

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02019/021654

発行日 令和2年5月28日 (2020.5.28)

(43) 国際公開日 平成31年1月31日 (2019.1.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/574 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/574 A	4 H 0 4 5
C O 7 K 14/705 (2006.01)	C O 7 K 14/705 Z N A	
C O 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28	
C O 7 K 16/30 (2006.01)	C O 7 K 16/30	
C O 7 K 14/47 (2006.01)	C O 7 K 14/47	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

出願番号 特願2019-532425 (P2019-532425)  
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2018/022186  
 (22) 国際出願日 平成30年6月11日 (2018.6.11)  
 (31) 優先権主張番号 特願2017-145884 (P2017-145884)  
 (32) 優先日 平成29年7月27日 (2017.7.27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)

(71) 出願人 504174180  
 国立大学法人高知大学  
 高知県高知市曙町二丁目5番1号  
 (74) 代理人 110002837  
 特許業務法人アスフィ国際特許事務所  
 (72) 発明者 谷内 恵介  
 高知県高知市曙町二丁目5番1号 国立大  
 学法人高知大学内  
 Fターム(参考) 4H045 AA30 BA10 CA40 CA41 DA50  
 DA75 FA71

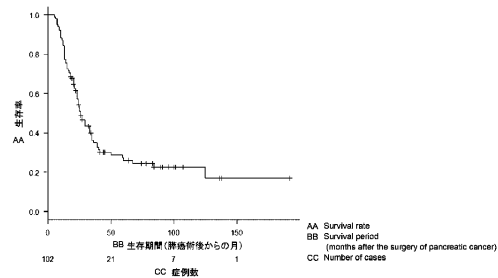
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膵癌の予後マーカー、膵癌の予後診断キット及び膵癌の予後を予測するための方法

(57) 【要約】

本発明は、高い感度と特異性を有し、且つ、膵癌患者の“予後”を予測できる癌マーカーを提供することを目的とする。

本発明に係る膵癌の予後マーカーは、タンパク質ITGB1と、タンパク質PODXL及び/またはタンパク質BCL7Bとの組み合わせ、を含むことを特徴とする。また本開示は、タンパク質ITGB1に対する抗体と、タンパク質PODXLに対する抗体及び/またはタンパク質BCL7Bに対する抗体と、を含むことを特徴とする膵癌の予後診断キット、及び膵癌の予後を予測するための方法であって、タンパク質ITGB1と、タンパク質PODXL及びタンパク質BCL7Bからなる群より選択される1以上のタンパク質の試料における免疫組織染色のスコアまたは濃度を測定する工程を含むことを特徴とする方法を包含する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

タンパク質 I T G B 1 と、  
タンパク質 P O D X L 及び / またはタンパク質 B C L 7 B との組み合わせ、を含むことを特徴とする膵癌の予後マーカー。

**【請求項 2】**

上記タンパク質 I T G B 1 が、下記 ( 1 ) ~ ( 3 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 1 に記載の膵癌の予後マーカー。

( 1 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列 ;

( 2 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列 ;

( 3 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

10

**【請求項 3】**

上記タンパク質 P O D X L が、下記 ( 4 ) ~ ( 6 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 1 または 2 に記載の膵癌の予後マーカー。

( 4 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列 ;

( 5 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 2 5 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列 ;

( 6 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

20

**【請求項 4】**

上記タンパク質 B C L 7 B が、下記 ( 7 ) ~ ( 9 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の膵癌の予後マーカー。

( 7 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列 ;

( 8 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列 ;

( 9 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

30

**【請求項 5】**

タンパク質 I T G B 1 に対する抗体と、  
タンパク質 P O D X L に対する抗体及び / またはタンパク質 B C L 7 B に対する抗体と、  
を含むことを特徴とする膵癌の予後診断キット。

**【請求項 6】**

上記タンパク質 I T G B 1 が、下記 ( 1 ) ~ ( 3 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 5 に記載の膵癌の予後診断キット。

( 1 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列 ;

( 2 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列 ;

( 3 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

40

**【請求項 7】**

上記タンパク質 P O D X L が、下記 ( 4 ) ~ ( 6 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 5 または 6 に記載の膵癌の予後診断キット。

( 4 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列 ;

( 5 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 2 5 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列 ;

( 6 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

**【請求項 8】**

50

上記タンパク質 B C L 7 B が、下記 ( 7 ) ~ ( 9 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の膵癌の予後診断キット。

( 7 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

( 8 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列；

( 9 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

【請求項 9】

膵癌の予後を予測するための方法であって、

タンパク質 I T G B 1 と、タンパク質 P O D X L 及びタンパク質 B C L 7 B からなる群より選択される 1 以上のタンパク質の試料における免疫組織染色のスコアまたは濃度を測定する工程を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 10】

上記タンパク質 I T G B 1 が、下記 ( 1 ) ~ ( 3 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 9 に記載の方法。

( 1 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列；

( 2 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列；

( 3 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

20

【請求項 11】

上記タンパク質 P O D X L が、下記 ( 4 ) ~ ( 6 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 9 または 10 に記載の方法。

( 4 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；

( 5 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 2 5 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列；

( 6 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

【請求項 12】

上記タンパク質 B C L 7 B が、下記 ( 7 ) ~ ( 9 ) の何れかのアミノ酸配列を有する請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

( 7 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

( 8 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列；

( 9 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、膵癌患者の“予後”を予測できる癌マーカー、当該マーカーを検出するための膵癌の予後診断キット、並びに、当該マーカーを利用して膵癌の予後を予測するための方法に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

膵癌は近年増加傾向にあり、日本人の癌による死因では、肺癌、胃癌、大腸癌に次いで第 4 位であり、膵癌により年間 3 万 9 千人が死亡している。膵癌は、癌の中で最も予後が悪いと言われており、その原因としては、膵癌が後腹膜臓器であるために早期発見が困難であること、及び膵癌細胞の運動性がきわめて高いため、周囲の血管、消化管、神経などへすぐに浸潤し、また、近くのリンパ節に転移したり、肝臓などへ遠隔転移したりすること等が挙げられる。膵癌は難治性癌の代表であり、生存率を上げるには早期発見による手

50

術が唯一の方法である。

【0003】

膵癌患者全体で見ると、5年生存率は、5～10%と極めて低い値である。一方で、参考資料1には、術後症例を含む膵癌の5年生存率が示されており、ステージIA：31-39%、ステージIB：22-27%、ステージIIA：16-25%、ステージIIB：8-10%、ステージIII：0-7%、ステージIV：0-4%である（参考資料1：Lancet Oncol 2013; 14: pp. 476-85）。このように、ステージIIAとステージIIBを境にして、5年生存率、すなわち膵癌患者の予後が急速に悪くなることが示されている。

【0004】

ところで、癌を診断するには生体検査が正確であるが、生体検査は患者に苦痛を与える。そこで一般的には、予備的に癌診断マーカーを用いた検査が行われる。癌診断マーカーとは、癌により生体内で特異的に産生される物質であり、その体液中量を測定することにより癌の進行を評価することができる。例えば、特許文献1には、セクレトグロビン、ファミリー1D、メンバー2およびポドカリキシン様タンパク質からなる群より選択される1以上のタンパク質を含むことを特徴とする膵癌及び膵管内乳頭粘液性腫瘍の診断マーカーが開示されている。また非特許文献1には、PODXLが膵管腺癌の診断ツールになること等が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2017/098915号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】TERESA J. et al., Podocalyxin-like protein 1 expression is useful to differentiate pancreatic ductal adenocarcinomas from adenocarcinomas of the biliary and gastrointestinal tracts, Hum. Pathol., 2017, Vol 38, pp. 359-364

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

癌の治療法としては、手術治療、化学療法、放射線治療などが代表的なものとして挙げられ、癌の種類、癌の進行度、初めての治療が否か、副作用の程度、更には患者の年齢、生活環境等も考慮に入れて、患者やその家族にとって最適と思われる治療法が選択される。癌患者にとって治療法を適切に選択することは、QOL (quality of life) を保つ上でも非常に重要である。

【0008】

前述した通り、術後症例を含む膵癌の5年生存率は、ステージIIB以上では急激に低下する。しかし、現状では、手術適応症例のうち、ステージIIA、ステージIIB、ステージIIIの症例では、ステージに関わらず画一的な化学療法が実施されている。もし膵癌患者の予後を、ステージに基づく予測よりも更に高い精度で予測できる方法があれば、例えば、患者のニーズに応じて、予後良好群には更に強力な化学療法を選択し、予後不良群には副作用の少ない治療法を選択して、膵癌患者のQOLを保つことを優先する、という、医療の提供も可能となる。

【0009】

このように、膵癌患者の症例を、高い精度で予後良好群と予後不良群に細分化できれば、患者のQOLを考慮した治療法の選択に極めて有用であるものの、それを可能にする技術は十分に提供されていない。例えば、従来から知られる上記診断マーカーは、癌の有無やステージを判定するためのものであり、未だ高い感度と特異性を有する“膵癌の予後マーカー”は実用化に至っていない。

【0010】

10

20

30

40

50

そこで本発明は、高い感度と特異性を有し、且つ、膵癌患者の“予後”を予測できる癌マーカーを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者は、前記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、タンパク質ITGB1と、タンパク質PODXL及び/またはタンパク質BCL7Bとの組み合わせ、を含む予後マーカーであれば、ステージIII～IVにも勝る感度と特異性で、膵癌患者の予後を予測できることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

