

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【公表番号】特表2018-505658(P2018-505658A)

【公表日】平成30年3月1日(2018.3.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-008

【出願番号】特願2017-530266(P2017-530266)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 1 2 M	1/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 M	1/00	A
G 0 1 N	33/50	P
G 0 1 N	33/53	M
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月16日(2018.11.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

関心のある少なくとも1つの腫瘍型に関してP D - 1アンタゴニストに対する抗腫瘍応答を予測する遺伝子シグネチャーバイオマーカーを得る方法であって、

(a) 該腫瘍型を有すると診断された患者コホートにおける各患者から治療前腫瘍サンプルを得、

(b) 該コホートにおける各患者に関して、P D - 1アンタゴニストでの治療の後に抗腫瘍応答値を得、

(c) 遺伝子発現プラットフォームにおいて各遺伝子に関して各腫瘍サンプルにおける生RNAレベルを測定し、ここで、遺伝子発現プラットフォームは約50～約60個の遺伝子の臨床応答遺伝子セットおよび約10～約12個のハウスキーピング遺伝子の正規化遺伝子セットを含み、該臨床応答遺伝子の約90%は、該抗腫瘍応答と正に相關する腫瘍内RNAレベルを示し、該臨床応答遺伝子の約10%は、該抗腫瘍応答と負に相關する

腫瘍内 R N A レベルを示し、

(d) 該正規化遺伝子の測定 R N A レベルを用いて、該臨床応答遺伝子の測定生 R N A レベルのそれぞれを各腫瘍サンプルに関して正規化し、

(e) 関心のある遺伝子シグネチャーにおける各腫瘍サンプルおよび各遺伝子に関して、その遺伝子の所定の増倍係数を用いて該正規化 R N A 発現レベルを重み付けし、

(f) 各患者に関して、該重み付け R N A 発現レベルを加えて、該コホートにおける各患者に関する遺伝子シグネチャースコアを得、

(g) 該腫瘍サンプルの全てに関する遺伝子シグネチャースコアと該コホートにおける患者の全てに関する抗腫瘍応答値とを比較して、目標のバイオマーカーの臨床有用性基準を満たすように患者コホートを分類する該遺伝子シグネチャースコアに関するカットオフを選択することを含む方法。

【請求項 2】

遺伝子発現プラットフォームが、以下の表 1 に挙げられている遺伝子からなる、請求項 1 記載の方法。

【表1】

表1: 遺伝子発現プラットフォーム		
表1A. 臨床応答遺伝子セット - 正相関遺伝子		
遺伝子記号	アクセッション番号	典型的な標的領域
B2M	NM_004048.2	235-335
CASP8	NM_001228.4	301-401
CCL5	NM_002985.2	280-380
CCR5	NM_000579.1	2730-2830
CD1D	NM_001766.3	1428-1528
CD2	NM_001767.3	687-787
CD27	NM_001242.4	330-430
CD274	NM_014143.3	1245-1345
CD3D	NM_000732.4	110-210
CD3E	NM_000733.2	75-175
CD3G	NM_000073.2	515-615
CD4	NM_000616.4	975-1075
CD74	NM_001025159.1	964-1064
CD8A	NM_001768.5	1320-1420
CIITA	NM_000246.3	470-570
CMKLR1	NM_004072.1	770-870
CXCL10	NM_001565.1	40-140
CXCL13	NM_006419.2	210-310
CXCL9	NM_002416.1	1975-2075
CXCR6	NM_006564.1	95-195
GRAP2	NM_004810.2	232-332
GZMB	NM_004131.3	540-640
GZMK	NM_002104.2	700-800
HLA-DPB1	NM_002121.4	931-1031
HLA-DQA1	NM_002122.3	261-361
HLA-DRA	NM_019111.3	335-435
HLA-DRB1	NM_002124.1	985-1085
HLA-E	NM_005516.4	1204-1304
IDO1	NM_002164.3	50-150
IFNG	NM_000619.2	970-1070
IKZF3	NM_183232.2	1176-1276
IL10RA	NM_001558.2	150-250
IL2RB	NM_000878.2	1980-2080
IL2RG	NM_000206.1	595-695
IRF8	NM_002163.2	253-353
LAG3	NM_002286.5	1735-1835
LCK	NM_005356.2	1260-1360
LILRB1	NM_001081637.1	2332-2432
NKG7	NM_005601.3	632-732

