116に記載される方法によって得ることができる。EIF3S9遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0089】

本明細書で使用される「MAX遺伝子」または「MAX」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号5）で示されるMAX Protein遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号5に記載のMAX遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000125952）やその他生物種ホモログなどが含まれる。MAX遺伝子は、例えばWagner, A.ら、1992年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第89巻、p. 3111 - 3115に記載される方法によって得ることができる。MAX遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

30

【0090】

本明細書で使用される「MLL4遺伝子」または「MLL4」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号6）で示されるTrithorax Homolog 2遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号6に記載のMLL4遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000105663）やその他生物種ホモログなどが含まれる。MLL4遺伝子は、例えばNagase, T.ら、1997年、DNA Research、第4巻、p. 141 - 150に記載される方法によって得ることができる。MLL4遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

40

【0091】

本明細書で使用される「CACNB2遺伝子」または「CACNB2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号7）で示されるDihydropyridine-Sensitive L-Type, Calcium Channel Beta-2 Subunit遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号7に記載のCACNB2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000165995）やその他生物種ホモログなどが含まれる。CACNB2遺伝子は、例えばRosenfeld, M.ら、1993年、Annals of Neurology, 第33巻、p. 113 - 120に記載される方法によって得ることができる。CACNB2遺伝子の発現変

50

動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0092】

本明細書で使用される「ZMYND11遺伝子」または「ZMYND11」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号8）で示されるAdenovirus 5 E1A-Binding Protein遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号8に記載のZMYND11遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000015171）やその他生物種ホモログなどが包含される。ZMYND11遺伝子は、例えばHateboer, G.ら、1995年、EMBO Journal、第14巻、p. 3159 - 3169に記載される方法によって得ることができる。ZMYND11遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0093】

本明細書で使用される「BAT2遺伝子」または「BAT2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号9）で示されるAdenovirus 5 E1A-Binding Protein遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号9に記載のBAT2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000111960）やその他生物種ホモログなどが包含される。BAT2遺伝子は、例えばBanerji, J.ら、1990年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第87巻、p. 2374 - 2378に記載される方法によって得ることができる。BAT2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0094】

本明細書で使用される「NRBP遺伝子」または「NRBP」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号10）で示されるNuclear Receptor Binding Protein遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号10に記載のNRBP遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000115216）やその他生物種ホモログなどが包含される。NRBP遺伝子は、例えばHooper, J.D.ら、2000年、Genomics、第66巻、p. 113 - 118に記載される方法によって得ることができる。NRBP遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

30

【0095】

本明細書で使用される「MCM3AP遺伝子」または「MCM3AP」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号11）で示される80 KDa MCM3-Associated Protein遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号11に記載のMCM3AP遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000160294）やその他生物種ホモログなどが包含される。MCM3AP遺伝子は、例えばTakei, Y.ら、1998年、Journal of Biological Chemistry、第273巻、p. 22177 - 22180に記載される方法によって得ることができる。MCM3AP遺伝子の発現変動が腎ガンの指標となることは、特表2005-520536のなかで推定されているが、立証はされていない。

40

【0096】

本明細書で使用される「COL4A1遺伝子」または「COL4A1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号12）で示されるCollagen Alpha 1(IV) Chain遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号12に記載のCOL4A1遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000139825）やその他生物種ホモログなどが包含される。COL4A1遺伝子は、例えばSolomo

50

n, E.ら、1985年Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第82巻、p.3330-3334に記載される方法によって得ることができる。COL4A1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0097】

本明細書で使用される「MKNK1遺伝子」または「MKNK1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号13）で示されるMAP Kinase - Interacting Serine/Threonine Kinase 1遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号13に記載のMKNK1遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000079277）やその他生物種ホモログなどが包含される。MKNK1遺伝子は、例えばFukunaga, R.ら、1997年、EMBO Journal、第16巻、p.1921-1933に記載される方法によって得ることができる。MKNK1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0098】

本明細書で使用される「BBC3遺伝子」または「BBC3」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号14）で示されるBCL2 Binding Component 3遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号14に記載のBBC3遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000105327）やその他生物種ホモログなどが包含される。BBC3遺伝子は、例えばYu, J.ら、2001年、Molecular Cell、第7巻、p.673-682に記載される方法によって得ることができる。BBC3遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0099】

本明細書で使用される「FLJ10359遺伝子」または「FLJ10359」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号15）で示されるProtein BAP28;遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号15に記載のFLJ10359遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000119285）やその他生物種ホモログなどが包含される。

30

【0100】

本明細書で使用される「DPT遺伝子」または「DPT」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号16）で示されるDermatopontin遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号16に記載のDPT遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000143196）やその他生物種ホモログなどが包含される。DPT遺伝子は、例えばSuperti-Fruga, A.ら、1993年、Genomics、第17巻、p.463-467に記載される方法によって得ることができる。DPT遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

40

【0101】

本明細書で使用される「C1orf76遺伝子」または「C1orf76」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号17）で示される遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号17に記載のC1orf76遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000120029）やその他生物種ホモログなどが包含される。

【0102】

本明細書で使用される「DIA1遺伝子」または「DIA1」という用語は、配列番号で

50

指定しない限り、特定塩基配列（配列番号18）で示されるNADH - Cytochrome B5 Reductase 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号18に記載のDIA1 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000100243）やその他生物種ホモログなどが包含される。DIA1 遺伝子は、例えばDu, M.ら、1997年、Biochemical Biophysical Research Communication、第235巻、p.779 - 783に記載される方法によって得ることができる。DIA1 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0103】

本明細書で使用される「PBK 遺伝子」または「PBK」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号19）で示されるT-LAK Cell-Originated Protein Kinase 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号19に記載のPBK 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000168078）やその他生物種ホモログなどが包含される。PBK 遺伝子は、例えばGaudet, S.ら、2000年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第97巻、p.5167 - 5172に記載される方法によって得ることができる。PBK 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0104】

本明細書で使用される「PRKD2 遺伝子」または「PRKD2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号20）で示されるProtein Kinase C, D2 Type 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号20に記載のPRKD2 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000105287）やその他生物種ホモログなどが包含される。PRKD2 遺伝子は、例えばSturany, S.ら、2001年、Journal of Biological Chemistry、第276巻、p.3310 - 3318に記載される方法によって得ることができる。PRKD2 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0105】

本明細書で使用される「KRT19 遺伝子」または「KRT19」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号21）で示されるKeratin, Type I Cytoskeletal 19 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号21に記載のKRT19 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000171345）やその他生物種ホモログなどが包含される。KRT19 遺伝子は、例えばBader, B.ら、1986年、EMBO Journal、第5巻、p.1865 - 1875に記載される方法によって得ることができる。KRT19 遺伝子の発現変動が腎ガンの指標となることは、特表2005 - 507997のなかで推定されているが、立証はされていない。

【0106】

本明細書で使用される「FLJ23436 遺伝子」または「FLJ23436」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号22）で示される遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号22に記載のFLJ23436 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000169957）やその他生物種ホモログなどが包含される。FLJ23436 遺伝子は、例えばBeausoleil, S.A.ら、2004年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第101巻、p.12130 - 12135に記載される方法によ

10

20

30

40

50

って得ることができる。FLJ23436 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0107】

本明細書で使用される「NPHS2 遺伝子」または「NPHS2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号23）で示される Podocin 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号23に記載のNPHS2 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000116218）やその他生物種ホモログなどが包含される。NPHS2 遺伝子は、例えば Kestila, M.ら、1998年、Molecular Cell, 第1巻、p. 575 - 582 に記載される方法によって得ることができる。NPHS2 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0108】

本明細書で使用される「C3orf14 遺伝子」または「C3orf14」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号24）で示される遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードするHT021 遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号24に記載のC3orf14 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000114405）やその他生物種ホモログなどが包含される。

【0109】

本明細書で使用される「AGTR2 遺伝子」または「AGTR2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号25）で示される Type-2 Angiotensin II Receptor 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号25に記載のAGTR2 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000180772）やその他生物種ホモログなどが包含される。AGTR2 遺伝子は、例えば Koike, G.ら、1994年、Biochemical Biophysical Research Communication, 第203巻、p. 1842 - 1850 に記載される方法によって得ることができる。AGTR2 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0110】

本明細書で使用される「HTR1F 遺伝子」または「HTR1F」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号26）で示される 5-Hydroxytryptamine 1F Receptor 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号26に記載のHTR1F 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000179097）やその他生物種ホモログなどが包含される。HTR1F 遺伝子は、例えば Lovenberg, T.W.ら、1993年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第90巻、p. 2184 - 2188 に記載される方法によって得ることができる。HTR1F 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

30

40

【0111】

本明細書で使用される「KIF3B 遺伝子」または「KIF3B」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号27）で示される Kinesin-Like Protein KIF3B 遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号27に記載のKIF3B 遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000101350）やその他生物種ホモログなどが包含される。KIF3B 遺伝子は、例えば Nagase, T.ら、1997年、DNA Research, 第4巻、p. 141 - 150 に記載される方法によって得ることができる。KIF3B 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

50

【0112】

本明細書で使用される「DCN遺伝子」または「DCN」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号28）で示されるDecorin遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号28に記載のDCN遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG0000011465）やその他生物種ホモログなどが包含される。DCN遺伝子は、例えばDanielson, K. G.ら、1993年、Genomics、第15巻、p. 146 - 160に記載される方法によって得ることができる。DCN遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0113】

本明細書で使用される「STK22C遺伝子」または「STK22C」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号29）で示されるTestis-Specific Serine/Threonine Kinase 22C遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号29に記載のSTK22C遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000162526）やその他生物種ホモログなどが包含される。STK22C遺伝子は、例えばVisconti, P. E.ら、2001年、Genomics、第77巻、p. 163 - 170に記載される方法によって得ることができる。STK22C遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0114】

本明細書で使用される「DKFZp566C0424遺伝子」または「DKFZp566C0424」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号30）で示されるPutative MAPK Activating Protein PM20遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号30に記載のDKFZp566C0424遺伝子（ENSG00000055070）やその他生物種ホモログなどが包含される。DKFZp566C0424遺伝子は、例えばVisconti, P. E.ら、2001年、Genomics、第77巻、p. 163 - 170に記載される方法によって得ることができる。DKFZp566C0424遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0115】

本明細書で使用される「CNR1遺伝子」または「CNR1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号31）で示されるCannabinoid Receptor 1遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードするCannabinoid Receptor 1遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号31に記載のCNR1遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000118432）やその他生物種ホモログなどが包含される。CNR1遺伝子は、例えばMatsuda, L. A.ら、1990年、Nature、第346巻、p. 561 - 564に記載される方法によって得ることができる。CNR1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0116】

本明細書で使用される「HOMER3遺伝子」または「HOMER3」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号32）で示されるHOMER, Neuronal Immediate Early Gene, 3遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号32に記載のHOMER3遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000051128）やその他生物種ホモログなどが包含される。HOMER3遺伝子は、例えばXiao, B.ら、2001年、Neuron、第21巻、p. 707 - 716に記載される方法によって得ることができる。HOMER3遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

20

30

40

50

【0117】

本明細書で使用される「GPR2遺伝子」または「GPR2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号33）で示されるC-C Chemokine Receptor Type 10遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号33に記載のGPR2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000177032）やその他生物種ホモログなどが包含される。GPR2遺伝子は、例えばMarchese, A.ら、1994年、Genomics、第23巻、p.609-618に記載される方法によって得ることができる。GPR2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0118】

本明細書で使用される「FLJ12442遺伝子」または「FLJ12442」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号34）で示される遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号34に記載のFLJ12442遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000168268）やその他生物種ホモログなどが包含される。FLJ12442遺伝子は、例えばOta, T.ら、2004年、Nature Genetics、第36巻、p.40-45に記載される方法によって得ることができる。FLJ12442遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0119】

本明細書で使用される「XLKD1遺伝子」または「XLKD1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号35）で示されるExtracellular Link Domain Containing 1遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号35に記載のXLKD1遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000133800）やその他生物種ホモログなどが包含される。XLKD1遺伝子は、例えばBanerji, S.ら、1999年、Journal of Cellular Biology、第144巻、p.1789-801に記載される方法によって得ることができる。XLKD1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

30

【0120】

本明細書で使用される「CASKIN2遺伝子」または「CASKIN2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号36）で示されるCASK-Interacting Protein 2遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号36に記載のCASKIN2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000177303）やその他生物種ホモログなどが包含される。CASKIN2遺伝子は、例えばStrausberg, R.L.ら、2002年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第99巻、p.16899-16903に記載される方法によって得ることができる。CASKIN2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

40

【0121】

本明細書で使用される「COL5A2遺伝子」または「COL5A2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号37）で示されるCollagen Alpha 2(V) Chain遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号37に記載のCOL5A2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000179877）やその他生物種ホモログなどが包含される。COL5A2遺伝子は、例えばBurgeson, R.E.ら、2002年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第73巻、p.2579-258

50

3に記載される方法によって得ることができる。COL5A2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0122】

本明細書で使用される「BRD3遺伝子」または「BRD3」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号38）で示されるBromodomain-Containing Protein 3遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号38に記載のBRD3遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000169925）やその他生物種ホモログなどが包含される。BRD3遺伝子は、例えばNomura, N.L.ら、1994年、DNA Research、第1巻、p.223-229に記載される方法によって得ることができる。BRD3遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0123】

本明細書で使用される「ATP6V0A4遺伝子」または「ATP6V0A4」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号39）で示されるATPase, H⁺ Transporting, Lysosomal V0 Subunit A ISOFORM 4遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号39に記載のATP6V0A4遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000105929）やその他生物種ホモログなどが包含される。ATP6V0A4遺伝子は、例えばSmith, A.N.ら、2000年、Nature Genetics、第26巻、p.71-75に記載される方法によって得ることができる。ATP6V0A4遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0124】

本明細書で使用される「PRODH2遺伝子」または「PRODH2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号40）で示されるNephrin遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号40に記載のPRODH2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000161270）やその他生物種ホモログなどが包含される。PRODH2遺伝子は、例えばChakravarti, A.ら、2002年、Proceedings of the National Academic Science U.S.A., 第99巻、p.4755-4756に記載される方法によって得ることができる。PRODH2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

30

【0125】

本明細書で使用される「EPHB2遺伝子」または「EPHB2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号41）で示されるEphrin Type-B Receptor 2遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号41に記載のEPHB2遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000133216）やその他生物種ホモログなどが包含される。EPHB2遺伝子は、例えばChan, J.ら、1991年、Oncogene、第6巻、p.1057-1061に記載される方法によって得ることができる。EPHB2遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

40

【0126】

本明細書で使用される「LYAR遺伝子」または「LYAR」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号42）で示されるHypothetical Protein FLJ20425遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号42に記載のLYAR遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000145220）やそ

50

の他生物種ホモログなどが包含される。LYAR遺伝子は、例えばSu, L.ら、1993年、Genes Development、第7巻、p. 735 - 748に記載される方法によって得ることができる。LYAR遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0127】

本明細書で使用される「COX6B遺伝子」または「COX6B」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号43）で示されるCytochrome C Oxidase Polypeptide VI B遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号43に記載のCOX6B遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000126267）やその他生物種ホモログなどが包含される。COX6B遺伝子は、例えばTaanman, J - W.ら、1989年、Nucleic Acids Research、第17巻、p. 1766に記載される方法によって得ることができる。COX6B遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

10

【0128】

本明細書で使用される「PRH1遺伝子」または「PRH1」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号44）で示されるSalivary Acidic Proline - Rich Phosphoprotein 1/2遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号44に記載のPRH1遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000176621）やその他生物種ホモログなどが包含される。PRH1遺伝子は、例えばOppenheim, F. G.ら、1971年、Biochemistry、第10巻、p. 4233 - 4238に記載される方法によって得ることができる。PRH1遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

20

【0129】

本明細書で使用される「LAPTM5遺伝子」または「LAPTM5」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号45）で示されるLysosomal - Associated Multitransmembrane Protein遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号45に記載のLAPTM5遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000162511）やその他生物種ホモログなどが包含される。LAPTM5遺伝子は、例えばAdra, C. N.ら、1996年、Genomics、第35巻、p. 328 - 337に記載される方法によって得ることができる。LAPTM5遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていないが、腎ガンのマーカーとなりうることは推定されている(国際公開WO2005/24603)。

30

【0130】

本明細書で使用される「RPS6KA4遺伝子」または「RPS6KA4」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号46）で示されるRibosomal Protein S6 Kinase, 90KDA, Polypeptide 4遺伝子（DNA）、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子（DNA）を包含する。具体的には、配列番号46に記載のRPS6KA4遺伝子（Ensembl Gene ID, ENSG00000162302）やその他生物種ホモログなどが包含される。RPS6KA4遺伝子は、例えばPierrot, B.ら、1998年、Journal of Biological Chemistry、第273巻、p. 29661 - 29671に記載される方法によって得ることができる。RPS6KA4遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

40

【0131】

本明細書で使用される「GCC2遺伝子」または「GCC2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列（配列番号47）で示されるGRIP and Coiled-Coil Domain Containing 2遺伝子（DNA）、その同族体、

50

変異体および誘導体などをコードする遺伝子 (DNA) を包含する。具体的には、配列番号 47 に記載の GCC2 遺伝子 (Ensembl Gene ID, ENSG00000144055) やその他生物種ホモログなどが包含される。GCC2 遺伝子は、例えば Eichmuller, S. ら、2001年、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 第98巻、p. 629 - 634 に記載される方法によって得ることができる。GCC2 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは知られていない。

【0132】

本明細書で使用される「FGF2 遺伝子」または「FGF2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列 (配列番号 48) で示される Heparin-Binding Growth Factor 2 遺伝子 (DNA)、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子 (DNA) を包含する。具体的には、配列番号 48 に記載の FGF2 遺伝子 (Ensembl Gene ID, ENSG00000138685) やその他生物種ホモログなどが包含される。FGF2 遺伝子は、例えば Abraham, J. ら、1986年、Science、第233巻、p. 545 - 548 に記載される方法によって得ることができる。FGF2 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは Miyake, H. ら、1996年、Cancer Research、第56巻、p. 2440 - 2445 に示されるように公知である。

