

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5934093号
(P5934093)

(45) 発行日 平成28年6月15日 (2016. 6. 15)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 N 15/09 (2006. 01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A
C 1 2 Q 1/68 (2006. 01)	C 1 2 Q 1/68 A
C O 7 K 16/18 (2006. 01)	C O 7 K 16/18
G O 1 N 33/574 (2006. 01)	G O 1 N 33/574 A

請求項の数 24 (全 161 頁)

(21) 出願番号	特願2012-520964 (P2012-520964)	(73) 特許権者	512018379
(86) (22) 出願日	平成22年7月23日 (2010. 7. 23)		ジアディック・バイオテック・アグルパシ
(65) 公表番号	特表2013-500001 (P2013-500001A)		オン・デ・インテレス・エコノミコ
(43) 公表日	平成25年1月7日 (2013. 1. 7)		GEADIC BIOTEC, AIE.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/004550		スペイン、エー〇八〇二八バルセロナ、カ
(87) 国際公開番号	W02011/009637		リエ／ヨセプ・サミティエル、ヌメロ1
(87) 国際公開日	平成23年1月27日 (2011. 1. 27)	(74) 代理人	100081422
審査請求日	平成25年7月22日 (2013. 7. 22)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	09166398.9	(74) 代理人	100084146
(32) 優先日	平成21年7月24日 (2009. 7. 24)		弁理士 山崎 宏
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
		(74) 代理人	100170520
			弁理士 笹倉 真奈美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 子宮内膜がんのマーカー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

子宮内膜がんの有無を試験するためのインビトロ方法であって、患者からの試料におけるバイオマーカー P 4 H B のレベルを検出すること、ここで、子宮内膜がんに罹患していない個体を代表する対照値と比較した該バイオマーカーのレベルの増加は、子宮内膜がんの存在を示す、を含む方法。

【請求項 2】

G M I P、I K B K E、または E F E M P 2 のうちの 1 つ以上のレベルを検出することをさらに含み、E F E M P 2 のレベルの減少が子宮内膜がんの存在を示し、G M I P または I K B K E のレベルの増加が子宮内膜がんの存在を示す、請求項 1 に記載のインビトロ方法。

【請求項 3】

F A S T K D 1、D D R 1、S I R T 6 または P H K G 2 のレベルを検出することをさらに含み、F A S T K D 1、D D R 1、S I R T 6 または P H K G 2 のレベルの増加が子宮内膜がんの存在を示す、請求項 1 または 2 に記載のインビトロ方法。

【請求項 4】

A C A A 1、A P 1 M 2、E P S 8 L 2、P 2 R X 4、P P F I B P 2、P P P 1 R 1 6 A、C G N、R A S S F 7、R N F 1 8 3、T J P 3、S O C S 2、および D C N から選択される 1 ～ 1 2 個のバイオマーカーのレベルを検出することをさらに含み、S O C S 2 および／または D C N のレベルの減少が子宮内膜がんの存在を示し、A C A A 1、A P

10

20

1 M 2、E P S 8 L 2、P 2 R X 4、P P F I B P 2、P P P 1 R 1 6 A、C G N、R A S S F 7、R N F 1 8 3、および T J P 3 から選択される 1 以上のバイオマーカーのレベルの増加が子宮内膜がんの存在を示す、請求項 1～3 のいずれか一項に記載のインビトロ方法。

【請求項 5】

該患者からの該試料が、閉経前、閉経期、または閉経後の患者からの試料であるか、該患者が閉経前、閉経期、または閉経後の患者である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のインビトロ方法。

【請求項 6】

該試料が、組織試料、血液および／または血清、ならびに子宮液から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のインビトロ方法。

10

【請求項 7】

該試料が子宮液試料である、請求項 6 に記載のインビトロ方法。

【請求項 8】

該子宮液試料が吸引によって得られる、請求項 7 に記載のインビトロ方法。

【請求項 9】

バイオマーカーに対応する m R N A のレベルが決定される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載のインビトロ方法。

【請求項 10】

バイオマーカーのレベルが抗体で決定される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載のインビトロ方法。

20

【請求項 11】

バイオマーカーのレベルが R T - P C R によって決定される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載のインビトロ方法。

【請求項 12】

子宮内膜がんを診断するための診断組成物の製造のための、P 4 H B m R N A、c D N A、またはその相補鎖である核酸の使用。

【請求項 13】

子宮内膜がんを診断するための診断組成物の製造のための、P 4 H B 用のプライマーである核酸の使用。

30

【請求項 14】

子宮内膜がんを診断するための診断組成物の製造のための、P 4 H B 用のプローブである核酸の使用。

【請求項 15】

子宮内膜がんの診断に使用するための、P 4 H B 用のプローブを含むキット。

【請求項 16】

子宮内膜がんの診断に使用するための、P 4 H B 用のプライマーを含むキット。

【請求項 17】

子宮内膜がんを診断するための診断組成物の製造のための、P 4 H B に対する抗体の使用。

40

【請求項 18】

子宮内膜がんの診断に使用するための、P 4 H B に対する抗体を含むキット。

【請求項 19】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載のインビトロ方法であって、子宮内膜がんの症状または危険因子を有する患者からの子宮液吸引物試料中のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、ここに、該バイオマーカーは、子宮内膜がん罹患していない個体を代表する対照値と比較して子宮内膜がんにおいて差別的に発現され、(1) P 4 H B、G M I P、I K B K E、F A S T K D 1、D D R 1、S I R T 6、P H K G 2、A C A A 1、A P 1 M 2、E P S 8 L 2、P 2 R X 4、P P F I B P 2、P P P 1 R 1 6 A、C G N、R A S S F 7、R N F 1 8 3、または T J P 3 のレベルが、患者の子宮内膜吸引物試料に

50

においてアップレギュレートされている場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大しており、(2) EFEMP2、SOC S2、またはDCNのレベルが吸引物試料においてダウンレギュレートされている場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大している方法。

【請求項20】

子宮内膜がんの有無を試験するためのインビトロ方法であって、子宮内膜がんの症状または危険因子を有するヒト患者からの子宮液試料中の2～9個のバイオマーカーのRNA発現のレベルを定量PCRによって決定することを含み、ここに、該マーカーは、P4HB、ならびにEFEMP2、GMIP、IKBKE、DDR1、FASTKD1、SIRT6、PHKG2、およびSOC S2から選択される1以上であり、子宮内膜がんに罹患していない個体を代表する対照値と比較したP4HB、GMIP、IKBKE、DDR1、FASTKD1、SIRT6もしくはPHKG2のレベルの増加および／またはEFEMP2もしくはSOC S2のレベルの減少が子宮内膜がんの存在を示す方法。

10

【請求項21】

該レベルの検出が、該1つ以上のバイオマーカーを、該1つ以上のバイオマーカーを特異的に増幅する能力を有するプライマーおよび試薬類と接触させること、ならびに該増幅されたバイオマーカーにハイブリダイズする1つまたは複数のプローブを使って該増幅された1つ以上のバイオマーカーのレベルを検出することを含む、請求項1～9、11、19または20のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項22】

該プローブが、該増幅されたバイオマーカーに特異的にハイブリダイズする、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPHKG2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびSIRT6；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびACAA1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOC S2およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびP2RX4；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPPFI
BP2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、ACAA1およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、PHKG2およびFASTKD1；またはGMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、SIRT6およびFASTKD1を含むマーカーの組合せが検出される、請求項3～11および20～22のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項24】

子宮内膜がんの危険因子または症状を有する患者からパイエル装置またはシリンジで得られた子宮液試料を、該子宮液試料中のRNAを保存し、その分解を防止または低減する能力を有する薬剤と接触させること；該試料における、該バイオマーカーと1つ以上の内
在性遺伝子とに対応するmRNAの発現レベルを、定量PCRを使って決定すること；該
バイオマーカーの発現レベルを、1つ以上の内性遺伝子で標準化すること；該バイオ
マーカーの標準化されたレベルを、子宮内膜がんに罹患していない個体を代表する対照値と
比較することをさらに含み、前記バイオマーカーの差別的発現が、子宮内膜がんまたは子
宮内膜がんの可能性の増大を示す、請求項1～11および20～23のいずれか一項に記
載のインビトロ方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[発明の分野]

50

本発明は、子宮がんの検出、診断、予後に関する。本発明は、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNに対応するバイオマーカーが、子宮内膜がんを有する患者からの試料と比較して対照試料においては差別的に発現 (differentially expressed) し、それゆえに子宮内膜がんを検出するのに役立つという、驚くべき発見に関する。特にこれらのバイオマーカーは、優れた感度、特異度、および/または罹患個体を非罹患個体から分離する能力を有する。さらにまた、本発明者らは、原発子宮内膜がん腫瘍組織におけるこれらのバイオマーカーの差別的発現 (differential expression) が、対照値と比較した子宮液試料におけるそれらの発現レベルと相関することも見いだした。したがってこれらのバイオマーカーは、それらが罹患個体から得られるいくつかの異なるタイプの試料において差別的に発現することが見いだされるという点で、ロバストである。

10

【背景技術】

【0002】

[発明の背景]

欧州では毎年、子宮内膜がんの新規症例が約150,000例あり、約46,000人の女性がこの疾患で死亡する (Ferlayら (2007) Ann. Onc. 18:581-592)。米国では、子宮内膜癌の新規症例が約41,000例診断され、7,300人の女性が毎年死亡する (インターネット上で利用できるAmerican Cancer Societyの統計を参照されたい)。子宮内膜がんの発生率と子宮内膜がんによる死亡率は増加しつつある。

20

【0003】

子宮内膜がん (EC) は、最もよく見られる女性生殖管の浸潤性腫瘍であり、西洋諸国の女性では4番目に多い (Jemalら (2008) CA Cancer J Clin 58:71-96)。この致命的な疾患と闘うために、子宮内膜がんの診断、予後、および分類の新しい方法が必要とされている。

【0004】

多くの場合、子宮内膜がんは、疾患関連症状の表出により、その初期段階において早期に検出される。残念ながら、患者の20%は、予後不良、生存率の低下、より進行した疾患に関係する主な指標である子宮筋層浸潤および/またはリンパ節転移 (lymph node affectation) を呈する。子宮内膜がんの一次治療モダリティは外科的処置である。

30

【0005】

子宮がん (例えば子宮内膜がん) の一般的な症状には、異常な膣出血または膣分泌物、排尿困難、骨盤痛、および性交痛などがある。子宮がんは通常、閉経後に起こる。子宮内膜がんの他の危険因子には、肥満していること、エストロゲン単独ホルモン補充療法を受けていること、タモキシフェン (tamoxifen) による処置、がんの遺伝的素因を有すること (例えばリンチ症候群) などがある。子宮内膜がんの標準的処置は、その病期に依存してさまざまである。処置は、通常、子宮を除去するための外科手術 (これは子宮摘出術と呼ばれる) を伴うが、他の選択肢として、ホルモン療法および放射線療法も挙げられる。

【0006】

子宮内膜がんを診断するために臨床において日常的に使用される方法には、生検とそれに続く細胞学的分析および/または経膣超音波検査が含まれる。子宮内膜癌の診断は通常、子宮内膜吸引物の病理学的検査 (20~30%) および子宮鏡ガイド下生検 (biopsy-guided hysteroscopy) (70~80%) によって行われる。子宮鏡検査による診断の成功率は90%を上回り、偽陽性は、子宮内膜腺癌の前駆病変 (過形成) ; 無視できない悪性度を呈し (0~4.8%)、無症候性または良性の外観であっても除去しなければならない子宮内膜ポリープ; または子宮内膜過形成と識別することが困難なびまん型の子宮内膜腺癌の場合に生じる。したがって、分子マーカーに基づく、より非侵襲的な診断検査が必要とされている。そのような、分子マーカーに基づく、より非侵襲的な検査は、子宮がんの、よりルーチンなスクリーニングを可能にするだろう。より非侵襲的な方法で得られる分子マーカーに基づき、しかも子宮内膜生検に匹敵する感度と特異度を有する診断検査により、不必要な

40

50

子宮鏡検査を排除することができる。

【0007】

子宮内膜癌は低悪性度（I型）および高悪性度（2型）に分類することができる。新規症例の約80%に相当するI型類内膜子宮内膜がん（エストロゲン依存性と呼ばれることもある）は、エストロゲン刺激に関連する低悪性度腫瘍であり、通常は閉経期または閉経後の女性において発生し、通常は、異型を伴うまたは異型を伴わない子宮内膜過形成が先行して起こる。II型非類内膜子宮内膜がんは、通常、より高齢の女性を冒し、より低分化であり、予後が悪く、エストロゲン刺激に関連せず、萎縮性子宮内膜に関係するか、時には子宮内膜ポリープと関係する。

【0008】

I型がんは、典型的には、PTEN、KRAS2、DNAミスマッチ修復異常（DNA mismatch repair defects）、CTNNB1に変化を有し、近二倍体（near diploid）核型を有することが知られている。II型がんは、典型的には、TP53突然変異およびErBB2過剰発現を有し、ほとんどが非二倍体である。Sugiyamaら（(2003) Clin. Can. Res. 9:5589-5600）は、I型子宮内膜がんII型子宮内膜がんを対比して、一定の遺伝子が選択的にアップレギュレートまたはダウンレギュレートされると報告した。例えば彼らは、I型がんでは、MLH1が、DNA損傷シグナリングおよびDNA損傷修復に関係する他の遺伝子、例えばO⁶-メチル-グアニンDNAメチルトランスフェラーゼ、DNAポリメラーゼα触媒サブユニット、およびKu（p70/p80）抗原などと共に、ダウンレギュレートされることを見いだした。VEGF-Cは、I型がんでは、II型がんと比較して、タンパク質レベルでもmRNAレベルでもアップレギュレートされることがわかった。KRASは、II型がんにおいてアップレギュレートされることがわかった。STAT1はI型がんにおいてアップレギュレートされ、STAT2はII型がんにおいてアップレギュレートされた。Konecnyら（(2009) British Journal of Cancer 100, 89-95）は、インサイチューハイブリダイゼーションにおける蛍光によって測定されるHER2遺伝子増幅の割合はII型がんの方が大きいものに対して、IHC技法によって測定されるEGFR発現はII型がんの方が有意に低いと報告している。Dengら（(2005) Clin. Can. Res. vol. 11, no 23:8258-8264）は、EIG121がI型エストロゲン関連がんのマーカーであると報告している。

【0009】

子宮がんは細胞タイプに応じて組織学的にも分類される。最も一般的な細胞タイプは類内膜型と呼ばれ、新たに診断される症例の80%前後に相当する。それほど一般的ではない他の子宮がんは、漿液性癌および明細胞癌と呼ばれる。I型がんの大半が類内膜細胞タイプであるのに対して、非類内膜子宮がんである可能性はII型がんの方が高い。II型がんは、I型がんと比べて、転移しやすく、予後が悪い。典型的には、I型がんの方が予後がよく、治療に対して、より良く応答する。

【0010】

いくつかの研究が、子宮がんを分類するための遺伝子発現プロファイルを検討している。Sugiyamaら（(2003) Clin. Canc. Res. 9:5589-5600）は、I型がんII型がんの間では、45個の遺伝子がI型がんにおいて高く発現し、24個はI型がんにおいて高く発現したと報告している。Risingerら（(2003) Canc. Res. 63:6-11）は、子宮内膜がんの異なる組織亜型のマイクロアレイ分析は、相異なる遺伝子発現プロファイルを有すると報告している。彼らは、191個の遺伝子が、類内膜子宮内膜がん非類内膜子宮内膜がんの間で、2倍を超える発現量の差を示すことを見いだした。

【0011】

子宮内膜がんのための子宮内膜がんバイオマーカーはいくつか同定されている。上昇したレベルのCA 125、CA 15-3、およびCA 19-9は、より短い生存期間と関連する。CA 125は腫瘍サイズおよび腫瘍病期と相関し、子宮外進展の独立予測因子である。

【0012】

子宮がんを検出するための血清マーカーは文献に報告されている。Yurkovetskyら（(2007) Gyn. Onc. 107:58-65）は、プロラクチンが、子宮内膜がんに対する感度と特異度を有する血清バイオマーカーであることをつきとめた。I期と比較してIII期の疾患を有する

患者では、血清CA 125、CA 15-3およびCEAが高いことを、彼らは見いだした。プロラクチン、GH、エオタキシン、E-セレクトイン、およびTSHの5バイオマーカーパネルは、子宮内膜がんを卵巣がんおよび乳がんと弁別した。

【0013】

子宮内膜がんの診断に関して臨床家にとってもう一つの重要な問題は、同時性がんに関係する。Guirguisら (Gyn. Onc. (2008) 108:370-376) は、卵巣がん患者の10%が子宮内膜に腫瘍を有し、子宮内膜がんを有する患者の5~25%も卵巣内に腫瘍を有すると報告している。がんの原発部位を決定することは処置上重要な意味を持つ。III期子宮内膜癌は、外科手術とそれに続く化学療法および/または放射線とによって処置されるが、二重原発性I期卵巣および子宮内膜がんは、より良い予後を有し、アジュバント療法を必要とし

10

【0014】

子宮内膜がんを診断する現在の方法は、多くの場合、患者を不快にし、視覚像の主観的解釈に依拠することもある。より非侵襲的な子宮内膜がんのスクリーニング方法であって、解釈が、より非主観的である方法が必要とされている。加えて、子宮内膜がんの早期検出に役立つ新しいマーカーも必要とされている。子宮内膜がんを検出するための現在の方法には、頸管拡張子宮内膜搔爬 (dilation and curettage) 法があり、これはゴールドスタンダードであるとみなされているが、この方法は侵襲的であり、かなりの不快を引き起こす場合があり、解釈には熟練した病理学者を必要としうるので、一般スクリーニングツールとしては適切でない。子宮内膜がんを診断するための、より非侵襲的なもう一つの方法では、子宮内膜の厚さを測定する経膈超音波検査が行われる。閉経後出血がある患者の研究では、4mmのカットオフを使った場合に、経膈超音波検査は100%の感度と60%の特異度を持つことが見いだされた (Gullら (2003) Am. J. Obstet. Gynecol. 188(2):401-408)。膈出血がない女性では、子宮内膜厚測定の感度は、6mmの閾で17%、5mmの閾で33%だった (Fleischerら (2001) Am. J. Obstet. Gynecol. 184:70-75)。子宮内膜がんだけでなく他の条件でも子宮内膜の厚さが増加する場合があるので、TVSは偽陽性率が高い。閉経前および閉経期の女性におけるTVSの使用に伴う潜在的課題の一つは、子宮内膜の厚さが月経周期の時期の関数として変動することである。さらにまた、タモキシフェンを服用している女性も、肥厚した子宮内膜を有する。したがって、子宮内膜がんの診断においてTVSの能力を補完しかつ/または改善することができる技法およびマーカーが必要とされて

20

30

【0015】

子宮内膜がんのスクリーニングに現在利用することができるツールに改善の余地があることは明らかである。

【発明の概要】

【0016】

[発明の概要]

本発明は、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNに対応するバイオマーカーが、子宮内膜がんを有する患者からの試料と比較して対照試料においては差別的に発現し、それゆえに子宮内膜がんを検出するのに役立つという、驚くべき発見に関する。特にこれらのバイオマーカーは、優れた感度、特異度、および/または罹患個体を非罹患個体から分離する能力を有する。さらにまた、本発明者らは、原発子宮内膜がん腫瘍組織におけるこれらのバイオマーカーの差別的発現が、対照値と比較した子宮液試料におけるそれらの発現レベルと相関することも見いだした。したがってこれらのバイオマーカーは、それらが罹患個体から得られるいくつかの異なるタイプの試料において、非罹患個体と比較して差別的に発現することが見いだされるという点で、ロバストである。

40

【0017】

したがって本発明は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を診断するため

50

のインビトロ診断方法であって、

(1) 患者からの試料におけるACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、およびTJP3から選択される1~17個のバイオマーカーのレベルを検出すること（ここで、対照値と比較した該1~17個のバイオマーカーのレベルの増加は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大の診断を示す）、および/または

(2) EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1~3個のバイオマーカーのレベルを検出すること（ここで、対照値と比較したEFEMP2、SOCS2、および/またはDCNのレベルの減少は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大の診断を示す）を含む方法に関する。

10

【0018】

したがって本発明は、子宮内膜がんを診断するためのインビトロ診断方法であって、

(1) 患者からの試料におけるP4HB、GMIP、IKBKE、FASTKD1、DDR1、SIRT6、PHKG2、ACAA1、AP1M2、EPS8L2、P2RX4、PPF1BP2、PPP1R16A、CGN、RASSF7、RNF183、およびTJP3から選択される1~17個のバイオマーカーのレベルを検出すること（ここで、対照値と比較した該1~17個のバイオマーカーのレベルの増加は、子宮内膜がんの存在を示す）、および/または

(2) EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1~3個のバイオマーカーのレベルを検出すること（ここで、対照値と比較したEFEMP2、SOCS2、および/またはDCNのレベルの減少は、子宮内膜がんの存在を示す）を含む方法に関する。

