(19)日本国特許庁(JP)　(12)**公 表 特 許 公 報(A)**　(11)特許出願公表番号

特表2017-507320

(P2017-507320A)

(43)公表日　**平成29年3月16日(2017.3.16)**

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/574	***(2006.01)***	G01N	33/574	ZNAA	2G045
C12Q 1/68	***(2006.01)***	C12Q	1/68	A	4B063
C07K 16/30	***(2006.01)***	C12Q	1/68	Z	4C084
A61K 45/00	***(2006.01)***	C07K	16/30		4C085
A61K 39/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 94 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-538689(P2016-538689)
(86)(22)出願日　平成26年12月12日(2014.12.12)
(85)翻訳文提出日　平成28年7月25日(2016.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/GB2014/053694
(87)国際公開番号　WO2015/087088
(87)国際公開日　平成27年6月18日(2015.6.18)
(31)優先権主張番号　1322034.8
(32)優先日　平成25年12月12日(2013.12.12)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(71)出願人　515149328
アルマック・ダイアグノスティクス・リミテッド
Ａｌｍａｃ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ Ｌｉｍｉｔｅｄ
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】前立腺癌分類

(57)【要約】
対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含む方法を提供する。当該方法は転移の可能性を予測するために使用され得る。前立腺癌に対する処置を診断および選択するための方法、対応する処置方法も記載する。当該方法を行うためのシステム、キットおよびコンピュータープログラムも提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み、決定された発現レベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、方法。
【請求項２】
ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、Ｆ３、ＣＥＮＰＦ、ＭＹＢＰＣ１、ＳＥＬＥ、ＣＥＢＰＤ、およびＸＢＰ１の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前立腺癌の特性化および／または予後が、再発の可能性の増加を予測すること、および／または転移の可能性の増加を予測することを含むか、当該予測することから本質的になるか、または当該予測することからなる、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前立腺癌の特性化および／または予後が、前立腺癌が予後不良を有するか否かを決定することを含むか、当該決定することから本質的になるか、または当該決定することからなる、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
発現レベルを参照値とまたは１つ以上のコントロールサンプルの発現レベルと比較することを含む、前記請求項に記載の方法。
【請求項６】
発現レベルを１つ以上のコントロールサンプルにおいて同じ遺伝子の発現レベルと比較する、前記請求項に記載の方法。
【請求項７】
サンプルにおいて前立腺癌細胞におけるＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、およびＦ１２の少なくとも１つの発現レベルを、同じサンプルにおいて正常細胞における同じ遺伝子の発現レベルと比較する、前記請求項に記載の方法。
【請求項８】
参照遺伝子の発現レベルを決定することをさらに含む、前記請求項に記載の方法。
【請求項９】
ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＨＪＵＲＰ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを参照遺伝子の発現レベルと比較する、前記請求項に記載の方法。
【請求項１０】
参照遺伝子がＴＰＴ１、ＲＰＳ１４またはＲＰＬ３７Ａである、請求項８または請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳ

ＴＲ１の少なくとも１つの発現レベルの増加が、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を示すか、またはＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少が、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を示す、前記請求項に記載の方法。

【請求項１２】

発現レベルがタンパク質、ＲＮＡまたはエピジェネティック修飾のレベルで決定される、前記請求項に記載の方法。

【請求項１３】

エピジェネティック修飾がＤＮＡメチル化である、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

発現レベルが免疫組織化学によって決定される、前記請求項に記載の方法。

【請求項１５】

発現レベルが標識にコンジュゲートされた抗体を使用して決定される、前記請求項に記載の方法。

【請求項１６】

発現レベルがマイクロアレイ、ノーザンブロット法、ＲＮＡ－ｓｅｑ（ＲＮＡシーケンシング）、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ＲＮＡ検出または核酸増幅によって決定される、前記請求項に記載の方法。

【請求項１７】

サンプルから全ＲＮＡを抽出することをさらに含む、前記請求項に記載の方法。

【請求項１８】

対象由来のサンプルを得ることをさらに含む、前記請求項に記載の方法。

【請求項１９】

サンプルが前立腺組織を含むか、当該組織から本質的になるか、または当該組織からなる、前記請求項に記載の方法。

【請求項２０】

サンプルがホルマリン固定パラフィン包埋生検サンプルを含むか、当該サンプルから本質的になるか、または当該サンプルからなる、前記請求項に記載の方法。

【請求項２１】

ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の少なくとも１つ、およびＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含む、前記請求項に記載の方法。

【請求項２２】

対象において前立腺癌に対する処置を選択するための方法であって

（ａ）当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、Ｏ

ＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定すること、ここで、決定された発現レベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、および
（ｂ）前立腺癌の特性化および／または予後に適当な処置を選択すること
を含む方法。
【請求項２３】
対象において前立腺癌に対する処置を選択するための方法であって
（ａ）当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定すること、ここで、決定された発現レベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、
（ｂ）前立腺癌の特性化および／または予後に適当な処置を選択すること、および
（ｃ）当該対象を選択された処置で処置すること
を含む方法。
【請求項２４】
前立腺癌の特性化および／または予後が再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加であるとき、選択された処置が
ａ）抗ホルモン処置、好ましくはビカルタミドおよび／またはアビラテロン
ｂ）細胞毒性剤
ｃ）生物学的製剤、好ましくは抗体および／またはワクチン、さらに好ましくはＳｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ
ｄ）放射線治療、所望により拡大放射線治療、好ましくは広範囲放射線治療
ｅ）標的療法
ｆ）手術
の１つ以上である、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２５】
化学療法剤または放射線治療、所望により拡大放射線治療、好ましくは広範囲放射線治療を対象に投与するか、または手術を対象に行うことを含む前立腺癌を処置する方法であって、請求項２２から２４のいずれかに記載の方法に基づいて対象が処置を選択される、方法。
【請求項２６】
対象において前立腺癌を処置することにおける使用のための化学療法剤であって、請求項２２から２４のいずれかに記載の方法に基づいて対象が処置を選択される、化学療法剤。
【請求項２７】
化学療法剤または放射線治療、所望により拡大放射線治療、好ましくは広範囲放射線治療を対象に投与するか、または手術を対象に行うことを含む前立腺癌を処置する方法であって、対象がＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の少なくとも１つの発現レベルの増加、および／またはＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ

６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少を有する、方法。

【請求項２８】

　対象において前立腺癌を処置することにおける使用のための化学療法剤であって、当該対象が、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の少なくとも１つの発現レベルの増加、および／またはＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少を有する、化学療法剤。

【請求項２９】

　請求項２５または２７に記載の方法または請求項２６または２８に記載の使用のための化学療法剤であって、当該化学療法剤が

ａ）抗ホルモン処置、好ましくはビカルタミドおよび／またはアビラテロン

ｂ）細胞毒性剤

ｃ）生物学的製剤、好ましくは抗体および／またはワクチン、さらに好ましくはＳｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ、および／または

ｄ）標的治療剤

を含むか、当該物から本質的になるか、または当該物からなる、方法または化学療法剤。

【請求項３０】

　細胞毒性剤が白金をベースとする薬剤および／またはタキサンである、請求項２４または２９に記載の方法。

【請求項３１】

　白金をベースとする薬剤がシスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンから選択される、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

　タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項３０に記載の方法。

【請求項３３】

　ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのタンパク質産物に特異的に結合する抗体。

【請求項３４】

　標識にコンジュゲートされた請求項３３に記載の抗体。

【請求項３５】

　対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するための、請求項３３または３４に記載の抗体の使用。

【請求項３６】

　対象において増加した転移能を有する前立腺癌を診断するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１

、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み、決定された発現レベルを使用して、対象が増加した転移能を有する前立腺癌を有するか否かを同定する、方法。

【請求項３７】

対象において増加した転移能を有する前立腺癌を診断するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＰＤＥ４Ｄ、およびＦ１２の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み、決定された発現レベルを使用して、対象が増加した転移能を有する前立腺癌を有するか否かを同定する、方法。

【請求項３８】

対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定し、再発および／または転移の可能性の増加の細胞特性の存在または非存在を同定することを含み、前記細胞の決定された存在または非存在を使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、方法。

【請求項３９】

対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、

ａ）当該対象由来のサンプルを得ること

ｂ）ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのタンパク質産物に特異的な抗体を当該対象由来のサンプルに適用すること

ｃ）抗体－タンパク質複合体を検出する検出剤を適用すること

ｄ）検出剤を使用して、タンパク質のレベルを決定すること

ｄ）タンパク質の決定されたレベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供すること

を含む方法。

【請求項４０】

前の請求項に記載の方法を行うためのシステムまたは装置。

【請求項４１】

対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのシステムまたは試験キットであって、

ａ）当該対象由来のサンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ

３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定するための１つ以上の試験装置
ｂ）処理装置；および
ｃ）処理装置によって実行されるとき、
（ｉ）１つ以上の試験装置にて、当該サンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの決定された発現レベルにアクセスする、および／または当該発現レベルを計算する
（ｉｉ）当該サンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのレベルの増加または減少が存在するか否かを計算する；および
（ｉｉｉ）前立腺癌の特性化および／または予後を処理装置から出力する
ように構成されるコンピューターのアプリケーションを含む、記憶媒体
を含む、システムまたは試験キット。
【請求項４２】
　処理装置からの出力のためのディスプレーをさらに含む、請求項４１に記載のシステムまたは試験キット。
【請求項４３】
　請求項４１または４２に記載のコンピューターのアプリケーションを含む、コンピューターのアプリケーションまたは記憶媒体。
【請求項４４】
　対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＡＤＡＭＴＳ９、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＮＲ４Ａ３、ＰＴＧＳ２、ＲＩＮ２、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ３およびＴＳＣ２２Ｄ１の少なくとも１つのメチル化状態を決定することを含み、決定されたメチル化状態を使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、方法。
【請求項４５】
　ＡＤＡＭＴＳ９、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＮＲ４Ａ３、ＰＴＧＳ２、ＲＩＮ２、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ３およびＴＳＣ２２Ｄ１の少なくとも１つが高メチル化されているとき、再発および／または転移の可能性が増加する、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
　請求項３３または３４に記載の１つ以上の抗体を含む、対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのキット。

【請求項４７】
　請求項４３に記載のコンピューターのアプリケーションまたは記憶媒体をさらに含む、請求項４６に記載のキット。
【請求項４８】
　対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのコンピュータープログラム製品であって、コンピューターに、
（ｉ）１つ以上の試験装置にて、サンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの決定された発現レベルにアクセスさせる、および／または当該発現レベルを計算させる；
（ｉｉ）サンプルにおいて、ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのレベルの増加または減少が存在するか否かを計算させる；および
（ｉｉｉ）前立腺癌の特性化および／または予後に関して出力を提供させる
具体化されたコンピューター可読のプログラム命令を有する持続性のコンピューター可読の記憶装置を含む、コンピュータープログラム製品。
【請求項４９】
　対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのキットであって、
ＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのＲＮＡ産物に特異的な１つ以上のオリゴヌクレオチドプローブを含み、
以下の成分：
ａ）ブロッキングプローブ
ｂ）ＰｒｅＡｍｐｌｉｆｉｅｒ
ｃ）Ａｍｐｌｉｆｉｅｒおよび／または
ｄ）標識分子
の１つ以上をさらに含む、キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
　本願発明は前立腺癌に関する。バイオマーカーに頼る前立腺癌を特徴付ける、および前立腺癌を予後決定するための方法を提供する。当該方法において有用な抗体、キットおよびシステムも記載する。

【背景技術】
【０００２】
前立腺癌は、生涯発生率１５．３％の男性において最も一般的な悪性腫瘍である（Howlader 2012）。１９９９－２００６年のデータによると、約８０％の前立腺癌患者は、前立腺に臨床的に限定される早期疾患を示し（Altekruse et al 2010）、この約６５％が外科的切除または放射線治療によって治療される（Kattan et al 1999、Pound et al 1999）。３５％がＰＳＡ再発を発症し、この約３５％が治療不可能である局所性再発または転移性再発を発生する。現在、早期前立腺癌を有するどの患者が再発を発症する可能性があるか、さらに集中治療から利益を受けるかは不明である。現在の予後因子、例えばＧｌｅａｓｏｎスコアにより測定されるときの腫瘍悪性度は予後値を有するが、考えられる低い悪性度（７以下）のかなりの数は再発し、高い悪性度の腫瘍の一部は再発しない。さらに、Ｇｌｅａｓｏｎの７つの腫瘍の予後においてかなりの多様性が存在する（Makarov et al 2002、Rasiah et al 2003）。さらに、Ｇｌｅａｓｏｎスコアの等級付けが変化し、時間とともにＧｌｅａｓｏｎスコアの分布において変化をもたらすことが明らかになっている（Albertsen et al 2005、Smith et al 2002）。
【０００３】
現在、同じ解剖学的部位由来の多くの固形腫瘍が分子レベルで多くの異なるエンティティー(entities)を示すことが明らかである（Perou et al 2000）。ＤＮＡマイクロアレイプラットフォームは、保管されたパラフィン包埋組織からの何万もの転写産物の同時の分析を可能とし、分子サブグループ(subgroup)の同定に理想的に適している。この種のアプローチは、乳癌（van't Veer et al 2002）および大腸癌（Bertucci et al 2004）のような固形腫瘍において転移能を有する原発性癌を同定している。
【発明の概要】
【０００４】
本願発明は、前立腺癌バイオマーカーの同定および確認に基づく。
【０００５】
本願発明者らは、分子レベルで転移性疾患と類似である原発性前立腺癌のグループを同定した。これらの腫瘍は、いくつかの遺伝子の発現および定義される経路の喪失によって定義される；さらに、このグループは、有糸分裂に関与する遺伝子の発現の増加をもたらすプロトオンコジーン(proto-oncogene)ＦＯＸＭ１の活性化により定義される。多変量(multivariate)予後力(prognostic power)を有し、腫瘍が再発および／または転移発生の増加した可能性を有するか否かをあらかじめ評価するために使用することができる、このサブグループ内で腫瘍を同定することができる一連のバイオマーカーを、定義している。
【０００６】
したがって、第１の局面において、本願発明は、対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み、決定された発現レベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、方法を提供する。
【０００７】
本願発明の全ての局面において、前立腺癌は原発性前立腺癌であり得る。
【０００８】
本願発明のさらなる局面において、対象において増加した転移能を有する前立腺癌を診断するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３

、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み、決定された発現レベルを使用して、対象が増加した転移能を有する前立腺癌を有するか否かを同定する、方法を提供する。

【０００９】

さらなる局面において、本願発明は、対象において増加した転移能を有する前立腺癌を診断するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２およびＰＤＫ４の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み、決定された発現レベルを使用して、対象が増加した転移能を有する前立腺癌を有するか否かを同定する、方法に関する。

【００１０】

本願発明はまた、対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定し、再発および／または転移の可能性の増加の細胞特性の存在または非存在を同定することを含み、前記細胞の決定された存在または非存在を使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、方法に関する。

【００１１】

さらなる局面において、本願発明は、対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、

ａ）当該対象由来のサンプルを得ること

ｂ）ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのタンパク質産物に特異的な抗体を当該対象由来のサンプルに適用すること

ｃ）抗体－タンパク質複合体を検出する検出剤を適用すること

ｄ）検出剤を使用して、タンパク質のレベルを決定すること

ｄ）タンパク質の決定されたレベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供すること

を含む方法に関する。

【００１２】

前立腺癌の特性化、予後または診断をまた、処置を導くために使用することができる。

【００１３】

したがって、さらなる局面において、本願発明は、対象において前立腺癌に対する処置

を選択するための方法であって
（ａ）当該対象由来のサンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定すること、ここで、決定された発現レベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、および
（ｂ）前立腺癌の特性化および／または予後に適当な処置を選択すること
を含む方法に関する。
【００１４】
さらなる局面において、本願発明は、対象において前立腺癌に対する処置を選択するための方法であって
（ａ）当該対象由来のサンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定すること、ここで、決定された発現レベルを使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、
（ｂ）前立腺癌の特性化および／または予後に適当な処置を選択すること、および
（ｃ）当該対象を選択された処置で処置すること
を含む方法に関する。
【００１５】
本願発明はまた、化学療法剤または放射線治療、所望により拡大放射線治療、好ましくは広範囲放射線治療を対象に投与するか、または手術を対象に行うことを含む前立腺癌を処置する方法であって、本願明細書に記載されている方法に基づいて対象が処置を選択される、方法に関する。
【００１６】
さらなる局面において、本願発明は、対象において前立腺癌を処置することにおける使用のための化学療法剤であって、本願明細書に記載されている方法に基づいて対象が処置を選択される、化学療法剤に関する。
【００１７】
さらなる局面において、本願発明は、化学療法剤または放射線治療、所望により拡大放射線治療、好ましくは広範囲放射線治療を対象に投与するか、または手術を対象に行うことを含む前立腺癌を処置する方法であって、対象がＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の少なくとも１つの発現レベルの増加、および／またはＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少を有する、方法に関する。

【００１８】
本願発明はまた、対象において前立腺癌を処置することにおける使用のための化学療法剤であって、当該対象が、ＨＪＵＲＰ、ＰＤＲＧ１、ＴＲＰＭ３、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の少なくとも１つの発現レベルの増加、および／またはＣＲＥＭ、ＥＲＲＦＩ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＫ４、ＰＤＥ４Ｄ、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少を有する、化学療法剤に関する。

【００１９】
１つの態様において、化学療法剤が
ａ）抗ホルモン処置、好ましくはビカルタミドおよび／またはアビラテロン
ｂ）細胞毒性剤
ｃ）生物学的製剤、好ましくは抗体および／またはワクチン、さらに好ましくはＳｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ、および／または
ｄ）標的治療剤
を含むか、当該物から本質的になるか、または当該物からなる。

【００２０】
適当な治療および治療剤は、以下にさらに詳細に議論される。

【００２１】
遺伝子ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６ならびにそれらのタンパク質産物は、以下の表Ａにさらに詳細に記載され、定義される。遺伝子はまた、バイオマーカーと互換的に見なされる。

【００２２】
表Ａ

【表Ａ－１】

遺伝子	以前の名前および記号および同義語（ＨＧＮＣデータベース）	Ｕｎｉｐｒｏｔ番号	タンパク質
ＦＯＸＭ１	ＦＫＨＬ１６、ＨＦＨ－１１、ＨＮＦ－３、ＩＮＳ－１、「Ｍ期リンタンパク質２」、ＭＰＨＯＳＰＨ２、ＭＰＰ２、ＴＧＴ３、トライデント	Ｑ０８０５０	フォークヘッドボックスＭ１
ＴＲＰＭ３	ＧＯＮ－２、ＫＩＡＡ１６１６、ＬＴＲＰＣ３、「メラスタチン２」	Ｑ９ＨＣＦ６	一過性受容器電位陽イオンチャネルサブファミリーＭメンバー３
ＰＤＲＧ１	Ｃ２０ｏｒｆ１２６、「染色体２０オープンリーディングフレーム１２６」、ｄＪ３１０Ｏ１３．３	Ｑ９ＮＵＧ６	ｐ５３およびＤＮＡ損傷制御タンパク質１
ＳＲＳＦ５	ＳＦＲＳ５、「スプライシング因子、アルギニン／セリン－リッチ５」、ＨＲＳ、「ＳＲスプライシング因子５」、ＳＲＰ４０	Ｑ１３２４３	セリン／アルギニン－リッチスプライシング因子５
ＰＤＥ４Ｄ	ＤＰＤＥ３、「ホスホジエステラーゼ４Ｄ、ｃＡＭＰ－特異的（ダンス(dunce)（ショウジョウバエ）－ホモログホスホジエステラーゼＥ３）」	Ｑ０８４９９	ｃＡＭＰ－特異的３’，５’－環状ホスホジエステラーゼ４Ｄ
Ｆ１２	Ｎ／Ａ	Ｐ００７４８	凝固因子ＸＩＩ
ＰＤＫ４	「ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム４」	Ｑ１６６５４	［ピルビン酸デヒドロゲナーゼ［リポアミド］］キナーゼアイソザイム４、ミトコンドリアの
ＡＤＡＭＴＳ１	「トロンボスポンジンタイプ１モチーフ、１を有するジスインテグリン様およびメタロプロテアーゼ（レプロリシン（reprolysin）タイプ）」、Ｃ３－Ｃ５、ＫＩＡＡ１３４６、ＭＥＴＨ１	Ｑ９ＵＨＩ８	トロンボスポンジンモチーフ１を有するジスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ
ＡＤＡＭＴＳ９	ＫＩＡＡ１３１２	Ｑ９Ｐ２Ｎ４	トロンボスポンジンモチーフ９を有するジスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ

【表Ａ－２】

Ｂ３ＧＮＴ５	Ｂ３ＧＮ－Ｔ５、ベータ３Ｇｎ－Ｔ５、「ラクトシルセラミド１，３－Ｎ－アセチル－ベータ－Ｄ－グルコサミニルトランスフェラーゼ」	Ｑ９ＢＹＧ０	ラクトシルセラミド１，３－Ｎ－アセチル－ベータ－Ｄ－グルコサミニルトランスフェラーゼ
ＣＤ３８	「ＣＤ３８抗原（ｐ４５）」、「ＡＤＰ－リボシルシクラーゼ１」、「ＮＡＤ（＋）ヌクレオシダーゼ」	Ｐ２８９０７	ＡＤＰ－リボシルシクラーゼ１
ＣＥＢＰＤ	Ｃ／ＥＢＰ－デルタ、ＣＥＬＦ、ＣＲＰ３、ＮＦ－ＩＬ６－ベータ	Ｐ４９７１６	ＣＣＡＡＴ／エンハンサー結合タンパク質デルタ
ＣＥＮＰＦ	「セントロメアタンパク質Ｆ、３５０／４００ｋＤａ（マイトシン）」、ｈｃｐ－１、「マイトシン」	Ｐ４９４５４	セントロメアタンパク質Ｆ
ＣＲＥＭ	ｈＣＲＥＭ－２	Ｑ０３０６０	ｃＡＭＰ応答配列モジュレーター
ＤＫＫ１	「ｄｉｃｋｋｏｐｆ（アフリカツメガエル(Xenopus laevis)）ホモログ１」、「ｄｉｃｋｋｏｐｆ１ホモログ（アフリカツメガエル(Xenopus laevis)）」、ＤＫＫ－１、ＳＫ	Ｏ９４９０７	Ｄｉｃｋｋｏｐｆ－関連タンパク質１
ＥＭＰ１	ＣＬ－２０、ＴＭＰ	Ｐ５４８４９	上皮性膜タンパク質１
ＥＲＲＦＩ１	ＧＥＮＥ－３３、ＭＩＧ－６、ＲＡＬＴ	Ｑ９ＵＪＭ３	ＥＲＢＢ受容体フィードバックインヒビター１
Ｆ３	ＣＤ１４２	Ｐ１３７２６	組織因子
ＨＪＵＲＰ	ＤＫＦＺｐ７６２Ｅ１３１２、ＦＡＫＴＳ、ｈＦＬＥＧ１、ＵＲＬＣ９	Ｑ８ＮＣＤ３	ホリデイ構造認識タンパク質
ＩＬ１Ｒ１	ＩＬ１Ｒ、ＩＬ１ＲＡ、ＣＤ１２１Ａ、Ｄ２Ｓ１４７３	Ｐ１４７７８	インターロイキン－１受容体タイプ１

【表Ａ－３】

ＩＬ８	３－１０Ｃ、「肺胞マクロファージ走化性因子Ｉ」、ＡＭＣＦ－Ｉ、ｂ－ＥＮＡＰ、「ベータ内皮細胞由来好中球活性化ペプチド」、「ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド８」、ＣＸＣＬ８、ＧＣＰ－１、ＧＣＰ１、「顆粒球走化性タンパク質１」、ＩＬ－８、Ｋ６０、ＬＥＣＴ、ＬＵＣＴ、「肺巨細胞癌腫由来走化性タンパク質」、「リンパ球由来好中球活性化ペプチド」、ＬＹＮＡＰ、ＭＤＮＣＦ、ＭＯＮＡＰ、「単球由来好中球走化性因子」、「単球由来好中球活性化ペプチド」、ＮＡＦ、ＮＡＰ－１、ＮＡＰ１、「好中球活性化ペプチド１」、ＳＣＹＢ８、ＴＳＧ－１、「腫瘍壊死因子誘導遺伝子１」	Ｐ１０１４５	インターロイキン－８
ＪＵＮＢ	Ｎ／Ａ	Ｐ１７２７５	転写因子ｊｕｎ－Ｂ
ＫＬＦ１０	「ＴＧＦＢ誘導性早期増殖応答」、ＴＩＥＧ、ＥＧＲＡ、ＴＩＥＧ１	Ｑ１３１１８	Ｋｒｕｅｐｐｅｌ様因子１０
ＫＬＦ４	ＥＺＦ、ＧＫＬＦ	Ｏ４３４７４	Ｋｒｕｅｐｐｅｌ様因子４
ＬＤＬＲ	「家族性高コレステロール血症」、ＬＤＬＣＱ２	Ｐ０１１３０	低比重リポタンパク質受容体
ＬＧＡＬＳ３	ＬＧＡＬＳ２、「ガレクチン３」、ＧＡＬＩＧ、ＭＡＣ－２	Ｐ１７９３１	ガレクチン－３
ＬＰＡＲ１	ＥＤＧ２、「内皮細胞の分化、リゾホスファチジン酸Ｇ－タンパク質－共役受容体、２」、ｅｄｇ－２、Ｇｐｃｒ２６、ＧＰＲ２６、ＬＰＡ１、Ｍｒｅｃ１．３、ｒｅｃ．１．３、ｖｚｇ－１	Ｑ９２６３３	リゾホスファチジン酸受容体１

【表Ａ－４】

ＭＡＬＡＴ１	ＨＣＮ，「ｈｅｐｃａｒｃｉｎ」、ＬＩＮＣ００４７、「長遺伝子間非タンパク質コードＲＮＡ４７」、ＭＡＬＡＴ－１、「転移関連肺腺癌転写産物１」、ＮＣＲＮＡ０００４７、ＮＥＡＴ２、「非タンパク質コードＲＮＡ４７」、「核豊富転写産物２」、「核パラスペックル集合転写産物２（非タンパク質コード）」、ＰＲＯ１０７３	Ｑ９ＵＨＺ２	転移関連肺腺癌転写産物１
ＭＴＵＳ１	「ミトコンドリア腫瘍サプレッサー１」、「ＡＴ２受容体相互作用タンパク質」、「ＡＴ２Ｒ結合タンパク質」、ＡＴＢＰ、ＡＴＩＰ１、ＤＫＦＺｐ５８６Ｄ１５１９、ＦＬＪ１４２９５、ＩＣＩＳ、ＫＩＡＡ１２８８、「ミトコンドリア腫瘍抑制遺伝子１」、ＭＰ４４、ＭＴＳＧ１	Ｑ９ＵＬＤ２	微小管関連腫瘍サプレッサー１
ＭＹＢＰＣ１	「ミオシン結合タンパク質Ｃ、スロータイプ」	Ｑ００８７２	ミオシン結合タンパク質Ｃ、スロータイプ
ＮＦＩＬ３	ＩＬ３ＢＰ１、Ｅ４ＢＰ４、ＮＦ－ＩＬ３Ａ、ＮＦＩＬ３Ａ	Ｑ１６６４９	核因子インターロイキン－３－制御タンパク質
ＮＲ４Ａ３	ＣＨＮ、ＣＳＭＦ、ＭＩＮＯＲ、ＮＯＲ１	Ｑ９２５７０	核受容体サブファミリー４グループＡメンバー３
ＯＡＴ	「回転状萎縮」、ＨＯＧＡ、「オルニチンアミノトランスフェラーゼ」、「オルニチンアミノトランスフェラーゼ前駆体」	Ｐ０４１８１	オルニチンアミノトランスフェラーゼ、ミトコンドリアの
ＰＩ１５	「プロテアーゼインヒビター１５」、Ｐ２５ＴＩ	Ｏ４３６９２	ペプチダーゼインヒビター１５
ＰＴＧＳ２	ＣＯＸ２	Ｐ３５３５４	プロスタグランジンＧ／Ｈシンターゼ２
ＲＨＯＢＴＢ３	ＫＩＡＡ０８７８	Ｏ９４９５５	Ｒｈｏ関連ＢＴＢドメイン含有タンパク質３
ＲＩＮ２	ＲＡＳＳＦ４	Ｑ８ＷＹＰ３	ＲａｓおよびＲａｂインタラクター２
ＲＮＦＴ２	ＴＭＥＭ１１８、「膜貫通タンパク質１１８」、ＦＬＪ１４６２７	Ｑ９６ＥＸ２	ＲＩＮＧフィンガーおよび膜貫通ドメイン含有タンパク質２