10

【0133】

本明細書で使用される「MMP14 遺伝子」または「MMP14」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列 (配列番号 49) で示される Matrix Metalloproteinase-14 遺伝子 (DNA)、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子 (DNA) を包含する。具体的には、配列番号 49 に記載の MMP14 遺伝子 (Ensembl Gene ID, ENSG00000157227) やその他生物種ホモログなどが包含される。MMP14 遺伝子は、例えば Sato, H. ら、1994年、Nature、第370巻、p. 61 - 65 に記載される方法によって得ることができる。MMP14 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは Kitagawa, Y. ら、1999年、Journal of Urology、第162巻、p. 905 - 909 などに示されるように公知である。

20

【0134】

本明細書で使用される「ERBB2 遺伝子」または「ERBB2」という用語は、配列番号で指定しない限り、特定塩基配列 (配列番号 50) で示される Receptor Protein-Tyrosine Kinase ERBB-2 遺伝子 (DNA)、その同族体、変異体および誘導体などをコードする遺伝子 (DNA) を包含する。具体的には、配列番号 50 に記載の ERBB2 遺伝子 (Ensembl Gene ID, ENSG00000141736) やその他生物種ホモログなどが包含される。ERBB2 遺伝子は、例えば Yang-Feng, T. L. ら、1985年、Cytogenetic Cell Genetics、第40巻、p. 784 に記載される方法によって得ることができる。ERBB2 遺伝子の発現変動が腎ガンの転移の指標となることは Freeman, M. R. ら、1989年、Cancer Research、第49巻、p. 6221 - 6225 に示されるように公知である。

30

40

【0135】

本明細書中に記載されるその他の遺伝子またはポリペプチドについては、下記の詳細な説明のなかで適宜説明する。

【0136】

発明の効果

本発明は、腎ガンの存在や腎ガンの転移の診断、検出、判定または予測、および腎ガンの治療に有用な疾患判定用組成物、並びに、該組成物を用いた腎ガンおよび腎ガン転移を診断、検出、判定または予測するための方法を提供するものであり、これによって、腎ガンの存在や腎ガンの転移に対して特異的かつ高予測率の、および迅速かつ簡便な、検出、

50

判定または予測方法を提供するという格別の作用効果を有する。

【0137】

また、本発明の腎ガンマーカーのなかには、腎ガン患者の血液などの生体試料中にも見出されるものもあるが、それは健常人にはほとんどまたは全く見出されないため、単に上記マーカーの存在または量を指標にすることによって、例えば血液において、容易に腎ガンを検出することができるという作用効果をも有する。

【0138】

本発明は、本発明の腎ガンを検出するプローブと腎ガンの転移を検出するプローブとを組み合わせることによって腎ガン患者の予後の管理のために有益な診断を行うことを可能にする。

【図面の簡単な説明】

【0139】

【図1】手術時に腎臓以外への転移が診断されなかった患者群 (M = 0) と転移が診断された患者群 (M = 1) それぞれのKaplan-Meier法による生存曲線を示す。縦軸は生存率を示し、横軸は手術後の年数(年)を示す。5年生存率は、M = 0 で96%、M = 1 で13%であった。

【図2】表1に記載の遺伝子に対応する、配列番号1~19、48のポリヌクレオチドを組み合わせるDNAチップとして用いた場合の予後良の患者予測率および、配列番号20~47、49、50のポリヌクレオチドを組み合わせるDNAチップとして用いた場合の予後不良の患者予測率を示す。縦軸は予後良の患者由来/予後不良の患者を予測できる確率(予測率)、横軸は予後良の患者由来/予後不良の患者の予測に必要な遺伝子の合計数をそれぞれ示す。実線は予後が良い患者の予測確率、破線は予後が悪い患者の予測確率を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0140】

以下に本発明をさらに具体的に説明する

1. 腎ガン関連マーカー

1.1 腎ガン関連標的核酸

本発明の組成物、キットまたはDNAチップを使用して腎ガンの存在および転移を検出、判定または予測するための、腎ガン患者予後予測のための、ならびに腎ガン転移細胞の存在または不存在を判定するための、腎ガン転移関連マーカーとしての標的核酸には、例えば、配列番号1~50で表される塩基配列を含むヒト遺伝子(すなわち、それぞれ、PABPN1、PINK1、TFF2、EIF3S9、MAX、MLL4、CACNB2、ZMYND11、BAT2、NRBP、MCM3AP、COL4A1、MKNK1、BBC3、FLJ10359、DPT、C10orf76、DIA1、PBK、PRKD2、KRT19、FLJ23436、NPHS2、C3orf14、AGTR2、HTR1F、KIF3B、DCN、STK22C、DKFZp566C0424、CNR1、HOMER3、GPR2、FLJ12442、XLKD1、CASKIN2、COL5A2、BRD3、ATP6V0A4、PRODH2、EPHB2、LYAR、COX6B、PRH1、LAPTM5、RPS6KA4、GCC2、FGF2、MMP14およびERBB2)、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体が含まれる。ここで、遺伝子、同族体、転写産物、cDNA、変異体および誘導体は、上記定義のとおりである。好ましい標的核酸は、配列番号1~50で表される塩基配列を含むヒト遺伝子、それらの転写産物またはcDNA、より好ましくは該転写産物またはcDNAである。

【0141】

本発明において腎ガン患者予後予測の標的および/または腎ガン転移予測の標的となる上記遺伝子はいずれも、予後良の患者由来の腎ガン組織に比べて予後不良の患者由来の腎ガン組織において該遺伝子の発現レベルが有意に変動(すなわち、増加または低下)しているものである。表1に、各遺伝子のEnsemble Gene IDおよびGenBa

10

20

30

40

50

n k 登録番号をまとめて示す。表示の遺伝子群は、予後良の患者由来の腎ガン組織を識別する遺伝子、予後不良の患者由来の腎ガン組織を識別する遺伝子からなる。

【表 1】

配列 番号	Ensemble Gene ID	GenBank 登録番号	遺伝子名	配列 番号	Ensemble Gene ID	GenBank 登録番号	遺伝子名
1	ENSG0000010836	NM_004643	PABPN1	26	ENSG00000179097	NM_000866	HTR1F
2	ENSG00000180056	NM_032409	PINK1	27	ENSG00000101350	NM_004798	KIF3B
3	ENSG00000160181	NM_005423	TRF2	28	ENSG00000011465	NM_133506	DCN
4	ENSG00000106263	NM_003751	EIF3S9	29	ENSG00000162526	NM_052841	STK22C
5	ENSG00000125952	NM_002382	MAX	30	ENSG00000055070	BX640985	DKFZp566C0424
6	ENSG00000105663	NM_014727	MLL1	31	ENSG00000118432	NM_016083	CNR1
7	ENSG00000165995	NM_000724	CACNB2	32	ENSG00000051128	NM_004838	HOMER3
8	ENSG00000015171	NM_006624	ZMYND11	33	ENSG00000177032	NM_016602	GPR2
9	ENSG00000111960	NM_004638	BAT2	34	ENSG00000168268	NM_022908	FLJ12442
10	ENSG00000115216	NM_013392	NRBP	35	ENSG00000133800	NM_006691	XLKD1
11	ENSG00000160294	NM_003906	MCM3AP	36	ENSG00000177303	NM_020753	CASKIN2
12	ENSG00000139825	NM_001845	COL4A1	37	ENSG00000179877	NM_000393	COL5A2
13	ENSG00000079277	NM_003684	MKNK1	38	ENSG00000169925	NM_007371	BRD3

【 0 1 4 2 】

14	ENSG00000105327	NM_014417	BBC3	39	ENSG00000105929	NM_020632	ATP6VOA4
15	ENSG00000119285	NM_018072	FLJ10359	40	ENSG00000161270	NM_021232	PRODH2
16	ENSG00000143196	NM_001937	DPT	41	ENSG00000133216	NM_004442	EPHB2
17	ENSG00000120029	NM_024541	C10orf76	42	ENSG00000145220	NM_017816	LYAR
18	ENSG00000100243	NM_007326	DIA1	43	ENSG00000126267	NM_001863	COX6B
19	ENSG00000168078	NM_018492	PBK	44	ENSG00000176621	NM_006250	PRH2
20	ENSG00000105287	NM_016457	PRKD2	45	ENSG00000162511	NM_006762	LPTM5
21	ENSG00000171345	NM_002276	KRT19	46	ENSG00000162302	NM_003942	RPS6KA4
22	ENSG00000169957	NM_024671	FLJ23436	47	ENSG00000144055	NM_181453 NM_014635	GCC2
23	ENSG00000116218	NM_014625	NPHS2	48	ENSG00000138685	NM_002006	FGF2
24	ENSG00000114405	NM_020685	C3orf14	49	ENSG00000157227	NM_004995	MMP14
25	ENSG00000180772	NM_000686	AGTR2	50	ENSG00000141736	NM_004448	ERBB2

【 0 1 4 3 】

第 1 の標的核酸は、P A B P N 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または c D N A、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【 0 1 4 4 】

第 2 の標的核酸は、P I N K 1 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または c D N A、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【 0 1 4 5 】

第 3 の標的核酸は、T F F 2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または c D N A、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【 0 1 4 6 】

第 4 の標的核酸は、E I F 3 S 9 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または c D N A、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【 0 1 4 7 】

第 5 の標的核酸は、M A X 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または c D N A、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【 0 1 4 8 】

第 6 の標的核酸は、M L L 4 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または c D N A

、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0149】

第7の標的核酸は、CACNB2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0150】

第8の標的核酸は、ZMYND11遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0151】

第9の標的核酸は、BAT2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

10

【0152】

第10の標的核酸は、NRBP遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0153】

第11の標的核酸は、MCM3AP遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0154】

第12の標的核酸は、COL4A1遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0155】

第13の標的核酸は、MKNK1遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

20

【0156】

第14の標的核酸は、BBC3遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0157】

第15の標的核酸は、FLJ10359遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0158】

第16の標的核酸は、DPT遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

30

【0159】

第17の標的核酸は、C1orf76遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0160】

第18の標的核酸は、DIA1遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0161】

第19の標的核酸は、PBK遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である

40

第20の標的核酸は、PRKD2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0162】

第21の標的核酸は、KRT19遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0163】

第22の標的核酸は、FLJ23436遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0164】

第23の標的核酸は、NPHS2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcD

50

NA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0165】

第24の標的核酸は、C3orf14遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0166】

第25の標的核酸は、AGTR2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0167】

第26の標的核酸は、HTR1F遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

10

【0168】

第27の標的核酸は、KIF3B遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0169】

第28の標的核酸は、DCN遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0170】

第29の標的核酸は、STK22C遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0171】

20

第30の標的核酸は、DKFZp566C0424遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0172】

第31の標的核酸は、CNR1遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0173】

第32の標的核酸は、HOMER3遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0174】

第33の標的核酸は、GPR2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

30

【0175】

第34の標的核酸は、FLJ12442遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0176】

第35の標的核酸は、XLKD1遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0177】

第36の標的核酸は、CASKIN2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

40

【0178】

第37の標的核酸は、COL5A2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0179】

第38の標的核酸は、BRD3遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0180】

第39の標的核酸は、ATP6V0A4遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0181】

50

第40の標的核酸は、PRODH2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0182】

第41の標的核酸は、EPHB2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0183】

第42の標的核酸は、LYAR遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0184】

第43の標的核酸は、COX6B遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

10

【0185】

第44の標的核酸は、PRH1遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0186】

第45の標的核酸は、LAPTM5遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0187】

第46の標的核酸は、RPS6KA4遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である

20

第47の標的核酸は、GCC2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0188】

第48の標的核酸は、FGF2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0189】

第49の標的核酸は、MMP14遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

【0190】

第50の標的核酸は、ERBB2遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物またはcDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体である。

30

【0191】

1.2 腎ガン関連標的ポリペプチド(1)

本発明の組成物またはキットを使用して腎ガンの存在および転移を検出、判定または予測するための、腎ガン患者予後予測のための、ならびに腎ガン転移細胞の存在または不存在を判定するための、腎ガン関連マーカーとしての標的ポリペプチドには、PABPN1、PINK1、TFF2、EIF3S9、MAX、MLL4、CACNB2、ZMYND11、BAT2、NRBP、MCM3AP、COL4A1、MKNK1、BBC3、FLJ10359、DPT、C10orf76、DIA1、PBK、PRKD2、KRT19、FLJ23436、NPHS2、C3orf14、AGTR2、HTR1F、KIF3B、DCN、STK22C、DKFZp566C0424、CNR1、HOMER3、GPR2、FLJ12442、XLKD1、CASKIN2、COL5A2、BRD3、ATP6V0A4、PRODH2、EPHB2、LYAR、COX6B、PRH1、LAPTM5、RPS6KA4、GCC2、FGF2、MMP14およびERBB2遺伝子によってコードされるポリペプチド、例えば、配列番号101~150で表されるアミノ酸配列を含むヒトポリペプチド、それらの同族体、あるいはそれらの変異体または誘導体が含まれる。ここで、ポリペプチド、同族体、変異体および誘導体は、上記定義のとおりである。好ましい標的ポリペプチドは、配列番号101~110、112~120、122~147で表されるアミノ酸配列を含むヒトポリペプチドである。

40

【0192】

50

本発明において腎ガン転移予測および/または腎ガン患者予後予測の標的となる上記ポリペプチドはいずれも、対応する遺伝子およびその転写産物の発現量と同様に、予後良の腎ガン患者由来の腎ガン組織に比べて予後不良の腎ガン患者由来の腎ガン組織においてその発現量が有意に変化(すなわち、増加または低下)しているものであること、あるいは血液中の該ポリペプチドのレベルが、予後良の腎ガン患者に比べて予後不良の腎ガン患者において有意に変化(すなわち、増加または低下)することによって特徴付けられる。

【0193】

1.3 腎ガン関連標的ポリペプチド(2)

本発明の組成物またはキットを使用して腎ガンをインビトロで検出するための腎ガンマーカーとしての別の腎ガン関連標的ポリペプチドは、配列番号151~197、好ましくは配列番号151、153、155~160、配列番号161~190で表わされるアミノ酸配列を含むポリペプチド、その変異体またはその断片である。

10

【0194】

本発明の配列番号151~160、191、配列番号161~190、192~197のポリペプチドを、その遺伝子名およびタンパク質番号(GenBank登録名および登録番号)、ならびにそれらの特性とともに、それぞれ下記の表2、表3に示す。これらのポリペプチドは、腎ガン患者血漿中に特異的に検出され、健常者の血漿には検出されないか、または検出できるレベルになかった。

【表2】

配列 番号	遺伝子 名	タンパク質 番号	特性
151	AAK2	P54646	AMPキナーゼ2
152	SLK4	Q8IW52	SLIT及びNTRK様プロテイン4前駆体
153	SP4L	Q8TC36	精子関連抗原4様蛋白質(精巣及び精子形成関連遺伝子4蛋白質)
154	C5P1	Q96S76	CDK5調節サブユニット関連プロテイン1(CDK5 アクチペーター結合蛋白質C42) (CGI-05)
155	SI8A	Q92185	α -N-アセチルノイラミニド α -2,8-シアリルトランスフェラーゼ(EC 2.4.99.8) (ガングリオシドGD3シンターゼ)
156	KAP2	P13861	cAMP依存性プロテインキナーゼII型- α 調節鎖
157	F262	060825	6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2,6-ビスホスファターゼ2 (6PF-2-K/Fru-2,6-P2ASE心臓型アイソザイム) (PFK-2/FBPase-2) [6-ホスホフルクト-2-キナーゼ(EC 2.7.1.105);フルクトース-2,6-ビスホスファターゼ(EC 3.1.3.46)を含む]
158	TCPH	Q99832	T-複合プロテイン1, etaサブユニット(TCP-1-eta) (CCT-eta) (HIV-1 Nef相互作用蛋白質)
159	GB11	P29992	グアニンヌクレオチド結合プロテインG(γ), α サブユニット(α -11)
160	CT67	Q9H4Z3	プロテインC20orf67
191	CEGT	Q16739	セラミドグルコシルトランスフェラーゼ (EC 2.4.1.80) (グルコシルセラミドシンターゼ) (GCS) (UDP-グルコース)

【表3】

配列番号	遺伝子名	タンパク質番号	特性
161	AMIR2	Q16671	抗ムエレリアン(anti-Muellerian)ホルモンII型受容体前駆体(EC 2.7.1.37) (AMHII型受容体) (MISII型受容体) (MISRII) (MRII)
162	APOL3	O95236	アポリポプロテインL3 (アポリポプロテインL-III) (ApoL-III) (TNF-誘導性蛋白質CG12-1)
163	DEDD2	Q8WXF8	DNA結合デスエフェクタードメイン含有プロテイン2 (DED含有蛋白質FLAME-3)
164	HEXB	P07686	β -ヘキソサミニダーゼ β 鎖前駆体 (EC 3.2.1.52) (N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ)
165	HNRPK	P61978	異種核リボヌクレオプロテインK (hnRNP K)
166	KPNA1	P52294	インポートイン(Importin) α -1サブユニット (カリオフィリン α -1サブユニット) (SRP1- β) (RAG群プロテイン2) (核蛋白質インタラクター1) (NPI-1)
167	LASP1	Q14847	LIM及びSH3ドメインプロテイン1 (LASP-1) (MLN 50)
168	LIAS	O43766	リボ酸シンターゼ, ミトコンドリア前駆体 (Lip-syn) (リボ酸シンターゼ) (HUSSY-01)
169	MAGEC3	Q8TD91	メラノーマ関連抗原C3 (MAGE-C3抗原)
170	NFATC4	Q14934	活性化T細胞の核因子, 細胞質4 (T細胞転写因子NFAT3) (NF-ATc4) (NF-AT3)
171	OLFM3	Q96PB7	ノエリン(Noelin)3前駆体 (オルファクトメジン3) (オプチメジン) (UNQ1924/PRO4399)
172	POLR3F	Q9H1D9	DNA依存性RNAポリメラーゼIII 39kDaポリペプチド (EC 2.7.7.6)
173	PPP3CB	NP_066955	セリン/トレオニンプロテインホスファターゼ2B 触媒サブユニット, β イソ型 (EC 3.1.3.16)

