

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年9月13日(13.09.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/121324 A1

- (51) 国際特許分類:
C12N 15/09 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/055948
 - (22) 国際出願日: 2012年3月8日(08.03.2012)
 - (25) 国際出願の言語: 日本語
 - (26) 国際公開の言語: 日本語
 - (30) 優先権データ:
特願 2011-050015 2011年3月8日(08.03.2011) JP
 - (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人徳島大学(THE UNIVERSITY OF TOK-
USHIMA) [JP/JP]; 〒7708501 徳島県徳島市新蔵町
2丁目2番地 Tokushima (JP).
 - (72) 発明者: および
 - (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高山 哲治
(TAKAYAMA, Tetsuji) [JP/JP]; 〒7708503 徳島県徳
島市蔵本町3丁目1番地の15 国立大学法
人徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究
部内 Tokushima (JP). 北村 晋志(KITAMURA,
Shinji) [JP/JP]; 〒7708503 徳島県徳島市蔵本町3丁
目1番地の15 国立大学法人徳島大学大学
院ヘルスバイオサイエンス研究部内 Tokushima
(JP). 青柳 えり子(AOYAGI, Eriko) [JP/JP]; 〒
7708503 徳島県徳島市蔵本町3丁目1番地の
15 国立大学法人徳島大学大学院ヘルスバイ
オサイエンス研究部内 Tokushima (JP).
 - (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (Sae-
gusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区
道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (JP).
 - (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (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),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))



WO 2012/121324 A1

(54) Title: METHOD FOR SELECTING EFFECTIVE GROUP OF CANCER TREATMENTS COMBINING USE OF THREE AGENTS OF TAXANE-BASED ANTICANCER AGENT, PLATINUM COMPLEX-BASED ANTICANCER AGENT, AND PYRIMIDINE FLUORIDE-BASED ANTICANCER AGENT

(54) 発明の名称: タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法

(57) Abstract: The objective of the present invention is to provide: a method for selecting an effective group of cancer treatments combining the use of the three agents of a taxane-based anticancer agent, a platinum complex-based anticancer agent, and a pyrimidine fluoride-based anticancer agent; and a reagent for predicting the efficacy of a cancer treatment combining the use of the three agents of a taxane-based anticancer agent, a platinum complex-based anticancer agent, and a pyrimidine fluoride-based anticancer agent. The method selects an effective group of cancer treatments combining the use of the three agents of a taxane-based anticancer agent, a platinum complex-based anticancer agent, and a pyrimidine fluoride-based anticancer agent by using as an indicator the amount of expression product of at least one gene selected from the group consisting of PDGFB, PCGF3, CISH, ANXA5, ANTXR2, B4GALT5, PLK2, ATP7B, AM116A, HECA, JMJD2A, STYX, EGR1, AVPI1, and ERLIN1.

(57) 要約: 本発明は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法、並びにタキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬を提供することを目的とした。PDGFB 遺伝子、PCGF3 遺伝子、CISH 遺伝子、ANXA5 遺伝子、ANTXR2 遺伝子、B4GALT5 遺伝子、PLK2 遺伝子、ATP7B 遺伝子、FAM116A 遺伝子、HECA 遺伝子、JMJD2A 遺伝子、STYX 遺伝子、EGR1 遺伝子、AVPI1 遺伝子、及び ERLIN1 遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現産物の量を指標として、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法。

明 細 書

発明の名称：

タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法

技術分野

[0001] 本発明は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法、並びにタキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬に関する。

背景技術

[0002] がんの治療方法としては、外科療法、薬物療法（化学療法）等が知られている。外科療法は、がん組織を切り取る治療法であり、がんの進行度が低い場合やがんの転移が全く認められない場合には、有効な治療法である。しかしながら、がんの進行度が高い場合やがんの転移が認められる場合、更にはがんの転移の可能性がある場合には、がん組織を完全に切除することが困難であると考えられ、外科療法と薬物療法を組み合わせた治療法、又は薬物療法のみによる治療法が必要となる。

[0003] 薬物療法は、通常、抗がん剤などを投与することによって行う。抗がん剤は、一般的にはDNA合成或いは何らかのDNAの働きに作用し、がん細胞の増殖を抑制すること又はがん細胞を死滅させることによって、抗がん作用を発揮する。このように、抗がん剤は、生体内の細胞が普遍的に有している機能に働きかけるため、正常細胞に対しても作用し、生体に副作用を生じさせ得る。

[0004] 一方、がんは、患者の遺伝的な素因等の違いにより多様であり、特定の抗がん剤の投与が有効な患者群及び有効ではない患者群がいることが知られている。従って、抗がん剤の投与が有効ではない患者に抗がん剤を投与すること、又は投与し続けることは、上記副作用による患者のQOLの低下を招き、さ

らには高額な抗がん剤を使用することによる治療費用の高額化につながり、好ましくない。このような状況に鑑み、各種抗がん剤による治療が有効である患者群を選別する方法、及び効果予測マーカーの開発が進められている。

[0005] 例えば、特許文献1には、タキサン系抗がん剤であるドセタキセルに対して耐性を有する前立腺がん細胞内においては、PDGFB遺伝子の発現量が比較的高い傾向にある旨、及びドセタキセルによる治療の有効群を選別する方法において、PDGFB遺伝子の発現量を指標とし得る旨が記載されている。

[0006] また、非特許文献1には、白金錯体系抗がん剤であるシスプラチンに対して耐性を有する肝臓がん細胞内においては、PDGFB遺伝子の発現量が比較的高い傾向にある旨、及びシスプラチンによる治療の有効群を選別する方法において、PDGFB遺伝子の発現量を指標とし得る旨が記載されている。

[0007] 更に、非特許文献2には、フッ化ピリミジン系抗がん剤であるフルオロウラシルに対して耐性を有する結腸直腸がん細胞内においては、ATP7B遺伝子の発現量が比較的低い傾向にある旨、及びフルオロウラシルによる治療の有効群を選別する方法において、ATP7B遺伝子の発現量を指標とし得る旨が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：W02010/037859

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Clinical Cancer Research. 2009;15(10:3462-3471)

非特許文献2：Cancer Research. 2008;68(13:4977-4982), “Single-Cell Transcription Site Activation Predicts Chemotherapy Response in Human Colorectal Tumors”

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミ

ジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法、並びにタキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬を提供することを目的とした。

課題を解決するための手段

- [0011] 上記3種の抗がん剤それぞれ単独で用いた場合については、上述の特許文献1並びに非特許文献1及び2に記載されているように特定遺伝子の発現量を指標として有効群を選別し得ることが知られている。具体的には、タキサン系抗がん剤の有効群においてはPDGFB遺伝子の発現量が比較的低いこと、白金錯体系抗がん剤の有効群においてはPDGFB遺伝子の発現量が比較的低いこと、フッ化ピリミジン系抗がん剤の有効群においてはATP7B遺伝子の発現量が比較的高いということが知られている。しかしながら、上記3種の抗がん剤を併用した場合についても、同一の遺伝子の発現量を指標として用いることができるのか、更には有効群における発現量と非有効群における発現量との違いが、同様の傾向を示すのかどうかについては、全く知られていない。
- [0012] 本発明者等は、鋭意研究した結果、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群においては、非有効群に比べて、PDGFB遺伝子及びJMJD2A遺伝子の発現量が高い傾向にあること、並びにPCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子の発現量が低い傾向にあることを見出した。
- [0013] 驚くべきことに、PDGFB遺伝子の発現量が非有効群よりも有効群において高い傾向にあるという傾向は、タキサン系抗がん剤、及び白金錯体系抗がん剤をそれぞれ単独で用いた場合（特許文献1、及び非特許文献1）と逆の傾向であった。また、ATP7B遺伝子の発現量が非有効群よりも有効群において低い傾向にあることは、フッ化ピリミジン系抗がん剤を単独で用いた場合（非特許文献2）と逆の傾向であった。

[0014] 上記知見に基づき、本発明者等は、更に鋭意研究を重ねた結果、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現産物の量を指標として、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別することができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0015] 即ち、本発明は、下記の構成を有するものである。

[0016] 項1. 下記工程(a)、(b)、及び(c)を含む、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法：

(a) がん患者のがん組織を含む生体試料中の、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現産物の量を測定する工程、

(b) 上記工程(a)で得られた発現産物の量(以下、総称して「遺伝子発現量」という)と、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の非有効群における対応の遺伝子発現産物の量(以下、総称して「対照の遺伝子発現量」という)とを比較する工程、及び