【表Ａ－５】

ＳＥＬＥ	ＥＬＡＭ、ＥＬＡＭ１、「内皮接着分子１」、ＣＤ６２Ｅ、ＥＳＥＬ	Ｐ１６５８１	Ｅ－セレクチン
ＳＬＣ１５Ａ２	「溶質キャリヤーファミリー１５（Ｈ＋／ペプチド輸送体）、メンバー２」、ＰＥＰＴ２	Ｑ１６３４８	溶質キャリヤーファミリー１５メンバー２
ＳＯＣＳ２	ＣＩＳ２、Ｃｉｓｈ２、ＳＯＣＳ－２、ＳＳＩ－２、ＳＳＩ２、「ＳＴＡＴ誘導ＳＴＡＴインヒビター－２」、ＳＴＡＴＩ２	Ｏ１４５０８	サイトカインシグナル伝達２のサプレッサー
ＳＯＣＳ３	ＣＩＳ３、Ｃｉｓｈ３、ＳＯＣＳ－３、ＳＳＩ－３	Ｏ１４５４３	サイトカインシグナル伝達３のサプレッサー
ＳＳＴＲ１	Ｎ／Ａ	Ｐ３０８７２	ソマトスタチン受容体タイプ１
ＳＴ６ＧＡＬ１	「シアリルトランスフェラーゼ１（ベーターガラクトシドアルファー２，６－シアリルトランスフェラーゼ）」、ＳＩＡＴ１、「ＳＴ６Ｇａｌ　Ｉ」	Ｐ１５９０７	ベーターガラクトシドアルファー２，６－シアリルトランスフェラーゼ１
ＴＳＣ２２Ｄ１	ＴＧＦＢ１Ｉ４、「形質転換増殖因子ベータ１誘導転写産物４」、ＭＧＣ１７５９７、ＴＳＣ２２	Ｑ１５７１４	ＴＳＣ２２ドメインファミリータンパク質１
ＸＢＰ１	ＸＢＰ２	Ｐ１７８６１	Ｘ－ボックス－結合タンパク質１
ＺＦＰ３６	「ジンクフィンガータンパク質３６、Ｃ３Ｈタイプ、ホモログ（マウス）」、Ｇ０Ｓ２４、ＮＵＰ４７５、ＲＮＦ１６２Ａ、ＴＩＳ１１、トリステトラプロリン、ＴＴＰ	Ｐ２６６５１	トリステトラプロリン

【００２３】

　１つの態様において、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５または４６個の発現レベルを決定する。いくつかの態様において、ＦＯＸＭ１が当該パネルに加えられ得る。

【００２４】

　あるいは、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、

ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５または４６個の少なくとも１つのグループの発現レベルを決定する。いくつかの態様において、ＦＯＸＭ１が当該グループに含められ得る。

【００２５】

　１つの態様において、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、Ｆ１２、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＣＥＮＰＦ、ＭＹＢＰＣ１、ＳＥＬＥ、ＣＥＢＰＤ、およびＸＢＰ１の少なくとも１つの発現レベルを決定する。

【００２６】

　１つの態様において、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、Ｆ１２、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＣＥＮＰＦ、ＭＹＢＰＣ１、ＳＥＬＥ、ＣＥＢＰＤ、およびＸＢＰ１の少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３個の発現レベルを決定する。

【００２７】

　特性化は、前立腺癌の分類および／または評価を意味する。予後は、対象に対する前立腺癌の起こりそうな結果を予測することを示す。診断は、前立腺癌の存在を同定することを意味する。

【００２８】

　本願発明の全ての局面において、前立腺癌の特性化および／または予後が再発の可能性の増加を予測することを含んでよく、当該予測することから本質的になってよく、または当該予測することからなってよい。前立腺癌の特性化および／または予後が再発までの時間の短縮を予測することを含んでよく、当該予測することから本質的になってよく、または当該予測することからなってよい。再発は、臨床的再発または生化学的再発であり得る。生化学的再発は、前立腺癌に対する処置後の対象においてＰＳＡレベルの上昇を意味する。生化学的再発は、前立腺癌が有効に処置されなかったか、または再発していることを示し得る。

【００２９】

　前立腺癌の特性化および／または予後は転移の可能性の増加を予測することを含んでよく、当該予測することから本質的になってよく、または当該予測することからなってよい。転移または転移性疾患は、１つの臓器または器官から別の非隣接臓器または器官への癌の拡散である。したがって、産生される疾患の新規発生は転移と呼ばれる。

【００３０】

　前立腺癌の特性化および／または予後はまた、前立腺癌が予後不良を有するか否かを決定することを含んでよく、当該決定することから本質的になってよく、または当該決定することからなってよい。予後不良は、原因特異的生存、すなわち癌特異的生存、または長期生存の可能性の低下であり得る。原因特異的生存または癌特異的生存は、死の他の原因の非存在下で癌生存を示す正味の生存尺度である。癌生存は、６、７、８、９、１０、１１、１２月または１、２、３、４、５年などであり得る。長期生存は、診断後１年、５年、１０年または２０年の生存であり得る。予後不良の前立腺癌は、侵襲性な急成長であり得、および／または処置に対して抵抗性を示し得る。

【００３１】

　１つの態様において、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＨＪＵＲＰ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の、またはＦＯＸＭ１の少なくとも１つの発現レベルの増加が、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を示す。さらなる態様において、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ

３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＩＬ1Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ1およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少は、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を示す。

【００３２】

１つの態様において、本願明細書に記載されている方法は、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＨＪＵＲＰ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１またはＦＯＸＭ１の少なくとも１つ、およびＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＩＬ1Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ1およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することを含み得る。したがって、当該方法は、上方調節マーカーおよび下方調節マーカーの組合せに頼り得る。

【００３３】

１つの態様において、本願明細書に記載されている方法は、発現レベルを参照値と、または１つ以上のコントロールサンプルの発現レベルと、または同じサンプルにおいて１つ以上のコントロール細胞における発現レベルと比較することを含む。コントロール細胞は正常細胞（すなわち非癌性として独立した方法によって特徴付けられる細胞）であり得る。１つ以上のコントロールサンプルは、非癌性細胞からなってよく、または前立腺癌細胞および非癌性細胞の混合物を含んでもよい。発現レベルは、１つ以上のコントロールサンプルまたはコントロール細胞における同じ遺伝子の発現レベルと比較してもよい。

【００３４】

参照値は、前立腺癌を有する対象および前立腺癌を有さない対象由来の様々なサンプルにおいてレベルを決定することによって設定される少なくとも１つの遺伝子の発現の閾値レベルであり得る。前立腺癌は、再発および／または転移および／または予後不良の増加した可能性を有する、または当該可能性を有さない前立腺癌であり得る。閾値を設定するための適当な方法は当業者によく知られている。閾値は、患者データの訓練(training)セットから数学的に得てもよい。したがって、スコア閾値は特定の条件の存在または非存在にしたがって試験サンプルを分離する。この量の解釈、すなわちカットオフ閾値は、公知の結果での患者セットからの開発または訓練段階で得てもよい。したがって、閾値は、当業者に知られている方法によって訓練データから本願発明の方法の実行前に固定され得る。

【００３５】

参照値はまた、最初の時点で対象由来のサンプルにおいて少なくとも１つの遺伝子の発現のレベルを決定することによる少なくとも１つの遺伝子セットの発現の閾値レベルであり得る。次に、同じ対象に対する後の時点で決定される発現レベルを閾値レベルと比較する。したがって、本願発明の方法は、対象において疾患の進行をモニタリングするために、すなわち対象において疾患の継続特性化および／または予後を提供するために使用され得る。例えば、当該方法は、さらに侵襲性の、または潜在的に転移性な形態に発達している前立腺癌を同定するために使用され得る。これは、以下でさらに詳細に議論されるように、処置決定を導くために使用され得る。

【００３６】

発現レベルが正常細胞および再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を有さない前立腺癌由来の細胞間で異ならない遺伝子について、同じサンプルにおいて正常細胞における同じ遺伝子の発現レベルは、コントロールとして使用することがで

きる。

【００３７】

したがって、特定の態様において、サンプルにおいて前立腺癌細胞におけるＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、およびＰＤＫ４の少なくとも１つの発現レベルを、同じサンプルにおいて正常細胞における同じ遺伝子の発現レベルと比較する。

【００３８】

特定の態様において、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、およびＰＤＫ４の少なくとも１つの決定された発現レベルが、サンプルにおいて正常細胞と比較して同じサンプルにおいて前立腺癌細胞にて異ならないとき、当該前立腺癌は再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を有さない。

【００３９】

異なるは、統計的に有意に異なるであり得る。統計的に有意なは、偶然のみに起こっている可能性は低いことを意味する。適当な統計的評価は、任意の適当な方法によって行ってよい。

【００４０】

特定の態様において、遺伝子がＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１またはＦ１２であり、発現レベルがサンプルにおいて正常細胞と比較して同じサンプルにおいて前立腺癌細胞にて増加しているとき、当該前立腺癌は再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を有する。

【００４１】

特定の態様において、遺伝子がＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４ＤまたはＰＤＫ４であり、発現レベルがサンプルにおいて正常細胞と比較して当該サンプルにおいて前立腺癌細胞にて減少しているとき、当該前立腺癌は再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を有する。

【００４２】

本願明細書に記載されている方法は、参照遺伝子の発現レベルを決定することをさらに含み得る。参照遺伝子は、標的遺伝子発現レベルが正常細胞および再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を有さない前立腺癌由来の細胞間で異なるとき、必要とされ得る。

【００４３】

１つの態様において、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを参照遺伝子の発現レベルと比較する。

【００４４】

参照遺伝子は、全ての前立腺癌サンプルにわたって最小の発現分散を有する遺伝子であり得る。したがって、参照遺伝子は、発現レベルが再発および／または転移および／または予後不良の可能性によって変化しない遺伝子であり得る。当業者は、これらの基準に基づいて適当な参照遺伝子を同定することが十分にできる。特に、参照遺伝子はＴＰＴ１、ＲＰＳ１４またはＲＰＬ３７Ａであり得る。参照遺伝子の発現レベルは、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、Ｓ

ＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルと同じサンプルにおいて決定され得る。

【００４５】

参照遺伝子の発現レベルは異なるサンプルにおいて決定され得る。異なるサンプルは上記コントロールサンプルであり得る。参照遺伝子の発現レベルはサンプルにおいて正常細胞および／または前立腺癌細胞にて決定され得る。

【００４６】

対象由来のサンプルにおいて少なくとも１つの遺伝子の発現レベルは、統計的モデルを使用して分析され得る。特定の態様において、少なくとも２つの遺伝子の発現レベルを測定する場合、当該遺伝子を重くしてもよい。本願明細書において使用されるとき、用語「重くする」は、統計的計算において項目の相対的重要性を示す。それぞれの遺伝子の重くするは、当分野で知られている分析方法を使用して患者サンプルのデータセットに基づいて決定され得る。全体のスコアを計算し使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供し得る。

【００４７】

マーカーの発現レベルを決定するための方法は本願明細書により詳細に記載されている。一般的に、当該方法は、対象から得られるサンプルをマーカーに対して特異的な検出剤、例えばプライマー／プローブ／抗体（本願明細書に詳細に議論されている）と接触させ、発現産物を検出することを含み得る。比較は、コントロールサンプルにおいて決定される発現レベルに対して行われ、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する。

【００４８】

本願発明の全ての局面において、遺伝子の発現レベルは、任意の適当な方法により測定され得る。１つの態様において、発現レベルはタンパク質、ＲＮＡまたはエピジェネティック修飾のレベルで決定される。エピジェネティック修飾はＤＮＡメチル化であり得る。

【００４９】

発現レベルは免疫組織化学によって決定され得る。免疫組織化学は、タンパク質に特異的に結合する結合試薬、例えば抗体またはアプタマーを使用することによって、組織サンプルの細胞におけるタンパク質の検出を意味する。したがって、免疫組織化学によって測定されるときの発現レベルは、タンパク質レベルである。サンプルは、前立腺組織サンプルであり得、前立腺癌（腫瘍）細胞、前立腺上皮内腫瘍（ＰＩＮ）細胞、正常前立腺上皮細胞、間質細胞、所望により浸潤免疫細胞を含み得る。いくつかの態様において、サンプルにおいて前立腺癌（腫瘍）細胞における少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを、同じサンプルにおいて正常細胞における同じ遺伝子（および／または参照遺伝子）の発現レベルと比較する。いくつかの態様において、サンプルにおいて前立腺癌（腫瘍）細胞における少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを、コントロールサンプルにおいて正常細胞における同じ遺伝子（および／または参照遺伝子）の発現レベルと比較する。正常細胞は、正常（非癌性）前立腺上皮細胞を含んでよく、当該細胞から本質的になってよく、または当該細胞からなってよい。１つの態様において、正常細胞は、ＰＩＮ細胞および／または間質細胞を含まない。１つの態様において、前立腺癌（腫瘍）細胞は、ＰＩＮ細胞および／または間質細胞を含まない。さらなる態様において、サンプルにおいて前立腺癌（腫瘍）細胞における少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを、コントロールサンプルにおいて同じ細胞または前立腺癌細胞における参照遺伝子の発現レベルと（さらに）比較する。参照遺伝子はＴＰＴ１、ＲＰＳ１４またはＲＰＬ３７Ａであり得る。さらなる態様において、サンプルにおいて前立腺癌（腫瘍）細胞における少なくとも１つの遺伝子の発現レベルは、（正常細胞との比較なしで）前立腺癌（腫瘍）細胞における発現の強度、割合および／または局在に基づく方法を使用してスコア化される。スコア化する方法は、公知の結果での患者セットからの開発または訓練段階で得てもよい。

【００５０】

したがって、さらなる局面において、本願発明は、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ

３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのタンパク質産物に特異的に結合する抗体またはアプタマーに関する。

【００５１】

抗体は、モノクローナルまたはポリクローナル起源であり得る。フラグメントおよび誘導体抗体もまた利用することができ、限定はしないが、ペプチド特異的結合機能を保持するＦａｂフラグメント、ＳｃＦｖ、単一ドメイン抗体、ナノ抗体、重鎖抗体、アプタマーなどを含み、これらは「抗体」の定義に含まれる。このような抗体は本願発明の方法において有用である。それらは、特定のタンパク質、または場合によってはタンパク質の１つ以上の特定のアイソフォームのレベルを測定するために使用され得る。当業者は、特定のアイソフォームが互いに区別するエピトープを同定することが十分にできる。

【００５２】

特異的抗体を産生するための方法は当業者に知られている。抗体は、ヒトまたは非ヒト起源（例えば齧歯動物、例えばラットまたはマウス）であり得、公知の技術にしたがってヒト化などされ得る（Jones et al., Nature (1986) May 29-Jun. 4;321(6069):522-5; Roguska et al., Protein Engineering, 1996, 9(10):895-904;およびStudnicka et al., Humanizing Mouse Antibody Frameworks While Preserving 3-D Structure. Protein Engineering, 1994, Vol.7, pg 805）。

【００５３】

１つの態様において、発現レベルは、標識にコンジュゲートされた抗体またはアプタマーを使用して決定される。標識は直接的または間接的に検出を可能にする成分を意味する。例えば、標識は酵素、所望によりペルオキシダーゼ、またはフルオロフォアであり得る。

【００５４】

標識は検出剤の例である。検出剤は抗体－タンパク質複合体の検出を手助けするために使用され得る薬剤を意味する。抗体が酵素にコンジュゲートされる場合、検出剤は、酵素が化学反応を触媒して検出可能な産物を生産するような化学成分を含み得る。適当な酵素によって触媒される反応産物は、限定はしないが、蛍光、発光または放射性であり得、またはそれらは可視光線または紫外線を吸収し得る。かかる検出可能な標識を検出するために適当な検出器の例は、限定はしないが、ｘ線フィルム、放射線カウンター、シンチレーションカウンター、分光光度計、比色計、蛍光光度計、照度計、および濃度計を含む。１つの態様において、検出剤は二次抗体を含み得る。次に、発現レベルは、標的タンパク質に結合する非標識一次抗体および標識にコンジュゲートされた二次抗体（二次抗体は一次抗体に結合する）を使用して決定される。

【００５５】

本願発明はまた、対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するための上記抗体の使用に関する。

【００５６】

タンパク質レベルで発現レベルを決定するためのさらなる技術は、例えば、ウェスタンブロット、免疫沈降、免疫細胞化学、質量分析、ＥＬＩＳＡおよび他のものを含む（ImmunoAssay: A Practical Guide, edited by Brian Law, published by Taylor & Francis, Ltd., 2005 edition参照）。免疫反応に基づくアッセイ方法の特異性および感受性を改善するために、モノクローナル抗体はしばしば特定のエピトープ認識のために使用される。ポリクローナル抗体はまた、モノクローナル抗体と比較して標的に対する親和性の増加のために、種々の免疫測定法において成功裏に使用されている。

【００５７】

本願発明の方法において使用され得る、または本願発明のキットにおいて含まれ得る適当な抗体は、以下の表Ｂに挙げられている：

【００５８】

表Ｂ－本願発明のマーカーに結合する抗体の例

【表Ｂ－１】

Ｇｅｎｅ ＩＤ	抗体供給者	抗体参照番号
ＡＤＡＭＴＳ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ１６４３
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ１６４２
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ１６４９
ＡＤＡＭＴＳ９	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８２９１５
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８２９１６
	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ０２８５７７
Ｂ３ＧＮＴ５	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８８９５４
ＣＤ３８	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ９６９６
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ９６９７
	Ｌｅｉｃａ Ｎｏｖｏｃａｓｔｒａ	ＣＤ３８－２９０－Ｌ－ＣＥ
ＣＥＢＰＤ	適当な抗体なし	
ＣＥＮＰＦ	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ２９９２
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３１５７
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢ５００－１０１
ＣＲＥＭ	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ００１８１８
ＤＫＫ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２８６７
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２８６５
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２８６８
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－９５５６０
ＥＭＰ１	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ０５６２５０
ＥＲＲＦＩ１	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８１８３５
	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ０２７２０６
Ｆ１２	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ２６４９
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３０４４
	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ００３８２５
Ｆ３	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ２－１５１３９
ＦＯＸＭ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３０７３
	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ０２９９７４
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８４６７１
ＨＪＵＲＰ	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ００８４３６
ＩＬ１Ｒ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ２８５９
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－３０９２９
ＩＬ８	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ６４２７
ＪＵＮＢ	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｃ１７６０８７
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８９５４４
ＫＬＦ１０	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｃ１１９００９
ＫＬＦ４	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ５６４１
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ２－２４７４９
ＬＤＬＲ	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ１５９８
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ８０８８
	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ００９６４７
ＬＧＡＬＳ３	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ５６６１
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ１６７１
	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ００３１６２

【表Ｂ－２】

ＬＰＡＲ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２１２
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２１１
ＭＡＬＡＴ１	ＮＡ	ＮＡ
ＭＴＵＳ１	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８２１９７
ＭＹＢＰＣ１	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８６４２７
ＮＲ４Ａ３	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２３４１
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ２３２８
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－９２１９８
ＯＡＴ	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ４１８８
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－８３２３９
ＰＤＥ４Ｄ	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｃ１８５６４０
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ８２３０
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－３１１３１
ＰＤＫ４	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３４５９
ＰＤＲＧ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｃ１６３５０１
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ２－０１８５４
ＰＩ１５	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｃ１６３６９８
ＰＴＧＳ２	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３２９６
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ２１４５
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢ１１０－１９４８
ＲＨＯＢＴＢ３	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｃ１２０３３７
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＮＢＰ１－８２９５４
ＲＩＮ２	Ｓｉｇｍａ	ＨＰＡ０３４６４１
ＳＥＬＥ	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ２３２３
ＳＯＣＳ２	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ１２５７
ＳＯＣＳ３	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３３７３
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＮＢＰ２－００８５０
ＳＲＳＦ５	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３０９１
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－９２３８１
ＳＳＴＲ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ａ９９４
ＳＴ６ＧＡＬ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ６０４１
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－６８４４７
ＴＲＰＭ３	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－４６３４４
ＴＳＣ２２Ｄ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ８４１９
ＸＢＰ１	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ３１７８
	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ１８８
	Ｎｏｖｕｓ	ＮＢＰ１－９５３９５
ＺＦＰ３６	Ｓｏｕｒｃｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ	ＬＳ－Ｂ５６０６

【００５９】

生物学的サンプルにおいてｍＲＮＡを測定することは、生物学的サンプルにおいて対応するタンパク質レベルの検出の代わりとして使用され得る。したがって、本願明細書に記載されている遺伝子のいずれかの発現レベルもまた、適当なＲＮＡを検出することによって検出することができる。

【００６０】

したがって、特定の態様において、発現レベルは、マイクロアレイ、ノーザンブロット法、ＲＮＡ－ｓｅｑ（ＲＮＡシーケンシング）、ｉｎ ｓｉｔｕ ＲＮＡ検出または核酸増幅によって決定される。核酸増幅は、ＰＣＲおよびその全ての変形、例えばリアルタイムおよびエンドポイント方法およびｑＰＣＲを含む。他の核酸増幅技術は、当分野でよく知られており、ＮＡＳＢＡ、３ＳＲおよび転写媒介増幅(Transcription Mediated Amplification)（ＴＭＡ）のような方法を含む。他の適当な増幅方法は、リガーゼ連鎖反応（Ｌ

ＣＲ）、標的ポリヌクレオチド配列の選択的増幅（ＵＳ特許第６，４１０，２７６号）、コンセンサス配列プライマーポリメラーゼ連鎖反応(consensus sequence primed polymerase chain reaction)（ＵＳ特許第４，４３７，９７５号）、任意プライムポリメラーゼ連鎖反応（ＷＯ　９０／０６９９５）、ｉｎｖａｄｅｒ技術、鎖置換技術(strand displacement technology)、およびニック置換増幅(nick displacement amplification)（ＷＯ　２００４／０６７７２６）を含む。このリストは完全であることを意図しない；適当な核酸産物が特異的に増幅されるとき、任意の核酸増幅技術が使用され得る。適当なプライマーおよび／またはプローブの設計は当業者の能力の範囲内である。種々のプライマー設計ツール、例えばＮＣＢＩ　Ｐｒｉｍｅｒ－ＢＬＡＳＴツールを、このプロセスにおいて手助けするために自由に利用できる。プライマーおよび／またはプローブは、少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５（またはそれ以上）ヌクレオチド長であり得る。ｍＲＮＡ発現レベルは、逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ、次にｑＰＣＲ）により測定され得る。ＲＴ－ＰＣＲを使用して、ｍＲＮＡからｃＤＮＡを作る。ＤＮＡ増幅が進行を処理するとき蛍光を生産するように、ｃＤＮＡはｑＰＣＲアッセイにおいて使用され得る。標準曲線との比較によって、ｑＰＣＲは、絶対測定、例えば細胞あたりのｍＲＮＡのコピー数を示すことができる。毛細管電気泳動法と組み合わせられたノーザンブロット、マイクロアレイ、Ｉｎｖａｄｅｒアッセイ、およびＲＴ－ＰＣＲは全て、サンプルにおいてｍＲＮＡの発現レベルを測定するために使用されている。Gene Expression Profiling: Methods and Protocols, Richard A. Shimkets, editor, Humana Press, 2004参照。

【００６１】

ＲＮＡ－ｓｅｑは、遺伝子発現における変化を測定するための次世代シーケンシングを使用する。ＲＮＡは、ｃＤＮＡに変換され得るか、または直接的にシーケンシングされ得る。次世代シーケンシング技術は、パイロシーケンシング(pyrosequencing)、ＳＯＬｉＤシーケンシング、Ｉｏｎ　Ｔｏｒｒｅｎｔ半導体シーケンシング(semiconductor sequencing)、Ｉｌｌｕｍｉｎａ色素シーケンシング(dye sequencing)、単一分子リアルタイムシーケンシング(single-molecule real-time sequencing)またはＤＮＡナノボールシーケンシング(DNA nanoball sequencing)を含む。

【００６２】

Ｉｎ　ｓｉｔｕ　ＲＮＡ検出は、組織および細胞からの抽出なしでＲＮＡを検出することを含む。Ｉｎ　ｓｉｔｕ　ＲＮＡ検出は、組織の部分または切片、または全組織（全載ＩＳＨ）、または細胞において特定のＲＮＡ配列を特定するために、標識（例えば、放射性標識、抗原標識または蛍光標識）プローブ（相補的ＤＮＡまたはＲＮＡ鎖）を使用するインサイチュハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）を含む。放射性標識、蛍光標識または抗原標識ベース（例えば、ジゴキシゲニン）のいずれかで標識されたプローブはそれぞれ、オートラジオグラフィー、蛍光顕微鏡または免疫組織化学のいずれかを使用して組織において特定および定量され得る。ＩＳＨはまた、２つ以上の転写産物を同時に検出するために２つ以上のプローブを使用することができる。分岐ＤＮＡアッセイもまた、単一の分子感受性でのｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーションアッセイにてＲＮＡのために使用することができる。このアプローチはＶｉｅｗＲＮＡアッセイを含む。サンプル（細胞、組織）を固定し、次にＲＮＡ標的接近性を可能にするように処理する（ＲＮＡ脱マスキング）。標的特異的プローブは、それぞれの標的ＲＮＡにハイブリダイズする。後のシグナル増幅は、隣接プローブ（ＲＮＡ標的上に並んで結合する個々のオリゴヌクレオチド）の特異的ハイブリダイゼーションを前提とする。典型的な標的特異的プローブは４０オリゴヌクレオチドを含む。シグナル増幅は、一連の連続したハイブリダイゼーション工程を介してなし遂げられる。ｐｒｅ－ａｍｐｌｉｆｉｅｒ分子は、標的特異的ＲＮＡ上のそれぞれのオリゴ対にハイブリダイズし、次に複数の増幅分子はそれぞれのｐｒｅ－ａｍｐｌｉｆｉｅｒにハイブリダイズする。次に、（アルカリホスファターゼのような酵素に、またはフルオロフォアに直接的にコンジュゲートされた）複数の標識プローブオリゴヌクレオチドは、それぞれの増幅分子にハイブリダイズする。別々であるが適合性のシグナル増幅シ

ステムはマルチプレックス(multiplex)アッセイを可能にする。シグナルは、使用される検出システムに依存して放出される蛍光または光を測定することによって視覚化することができる。検出は、ハイコンテンツイメージングシステム(high content imaging system)、またはいくつかの態様において蛍光もしくは明視野顕微鏡を使用することを含み得る。

【００６３】

したがって、さらなる局面において、本願発明は、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのＲＮＡ産物に特異的な１つ以上のオリゴヌクレオチドプローブを含む、対象において前立腺癌を（ｉｎ　ｓｉｔｕ）特徴付ける、および／または予後決定するためのキットに関する。

【００６４】

キットは、以下の成分：

ａ）ブロッキングプローブ

ｂ）ＰｒｅＡｍｐｌｉｆｉｅｒ

ｃ）Ａｍｐｌｉｆｉｅｒおよび／または

ｄ）標識分子

の１つ以上をさらに含み得る。

【００６５】

キットの成分は、ｖｉｅｗＲＮＡアッセイを行うために適当であり得る（https://www.panomics.com/products/rna-in-situ-analysis/view-rna-overview）。

【００６６】

キットの成分は、核酸ベースの分子、所望によりＤＮＡ（またはＲＮＡ）であり得る。ブロッキングプローブは、標的特異的プローブ（本願発明の少なくとも１つの遺伝子のＲＮＡ産物に特異的なプローブ）によって結合されない標的上の部位に結合することによって、バックグラウンドシグナルを低下させるように作用する分子である。ＰｒｅＡｍｐｌｉｆｉｅｒは、標的が結合するとき、標的特異的プローブ（の対）に結合することができる分子である。Ａｍｐｌｉｆｉｅｒは、ＰｒｅＡｍｐｌｉｆｉｅｒに結合することができる分子である。あるいは、Ａｍｐｌｉｆｉｅｒは、標的が結合するとき、標的特異的プローブ（の対）に直接的に結合することができてもよい。Ａｍｐｌｉｆｉｅｒは、（標識プローブであり得る）複数の標識分子に対する結合部位を有する。

【００６７】

本願発明はまた、前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのキットの使用に関する。

【００６８】

ＲＮＡ発現は、プローブのセットへのＲＮＡのハイブリダイゼーションによって決定され得る。プローブは、アレイにおいて配置され得る。マイクロアレイプラットフォームは、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ、ＩｌｌｕｍｉｎａおよびＡｇｉｌｅｎｔのような会社によって製造されるものを含む。Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘによって製造されるマイクロアレイプラットフォームの例は、Ｕ１３３　Ｐｌｕｓ２　ａｒｒａｙ、Ａｌｍａｃ　ｐｒｏｐｒｉｅｔａｒｙ　Ｘｃｅｌ（登録商標）　ａｒｒａｙおよびＡｌｍａｃ　ｐｒｏｐｒｉｅｔａｒｙ　Ｃａｎｃｅｒ　ＤＳＡｓ（登録商標）、例えばＰｒｏｓｔａｔｅ　Ｃａｎｃｅｒ　ＤＳＡ（登録商標）を含む。