【0195】

174	SF1	Q15637	スプライシング因子1 (ジンクフィンガープロテイン162) (転写因子ZFM1)
175	SLC24A2	Q9UI40	ナトリウム/カリウム/カルシウム交換体2前駆体 (Na(+)/K(+)/Ca(2+)-交換プロテイン2)
176	SLC26A4	043511	ペンドリン(Pendrin) (ナトリウム非依存性塩素/ヨウ素 運搬体)
177	SLC01A2	P46721	溶質キャニヤ有機アニオン運搬体ファミリーメンバー1A2
178	TPM2	P07951	トロポミオシンβ鎖(トロポミオシン2) (β-トロポミオ シン)
179	UCHL5	Q9Y5K5	ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L5 (EC 3.4.19.12) (UCH-L5)
180	UGT8	Q16880	2-ヒドロキシアシルスフィンゴシン1-β-ガラクトシルト ランスフェラーゼ前駆体(EC 2.4.1.45) (UDP-ガラクトー スセラミドガラクトシルトランスフェラーゼ)
181	ZNF140	P52738	ジンクフィンガープロテイン140
182	ZNF274	Q96GC6	ジンクフィンガープロテイン274 (ジンクフィンガープロ テインSP2114) (ジンクフィンガープロテインHFB101)
183	MID2	Q9UJV3	ミドリリン(midline)2
184	LIPE	Q05469	リパーゼ, ホルモン感受性
185	HDAC6	Q9UBN7	ヒストンデアセチラーゼ6
186	ACO2	Q99798	アコニターゼ2, ミトコンドリア
187	APLP1	P51693	アミロイドβ(A4)前駆体様プロテイン1
188	NUMB	P49757	Numbホモログ(Drosophila)

189	ARHGGEF7	Q14155	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)7
190	GNAQ	P50148	グアニンヌクレオチド結合蛋白質 (G蛋白質), qポリペプチド
191	MMP2	P08253	72kDaIV型コラゲナーゼ前駆体(EC 3. 4. 24. 24) (72 kDaゲラチナーゼ)
192	TNFRSF7	P26842	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー7前駆体(CD27L受容体)
193	PDE8B	095263	高親和性cAMP特異的及びIBMX非感受性3',5'-サイクリックホスホジエステラーゼ8B
194	FLOT1	075955	フロチリン(flotillin)1
195	CD5	P06127	T細胞表面糖蛋白質CD5 [前駆体]
196	ECM1	Q16610	細胞外マトリクスプロテイン1

【 0 1 9 7 】

本発明において腎ガン検出のための上記標的ポリペプチドはいずれも、腎ガン患者において、血液などの生体試料中の該ポリペプチドのレベルが、健常人と比べて腎ガンに罹患した被験者において有意にまたは格別に高いことによって特徴付けられる。

【 0 1 9 8 】

2. 腎ガン診断用プローブ

本発明によれば、腎ガンの存在および/または転移を検出、判定または予測するための、あるいは被験者の術後の予後を予測するための、プローブは、下記のI群および/またはII群：

30

I群：

- (a) 配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、または15以上の連続した塩基を含むその断片、
- (b) 配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、
- (c) 配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド、その変異体、または15以上の連続した塩基を含むその断片、
- (d) 配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド、および
- (e) 前記(a)～(d)のいずれかのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド、または15以上の連続した塩基を含むその断片、からなるポリヌクレオチド、

40

II群：

- (f) 配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列によってコードされるアミノ酸配列を含むポリペプチド、または配列番号101～110、112～120、122～147で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、

50

(g) 配列番号 151、153、155～160 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、および

(h) 配列番号 161～190 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも1つと特異的に結合する抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、

からなる抗体、その断片あるいはその化学修飾誘導体、から選択される。

【0199】

上記のプロープは、いずれも上記 1.1 節から 1.3 節に記載された腎ガン関連マーカーのいずれかと結合可能なものであり、腎ガンの存在または転移を検出、判定または予測するために使用可能である。例えば、上記 I 群および II 群 (f) の各プロープによって腎ガンの存在または転移を検出、判定または予測することができる。また、上記 II 群 (g)、(h) の各プロープによって腎ガンの存在を検出、判定または予測することができる。

10

【0200】

本発明において、核酸プロープは DNA または RNA を含み、一方、抗体プロープはポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、それらの抗体断片、合成抗体、組換え抗体、多重特異的抗体、単鎖抗体などを含む。

【0201】

本発明者らは、今回、上記 I 群および / または II 群に示したプロープが腎ガンの存在および / または転移の検出、判定または予測に使用できることを初めて見出した。

20

【0202】

3. 腎ガン診断用および / または腎ガン予後予測もしくは転移予測用組成物

3.1 核酸組成物

本発明の組成物またはキットを使用して腎ガンの存在および転移を検出、判定または予測するための、腎ガン患者予後予測のための、ならびに腎ガン転移細胞の存在または不存在を判定するための核酸組成物は、上記 2 節の I 群に記載した 1 または 2 以上のプロープを含み、腎ガン予後予測用または腎ガン転移予測用標的核酸としての、ヒト由来の、PABPN1、PINK1、TFF2、EIF3S9、MAX、MLL4、CACNB2、ZMYND11、BAT2、NRBP、MCM3AP、COL4A1、MKNK1、BBC3、FLJ10359、DPT、C10orf76、DIA1、PBK、PRKD2、KRT19、FLJ23436、NPHS2、C3orf14、AGTR2、HTR1F、KIF3B、DCN、STK22C、DKFZp566C0424、CNR1、HOMER3、GPR2、FLJ12442、XLKD1、CASKIN2、COL5A2、BRD3、ATP6V0A4、PRODH2、EPHB2、LYAR、COX6B、PRH1、LAPTM5、RPS6KA4、GCC2、FGF2、MMP14 および ERBB2 遺伝子、それらの同族体、それらの転写産物または cDNA、あるいはそれらの変異体または誘導体の存在、発現レベルまたは存在量を定性的および / または定量的に測定することを可能にする。

30

40

【0203】

上記の標的核酸は、予後良の腎ガン患者由来の腎ガン組織に比べて予後不良の腎ガン患者由来の腎ガン組織においてその発現レベルが有意に変化（すなわち、増加または低下）する。それゆえ、本発明の組成物は、予後良の腎ガン患者由来の腎ガン組織と予後不良の腎ガン患者由来の腎ガン組織について標的核酸の発現レベルを測定し、それらを比較するために有効に使用することができる。

【0204】

本発明で使用可能な組成物は、腎ガンに罹患した患者の生体組織において配列番号 1～50 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群およびその相補的ポリヌクレオチド群、該塩基配列に相補的な塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でそれぞれハイ

50

ブリダイズするポリヌクレオチド群およびその相補的ポリヌクレオチド群、ならびにそれらのポリヌクレオチド群の塩基配列において15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド群から選ばれた1または複数のポリヌクレオチドの組み合わせを含む。

【0205】

具体的には、本発明の組成物は、以下の1または複数のポリヌクレオチドまたはその断片を含むことができる。

【0206】

(1) 配列番号1~50で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0207】

(2) 配列番号1~50で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【0208】

(3) 配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0209】

(4) 配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【0210】

(5) 配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0211】

(6) 配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【0212】

(7) 配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列の各々と相補的な塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0213】

(8) 配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列の各々からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0214】

(9) 配列番号11、21、48~50で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0215】

(10) 配列番号11、21、48~50で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【0216】

(11) 配列番号11、21、48~50で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0217】

(12) 配列番号11、21、48~50で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【0218】

(13) 配列番号11、21、48~50で表される塩基配列の各々と相補的な塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0219】

10

20

30

40

50

(14)配列番号11、21、48～50で表される塩基配列の各々からなるDNAとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または15以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【0220】

上記(1)～(14)のポリヌクレオチドの断片は、各ポリヌクレオチドの塩基配列において、例えば、連続する15～配列の全塩基数、15～5000塩基、15～4500塩基、15～4000塩基、15～3500塩基、15～3000塩基、15～2500塩基、15～2000塩基、15～1500塩基、15～1000塩基、15～900塩基、15～800塩基、15～700塩基、15～600塩基、15～500塩基、15～400塩基、15～300塩基、15～250塩基、15～200塩基、15～150塩基、15～140塩基、15～130塩基、15～120塩基、15～110塩基、15～100塩基、15～90塩基、15～80塩基、15～70塩基、15～60塩基、15～50塩基、15～40塩基、15～30塩基または15～25塩基；25～配列の全塩基数、25～1000塩基、25～900塩基、25～800塩基、25～700塩基、25～600塩基、25～500塩基、25～400塩基、25～300塩基、25～250塩基、25～200塩基、25～150塩基、25～140塩基、25～130塩基、25～120塩基、25～110塩基、25～100塩基、25～90塩基、25～80塩基、25～70塩基、25～60塩基、25～50塩基または25～40塩基；50～配列の全塩基数、50～1000塩基、50～900塩基、50～800塩基、50～700塩基、50～600塩基、50～500塩基、50～400塩基、50～300塩基、50～250塩基、50～200塩基、50～150塩基、50～140塩基、50～130塩基、50～120塩基、50～110塩基、50～100塩基、50～90塩基、50～80塩基、50～70塩基または50～60塩基；60～配列の全塩基数、60～1000塩基、60～900塩基、60～800塩基、60～700塩基、60～600塩基、60～500塩基、60～400塩基、60～300塩基、60～250塩基、60～200塩基、60～150塩基、60～140塩基、60～130塩基、60～120塩基、60～110塩基、60～100塩基、60～90塩基、60～80塩基または60～70塩基などの範囲の塩基数を含むことができるが、これらに限定されないものとする。

10

20

30

【0221】

本発明の実施形態により、配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列を含むポリヌクレオチドの断片はそれぞれ、配列番号51～60、62～70、72～97で表される塩基配列またはその相補的配列、あるいはそれらの連続する15塩基以上の部分配列、を含むことが好ましい。

【0222】

本発明の組成物には、例えば以下のポリヌクレオチドが包含される。

【0223】

(1)配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0224】

(2)配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0225】

(3)配列番号11、21、48～50で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0226】

(4)配列番号11、21、48～50で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0227】

(5)配列番号1～10、12～20、22～47で表される塩基配列において、それぞれ

40

50

配列番号 51 ~ 60、62 ~ 70、72 ~ 97 で表される塩基配列を含み、かつ 60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0228】

(6)配列番号 1 ~ 10、12 ~ 20、22 ~ 47 で表される塩基配列に相補的な配列において、それぞれ配列番号 51 ~ 60、62 ~ 70、72 ~ 97 で表される塩基配列に相補的な配列を含み、かつ 60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0229】

(7)配列番号 11、21、48 ~ 50 で表される塩基配列において、それぞれ配列番号 61、71、98 ~ 100 で表される塩基配列を含み、かつ 60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0230】

(8)配列番号 11、21、48 ~ 50 で表される塩基配列に相補的な配列において、それぞれ配列番号 61、71、98 ~ 100 で表される塩基配列に相補的な配列を含み、かつ 60 以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0231】

本発明で使用される上記ポリヌクレオチド類またはその断片類はいずれも DNA でもよいし RNA でもよい。

【0232】

本発明の組成物を構成するポリヌクレオチドは、DNA 組換え技術、PCR 法、DNA / RNA 自動合成機による方法などの一般的な技術を用いて作製することができる。

【0233】

DNA 組換え技術および PCR 法は、例えば Ausubel ら, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, US (1993); Sambrook ら, Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, US (1989) などに記載される技術を使用することができる。

【0234】

ヒト由来の、PABPN1、PINK1、TFF2、EIF3S9、MAX、MLL4、CACNB2、ZMYND11、BAT2、NRBP、MCM3AP、COL4A1、MKNK1、BBC3、FLJ10359、DPT、C10orf76、DIA1、PBK、PRKD2、KRT19、FLJ23436、NPHS2、C3orf14、AGTR2、HTR1F、KIF3B、DCN、STK22C、DKFZp566C0424、CNR1、HOMER3、GPR2、FLJ12442、XLKD1、CASKIN2、COL5A2、BRD3、ATP6V0A4、PRODH2、EPHB2、LYAR、COX6B、PRH1、LAPTM5、RPS6KA4、GCC2、FGF2、MMP14 および ERBB2 は公知であり、その取得方法も知られている。このため、これらの遺伝子をクローニングすることによって、本発明の組成物としてのポリヌクレオチドを作製することができる。

【0235】

本発明の組成物を構成するポリヌクレオチドは、DNA 自動合成装置を用いて化学的に合成することができる。この合成には一般にホスホアミダイト法が使用され、この方法によって約 100 塩基までの一本鎖 DNA を自動合成することができる。DNA 自動合成装置は、例えば Polygen 社、ABI 社、Applied Biosystems 社などから市販されている。

【0236】

あるいは、本発明のポリヌクレオチドは、cDNA クローニング法によって作製することもできる。本発明において標的である上記遺伝子が発現される腎組織などの生体組織から抽出した total RNA をオリゴ dT セルロースカラムで処理して得られるポリ A (+) RNA から RT-PCR 法によって cDNA ライブラリーを作製し、このライブラ

10

20

30

40

50

リーからハイブリダイゼーションスクリーニング、発現スクリーニング、抗体スクリーニングなどのスクリーニングによって目的のcDNAクローンを得ることができる。必要に応じて、cDNAクローンをPCR法によって増幅することもできる。プローブまたはプライマーは、配列番号1～50に示される塩基配列に基づいて15～100塩基の連続する配列の中から選択し、合成しうる。cDNAクローニング技術は、例えば Sambrook, J. & Russell, D. 著、Molecular Cloning, A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press、2001年1月15日発行、の第1巻7.42～7.45、第2巻8.9～8.17に記載されている。

【0237】

10

3.2 抗体組成物

本発明の組成物は、腎ガン診断用プローブとして、上記2節のII群に記載される抗体、その断片または化学修飾誘導体を含むことができる。このような組成物は、腎ガンをもつ被験者における腎ガンの存在および/または転移をインビトロで検出、判定または予測するために有用である。ここで、転移の予測は、被験者の術後の予後の良、不良の予測に導くことができる。

【0238】

(A) 本発明の抗体組成物の第1の例は、上記II群(f)に記載される配列番号101～110、112～120、122～147で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチドに対する1または複数の抗体、その断片、またはそれらの化学修飾誘導体を含む組成物である。

20

【0239】

本発明の組成物には、配列番号111、121、148～150で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、その変異体またはその断片に対する1または複数の抗体、その断片またはそれらの化学修飾誘導体をさらに含むことができる。これらの抗体の併用によって、予後予測のための精度を高めることができる。

【0240】

すなわち、本発明により、腎ガン予後予測用または腎ガン転移マーカーとしての、PABPN1、PINK1、TFF2、EIF3S9、MAX、MLL4、CACNB2、ZMYND11、BAT2、NRBP、MCM3AP、COL4A1、MKNK1、BBC3、FLJ10359、DPT、C10orf76、DIA1、PBK、PRKD2、KRT19、FLJ23436、NPHS2、C3orf14、AGTR2、HTR1F、KIF3B、DCN、STK22C、DKFZp566C0424、CNR1、HOMER3、GPR2、FLJ12442、XLKD1、CASKIN2、COL5A2、BRD3、ATP6V0A4、PRODH2、EPHB2、LYAR、COX6B、PRH1、LAPTM5、RPS6KA4、GCC2、FGF2、MMP14およびERBB2遺伝子によってコードされるポリペプチド、それらの同族体、あるいはそれらの変異体または誘導体を検出するために、これらのポリペプチドに対する抗体を1または複数、好ましくは2以上、組み合わせて用いることができる。

30

【0241】

(B) 本発明の抗体組成物の第2の例は、上記II群(g)、(h)にそれぞれ記載される配列番号151～160、191、配列番号161～190、192～197で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチドに対する1または複数の抗体、その断片、またはそれらの化学修飾誘導体を含む組成物である。

40

【0242】

上記のポリペプチドは、表1、表2および表3に記載の遺伝子によってコードされている。各遺伝子の塩基配列は、NCBIホームページにアクセスすることによって、表に示される遺伝子名から容易に入手可能である。

【0243】

これらのポリペプチドは、DNA組換え技術によって得ることができる。例えば、上記

50

のようにして得られたcDNAクローンを発現ベクターに組み込み、該ベクターによって形質転換またはトランスフェクションされた原核または真核宿主細胞を培養することによって該細胞または培養上清から得ることができる。ベクターおよび発現系はNovagen社、宝酒造、第一化学薬品、Qiagen社、Stratagene社、Promega社、Roche Diagnostics社、Invitrogen社、Genetics Institute社、Amersham Bioscience社などから入手可能である。

【0244】

宿主細胞としては、細菌などの原核細胞（例えば大腸菌、枯草菌）、酵母（例えばサッカロマイセス・セレビシアエ）、昆虫細胞（例えばSf細胞）、哺乳動物細胞（例えばCOS、CHO、BHK）などを用いることができる。

10

【0245】

ベクターには、該ポリペプチドをコードするDNAの他に、調節エレメント、例えばプロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、リボソーム結合部位、複製開始点、ターミネーター、選択マーカーなどを含むことができる。またポリペプチドの精製を容易にするために標識ペプチドをポリペプチドのC末端またはN末端につけた融合ポリペプチドとしてもよい。代表的な標識ペプチドには、6～10残基のヒスチジンリピート、FLAG、mycペプチド、GFPポリペプチドなどが挙げられるが、標識ペプチドはこれらにかぎられるものではない。またDNA組換え技術については、Sambrook, J. & Russell, D. (上記)に記載されている。