以下、本発明を示す。

10

[1] タンパク質ITGB1と、

タンパク質PODXL及び/またはタンパク質BCL7Bとの組み合わせ、を含むことを特徴とする膵癌の予後マーカー。

[2] 上記タンパク質ITGB1が、下記(1)～(3)の何れかのアミノ酸配列を有する[1]に記載の膵癌の予後マーカー。

(1) 配列番号1に記載のアミノ酸配列；

(2) 配列番号1に記載のアミノ酸配列において1以上、10以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

(3) 配列番号1に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の相同性を有するアミノ酸配列。

20

[3] 上記タンパク質PODXLが、下記(4)～(6)の何れかのアミノ酸配列を有する[1]または[2]に記載の膵癌の予後マーカー。

(4) 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

(5) 配列番号2に記載のアミノ酸配列において1以上、25以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

(6) 配列番号2に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の相同性を有するアミノ酸配列。

[4] 上記タンパク質BCL7Bが、下記(7)～(9)の何れかのアミノ酸配列を有する[1]～[3]のいずれか1項に記載の膵癌の予後マーカー。

(7) 配列番号3に記載のアミノ酸配列；

(8) 配列番号3に記載のアミノ酸配列において1以上、10以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

(9) 配列番号3に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の相同性を有するアミノ酸配列。

30

[5] タンパク質ITGB1に対する抗体と、

タンパク質PODXLに対する抗体及び/またはタンパク質BCL7Bに対する抗体と、を含むことを特徴とする膵癌の予後診断キット。

[6] 上記タンパク質ITGB1が、下記(1)～(3)の何れかのアミノ酸配列を有する[5]に記載の膵癌の予後診断キット。

(1) 配列番号1に記載のアミノ酸配列；

(2) 配列番号1に記載のアミノ酸配列において1以上、10以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

(3) 配列番号1に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の相同性を有するアミノ酸配列。

40

[7] 上記タンパク質PODXLが、下記(4)～(6)の何れかのアミノ酸配列を有する[5]または[6]に記載の膵癌の予後診断キット。

(4) 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

(5) 配列番号2に記載のアミノ酸配列において1以上、25以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

(6) 配列番号2に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の相同性を有するアミノ酸

50

配列。

[ 8 ] 上記タンパク質 B C L 7 B が、下記 ( 7 ) ~ ( 9 ) の何れかのアミノ酸配列を有する [ 5 ] ~ [ 7 ] のいずれか 1 項に記載の膵癌の予後診断キット。

( 7 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

( 8 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、10 以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

( 9 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列に対して 95% 以上の同一性を有するアミノ酸配列。

[ 9 ] 膵癌の予後を予測するための方法であって、

タンパク質 I T G B 1 と、タンパク質 P O D X L 及びタンパク質 B C L 7 B からなる群より選択される 1 以上のタンパク質の試料における免疫組織染色のスコアまたは濃度を測定する工程を含むことを特徴とする方法。

[ 10 ] 上記タンパク質 I T G B 1 が、下記 ( 1 ) ~ ( 3 ) の何れかのアミノ酸配列を有する [ 9 ] に記載の方法。

( 1 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列；

( 2 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、10 以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

( 3 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に対して 95% 以上の同一性を有するアミノ酸配列。

[ 11 ] 上記タンパク質 P O D X L が、下記 ( 4 ) ~ ( 6 ) の何れかのアミノ酸配列を有する [ 9 ] または [ 10 ] に記載の方法。

( 4 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；

( 5 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、25 以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

( 6 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列に対して 95% 以上の同一性を有するアミノ酸配列。

[ 12 ] 上記タンパク質 B C L 7 B が、下記 ( 7 ) ~ ( 9 ) の何れかのアミノ酸配列を有する [ 9 ] ~ [ 11 ] のいずれか 1 項に記載の方法。

( 7 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列；

( 8 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、10 以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

( 9 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列に対して 95% 以上の同一性を有するアミノ酸配列。

[ 13 ] タンパク質 I T G B 1 と、タンパク質 P O D X L 及び/またはタンパク質 B C L 7 B との組み合わせの、膵癌の予後マーカーとしての使用。

[ 14 ] 上記タンパク質 I T G B 1 が、下記 ( 1 ) ~ ( 3 ) の何れかのアミノ酸配列を有する [ 13 ] に記載の使用。

( 1 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列；

( 2 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、10 以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

( 3 ) 配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に対して 95% 以上の同一性を有するアミノ酸配列。

[ 15 ] 上記タンパク質 P O D X L が、下記 ( 4 ) ~ ( 6 ) の何れかのアミノ酸配列を有する [ 13 ] または [ 14 ] に記載の使用。

( 4 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列；

( 5 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、25 以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有するアミノ酸配列；

( 6 ) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列に対して 95% 以上の同一性を有するアミノ酸配列。

[ 16 ] 上記タンパク質 B C L 7 B が、下記 ( 7 ) ~ ( 9 ) の何れかのアミノ酸配

10

20

30

40

50

列を有する [ 1 3 ] ~ [ 1 5 ] のいずれか 1 項に記載の使用。

( 7 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列 ;

( 8 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列において 1 以上、 1 0 以下のアミノ酸の欠失、置換および / または付加を有するアミノ酸配列 ;

( 9 ) 配列番号 3 に記載のアミノ酸配列に対して 9 5 % 以上の相同性を有するアミノ酸配列。

【発明の効果】

【 0 0 1 3 】

本発明によれば、高い感度と特異性を有し、且つ、膵癌患者の “ 予後 ” を予測できる癌マーカーが提供される。これにより、膵癌症例をより詳しく予後良好群と予後不良群に細分化でき、患者の状況に応じたよりきめ細やかな医療を提供できるようになり、結果として、膵癌患者の予後改善に貢献することが可能となる。また本発明は、膵癌の診療領域である消化器内科及び消化器外科において有益な臨床情報となり得る。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4 】

【図 1】 1 0 2 例の膵癌術後症例の予後曲線を示す。

【図 2 - 1】 V a v 3 のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 2 - 2】 V a v 3 の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

【図 2 - 3】 V a v 3 の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

20

【図 3 - 1】 P O D X L のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 3 - 2】 P O D X L の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

【図 3 - 3】 P O D X L の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【図 4 - 1】 C C D C 8 8 A のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 4 - 2】 C C D C 8 8 A の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

【図 4 - 3】 C C D C 8 8 A の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【図 5 - 1】 S C G B 1 D 2 のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 5 - 2】 S C G B 1 D 2 の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

【図 5 - 3】 S C G B 1 D 2 の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【図 6 - 1】 B C L 7 B のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 6 - 2】 B C L 7 B の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

30

【図 6 - 3】 B C L 7 B の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【図 7 - 1】 A R H G E F 4 のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 7 - 2】 A R H G E F 4 の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

【図 7 - 3】 A R H G E F 4 の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【図 8 - 1】 W A S F 2 のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 8 - 2】 W A S F 2 の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

【図 8 - 3】 W A S F 2 の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【図 9 - 1】 I T G B 1 のカプランマイヤー曲線を示す。

【図 9 - 2】 I T G B 1 の病理染色画像の一例（低発現）を示す。

40

【図 9 - 3】 I T G B 1 の病理染色画像の一例（高発現）を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

1 . 膵癌の予後マーカー

本発明に係る予後マーカーは、膵癌患者の予後を予測対象とする。前述の通り、膵癌患者の症例を、高い精度で予後良好群と予後不良群に細分化できれば、患者の Q O L を考慮した治療法の選択に極めて有用であると考えられる。

本発明者が検討したところ、タンパク質 I T G B 1 と、タンパク質 P O D X L 及び / またはタンパク質 B C L 7 B との組み合わせを含む予後マーカーは、驚くべきことに、膵癌患者の予後を、癌ステージに基づく予測よりも高い精度で予測できることが分かった。

またタンパク質 I T G B 1、タンパク質 B C L 7 B、更には従来膵癌診断マーカーとし

50

て有効と考えられていたタンパク質PODXLでは、それぞれ単独でマーカーとして用いても、膵癌患者の予後の予測に対して癌ステージに勝る有意な結果が得られなかったものの、これらを組み合わせて初めて有意な結果が得られたことは、これまでの技術常識に反して意外なものである。

【0016】

すなわち本発明に係る膵癌の予後マーカーは、タンパク質ITGB1（以下、「ITGB1」と略記する）と、タンパク質PODXL（以下、「PODXL」と略記する）及び/またはタンパク質BCL7B（以下、「BCL7B」と略記する）との組み合わせ、を含むことを特徴とする。当該タンパク質を検出対象とすることにより、高い感度と特異性をもって、膵癌患者の予後を予測することが可能となる。

10

【0017】

本発明において「膵癌（患者）の予後」は、手術にて膵癌組織を摘出する前の膵癌術前の患者の予後、並びに手術にて膵癌組織を摘出した後の膵癌術後の患者の予後、を含む意味で用いる。本発明に係る膵癌の予後マーカー、膵癌の予後診断キット及び膵癌の予後を予測するための方法は、特に膵癌術後の患者の予後の予測に有用である。