(c) 下記基準(A)及び(B)を満たした場合に、該がん患者を有効群として判定する工程：

(A) 上記測定した遺伝子が、PDGFB遺伝子又はJMJD2A遺伝子である場合は、遺伝子発現量が対照の遺伝子発現量よりも高いこと、及び

(B) 上記測定した遺伝子が、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HEC

A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、又はERLIN1遺伝子である場合は、遺伝子発現量が対照の遺伝子発現量よりも低いことを基準とする。

- [0017] 項1-2. 工程(a)において発現産物の量を測定する遺伝子が、
(i) PDGFB遺伝子、又は
(ii) PDGFB遺伝子、並びにPCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子であることを特徴とする、項1に記載の方法。
- [0018] 項2. 工程(a)において発現産物の量を測定する遺伝子が、PDGFB遺伝子及びPCGF3遺伝子、並びにCISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする、項1又は項1-2に記載の方法。
- [0019] 項3. 工程(a)において発現産物の量を測定する遺伝子が、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、及びPLK2遺伝子であることを特徴とする、項1-2に記載の方法。
- [0020] 項4. 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、又は前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、項1-3のいずれかに記載の方法。
- [0021] 項5. 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、及び前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、項1-3のいずれかに記載の方法。
- [0022] 項6. 前記がんが胃がんである、項1-5のいずれかに記載の方法。
- [0023] 項7. 配列番号1-15のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも

15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーを含む、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬。

[0024] 項7-2. プローブ又はプライマーが、

(I) 配列番号1に示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマー、又は

(II) 配列番号1に示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマー及び

配列番号2~15のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーである、
項7に記載の試薬。

[0025] 項8. 配列番号16~30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体を含む、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬。

[0026] 項8-2. 抗体が、

(III) 配列番号16に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体、又は

(IV) 配列番号16に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体及び、配列番号17~30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体である、

項8に記載の試薬。

[0027] 項9. 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、又は前記フッ化ピリミジン系抗がん剤が

ん剤がテガフルであることを特徴とする、項 7 又は 8 のいずれかに記載の試薬。

[0028] 項 10. 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、及び前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、項 7 又は 8 のいずれかに記載の試薬。

[0029] 項 11. 前記がんが胃がんである、項 7～10 のいずれかに記載の試薬。

[0030] 項 12. 配列番号 1～15 のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも 15 塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15 塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーの、
タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の 3 種を併用したがん治療の効果を予測するための使用。

[0031] 項 13. 配列番号 1～15 のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも 15 塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15 塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーの、
タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の 3 種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬としての使用。

[0032] 項 14. 配列番号 1～15 のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも 15 塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15 塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーの、
タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の 3 種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬の製造のための使用。

[0033] 項 15. 配列番号 16～30 のいずれかに示されるアミノ酸配列からな

るポリペプチドを認識する抗体の、
タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するため使用。

[0034] 項16. 配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体の、
タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬としての使用。

[0035] 項17. 配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体の、
タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬の製造のための使用。

発明の効果

[0036] 本発明によれば、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を、高確率で選別することができる。さらに、PDGFB遺伝子及びPCGF3遺伝子、並びにCISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現量を指標とすることによって、より高確率で有効群を選別することができる。又更には、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、及びPLK2遺伝子の発現量を指標とすることによって、更に高確率で有効群を選別することができる。有効群として選別された患者に対しては、積極的にタキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療を行うことができ、該患者のがんの回復につなげることができる。

[0037] また、有効群として選別されなかった患者群、すなわち非有効群に対しては、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗

がん剤の3種を併用したがん治療を積極的に行わず、該患者群に対してより有効な、別の治療法を行うことができる。このことは、抗がん剤の投与によって生じ得る副作用を低減するとともに、不必要（無効）な治療を行うことによって生じる治療費用の高額化を低減するという両面において有効である。

図面の簡単な説明

[0038] [図1]：PDGFB遺伝子、CISH遺伝子、ANTXR2遺伝子、PLK2遺伝子、及びEGR1遺伝子について、有効群と非有効群における発現量の違いを、免疫染色によって調べた実験結果である。

[0039] [図2]：がん治療の有効群選別マーカーとしての有用性を検討した結果を示す。

発明を実施するための形態

[0040] （1）本発明の選別方法

本発明の選別方法は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法であり、後述の工程（a）、（b）、及び（c）を含むものである。

[0041] （1-1）本発明の選別方法による選別の対象

本発明の選別方法による選別の対象は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群である。

[0042] がん種は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療を行うことができるがん種である。限り特に限定されるものではないが、例えば、胃がん、肝がん、結腸・直腸がん、乳がん、膵臓がん、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、食道がん、肺がん、頭頸部がん、乳がん、胆道がん、胆管がん、前立腺がん等が挙げられる。これらの中でも、本発明の選別方法の正確性の観点から、胃がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、前立腺がん、及び子宮頸がんが好ましく、胃がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、及び肺がんがより好ましく

、胃がんが特に好ましい。また、がんの進行度としては、好ましくはステージIII以上の進行度に分類されるがん、より好ましくはステージIVに分類されるがんが挙げられる。

[0043] 治療方法は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療方法である。

[0044] タキサン系抗がん剤としては、ドセタキセル、パクリタキセル（タキソール）、タキサジエン、バッカチンIII、タクスチニンA、ブレビフォリオール、及びタキサスパインD等が挙げられ、本発明の選別方法の正確性の観点からは、ドセタキセル、又はパクリタキセルが好ましく、ドセタキセルがより好ましい。タキサン系抗がん剤の投与量は、一日当り、例えば10~200 mg/m²、好ましくは20~120 mg/m²、より好ましくは40~100 mg/m²が挙げられる。なお、「mg/m²」という単位は、体表面積1 m²当りの投与量を示す。

[0045] 白金錯体系抗がん剤としては、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、及びオキサリプラチンが挙げられ、本発明の選別方法の正確性の観点からは、シスプラチンが好ましい。白金錯体系抗がん剤の投与量は、一日当り、例えば10~200 mg/m²、好ましくは20~120 mg/m²、より好ましくは40~100 mg/m²が挙げられる。なお、「mg/m²」という単位は、体表面積1 m²当りの投与量を示す。

[0046] フッ化ピリミジン系抗がん剤としては、テガフル、フルオロウラシル、及びフルシトシン等が挙げられ、本発明の選別方法の正確性の観点からは、テガフル又はフルオロウラシルが好ましく、テガフルがより好ましい。フッ化ピリミジン系抗がん剤としてテガフルを用いる場合は、さらにギメラシル及びオテラシルカリウムも併用することが好ましく、特にテガフル：ギメラシル：オテラシルカリウムのモル比が、例えば0.5~2：0.2~0.8：0.5~2で配合された製剤、特に好ましくは1：0.4：1で配合された製剤が好ましい。フッ化ピリミジン系抗がん剤の投与量は、一日当り、例えば10~200 mg/m²、好ましくは20~120 mg/m²、より好ましくは40~100 mg/m²が挙げられる。なお、「mg/m²」という単位は、体表面積1 m²当りの

投与量を示す。

[0047] 併用したがん治療の治療態様としては、フッ化ピリミジン系抗がん剤、タキサン系抗がん剤、及び白金錯体系抗がん剤全てを投与する治療態様として公知の方法であれば特に限定されないが、通常、1～4週間程度の治療スケジュールを1コースとして、該コースを複数回繰り返して行う。該治療スケジュールは、本発明の選別方法の正確性の観点から、フッ化ピリミジン系抗がん剤を一定期間、好ましくは7日～28日、より好ましくは10～21日、さらに好ましくは12～16日の間毎日投与した後、一定期間、好ましくは4～10日、より好ましくは6～8日の抗がん剤非投与期間を設け、フッ化ピリミジン系抗がん剤の投与期間のうちのいずれか1日にタキサン系抗がん剤及び白金錯体系抗がん剤を投与するというスケジュールが挙げられる。

[0048] 本発明の選別方法によって選別する対象は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用した治療方法が有効な患者群である。より具体的には、実際に上記3種の抗がん剤の併用治療を行った場合に、好ましくは上記治療のコースを複数回繰り返して行った場合に、がん部の縮小、又はがんのダウンステージが認められる患者群である。有効群は、より好ましくは実際に上記治療のコースを1回行った場合の腫瘍縮小率が3%以上、更に好ましくは6%以上、特に好ましくは10%以上である患者群である。

[0049] (1-2) 工程 (a)

本発明の工程 (a) は、がん患者のがん組織を含む生体試料中の、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子の発現産物の量を測定する工程である。

[0050] 生体試料は、がん患者のがん組織を含むものであれば特に限定されず、がん種に応じて、体液（血液、尿など）、組織、その抽出物及び採取した組織の培養物などが挙げられる。また、生体試料の採取方法は、生体試料の種類