20

【0246】

標識ペプチドを付けずに本発明に係るポリペプチドを生産した場合には、その精製法として例えば限外ろ過、塩析、ゲルろ過、イオン交換クロマトグラフィーなどによる方法を挙げることができる。またこれに加えて、アフィニティークロマトグラフィー、HPLC、疎水性クロマトグラフィー、等電点クロマトグラフィーなどを組み合わせる方法でもよい。一方、当該タンパクにヒスチジンリピート、FLAG、myc、GFPといった標識ペプチドを付けている場合には、一般に用いられるそれぞれの標識ペプチドに適したアフィニティークロマトグラフィーによる方法を挙げることができる。単離・精製が容易となるような発現ベクターを構築するとよい。特にポリペプチドと標識ペプチドとの融合ポリペプチドの形態で発現するように発現ベクターを構築し、遺伝子工学的に当該ポリペプチドを調製すれば、単離・精製も容易である。

30

【0247】

本発明における上記ポリペプチドの変異体は、上記定義のとおり、配列番号101～197で表されるアミノ酸配列またはその部分配列において1以上、好ましくは1もしくはは数個、のアミノ酸の欠失、置換、付加または挿入を含む変異体、あるいは該アミノ酸配列またはその部分配列と約80%以上、約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上の%同一性を示す変異体である。このような変異体には、例えば、ヒトと異なる哺乳動物種のホモログ、ヒトの多型性変異やスプライス変異に基づく変異体などの天然変異体が含まれる。

【0248】

本発明における上記ポリペプチドまたは変異体の断片は、該ポリペプチドのアミノ酸配列の少なくとも5個、少なくとも7個、少なくとも10個、少なくとも15個、好ましくは少なくとも20個、少なくとも25個、より好ましくは少なくとも30個、少なくとも40個、少なくとも50個の連続するアミノ酸残基からなり、1個または複数のエピトープを保持する。このような断片は、本発明の抗体またはその断片と免疫特異的に結合することができるものである。上記ポリペプチドは、生体内に存在するプロテアーゼやペプチダーゼなどの酵素によって切断され断片化されて存在することも予想される。

40

【0249】

このようにして得られたポリペプチドを認識する抗体は、抗体の抗原結合部位を介して、該ポリペプチドに特異的に結合し得る。具体的には、配列番号101～197のアミノ酸

50

配列を含むポリペプチドまたはその断片、その変異体ポリペプチドまたは融合ポリペプチドなどを、それぞれに免疫反応性である抗体を産生するための免疫原として使用することが可能である。

【0250】

より具体的には、ポリペプチド、断片、変異体、融合ポリペプチドなどは、抗体形成を引き出す抗原決定基またはエピトープを含むが、これら抗原決定基またはエピトープは、直鎖でもよいし、より高次構造（断続的）でもよい。なお、該抗原決定基またはエピトープは、当該技術分野に知られるあらゆるエピトープ解析法、例えばファージディスプレイ法、リバースイムノジェネティックス法などによって同定できる。

【0251】

本発明のポリペプチドによってあらゆる態様の抗体が誘導される。該ポリペプチドの全部もしくは一部またはエピトープが単離されていれば、慣用的技術を用いてポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体のいずれも調製可能である。そのための方法には例えば、Kennetら（監修）、*Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, New York, 1980に挙げられた方法がある。

【0252】

ポリクローナル抗体は、鳥類（例えば、ニワトリなど）、哺乳動物（例えば、ウサギ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ネズミなど）などの動物に本発明に係るポリペプチドを免疫することによって作製することができる。目的の抗体は、免疫された動物の血液から、硫酸分画、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィーなどの手法を適宜組み合わせ精製することができる。

【0253】

モノクローナル抗体は、各ポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を、慣用技術によってマウスにおいて産生することを含む手法によって得ることができる。こうしたハイブリドーマ細胞株を産生するための1つの方法は、動物を本発明の酵素ポリペプチドで免疫し、免疫された動物から脾臓細胞を採取し、該脾臓細胞を骨髄腫細胞株に融合させ、それによりハイブリドーマ細胞を生成し、そして該酵素に結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を同定することを含む。モノクローナル抗体は、慣用技術によって回収可能である。

【0254】

本発明の抗体としては、本発明の標的ポリペプチドまたはその断片と特異的に結合するものであれば特に限定されず、モノクローナル抗体でもポリクローナル抗体でも使用することができるが、モノクローナル抗体を使用するのが好ましい。別の抗体には、組換え抗体、合成酵素、多重特異的抗体（例えば二重特異的抗体）、単鎖抗体、抗体断片などが含まれる。そのような抗体の例は、Fab、F(ab')₂、scFv、Fv、dsFvなどである。また、本発明の抗体のグロブリンタイプは、上記特徴を有するものである限り特に限定されるものではなく、IgG、IgM、IgA、IgE、IgDのいずれでもよい。

【0255】

<モノクローナル抗体の作製>

(1) 免疫および抗体産生細胞の採取

標的ポリペプチドからなる免疫原を、哺乳動物、例えばラット、マウス（例えば近交系マウスのBalb/c）、ウサギなどに投与する。免疫原の1回の投与量は、免疫動物の種類、投与経路などにより適宜決定されるものであるが、動物1匹当たり約50～200μgでよい。免疫は主として皮下、腹腔内に免疫原を注入することにより行われる。また、免疫の間隔は特に限定されず、初回免疫後、数日から数週間間隔で、好ましくは1～4週間間隔で、2～10回、好ましくは3～4回追加免疫を行う。初回免疫の後、免疫動物の血清中の抗体価の測定をELISA（Enzyme-Linked Immuno So

10

20

30

40

50

rbent Assay) 法などにより繰り返し行い、抗体価がプラトーに達したときは、免疫原を静脈内または腹腔内に注射し、最終免疫とする。そして、最終免疫の日から2~5日後、好ましくは3日後に、抗体産生細胞を採取する。抗体産生細胞としては、脾臓細胞、リンパ節細胞、末梢血細胞等が挙げられるが、脾臓細胞または局所リンパ節細胞が好ましい。

【0256】

(2) 細胞融合

各標的ポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を複製する。こうしたハイブリドーマは、慣用的技術によって産生し、そして同定することが可能である。こうしたハイブリドーマ細胞株を産生するための1つの方法は、動物を本発明のタンパク質で免疫し、免疫された動物から脾臓細胞を採取し、該脾臓細胞を骨髄腫細胞株に融合させ、それによりハイブリドーマ細胞を生成し、そして該酵素に結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を同定することを含む。抗体産生細胞と融合させる骨髄腫細胞株としては、マウスなどの動物の一般に入手可能な株化細胞を使用することができる。使用する細胞株としては、薬剤選択性を有し、未融合の状態ではHAT選択培地(ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミンを含む)で生存できず、抗体産生細胞と融合した状態でのみ生存できる性質を有するものが好ましい。また株化細胞は、免疫動物と同種系の動物に由来するものが好ましい。骨髄腫細胞株の具体例としては、BALB/cマウス由来のヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシル・トランスフェラーゼ(HGPRT)欠損細胞株であるP3X63-Ag.8株(ATCC TIB9)などが挙げられる。

10

20

【0257】

次に、上記骨髄腫細胞株と抗体産生細胞とを細胞融合させる。細胞融合は、血清を含まないDMEM、RPMI-1640培地などの動物細胞培養用培地中で、抗体産生細胞と骨髄腫細胞株とを約1:1~20:1の割合で混合し、細胞融合促進剤の存在下にて融合反応を行う。細胞融合促進剤として、平均分子量1500~4000ダルトンのポリエチレングリコール等を約10~80%の濃度で使用することができる。また場合によっては、融合効率を高めるために、ジメチルスルホキシドなどの補助剤を併用してもよい。さらに、電気刺激(例えばエレクトロポレーション)を利用した市販の細胞融合装置を用いて抗体産生細胞と骨髄腫細胞株とを融合させることもできる。

30

【0258】

(3) ハイブリドーマの選別およびクローニング

細胞融合処理後の細胞から目的とするハイブリドーマを選別する。その方法として、細胞懸濁液を、例えばウシ胎児血清含有RPMI-1640培地などで適当に希釈後、マイクロタイプレート上に200万個/ウエル程度まき、各ウエルに選択培地を加え、以後適当に選択培地を交換して培養を行う。培養温度は、20~40℃、好ましくは約37℃である。ミエローマ細胞がHGPRT欠損株またはチミジンキナーゼ欠損株のものである場合には、ヒポキサンチン・アミノプテリン・チミジンを含む選択培地(HAT培地)を用いることにより、抗体産生能を有する細胞と骨髄腫細胞株のハイブリドーマのみを選択的に培養し、増殖させることができる。その結果、選択培地で培養開始後、約14日前後から生育してくる細胞をハイブリドーマとして得ることができる。

40

【0259】

次に、増殖してきたハイブリドーマの培養上清中に、目的とする抗体が存在するか否かをスクリーニングする。ハイブリドーマのスクリーニングは、通常の方法に従えばよく、特に限定されない。例えば、ハイブリドーマとして生育したウエルに含まれる培養上清の一部を採取し、酵素免疫測定法(EIA: Enzyme Immuno Assay、およびELISA)、放射免疫測定法(RIA: Radio Immuno Assay)等によって行うことができる。融合細胞のクローニングは、限界希釈法等により行い、最終的にモノクローナル抗体産生細胞であるハイブリドーマを樹立する。本発明のハイブリドーマは、後述するように、RPMI-1640、DMEM等の基本培地中での培養におい

50

て安定であり、標的ポリペプチドと特異的に反応するモノクローナル抗体を産生、分泌するものである。

【0260】

(4) 抗体の回収

モノクローナル抗体は、慣用的技術によって回収可能である。すなわち樹立したハイブリドーマからモノクローナル抗体を採取する方法として、通常の細胞培養法または腹水形成法等を採用することができる。細胞培養法においては、ハイブリドーマを10%ウシ胎児血清含有RPMI-1640培地、MEM培地または無血清培地等の動物細胞培養培地中で、通常の培養条件(例えば37、5%CO₂濃度)で2~10日間培養し、その培養上清から抗体を取得する。腹水形成法の場合は、ミエローマ細胞由来の哺乳動物と同種系動物の腹腔内にハイブリドーマを約1000万個投与し、ハイブリドーマを大量に増殖させる。そして、1~2週間後に腹水または血清を採取する。

10

【0261】

上記抗体の採取方法において、抗体の精製が必要とされる場合は、硫酸塩析法、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィーなどの公知の方法を適宜に選択して、またはこれらを組み合わせることにより、精製されたモノクローナル抗体を得ることができる。

【0262】

<ポリクローナル抗体の作製>

ポリクローナル抗体を作製する場合は、前記と同様にウサギ等の動物を免疫し、最終の免疫日から6~60日後に、酵素免疫測定法(EIAおよびELISA)、放射免疫測定法(RIA)等で抗体価を測定し、最大の抗体価を示した日に採血し、抗血清を得る。その後は、抗血清中のポリクローナル抗体の反応性をELISA法などで測定する。

20

【0263】

<化学修飾誘導体>

本発明の抗体またはその断片は、化学修飾された誘導体であってもよい。例えば、酵素、蛍光団、放射性同位元素などのラベルによる標識化誘導体、あるいはアセチル化、アシル化、アルキル化、リン酸化、硫酸化、グリコシル化誘導体、などの化学修飾誘導体を挙げることができる。

【0264】

標識物質としては、酵素免疫測定法の場合には、ペルオキシダーゼ(POD)、アルカリホスファターゼ、ガラクトシダーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコースオキシダーゼ、乳酸脱水素酵素、アミラーゼまたはビオチン-アビジン複合体等の酵素を、蛍光免疫測定法の場合には、フルオレセインイソチオシアネート、テトラメチルローダミンイソチオシアネート、置換ローダミンイソチオシアネート、ジクロロトリアジンイソチオシアネート、AlexaまたはAlexaFluoro等の蛍光性物質もしくは蛍光団を、そして放射免疫測定法の場合にはトリチウム、ヨウ素(¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I)、リン(³²P)、イオウ(³⁵S)、金属類(例えば⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ge, ⁵⁴Mn, ⁹⁹Mo, ⁹⁹Tc, ¹³³Xeなど)等の放射性同位元素を用い

30

ることができる。また、発光免疫測定法は、NADH-、FMNH₂-、ルシフェラーゼ系、ルミノール-過酸化水素-POD系、アクリジニウムエステル系またはジオキセタン化合物系等の発光性分子、発光物質、生物発光物質を用いることができる。

40

【0265】

また、必要に応じて、アビジン-ビオチン系またはストレプトアビジン-ビオチン系を利用することも可能であり、この場合、本発明の抗体またはその断片に例えばビオチンを結合することもできる。標識物質と抗体との結合法は、酵素免疫測定法の場合にはグルタルアルデヒド法、マレイミド法、ピリジルジスルフィド法または過ヨウ素酸法等の公知の方法を、放射免疫測定法の場合にはクロラミンT法、ボルトンハンター法等の公知の方法を用いることができる。

【0266】

50

4. 腎ガン診断用および/または腎ガン予後予測もしくは転移予測用キット

4.1 核酸キット

本発明はまた、上記2節のI群に記載されるポリヌクレオチド、その変異体および/またはその断片の1つまたは複数を含む腎ガンの存在または腎ガンの転移もしくは予後予測をインビトロで検出、判定または予測するためのキットを提供する。

【0267】

本発明のキットには、以下に記載するようなI群からの核酸プローブを含有させることができる。これらのプローブの各々は単独でまたは組み合わせて適当な容器に収納されうる。

【0268】

すなわち、本発明のキットは、配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらのポリヌクレオチドの断片を少なくとも1つ含むことができる。

【0269】

本発明のキットにはさらに、配列番号11、21、48~50で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド、その相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらのポリヌクレオチドの断片を少なくとも1つ含むことができる。

【0270】

本発明のキットに含むことができるポリヌクレオチド断片は、例えば下記の(1)~(5)からなる群より選択される1以上のDNAである：

(1) 配列番号1~10、11、12~20、21、22~47、48~50で表される塩基配列またはその相補的配列において、15以上の連続した塩基を含むDNA。

【0271】

(2) 配列番号1~10、11、12~20、21、22~47、48~50で表される塩基配列またはその相補的配列において、60以上の連続した塩基を含むDNA。

【0272】

(3) 配列番号1~10、11、12~20、21、22~47、48~50で表される塩基配列またはその相補的配列において、それぞれ配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100で表される塩基配列またはその相補的配列を含み、かつ60以上の連続した塩基を含むDNA。

【0273】

(4) 配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100で表される塩基配列からなるDNA。

【0274】

(5) 配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むDNA。

【0275】

好ましい実施形態では、前記ポリヌクレオチドが、配列番号1~10、12~20、22~47のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらの15以上の連続した塩基を含む断片である。

【0276】

別の好ましい実施形態では、本発明のキットは、上記のポリヌクレオチドに加えて、配列番号11、21、48~50で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド、その相補的配列からなるポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、またはそれらの15以上の連続した塩基を含む断片をさらに含むことができる。

【0277】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態では、前記断片は、15以上、好ましくは60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチドであることができる。

【0278】

別の好ましい実施形態では、前記断片が、配列番号1~10、11、12~20、21、22~47、48~50のいずれかで表される塩基配列において、それぞれ配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列を含み、かつ60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド、または該ポリヌクレオチドの配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

【0279】

別の好ましい実施形態では、前記断片が、配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

10

【0280】

別の好ましい実施形態では、前記断片が、配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチドである。

【0281】

別の好ましい実施形態では、前記断片が、配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100のいずれかで表される塩基配列からなるポリヌクレオチドである。

20

【0282】

上記の組み合わせの具体例は、配列番号1および2の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~3の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~4の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~5の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~6の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~7の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~8の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~9の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~10の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~11の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~12の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~13の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1~14の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、

30

40

50

8の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～39の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～40の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～41の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～42の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～43の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～44の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～45の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～46の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～47の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～48の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～49の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片、配列番号1～50の塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチド、それらのポリヌクレオチドとストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド、および/またはその断片である。

【0283】

別のより好ましい実施形態によれば、本発明のキットは、配列番号51～97、98～100で表される塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドの2以上～全部を含むことができる。

【0284】

別の組み合わせの具体例は、配列番号1～19、48の塩基配列またはその相補的配列を含む(または、からなる)ポリヌクレオチドおよび/またはその断片である。

【0285】

さらに別の組み合わせの具体例は、配列番号20～47、49および50の塩基配列またはその相補的配列を含む(または、からなる)ポリヌクレオチドおよび/またはその断片である。

【0286】

本発明において、上記のポリヌクレオチドの断片のサイズは、各ポリヌクレオチドの塩基配列において、例えば、連続する15～配列の全塩基数、15～5000塩基、15～4500塩基、15～4000塩基、15～3500塩基、15～3000塩基、15～2500塩基、15～2000塩基、15～1500塩基、15～1000塩基、15～900塩基、15～800塩基、15～700塩基、15～600塩基、15～500塩基、15～400塩基、15～300塩基、15～250塩基、15～200塩基、15～150塩基、15～140塩基、15～130塩基、15～120塩基、15～110塩基、15～100塩基、15～90塩基、15～80塩基、15～70塩基、15～60

塩基、15～50塩基、15～40塩基、15～30塩基または15～25塩基；25～配列の全塩基数、25～1000塩基、25～900塩基、25～800塩基、25～700塩基、25～600塩基、25～500塩基、25～400塩基、25～300塩基、25～250塩基、25～200塩基、25～150塩基、25～140塩基、25～130塩基、25～120塩基、25～110塩基、25～100塩基、25～90塩基、25～80塩基、25～70塩基、25～60塩基、25～50塩基または25～40塩基；50～配列の全塩基数、50～1000塩基、50～900塩基、50～800塩基、50～700塩基、50～600塩基、50～500塩基、50～400塩基、50～300塩基、50～250塩基、50～200塩基、50～150塩基、50～140塩基、50～130塩基、50～120塩基、50～110塩基、50～100塩基、50～90塩基、50～80塩基、50～70塩基または50～60塩基；60～配列の全塩基数、60～1000塩基、60～900塩基、60～800塩基、60～700塩基、60～600塩基、60～500塩基、60～400塩基、60～300塩基、60～250塩基、60～200塩基、60～150塩基、60～140塩基、60～130塩基、60～120塩基、60～110塩基、60～100塩基、60～90塩基、60～80塩基または60～70塩基などの範囲の塩基数である。