P2RY8	NM_178129.3	425-525
PDCD1LG2	NM_025239.3	235-335
PSMB10	NM_002801.2	221-321
PTPRCAP	NM_005608.2	668-768
SAMHD1	NM_015474.2	640-740
SLAMF7	NM_021181.3	215-315
STAT1	NM_007315.2	205-305
TAGAP	NM_054114.3	169-269
TIGIT	NM_173799.2	1968-2068
TNFRSF14	NM_003820.2	916-1016
TNFSF13B	NM_006573.4	1430-1530
ZAP70	NM_001079.3	1175-1275

表1B. 臨床応答遺伝子セット - 負相関遺伝子

遺伝子記号	アクセシジョン番号	典型的な標的領域
CD276	NM_001024736.1	2120-2220
CTAG1B	NM_001327.2	285-385
DSG2	NM_001943.3	235-335
EGFR	NM_201282.1	360-460
SLC2A1	NM_006516.2	2500-2600
TSLP	NM_033035.4	899-999

表1C. 正規化遺伝子セット

遺伝子記号	アクセシジョン番号	典型的な標的領域
ABCF1	NM_001090.2	850-950
C14ORF102	NM_017970.3	3236-3336
G6PD	NM_000402.2	1155-1255
OAZ1	NM_004152.2	313-413
POLR2A	NM_000937.2	3775-3875
SDHA	NM_004168.1	230-330
STK11IP	NM_052902.2	565-665
TBC1D10B	NM_015527.3	2915-3015
TBP	NM_001172085.1	587-687
UBB	NM_018955.2	795-895
ZBTB34	NM_001099270.1	406-506

【請求項3】

選択されたカットオフ以上の遺伝子シグネチャースコアを有する腫瘍型の任意の腫瘍サンプルをバイオマーカー陽性として定め、選択されたカットオフ未満の遺伝子シグネチャースコアを有する腫瘍型の任意の腫瘍サンプルをバイオマーカー陰性として定めることを更に含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

P D - 1 アンタゴニストがベンプロリズマブ(p e m b r o l i z u m a b)である、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】

腫瘍型が膀胱癌、胃癌、頭頸部癌、トリプルネガティブ乳癌、肛門癌、胆道癌、結腸直腸癌、食道癌、卵巣癌または黑色腫である、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】

各臨床応答遺伝子に関する所定の増倍係数が、以下の表3Aに挙げられているスコア化重みセットの群から選択される同じスコア化重みセットのメンバーである、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【表2】