【0018】

本発明において上記「感度」とは、膵癌患者の予後に対する感度である。例えば、上記タンパク質を検出対象とした場合に、膵癌の予後が良好である患者では、予後が良好と判断される確率が高く、膵癌の予後が悪い患者では、予後が不良と判断される確率が高いことをいう。

20

【0019】

また、本発明において上記「特異性」とは、膵癌患者の予後に対する特異性であって、上記タンパク質の量と膵癌患者の予後の有無との間に強い相関性がある一方で、上記タンパク質の量が、良性疾患や、膵癌以外の癌の手術を受けた患者の予後との相関性が無いか或いは低いことをいう。

【0020】

膵癌の進行度合いを表す際、臨床現場では、癌ステージによる分類が広く用いられている。膵癌のステージ分類には、日本膵臓学会の膵癌取扱い規約に基づく分類と、国際的なUICC（国際対がん連合）分類の、2つの分類法があり、本明細書では、UICC分類を採用して議論することとする。前記2つの分類方法のいずれにおいても、膵癌のステージはI～IVの4段階に分かれており、前記ステージは、腫瘍の大きさ、隣接臓器（例えば、十二指腸、胆管、門脈系腹腔動脈、上腸間膜動脈等）への浸潤の有無、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、等に基づき定められる。ステージは数字が増える程、膵癌がより進行していることを表し、例えば、膵癌が進行し遠隔転移がある症例は、ステージIVとなる。現在、癌ステージは、治療法の選択及び患者の予後予測因子として、最も重要な臨床情報として扱われているが、本発明に係る予後マーカーにより、この癌ステージに基づく予測よりも高い精度で膵癌患者の予後を予測できることは、当業界において極めて驚くべきことである。

30

【0021】

ITGB1はインテグリンファミリーに属し、細胞表面の細胞接着受容体である。ITGB1は細胞外マトリックスと細胞内骨格をリンクしたり、細胞と細胞の接着に関与するが、癌細胞に対する特異的な機能は、膵癌を含めてほとんど解明されていない。

40

【0022】

PODXLは、CD34関連ファミリーに属し、血液細胞の発育や分化、細胞の接着や形態形成の他、がん化の制御に関与する糖タンパク質である。ポドカリキシンは乳がん細胞や前立腺がん細胞の悪性表現型を増加させるとの報告もあり、がんの進行性マーカーとして用い得るとの報告もあるが、本発明者が把握している限り、膵癌患者の予後を予測対象とするマーカーとして有用であることが実験により証明されたことはない。

【0023】

BCL7Bは、既知のドメインを持たず、機能が未知である。したがって、どのような

50



ファミリーに属するかが不明であり、機能の推測も現時点では不可能である。本発明者の実施した膵癌細胞の新規浸潤・転移機構を解明する研究において同定され、現在機能解析中である。

【0024】

上記ITGB1は配列番号1のアミノ酸配列を有し、上記PODXLは配列番号2のアミノ酸配列を有し、上記BCL7Bは配列番号3のアミノ酸配列を有する。

【0025】

上記ITGB1、PODXL及びBCL7Bは、ヒトによっては一塩基多型といわれる変異を有する場合があります、かかる変異タンパク質も、本発明に係る予後マーカーとして有用である。即ち、本発明範囲には、上記予後マーカーが以下のアミノ酸配列を有する場合が含まれるものとする。

10

【0026】

アミノ酸配列(1)： 配列番号1に記載のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(2)： 配列番号1に記載のアミノ酸配列において1以上、10以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有し、且つ、膵癌患者の体液中に見出されるタンパク質のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(3)： 配列番号1に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の同一性を有し、且つ、膵癌患者の体液中に見出されるタンパク質のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(4)： 配列番号2に記載のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(5)： 配列番号2に記載のアミノ酸配列において1以上、25以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有し、且つ、膵癌患者の体液中に見出されるタンパク質のアミノ酸配列；

20

アミノ酸配列(6)： 配列番号2に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の同一性を有し、且つ、膵癌患者の体液中に見出されるタンパク質のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(7)： 配列番号3に記載のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(8)： 配列番号3に記載のアミノ酸配列において1以上、10以下のアミノ酸の欠失、置換および/または付加を有し、且つ、膵癌患者の体液中に見出されるタンパク質のアミノ酸配列；

アミノ酸配列(9)： 配列番号3に記載のアミノ酸配列に対して95%以上の同一性を有し、且つ、膵癌患者の体液中に見出されるタンパク質のアミノ酸配列。

30

【0027】

上記アミノ酸配列(2)において、欠失、置換および/または付加の数としては、好ましくは8以下、より好ましくは5以下、更に好ましくは3以下、より更に好ましくは1または2である。

上記アミノ酸配列(5)において、欠失、置換および/または付加の数としては、20以下、15以下または10以下が好ましく、8以下、6以下、5以下または4以下がより好ましく、1または2がよりさらに好ましい。

上記アミノ酸配列(8)において、欠失、置換および/または付加の数としては、好ましくは8以下、より好ましくは5以下、更に好ましくは3以下、より更に好ましくは1または2である。

40

【0028】

上記アミノ酸配列(3)における配列同一性としては、96%以上または98%以上が好ましく、99.0%以上、99.2%以上または99.5%以上がより好ましく、99.6%以上または99.8%以上がよりさらに好ましい。

上記アミノ酸配列(6)における配列同一性としては、96%以上または98%以上が好ましく、99.0%以上、99.2%以上または99.5%以上がより好ましく、99.6%以上または99.8%以上がよりさらに好ましい。

上記アミノ酸配列(9)における配列同一性としては、96%以上または98%以上が好ましく、99.0%以上、99.2%以上または99.5%以上がより好ましく、99.6%以上または99.8%以上がよりさらに好ましい。

50

## 【 0 0 2 9 】

上記アミノ酸配列(2)、(3)、(5)、(6)、(8)及び(9)において、欠失、置換および/または付加の有無や位置、並びに配列同一性は、配列の直接の比較によって解析することが可能であり、具体的には、市販の配列解析ソフトウェア等を用いて解析することができる。

## 【 0 0 3 0 】

但し、これまでITGB1、PODXL、及びBCL7Bが、それぞれ、配列番号1、配列番号2、及び配列番号3のアミノ酸配列以外のアミノ酸配列を有するとの報告が無いため、前記ITGB1、PODXL、及びBCL7Bのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号1のアミノ酸配列、配列番号2のアミノ酸配列、及び配列番号3のアミノ酸配列からなることが好ましい。

10

## 【 0 0 3 1 】

本発明の膵癌の予後マーカーとしては、ITGB1とPODXLの組み合わせを含むもの、或いは、ITGB1とBCL7Bの組み合わせを含むものが好ましい。これらの組み合わせであれば、膵癌のステージIII・IVにも勝るハザード比を示すため、感度や特異性がより一層向上する。

## 【 0 0 3 2 】

## 2. 膵癌の予後の診断方法

次に、上記膵癌の予後マーカーを検出対象とする膵癌の予後の診断方法を、工程毎に説明する。

20

## 【 0 0 3 3 】

## (1) 試料の取得工程

本工程では、被験者から試料を取得する。ここでの試料とは、手術にて摘出した膵癌組織、血液、リンパ液、尿など被験者の体液に加えて、血清や血漿など、採取した体液を処理したものをいう。本工程で用いる試料としては、手術にて摘出した膵癌組織が好ましい。

## 【 0 0 3 4 】

## (2) ITGB1と、PODXL及び/またはBCL7Bの測定工程

本工程では、ITGB1と、PODXL及びBCL7Bからなる群より選択される1以上のタンパク質の試料(好ましくは、手術にて摘出した膵癌組織)における免疫組織染色による染色スコアまたは濃度を測定する。

30

## 【 0 0 3 5 】

測定する量としては、所定量の試料における、ITGB1と、PODXL及びBCL7Bからなる群より選択される1以上のタンパク質の絶対量のみならず、試料におけるこれらのタンパク質の免疫組織染色による染色スコアまたは濃度であってもよい。

## 【 0 0 3 6 】

測定手段としては、試料におけるITGB1、PODXL、及びBCL7Bの量を測定できるものであれば特に制限されない。例えば、手術にて摘出した膵癌組織を用いた免疫組織染色による染色スコアや、紫外吸収法、Bradford法、Lowry法、BCA法といった分光光度分析法も用い得る。しかし、これら分光光度分析法は、試料に含まれる他成分の影響を受けるおそれがあるため、ITGB1、PODXL、またはBCL7Bに特異的に結合する抗体を用いたELISA法を用いることが好ましい。

40

## 【 0 0 3 7 】

## (3) 判断工程

上記工程で得られた手術にて摘出した膵癌組織を用いた免疫組織染色による標的タンパク質の染色スコアまたは標的タンパク質量から、膵癌患者の予後を予測する。実際には、膵癌患者および非膵癌患者、さらには様々な進行度の膵癌患者から試料を得、同一条件で試料に含まれるITGB1、PODXL、及びBCL7Bの免疫組織染色による標的タンパク質の染色スコアまたは標的タンパク質量を測定しておき、データを蓄積しておく。かかる蓄積データと測定結果を照らし合わせ、膵癌被験者の予後を判断する。