10

【0287】

本発明のキットを構成する上記の組み合わせは、あくまでも例示であり、他の種々の可能な組み合わせのすべてが本発明に包含されるものとする。

【0288】

本発明のキットには、上で説明した本発明におけるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片に加えて、腎ガンの検出または腎ガンの転移予測もしくは予後予測を可能とする既知のまたは将来見出されるポリヌクレオチドも包含させることができる。

20

【0289】

4.2 抗体キット

本発明はまた、上記2節のII群に記載される抗体、その断片またはその化学修飾誘導体、上記3.2節に記載される抗体、その断片またはその化学修飾誘導体のうち1つまたは複数を含む腎ガンの存在または腎ガンの転移もしくは予後予測をインビトロで検出、判定または予測するためのキットを提供する。

【0290】

本発明のキットには、以下に記載するようなII群(f)、(g)および(h)からの抗体、その断片またはその化学修飾誘導体プローブを含有させることができる。これらのプローブの各々は単独でまたは組み合わせて適当な容器に収納されうる。

30

【0291】

プローブの組み合わせの例は以下のとおりである。

【0292】

第1の例は、腎ガン予後予測用または腎ガン転移マーカーとしての、PABPN1、PINK1、TFF2、EIF3S9、MAX、MLL4、CACNB2、ZMYND11、BAT2、NRBP、MCM3AP、COL4A1、MKNK1、BBC3、FLJ10359、DPT、C10orf76、DIA1、PBK、PRKD2、KRT19、FLJ23436、NPHS2、C3orf14、AGTR2、HTR1F、KIF3B、DCN、STK22C、DKFZp566C0424、CNR1、HOMER3、GPR2、FLJ12442、XLKD1、CASKIN2、COL5A2、BRD3、ATP6V0A4、PRODH2、EPHB2、LYAR、COX6B、PRH1、LAPTM5、RPS6KA4、GCC2、FGF2、MMP14およびERBB2遺伝子によってコードされるポリペプチド、それらの同族体、あるいはそれらの変異体または誘導体を検出するために、これらのポリペプチド、その変異体またはその断片に対する抗体を1または複数、好ましくは2以上、組み合わせて含む。

40

【0293】

具体的には、キットに含まれるプローブは、配列番号101～110、112～120、

50

122～147で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、それらの変異体、あるいはそれらの断片の少なくとも1つと特異的に結合する1または複数の抗体、その断片、またはそれらの化学修飾誘導体である。

【0294】

このキットには、さらに配列番号111、121、148～150で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチドに対する抗体、その断片またはそれらの化学修飾誘導体を含ませることができる。併用により、転移の予測または術後予後の予測のための精度を高めることができる。

【0295】

第2の例は、腎ガンマーカーとしての、上記II群(g)、(h)それぞれに記載される配列番号151、153、155～160、配列番号161～190で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチドに対する1または複数の抗体、その断片、またはそれらの化学修飾誘導体である。

10

【0296】

このキットには、さらに配列番号152、154、191、192～197で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチドに対する抗体、その断片またはそれらの化学修飾誘導体を含ませることができる。併用により、腎ガン検出のための精度を高めることができる。

【0297】

本発明のキットに含まれる抗体は、個別にまたは混合物の形態で存在し得るし、あるいは固相担体に結合されていてもよいまたは遊離の形態でもよい。さらに本発明のキットは、標識二次抗体、担体、洗浄バッファー、試料希釈液、酵素基質、反応停止液、精製された標準物質としてのマーカー(標的)ポリペプチド、使用説明書、等を含むことができる。

20

【0298】

5. DNAチップ

本発明はさらに、上記の3節および4節に記載されるような、本発明の組成物および/またはキットに含まれるものと同じなポリヌクレオチド、その変異体、その断片を単独でまたは組み合わせて、好ましくは組み合わせて、腎ガンの検出または腎ガンの予後予測もしくは転移予測のためのDNAチップを提供する。

【0299】

DNAチップの基板としては、DNAを固相化できるものであれば特に制限はなく、スライドガラス、シリコン製チップ、ポリマー製チップおよびナイロンメンブレンなどを例示することができる。またこれらの基板にはポリLリジンコートやアミノ基、カルボキシル基などの官能基導入などの表面処理がされていてもよい。

30

【0300】

また固相化法については一般に用いられる方法であれば特に制限はなく、スポッターまたはアレイヤーと呼ばれる高密度分注機を用いてDNAをスポットする方法や、ノズルより微少な液滴を圧電素子などにより噴射する装置(インクジェット)を用いてDNAを基板に吹き付ける方法、または基板上で順次ヌクレオチド合成を行う方法を例示することができる。高密度分注機を用いる場合には、例えば多数のウェルを持つプレートのおのおののウェルに異なった遺伝子溶液を入れておき、この溶液をピン(針)で取り上げて基板上に順番にスポットすることによる。インクジェット法では、ノズルより遺伝子を噴射し、基板上に高速度で遺伝子を整列配置することによる。基板上でのDNA合成は、基板上に結合した塩基を光によって脱離する官能基で保護し、マスクを用いることにより特定部位の塩基だけに光を当て、官能基を脱離させる。その後、塩基を反応液に加えて、基板上の塩基とカップリングさせる工程を繰り返すことによって行われる。

40

【0301】

固相化されるポリヌクレオチドは、上で説明した本発明の全てのポリヌクレオチドである。

【0302】

例えば、そのようなポリヌクレオチドは、以下の1または複数のポリヌクレオチドまたは

50

その断片を含むことができる。

【 0 3 0 3 】

(1) 配列番号 1 ~ 5 0 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 0 4 】

(2) 配列番号 1 ~ 5 0 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【 0 3 0 5 】

(3) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 0 6 】

(4) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 0 7 】

(5) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 0 8 】

(6) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【 0 3 0 9 】

(7) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列の各々と相補的な塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 0 】

(8) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列の各々からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 1 】

(9) 配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 2 】

(1 0) 配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列を含むポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 3 】

(1 1) 配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチド群、それらの変異体、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 4 】

(1 2) 配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列に相補的な塩基配列を含むポリヌクレオチド群。

【 0 3 1 5 】

(1 3) 配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列の各々と相補的な塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 6 】

(1 4) 配列番号 1 1、2 1、4 8 ~ 5 0 で表される塩基配列の各々からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド群、または 1 5 以上の連続した塩基を含むそれらの断片。

【 0 3 1 7 】

(1 5) 配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列またはその相補的

10

20

30

40

50

配列の各々において、15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0318】

(16)配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0319】

(17)配列番号11、21、48~50で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、15以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0320】

(18)配列番号11、21、48~50で表される塩基配列またはその相補的配列の各々において、60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0321】

(19)配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列において、それぞれ配列番号51~60、62~70、72~97で表される塩基配列を含み、かつ60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0322】

(20)配列番号1~10、12~20、22~47で表される塩基配列に相補的な配列において、それぞれ配列番号51~60、62~70、72~97で表される塩基配列に相補的な配列を含み、かつ60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0323】

(21)配列番号11、21、48~50で表される塩基配列において、それぞれ配列番号61、71、98~100で表される塩基配列を含み、かつ60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0324】

(22)配列番号11、21、48~50で表される塩基配列に相補的な配列において、それぞれ配列番号61、71、98~100で表される塩基配列に相補的な配列を含み、かつ60以上の連続した塩基を含むポリヌクレオチド。

【0325】

好ましい実施形態によれば、本発明のキットは、配列番号51~60、61、62~70、71、72~97、98~100で表される塩基配列またはその相補的配列を含むポリヌクレオチドの2以上から全部を含むことができる。

【0326】

本発明において、固相化されるポリヌクレオチドは、ゲノムDNA、cDNA、RNA、合成DNA、合成RNAのいずれでもよいし、あるいは1本鎖でもよいまたは2本鎖でもよい。

【0327】

標的遺伝子、RNAまたはcDNAの発現レベルを検出、測定することができるDNAチップの例としては、Affymetrix社のGene Chip Human Genome U133 Plus 2.0 Array、Agilent社のWhole human genome oligo microarray、タカラバイオ社のIntelliGene（登録商標）HS Human Expression CHIP、凹凸構造を持つポリメチルメタクリレート製DNAチップ基板（特開2004-264289）などを挙げることができる。

【0328】

DNAマイクロアレイの作製について、例えば予め調製したプローブを固相表面に固定化する方法を使用することができる。予め調製したポリヌクレオチドプローブを固相表面に固定化する方法では、官能基を導入したポリヌクレオチドを合成し、表面処理した固相担体表面にオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを点着し、共有結合させる（例えば、J.B.Lamtureら、Nucleic Acids Research、1994年、第22巻、p.2121-2125、Z.Guoら、Nucleic Acids Research、1994年、第22巻、p.5456-5465）。ポリヌクレオ

10

20

30

40

50

チドは、一般的には、表面処理した固相担体にスパーサ やクロスリンカーを介して共有結合される。ガラス表面にポリアクリルアミドゲルの微小片を整列させ、そこに合成ポリヌクレオチドを共有結合させる方法も知られている (G. Yershovら、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 1996年、第94巻、p. 4913)。また、シリカマイクロアレイ上に微小電極のアレイを作製し、電極上にはストレプトアビジンを含むアガロースの浸透層を設けて反応部位とし、この部位をプラスに荷電させることでビオチン化ポリヌクレオチドを固定し、部位の荷電を制御することで、高速で厳密なハイブリダイゼーションを可能にする方法も知られている (R. G. Sosnowskiら、Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A., 1997年、第94巻、p. 1119-1123)。

10

【0329】

6. 腎ガンの存在の検出・判定法および/または腎ガンの予後もしくは転移予測法

本発明は、本発明の組成物、キット、DNAチップ、またはそれらの組み合わせを用いて、被験者由来の腎ガン細胞生体試料における標的核酸の発現レベルを、予後不良の腎ガン患者母集団由来の腎ガン細胞における標的核酸の発現レベルおよび/または予後良の患者母集団由来の腎ガン細胞における標的核酸の発現レベルと比較することによって被験者の予後および/または腎ガンの転移の有無をインビトロで予測する方法であって、該標的核酸が該組成物、キットまたはDNAチップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片によって検出可能なものであり、かつ被験者由来の該標的核酸の発現レベルが、予後良の腎ガン患者母集団の発現レベルおよび/または予後不良の患者母集団の発現レベルから変化が認められる場合それぞれ、被験者の予後が悪い、または被験者の予後が良いと決定する、ならびに/あるいは腎ガンの転移が有る、または腎ガンの転移が無いと決定する前記方法を提供する。

20

【0330】

本発明はまた、本発明の組成物、キットまたはDNAチップの、被験者由来の検体試料中の転移が予想される腎ガン細胞のインビトロ検出のための使用を提供する。

【0331】

本発明の上記方法において、組成物、キットまたはDNAチップは、上で説明したような、本発明のポリヌクレオチド、その変異体またはその断片を単独であるいはあらゆる可能な組み合わせで含むものが使用される。

30

【0332】

本発明の腎ガン転移の予測、検出または(遺伝子)診断、および/または腎ガン患者予後予測において、本発明の組成物、キットまたはDNAチップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片は、プライマーとしてまたは検出プローブ(探索子)として用いることができる。プライマーとして用いる場合には、通常15~50塩基、好ましくは15~30塩基、より好ましくは18~25塩基の塩基長を有するものが例示できる。また検出プローブとして用いる場合には、例えば15塩基~全配列の塩基数、好ましくは25~1000塩基、より好ましくは25~100塩基の塩基長を有するものが例示できるが、この範囲に限定されない。

40

【0333】

本発明の組成物またはキットに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片は、ノーザンブロット法、RT-PCR法、in situ ハイブリダイゼーション法、サザンハイブリダーゼーションなどの、特定遺伝子の特異的に検出する公知の方法において、定法に従ってプライマーまたはプローブとして利用することができる。測定対象試料としては、使用する検出方法の種類に応じて、被験者の腎組織または腎ガン細胞の存在が疑われる生体組織の一部または全部をバイオプシーなどで採取するか、もしくは手術によって摘出した生体組織から回収する。さらにそこから常法に従って調製したtotal RNAを用いてもよいし、さらに該RNAをもとにして調製される、cDNA、ポリA(+)RNAを含む各種のポリヌクレオチドを用いてもよい。

50

【0334】

あるいは、生体組織における本発明の遺伝子、RNA、cDNAなどの核酸の発現量は、DNAチップ（DNAマイクロアレイを含む）を用いて検出あるいは定量することができる。この場合、本発明の組成物またはキットはDNAアレイのプロープとして使用することができる（例えば、アフィメトリックス社のHuman Genome U133 Plus 2.0 Arrayでは25塩基の長さのポリヌクレオチドプロープが用いられる）。かかるDNAアレイを生体組織から採取したRNAをもとに調製される標識DNAまたはRNAとハイブリダイズさせ、該ハイブリダイズによって形成された上記プロープと標識DNAまたはRNAとの複合体を、該標識DNAまたはRNAの標識を指標として検出することにより、生体組織中での、本発明による腎ガン転移および/または腎ガン患者 10
予後予測関連遺伝子の発現の有無、または発現レベル（発現量）を評価することができる。本発明の方法では、DNAチップを好ましく使用できるが、これは、ひとつの生体試料について同時に複数遺伝子の発現の有無または発現レベルの評価が可能である。

【0335】

本発明の組成物、キットまたはDNAチップは、腎ガン患者予後予測および/または転移の予測、判定または検出（罹患の有無や罹患の程度の診断）のために有用である。具体的には、該組成物、キットまたはDNAチップを使用した腎ガン患者予後予測および/または転移予測は、被験者の腎ガン細胞の存在する生体組織について該診断用組成物で検出される遺伝子の発現レベルを測定することによって行うことができる。この場合、遺伝子発現レベルには、発現の有無だけではなく、予後良の患者由来の腎ガン細胞の存在する生体組織と予後不良の患者由来の腎ガン細胞の存在する生体組織の両者ともに発現がある場合 20
でも、両者間の発現量を比較した時の差が検定上有意（ p 値 < 0.05 ）である場合が含まれる。例えばPABPN1遺伝子は予後不良の患者由来の腎ガンで発現誘導/減少を示すので、予後不良の被験者の腎ガン組織では発現増加/減少しており、該発現量と正常組織の発現量と比べて検定を行った時に、その差が有意であれば、被験者について腎ガンの転移が疑われ、また予後不良と予測される。

【0336】

本発明の組成物、キットまたはDNAチップを利用した腎ガン（細胞）の検出方法は、被験者の生体組織の一部または全部をバイオプシーなどで採取するか、もしくは手術によって摘出した生体組織から回収し、そこに含まれる遺伝子を、本発明のポリヌクレオチド群から選ばれた単数または複数のポリヌクレオチド、その変異体またはその断片を用いて検出し、その遺伝子発現量を測定することにより、腎ガンの転移の予測、転移の有無またはその程度を診断すること、および/または腎ガン患者の予後を予測することを含む。また本発明の腎ガン転移の予測方法は、例えば腎ガン患者において、該疾患の改善のために治療薬を投与した場合における該疾患の改善の有無またはその程度を検出、判定または診断することもできる。 30

【0337】

本発明の方法は、例えば以下の（a）、（b）および（c）の工程：

（a）被験者由来の検体試料を、本発明の組成物、キットまたはDNAチップのポリヌクレオチドと接触させる工程、 40

（b）生体試料中の標的核酸の発現レベルを、上記ポリヌクレオチドをプロープとして用いて測定する工程、

（c）（b）の結果をもとに、腎ガン患者の予後を予測する工程、および/または、該検体試料中の転移が予想される腎ガン（細胞）の存在または不存在を判定する工程、を含むことができる。

【0338】

本発明方法で用いられる生体試料としては、被験者の生体組織、例えば腎組織およびその周辺組織、腎ガンの転移が疑われる組織など、から調製される試料を挙げることができる。具体的には該組織から調製されるRNA含有試料、あるいはそれからさらに調製されるポリヌクレオチドを含む試料は、被験者の生体組織の一部または全部をバイオプシーなど 50

で採取するか、もしくは手術によって摘出した生体組織から回収し、そこから常法に従って調製することができる。

【0339】

ここで被験者とは、哺乳動物、例えば非限定的にヒト、サル、マウス、ラットなどを指し、好ましくはヒトである。

【0340】

本発明の方法は、測定対象として用いる生体試料の種類に応じて工程を変更することができる。

【0341】

測定対象物としてRNAを利用する場合、腎ガン(細胞)の検出は、例えば下記の工程(a)、(b)および(c)：

(a) 被験者の生体試料から調製されたRNAまたはそれから転写された相補的ポリヌクレオチド(cDNA)を、本発明の組成物、キットまたはDNAチップのポリヌクレオチドと結合させる工程、

(b) 該ポリヌクレオチドに結合した生体試料由来のRNAまたは該RNAから転写された相補的ポリヌクレオチドを、上記ポリヌクレオチドをプローブとして用いて測定する工程、

(c) 上記(b)の測定結果に基づいて、予後不良の患者由来の腎ガン(細胞)の存在または不存在を判定する工程、

を含むことができる。

【0342】

本発明によって転移の有る腎ガン(細胞)を検出、判定または診断するために、例えば種々のハイブリダイゼーション法を使用することができる。かようなハイブリダイゼーション法には、例えばノーザンプロット法、サザンプロット法、定量RT-PCR法、DNAチップ解析法、in situハイブリダイゼーション法、サザンハイブリダイゼーション法、などを使用することができる。