【００６９】

特定の態様において、少なくとも１つの遺伝子の発現は、以下の表Ｃ中のものから選択

される１つ以上のプローブを使用して決定され得る：
【００７０】
表Ｃ－アレイ上の遺伝子の発現レベルを測定するために使用されるプローブのリスト

【表Ｃ－１】

遺伝子	Ｐｒｏｂｅｓｅｔ　ＩＤ	配列番号
ＡＤＡＭＴＳ１	ＰＣ３Ｐ．３８２８．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	３０
	ＰＣＨＰ．１５９５＿ｓ＿ａｔ	７５
ＡＤＡＭＴＳ９	ＰＣ３Ｐ．１７０１４．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	２４
	ＰＣ３ＳＮＧｎｈ．５８７９＿ａｔ	５３
	ＰＣＡＤＡ．９７４＿ｓ＿ａｔ	６２
Ｂ３ＧＮＴ５	ＰＣＲＳ２．３９８＿ｓ＿ａｔ	８１
ＣＤ３８	３Ｓｎｉｐ．８３１７－９４ａ＿ｓ＿ａｔ	６
	ＰＣ３Ｐ．１６７７９．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	２３
ＣＥＢＰＤ	＞ＰＣＨＰ．４０７＿ｓ＿ａｔ＿１１６０	８９
	＞ＰＣ３Ｐ．４９６１．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ＿１５６	９０
ＣＥＮＰＦ	ＰＣ３Ｐ．１４９５７．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	１９
	ＰＣＡＤＡ．１１７８８＿ａｔ	５５
ＣＲＥＭ	ＰＣ３Ｐ．８６２７．Ｃ１＿ａｔ	４８
	ＰＣ３Ｐ．８６２７．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	４９
ＤＫＫ１	３Ｓｎｉｐ．４３１－４４ａ＿ｓ＿ａｔ	４
ＥＭＰ１	ＰＣ３Ｐ．１０１４７．Ｃ１＿ａｔ	９
ＥＲＲＦＩ１	ＰＣ３Ｐ．３３６３．Ｃ１－５２２ａ＿ｓ＿ａｔ	２９
	ＰＣＡＤＡ．５８６５＿ａｔ	５８
	ＰＣＡＤＡ．５８６５＿ｘ＿ａｔ	５９
	ＰＣＲＳ２．６８１０＿ｓ＿ａｔ	８３
Ｆ１２	ＰＣＡＤＮＰ．１６７１１＿ａｔ	６３
Ｆ３	３Ｓｎｉｐ．８５５２－９０７２ａ＿ｓ＿ａｔ	７
	ＰＣ３Ｐ．８５１９．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	４６
	ＰＣ３Ｐ．８５１９．Ｃ２＿ｓ＿ａｔ	４７
	ＰＣＨＰ．１０２２＿ｓ＿ａｔ	７０
ＦＯＸＭ１	ＰＣＨＰ．１２１１＿ｓ＿ａｔ	８７
ＨＪＵＲＰ	ＰＣＡＤＡ．１２８３５＿ｓ＿ａｔ	５６
ＩＬ１Ｒ１	ＰＣＡＤＡ．９３０３＿ｓ＿ａｔ	６１
ＩＬ８	ＰＣＨＰ．２７４＿ｓ＿ａｔ	７６
ＫＬＦ１０	ＰＣＲＳ２．５７４＿ｓ＿ａｔ	８２
ＫＬＦ４	ＰＣ３Ｐ．１４５６２．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	１８
ＬＤＬＲ	ＰＣＨＰ．１０１＿ｓ＿ａｔ	６９
ＬＧＡＬＳ３	３Ｓｎｉｐ．６３３１－２ａ＿ｓ＿ａｔ	５
ＬＰＡＲ１	ＰＣ３Ｐ．４４９７．Ｃ１＿ａｔ	３４
	ＰＣＡＤＡ．１１４１６＿ｓ＿ａｔ	５４
	ＰＣＡＤＡ．５０３６＿ｓ＿ａｔ	５７
	ＰＣＲＳ２．２７８１＿ｓ＿ａｔ	８０
ＭＡＬＡＴ１	３Ｓｎｉｐ．３６７７－４８４ａ＿ｓ＿ａｔ	３
	ＰＣ３Ｐ．２４３６．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	２５
ＭＴＵＳ１	ＰＣＲＳ２．６８８４＿ｓ＿ａｔ	８４
ＭＹＢＰＣ１	ＰＣ３Ｐ．１３６５４．Ｃ１＿ａｔ	１６
	ＰＣ３Ｐ．１３６５４．Ｃ１＿ｘ＿ａｔ	１７
	ＰＣ３Ｐ．３００３．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	２７
	ＰＣ３Ｐ．７６８５．Ｃ１＿ａｔ	４０
	ＰＣ３Ｐ．７６８５．Ｃ１＿ｘ＿ａｔ	４１
	ＰＣ３Ｐ．７６８５．Ｃ１－６９３ａ＿ｓ＿ａｔ	４２
ＮＦＩＬ３	＞ＰＣ３Ｐ．９４１９．Ｃ１－３９８ａ＿ｓ＿ａｔ＿３６５	８８

【表Ｃ－２】

ＮＲ４Ａ３	ＰＣ３Ｐ．１１０８７．Ｃ１＿ｘ＿ａｔ	１１
	ＰＣ３Ｐ．１３２５７．Ｃ１＿ａｔ	１５
ＯＡＴ	ＰＣ３Ｐ．２８０２．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	２６
ＰＤＥ４Ｄ	ＰＣ３Ｐ．１１２８５．Ｃ１＿ａｔ	１２
	ＰＣＡＤＮＰ．１６７９＿ｓ＿ａｔ	６４
ＰＤＫ４	ＰＣ３Ｐ．１６３００．Ｃ１＿ａｔ	２０
	ＰＣ３Ｐ．１６３００．Ｃ１＿ｘ＿ａｔ	２１
	ＰＣ３Ｐ．８１５９．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	４３
	ＰＣ３Ｐ．８１５９．Ｃ１－７７３ａ＿ｓ＿ａｔ	４４
	ＰＣ３ＳＮＧｎｈ．４９１２＿ａｔ	５０
	ＰＣ３ＳＮＧｎｈ．４９１２＿ｘ＿ａｔ	５１
	ＰＣ３ＳＮＧｎｈ．５３６９＿ｘ＿ａｔ	５２
	ＰＣＡＤＮＰ．１８９１３＿ｓ＿ａｔ	６６
	ＰＣＥＭ．２２２１＿ａｔ	６８
	ＰＣＰＤ．２９４８４．Ｃ１＿ａｔ	７８
ＰＤＲＧ１	＞ＰＣ３Ｐ．１５８３０．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ＿３５３	９３
ＰＩ１５	３Ｓｎｉｐ．２８７３－１２７７ａ＿ａｔ	２
	ＰＣ３Ｐ．７２４５．Ｃ１＿ａｔ	３８
	ＰＣ３Ｐ．７２４５．Ｃ１＿ｘ＿ａｔ	３９
	ＰＣ３Ｐ．８３１１．Ｃ１－４８２ａ＿ｓ＿ａｔ	４５
	ＰＣＡＤＮＰ．１７３３２＿ｓ＿ａｔ	６５
ＰＴＧＳ２	３Ｓｎｉｐ．９５０－７１ａ＿ｘ＿ａｔ	８
	ＰＣ３Ｐ．１６６５４．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	２２
ＲＨＯＢＴＢ３	ＰＣ３Ｐ．１２１３８．Ｃ１＿ａｔ	１３
	ＰＣ３Ｐ．１２１３８．Ｃ１＿ｘ＿ａｔ	１４
	ＰＣ３Ｐ．５１９５．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	３５
ＲＩＮ２	ＰＣ３Ｐ．７１２７．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ	３７
ＲＮＦＴ２	ＰＣＡＤＮＰ．４０１＿ｓ＿ａｔ	６７
ＳＥＬＥ	ＰＣＨＰ．１４５８＿ｓ＿ａｔ	７４
ＳＬＣ１５Ａ２	３Ｓｎｉｐ．１８２６－３８５ａ＿ｓ＿ａｔ	１
	ＰＣ３Ｐ．１０２６０．Ｃ１＿ａｔ	１０
	ＰＣ３Ｐ．３３１６．Ｃ１＿ａｔ	２８
	ＰＣＲＳ２．７９９７＿ｓ＿ａｔ	８６
ＳＯＣＳ２	ＰＣ３Ｐ．５４９９．Ｃ１＿ａｔ	３６
	ＰＣＨＰ．１２８＿ｓ＿ａｔ	７３
ＳＯＣＳ３	ＰＣＨＰ．４９１＿ｓ＿ａｔ	７７
ＳＲＳＦ５	ＰＣ３Ｐ．３９４．ＣＢ１＿ｓ＿ａｔ	３２
ＳＳＴＲ１	＞ＰＣＨＰ．８４１＿ｓ＿ａｔ＿４０７０	９１
	＞ＰＣ３Ｐ．１２５６３．Ｃ１＿ｓ＿ａｔ＿３２７	９２
ＳＴ６ＧＡＬ１	ＰＣＲＳ２．６９９＿ｓ＿ａｔ	８５
ＴＲＰＭ３	ＰＣＡＤＡ．７７５１＿ｓ＿ａｔ	６０
ＴＳＣ２２Ｄ１	ＰＣ３Ｐ．４１．ＣＢ２＿ｓ＿ａｔ	３３
	ＰＣＨＰ．１１２＿ｓ＿ａｔ	７１
ＸＢＰ１	ＰＣ３Ｐ．３９０９．Ｃ１－４０３ａ＿ｓ＿ａｔ	３１
	ＰＣＰＤ．５９４４４．Ｃ１＿ａｔ	７９
ＺＦＰ３６	ＰＣＨＰ．１１４７＿ｓ＿ａｔ	７２

【００７１】

これらのプローブはまた、本願発明のキットに組み込まれ得る。プローブ配列はまた、

例えばＲＴ－ＰＣＲによって、発現の検出のためのプライマーを設計するために使用され得る。このようなプライマーはまた、本願発明のキットにおいて含まれ得る。

【００７２】

プロモーターでの、またはプロモーター付近でのＤＮＡメチル化の割合の増加は、遺伝子発現レベルの低下と相関することが示されている。ＤＮＡメチル化は、ヒトにおいて主なエピジェネティック修飾である。それは、メチル基（ｍ）をＤＮＡにおける特定のシトシン（Ｃ）残基に加えるメチルトランスフェラーゼと称される酵素によって行われるＤＮＡの化学修飾である。哺乳動物において、メチル化は、グアノシン残基に隣接したシトシン残基、すなわち配列ＣＧまたはＣｐＧジヌクレオチドのみで起こる。

【００７３】

したがって、さらなる局面において、本願発明は、対象において前立腺癌を特徴付けるため、および／または予後決定するための方法であって、当該対象由来のサンプルにおいて、ＡＤＡＭＴＳ９、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＮＲ４Ａ３、ＰＴＧＳ２、ＲＩＮ２、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ３およびＴＳＣ２２Ｄ１の少なくとも１つのメチル化状態を決定することを含み、決定されたメチル化状態を使用して、前立腺癌の特性化および／または予後を提供する、方法に関する。

【００７４】

１つの態様において、ＡＤＡＭＴＳ９、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＮＲ４Ａ３、ＰＴＧＳ２、ＲＩＮ２、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ３およびＴＳＣ２２Ｄ１の少なくとも１つが高メチル化されているとき、再発および／または転移の可能性が増加する。

【００７５】

メチル化状態の決定は、適当な手段を介してなし遂げられ得る。適当な例は、バイサルファイト(bisulphite)ゲノムシーケンシングおよび／またはメチル化特異的ＰＣＲを含む。メチル化状態を評価するための種々の技術は、当分野で知られており、本願発明と共に使用することができる：シーケンシング、メチル化特異的ＰＣＲ（ＭＳ－ＰＣＲ）、融解曲線メチル化特異的ＰＣＲ（ＭｃＭＳ－ＰＣＲ）、バイサルファイト処理有り、またはバイサルファイト処理無しのＭＬＰＡ、ＱＡＭＡ（Zeschnigk et al, 2004）、ＭＳＲＥ－ＰＣＲ（Melnikov et al, 2005）、ＭｅｔｈｙＬｉｇｈｔ（Eads et al., 2000）、ＣｏｎＬｉｇｈｔ－ＭＳＰ（Rand et al., 2002）、バイサルファイト変換特異的メチル化特異的ＰＣＲ（ＢＳ－ＭＳＰ）（Sasaki et al., 2003）、ＣＯＢＲＡ（これはバイサルファイトナトリウム－処理ＤＮＡのＰＣＲ産物においてメチル化依存性配列の違いを示すために制限酵素の使用に頼る）、メチル化感受性単一ヌクレオチドプライマー伸長構造（ＭＳ－ＳＮｕＰＥ）、メチル化感受性一本鎖構造分析（ＭＳ－ＳＳＣＡ）、融解曲線と組み合わせたバイサルファイト制限分析(Melting curve combined bisulphite restriction analysis)（ＭｃＣＯＢＲＡ）（Akey et al., 2002）、ＰｙｒｏＭｅｔｈＡ、ＨｅａｖｙＭｅｔｈｙｌ（Cottrell et al. 2004）、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ、メチル化対立遺伝子の定量分析（ＱＡＭＡ）、酵素的局所メチル化アッセイ（ＥＲＭＡ）、ＱＢＳＵＰＴ、ＭｅｔｈｙｌＱｕａｎｔ、定量ＰＣＲシーケンシングおよびオリゴヌクレオチドベースのマイクロアレイシステム、パイロシーケンシング、Ｍｅｔｈ－ＤＯＰ－ＰＣＲ。ＤＮＡメチル化分析のためにいくつかの有用な技術のレビューは、Nucleic acids research, 1998, Vol. 26, No. 10, 2255-2264, Nature Reviews, 2003, Vol.3, 253-266; Oral Oncology, 2006, Vol. 42, 5-13において提供される。

【００７６】

メチル化状態を評価するための技術は別個のアプローチに基づく。いくつかは、エンドヌクレアーゼの使用を含む。かかるエンドヌクレアーゼは、非メチル化認識部位と比較してメチル化認識部位を優先的に開裂してもよく、またはメチル化認識部位と比較して非メチル化を優先的に開裂してもよい。前者のいくつかの例は、Ａｃｃ　ＩＩＩ、Ｂａｎ　Ｉ、ＢｓｔＮ　Ｉ、Ｍｓｐ　Ｉ、およびＸｍａ　Ｉである。後者のいくつかの例は、Ａｃｃ　ＩＩ、Ａｖａ　Ｉ、ＢｓｓＨ　ＩＩ、ＢｓｔＵ　Ｉ、Ｈｐａ　ＩＩ、およびＮｏｔ　Ｉ

である。開裂パターンの違いは、メチル化ＣｐＧジヌクレオチドの存在または非存在を示す。開裂パターンは、直接的に、または容易に区別することができる産物を作るさらなる反応後に、検出することができる。改変されたサイズおよび／または電荷を検出する手段は、修飾産物を検出するために使用することができ、限定はしないが、電気泳動法、クロマトグラフィー、および質量分析を含む

【００７７】

あるいは、メチル化ＣｐＧジヌクレオチドの同定は、ＭｅＣＰ２タンパク質のメチル結合ドメイン（ＭＢＤ）がメチル化ＤＮＡ配列に選択的に結合する能力を利用し得る（Cross et al, 1994; Shiraishi et al, 1999）。ＭＢＤはまた、ＭＢＰ、ＭＢＰ２、ＭＢＰ４、ポリーＭＢＤから（Jorgensen et al., 2006）またはメチル化核酸に結合する試薬、例えば抗体から得ることができる。ＭＢＤは、固体マトリックスに固定化され、調製カラムクロマトグラフィーのために使用され、高度にメチル化されたＤＮＡ配列を単離し得る。変異体形態、例えば発現されるＨｉｓ－タグ　メチル－ＣｐＧ結合ドメインは、メチル化ＤＮＡ配列に選択的に結合するように使用され得る。結局は、制限エンドヌクレアーゼで消化されたゲノムＤＮＡを、発現されるＨｉｓ－タグ　メチル－ＣｐＧ結合ドメインと接触させる。他の方法は、当分野でよく知られており、とりわけメチル化－ＣｐＧアイランド　リカバリーアッセイ（ＭＩＲＡ）を含む。別の方法であるＭＢ－ＰＣＲは、メチル化ＤＮＡを捕捉するためにＰＣＲ容器壁上に固定される組み換え二価メチル－ＣｐＧ結合ポリペプチドおよびＰＣＲによる結合されたメチル化ＤＮＡの後の検出を使用する。

【００７８】

メチル化ＣｐＧジヌクレオチドモチーフを検出するためのさらなるアプローチは、ＣｐＧジヌクレオチドモチーフのメチル化形態または非メチル化形態のいずれかを選択的に修飾する化学試薬を使用する。適当な化学試薬はヒドラジンおよびバイサルファイトイオンを含む。１つの態様において、本願発明の方法はバイサルファイトイオンを使用してもよい。バイサルファイト変換は、非メチル化シトシンをウラシルに変換するが、メチル化シトシンは維持されるバイサルファイトナトリウムでのＤＮＡサンプルの処理に頼る（Furuichi et al., 1970）。この変換は、最後に、元のＤＮＡの配列において変化をもたらす。得られるウラシルがシトシン塩基対合挙動と異なるチミジン塩基対合挙動を有することは一般知識である。これは、メチル化シトシンおよび非メチル化シトシンの区別を可能にさせる。配列の違いを評価するための分子生物学および核酸化学の有用な慣用の技術は、当分野でよく知られており、文献において説明されている。例えば、Sambrook, J., et al., Molecular cloning: A laboratory Manual, (2001) 3rd edition, Cold Spring Harbor, NY; Gait, M.J.(ed.), Oligonucleotide Synthesis, A Practical Approach, IRL Press (1984); Hames B.D., and Higgins, S.J. (eds.), Nucleic Acid Hybridization, A Practical Approach, IRL Press (1985);およびthe series, Methods in Enzymology, Academic Press, Inc.参照。

【００７９】

いくつかの技術は、ＣｐＧジヌクレオチドでのメチル化状態を評価するためのプライマーを使用する。プライマー設計のために２つのアプローチが可能である。第１に、ＤＮＡメチル化の可能性のある部位を覆わないプライマーが設計され得る。異なるメチル化部位での配列変異は２つのプライマー間に位置され、配列変異の視覚化はさらなるアッセイ工程を必要とする。このようなプライマーは、バイサルファイトゲノムシーケンシング、ＣＯＢＲＡ、Ｍｓ－ＳｎｕＰＥおよびいくつかの他の技術において使用される。第２に、最初の処理される配列のメチル化バージョンおよび非メチル化バージョンのいずれかと特異的にハイブリダイズするプライマーが設計され得る。ハイブリダイゼーション後、増幅反応を行い、当分野で知られている検出システムを使用して増幅産物をアッセイすることができる。増幅産物の存在は、サンプルがプライマーにハイブリダイズしたことを示す。プライマーの特異性は、ＤＮＡが修飾されていたか否かを示し、次に、ＤＮＡがメチル化されていたか否かを示す。標的に対して相補性の十分な領域、例えば、１２、１５、１８または２０ヌクレオチドがあるとき、プライマーはまた、ハイブリダイゼーションを妨げな

いが他の操作のために有用であり得る追加のヌクレオチド残基を含み得る。かかる他の残基の例は、制限エンドヌクレアーゼ開裂のための、リガンド結合のための、または因子結合またはリンカーまたはリピートのための部位であり得る。オリゴヌクレオチドプライマーは、修飾メチル化残基に特異的であるように、あってもよく、なくてもよい。

【００８０】

修飾核酸および非修飾核酸間を区別するためのさらなる方法は、オリゴヌクレオチドプローブを使用することである。かかるプローブは、修飾核酸と直接的に、または修飾核酸のさらなる産物、例えば増幅によって得られる産物とハイブリダイズし得る。プローブベースのアッセイは、特異的配列へのオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションおよびハイブリットの後の検出を利用する。増幅産物が検出される前にさらなる精製工程、例えば沈殿工程がまたあってもよい。オリゴヌクレオチドプローブは、当分野で知られている任意の検出システムを使用して標識化され得る。これらは、限定はしないが、蛍光部分、放射性同位体標識部分、生物発光部分、発光部分、化学発光部分、酵素、基質、受容体、またはリガンドを含む。

【００８１】

ＭＳＰアプローチにおいて、ＤＮＡは、バイサルファイトナトリウム処理の結果として配列の違いによって、メチル化ＤＮＡと非メチル化ＤＮＡを区別するように設計されるプライマー対を使用して増幅され得る（ＷＯ　９７／４６７０５）。例えば、バイサルファイトイオンは、非メチル化シトシン塩基を修飾してウラシル塩基に変化させる。ウラシル塩基は、ハイブリダイゼーション条件下でアデニン塩基とハイブリダイズする。したがって、グアニン塩基の代わりにアデニン塩基を含むオリゴヌクレオチドプライマーは、バイサルファイト修飾ＤＮＡとハイブリダイズするが、グアニン塩基を含むオリゴヌクレオチドプライマーは、ＤＮＡにおいて非修飾（メチル化）シトシン残基とハイブリダイズする。ＤＮＡポリメラーゼおよび第２のプライマーを使用する増幅は、容易に観察することができる増幅産物を生じ、次に、ＤＮＡがメチル化されていたか否かを示す。ＰＣＲが好ましい増幅方法であるが、この基礎技術の変形、例えば、ネステッド(nested)ＰＣＲおよびマルチプレックスＰＣＲもまた本願発明の範囲内である。

【００８２】

上記のとおり、関連遺伝子のメチル化状態を評価するための１つの態様は、増幅産物を生じる増幅を必要とする。増幅産物の存在は、当分野でよく知られている方法を使用して直接的に評価され得る。それらは簡単に、適当なゲル、例えばアガロースまたはポリアクリルアミドゲル上で視覚化され得る。検出は、二本鎖ＤＮＡに挿入する特異的色素、例えば臭化エチジウムの結合、および例えばＵＶ照明器下でのＤＮＡバンドの視覚化を含み得る。増幅産物を検出するための別の手段は、オリゴヌクレオチドプローブとのハイブリダイゼーションを含む。あるいは、蛍光またはエネルギー移動を、メチル化ＤＮＡの存在を決定するために測定することができる。

【００８３】

ＭＳＰ技術の特定の例は、リアルタイム定量ＭＳＰ（ＱＭＳＰ）を示し、リアルタイムまたはエンドポイントでのメチル化ＤＮＡの信頼できる定量化を可能にする。リアルタイム方法は、増幅処理の連続的な光学モニタリングに一般的に基づき、産物における取り込みを定量することができ、定量化が鋳型において配列のコピー数を示す蛍光的標識試薬を利用する。かかる試薬の１つは、二本鎖ＤＮＡに優先的に結合し、蛍光が二本鎖ＤＮＡの結合によって大きく増強されるＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ　Ｉと称される蛍光色素である。あるいは、標識プライマーおよび／または標識プローブを定量化のために使用することができる。それらは、よく知られており、市販されているリアルタイム増幅技術、例えばＴＡＱＭＡＮ（登録商標）、ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＢＥＡＣＯＮＳ（登録商標）、ＡＭＰＬＩＦＬＵＯＲ（登録商標）およびＳＣＯＲＰＩＯＮ（登録商標）、ＤｚｙＮＡ（登録商標）、ＰｌｅｘｏｒＴＭなどの特定の適用を示す。リアルタイムＰＣＲシステムにおいて、ＰＣＲ産物の量における第１の有意な増加が標的鋳型の最初の量と相互関係がある、対数期においてＰＣＲ反応をモニタリングすることができる。

【００８４】
　リアルタイムＰＣＲは、反応中のアンプリコンの蓄積を検出する。しかしながら、リアルタイム方法は利用する必要はない。多くの適用は定量化を必要とせず、リアルタイムＰＣＲは、便利な結果、提示および保存を得て、同時にＰＣＲ後の処理を回避するためのツールとしてのみ使用される。したがって、分析は、標的ＤＮＡがサンプルに存在するか否かを確認するためのみに行うことができる。かかるエンドポイント確認は、増幅反応が終わった後に行われる。
【００８５】
　本願発明の全ての局面において、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定することは、遺伝子から生じる転写産物および／またはタンパク質アイソフォームの全てのレベルまたは選択物のレベルを決定することを含み得る。
【００８６】
　それぞれの遺伝子に対して検出され得る転写産物および対応するタンパク質アイソフォームの例は、以下の表Ｄに示される：
【００８７】
表Ｄ－本願発明において検出され得る典型的な転写産物および対応するタンパク質アイソフォーム

【表Ｄ－１】

遺伝子ＩＤ	Ａｌｍａｃプローブセットにより検出されるＥｎｓｅｍｂｌ転写産物ＩＤ	ＥｎｓｅｍｂｌタンパクＩＤ
ＴＲＰＭ３	ＥＮＳＴ００００３７７１１１	ＥＮＳＰ００００３６６３１５
	ＥＮＳＴ００００４２３８１４	ＥＮＳＰ００００３８９５４２
	ＥＮＳＴ００００３５７５３３	ＥＮＳＰ００００３５０１４０
	ＥＮＳＴ００００３５４５００	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００３７７１１０	ＥＮＳＰ００００３６６３１４
ＰＤＲＧ１	ＥＮＳＴ００００２０２０１７	ＥＮＳＰ００００２０２０１７
ＳＲＳＦ５	ＥＮＳＴ００００５５３６３５	ＥＮＳＰ００００４５１３９１
	ＥＮＳＴ００００５５４４６５	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５６１８４	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５７１５４	ＥＮＳＰ００００４５１０８８
	ＥＮＳＴ００００３９４３６６	ＥＮＳＰ００００３７７８９２
	ＥＮＳＴ００００５５７４６０	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５６５８７	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５５５４７	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５６３３０	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５４９２９	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５５３５２１	ＥＮＳＰ００００４５２１２３
ＰＤＥ４Ｄ	ＥＮＳＴ００００５０７１１６	ＥＮＳＰ００００４２４８５２
	ＥＮＳＴ００００５０２５７５	ＥＮＳＰ００００４２５９１７
	ＥＮＳＴ００００５０２４８４	ＥＮＳＰ００００４２３０９４
	ＥＮＳＴ００００３４０６３５	ＥＮＳＰ００００３４５５０２
	ＥＮＳＴ００００５４６１６０	ＥＮＳＰ００００４４２７３４
	ＥＮＳＴ００００５０５４５３	ＥＮＳＰ００００４２１０１３
	ＥＮＳＴ００００３６００４７	ＥＮＳＰ００００３５３１５２
	ＥＮＳＴ００００４０５０５３	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００４０５７５５	ＥＮＳＰ００００３８４８０６
	ＥＮＳＴ００００３０９６４１	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００５１４２３１	非タンパク質コード
ＰＤＫ４	ＥＮＳＴ００００４７３７９６	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００５１７８	ＥＮＳＰ００００００５１７８
ＡＤＡＭＴＳ１	ＥＮＳＴ００００２８４９８４	ＥＮＳＰ００００２８４９８４
	ＥＮＳＴ００００４６４５８９	非タンパク質コード
ＡＤＡＭＴＳ９	ＥＮＳＴ００００４８２４９０	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００２９５９０３	ＥＮＳＰ００００２９５９０３
	ＥＮＳＴ００００４８１０６０	ＥＮＳＰ００００４１７５２１
	ＥＮＳＴ００００４９８７０７	ＥＮＳＰ００００４１８７３５
Ｂ３ＧＮＴ５	ＥＮＳＴ００００４６０４１９	ＥＮＳＰ００００４２０７７８
	ＥＮＳＴ００００３２６５０５	ＥＮＳＰ００００３１６１７３
ＣＥＢＰＤ	ＥＮＳＴ００００４０８９６５	ＥＮＳＰ００００３８６１６５
ＣＥＮＰＦ	ＥＮＳＴ００００３６６９５５	ＥＮＳＰ００００３５５９２２

