

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6532058号  
(P6532058)

(45) 発行日 令和1年6月19日(2019.6.19)

(24) 登録日 令和1年5月31日(2019.5.31)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>GO 1 N 33/68</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 33/68	
<b>GO 1 N 33/574</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N 33/574	A
<b>CO 7 K 14/47</b>	<b>(2006.01)</b>	CO 7 K 14/47	Z NA

請求項の数 7 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2015-152893 (P2015-152893)	(73) 特許権者	504145320 国立大学法人福井大学 福井県福井市文京3丁目9番1号
(22) 出願日	平成27年7月31日(2015.7.31)	(74) 代理人	110000338 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(65) 公開番号	特開2017-32415 (P2017-32415A)	(72) 発明者	水谷 哲也 福井県吉田郡永平寺町松岡下台月23-3 国立大学法人福井大学内
(43) 公開日	平成29年2月9日(2017.2.9)	(72) 発明者	官本 薫 福井県吉田郡永平寺町松岡下台月23-3 国立大学法人福井大学内
審査請求日	平成30年4月11日(2018.4.11)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 子宮肉腫検出用血液マーカー、子宮肉腫検出用キット、および、子宮肉腫診断のためのデータの取得方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

オステオポンチン蛋白質を含んでいることを特徴とする、子宮肉腫検出用血液マーカー。

【請求項2】

上記オステオポンチン蛋白質は、以下の(1)または(2)の蛋白質であることを特徴とする、請求項1に記載の子宮肉腫検出用血液マーカー：

(1) 配列番号1に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(2) 配列番号1に示されるアミノ酸配列において、10個以下のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【請求項3】

オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質を備えており、

上記オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質が、抗オステオポンチン抗体、またはインテグリンであることを特徴とする、子宮肉腫検出用キット。

【請求項4】

上記オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質が、抗オステオポンチン抗体であることを特徴とする、請求項3に記載の子宮肉腫検出用キット。

【請求項5】

上記オステオポンチン蛋白質は、以下の(1)または(2)の蛋白質であることを特徴

とする、請求項 3 または 4 に記載の子宮肉腫検出用キット：

( 1 ) 配列番号 1 に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

( 2 ) 配列番号 1 に示されるアミノ酸配列において、10 個以下のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【請求項 6】

生体から取得された血液中の、オステオポンチン蛋白質を検出する検出工程を有することを特徴とする、子宮肉腫診断のためのデータの取得方法。

【請求項 7】

上記オステオポンチン蛋白質は、以下の( 1 )または( 2 )の蛋白質であることを特徴とする、請求項 6 に記載の子宮肉腫診断のためのデータの取得方法：

( 1 ) 配列番号 1 に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

( 2 ) 配列番号 1 に示されるアミノ酸配列において、10 個以下のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、子宮肉腫検出用血液マーカー、子宮肉腫検出用キット、および、子宮肉腫診断のためのデータの取得方法に関する。

【背景技術】

【0002】

良性腫瘍である子宮筋腫と、悪性腫瘍である子宮肉腫とでは、治療方法が異なる。例えば、子宮筋腫は、成人女性 10 万人あたり約 3 万人に見出される良性腫瘍であって、投薬によって治療され得、症状によっては経過観察されることもある。一方、子宮肉腫は、成人女性 10 万人あたり約 2 人に見出される悪性腫瘍であって、転移等を生じて予後が悪く、早期に摘出する必要がある。それ故に、患者が子宮筋腫または子宮肉腫の何れを患っているのか早期に鑑別して、治療の初期段階にて患者に適した治療方法を選択することが重要である。

【0003】

従来から、子宮筋腫と子宮肉腫との鑑別に MRI (magnetic resonance imaging) による画像診断が用いられているが、画像診断のみでは両者の鑑別が困難な場合がある。このような場合には、患者から組織を採取して病理組織検査が行われるが、病理組織検査には、煩雑な手間と時間を要する。また、病理組織検査は、患者から組織を採取するため、患者の体にかかる負担が大きく、発生頻度が低い子宮肉腫の検査としては現実的な検査ではない。

【0004】

そこで、従来から、血液中に存在する、子宮肉腫を検出するためのマーカーの探索が行われている。例えば、非特許文献 1 には、子宮肉腫(具体的には、uterine sarcoma)のマーカーとして、GDF-15 (Growth differentiation factor-15) が記載されている。非特許文献 2 には、子宮筋腫(具体的には、uterine endometrial carcinoma)のマーカーとして、ミッドカイン (Midkine) が記載されているものの、子宮肉腫のマーカーは、記載されていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】 Trovik J. et al., "Growth differentiation factor-15 as biomarker in uterine sarcomas" Int. J. Gynecol. Cancer, 24(2):252-259, 2014

【非特許文献 2】 Salma R.M.H. et al., "Serum levels of midkine, a heparin-binding growth factor, increase in both malignant and benign gynecological tumors" Re

10

20

30

40

50

prod. Immunol. Biol., 21(2):64-70, 2006

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、子宮肉腫と子宮筋腫とをより正確に鑑別するために、子宮肉腫に特異的な新たなマーカーを見出す要望があった。

【0007】

本発明は、上記従来の問題点に鑑みなされたものであって、その目的は、子宮肉腫検出用血液マーカー、子宮肉腫検出用キット、および、子宮肉腫診断のためのデータの取得方法を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意検討した結果、子宮肉腫を患っている患者の血液では、子宮筋腫をはじめとする他の病気を患っている患者の血液と比較して、オステオポンチン蛋白質、および/または、プログラニュリン蛋白質の濃度が有意に高いことを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0009】