遺伝子	スコア化重み					
	セット 1.1	セット 1.2	セット 2.1	セット 2.2	セット 2.3	セット 2.4
B2M	0.011382	0.024936	0.018302	0.036653	0	0
CASP8	0.265228	0.117023	-0.00793	0.013772	0	0
CCL5	0.062629	0.033611	0.047293	0.047908	0.01828	0.008346
CCR5	0.128025	0.016349	0.015352	0.023896	0	0
CD1D	0.167559	0.083125	-0.00614	0.056356	0	0
CD2	0.045129	0.061991	0.008459	0.040452	0	0
CD27	0.165679	0.077354	0.060905	0.074524	0.026115	0.072293
CD274	-0.02972	-0.00707	0.06064	0.068105	0.003785	0.042853
CD276	-0.76078	-0.09354	-0.31072	-0.13562	-0.30985	-0.0239
CD3D	0.018391	0.012381	0.03676	0.03169	0	0
CD3E	-0.10144	-0.01782	-0.03552	-0.01259	0	0
CD3G	-0.01041	-0.00352	-0.00427	0.015561	0	0
CD4	0.022836	-0.00129	-0.03541	-0.02984	0	0
CD74	0.178222	0.080644	0.043171	-0.00578	0	0
CD8A	0.03988	0.007395	0.018698	0.058196	0	0.031021
CIITA	0.082422	0.025467	0.007537	-0.05867	0	0
CMKLR1	0.133949	0.143101	0.015161	0.145646	0	0.151253
CTAG1B	-0.06995	-0.01318	-0.03191	-0.00857	0	0
CXCL10	0.034214	0.02539	0.016961	0.022264	0	0
CXCL13	-0.03437	-0.00266	0.000212	0.000177	0	0
CXCL9	0.044157	0.02995	0.070541	0.066721	0.082479	0.074135
CXCR6	-0.02213	0.011161	0.042193	0.047959	0	0.004313
DSG2	-0.13793	-0.01587	-0.09201	-0.05557	-0.00274	0
EGFR	-0.09487	0.019951	-0.02788	0.03066	0	0
GRAP2	-0.04299	0.016299	-0.02691	0.016182	0	0
GZMB	-0.14999	-0.03366	-0.00108	0.003182	0	0
GZMK	0.029626	-0.01755	0.030039	0.017541	0	0
HLA.DPB1	0.064174	0.022285	0.036324	0.025171	0	0
HLA.DQA1	0.130082	0.037396	0.028595	0.033192	0	0.020091
HLA.DRA	0.145429	0.070683	0.03516	0.014876	0	0
HLA.DRB1	0.250074	0.115735	0.059579	0.072856	0.034058	0.058806
HLA.E	0.163272	0.126027	-0.00391	0.102635	0	0.07175
IDO1	0.045061	0.065179	0.058149	0.064514	0.060534	0.060679
IFNG	-0.1053	0.012953	-0.02794	0.028571	0	0

IKZF3	-0.09116	-0.03226	-0.02025	-0.03985	0	0
IL10RA	0.064457	0.050129	0.01675	0.005515	0	0
IL2RB	-0.1838	-0.05146	-0.01606	-0.02598	0	0
IL2RG	-0.03321	0.036433	0.002905	0.027405	0	0
IRF8	0.007075	0.019088	-0.0404	-0.02196	0	0
LAG3	0.065194	0.072767	0.09483	0.120548	0.07897	0.123895
LCK	-0.10023	-0.00053	-0.04718	-0.02763	0	0
LILRB1	0.000354	0.0449	-0.04635	-0.02986	0	0
NKG7	0.03507	0.024692	0.061331	0.078649	0.02502	0.075524
P2RY8	0.059388	0.042677	-0.00014	0.009614	0	0
PDCD1LG2	0.124489	0.025347	0.050804	0.057426	0	0.003734
PSMB10	0.037785	0.117496	0.042826	0.074887	0	0.032999
PTPRCAP	-0.06155	-0.01755	-0.01397	-0.0278	0	0
SAMHD1	-0.15245	0.022386	-0.10801	-0.09063	0	0
SLAMF7	0.118585	0.030654	0.044198	0.03849	0.00028	0
SLC2A1	-0.07881	-0.06001	-0.02308	-0.04061	0	0
STAT1	0.18251	0.166322	0.106029	0.201166	0.067425	0.250229
TAGAP	-0.04634	0.000536	-0.0462	-0.02365	0	0
TIGIT	0.0486	0.058542	0.084837	0.089709	0.058121	0.084767
TNFRSF14	0.111087	0.004593	0.05374	-0.02338	0	0
TNFSF13B	0.263637	0.106224	-0.00983	0.010906	0	0
TSLP	-0.11095	-0.04091	-0.07776	-0.04751	-0.00057	0
ZAP70	0.036773	0.043754	-0.02693	-0.04663	0	0

【請求項 7】

各臨床応答遺伝子に関する所定の増倍係数が整数1に等しい、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項 8】

特定の腫瘍型を有すると診断された患者から摘出された腫瘍サンプルを、P D - 1 アンタゴニストに対する該腫瘍型の抗腫瘍応答の遺伝子シグネチャーバイオマーカーの存在または非存在に関して試験するための方法であって、該方法が、