やがん種に応じた方法により適宜選択することができる。

[0051] 工程 (a) において測定する遺伝子は、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子である。

[0052] 工程 (a) において測定する遺伝子は、本発明の選別方法の正確性の観点から、好ましくは、

(i) PDGFB遺伝子、又は

(i i) PDGFB遺伝子、並びにPCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0053] 工程 (a) において測定する遺伝子は、本発明の選別方法の正確性の観点から、より好ましくは、

(i i i) PDGFB遺伝子及びPCGF3遺伝子、又は

(i v) PDGFB遺伝子及びPCGF3遺伝子、並びにCISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0054] 工程 (a) において測定する遺伝子は、本発明の選別方法の正確性の観点から、さらに好ましくは、

(v) PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、及びCISH遺伝子、又は

(v i) PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、及びCISH遺伝子、並びにANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

。

[0055] 工程（a）において測定する遺伝子は、本発明の選別方法の正確性の観点から、よりさらに好ましくは、

（v i i）PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、及びANXA5遺伝子、又は（v i i i）PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、及びANXA5遺伝子、並びにANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子が挙げられる。

[0056] 工程（a）において測定する遺伝子は、本発明の選別方法の正確性の観点から、更により好ましくは、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、及びPLK2遺伝子である

工程（a）において測定する遺伝子は、本発明の選別方法の正確性の観点から、特に好ましくは、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子である。

[0057] これらの遺伝子の正式な遺伝子名、遺伝子シンボル、及びこれらの遺伝子の塩基配列を示した配列番号（配列番号1～15）、アミノ酸配列を示した配列番号（配列番号16～30）を下記表1に示す。

[0058]

[表1]

配列番号		遺伝子名	遺伝子シンボル
cDNA	アミノ酸配列		
1	16	Platelet derived growth factor B	PDGFB
2	17	polycomb group ring finger 3	PCGF3
3	18	Cytokine-inducible SH2-containing protein	CISH
4	19	Anexin A5	ANXA5
5	20	anthrax toxin receptor 2	ANTXR2
6	21	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase	B4GALT5
7	22	polo-like kinase 2	PLK2
8	23	P-type ATPase	ATP7B
9	24	family with sequence similarity116,memberA	FAM116A
10	25	headcase homolog	HECA
11	26	Jumonji domain containing 2A demethylase	JMJD2A
12	27	serine/threonine/tyrosine interacting protein	STYX
13	28	Eraly growth response1	EGR1
14	29	arginine vasopressin-induced 1	AVPI1
15	30	ER lipid raft associated 1	ERLIN1

[0059] 測定される遺伝子の発現産物は、測定される遺伝子の遺伝子配列から転写されたmRNA、又は該mRNAから翻訳されたタンパク質である。

[0060] 遺伝子の発現産物の測定方法は、mRNA又はタンパク質の量を定量できる測定方法であれば特に限定されず、公知の測定方法を使用することができる。このような測定方法としては、mRNAの量を測定する場合は、例えばPCR法、RT-PCR法、ノーザンブロット法、in situ ハイブリダイゼーション法、マイクロアレイ法等が挙げられ、タンパク質量を測定する場合は、例えばウェスタンブロット法、免疫染色法等が挙げられる。生体試料は、これらの測定方法に応じて、適切な処理をされることにより調製される。遺伝子発現産物の測定方法においては、プライマー、プローブ、又は抗体を含む試薬として、後述される本発明に係る試薬を用いることが出来る。

[0061] (1-3) 工程 (b)

本発明の工程 (b) は、上記工程 (a) で得られた発現産物の量 (以下、

総称して「遺伝子発現量」という)と、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の非有効群における対応の遺伝子発現産物の量(以下、総称して「対照の遺伝子発現量」という)とを比較する工程である。

[0062] タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の非有効群とは、上記3種を併用した治療方法が有効ではないことが既知の患者群である。より具体的には、前述の治療コースを複数回繰り返して行った結果、がん部の縮小、又はがんのダウンステージが認められなかった患者群である。非有効群は、より好ましくは前述の治療コースを1回行った結果、腫瘍縮小率が3%未満、更に好ましくは6%未満、特に好ましくは10%未満であった患者群である。

[0063] 非有効群における対応の遺伝子発現産物の量とは、前述工程(a)で測定した遺伝子と同一の遺伝子の、非有効群における発現産物の量である。すなわち、工程(a)において測定した遺伝子の発現産物の量が、PDGFB遺伝子の発現産物の量である場合は、対応の遺伝子発現産物の量とは、非有効群であることが既知のがん患者のがん組織を含む生体試料におけるPDGFB遺伝子の発現産物の量である。

[0064] 比較方法は、遺伝子発現産物の量が比較できる方法であれば特に限定されず、遺伝子発現産物の測定方法に応じて適宜選択できる。

[0065] (1-3) 工程(c)

本発明の工程(c)は、下記基準(A)及び(B)を満たした場合に、該がん患者を有効群として判定する工程である。

[0066] 基準(A)とは、上記測定した遺伝子が、PDGFB遺伝子又はJMJD2A遺伝子である場合は、遺伝子発現量が対照の遺伝子発現量よりも高いことである。

[0067] 基準(B)とは、上記測定した遺伝子が、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、又はERLIN1遺伝子である場合は、遺伝子発現量が対照の遺伝子発現量よりも低いことで

ある。

[0068] 例えば、工程（a）で発現産物の量を測定した遺伝子が、PDGFB遺伝子及びPCGF3遺伝子である場合は、工程（c）は、PDGFB遺伝子の遺伝子発現量が、PDGFB遺伝子の対照の遺伝子発現量よりも高く、かつPCGF3遺伝子の遺伝子発現量が、PCGF3遺伝子の対照の遺伝子発現量よりも低い場合に、被検がん患者を有効群として判定する工程である。

[0069] 発現量の高低の判断方法は、測定方法及び／又は比較方法に準じて適宜選択される。

[0070] （2）本発明の試薬

本発明の試薬は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬であり、後述のように、プライマー又はプローブを含む試薬、又は抗体を含む試薬に分けられる。

[0071] （2-1）試薬の用途

本発明の試薬の用途は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を判定するためである。すなわち、本発明の試薬は、被検患者が、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群であるか、又は非有効群であるかを判定するために用いられるものである。効果の判定は、本発明の試薬を、上述の本発明の選別方法に使用することによって行うことができる。

[0072] がん種は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療を行うことができるがん種である限り特に限定されるものではないが、例えば、胃がん、肝がん、結腸・直腸がん、乳がん、膵臓がん、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、食道がん、肺がん、頭頸部がん、乳がん、胆道がん、胆管がん、前立腺がん等が挙げられる。これらの中でも、胃がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、前立腺がん、及び子宮頸がんが好ましく、胃がん、食道がん、頭頸部がん、

乳がん、及び肺がんがより好ましく、胃がんが特に好ましい。また、がんの進行度としては、好ましくはステージII以上の進行度に分類されるがん、より好ましくはステージIII以上の進行度に分類されるがん、更に好ましくはステージIVに分類されるがんが挙げられる。

[0073] 治療方法は、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療方法である。

[0074] タキサン系抗がん剤としては、ドセタキセル、パクリタキセル（タキソール）、タキサジエン、バッカチンIII、タクスチニンA、ブレビフォリオール、及びタキサスパインD等が挙げられ、ドセタキセル、又はパクリタキセルが好ましく、ドセタキセルがより好ましい。タキサン系抗がん剤の投与量は、一日当り、例えば10~200 mg/m²、好ましくは20~120 mg/m²、より好ましくは40~100 mg/m²が挙げられる。なお、「mg/m²」という単位は、体表面積1 m²当りの投与量を示す。

[0075] 白金錯体系抗がん剤としては、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、及びオキサリプラチンが挙げられ、シスプラチンが好ましい。白金錯体系抗がん剤の投与量は、一日当り、例えば10~200 mg/m²、好ましくは20~120 mg/m²、より好ましくは40~100 mg/m²が挙げられる。なお、「mg/m²」という単位は、体表面積1 m²当りの投与量を示す。