【表Ｄ－２】

ＣＲＥＭ	ＥＮＳＴ００００００４６４４７５	ＥＮＳＰ００００００４１８４５０
	ＥＮＳＴ００００００４８８３２８	ＥＮＳＰ００００００４１７４６０
	ＥＮＳＴ００００００４９０４６０	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００４７９０７０	ＥＮＳＰ００００００４２０５１１
	ＥＮＳＴ００００００４６３３１４	ＥＮＳＰ００００００４１８３３６
	ＥＮＳＴ００００００３７４７３４	ＥＮＳＰ００００００３６３８６６
	ＥＮＳＴ００００００４８４２８３	ＥＮＳＰ００００００４１７１６５
	ＥＮＳＴ００００００４６３９６０	ＥＮＳＰ００００００４１９６８４
	ＥＮＳＴ００００００４６０２７０	ＥＮＳＰ００００００４２０４３７
	ＥＮＳＴ００００００４７３９４０	ＥＮＳＰ００００００４２０６８１
	ＥＮＳＴ００００００４６９５１７	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００３４２１０５	ＥＮＳＰ００００００３４１８７５
	ＥＮＳＴ００００００４６１９６８	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００３７４７２８	ＥＮＳＰ００００００３６３８６０
	ＥＮＳＴ００００００３９５８８７	ＥＮＳＰ００００００３７９２２５
	ＥＮＳＴ００００００４９５９６０	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００４２９１３０	ＥＮＳＰ００００００３９３５３８
	ＥＮＳＴ００００００３４８７８７	ＥＮＳＰ００００００３４５３８４
	ＥＮＳＴ００００００３３７６５６	ＥＮＳＰ００００００３３７１３８
	ＥＮＳＴ００００００３３３８０９	ＥＮＳＰ００００００３３３０５５
	ＥＮＳＴ００００００４８７１３２	ＥＮＳＰ００００００４１８７９８
	ＥＮＳＴ００００００３７４７２１	ＥＮＳＰ００００００３６３８５３
	ＥＮＳＴ００００００４３９７０５	ＥＮＳＰ００００００４０９２２０
	ＥＮＳＴ００００００３４４３５１	ＥＮＳＰ００００００３４４３６５
	ＥＮＳＴ００００００３４５４９１	ＥＮＳＰ００００００２６５３７２
	ＥＮＳＴ００００００４７４３６２	ＥＮＳＰ００００００４１９０１８
	ＥＮＳＴ００００００３６１５９９	ＥＮＳＰ００００００３５４５９３
	ＥＮＳＴ００００００３９５８９５	ＥＮＳＰ００００００３７９２３２
	ＥＮＳＴ００００００３５４７５９	ＥＮＳＰ００００００３４６８０４
	ＥＮＳＴ００００００４８７７６３	ＥＮＳＰ００００００４１７８０７
	ＥＮＳＴ００００００３５６９１７	ＥＮＳＰ００００００３４９３８７
ＤＫＫ１	ＥＮＳＴ００００００４７６７５２	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００３７３９７０	ＥＮＳＰ００００００３６３０８１
ＥＭＰ１	ＥＮＳＴ００００００２５６９５１	ＥＮＳＰ００００００２５６９５１
	ＥＮＳＴ００００００５３７６１２	ＥＮＳＰ００００００４４５３１９
ＥＲＲＦＩ１	ＥＮＳＴ００００００４８７５５９	ＥＮＳＰ００００００４６７０３０
	ＥＮＳＴ００００００４７４８７４	ＥＮＳＰ００００００４６６９５８
	ＥＮＳＴ００００００３７７４８２	ＥＮＳＰ００００００３６６７０２
	ＥＮＳＴ００００００４６７０６７	ＥＮＳＰ００００００４６５１００
	ＥＮＳＴ００００００４６９４９９	ＥＮＳＰ００００００４６６４５４
ＨＪＵＲＰ	ＥＮＳＴ００００００４４１６８７	ＥＮＳＰ００００００４０１９４４
	ＥＮＳＴ００００００４１１４８６	ＥＮＳＰ００００００４１４１０９
	ＥＮＳＴ００００００４３２０８７	ＥＮＳＰ００００００４０７２０８
	ＥＮＳＴ００００００４３３４８４	非タンパク質コード

【表Ｄ－３】

ＩＬ１Ｒ１	ＥＮＳＴ００００４２２５３２	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００４０９９２９	ＥＮＳＰ００００３８６７７６
	ＥＮＳＴ００００２３３９４６	ＥＮＳＰ００００２３３９４６
	ＥＮＳＴ００００４０９２８８	ＥＮＳＰ００００３８６４７８
	ＥＮＳＴ００００４１３６２３	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００４０９５８９	ＥＮＳＰ００００３８６５５５
	ＥＮＳＴ００００４２４２７２	ＥＮＳＰ００００４１５３６６
	ＥＮＳＴ００００４０９３２９	ＥＮＳＰ００００３８７１３１
	ＥＮＳＴ００００４２８２７９	ＥＮＳＰ００００４１０４６１
	ＥＮＳＴ００００４１００２３	ＥＮＳＰ００００３８６３８０
ＪＵＮＢ	ＥＮＳＴ００００３０２７５４	ＥＮＳＰ００００３０３３１５
ＫＬＦ１０	ＥＮＳＴ００００２８５４０７	ＥＮＳＰ００００２８５４０７
	ＥＮＳＴ００００３９５８８４	ＥＮＳＰ００００３７９２２２
ＫＬＦ４	ＥＮＳＴ００００４９７０４８	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００４９３３０６	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００３７４６７２	ＥＮＳＰ００００３６３８０４
ＬＤＬＲ	ＥＮＳＴ００００２５２４４４	ＥＮＳＰ００００２５２４４４
	ＥＮＳＴ００００５６０６２８	非タンパク質コード
ＬＧＡＬＳ３	ＥＮＳＴ００００２５４３０１	ＥＮＳＰ００００２５４３０１
	ＥＮＳＴ００００５５６４３８	非タンパク質コード
ＬＰＡＲ１	ＥＮＳＴ００００３５８８８３	ＥＮＳＰ００００３５１７５５
	ＥＮＳＴ００００５４１７７９	ＥＮＳＰ００００４４５６９７
	ＥＮＳＴ００００３７４４３０	ＥＮＳＰ００００３６３５５２
	ＥＮＳＴ００００３７４４３１	ＥＮＳＰ００００３６３５５３
ＭＡＬＡＴ１	ＥＮＳＴ００００５３４３３６	非タンパク質コード
ＭＴＵＳ１	ＥＮＳＴ００００５１７４１３	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００３８１８６１	ＥＮＳＰ００００３７１２８５
	ＥＮＳＴ００００５２０１９６	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００３８１８６９	ＥＮＳＰ００００３７１２９３
	ＥＮＳＴ００００２６２１０２	ＥＮＳＰ００００２６２１０２
	ＥＮＳＴ００００４０００４６	ＥＮＳＰ００００３８２９２１
	ＥＮＳＴ００００５４４２６０	ＥＮＳＰ００００４４５７３８
	ＥＮＳＴ００００２９７４８８	ＥＮＳＰ００００２９７４８８

【表Ｄ－４】

ＭＹＢＰＣ１	ＥＮＳＴ０００００５４１１１９	ＥＮＳＰ０００００４４２８４７
	ＥＮＳＴ０００００５５１３００	ＥＮＳＰ０００００４４７１１６
	ＥＮＳＴ０００００３６１４６６	ＥＮＳＰ０００００３５４８４９
	ＥＮＳＴ０００００５４７５０９	ＥＮＳＰ０００００４４７３６２
	ＥＮＳＴ０００００５５２１９８	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００５４７４０５	ＥＮＳＰ０００００４４８１７５
	ＥＮＳＴ０００００４４１２３２	ＥＮＳＰ０００００３８８９８９
	ＥＮＳＴ０００００４５２４５５	ＥＮＳＰ０００００４００９０８
	ＥＮＳＴ０００００５５０２７０	ＥＮＳＰ０００００４４９７０２
	ＥＮＳＴ０００００３９２９３４	ＥＮＳＰ０００００３７６６６５
	ＥＮＳＴ０００００５４５５０３	ＥＮＳＰ０００００４４００３４
	ＥＮＳＴ０００００５５０５１４	ＥＮＳＰ０００００４４７４０４
	ＥＮＳＴ０００００５５０５０１	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００５５３１９０	ＥＮＳＰ０００００４４７９００
	ＥＮＳＴ０００００３６０６１０	ＥＮＳＰ０００００３５３８２２
	ＥＮＳＴ０００００３６１６８５	ＥＮＳＰ０００００３５４８４５
	ＥＮＳＴ０００００５４９１４５	ＥＮＳＰ０００００４４７６６０
	ＥＮＳＴ０００００５３６００７	ＥＮＳＰ０００００４４６１２８
ＮＦＩＬ３	ＥＮＳＴ０００００５３４３３６	ＥＮＳＰ０００００２９７６８９
ＮＲ４Ａ３	ＥＮＳＴ０００００３９５０９７	ＥＮＳＰ０００００３７８５３１
	ＥＮＳＴ０００００３３０８４７	ＥＮＳＰ０００００３３３１２２
ＰＩ１５	ＥＮＳＴ０００００２６０１１３	ＥＮＳＰ０００００２６０１１３
	ＥＮＳＴ０００００５２３７７３	ＥＮＳＰ０００００４２８５６７
ＰＴＧＳ２	ＥＮＳＴ０００００４９０８８５	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００５５９６２７	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００３６７４６８	ＥＮＳＰ０００００３５６４３８
	ＥＮＳＴ０００００４６６６９１	非タンパク質コード
ＲＨＯＢＴＢ３	ＥＮＳＴ０００００５１０３１３	ＥＮＳＰ０００００４２４８４４
	ＥＮＳＴ０００００３７９９８２	ＥＮＳＰ０００００３６９３１８
	ＥＮＳＴ０００００５０４１７９	ＥＮＳＰ０００００４２２３６０
ＲＩＮ２	ＥＮＳＴ０００００４８４６３８	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００２５５００６	ＥＮＳＰ０００００２５５００６
ＲＮＦＴ２	ＥＮＳＴ０００００３１９１７６	ＥＮＳＰ０００００３２１４０５
	ＥＮＳＴ０００００５４７７１８	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００５５１２５１	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ０００００４０７９６７	ＥＮＳＰ０００００３８５６６９
	ＥＮＳＴ０００００３９２５４９	ＥＮＳＰ０００００３７６３３２
	ＥＮＳＴ０００００２５７５７５	ＥＮＳＰ０００００２５７５７５
ＳＥＬＥ	ＥＮＳＴ０００００３６７７７７	ＥＮＳＰ０００００３５６７５１
	ＥＮＳＴ０００００３６７７７５	ＥＮＳＰ０００００３５６７４９
	ＥＮＳＴ０００００３６７７８１	ＥＮＳＰ０００００３５６７５５
	ＥＮＳＴ０００００３３３３６０	ＥＮＳＰ０００００３３１７３６
	ＥＮＳＴ０００００３６７７７６	ＥＮＳＰ０００００３５６７５０
	ＥＮＳＴ０００００３６７７７９	ＥＮＳＰ０００００３５６７５３
	ＥＮＳＴ０００００３６７７８０	ＥＮＳＰ０００００３５６７５４
	ＥＮＳＴ０００００３６７７８２	ＥＮＳＰ０００００３５６７５６

【表Ｄ－５】

ＳＬＣ１５Ａ２	ＥＮＳＴ００００００４６９４２２	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００２９５６０５	ＥＮＳＰ００００００２９５６０５
	ＥＮＳＴ００００００４８９７１１	ＥＮＳＰ００００００４１７０８５
ＳＯＣＳ２	ＥＮＳＴ００００００５４９２０６	ＥＮＳＰ００００００４４８８１５
	ＥＮＳＴ００００００５４９１２２	ＥＮＳＰ００００００４４７１６１
	ＥＮＳＴ００００００５４８５３７	ＥＮＳＰ００００００４４８７０９
	ＥＮＳＴ００００００５５１８８３	ＥＮＳＰ００００００４７４８０５
	ＥＮＳＴ００００００３４０６００	ＥＮＳＰ００００００３３９４２８
ＳＯＣＳ３	ＥＮＳＴ００００００３３０８７１	ＥＮＳＰ００００００３３０３４１
ＳＳＴＲ１	ＥＮＳＴ００００００２６７３７７	ＥＮＳＰ００００００２６７３７７
ＳＴ６ＧＡＬ１	ＥＮＳＴ００００００４７０６３３	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００４５７７７２	ＥＮＳＰ００００００４１２２２１
	ＥＮＳＴ００００００１６９２９８	ＥＮＳＰ００００００１６９２９８
	ＥＮＳＴ００００００４４８０４４	ＥＮＳＰ００００００３８９３３７
ＴＳＣ２２Ｄ１	ＥＮＳＴ００００００２６１４８９	ＥＮＳＰ００００００２６１４８９
	ＥＮＳＴ００００００４５８６５９	ＥＮＳＰ００００００３９７４３５
	ＥＮＳＴ００００００５０１７０４	ＥＮＳＰ００００００４３７４１４
ＸＢＰ１	ＥＮＳＴ００００００２１６０３７	ＥＮＳＰ００００００２１６０３７
	ＥＮＳＴ００００００４０５２１９	ＥＮＳＰ００００００３８４２９５
	ＥＮＳＴ００００００３４４３４７	ＥＮＳＰ００００００３４３１５５
	ＥＮＳＴ００００００４０３５３２	ＥＮＳＰ００００００３８５１６２
	ＥＮＳＴ００００００４８２７２０	非タンパク質コード
ＺＦＰ３６	ＥＮＳＴ００００００５９４４４２	ＥＮＳＰ００００００４７１２３９
	ＥＮＳＴ００００００２４８６７３	ＥＮＳＰ００００００２４８６７３
	ＥＮＳＴ００００００５９７６２９	ＥＮＳＰ００００００４６９６４７
Ｆ１２	ＥＮＳＴ００００００５１０３５８	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００５１４９４３	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００５０２８５４	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００５０４４０６	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００２５３４９６	ＥＮＳＰ００００００２５３４９６
ＣＤ３８	ＥＮＳＴ００００００２２６２７９	ＥＮＳＴ００００００２２６２７９
	ＥＮＳＴ００００００５０２８４３	非タンパク質コード
Ｆ３	ＥＮＳＴ００００００３７０２０７	ＥＮＳＰ００００００３５９２２６
	ＥＮＳＴ００００００３３４０４７	ＥＮＳＰ００００００３３４１４５
	ＥＮＳＴ００００００４８０３５６	非タンパク質コード
ＩＬ８	ＥＮＳＴ００００００３０７４０７	ＥＮＳＰ００００００３０６５１２
ＯＡＴ	ＥＮＳＴ００００００４７１１２７	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００３６８８４５	ＥＮＳＰ００００００３５７８３８
	ＥＮＳＴ００００００５３９２１４	ＥＮＳＰ００００００４３９０４２
ＦＯＸＭ１	ＥＮＳＴ００００００３４２６２８	ＥＮＳＰ００００００３４２３０７
	ＥＮＳＴ００００００５３６０６６	非タンパク質コード
	ＥＮＳＴ００００００３６１９５３	ＥＮＳＰ００００００３５４４９２
	ＥＮＳＴ００００００３５９８４３	ＥＮＳＰ００００００３５２９０１

【００８８】

本願明細書に記載されている方法は、サンプルから総核酸またはＲＮＡを抽出することをさらに含み得る。適当な方法は、当分野で知られており、市販されているキット、例えばＲｎｅａｓｙおよびＧｅｎｅＪＥＴ　ＲＮＡ精製キットの使用を含む。

【００８９】

１つの態様において、当該方法は、対象からサンプルを得ることをさらに含み得る。一

般的に、当該方法は、単離されたサンプルで行われるインビトロ方法である。
【００９０】
本願発明の全ての局面において、サンプルは適当な形態であり得る。サンプルは、前立腺細胞、しばしば前立腺組織サンプルを含んでよく、当該物から本質的になってよく、または当該物からなってよい。前立腺細胞または前立腺組織は前立腺癌細胞を含み得る。特定の態様において、サンプルは、ホルマリン固定パラフィン包埋生検サンプルを含むか、当該サンプルから本質的になるか、または当該サンプルからなる。組織サンプルは任意の適当な技術によって得ることができる。例は、生検処理、所望により微細針吸引生検処理を含む。体液サンプルもまた利用され得る。適当なサンプル型は、全血、血清および血漿サンプルを含む血液、尿および精液を含む。
【００９１】
本願発明の方法は、対象において前立腺癌に対する処置を選択すること、および所望により処置を行うことを含み得る。１つの態様において、前立腺癌の特性化および／または予後が再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加であるとき、選択された処置が
ａ）抗ホルモン処置
ｂ）細胞毒性剤
ｃ）生物学的製剤
ｄ）放射線治療
ｅ）標的療法
ｆ）手術
の１つ以上である。
【００９２】
抗ホルモン処置（またはホルモン療法）は、選択されるホルモン、特にテストステロンのレベルおよび／または活性を低下させる処置の形態を意味する。ホルモンは、腫瘍増殖および／または転移を促進し得る。抗ホルモン処置は、黄体形成ホルモンブロッカー、例えばゴセレリン（Ｚｏｌａｄｅｘとも呼ばれる）、ブセレリン、リュープロレリン（Ｐｒｏｓｔａｐとも呼ばれる）、ヒストレリン（Ｖａｎｔａｓ）およびトリプトレリン（Ｄｅｃａｐｅｐｔｙｌとも呼ばれる）を含み得る。抗ホルモン処置は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）ブロッカー、例えばデガレリクス（Ｆｉｒｍａｇｏｎ）または抗アンドロゲン、例えばフルタミド（Ｄｒｏｇｅｎｉｌとも呼ばれる）およびビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘとも呼ばれる）を含み得る。特定の態様において、抗ホルモン処置はビカルタミドおよび／またはアビラテロンであり得る。
【００９３】
細胞毒性剤は、白金をベースとする薬剤および／またはタキサンであり得る。特定の態様において、白金をベースとする薬剤は、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンから選択される。タキサンは、パクリタキセル、カバジタキセルまたはドセタキセルであり得る。細胞毒性剤はまた、ビンカアルカロイド、例えばビノレルビンまたはビンブラスチンであり得る。細胞毒性剤は、トポイソメラーゼインヒビター、例えばエトポシドまたはアントラサイクリン（抗生物質）、例えばドキソルビシンであり得る。細胞毒性剤は、アルキル化剤、例えばエストラムスチンであり得る。
【００９４】
生物学的製剤は、生物学的処理によって作られる医薬品を意味する。生物学的製剤は、例えば、ワクチン、血液または血液成分、細胞、遺伝子治療、組織、または組み換え治療タンパク質であり得る。所望により、生物学的製剤は抗体および／またはワクチンである。生物学的製剤はＳｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔであり得る。
【００９５】
１つの態様において、放射線治療は拡大放射線治療、好ましくは広範囲放射線治療である。
【００９６】

手術は前立腺全摘出術を含み得る。前立腺全摘出術は、全前立腺、精嚢および精管の除去を意味する。さらなる態様において、手術は、腫瘍切除、すなわち腫瘍の全ての除去または腫瘍の一部の除去を含む。

【００９７】

標的療法は、前立腺癌の処置に特異的な薬物標的に対して標的治療剤を使用する処置を意味する。特定の態様において、これは標的に対するインヒビター、例えばＰＡＲＰ、ＡＫＴ、ＭＥＴ、ＶＥＧＦＲなどを意味し得る。ＰＡＲＰインヒビターは、酵素ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）の薬理学的インヒビターのグループである。癌のいくつかの形態は、正常細胞よりもＰＡＲＰに依存しており、ＰＡＲＰを癌治療に対する魅力的な標的にさせる。（臨床試験において）例は、イニパリブ(iniparib)、オラパリブ(olaparib)、ルカパリブ(rucaparib)、ベリパリブ(veliparib)、ＣＥＰ　９７２２、ＭＫ　４８２７、ＢＭＮ－６７３および３－アミノベンズアミドを含む。タンパク質キナーゼＢ（ＰＫＢ）としても知られているＡＫＴは、多数の細胞過程、例えばグルコース代謝、アポトーシス、細胞増殖、転写および細胞移動において重要な役割を果たすセリン／スレオニン－特異的タンパク質キナーゼである。ＡＫＴは、腫瘍細胞の生存、増殖、および侵襲性と関連する。ＡＫＴインヒビターの例は、ＶＱＤ－００２、ペリホシン、ミルテホシンおよびＡＺＤ５３６３を含む。ＭＥＴは、肝細胞増殖因子受容体（ＨＧＦＲ）をコードするプロトオンコジーンである。肝細胞増殖因子受容体タンパク質は、チロシン－キナーゼ活性を有する。ＭＥＴの阻害のためのキナーゼインヒビターの例は、Ｋ２５２ａ、ＳＵ１１２７４、ＰＨＡ－６６７５２、ＡＲＱ１９７、フォレチニブ(Foretinib)、ＳＧＸ５２３およびＭＰ４７０を含む。ＭＥＴ活性はまた、ＨＧＦとの相互作用を阻害することによりブロックすることができる。切断されたＨＧＦ、抗ＨＧＦ抗体および開裂不可能なＨＧＦを含む多くの適当なアンタゴニストが知られている。ＶＥＧＦ受容体は血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）に対する受容体である。種々のインヒビター、例えばレンバチニブ、モテサニブ、パゾパニブおよびレゴラフェニブが知られている。

【００９８】

本願発明の方法は、治療選択ならびに新規治療の臨床試験評価中の強化戦略のための患者グループを選択することを導くことができる。例えば、推定抗癌剤または処置レジメンを評価するとき、本願明細書に記載されている方法は、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を有するとして特徴付けられる前立腺癌を有する臨床試験のための個体を選択するために使用され得る。

【００９９】

本願発明はまた、本願明細書に記載されている方法を実施するためのシステムまたは装置に関する。

【０１００】

さらなる局面において、本願発明は、対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのシステムまたは試験キットであって、

ａ）当該対象由来のサンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルを決定するための１つ以上の試験装置

ｂ）処理装置；および

ｃ）処理装置によって実行されるとき、

（ｉ）１つ以上の試験装置にて、当該サンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９

、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの決定された発現レベルにアクセスする、および／または当該発現レベルを計算する
（ｉｉ）当該サンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのレベルの増加または減少が存在するか否かを計算する；および
（ｉｉｉ）前立腺癌の特性化および／または予後を処理装置から出力する
ように構成されるコンピューターのアプリケーションを含む、記憶媒体
を含む、キットに関する。

【０１０１】
　試験装置は、遺伝子の発現レベルが決定される成分の組合せを意味する。当該成分は、タンパク質、ＲＮＡまたはエピジェネティック修飾のレベルでの発現レベルを決定するための方法に関して上記のいずれかのものを含み得る。例えば、当該成分は抗体、プライマー、検出剤などであり得る。成分はまた、１つ以上の以下のもの：顕微鏡、顕微鏡スライド、ｘ線フィルム、放射線カウンター、シンチレーションカウンター、分光光度計、比色計、蛍光光度計、照度計、および濃度計を含み得る。

【０１０２】
　１つの態様において、システムまたは試験キットは、処理装置からの出力のためのディスプレーをさらに含む。

【０１０３】
　本願発明はまた、上記定義のコンピューターのアプリケーションを含むコンピューターのアプリケーションまたは記憶媒体に関する。

【０１０４】
　１つの態様において、本願明細書に記載されている方法にしたがって、対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するための、コンピューター実行方法、システム、およびコンピュータープログラム製品を提供する。例えば、コンピュータープログラム製品は、コンピューターによって実行されるとき、コンピューターが本願明細書に記載されている対象において前立腺癌を特性化および／または予後決定させる、具体化されたコンピューター可読のプログラム命令を有する持続性のコンピューター可読の記憶装置を含み得る。例えば、コンピューターの実行可能な命令は、コンピューターに、
（ｉ）１つ以上の試験装置にて、サンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの決定された発現レベルにアクセスさせる、および／または当該発現レベルを計算させ得る；
（ｉｉ）サンプルにおいて、ＦＯＸＭ１、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ

４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つのレベルの増加または減少が存在するか否かを計算させ得る；および
（ｉｉｉ）前立腺癌の特性化および／または予後に関して出力を提供させ得る。

【０１０５】

１つの態様において、コンピューター実行方法、システム、およびコンピュータープログラム製品は、例えばコンピューターおよびモジュールを操作および実行する、コンピューターのアプリケーションにおいて具体化され得る。実行されるとき、アプリケーションは、本願明細書に記載されている実施例態様にしたがって、対象において前立腺癌を特徴付け得る、および／または予後決定し得る。

【０１０６】

本願明細書において使用されるとき、コンピューターは、あらゆるコンピューター、サーバー、組み込みシステム、またはコンピューターシステムに対応し得る。モジュールは、種々の方法を行うこと、および本願明細書に示される機能を処理することにおいてコンピューターを促進するように構成される１つ以上のハードウェアまたはソフトウェアエレメントを含み得る。コンピューターは、種々の内部または付属部品、例えば処理装置、システムバス、システム記憶装置、記憶媒体、入出力インターフェース、およびネットワークとやりとりするためのネットワークインターフェースを含み得る。コンピューターは、慣用のコンピューターシステム、組み込みコントローラー、ラップトップ型コンピューター、サーバー、カスタマイズされた機械、任意の他のハードウェアプラットフォーム、例えば研究所コンピューターまたは装置、例えば、またはそれらの任意の組合せとして実行され得る。コンピューターは、例えばデータネットワークまたはバスシステムを介して、相互接続された複数のコンピューターを使用して機能するように構成される分散システムであり得る。

【０１０７】

処理装置は、本願明細書に記載されている操作および機能を行い、リクエストフロー(request flow)を管理し、マッピングに取り組むように、および、計算を行い、コマンドを生成するようにコードまたは命令を実行するように構成され得る。処理装置は、コンピューターにおいてコンポーネントの操作をモニタリングおよびコントロールするように構成され得る。処理装置は、汎用処理装置、処理装置コア、多重処理装置、再構成可能な処理装置、マイクロコントローラー、デジタルシグナル処理装置（「ＤＳＰ」）、特定用途向け集積回路（「ＡＳＩＣ」）、グラフィックス・プロセッシング・ユニット（「ＧＰＵ」）、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（「ＦＰＧＡ」）、プログラム可能論理回路（「ＰＬＤ」）、コントローラー、ステートマシン(state machine)、ゲーテッドロジック(gated logic)、別々のハードウェアコンポーネント、任意の他のプロセッシング・ユニット、またはそれらの任意の組合せもしくは多数であり得る。処理装置は、シングル・プロセッシング・ユニット、マルチプロセッシング・ユニット、シングル処理コア、マルチ処理コア、専用処理コア、コプロセッサー、またはそれらの任意の組合せであり得る。１つの実施例態様において、処理装置は、コンピューターの他のコンポーネントと一緒に、１つ以上の他のコンピューター内で実行するバーチャル化コンピューターであり得る。

【０１０８】

システム記憶装置は、非揮発性メモリー、例えば読取専用メモリー（「ＲＯＭ」）、プログラム可能型読取専用メモリー（「ＰＲＯＭ」）、消去可能型読取専用メモリー（「ＥＰＲＯＭ」）、フラッシュメモリー、または適用される電源有り、または無しで．プログ

ラム命令またはデータを保存することができる他の任意の装置を含み得る。システム記憶装置はまた、揮発性メモリー、例えばランダムアクセスメモリー（「ＲＡＭ」）、スタティックランダムアクセスメモリー（「ＳＲＡＭ」）、ダイナミックランダムアクセスメモリー（「ＤＲＡＭ」）、および同期型ダイナミックランダムアクセスメモリー（「ＳＤＲＡＭ」）を含み得る。ＲＡＭの他のタイプはまた、システム記憶装置を実行するために使用され得る。システム記憶装置は、シングルメモリーモジュールまたはマルチメモリーモジュールを使用して実行され得る。システム記憶装置はコンピューターの一部であり得るが、当業者は、対象技術の範囲から逸脱することなく、システム記憶装置がコンピューターから分離され得ることを認識する。システム記憶装置は、非揮発性記憶装置、例えば記憶媒体を含んでよく、または共に操作してもよいことも理解すべきである。記憶媒体は、ハードディスク、フロッピーディスク、コンパクトディスク読取専用メモリー（「ＣＤ－ＲＯＭ」）、デジタル多用途ディスク（「ＤＶＤ」）、ブルーレイディスク、磁気テープ、フラッシュメモリー、他の非揮発性記憶装置、半導体ドライブ（「ＳＳＤ」）、任意の磁気記憶装置、任意の光学記憶装置、任意の蓄電装置、任意の半導体記憶装置、任意の物理ベースの記憶装置、任意の他のデータ記憶装置、またはそれらの任意の組合せもしくは多数を含み得る。記憶媒体は、１つ以上のオペレーティングシステム、アプリケーションプログラムおよびプログラムモジュール、例えばモジュール、データ、または任意の他の情報を保存し得る。記憶媒体は、コンピューターの一部であってよく、またはコンピューターと接続されていてもよい。記憶媒体はまた、コンピューター、例えばサーバー、データベースサーバー、クラウド保存、ネットワーク接続保存などと通信して、１つ以上の他のコンピューターの一部であり得る。

【０１０９】

モジュールは、種々の方法を行う、および本願明細書に示される機能を処理するコンピューターを促進するように構成される１つ以上のハードウェアまたはソフトウェアエレメントを含み得る。モジュールは、システム記憶装置、記憶媒体、またはその両方と一緒に、ソフトウェアまたはファームウェアとして記憶される１つ以上の一連の命令を含み得る。したがって、記憶媒体は、命令またはコードが処理装置による実行のために保存され得る機械またはコンピューター可読媒体の例を示し得る。機械またはコンピューター可読媒体は、一般的に、処理装置に命令を提供するために使用される任意の媒体を示し得る。モジュールと関連するかかる機械またはコンピューター可読媒体は、コンピューターソフトウェア製品を含み得る。モジュールを含むコンピューターソフトウェア製品が、ネットワークを介してコンピューターにモジュールを送達するための１つ以上の処理または方法、任意のシグナル含有媒体、または任意の他の通信または送達技術と関連してもよいことも理解すべきである。モジュールはまた、ハードウェア回路またはハードウェア回路を構成するための情報、例えばマイクロコードまたはＦＰＧＡまたは他のＰＬＤのための構成情報を含み得る。