50

## 【 0 0 3 8 】

## 3 . 膵癌の予後診断キット

本発明に係る膵癌の予後診断キットは、タンパク質 I T G B 1 に対する抗体と、タンパク質 P O D X L に対する抗体及び / またはタンパク質 B C L 7 B に対する抗体を含む。当該キットは、免疫組織染色による標的タンパク質のスコア化または E L I S A 法を用いた上記本発明方法で用いることができる。

より詳しくは、例えば、抗 I T G B 1 抗体、並びに抗 P O D X L 抗体及び / または抗 B C L 7 B 抗体により摘出膵癌組織に対して免疫組織染色を行い、発現量をスコア化する。スコア化により、I T G B 1 と、P O D X L 及び B C L 7 B からなる群より選択される 1 以上の試料における発現量をスコア化することができる。また、抗 I T G B 1 抗体、並びに抗 P O D X L 抗体及び / または抗 B C L 7 B 抗体を結合させたプレートに被験者から得た試料を添加し、洗浄することにより、試料に含まれる I T G B 1 と、P O D X L 及び / または B C L 7 B を特異的に結合させる。

次いで、プレートに結合させた I T G B 1 と、P O D X L 及び / または B C L 7 B を、標識基を結合させた二次抗体などで検出し、当該標識基に応じた発色の強度などで I T G B 1 と、P O D X L 及び B C L 7 B からなる群より選択される 1 以上の試料における量を測定することができる。

## 【 0 0 3 9 】

本願は、2017年7月27日に出願された日本国特許出願第2017-145884号に基づく優先権の利益を主張するものである。2017年7月27日に出願された日本国特許出願第2017-145884号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 4 0 】

以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はもとより下記実施例によって制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも勿論可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

## 【 0 0 4 1 】

## ( 1 ) 被験者の選定

1999年から2014年の間に、高知大学医学部附属病院（高知県）および松山市民病院（愛媛県）で切除した膵癌症例102例を対象とした（表1）。高知大学医学部および松山市民病院の倫理委員会の承認を得た説明文書を用いて、患者本人から文書による同意を得てから症例登録を行った。手術にて膵癌組織を摘出後、速やかにホルマリン固定し、パラフィンブロックに包埋した。パラフィンブロックから作製したスライドを用いて各標的タンパク質に特異的な抗体を用いて免疫組織染色を行った。被験者102名の特徴を表1にまとめる。

## 【 0 0 4 2 】

10

20

30

【表 1】

特徴	Percentage (%)		特徴	Percentage (%)	
手術時の年齢			遠隔転移*		
40-50	3.9	[n = 4]	M0	96.1	[n = 98]
50-60	16.7	[n = 17]	M1	3.9	[n = 4]
60-70	31.4	[n = 32]	組織型†		
70-80	40.2	[n = 41]	PanIN	2.0	[n = 2]
> 80	7.8	[n = 8]	高分化型	29.4	[n = 30]
性別			中分化型	58.8	[n = 60]
男性	54.9	[n = 56]	低分化型	9.8	[n = 10]
女性	45.1	[n = 46]	脈管侵襲†		
ステージ*			v0	55.4	[n = 57]
0	2.0	[n = 2]	v1	30.7	[n = 31]
IA	3.9	[n = 4]	v2	10.9	[n = 11]
IB	7.8	[n = 8]	v3	3.0	[n = 3]
IIA	31.4	[n = 32]	リンパ管侵襲†		
IIB	49.0	[n = 50]	ly0	42.6	[n = 43]
III	2.0	[n = 2]	ly1	33.6	[n = 34]
IV	3.9	[n = 4]	ly2	19.9	[n = 21]
原発腫瘍*			ly3	3.9	[n = 4]
Tis	2.0	[n = 2]	神経侵襲†		
T1	5.9	[n = 6]	n0	19.6	[n = 20]
T2	14.6	[n = 15]	n1	38.2	[n = 39]
T3	75.5	[n = 77]	n2	28.4	[n = 29]
T4	2.0	[n = 2]	n3	13.8	[n = 14]
局所リンパ節*					
N0	45.1	[n = 46]			
N1	54.9	[n = 56]			

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

## 【 0 0 4 3 】

## ( 2 ) 染色試験

本発明者は膵癌細胞の浸潤・転移機構の解明するための研究を行っている。独自に行った研究の成果として、膵癌細胞の浸潤・転移に関わっている8種のタンパク質 ( V a v 3 , P O D X L , C C D C 8 8 A , S C G B 1 D 2 , B C L 7 B , A R H G E F 4 , W A S F 2 , I T G B 1 ) を同定した。これらの8種のタンパク質それぞれに対して特異的な市販抗体を用いて免疫組織染色を行い、下記の基準に基づき、染色結果をスコア化した。具体的には、切片上の腫瘍組織に占める陽性細胞の範囲 ( 「 1 」 < 5 0 % ; 「 2 」 5 0 - 8 0 % ; 「 3 」 > 8 0 % ) と、染色の強弱 ( 「 1 」 ランゲルハンス島より弱い ; 「 2 」 ラン

10

20

30

40

50

ゲルハンス島と同程度；「3」ランゲルハンス島より強い)のスコアを加算した値とした。スコア4以上を「高発現」、スコア3以下を「低発現」と判定した。膵癌患者102例の発現レベルの結果を下記表に示す。また各タンパク質の病理染色画像の一例を、図2-2、図2-3、図3-2、図3-3、図4-2、図4-3、図5-2、図5-3、図6-2、図6-3、図7-2、図7-3、図8-2、図8-3、図9-2、図9-3に示す。

【0044】

【表2】

	Percentage (%)			Percentage (%)	
<b>Vav3</b>			<b>BCL7B</b>		
低発現	63.7	[n = 65]	低発現	72.5	[n = 74]
高発現	36.3	[n = 37]	高発現	27.5	[n = 28]
<b>PODXL</b>			<b>ARHGEF4</b>		
低発現	70.6	[n = 72]	低発現	62.7	[n = 64]
高発現	29.4	[n = 30]	高発現	37.3	[n = 38]
<b>CCDC88A</b>			<b>WASF2</b>		
低発現	75.5	[n = 77]	低発現	72.5	[n = 74]
高発現	24.5	[n = 25]	高発現	27.5	[n = 28]
<b>SCGB1D2</b>			<b>ITGB1</b>		
低発現	56.9	[n = 58]	低発現	67.6	[n = 69]
高発現	43.1	[n = 44]	高発現	32.4	[n = 33]

10

20

30

【0045】

上記染色結果と、臨床病理学的因子を比較検討した。各タンパク質の発現と臨床病理学的パラメーターとの相関を表3~10に示す。

【0046】

【表 3】

	Vav3 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.470
0	3.1	[n = 2]	0	[n = 0]	
IA	4.6	[n = 3]	2.6	[n = 1]	
IB	9.2	[n = 6]	5.4	[n = 2]	
IIA	24.6	[n = 16]	43.2	[n = 16]	
IIB	52.3	[n = 34]	43.2	[n = 16]	10
III	3.1	[n = 2]	0	[n = 0]	
IV	3.1	[n = 2]	5.4	[n = 2]	
原発腫瘍*					0.790
Tis	3.1	[n = 2]	0	[n = 0]	
T1	4.6	[n = 3]	8.1	[n = 3]	
T2	16.9	[n = 11]	10.8	[n = 4]	
T3	72.3	[n = 47]	81.1	[n = 30]	
T4	3.1	[n = 2]	0	[n = 0]	20
局所リンパ節*					0.301
N0	41.5	[n = 27]	54.1	[n = 20]	
N1	48.5	[n = 38]	45.9	[n = 17]	
遠隔転移*					0.619
M0	96.9	[n = 63]	94.6	[n = 35]	
M1	3.1	[n = 2]	5.4	[n = 2]	
組織型†					0.263
PanIN	3.1	[n = 2]	0	[n = 0]	30
高分化型	26.2	[n = 17]	35.2	[n = 13]	
中分化型	48.5	[n = 38]	62.2	[n = 23]	
低分化型	12.2	[n = 8]	2.6	[n = 1]	
脈管侵襲†					0.566
v0 + v1	87.8	[n = 57]	83.8	[n = 31]	
V2 + v3	12.2	[n = 8]	16.2	[n = 6]	
リンパ管侵襲†					0.350
ly0 + ly1	77.3	[n = 47]	81.1	[n = 30]	40
ly2 + ly3	22.7	[n = 18]	18.9	[n = 7]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 4 7 】

【表4】

	PODXL 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.710
0	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
IA	4.2	[n = 3]	3.3	[n = 1]	
IB	9.7	[n = 7]	3.3	[n = 1]	
IIA	33.3	[n = 24]	26.7	[n = 8]	
IIB	43.2	[n = 31]	63.4	[n = 19]	10
III	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
IV	4.2	[n = 3]	3.3	[n = 1]	
原発腫瘍*					0.973
Tis	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
T1	5.4	[n = 4]	6.6	[n = 2]	
T2	14.1	[n = 10]	16.7	[n = 5]	
T3	75.1	[n = 54]	76.7	[n = 23]	
T4	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	20
局所リンパ節*					0.277
N0	50	[n = 36]	36.7	[n = 11]	
N1	50	[n = 36]	63.3	[n = 19]	
遠隔転移*					1
M0	95.8	[n = 69]	96.7	[n = 29]	
M1	4.2	[n = 3]	3.3	[n = 1]	
組織型†					0.048
PanIN	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	30
高分化型	33.3	[n = 24]	20.0	[n = 6]	
中分化型	59.8	[n = 43]	60.0	[n = 18]	
低分化型	4.2	[n = 3]	20.0	[n = 6]	
脈管侵襲†					0.110
v0 + v1	90.3	[n = 65]	76.7	[n = 23]	
V2 + v3	9.7	[n = 7]	23.3	[n = 7]	
リンパ管侵襲†					0.452
ly0 + ly1	77.8	[n = 56]	70.0	[n = 21]	40
ly2 + ly3	22.2	[n = 16]	30.0	[n = 9]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 4 8 】