【0343】

ノーザンプロット法を利用する場合は、本発明の診断用組成物をプローブとして用いることによって、RNA中の各遺伝子発現の有無やその発現レベルを検出、測定することができる。具体的には、本発明の診断用組成物(相補鎖)を放射性同位元素(^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S など)や蛍光物質などで標識し、それを常法にしたがってナイロンメンブレンなどにトランスファーした被検者の生体組織由来のRNAとハイブリダイズさせたのち、形成された診断用組成物(DNA)とRNAとの二重鎖を診断用組成物の標識物(放射性同位元素または蛍光物質)に由来するシグナルを放射線検出器(BAS 1800 II、富士写真フィルム株式会社、などを例示できる)または蛍光検出器(STORM 860、Amersham Bioscience社、などを例示できる)で検出、測定する方法を例示することができる。

【0344】

定量RT-PCR法を利用する場合には、本発明の上記診断用組成物をプライマーとして用いることによって、RNA中の遺伝子発現の有無やその発現レベルを検出、測定することができる。具体的には、被検者の生体組織由来のRNAから常法にしたがってcDNAを調製して、これを鋳型として標的の各遺伝子の領域が増幅できるように、本発明の診断用組成物から調製した1対のプライマー(上記cDNAに結合する正鎖と逆鎖からなる)をcDNAとハイブリダイズさせて常法によりPCR法を行い、得られた二本鎖DNAを検出する方法を例示することができる。なお、二本鎖DNAの検出法としては、上記PCRをあらかじめ放射性同位元素や蛍光物質で標識しておいたプライマーを用いて行う方法、PCR産物をアガロースゲルで電気泳動し、エチジウムブロマイドなどで二本鎖DNAを染色して検出する方法、産生された二本鎖DNAを常法にしたがってナイロンメンブレンなどにトランスファーさせて標識した診断用組成物をプローブとしてこれとハイブリダイズさせて検出する方法をとることができる。

【0345】

DNAアレイ解析を利用する場合は、本発明の上記診断用組成物をDNAプローブ（一本鎖または二本鎖）として基板に貼り付けたDNAチップを用いる。遺伝子群を基板に固相化したものには、一般にDNAチップおよびDNAアレイという名称があり、DNAアレイにはDNAマクロアレイとDNAマイクロアレイが包含されるが、本明細書ではDNAチップといった場合、該DNAアレイを含むものとする。

【0346】

ハイブリダイゼーション条件は、限定されないが、例えば30～50℃で、3～4×SSC、0.1～0.5% SDS中で1～24時間のハイブリダイゼーション、より好ましくは40～45℃で、3.4×SSC、0.3% SDS中で1～24時間のハイブリダイゼーション、そしてその後の洗浄を含む。洗浄条件としては、例えば、2×SSCと0.1% SDSを含む溶液、および1×SSC溶液、0.2×SSC溶液による室温での連続した洗浄などの条件を挙げることができる。ここで、1×SSCは、150mM塩化ナトリウムおよび15mMクエン酸ナトリウムを含む水溶液（pH7.2）である。相補鎖はかかる条件で洗浄しても対象とする正鎖とハイブリダイズ状態を維持するものであることが望ましい。具体的にはこのような相補鎖として、対象の正鎖の塩基配列と完全に相補的な関係にある塩基配列からなる鎖、並びに該鎖と少なくとも80%の相同性を有する塩基配列からなる鎖を例示することができる。

【0347】

本発明の組成物またはキットのポリヌクレオチド断片をプライマーとしてPCRを実施する際のストリンジेंटなハイブリダイゼーション条件の例としては、例えば10mM Tris-HCl（pH8.3）、50mM KCl、1～2mM MgCl₂などの組成のPCRバッファーを用い、当該プライマーの配列から計算されたT_m-5～10において15秒から1分程度処理することなどが挙げられる。かかるT_mの計算方法としてT_m = 2 × (アデニン残基数+チミン残基数) + 4 × (グアニン残基数+シトシン残基数)などが挙げられる。

【0348】

これらのハイブリダイゼーションにおける「ストリンジेंटな条件」の他の例については、例えばSambrook, J. & Russel, D. 著、Molecular Cloning, A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press、2001年1月15日発行、の第1巻7.42～7.45、第2巻8.9～8.17などに記載されており、本発明において利用できる。

【0349】

本発明はまた、上記I群および/またはII群の1または複数のプローブ、あるいは本発明の組成物、キット、DNAチップ、またはそれらの組み合わせを用いて、被験者由来の検体試料中の標的核酸または遺伝子の発現量を測定し、予後良の患者由来の腎ガン組織と予後不良の患者由来の腎ガン組織の遺伝子発現量を教師（訓練サンプル）としたサポートベクターマシーン（SVM）を判別式として、腎ガン患者の予後を予測する方法、ならびに/あるいは検体試料中に転移が予想される腎ガン細胞が含まれないことおよび/または含まれることを判定する方法を提供する。

【0350】

本発明の実施形態により、本発明の方法は、本発明の組成物、キット、DNAチップ、またはそれらの組み合わせを用いて、予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織または、予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織であることが既知の複数の生体試料中の標的核酸の発現量（発現レベルともいう）をインビトロで測定する第1の工程、前記第1の工程で得られた該標的核酸の発現量の測定値を教師とした判別式（サポートベクターマシーン）を作成する第2の工程、被験者の生体由来の検体試料中の該標的核酸の発現量を第1の工程と同様にインビトロで測定する第3の工程、前記第2の工程で得られた判別式に第3の工程で得られた該標的核酸の発現量の測定値を代入し、該判別式から得られた結果に基

10

20

30

40

50

づいて、腎ガン患者の予後を予測するおよび／または検体試料中に転移が予想される腎ガン細胞が含まれないこと、および／または転移が予想される腎ガン細胞が含まれることを判定する、第4の工程を含み、ここで、該標的核酸が該組成物、キットまたはDNAチップに含まれるポリヌクレオチド、その変異体またはその断片によって検出可能なものである。

【0351】

あるいは、本発明の方法は、例えば下記の工程(a)、(b)および(c)：

(a) 予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織または予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織であることが既知の生体試料中の標的遺伝子の発現量を、本発明による診断(検出)用組成物、キットまたはDNAチップを用いて測定する工程、

(b) (a)で測定された発現量の測定値を、下記の数1～数5の式に代入して、SVMと呼ばれる判別式を作成する工程、

(c) 被験者由来の検体試料中の該標的遺伝子の発現量を、本発明による診断(検出)用組成物、キットまたはDNAチップを用いて測定し、(b)で作成した判別式にそれらを代入して、得られた結果に基づいて腎ガン患者の予後を予測する、および／または該検体試料中に転移がある腎ガン細胞が含まれるかどうか、を判定する工程、を含むことができる。

【0352】

SVMとは2クラスの分類問題を解くためにつくられた1995年にAT&TのV. Vapnik (The Nature of Statistical Learning Theory, Springer, 1995年発行)によって統計的学習理論の枠組みで提案された学習機械である。SVMは線形の識別器であるが、後述するカーネルを組み合わせることによって非線形問題を扱うことができる。異なるクラスの訓練サンプルについて、それらを識別する多数の超平面のうち、その超平面と訓練サンプルとの最小距離が最大となる超平面を識別面とすることにより、新たに与えられるテストサンプルがどのクラスに属するかを最も正確に識別することができる。

【0353】

SVMでは線形問題のみしか扱うことができないが、本質的に非線形な問題に対応するための方法として、特徴ベクトルを高次元へ非線形変換し、その空間で線形の識別を行う方法が知られている。こうすれば、元の空間で非線形モデルを用いているのと等価となる。しかし高次元への写像を行うと膨大な計算量が必要となり、汎化能力も減少する。SVMでは識別関数が入力パターンの内積のみに依存した形になっており、内積が計算できれば最適な識別関数を構成することが可能である。非線形に写像した空間での二つの要素の内積がそれぞれのもとの空間での入力のみで表現されるような式のことをカーネルと呼び、高次元に写像しながら、実際には写像された空間での特徴の計算を避けてカーネルの計算のみで最適な識別関数、すなわち判別式を構成することができる(「統計科学のフロンティア6 パターン認識と学習の統計学」p. 107-138、麻生英樹、津田宏治、村田昇著、岩波書店、東京、日本国、2003年4月11日発行)。

【0354】

本発明の方法で使用可能な判別式の算出例を以下に示す。

【0355】

SVMを決めるためには予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織または予後不良の患者由来の腎ガン組織であることが既知の生体試料中の標的遺伝子の発現量を教師(訓練サンプル)として用意し、以下の手順によって識別関数の定数を決定することができる。

【0356】

訓練サンプル x_i は(+、-)でクラス分けされる、予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織または予後不良の患者由来の腎ガン組織のいずれかに属しているとする。これらの訓練サンプルが超平面によって線形分離できるとき、識別関数は例えば次式となる。

【数 1】

$$f(x) = \sum_{i=1}^n w_i \cdot x_i + b$$

【0357】

(ここで、 w は重み係数、 b はバイアス定数、 x はサンプルの変数を表す。)
ただし、この関数には制約条件：

【数 2】

$$y_i (w^T x_i + b) \geq 1 - \xi_i$$

$$\xi_i \geq 0, i = 1, \dots, n$$

10

【0358】

(ここで、 T は内積、 y はサンプルのクラス、 ξ はスラック変数を表す。)
があるため、Lagrangeの未定乗数法を用いることによりLagrange乗数を用いた以下の最適化問題に帰着する。

【数 3】

$$\max_{\alpha} \sum_{i=1}^n \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n \alpha_i \alpha_j y_i y_j x_i^T x_j$$

20

【0359】

ここで、

【数 4】

$$0 \leq \alpha_i \leq C, \sum_{i=1}^n \alpha_i y_i = 0$$

【0360】

(ここで、 C は実験により決定される制限条件パラメーターを表す。)
この問題を解くと最終的に、

【数 5】

$$w = \sum_{i=1}^n \alpha_i y_i x_i$$

$$b = -\frac{1}{2} (w^T x_A + w^T x_B)$$

【0361】

が得られ、識別関数を一義的に得ることができる。この関数に新たに与えられる検体試料(転移がある腎ガン細胞を含むかどうか未知の組織の発現遺伝子量)についての x を代入することによって、 $f(x)$ をクラス分け(すなわち、+または-)することができ、検体試料がどちらのクラス(すなわち、予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織群または予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織群)に属するかを識別する。

【0362】

以上に示すように、未知試料のクラス分けを行うためのSVMによる判定式の作成には2群の教師(訓練サンプル)が必要となる。この訓練サンプルは例えば今回の発明の場合、

50

「予後良の患者由来の腎ガン患者由来の腎ガン組織から得られた発現遺伝子（遺伝子 $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n$ ）」の各患者に対応したセット、および「予後不良の患者由来の腎ガン患者由来の腎ガン組織から得られた発現遺伝子（遺伝子 $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n$ ）」の各患者に対応したセット、の2群である。これらのセットについてそれぞれ測定される発現遺伝子数（ n ）は実験のデザインによって様々ではあるが、個々の遺伝子については、どのような実験においても2群間で大きく差がある場合と、比較的差が少ない、あるいは差がない場合が観察される。SVMによる判別式の精度を上げるためには、訓練サンプルとなる2群に、明確な差があることが条件となるため、遺伝子セットの中から2群間で発現量に差がある遺伝子のみを抽出して利用することが必要である。

10

【0363】

このように、2群間で差がある遺伝子を抽出する方法としては、平均値の差を検出するパラメトリック解析であるt-検定、ノンパラメトリック解析であるMann-WhitneyのU検定などを利用できる。または生存分析法を利用する方法として、Kaplan-Meier法による生存曲線のプロットをLog-rank検定やWilcoxon検定で解析する方法などがある。また生存曲線を回帰モデルとして取り扱い、Cox比例ハザードモデルで解析する方法は、ある変数が生存に関係しているかどうかを推測するために特に有用である。すなわちCox比例ハザードモデルは、あるカテゴリーで分割した患者群についてKaplan-Meier法によりプロットした複数の生存曲線に対して、様々な変数がどれだけよく回帰モデルを説明するかを示すものである。

20

【0364】

また本発明の方法において、例えば、上に記載したような配列番号1~10、12~20、22~47に基づく1または複数の上記ポリヌクレオチドおよび上に記載したような配列番号11、21、48~50に基づく1または複数のポリヌクレオチドからの任意の組み合わせを用いて、かつ上記の50種の標的遺伝子の発現量がすべて有意に予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織と予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織間で異なり、予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織において発現が変動していることを指標にして、これら50種の遺伝子について発現量を測定することにより、腎ガン患者の予後予測、および/または腎ガンの転移の見分けを85%以上、89%以上、90%以上、好ましくは92%以上、より好ましくは93%以上、さらに好ましくは94%以上の確率で行うことができる（図2）。

30

【0365】

本発明はさらに、上記50種の遺伝子（すなわち、配列番号1~50に相当する）またはその断片（例えば、配列番号51~100に相当する）によってコードされるポリペプチド、例えば配列番号101~150で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド、に対する1または複数の抗体またはその断片を用いて、予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織と予後不良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織間での該ポリペプチドの発現量、あるいは血液中の該ポリペプチドのレベル(または存在量)、をインビトロで測定することを含む、腎ガンの予後を予測する、あるいは腎ガンの転移を検出、判定または予測する方法を提供する。

40

【0366】

本発明はまた、上記のさらに47種のポリペプチド（すなわち、配列番号151~160、191、配列番号161~190、192~197に相当する）またはその断片によってコードされるポリペプチドに対する1または複数、例えば2以上、3以上、5以上から全部、の抗体またはその断片を用いて、腎ガン組織と非ガン組織間での該ポリペプチドの発現量、あるいは血液中の該ポリペプチドのレベル(または存在量)、をインビトロで測定することを含む、腎ガンの検出、判定または予測する方法を提供する。

【0367】

具体的には、上記の測定は、免疫学的方法によって行うことができる。

【0368】

50

免疫学的測定法として例えば、酵素免疫測定法（E L I S A、E I A）、蛍光免疫測定法、放射免疫測定法（R I A）、発光免疫測定法、免疫比濁法、ラテックス凝集反応、ラテックス比濁法、赤血球凝集反応、粒子凝集反応またはウェスタンブロット法が挙げられる。

【0369】

上記の方法において、標識を用いた免疫測定法により実施する場合には、本発明の抗体を固相化するか、または試料中の成分を固相化して、それらの免疫学的反応を行うことができる。

【0370】

固相担体としては、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリビニルトルエン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ナイロン、ポリメタクリレート、ラテックス、ゼラチン、アガロース、セルロース、セファロース、ガラス、金属、セラミックスまたは磁性体等の材質よりなるビーズ、マイクロプレート、試験管、スティックまたは試験片（テストストリップ）等の形状の不溶性担体を用いることができる。

10

【0371】

固相化は、固相担体と本発明の抗体または試料成分とを物理的吸着法、化学的結合法またはこれらの併用等の公知の方法に従って結合させることにより行うことができる。

【0372】

さらにまた、本発明においては、本発明の抗体と、試料中の標的ポリペプチドとの反応を容易に検出するために、本発明の抗体を標識することにより該反応を直接検出するか、または標識二次抗体を用いることにより間接的に検出する。本発明の検出方法においては、感度の点で、後者の間接的検出（例えばサンドイッチ法など）を利用することが好ましい。

20

【0373】

標識物質としては、酵素免疫測定法の場合には、ペルオキシダーゼ（P O D）、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコースオキシダーゼ、乳酸脱水素酵素、アミラーゼまたはビオチン-アビジン複合体等を、蛍光免疫測定法の場合には、フルオレセインイソチオシアネート、テトラメチルローダミンイソチオシアネート、置換ローダミンイソチオシアネート、ジクロロトリアジンイソチオシアネート、AlexaまたはAlexaFluoro等の蛍光物質もしくは蛍光団を、そして放射免疫測定法の場合にはトリチウム、ヨウ素（ ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{121}I ）、リン（ ^{32}P 、 ^{33}P ）、イオウ（ ^{35}S ）、金属類（例えば ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ge 、 ^{54}Mn 、 ^{99}Mo 、 ^{99}Tc 、 ^{133}Xe など）等の放射性同位元素を用いることができる。また、発光免疫測定法は、NADH-、FMNH₂-、ルシフェラーゼ系、ルミノール-過酸化水素-POD系、アクリジニウムエステル系またはジオキセタン化合物系等を用いることができる。

30

【0374】

また、必要に応じて、アビジン-ビオチン系またはストレプトアビジン-ビオチン系を利用することも可能であり、この場合、本発明の抗体またはその断片に例えばビオチンを結合することもできる。

40

【0375】

標識物質と抗体との結合法は、酵素免疫測定法の場合にはグルタルアルデヒド法、マレイミド法、ピリジルジスルフィド法または過ヨウ素酸法等の公知の方法を、放射免疫測定法の場合にはクロラミンT法、ボルトンハンター法等の公知の方法を用いることができる。測定の操作法は、公知の方法（Current protocols in Protein Sciences、1995年、John Wiley & Sons Inc.、Current protocols in Immunology、2001年、John Wiley & Sons Inc.）により行うことができる。例えば、本発明の抗体を直接標識する場合には、試料中の成分を固相化し、標識した本発明の抗体と接触させて、マーカーポリペプチドと本発明の抗体との複合体を形成させる。そして未結合

50

の標識抗体を洗浄分離して、結合標識抗体量または未結合標識抗体量より試料中の標的ポリペプチドの量を測定することができる。

【0376】

また、例えば標識二次抗体を用いる場合には、本発明の抗体と試料とを反応させ（一次反応）、さらに標識二次抗体を反応させる（二次反応）。一次反応と二次反応は逆の順序で行ってもよいし、同時に行ってもよいし、または時間をずらして行ってもよい。一次反応および二次反応により、固相化した標的ポリペプチド - 本発明の抗体 - 標識二次抗体の複合体、または固相化した本発明の抗体 - 標的ポリペプチド - 標識二次抗体の複合体が形成する。そして未結合の標識二次抗体を洗浄分離して、結合標識二次抗体量または未結合標識二次抗体量より試料中の標的ポリペプチドの量を測定することができる。