(a) 遺伝子発現プラットフォームにおいて各遺伝子に関して該腫瘍サンプルにおける生RNAレベルを測定し、ここで、遺伝子発現プラットフォームは約50～約60個の遺伝子の臨床応答遺伝子セットおよび約10～約12個のハウスキーピング遺伝子の正規化遺伝子セットを含み、該臨床応答遺伝子の約90%は、該抗腫瘍応答と正に相関する腫瘍内RNAレベルを示し、該臨床応答遺伝子の約10%は、該抗腫瘍応答と負に相関する腫瘍内RNAレベルを示し、

(b) 該正規化遺伝子の測定RNAレベルを用いて、該腫瘍型に関する所定の遺伝子シグネチャーにおける各臨床応答遺伝子に関する測定生RNAレベルを正規化し、ここで、該所定遺伝子シグネチャーは該臨床応答遺伝子の少なくとも2つからなり、

(c) 所定の増倍係数を用いて各正規化RNA値を重み付けし、

(d) 該重み付けRNA発現レベルを加えて、遺伝子シグネチャースコアを得、

(e) 得られたスコアを該遺伝子シグネチャーおよび腫瘍型に関して基準スコアと比較し、

(f) バイオマーカー陽性またはバイオマーカー陰性として該腫瘍サンプルを分類することを含み、ここで、得られたスコアが該基準スコア以上である場合には、該腫瘍サンプルをバイオマーカー陽性として分類し、得られたスコアが該基準スコア未満である場合には、該腫瘍サンプルをバイオマーカー陰性として分類する、方法。

【請求項 9】

遺伝子発現プラットフォームが表1における遺伝子からなる、請求項7記載の方法。

【請求項 10】

P D - 1 アンタゴニストがペンブロリズマブ(pembrolizumab)である、

請求項 8 または 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1】

腫瘍型が膀胱癌、胃癌、頭頸部癌、トリプルネガティブ乳癌、肛門癌、胆道癌、結腸直腸癌、食道癌、卵巣癌または黒色腫である、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 2】

所定の遺伝子シグネチャーが表 3 A における 57 個の遺伝子からなり、重み付け工程が、表 3 A に挙げられている重みセットからスコア化重みセットを選択し、該遺伝子のそれぞれに関する正規化 RNA 値に、選択されたスコア化重みセットにおける対応重みを掛け算することを含む、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 3】

所定の遺伝子シグネチャーが表 3 A における 57 個の遺伝子からなり、所定の増倍係数が整数 1 である、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 4】

特定の腫瘍型を有すると診断された患者から摘出された腫瘍サンプルを P D - 1 アンタゴニストに対する該腫瘍型の抗腫瘍応答の遺伝子シグネチャーバイオマーカーの存在または非存在に関して試験するための系であって、該系が、

(i) 臨床応答遺伝子のセットおよび正規化遺伝子のセットからなる遺伝子発現プラットフォームにおける各遺伝子の生 RNA 発現レベルを測定するためのサンプル分析装置、ならびに

(i i) (a) 該正規化遺伝子の測定 RNA レベルを用いて、該腫瘍型に関する所定の遺伝子シグネチャーにおける各臨床応答遺伝子に関する測定生 RNA レベルを正規化し、

(b) 所定の増倍係数を用いて各正規化 RNA 値を重み付けし、

(c) 該重み付け RNA 発現レベルを加えて、遺伝子シグネチャースコアを得、

(d) 得られたスコアを該遺伝子シグネチャーおよび腫瘍型に関して基準スコアと比較し、

(e) バイオマーカー陽性またはバイオマーカー陰性として該腫瘍サンプルを分類するために、測定された RNA 発現レベルを受信し、分析するためのコンピュータプログラムを含み、

ここで、得られたスコアが該基準スコア以上である場合には、該腫瘍サンプルをバイオマーカー陽性として分類し、得られたスコアが該基準スコア未満である場合には、該腫瘍サンプルをバイオマーカー陰性として分類する、系。