[0076] フッ化ピリミジン系抗がん剤としては、テガフル、フルオロウラシル、及びフルシトシン等が挙げられ、テガフル又はフルオロウラシルが好ましく、テガフルがより好ましい。フッ化ピリミジン系抗がん剤としてテガフルを用いる場合は、さらにギメラシル及びオテラシルカリウムも併用することが好ましく、特にテガフル：ギメラシル：オテラシルカリウムのモル比が、例えば0.5~2：0.2~0.8：0.5~2で配合された製剤、特に好ましくは1：0.4：1で配合された製剤が好ましい。フッ化ピリミジン系抗がん剤の投与量は、一日当り、例えば10~200 mg/m²、好ましくは20~120 mg/m²、より好ましくは40~100 mg/m²が挙げられる。なお、「mg/m²」という単位は、体表面積1 m²当りの投与量を示す。

[0077] 併用したがん治療の治療態様としては、フッ化ピリミジン系抗がん剤、タキサン系抗がん剤、及び白金錯体系抗がん剤全てを投与する治療態様として公知の方法であれば特に限定されないが、通常、1～4週間程度の治療スケジュールを1コースとして、該コースを複数回繰り返して行う。該治療スケジュールは、本発明の選別方法の正確性の観点から、フッ化ピリミジン系抗がん剤を一定期間、好ましくは7日～28日、より好ましくは10～21日、さらに好ましくは12～16日の間毎日投与した後、一定期間、好ましくは4～10日、より好ましくは6～8日の抗がん剤非投与期間を設け、フッ化ピリミジン系抗がん剤の投与期間の中間（該投与期間が14日の場合は、好ましくは5～11日目のいずれか1日、好ましくは7～9日目のいずれか1日）にタキサン系抗がん剤及び白金錯体系抗がん剤を投与するというスケジュールが挙げられる。

[0078] (2-2) プライマー又はプローブを含む試薬

本発明のプライマー又はプローブを含む試薬は、配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチド（但し、当該ポリヌクレオチドがRNAの場合は、配列中の塩基「t」は「u」に読み替えられるものとする）からなるプローブ又はプライマーを含む試薬である。

[0079] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーの配列としては、配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるものであれば特に限定されるものではない。

[0080] かかるポリヌクレオチドは、配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列内の、少なくとも15塩基長～配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列の全塩基長、好ましくは20塩基長～配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列の全塩基長、より好ましくは30塩基長～配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列の全塩基長の連続した塩基配列と、特異

的にハイブリダイズするように、上記に対応する塩基長を有するポリヌクレオチドとして設計される。

[0081] 特異的にハイブリダイズするとは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下において、特異的なハイブリッドが形成され、非特異的なハイブリッドが形成されないことをいう。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、常法に従ってハイブリッドを形成する核酸の融解温度 (T_m) などに基づいて決定することができる。具体的なハイブリダイズ状態を維持できる洗浄条件として通常「 $1\times$ SSC、 0.1% SDS、 37°C 」程度の条件、より厳格には「 $0.5\times$ SSC、 0.1% SDS、 42°C 」程度の条件、さらに厳格には「 $0.1\times$ SSC、 0.1% SDS、 65°C 」程度の条件が挙げられる。

[0082] なおポリヌクレオチドは、配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列の少なくとも15塩基長の連続する塩基配列に対して相補的な塩基配列を有することが好ましいが、上記特異的なハイブリダイゼーションが可能であれば、完全に相補的である必要はない。かかるポリヌクレオチドとして、好ましくは配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列において連続する少なくとも15塩基以上の塩基配列からなるポリヌクレオチド又はその相補ポリヌクレオチドと比較して、塩基配列において70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上、特に好ましくは98%以上の同一性を有するポリヌクレオチドである。ここで、塩基配列の同一性は、同一性検索、配列アラインメントプログラム、BLAST、FASTA、ClustalWなどにて計算することができる。

[0083] なお、これらのポリヌクレオチドは、配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列の全塩基長に基づいて、例えば市販のヌクレオチド合成機によって常法に従って作製することができる。また配列番号1～15のいずれかに示される塩基配列の全塩基長を鋳型としてPCR法によって調製することもできる。

[0084] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーとしては、好ましくは、
(1) 配列番号1に示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した

塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマー（以下、「配列番号1を認識するプローブ又はプライマー」というように表現することもある）、又は

(I I) 配列番号1に示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマー及び配列番号2～15のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーが挙げられる。

[0085] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーとして、より好ましくは、

(V) 配列番号1を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号2を認識するプローブ又はプライマー、又は

(V I) 配列番号1を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号2を認識するプローブ又はプライマー、並びに配列番号3～15のいずれかを認識するプローブ又はプライマーが挙げられる。

[0086] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーとして、さらに好ましくは、

(V I I) 配列番号1を認識するプローブ又はプライマー、配列番号2を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号3を認識するプローブ又はプライマー、又は

(V I I I) 配列番号1を認識するプローブ又はプライマー、配列番号2を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号3を認識するプローブ又はプライマー、並びに配列番号4～15のいずれかを認識するプローブ又はプライマーが挙げられる。

[0087] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーとして、よりさらに好ましくは、

(IX) 配列番号 1 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 2 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 3 を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号 4 を認識するプローブ又はプライマー、又は

(X) 配列番号 1 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 2 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 3 を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号 4 を認識するプローブ又はプライマー、並びに配列番号 5 ~ 15 のいずれかを認識するプローブ又はプライマーが挙げられる。

[0088] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーとして、さらにより好ましくは、配列番号 1 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 2 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 3 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 4 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 5 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 6 を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号 7 を認識するプローブ又はプライマーが挙げられる。

[0089] 試薬に含まれるプローブ又はプライマーとして、特に好ましくは、配列番号 1 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 2 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 3 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 4 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 5 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 6 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 7 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 8 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 9 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 10 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 11 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 12 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 13 を認識するプローブ又はプライマー、配列番号 14 を認識するプローブ又はプライマー、及び配列番号 15 を認識するプローブ又はプライマーが挙げられる。

[0090] 本発明のプライマー又はプローブを含む試薬は、非標識または標識された上記ポリヌクレオチドからなるプライマー又はプローブを少なくとも 1 つ含

むものである。また、プライマー又はプローブの他、必要に応じてハイブリダイゼーション用の試薬、緩衝液など、前述の本発明の選別方法における遺伝子の発現産物の測定に必要な他の試薬などを適宜含んでいてもよい。

[0091] (2-3) 抗体を含む試薬

本発明の抗体を含む試薬は、配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体を含む試薬である。

[0092] 本発明で用いられる抗体は、配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識し、検出できるものであれば制限されず、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体のいずれであってもよい。検出できるとは、具体的には、公知のタンパク質検出方法でタンパク質の存在を検出できること、好ましくはウェスタンブロットティング、又は免疫染色法により、タンパク質の存在を検出できることを意味する。また抗体は、配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを免疫抗原として調製される抗体であっても、また配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを構成するアミノ酸配列のうち少なくとも連続する、8アミノ酸、好ましくは15アミノ酸、より好ましくは20アミノ酸からなるポリペプチドに対して抗原結合性を有する抗体であってもよい。かかるポリペプチドは、配列番号16～30のいずれかに示されるアミノ酸配列やそれをコードする塩基配列に基づき、通常、公知の方法で合成することができる。例えば、アミノ酸合成機による化学的合成手法や、遺伝子工学的手法を挙げることができる。

[0093] 本発明に係る抗体は、常法に従って製造することができる（例えば、*Current protocols in Molecular Biology* edit. Ausubel et al. (1987), Publish. John Wiley and Sons. Section 11.12-11.13）。例えば、ポリクローナル抗体の場合は、常法に従って大腸菌で発現し精製した上記ポリペプチドを用いて、或いは常法に従ってこれらの部分アミノ酸配列を有するよう合成したポリペプチドを用いて、実験動物に免疫し、該免疫動物の血清から常法に従って得ることが可能である。一方、例えばモノクローナル抗体の場合は、常

法に従って大腸菌等で発現し精製した上記ポリヌクレオチドを用いて、或いは常法に従ってこれらの部分アミノ酸配列を有するよう合成したポリペプチドを用いて、実験動物に免疫し、該実験動物から得られた脾臓細胞と骨髄腫細胞とを融合させてハイブリドーマ細胞を合成し、該細胞中から得ることができる。

[0094] 試薬に含まれる抗体としては、好ましくは

(I I I) 配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体（以下、「配列番号 16 を認識する抗体」というように表現することもある）、又は

(I V) 配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体及び、

配列番号 17～30 のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体

が挙げられる。

[0095] 試薬に含まれる抗体として、より好ましくは、

(X I) 配列番号 16 を認識する抗体、及び配列番号 17 を認識する抗体、又は

(X I I) 配列番号 16 を認識する抗体、及び配列番号 17 を認識する抗体、並びに配列番号 18～30 のいずれかを認識する抗体が挙げられる。

[0096] 試薬に含まれる抗体として、さらに好ましくは、

(X I I I) 配列番号 16 を認識する抗体、配列番号 17 を認識する抗体、及び配列番号 18 を認識する抗体、又は

(X I V) 配列番号 16 を認識する抗体、配列番号 17 を認識する抗体、及び配列番号 18 を認識する抗体、並びに配列番号 19～30 のいずれかを認識する抗体