すなわち、本発明の子宮肉腫検出用血液マーカーは、上記課題を解決するために、オステオポンチン蛋白質、プログラニュリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質を含んでいることを特徴としている。

20

【0010】

本発明の子宮肉腫検出用血液マーカーでは、上記オステオポンチン蛋白質は、以下の(1)または(2)の蛋白質であり、上記プログラニュリン蛋白質は、以下の(3)または(4)の蛋白質であり、上記ミッドカイン蛋白質は、以下の(7)または(8)の蛋白質であることが好ましい：

(1) 配列番号1に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(2) 配列番号1に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質；

(3) 配列番号3に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

30

(4) 配列番号3に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、プログラニュリン蛋白質としての活性を有する蛋白質；

(7) 配列番号7に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(8) 配列番号7に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、ミッドカイン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【0011】

本発明の子宮肉腫検出用キットは、上記課題を解決するために、オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質、プログラニュリン蛋白質と特異的に相互作用する物質、および、ミッドカイン蛋白質と特異的に相互作用する物質からなる群より選択される少なくとも1つの物質を備えていることを特徴としている。

40

【0012】

本発明の子宮肉腫検出用キットでは、上記オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質が、抗オステオポンチン抗体であり、上記プログラニュリン蛋白質と特異的に相互作用する物質が、抗プログラニュリン抗体であり、上記ミッドカイン蛋白質と特異的に相互作用する物質が、抗ミッドカイン抗体であることが好ましい。

【0013】

本発明の子宮肉腫検出用キットでは、上記オステオポンチン蛋白質は、以下の(1)または(2)の蛋白質であり、上記プログラニュリン蛋白質は、以下の(3)または(4)

50

の蛋白質であり、上記ミッドカイン蛋白質は、以下の(7)または(8)の蛋白質であることが好ましい:

- (1) 配列番号1に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質;
- (2) 配列番号1に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質;
- (3) 配列番号3に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質;
- (4) 配列番号3に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、プログラニューリン蛋白質としての活性を有する蛋白質;
- (7) 配列番号7に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質;
- (8) 配列番号7に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、ミッドカイン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

10

#### 【0014】

本発明の子宮肉腫診断のためのデータの取得方法は、上記課題を解決するために、生体から取得された血液中の、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質を検出する検出工程を有することを特徴としている。

#### 【0015】

本発明の子宮肉腫診断のためのデータの取得方法では、上記オステオポンチン蛋白質は、以下の(1)または(2)の蛋白質であり、上記プログラニューリン蛋白質は、以下の(3)または(4)の蛋白質であり、上記ミッドカイン蛋白質は、以下の(7)または(8)の蛋白質であることが好ましい:

20

- (1) 配列番号1に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質;
- (2) 配列番号1に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質;
- (3) 配列番号3に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質;
- (4) 配列番号3に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、プログラニューリン蛋白質としての活性を有する蛋白質;
- (7) 配列番号7に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質;
- (8) 配列番号7に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、ミッドカイン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

30

#### 【発明の効果】

#### 【0016】

本発明であれば、新たな子宮肉腫検出用血液マーカーを用いるので、従来よりも正確に子宮肉腫を診断できる。

40

#### 【0017】

本発明であれば、生体から取得された血液を用いるので、子宮肉腫を容易かつ短時間で診断することができる。

#### 【0018】

本発明であれば、患者から病理組織を採取する必要が無いので、患者の体にかかる負担を軽減することができる。

#### 【0019】

本発明であれば、簡便に子宮肉腫を診断できるので、多くの人を対象とした子宮肉腫の検診を普及させることができる。

#### 【0020】

50

本発明であれば、簡便に子宮肉腫を診断できるので、子宮肉腫の早期発見を可能とし、これによって、子宮肉腫による死亡率を低下させることができる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明の実施例において、血液中に含まれるオステオポンチンの濃度を示すグラフである。

【図2】本発明の実施例において、血液中に含まれるプログランユリンの濃度を示すグラフである。

【図3】本発明の実施例において、血液中に含まれるミッドカインの濃度を示すグラフである。

【図4】本発明の実施例において、血液中に含まれるGDF-15の濃度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の一実施形態について以下に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。本発明は、以下に説明する各構成に限定されるものではなく、特許請求の範囲に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態や実施例にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせ得られる実施形態や実施例についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された学術文献及び特許文献の全てが、本明細書中において参考文献として援用される。また、本明細書において特記しない限り、数値範囲を表す「A～B」は、「A以上、B以下」を意図する。

【0023】

〔1. 子宮肉腫検出用血液マーカー〕

本実施の形態の「子宮肉腫検出用血液マーカー」は、「子宮肉腫検出用血清マーカー」であってもよいし、「子宮肉腫検出用血清腫瘍マーカー」であってもよい。

【0024】

本明細書において「子宮肉腫検出用血液マーカー」とは、子宮肉腫を検出するために用いられる「血液マーカー」を意図し、「血液マーカー」とは、血液を試料として用いた検査によって被検体中の特定の病気を検出できる「マーカー」を意図し、「マーカー」とは、試料中のマーカーの有無、濃度、変異の状況などを検出することによって、被検体が特定の病気を患っているか否か判定し得る物質を意図する。