【請求項 1 5】

遺伝子発現プラットフォームが表 1 における遺伝子からなる、請求項 1 4 記載の系。

【請求項 1 6】

所定の増倍係数が、表 3 A に挙げられているスコア化重みセットから選択されるスコア化重みのセットのメンバーである、請求項 1 4 記載の系。

【請求項 1 7】

表 1 に表されている遺伝子シグネチャーに関する正規化 RNA 発現スコアを得るために腫瘍サンプルをアッセイするためのキットであって、

(a) 表 1 における遺伝子のそれぞれにより発現される転写産物に特異的に結合しうるハイブリダイゼーションプローブのセット、および

(b) 各ハイブリダイゼーションプローブと形成される特異的ハイブリダイゼーション複合体の数を定量するために設計された試薬のセットを含むキット。

【請求項 1 8】

遺伝子シグネチャーバイオマーカーに関して腫瘍のサンプルが陽性であるか陰性であるかを決定する工程を含む、腫瘍を有する患者の治療を支援する方法であって、該治療は、該バイオマーカーに関して腫瘍が陽性である場合には、該患者は P D - 1 アンタゴニストを投与され、該バイオマーカーに関して腫瘍が陰性である場合には、該患者は P D - 1 ア

ンタゴニストを含まない癌治療剤を投与される治療であり、該遺伝子シグネチャーバイオマーカーは、表1における臨床応答遺伝子の少なくとも2つを含む遺伝子シグネチャーに関するものである、前記治療を支援する方法。

【請求項19】

遺伝子シグネチャーが表1Aおよび1Bにおける57個の臨床応答遺伝子または表1Aにおける51個の臨床応答遺伝子からなる、請求項18記載の方法。

【請求項20】

遺伝子シグネチャーが、以下の表2に挙げられている遺伝子シグネチャーから選択される、請求項18記載の方法。

【表3】

6-遺伝子 IFNg シグネチャー-	5-遺伝子 IFNg誘導性 シグネチャー-	3-遺伝子 MHCII シグネチャー-	18-遺伝子 拡張免疫 シグネチャー-	13-遺伝子 TGRシグナリング シグネチャー-	7-遺伝子 MIPFS シグネチャー-	14-遺伝子 アツフードーウン シグネチャー-	18-遺伝子 アツフードーウン シグネチャー-
1 IDO1	CD274	HLA-DRA	CD3D	CD27	CD27	CCL5	CCL5
2 CXCL10	PDCD1LG2	HLA-DPB1	IDO1	TIGIT	CD3D	CD27	CD27
3 CXCL9	STAT1	CLTA	CD8a	CD74	CD74	CD274	CD274
4 HLA-DRA	HLA-DRA	LAG3	CD3E	CXCL9	CXCL9	CD276	CD276
5 STAT1	CXCL10		CCL5	CD3D	HLA-DRB1	CXCL9	CDB8A
6 IFNG			GZMK	GRAP2	IDO1	DSG2	CMRKLR1
7			CD2	LCK	SAMHD1	HLA-DRB1	CXCL9
8			HLA-DRA	PTPRCAP		IDO1	CXCR6
9			CXCL13	CD4		LAG3	HLA-DQA1
10			IL2RG	CCL5		NKG7	HLA-DRB1
11			NKG7	IL12RB		SLAMF7	HLA-E
12			HLA-E	IKZF3		STAT1	IDO1
13			CXCR6	CD74		TIGIT	LAG3
14			LAG3			TSLP	NKG7
15							PDCD1LG2
16				TAGAP			PSMB10
17				CXCL10			STAT1 ¹
18					STAT1		TIGIT
					GZMB		

【請求項21】

P D - 1 アンタゴニストに対する抗腫瘍応答と関連する遺伝子シグネチャーに関するシ

ゲネチャースコアを得るために患者から摘出された腫瘍サンプルを試験する方法であって、

(a) 該遺伝子シグネチャーにおける各遺伝子に関して、及び正規化遺伝子セットにおける各遺伝子に関して、該腫瘍サンプルにおける生 R N A レベルを測定し、ここで、該遺伝子シグネチャーおよび正規化遺伝子セットは、以下の表に記載されている遺伝子からなり、