【表5】

	CCDC88A 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				
0	2.6	[n = 2]	0	[n = 0]	
IA	3.9	[n = 3]	4.0	[n = 1]	
IB	7.8	[n = 6]	8.0	[n = 2]	
IIA	29.9	[n = 23]	36.0	[n = 9]	0.938
IIB	50.6	[n = 39]	44.0	[n = 11]	
III	1.3	[n = 1]	4.0	[n = 1]	
IV	3.9	[n = 3]	4.0	[n = 1]	
<b>原発腫瘍*</b>					
Tis	2.6	[n = 2]	0	[n = 0]	
T1	6.5	[n = 5]	4.0	[n = 1]	
T2	13.0	[n = 10]	20.0	[n = 5]	0.656
T3	76.6	[n = 59]	72.0	[n = 18]	
T4	1.3	[n = 1]	4.0	[n = 1]	
<b>局所リンパ節*</b>					
N0	44.2	[n = 34]	52.0	[n = 13]	0.644
N1	55.8	[n = 43]	48.0	[n = 12]	
<b>遠隔転移*</b>					
M0	96.1	[n = 74]	96.0	[n = 24]	1
M1	3.9	[n = 3]	4.0	[n = 1]	
<b>組織型†</b>					
PanIN	2.6	[n = 2]	0	[n = 0]	
高分化型	29.9	[n = 23]	32.0	[n = 8]	0.9391
中分化型	54.5	[n = 42]	60.0	[n = 15]	
低分化型	13.0	[n = 10]	8.0	[n = 2]	
<b>脈管侵襲†</b>					
v0 + v1	87	[n = 67]	84.0	[n = 21]	0.741
V2 + v3	13	[n = 10]	16.0	[n = 4]	
<b>リンパ管侵襲†</b>					
ly0 + ly1	76.6	[n = 59]	72.0	[n = 18]	0.789
ly2 + ly3	23.4	[n = 18]	28.0	[n = 7]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 4 9 】



【表 6】

	SCGB1D2 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.876
0	1.7	[n = 1]	2.3	[n = 1]	
IA	3.4	[n = 2]	4.5	[n = 2]	
IB	10.3	[n = 6]	4.5	[n = 2]	
IIA	31.1	[n = 18]	31.8	[n = 14]	
IIB	46.7	[n = 27]	52.4	[n = 23]	10
III	3.4	[n = 2]	0	[n = 0]	
IV	3.4	[n = 2]	4.5	[n = 2]	
原発腫瘍*					0.890
Tis	1.7	[n = 1]	2.3	[n = 1]	
T1	5.2	[n = 3]	6.8	[n = 3]	
T2	15.5	[n = 9]	23.6	[n = 6]	
T3	74.2	[n = 43]	77.3	[n = 34]	
T4	3.4	[n = 2]	0	[n = 0]	20
局所リンパ節*					0.841
N0	45.3	[n = 27]	43.2	[n = 19]	
N1	54.7	[n = 31]	56.8	[n = 25]	
遠隔転移*					1
M0	96.6	[n = 56]	95.5	[n = 42]	
M1	3.4	[n = 2]	4.5	[n = 2]	
組織型†					0.878
PanIN	1.7	[n = 1]	2.3	[n = 1]	30
高分化型	29.3	[n = 17]	29.5	[n = 13]	
中分化型	56.9	[n = 33]	61.4	[n = 27]	
低分化型	12.1	[n = 7]	6.8	[n = 3]	
脈管侵襲†					0.144
v0 + v1	91.2	[n = 53]	79.5	[n = 35]	
V2 + v3	8.8	[n = 5]	20.5	[n = 9]	
リンパ管侵襲†					0.248
ly0 + ly1	70.7	[n = 41]	81.8	[n = 36]	40
ly2 + ly3	29.3	[n = 17]	18.2	[n = 8]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 5 0 】

【表 7】

	BCL7B 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.572
0	1.4	[n = 1]	3.6	[n = 1]	
IA	4.0	[n = 3]	3.6	[n = 1]	
IB	9.5	[n = 7]	3.6	[n = 1]	
IIA	31.1	[n = 23]	32.1	[n = 9]	
IIB	48.6	[n = 36]	50.0	[n = 14]	10
III	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
IV	2.7	[n = 2]	7.1	[n = 2]	
原発腫瘍*					0.258
Tis	1.4	[n = 1]	3.6	[n = 1]	
T1	6.7	[n = 5]	3.6	[n = 1]	
T2	17.6	[n = 13]	7.1	[n = 2]	
T3	71.6	[n = 53]	85.7	[n = 24]	
T4	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	20
局所リンパ節*					1
N0	45.9	[n = 34]	46.4	[n = 13]	
N1	54.1	[n = 40]	53.6	[n = 15]	
遠隔転移*					0.302
M0	97.3	[n = 72]	92.9	[n = 26]	
M1	2.7	[n = 2]	7.1	[n = 2]	
組織型†					0.774
PanIN	1.4	[n = 1]	3.6	[n = 1]	30
高分化型	29.7	[n = 22]	32.1	[n = 9]	
中分化型	58.1	[n = 43]	50.0	[n = 14]	
低分化型	10.8	[n = 8]	14.3	[n = 4]	
脈管侵襲†					1
v0 + v1	86.5	[n = 64]	85.7	[n = 24]	
V2 + v3	13.5	[n = 10]	14.3	[n = 4]	
リンパ管侵襲†					0.798
ly0 + ly1	74.3	[n = 55]	78.6	[n = 22]	40
ly2 + ly3	25.7	[n = 19]	21.4	[n = 6]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 5 1 】

【表 8】

	ARHGEF4 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.912
0	3.2	[n = 2]	0	[n = 0]	
IA	4.7	[n = 3]	2.6	[n = 1]	
IB	9.3	[n = 6]	5.3	[n = 2]	
IIA	28.1	[n = 18]	36.9	[n = 14]	
IIB	48.4	[n = 31]	50.0	[n = 19]	10
III	1.6	[n = 1]	2.6	[n = 1]	
IV	4.7	[n = 3]	2.6	[n = 1]	
原発腫瘍*					0.595
Tis	3.2	[n = 2]	0	[n = 0]	
T1	7.7	[n = 5]	2.6	[n = 1]	
T2	12.5	[n = 8]	18.4	[n = 7]	
T3	75.0	[n = 48]	76.4	[n = 29]	
T4	1.6	[n = 1]	2.6	[n = 1]	20
局所リンパ節*					1
N0	45.3	[n = 29]	47.4	[n = 18]	
N1	54.7	[n = 35]	52.6	[n = 20]	
遠隔転移*					1
M0	95.3	[n = 61]	97.4	[n = 37]	
M1	4.7	[n = 3]	2.6	[n = 1]	
組織型†					0.117
PanIN	3.2	[n = 2]	0	[n = 0]	30
高分化型	34.3	[n = 22]	23.6	[n = 9]	
中分化型	56.2	[n = 36]	55.3	[n = 21]	
低分化型	6.3	[n = 4]	21.1	[n = 8]	
脈管侵襲†					0.173
v0 + v1	87.5	[n = 56]	84.2	[n = 32]	
V2 + v3	12.5	[n = 8]	15.8	[n = 6]	
リンパ管侵襲†					0.636
ly0 + ly1	73.4	[n = 47]	78.9	[n = 30]	40
ly2 + ly3	6.6	[n = 17]	21.1	[n = 8]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 5 2 】

【表 9】

	WASF2 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.621
0	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
IA	2.7	[n = 2]	7.1	[n = 2]	
IB	9.5	[n = 7]	3.6	[n = 1]	
IIA	29.7	[n = 22]	35.7	[n = 10]	
IIB	50.0	[n = 37]	46.4	[n = 13]	10
III	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
IV	2.7	[n = 2]	7.1	[n = 2]	
原発腫瘍*					0.605
Tis	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	
T1	4.1	[n = 3]	10.7	[n = 3]	
T2	16.2	[n = 12]	10.7	[n = 3]	
T3	74.3	[n = 55]	78.6	[n = 22]	
T4	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	20
局所リンパ節*					0.373
N0	41.9	[n = 31]	53.6	[n = 15]	
N1	58.1	[n = 43]	46.4	[n = 13]	
遠隔転移*					0.302
M0	97.3	[n = 72]	92.9	[n = 26]	
M1	2.7	[n = 2]	7.1	[n = 2]	
組織型†					0.598
PanIN	2.7	[n = 2]	0	[n = 0]	30
高分化型	31.1	[n = 23]	28.5	[n = 8]	
中分化型	56.7	[n = 42]	53.6	[n = 15]	
低分化型	9.5	[n = 7]	17.9	[n = 5]	
脈管侵襲†					0.2
v0 + v1	89.2	[n = 66]	78.6	[n = 22]	
V2 + v3	10.8	[n = 8]	21.4	[n = 6]	
リンパ管侵襲†					0.798
ly0 + ly1	74.3	[n = 55]	78.6	[n = 22]	40
ly2 + ly3	25.7	[n = 19]	21.4	[n = 6]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