【0025】

本明細書において「子宮肉腫検出用血清マーカー」とは、子宮肉腫を検出するために用いられる「血清マーカー」を意図し、「血清マーカー」とは、血清または血漿を試料として用いた検査によって被検体中の特定の病気を検出できる「マーカー」を意図し、「マーカー」とは、試料中のマーカーの有無、濃度、変異の状況などを検出することによって、被検体が特定の病気を患っているか否か判定し得る物質を意図する。

【0026】

本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、オステオポンチン(Osteopontin)蛋白質、プログランユリン(Progranulin)蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質を含んでいる。

【0027】

本発明者は、子宮肉腫を患う患者では、子宮筋腫などの他の病気を患う患者と比較して、血液におけるオステオポンチン蛋白質、および/または、プログランユリン蛋白質、および/または、ミッドカイン蛋白質の濃度が高いことを見出した。そして、本発明者は、オステオポンチン蛋白質、プログランユリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質を、子宮肉腫を特異的に検出するためのマーカーとして利用し得ることを見出し、本発明を完成させるに至った。本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーを、子宮肉腫検出のポジティブコントロール(例えば、後述するイムノアッセイ法、または、ウエスタンブロット法のポジティブコントロール)として利用すれば、高い特異性をもって子宮肉腫を検出す

10

20

30

40

50

ることができる。

【0028】

子宮肉腫を患っている患者は、i) 血液中におけるオステポンチン蛋白質の濃度が高い患者、ii) 血液中におけるプログラニュリン蛋白質の濃度が高い患者、iii) 血液中におけるミッドカイン蛋白質の濃度が高い患者、iv) 血液中におけるオステポンチン蛋白質、プログラニュリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも2つの蛋白質の濃度が高い患者、に大別することができる。

【0029】

それ故に、より精度高く子宮肉腫を検出するという観点から、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、オステポンチン蛋白質、プログラニュリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される2つの蛋白質を含んでいることが好ましく、3つの蛋白質を含んでいることが更に好ましい。

10

【0030】

ヒトのオステオポンチンについては、既に、蛋白質のアミノ酸配列、および、cDNA (mRNA) の塩基配列が、Gene Bankに登録されている。より具体的に、蛋白質のアミノ酸配列は、Accession No. NP\_001238759として登録されており、cDNA (mRNA) の塩基配列は、Accession No. NM\_001251830として登録されている。

【0031】

ヒトのオステオポンチンについて、蛋白質の具体的なアミノ酸配列を配列番号1にて示し、cDNA (mRNA) の具体的な塩基配列を配列番号2に示す。

20

【0032】

本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、配列番号1に示されるオステオポンチン蛋白質を含んでいてもよいし、配列番号1に示されるオステオポンチン蛋白質の変異体を含んでいてもよい。すなわち、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、ヒトのオステオポンチン蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよいし、ヒト以外の生物種のオステオポンチン蛋白質や、当該オステオポンチン蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよい。

【0033】

より具体的に、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーに含まれるオステオポンチン蛋白質は、以下の(1)または(2)の蛋白質であってもよい。つまり、

30

(1) 配列番号1に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(2) 配列番号1に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【0034】

なお、オステオポンチン蛋白質は、従来から細胞増殖活性、および、細胞運動促進活性などを有していることが知られている。周知の方法にしたがって、任意の蛋白質のこれらの活性を測定し、任意の蛋白質がこれらの活性を有していれば、当該蛋白質を、オステオポンチン蛋白質としての活性を有する蛋白質と判定することができる。

40

【0035】

子宮肉腫を患っている患者では、血液中におけるオステオポンチン蛋白質の濃度が、略3,000 pg/mL以上になっており、当該数値を基準として、子宮肉腫を患っている患者と、子宮肉腫を患っていない患者とを鑑別することができる。

【0036】

つまり、被検体から取得した血液中のオステオポンチン蛋白質の濃度が3,000 pg/mL以上であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていると判定することができ、被検体から取得した血液中のオステオポンチン蛋白質の濃度が3,000 pg/mL未満であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていないと判定することができる。

【0037】

50

ヒトのプログラニュリンについては、既に、蛋白質のアミノ酸配列、および、cDNA (mRNA) の塩基配列が、GeneBankに登録されている。より具体的に、蛋白質のアミノ酸配列は、Accession No. NP\_002078として登録されており、cDNA (mRNA) の塩基配列は、Accession No. NM\_002087として登録されている。

【0038】

ヒトのプログラニュリンについて、蛋白質の具体的なアミノ酸配列を配列番号3にて示し、cDNA (mRNA) の具体的な塩基配列を配列番号4に示す。

【0039】

本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、配列番号3に示されるプログラニュリン蛋白質を含んでいてもよいし、配列番号3に示されるプログラニュリン蛋白質の変異体を含んでいてもよい。すなわち、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、ヒトのプログラニュリン蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよいし、ヒト以外の生物種のプログラニュリン蛋白質や、当該プログラニュリン蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよい。

10

【0040】

より具体的に、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーに含まれるプログラニュリン蛋白質は、以下の(3)または(4)の蛋白質であってもよい。つまり、

(3) 配列番号3に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(4) 配列番号3に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、プログラニュリン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

20

【0041】

なお、プログラニュリン蛋白質は、従来から成長因子様の作用、炎症反応性、および、細胞遊走性を有していることが知られている。周知の方法にしたがって、任意の蛋白質のこれらの活性を測定し、任意の蛋白質がこれらの活性を有していれば、当該蛋白質を、プログラニュリン蛋白質としての活性を有する蛋白質と判定することができる。

【0042】

子宮肉腫を患っている患者では、血液中におけるプログラニュリン蛋白質の濃度が、略12,000pg/mL以上になっており、当該数値を基準として、子宮肉腫を患っている患者と、子宮肉腫を患っていない患者とを鑑別することができる。