【表 4】

18遺伝子アップ-ダウン シグネチャー	
遺伝子記号	アクセッション番号
CCL5	NM_002985.2
CD27	NM_001242.4
CD274	NM_014143.3
CD276	NM_001024736.1
CD8A	NM_001768.5
CMKRLR1	NM_004072.1
CXCL9	NM_002416.1
CXCR6	NM_006564.1
HLA.DQA1	NM_002122.3
HLA.DRB1	NM_002124.1
HLA.E	NM_005516.4
IDO1	NM_002164.3
LAG3	NM_002286.5
NKG7	NM_005601.3
PDCD1LG2	NM_025239.3
PSMB10	NM_002801.2
STAT1	NM_007315.2
TIGIT	NM_173799.2
正規化遺伝子	
遺伝子記号	アクセッション番号
ABCF1	NM_001090.2
C14ORF102	NM_017970.3
G6PD	NM_000402.2
OAZ1	NM_004152.2
POLR2A	NM_000937.2
SDHA	NM_004168.1
STK11IP	NM_052902.2
TBC1D10B	NM_015527.3
TBP	NM_001172085.1
UBB	NM_018955.2
ZBTB34	NM_001099270.1

(b) 該正規化遺伝子の測定 R N A レベルを用いて、該遺伝子シグネチャーにおける各遺伝子に関して該測定生 R N A レベルを正規化し、

(c) 各正規化 R N A 値に、以下の表に記載されている対応スコア化重みを掛け算して、重み付け R N A 発現値を得、

【表5】

遺伝子	スコア化重み
CCL5	0.008346
CD27	0.072293
CD274	0.042853
CD276	-0.0239
CD8A	0.031021
CMKLR1	0.151253
CXCL9	0.074135
CXCR6	0.004313
HLA.DQA1	0.020091
HLA.DRB1	0.058806
HLA.E	0.07175
IDO1	0.060679
LAG3	0.123895
NKG7	0.075524
PDCD1LG2	0.003734
PSMB10	0.032999
STAT1	0.250229
TIGIT	0.084767

(d) 該重み付けRNA発現値を加えて遺伝子シグネチャースコアを得ることを含む方法。

【請求項22】

P D - 1 アンタゴニストがニボルマブ(n i v o l u m a b)、ペンプロリズマブ(p e m b r o l i z u m a b)、ペンプロリズマブバイオシミラーまたはペンプロリズマブ変異体である、請求項21記載の方法。

【請求項23】

測定工程が、組織サンプルからRNAを単離し、以下の表に挙げられている遺伝子標的領域に特異的にハイブリダイズするように設計されたプローブのセットと共に組織サンプルをインキュベートすることを含む、請求項21または22記載の方法。

【表6】

18遺伝子アップ-ダウンシグネチャー		
遺伝子記号	アクセッション番号	標的転写産物
CCL5	NM_002985.2	280-380
CD27	NM_001242.4	330-430
CD274	NM_014143.3	1245-1345
CD276	NM_001024736.1	2120-2220
CD8A	NM_001768.5	1320-1420
CMKRLR1	NM_004072.1	770-870
CXCL9	NM_002416.1	1975-2075
CXCR6	NM_006564.1	95-195
HLA.DQA1	NM_002122.3	261-361
HLA.DRB1	NM_002124.1	985-1085
HLA.E	NM_005516.4	1204-1304
IDO1	NM_002164.3	50-150
LAG3	NM_002286.5	1735-1835
NKG7	NM_005601.3	632-732
PDCD1LG2	NM_025239.3	235-335
PSMB10	NM_002801.2	221-321
STAT1	NM_007315.2	205-305
TIGIT	NM_173799.2	1968-2068
正規化遺伝子		
遺伝子記号	アクセッション番号	標的領域
ABCF1	NM_001090.2	850-950
C14ORF102	NM_017970.3	3236-3336
G6PD	NM_000402.2	1155-1255
OAZ1	NM_004152.2	313-413
POLR2A	NM_000937.2	3775-3875
SDHA	NM_004168.1	230-330
STK11IP	NM_052902.2	565-665
TBC1D10B	NM_015527.3	2915-3015
TBP	NM_001172085.1	587-687
UBB	NM_018955.2	795-895
ZBTB34	NM_001099270.1	406-506

【請求項24】

患者が食道癌を有すると診断されている、請求項21～23のいずれか1項記載の方法。
。