【 0 0 5 3 】

【表 10】

	ITGB1 発現				P
	低発現		高発現		
ステージ*	percentage (%)				0.876
0	2.9	[n = 2]	0	[n = 0]	
IA	2.9	[n = 2]	6.0	[n = 2]	
IB	10.1	[n = 7]	3.0	[n = 1]	
IIA	30.4	[n = 21]	33.3	[n = 11]	
IIB	49.3	[n = 34]	48.6	[n = 16]	10
III	2.9	[n = 2]	0	[n = 0]	
IV	1.5	[n = 1]	9.1	[n = 3]	
原発腫瘍*					0.890
Tis	2.9	[n = 2]	0	[n = 0]	
T1	5.8	[n = 4]	6.0	[n = 2]	
T2	13.0	[n = 9]	18.2	[n = 6]	
T3	75.4	[n = 52]	75.8	[n = 25]	
T4	2.9	[n = 2]	0	[n = 0]	20
局所リンパ節*					0.841
N0	43.5	[n = 30]	48.6	[n = 16]	
N1	56.5	[n = 39]	51.4	[n = 17]	
遠隔転移*					1
M0	98.5	[n = 68]	90.9	[n = 30]	
M1	1.5	[n = 1]	9.1	[n = 3]	
組織型†					0.878
PanIN	2.9	[n = 2]	0	[n = 0]	30
高分化型	34.8	[n = 24]	18.2	[n = 6]	
中分化型	55.1	[n = 38]	66.7	[n = 22]	
低分化型	7.2	[n = 5]	15.1	[n = 5]	
脈管侵襲‡					0.144
v0 + v1	87.0	[n = 60]	84.9	[n = 28]	
V2 + v3	13.0	[n = 9]	15.1	[n = 5]	
リンパ管侵襲‡					0.248
ly0 + ly1	88.4	[n = 61]	81.8	[n = 27]	40
ly2 + ly3	11.6	[n = 8]	18.2	[n = 6]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

## 【 0 0 5 4 】

上記結果が示すように、PODXLには膵癌細胞の組織型との相関が認められたものの ( $P < 0.05$ )、各タンパク質は概ね臨床病理学的因子との強い関連が認められなかった。すなわち、上記8種のタンパク質は、臨床病理学的因子との関連性が見出されないため、これら8種のタンパク質は、臨床ステージから独立した因子であるという知見が得ら

れた。

【 0 0 5 5 】

( 3 ) 8 種のタンパク質と生存率との関係

まず Kaplan-Meier 法による全膵癌患者の生存率を示す ( 図 1 )。手術から最終観察までの期間は 18 カ月から 192 カ月であった ( 中央値 64 カ月 )。全 102 症例の生存期間中央値は 26 カ月 ( 95% 信頼区間, 23 - 33 )、3 年生存率は 35.1% ( 95% 信頼区間, 25.6 - 44.8 )、5 年生存率は 25.9% ( 95% 信頼区間, 17.2 - 35.5 ) であった。

次に、Kaplan-Meier 法を用いて、Vav3 ( 図 2 - 1 )、PODXL ( 図 3 - 1 )、CCDC88A ( 図 4 - 1 )、SCGB1D2 ( 図 5 - 1 )、BCL7B ( 図 6 - 1 )、ARHGEF4 ( 図 7 - 1 )、WASF2 ( 図 8 - 1 )、ITGB1 ( 図 9 - 1 ) の高発現群と低発現群の生存率を比較した。いずれのタンパク質においても、高発現群の生存率は低発現群に比較して有意に低かった (  $P < 0.05$  )。

また単変量・多変量解析では、いずれのタンパク質も膵癌患者の予後を規定する独立因子であった (  $P < 0.05$  ; 表 11 )。

【 0 0 5 6 】

【 表 1 1 】

	全生存期間			
	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Vav3 発現	0.518 (0.318-0.845)	0.008	0.564 (0.343-0.927)	0.0239
PODXL 発現	0.345 (0.213-0.559)	0.585e-05	0.296 (0.178-0.494)	3.126e-06
CCDC88A 発現	0.497 (0.295-0.836)	0.008	0.519 (0.306-0.877)	0.014
SCGB1D2 発現	0.538(0.337-0.857)	0.009	0.556 (0.342-0.903)	0.017
BCL7B 発現	0.440 (0.267-0.726)	0.001	0.343 (0.195-0.603)	1.960e-04
ARHGEF4 発現	0.345 (0.213-0.559)	0.0005	0.411 (0.239-0.706)	0.001
WASF2 発現	0.398 (0.242-0.653)	2.662e-04	0.376 (0.226-0.627)	1.746e-04
ITGB1 発現	2.507(1.525-4.123)	2.924e-04	2.264 (1.365-3.757)	0.001

【 0 0 5 7 】

これらの結果から、膵癌細胞における上記 8 種のタンパク質の発現は、膵癌患者の予後を予測し得る予後マーカーであることが明らかとなった。

【 0 0 5 8 】

( 4 ) Cox 比例ハザードモデルの検証

統計解析ソフトウェアとして、R version 3.3.1. ' survival ', and ' party ' Packages を使用した。

< 主要評価項目 >

回数で使用した変数アウトカムは、手術 ~ 最終観察日までの期間と生死である。

< 予測因子 >

- ・手術時の年齢 ; 連続量とした。
- ・性別
- ・ステージ ; ステージ 0 は 2 例しかないため、ステージ 0 とステージ I を合わせた。ステージ I I A とステージ I I B を合わせて Reference とした。またステージ I I I とステージ I V を合わせた。
- ・組織型 ; 中分化型 + 低分化型と、PanIN - 1 + PanIN - 2 + 高分化型の 2 つのカテゴリーに分けた。

- ・ 脈管侵襲；強弱（0 + 1 と、2 + 3）の2つのカテゴリーに分けた。
- ・ リンパ管侵襲；強弱（0 + 1 と、2 + 3）の2つのカテゴリーに分けた。
- ・ 神経侵襲；強弱（0 + 1 と、2 + 3）の2つのカテゴリーに分けた。
- ・ 8種のタンパク質（Vav3, PODXL, CCDC88A, SCGB1D2, BCL7B, ARHGAP4, WASF2, ITGB1）；各タンパク質の染色スコアを3以下と4以上の2つのカテゴリーに分けた。

【0059】

表12にCox proportional hazards regression modelによる単変量解析の結果を示す。上記8種のタンパク質では、オッズ比が1.80から2.89の範囲にあった。また臨床病理学因子の中で最もオッズ比が高かったものはステージIIIとステージIVを合わせた2.56であった。

【0060】

【表 1 2】

共変量	オッズ比 HR [95%CI]	
手術時の年齢	1.02[0.99, 1.04]	
性別		
男性 (vs.女性)	1.10[0.69, 1.76]	
ステージ*		
0, IA, IB	0.21[0.07, 0.59]	10
IIA, IIB	Reference	
III, IV	2.56[1.09, 5.98]	
組織型†		
中分化型+低分化型 (vs. PanIN-1+ PanIN-2+高分化型)	1.43[0.87, 2.36]	
血管浸潤†		
v2+v3 (vs. v0+v1)	1.92[1.03, 3.59]	
リンパ浸潤†		
ly2+ly3 (vs. ly0+ly1)	1.26[0.75, 2.14]	20
神経侵襲†		
n2+n3 (vs. n0+n1)	1.50[0.94, 2.37]	
<b>Vav3</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	1.80[1.11, 2.91]	
<b>PODXL</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	2.89[1.78, 4.68]	
<b>CCDC88A</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	1.88[1.12, 3.14]	30
<b>SCGB1D2</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	1.85[1.16, 2.96]	
<b>BCL7B</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	2.27[1.37, 3.74]	
<b>ARHGEF4</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	2.39[1.45, 3.93]	
<b>WASF2</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	2.51[1.53, 4.12]	40
<b>ITGB1</b>		
score ≥ 4 (vs. score < 4)	2.50[1.52, 4.12]	

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

†; 日本膵臓学会の膵癌分類に従って分類される

PanIN; 膵臓上皮内腫瘍

## 【 0 0 6 1 】

更に、Cox proportional hazards regression modelを用いた変数減少法による多変量解析の結果を表 1 3 に、同モデルの変数増加法による多変量解析の結果を表 1 4 に示す。

## 【 0 0 6 2 】



【表 1 3】

	ハザード比	95% CI	P
ステージ*			
0 + IA + IB	0.1773	0.06158-0.5104	1.343e-03
III + IV	3.7490	1.54300-9.1120	3.535e-03
ARHGEF4	1.4950	0.84130-2.6560	0.1704000
PODXL	2.5350	1.49500-4.2980	5.567e-04
BCL7B	1.9890	1.09200-3.6230	0.0246000
ITGB1	1.6810	0.98720-2.8630	0.0557900