30

【0043】

つまり、被検体から取得した血液中のプログラニュリン蛋白質の濃度が12,000pg/mL以上であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていると判定することができ、被検体から取得した血液中のプログラニュリン蛋白質の濃度が12,000pg/mL未満であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていないと判定することができる。

【0044】

ヒトのミッドカインについては、既に、蛋白質のアミノ酸配列、および、cDNA (mRNA) の塩基配列が、GeneBankに登録されている。より具体的に、蛋白質のアミノ酸配列は、Accession No. NP\_001012333として登録されており、cDNA (mRNA) の塩基配列は、Accession No. NM\_001012333として登録されている。

40

【0045】

ヒトのミッドカインについて、蛋白質の具体的なアミノ酸配列を配列番号7にて示し、cDNA (mRNA) の具体的な塩基配列を配列番号8に示す。

【0046】

本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、配列番号7に示されるミッドカイン蛋白質を含んでいてもよいし、配列番号7に示されるミッドカイン蛋白質の変異体を含んでいてもよい。すなわち、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、ヒトのミッドカイン蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよいし、ヒト以外の生物種のミッド

50

カイン蛋白質や、当該ミッドカイン蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよい。

【0047】

より具体的に、本実施の形態の子宮肉腫検出用マーカーに含まれるミッドカイン蛋白質は、以下の(7)または(8)の蛋白質であってもよい。つまり、

(7) 配列番号7に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(8) 配列番号7に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、ミッドカイン蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【0048】

なお、ミッドカイン蛋白質は、従来から、成長因子様の作用、細胞増殖活性、および、細胞運動促進活性などを有していることが知られている。周知の方法にしたがって、任意の蛋白質のこれらの活性を測定し、任意の蛋白質がこれらの活性を有していれば、当該蛋白質を、ミッドカイン蛋白質としての活性を有する蛋白質と判定することができる。

【0049】

子宮肉腫を患っている患者では、血液中におけるミッドカイン蛋白質の濃度が、略2,000 pg/mL以上になっており、当該数値を基準として、子宮肉腫を患っている患者と、子宮肉腫を患っていない患者とを鑑別することができる。

【0050】

つまり、被検体から取得した血液中のミッドカイン蛋白質の濃度が2,000 pg/mL以上であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていると判定することができ、被検体から取得した血液中のミッドカイン蛋白質の濃度が2,000 pg/mL未満であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていないと判定することができる。

【0051】

本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、上述した3つの蛋白質に加えて、更に、GDF-15 (Growth differentiation factor-15) 蛋白質を含んでいることが好ましい。子宮肉腫を患う患者では、血液中におけるGDF-15蛋白質の濃度が高い。それ故に、当該構成であれば、更に精度高く子宮肉腫を検出することができる。

【0052】

ヒトのGDF-15については、既に、蛋白質のアミノ酸配列、および、cDNA (mRNA) の塩基配列が、Gene Bankに登録されている。より具体的に、蛋白質のアミノ酸配列は、Accession No. NP\_004855として登録されており、cDNA (mRNA) の塩基配列は、Accession No. NM\_004864として登録されている。

【0053】

ヒトのGDF-15について、蛋白質の具体的なアミノ酸配列を配列番号5にて示し、cDNA (mRNA) の具体的な塩基配列を配列番号6に示す。

【0054】

本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、配列番号5に示されるGDF-15蛋白質を含んでいてもよいし、配列番号5に示されるGDF-15蛋白質の変異体を含んでいてもよい。すなわち、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーは、ヒトのGDF-15蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよいし、ヒト以外の生物種のGDF-15蛋白質や、当該GDF-15蛋白質に変異が生じた変異蛋白質を含んでいてもよい。

【0055】

より具体的に、本実施の形態の子宮肉腫検出用血液マーカーに含まれるGDF-15蛋白質は、以下の(5)または(6)の蛋白質であってもよい。つまり、

(5) 配列番号5に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(6) 配列番号5に示されるアミノ酸配列において、1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、GDF-1

10

20

30

40

50



5 蛋白質としての活性を有する蛋白質。

【0056】

なお、GDF-15 蛋白質は、従来から成長因子様の作用、細胞の増殖能、および、細胞の分化能などを有していることが知られている。周知の方法にしたがって、任意の蛋白質のこれらの活性を測定し、任意の蛋白質がこれらの活性を有していれば、当該蛋白質を、GDF-15 蛋白質としての活性を有する蛋白質と判定することができる。

【0057】

子宮肉腫を患っている患者では、血液中における GDF-15 蛋白質の濃度が、略 300 pg/mL 以上になっており、当該数値を基準として、子宮肉腫を患っている患者と、子宮肉腫を患っていない患者とを鑑別することができる。

10

【0058】

つまり、被検体から取得した血液中の GDF-15 蛋白質の濃度が 300 pg/mL 以上であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていると判定することができ、被検体から取得した血液中の GDF-15 蛋白質の濃度が 300 pg/mL 未満であれば、当該被検体は子宮肉腫を患っていないと判定することができる。

【0059】

本明細書において「1個もしくは数個のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加された」とは、特に限定されるものではないが、部位特異的突然変異誘発法等の公知の変異蛋白質作製法により、置換、欠失、挿入、および/または付加できる程度の数(好ましくは10個以下、より好ましくは9個以下、より好ましくは8個以下、より好ましくは7個以下、より好ましくは6個以下、より好ましくは5個以下、より好ましくは4個以下、より好ましくは3個以下、より好ましくは2個以下、最も好ましくは1個以下)のアミノ酸が、置換、欠失、挿入、および/または付加されることを意図する。