【０１１０】

入出力（「Ｉ／Ｏ」）インターフェースは、１つ以上の外部装置と連結し、１つ以上の外部装置からデータを受け取り、１つ以上の外部装置にデータを送るように構成され得る。かかる外部装置はまた、種々の内部装置と共に、周辺装置として知られていてもよい。Ｉ／Ｏインターフェースは、種々の周辺装置とコンピューターまたは処理装置を作動可能に連結するために、電気的および物理的接続の両方を含み得る。Ｉ／Ｏインターフェースは、データ、アドレス、および周辺装置、コンピューター、または処理装置間の調節シグナルを伝えるように構成され得る。Ｉ／Ｏインターフェースは、あらゆる標準インターフェース、例えばスモールコンピューターシステムインターフェース（「ＳＣＳＩ」）、シリアル接続ＳＣＳＩ（「ＳＡＳ」）、ファイバーチャンネル、ペリフェラルコンポーネントインターコネクト（「ＰＣＩ」）、ＰＣＩエクスプレス（ＰＣＩｅ）、シリアルバス、パラレルバス、アドバンスドテクノロジーアタッチメント（advanced technology attached）（「ＡＴＡ」）、シリアルＡＴＡ（「ＳＡＴＡ」）、ユニバーサルシリアルバス（「ＵＳＢ」）、サンダーボルト（Ｔｈｕｎｄｅｒｂｏｌｔ）、ファイヤーワイヤー（Ｆｉｒ

ｅＷｉｒｅ）、種々のビデオバス(video buses)などを実行するように構成され得る。Ｉ／Ｏインターフェースは、１つのインターフェースまたはバステクノロジーのみを実行するように構成され得る。

【０１１１】

あるいは、Ｉ／Ｏインターフェースは、マルチインターフェースまたはバステクノロジーを実行するように構成され得る。Ｉ／Ｏインターフェースは、システムバスの一環として、システムバスの全てとして、またはシステムバスと共に操作するように構成され得る。Ｉ／Ｏインターフェースは、１つ以上の外部装置、内部装置、コンピューター、または処理装置間の伝送をバッファーするための１つ以上のバッファーを含み得る。

【０１１２】

Ｉ／Ｏインターフェースは、コンピューターと、マウス、タッチスクリーン、スキャナー、エレクトロニックデジタイザー、センサー、レシーバー、タッチパッド、トラックボール、カメラ、マイクロホン、バステクノロジー、任意の他のポインティングデバイス、またはそれらの任意の組合せを含む種々の入力装置を連結し得る。Ｉ／Ｏインターフェースは、コンピューターと、ビデオディスプレイ、スピーカー、プリンター、プロジェクター、触感フィードバック装置(tactile feedback devices)、オートメーションコントロール(automation control)、ロボットコンポーネント(robotic components)、アクチュエータ、モーター、ファン、ソレノイド、バルブ(valves)、ポンプ(pumps)、トランスミッター、シグナルエミッター、ライトなどを含む種々の出力装置を連結し得る。

【０１１３】

コンピューターは、ネットワークを介して１つ以上の他のシステムまたはコンピューターへのネットワークインターフェースを介して論理的接続を使用するネットワーク環境において操作し得る。ネットワークは、広域ネットワーク（ＷＡＮ）、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）、イントラネット、インターネット、ワイヤレスアクセスネットワーク、有線ネットワーク、携帯電話ネットワーク、電話ネットワーク、光ネットワーク、またはそれらの組合せを含み得る。ネットワークは、任意のトポロジーのパケット交換、回路交換であり得、任意の通信プロトコールを使用し得る。ネットワーク内の通信リンクは、種々のデジタルまたはアナログ通信媒体、例えば光ファイバーケーブル、自由空間光通信、導波管、導体、無線リンク、アンテナ、無線通信周波数などを含み得る。

【０１１４】

処理装置は、システムバスを介する本願明細書に記載のコンピューターまたは種々の周辺装置の他のエレメントに連結され得る。システムバスは、処理装置内、処理装置外、または両方であり得ること理解されるべきである。いくつかの態様において、任意の処理装置、コンピューターの他のエレメント、または本願明細書に記載の種々の周辺装置は、単一装置、例えばシステムオンチップ（「ＳＯＣ」）、システムオンパッケージ（「ＳＯＰ」）、またはＡＳＩＣ装置に組み込まれ得る。

【０１１５】

態様は、本願明細書に記載および説明される機能を具体化するコンピュータープログラムであって、該コンピュータープログラムは命令を実行する機械可読媒体および処理装置に保存される命令を含むコンピューターシステムにおいて実行するコンピュータープログラムを含み得る。しかしながら、コンピュータープログラミングにおいて態様を実行する多数の異なる方法が存在し得ることを理解すべきであり、該態様は、コンピュータープログラム命令の１つのセットに限定されると解釈されるべきでない。さらに、熟練したプログラマーは、本願明細書に記載されている１つ以上の記載の態様を実行するように、かかるコンピュータープログラムを書くことができる。したがって、プログラムコード命令の特定のセットの記載を、態様を作る方法および態様を使用する方法の十分な理解のために必要であると考えない。さらに、当業者は、本願明細書に記載されている態様の１つ以上の局面は、１つ以上のコンピューターシステムにおいて具体化させ得るとき、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組合せによって行われ得ると理解することができる。さらに、コンピューターによって行われる行為への言及は、２つ以上のコンピューターが

行為を行ってもよく、単一のコンピューターによって行われると解釈すべきでない。

【０１１６】

本願明細書に記載されている例の態様は、以前に記載の方法および処理機能を行うコンピューターハードウェアおよびソフトウェアと共に使用することができる。本願明細書に記載されているシステム、方法、および処理は、プログラム可能型コンピューター、コンピューター実行可能なソフトウェア、またはデジタル回路において具体化することができる。ソフトウェアは、コンピューター可読媒体に保存することができる。例えば、コンピューター可読媒体は、フロッピーディスク、ＲＡＭ、ＲＯＭ、ハードディスク、リムーバルメディア、フラッシュメモリー、メモリスティック、光媒体、光磁気メディア、ＣＤ－ＲＯＭなどを含むことができる。デジタル回路は、集積回路、ゲートアレイ、ビルディングブロックロジック(building block logic)、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（ＦＰＧＡ）などを含むことができる。

【０１１７】

本願明細書に記載されている方法を行うための試薬、ツール、および／または指示は、キットにおいて提供することができる。かかるキットは、例えば生検による、患者から組織サンプルを回収するための試薬、および組織を処理するための試薬を含むことができる。キットはまた、発現レベル分析を行うための１つ以上の試薬、例えば、患者サンプルにおいてバイオマーカーの発現レベルを決定するための、ＲＴ－ＰＣＲおよびｑＰＣＲを含む核酸増幅、ＮＧＳ、ノーザンブロット、プロテオーム分析、または免疫組織化学を行うための試薬を含むことができる。例えば、ＲＴ－ＰＣＲを行うためのプライマー、ノーザンブロット分析を行うためのプローブ、および／またはプロテオーム分析、例えばウェスタンブロット、免疫組織化学およびＥＬＩＳＡ分析を行うための本願明細書に記載の抗体またはアプタマーを、かかるキットに含むことができる。アッセイのための適当なバッファーもまた含むことができる。任意のこれらのアッセイのために必要とされる検出試薬もまた含むことができる。キットは、例えばアレイまたはＰＣＲをベースとするキットであってよく、例えばさらなる試薬、例えばポリメラーゼおよび／またはｄＮＴＰを含み得る。本願明細書に記載のキットはまた、発現レベルを測定するためのアッセイを行う方法を記載している指示書を含むことができる。

【０１１８】

キットは、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つに相補的な１つ以上のプライマー対を含み得る。

【０１１９】

キットはまた、参照遺伝子に相補的な１つ以上のプライマー対、例えばＴＰＴ１、ＲＰＳ１４またはＲＰＬ３７Ａの少なくとも１つに相補的なプライマーを含み得る。

【０１２０】

かかるキットはまた、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、Ｆ１２、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＥＮＰＦ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＨＪＵＲＰ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＲＮＦＴ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＳＴＲ１、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、

２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５または４６個に相補的なプライマー対を含み得る。
【０１２１】
キットは、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＨＪＵＲＰ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１の少なくとも１つに相補的な１つ以上のプライマー対およびＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つに相補的な１つ以上のプライマー対を含み得る。
【０１２２】
対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのキットは、ＡＤＡＭＴＳ９、ＥＭＰ１、Ｆ３、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＮＲ４Ａ３、ＰＴＧＳ２、ＲＩＮ２、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ３およびＴＳＣ２２Ｄ１の少なくとも１つのメチル化状態を決定することを可能にし得る。高メチル化であってもよい決定されたメチル化状態は、前立腺癌の特性化および／または予後を提供するために使用される。かかるキットは、遺伝子のメチル化状態を直接的に決定するためのプライマーおよび／またはプローブを含み得る。したがって、それらは、ハイブリダイゼーションによってＤＮＡのメチル化および非メチル化形態を区別するメチル化特異的プライマーおよび／またはプローブを含み得る。かかるキットはまた、一般的に、ＣｐＧジヌクレオチドモチーフのメチル化または非メチル化形態のいずれかを選択的に修飾する試薬を含む。適当な化学試薬は、ヒドラジンおよびバイサルファイトイオンを含む。例は、ナトリウムバイサルファイトである。しかしながら、キットは、メチル化状態を決定するための上記と他の試薬、例えば制限エンドヌクレアーゼを含み得る。
【０１２３】
したがって、本願発明はまた、上記１つ以上の抗体またはアプタマーを含む対象において前立腺癌を特徴付ける、および／または予後決定するためのキットに関する。
【０１２４】
上記のとおり、１つの態様において、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＨＪＵＲＰ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１、またはＦＯＸＭ１の少なくとも１つの発現レベルの増加が、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を示す。さらなる態様において、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の少なくとも１つの発現レベルの減少が、再発および／または転移および／または予後不良の可能性の増加を示す。
【０１２５】
したがって、本願明細書に記載されているキットは、ＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、Ｆ１２、ＣＥＮＰＦ、ＨＪＵＲＰ、ＲＮＦＴ２、およびＳＳＴＲ１またはＦＯＸＭ１の少なくとも１つおよびＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＰＤＫ４、ＡＤＡＭＴＳ１、ＡＤＡＭＴＳ９、Ｂ３ＧＮＴ５、ＣＤ３８、ＣＥＢＰＤ、ＣＲＥＭ、ＤＫＫ１、ＥＭＰ１、ＥＲＲＦＩ１、Ｆ３、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ８、ＪＵＮＢ、ＫＬＦ１０、ＫＬＦ４、ＬＤＬＲ、ＬＧＡＬＳ３、ＬＰＡＲ１、ＭＡＬＡＴ１、ＭＴＵＳ１、ＭＹＢＰＣ１、ＮＦＩＬ３、ＮＲ４Ａ３、ＯＡＴ、ＰＩ１５、ＰＴＧＳ２、ＲＨＯＢＴＢ３、ＲＩＮ２、ＳＥＬＥ、ＳＬＣ１５Ａ２、ＳＯＣＳ２、ＳＯＣＳ３、ＳＴ６ＧＡＬ１、ＴＳＣ２２Ｄ１、ＸＢＰ１およびＺＦＰ３６の

少なくとも１つの発現レベルを決定するための、（本願明細書に記載の）プライマー、プローブまたは抗体／アプタマーを含み得る。したがって、キットは、上方調節マーカーおよび下方調節マーカーの組合せの発現レベルを決定するために試薬を包含し得る。適当な抗体および／またはプライマー／プローブは、本願明細書の表Ｂ、ＣおよびＤから得ることができる。

【０１２６】

キットに含まれる情報材料は、本願明細書に記載されている方法および／または本願明細書に記載されている方法のための試薬の使用に関する記述的材料、教育的材料、マーケティング材料または他の材料であり得る。例えば、キットの情報材料は、連絡先情報、例えば、物理アドレス、電子メールアドレス、ウェブサイト、または電話番号を含むことができ、キットのユーザーは、遺伝子発現分析を行うことについて、および結果を解釈することについて実質的な情報を得ることができる。

【０１２７】

キットは、上記コンピューターのアプリケーションまたは記憶媒体をさらに含み得る。

【０１２８】

種々の態様の範囲および精神から逸脱することなく、以前に示されている態様に記載されている例のシステム、方法、および行為は説明のためであり、代替態様において、特定の行為を、異なる順序で、お互いに並行して行う、完全に省略する、および／または異なる例の態様間で組み合わせることができ、および／または特定のさらなる行為を行うことができる。したがって、かかる代替態様は本願明細書に記載されている例に含まれる。

【０１２９】

特定の態様は詳細に上記されているが、記載は単に説明の目的のためである。したがって、上記の多くの局面は、特に明白に指定のない限り、必要な要素または必須の要素として意図されないと理解すべきである。

【０１３０】

特許請求の範囲に定義の態様の範囲および精神から逸脱することなく、上記のものに加えて、例の態様の記載の局面の修飾、および対応する同等の成分または行為は、本願の利益を有する当業者によって作ることができ、該範囲は、かかる修飾および同等の構造を含むように最大限広範な解釈を与えられる。

【図面の簡単な説明】

【０１３１】

【図１】７０の原発性前立腺癌、２０の転移性疾患を伴っての原発性癌、１１の転移性疾患および２５の正常前立腺サンプルＦＦＰＥを含むＦＦＰＥ前立腺癌サンプルセットの監視されていない階層的クラスター分析。Ａ．データセットにわたって非常にバリアブルな(variable)遺伝子を使用して、転移性疾患適用とクラスター化する原発性腫瘍のサブセットを同定した（カイ二乗　２．７７ｘ１０$^{－１０}$）。Ｂ．Ｔａｙｌｏｒおよび仲間によって公開されたデータセットの内部データセットから同定された１０８３個の特異的に発現される遺伝子を使用する半監視(Semi-supervised)階層的クラスター分析は、転移性疾患適用とクラスター化する原発性腫瘍の同様のサブクラスターを同定した（カイ二乗　２．７８ｘ１０$^{－６}$）。Ｃ．患者が転移生物学グループの一部であったまたは一部でなかったとき、患者が手術後に無病のままであろう確率のＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ分析、危険率はログランク検定によって決定された。

【０１３２】

【図２】Ａ．開示由来のＦＯＸＭ１　ＣＨＩＰ－Ｓｅｑヒットと８３個の過剰発現遺伝子の重複、重複の超幾何学的試験　ｐ－値　９．２６９ｘ１０$^{－５}$。Ｂ．ＦＯＸＭ１　ＣＨＩＰ－ｓｅｑヒットと重複し、過剰発現標的のままである３９個の過剰発現標的のピアソン相関関係スコアのボックスプロット。Ｔ－検定（ｐ－値　＜０．０００１）。

【０１３３】

【図３】Ａ．Ｇｒｅａｔの(http://bejerano.stanford.edu/great/public/html/)機能分析、高メチル化プローブが位置しているゲノム領域の分子機能。Ｂ．ＥＺＨ２およびＨ３

Ｋ２７ｍｅ３のＣＨＩＰ－ＳＥＱ同定標的と過小発現遺伝子の重複を証明するベン図(Venn diagram)、重複の超幾何学的試験。Ｃ．高メチル化およびＨ３Ｋ２７ｍｅ３修飾と過小発現遺伝子の重複を証明するベン図。

【０１３４】

【図４】転移生物学サブグループおよび非転移生物学サブグループ（「Ｌｉｓｔ１および２」）間で低く相関されるものならびに非転移生物学サブグループおよび良性グループ（「Ｌｉｓｔ３」）間で高く相関されるものを含む上位１０，０００位のプローブセット間の重複を示すベン図。

【０１３５】

【図５】内部データセットにおいて同定されるサンプルクラスターのＧＡＰ分析。

【０１３６】

【図６】Ｔｏｐｐｆｕｎを使用して(http://toppgene.cchmc.org/)１１８２個のユニークな特異的に発現される遺伝子の機能分析Ａ．過小発現遺伝子の有意な分子プロセス(molecular process)Ｂ．過剰発現遺伝子の有意な分子プロセス

【０１３７】

【図７】可能なＩＨＣ抗体をスクリーニングするための試験アウトライン

【発明を実施するための形態】

【０１３８】

本願発明は、以下の実験例を参照することによりさらに理解される。

【０１３９】

結果

監視されていない階層的クラスター分析は、転移生物学により定義される前立腺癌において異なる分子サブグループを同定する

本願発明者らは、転移能を有する原発性前立腺癌が、転移性疾患および公知の随伴性転移を有する原発性疾患と転写的に類似であると仮説を立てた。この転移サブグループを同定するために、本願発明者らは、７０個の前立腺に臨床的に限定される切除された原発性前立腺癌サンプル、２０個の公知の随伴性転移性疾患を有する原発性前立腺癌サンプル、１１個の転移性疾患を有するリンパ節サンプル、および２５個の正常前立腺サンプルを使用して、監視されていない階層的クラスター分析アプローチを行った。全体のデータセットにわたって非常にバリアブルなプローブセットを使用して、クラスター分析を行った。ＧＡＰ統計的試験（Tibshirani et al 2001）は、統計的有意性を有する２つの主なサンプルクラスターを同定した（図１Ａ、図５）。

【０１４０】

これらの分子サブグループの１つは、転移性疾患および公知の随伴性転移を有する原発性腫瘍に対して有意な富化(enrichment)を有した（カイ二乗　$p=2.77\times10^{-10}$）。重要なことには、２９個の原発性前立腺サンプルがまた、このグループにおいて見出され、これは転移性疾患を示さなかったが、類似の転写生物学を共有した。腫瘍のこのグループは、本願明細書において「転移生物学サブグループ」および第２のサブグループ「非転移サブグループ」と称される。

【０１４１】

次に、本願発明者らは、転移および非転移サブグループにおいて原発性腫瘍間の遺伝子発現分析を行い、１１８２個の特異的に発現される転写産物を同定した。大多数のこれらの転写産物は転移サブグループにおいて過小発現された（１０９９個の過小発現　対　８３個の過剰発現）。

【０１４２】

１１８２個の特異的に発現される遺伝子が第２のデータセットにおいて予後(prognostic)であるか否かを同定するために、本願発明者らは、Ｔａｙｌｏｒおよび仲間によって公開された前立腺癌データセット（Taylor et al 2010）をクラスターするように当該遺伝子を使用した。このデータセットは、ＰＳＡ追跡が利用できる手術によって管理される前立腺癌を示す。本願発明者らの内部訓練セットと一致して、本願発明者らは２つの強力な

サンプルクラスターを見出し、その１つは転移サンプルに対して富化を証明した（カイ二乗　ｐ＝２．７８ｘ１０$^{-6}$（図１Ｂ）。重要なことには、このグループはまた、提示期間時に公知の転移性疾患を有さない６３個の原発性腫瘍サンプルを含んだ。Ｋａｐｌａｎ　Ｍｅｉｅｒ分析は、転移生物学グループ内の原発性腫瘍が手術後の疾患再発までの時間がより短かったことを証明した（図１Ｃ）（危険率（ＨＲ）２．３７７およびｐ－値　０．０３５１）。サンプルクラスターの臨床的および病理学的特性は表１に詳しく述べられている。重要なことには、他の予後臨床的因子、例えば処置前のステージ(stage)、グレード(grade)またはＰＳＡレベルにおいて違いを有さなかった。

【０１４３】

転移生物学グループの基礎となる分子経路

どの分子経路が転移表現型および予後不良を引き起こすかを確立するために、本願発明者らは、転移および非転移サブグループ間の１１８２個の特異的に発現される遺伝子を使用して経路分析を行った。これは、転移サブグループにおいて１０個の有意な過剰発現経路および２０個の過小発現経路を同定した（表２ｉおよび２ｉｉ）。興味深いことに、転移サブグループにおいて大多数の過剰発現経路は細胞分裂進行と関連し（表２ｉ）、過小発現分子経路は細胞接着、形態、ＡＴＦ２およびｐ５３転写に関与した。

【０１４４】

これらの分子経路のどれが予後不良に関与するかを確立するために、本願発明者らはＴａｙｌｏｒデータセットおよびＳｕｎおよび仲間によって公開された第２のデータセット(Sun et al 2009)をクラスターするためにそれぞれの経路を示す遺伝子を使用した。この後者のデータセットは、ＰＳＡ追跡を有する手術で管理される原発性前立腺癌を示す。再発までの時間のＫａｐｌａｎ　Ｍｅｉｅｒ分析を、観察されるクラスターのそれぞれに対して使用した（表２ｉおよび２ｉｉ）。

【０１４５】

過剰発現分子経路のうち、ＦＯＸＭ１転写因子ネットワークのみがＴａｙｌｏｒデータセットにおいて有意に予後であった（ＨＲ　２．７５５　ｐ＝０．０１３４）。さらに、ＦＯＸＭ１それ自体は、本願発明者らの内部訓練データセットにて転移生物学サブグループにおいて過剰発現した（ＦＣ　２．１３）。増加したＦＯＸＭ１が転移生物学グループにおいて有糸分裂遺伝子の過剰発現に関与するか否かを確立するために、本願発明者らは、Ｓａｎｄｅｒおよび仲間およびＣｈｅｎおよび仲間により公開された２つの公のＦｏｘＭ１　ＣＨＩＰ－Ｓｅｑデータ（Chen et al 2013、Sanders et al 2013）を取り出した。本願発明者らは、転移生物学グループにおいて過剰発現される遺伝子と、同定されるＦＯＸＭ１　ＣＨＩＰ－Ｓｅｑ標的を重複した。意義深く、転移サブグループにおいて８３個の過剰発現遺伝子のうち３９が、データセットのいずれかにおいてＦＯＸＭ１によって制限され、２０個は両方に共通していた。この重複は高度に有意であった（９．２６９ｘ１０－^{5}）。さらに、本願発明者らは、内部データセットにおいてＦＯＸＭ１レベルに対する全ての過剰発現転写産物の相関関係分析を行った（補足表３）。非ＣＨＩＰ標的に対するＣＨＩＰ－Ｓｅｑデータの分析を介して同定される３９個のＦＯＸＭ１標的の相関関係の比較は、ＣＨＩＰ－Ｓｅｑ標的のＦＯＸＭ１標的　対　ＦＯＸＭ１によって制限されないものに対する相関関係スコアにおいて高度に有意な増加を証明した（ｔ検定　ｐ－値　＜０．０００１）（図２Ｂ）。総合すれば、このデータは、ＦｏｘＭ１過剰発現が転移サブグループにおいて過剰発現として検出される８３個の遺伝子の大型サブセットの転写活性化に関与するということを強く示唆する。

【０１４６】

ＴａｙｌｏｒおよびＳｕｎデータセットの両方において有意に予後である過小発現分子経路は、筋収縮、脂質生成およびＡＴＦ２転写標的であった。ジルチアゼム経路は、Ｔａｙｌｏｒデータセットにおいて有意に予後であったが、インテグリンシグナル伝達およびｐ５３に対する転写標的は、Ｔａｙｌｏｒデータセットにおいて失ったが、Ｓｕｎデータセットにおいて予後有意性に達した。

【０１４７】

遺伝子発現のエピジェネティックサイレンシングは転移生物学サブグループにおいて起こる
転移生物学サブグループにおいて特異的に発現される遺伝子の大多数は下方調節された。次に、本願発明者らは、何の起こり得るメカニズムが転移生物学グループにおいて遺伝子発現のこの顕著な喪失を説明することができるかを求めた。分子プロセスの分析は、クロマチン結合に関与する遺伝子が過剰発現されることを同定し（図６）、重要なことには、本願発明者らは、エピジェネティック遺伝子制御に関与することが知られているいくつかの遺伝子（ＡＲ、ＥＺＨ２、ＨＥＬＬＳおよびＵＨＲＦ１を含む）が上方調節されたことに注目した（表３）。
【０１４８】
ＵＨＲＦ１は、転移生物学サブグループにおいて過剰発現された（２．３７５倍）。このタンパク質は最近、前立腺癌においてエピジェネティックサイレンシングに寄与すること、および該サイレンシングを維持することが示された（Babbio et al 2012）。ＵＨＲＦ１は、ヘミメチル化ＣｐＧに結合することができ、ＤＮＭＴ１をリクルートし(recruit)、ＤＮＡメチル化パターンを維持することができる（Bostick et al 2007、Sharif et al 2007）。プロモーターでの、またはプロモーター付近でのＤＮＡメチル化の割合の増加は、遺伝子発現の低下と相互関係があることが示されており、これは遺伝子プロモーターへの転写因子の接近性にほぼ確実に関連している。
【０１４９】
したがって、本願発明者らは、高含量ＤＮＡメチル化アレイを使用して、本願発明者らの暫定的(interim)訓練セットからの２２個の腫瘍のサブセット（それぞれのサブグループから１１個）においてＤＮＡメチル化レベルを測定した（サンプルは補足表３に詳細に記載されている）。転移サブグループにおいて１０９８個の過小発現遺伝子のグローバル分析は、４１８個がＤＮＡメチル化の割合を増加させたことを証明した（重複のｐ値　１．５４６ｘ$１０^{－３４}$）（表４）。さらに、過剰発現遺伝子セットの分析は、有意な高または低メチル化状態を示さず、それにより、改変されたメチル化状態が過剰発現遺伝子セットにおいて重要ではないことを示唆した。
【０１５０】
高メチル化ゲノム領域のＧＲＥＡＴ（http://bejerano.stanford.edu/great/public/html/）分析は、多くの豊富な分子プロセス（図３Ａ）、特にＤＮＡ結合および転写因子機能を証明した。これは、メチル化が転移生物学グループにおいて遺伝子を直接的にサイレンシングすることだけでなく、遺伝子発現においてさらなる喪失を引き起こす転写に関与する遺伝子の喪失に関与することもできることを示唆した。
【０１５１】
エピジェネティックサイレンシングに関与する別の遺伝子であるＥＺＨ２は、転移生物学グループにおいて２倍を超えて過剰発現された（表３）。ＥＺＨ２は、ポリコームグループタンパク質または（ＰｃＧ）の２つのクラスの１つであるＰＲＣ２（ポリコーム抑制複合体２）の成分である。この複合体はヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を有し、ＥＺＨ２は触媒サブユニットである。実際には、ＥＺＨ２発現は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ活性の重要な決定因子である。ＰＲＣ２複合体は、ヒストンＨ３のリジン２７をトリメチル化し（すなわちＨ３Ｋ２７ｍｅ３）、この部位は、転写的にサイレントなクロマチンの特徴である。ＥＺＨ２機能が転移サブグループにおいて遺伝子発現の喪失の少なくとも一部を説明し得るか否かを確立するために、本願発明者らは、公のＣＨＩＰ－Ｓｅｑ（Wu et al 2012）前立腺癌細胞系データセットを使用した。具体的には、本願発明者らは、ＥＺＨ２およびＨ３Ｋ２７ｍｅ３に結合することが知られている遺伝子と転移生物学サブグループにおいて抑制されるものを比較した（図３Ｂ）。過小発現遺伝子のかなりの数がＥＺＨ２、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３または両方によって制限され（ｐ値　２．５９７ｘ$１０^{－１２}$）、それにより、転移サブグループ内で遺伝子のサブセットのサイレンシングのための重要なメカニズムとして、ＥＺＨ２介在ヒストン修飾を介するクロマチンサイレンシングを強く暗示した。

【０１５２】
　興味深いことに、エピジェネティックサイレンシングの標的の一部のみが（１２３／６０２）高メチル化の割合を増加させ（図３Ｃ）、Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３関連ヒストン修飾を有することが予測され、それにより２つのメカニズムが遺伝子発現をサイレンシングするように主に独立して働き得ることを示唆した。
【０１５３】
転移生物学サブグループの検出のための方法
　階層的クラスター分析は、多くのサンプルからの遺伝子発現データの有用な分析方法である、しかしながら、それは、個々の腫瘍をあらかじめ分類するために使用することができない。さらに、以前の試験において、本願発明者らは、前立腺癌において腫瘍不均一性が同じ患者由来の腫瘍生検および切除された腫瘍プロフィール間の有意な不一致を引き起こすことを証明した。したがって、本願発明者らは、腫瘍が転移生物学サブグループと類似であるか否かをあらかじめ分類する免疫組織化学（ＩＨＣ）に適当なマーカーを開発することを決定した。
【０１５４】
　これをなし遂げるために、本願発明者らは２つの方法を使用し、本願発明者らは第１に、転移生物学サブグループおよび非転移生物学サブグループ間で特異的に発現されるが、非転移生物学サブグループおよび正常間でほとんど発現の違いを有さない転写産物を同定した。このプロセスは、２つのサンプルのｔ－検定方法を使用して３９３個のプローブセットを同定し、これらのプローブセットの～７５％は転移生物学サブグループと比較して非転移生物学サブグループにおいて過剰発現した。テストケース内で正常前立腺を参照として使用することができるとき、本願発明者らは、このアプローチを標的型(targeted)と称した。
【０１５５】
　第２のアプローチについて、本願発明者らは、転移生物学サブグループおよび非転移サブグループ間で特異的に発現される１１８２個を評価し、この場合には、非転移生物学グループおよび良性／正常間で発現の違いが存在し得るとき、参照標的の必要条件が存在し、適当な参照を同定するために、本願発明者らはサブグループにかかわらず全ての前立腺癌サンプル内で最小の発現分散を有する遺伝子を同定した（上位３つの遺伝子が表７に要約される）。
【０１５６】
ＩＨＣ標的の予後有用性
　第１のアプローチについて、外部データセットにおいて独自評価を手助けするために、３９３個のプローブセットを遺伝子レベルにマップした、Taylor et al 2010。このデータセットにおいて、計３４９個の遺伝子を検出した。本願発明者らは、年齢、グレードおよびステージに対して補正されたＣｏｘ比例ハザードと生化学的再発までの時間を使用してＴａｙｌｏｒにおいてこれらの３４９個の遺伝子の多変量分析を行い、これは有意な多変量予後機能を有する７つの遺伝子をもたらし（ｐ－値＜０．０５．）、これらはＴＲＰＭ３、ＰＤＲＧ１、ＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４Ｄ、ＣＮＰＹ４、Ｆ１２およびＰＤＫ４であった（表５）。一変量生存分析もまた行い、５２個の遺伝子がｐ－値＜０．０５で有意であった。これらの一流の(top ranked)プローブセットにおいて３つの遺伝子の重複が存在した；これらはＳＲＳＦ５、ＰＤＥ４ＤおよびＰＤＫ４であった。３９３個のプローブセットもまた、臨床的因子、すなわち病理学的Ｇｌｅａｓｏｎスコア（およびＧｌｅａｓｏｎスコア１および２）と有意に関連しているか否かを決定するためにａｎｏｖａ試験を使用して評価した。
【０１５７】
　第２のアプローチについて、１１８２個の特異的に発現される遺伝子を同じ多変量分析において試験し、これは有意な多変量予後機能を有する５６個の遺伝子を同定した（ｐ－値＜０．０５．）（表６）。一変量生存分析もまた行い、３０４個のユニークな(unique)遺伝子はｐ－値＜０．０５で有意であった。これらの一流のプローブセットにおいて４１