20

【0019】

表1のバイオマーカーは、マイクロアレイ研究で決定した場合に、子宮内膜がん試料と正常試料との間で差異的に発現することが見いだされた（発明の詳細な説明に記載する表1を参照されたい）。本発明者らは、表1のバイオマーカーのそれぞれが個別に、子宮内膜がんの診断に関して適中度を有することを見いだした。さらにまた、表1のマーカーの組合せのレベルが、子宮内膜がんの診断に関して、さらなる適中度を有することを見いだした（実施例5参照）。例えば驚いたことに、本発明者らは、2~20個のバイオマーカーをさまざまな組合せで含んでいてフィンガープリントパターンを与える表1のバイオマーカーのサブグループが、子宮内膜がんの診断または検出に関して優れた適中度を有することを見いだした。一般に、表1のバイオマーカーのうちの2つ以上が試料中で差異的に発現している場合、その個体が子宮内膜がんを有する可能性は増大する。そのうえ、本発明者らは、表1に記載するバイオマーカーに加えて他のバイオマーカーをフィンガープリントパターンに追加することでも適中度を増大させることができ、子宮内膜がんの分類、子宮内膜がん以外の疾患の鑑別診断、および子宮内膜がん予後に役立ちうることを見いだした。表1に、本発明のバイオマーカーに対応する遺伝子、mRNA、およびタンパク質について、ENSEMBLアクセッション番号を記載する。一部のバイオマーカーは選択的転写産物を有する。本発明は、これらの選択的転写産物（またはタンパク質アイソフォーム）のいずれでも、それが子宮内膜がんの有無と相関する限り、その差異的発現を決定することに関する。子宮内膜がんの検出にとって好ましい転写産物（またはタンパク質アイソフォーム）は、実施例に示すアレイプローブを使って検出されたものである。

30

40

【0020】

本発明者らは、表1のマーカーを子宮液試料中に検出することができ、これらのマーカーの発現のレベルが、原発腫瘍および子宮液（例えば子宮洗浄または子宮吸引によって得られるもの）において相関することを見いだした。

【0021】

したがって本発明は、試験試料において、表1に記載するバイオマーカーのうちの1~20個のレベルを決定するための方法を提供する。この方法は、患者からの試験試料を用意または取得すること；試料における表1のバイオマーカーのうちの1~20個のレベルを決定すること；および試験試料におけるバイオマーカーのレベルを対照値（例えば対照試料、対

50

照値、または対照スコア)と比較することを含みうる。表1に示す、子宮内膜がんにおいて過剰発現することが見いだされたバイオマーカーのレベルが、対照値(例えば対照試料、対照値、および/または対照スコア)と比較して、患者から得られた試験試料において高いことは、子宮内膜がん、子宮内膜がんの可能性の増大、および/または前がん状態(例えば子宮内膜過形成)を示す。表1に示す、子宮内膜がんにおいて過少発現することが見いだされたバイオマーカーのレベルが、対照値(例えば対照試料、対照値、および/または対照スコア)と比較して、患者から得られた試験試料において低いことは、子宮内膜がん、子宮内膜がんの可能性の増大、および/または前がん状態(例えば子宮内膜過形成)を示す。バイオマーカーのレベルは、RT-PCR、定量PCR、マルチプレックスPCR、ノーザンハイブリダイゼーション、マイクロアレイ解析、ツーハイブリッドアッセイ、例えばGAL4 DNA結合ドメインに基づくアッセイ、抗体に基づくアッセイ、EIA、プロットアッセイ、サンドイッチアッセイなどを含む適当なアッセイを使って、決定することができる。子宮内膜がんの診断のために、体液および組織における表1のバイオマーカーのレベルを決定することができる。例えば生検によって得られた腫瘍組織における表1のバイオマーカーのレベルを決定することができる。子宮吸引物および/または子宮液から得た試料における表1のバイオマーカーのレベルを決定することができる。血液、血清、または血漿における表1のバイオマーカーのレベルを決定することができる。

【0022】

表1のバイオマーカーには、子宮内膜がんにおいてアップレギュレートされることがこれらの研究で見いだされたACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、およびTJP3と、子宮内膜がんにおいてダウンレギュレートされることが見いだされたDCN、SOCS2、およびEFEMP2とが含まれる。ある実施形態では、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するために本発明の方法において使用されるバイオマーカーに、表1に記載するアップレギュレートされるバイオマーカーのうちの1~17個と、表1に記載するダウンレギュレートされるマーカーのうちの1~3個が含まれる。

【0023】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現しているのであれば、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は、組織試料および体液試料から選択される。ある態様では、体液試料が子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0024】

したがって本発明は、子宮内膜がんを診断するためのインビトロ診断方法であって、
(1) 患者からの試料における、P4HB、GMIP、IKBKE、FASTKD1、DDR1、SIRT6、PHKG2、ACAA1、AP1M2、EPS8L2、P2RX4、PPFIBP2、PPP1R16A、CGN、RASSF7、RNF183、およびTJP3から選択される1つ以上のバイオマーカーのレベルを検出すること(ここで、対照値と比較した該1つ以上のバイオマーカーのレベルの増加は、子宮内膜がんの存在を示す)、および/または
(2) EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1つ以上のバイオマーカーのレベルを検出すること(ここで、対照値と比較したEFEMP2、SOCS2、および/またはDCNのレベルの減少は、子宮内膜がんの存在を示す)
を含む方法に関する。

【0025】

さらにもう一つの実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するためのインビ

10

20

30

40

50

トロ診断方法であって、

(1) 患者からの試料における、P4HB、GMIP、IKBKE、FASTKD1、DDR1、SIRT6、PHKG2、ACA A1、AP1M2、EPS8L2、P2RX4、PPFIBP2、PPP1R16A、CGN、RASSF7、RNF183、およびTJP3から選択される1～17個のバイオマーカーのレベルを検出すること（ここで、対照値と比較した該1～17個のバイオマーカーのレベルの増加は、子宮内膜がんの存在を示す）、および/または

(2) EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1～3個のバイオマーカーのレベルを検出すること（ここで、対照値と比較したEFEMP2、SOCS2、および/またはDCNのレベルの減少は、子宮内膜がんの存在を示す）

を含む方法に関する。

10

【0026】

ある実施形態において、本インビトロ診断方法は、P4HBのレベルを検出することを含む。もう一つの実施形態において、本インビトロ診断方法は、EFEMP2のレベルを検出することを含む。さらにもう一つの実施形態において、本インビトロ方法は、IKBKEのレベルを検出することを含む。さらにもう一つの実施形態において、本インビトロ診断方法は、GMIPのレベルを検出することを含む。

【0027】

本発明のインビトロ診断方法によれば、P4HBに加えて、GMIP、IKBKE、またはEFEMP2の1つ以上のレベルを検出してもよい。本インビトロ診断方法は、EFEMP2に加えて、P4HB、IKBKE、またはGMIPの1つ以上のレベルを検出することを、さらに含む。本インビトロ診断方法は、IKBKEに加えて、GMIP、EFEMP2、またはP4HBの1つ以上のレベルを検出することをさらに含む。また、本インビトロ診断方法はFASTKD1、DDR1、SIRT6、および/またはPHKG2のレベルを検出することをさらに含むことができるとも考えられる。本インビトロ診断方法は、ACAA1、AP1M2、EPS8L2、P2RX4、PPFIBP2、PPP1R16A、CGN、RASSF7、RNF183、TJP3、SOCS2、およびDCNから選択される1～12個のバイオマーカーのレベルを検出することを、さらに含む。

20

【0028】

ある実施形態では、患者が、子宮内膜がんの危険因子を有するか、子宮内膜がんのスクリーニングを受けている。さらに、患者からの試料は、異常子宮出血を伴う患者からの（から得られる）試料であることができる。言い換えると、患者は異常子宮出血を患っている。該患者からの試料は、厚さの増加した子宮内膜を有する患者からの（から得られる）試料であることができる。したがって患者は、厚さが増加した子宮内膜を有する。

30

【0029】

患者からの試料は、閉経前、閉経期、または閉経後の患者からの（から得られる）試料であることができる。したがって患者は、閉経前、閉経期、または閉経後の患者である。ある実施形態では、患者が閉経前である。もう一つの実施形態では、患者が閉経期である。さらにもう一つの実施形態では、患者が閉経後である。

【0030】

試料は組織試料、血液および/または血清、および/または子宮液であることができる。ある実施形態では、試料が子宮液試料である。子宮液試料は吸引によって得ることができる。

40

【0031】

ある実施形態では、バイオマーカーのレベルが、本発明に従って、抗体を使って決定される。バイオマーカーのレベルは、RT-PCRによって決定することもできる。

【0032】

以下のマーカーを、本発明のインビトロ診断方法に従って検出することができる：P4HB、IKBKE、EFEMP2、SOCS2、FASTKD1、GMIP、DDR1、SIRT6、PHKG2、EPS8L2、PPP1R16A、P2RX4、RASSF7、および/またはTJP3。以下のマーカーも、本発明のインビトロ診断方法に従って検出することができる：P4HB、IKBKE、SOCS2、GMIP、DDR1、SIRT6、PHKG2、EPS8L2、

50

PPP1R16A、P2RX4、RASSF7、および/またはTJP3。

【0033】

検出されるマーカーは、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、および/またはSOCS2であることができる。検出されるマーカーは、P4HB、RASSF7、RNF183および/またはIKBKEであることもできる。

【0034】

ある実施形態において、本インビトロ診断方法は、2〜20個のマーカーの検出を含む。

【0035】

好ましくは、以下のマーカーの組合せを検出する：P4HB、EFEMP2、SIRT6、GMIP、FASTKD1およびDDR1。以下のマーカーの組合せの検出も好ましい：P4HB、EFEMP2、SIRT6、GMIP、FASTKD1およびPHKG2。以下のマーカーの組合せの検出も好ましい：P4HB、EFEMP2、SIRT6、ACAA1、AP1M2、EPS8L2、IKBKE、P2RX4、PPFIBP2およびPPP1R16A。

10

【0036】

以下のマーカーの組合せを、本発明に従って検出することも、好ましい：
GMIP、IKBKE、PFHB、EFEMP2；
DDR1、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P4HB、PHKG2、SIRT6、EFEMP2；
P4HB、EFEMP2、IKBKE、GMIP、FASTKD1。

【0037】

本発明に関して、P4HBの組合せを含むマーカーの組合せ（すなわちP4HBを含むマーカーのセット）は、特に好ましい。

20

【0038】

ここでは以下に挙げるマーカーの組合せの検出も考えられる：
DDR1、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P4HB、PHKG2、SIRT6、EFEMP2；SOCS2；
P4HB、SOCS2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、FASTKD1；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、DDR1；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、SIRT6；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、ACAA1；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、AP1M2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EFEMP2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、P2RX4；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PPFIB2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PPP1R16A；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、ACAA1、FASTKD1；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、FASTKD1、PHKG2；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、FASTKD1、SIRT6；
GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2。

30

40

【0039】

1つ以上の追加バイオマーカーを、本明細書に開示するインビトロ診断方法に従って、検出してもよい。1つ以上の追加バイオマーカーは、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択することができる。ある実施形態では、1つ以上の追加バイオマーカーが鑑別診断バイオマーカーから選択される。

【0040】

1つ以上の補助バイオマーカーは、予後マーカーから選択することができる。1つ以上の補助バイオマーカーは、子宮内膜がん分類マーカーから選択することができる。

50

【0041】

さらにもう一つの実施形態において、本発明は、子宮内膜がんの診断に使用するための、
IKBKE mRNA、cDNA、またはその相補鎖；
P4HB mRNA、cDNA、またはその相補鎖；
SOCS2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；
GMIP mRNA、cDNA、またはその相補鎖；
DDR1 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；
EPS8L2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；および
PPP1R16A mRNA、cDNA、またはその相補鎖
から選択される核酸に関する。

10

【0042】

本発明は、子宮内膜がんの診断に使用するための、
IKBKE用のプライマー；
P4HB用のプライマー；
SOCS2用のプライマー；
GMIP用のプライマー；
DDR1用のプライマー；
EPS8L2用のプライマー；および
PPP1R16A用のプライマー；
から選択される核酸にも関係する。

20

【0043】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんの診断に使用するための、
IKBKE用のプローブ；
P4HB用のプローブ；
SOCS2用のプローブ；
GMIP用のプローブ；
DDR1用のプローブ；
EPS8L2用のプローブ；および
PPP1R16A用のプローブ
から選択される核酸に関する。

30

【0044】

子宮内膜がんの診断に使用するための本明細書に記載のプローブを2つ以上含むキットも、本発明に関連して考えられる。さらに、子宮内膜がんの診断に使用するための本明細書に開示する2つ以上のプライマー/プライマー対のためのプライマーを含むキットも、本発明に関連して考えられる。

【0045】

さらにもう一つの実施形態において、本発明は、子宮内膜がんの診断に使用するための、
IKBKEに対する抗体；
P4HBに対する抗体；
SOCS2に対する抗体；
GMIPに対する抗体；
DDR1に対する抗体；
EPS8L2に対する抗体；および
PPP1R16Aに対する抗体
から選択される抗体に関する。

40

【0046】

したがって、子宮内膜がんの診断に使用するための、本明細書に開示する2つ以上の抗体に対する抗体を含むキットが考えられる。本発明はさらに、本明細書に定義し説明する

50

1～20個のバイオマーカーのレベルを評価することによる子宮内膜がんの診断に使用するための、子宮液を取得するためのキットに関する。

【0047】

本発明のインビトロ診断方法は、2個のバイオマーカー、3個のバイオマーカー、4個のバイオマーカー、5個のバイオマーカー、7個のバイオマーカー、10個のバイオマーカー、15個のバイオマーカーまたは20個のバイオマーカーのレベルを決定/検出することを含みうる。

【0048】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するためのインビトロ診断方法であって、子宮内膜がんの症状または危険因子を有する患者から子宮液吸引物試料を取得すること、および子宮内膜がん罹患していない個体を代表する対照値と比較して子宮内膜がんにおいて差異的に発現する1～100個のバイオマーカー（biomarkers markers）のレベルを決定することを含み、（1）1～100個のバイオマーカーのレベルが、患者の子宮内膜吸引物試料および対照値においてアップレギュレートされている場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大しており、（2）1～100個のバイオマーカーのレベルが吸引物試料においてダウンレギュレートされている場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大しているという方法に関する。

【0049】

本発明はさらに、子宮内膜がんの診断に使用するための、

ACAA1 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

AP1M2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

CGN mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

FASTKD1 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

P2RX4 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

RASSF7 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

RNF183 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

PHKG2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

PPFIBP2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

SIRT6 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

TJP3 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；

EFEMP2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；および

DCN mRNA、cDNA、またはその相補鎖

から選択される核酸に関する。

【0050】

また、子宮内膜がんの診断に使用するための、

ACAA1用のプライマー；

AP1M2用のプライマー；

CGN用のプライマー；

FASTKD1用のプライマー；

P2RX4用のプライマー；

RASSF7用のプライマー；

RNF183用のプライマー；

SIRT6用のプライマー；

PPFIBP2用のプライマー；

PHKG2用のプライマー；

TJP3用のプライマー；

EFEMP2用のプライマー；および

DCN用のプライマー；

から選択される核酸も、本発明の主題である。

【0051】

さらにもう一つの実施形態において、本発明は、子宮内膜がんの診断に使用するための、
 ACAA1用のプローブ；
 AP1M2用のプローブ；
 CGN用のプローブ；
 FASTKD1用のプローブ；
 P2RX4用のプローブ；
 RASSF7用のプローブ；
 RNF183用のプローブ；
 SIRT6用のプローブ；
 PPFIBP2用のプローブ；
 PHKG2用のプローブ；
 TJP3用のプローブ；
 EFEMP2用のプローブ；および
 DCN用のプローブ
 から選択される核酸に関する。

10

【0052】

もう一つの実施形態において、本発明は、子宮内膜がんの診断に使用するための、
 ACAA1に対する抗体；
 AP1M2に対する抗体；
 CGNに対する抗体；
 FASTKD1に対する抗体；
 P2RX4に対する抗体；
 RASSF7に対する抗体；
 RNF183に対する抗体；
 SIRT6に対する抗体；
 PPFIBP2に対する抗体；
 PHKG2に対する抗体；
 TJP3に対する抗体；
 EFEMP2に対する抗体；および
 DCNに対する抗体
 から選択される抗体に関する。

20

30

【0053】

本明細書において説明し定義する抗体、核酸、プローブ、プライマー/プライマー対、および/またはキットは、本発明による子宮内膜がんの診断に役立つ。したがって、本明細書において説明し定義する抗体、核酸、プローブ、プライマー/プライマー対、および/またはキットは、子宮内膜がんの診断用である。同様に、子宮内膜がんを診断するための診断組成物を製造するための抗体、核酸、プローブ、プライマー/プライマー対、および/またはキットの使用も考えられる。本明細書において説明し定義する抗体、核酸、プローブ、プライマー/プライマー対、および/またはキットを含む、子宮内膜がんの診断に使用するための診断組成物も、本発明に関連して考えられる。

40

【0054】

これに関連して、子宮内膜がんを診断することは、ヒトまたは動物の体に施される診断方法であって、

(i) 純粋に知的活動としての演繹的な医学的または獣医学的決定段階に相当する厳密な意味での治療的目的のための診断、

(ii) その診断を下すためには欠かすことのできない先行ステップ、および

(iii) これらの先行ステップのうち技術性を持つものを実行したときに起こるヒトまたは動物の体との特異的な相互作用

に關係する特徴を含むまたは包含する方法を含むか、またはそのような方法に關係しうる

50

。

【0055】

さらにもう一つの実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するためのインビトロ診断方法であって、婦人科がんの症状または危険因子を有するヒト患者からの子宮液試料を用意または取得すること、およびP4HB、EFEMP2、GMIP、IKBKE、DDR1、FASTKD1、SIRT6、PHKG2、およびSOCS2から選択される2～9個のバイオマーカーのRNA発現のレベルを定量PCRによって決定することを含み、対照と比較したP4HB、GMIP、IKBKE、DDR1、FASTKD1、SIRT6、およびPHKG2から選択される1～7個のバイオマーカーのレベルの増加および/またはEFEMP2またはSOCS2のレベルの減少が子宮内膜がんの存在を示す方法に関する。好ましくは、婦人科がんは子宮内膜がんである。

10

【0056】

ある実施形態では、P4HB、EFEMP2、GMIP、IKBKE、DDR1、FASTKD1、SIRT6、およびPHKG2から選択される2～8個のバイオマーカーの発現レベルを決定することができる。2～8個のバイオマーカーは、P4HB、GMIP、IKBKE、DDR1、FASTKD1、SIRT6、PHKG2、およびSOCS2から選択することもできる。

【0057】

レベルの検出は、該1つ以上のバイオマーカーを、該1つ以上のバイオマーカーを特異的に増幅する能力を有するプライマーおよび試薬類と接触させること、ならびに該増幅されたバイオマーカーにハイブリダイズする1つまたは複数のプローブを使って該増幅された1つ以上のバイオマーカーのレベルを検出することを含みうる。プローブは、該増幅されたバイオマーカーに特異的にハイブリダイズする。

20

【0058】

特に、以下に挙げるバイオマーカーの組合せを、本発明の方法に従って検出することができる：P4HBおよびEFEMP2；P4HBおよびIKBKE；P4HBおよびGMIP；EFEMP2およびIKBKE；EFEMP2およびP4HB；P4HB、GMIP、およびIKBKE；P4HB、GMIP、およびIKBKE。

【0059】

以下に挙げるマーカーの組合せも、本方法に従って検出することができる：IKBKEおよびP4HB；IKBKEおよびSOCS2；P4HBおよびSOCS2；GMIPおよびIKBKE；GMIPおよびP4HB；GMIPおよびSOCS2；GMIP、SOCS2、およびIKBKE；GMIP、SOCS2、およびP4HB；GMIP、IKBKE、およびP4HB；IKBKE、P4HB、およびSOCS2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびSOCS2；GMIP、SOCS2、IKBKE、およびEPS8L2；GMIP、SOCS2、P4HB、およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびEPS8L2；IKBKE、P4HB、SOCS2、およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2、およびRASSF7；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、PPP1R16A、およびDDR1；DDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、RASSF7、SIRT6、TJP3、およびSOCS2；またはDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、RASSF7、SIRT6、TJP3、RNF183およびSOCS2を含む組合せ。

30

【0060】

さらに、以下に挙げるマーカーの組合せを、本方法に従って検出することができる：GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびPHKG2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびSIRT6；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびACAA1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびP2RX4；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびPPFIBP2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、ACAA1およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、SIRT6およびFASTKD1；ACAA1、AP1M2、EPS8L2、IKBKE、P2RX4、P4HB、PPFIBP2、PPP1R16A、SIRT6、およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；DDR1、FASTKD1、PHKG2、SIRT6、SOCS2、GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；DDR1、FASTKD1、PHKG2、SIRT6、GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；またはP4HB、EFEMP2、IKBKE、GMIP、およ

40

50

びFASTKD1を含む組合せ。

【0061】

さらに、次に挙げるマーカーの組合せを、本方法に従って検出することができる：GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPHKG2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびSIRT6；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびACAA1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびP2RX4；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPPFIBP2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、ACAA1およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、PHKG2およびFASTKD1；またはGMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、SIRT6およびFASTKD1を含む組合せ。

10

【0062】

本発明の方法は、パイペル (pipelle) 装置またはシリンジを使って、子宮内膜がんの危険因子または症状を有する患者から得られる子宮液試料を用意すること；該試料を、該子宮液試料中のRNAを保存し、その分解を防止または低減する能力を有する薬剤と、接触させること；該試料における、1〜20個の本明細書記載のマーカー（好ましくは2〜8個のマーカー）と1つ以上の内在性遺伝子とに対応するmRNAの発現レベルを、定量PCRを使って決定すること；1〜20個の本明細書記載のバイオマーカー（好ましくは2〜8個のマーカー）の発現レベルを、1つ以上の内在性遺伝子を使って標準化すること；1〜20個のバイオマーカー（好ましくは2〜8個のマーカー）の標準化されたレベルを対照値と比較すること、さらに含むことができ、それらバイオマーカーのうちの1〜20個（好ましくは2〜8個のマーカー）の差別的発現は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を示す。