20

〔2. 子宮肉腫診断のためのデータの取得方法〕

本実施の形態の子宮肉腫診断のためのデータの取得方法は、生体から取得された血液中の、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質を検出する検出工程を有している。より精度高いデータを取得するという観点から、検出工程では、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される2つの蛋白質を検出することが好ましく、3つの蛋白質を検出することが更に好ましい。

30

【0060】

子宮肉腫を患う患者では、血液中におけるオステオポンチン蛋白質、および/または、プログラニューリン蛋白質、および/または、ミッドカイン蛋白質の濃度が高い。それ故に、被検体から取得された血液中の、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質を検出することによって、子宮肉腫診断のための精度の高いデータを取得することができる。

【0061】

被検体から取得された血液中の、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質の量が、健常者や、子宮筋腫などの他の病気を患っている患者から取得された血液中のこれらの蛋白質の量よりも相対的に多ければ、被検体が子宮肉腫を患っていると判断することができる。

40

【0062】

あるいは、被検体から取得された血液中における、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質の濃度が、カットオフ値(オステオポンチン蛋白質のカットオフ値:略3,000 pg/mL、プログラニューリン蛋白質のカットオフ値:略12,000 pg/mL、ミッドカイン蛋白質のカットオフ値:略2,000 pg/mL)以上であれば、被検体が子宮肉腫を患っていると判断することができる。逆に、被検体から取得された血液中における、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質が

50

らなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質の濃度が、上述したカットオフ値未満であれば、被検体は子宮肉腫を患っていないと判断することができる。

【0063】

それ故に、検出工程では、生体から取得された血液中の、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質からなる群より選択される少なくとも1つの蛋白質の量を検出してもよいし、これらの蛋白質の血中濃度（または、血清中の濃度）を検出してもよい。

【0064】

検出工程では、上述した3つの蛋白質に加えて、生体から取得された血液中の、G D F - 1 5 蛋白質を検出することが更に好ましい。

10

【0065】

子宮肉腫を患う患者では、上述した3つの蛋白質に加えて、血液中におけるG D F - 1 5 蛋白質の濃度が高い。それ故に、被検体から取得された血液中の、G D F - 1 5 蛋白質を検出することによって、子宮肉腫診断のための更に精度の高いデータを取得することができる。

【0066】

被検体から取得された血液中の、G D F - 1 5 蛋白質の量が、健常者や、子宮筋腫などの他の病気を患っている患者から取得された血液中のこれらの蛋白質の量よりも相対的に多ければ、被検体が子宮肉腫を患っていると、更に精度高く判断することができる。

【0067】

あるいは、被検体から取得された血液中における、G D F - 1 5 蛋白質の濃度が、カットオフ値（G D F - 1 5 のカットオフ値：略300 pg / mL）以上であれば、被検体が子宮肉腫を患っていると、更に精度高く判断することができる。逆に、被検体から取得された血液中における、G D F - 1 5 蛋白質の濃度が、上述したカットオフ値未満であれば、被検体は子宮肉腫を患っていないと判断することができる。

20

【0068】

それ故に、検出工程では、生体から取得された血液中の、G D F - 5 蛋白質の量を検出してもよいし、当該蛋白質の血中濃度（または、血清中の濃度）を検出してもよい。

【0069】

本実施の形態の子宮肉腫診断のためのデータの取得方法に用いる血液は、血清であってもよい。なお、血清を調製する場合には、被検体から血液を取得し、当該血液を遠心分離にかけ、遠心分離によって分離した上清を血清として取得すればよい。また、当該血液を取得する生体は、特に限定されず、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、マウス、ラット、ウサギ、ウシ、ウマ、ブタなどの哺乳類を挙げることができる。

30

【0070】

検出工程にて、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、G D F - 1 5 蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質を検出する場合には、オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質（例えば、抗オステオポンチン抗体、または、オステオポンチン結合蛋白質（例えば、インテグリン（例えば、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ ））、プログラニューリン蛋白質と特異的に相互作用する物質（例えば、抗プログラニューリン抗体、または、プログラニューリン結合蛋白質（例えば、ソルチリン、腫瘍壊死因子受容体 T o l l 様受容体 - 9））、G D F - 1 5 蛋白質と特異的に相互作用する物質（例えば、抗G D F - 1 5 抗体、または、G D F - 1 5 結合蛋白質（例えば、トランスフォーミング増殖因子受容体））、および、ミッドカイン蛋白質と特異的に相互作用する物質（例えば、抗ミッドカイン抗体、または、ミッドカイン結合蛋白質（例えば、プロテオグリカン、受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ、low density lipoprotein receptor-related protein、anaplastic leukemia kinase、インテグリン  $\alpha 4$ 、 $\alpha 1$ 、インテグリン  $\alpha 6$ 、 $\alpha 1$ 、N o t c h - 2））を用いればよい。

40

【0071】

また、蛋白質の検出（より具体的に、蛋白質の血中濃度の検出）には、具体的な方法と

50

して、イムノアッセイ法（例えば、E L I S A（enzyme-linked immunosorbent assay）、または、I R M A（Immunoradiometric assay）など）、または、ウエスタンブロット法を採用すればよい。より感度が高く簡便であるという観点から、上述した方法の中では、イムノアッセイ法を採用することが好ましい。以下に、これらの方法を採用する実施形態の一例を示すが、本発明は、勿論これらの例に限定されない。