個の遺伝子の重複が存在した。有意な多変量予後機能を有する標的の数は、検証の範囲外であり、したがって、本願発明者らは、予後経路（表２ｉおよび２ｉｉ）、ＦＯＸＭ１　ＣＨＩＰ－Ｓｅｑヒットおよび選択された文献レビューと相互参照することによってリストをさらに精密化した。集中的な経路および文献比較からの上位１４個の遺伝子は表７に要約されている。有意な多変量予後力を証明したＦＯＸＭ１それ自体および特異的に発現されるＦＯＸＭ１　ＣＨＩＰ－Ｓｅｑ標的は表９において要約されている。

【０１５８】

議論

早期前立腺癌を発症する大多数の男性は該疾患が原因で死なないため、生物学を原因とする転移拡散をより良く理解するための明確な必要条件が存在する。これは、さらなる侵襲性の原発性治療に対して高リスクな患者の適当な選択を可能にし、低リスクな患者を不必要な副作用から救い得る。

【０１５９】

この試験において、本願発明者らは、分子レベルで転移性疾患と類似である原発性前立腺癌のグループを同定した。これらの腫瘍は、いくつかの遺伝子の発現および定義された経路の喪失によって定義される；さらに、このグループは、有糸分裂に関与する遺伝子の発現の増加を引き起こすプロトオンコジーンＦＯＸＭ１の活性化により定義される。

【０１６０】

本願発明者らは、腫瘍が再発および転移発生の可能性が増加しているか否かをあらかじめ評価するために、多変量予後力を有し、ＩＨＣ開発のために高度に適当である一連のマーカーを定義した。

【０１６１】

表１

【表１】

	転移生物学グループ	他のもの	ｐ－値
平均Ｇｌｅａｓｏｎスコア	６．９５２	６．７１４	０．０７３０
平均ステージ	２．４２９	２．３８１	０．６４８
平均ＰＳＡ	９．６７７	７．７８８	０．１９８４
患者年齢	５７．９	５７．７	０．８６３３
再発までの時間	４０．２９	５６．９５	０．００１４**

【０１６２】

Ｔａｙｌｏｒデータセットにおいて転移生物学腫瘍および非転移生物学グループの臨床的および病理学的基準。

【０１６３】

表２ｉ

【表２ｉ】

経路	経路　ｐ－値	Ｔａｙｌｏｒ　ＨＲ	Ｔａｙｌｏｒ　ｐ－値	Ｓｕｎ　ＨＲ	Ｓｕｎ　ｐ－値
細胞周期、有糸分裂に関与する遺伝子	１．７８Ｅ－１０	２．１１８	０．０６１４	２．０６１	０．０６０２
ＰＬＫ１シグナル伝達事象	４．４２Ｅ－０７	１．８４３	０．１３０６	１．５４	０．２７７４
有糸分裂Ｍ－Ｍ／Ｇ１期に関与する遺伝子	１．１０Ｅ－０６	１．９８８	０．０９９７	０．８４１	０．６８２３
有糸分裂前中期に関与する遺伝子	３．９２Ｅ－０６	２．０６２２８０８８３	０．０７７９	０．９２８９	０．８２８４
ＡｕｒｏｒａＢシグナル伝達	８．５１Ｅ－０６	１．８２３	０．１３５２	１．０３１	０．９２６８
ＦＯＸＭ１転写因子ネットワーク	４．１９Ｅ－０４	２．７５５	０．０１３４	１．７３７	０．１０６４
Ｇ２／Ｍ移行中のサイクリンＡ１関連事象に関与する遺伝子	１．２１Ｅ－０２	１．８７１	０．１２７４	０．７７７３	０．４７７７
ＡＰＣ／Ｃのリン酸化に関与する遺伝子	１．７９Ｅ－０２	１．９９５	０．０９２２	０．９５２１	０．８８３８
細胞周期	３．３５Ｅ－０２	１．８３７	０．１３９７	０．８０６３	０．５３２４
Ｇ１／ＳでＥ２Ｆ転写標的に関与する遺伝子	３．９８Ｅ－０２	０．４６２	０．０６９９	０．４２１４	０．０７

【０１６４】

ＴａｙｌｏｒおよびＳｕｎデータセットにおいてクラス標識をクラスターし、定義するために、Ｔｏｐｐｆｕｎ、知られている経路ｐ－値、経路を使用するＫａｐｌａｎ　ｍｅｉｅｒ生存分析結果を使用して検出されるときの、有意な過剰発現経路。

【０１６５】

表２ｉｉ

【表２ｉｉ－１】

経路	経路　ｐ－値	Ｔａｙｌｏｒ　ＨＲ	Ｔａｙｌｏｒ　ｐ－値	Ｓｕｎ　ＨＲ	Ｓｕｎ　ｐ－値
筋収縮に関与する遺伝子	２．２６Ｅ－１０	２．４９５	０．０３３９	２．３６１	０．０１９６
平滑筋収縮に関与する遺伝子	１．６１Ｅ－０７	２．１５５	０．０６４８	２．８０８	０．００９４
脂質生成	４．０５Ｅ－０７	２．３７８	０．０３９１	２．３３６	０．０１１７
接着斑	４．７９Ｅ－０７	１．７２６	０．１８１４	１．０１	０．９８０７
横紋筋収縮	４．０８Ｅ－０６	２．６００１	０．０１８９	２．２４	０．０１６３
止血に関与する遺伝子	１．１４Ｅ－０４	１．１	０．８２３５	１．３２２	０．４４０４
ジルチアゼム経路	５．２１Ｅ－０４	２．２８９	０．０４３１	１．５６８	０．１９９３
細胞膜エストロゲン受容体シグナル伝達	６．２４Ｅ－０４	２．１７９	０．０９１４	１．３８４	０．３４１１
血小板血栓の形成に関与する遺伝子	７．８１Ｅ－０４	１．８７２	０．１２２６	１．１９	０．６２８３
血小板脱顆粒に関与する遺伝子	９．６０Ｅ－０４	１．１２９	０．７６９	１．５０２	０．２２６３
子宮筋弛緩および収縮経路	１．０４Ｅ－０３	２．６１１	０．０１８８	２．０６	０．０３４２
血管形成においてインテグリン	１．７４Ｅ－０３	１．６３９	０．２２３４	０．８９３７	０．７８２９
ＡＴＦ－２転写因子ネットワーク	１．７４Ｅ－０３	４．００６	０．００３７	４．０２６	０．０００４
血小板活性化に関与する遺伝子	１．７５Ｅ－０３	２．０４７	０．０７８８	１．３４７	０．４２２
シンデカン－４－介在シグナル伝達事象	２．６１Ｅ－０３	３．６８６	０．０１０５	１．６６７	０．１２６８
ＬＰＡ受容体介在事象	５．０１Ｅ－０３	２．１５８	０．１４９	１．３３２	０．３７９１

【表２ｉｉ－２】

インテグリンシグナル伝達経路	１．４１Ｅ－０２	１．８９３	０．１２０２	２．０６９	０．０３０６
インテグリン細胞表面相互作用に関与する遺伝子	２．４４Ｅ－０２	１．５８４	０．２５６７	１．５４９	０．１９０５
直接的ｐ５３エフェクター	２．５３Ｅ－０２	２．１５１	０．０６７６	３．８３６	０．０００３
インテグリン介在細胞接着	３．７８Ｅ－０２	１．９４１	０．１０８４	０．７６５	０．４９９７

【０１６６】

ＴａｙｌｏｒおよびＳｕｎデータセットにおいてクラス標識をクラスターし、定義するために、Ｔｏｐｐｆｕｎ、知られている経路ｐ－値、経路を使用するＫａｐｌａｎ　ｍｅｉｅｒ生存分析結果を使用して検出されるときの、有意な過小発現経路。

【０１６７】

表３

【表３】

	倍数変化	ＦＤＲ補正ｐ－値	転写抑制における役割
ＡＲ	２．４１７９６	４．８６Ｅ－１０	あり
ＣＥＮＰＡ	２．８７８０５	３．２３Ｅ－０９	なし
ＣＥＮＰＦ	３．００８５３	４．１９Ｅ－０９	なし
ＤＬＸ１	３．２２０６８	８．４９Ｅ－０８	なし
ＥＺＨ２	２．７０２６	２．４５Ｅ－１２	あり
ＨＥＬＬＳ	２．１０４１８	６．９２Ｅ－０５	あり
ＴＯＰ２Ａ	２．９００４１	３．８４Ｅ－０９	なし
ＵＢＥ２Ｔ	２．３６６３８	３．６５Ｅ－０７	なし
ＵＨＲＦ１	２．３７５４２	２．３２Ｅ－０９	あり
ＺＩＣ２	２．０８５２８	６．５２Ｅ－０５	あり

【０１６８】

クロマチン結合として注釈される遺伝子、転移生物学グループ　対　非転移生物学グループの倍数変化発現およびＦＤＲ補正ｐ－値。転写抑制における公開された役割を言及する。

【０１６９】

表４

【表４】

遺伝子セット名	高メチル化遺伝子	超幾何学的試験　ｐ－値
過小発現遺伝子	４１８／１０９８	$１．５４６ｘ１０^{-34}$
過剰発現遺伝子	１３／８３	０．９４７

【０１７０】

転移生物学グループにおいて高メチル化の増加での過剰または過小発現遺伝子、重複の有意性を試験するための超幾何学的試験。

【０１７１】

表５

【表５】

	多変量		一変量		独立性（ｐｖａｌｓ）			発現
遺伝子	ＨＲ	ｐｖａｌ	ＨＲ	ｐｖａｌ	ＰａｔｈＧＧＳ	ＰａｔｈＧＧ１	ＰａｔｈＧＧ２	
ＴＲＰＭ３	６．６４	０．０１	５．７６３	０．０５５	０．０２	０．４３７	０．６７７	過剰発現
ＰＤＲＧ１	４．８８３５	０．０２７	２．４１６	０．２５６	０．０４６	０．０３５	０．３５１	過剰発現
ＳＲＳＦ５	０．３７８	０．０２９	０．３９８	０．０３１	０．１１	０．３８２	０．１６５	過小発現
ＰＤＥ４Ｄ	０．４２５	０．０３５	０．２６８	０	０	０．００４	０	過小発現
Ｆ１２	５．５２３	０．０４２	２．７８９	０．２６３	０．８９５	０．８４５	０．８４４	過剰発現
ＰＤＫ４	０．６４１	０．０４８	０．５２	０．００１	０．００９	０．０６９	０．０１８	過小発現

【０１７２】

Ｔａｙｌｏｒデータセットにおいて多変量生存分析に基づく一流の予後マーカー。

【０１７３】

表６

【表６－１】

	多変量		一変量		転移生物学グループにおける発現
	ＨＲ	ｐｖａｌ	ＨＲ	ｐｖａｌ	
ＡＤＡＭＴＳ１	０．５５３３８３	０．０３４８５８９	０．５４０２１	０．０１９４３４２	過小発現
ＡＤＡＭＴＳ９	０．４５８５８０３	０．０２８８４８１	０．３７１３９９	０．００８４８	過小発現
Ｂ３ＧＮＴ５	０．５１３７１０２	０．０２９９６９５	０．３９５６７２７	０．００１７２１９	過小発現
ＣＤ３８	０．６０９１８５４	０．０１３８３５５	０．５１４３８８６	０．０００４１６６	過小発現
ＣＥＢＰＤ	０．３２７１４９３	０．００９７００９	０．１８１３０８６	８．１５Ｅ－０６	過小発現
ＣＥＮＰＦ	３．５９３３３８５	０．０４１６５１２	９．１９４３２２８	０．０００１１２８	過剰発現
ＣＲＥＭ	０．２３３０９１６	０．０４４８８４２	０．１９４７９２２	０．０１５９５	過小発現
ＤＫＫ１	０．２８７１０２５	０．０４８２４１３	０．３４２８３１４	０．０４７３７５３	過小発現
ＥＭＰ１	０．４３４７８３６	０．００７１０１５	０．３７６８６４５	０．０００６７４５	過小発現
ＥＲＲＦＩ１	０．５５４２０４９	０．０３００１４６	０．５２６３５４１	０．００７８２５３	過小発現
Ｆ３	０．５７９８６２	０．０１７０８４２	０．６１３３１４１	０．０４１８２１５	過小発現
ＨＪＵＲＰ	１３．５７８６７７	０．０４２８３９９	４６．０５５５７	０．００２６４９	過剰発現
ＩＬ１Ｒ１	０．４８００９４３	０．０１０８７２３	０．３５７０６８９	０．０００２４２５	過小発現
ＩＬ８	０．３１５８０３１	０．０３４８５０７	０．４７００６	０．０７２４２６４	過小発現
ＪＵＮＢ	０．５４８４２８２	０．０３４７４９３	０．４４６０３４６	０．０００８３６１	過小発現
ＫＬＦ１０	０．５０１７１６８	０．０３０９２５	０．４３９４０２５	０．００６６１９５	過小発現
ＫＬＦ４	０．３９７９６９３	０．０２７４１１３	０．２７１１９９２	０．０００８１７	過小発現
ＬＤＬＲ	０．４５４０００６	０．０２９９３２６	０．２８４５１９１	０．０００１７９１	過小発現
ＬＧＡＬＳ３	０．２４２５１３７	０．０１６３００３	０．１３６３４５３	０．０００５５８６	過小発現
ＬＰＡＲ１	０．４０８５３２５	０．０３９８７３１	０．２９２４９１５	０．００４３９５７	過小発現
ＭＡＬＡＴ１	０．１４４４９２２	０．０２６４３９９	０．２７３２１６１	０．１１７４５９６	過小発現
ＭＴＵＳ１	０．４４６１２６１	０．０４３８７０１	０．２９３６７７	０．０００１７３６	過小発現

【表６－２】

ＭＹＢＰＣ１	０．５８２９９８２	０．００２３７９	０．５６５７７４５	０．０００３２４８	過小発現
ＮＦＩＬ３	０．４９４８９３	０．０２７１４５６	０．３８５３５０５	０．０００６２２８	過小発現
ＮＲ４Ａ３	０．３４９８１４７	０．００５８８３７	０．３２８７５２９	０．００１３７１２	過小発現
ＯＡＴ	０．６４５５５２９	０．０４５１２１２	０．６２７２９２６	０．０５３１９７２	過小発現
ＰＤＥ４Ｄ	０．４４０４０５６	０．０３８９４１４	０．２７４４２６２	０．０００４３１２	過小発現
ＰＤＫ４	０．６１７３６８７	０．０３０２３０５	０．５００４４３４	０．０００８０３１	過小発現
ＰＩ１５	０．６０９２２４	０．００６８６６３	０．４９４０７０６	７．９６Ｅ－０６	過小発現
ＰＴＧＳ２	０．５９１９９４８	０．０２０６７９３	０．５６２１４０２	０．００７７９４２	過小発現
ＲＨＯＢＴＢ３	０．５４５７４３１	０．０４５５２８７	０．４４９８４８３	０．０１１７４６２	過小発現
ＲＩＮ２	０．４２３２６０９	０．０４２２４８６	０．３７７７２７９	０．０２９０５０２	過小発現
ＲＮＦＴ２	３８．７２４８２５	０．０１６８４２１	５２．６３３９０９	０．００７０４５７	過剰発現
ＳＥＬＥ	０．４７８４５２７	０．０１３９６６７	０．４７２４９９４	０．００３６１４６	過小発現
ＳＬＣ１５Ａ２	０．５９６８１２８	０．０３６０９	０．４４２４４５３	０．０００５３９１	過小発現
ＳＯＣＳ２	０．２９５５０９６	０．００３３９６	０．２３９１９８２	０．０００５０３８	過小発現
ＳＯＣＳ３	０．４４２３３３２	０．０４２００５	０．３１５５１６４	０．００１４１８３	過小発現
ＳＳＴＲ１	９．０４１０９２３	０．０１８２８８７	１５．１４７８０３	０．００３３９０１	過剰発現
ＳＴ６ＧＡＬ１	０．６０４２３６５	０．００８８１１７	０．５３０５４６５	０．００１６８２９	過小発現
ＴＳＣ２２Ｄ１	０．４５２５３６	０．０３０１５０３	０．３２０９００２	０．００１１３０９	過小発現
ＸＢＰ１	０．２２７１８５２	０．０００８３７３	０．２７４７８１３	０．０００６００４	過小発現
ＺＦＰ３６	０．５１７５０９	０．０１０８１９４	０．４３８５２０３	０．０００１８２３	過小発現

【０１７４】
転移生物学サブグループおよび非転移生物学サブグループ間の特異的に発現される遺伝子のＴａｙｌｏｒデータセットにおいて多変量生存分析に基づく一流の予後マーカー。

【０１７５】
表７

【表７】

遺伝子	多変量ＨＲ	ｐｖａｌ	一変量ＨＲ	ｐｖａｌ	源	転移生物学グループにおける発現
ＴＲＰＭ３	６．６４０６	０．０１０５	５．７６３６	０．０５５１	標的型	過剰発現
ＰＤＲＧ１	４．８８３５	０．０２７２	２．４１６	０．２５６６	標的型	過剰発現
ＳＲＳＦ５	０．３７８７	０．０２９４	０．３９８６	０．０３１	標的型	過小発現
ＰＤＥ４Ｄ	０．４２５５	０．０３５	０．２６８５	０．０００５	標的型	過小発現
ＰＤＫ４	０．６４１５	０．０４８４	０．５２	０．００１９	標的型	過小発現
Ｆ１２	５．５２３５	０．０４２８	２．７８９７	０．２６３８	標的型	過剰発現
Ｆ３	０．５９１４６２６２９	０．０２６１５０１０９	０．６４１３９２４１３	０．０７０８８５５６７	経路	過小発現
ＨＪＵＲＰ	１７．７２６２２９９５	０．０２８６４７５７６	５８．２１４７８５３７	０．００１８６２１２９	経路	過剰発現
ＣＥＮＰＦ	４．００９６６８４４７	０．０２８６９８１１１	９．８９２７３７５４８	８．６６Ｅ－０５	経路	過剰発現
ＭＹＢＰＣ１	０．６１６９１９２３３	０．００９１０７６７３	０．５９６７３１０６８	０．００１７４０５８３	経路	過小発現
ＳＥＬＥ	０．５０６４５２７７１	０．０２３９４００７１	０．４９４０７１４６６	０．００６７２３２３５	経路	過小発現
ＣＥＢＰＤ	０．３３３６６２８３	０．０１２１６３０８４	０．１８８６７１１８７	１．７６Ｅ－０５	経路	過小発現
ＸＢＰ１	０．２２７１８５２４８	０．０００８３７３２８	０．２７４７８１３４７	０．０００６０００４３１	文献	過小発現
ＴＰＴ１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	文献	ＮＡ
ＲＰＳ１４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	文献	ＮＡ
ＲＰＬ３７Ａ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	文献	ＮＡ

【０１７６】

要約されたＩＨＣは参照遺伝子を標的とする。

【０１７７】

表８

【表８】

	転移生物学グループにおける発現	高メチル化
ＡＤＡＭＴＳ９	過小発現	高メチル化
ＥＭＰ１	過小発現	高メチル化
Ｆ３	過小発現	高メチル化
ＬＤＬＲ	過小発現	高メチル化
ＬＧＡＬＳ３	過小発現	高メチル化
ＭＡＬＡＴ１	過小発現	高メチル化
ＭＴＵＳ１	過小発現	高メチル化
ＮＲ４Ａ３	過小発現	高メチル化
ＰＴＧＳ２	過小発現	高メチル化
ＲＩＮ２	過小発現	高メチル化
ＳＬＣ１５Ａ２	過小発現	高メチル化
ＳＯＣＳ３	過小発現	高メチル化
ＴＳＣ２２Ｄ１	過小発現	高メチル化

【０１７８】
高メチル化レベルが増加した上位過小発現マーカー。
【０１７９】
表９

【表９－１】

	多変量		一変量		
Ｇｅｎｅ	ＨＲ	ｐｖａｌ	ＨＲ	ｐｖａｌ	転移生物学グループにおける発現
ＦＯＸＭ１	３．６３５３５１０２１	０．１５８３４４６１９	９．４４６３２０５８５	０．０１１６５８４２５	過剰発現
ＣＥＮＰＦ	３．５９３３３８４８４	０．０４１６５１１６６	９．１９４３２２７６８	０．０００１１２７６２	過剰発現
ＨＪＵＲＰ	１３．５７８６７６９３	０．０４２８３９９０１	４６．０５５５７００７	０．００２６４９０４６	過剰発現
ＲＮＦＴ２	３８．７２４８２５０２	０．０１６８４２０８３	５２．６３３９０８７５	０．００７０４５６８７	過剰発現
ＸＢＰ１	０．２２７１８５２４８	０．０００８３７３２８	０．２７４７８１３４７	０．０００６００４３１	過小発現
ＳＯＣＳ２	０．２９５５０９６０６	０．００３３９５９５３	０．２３９１９８１６３	０．０００５０３７７９	過小発現
ＮＲ４Ａ３	０．３４９８１４６８３	０．００５８８３６７４	０．３２８７５２９４３	０．００１３７１２０６	過小発現
ＥＭＰ１	０．４３４７８３５５７	０．００７１０１４７	０．３７６８６４５３	０．０００６７４４５８	過小発現
ＺＦＰ３６	０．５１７５０９０１６	０．０１０８１９３８６	０．４３８５２０２５３	０．０００１８２３１３	過小発現
ＩＬ１Ｒ１	０．４８００９４３３１	０．０１０８７２２７９	０．３５７０６８８７７	０．０００２４２４９５	過小発現
ＳＥＬＥ	０．４７８４５２７２６	０．０１３９６６７４８	０．４７２４９９３６	０．００３６１４６１	過小発現
ＬＧＡＬＳ３	０．２４２５１３７４４	０．０１６３００２５７	０．１３６３４５３０９	０．０００５５８６３７	過小発現
ＭＡＬＡＴ１	０．１４４４９２２０２	０．０２６４３９９０２	０．２７３２１６０９４	０．１１７４５９６３５	過小発現
ＮＦＩＬ３	０．４９４８９３００３	０．０２７１４５５９５	０．３８５３５０４７４	０．０００６２２８１８	過小発現
ＬＤＬＲ	０．４５４０００６４７	０．０２９９３２６３４	０．２８４５１９１４	０．０００１７９１３８	過小発現

【表９－２】

ＥＲＲＦＩ１	０．５５４２０４８５１	０．０３００１４５８５	０．５２６３５４１１	０．００７８２５２９７	過小発現
ＫＬＦ１０	０．５０１７１６８３１	０．０３０９２５０３５	０．４３９４０２４８７	０．００６６１９４６７	過小発現
ＪＵＮＢ	０．５４８４２８１８７	０．０３４７４９２５８	０．４４６０３４５５８	０．０００８３６１１２	過小発現
ＭＴＵＳ１	０．４４６１２６０８８	０．０４３８７００８３	０．２９３６７７０２５	０．０００１７３６２４	過小発現
ＣＲＥＭ	０．２３３０９１５９４	０．０４４８８４１６６	０．１９４７９２２４７	０．０１５９５	過小発現
ＲＨＯＢＴＢ３	０．５４５７４３０７３	０．０４５５２８７１	０．４４９８４８３２７	０．０１１７４６２４２	過小発現
ＤＫＫ１	０．２８７１０２５０３	０．０４８２４１２６５	０．３４２８３１３７	０．０４７３７５２６５	過小発現

【０１８０】
転移生物学グループにおいて特異的に発現されたＦＯＸＭ１およびＦＯＸＭ１　ＣＨＩＰ－Ｓｅｑ標的。

【０１８１】
方法

患者サンプル

１２６個のサンプル（７０個の前立腺に臨床的に限定される切除された原発性前立腺癌、２０個の公知の随伴性転移性疾患を有する原発性前立腺癌、１１個の転移性疾患を有するリンパ節、および２５個の正常前立腺）は、ローカルな倫理審査による承認の後に、Ａｄｄｅｎｂｒｏｏｋｅｓ　Ｈｏｓｐｉｔａｌおよびカロリンスカ(Karolinska)　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅによって提供された。

【０１８２】
サブグループおよび予後有意性が、１７９個のサンプル（１３１個の原発性腫瘍、２９個の正常および１９個の転移性疾患）を含むＴａｙｌｏｒ　ｅｔ　ａｌによって公開されたデータセットにおいて立証および試験された。生化学的再発までの時間および手術後の再発状態を使用して予後有意性を試験し、（手術タイプＰＣＡ００５６、およびネオアジュバント処置、ＰＣＡ００５０、ＰＣＡ０１０３、ＰＣＡ１１９およびＰＣＡ０１７６）のため、５つのサンプルを分析から除外した。

【０１８３】
Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ（７９個の腫瘍サンプル）、サンプルは手術後であり、７９症例のうち３９個が疾患再発を有すると分類された。

【０１８４】
遺伝子発現プロファイリング

以前に記載されている(Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. J Clin Oncol 2011; 29: 4620-4626) Roche High Pure RNA Paraffin Kit (Roche Diagnostics Ltd.)を使用して、顕微解剖ＦＦＰＥ腫瘍サンプルから全ＲＮＡを抽出した。全ＲＮＡを、ＮｕＧＥＮ　ＷＴ－Ｏｖａｔｉｏｎ（登録商標）ＦＦＰＥ　Ｓｙｓｔｅｍ(NuGEN)を使用して増幅し、以前に記載されているAlmac Prostate Cancer DSA（登録商標）(Affymetrix)とハイブリダイズした。

【０１８５】
統計分析方法
一元配置ＡＮＯＶＡ分析は、ａｂｓ（ＦＣ）＞２の倍数変化（ＦＣ）閾値および偽発見率（ＦＤＲ）で調整された有意性ｐ－値閾値（ｐ－値ＦＤＲ＜０．０５）を使用して、２９個の原発性転移生物学グループ腫瘍および４１個の原発性非転移生物学腫瘍グループコントロール間で特異的に発現されるプローブセットを同定した。ユニークな遺伝子を、少なくとも６つのアラインされたプローブにてセンス方向におけるものとして決定した。
【０１８６】
背景および分散の組み合わせフィルターをデータマトリックスに適用し、組織内開発特徴選択プログラムを使用して非常にバリアブルな遺伝子を同定した。第１に、背景フィルターを使用して、背景ノイズから区別するには低すぎる発現値を有する遺伝子を除去した。高い閾値を使用して、多くのプローブセットを除去し、これらのプローブセットが高く発現されることを保証した（閾値：＜＝１０$^{-16}$）。第２に、強度依存性分散フィルターをデータマトリックスに適用し、全てのサンプルにわたって低い分散を有するプローブセットを除去した（閾値：＜＝５．１０$^{-16}$）。特徴選択は、１６５１個の非常にバリアブルなプローブセットをもたらした。
【０１８７】
階層的クラスター分析（ピアソン相関関係距離およびＷａｒｄの連結(linkage)）をそれぞれのデータセットからのプローブセットおよびサンプルに別々に適用した。サブクラスターの数は、ギャップ統計値を使用して決定した。
【０１８８】
ＩＨＣ標的同定
興味あるＩＨＣ標的は、転移および非転移グループ（Ｌｉｓｔ１および２）間で低く相関されるものならびに非転移および良性グループ（Ｌｉｓｔ３）間で高く相関されるものである。
【０１８９】
３つのリストのそれぞれにおいてプローブセットに対する相関関係ｐ－値を、これらの基準にしたがって順位付けした。それぞれのリストにおいて上位１０，０００個のプローブセットにて観察されたｐ－値の範囲は、Ｌｉｓｔ１に対して［０－６．６２ｅ－０５］、Ｌｉｓｔ２に対して［１．０３ｅ－１９－６．１７ｅ－０４］およびＬｉｓｔ３に対して［０．９９－０．８２］に及んだ。
【０１９０】
３つのリストにおいて上位１０，０００個のプローブセットの共通部分は、５１２個の共通なプローブセットを示した（図４）。アンチセンスプローブセットおよび該プローブセットにアラインされた６つ未満のプローブでのものを除去し、３９３個を残した。Ｐａｒｔｅｋ（登録商標）Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　Ｓｕｉｔｅ^{ＴＭ}バージョン６．６を使用して、倍数変化値を産生した。
【０１９１】
メチル化
１１個の転移生物学サブグループおよび１１個の非転移生物学サブグループである２２人の患者について、Ｒｅｃｏｖｅｒａｌｌ（Life technologies）を使用してＤＮＡを抽出した。Illumina Infinium Methylation Assayを使用するとき推奨される代替インキュベーション条件にて、製造業者の手順にしたがってZymo EZ DNA Methylation KitTM（Zymo Research, Orange, CA, USA）を使用して、ゲノムＤＮＡ（８００ｎｇ）を亜硫酸水素ナトリウムで処理した。メチル化アッセイを、Infinium HD Methylation Assayプロトコールにしたがって５０ｎｇ／μｌで４μｌの亜硫酸水素転換ゲノムＤＮＡにて行った。サンプルを、製造業者の手順のとおりＩｌｌｕｍｉｎａ　４５０ｋアレイにて処理した。未補正ｂ－値を同じソフトウェアにて抽出した。統計的に有意である２つの値(bivalues)における変化を有するプローブセットを、マイクロアレイの有意性分析（ＳＡＭ）を使用して評価した（Tusher et al 2001）。０．０５の偽発見率（ＦＤＲ）を使用して、アレイ

上の２３５，５２６個のプローブセットの３２，２８６は、低メチル化（７，２２２個のユニークな遺伝子に対応する）および９，１８４個のプローブセット（４，００３個のユニークな遺伝子）であった。

【０１９２】

文献

【表１０】

Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM *et al* (2005). Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 97: 1248-1253.