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

【0063】

【表 1 4】

	ハザード比	95% CI	P
ステージ*			
0 + IA + IB	0.1999	0.06926-0.5769	2.908e-03
III + IV	4.0520	1.65200-9.9350	2.234e-03
ARHGEF4	1.7050	0.92840-3.1300	0.085350
PODXL	2.3400	1.36700-4.0050	1.94e-03
BCL7B	1.8590	1.01400-3.4060	0.044830
ITGB1	1.7310	1.02000-2.9360	0.041870

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

【0064】

2つの変数選択法を用いた結果から、膵癌の予後を予測し得るCox比例ハザードモデルのハザードとしては、ステージ、PODXL、BCL7B、ITGB1、ARHGEF4が同定された。

【0065】

(5) 効率的な組み合わせの選定

Cox proportional hazards regression modelを用いた変数減少法による多変量解析を行い、効率的な組み合わせを求めた。解析に際しては、上記「(4)Cox比例ハザードモデルの検証」で同定されたPODXL、BCL7B、ITGB1、及びARHGEF4の4つの中から、2つのタンパク質の組み合わせを全て選定し、上記「(2)染色試験」で求めた染色スコアを乗じた値を使用した。すなわち本項では、染色スコアの積が入ったモデルを考えることにより検証を行った。

解析に組み入れた因子は以下の通りである。

&lt; 因子 &gt;

・ステージ；ステージ0とステージIを合わせたものと、ステージIIIとステージIVを合わせたもの

・神経侵襲

・PODXL、BCL7B、ITGB1、ARHGEF4の染色スコア・神経侵襲のスコアと、各PODXL、BCL7B、ITGB1、ARHGEF4の染色スコアの積

10

20

30

40

50

・PODXL、BCL7B、ITGB1、及びARHGEF4の4つの中から、2つのタンパク質の組み合わせを全て選定し、各染色スコア同士の積結果を表15に示す。

【0066】

【表15】

	ハザード比	95% CI	P
ステージ*			
0+IA+IB	0.2484	0.08779-0.7027	8.665e-03
III+IV	3.0460	1.25100-7.4190	1.418e-02
ARHGEF4	2.5240	1.27500-4.9960	7.866e-03
ARHGEF4-ITGB1	0.2171	0.08037-0.5865	2.593e-03
PODXL-ITGB1	6.2670	2.58200-15.2100	4.964e-05
BCL7B-ITGB1	3.9320	1.73600-8.9060	1.031e-03

10

\*; 国際対がん連合の分類に従って分類される

【0067】

表15が示すように、ITGB1とPODXLとの組み合わせ、或いは、ITGB1とBCL7Bとの組み合わせ、を含む因子は、5年生存率が低いステージIII~IV(3.0460)にも勝るハザード比を示していることが分かる。特にITGB1とPODXLの組み合わせでは、ハザード比が6.2670と極めて高いことが分かる。解析には、PODXL、BCL7B、ITGB1単独の染色スコアも因子として組み入れていたものの、変数減少法により解析途中で除外される結果となった。すなわち予後マーカーが、ITGB1とPODXLとの組み合わせ、或いは、ITGB1とBCL7Bとの組み合わせ、を含むことにより、優れた感度と特異性で、膵癌患者、特に膵癌術後の患者の予後を予測できることが分かった。

20

【0068】

なお上記の評価に使用したタンパク質は、以下の配列番号のアミノ酸配列を有する。

30

Vav3; 配列番号4

CCDC88A; 配列番号5

SCGB1D2; 配列番号6

ARHGEF4; 配列番号7

WASF2; 配列番号8

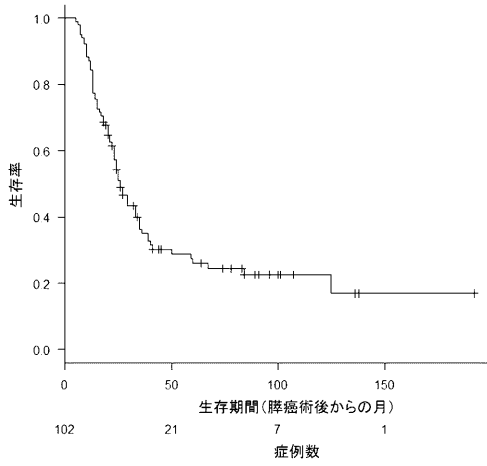
【産業上の利用可能性】

【0069】

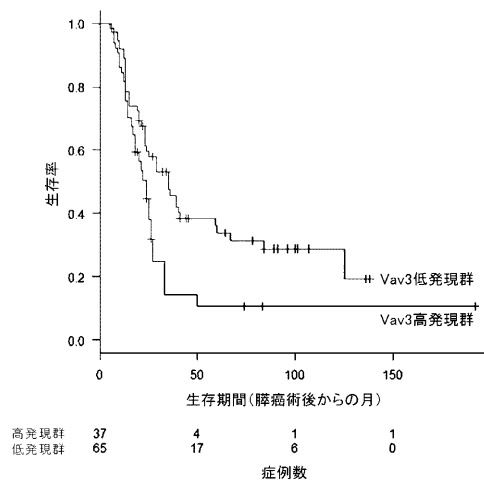
本発明に係る予後マーカーによれば、臨床の現場において、ステージ分類に勝る膵癌患者の“予後”の予測が可能となるため、膵癌患者に対して、膵癌患者の予後を考慮した適切な治療法の選定が可能となる。