【0072】

（例1）

イムノアッセイ法を採用する場合の一実施形態では、例えば、血液中に含まれる蛋白質を支持体（例えば、マルチウエルプレート、または、ビーズ）上に固定化し、その後、目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、G D F - 1 5 蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）と特異的に相互作用する物質（以下、物質Aと呼ぶ）を、支持体上に固定化された目的の蛋白質に結合させる。次いで、標識（例えば、アルカリフォスファターゼ、または、ペルオキシダーゼ）が付与された抗体を、物質Aに結合させる。最後に、物質Aに結合している標識を検出することによって、目的の蛋白質を検出（より具体的には、目的の蛋白質の血液中の濃度を算出）すればよい。

10

【0073】

（例2）

イムノアッセイ法を採用する場合の別の実施形態では、例えば、目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、G D F - 1 5 蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）と特異的に相互作用する物質（以下、物質Bと呼ぶ）を支持体上に固定化する。次いで、当該支持体に血液を加え、支持体上に固定化された物質Bに目的の蛋白質を結合させる。次いで、標識（例えば、アルカリフォスファターゼ、または、ペルオキシダーゼ）が付与された抗体を、目的の蛋白質に結合させる。最後に、目的の蛋白質に結合している標識を検出することによって、目的の蛋白質を検出（より具体的には、目的の蛋白質の血液中の濃度を算出）すればよい。

20

【0074】

（例3）

イムノアッセイ法を採用する場合の別の実施形態では、例えば、目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、G D F - 1 5 蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）に結合する抗体を支持体上に固定化する。次いで、当該支持体に血液を加え、支持体上に固定化された抗体に目的の蛋白質を結合させる。次いで、標識（例えば、アルカリフォスファターゼ、または、ペルオキシダーゼ）が付与された、目的の蛋白質と特異的に相互作用する物質（以下、物質Cと呼ぶ）を、目的の蛋白質に結合させる。最後に、目的の蛋白質に結合している標識を検出することによって、目的の蛋白質を検出（より具体的には、目的の蛋白質の血液中の濃度を算出）すればよい。なお、上記抗体および物質Cは、各々、目的の蛋白質の異なる部位と相互作用するものである。

30

【0075】

（例4）

イムノアッセイ法を採用する場合の別の実施形態では、例えば、目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、G D F - 1 5 蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）と特異的に相互作用する物質（以下、物質Dと呼ぶ）を支持体上に固定化する。次いで、当該支持体に血液を加え、支持体上に固定化された物質Dに目的の蛋白質を結合させる。次いで、標識（例えば、アルカリフォスファターゼ、または、ペルオキシダーゼ）が付与された、目的の蛋白質と特異的に相互作用する物質（以下、物質Eと呼ぶ）を、目的の蛋白質に結合させる。最後に、目的の蛋白質に結合している標識を検出することによって、目的の蛋白質を検出（より具体的には、目的の蛋白質の血液中の濃度を算出）すればよい。なお、上記物質Dおよび物質Eは、各々、目的の蛋白質の異なる部位と相互作用するものである。

40

【0076】

（例5）

50

ウエスタンブロット法を採用する場合の一実施形態では、例えば、生体から取得された血液に含まれる蛋白質をSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって分離した後、当該蛋白質をニトロセルロース膜などに転写する。次いで、ニトロセルロース膜に転写された目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、GDF-15蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）に、当該蛋白質と特異的に相互作用する物質（以下物質Fと呼ぶ）を結合させる。次いで、標識（例えば、アルカリフォスファターゼ、または、ペルオキシダーゼ）が付与された抗体を、物質Fに結合させる。最後に、物質Fに結合している標識を検出することによって、目的の蛋白質を検出（より具体的には、目的の蛋白質の血液中の濃度を算出）すればよい。

【0077】

10

目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、GDF-15蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）と特異的に相互作用する物質として抗体を用いる場合、当該抗体としては、市販の抗体を用いることも可能であるし、周知の方法にて作製した抗体を用いることも可能である。

【0078】

例えば、HarLowらの「Antibodies: A Laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1988)」、岩崎らの「単クローン抗体 ハイブリドーマとELISA, 講談社(1991)」に記載の方法にしたがって、抗体を作製すればよい。

【0079】

20

上記抗体は、ポリクローナル抗体であってもよいし、モノクローナル抗体であってもよい。また、上記抗体は、FabおよびF(ab')<sub>2</sub>フラグメントのような、抗体フラグメントであってもよい。FabおよびF(ab')<sub>2</sub>フラグメントは、完全な抗体のFcを欠いており、結合の特異性が向上しているため、好ましい(Wahlら、J. Nucl. Med., 24:316-325(1983))。

〔3. 子宮肉腫検出用キット〕

本実施の形態の子宮肉腫検出用キットは、オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質、プログラニューリン蛋白質と特異的に相互作用する物質、および、ミッドカイン蛋白質と特異的に相互作用する物質からなる群より選択される少なくとも1つを備えている。より精度高く子宮肉腫を検出するという観点から、本実施の形態の子宮肉腫検出用キットは、オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質、プログラニューリン蛋白質と特異的に相互作用する物質、および、ミッドカイン蛋白質と特異的に相互作用する物質からなる群より選択される2つを備えていることが好ましく、3つを備えていることが更に好ましい。

30

【0080】

オステオポンチン蛋白質と特異的に相互作用する物質としては、例えば、抗オステオポンチン抗体、または、オステオポンチン結合蛋白質（例えば、インテグリン（例えば、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ ））を挙げることができる。