【表１１】

Altekruse SF, Huang L, Cucinelli JE, McNeel TS, Wells KM, Oliver MN (2010). Spatial patterns of localized-stage prostate cancer incidence among white and black men in the southeastern United States, 1999-2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 1460-1467.

Babbio F, Pistore C, Curti L, Castiglioni I, Kunderfranco P, Brino L *et al* (2012). The SRA protein UHRF1 promotes epigenetic crosstalks and is involved in prostate cancer progression. *Oncogene*.

Bertucci F, Salas S, Eysteries S, Nasser V, Finetti P, Ginestier C, Charafe-Jauffret E, Loriod B, Bachelart L, Montfort J, Victorero G, Viret F, Ollendorff V, Fert V, Giovaninni M, Delpero JR, Nguyen C, Viens P, Monges G, Birnbaum D, Houlgatte R. Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. Oncogene. 2004 Feb 19;23(7):1377-91. PubMed PMID: 14973550.

Bostick M, Kim JK, Esteve PO, Clark A, Pradhan S, Jacobsen SE (2007). UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells. *Science* 317: 1760-1764.

Chen X, Muller GA, Quaas M, Fischer M, Han N, Stutchbury B *et al* (2013). The forkhead transcription factor FOXM1 controls cell cycle-dependent gene expression through an atypical chromatin binding mechanism. *Mol Cell Biol* 33: 227-236.

Howlader A (2012). SEER Cancer Statistics Review, 1978-2009.

Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1999). Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 17: 1499-1507.

Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI (2002). Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 167: 2440-2442.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al* (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-752.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999). Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281: 1591-1597.

Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Delprado W, Turner JJ, Golovsky D *et al* (2003). Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 98: 2560-2565.

【表１２】

Sanders DA, Ross-Innes CS, Beraldi D, Carroll JS, Balasubramanian S (2013). Genome-wide mapping of FOXM1 binding reveals co-binding with estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *Genome Biol* 14: R6.

Sharif J, Muto M, Takebayashi S, Suetake I, Iwamatsu A, Endo TA *et al* (2007). The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature* 450: 908-912.

Smith EB, Frierson HF, Jr., Mills SE, Boyd JC, Theodorescu D (2002). Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the past 10 years: is there evidence for systematic upgrading? *Cancer* 94: 2282-2287.

Sun Y, Goodison S. Optimizing molecular signatures for predicting prostate cancer recurrence. Prostate. 2009 Jul 1;69(10):1119-27. doi: 10.1002/pros.20961.

Tibshirani R, Walther G, Hastie T (2001). Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* **63:** 411-423.

Tusher VG, Tibshirani R, Chu G (2001). Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98:** 5116-5121.

Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, Arora VK, Kaushik P, Cerami E, Reva B, Antipin Y, Mitsiades N, Landers T, Dolgalev I, Major JE, Wilson M, Socci ND, Lash AE, Heguy A, Eastham JA, Scher HI, Reuter VE, Scardino PT, Sander C, Sawyers CL, Gerald WL. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. Cancer Cell. 2010 Jul 13;18(1):11-22. doi: 10.1016/j.ccr.2010.05.026. Epub 2010 Jun 24.

Unoki M, Kelly JD, Neal DE, Ponder BA, Nakamura Y, Hamamoto R (2009). UHRF1 is a novel molecular marker for diagnosis and the prognosis of bladder cancer. *Br J Cancer* **101:** 98-105.

van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M *et al* (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* **415:** 530-536.

Xu K, Wu ZJ, Groner AC, He HH, Cai C, Lis RT, Wu X, Stack EC, Loda M, Liu T, Xu H, Cato L, Thornton JE, Gregory RI, Morrissey C, Vessella RL, Montironi R, Magi-Galluzzi C, Kantoff PW, Balk SP, Liu XS, Brown M. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is Polycomb-independent. Science. 2012 Dec 14;338(6113):1465-9. doi: 10.1126/science.1227604. PubMed PMID: 23239736; PubMed Central PMCID: PMC3625962.

【０１９３】

補足表１

【表１３】

特性	数	％
タイプ		
原発性腫瘍	７０	１００
転移を有する原発性腫瘍	２１	１００
転移性疾患	１０	１００
良性	２５	１００
合計	１２６	１００
Ｇｌｅａｓｏｎスコア		
＜７	１０	７．９３６５０７９３７
７	２４	１９．０４７６１９０５
＞７	５６	４４．４４４４４４４４
ＮＡ	３６	２８．５７１４２８５７
	１２６	１００
施設		
ケンブリッジ	７３	５７．９３６５０７９４
カロリンスカ	５３	４２．０６３４９２０６
合計	１２６	１００

【０１９４】
内部サンプルセットの患者特性。
【０１９５】
補足表２　ＦＯＸＭ１相関関係

【表１４－１】

遺伝子記号	ｒ	ｐ－値（相関関係）	下限ＣＩ	上限ＣＩ	Ｎ	ＣＨＩＰ重複
ＣＥＮＰＡ	０．７７２９４２	２．９１Ｅ－２６	０．６９１５２２	０．８３４９６８	１２６	あり
ＮＵＳＡＰ１	０．７７０２２	５．５５Ｅ－２６	０．６８７９９６	０．８３２９２	１２６	あり
ＫＩＦ１１	０．７６２８２１	３．０８Ｅ－２５	０．６７８４３１	０．８２７３４３	１２６	あり
ＢＵＢ１	０．７６０７３７	４．９４Ｅ－２５	０．６７５７４２	０．８２５７７	１２６	あり
ＴＯＰ２Ａ	０．７５４８７９	１．８１Ｅ－２４	０．６６８１９４	０．８２１３４２	１２６	あり
ＣＤＣＡ３	０．７５３４８１	２．４６Ｅ－２４	０．６６６３９６	０．８２０２８５	１２６	あり
ＫＩＦ１１	０．７４９４２５	５．９０Ｅ－２４	０．６６１１８４	０．８１７２１３	１２６	あり
ＡＮＬＮ	０．７４９１２	６．２９Ｅ－２４	０．６６０７９３	０．８１６９８２	１２６	あり
ＦＡＭ１１１Ｂ	０．７４６０５９	１．２０Ｅ－２３	０．６５６８６６	０．８１４６６１	１２６	あり
ＫＩＦＣ１	０．７４３６１１	２．００Ｅ－２３	０．６５３７２８	０．８１２８０４	１２６	あり
ＡＳＰＭ	０．７４１８１４	２．９１Ｅ－２３	０．６５１４２７	０．８１１４３９	１２６	あり
ＣＥＮＰＡ	０．７３６６７６	８．２６Ｅ－２３	０．６４４８５７	０．８０７５３４	１２６	あり
ＲＲＭ２	０．７３１７９５	２．１８Ｅ－２２	０．６３８６２８	０．８０３８１８	１２６	あり
ＣＥＮＰＦ	０．７２９６３６	３．３３Ｅ－２２	０．６３５８７７	０．８０２１７３	１２６	あり
ＵＢＥ２Ｃ	０．７２５３２６	７．６５Ｅ－２２	０．６３０３９２	０．７９８８８５	１２６	あり
ＡＳＰＭ	０．７２０２２３	２．０１Ｅ－２１	０．６２３９０９	０．７９４９８５	１２６	あり
ＺＷＩＮＴ	０．７１６０６２	４．３４Ｅ－２１	０．６１８６３３	０．７９１８０１	１２６	あり
ＮＵＳＡＰ１	０．７１５９２６	４．４５Ｅ－２１	０．６１８４６１	０．７９１６９８	１２６	あり
ＥＺＨ２	０．７１５２５４	５．０３Ｅ－２１	０．６１７６１１	０．７９１１８３	１２６	あり
ＰＫＭＹＴ１	０．７１４６１２	５．６５Ｅ－２１	０．６１６７９７	０．７９０６９１	１２６	あり
ＫＩＦＣ１	０．７１３６０７	６．７９Ｅ－２１	０．６１５５２５	０．７８９９２２	１２６	あり
ＩＱＧＡＰ３	０．７１３４５２	６．９８Ｅ－２１	０．６１５３２８	０．７８９８０２	１２６	あり

【表１４－２】

ＳＰＡＧ５ ///～～～///～～～/// ＡＬＤＯＣ	０．７０５７７４	２．７５Ｅ－２０	０．６０５６２６	０．７８３９１２	１２６	あり
ＰＴＴＧ１	０．７００７２８	６．６２Ｅ－２０	０．５９９２６７	０．７８００３４	１２６	あり
ＩＱＧＡＰ３	０．７００７０２	６．６５Ｅ－２０	０．５９９２３４	０．７８００１４	１２６	あり
ＭＬＦ１ＩＰ	０．６９５６４９	１．５７Ｅ－１９	０．５９２８７９	０．７７６１２４	１２６	あり
ＣＤＣＡ８	０．６９５１２２	１．７２Ｅ－１９	０．５９２２１６	０．７７５７１８	１２６	あり
ＣＤＣＡ８	０．６９０８０６	３．５３Ｅ－１９	０．５８６７９８	０．７７２３８９	１２６	あり
ＡＵＲＫＡ	０．６９０１３３	３．９４Ｅ－１９	０．５８５９５４	０．７７１８６９	１２６	あり
ＰＴＴＧ１	０．６８９０２６	４．７３Ｅ－１９	０．５８４５６７	０．７７１０１６	１２６	あり
ＨＪＵＲＰ	０．６８８６９３	４．９９Ｅ－１９	０．５８４１４９	０．７７０７５８	１２６	あり
ＫＩＦ１４	０．６８６３３６	７．３４Ｅ－１９	０．５８１１９６	０．７６８９３７	１２６	あり
ＲＲＭ２	０．６８５１２９	８．９２Ｅ－１９	０．５７９６８７	０．７６８００５	１２６	あり
ＣＤＫ１	０．６７６５０７	３．５１Ｅ－１８	０．５６８９１５	０．７６１３３	１２６	あり
ＣＥＮＰＦ	０．６７３６７２	５．４４Ｅ－１８	０．５６５３８２	０．７５９１３２	１２６	あり
ＵＨＲＦ１	０．６７３３１３	５．７５Ｅ－１８	０．５６４９３５	０．７５８８５４	１２６	あり
ＫＩＦ２０Ａ	０．６６６１２６	１．７２Ｅ－１７	０．５５５９９７	０．７５３２７１	１２６	あり
ＣＤＫ１	０．６６３７９４	２．４３Ｅ－１７	０．５５３１０２	０．７５１４５７	１２６	あり
ＨＩＳＴ１Ｈ２ＡＪ	０．６３２２１２	２．０３Ｅ－１５	０．５１４１５７	０．７２６７５７	１２６	あり
ＰＬＫ１	０．６２４２５８	５．７２Ｅ－１５	０．５０４４２６	０．７２０４９８	１２６	あり
ＲＮＦＴ２	０．６１６９６	１．４４Ｅ－１４	０．４９５５２４	０．７１４７４１	１２６	あり
ＣＢＸ２	０．６０４２８９	６．８０Ｅ－１４	０．４８０１２７	０．７０４７１４	１２６	あり
ＵＢＥ２Ｔ	０．６０２８０２	８．１２Ｅ－１４	０．４７８３２４	０．７０３５３４	１２６	あり

【表１４－３】

ＳＧＯＬ１	０．５９２２４３	２．７９Ｅ－１３	０．４６５５６	０．６９５１４４	１２６	あり
ＣＤＴ１	０．５７３０１８	２．３６Ｅ－１２	０．４４２４５４	０．６７９７９５	１２６	あり
ＲＨＰＮ１	０．５３６５８６	９．４０Ｅ－１１	０．３９９１３６	０．６５０４４９	１２６	あり
ＡＭＨ	０．４９７２７１	３．１６Ｅ－０９	０．３５３０７１	０．６１８３９５	１２６	あり
ＺＮＦ２５１	０．４８７０５１	７．３３Ｅ－０９	０．３４１２０８	０．６０９９９５	１２６	あり
ＡＲ	０．４８６９０９	７．４２Ｅ－０９	０．３４１０４４	０．６０９８７８	１２６	あり
ＺＮＦ４６７	０．４８４７６４	８．８２Ｅ－０９	０．３３８５６	０．６０８１１２	１２６	あり
ＰＲＡＭＥ	０．４７９３２	１．３６Ｅ－０８	０．３３２２６６	０．６０３６２３	１２６	あり
ＭＥＸ３Ａ	０．４６１４６６	５．３８Ｅ－０８	０．３１１７１６	０．５８８８４７	１２６	あり
ＺＮＦ４６７	０．４４９９４４	１．２５Ｅ－０７	０．２９８５２８	０．５７９２６６	１２６	あり
ＡＰＬＮ	０．４４８３８２	１．４０Ｅ－０７	０．２９６７４５	０．５７７９６４	１２６	あり
ＧＰＣ２	０．４４５５２７	１．７２Ｅ－０７	０．２９３４８８	０．５７５５８４	１２６	あり
ＰＲＡＭＥ	０．４３９５９１	２．６１Ｅ－０７	０．２８６７２７	０．５７０６２６	１２６	あり
ＳＡＣ３Ｄ１	０．４３５５９９	３．４４Ｅ－０７	０．２８２１８９	０．５６７２８７	１２６	あり
ＲＰＬ１１	０．４０９９３２	１．８７Ｅ－０６	０．２５３１７５	０．５４５７１３	１２６	あり
ＨＯＸＣ６	０．４０８１２８	２．１０Ｅ－０６	０．２５１１４６	０．５４４１９１	１２６	なし
ＩＤＵＡ	０．４０７０３４	２．２５Ｅ－０６	０．２４９９１７	０．５４３２６７	１２６	なし
ＬＩＮＣ００６６２	０．４０２６６	２．９５Ｅ－０６	０．２４５００６	０．５３９５６９	１２６	なし
ＡＰＬＮ	０．４０１３０４	３．２１Ｅ－０６	０．２４３４８５	０．５３８４２１	１２６	なし
ＤＬＸ１	０．３９７３７５	４．０８Ｅ－０６	０．２３９０８２	０．５３５０９３	１２６	なし
ＡＰＬＮ	０．３９７３１１	４．１０Ｅ－０６	０．２３９０１	０．５３５０３９	１２６	なし
ＫＩＦＣ２	０．３８６６７４	７．７４Ｅ－０６	０．２２７１２５	０．５２６００９	１２６	なし
ＡＲ	０．３８３６６７	９．２２Ｅ－０６	０．２２３７７４	０．５２３４５	１２６	あり
ＡＲ	０．３７５４７６	１．４８Ｅ－０５	０．２１４６６４	０．５１６４６８	１２６	あり

【表１４－４】

－－－／／／－－－	０．３７３８２１	１．６２Ｅ－０５	０．２１２８２７	０．５１５０５５	１２６	なし
ＣＯＭＴＤ１	０．３５８９２	３．６７Ｅ－０５	０．１９６３３６	０．５０２２９７	１２６	あり
ＰＴＰＲＴ	０．３５７１２２	４．０４Ｅ－０５	０．１９４３５２	０．５００７５３	１２６	なし
ＥＣＥ２	０．３５５５７	４．３９Ｅ－０５	０．１９２６４１	０．４９９４２	１２６	なし
ＣＡＮＸ	０．３５５３０６	４．４５Ｅ－０５	０．１９２３４９	０．４９９１９３	１２６	あり
ＭＩＡ３	０．３４０９３９	９．３６Ｅ－０５	０．１７６５５７	０．４８６８１８	１２６	なし
ＣＰＮＥ４	０．３３８８９７	０．０００１０３７２３	０．１７４３２	０．４８５０５５	１２６	なし
ＯＤＡＭ	０．３２８７４７	０．０００１７０９９１	０．１６３２２３	０．４７６２７１	１２６	あり
ＡＲ	０．３２１７３６	０．０００２３９１０５	０．１５５５８１	０．４７０１８６	１２６	あり
ＣＰＮＥ４	０．３１３２１１	０．０００３５５５６８	０．１４６３１７	０．４６２７６９	１２６	なし
ＲＰＳ２／／／ＳなしＲＡ６４／／／ＳなしＲＡ１０	０．３１１１４２	０．０００３９０８２９	０．１４４０７３	０．４６０９６６	１２６	なし
ＡＲ	０．３１０８９９	０．０００３９５１７４	０．１４３８１	０．４６０７５４	１２６	あり
ＨＯＸＣ４	０．３１０５７３	０．０００４０１０８１	０．１４３４５６	０．４６０４６９	１２６	なし
ＰＴＰＲＴ	０．３０９９７	０．０００４１２２１３	０．１４２８０２	０．４５９９４３	１２６	なし
ＣＰＮＥ４	０．３０６８８３	０．０００４７３８	０．１３９４５８	０．４５７２４９	１２６	なし
ＤＳＣＡＭ－ＡＳ１	０．３０５９５７	０．０００４９３８６３	０．１３８４５６	０．４５６４４	１２６	なし
ＰＰＦＩＡ２	０．３００４６６	０．０００６２９７７２	０．１３２５２１	０．４５１６４１	１２６	なし

【表１４－５】

ＩＲＡＫ１	０．２９９０８１	０．０００６６９１２６	０．１３１０２５	０．４５０４２８	１２６	なし
－－－	０．２９３３５５	０．０００８５６８６５	０．１２４８５１	０．４４５４１	１２６	なし
ＨＯＸＣ４	０．２９２１５２	０．０００９０１９７８	０．１２３５５５	０．４４４３５５	１２６	なし
ＦＯＬＨ１　///　ＦＯＬＨ１Ｂ	０．２８９０７６	０．００１０２７４１	０．１２０２４６	０．４４１６５５	１２６	なし
－－－	０．２８２２２６	０．００１３６５９６	０．１１２８８８	０．４３５６３１	１２６	なし
ＮＣＡＭ２	０．２７９０５８	０．００１５５４５４	０．１０９４９２	０．４３２８４１	１２６	なし
－－－	０．２６６０９９	０．００２５９８０２	０．０９５６４０８	０．４２１３９６	１２６	なし
－－－	０．２６５４６６	０．００２６６２３９	０．０９４９６５５	０．４２０８３６	１２６	なし
ＭＴ－ＴＧ　///　ＭＴ－ＣＯ３　///　ＭＴ－ＴＲ　///　ＭＴ－ＮＤ４Ｌ　///　ＭＴ－ＮＤ３	０．２６２８１１	０．００２９４８２１	０．０９２１３５８	０．４１８４８４	１２６	なし
ＮＴＮＧ２	０．２５９６７１	０．００３３２１５５	０．０８８７９４４	０．４１５７０１	１２６	なし
ＳＬＣ２５Ａ１６	０．２５６５６３	０．００３７３２６６	０．０８５４８９２	０．４１２９４２	１２６	なし
－－－	０．２３５９７２	０．００７８１２７	０．０６３６９１	０．３９４５９６	１２６	なし
ＥＩＦ３Ｋ	０．２２９９２	０．００９５９９７２	０．０５７３１５３	０．３８９１８	１２６	なし

【表１４－６】

ＳＳＴＲ１	０．２２８９２７	０．００９９２５１２	０．０５６２７０２	０．３８８２８９	１２６	なし
ＣＳＴ１	０．２２１４４１	０．０１２７０５５	０．０４８４０６２	０．３８１５７２	１２６	なし
ＮＩＰＡＬ１	０．２１１５３７	０．０１７４１６１	０．０３８０３３９	０．３７２６５８	１２６	なし
ＳＳＴＲ１	０．２０４８８５	０．０２１３７０３	０．０３１０８９	０．３６６６５５	１２６	なし
－－－	０．１８４４２６	０．０３８７０４６	０．００９８３３１５	０．３４８１０７	１２６	なし
ＯＸＲ１	０．１８１８２１	０．０４１５８８４	０．００７１３８２７	０．３４５７３６	１２６	あり
ＯＰＲＫ１	０．１６１５８８	０．０７０６６２１	－０．０１３７０９６	０．３２７２４９	１２６	なし
ＭＴ－ＴＡ　／／／　ＭＴ－ＴＹ／／／ＭＴ－ＴＣ　／／／　ＭＴ－ＴＮ	０．１３９９０３	０．１１８１８２	－０．０３５８８５２	０．３０７２９３	１２６	なし
ＬＲＲＮ１	０．１３７１５９	０．１２５６４４	－０．０３８６７９３	０．３０４７５８	１２６	なし
ＭＴ－ＴＣ　／／／　ＭＴ－ＴＮ／／／ＭＴ－ＴＹ　／／／　ＭＴ－ＴＡ	０．１２９４９８	０．１４８３９８	－０．０４６４６４７	０．２９７６６６	１２６	なし
ＬＲＲＮ１	０．１２５８６７	０．１６０２１	－０．０５０１４６９	０．２９４２９８	１２６	なし

【表１４－７】

ＭＴ－ＮＤ２　///　ＭＴＮＤ２Ｐ２８///ＭＴ－ＴＷ	０．１１８７９７	０．１８５２０４	－０．０５７３０３６	０．２８７７２９	１２６	なし
ＭＴ－ＴＨ　///　ＭＴ－ＴＳ２　///　ＭＴ－ＮＤ４///ＭＴ－ＮＤ５　///　ＭＴ－ＴＬ２	０．０８２８３０４	０．３５６４８２	－０．０９３４３３３	０．２５４０６	１２６	なし
ＭＴ－ＴＱ	０．０６９３９７４	０．４４００２５	－０．１０６８０９	０．２４１３７８	１２６	なし
ＷＮＴ５Ａ	０．０５５１７８５	０．５３９４３２	－０．１２０８９８	０．２２７８８９	１２６	なし
ＳなしＲＡ６１///ＳＮＨＧ１２　///　ＳなしＲＡ４４	０．０５０８９９３	０．５７１３８３	－０．１２５１２５	０．２２３８１７	１２６	なし
ＭＴ－ＴＣ　///　ＭＴ－ＴＮ///ＭＴ－ＴＡ　///　ＭＴ－ＴＹ	－０．００８６１５２	０．９２３７２４	－０．１８３２４９	０．１６６５４６	１２６	なし
ＭＴ－ＣＯ１　///　ＭＴ－ＴＷ　///　ＭＴ－ＮＤ２	－０．０１０１８８２	０．９０９８５２	－０．１８４７６９	０．１６５０１６	１２６	なし

【０１９６】

全体の内部データセットにわたってＦＯＸＭ１レベルに対する過剰発現標的のピアソン相関関係。

【０１９７】
補足表３
メチル化分析のために使用されるサンプル
【表１５】

ｍＲＮＡクラスラベル	サンプルタイプ	施設	サンプル年齢	手術タイプ	Ｇｌｅａｓｏｎスコア	ステージ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	6	Ｔ２Ｃ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	2	根治	8	Ｔ３Ａ
転移生物学	転移性前立腺サンプル	ケンブリッジ	7	根治	9	ＮＡ
転移生物学	転移性前立腺サンプル	ケンブリッジ	4	ＴＵＲＰＳ	9	ＮＡ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	8	根治	8	ＴＢＣ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	8	Ｔ３Ａ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	ＴＵＲＰＳ	9	Ｔ３Ａ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	8	Ｔ２Ａ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	6	根治	7	Ｔ３Ｂ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	8	Ｔ３Ａ
転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	9	Ｔ２Ｃ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	2	根治	7	Ｔ３Ａ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	2	根治	6	Ｔ３Ａ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	2	根治	8	Ｔ３Ａ
非転移生物学	原発性腫瘍	ケンブリッジ	2	根治	7	Ｔ３Ｂ
非転移生物学	原発性腫瘍	ケンブリッジ	1	根治	9	Ｔ３Ｂ
非転移生物学	原発性腫瘍	ケンブリッジ	1	根治	7	Ｔ３Ａ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	5	根治	8	Ｔ２Ｃ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	2	根治	9	Ｔ３Ａ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	9	Ｔ３Ａ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	7	根治	8	Ｔ２Ｃ
非転移生物学	原発性腫瘍	カロリンスカ	1	根治	8	Ｔ３Ｂ

【０１９８】

前立腺ＩＨＣ開発

アプローチ

適当な抗体を同定するために、本願発明者らは、（マイクロアレイプロファイリングによって確認される）バイオマーカーポジティブな前立腺癌サンプルからの４ｕＭの全断面(full face)切片に対して選択される標的について標的あたり３つの抗体の分析を行った。それぞれの抗体を、３つの希釈物を使用して３つの抗原回復方法を使用して試験した（図７）。

【０１９９】

それぞれの全断面切片は、腫瘍領域、前立腺上皮内腫瘍（ＰＩＮ）、正常前立腺上皮、ストロマおよびいくつかの切片において浸潤免疫細胞を含んだ。

【０２００】

このプロセスは、興味ある標的を検出する抗体、抗原回復プロトコールおよび希釈物の同定を可能にした。

【０２０１】

方法

前立腺腫瘍の全断面ＦＦＰＥ切片（４μｍ）を使用した。

【０２０２】

試験サンプル：

前立腺腫瘍（ＤＩ２００５２）：年齢５８：男性。前立腺の病理学的腺癌。腫瘍悪性度：３＋４＝７。

前立腺腫瘍（ＤＩ２００５４）：年齢７０：男性：前立腺の病理学的腺癌。腫瘍悪性度：３＋４＝７。

【０２０３】

プロトコール

全てのインキュベーションは、特に明記されていない限り、室温で行った。

【０２０４】

１．標的回復（ＦＦＰＥ）：

抗原回復１－Ｄａｋｏ　ＰＴ　Ｌｉｎｋおよび3－ｉｎ－１　ｐＨ６．１　標的回復（ＴＲ）溶液。

・自動加熱および冷却しながら＿９７℃２０分。

抗原回復２－Ｄａｋｏ　ＰＴ　Ｌｉｎｋおよび3－ｉｎ－１　ｐＨ９　標的回復　（ＴＲ）溶液。

・自動加熱および冷却しながら＿９７℃２０分。

抗原回復３－Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ　Ｖｅｃｔｏｒ　クエン酸　ｐＨ６．１　熱誘導エピトープ回復（ＨＩＥＲ）。