20

【0063】

本発明は、さらに、パイペル装置またはシリンジを使って、子宮内膜がんの危険因子または症状を有する患者から得られる子宮液試料を用意すること；該試料を、該子宮液試料中のRNAを保存し、その分解を防止または低減する能力を有する薬剤と接触させること；該試料における、1〜20個の本明細書記載のマーカー（好ましくは2〜8個のマーカー）と1つ以上の内在性遺伝子とに対応するmRNAの発現レベルを、定量PCRを使って決定すること；1〜20個の本明細書記載のバイオマーカー（好ましくは2〜8個のマーカー）の発現レベルを、1つ以上の内在性遺伝子を使って標準化すること；1〜20個のバイオマーカー（好ましくは2〜8個のマーカー）の標準化されたレベルを対照値と比較することをさらに含み、それらバイオマーカーのうちの1〜20個（好ましくは2〜8個のマーカー）の差別的発現が、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を示す、インビトロ診断方法に関する。

30

【0064】

1つ以上の内在性遺伝子は、POLR2A、B2M、PFN1、HMBS、G6PD、およびPABPN1から選択することができる。

【0065】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、およびACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1〜17個のバイオマーカーおよび/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1〜3個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の具体的一態様において、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1〜17個のバイオマーカーのレベルが対照値と比較して増加している場合および/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1〜3個のバイオマーカーのレベルが対照値と比較して減少している場合、それは、子宮内膜がんを示すか、子宮内膜がんを有する見込みの増大を示す。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様におい

40

50

て、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0066】

表1のバイオマーカーのうち、CGN、P4HB、PPP1R16A、IKBKE、RASSF7、RNF183、およびTJP3のレベルは、正常試料（例えば子宮内膜がんを有さないもの）におけるそれらの発現と比較して、RT-PCR研究において、最も高い平均過剰発現レベルを有することがわかった。したがって、これらのマーカーについてはRT-PCR実験が統計的に有意な形で（試験した試料セットについて全てのp値は0.0001未満である）高い過剰発現レベルを示したことから、これらは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための好ましいマーカーに相当する。したがって、CGN、P4HB、PPP1R16A、IKBKE、RASSF7、RNF183、およびTJP3のレベルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大の優れた予測因子である。これらのマーカーのレベルは、その発現レベルがそれほど高くないかつ/または有意でない他のマーカーと比較して、偽陽性を与える可能性が低い。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにCGN、P4HB、PPP1R16A、IKBKE、RASSF7、RNF183、およびTJP3から選択される1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーの1つ以上が対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大したがんの可能性を有すると診断される方法を提供する。CGN、P4HB、PPP1R16A、IKBKE、RASSF7、RNF183、およびTJP3から選択される1〜7個のバイオマーカーならびにACAA1、AP1M2、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、P2RX4、PHKG2、PPFIBP2、SIRT6、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1〜13個のバイオマーカーを含むフィンガープリントパターン/発現プロファイルは、子宮内膜がんの可能性の増大を診断しかつ/または予測するための一組の好ましいプロファイルの一例である。そのようなプロファイルの具体例を後述する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0067】

表1のバイオマーカーのうち、一部のバイオマーカーのレベルは、正常試料（または対照）および月経周期の分泌期にある患者からの試料と比較して、がんを有する患者からの試料を区別できることがわかった。したがって、ACAA1、DDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、RASSF7、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびDCNのレベルは、閉経前および閉経後の女性ならびに閉経期の女性における子宮内膜がんの優れた予測因子であり、これらのマーカーのレベルは、その発現レベルが周期の関数として変動する他のマーカーと比較して偽陽性を与える可能性が低い。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにACAA1、DDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、LSR、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、RASSF7、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびDCNから選択される1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーの1つ以上が対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。ACAA1、DDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびDCNから選択される1〜15個のマーカーならびにAP1M2、CGN、FASTKD1、RNF183、およびEFEMP2から選択される1〜5個のマーカーを含むフィンガープリントパターン/発現プロファイルは、このプロファイル中のマーカーの少なくとも一つの発現レベルが月経周期の時期の関数として変動しないことから、子宮内膜がんの可能性の増大を診断しかつ/または予測するための一組の好ましいプロファイルの一例である。そのようなプロファイルの具体例を後述する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試

料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応する mRNA のレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0068】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびに IKBKE、P4HB、SOCS2、GMIP、DDR1、EPS8L2、PPP1R16A、P2RX4、PHKG2、RASSF7、SIRT6、TJP3、AP1M2、RNF183、および DCN から選択される 1 つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーの 1 つ以上が対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応する mRNA のレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

10

【0069】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびに IKBKE、P4HB、SOCS2、GMIP、DDR1、EPS8L2、PPP1R16A、P2RX4、PHKG2、RASSF7、SIRT6、および TJP3 から選択される 1 つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーの 1 つ以上が対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応する mRNA のレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

20

【0070】

本発明のある実施形態では、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんの可能性の増大の診断にとって好ましいバイオマーカーが、IKBKE、P4HB、SOCS2、GMIP、DDR1、EPS8L2、および PPP1R16A である。ある態様では、原発腫瘍におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、血液、血漿または血清におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、子宮液におけるバイオマーカーのレベルが決定される。したがって、この実施形態による方法は、試料を取得すること、ならびに IKBKE、P4HB、SOCS2、GMIP、DDR1、EPS8L2、および PPP1R16A から選択される 1~7 個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、ここで、対照値と比較したこれらのバイオマーカーの 1 つ以上の差別的発現は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する危険の増大を示す。この発明の一態様では、バイオマーカーのタンパク質レベルが決定および/または推定される。もう一つの態様では、mRNA 発現レベルが決定および/または推定される。

30

【0071】

本発明のある実施形態では、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための好ましいバイオマーカーに、GMIP、IKBKE、P4HB、RASSF7、DDR1、RNF183、EFEMP2 および SOCS2 が含まれる。GMIP、IKBKE、P4HB、RASSF7、DDR1、RNF183、EFEMP2 および SOCS2 は、優れた AUROC 値を持つことが見いだされたので、研究した試料セットにおいて、予想外に良好な分類指標である。ある態様では、原発腫瘍におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、血液、血漿または血清におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、子宮液におけるバイオマーカーのレベルが決定される。したがって、この実施形態による方法は、試料を取得すること、ならびに GMIP、IKBKE、P4HB、RASSF7、DDR1、RNF183、EFEMP2 および SOCS2 から選択される 1~8 個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、ここで、対照値と比較したこれらのバイオマーカーの 1 つ以上の差別的発現は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する危険の増大を示す。この発明の一態様では、バイオマーカーのタンパク質レベルが決定および/また

40

50

は推定される。もう一つの態様では、mRNA発現レベルが決定および/または推定される。

【0072】

本発明のある実施形態では、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんの可能性の増大の診断にとって好ましいバイオマーカーに、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2およびSOCS2が含まれる。これらの研究の結果として、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2およびSOCS2は、子宮内膜がん診断に関して、優れた特異度を有することがわかった。ある態様では、原発腫瘍におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、血液、血漿または血清におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、子宮液におけるバイオマーカーのレベルが決定される。したがって、この実施形態による方法は、試料を取得すること、ならびにP2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2およびSOCS2から選択される1〜5個の

10

【0073】

本発明のある実施形態では、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんの可能性の増大の診断にとって好ましいバイオマーカーに、IKBKE、P4HB、RASSF7、およびRNF183が含まれる。これらの研究の結果として、IKBKE、P4HB、RASSF7、およびRNF183は、子宮内膜がん診断に関して、優れた感度を有することがわかった。ある態様では、原発腫瘍におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、血液、血漿または血清におけるバイオマーカーのレベルが決定される。ある態様では、子宮液におけるバイオマーカーのレベルが決定される。したがってこの実施形態による方法は、試料を取得すること、ならびにIKBKE、P4HB、RASSF7、およびRNF183から選択される1〜4個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、ここで、対照値と比較したこれらのバイオマーカーの1つ以上の差別的発現は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する危険の増大を示す。この発明の一態様では、バイオマーカーのタンパク質レベルが決定および/または推定される。もう一つの態様では、mRNA発現レベルが決定および/または推定される。

20

【0074】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにGMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、PPP1R16A、およびTJP3から選択される2〜7個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。本明細書に開示する研究の結果として、驚いたことに、GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、PPP1R16A、およびTJP3から選択されるバイオマーカーの組合せ（例えばプロファイルおよび/またはフィンガープリントパターン）は、子宮内膜がんに関して優れた感度および特異度を有し、これらのマーカーのさまざまな組合せに関するAUROC値は、子宮内膜がんを有する患者を、子宮内膜がんを有さない人々から分離するという、これらのマーカーの能力を示すことがわかった。

30

40

【0075】

この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0076】

ある実施形態において、本発明は子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにGMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EFEMP2、PHKG2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1から選択される2〜9個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜が

50

んおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。本明細書に開示する研究の結果として、驚いたことに、GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EFEMP2、PHKG2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1から選択されるバイオマーカーの組合せ（例えばプロファイルおよび/またはフィンガープリントパターン）は、子宮内膜がんに関して優れた感度および特異度を有し、これらのマーカーのさまざまな組合せに関するAUROC値は、子宮内膜がんを有する患者を、子宮内膜がんを有さない人々から分離するという、これらのマーカーの能力を示すことがわかった。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。この実施形態の具体的一態様において、本インビトロ診断方法は、子宮内膜がんの危険因子または症状を有する患者からパイペル装置またはシリンジを使って得られる子宮液試料を用意すること；該試料を、該子宮液試料中のRNAを保存し、その分解を防止または低減する能力を有する薬剤と接触させること；該試料において、該2～9個のマーカーおよび1つ以上の内在性遺伝子に対応するmRNAの発現レベルを、定量PCRを使って決定すること；該2～9個のバイオマーカーの発現レベルを、1つ以上の内在性遺伝子を使って標準化すること；2～9個のバイオマーカーの標準化されたレベルを対照値と比較することを含み、ここで、それらバイオマーカーのうちの2～9個の差別的発現は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を示す。この方法の具体的一態様において、該1つ以上の内在性遺伝子は、POLR2A、B2M、PFN1、HMBS、G6PD、およびPABPN1から選択される。

10

20

【0077】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにGMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、PHKG2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1から選択される2～8個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。本明細書に開示する研究の結果として、驚いたことに、GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、PHKG2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1から選択されるバイオマーカーの組合せ（例えばプロファイルおよび/またはフィンガープリントパターン）は、子宮内膜がんに関して優れた感度および特異度を有し、これらのマーカーのさまざまな組合せに関するAUROC値は、子宮内膜がんを有する患者を、子宮内膜がんを有さない人々から分離するという、これらのマーカーの能力を示すことがわかった。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、2～8個のバイオマーカーのレベルが、定量PCRによって決定される。この実施形態の具体的一態様において、本インビトロ診断方法は、子宮内膜がんの危険因子または症状を有する患者からパイペル装置またはシリンジを使って得られる子宮液試料を用意すること；該試料を、該子宮液試料中のRNAを保存し、その分解を防止または低減する能力を有する薬剤と接触させること；該試料において、該2～9個のマーカーおよび1つ以上の内在性遺伝子に対応するmRNAの発現レベルを、定量PCRを使って決定すること；該2～8個のバイオマーカーの発現レベルを、1つ以上の内在性遺伝子を使って標準化すること；2～8個のバイオマーカーの標準化されたレベルを対照値と比較することを含み、ここで、それらバイオマーカーのうちの2～8個の差別的発現は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を示す。この方法の具体的一態様において、該1つ以上の内在性遺伝子は、POLR2A、B2M、PFN1、HMBS、G6PD、およびPABPN1から選択される。

30

40

【0078】

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、個体か

50

ら試料を取得すること、ならびにGMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1から選択される2～8個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。本明細書に開示する研究の結果として、驚いたことに、GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1から選択されるバイオマーカーの組合せ（例えばプロファイルおよび/またはフィンガープリントパターン）は、子宮内膜がんに関して優れた感度および特異度を有し、これらのマーカーのさまざまな組合せに関するAUROC値は、子宮内膜がんを有する患者を、子宮内膜がんを有さない人々から分離するという、これらのマーカーの能力を示すことがわかった。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、2～8個のバイオマーカーのレベルが定量PCRによって決定される。この実施形態の具体的一態様において、本インビトロ診断方法は、子宮内膜がんの危険因子または症状を有する患者からパイペル装置またはシリンジを使って得られる子宮液試料を用意すること；該試料を、該子宮液試料中のRNAを保存し、その分解を防止または低減する能力を有する薬剤と接触させること；該試料において、該2～8個のマーカーおよび1つ以上の内在性遺伝子に対応するmRNAの発現レベルを、定量PCRを使って決定すること；該2～8個のバイオマーカーの発現レベルを、1つ以上の内在性遺伝子を使って標準化すること；2～8個のバイオマーカーの標準化されたレベルを対照値と比較することを含み、ここで、それらバイオマーカーのうちの2～8個の差異的発現は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を示す。この方法の具体的一態様において、該1つ以上の内在性遺伝子は、POLR2A、B2M、PFN1、HMBS、G6PD、およびPABPN1から選択される。

【0079】

ある実施形態において本発明は、予後、診断および/または薬理ゲノミクスに使用するために患者から得られた試料を特徴づけるための方法を提供する。表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルを決定することによる、患者から得られる試料の特徴づけは、子宮内膜がんの診断、疾患進行、子宮内膜がんタイプ（および/またはサブタイプ）の診断、および適当な治療的処置の選択に関する情報を提供するために使用することができる。本発明の方法によれば、試料は個体から得られる。個体は、健康な人、がんと診断された個体、がんを有すると疑われる個体、がんの症状を1つ以上呈する個体、および/またはがんのスクリーニングを所望する個体であることができる。本方法は、患者から得た試料における表1のバイオマーカーのレベルを決定するステップを含む。あるいは、これらの方法では、バイオマーカーをRNAおよび/またはタンパク質で決定するための方法（IHC、mRNA発現解析など）を使用することもできる。対照値と比較して、子宮内膜がんにおいてアップレギュレートされることが見いだされた、表1のバイオマーカーのうちの1～17個のレベルの増加の検出、または子宮内膜がんにおいてダウンレギュレートされることが見いだされた1～3個のバイオマーカーのレベルの減少の検出は、その患者が増大した子宮内膜がんの可能性を有することを示す。

【0080】

ある実施形態において本発明は、婦人科がんを診断するための方法であって、表1に記載するバイオマーカーのうちの1～20個をアッセイまたは検出するための診断試薬の使用を含む方法を提供する。この実施形態のより具体的な一態様では、診断試薬が、子宮内膜がんの診断を目的として、表1に記載するバイオマーカーのうちの1～20個のレベルを検出するために使用される。この実施形態のさらに具体的な一態様では、診断試薬が、子宮内膜がんの検出を目的として、表1に記載するバイオマーカーのうちの1～20個のレベルを検出するために使用される。この実施形態の一態様では、1～20個のバイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、2～17個のバイオマーカー

に対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、3～15個のバイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、1～20個のバイオマーカーに対応するタンパク質またはポリペプチドのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、2～17個のバイオマーカーに対応するタンパク質またはポリペプチドのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、3～15個のバイオマーカーに対応するタンパク質またはポリペプチドのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、分析される試料が腫瘍試料である。この実施形態の一態様では、分析される試料が子宮液試料である。この実施形態の一態様では、分析される試料が血清、血液、または血漿試料である。ある態様では、使用される試料が、子宮から小さな内膜試料（例えば子宮液）を吸い取るために使用される柔らかいストロー状の装置（パイペル）を使用することによって得られる。ある態様では、試料が、キューレットと呼ばれる鋭利なツールを使用して、小さな試料を掻き取り、それをシリンジまたは吸引管で集めること（例えば頸管拡張子宮内膜搔爬術）によって得られる。ある態様では、試料が、電子吸引装置（例えばVabraアスピレータ）を使用することによって得られる。ある態様では、試料が、液体の噴霧（ジェット洗浄）を使って子宮を裏打ちする組織の一部を洗い落とすことによって得られる。いくつかの態様では、洗浄を行う前に、ブラシを使って、内膜の一部を剥がしておくこともできる。ある態様では、血液、血清、または血漿試料が、本発明のバイオマーカーのうちの1～20個について分析される。

【0081】

マイクロアレイ研究において、GMIPは、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。GMIPの発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってGMIPは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、GMIPを含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにGMIPおよび表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、GMIP単独では表6において0.88のAUROC値を有し、IKBKE単独では0.90のAUROC値を有するが、これら2つのマーカーを一つのプロファイルに組み合わせた場合、特異度が著しく増加してAUROC値は0.92になる（増加したAUROC値は集団を分離する能力の増大を示す）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0082】

マイクロアレイ研究において、IKBKEは、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。IKBKEの発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってIKBKEは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、IKBKEを含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにIKBKEおよび表1から選択される2～19

個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、IKBKE単独では表6において0.90のAUROC値を有し、P4HB単独では0.97のAUROC値を有するが、これら2つのマーカーを一つのプロファイルに組み合わせた場合、特異度が100%まで著しく増加してAUROC値は0.98になる（増加したAUROC値は集団を分離する能力の増大を示す）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

10

【0083】

マイクロアレイ研究において、P4HBは、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。P4HBの発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってP4HBは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、P4HBを含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにP4HBおよび表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、P4HB単独では表6において0.97のAUROC値を有し、SOCS2単独では0.93のAUROC値を有するが、これら2つのマーカーを一つのプロファイルに組み合わせた場合、特異度が100%まで著しく増加してAUROC値は1になる（増加したAUROC値は集団を分離する能力の増大を示す）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

20

30

【0084】

マイクロアレイ研究において、SOCS2は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過少発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。SOCS2の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってSOCS2は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、SOCS2を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにSOCS2および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、SOCS2単独では表6において0.93のAUROC値を有し、GMIP単独では0.88のAUROC値を有するが、これら2つのマーカーを一つのプロファイルに組み合わせた場合、感度が100%まで著しく増加してAUROC値は0.999になる（増加したAUROC値は集団を分離する能力の増大を示す）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカー

40

50

に対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0085】

マイクロアレイ研究において、EPS8L2は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.002未満のp値が得られた。EPS8L2は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってEPS8L2は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、EPS8L2を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにEPS8L2および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、EPS8L2を、GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、およびDDR1と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は96%に近く、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0086】

マイクロアレイ研究において、RASSF7は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0005未満のp値が得られた。RASSF7の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってRASSF7は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、RASSF7を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにRASSF7および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、RASSF7をDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、SIRT6、TJP3およびSOCS2と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0087】

マイクロアレイ研究において、DDR1は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.02未満のp値が得られた。DDR1の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってDDR1は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、DDR1を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜

がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにDDR1および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、DDR1をEPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびRNF183と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

10

【0088】

マイクロアレイ研究において、PPP1R16Aは、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。PPP1R16Aの発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってPPP1R16Aは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、PPP1R16Aを含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにPPP1R16Aおよび表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、PPP1R16AをGMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、およびEPS8L2と組み合わせた場合、AUROC値はほとんど1であり、感度はほとんど92%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

20

30

【0089】

マイクロアレイ研究において、PHKG2は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。PHKG2の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってPHKG2は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、PHKG2を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにPHKG2および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、PHKG2をDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PPP1R16A、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびRNF183と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば

40

50

、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0090】

マイクロアレイ研究において、P2RX4は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0005未満のp値が得られた。P2RX4の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってP2RX4は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、P2RX4を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにP2RX4および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、P2RX4をDDR1、EPS8L2、GMP、IKBKE、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびRNF183と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0091】

マイクロアレイ研究において、ACAA1は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。ACAA1の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってACAA1は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、ACAA1を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにACAA1および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0092】

マイクロアレイ研究において、AP1M2は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。AP1M2の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってAP1M2は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、AP1M2を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法

であって、個体から試料を取得すること、ならびにAP1M2および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

【0093】

マイクロアレイ研究において、CGNは、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。CGNの発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってCGNは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、CGNを含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにCGNおよび表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

【0094】

マイクロアレイ研究において、FASTKD1は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。FASTKD1の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってFASTKD1は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、FASTKD1を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにFASTKD1および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

【0095】

マイクロアレイ研究において、PPFIBP2は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.02未満のp値が得られた。PPFIBP2の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってPPFIBP2は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、PPFIBP2を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態にお

いて本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにPPFIBP2および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

【0096】

マイクロアレイ研究において、RNF183は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。RNF183の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってRNF183は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、RNF183を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにRNF183および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、RNF183をDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、SIRT6、TJP3、およびSOCS2と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

【0097】

マイクロアレイ研究において、SIRT6は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。SIRT6の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってSIRT6は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、SIRT6を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにSIRT6および表1から選択される2~19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、SIRT6をDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、TJP3、SOCS2、およびRNF183と組み合わせた場合、AUROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

【0098】

マイクロアレイ研究において、TJP3は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物と

の比較について、0.0001未満のp値が得られた。TJP3の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってTJP3は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、TJP3を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにTJP3および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。例えば、TJP3をDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBK E、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、SIRT6、SOCS2、およびRNF183と組み合わせた場合、A UROC値は1であり、感度は100%であり、特異度は100%である（表11参照）。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

10

【0099】

マイクロアレイ研究において、EFEMP2は、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.0001未満のp値が得られた。EFEMP2の発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってEFEMP2は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、EFEMP2を含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにEFEMP2および表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