【0081】

プログラニューリン蛋白質と特異的に相互作用する物質としては、例えば、抗プログラニューリン抗体、または、プログラニューリン結合蛋白質（例えば、ソルチリン、腫瘍壊死因子受容体Toll様受容体-9）を挙げることができる。

40

【0082】

ミッドカイン蛋白質と特異的に相互作用する物質としては、例えば、抗ミッドカイン抗体、または、ミッドカイン結合蛋白質（例えば、プロテオグリカン、受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ、low density lipoprotein receptor-related protein、anaplastic leukemia kinase、インテグリン  $\alpha 4$ 、 $\alpha 1$ 、インテグリン  $\alpha 6$ 、 $\alpha 1$ 、Notch-2）を挙げることができる。

【0083】

本実施の形態の子宮肉腫検出用キットは、上述した3つの物質に加えて、GDF-15

50

蛋白質と特異的に相互作用する物質を備えていることが好ましい。当該構成であれば、更に精度高く子宮肉腫を検出することができる。

【0084】

GDF-15蛋白質と特異的に相互作用する物質としては、例えば、抗GDF-15抗体、または、GDF-15結合蛋白質（例えば、トランスフォーミング増殖因子受容体）を挙げることができる。

【0085】

本実施の形態の子宮肉腫検出用キットは、目的の蛋白質（具体的には、オステオポンチン蛋白質、プログラニューリン蛋白質、GDF-15蛋白質、または、ミッドカイン蛋白質）と特異的に相互作用する物質を備えていることによって、血液中に含まれる目的の蛋白質を検出し（より具体的には、血液中に含まれる目的の蛋白質の濃度を測定）、これによって、当該血液が由来する被検体が子宮肉腫を患っているか否か、知ることができる。

10

【0086】

子宮肉腫検出用キットに備えられる目的の蛋白質と特異的に相互作用する物質は、一例として、上述した〔2.子宮肉腫診断のためのデータの取得方法〕の欄で説明した物質A～物質Fの何れかとして利用することができる。なお、物質A～物質Fの具体的な利用方法は既に説明したので、ここでは、その説明を省略する。

【0087】

本実施の形態の子宮肉腫検出用キットには、蛋白質と特異的に相互作用する物質が固定化された支持体が備えられていてもよい。当該支持体としては、例えば、免疫アッセイ用のプレート、および、免疫アッセイ用のビーズを挙げることができる。

20

【0088】

支持体がプレートである場合、1つの支持体上に複数種類の物質が固定化されていてもよいし、1つの支持体上に1種類の物質が固定化されていてもよい。1つの支持体上に複数の物質が固定化されている場合には、同じエリア（例えば、プレート内の1つのウエル）内に複数の物質が固定化されていてもよいし、同じエリア内に1種類の物質が固定化されていてもよいが、より精度高く子宮肉腫を検出するという観点（換言すれば、観察時のバックグラウンドを下げるという観点）からは、同じエリア内に1種類の物質が固定化されていることが好ましい。

【0089】

支持体がビーズである場合、1つの支持体上に複数種類の物質が固定化されていてもよいし、1つの支持体上に1種類の物質が固定化されていてもよいが、より精度高く子宮肉腫を検出するという観点（換言すれば、観察時のバックグラウンドを下げるという観点）からは、1つの支持体上に1種類の物質が固定化されていることが好ましい。

30

【0090】

支持体を形成する材料は、目的の蛋白質と特異的に相互作用する物質を支持体上の固定化し得るものであればよく、特に限定されない。支持体を形成する材料としては、例えば、無機系材料（例えば、ガラス、および、シリコンウエハ）、天然高分子（例えば、紙）、合成高分子（例えば、ニトロセルロース、ナイロン、および、ポリスチレン）、並びに、天然高分子および/または合成高分子によって形成されたゲル、を挙げることができる。

40

【0091】

抗体を用いてポリペプチドを検出する公知の手法は、本発明においても適用可能である。例えば、サイファージェン・バイオシステムズ社より、プロテインチップの1種としてバイオロジカルチップが販売されている。当該チップは、基板（支持体）の表面に活性基（例えば、カルボニルイミダゾール、または、エポキシ）を備えたものであって、ユーザーが、所望のポリペプチド等を固定化して使用するものである。例えば、目的の蛋白質と特異的に相互作用する物質を、当該チップの基板の表面に固定化してもよい。

【0092】

本実施の形態の子宮肉腫検出用キットは、上述した構成以外を備えていてもよい。本実

50

施の形態の子宮肉腫検出用キットは、イムノアッセイ法、または、ウエスタンブロット法を行うための構成（具体的には、支持体、標識された2次抗体、発色用試薬、または、洗浄用緩衝液）を備えていてもよい。また、本実施の形態の子宮肉腫検出用キットは、検出時のポジティブコントロールとして、または、血中濃度を算出するための検量線の作製用試料として、本発明の子宮肉腫検出用血液マーカーを備えていてもよい。

【実施例】

【0093】

市販のキット（R & D Systems社、Quantikine ELISA Kit）を用いて、各種疾患（子宮筋腫、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、または、子宮肉腫）を患っている患者から取得した血液に含まれるオステオポンチン蛋白質、プログラニユリン蛋白質、GDF-15蛋白質、および、ミッドカイン蛋白質の濃度を測定した。なお、本試験では、子宮筋腫を患う12例の患者、卵巣癌を患う8例の患者、子宮頸癌を患う10例の患者、子宮体癌を患う6例の患者、および、子宮肉腫を患う6例の患者から取得した血液について試験した。