・スライドを脱パラフィンし、親水化し(rehydrated)、次に全出力に設定された電子レンジで沸騰させた（３×５分）。

全てのスライドをＰＢＳで濯いだ－１０分。

【０２０５】

２．アッセイ工程（ＤＡＫＯ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　Ｆｌｅｘ　ｐｌｕｓ）

・＿ＥｎＶｉｓｉｏｎ　ペルオキシダーゼブロック－５分

・＿濯ぎ

・＿Ｄａｋｏ　ＣＳＡＩＩ　無血清タンパク質ブロック－１０分

・＿空気除去

・＿一次抗体－３０分

・＿濯ぎｘ２

・＿ＥｎＶｉｓｉｏｎ　Ｆｌｅｘ／ＨＲＰ－２０分

・＿濯ぎｘ２

・＿ＤＡＢ－１０分

【０２０６】

３．対比染色およびカバースリッピング(coverslipping)
・Ｍａｙｅｒのヘマトキシリン対比染色
・エタノールの上昇系列での脱水
・キシレンの透徹（ｘ３）
・ＤｅＰｅＸ下でカバースリップ
【０２０７】
試薬－一次抗体
ＣＲＥＭ－抗－ｃＡＭＰ応答配列モジュレーター
１）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＡｂｃａｍ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＡＢ６４８３２
２）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＮｏｖｕｓ　ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＮＢＰ１－８１７６０
３）０．８、０．４および０．２μｇ／ｍｌ（推奨濃度０．１６μｇ／ｍｌ）で試験されるＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＨＰＡ００１８１８－１００ＵＬ
・Ｒ－ＩｇＧ－ウサギポリクローナルＩｇＧ（ウサギアイソタイプコントロール）　Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３６
【０２０８】
　ＥＲＲＦＩ１－抗－ＥＲＢＢ受容体フィードバックインヒビター１
１）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＡｂｃａｍ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ａｂ５０２７２
２）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＩｎｓｉｇｈｔ　ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＳＣ－１３７１５４（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｉｎｃ．）
３）Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＨＰＡ０２７２０６－１００ＵＬ　Ｔｅｓｔｅｄ　ａｔ　４、２　および　１　μｇ／ｍｌ
・Ｍ－ＩｇＧ１－マウスモノクローナルＩｇＧ１（マウスアイソタイプコントロール）　Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３１
・Ｒ－ＩｇＧ１－ウサギポリクローナルＩｇＧ（ウサギアイソタイプコントロール）　Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３６
【０２０９】
ＨＪＵＲＰ抗－ホリデイ構造認識タンパク質
１）４、２および１μｇ／ｍｌウサギポリクローナルで試験されるＡｂｃａｍ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＡＢ１００８００
２）４、２および１μｇ／ｍｌマウスモノクローナルで試験されるＡｂｃａｍ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＡＢ１７５５７７
３）４、２および１μｇ／ｍｌウサギポリクローナルで試験されるＢｉｏｒｂｙｔ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＯＲＢ１４０１５７
・ウサギアイソタイプコントロールＡｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３６
・マウスＩｇＧ１コントロールＡｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３１
【０２１０】
ＰＤＫ４－抗－ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム４
１）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＨＰＡ０５６７３１－１００ＵＬ
２）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＬｉｆｅＳｐａｎ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＬＳ－Ｂ３４５９
３）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＴｈｅｒｍｏ　ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＰＡ５－１３７７８
・Ｒ－ＩｇＧ－ウサギポリクローナルＩｇＧ（ウサギアイソタイプコントロール）　Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３６
【０２１１】

・ＳＲＳＦ５－抗－セリン／アルギニン－リッチスプライシング因子５
１）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＮｏｖｕｓ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｈ００００６４３０－Ｂ０１Ｐ
２）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＨＰＡ０４３４８４－１００ＵＬ
３）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＬｉｆｅＳｐａｎ　ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＬＳ－Ｂ３０９１
・Ｒ－ＩｇＧ１－ウサギポリクローナルＩｇＧ（ウサギアイソタイプコントロール）Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３６
・Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｆ３５２０－１ＭＬ
・ＰｏｌｙマウスＩｇＧ（Ｍ－ＩｇＧ１、２ａ、２ｂ）
・Ｍ－ＩｇＧ１－Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３１
・Ｍ－ＩｇＧ２ａ－Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９４３
・Ｍ－ＩｇＧ２ｂ－Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９４４

【０２１２】

ＰＤＲＧ１－抗－ｐ５３およびＤＮＡ損傷制御タンパク質１
１）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＡｂｃａｍ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＡＢ１７５９６５
２）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＢｉｏｒｂｙｔ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＯＲＢ１６２３３４
３）４、２および１μｇ／ｍｌで試験されるＮｏｖｕｓ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　ＮＢＰ２－０１８５４
・Ｍ－ＩｇＧ１－マウスモノクローナルＩｇＧ１（マウスアイソタイプコントロール）Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３１
・Ｒ－ＩｇＧ１－ウサギポリクローナルＩｇＧ（ウサギアイソタイプコントロール）Ａｌｅｒｅ　Ｃａｔ　Ｎｏ：　Ｘ０９３６

【０２１３】

結果

全てのデータのレビューに続いて、以下の標的は、前立腺癌分類または予後に対して特異性および感受性であり、使用することができるＩＨＣアッセイを証明している。

【０２１４】

【表１６】

標的	適当な抗体例	回復条件例	濃度例
ＣＲＥＭ	Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ ＨＰＡ００１８１８	ｐＨ９ ＰＴ Ｌｉｎｋ	０．８μｇ／ｍｌ
		ｐＨ６ Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ	０．８μｇ／ｍｌ
	Ｎｏｖｕｓ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ ＮＢＰ１－８１７６０	ｐＨ６ ＰＴ ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
ＥＲＲＦＩ１	ＡＢＣＡＭ ＡＢ５０２７２	ｐＨ９ ＰＴ Ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
	Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ ＨＰＡ０２７２０６	ｐＨ９ ＰＴ Ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
ＨＪＵＲＰ	Ｂｉｏｒｂｙｔ ＯＲＢ１４０１５７	ｐＨ６ ＰＴ ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
ＰＤＫ４	Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＰＡＳ－１３７７８	ｐＨ６ ＰＴ ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
		ｐＨ９ ＰＴ Ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
	Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ ＨＰＡ０５６７３１	ｐＨ９ ＰＴ Ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
ＳＲＳＦ５	Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ ＨＰＡ０４３４８４	ｐＨ６ ＰＴ ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ
ＰＤＲＧ１	ＡＢＣＡＭ ＡＢ１７５９６５	ｐＨ９ ＰＴ Ｌｉｎｋ	４μｇ／ｍｌ

【０２１５】

本願発明は、本願明細書に記載されている特定の態様による範囲において限定されるべきではない。実際に、本願明細書に記載されているものに加えて、本願発明の種々の修飾が、前記および図面から当業者にとって明らかである。かかる修飾が、特許請求の範囲の範囲内に入ると意図される。さらに、本願明細書に記載されている全ての態様は、適当なとき、広範に適用でき、および任意の、および全ての他の一貫した態様と組み合わせることができると考えられる。

【０２１６】

様々な文献が本願明細書に引用されており、かかる文献の記載は全体において出典明示により包含させる。

【図１－１】

1/8

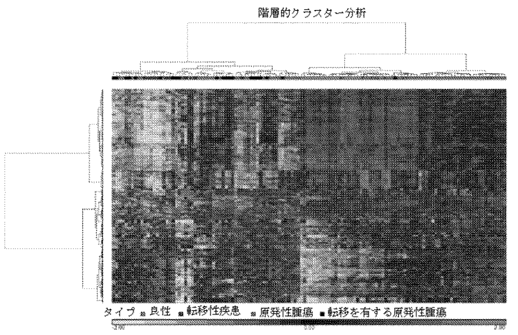

Figure 1A

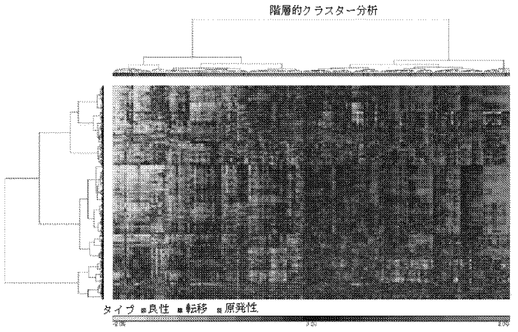

Figure 1B

【図１－２】

2/8

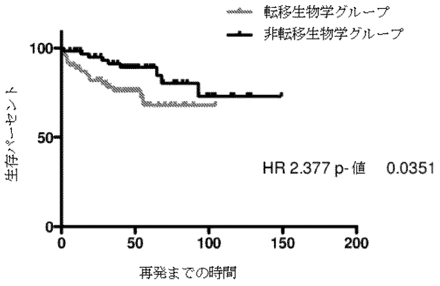

Figure 1C

【図２】

3/8

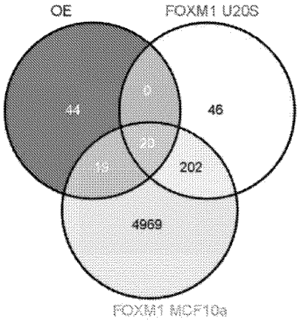

Figure 2A

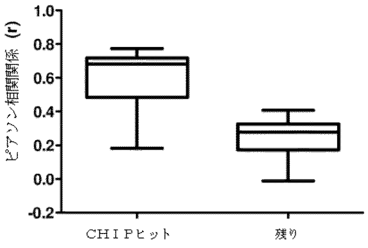

Figure 2B

【図３－１】

4/8

Figure 3A

【図３－２】

5/8

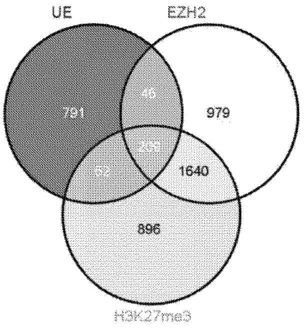

Figure 3B

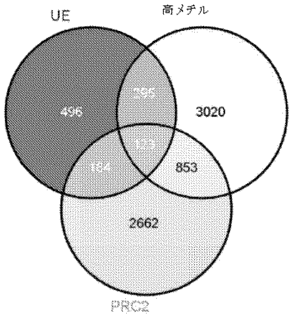

Figure 3C

【図４】

6/8

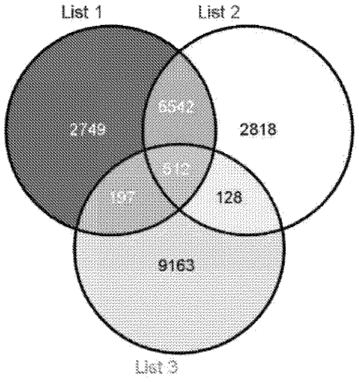

Figure 4

【図５】

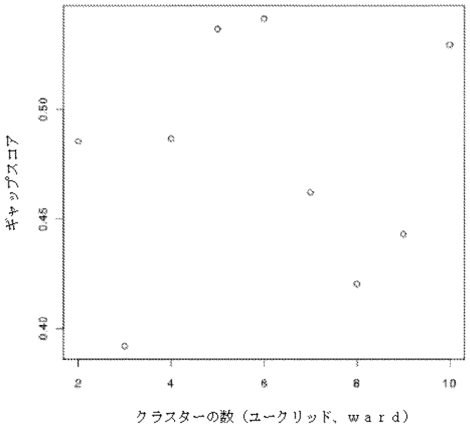

Figure 5

【図６】

7/8

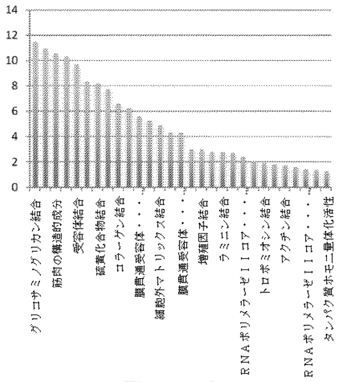

Figure 6A

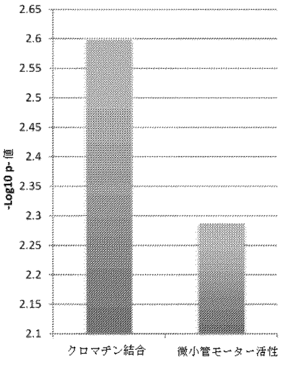

Figure 6B

【図７】

8/8

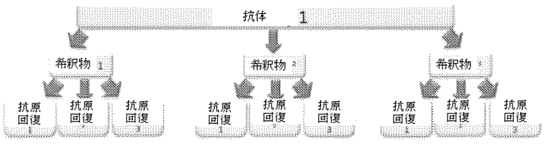

Figure 7

【配列表】
2017507320000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/053694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/153287 A2 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP [US]; BADVE SUNIL [US]; NAKSHATRI HARIKRI) 8 December 2011 (2011-12-08) claims 1, 20; table 2 -----	1-25, 35-43, 46-48
Y	WO 2013/003384 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; DEPINHO RONALD A [US]; DING ZHIHU [U) 3 January 2013 (2013-01-03) claims 1, 4, 5, 13; table 5 -----	1-25, 35-43, 46-48
Y	WO 2011/094233 A1 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; KULKARNI PRAKASH [US]; SUYAMA TAKAHITO [US];) 4 August 2011 (2011-08-04) claims 1, 8-10,39; table 5 ----- -/--	1-25, 35-43, 46-48

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 July 2015	24/07/2015

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2014/053694

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-43, 46-49(all partially)

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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/053694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/091776 A2 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; RUBIN MARK A [US]; DEMICHELIS FRANCESC) 31 August 2006 (2006-08-31) claims 1, 10, 26; figure 7	1-25, 35-43, 46-48
A	TULIPPE LA E ET AL: "Comprehensive gene expression analysis of prostate cancer reveals distinct transcriptional programs associated with metastatic disease", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 62, no. 15, 1 August 2002 (2002-08-01), pages 4499-4506, XP002395331, ISSN: 0008-5472 table 2	1,3-6, 8-25,36, 38,39, 41-43,48
X	Ghassan Yehia ET AL: "The Expression of Inducible cAMP Early Repressor (ICER) Is Altered in Prostate Cancer Cells and Reverses the Transformed Phenotype of the LNCaP Prostate Tumor Cell Line 1", CANCER RESEARCH Biochemistry and Molecular Biology, 15 August 2001 (2001-08-15), pages 6055-6059, XP055170623, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/16/6055.full.pdf [retrieved on 2015-02-18]	33-35,46
A	page 6055, right-hand column, last paragraph; figures 2, 3	1,3-6, 8-25,36, 38,39, 41-43,48
X	AFFYMETRIX: "GeneChip TM Human Genome Arrays", INTERNET CITATION, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 1-4, XP002714318, Retrieved from the Internet: URL:http://www.osa.sunysb.edu/udmf/ArraySheets/human_datasheet.pdf [retrieved on 2013-10-08]	40,49
Y	the whole document	47

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/053694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& Anonymous: "Information for probe set 207630_s_at (HG-U133_Plus_2)", , 1 January 2014 (2014-01-01), XP055170951, Retrieved from the Internet: URL:http://genecards.weizmann.ac.il/cgi-bin/geneannot/GA_search.pl?keyword_type=probe_set_id&target=genecards&keyword=207630_s_at&array=HG-U133_Plus_2 [retrieved on 2015-02-19] the whole document -----	
X	TANNOCK IAN F ET AL: "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, BOSTON, MA, US, vol. 351, no. 15, 7 October 2004 (2004-10-07), pages 1502-1512, XP002623317, ISSN: 1533-4406, DOI: 10.1056/NEJMOA040720 the whole document -----	26-32
Y	YUCHAN WANG ET AL: "Low expression of cyclic amp response element modulator-1 can increase the migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma", TUMOR BIOLOGY, vol. 34, no. 6, 9 August 2013 (2013-08-09), pages 3649-3657, XP055171022, ISSN: 1010-4283, DOI: 10.1007/s13277-013-0946-1 page 3656, right-hand column, last paragraph; figure 1; table 1 -----	1,3-6, 8-25,36, 38,39, 41-43, 47,48
A	ELISABETH MÊMIN ET AL: "ICER reverses tumorigenesis of rat prostate tumor cells without affecting cell growth", THE PROSTATE, vol. 53, no. 3, 17 October 2002 (2002-10-17), pages 225-231, XP055171032, ISSN: 0270-4137, DOI: 10.1002/pros.10149 the whole document -----	1,3-6, 8-36, 38-43, 46-49
X	WO 2012/018609 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; SIDRANSKY DAVID [US]; CHANG XIAOFEI [US]) 9 February 2012 (2012-02-09)	33
Y	paragraphs [0032], [0039]; claim 1; figure 3 -----	22-25

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/053694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/106709 A2 (UNIV TEXAS [US]; DINNEY COLIN P; FLOARES ALEXANDRU GEORGE; ADAM LIANA) 1 September 2011 (2011-09-01) claim 11; figure 6	1,3-6, 8-25,36, 38,39, 41-43,48
X Y	WO 2013/142939 A1 (FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE [BR]; SUPREMUM ASSESSORIA E CONSULTORIA LTDA) 3 October 2013 (2013-10-03) paragraph [0003]; claims 36, 41	1-21,35, 38, 41-43, 47,48 22-25, 36,37
X	HANNAH L. GAUTREY ET AL: "Regulation of Mcl-1 by SRSF1 and SRSF5 in Cancer Cells", PLOS ONE, vol. 7, no. 12, 17 December 2012 (2012-12-17), page e51497, XP055201127, DOI: 10.1371/journal.pone.0051497 page 2, left-hand column, last paragraph	33,34,46
Y	WILLIAM JACKSON ET AL: "Gleason pattern 5 is the strongest pathologic predictor of recurrence, metastasis, and prostate cancer-specific death in patients receiving salvage radiation therapy following radical prostatectomy", CANCER, vol. 119, no. 18, 2 September 2013 (2013-09-02), pages 3287-3294, XP055201484, ISSN: 0008-543X, DOI: 10.1002/cncr.28215 tables 3-5	36,37
X Y	S. KAMARAJUGADDA ET AL: "Glucose Oxidation Modulates Anoikis and Tumor Metastasis", MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, vol. 32, no. 10, 15 May 2012 (2012-05-15), pages 1893-1907, XP055201748, ISSN: 0270-7306, DOI: 10.1128/MCB.06248-11 page 1894, right-hand column, paragraph 4 page 1901, right-hand column, paragraph 2; figures 1-3	33,34 1-25, 35-43, 46-48

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/053694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	L. Mengual ET AL: "Perfil de expresión génica en el cáncer de próstata: identificación de marcadores candidatos para el diagnóstico no invasivo", Actas Urológicas Españolas, 25 October 2013 (2013-10-25), XP055201704, Retrieved from the Internet: URL:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480613003252 [retrieved on 2015-07-10] the whole document & L. Mengual ET AL: "Gene expression profiles in prostate cancer: Identification of candidate non-invasive diagnostic markers", Actas Urológicas Españolas (English Edition), vol. 38, no. 3, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 143-149, XP055201687, ISSN: 2173-5786, DOI: 10.1016/j.acuroe.2013.12.002 figure 3 -----	1-24
Y	US 2013/064840 A1 (NAKAMURA YUSUKE [JP] ET AL) 14 March 2013 (2013-03-14) paragraph [0450]; table 1 -----	1-6, 8-21,24, 40-43, 46-48
X	ZHI HU ET AL: "The expression level of HJURP has an independent prognostic impact and predicts the sensitivity to radiotherapy in breast cancer", BREAST CANCER RESEARCH, vol. 12, no. 2, 1 January 2010 (2010-01-01), page R18, XP055073614, ISSN: 1465-5411, DOI: 10.1186/bcr2487	33,34
Y	page 2, right-hand column, paragraph 2; figures 3-6 page 13, right-hand column -----	1-6, 8-21,24, 40-43, 46-48
X	LINGYAN JIANG ET AL: "PDRG1, a novel tumor marker for multiple malignancies that is selectively regulated by genotoxic stress", CANCER BIOLOGY & THERAPY, vol. 11, no. 6, 15 March 2011 (2011-03-15), pages 567-573, XP055202181, ISSN: 1538-4047, DOI: 10.4161/cbt.11.6.14412 page 572, right-hand column, paragraph 3; figure 2; table 1 ----- -/--	33,34

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/053694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUSUMU SAIGUSA: "Gene expression profiles of tumor regression grade in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy", ONCOLOGY REPORTS, 14 June 2012 (2012-06-14), XP055202187, ISSN: 1021-335X, DOI: 10.3892/or.2012.1863 figure 4; table 1 -----	1-43, 46-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2014/053694

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2011153287	A2	08-12-2011	CA	2836725	A1	08-12-2011
			US	2013202717	A1	08-08-2013
			WO	2011153287	A2	08-12-2011
WO 2013003384	A1	03-01-2013	AU	2012275500	A1	16-01-2014
			CA	2840066	A1	03-01-2013
			EP	2723905	A1	30-04-2014
			US	2014314765	A1	23-10-2014
			WO	2013003384	A1	03-01-2013
WO 2011094233	A1	04-08-2011	NONE			
WO 2006091776	A2	31-08-2006	US	2006234259	A1	19-10-2006
			US	2010137164	A1	03-06-2010
			WO	2006091776	A2	31-08-2006
WO 2012018609	A2	09-02-2012	EP	2598890	A2	05-06-2013
			US	2013190310	A1	25-07-2013
			WO	2012018609	A2	09-02-2012
WO 2011106709	A2	01-09-2011	US	2013058925	A1	07-03-2013
			WO	2011106709	A2	01-09-2011
WO 2013142939	A1	03-10-2013	NONE			
US 2013064840	A1	14-03-2013	AU	2011225577	A1	27-09-2012
			CA	2792910	A1	15-09-2011
			CN	102884190	A	16-01-2013
			EP	2545171	A1	16-01-2013
			JP	2013521761	A	13-06-2013
			KR	20130006444	A	16-01-2013
			RU	2012143396	A	20-04-2014
			SG	183500	A1	27-09-2012
			TW	201132351	A	01-10-2011
			US	2013064840	A1	14-03-2013
			US	2014256648	A1	11-09-2014
			WO	2011111392	A1	15-09-2011

International Application No. PCT/GB2014/053694

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1, 3-6, 8-36, 38-43, 46-49(all partially)

A method for characterising and/or prognosing prostate cancer in a subject comprising:determining the expression level of at least CREM in a sample from the subject wherein the determined expression level is used to provide a characterisation of and/or a prognosis for the prostate cancer. A method for selecting a treatment for prostate cancer in a subject comprising:(a) determining the expression level of at least CREM and (b) selecting a treatment appropriate to the characterisation of and/or prognosis for the prostate cancer. A chemotherapeutic agent for use in treating prostate cancer in a subject, wherein the subject is selected for treatment on the basis of said method. A chemotherapeutic agent for use in treating prostate cancer in a subject wherein the subject has a decreased expression level of at least CREM. An antibody that binds specifically to a protein product of CREM. Use of said antibody for characterising and/or prognosing a prostate cancer in a subject. A method for diagnosing a prostate cancer with an increased metastatic potential in a subject comprising:determining the expression level of at least CREM. A system or device for performing said methods. A system or test kit for characterising and/or prognosing prostate cancer in a subject, comprising:a) one or more testing devices for determining the expression level of at least CREM, b) a processor; and c) storage medium comprising a computer application that, when executed by the processor, is configured to: (i) access and/or calculate the determined expression levels of the at least CREM in the sample on the one or more testing devices (ii) calculate whether there is a decreased level of at least CREM in the sample; and (iii) output from the processor the characteristaion of and/or prognosis for the prostate cancer. A computer application or storage medium comprising said computer application. A kit for characterising and/or prognosing prostate cancer in a subject comprising said antibody. A kit for characterising and/or prognosing prostate cancer in a subject comprising one or more oligonucleotide probes specific for an RNA product of CREM and further comprising one or more of the following components:a) a blocking probe b) a PreAmplifier c) an Amplifier and/or d) a Label molecule.

2-46. claims: 1-49(partially)

Idem as for invention 1 but wherein the gene is:
inv 2 = ERRFI1
inv 3 = SRSF5
....
inv 46 = ZFP36

International Application No. PCT/ GB2014/ 053694

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***39/395***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｈ	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	***41/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｅ	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	***31/58***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	41/00		
Ａ６１Ｋ	***31/277***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/58		
Ａ６１Ｋ	***33/24***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/277		
Ａ６１Ｋ	***31/282***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	33/24		
Ａ６１Ｋ	***31/337***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/282		
Ａ６１Ｐ	***35/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/337		
Ａ６１Ｐ	***13/08***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｃ	
Ｇ０１Ｎ	***33/50***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｌ	
Ｇ０１Ｎ	***33/53***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ｇ０１Ｎ	***37/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/00		
			Ａ６１Ｐ	13/08		
			Ｇ０１Ｎ	33/50	Ｐ	
			Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｙ	
			Ｇ０１Ｎ	37/00	１０２	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＦＩＲＥＷＩＲＥ
２．Ｔｈｕｎｄｅｒｂｏｌｔ

(72)発明者　スティーブン・ウォーカー
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス内
(72)発明者　アンドリーナ・マッキャビガン
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス内
(72)発明者　ティモシー・デイビソン
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス内
(72)発明者　リチャード・ケネディ
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス内
(72)発明者　ポール・ハーキン
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス内
(72)発明者　ローラ・ヒル
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス内

Ｆターム(参考) 2G045 AA26 DA14
4B063 QA19 QQ02 QQ52 QR08 QR55 QR62 QS25 QS36 QX02
4C084 AA11 AA17 ZA812 ZB262
4C085 AA03 AA13 AA14 AA21 BB01 CC22 CC23 EE01
4C086 AA01 AA02 BA02 DA12 HA12 MA01 MA04 ZA81 ZB26
4C206 AA01 AA02 JA19 JB16 KA01 MA01 MA04 ZA81 ZB26
4H045 AA11 DA76 EA51 FA72 FA74

patsnap

专利名称(译)	前立腺癌分类		
公开(公告)号	JP2017507320A	公开(公告)日	2017-03-16
申请号	JP2016538689	申请日	2014-12-12
[标]申请(专利权)人(译)	铝的Mac诊断有限公司		
申请(专利权)人(译)	阿尔纳克诊断有限公司		
[标]发明人	スティーブンウォーカー アンドリーナマッキャビガン ティモシーデイビソン リチャードケネディ ポールハーキン ローラヒル		
发明人	スティーブン·ウォーカー アンドリーナ·マッキャビガン ティモシー·デイビソン リチャード·ケネディ ポール·ハーキン ローラ·ヒル		
IPC分类号	G01N33/574 C12Q1/68 C07K16/30 A61K45/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K41/00 A61K31/58 A61K31/277 A61K33/24 A61K31/282 A61K31/337 A61P35/00 A61P13/08 G01N33/50 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/118 C12Q2600/158 G01N33/57434 G01N33/68 A61K31/337 A61P13/08 A61P35/00 C12Q2600/112 G16B25/00 C07K16/18 C07K16/40		
FI分类号	G01N33/574.ZNA.A C12Q1/68.A C12Q1/68.Z C07K16/30 A61K45/00 A61K39/00.H A61K39/395.E A61K41/00 A61K31/58 A61K31/277 A61K33/24 A61K31/282 A61K31/337 A61K39/395.C A61K39/395.L A61K39/395.T A61P35/00 A61P13/08 G01N33/50.P G01N33/53.Y G01N37/00.102		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/DA14 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS36 4B063/QX02 4C084/AA11 4C084/AA17 4C084/ZA812 4C084/ZB262 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA21 4C085/BB01 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA02 4C086/DA12 4C086/HA12 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/ZA81 4C086/ZB26 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/JA19 4C206/JB16 4C206/KA01 4C206/MA01 4C206/MA04 4C206/ZA81 4C206/ZB26 4H045/AA11 4H045/DA76 4H045/EA51 4H045/FA72 4H045/FA74		
代理人(译)	田中，三夫 山崎 宏 富田健二		
优先权	2013022034 2013-12-12 GB		
其他公开文献	JP2017507320A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种在受试者中表征和/或预后前列腺癌的方法，包括：在来自受试者的样品中的CREM，ERRFI1，SRSF5，PDK4，HJURP，PDRG1，TRPM3，PDE4D，F12，ADAMTS1，ADAMTS9。 B3GNT5，CD38，CEBPD，CENPF，DKK1，EMP1，F3，IL1R1，IL8，JUNB，KLF10，KLF4，LDLR，LGALS3，LPAR1，MALAT1，MTUS1，MYBPC1，NFIL3，NR4A3，OAT，

PI15，PTGSR，INHOB。 提供了一种方法，其包括确定RNFT2，SELE，SLC15A2，SOCS2，SOCS3，SSTR1，ST6GAL1，TSC22D1，XBP1和ZFP36中的至少一个的表达水平。 该方法可用于预测转移的可能性。 还描述了用于诊断和选择前列腺癌的治疗方法，相应的治疗方法。 还提供了用于执行该方法的系统，套件和计算机程序。

(19)日本国特許庁(JP)　(12)公 表 特 許 公 報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2017-507320
(P2017-507320A)
(43)公表日　平成29年3月16日(2017.3.16)

(51) Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
G01N 33/574	(2006.01)	G01N	33/574	ZNAA	2G045
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	A	4B063
C07K 16/30	(2006.01)	C12Q	1/68	Z	4C084
A61K 45/00	(2006.01)	C07K	16/30		4C085
A61K 39/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 94 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-538689(P2016-538689)
(86)(22)出願日　平成26年12月12日(2014.12.12)
(85)翻訳文提出日　平成28年7月25日(2016.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/GB2014/053694
(87)国際公開番号　WO2015/087088
(87)国際公開日　平成27年6月18日(2015.6.18)
(31)優先権主張番号　1322034.8
(32)優先日　平成25年12月12日(2013.12.12)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(71)出願人　515149328
アルマック・ダイアグノスティクス・リミテッド
Ａｌｍａｃ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ　Ｌｉｍｉｔｅｄ
英国ビーティ６３・５キューディ、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト２０番、アルマック・ハウス
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】前立腺癌分類