20

30

【0100】

マイクロアレイ研究において、DCNは、正常値（非罹患）と比較して子宮内膜がんを有する患者からの試料では、過剰発現していることがわかった。この結果はRT-PCR研究において確認され、非罹患個体からの吸引物試料と子宮内膜がんを有する個体からの吸引物との比較について、0.005未満のp値が得られた。DCNの発現は、原発腫瘍および子宮液において相関することもわかった。したがってDCNは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための優れたバイオマーカーである。さらにまた、DCNを含むフィンガープリントパターン/プロファイルは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するのに役立つと予想される。ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法であって、個体から試料を取得すること、ならびにDCNおよび表1から選択される2～19個の他のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法を提供する。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。

40

【0101】

50

ある実施形態において本発明は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を診断するためのインビトロ診断方法であって、(1)患者からの試料におけるACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、およびTJP3から選択される1~17個のバイオマーカーのレベルを検出すること(ここで、対照値と比較した該1~17個のバイオマーカーのレベルの増加は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大の診断を示す)、および/または(2)EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1~3個のバイオマーカーのレベルを検出すること(ここで、対照値と比較したEFEMP2、SOCS2、および/またはDCNのレベルの減少は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大の診断を示す)を含む方法を提供する。好ましい一態様では、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を診断する方法が、表1に従って、1つ以上のアップレギュレートされるバイオマーカーと1つ以上のダウンレギュレートされるバイオマーカーとを使用することを伴う。

10

【0102】

この実施形態の一態様では、患者が子宮内膜がんの危険因子を有するか、子宮内膜がんのスクリーニングを受けている。

【0103】

この実施形態の一態様では、該患者からの試料が、異常な子宮出血を有する患者から得られる。

【0104】

この実施形態の一態様では、該患者からの試料が、厚さの増加した子宮内膜を有する患者から得られる。

20

【0105】

この実施形態の一態様では、該患者からの試料が、閉経前、閉経期、または閉経後の患者から得られる。

【0106】

この実施形態の一態様では、患者が閉経前である。

【0107】

この実施形態の一態様では、患者が閉経期である。

【0108】

この実施形態の一態様では、患者が閉経後である。

30

【0109】

この実施形態の一態様では、試料が組織試料、血液および/または血清、ならびに子宮液から選択される。

【0110】

この実施形態の一態様では、試料が子宮液試料である。

【0111】

この実施形態の一態様では、子宮液試料が吸引によって得られる。

【0112】

この実施形態の一態様では、バイオマーカーのレベルが抗体を使って決定される。

【0113】

この実施形態の一態様では、バイオマーカーのレベルがRT-PCRによって決定される。ある具体的態様では、バイオマーカーのレベルが定量RT-PCRによって決定される。

40

【0114】

この実施形態の一態様では、マーカーがIKBKE、P4HB、SOCS2、GMIP、DDR1、EPS8L2、PPP1R16A、P2RX4、PHKG2、RASSF7、SIRT6、およびTJP3から選択される。

【0115】

この実施形態の一態様では、マーカーがP2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、およびSOCS2から選択される。

【0116】

この実施形態の一態様では、マーカーがP4HB、RASSF7、RNF183、およびIKBKEから選択

50

される。

【0117】

この実施形態の一態様では、2～20個のマーカ―が検出される。

【0118】

この実施形態の一態様では、1つ以上の追加の補助バイオマーカ―が検出される。

【0119】

この実施形態の一態様では、1つ以上の補助バイオマーカ―が、鑑別診断バイオマーカ―、予後バイオマーカ―、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカ―、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカ―、および子宮内膜がんを検出するための追加のバイオマーカ―から選択される。

10

【0120】

この実施形態の一態様では、1つ以上の補助バイオマーカ―が鑑別診断バイオマーカ―から選択される。

【0121】

この実施形態の一態様では、1つ以上の補助バイオマーカ―が予後マーカ―から選択される。

【0122】

この実施形態の一態様では、1つ以上の補助バイオマーカ―が子宮内膜がん分類マーカ―から選択される。

【0123】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、IKBKE mRNA、cDNA、またはその相補鎖；P4HB mRNA、cDNA、またはその相補鎖；SOCS2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；GMIP mRNA、cDNA、またはその相補鎖；DDR1 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；EPS8L2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；およびPPP1R16A mRNA、cDNA、その相補鎖から選択される核酸を提供する。

20

【0124】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんの診断または子宮内膜がんを有する可能性の増大の診断に使用するための、ACAA1 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；AP1M2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；CGN mRNA、cDNA、またはその相補鎖；P2RX4 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；PPFIBP2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；RASSF7 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；TJP3 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；DCN mRNA、cDNA、またはその相補鎖；およびRNF183 mRNA、cDNA、またはその相補鎖から選択される核酸を提供する。

30

【0125】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、EFEMP2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；PHKG2 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；SIRT6 mRNA、cDNA、またはその相補鎖；およびFASTKD1 mRNA、cDNA、またはその相補鎖から選択される核酸を提供する。

【0126】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんを有する可能性の増大の診断に使用するための、IKBKE用のプライマー；P4HB用のプライマー；SOCS2用のプライマー；GMIP用のプライマー；DDR1用のプライマー；EPS8L2用のプライマー；およびPPP1R16A用のプライマーから選択されるプライマーを提供する。

40

【0127】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんを有する可能性の増大の診断に使用するための、ACAA1用のプライマー；AP1M2用のプライマー；CGN用のプライマー；P2RX4用のプライマー；PPFIBP2用のプライマー；RASSF7用のプライマー；RNF183用のプライマー；TJP3用のプライマー；およびDCN用のプライマーから選択されるプライマーを提供する。

【0128】

50

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんを有する可能性の増大の診断に使用するための、EFEMP2用のプライマー；SIRT6用のプライマー；PHKG2用のプライマー；およびFASTKD1用のプライマーから選択されるプライマーを提供する。

【0129】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、IKBKE用のプローブ；P4HB用のプローブ；SOCS2用のプローブ；GMIP用のプローブ；DDR1用のプローブ；EPS8L2用のプローブ；およびPPP1R16A用のプローブから選択される核酸を提供する。

【0130】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、ACAA1用のプローブ；AP1M2用のプローブ；CGN用のプローブ；P2RX4用のプローブ；PPFIBP2用のプローブ；RASSF7用のプローブ；RNF183用のプローブ；TJP3用のプローブ；およびDCN用のプローブから選択される核酸を提供する。

【0131】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、EFEMP2用のプローブ；FASTKD1用のプローブ；SIRT6用のプローブ；GMIP用のプローブ；およびPHKG2用のプローブから選択される核酸を提供する。

【0132】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/またはがんの可能性の増大を診断するための、本発明の1～20個のバイオマーカーに対する2つ以上のプローブを含むキットを提供する。

【0133】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/またはがんの可能性の増大を診断するための、本発明の1～20個のバイオマーカーのうちの2つ以上のためのプライマーを含むキットを提供する。

【0134】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、IKBKEに対する抗体；P4HBに対する抗体；SOCS2に対する抗体；GMIPに対する抗体；DDR1に対する抗体；EPS8L2に対する抗体；およびPPP1R16Aに対する抗体から選択される抗体を提供する。

【0135】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、ACAA1に対する抗体；AP1M2に対する抗体；CGNに対する抗体；P2RX4に対する抗体；PPFIBP2に対する抗体；RASSF7に対する抗体；RNF183に対する抗体；TJP3に対する抗体；およびDCNに対する抗体から選択される抗体を提供する。

【0136】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための、EFEMP2に対する抗体；FASTKD1に対する抗体；SIRT6に対する抗体；GMIPに対する抗体；およびPHKG2に対する抗体から選択される抗体を提供する。

【0137】

この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんおよび/またはがんの可能性の増大を診断するための、表1の2つ以上のバイオマーカーに対する抗体を含むキットを提供する。

【0138】

この実施形態の一態様において、本発明は、表1の1～20個のバイオマーカーのレベルを

10

20

30

40

50

評価することによって子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断する目的で子宮液を取得するためのキットを提供する。

【0139】

この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の2つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の3つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の4つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の5つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の7つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の10つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の15つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本インビトロ診断方法は、本発明の20つのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。

10

【0140】

別段の定義がない限り、本明細書において使用する技術用語および科学用語はすべて、本発明が関係する技術分野の当業者が一般に理解している意味と同じ意味を有する。本発明の実施または試験には本明細書に記載するものと類似するまたは等価な方法および材料を使用することができるが、適切な方法および材料を以下に説明する。矛盾が生じた場合は、定義を含めて、本明細書が優先される。また、材料、方法および実施例は、単なる例示であって、限定を意図するものではない。

20

【0141】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明白になるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0142】

【図1】本発明のバイオマーカーを含むバイオマーカーについて、原発腫瘍および子宮液におけるバイオマーカー発現レベルの相関関係を表す。詳細については実施例3を参照されたい。

30

【図2】図2Aおよび2Bは、RT-PCRによって決定した、子宮内膜がんを有する患者からの吸引物試料中に存在するRNAの相対量(RQ)(各遺伝子について対照試料と比較したもの)を表す箱ひげ図である。このプロットでは30個の腫瘍試料と24個の対照とを考慮した。箱は、各遺伝子についての四分位数間範囲を表し、ひげは、各遺伝子について、RQ値の10パーセンタイルから90パーセンタイルまでである。箱内のバーは、中央値RQを表す。白い箱は、各遺伝子について、腫瘍試料の値を表し、影付きの箱は、対照試料の値を表す。詳細については実施例4を参照されたい。

【図3】子宮内膜がんを有する患者(RNF183_T)、分泌期の正常者(RNF183_S)、子宮内膜がんを有さない正常者(RNF183_N)、および正常者全体(RNF183_Nt)から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、RNF183の発現レベルの一例を表す。

40

【図4】子宮内膜がんを有する患者(AP1M2_T)、分泌期の正常者(AP1M2_S)、子宮内膜がんを有さない正常者(AP1M2_N)、および正常者全体(AP1M2_Nt)から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、AP1M2の発現レベルの一例を表す。

【図5】子宮内膜がんを有する患者(CGN_T)、分泌期の正常者(CGN_S)、子宮内膜がんを有さない正常者(CGN_N)、および正常者全体(CGN_Nt)から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、CGNの発現レベルの一例を表す。

【図6】子宮内膜がんを有する患者(FASTKD1_T)、分泌期の正常者(FASTKD1_S)、子宮内膜がんを有さない正常者(FASTKD1_N)、および正常者全体(FASTKD1_Nt)から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、FASTKD1の発現レベルの一例を表す。

50

【図 7】子宮内膜がんを有する患者 (IKBKE_T)、分泌期の正常者 (IKBKE_S)、子宮内膜がんを有さない正常者 (IKBKE_N)、および正常者全体 (IKBKE_Nt) から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、IKBKEの発現レベルの一例を表す。

【図 8】子宮内膜がんを有する患者 (P4HB_T)、分泌期の正常者 (P4HB_S)、子宮内膜がんを有さない正常者 (P4HB_N)、および正常者全体 (P4HB_Nt) から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、P4HBの発現レベルの一例を表す。

【図 9】子宮内膜がんを有する患者 (SOCS2_T)、分泌期の正常者 (SOCS2_S)、子宮内膜がんを有さない正常者 (SOCS2_N)、および正常者全体 (SOCS2_Nt) から得た吸引物における、RT-PCRによって決定された、SOCS2の発現レベルの一例を表す。

【図 10】本発明のバイオマーカーP4HBに対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には4つの正常組織 (N) および4つの腫瘍組織 (T) が含まれる。正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。実施例6参照。

10

【図 11】本発明のバイオマーカーAP1M2に対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には、4人の異なる患者からの、4つの正常組織 (N) および4つの腫瘍組織 (T) が含まれる。対応する正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。実施例6参照。

【図 12】本発明のバイオマーカーIKBKEに対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には正常組織 (N) および腫瘍組織 (T) が含まれる。対応する正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。実施例6参照。

20

【図 13】本発明のバイオマーカーEPS8L2に対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には、3人の異なる患者からの、3つの正常組織 (N) および3つの腫瘍組織 (T) が含まれる。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株からの総タンパク質抽出物。対応する正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。実施例6参照。

【図 14】本発明のバイオマーカーDDR1に対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には正常組織 (N) および腫瘍組織 (T) が含まれる。対応する正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。実施例6参照。

30

【図 15】本発明のバイオマーカーCGNに対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には、4人の異なる患者からの、4つの正常組織 (N) および4つの腫瘍組織 (T) が含まれる。対応する正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。実施例6参照。

【図 16】本発明のバイオマーカーTJP3に対する抗体による子宮内膜がん組織のウェスタンブロットを表す。試験した試料には正常組織 (N) および腫瘍組織 (T) が含まれる。対応する正常組織および腫瘍組織を同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。実施例6参照。

【図 17】48個の非腫瘍試料および33個の腫瘍試料を使用し、ACAA1、AP1M2、EPS8L2、IKBKE、P2RX4、P4HB、PPFIBP2、PPP1R16A、SIRT6、EFEMP2を使って計算されたがんのリスクを表す。実施例5参照。

40

【図 18】48個の非腫瘍試料および33個の腫瘍試料を使用し、FASTKD1、GMIP、P4HB、EFEMP2、SIRT6、およびPHKG2を使って計算されたがんのリスクを表す。実施例5参照。

【図 19】48個の非腫瘍試料および33個の腫瘍試料を使用し、FASTKD1、GMIP、P4HB、EFEMP2、DDR1、およびSIRT6を使って計算されたがんのリスクを表す。実施例5参照。

【発明を実施するための形態】

【0143】

[発明の詳細な説明]

本発明は、対照値 (例えば正常組織 (非罹患) または正常値) と比較した、子宮内膜が

50

んを有する患者からの試料における、表1に記載するバイオマーカーのmRNA発現レベルにおける変化の関連性の発見に基づいている。したがってこれらのバイオマーカーは子宮内膜がんバイオマーカーに相当する。また、本発明者らは、驚いたことに、子宮内膜がん患者の子宮液から得られる試料が、表1に記載するバイオマーカーに関して、原発腫瘍からの発現プロファイルと概して相関する発現プロファイルを呈することを見いだした。さらにまた、本発明者らが見いだしたマーカーのいくつかは、細胞表面に、および/または血液ベースのマーカーとして血中に（または子宮液などの他の体液中に）見いだされると予想される。実施例6に示すように、アップレギュレートされる表1のバイオマーカーは、正常非罹患組織と比較して、初代細胞においてタンパク質レベルで過剰発現することがわかった。例えば、ウェスタンブロット分析によるP4HBのタンパク質レベルは、このバイオマーカーがタンパク質でも同様に過剰発現することを明らかにした。図11～図16は、AP1M2、IKBKE、EPS8L2、DDR1、CGN、およびTJP3のタンパク質レベルでの過剰発現を示している。さらにまた、P4HB、PPP1R16AおよびEPS8L2は、組織マイクロアレイ（TMA）免疫組織化学（IHC）で決定した場合に、全ての癌組織タイプおよび悪性度の腫瘍細胞内で特異的な細胞質発現を示し、正常上皮腺内では細胞質染色が無い、かすかだった。

10

【0144】

これらの研究は、現在の標準治療と比較して侵襲性の低い方法を使って検出することができる、単独でまたは組合せとして優れた適中度を有する、子宮内膜がん診断バイオマーカーを提供する。さらにまた、本発明者らは、子宮内膜吸引物試料において、子宮内膜がん罹患患者を、非罹患患者の異なるサブグループと識別することができる、バイオマーカーの特定のサブセットを同定した。

20

【0145】

本発明のバイオマーカーを同定し（発現マイクロアレイ）、検証する（RT-PCR）ために使用した研究のいくつかを以下に簡潔に説明し、実施例において、より詳しく説明する。

【0146】

より具体的に述べると、本発明者らは、正常組織と比較して子宮内膜がんにおいて差別的に発現する遺伝子を検出するために、発現マイクロアレイで遺伝子発現解析を行った。ここに開示する遺伝子発現マイクロアレイ研究により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん試料ではいくつかの遺伝子が過剰発現することが、明らかになった。マイクロアレイ実験戦略を使用することにより、正常子宮内膜組織におけるそれぞれのレベルと比較して子宮内膜がん試料では、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、およびTJP3が過剰発現し、EFEMP2、SOCS2、およびDCNが過少発現していることがわかった。これらの結果を表1に要約する。この表には、遺伝子の一般的略号、ENSEMBLアクセッション番号（本発明のバイオマーカーに関係する遺伝子、転写産物、およびタンパク質に対応するもの）、倍率変化値および統計的有意性に関するp値が含まれる。

30

〔表1〕 対照値（非罹患組織のプールから得られたもの、実施例1参照）と比較した原発腫瘍における子宮内膜がんバイオマーカーの差別的発現

【表1】

名称	遺伝子	転写産物	タンパク質	アレイデータ	
				倍率変化	p値
RASSF7	ENSG00000099849	ENST00000397583 ENST00000397582	ENSP00000380713 ENSP00000380712	1.94	0.07
CGN	ENSG00000143375	ENST00000271636	ENSP00000271636	1.79	0.22
AP1M2	ENSG00000129354	ENST00000250244	ENSP00000250244	1.71	0.11
PHKG2	ENSG00000156873	ENST00000328273	ENSP00000329968	1.34	0.09
PPP1R16A	ENSG00000160972	ENST00000292539	ENSP00000292539	1.44	0.10
DDR1	ENSG00000137332	ENST00000259875 ENST00000400414 ENST00000400411 ENST00000383377 ENST00000400410	ENSP00000259875 ENSP00000383265 ENSP00000383262 ENSP00000372868 ENSP00000383261	1.93	0.13
P4HB	ENSG00000185624	ENST00000331483	ENSP00000327801	1.90	0.13
RNF183	ENSG00000165188	ENST00000297894	ENSP00000297894	1.73	0.19
IKBKE	ENSG00000143466	ENST00000367120	ENSP00000356087	1.37	0.17
EPS8L2	ENSG00000177106	ENST00000318562	ENSP00000320828	1.34	0.20
TJP3	ENSG00000105289	ENST00000262968 ENST00000382008	ENSP00000262968 ENSP00000371438	1.57	0.17
SIRT6	ENSG00000077463	ENST00000269860 ENST00000305232 ENST00000337491 ENST00000381935	ENSP00000269860 ENSP00000305310 ENSP00000337332 ENSP00000371360	1.27	0.15
GMIP	ENSG00000089639	ENST00000203556	ENSP00000203556	1.42	0.05
ACAA1	ENSG00000060971	ENST00000333167 ENST00000301810 ENST00000358122	ENSP00000333664 ENSP00000301810 ENSP00000350838	1.26	0.11
FASTKD1	ENSG00000138399	ENST00000260971 ENST00000361619 ENST00000361819	ENSP00000260971 ENSP00000354598 ENSP00000354821	1.71	0.06
DCN	ENSG00000011465	ENST00000052754 ENST00000228329 ENST00000303320 ENST00000350856	ENSP00000052754 ENSP00000228329 ENSP00000302031 ENSP00000308451	-2.55	0.06
SOCS2	ENSG00000120833	ENST00000340600 ENST00000393123	ENSP00000339428 ENSP00000376831	-1.69	0.06
EFEMP2	ENSG00000172638	ENST00000307998	ENSP00000309953	-1.22	0.08
P2RX4	ENSG00000135124	ENST00000337233 ENST00000359949	ENSP00000336607 ENSP00000353032	1.70	0.12
PPFIBP2	ENSG00000166387	ENST00000299492	ENSP00000299492	1.52	0.11

【0147】

図1に示すように、表1のマーカ―は、子宮内膜がんを有する患者における子宮液から得られた試料でも差別的に発現することがわかった。高度に相関しなかったマーカ―は、図1の相関線から外れるか、さらに遠く離れる。

【0148】

子宮内膜がんにおけるACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、およびTJP3の過剰発現と、DCN、SOCS2、およびEFEMP2の過少発現を、独立した試料セットを使って、RT-PCRによって検証した。この研究に使用した試料は、子宮内膜がんを有する個体の子宮液および子宮内膜がんを有さない患者から得た。これらの結果を表2に要約し、図2Aおよび図2Bに図解する。これらの結果は、これらのマーカ―が、正常個体および/または正常試料（例えば対照値）と比較して、子宮内膜がんを有する個体からの試料における子宮内膜がん試料では、統計的に有意な差別的発現を呈したことを証明している。

[表2] 子宮内膜がんを有さない患者からの吸引物と比較した子宮内膜がんを有する患者からの吸引物試料におけるバイオマーカ―の差別的発現

【表 2 - 1】

	平均RQ	SEM	p値
ACAA1	1.472	0.476	< 0.0001
AP1M2	1.688	0.422	< 0.0001
CGN	2.348	1.312	< 0.0001
DCN	0.246	0.196	0.002
DDR1	1.515	0.534	0.0167
EFEMP2	0.414	0.289	< 0.0001
EPS8L2	1.646	0.559	0.0016
FASTKD1	1.693	0.662	< 0.0001
GMIP	1.338	0.491	< 0.0001
IKBKE	2.877	1.617	< 0.0001
P2RX4	1.544	0.504	0.0002
P4HB	1.998	0.647	< 0.0001
PHKG2	1.557	0.378	< 0.0001
PPFIBP2	1.540	0.725	0.0094
PPP1R16A	1.915	0.789	< 0.0001
RASSF7	1.848	0.770	0.0001
RNF183	3.648	2.368	< 0.0001
SIRT6	1.611	0.550	< 0.0001
SOCS2	0.265	0.177	< 0.0001
TJP3	2.088	0.928	< 0.0001