が挙げられる。

[0097] 試薬に含まれる抗体として、よりさらに好ましくは、

(XV) 配列番号 16 を認識する抗体、配列番号 17 を認識する抗体、配列番号 18 を認識する抗体、及び配列番号 19 を認識する抗体、又は

(XVI) 配列番号 16 を認識する抗体、配列番号 17 を認識する抗体、配列番号 18 を認識する抗体、及び配列番号 19 を認識する抗体、並びに配列番号 20～30 のいずれかを認識する抗体が挙げられる。

[0098] 試薬に含まれる抗体として、さらにより好ましくは、配列番号 16 を認識する抗体、配列番号 17 を認識する抗体、配列番号 18 を認識する抗体、配列番号 19 を認識する抗体、配列番号 20 を認識する抗体、配列番号 21 を認識する抗体、及び配列番号 22 を認識する抗体が挙げられる。

[0099] 試薬に含まれる抗体として、特に好ましくは、配列番号 16 を認識する抗体、配列番号 17 を認識する抗体、配列番号 18 を認識する抗体、配列番号 19 を認識する抗体、配列番号 20 を認識する抗体、配列番号 21 を認識する抗体、配列番号 22 を認識する抗体、配列番号 23 を認識する抗体、配列番号 24 を認識する抗体、配列番号 25 を認識する抗体、配列番号 26 を認識する抗体、配列番号 27 を認識する抗体、配列番号 28 を認識する抗体、配列番号 29 を認識する抗体、及び配列番号 30 を認識する抗体が挙げられる。

[0100] 本発明の抗体を含む試薬は、非標識または標識された上記抗体を少なくとも 1 つ含むものである。また、抗体の他、必要に応じて抗原抗体反応用の試薬、緩衝液など、前述の本発明の選別方法における遺伝子の発現産物の測定に必要な他の試薬などを適宜含んでもよい。

実施例

[0101] 以下に、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0102] 1. 有効群と非有効群の分類

ステージ III 又はステージ IV に分類される胃がんの患者 20 人に対して、抗がん剤としてドセタキセル、シスプラチン、及びテガフルの 3 種を

併用する治療を行い、該治療の有効群及び非有効群の分類を行った。

[0103] 治療を行った患者の年齢、性別、及びがんの進行度は下記表2の通りである。

[0104] [表2]

患者番号	年齢	性別	がんの進行度	分類
1	76	女性	4	有効群
2	62	女性	4	有効群
3	60	女性	4	有効群
4	60	男性	4	有効群
5	61	男性	4	有効群
6	56	女性	4	有効群
7	63	女性	4	有効群
8	60	男性	4	有効群
9	63	男性	4	有効群
10	43	女性	4	有効群
11	76	男性	4	有効群
12	68	男性	3B	非有効群
13	64	男性	3B	非有効群
14	47	男性	4	非有効群
15	75	男性	4	非有効群
16	64	女性	4	非有効群
17	33	男性	4	非有効群
18	70	男性	4	非有効群
19	64	男性	4	非有効群

[0105] 治療は、患者に対してフッ化ピリミジン系抗がん剤であるテガフル、ギメラシル（テガフルがフルオロウラシル以外に代謝されることを防ぐ作用を有する）、及びオテラシルカリウム（フルオロウラシルの消化器毒性を軽減する作用を有する）をモル比1：0.4：1で含む抗がん剤TS-1（大鵬薬品工業）（80 mg/m²）を、2週間経口内服させ、該内服期間の8日目にタキサン系抗がん剤であるドセタキセル（60 mg/m²）、及び白金錯体系抗がん剤であるシスプラチン（60 mg/m²）を点滴投与し、上記2週間の内服期間の後に1週間の抗がん剤非投与期間を設ける、計3週間の治療スケジュールによって行

った。

[0106] 上記3週間の治療スケジュール終了後、転移巣をコンピュータ断層撮影法(Computed Tomography)によって撮影し、転移巣の腫瘍の長径を測定した。上記治療前に測定した転移巣の長径と、治療後に測定した転移巣の長径とを比較し、腫瘍縮小率(治療後の転移巣の長径/治療前の転移巣の長径)を求めた。

[0107] 上記3週間の治療スケジュールによる腫瘍縮小率が、10%以上の患者を有効群に分類し、10%未満の患者を非有効群に分類した。結果を上記表2に示す。患者番号1~11の患者が有効群に分類され、患者番号12~19の患者が非有効群に分類された。

[0108] 2. 有効群と非有効群との間の遺伝子発現の相違の解析

上記「1. 有効群と非有効群の分類」において分類された有効群と非有効群との間の遺伝子発現の相違を解析するために、有効群及び非有効群それぞれに属する患者の胃がん組織における遺伝子発現量を、マイクロアレイ法、及び免疫染色法により解析した。

[0109] 2-1. マイクロアレイ法

(1) 治療前に上部消化管内視鏡検査を行い、胃癌組織を生検採取し、すぐに凍結保存する

(2) 新鮮凍結薄切切片を作成し、マイクロダイセクション法により胃癌細胞または正常腺管のみを採取する

(3) 採取した組織より常法に従いRNAを抽出する

(4) reverse transcriptaseによりRNAよりcDNAを作成する

(5) cDNAを断片化して蛍光色素Cy3で標識する

(6) 41000個の全ヒトゲノムを搭載しているDNAチップとハイブリダイゼーションを行う

(7) DNAチップをスキャンしてイメージ画像を作成し、定量化した。

[0110] マイクロアレイの結果より、有効群と非有効群との間の遺伝子発現量の差を調べ、t検定により両群間で有意に異なる遺伝子29個を選択した。このう

ち、有効群または非有効群において絶対的発現量が高い遺伝子、つまり染色で容易に同定しうることが予想される遺伝子15個を選択した。

[0111] これら15個の遺伝子は、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子である。

[0112] これら15個の遺伝子についてのマイクロアレイのデータを表3に示す。表中、数値は遺伝子発現量を示す。この結果より、PDGFB遺伝子及びJMJD2A遺伝子については、有効群における発現量が、非有効群における発現量よりも高い傾向にあることが明らかとなった。また、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子については、有効群における発現量が、非有効群における発現量よりも低い傾向にあることが明らかとなった。

[0113]

[表3]

遺伝子シンボル	患者番号、及び採取組織																				
	1-癌	2-正常	3-癌	3-正常	4-癌	4-正常	5-癌	5-正常	6-癌	6-正常	7-癌	7-正常	8-癌	8-正常	9-癌	9-正常	10-癌	10-正常	11-癌	11-正常	
PDGFB	137	23	228	61	12	140	96	64	27	213	318	873	1967	231	64	367	116	155	376	424	270
PCGF3	60	120	201	202	44	275	57	132	44	16	79	143	136	206	4	7	7	59	58	218	343
CISH	49	55	101	91	377	402	33	45	124	5	108	140	60	141	3	6	59	116	48	665	486
ANXA5	522	619	349	52	407	30	601	261	46	3	89	30	1016	26	5	7	12	70	35	1518	441
ANTXR2	769	352	356	451	2954	1087	1706	10231	481	353	684	906	3760	1571	724	869	212	327	237	1219	2983
BAGALT5	66	138	227	482	1712	936	223	102	129	4	62	14	465	251	85	9	13	143	305	911	622
PLK2	426	150	91	231	385	125	94	36	30	3	35	17	1170	39	28	13	8	72	72	527	337
ATP7B	42	73	33	107	311	705	113	43	39	4	28	44	267	115	25	105	16	447	126	420	158
FAM116A	103	79	860	156	639	514	74	43	305	3	33	5	826	91	3	6	144	318	86	1442	119
HECA	485	371	783	868	752	1114	372	193	234	68	128	27	1547	186	98	64	26	404	257	2580	626
JMJD2A	89	58	261	59	3	74	360	144	3	3	244	570	466	27	3	167	45	26	47	162	144
STYX	26	49	185	116	273	229	45	60	3	3	13	27	230	65	4	8	21	115	37	521	126
EGR1	2329	551	1894	99	2091	1230	23	12	1132	237	1026	51	7121	238	873	48	8	118	356	1036	1919
AVP11	19	34	797	390	1042	830	105	12	177	9	11	17	31	115	10	8	7	23	76	268	532
ERLIN1	77	106	119	600	61	785	225	251	16	3	97	39	36	110	22	16	11	104	172	871	835