10

【0377】

具体的には、酵素免疫測定法の場合は標識酵素にその至適条件下で基質を反応させ、その反応生成物の量を光学的方法等により測定する。蛍光免疫測定法の場合には蛍光物質標識による蛍光強度を、放射免疫測定法の場合には放射性物質標識による放射エネルギーを測定する。発光免疫測定法の場合は発光反応系による発光量を測定する。

【0378】

本発明の方法では、免疫比濁法、ラテックス凝集反応、ラテックス比濁法、赤血球凝集反応または粒子凝集反応等の免疫複合体凝集物の生成を、その透過光や散乱光を光学的方法により測るか、目視的に測る測定法により実施する場合には、溶媒としてリン酸緩衝液、グリシン緩衝液、トリス緩衝液またはグッド緩衝液等を用いることができ、更にポリエチレングリコール等の反応促進剤や非特異的反応抑制剤を反応系に含ませてもよい。

20

【0379】

上記抗体または断片は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、合成抗体、組換え抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、単鎖抗体、Fab断片、F(ab')₂断片などを含む。ポリクローナル抗体は、精製ポリペプチドを結合した親和性カラムに結合させることを含む、いわゆる吸収法によって、特異的抗体として調製することができる。

【0380】

測定は、慣用の酵素または蛍光団で標識した抗体または断片と、組織切片またはホモゲナイズした組織あるいは体液（例えば血液、血清、血漿、尿など）とを接触させる工程、抗原 - 抗体複合体を定性的にまたは定量的に測定する工程を含むことができる。検出は、例えば免疫電顕により標的ポリペプチドの存在とレベルを測定する方法、ELISAや蛍光抗体法などの慣用法によって標的ポリペプチドのレベルを測定する方法などによって行うことができ、これによって、腎ガンを検出することができるだけでなく、予後良の患者由来の腎ガン細胞を含む組織または予後不良の患者由来の腎ガン組織において標的ポリペプチドの発現量が減少している場合、あるいは血液中の該ポリペプチドのレベルが予後良の患者由来の腎ガンに罹患した被験者と比べて予後不良の患者由来の腎ガンに罹患した被験者において有意に変動している場合、予後不良、および/または腎ガンの転移があると決定することができる。言い換えれば、前記ポリペプチドの発現量またはレベルが、正常値と比較して有意に変化している場合、腎ガンであると診断する、あるいは、予後不良および/または転移のある腎ガンであると決定する。ここで、有意にとは、統計学的に有意であることを意味する。

30

40

【実施例】

【0381】

本発明を以下の実施例によってさらに具体的に説明する。しかし、本発明の範囲は、この実施例によって制限されないものとする。

【0382】

<実施例1>

(1) 実験者の臨床病理学的所見

インフォームドコンセントを得た31名の日本人の腎ガン患者から、腎ガン摘出手術時に

50

組織を得た。摘出された組織片について肉眼的および/または病理組織学的に腎ガン組織であることを判断してただちに凍結し、液体窒素中で保存した。

【0383】

(2) total RNA抽出とcDNAの調製

試料として腎ガン患者の腎組織における腎ガン病変部の組織を用いた。それぞれの組織から、Trizol reagent (Invitrogen社)を用いて、同社推奨のプロトコールによりtotal RNAを調製した。

【0384】

上述の方法で得られたtotal RNA 1 μgについて、oligo(dT)プライマーおよびランダムノナーを併用し、CyScribe First Strand cDNA Labeling Kit (GEヘルスケア社、日本国)を用いてメーカー推奨のプロトコールで逆転写反応を行った。腎ガン組織由来のtotal RNAにはCy3-dUTP (GEヘルスケア社)を、リファレンスtotal RNA (Stratagene社)にはCy5-dUTP (GEヘルスケア社)を添加して、メーカー推奨のプロトコールで逆転写反応時にcDNAの標識を行った。標識されたcDNAはQIAquick PCR purification Kit (QIAGEN社)で精製してからハイブリダイズに用いた。

10

【0385】

(3) オリゴDNAマイクロアレイの作製

オリゴDNAマイクロアレイとしてはAffymetrix社GeneChipTM (Human Genome U133 A) および本明細書中で述べる方法に従って作製したDNAチップを使用した。

20

【0386】

DNAチップの作製方法を以下に示す。最初に搭載するオリゴDNAの種類を決定するために、Affymetrix社GeneChipTMを用いて遺伝子の絞込みを行った。GeneChipTMの操作については、Complete GeneChipTM Instrument Systemなどの同社の定める手順に基づいて実施した。Complete GeneChipTMを用いた解析の結果、腎ガンによって発現変動が起こる可能性がある遺伝子および実験対照となりうる遺伝子を計8961種抽出した。

30

【0387】

抽出した8961種の遺伝子について、配列の重複をおこさないように配列特異性が高い部位の配列60~70残基をそれぞれ選択して合成した。4倍に希釈したSolution I (タカラバイオ社、日本国)に30 μMとなるように溶解した、配列番号21~40のオリゴDNAを含む、8961種の60または70merからなる合成オリゴDNAを、MATSUMAMI・DNAマイクロアレイ用コートガラスDMSO対応 Type I アミノ修飾オリゴDNA固定コート (松浪硝子工業株式会社、日本国)上にスポットター (GMS417 arrayer, Affymetrix社)を用いて湿度環境50~60%でスポットした。

【0388】

(4) ハイブリダイゼーション

標識したcDNA 1 μgをアンチセンスオリゴカクテル (QIAGEN社)に溶解し、Gapカバーガラス (松浪硝子工業社)を載せたDNAチップにアプライし、42 °Cで16時間ハイブリダイズを行った。ハイブリダイズ終了後、DNAチップを2 × SSC / 0.1% SDS、1 × SSC、0.2 × SSCで順次洗浄した。

40

【0389】

(5) 遺伝子発現量の測定

上述の方法によりハイブリダイゼーションを行ったDNAチップをAgilentマイクロアレイスキャナー (Agilent社)を用いてスキャンし、画像を取得して蛍光強度を数値化した。統計学的処理はSpeed T. 著「Statistical analysis of gene expression microarray data」Cha

50

pman & Hall/CRC、およびCauston H.C.ら著「A beginner's guide Microarray gene expression data analysis」Blackwell publishingを参考にして行った。すなわちハイブリダイズ後の画像解析から得られたデータについて、それぞれの対数値をとり、global normalizationをとLOWESS (locally weighted scatterplot smoother)による平滑化を行い、MADによるスケーリング処理によって数値補正を行った。

【0390】

(6) 予測スコアリングシステム

ここで全例の患者について種々の臨床情報を検討して生存分析を行い、臨床情報の違いによる生存年数の差がみられるかどうかについて検討した。そのひとつの例として、手術時に腎臓以外への転移が診断された患者群と転移が診断されなかった患者群に分割し、それぞれの群について生存分析を行い、Kaplan-Meier法によってグラフ化を行った(図1)。このとき、手術時に腎臓以外への転移が診断された患者群と転移が診断されなかった患者群では、生存曲線にLog-rank法による検定で有意な差($p < 0.05$)が見られた。このことは両患者群の予後が異なり、転移が診断された患者では予後が比較的悪く、診断されなかった患者では予後が良いことを示す。そこでさらにCox比例ハザードモデル法により、各発現遺伝子について転移の有無で分けした患者群の予後、すなわち生存曲線のモデルへの影響を検討し、遺伝子発現量と生存曲線の適合度の有意性を検討した。この結果、術後の生存曲線を指標として、生存に有意に有利な発現遺伝子321種、不利な発現遺伝子164種を得ることができた(上記表1)。そこでこれらの遺伝子を利用して、腎ガン患者の予後、および/または腎ガンの転移の有無を検出できる。

【0391】

これらの遺伝子を用いて、Genomic Profiler(三井情報開発、日本国)に搭載したSVMを用いる判別式を作成した。この判別式によって、全31例のデータについてデータの予測を行った。すべての検体を対象として解析を行い、手術後5年の時点での生存を指標として、予後良の患者由来の腎ガン病変部と予後不良の患者由来の腎ガン病変部の比較で、生存に有利に寄与すると考えられる上位の発現遺伝子データを用いて解析した場合、配列番号1~19および48のポリヌクレオチドを用いて測定した遺伝子発現を検討することにより、96%以上の確率で予後良の患者を予測した(図2)。

【0392】

また一方で、すべての検体を対象として解析を行い、手術後5年の時点での生存を指標として、予後良の患者由来の腎ガン病変部と予後不良の患者由来の腎ガン病変部の比較で、生存に不利に寄与すると考えられる上位の発現遺伝子データを用いて解析した場合、配列番号20~47、49および50のポリヌクレオチドを用いて測定した遺伝子発現を検討することにより、87%以上の確率で予後不良の患者を予測した(図2)。

【0393】

なお、上で使用したプローブ以外の本発明の他のプローブもまた、腎ガン患者の予後の予測のために同様に使用可能である。

【0394】

上記の予後の判定においては、これら2つの、予後良の患者由来の腎ガン組織を識別するSVMと予後不良の患者由来の腎ガン組織を識別するSVMを同時に1つの被検組織の遺伝子発現量に対してあてはめ、解析を行うことができた。

【0395】

その結果、ある被検組織について2つの識別式が同時に予後良の患者由来の腎ガン組織あるという結果をもたらした場合、または2つの識別式が同時に予後不良の患者由来の腎ガン組織であるという結果をもたらした場合、それぞれの診断の確度は従来の1つの識別式によって診断する方法よりも有意に高いという結果を得た。

【0396】

<実施例2>

10

20

30

40

50

(1) 健常人および腎ガン患者血漿のタンパク質同定

日本人の50～70歳代の腎ガン患者5名より、腎ガン摘出手術前、および腎ガン摘出手術1ヶ月後の健常状態においてEDTA添加の血漿成分をそれぞれ得た。

【0397】

血漿をポアサイズ0.22 μmのフィルターでろ過して夾雑物質を取り除き、タンパク質濃度50 mg/mLとなるように調整した。この血漿をさらに25 mM重炭酸アンモニウム溶液(pH8.0)12.5 mg/mLに希釈し、中空糸フィルター(東レ、日本国)によって分子量分画を行った。分画後の血漿サンプル(全量1.8 mL、最大250 μgのタンパク質を含む)をProteome Lab(登録商標)PF2D System(Beckman Coulter社)逆相クロマトグラフィーで7分画に分離し、凍結乾燥後、100 μLの25 mM重炭酸アンモニウム溶液(pH8.0)に再溶解した。このサンプルをタンパク質の50分の1量のトリプシンで37℃、2～3時間消化し、ペプチド化した。各分画のペプチドをさらにイオン交換カラム(KYAテクノロジーズ、日本国)によって4分画化した。

10

【0398】

その各々の分画を、逆相カラム(KYAテクノロジーズ)でさらに分画し、溶出されてきたペプチドについて、オンラインで連結された質量分析計Q-TOF Ultima(Micromass社)を用いて、サーベイスキャンモードで測定した。その測定データを、タンパク質同定ソフトウェアであるMASCOT(Matrix Science)を用いて解析することにより、網羅的にタンパク質同定を行った。その結果、手術前、手術後いずれの血漿成分からも、MASCOTスコア40以上(同定ペプチド数2個以上)の約3500種類のタンパク質が同定された。

20

【0399】

(2) 腎ガン患者の腎ガン摘出手術前および手術後の血漿のタンパク質発現比較

上記実施例2(1)で同定された血漿タンパク質について、腎ガン摘出手術前および手術後間で比較を行った。手術後に発現が検出されず、手術前に6名中4名以上で発現が検出されたタンパク質を見出した。これらのタンパク質は、上記表2に示した配列番号151～160、191で表されるポリペプチドであり、所謂腎ガンマーカーとして腎ガンの検出において有用であることが判明した。各患者においての発現頻度を表2に示した。腎ガン摘出手術を受ける前の患者において発現(+で示す)が6名中4名以上で検出されている(表4)。

30

【0400】

したがって、上記のポリペプチドの少なくとも1つを、例えばその特異抗体を用いて、該ポリペプチドの存在または量について、測定することによって、腎ガンを検出することができる。

【表4】

配列 番号	タンパク質 番号	遺伝子名	患 者 1	患 者 2	患 者 3	患 者 4	患 者 5	患 者 6
151	P54646	AAK2	-	+	+	+	+	+
152	Q8IW52	SLK4	-	-	+	+	+	+
153	Q8TC36	SP4L	-	+	-	+	+	+
154	Q96SZ6	C5P1	+	-	+	+	-	+
155	Q16739	CEGT	+	+	+	+	-	-
156	Q92185	SI8A	+	+	-	-	+	+
157	P13861	KAP2	+	+	-	+	-	+
158	Q60825	F262	+	+	-	+	+	-
159	Q99832	TCPH	-	+	+	-	+	+
160	P29992	GB11	+	-	-	+	+	+
191	Q9H4Z3	CT67	+	-	+	-	+	+

【0401】

<実施例3>

(1) 健常人および腎ガン患者血漿のタンパク質同定

日本人の50～70歳代の腎ガン患者7名より、腎ガン摘出手術前、および腎ガン摘出手術1ヶ月後の健常状態においてEDTA添加の血漿成分をそれぞれ得た。

【0402】

血漿をポアサイズ0.22μmのフィルターでろ過して夾雑物質を取り除き、タンパク質濃度50mg/mLとなるように調整した。この血漿をさらに25mM重炭酸アンモニウム溶液(pH8.0)12.5mg/mLに希釈し、中空糸フィルター(東レ、日本国)によって分子量分画を行った。分画後の血漿サンプル(全量1.8mL、最大250μgのタンパク質を含む)をProteomeLab(登録商標)PF2D System(Beckman Coulter社)逆相クロマトグラフィーで7分画に分離し、凍結乾燥後、100μLの25mM重炭酸アンモニウム溶液(pH8.0)に再溶解した。このサンプルをタンパク質の50分の1量のトリプシンで37℃、2～3時間消化し、ペプチド化した。各分画のペプチドをさらにイオン交換カラム(KYAテクノロジーズ、日本国)によって4分画化した。

【0403】

その各々の分画を、逆相カラム(KYAテクノロジーズ)でさらに分画し、溶出されてきたペプチドについて、オンラインで連結された質量分析計Q-TOF Ultima(Micromass社)を用いて、サーベイスキャンモードで測定した。その測定データを、タンパク質同定ソフトウェアであるMASCOT(Matrix Science)を用いて解析することにより、網羅的にタンパク質同定を行った。その結果、手術前、手術後いずれの血漿成分からも、MASCOTスコア40以上(同定ペプチド数2個以上)の約3500種類のタンパク質が同定された。

【0404】

(2) 腎ガン患者の腎ガン摘出手術前および手術後の血漿のタンパク質発現比較

上記実施例 3 (1) で同定された血漿タンパク質について、腎ガン摘出手術前および手術後間で比較を行った。手術後に発現が検出されず、手術前に 7 名中 3 名以上で発現が検出されたタンパク質を見出した。これらのタンパク質は、上記表 1 に示した配列番号 1 6 1 ~ 1 8 2、1 9 2、1 9 3 で表されるポリペプチドであり、所謂腎ガンマーカーとして腎ガンの検出において有用であることが判明した。各患者においての発現頻度を表 5 に示した。腎ガン摘出手術を受ける前の患者において、上記タンパク質の発現 (+ で示す) が 7 名中 3 名以上で検出された。

【 0 4 0 5 】

したがって、上記のポリペプチドの少なくとも 1 つ、好ましくは少なくとも 3 ~ 5 つ、を、例えばその特異抗体を用いて、該ポリペプチドの存在または量について、測定することによって、腎ガンを検出することができる。

【表 5】

配列番号	タンパク質 番号	遺伝子名	患 者 1	患 者 2	患 者 3	患 者 4	患 者 5	患 者 6	患 者 7
161	Q16671	AMHR2	-	-	+	+	-	+	-
162	O95236	APOL3	+	-	+	-	-	+	-
163	Q8WXF8	DEDD2	-	-	-	+	+	+	-
164	P07686	HEXB	+	-	-	+	-	-	+
165	P61978	HNRPK	-	-	+	+	+	-	-
166	P52294	KPNA1	-	-	+	+	-	-	+
167	Q14847	LASP1	-	+	-	-	+	+	-
168	O43766	LIAS	-	-	+		+	+	-
169	Q8TD91	MAGEC3	-	+	-	+	-	-	+
170	Q14934	NFATC4	+	+	+	-	-	-	-
171	Q96PB7	OLFM3	+	-	-	+	-	-	+
172	Q9H1D9	POLR3F	+	-	+	-	+	-	-
173	NP_066955	PPP3CB	+	-	-	-	-	+	+
174	Q15637	SF1	+	+	-	-	-	-	+
175	Q9UI40	SLC24A2	+	+	+	-	-	-	-
176	O43511	SLC26A4	+	+	-	+	-	-	-
177	P46721	SLC01A2	-	+	-	+	+	-	+
178	P07951	TPM2	-	-	-	+	+	+	-
179	Q9Y5K5	UCHL5	-	+	+	-	+	-	-
180	Q16880	UGT8	+	+	-	-	+	-	-
181	P52738	ZNF140	+	-	+	-	-	-	+
182	Q96GC6	ZNF274	+	+	+	+	-	-	-
192	P08253	MMP2	-	+	-	+	+	+	-
193	P26842	TNFRSF7	+	+	-	+	-	+	-

【0406】

(3) 腎ガン患者の腎ガン摘出手術前および手術後の血漿のタンパク質発現比較
 上記(1)で同定された血漿タンパク質について、7名の患者個別に腎ガン摘出手術前および手術後間で比較を行った。各個人において手術後に発現が検出されず、手術前に発現が検出された、同一人比較における腎ガン特異的タンパク質が見出された。このうち、7名の患者中5名において共通に見出されたタンパク質を表6に示す。これらのタンパク質は、上記表6に示した配列番号183~190、194~197で表されるポリペプチドであり、所謂腎ガンマーカーとして腎ガンの検出において有用であることが判明した。