10

20

【0149】

ノンパラメトリックなマン・ホイットニー検定を使ってp値を計算した。平均RQは相対量を指し、SEMは平均の標準誤差を指す。

【0150】

原発組織および子宮液におけるこれらのバイオマーカーの発現レベルの相関関係の発見は、子宮液の不均質性および初期のマイクロアレイ研究における知見を考えると、驚くべきことであった。原発子宮内膜がんにおけるバイオマーカーのレベルが子宮液中に見いだされるものと統計的に有意に相関することが示されたのは、これが初めてだと考えられ、それゆえにこれは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの危険の増大に関する、より非侵襲的で、より標準化された、スクリーニング方法になる。それゆえに本発明は、子宮液試料を取得し、対照値と比較して子宮内膜がんにおいて差別的に発現するバイオマーカーのレベルを決定することによって、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんの可能性の増大を診断するための方法を提供する。ある態様では、子宮液試料が吸引によって得られる。ある態様では、子宮液試料が、子宮腔を穏やかに洗浄および/またはリンスすることによって得られる。ある態様では、mRNAのレベルが決定される。ある態様では、タンパク質のレベルが決定される。ある態様では、バイオマーカーが表1に記載する20個から選択される。

30

40

【0151】

驚いたことに、ある試料セットを使ってマイクロアレイ研究で決定された表1の個々のバイオマーカーに関するp値は、同じバイオマーカーを、異なる方法で患者から取得した異なる試料セットを使って異なる技法（定量RT-PCR）で解析した場合に、有意に改善した。一般にp値は、マイクロアレイ研究と比較して100倍以上改善した。

【0152】

本発明者らは、表1のバイオマーカーのそれぞれが個別に、子宮内膜がんの診断に関して適中度を有することを見いだした。さらにまた、これらのバイオマーカーの組合せは、

50

子宮内膜がんの診断に関して、さらなる適中度を有する。例えば、驚いたことに、本発明者らは、2～20個のバイオマーカーをさまざまな組合せで含む表1のバイオマーカーの数多くのサブグループが、子宮内膜がんの診断または検出に関して、優れた適中度を有するフィンガープリントパターンを与えることを見いだした。また、本発明者らは、表1に記載するバイオマーカーに加えて他のバイオマーカーをフィンガープリントパターンに追加することでも適中度を増大させることができ、子宮内膜がんの分類、子宮内膜がん以外の疾患の鑑別診断、および子宮内膜がん予後に役立ちうるとも考えている。

【0153】

ある実施形態において、本発明は、予後、診断および/または薬理ゲノミクスに使用するために患者から得られる試料を特徴づける方法を提供する。表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルに応じた、患者から得られる試料の特徴づけは、疾患進行、子宮内膜がんタイプ（および/またはサブタイプ）の診断、および適当な治療的処置の選択に関する情報を提供するために使用することができる。本発明の方法によれば、試料は個体から得ることができる。個体は、健康な人、がんと診断された個体、がんを有すると疑われる個体、がんの症状を1つ以上呈する個体および/またはがんのスクリーニングを所望する個体であることができる。本方法は、患者から得た試料における表1のバイオマーカーのレベルを決定するステップを含む。バイオマーカーを決定するための代替的方法（IHC、mRNA発現解析など）を、これらの方法において使用することもできる。

【0154】

ある実施形態において、本発明は、個体から試料を取得すること、ならびにその試料における表1の1～20個のバイオマーカーのレベルを決定することを含む、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を診断するための方法を提供する。アップレギュレートされるバイオマーカーのうちの1～17個のレベルが対照値と比較して増加し、かつ/またはダウンレギュレートされるマーカーの1～3個のレベルが対照値と比較して減少している場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大している。

【0155】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんの症状を有する患者から試料を取得すること、およびその試料における表1の1～20個のバイオマーカーのレベルを決定することを含む、子宮内膜がんを診断するための方法を提供する。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんの症状が、閉経後女性における膣出血および/または点状出血（spotting）、異常子宮出血、異常月経期、40歳より高齢の女性における閉経前女性の正常月経期間の出血、極めて長い、激しい、または頻繁な出血エピソード、慢性的な失血が引き起こす貧血、下腹痛または骨盤痛（pelvic cramping）、閉経後女性における希薄な白いまたは透明な膣分泌物、および閉経期の疑わしい症状から選択される。したがって、この実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、閉経後女性における膣出血および/または点状出血、異常子宮出血、異常月経期、40歳より高齢の女性における閉経前女性の正常月経期間の出血、極めて長い、激しい、または頻繁な出血エピソード、慢性的な失血が引き起こす貧血、下腹痛または骨盤痛、閉経後女性における希薄な白いまたは透明な膣分泌物、および閉経期の疑わしい症状を有する個体からの試料を取得または用意すること、ならびにACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1～17個のバイオマーカーおよび/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1～3個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法に関する。この実施形態の具体的一態様では、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1～17個のバイオマーカーのレベルが対照値と比較して増加し、かつ/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1～3個のバイオマーカーのレベルが対照値と比較して減少している場合、それは、子宮内膜がんを示すか、子宮内膜がんを有する見込みの増大を示す。この実施形態の一態様によ

れば、子宮内膜がんを検出するための1つ以上のバイオマーカのレベルは、1つ以上の内在性バイオマーカまたは内在性遺伝子に対して標準化される。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様によれば、バイオマーカに対応するタンパク質のレベルが決定される。

【0156】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんの危険因子を有する患者から試料を取得すること、およびその試料における表1の1~20個のバイオマーカのレベルを決定することを含む、子宮内膜がんを診断するための方法を提供する。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんの危険因子が、高レベルのエストロゲン、子宮内膜過形成、肥満、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、未経産、不妊、早発月経、遅発閉経、子宮内膜ポリープまたは子宮内膜の他の良性成長、糖尿病、タモキシフェンばく露、過形成、高い動物脂摂取量、骨盤部放射線療法、乳がん、卵巣がん、毎日の大量アルコール消費、がんの家族歴、HNPCCの家族歴、およびHNPCC突然変異保因者であることから選択される。この実施形態の一態様では、腫瘍を有する患者を月経周期の分泌期にある患者と識別するために、バイオマーカが選択される。したがってこの実施形態の一態様において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、高レベルのエストロゲン、子宮内膜過形成、肥満、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、未経産、不妊、早発月経、遅発閉経、子宮内膜ポリープまたは子宮内膜の他の良性成長、糖尿病、タモキシフェンばく露、過形成、高い動物脂摂取量、骨盤部放射線療法、乳がん、卵巣がん、毎日の大量アルコール消費、がんの家族歴、HNPCCの家族歴、およびHNPCC突然変異保因者であることであるがんの危険因子を有する個体からの試料を取得または用意すること、ならびにACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1~17個のバイオマーカおよび/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1~3個のバイオマーカのレベルを決定することを含み、該マーカが対照値と比較して差別的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法に関する。この実施形態の具体的一態様では、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1~17個のバイオマーカのレベルが対照値と比較して増加し、かつ/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1~3個のバイオマーカのレベルが対照値と比較して減少している場合、それは、子宮内膜がんを示すか、子宮内膜がんを有する見込みの増大を示す。この実施形態の一態様によれば、子宮内膜がんを検出するための1つ以上のバイオマーカのレベルは、1つ以上の内在性バイオマーカまたは内在性遺伝子に対して標準化される。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様によれば、バイオマーカに対応するタンパク質のレベルが決定される。この実施形態の好ましい一態様において、本方法は、子宮液試料における、表1の1~17個のアップレギュレートされるバイオマーカおよび表1の1~3個のダウンレギュレートされるマーカのレベルを、定量PCRによって決定することを伴う。

【0157】

ある実施形態において、本発明は、厚さの増加した子宮内膜を有する患者からの試料を取得することを含む、子宮内膜がんを診断するための方法を提供する。この実施形態の一態様では、子宮内膜の厚さが経膈超音波検査によって測定される。「増加した厚さ」とは、さらなる精密検査または調査が正当化される患者を特定するために当技術分野において一般に使用されている値を上回る厚さを指す。この実施形態の方法は、厚さの増加した子宮内膜を有する患者から得られる試料における、表1の1~20個のバイオマーカのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様によれば、試料は子宮液試料である。この

10

20

30

40

50

実施形態のもう一つの態様では、1～20個のmRNAバイオマーカーのレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、1～20個のタンパク質バイオマーカーのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、バイオマーカーが、子宮内膜がん罹患患者からの試料と、子宮内膜の厚さが増加する別の状態を有する患者からの試料とを識別する能力を有するものから選択される。子宮内膜の厚さが増加するが、必ずしも子宮内膜がん患者には存在しない状態として、例えばタモキシフェンばく露、ホルモンへのばく露、月経周期の時期（一般に増殖期から分泌期への途上は子宮内膜厚が増加する）などが挙げられるが、これらに限るわけではない。子宮内膜がん罹患した患者からの試料を、分泌期の非子宮内膜がん罹患患者から分離する機能を十分に果たすいくつかの好ましいバイオマーカーを、実施例の表9に示す。したがって、この実施形態の一態様において、本発明は、子宮
10
内膜がんを診断するための方法であって、子宮内膜厚が増加している個体からの試料を取得または用意すること、ならびにACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1～17個のバイオマーカーおよび/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1～3個のバイオマーカーのレベルを決定することを含み、該マーカーが対照値と比較して
20
差異的に発現している場合、その個体は、子宮内膜がんおよび/または増大した子宮内膜がんの可能性を有すると診断される方法に関する。この実施形態の具体的一態様では、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3から選択される1～17個のバイオマーカーのレベルが対照値と比較して増加し、かつ/またはEFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される1～3個のバイオマーカーのレベルが対照値と比較して減少している場合、それは、子宮
30
内膜がんを示すか、子宮内膜がんを有する見込みの増大を示す。この実施形態の一態様によれば、子宮内膜がんを検出するための1つ以上のバイオマーカーのレベルが、1つ以上の内在性バイオマーカーまたは内在性遺伝子に対して標準化される。この実施形態の一態様によれば、試料は組織試料および体液試料から選択される。ある態様において、体液試料は子宮液試料または子宮吸引物である。この実施形態の一態様によれば、バイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様によれば、バイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。この実施形態の好ましい一態様において、本方法は、子宮液試料において、表1の1～17個のアップレギュレートされるバイオマーカーおよび表1の1～3個のダウンレギュレートされるマーカーのレベルを定量PCRによ
40
って決定することを伴う。

【0158】

プロファイル、フィンガープリントパターン、および組合せ

本明細書に開示する初期マイクロアレイ研究により、表1のバイオマーカーのそれぞれは、独立バイオマーカーとして、子宮内膜がんの診断に関して適中度を有することが証明された。さらにまた、マーカーの組合せ（例えばプロファイルまたはフィンガープリントパターン）は、子宮内膜がんに関して増大した適中度を有することもわかった。したがって、これらのマーカーは個別のマーカーとして使用するだけでなく、それらを2～20個の
40
バイオマーカーの組み合わせとして、子宮内膜がんの診断に使用することもできる。一部の実施形態では、追加のマーカーを、鑑別診断的目的（子宮内膜がん以外の疾患または状態（例えば子宮内膜過形成、子宮内膜症、卵巣がん、類線維腫など）を除外または確認する）、子宮内膜がんのタイプの分類（例えばI型かII型か）、子宮内がんの細胞タイプの分類、および予後のために、プロファイルまたはフィンガープリントパターンに含めることができる。

【0159】

ある実施形態において、本発明は、表1のバイオマーカーのうちの2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個を含むプロファイルおよび/またはフィンガープリントパターンを規定する。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんの可能性の増大の診断に使用するために、プロファイル中のバイオマーカーに対応するmRNAのレベルが決定される。この実施形態の一態様で
50

は、子宮内膜がんの診断および/または子宮内膜がんの可能性の増大の診断に使用するために、プロファイル中のバイオマーカーに対応するタンパク質のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、子宮液から得られる試料において、バイオマーカーのレベルが決定される。この実施形態の一態様では、血清、血液、または血漿から得られる試料において、バイオマーカーのレベルが決定される。

【0160】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、ACAA1バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。ACAA1を含む組合せまたは副組合せは、ACAA1およびAP1M2；ACAA1およびCGN；ACAA1およびDDR1；ACAA1およびEPS8L2；ACAA1およびFASTKD1；ACAA1およびGMIP；ACAA1およびIKBKE；ACAA1およびP2RX4；ACAA1およびP4HB；ACAA1およびPHKG2；ACAA1およびPPF1BP2；ACAA1およびPPP1R16A；ACAA1およびRASSF7；ACAA1およびRNF183；ACAA1およびSIRT6；ACAA1およびTJP3；ACAA1およびEFEMP2；ACAA1およびSOCS2；またはACAA1およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料 (suspected sample) が解析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0161】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、AP1M2バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。AP1M2を含む組合せまたは副組合せは、AP1M2およびACAA1；AP1M2およびCGN；AP1M2およびDDR1；AP1M2およびEPS8L2；AP1M2およびFASTKD1；AP1M2およびGMIP；AP1M2およびIKBKE；AP1M2およびP2RX4；AP1M2およびP4HB；AP1M2およびPHKG2；AP1M2およびPPF1BP2；AP1M2およびPPP1R16A；AP1M2およびRASSF7；AP1M2およびRNF183；AP1M2およびSIRT6；AP1M2およびTJP3；AP1M2およびEFEMP2；AP1M2およびSOCS2；またはAP1M2およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様

では、分析される試料が細胞から得られる。

【0162】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、CGN バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。CGNを含む組合せまたは副組合せは、CGNおよびAP1M2；ACAA1およびCGN；CGNおよびDDR1；CGNおよびEPS8L2；CGNおよびFASTKD1；CGNおよびGMIP；CGNおよびIKBKE；CGNおよびP2RX4；CGNおよびP4HB；CGNおよびPHKG2；CGNおよびPPFIBP2；CGNおよびPPP1R16A；CGNおよびRASSF7；CGNおよびRNF183；CGNおよびSIRT6；CGNおよびTJP3；CGNおよびEFEMP2；CGNおよびSOCS2；またはCGNおよびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0163】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、DDR1 バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、DDR1およびP4HB；DDR1およびGMIP；DDR1およびIKBKE；DDR1およびEFEMP2；DDR1およびSOCS2；DDR1、P4HB、およびGMIP；DDR1、P4HB、GMIP、およびIKBKE；DDR1、P4HB、GMIP、IKBKEおよびEFEMP2；またはDDR1、GMIP、IKBKE、P4HB、およびSOCS2である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0164】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、EPS8L2 バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマ

ーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。EPS8L2を含む組合せまたは副組合せは、EPS8L2およびAP1M2；EPS8L2およびCGN；EPS8L2およびDDR1；EPS8L2およびEPS8L2；EPS8L2およびFASTKD1；EPS8L2およびGMIP；EPS8L2およびIKBKE；EPS8L2およびP2RX4；EPS8L2およびP4HB；EPS8L2およびPHKG2；EPS8L2およびPPFIBP2；EPS8L2およびPPP1R16A；EPS8L2およびRASSF7；EPS8L2およびRNF183；EPS8L2およびSIRT6；EPS8L2およびTJP3；EPS8L2およびEFEMP2；EPS8L2およびSOCS2；EPS8L2およびACAA1；またはEPS8L2およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0165】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、FASTKD1バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、FASTD1およびP4HB；FASTKD1およびGMIP；FASTKD1およびIKBKE；FASTKD1およびEFEMP2；FASTKD1およびSOCS2；FASTD1およびDDR1；FASTKD1およびSIRT6；FASTKD1およびPHKG2；FASTKD1、P4HB、およびGMIP；FASTKD1、P4HBおよびIKBKE；FASTKD1、P4HB、およびEFEMP2；FASTKD1、P4HB、EFEMP2、IKBKE、およびGMIP；FASTKD1、P4HB、EFEMP2、SIRT6、DDR1、およびGMIP；またはFASTKD1、P4HB、EFEMP2、SIRT6、PHKG2、およびGMIPである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0166】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、GMIPバイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ

以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、GMIPおよびP4HB；FASTKD1およびGMIP；GMIPおよびIKBKE；GMIPおよびEFEMP2；GMIPおよびSOCS2；GMIPおよびDDR1；GMIPおよびSIRT6；GMIPおよびPHKG2；GMIP、P4HB、およびIKBKE；GMIP、SOCS2、およびIKBKE；GMIP、SOCS2、およびP4HB；GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびSOCS2；GMIP、P4HB、EFEMP2、IKBKE、およびFASTKD1；GMIP、P4HB、EFEMP2、SIRT6、DDR1、およびFASTKD1；またはGMIP、P4HB、EFEMP2、SIRT6、PHKG2、およびFASTKD1である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

10

【0167】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、IKBKEバイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、IKBKEおよびP4HB；IKBKEおよびGMIP；IKBKEおよびFASTKD1；IKBKEおよびEFEMP2；IKBKEおよびSOCS2；IKBKEおよびDDR1；IKBKEおよびSIRT6；IKBKEおよびPHKG2；IKBKE、P4HB、およびGMIP；IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；IKBKE、GMIP、およびEFEMP2；IKBKE、P4HB、およびSOCS2；IKBKE、GMIP、P4HB、およびSOCS2；IKBKE、GMIP、P4HB、およびEFEMP2；IKBKE、P4HB、EFEMP2、GMIP、およびFASTKD1；またはIKBKE、DDR1、GMIP、P4HB、PHKG2、SIRT6、およびEFEMP2である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

20

30

40

【0168】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、P2RX4バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ

50

以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。P2RX4を含む組合せまたは副組合せは、P2RX4およびAP1M2；P2RX4およびCGN；P2RX4およびDDR1；P2RX4およびEPS8L2；P2RX4およびFASTKD1；P2RX4およびGMIP；P2RX4およびIKBKE；P2RX4およびP4HB；P2RX4およびPHKG2；P2RX4およびPPF1BP2；P2RX4およびPPP1R16A；P2RX4およびRASSF7；P2RX4およびRNF183；P2RX4およびSIRT6；P2RX4およびTJP3；P2RX4およびEFEMP2；P2RX4およびSOCS2；P2RX4およびACAA1；またはP2RX4およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

10

【0169】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、P4HBバイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、PHKG2、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、FASTD1およびP4HB；P4HBおよびGMIP；P4HBおよびIKBKE；P4HBおよびEFEMP2；P4HBおよびSOCS2；P4HBおよびDDR1；P4HBおよびSIRT6；P4HBおよびPHKG2；P4HB、GMIP、およびIKBKE；P4HB、GMIP、およびSOCS2；P4HB、GMIP、およびEFEMP2；P4HB、IKBKE、GMIP、およびSOCS2；P4HB、IKBKE、GMIP、およびEFEMP2；P4HB、EFEMP2、IKBKE、GMIP、およびFASTKD1；P4HB、EFEMP2、SIRT6、GMIP、DDR1、およびFASTKD1；P4HB、EFEMP2、SIRT6、GMIP、PHKG2、およびFASTKD1；またはDDR1、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P4HB、PHKG2、SIRT6、およびEFEMP2である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

20

30

40

【0170】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、PHKG2バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。こ

50

の実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PPF1BP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、PHKG2およびP4HB；PHKG2およびGMIP；PHKG2およびIKBKE；PHKG2およびEFEMP2；PHKG2およびSOCS2；PHKG2およびDDR1；PHKG2およびSIRT6；FASTKD1およびPHKG2；PHKG2、P4HB、およびEFEMP2；PHKG2、P4HB、GMIP；PHKG2、P4HB、IKBKE、およびEFEMP2；PHKG2、P4HB、IKBKE、およびSOCS2；P4HB、EFEMP2、SIRT6、GMIP、PHKG2、およびFASTKD1；またはDDR1、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P4HB、PHKG2、SIRT6、およびEFEMP2である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

10

【0171】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、PPF1BP2バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。PPF1BP2を含む組合せまたは副組合せは、PPF1BP2およびAP1M2；PPF1BP2およびCGN；PPF1BP2およびDDR1；PPF1BP2およびEPS8L2；PPF1BP2およびFASTKD1；PPF1BP2およびGMIP；PPF1BP2およびIKBKE；PPF1BP2およびP2RX4；PPF1BP2およびP4HB；PPF1BP2およびPHKG2；PPF1BP2およびPPP1R16A；PPF1BP2およびRASSF7；PPF1BP2およびRNF183；PPF1BP2およびSIRT6；PPF1BP2およびTJP3；PPF1BP2およびEFEMP2；PPF1BP2およびSOCS2；PPF1BP2およびACAA1；またはPPF1BP2およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

20

30

【0172】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、PPP1R16Aバイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPF1BP2、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択さ

40

50

れる。PPP1R16Aを含む組合せまたは副組合せは、PPP1R16AおよびAP1M2；PPP1R16AおよびCGN；PPP1R16AおよびDDR1；PPP1R16AおよびEPS8L2；PPP1R16AおよびFASTKD1；PPP1R16AおよびGMIP；PPP1R16AおよびIKBKE；PPP1R16AおよびP2RX4；PPP1R16AおよびP4HB；PPP1R16AおよびPHKG2；PPFIBP2およびPPP1R16A；PPP1R16AおよびRASSF7；PPP1R16AおよびRNF183；PPP1R16AおよびSIRT6；PPP1R16AおよびTJP3；PPP1R16AおよびEFEMP2；PPP1R16AおよびSOC S2；PPP1R16AおよびACAA1；またはPPP1R16AおよびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

10

【0173】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、RASS F7バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PH KG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOC S2、およびDCNから選択される。RASSF7を含む組合せまたは副組合せは、RASSF7およびAP1M2；RASSF7およびCGN；RASSF7およびDDR1；RASSF7およびEPS8L2；RASSF7およびFASTKD1；RASSF7およびGMIP；RASSF7およびIKBKE；RASSF7およびP2RX4；RASSF7およびP4HB；RASSF7およびPHKG2；RASSF7およびPPP1R16A；RASSF7およびRNF183；RASSF7およびSIRT6；RASSF7およびTJP3；RASSF7およびEFEMP2；RASSF7およびSOC S2；RASSF7およびACAA1；またはRASSF7およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