遺伝子シンボル	患者番号、及び採取組織															
	12-癌	12-正常	13-癌	13-正常	14-癌	14-正常	15-癌	15-正常	16-癌	16-正常	17-癌	17-正常	18-癌	18-正常	19-癌	19-正常
PDGFB	28	99	190	15	184	547	130	331	219	176	560	166	302	360	121	218
PCGF3	51	88	110	31	249	535	267	25	381	96	290	113	837	81	140	79
CISH	81	677	118	15	114	778	134	144	668	251	513	462	328	382	496	203
ANXA5	94	2370	100	304	2878	1262	2390	328	1523	76	3806	858	2387	597	2173	251
ANTXR2	226	670	144	67	1286	3707	2337	116	2213	892	4487	807	27454	1106	4468	2228
BAGALT5	81	897	825	335	5101	1445	846	383	1562	418	6792	431	1632	1191	1777	251
PLK2	70	115	10	121	236	583	1125	73	234	118	1924	435	3156	71	701	128
ATP7B	8	551	77	148	129	706	679	143	1018	489	467	240	1095	697	222	534
FAM116A	86	753	446	284	972	914	674	199	1194	767	1623	643	2414	725	1301	445
HECA	271	2228	1225	139	865	3117	960	499	3067	1480	6493	1507	3480	2018	3734	1811
JMJD2A	51	728	204	7	481	679	468	257	850	690	957	267	1335	935	608	639
STYX	6	335	195	54	792	698	224	43	413	78	864	160	470	304	564	212
EGR1	6	764	649	312	2317	1279	2868	64	305	180	6894	2280	4228	1049	11114	158
AVP11	147	114	135	139	70	234	169	19	1615	482	1271	232	1527	340	1044	254
ERLIN1	134	1362	270	81	726	1301	343	360	856	481	743	831	438	1142	1272	525

[0114] 2-2. 免疫染色法

次に、mRNAの上記発現傾向が、タンパク質レベルでも見られるか否かを免疫染色法で評価した。

[0115] 有効群と非有効群とでタンパク質の発現量を比較した遺伝子は、PDGFB遺伝子、CISH遺伝子、ANTXR2遺伝子、PLK2遺伝子、EGR1遺伝子、ATP7B遺伝子、及びHECA遺伝子である。

[0116] 免疫染色は、ストレプトアビジン-ビオチン-ペルオキシダーゼ法により行った。すなわち、胃癌組織のホルマリン固定標本より2 μ mの薄切切片を作成し、アルコールにより脱パラフィン処理をしたのち、0.3% H_2O_2 で内因性ペルオキシダーゼを不活性化した。0.01Mクエン酸バッファーに浸して95°C15分間抗原賦活処理をしたのち、一次抗体を添加し、4°C一昼夜反応させた。スライドをリン酸バッファー(PBS)で十分洗浄したのち、ビオチン化二次抗体を反応させ、ペルオキシダーゼ・ストレプトアビジンと反応させた後 Diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB)を加えて発色した。

[0117] 結果を図1に示す。この結果より、PDGFB遺伝子については、有効群における発現量が、非有効群における発現量よりも高い傾向にあることが明らかとなった。また、CISH遺伝子、ANTXR2遺伝子、PLK2遺伝子、EGR1遺伝子、ATP7B遺伝子、及びHECA遺伝子については、有効群における発現量が、非有効群における発現量よりも低い傾向にあることが明らかとなった。

[0118] 3. 各遺伝子の発現量を指標とした選別方法の正確性

上記15遺伝子の発現量指標として、leave-one-out cross-validation法、N-fold法により、上記「1. 有効群と非有効群の分類」で有効群か非有効群かを分類した患者群のそれぞれの患者が、有効群であるか又は非有効群であるかの予測を行った。

[0119] Leave-one-out cross validationは、まず全症例19例から1症例を抽出し、残りの18症例のデータから1症例が有効か非有効かの予測スコアを作成する。この作業をそれぞれの症例について合計19回行い、全予測スコアから効果予測を行うものである。

[0120] N-fold法は、全19症例をランダムにN群(N= 2-19)に分け、その中から1例をテストデータとして取り出し、残りのN-1例から有効か非有効かの予測スコアを作成する。この作業をN回繰り返し、全予測スコアから効果予測を行うものである。

[0121] 結果を下記表4に示す。

[0122] [表4]

予測に使用した遺伝子	正確性	
	N-fold (%)	LeaveOneOut (%)
PDGFB	84.21	78.95
PCGF3	78.95	78.95
CISH	78.95	78.95
ANXA5	84.21	84.21
ANTXR2	68.42	68.42
B4GALT5	73.68	73.68
PLK2	78.95	78.95
ATP7B	84.21	84.21
FAM116A	84.21	73.68
HECA	57.89	52.63
JMJD2A	73.68	73.68
STYX	78.95	78.95
EGR1	73.68	73.68
AVP11	78.95	73.68
ERLIN1	78.95	78.95
PDGFB, PCGF3	89.47	78.95
PDGFB, PCGF3, CISH	94.74	94.74
PDGFB, PCGF3, CISH, ANXA5	100.00	100.00
PDGFB, PCGF3, CISH, ANXA5, ANTXR2	100.00	100.00
PDGFB, PCGF3, CISH, ANXA5, ANTXR2, B4GALT5	100.00	100.00
PDGFB, PCGF3, CISH, ANXA5, ANTXR2, B4GALT5, PLK2	100.00	100.00

[0123] この結果より、上記15遺伝子のほぼ全てについて、一つの遺伝子の発現量を指標とすることにより、有効群であるか非有効群であるかを約70%以上の高い正確性で選別できることが明らかとなった。また、PDGFB及びPCGF3の発現量を指標とすることにより、より正確に選別できることが明らかとなった。さらに、PDGFB及びPCGF3と、別の遺伝子を組み合わせた遺伝子群の発

現量を指標とすることにより、約95%という、極めて高い正確性で、選別できることが明らかとなった。

[0124] 4. がん治療の有効群選別マーカーとしての有用性の検討

タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群選別マーカーとしての、上記実験により見出された遺伝子の有用性を検討した。

[0125] 具体的には、細胞中のPDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、又はANXA5遺伝子の遺伝子発現をsiRNAを用いてノックダウンし、該細胞の、フッ化ピリミジン系抗がん剤又はタキサン系抗がん剤に対する薬剤感受性の変化を検討した。

[0126] 上記実験においては、PDGFB遺伝子の発現量は有効群において非有効群よりも高い傾向にあることが見出されている。従って、細胞中のPDGFB遺伝子をノックダウンすることにより、該細胞は人為的に非有効群（薬剤感受性が低い群）になることが予測される。

[0127] 一方、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、又はANXA5遺伝子の発現量は、有効群において非有効群よりも低い傾向にあることが見出されている。従って、細胞中のPCGF3遺伝子、CISH遺伝子、又はANXA5遺伝子をノックダウンすることにより、該細胞は人為的に有効群（薬剤感受性が高い群）になることが予測される。

[0128] 実験の詳細を以下に示す。

[0129] ヒト培養胃癌細胞株MKN45を用いて、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、又はANXA5遺伝子に対するsiRNAを用いてこれらの遺伝子をノックダウンした。用いたsiRNA配列は下記表5の通りである。

[0130]

[表5]

	配列 (センス鎖、及びアンチセンス鎖)
PDGFB siRNA	センス鎖: 配列番号31に示されるRNAの3'末端にTT(DNA)が付加された核酸
	アンチセンス鎖: 配列番号32に示されるRNAの3'末端にGC(DNA)が付加された核酸
PCGF3 siRNA	センス鎖: 配列番号33に示されるRNAの3'末端にTT(DNA)が付加された核酸
	アンチセンス鎖: 配列番号34に示されるRNAの3'末端にTG(DNA)が付加された核酸
CISH siRNA	センス鎖: 配列番号35に示されるRNAの3'末端にTT(DNA)が付加された核酸
	アンチセンス鎖: 配列番号36に示されるRNAの3'末端にTG(DNA)が付加された核酸
ANXA5 siRNA	センス鎖: 配列番号37に示されるRNAの3'末端にTT(DNA)が付加された核酸
	アンチセンス鎖: 配列番号38に示されるRNAの3'末端にAT(DNA)が付加された核酸