10

【0094】

具体的な試験方法は、上述したキットに添付のプロトコールにしたがった。以下に、試験方法について簡単に説明する。

【0095】

患者から取得した血液から、100 $\mu$ Lの血清を分離した。また、血液に含まれる各物質の濃度を算出するための検量線を作製するために、オステオポンチン蛋白質を様々な濃度にて含むスタンダード溶液を作製した。

20

【0096】

まず、抗オステオポンチン抗体（1次抗体）が固定化されたプレートの複数のウエルの各々に、上述した血清、および、オステオポンチン蛋白質を様々な濃度にて含むスタンダード溶液を加えた後、室温にて2時間インキュベートした。

【0097】

キットに備えられた洗浄溶液を用いて各ウエルを洗浄した後、各ウエルに、検出用の標識（HRP：horse radish peroxidase）が結合した抗オステオポンチン抗体（2次抗体）を加え、室温にて2時間インキュベートした。

【0098】

キットに備えられた洗浄溶液を用いて各ウエルを洗浄した後、各ウエルに、上述した標識の基質を含む溶液を加えた後、室温にて25分間インキュベートした。

30

【0099】

キットに備えられた反応停止液を各ウエルに加えて、標識と基質との反応を停止させた。その後、プレートリーダーにて、各ウエルにおける450nmの吸光度を測定した。450nmの吸光度の値を540nmまたは570nmの吸光度の値に基づいて補正し、補正後の450nmの吸光度の値を、測定値とした。

【0100】

オステオポンチン蛋白質を様々な濃度にて含むスタンダード溶液の測定値に基づいて、検量線を作製した。より具体的に、スタンダード溶液中に含まれるオステオポンチン蛋白質の濃度をX軸に、スタンダード溶液の測定値をY軸にプロットすることにより、検量線を作製した。

40

【0101】

次いで、血清の測定値を検量線の関数に代入することによって、血清（換言すれば、血液）中に含まれるオステオポンチン蛋白質の濃度を算出した。

【0102】

プログラニユリン蛋白質の濃度、GDF-15蛋白質の濃度、および、ミッドカイン蛋白質の濃度についても、同様の方法にて測定した。これらについては、具体的な説明を省略する。

【0103】

50

図1～4に、試験結果を示す。具体的に、図1は、オステオポンチン蛋白質の試験結果を示し、図2は、プログランニリン蛋白質の試験結果を示し、図3は、ミッドカイン蛋白質の試験結果を示し、図4は、GDF-15蛋白質の試験結果を示している。

【0104】

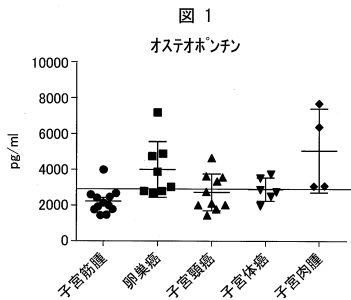
図1～4に示すように、子宮肉腫を患っている患者では、他の病気を患っている患者と比較して、血液に含まれるオステオポンチン蛋白質（カットオフ値：略3,000 pg/mL）、プログランニリン蛋白質（カットオフ値：略12,000 pg/mL）、ミッドカイン蛋白質（カットオフ値：略2,000 pg/mL）、および、GDF-15蛋白質（略300 pg/mL）の濃度が有意に高かった。

【産業上の利用可能性】

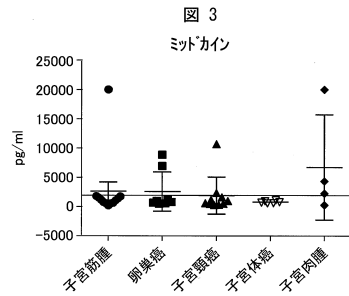
【0105】

本発明の子宮肉腫検出用血液マーカーは、子宮肉腫の特異的な検出が可能であるが故に、子宮肉腫検出用キット、および、子宮肉腫診断のためのデータの取得方法に利用可能である。したがって、本発明は、医薬、臨床検査薬、医療機器、および、研究用試薬の産業において利用可能である。

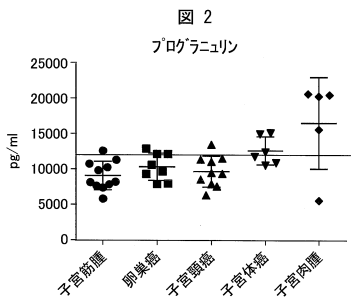
【図1】



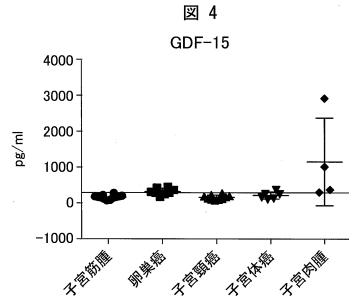
【図3】



【図2】



【図4】



【配列表】

0006532058000001.app



---

フロントページの続き

- (72)発明者 河邊 真也  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 国立大学法人福井大学内
- (72)発明者 石兼 真  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 国立大学法人福井大学内
- (72)発明者 吉田 好雄  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 国立大学法人福井大学内
- (72)発明者 福田 真  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 国立大学法人福井大学内
- (72)発明者 山本 真  
福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 国立大学法人福井大学内

審査官 草川 貴史

- (56)参考文献 特表2014-507160(JP,A)  
米国特許出願公開第2003/0087270(US,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G01N 33/48-33/98  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)