20

30

【0174】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、RNF183バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PH KG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOC S2、およびDCNから選択される。RNF183を含む組合せまたは副組合せは、RNF183およびAP1M2；RNF183およびCGN；RNF183およびDDR1；RNF183およびEPS8L2；RNF183およびFASTKD1；RNF183およびGMIP；RNF183およびIKBKE；RNF183およびP2RX4；RNF183およびP4HB；RNF183およびPHKG2；RNF183およ

40

50

びPPP1R16A；RASSF7およびRNF183；RNF183およびSIRT6；RNF183およびTJP3；RNF183およびEFEMP2；RNF183およびSOCS2；RNF183およびACAA1；またはRNF183およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0175】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、SIRT6バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、SIRT6およびP4HB；SIRT6およびGMIP；SIRT6およびIKBKE；SIRT6およびEFEMP2；SIRT6およびSOCS2；SIRT6およびDDR1；FASTKD1およびSIRT6；SIRT6およびPHKG2；SIRT6、P4HB、およびEFEMP2；SIRT6、P4HB、およびIKBKE；SIRT6、IKBKE、およびEFEMP2；SIRT6、P4HB、およびSOCS2；SIRT6、P4HB、IKBKE、およびGMIP；SIRT6、P4HB、EFEMP2、GMIP、DDR1、およびFASTKD1；SIRT6、P4HB、EFEMP2、GMIP、PHKG2、およびFASTKD1；またはSIRT6、P4HB、EFEMP2、GMIP、IKBKE、PHKG2、DDR1、およびFASTKD1である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0176】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、TJP3バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。TJP3を含む組合せまたは副組合せは、TJP3およびAP1M2；TJP3およびCGN；TJP3およびDDR1；TJP3およびEPS8L2；TJP3およびFASTKD1；TJP3およびGMIP；TJP3およびIKBKE；TJP3およびP2RX4；TJP3およびP4HB；TJP3およびPHKG2；TJP3およびPPP1R16A；TJP3およびRNF183；TJP3およびSIRT6；TJP3およびRASSF7；TJP3およびEFEMP2；TJP3およびSOCS2；TJP3およびACAA1；またはTJP3およびDCNである。この実施形態の一態様では、バイオマーカー

の遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0177】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、EFEMP2バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、SOCS2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、EFEMP2およびP4HB；EFEMP2およびGMIP；EFEMP2およびIKBKE；FASTKD1およびEFEMP2；EFEMP2およびSOCS2；EFEMP2およびDDR1；EFEMP2およびSIRT6；EFEMP2およびPHKG2；EFEMP2、P4HB、およびIKBKE；EFEMP2、IKBKE、およびGMIP；EFEMP2、IKBKE、およびFASTKD1；EFEMP2、GMIP、およびDDR1；EFEMP2、SIRT6、およびFASTKD1；EFEMP2、IKBKE、GMIP、およびP4HB；EFEMP2、P4HB、IKBKE、GMIP、およびFASTKD1；EFEMP2、P4HB、SIRT6、DDR1、GMIP、およびFASTKD1；EFEMP2、P4HB、SIRT6、PHKG2、GMIP、およびFASTKD1；またはEFEMP2、P4HB、IKBKE、GMIP、DDR1、PHKG2、SIRT6、およびFASTKD1である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0178】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、SOCS2バイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、およびDCNから選択される。子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大を検出するのに役立つ好ましい組合せまたは副組合せは、SOCS2およびP4HB；SOCS2およびGMIP；SOCS2およびIKBKE；SOCS2およびEFEMP2；FASTKD1およびSOCS2；SOCS2およびDDR1；SOCS2およびSIRT6；SOCS2およびPHKG2；SOCS2、P4HB、およびIKBKE；SOCS2、GMIP、およびP4HB；SOCS2、P4HB、およびIKBKE；GMIP、P4HB、IKBKE、およびSOCS2；SOCS2、GMIP、IKBKE、P4HB、およびDDR1；またはSOCS2、DDR1、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P4HB、PHKG2、SIRT6、およびEFEMP2である。この実

施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0179】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを診断するための方法であって、DCNバイオマーカーのレベルを1つ以上のバイオマーカーのレベルと組み合わせて決定することを含む方法を提供する。この実施形態の具体的態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、予後バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカー、および子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、前記1つ以上のバイオマーカーが、鑑別診断バイオマーカー、子宮内膜がんの検出に役立つバイオマーカー、および子宮内膜がんを分類するのに役立つバイオマーカーから選択される。この実施形態の一態様では、子宮内膜がんを検出するのに役立つ前記1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、およびSOCS2から選択される。DCNを含む組合せまたは副組合せは、DCNおよびAP1M2；DCNおよびCGN；DCNおよびDDR1；DCNおよびEPS8L2；DCNおよびFASTKD1；DCNおよびGMIP；DCNおよびIKBKE；DCNおよびP2RX4；DCNおよびP4HB；DCNおよびPHKG2；DCNおよびPPP1R16A；DCNおよびRNF183；DCNおよびSIRT6；DCNおよびRASSF7；DCNおよびEFEMP2；DCNおよびSOCS2；またはDCNおよびACAA1である。この実施形態の一態様では、バイオマーカーの遺伝子発現のレベルが決定される。この実施形態のもう一つの態様では、タンパク質発現のレベルが決定される。この実施形態の一態様では、腫瘍試料または被疑試料が分析される。もう一つの態様では、体液試料が分析される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮液から得られた試料が分析される。この実施形態のさらにもう一つの態様では、血清試料または血液試料が分析される。ある態様では、分析される試料が細胞から得られる。

【0180】

本発明のインビトロ診断方法の好ましい態様では、マーカーの組合せのレベルが検出され、該組合せは、IKBKEおよびP4HB；IKBKEおよびSOCS2；P4HBおよびSOCS2；GMIPおよびIKBKE；GMIPおよびP4HB；GMIPおよびSOCS2；GMIP、SOCS2、およびIKBKE；GMIP、SOCS2、およびP4HB；GMIP、IKBKE、およびP4HB；IKBKE、P4HB、およびSOCS2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびSOCS2；GMIP、SOCS2、IKBKE、およびEPS8L2；GMIP、SOCS2、P4HB、およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびEPS8L2；IKBKE、P4HB、SOCS2、およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2、およびRASSF7；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、EPS8L2、PPP1R16A、およびDDR1；DDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、RASSF7、SIRT6、TJP3、およびSOCS2；またはDDR1、EPS8L2、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPP1R16A、RASSF7、SIRT6、TJP3、およびRNF183およびSOCS2を含む。

【0181】

本発明のインビトロ診断方法のもう一つの好ましい態様では、マーカーの組合せのレベルが検出され、該組合せは、GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびPHKG2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびSIRT6；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびACAA1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびP2RX4；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびPPFIBP2；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、ACAA1およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、PHKG2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2、SIRT6およびFASTKD1；ACAA1、AP1M2、EPS8

L2、IKBKE、P2RX4、P4HB、PPFIBP2、PPP1R16A、SIRT6、およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；DDR1、FASTKD1、PHKG2、SIRT6、SOCS2、GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；DDR1、FASTKD1、PHKG2、SIRT6、GMIP、IKBKE、P4HB、およびEFEMP2；またはP4HB、EFEMP2、IKBKE、GMIP、およびFASTKD1を含む。

【0182】

本発明のインビトロ診断方法のさらにもう一つの好ましい態様では、マーカーの組合せのレベルが検出され、該組合せは、GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびDDR1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPHKG2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびSIRT6；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびACAA1；GMIP、IKBKE、P4HB、SOCS2およびEFEMP2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびEPS8L2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびP2RX4；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPPFIBP2；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2およびPPP1R16A；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、ACAA1およびFASTKD1；GMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、PHKG2およびFASTKD1；またはGMIP、IKBKE、P4HB、EFEMP2、SIRT6およびFASTKD1を含む。

【0183】

補助バイオマーカー

「補助バイオマーカー」とは、表1の1つ以上のバイオマーカーと一緒に使用することができるバイオマーカーを指す。補助バイオマーカーは、患者が有する疾患または状態をさらに特徴づけるために、本発明の方法において使用することができる。

【0184】

鑑別診断バイオマーカーは、類似する臨床症状を呈する疾患を識別するのに役立つ。例えば、患者は子宮内膜がんの症状（例えば膣出血および/または骨盤痛）を有するが、これらの症状は異なる疾患（例えば卵巣がん）によって引き起こされることもある。そこで、鑑別診断バイオマーカーは、疾患を特徴づけるための情報を与える。子宮内膜がんと類似する症状を呈する疾患の例には、子宮頸線維腫、子宮内膜症、子宮内膜過形成、子宮肉腫—もう一つのタイプの子宮がん、子宮平滑筋腫、子宮内膜ポリープ（ポリープの一種）、子宮頸がん、萎縮性子宮内膜、腺筋症、萎縮性膣炎、卵巣腫瘍、平滑筋肉腫、および子宮内膜増殖などがある。

【0185】

原発子宮内膜がん組織におけるバイオマーカーのレベルは子宮液におけるそれらのレベルと相関させることができるという本発明者らの発見によれば、子宮液試料を、子宮内膜がん以外の状態の鑑別診断に使用することができると考えられる。したがって、ある態様において、本発明は、患者から子宮液試料を取得すること、および子宮内膜がんを非子宮内膜がんとして識別する能力を有する1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することによって、子宮内膜がんを鑑別診断する方法を提供する。子宮内膜症用の鑑別診断バイオマーカーは子宮内膜症を子宮内膜がんとして識別するのに役立つ。卵巣がん用の鑑別診断バイオマーカーは、卵巣がんを子宮内膜がんとして識別するのに役立つ。子宮内膜がんを卵巣がんとして識別するのに役立つバイオマーカーの例には、Yurkovetskyら（*Gyn. Onc.* (2007) 107:58-65）に記載されているもの（彼らは、この論文において、子宮内膜がんを卵巣がんおよび乳がんとして弁別するためのプロラクチン、GH、エオタキシン、E-セレクトリン、およびTSHの5バイオマーカーパネルを報告している）などがあるが、これらに限るわけではない。

【0186】

いくつかの子宮内膜がんバイオマーカーが同定されている。CA 125は、腫瘍サイズおよび腫瘍病期と相関し、子宮外進展の独立予測因子である。子宮がんを検出するための血清マーカーは文献に報告されている。

【0187】

予後バイオマーカー：CA 125、CA 15-3、およびCA 19-9のレベルの上昇は、生存期間の短縮と関連する。III期の疾患を有する患者では、血清CA 125、CA 15-3およびCEAが、I期と比較して高いことが見いだされている。もう一つの予後マーカー群には、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、およびHER2が含まれる。

【0188】

子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカーには、がんの病期、細胞タイプ、および/または子宮内膜がんのタイプ（例えばI型かII型か）を判断するためのものが含まれる。子宮内膜がんを分類するためのバイオマーカーの例には、Sugiyamaら（2003）Clin. Can. Res. 9:5589-5600に記載されているものなどがあるが、これらに限るわけではない。II型よりもI型において高い発現を示す遺伝子には、MMP11、RHOG、および血小板由来増殖因子Bサブユニット前駆体、STAT2、オクタマー結合転写因子1、およびGATA-6、増殖因子VEGF-C前駆体、カスパーゼ（カスパーゼ1/IL-1 β 変換酵素）などがある。I型よりもII型において高い発現を示す遺伝子には、PIRIN、EGR1、STAT1、IFN調節因子1、およびKRASなどがある。Konecnyら（（2009）British Journal of Cancer 100, 89-95）は、インサイチューハイブリダイゼーションにおける蛍光によって測定されるHER2遺伝子増幅率はII型がんの場合の方が大きかったのに対し、IHC技法によって測定されるEGFR発現は、II型がんの場合の方が有意に低かったと報告している。Dengら（（2005）Clin. Can. Res. vol. 11, no 23:8258-8264）は、EIG121はI型エストロゲン関連がんのマーカーであると報告している。漿液性がんと類内膜がんのような異なる組織型の子宮内膜がんを識別するために、子宮内膜がんを分類するためのマーカーを使用することもできる。Risingerら（（2003）Canc. Res. 63:6-11）は、乳頭状漿液性がんを類内膜がんとして識別することができるバイオマーカーを同定した。例えばAGR2、TFF3、DUSP6、IGF2、FOLR1、およびUCHL1は、乳頭状漿液性がんとは異なる組織型とでは差別的に発現することが、マイクロアレイによって見いだされ、RT-PCRによって検証された。AGR2、TFF3、DUSP6は、類内膜タイプのがんにおいてアップレギュレートされることがわかったのに対して、IGF2、FOLR1およびUCHL1は乳頭状漿液性がんにおいてアップレギュレートされることがわかった。

10

20

【0189】

原発子宮内膜がん組織におけるバイオマーカーのレベルは子宮液におけるそれらのレベルと相関させることができるという本発明者らの発見によれば、子宮液試料を使って、子宮内膜がんのタイプを分類することができると考えられる。子宮内膜がんのタイプを分類するとは、I型がんとしてII型がんを識別することを指しうる。子宮内膜がんのタイプを分類するとは、組織型および/または組織亜型を決定することも指すことができる。したがって、ある態様において本発明は、患者から子宮液試料を取得すること、および子宮内膜がんを分類する能力を有する1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定することによる、子宮内膜がんを分類するための方法を提供する。

30

【0190】

「子宮内膜がんを検出するための補助バイオマーカー」とは、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する危険の増大を診断するために表1のバイオマーカーに加えて使用することができるバイオマーカーを指す。Yurkovetskyら（Gyn. Onc.（2007）107:58-65）は、プロラクチンが子宮内膜がんに関して感度と特異度を有する血清バイオマーカーであることを突きとめた。Yurkovetskyらは、プロラクチン、GH、エオタキシン、E-セレクチン、およびTSHが子宮内膜がんを診断するのに役立つマーカーであることを見いだした。

40

【0191】

これらの実施形態のいくつかの態様では、1つ以上の補助バイオマーカーを、子宮内膜がんを有すると疑われる患者からの試料における変化について調べる。具体的一態様では、補助バイオマーカーが血清バイオマーカーから選択される。より具体的な一態様では、血清バイオマーカーが、CA 125、CA 15-3、CA 19-9、CEA、AFP、CA 72-4、VEGF、bFGF、IGFBPI、HGF、ErbB2、EGFR、TGF α 、Fas、FasL、Cyfra 21-1、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-12、MMP-13、tPAI、sICAM、sVCAM、sE-セレクチン、アディポネクチン、レジスチン、IL-6、IL-8、TNF α 、TNFR I、G-CSF、CD40L、IL-2R、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIF、エオタキシン、RANTES、FSH、LH、TSH、ACTH、プロラクチン、GH、 β HCG、hK8、hK10、活性PAI-1、ULBP-1、ULBP-2、ULBP-3、MICA、アンジオスタチン、SCC、血清アミロイドA、TTR、S100、メソテリン、およびミエロペルオキシダーゼ（MPO）

50

から選択される1つ以上のタンパク質である。より具体的な一態様では、血清バイオマーカーが、プロラクチン、GH、エオタキシン、e-セレクトインおよびFSHから選択される。さらに具体的な一態様では、血清バイオマーカーがプロラクチンである。いくつかの態様では、子宮吸引物中の補助バイオマーカー（例えばmRNAレベルおよび/またはタンパク質レベル）を調べることができる。

【0192】

試料

本発明は、いくつかの実施形態において、子宮内膜がんを有すると疑われる患者またはがんのスクリーニングを所望する患者からの試料から、表1の1つ以上のバイオマーカーを特徴づけることに関係する。本発明において使用することができるそのような試料の例は、体液、組織試料、および/または細胞である。本発明のバイオマーカーを特徴づけるために使用される方法としては、具体的なそのマーカーに依存して、例えばバイオマーカーに対応する遺伝子のDNAコピー数を調べること、バイオマーカーに関係するタンパク質を検出すること、バイオマーカーのmRNA発現レベルを決定することなどを挙げることができる。本発明は、診断、予後、病期分類、治療に対する応答の予測を含むいくつかの応用に役立つ。本発明者らは、例えば原発腫瘍におけるmRNA、原発腫瘍におけるタンパク質、吸引物中のmRNA、および吸引物中のタンパク質などといったいくつかの異なる試料において、表1のバイオマーカーの差異的発現の証拠を見いだした。表1のバイオマーカーには、子宮内膜がん患者からの試料において、標準レベルと比較して過剰発現しているものが含まれる。また、表1のバイオマーカーの一部は、子宮内膜がん患者からの試料において、標準レベルと比較して過少発現している。

【0193】

本発明は、いくつかの実施形態において、患者試料（例えば腫瘍、がん細胞、がんであると疑われる試料、体液（例えば子宮液）、血液、血清、血漿、および腔血液/分泌物）から、および/または個体の「正常」細胞から、表1のバイオマーカーの1つ以上を特徴づけることに関する（あるいは細胞からの正常値の代わりに対照値を使用することもできる）。

【0194】

ある態様では、分析される試料が、子宮内膜がんの危険因子を有する患者から得られる。子宮内膜がんの危険因子には、リンチ症候群、リンチ症候群を有する人と遺伝的に関係があること、肥満、エストロゲン単独ホルモン補充療法を受けていること、タモキシフェン（tamoxifen）による先行処置などがあるが、これらに限るわけではない。

【0195】

この実施形態の一態様では、分析される試料が子宮液試料である。ある態様では、使用される試料が、子宮から小さな内膜試料を吸い取るために使用される柔らかいストロー状の装置（パイペル）を使用することによって得られる。ある態様では、試料が、キューレットと呼ばれる鋭利なツールを使用して、小さな試料を掻き取り、それをシリンジまたは吸引管で集めること（例えば頸管拡張子宮内膜搔爬術）によって得られる。ある態様では、試料が、電子吸引装置（例えばVabraアスピレータ）を使用することによって得られる。ある態様では、試料が、液体の噴霧（ジェット洗浄）を使って子宮を裏打ちする組織の一部を洗い落とすことによって得られる。いくつかの態様では、洗浄を行う前に、ブラシを使って、内膜の一部を剥がしておくこともできる。

【0196】

ある実施形態では、バイオマーカーを分析するための試料が、シリンジまたはパイペルタイプの装置を使って得られる。ある実施形態では、患者の内腔（例えば子宮）から子宮液試料を収集するための装置が、その一端に開口部を有する胴部、その胴部内を軸方向に作動しうるプランジャ（この胴部およびプランジャは、プランジャが軸方向に運動した時に変動する体積を有する流体チャンバを規定している）、および流体チャンバから胴部の開口部を通して伸びる中空の細長い管を含み、その管は、プランジャが軸方向に運動した時に管が胴部に対して伸びたり収納されたりするように、軸方向運動に関してプランジャ

と作動的に係合しており、かつ管は、その中空管を通して流体チャンバに出入りする流体流路が設けられるように、流体チャンバと流体連通している。この実施形態の一態様では、その装置を使って試料を取得した後に、その試料が、目的のバイオマーカの完全性を保持する薬剤に入れて保存される。例えば、分析されるバイオマーカがRNAのような核酸である場合は、試料中のRNA分子の分解を防ぐ薬剤に入れて試料を保存することができ、バイオマーカがタンパク質ならば、例えばタンパク質を保護する薬剤に入れて、試料を保存することができる。RNA分子の分解を防ぐ薬剤の例は、RNase阻害剤（例えばQiagenのRNeasy、AmbionのSUPERase In（商標）、またはEpicenter BiotechnologiesのScriptGuard（商標）RNase阻害剤）またはRNAを生物学的溶液から析出させる分子（例えばトリフェニルメタン色素（例えばメチルグリーン、クリスタルバイオレット、およびパラローズアニリン）、クレシルバイオレット、ポリアミン、およびコバルトイオン）である。タンパク質の分解を防ぐ薬剤の例は、プロテアーゼ阻害剤（例えばPMSF（フェニルメタンスルホニルフルオリド、RocheのCompleteプロテアーゼインヒビターカクテル、またはペプスタチン）または組織を固定する薬剤（ホルマリン）である。

【0197】

したがって本発明は、ある実施形態において、子宮内膜がんのインビトロ診断方法であって、子宮内膜がんの症状または危険因子を有する患者から子宮液吸引物試料を取得すること、および子宮内膜がん罹患していない個体を代表する対照値と比較して子宮内膜がんにおいて差別的に発現する1~100個のバイオマーカー（biomarkers markers）のレベルを決定することを含み、（1）1~100個のバイオマーカーのレベルが、患者の子宮内膜吸引物試料および対照値においてアップレギュレートされている場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大しており、（2）1~100個のバイオマーカーのレベルが吸引物試料においてダウンレギュレートされている場合、その患者は子宮内膜がんを有する可能性が増大している方法を提供する。この態様におけるバイオマーカーは、子宮内膜がん患者試料において、子宮内膜がんを罹患していない患者からの試料と比較して差別的に発現し、子宮内膜がんまたは子宮内膜がんの可能性の増大の診断に役立つ、任意のバイオマーカーであることができる。好ましいバイオマーカーは本明細書において表1に記載する1~20個である。