[0131] 具体的には、MKN45細胞を96穴プレートに 1.5×10^4 /wellずつ培養し、トランスフェクション試薬としてsiPORT Amine $0.45 \mu\text{l}$ 、siRNA を $30 \mu\text{M}$ (/100 μl OptiMEM培地)となるように添加してトランスフェクションを行った。6時間 37°C 5% CO_2 の条件下で培養後、培養液を、Fetal calf serum(FCS)を10%の濃度になるように加えたRPMI1640 に交換し、5-FU(TS-1は生体内で代謝され最終的に活性体である5-FUになる)、ドセタキセル、またはシスプラチンを添加し、さらに48時間培養した後 MTT assayを行った。5-FU (TS-1の最終活性物質)は、終濃度がそれぞれ $0 \mu\text{M}$, $7.8 \mu\text{M}$, $15.6 \mu\text{M}$, $31.3 \mu\text{M}$, $62.5 \mu\text{M}$, $125 \mu\text{M}$, $250 \mu\text{M}$, $500 \mu\text{M}$, 又は $1000 \mu\text{M}$ になるように、ドセタキセルは 0pM , 0.61pM , 2.44pM , 9.77pM , 39.0pM , 156pM , 525pM , 2500pM , 又は 10000pM になるように、シスプラチンは $0 \mu\text{M}$, $0.0240 \mu\text{M}$, $0.0980 \mu\text{M}$, $0.390 \mu\text{M}$, $1.560 \mu\text{M}$, $6.250 \mu\text{M}$, $250 \mu\text{M}$, $1000 \mu\text{M}$, 又は $4000 \mu\text{M}$ になるように添加した。

[0132] MTT assayにより得られたcell viabilityを、薬剤を加えないコントロール細胞を100%として算出した。各遺伝子のノックダウンにより変化した薬剤の結果を図2に示す。コントロール細胞には、同じ濃度のランダムsiRNAを加えたMKN45細胞を用いた。薬剤を加えない場合のcell viabilityに対して、50%のviabilityになる薬剤濃度を IC_{50} として図2に示す。

[0133] 図2より、ANXA5遺伝子をノックダウンした細胞では、5-FUに対する感受性が高まり、CISH遺伝子をノックダウンした細胞においても同様に5-FUに対する感受性が亢進した。また、PCGF3遺伝子をノックダウンした細胞ではドセタキセルに対する感受性が亢進した。一方、PDGFB遺伝子をノックダウンした細

胞では5-FUに対する感受性が低下した。他の薬剤に対する感受性の変化は認められなかった。これらの結果は、上記した当初の予測に合致するものであった。すなわち、PDGFB遺伝子は、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、又はANXA5遺伝子は、がん治療の有効群選別マーカーとして有効であることが分かった。

請求の範囲

[請求項1] 下記工程（a）、（b）、及び（c）を含む、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の有効群を選別する方法：

（a）がん患者のがん組織を含む生体試料中の、

（i）PDGFB遺伝子、又は

（ii）PDGFB遺伝子、並びにPCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種の遺伝子

の発現産物の量を測定する工程、

（b）上記工程（a）で得られた発現産物の量（以下、総称して「遺伝子発現量」という）と、タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の非有効群における対応の遺伝子発現産物の量（以下、総称して「対照の遺伝子発現量」という）とを比較する工程、及び

（c）下記基準（A）及び（B）を満たした場合に、該がん患者を有効群として判定する工程：

（A）上記測定した遺伝子が、PDGFB遺伝子又はJMJD2A遺伝子である場合は、遺伝子発現量が対照の遺伝子発現量よりも高いこと、及び

（B）上記測定した遺伝子が、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、又はERLIN1遺伝子である場合は、遺伝子発現量が対照の遺伝子発現量よりも低いことを基準とする。

[請求項2] 工程（a）において発現産物の量を測定する遺伝子が、PDGFB遺伝子及びPCGF3遺伝子、並びにCISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子

、B4GALT5遺伝子、PLK2遺伝子、ATP7B遺伝子、FAM116A遺伝子、HECA遺伝子、JMJD2A遺伝子、STYX遺伝子、EGR1遺伝子、AVPI1遺伝子、及びERLIN1遺伝子からなる群から選択される少なくとも1種であることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

[請求項3] 工程(a)において発現産物の量を測定する遺伝子が、PDGFB遺伝子、PCGF3遺伝子、CISH遺伝子、ANXA5遺伝子、ANTXR2遺伝子、B4GALT5遺伝子、及びPLK2遺伝子であることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

[請求項4] 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、又は前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

[請求項5] 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、及び前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

[請求項6] 前記がんが胃がんである、請求項1～5のいずれかに記載の方法。

[請求項7] タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の3種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬であって、

(1) 配列番号1に示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマー、又は

(11) 配列番号1に示される塩基配列内の少なくとも15塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーと

配列番号 2～15 のいずれかに示される塩基配列内の少なくとも 15 塩基長の連続した塩基配列と特異的にハイブリダイズする、15 塩基長以上の塩基配列を有するポリヌクレオチドからなるプローブ又はプライマーとを含む試薬。

[請求項8] タキサン系抗がん剤、白金錯体系抗がん剤、及びフッ化ピリミジン系抗がん剤の 3 種を併用したがん治療の効果を予測するための試薬であって、

(I I I) 配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体、又は

(I V) 配列番号 16 に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体と、

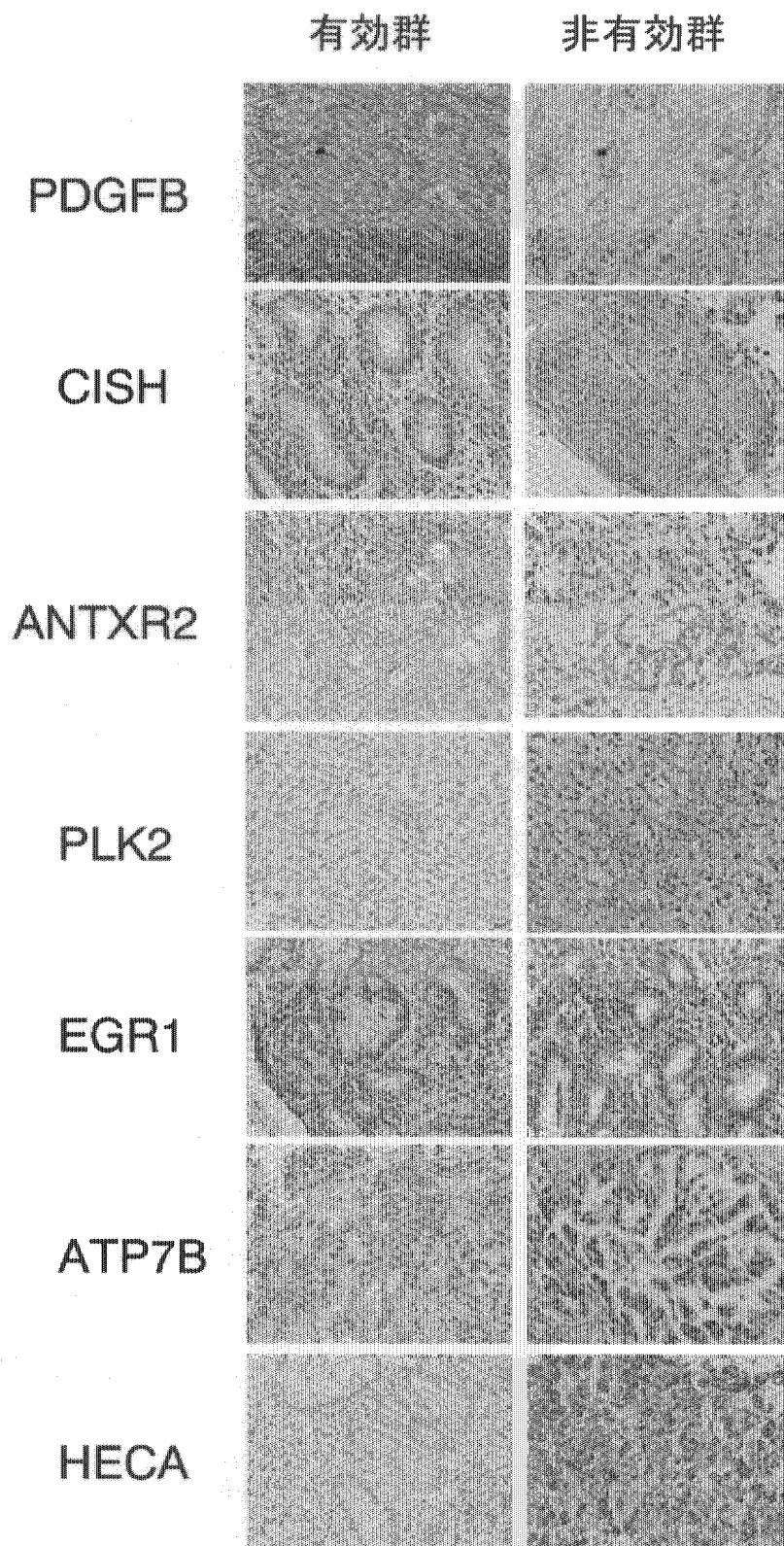
配列番号 17～30 のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを認識する抗体とを含む試薬。