40

【 図 1 】

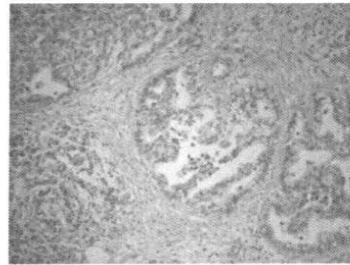


【 図 2 - 1 】



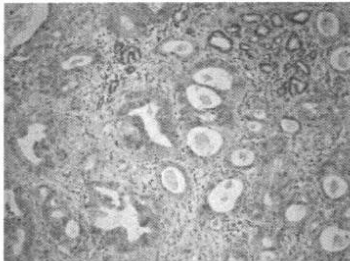
【 図 2 - 2 】

低発現Vav3



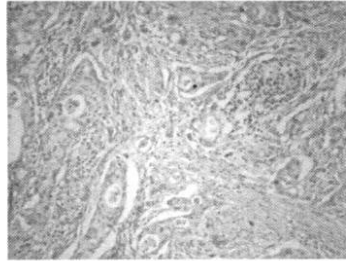
【 図 2 - 3 】

高発現Vav3

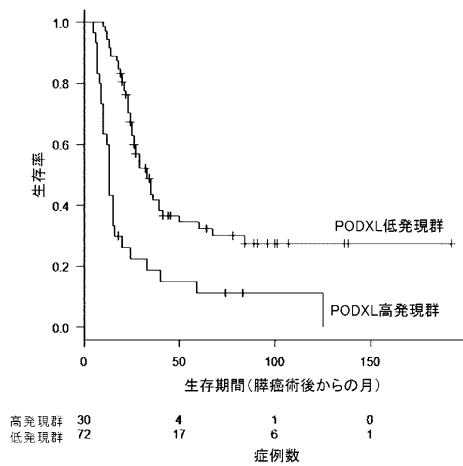


【 図 3 - 2 】

低発現PODXL

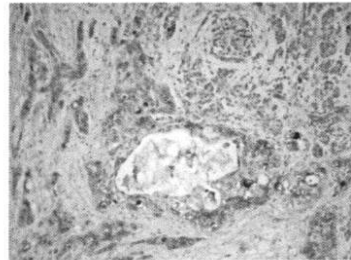


【 図 3 - 1 】

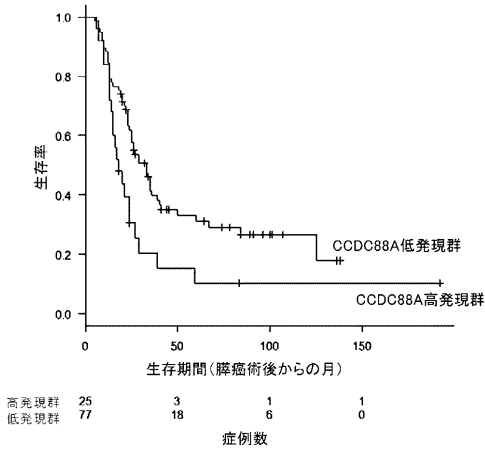


【 図 3 - 3 】

高発現PODXL

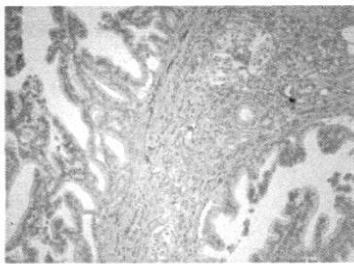


【図4-1】



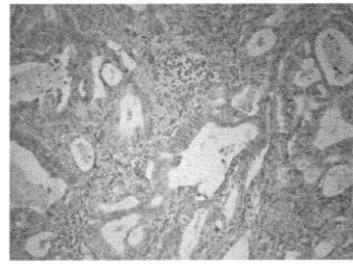
【図4-2】

低発現CCDC88A

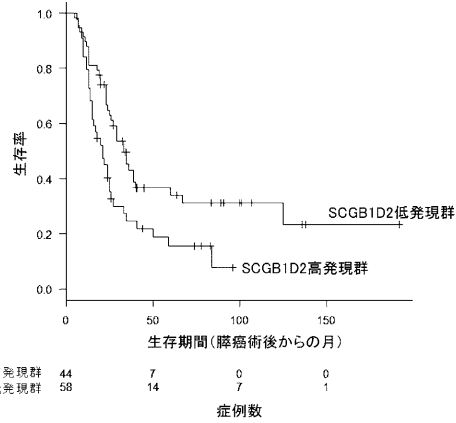


【図4-3】

高発現CCDC88A



【図5-1】



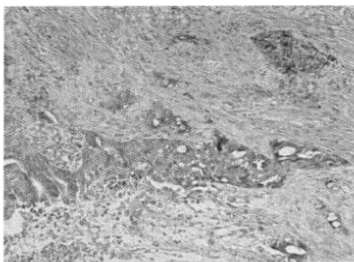
【図5-2】

低発現SCGB1D2

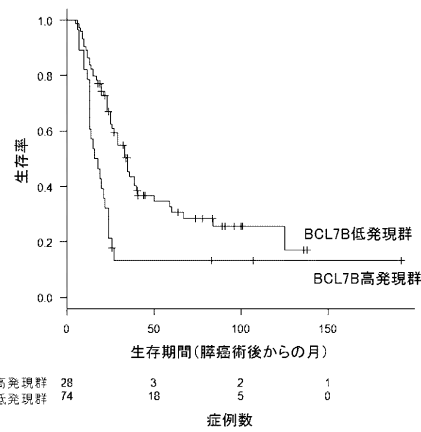


【図5-3】

高発現SCGB1D2

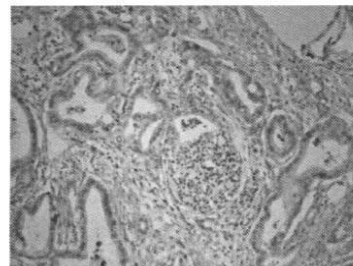


【図6-1】



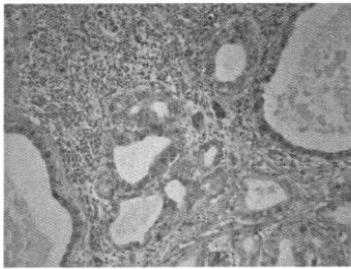
【図6-2】

低発現BCL7B



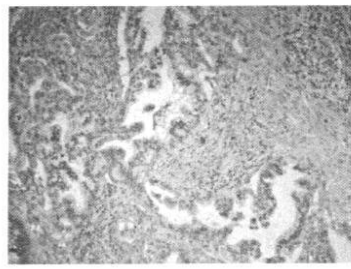
【図6-3】

高発現BCL7B

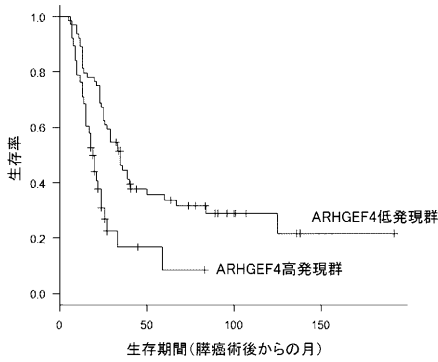


【図7-2】

低発現ARHGEF4



【図7-1】

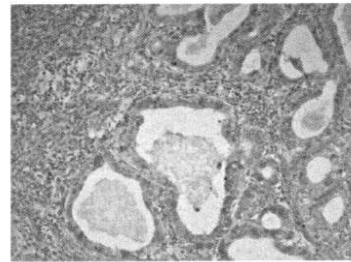


高発現群	38	2	0	0
低発現群	64	19	7	1

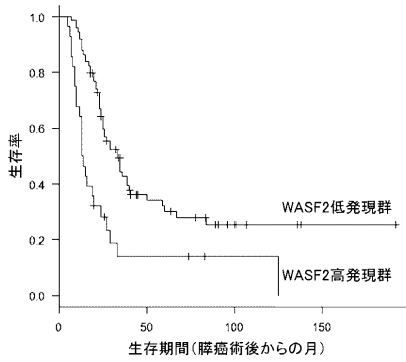
症例数

【図7-3】

高発現ARHGEF4



【図8-1】

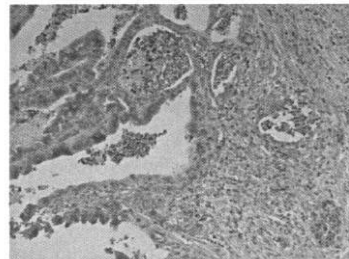


高発現群	28	3	1	0
低発現群	74	18	6	1

症例数

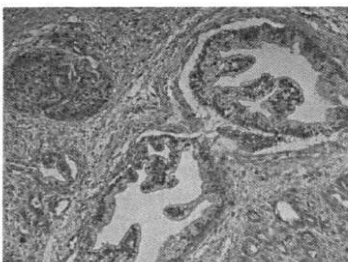
【図8-3】

高発現WASF2

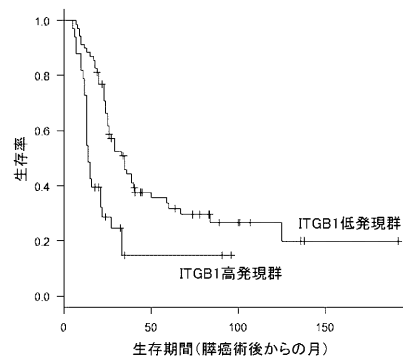


【図8-2】

低発現WASF2



【図9-1】

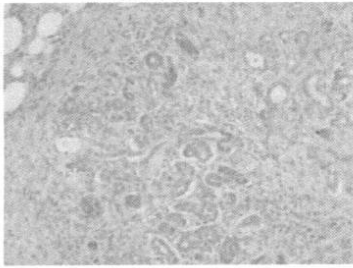


低発現群	69	19	7	1
高発現群	33	2	0	0

症例数

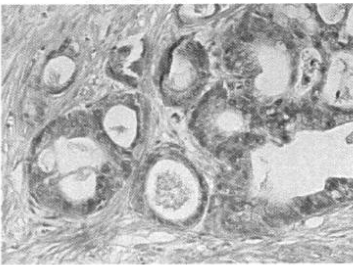
【 図 9 - 2 】

低発現ITGB1



【 図 9 - 3 】

高発現ITGB1



【 配列表 】

2019021654000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/022186
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. G01N33/574(2006.01)i, C07K14/47(2006.01)i, C07K14/705(2006.01)i, C07K16/28(2006.01)i, C07K16/30(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. G01N33/574, C07K14/47, C07K14/705, C07K16/28, C07K16/30  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TANIUCHI, K. et al., "Podocalyxin-like protein, linked to poor prognosis of pancreatic cancers, promotes cell invasion by binding to gelsolin", CANCER SCIENCE, 02 September 2016, vol. 107/no. 10, pp. 1430-1442	1-12
A	WO 2017/098915 A1 (KOCHI UNIVERSITY) 15 June 2017 (Family: none)	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 29 August 2018 (29.08.2018)		Date of mailing of the international search report 11 September 2018 (11.09.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/022186

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/022472 A1 (NAGOYA UNIVERSITY) 09 February 2017 (Family: none)	1-12
A	JP 2017-108686 A (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY) 22 June 2017 (Family: none)	1-12
A	WO 2016/049045 A1 (FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER) 31 March 2016 & US 2017/0322216 A1	1-12
P, A	TANIUCHI, K. et al., "BCL7B, a predictor of poor prognosis of pancreatic cancers, promotes cell motility and invasion by influencing CREB signaling", AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH, 01 March 2018, vol. 8/no. 3, pp. 387-404	1-12



国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 2 2 1 8 6	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/574(2006.01)i, C07K14/47(2006.01)i, C07K14/705(2006.01)i, C07K16/28(2006.01)i, C07K16/30(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. G01N33/574, C07K14/47, C07K14/705, C07K16/28, C07K16/30			
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 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018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) CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			
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	
A	TANIUCHI, K. et al., Podocalyxin-like protein, linked to poor prognosis of pancreatic cancers, promotes cell invasion by binding to gelsolin, CANCER SCIENCE, 2016.09.02, Vol.107/No.10, pp.1430-1442	1-12	
A	WO 2017/098915 A1 (国立大学法人高知大学) 2017.06.15, (ファミリーなし)	1-12	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 29.08.2018		国際調査報告の発送日 11.09.2018	
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) 西浦 昌哉	2 J 5704
		電話番号 03-3581-1101	内線 3252

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 2 2 1 8 6
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
A	WO 2017/022472 A1 (国立大学法人名古屋大学) 2017.02.09, (ファミリーなし)	1-12
A	JP 2017-108686 A (国立大学法人北海道大学) 2017.06.22, (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2016/049045 A1 (FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER) 2016.03.31, & US 2017/0322216 A1	1-12
P, A	TANIUCHI, K. et al., BCL7B, a predictor of poor prognosis of pancreatic cancers, promotes cell motility and invasion by influencing CREB signaling, AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH, 2018.03.01, Vol.8/No.3, pp.387-404	1-12

## フロントページの続き

(81)指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

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