【0198】

バイオマーカーを検出する方法

本発明は、子宮内膜がんを診断するのに役立つバイオマーカーの同定に関する。本発明は、子宮内膜がんを診断するために、表1のバイオマーカーの1つ以上を検出する方法を提供する。子宮内膜がんを診断するために、本発明の方法を使って、表1のバイオマーカーに対応する1つ以上のタンパク質を検出することができる。子宮内膜がんを診断するために、本発明の方法を使って、表1のバイオマーカーに対応する1つ以上のmRNAを検出することができる。患者から得られた試料、例えば子宮組織、子宮液、または血液から得られた試料中のバイオマーカーを検出することができる。

【0199】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、試料を取得すること、およびその試料において、表1のバイオマーカーのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のレベルを検出することを伴う。具体的態様において、本方法は、表1に記載する2個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する3個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する4個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する5個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する6個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する7個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する8個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的態様において、本発明は、表1に記載する9個

以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する10個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する11個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する12個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する13個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する14個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する15個以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの20個のレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの2~20個のレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの3~20個のレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの3~17個のレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの4~17個のレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの5~17個のレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの10~17個のレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、500個未満の異なるバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、250個未満の異なるバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、100個未満の異なるバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、50個未満の異なるバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。過剰発現する表1のバイオマーカーのうちの1つ以上のレベルの増加および/または過少発現する表1のバイオマーカーのうちの1つ以上のレベルの低下は、子宮内膜がんの可能性が増大していることを示す。この実施形態のいくつかの態様では、分析されるバイオマーカーに、表1に記載するもの以外のものが含まれると理解される。

【0200】

これらの実施形態のいくつかの態様において、本方法は、試料を取得すること、およびその試料における、表1のバイオマーカーのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する2個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する3個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する4個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する5個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する6個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する7個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する8個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する9個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する10個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する11個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する12個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する13個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する14個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する15個以上のバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオ

マーカーのうちの20個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの2~20個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの3~20個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの3~17個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの4~17個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの5~17個のmRNAのレベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの10~20個のmRNAのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、500個未満の異なるバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、250個未満の異なるバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、100個未満の異なるバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、50個未満の異なるバイオマーカーのmRNAのレベルを決定することを伴う。過剰発現する表1のバイオマーカーに対応する1つ以上のmRNAのレベルの増加および/または過少発現する表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルの減少は、子宮内膜がんの可能性が増大していることを示す。この実施形態のいくつかの態様では、分析されるバイオマーカーに、表1に記載するもの以外のものが含まれると理解される。

10

【0201】

20

これらの実施形態のいくつかの態様において、本方法は、試料を取得すること、およびその試料における、表1のバイオマーカーのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する2個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する3個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する4個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する5個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する6個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する7個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する8個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する9個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する10個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する11個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する12個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する13個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する14個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載する15個以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの20個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの2~20個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの3~20個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの3~17個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの4~17個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカー

30

40

50

のうちの5～17個のタンパク質レベルを決定することを伴う。具体的一態様において、本発明は、表1に記載するバイオマーカーのうちの10～17個のタンパク質レベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、500個未満の異なるバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、250個未満の異なるバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、100個未満の異なるバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、50個未満の異なるバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。この実施形態の一態様において、本方法は、1～10個の異なるバイオマーカーのタンパク質レベルを決定することを伴う。表1のバイオマーカーに対応する1つ以上のタンパク質のレベルの増加は、子宮内膜がんの可能性が増大していることを示す。この実施形態のいくつかの態様では、分析されるバイオマーカーに、表1に記載するもの以外のものが含まれると理解される。

10

【0202】

ある実施形態において、本発明は、血清、血液、および/または血漿中の1つ以上のタンパク質バイオマーカーを検出するための方法を提供する。この実施形態の具体的一態様では、1つ以上のバイオマーカーが、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される。より具体的な一態様では、1つ以上のバイオマーカーが、IKBKE、P4HB、SOCS2、GMIP、DDR1、EPS8L2、PPP1R16A、P2RX4、PHKG2、RASSF7、SIRT6、TJP3、AP1M2、RNF183、およびDCNから選択される。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、IKBKEのレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、P4HBのレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、SOCS2のレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、GMIPのレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、AP1M2のレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、EPS8L2のレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、DDR1のレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、CGNのレベルを検出することを含む。この実施形態のもう一つの具体的態様において、本方法は、TJP3のレベルを検出することを含む。

20

30

【0203】

これらの実施形態のいくつかの態様において、本発明は、表1に記載するものの1つ以上に加えて、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、もしくは50個またはそれ以上のバイオマーカーのレベルを決定することを伴う。これらのマーカーは、その発現レベルが子宮内膜がんを有する患者において変化することが知られているものであることができる。あるいは、他の疾患（例えば子宮内膜症、卵巣がん、および類線維腫）を鑑別診断するために、がんのタイプを分類するために、予後情報を得るために、かつ/または治療法を選択するための情報を得るために、追加のバイオマーカーを使用することもできる。この実施形態の具体的一態様では、子宮液試料中の追加バイオマーカーが分析される。

40

【0204】

本発明の具体的一態様では、表1に記載する1つ以上のバイオマーカーが、約5～200塩基の長さを有するオリゴヌクレオチドである異なるプローブをアレイ上に有するアレイにおいて検出される。もう一つの具体的態様では、アレイ上の異なるプローブのそれぞれが、約15～200、15～150、15～100、15～75、15～60、または20～55塩基の長さを有するオリゴヌクレオチドである。ある態様では、アレイが、表1に記載する2個以上のバイオマーカーに対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、表1に記載する3個以上のバイオマーカーに対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、表1に記載する4個以上のバイオマーカーに対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、表1に記載する5個以上のバイオマーカーに対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、表1に記載

50

する6個以上のバイオマーカーに対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、表1に記載する7個以上のバイオマーカーに対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、1000個未満の異なる遺伝子に対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、50個未満の異なる遺伝子に対するプローブを有する。ある態様では、アレイが、100個未満の異なる遺伝子に対するプローブを有する。

【0205】

これらの実施形態のいくつかの態様では、表1に記載する1つ以上のバイオマーカーのコピー数が決定される。この実施形態のもう一つの態様では、子宮内膜がんを検出するために、表1のバイオマーカー（またはそれらのバイオマーカーに対応する遺伝子座）のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のコピー数プロファイルが決定される。

10

【0206】

ある態様では、本発明は、表1に記載するバイオマーカーに対応する核酸にハイブリダイズし、本発明の方法に従って子宮内膜がんを診断する目的で、該バイオマーカーに対応する核酸またはそのフラグメントを増幅するために使用することができるプライマーを提供する。より具体的な一態様では、プライマーが、バイオマーカーの1つ以上のエクソンを増幅するように設計される。もう一つの態様では、プライマーが、バイオマーカーの1つ以上のエクソンのフラグメントを増幅するように設計される。ある態様では、プライマーが、RT-PCR解析に適している。ある態様において、本発明の方法は、表1のバイオマーカーに対応する核酸を増幅するためのプライマーの使用、およびその増幅産物に対するプローブによる増幅産物の検出を伴う。もう一つの態様において、本発明の方法は、表1のバイオマーカーに対応する核酸を増幅するためのプライマーの使用、およびその増幅産物の定量を可能にする色素による増幅産物の検出を伴う。

20

【0207】

ある態様において、本発明は、表1のバイオマーカーに対応する核酸またはそのフラグメントを検出するための、それらバイオマーカーに対するプローブを提供する。これらのプローブは、例えば子宮内膜がんを診断するために、本発明の方法において使用することができる。具体的一態様では、プローブが、バイオマーカーmRNAのためのプローブ、またはバイオマーカーに対応するmRNAから得られる核酸のためのプローブである。具体的一態様では、プローブが、表1のバイオマーカーの2つの連続するエクソン（または2つ以上の連続するエクソンのフラグメント）に対応する。具体的一態様では、プローブが、バイオマーカーのエクソンまたはそのフラグメントに対応する。具体的一態様では、プローブが、バイオマーカーのプロモーター領域の少なくとも一部とバイオマーカーのエクソン1の少なくとも一部とに対応する。

30

【0208】

本発明の一態様では、子宮内膜がんの有無を検出するために、マルチプレックスPCRアッセイを使って、表1のバイオマーカーのうちの2～20個のレベルを評価する。より具体的な一態様では、表1の3～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の4～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の5～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の6～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の7～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の8～20個またはそれ以上のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の9～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の10～20個またはそれ以上のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の15～20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。より具体的な一態様では、表1の20個のバイオマーカーのレベルを、マルチプレックスPCRによって評価する。

40

50

【0209】

定量PCR

いくつかの実施形態において、本発明は、定量PCRに依拠して、表1の1つ以上のバイオマーカーのレベルを決定する。具体的一態様では、定量PCR法が定量RT-PCRである。本方法は、半定量的または完全定量的であることができる。

【0210】

本発明のバイオマーカーを検出するための本発明の方法は、競合的定量PCRまたはリアルタイム定量PCRを含むことができ、これらはどちらも、標準DNAの段階希釈液の増幅によって構築される標準曲線との比較により、試料中のターゲット遺伝子濃度を推定する。定量PCRまたはリアルタイム定量PCRは、標準曲線の作成方法が実質的に異なる。競合的QPCRでは、内部競合物DNAが、段階希釈した標準試料と未知試料（例えば患者から得たもの）の両方に、既知濃度で加えられる。同時増幅後に、内部競合物およびターゲットPCR産物の比が、標準希釈液と未知試料の両方について計算され、競合物-ターゲットPCR産物比を標準希釈液の初期ターゲットDNA濃度に対してプロットした標準曲線が構築される。競合物とターゲットDNAの増幅効率が等しいと仮定すると、患者試料中の後者の濃度は、この標準曲線から外挿することができる。

10

【0211】

リアルタイムQPCRでは、増幅産物の蓄積が、ターゲットDNAの標準希釈液と、未知量のターゲットDNAを含有する試料の両方において、連続的に測定される。標準曲線は、標準試料における初期テンプレート濃度を、ある特定閾濃度の産物を生じさせるのに要求されるPCRサイクル数 (C_t) と相関させることによって構築される。試験試料では、ターゲットPCR産物の蓄積を同じ C_t 後に測定することにより、標準曲線からのターゲットDNA濃度の内挿が可能になる。リアルタイムQPCRは、ルーチン解析におけるターゲットDNAの、より迅速かつ容易な測定を可能にするが、競合的QPCRは、依然として、環境試料におけるターゲット定量の重要な選択肢である。既知量の競合物DNAとターゲットDNAとの同時増幅は、阻害基質の存在および標準希釈液には明らかに存在しない大量のバックグラウンドDNAによる増幅効率の試料間変動を補正するための直観的方法である。

20

【0212】

もう一つのタイプのQPCRは応用定量的PCR (applied quantitatively PCR) である。しばしば「相対的定量PCR (relative quantitative PCR)」と呼ばれるこの方法は、特定核酸の相対濃度を決定する。本発明との関連では、患者から単離されたmRNA種に対してRT-PCRが行われる。特定mRNA種の濃度を決定することにより、その特定mRNA種をコードする遺伝子が差異的に発現するかどうかを決定することができる。

30

【0213】

ある実施形態において、本発明は、患者の細胞、組織、または体液から試験試料を取得すること、表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルを検出すること、および試料中のバイオマーカーのレベルを、正常試料に予想されるレベル（または対照値）と比較することを含む方法を提供する。

【0214】

ある実施形態において、本発明は、患者から被疑腫瘍試料を取得すること、表1に記載する1つ以上のバイオマーカーのレベルを検出すること、および試料中のバイオマーカーのレベルを、正常非罹患試料に予想されるレベル（または対照値）と比較することを含む方法を提供する。

40

【0215】

ある実施形態において、本発明は、患者から細胞を含む試料を取得すること、該細胞における表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルを検出すること、および細胞中のバイオマーカーのレベルを正常非罹患細胞に予想されるレベル（または対照値）と比較することを含む方法を提供する。

【0216】

ある実施形態において、本発明は、患者の体液から試験試料を取得すること、表1のバ

50

バイオマーカーの1つ以上のレベルを検出すること、および試料中のバイオマーカーのレベルを、正常非罹患試料に予想されるレベルと比較することを含む方法を提供する。この実施形態の一態様では、体液が吸引によって得られる子宮液である。この実施形態の一態様では、体液が、コーニア・パイペル (cornier pipelle) を使った吸引によって得られる子宮液である。この実施形態の一態様では、体液が子宮液である。この実施形態のもう一つの態様では、体液が膺分泌物である。ある実施形態において、本発明は、患者の血液または血清試料から試験試料を取得すること、表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルを検出すること、および試料中のバイオマーカーのレベルを正常非罹患試料に予想されるレベルと比較することを含む方法を提供する。

【0217】

10

ある実施形態において、本発明は、患者の尿から試験試料を取得すること、表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルを検出すること、および尿中のバイオマーカーのレベルを対照値について予想されるレベルと比較することを含む方法を提供する。

【0218】

ある実施形態において、本発明は、ブラシを使って患者の子宮から試験試料を取得すること、表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルを検出すること、および試料中のバイオマーカーのレベルを正常試料に予想されるレベルと比較することを含む方法を提供する。

【0219】

表1のバイオマーカーの1つ以上のレベルが増加していることは、その組織における子宮内膜がんまたは前がん状態、例えば子宮内膜過形成を示しうる。この実施形態の一態様において、本方法は、表1の1つ以上のバイオマーカーを分析する必要がある患者を同定することを伴う。

20

【0220】

この実施形態のもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを診断または予測するための方法を提供する。この態様の方法は、(1) 細胞、組織、および/または体液から試験試料を取得すること、(2) 正常である細胞、組織、または体液から対照試料を取得するか、正常対照値を取得すること、および(3) 試験試料と対照試料の両方において、表1のバイオマーカーの1つ以上に対応する1つ以上のmRNA転写産物のレベルを検出または測定することを含む。1つ以上の転写産物のレベルが対照試料よりも試験試料において高ければ、それは、試験試料細胞または組織における子宮内膜がん（および/または子宮内膜がんを有する危険の増大）または前がん状態を示す。もう一つの態様において、対照試料は、異なる個体から取得されるか、または母集団から得られたベースラインデータに基づく標準化された値であることができる。この実施形態の一態様において、本方法は、表1のバイオマーカーの1つ以上を分析する必要がある患者を同定することを伴う。ある態様では、表1のバイオマーカーの1つ以上の分析を必要とする患者が、子宮内膜がんを有する危険がある患者、子宮内膜がんを有すると疑われる患者、かつ/またはスクリーニングを受けている患者である。

30

【0221】

この実施形態のさらにもう一つの態様において、本方法は、細胞、組織、または体液から試験試料を取得すること；その試料における表1のバイオマーカーの1つ以上の（例えば1細胞あたりの）DNAコピー数を検出すること；および（例えば定量的および/または定性的に）検出された試料中のDNAコピー数を、対照試料または既知の値（または対照値）と比較し、それによって、バイオマーカーのコピー数が試験試料において増幅されているかどうかを決定することを含む。この実施形態の一態様において、本方法は、表1のバイオマーカーの1つ以上を分析する必要がある患者を同定することを伴う。ある態様では、表1のバイオマーカーの1つ以上を分析する必要がある患者が、子宮内膜がんを有する危険がある患者、子宮内膜がんを有すると疑われる患者、かつ/またはスクリーニングを受けている患者である。

40

【0222】

この実施形態のさらにもう一つの態様において、本発明は、(1) 細胞、組織、または

50

体液から試験試料を取得すること、その試料を、表1のバイオマーカーの1つ以上に対応するタンパク質またはそのフラグメントに対する抗体と接触させること、および試験試料におけるバイオマーカーのレベルを検出することを含み、ここで、対照値と比較したバイオマーカーのレベルの増加は、その患者が前がん状態またはがん状態を有しうることを示す。もう一つの態様において、対照値は、異なる個体から取得されるか、または母集団から得られたベースラインデータに基づく標準化された値であることができる。あるいは、子宮内膜がんを有さない正常な患者からの測定に基づいて先に確立された、子宮内膜がんを有さない集団を代表するバイオマーカーの所与のレベルを、対照値として使用することもできる。子宮内膜がんを有さない集団を代表する対照試料から得られるデータに基づく参照データベースからの対照データポイントも、対照値として使用することができる。この実施形態の一態様において、本方法は、表1のバイオマーカーの1つ以上を分析する必要がある患者を同定することを伴う。ある態様では、バイオマーカーを分析する必要がある患者が、子宮内膜がんを有する危険がある患者、子宮内膜がんを有すると疑われる患者、かつ/またはスクリーニングを受けている患者である。

【0223】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、本発明のバイオマーカーの発現を、内在性バイオマーカーと比較することを伴う。例えば、表1に記載するバイオマーカーの1つ以上の発現レベルが、内在性バイオマーカーの発現のレベルに対して標準化される。したがって、ある具体的態様では、内在性バイオマーカーが、POLR2A、B2M、PFN1、HMBS、G6PD、およびPABPN1から選択される。これらの内在性バイオマーカーについて、ENSMBLリファレンス番号を以下に記載する。

【表2-2】

名称	遺伝子	転写産物	タンパク質
POLR2A	ENSG00000181222	ENST00000322644	ENSP00000314949
B2M	ENSG00000166710	ENST00000349264	ENSP00000340858
PFN1	ENSG00000108518	ENST00000225655	ENSP00000225655
HMBS	ENSG00000149397	ENST00000278715	ENSP00000278715
G6PD	ENSG00000160211	ENST00000393562	ENSP00000377192
PABPN1	ENSG00000100836	ENST00000216727	ENSP00000216727

【0224】

診断試薬および予後試薬

本発明は、本発明のバイオマーカー（例えば表1に記載するもの）を検出するための試薬を提供する。これらの試薬は、子宮内膜がんを検出および/または診断する目的で、表1のバイオマーカーのタンパク質レベルおよび核酸レベルを検出するのに役立つ。子宮内膜がんを診断する目的でバイオマーカーの組合せを検出するには、以下の試薬を使用することができる。個々のバイオマーカーのそれぞれに関して、核酸、プローブ、プライマーなどの具体例を、実施例に記載する。

【0225】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、ACAA1核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、ACAA1核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、ACAA1核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0226】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、ACAA1タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのACAA1ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのACAA1ポリペプチドを提供する。

【0227】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、AP1M2核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、AP1M2核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、AP1M2核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0228】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、AP1M2タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのAP1M2ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのAP1M2ポリペプチドを提供する。

10

【0229】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、CGN核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、CGN核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、CGN核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0230】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、CGNタンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのCGNポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのCGNポリペプチドを提供する。

20

【0231】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DDR1核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DDR1核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DDR1核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0232】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DDR1タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのDDR1ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのDDR1ポリペプチドを提供する。

30

【0233】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EPS8L2核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EPS8L2核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EPS8L2核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

40

【0234】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EPS8L2タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのEPS8L2ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのEPS8L2ポリペプチドを提供する。

【0235】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、FASTKD1核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、FASTKD1

50

核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、FASTKD1核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0236】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、FASTKD1タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのFASTKD1ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのFASTKD1ポリペプチドを提供する。

【0237】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、GMIP核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、GMIP核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、GMIP核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0238】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、GMIPタンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのGMIPポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのGMIPポリペプチドを提供する。

【0239】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、IKBKE核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、IKBKE核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、IKBKE核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0240】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、IKBKEタンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのIKBKEポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのIKBKEポリペプチドを提供する。

【0241】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P2RX4核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P2RX4核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P2RX4核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0242】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P2RX4タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのP2RX4ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのP2RX4ポリペプチドを提供する。

【0243】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P4HB核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P4HB核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P4HB核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供

10

20

30

40

50

する。

【0244】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、P4HBタンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのP4HBポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのP4HBポリペプチドを提供する。

【0245】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PHKG2核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PHKG2核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PHKG2核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

10

【0246】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PHKG2タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのPHKG2ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのPHKG2ポリペプチドを提供する。

【0247】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPFIBP2核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPFIBP2核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPFIBP2核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

20

【0248】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPFIBP2タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのPPFIBP2ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのPPFIBP2ポリペプチドを提供する。

30

【0249】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPP1R16A核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPP1R16A核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPP1R16A核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0250】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、PPP1R16Aタンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのPPP1R16Aポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのPPP1R16Aポリペプチドを提供する。

40

【0251】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RASSF7核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RASSF7核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RASSF7核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0252】

50

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RASSF7タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのRASSF7ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのRASSF7ポリペプチドを提供する。

【0253】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RNF183核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RNF183核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RNF183核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

10

【0254】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、RNF183タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのRNF183ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのRNF183ポリペプチドを提供する。

【0255】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SIRT6核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SIRT6核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SIRT6核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

20

【0256】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SIRT6タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのSIRT6ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのSIRT6ポリペプチドを提供する。

【0257】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、TJP3核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、TJP3核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、TJP3核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

30

【0258】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、TJP3タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのTJP3ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのTJP3ポリペプチドを提供する。

40

【0259】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EFEMP2核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EFEMP2核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EFEMP2核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0260】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、EFEMP2タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、

50

抗体を産生させるためのEFEMP2ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのEFEMP2ポリペプチドを提供する。

【0261】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SOCS2核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SOCS2核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SOCS2核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0262】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、SOCS2タンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのSOCS2ポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのSOCS2ポリペプチドを提供する。

【0263】

ある実施形態において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DCN核酸を提供する。関連する一態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DCN核酸を増幅するためのプライマーを提供する。関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DCN核酸にハイブリダイズすることができるプローブを提供する。

【0264】

関連するもう一つの態様において、本発明は、子宮内膜がんを検出するために、DCNタンパク質に免疫学的に結合する抗体を提供する。関連する一態様において、本発明は、抗体を産生させるためのDCNポリペプチドを提供する。関連するさらにもう一つの態様において、本発明は、マーカーに対する免疫応答を生じさせるためのDCNポリペプチドを提供する。