[請求項9] 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、又は前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、請求項 7 又は 8 のいずれかに記載の試薬。

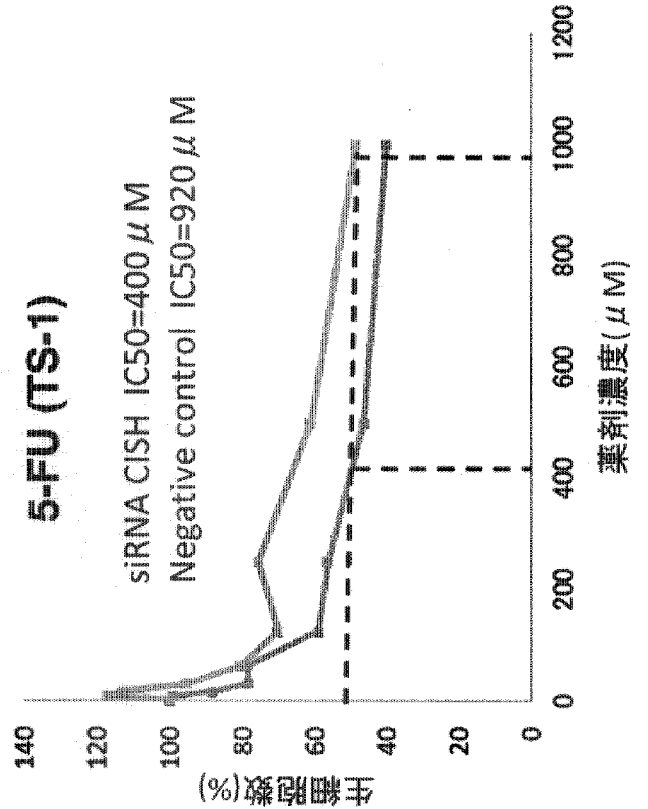
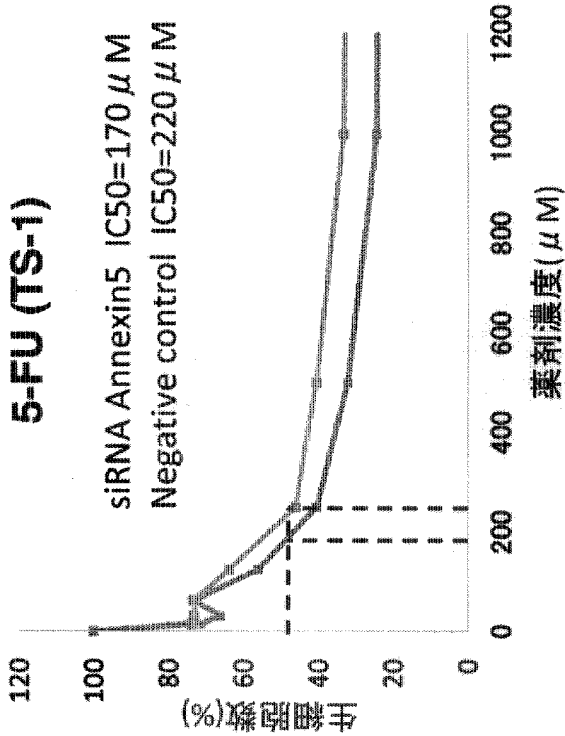
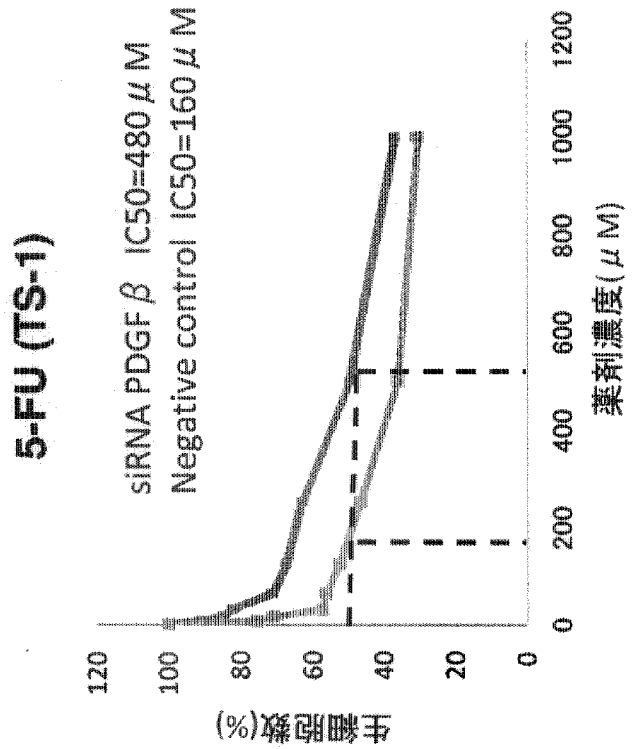
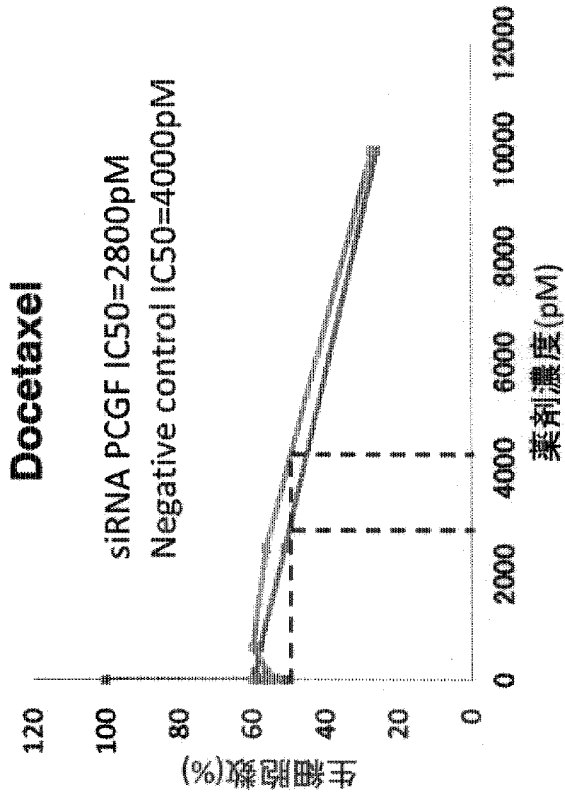
[請求項10] 前記タキサン系抗がん剤がドセタキセルであること、前記白金錯体系抗がん剤がシスプラチンであること、及び前記フッ化ピリミジン系抗がん剤がテガフルであることを特徴とする、請求項 7 又は 8 のいずれかに記載の試薬。

[請求項11] 前記がんが胃がんである、請求項 7～10 のいずれかに記載の試薬。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/055948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/574(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/574

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII),
Science Direct

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NISHIYAMA, M., et al., Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy., Adv. Drug Deliv. Rev., 2009.05.20, vol.61, no.5, p.402-407	1-11
Y	JP 2009-050189 A (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.), 12 March 2009 (12.03.2009), (Family: none)	1-11
P, X	Shinji KITAMURA et al., "DNA Microarray o Mochiita Setsujo Funo Shinko Igan ni Taisuru S-1+docetaxel+cisplatin San-zai Heiyo Kagaku Ryoho no Chiryō Koka Yosoku", Japanese Journal of Gastroenterology, 15 March 2011 (15.03.2011), vol.108, special extra issue, page A98 (W-2-10)	1-11

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

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier 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
28 March, 2012 (28.03.12)Date of mailing of the international search report
10 April, 2012 (10.04.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/574(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/574

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), Science Direct

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	NISHIYAMA, M., et al., Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy., Adv. Drug Deliv. Rev., 2009.05.20, vol.61, no.5, p.402-407	1-11
Y	JP 2009-050189 A (住友ベークライト株式会社) 2009.03.12, (ファミリーなし)	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 28.03.2012	国際調査報告の発送日 10.04.2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小暮 道明 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	北村晋志, 他, DNAマイクロアレイを用いた切除不能進行胃癌に対するS-1+docetaxel+cisplatin 3剤併用化学療法の治療効果予測, 日本消化器病学会雑誌, 2011.03.15, 第108巻, 臨時増刊号, p. A98(W-2-10)	1-11