【表 6】

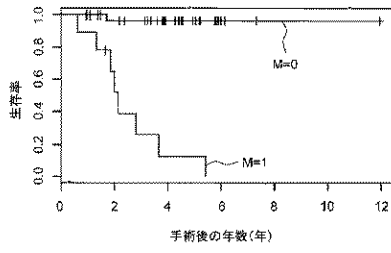
配列番号	タンパク質 番号	遺伝子名	患 者 1	患 者 2	患 者 3	患 者 4	患 者 5	患 者 6	患 者 7
183	Q9UJV3	MID2	+	+	+	+	-	-	+
184	Q05469	LIPE	+	+	-	+	-	+	+
185	Q9UBN7	HDAC6	-	+	+	+	+	+	+
186	Q99798	ACO2	+	+	+	-	+	-	+
187	P51693	APLP1	+	-	+	+	-	+	+
188	P49757	NUMB	+	+	+	+	-	+	-
189	Q14155	ARHGEF7	+	-	-	+	+	+	+
190	P50148	GNAQ	+	-	-	+	+	+	+
194	O95263	PDE8B	-	+	+	+	+	+	-
195	O75955	FLOT1	+	+	-	+	+	+	+
196	P06127	CD5	+	+	+	-	+	+	-
197	Q16610	ECM1	+	+	-	+	+	+	-

【産業上の利用可能性】

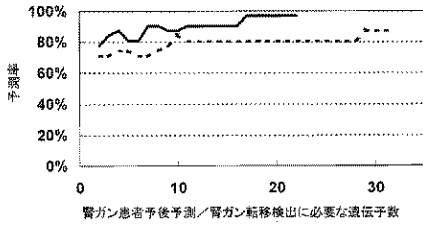
【0407】

本発明により、特異性、感受性に優れた腎ガンの検出・診断、転移予測および/または腎ガン患者予後予測のための組成物、キット、DNAチップ、および方法を提供することができるため、特に製薬および医薬産業において有用である。

【図1】



【図2】



【配列表】

2007026896000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/317380												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12N15/00(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, G01N33/574(2006.01)i 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) C12N15/00, C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/53, G01N33/574 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CApplus (STN), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/Geneseq, JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>Masahiro YAO et al., "Idenshi Hatsugen Kaiseki ni Motozuku Tanmei Saibo Jingan no Yogo Yosoku Model no Kochiku", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64th, 15 August, 2005 (15.08.05), page 291, PA2-0655</td> <td style="text-align: center;">1-44</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>Yasuo AWAKURA et al., "DNA Chip o Mochiita Tanmei Jinsaibogan ni Okeru Yogo Yosoku Marker no Tansaku", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64th, 15 August, 2005 (15.08.05), pages 394 to 395, PP2-0951</td> <td style="text-align: center;">1-44</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>Koichi SHIOI et al., "Tanmei Saibo Jingan ni Okeru Fibronectin Hatsugen to Rinsho Byori Yogo tonon Kankei", The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 63rd, 25 August, 2004 (25.08.04), pages 361 to 362, P-1060</td> <td style="text-align: center;">1-44</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	Masahiro YAO et al., "Idenshi Hatsugen Kaiseki ni Motozuku Tanmei Saibo Jingan no Yogo Yosoku Model no Kochiku", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64 th , 15 August, 2005 (15.08.05), page 291, PA2-0655	1-44	X	Yasuo AWAKURA et al., "DNA Chip o Mochiita Tanmei Jinsaibogan ni Okeru Yogo Yosoku Marker no Tansaku", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64 th , 15 August, 2005 (15.08.05), pages 394 to 395, PP2-0951	1-44	X	Koichi SHIOI et al., "Tanmei Saibo Jingan ni Okeru Fibronectin Hatsugen to Rinsho Byori Yogo tonon Kankei", The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 63rd, 25 August, 2004 (25.08.04), pages 361 to 362, P-1060	1-44
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	Masahiro YAO et al., "Idenshi Hatsugen Kaiseki ni Motozuku Tanmei Saibo Jingan no Yogo Yosoku Model no Kochiku", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64 th , 15 August, 2005 (15.08.05), page 291, PA2-0655	1-44												
X	Yasuo AWAKURA et al., "DNA Chip o Mochiita Tanmei Jinsaibogan ni Okeru Yogo Yosoku Marker no Tansaku", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64 th , 15 August, 2005 (15.08.05), pages 394 to 395, PP2-0951	1-44												
X	Koichi SHIOI et al., "Tanmei Saibo Jingan ni Okeru Fibronectin Hatsugen to Rinsho Byori Yogo tonon Kankei", The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 63rd, 25 August, 2004 (25.08.04), pages 361 to 362, P-1060	1-44												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * 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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			* 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										
* 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 22 September, 2006 (22.09.06)		Date of mailing of the international search report 03 October, 2006 (03.10.06)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer												
Facsimile No.		Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317380

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Koichi SHIOI et al., "Tanmei Saibo Jingan ni Okeru VCAM1 no Hatsugen to Rinsho Byori-Yogo tonon Kankei", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64 th , 15 August, 2005 (15.08.05), page 395, PP2-0953	1-44
X	Masahiro YAO et al., "Jinsaibogan deno ADFP Hatsugen to Rinsho Byori-Yogo tonon Kankei", The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 63rd, 25 August, 2004 (25.08.04), page 360, P-1053	1-44
X	Yasuyoshi MIYATA et al., "Jinsaibogan Kanja ni Okeru acute-phase reactants, BFP Oyobi IAP ni Tsuite no Rinshoteki Kento", The Japanese Journal of Urology Vol.92 No.2, 20 February, 2001 (20.02.01), 189(237), MP-39	1-44
P, X	Yasuo AWAKURA et al., "DNA Chip o Mochiita Tanmei Jinsaibogan ni Okeru Yogo Marker no Tansaku", The 94th Annual Meeting of the Japanese Urological Association, 10 March, 2006 (10.03.06), Vol.97, No.2, 163(231), APP-017	1-44
A	Lam JS et al., Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis, and response to treatment for renal cell carcinoma therapy., Clin Cancer Res. 2004 Sep 15, Vol.10(18 Pt 2): 6304S-9S.	1-44
A	JP 2004-531713 A (Merck Patent GmbH), 14 October, 2004 (14.10.04), & EP 1373900 A & WO 02/082076 A2 & CA 2442957 A & BR 208603 A & CZ 20032787 A & HU 303749 A & SK 12872003 A & PL 363009 A & CN 1630819 A	1-44
A	WO 02/096943 A1 (Asahi Kasei Corp.), 05 December, 2002 (05.12.02), SEQ ID NO 120 & US 2003/0092616 A1	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317380

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

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

Igaku·Yakugaku Yokoshu Zenbun Database

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317380

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 extra 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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

International application No.

PCT/JP2006/317380

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The matter common to claims 1 to 44 resides in a probe which recognizes a specific sequence to thereby detect kidney cancer *in vitro* in a subject.

However, the above common matter was publicly known on the priority date of the present case (see, if necessary, documents 3 to 6).

As a result, the common matter as described above falls within the category of prior art and, therefore, this common matter cannot be considered as a special technical feature.

Such being the case, the inventions as set forth in the claims are classified into those having special technical features respectively in the base sequences represented by SEQ ID NOS:1 to 10, 12 to 20 and 22 to 47 and the amino acid sequences represented by SEQ ID NOS:151, 153, 155 to 160 and 161 to 190.

Although the claims have 83 general inventive concepts corresponding to the SEQ ID NOS. as cited above, there is seemingly no novel special technical feature common to these general inventive concepts. Thus, it appears that the present case does not comply with the requirement of unity of invention (Rules for the Enforcement of the Law, Article 13 (PCT Rules 13.1, 13.2 and 13.3)).

3. Koichi SHIOI et al., "Tanmei Saibo Jingan ni Okeru Fibronectin Hatsugen to Rinsho Byori-Yogo tonon Kankei", The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 63rd, 25 August, 2004 (25.08.04), p.361-362, P-1060

4. Koichi SHIOI et al., "Tanmei Saibo Jingan ni Okeru VCAM1 no Hatsugen to Rinsho Byori-Yogo tonon Kankei", Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, 64th, 15 August, 2005 (15.08.05), p.395, PP2-0953

5. Masahiro YAO et al., "Jinsaibogan deno ADFP Hatsugen to Rinsho Byori-Yogo tonon Kankei", The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 63rd, 25 August, 2004 (25.08.04), p.360, P-1053

6. Yasuyoshi MIYATA et al., "Jinsaibogan Kanja ni Okeru acute-phase reactants, BFP Oyobi IAP ni Tsuite no Rinshoteki Kento", The Japanese Journal of Urology vol.92, No.2, 20 February, 2001 (20.02.01), MP-39

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/317380									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C12N15/00(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, G01N33/574(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C12N15/00, C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/53, G01N33/574											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2006年										
日本国実用新案登録公報	1996-2006年										
日本国登録実用新案公報	1994-2006年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CAplus (STN), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/Geneseq, JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2), 医学・薬学予稿集全文データベース											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	矢尾正祐外, 遺伝子発現解析にもとづく淡明細胞腎癌の予後予測モデルの構築, 日本癌学会学術総会記事, 64 th , 2005.08.15, p. 291, PA2-0655	1-44									
X	粟倉康夫外, DNAチップを用いた淡明腎細胞癌における予後予測マーカーの探索, 日本癌学会学術総会記事, 64 th , 2005.08.15, p. 394-395, PP2-0951	1-44									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 22.09.2006		国際調査報告の発送日 03.10.2006									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田中 晴絵 電話番号 03-3581-1101 内線 3488	4N 9739								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 1 7 3 8 0

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 1 7 3 8 0
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	塩井康一外, 淡明細胞腎癌における Fibronectin 発現と臨床病理・ 予後との関係, 日本癌学会総会記事, 63rd, 2004. 08. 25, p. 361-362, P-1060	1-44
X	塩井康一外, 淡明細胞腎癌における VCAM1 の発現と臨床病理・予後 との関係, 日本癌学会学術総会記事, 64 th , 2005. 08. 15, p. 395, PP2-0953	1-44
X	矢尾正祐外, 腎細胞癌での ADFP 発現と臨床病理・予後との関係, 日 本癌学会総会記事, 63rd, 2004. 08. 25, p. 360, P-1053	1-44
X	宮田康好外, 腎細胞癌患者における acute-phase reactants, BFP お よび IAP についての臨床的検討, 日本泌尿器科学会雑誌 9 2 巻 2 号, 2001. 02. 20, 189 (237), MP-39	1-44
P X	栗倉康夫外, DNA チップを用いた淡明腎細胞癌における予後マーカー の探索, 第 9 4 回日本泌尿器科学会総会, 2006. 03. 10, Vol. 97, No. 2, 163 (231), APP-017	1-44
A	Lam JS et al., Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis, and response to treatment for renal cell carcinoma therapy., Clin Cancer Res. 2004 Sep 15, Vol. 10 (18 Pt 2) :6304S-9S.	1-44
A	JP 2004-531713 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベスレンクテル ハフトン グ) 2004. 10. 14 & EP 1373900 A & WO 02/082076 A2 & CA 2442957 A & BR 208603 A & CZ 20032787 A & HU 303749 A & SK 12872003 A & PL 363009 A & CN 1630819 A	1-44
A	WO 02/096943 A1 (旭化成株式会社) 2002. 12. 05, SEQ ID NO 120 & US 2003/0092616 A1	1-44

(第 III 欄の続き)

請求の範囲 1 - 4 4 に共通の事項は、被験者における腎ガンを検出するための、特定の配列を認識するプローブである。

しかしながら、上記共通の事項は、本願優先日当時公知であった（要すれば、文献 3 ~ 6 参照。）

結果として、上記共通の事項は先行技術の域をでないから、この共通事項は特別な技術的特徴とすることはできない。

それ故、請求の範囲に記載された発明は、配列番号 1 ~ 1 0、1 2 ~ 2 0、2 2 ~ 4 7 で表される塩基配列、配列番号 1 5 1、1 5 3、1 5 5 ~ 1 6 0、1 6 1 ~ 1 9 0 で表されるアミノ酸配列それぞれに特別な技術的特徴を有するものに分類される。

してみれば、請求の範囲には、上記配列番号に対応した 8 3 の一般的発明概念が記載されているが、それぞれの一般的発明概念の間には、新規な特別な技術的特徴が共有されていないため、この出願は発明の単一性の要件（法施行規則第 1 3 条（PCT 規則 13.1、13.2 及び 13.3）を満たしていないと認める。

3. 塩井康一外、淡明細胞腎癌における Fibronectin 発現と臨床病理・予後との関係、日本癌学会総会記事、63rd, 2004.08.25, p.361-362, P-1060

4. 塩井康一外、淡明細胞腎癌における VCAM1 の発現と臨床病理・予後との関係、日本癌学会学術総会記事、64th, 2005.08.15, p.395, PP2-0953

5. 矢尾正祐外、腎細胞癌での ADFP 発現と臨床病理・予後との関係日本癌学会学術総会記事、63rd, 2004.08.25, p.360, P-1053

6. 宮田康好外、腎細胞癌患者における acute-phase reactants, BFP および IAP についての臨床的検討、日本泌尿器科学会雑誌 9 2 巻 2 号, 2001.02.20, MP-39

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 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/574	A		
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	M		
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 2		
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 14/47			
	C 0 7 K 16/18			

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

(72)発明者 秋山 英雄

神奈川県藤沢市片瀬山4丁目15-2

(72)発明者 妙本 陽

神奈川県鎌倉市津西2丁目1番17号 東レ腰越社宅K-204号

(72)発明者 田中 祥徳

神奈川県鎌倉市手広1111 東レ手広寮110号室

(72)発明者 鄭 基晩

神奈川県鎌倉市津西2丁目1番20号 東レ腰越社宅L-203号

(72)発明者 信正 均

滋賀県大津市中央4丁目2-9

(72)発明者 野村 修

神奈川県鎌倉市津西2丁目2-26 東レ腰越社宅A2

(72)発明者 小川 修

京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内

(72)発明者 中村 英二郎

京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内

(72)発明者 辻本 豪三

京都府京都市左京区吉田下阿達町46-29 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内

Fターム(参考) 4B024 AA11 AA19 AA20 CA01 CA09 CA11 CA12 HA13 HA14

4B029 AA07 AA23 BB20 CC01 CC02 CC03 FA12 FA15

4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ08 QQ53 QQ79 QR32 QR35 QR40 QR48

QR55 QR56 QR84 QS33 QS34 QX02

4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA50 FA71 FA72

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	用于诊断肾癌的组合物和方法，预测肾癌患者的预后		
公开(公告)号	JPWO2007026896A1	公开(公告)日	2009-03-12
申请号	JP2007533368	申请日	2006-09-01
[标]申请(专利权)人(译)	东丽株式会社 国立大学法人京都大学		
申请(专利权)人(译)	东丽株式会社 国立大学法人京都大学		
[标]发明人	小園 聡子 秋山 英雄 妙本 陽 田中 祥徳 鄭 基晩 信正 均 野村 修 小川 修 中村 英二郎 辻本 豪三		
发明人	小園 聡子 秋山 英雄 妙本 陽 田中 祥徳 鄭 基晩 信正 均 野村 修 小川 修 中村 英二郎 辻本 豪三		
IPC分类号	C12Q1/68 C12Q1/02 C12N15/09 C12M1/00 G01N33/574 G01N33/53 G01N37/00 C07K14/47 C07K16/18		
CPC分类号	G01N33/57438 C12Q1/6837 C12Q1/6886 C12Q2600/112 C12Q2600/118		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12Q1/02 C12N15/00.A C12N15/00.F C12M1/00.A G01N33/574.A G01N33/53.M G01N37/00.102 C07K14/47 C07K16/18		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/AA19 4B024/AA20 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA12 4B024/HA13 4B024/HA14 4B029/AA07 4B029/AA23 4B029/BB20 4B029/CC01 4B029/CC02 4B029/CC03 4B029/FA12 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR56 4B063/QR84 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX02 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA50 4H045/FA71 4H045/FA72		
优先权	2005255499 2005-09-02 JP 2005318589 2005-11-01 JP		
其他公开文献	JPWO2007026896A5 JP5435529B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明选自自由多核苷酸，其变体或其片段组成的组，其中与得自预后良好的患者的肾癌细胞相比，得自预后差的患者的肾癌细胞的表达水平有差异。肾癌，肾癌，包括一种或多种多核苷酸或表达水平发生变化的多肽，特异性结合其变体或片段的抗体或其片段的检测/诊断，本发明涉及用于诊断癌症的转移和/或肾癌的预后的组合物，试剂盒或DNA芯片及其用途。

配列番号	Ensemble Gene ID	GenBank 登录番号	遺伝子名	配列番号	Ensemble Gene ID	GenBank 登录番号	遺伝子名
1	ENSG00000100836	NM_004643	PABPN1	26	ENSG00000179097	NM_000866	HTR1F
2	ENSG00000180036	NM_032409	PINK1	27	ENSG00000101350	NM_004798	KTF3B
3	ENSG00000160181	NM_005423	TRF2	28	ENSG00000001465	NM_133506	DCN
4	ENSG00000106253	NM_003751	EIF3S9	29	ENSG00000162526	NM_052841	STK22C
5	ENSG00000125952	NM_002382	MAX	30	ENSG00000005070	HX640985	DKFZp566C0424
6	ENSG00000105663	NM_014727	MLL1	31	ENSG00000118432	NM_016083	CNR1
7	ENSG00000165995	NM_000724	CACNB2	32	ENSG00000005128	NM_004838	HOMER3
8	ENSG000000015171	NM_006624	ZMYND11	33	ENSG00000177032	NM_016602	GPR2
9	ENSG00000111960	NM_004638	BAT2	34	ENSG00000163268	NM_022908	FLJ12442
10	ENSG00000115216	NM_013392	NRBP	35	ENSG00000133500	NM_006891	XLKD1
11	ENSG00000160294	NM_003906	MCMSAP	36	ENSG00000177303	NM_020753	CASKIN2
12	ENSG00000139825	NM_001845	COL4A1	37	ENSG00000179877	NM_000393	COL5A2
13	ENSG00000079277	NM_003684	MKNK1	38	ENSG00000165925	NM_007371	BRD3