【0265】

キット

本発明は、表1のバイオマーカーの1つ以上を検出するためのキットも提供する。ある実施形態において、キットは、婦人科がんを検出および/または診断するのに役立つ。別の実施形態において、キットは、子宮内膜がんを検出および/または診断するのに役立つ。ある態様において、キットは、CGNを検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、CGNを検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、AP1M2を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、AP1M2を検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、EPS8L2を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、EPS8L2を検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、IKBKEを検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、IKBKEを検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、PPP1R16Aを検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、PPP1R16Aを検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、RASSF7を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、RASSF7を検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、TJP3を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、TJP3を検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、P2RX4を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、P2RX4を検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、RNF183を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、RNF183を検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、GMIPを検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、GMIPを検出するための手段を含有する。ある態様において、キットは、PHKG2を検出するための試薬を含有する。ある態様において、キットは、PHKG2を検出するための手段を含有する

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

チプレックスPCRを行うための試薬を有する。ある態様において、キットは、表1の2～20個のマーカのマルチプレックスPCRを行うための手段を有する。

【0267】

いくつかの態様において、キットは、分析用の試料を取得するための装置を有する。ある態様では、装置がパイペルである。もう一つの態様では、装置が、引用により本明細書にそのまま組み込まれる米国特許第7,207,951号（2007年4月24日発行）に記載されているものである。もう一つの態様では、装置が搔爬（curettage）である。もう一つの態様では、装置がブラシである。ブラシ装置の一例はタオ（tao）ブラシである。

【0268】

いくつかの態様において、キットは、患者から得た試料を安定化するための薬剤を有する。例えば具体的一態様において、薬剤は、患者から得た試料を安定化するためのバッファーであり、RNA保存液を含む。もう一つの態様では、薬剤が、血液または血清試料を安定化するのに役立つ薬剤である。

【0269】

表1のバイオマーカーに対する診断用抗体

診断用の表1のバイオマーカーの1つ以上（ターゲットタンパク質ともいう）に対する診断用抗体は、いくつかの方法で得ることができる。さらにまた、表1のバイオマーカーのいくつかに対する抗体は、市販されているか、文献に記載されている。これら既知の抗体は、本発明の方法において使用することができ、かつ/または新しい抗体を工学的に作製するための基礎として使用することができる。ファージディスプレイ技法を使って、表1のバイオマーカーの1つ以上に対する抗体を生成させることができる。標準的なハイブリドーマ技術を使って、表1のバイオマーカーの1つ以上に対する抗体を生成させることができる。表1のバイオマーカーのいくつかに対する抗体は当技術分野において知られている。実施例を参照されたい。いくつかの態様では、表1のバイオマーカーの1つ以上に対する抗体が、動物源（例えばマウス、ラット、またはウサギ）に由来する。

【0270】

ポリクローナル抗体

ターゲットタンパク質抗体はポリクローナル抗体を含みうる。ポリクローナル抗体の製造方法は当業者には知られている。ポリクローナル抗体は、例えば免疫剤と所望であればアジュバントとを1回以上注射することなどによって、哺乳動物中で生じさせることができる。典型的には、免疫剤および/またはアジュバントが、複数回の皮下または腹腔内注射によって、動物に注射されるであろう。免疫剤は、ターゲットタンパク質ポリペプチド（またはそのフラグメント）またはその融合タンパク質を含みうる。免疫化される哺乳動物において免疫原性であることが知られているタンパク質に免疫剤をコンジュゲートすることも有用でありうる。そのような免疫原性タンパク質の例には、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリン、およびダイズトリプシンインヒターなどがあるが、これらに限るわけではない。使用することができるアジュバントの例には、フロイント完全アジュバントおよびM PL-TDMアジュバント（モノホスホリルリピドA、合成トレハロースジコリノミコレート）などがある。当業者は、過度の実験を行わなくても、免疫化プロトコールを選択することができる。

【0271】

モノクローナル抗体

もう一つの選択肢として、ターゲットタンパク質抗体はモノクローナル抗体であってもよい。モノクローナル抗体は、KohlerおよびMilstein (1975) *Nature* 256:495に記載されているようなハイブリドーマ法を使って製造することができる。ハイブリドーマ法では、典型的には、マウス、ハムスター、または他の適当な宿主動物を免疫剤で免疫化して、免疫剤に特異的に結合するであろう抗体を産生するリンパ球またはその能力を有するリンパ球を生じさせる。あるいは、リンパ球をインビトロで免疫化してもよい。

【0272】

免疫剤は、典型的には、ターゲットタンパク質ポリペプチド（またはそのフラグメント

）またはその融合タンパク質を含むであろう。一般的には、ヒト由来の細胞が望まれる場合には末梢血リンパ球（「PBL」）を使用し、非ヒト哺乳動物源が望まれる場合には、脾細胞またはリンパ節細胞を使用する。次に、それらのリンパ球を、ポリエチレングリコールなどの適切な融合剤を使って不死化細胞株と融合して、ハイブリドーマ細胞を形成させる（Goding「Monoclonal Antibodies: Principles and Practice」Academic Press, (1986) pp. 59-103）。不死化細胞株は通常、形質転換された哺乳動物細胞、特に齧歯類動物、ウシおよびヒト由来の骨髓腫細胞である。通常はラットまたはマウス骨髓腫細胞株が使用される。ハイブリドーマ細胞は適切な培養培地（好ましくは、融合していない不死化細胞の成長または生存を阻害する物質を1つ以上含有するもの）中で培養することができる。例えば、親細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPR TまたはHPRT）を欠く場合、ハイブリドーマのための培養培地は、典型的には、HGPR T欠損細胞の成長を妨げる物質であるヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジンを含むであろう（「HAT培地」）。

【0273】

好ましい不死化細胞株は、効率よく融合し、選択した抗体産生細胞による高レベルな抗体発現を支持し、HAT培地などの培地に対して感受性を有するものである。より好ましい不死化細胞株は、例えば、Salk Institute Cell Distribution Center（カリフォルニア州サンディエゴ）やAmerican Type Culture Collection（バージニア州マナッサス）から入手することができるマウス骨髓腫株である。ヒト骨髓腫およびマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株も、ヒトモノクローナル抗体の生産に関して記述されている（Kozbor (1984) J. Immunol. 133:3001; Brodeurら「Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications」Marcel Dekker, Inc., ニューヨーク, (1987) pp. 51-63）。

【0274】

次に、ハイブリドーマ細胞を培養した培養培地を、ターゲットタンパク質に対するモノクローナル抗体の存在についてアッセイすることができる。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって産生されたモノクローナル抗体の結合特異性を、免疫沈降によって、またはラジオイムノアッセイ（RIA）や酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）などのインビトロ結合アッセイによって決定する。モノクローナル抗体の結合アフィニティは、例えばMunsonおよびPollard (1980) Anal. Biochem. 107:220のスキッチャード解析によって決定することができる。

【0275】

所望のハイブリドーマ細胞を同定したら、それらのクローンを限界希釈法によってサブクローニングし、標準的な方法で成長させることができる [「Monoclonal Antibodies: Principles and Practice」Academic Press, (1986) pp. 59-103]。この目的に適した培養培地には、例えば、ダルベッコ変法イーグル培地およびRPMI-1640培地などがある。あるいは、ハイブリドーマ細胞を、哺乳動物の腹水として生体内で成長させてもよい。

【0276】

サブクローンによって分泌されたモノクローナル抗体は、例えばプロテインA-Sepharose、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、またはアフィニティークロマトグラフィーなどといった従来の免疫グロブリン精製手法によって、培養培地または腹水から単離または精製することができる。

【0277】

モノクローナル抗体は、米国特許第4,816,567号に記述されているような組換えDNA法によって作製することもできる。本発明のモノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の方法を使って（例えば、マウス抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合する能力を有するオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離し、配列決定することができる。本発明のハイブリドーマ細胞は、そのようなDNAの好ましい供給源として役立つ。ひとたび単離されたら、そのDNAを発現ベクターに入れ、それを、本来は免疫グロブリンタンパク質を産生しないサルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、または骨髓腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトして、組換え宿

主細胞中でモノクローナル抗体を合成させることができる。DNAは、例えばヒト重鎖および軽鎖定常ドメインのコード配列で相同なマウス配列を置換すること〔米国特許第4,816,567号；Morrisonら，前掲〕や、非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部または一部を免疫グロブリンコード配列に共有結合することなどによって、修飾することもできる。そのような非免疫グロブリンポリペプチドで本発明の抗体の定常ドメインを置換するか、そのような非免疫グロブリンポリペプチドで本発明の抗体の一方の抗原結合部位の可変ドメインを置換してキメラ二価抗体を作製することができる。

【0278】

抗体は一価抗体であってもよい。一価抗体を作製するための方法は当技術分野ではよく知られている。例えば、ある方法は免疫グロブリン軽鎖と修飾重鎖の組換え発現を伴う。重鎖は、一般に、Fc領域中の任意の点において、重鎖架橋が妨げられるように切断される。あるいは、架橋を防ぐために、関連システイン残基が別のアミノ酸残基で置換されるか、削除される。

【0279】

インビトロ法も一価抗体の製造に適している。抗体の消化によるそのフラグメント（特にFabフラグメント）の作製は、当技術分野において知られる定型的な技法を使って達成することができる。

【0280】

ファージディスプレイ

本発明のバイオマーカーに対する抗体は、コンビナトリアルライブラリーを使って所望する1または複数の活性を有する合成抗体クローンをスクリーニングすることによって作製することもできる。基本的には、合成抗体クローンは、ファージコートタンパク質に融合された抗体可変領域（Fv）のさまざまなフラグメントをディスプレイするファージを含有するファージライブラリーをスクリーニングすることによって選択される。そのようなファージライブラリーは、所望の抗原に対するアフィニティークロマトグラフィーによってパンニングされる。所望の抗原に結合する能力を有するFvフラグメントを発現するクローンを抗原に吸着させることで、ライブラリー中の非結合クローンから分離する。次に結合クローンを抗原から溶出させ、それを、さらなる抗原吸着/溶出サイクルによってさらに濃縮することができる。本発明のバイオマーカーに対する抗体は、適切な抗原スクリーニング手法を設計して目的のファージクローンを選択した後、目的のファージクローンからのFv配列と、Kabatら「Sequences of Proteins of Immunological Interest」Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, メリーランド州ベセスダ (1991), vol. 1-3に記載されている適切な定常領域（Fc）配列とを使って、完全長抗体クローンを構築することによって得ることができる。

【0281】

抗体コンジュゲート

本発明の抗体（およびそのフラグメント）は、診断用の分子にコンジュゲートすることができる。例えば、子宮内膜がんを診断または検出するために、表1のバイオマーカーに対する抗体を（例えばイメージング用の）検出可能なラベルにコンジュゲートすることができる。適切な検出可能マーカーには、放射性同位体、ナノ粒子、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤または酵素などがあるが、これらに限るわけではない。診断剤を抗体にコンジュゲートするための技法はよく知られている（Holmesら（2001）Curr Protoc Cytom. May；Chapter 4:Unit 4.2；Kumarら（2008）ACS Nano. Mar；2（3）:449-56；Rosenthalら（2006）Laryngoscope Sep；116（9）:1636-41）。また、薬剤を診断用抗体にコンジュゲートするためのキットも市販されている。

【0282】

データおよび情報

本発明の一態様において、本発明は、データを比較し、編集するための方法に関し、ここでは、データが電子形式または紙形式で格納される。電子形式は、電子メール、ディスク、コンパクトディスク（CD）、デジタルバーサタイルディスク（DVD）、メモリーカー

10

20

30

40

50

ド、メモリーチップ、ROMまたはRAM、光磁気ディスク、テープ、ビデオ、ビデオクリップ、マイクロフィルム、インターネット、共有ネットワーク、共有サーバーなどからなる群より選択することができ、この場合、データは、電送、ビデオディスプレイ、遠距離通信によって、または上記格納形式のいずれかを使って、表示され、伝達され、または解析され；データは、標本をサンプリングした場所で、または上述のプロセスに従ってデータが伝送された場所で、比較され、編集される。この実施形態のデータは、表1のバイオマーカーの分析の結果に関する情報である。

【0283】

本明細書に記載したバイオマーカー、試薬、ターゲット、アッセイ、試験、調査 (inquiries) および方法論は、診断技術の発見、診断技術の開発、安全性および有効性のモニタリング、比較試験、マーケティングなど、さまざまな状況で使用することができる。本発明が提供する情報は、規制当局、医師および他の医療提供者、製造者、所有者 (owner)、研究者、患者、および/または一般大衆に伝達することができる。この情報およびこれに類する情報は、例えば探索的研究、前臨床環境および臨床環境、ラベリング、生産、広告、および販売などにおいて使用することができる。

【0284】

定義

本明細書にいう「ACAA1バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「ACAA1核酸」または「ACAA1タンパク質」を指す。ACAA1核酸は、ヒトACAA1遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、ACAA1核酸は、ACAA1 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。ACAA1タンパク質は、ACAA1遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。ACAA1バイオマーカーの例を、ACAA1バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0285】

本明細書にいう「AP1M2バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「AP1M2核酸」または「AP1M2タンパク質」を指す。AP1M2核酸は、ヒトAP1M2遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、AP1M2核酸は、AP1M2 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。AP1M2タンパク質は、AP1M2遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。AP1M2バイオマーカーの例を、AP1M2バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0286】

本明細書にいう「CGNバイオマーカー」は、特異的に検出することができる「CGN核酸」または「CGNタンパク質」を指す。CGN核酸は、ヒトCGN遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、CGN核酸は、CGN mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。CGNタンパク質は、CGN遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。CGNバイオマーカーの例を、CGNバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0287】

本明細書にいう「DDR1バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「DDR1核酸」または「DDR1タンパク質」を指す。DDR1核酸は、ヒトDDR1遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、DDR1核酸は、DDR1 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。DDR1タンパク質は、DDR1遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。DDR1バイオマーカーの例を、DDR1バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0288】

本明細書にいう「EPS8L2バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「EPS8L2

核酸」または「EPS8L2タンパク質」を指す。EPS8L2核酸は、ヒトEPS8L2遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、EPS8L2核酸は、EPS8L2 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。EPS8L2タンパク質は、EPS8L2遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。EPS8L2バイオマーカーの例を、EPS8L2バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0289】

本明細書にいう「FASTKD1バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「FASTKD1核酸」または「FASTKD1タンパク質」を指す。FASTKD1核酸は、ヒトFASTKD1遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、FASTKD1核酸は、FASTKD1 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。FASTKD1タンパク質は、FASTKD1遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。FASTKD1バイオマーカーの例を、FASTKD1バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

10

【0290】

本明細書にいう「GMIPバイオマーカー」は、特異的に検出することができる「GMIP核酸」または「GMIPタンパク質」を指す。GMIP核酸は、ヒトGMIP遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、GMIP核酸は、GMIP mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。GMIPタンパク質は、GMIP遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。GMIPバイオマーカーの例を、GMIPバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

20

【0291】

本明細書にいう「IKBKEバイオマーカー」は、特異的に検出することができる「IKBKE核酸」または「IKBKEタンパク質」を指す。IKBKE核酸は、ヒトIKBKE遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、IKBKE核酸は、IKBKE mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。IKBKEタンパク質は、IKBKE遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。IKBKEバイオマーカーの例を、IKBKEバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

30

【0292】

本明細書にいう「P2RX4バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「P2RX4核酸」または「P2RX4タンパク質」を指す。P2RX4核酸は、ヒトP2RX4遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、P2RX4核酸は、P2RX4 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。P2RX4タンパク質は、P2RX4遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。P2RX4バイオマーカーの例を、P2RX4バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

40

【0293】

本明細書にいう「P4HBバイオマーカー」は、特異的に検出することができる「P4HB核酸」または「P4HBタンパク質」を指す。P4HB核酸は、ヒトP4HB遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、P4HB核酸は、P4HB mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。P4HBタンパク質は、P4HB遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。P4HBバイオマーカーの例を、P4HBバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0294】

本明細書にいう「PHKG2バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「PHKG2核

50

酸」または「PHKG2タンパク質」を指す。PHKG2核酸は、ヒトAP1M2遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、PHKG2核酸は、PHKG2 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。PHKG2タンパク質は、PHKG2遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。PHKG2バイオマーカーの例を、PHKG2バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0295】

本明細書にいう「PPFIBP2バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「PPFIBP2バイオマーカー核酸」または「PPFIBP2バイオマーカータンパク質」を指す。PPFIBP2バイオマーカー核酸は、ヒトPPFIBP2遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、PPFIBP2バイオマーカー核酸は、PPFIBP2バイオマーカーmRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。PPFIBP2バイオマーカータンパク質は、PPFIBP2バイオマーカー遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。PPFIBP2バイオマーカーバイオマーカーの例を、PPFIBP2バイオマーカーバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

10

【0296】

本明細書にいう「PPP1R16Aバイオマーカー」は、特異的に検出することができる「PPP1R16A核酸」または「PPP1R16Aタンパク質」を指す。PPP1R16A核酸は、ヒトPPP1R16A遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、PPP1R16A核酸は、PPP1R16A mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。PPP1R16Aタンパク質は、PPP1R16A遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。PPP1R16Aバイオマーカーの例を、PPP1R16Aバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

20

【0297】

本明細書にいう「TJP3バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「TJP3核酸」または「TJP3タンパク質」を指す。TJP3核酸は、ヒトTJP3遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、TJP3核酸は、TJP3 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。TJP3タンパク質は、TJP3遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。TJP3バイオマーカーの例を、TJP3バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

30

【0298】

本明細書にいう「RASSF7バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「RASSF7核酸」または「RASSF7タンパク質」を指す。RASSF7核酸は、ヒトRASSF7遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、RASSF7核酸は、RASSF7 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。RASSF7タンパク質は、RASSF7遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。RASSF7バイオマーカーの例を、RASSF7バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

40

【0299】

本明細書にいう「RNF183バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「RNF183核酸」または「RNF183タンパク質」を指す。RNF183核酸は、ヒトRNF183遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、RNF183核酸は、RNF183 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。RNF183タンパク質は、RNF183遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。RNF183バイオマーカーの例を、RNF183バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載

50

する。

【0300】

本明細書にいう「SIRT6バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「SIRT6核酸」または「SIRT6タンパク質」を指す。SIRT6核酸は、ヒトSIRT6遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、SIRT6核酸は、SIRT6 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。SIRT6タンパク質は、SIRT6遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。SIRT6バイオマーカーの例を、SIRT6バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0301】

本明細書にいう「DCNバイオマーカー」は、特異的に検出することができる「DCN核酸」または「DCNタンパク質」を指す。DCN核酸は、ヒトDCN遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、DCN核酸は、DCN mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。DCNタンパク質は、DCN遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。LSRバイオマーカーの例を、DCNバイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0302】

本明細書にいう「SOCS2バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「SOCS2核酸」または「SOCS2タンパク質」を指す。SOCS2核酸は、ヒトSOCS2遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、SOCS2核酸は、SOCS2 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。SOCS2タンパク質は、SOCS2遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。SOCS2バイオマーカーの例を、SOCS2バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0303】

本明細書にいう「EFEMP2バイオマーカー」は、特異的に検出することができる「EFEMP2核酸」または「EFEMP2タンパク質」を指す。EFEMP2核酸は、ヒトEFEMP2遺伝子またはそのフラグメントに対応するRNA分子、DNA分子、または他の核酸であることができる。例えば、EFEMP2核酸は、EFEMP2 mRNA分子に対応するcDNAまたはそのフラグメントであることができる。EFEMP2タンパク質は、EFEMP2遺伝子によってコードまたは発現されるタンパク質（またはそのフラグメント）を指す。EFEMP2バイオマーカーの例を、EFEMP2バイオマーカー、核酸、およびタンパク質を検出するのに役立ついくつかの試薬と共に、実施例に記載する。

【0304】

本明細書において使用する用語「感度」は、スクリーニング検査で陽性と判定される参考試験（reference test）陽性（罹患）被験者の比率を指す。

【0305】

本明細書において使用する用語「特異度」は、スクリーニング検査で陰性と判定される参考試験陰性（健常）被験者の比率を指す。

【0306】

本明細書において使用する用語「分泌期」は、当技術分野における標準的手法、例えば子宮内膜または子宮から得られる組織の病理学的検査などを使って、月経周期の他の段階と識別することが可能な月経周期の時期を指す。分泌期は出血（月経）を伴う。

【0307】

本明細書において使用する用語「ROC」または「受信者動作特性」は、感度対（1－特異度）のグラフプロット、言い換えると、真の陽性率対偽陽性の分率のプロットを指す。ROC曲線下面積またはAUROCは、0～1の範囲をとることができる。1というROC曲線下面積は、完璧な検査または群の完璧な分離であり、0.5というROC下面積は、分類指標が本質的に群を分離できず、それゆえに有用でないことを示す。

10

20

30

40

50

【0308】

動物における「がん」は、発がん性細胞に典型的な特徴、例えば制御されない増殖、専門化した機能の喪失、不死、著しい転移能、抗アポトーシス活性の著しい増加、迅速な成長および増殖速度、ならびに一定の特徴的形態および細胞マーカーなどを有するがん細胞の存在を指す。

【0309】

「がんを検出する」または「がんを診断する」という表現は、動物におけるがんまたは前がん状態の有無を決定することを指す。「がんを検出する」は、動物における前がん性細胞またはがん性細胞の存在の可能性に関する証拠を得ること、またはがんの発生に対する患者の素因を評価することを指す場合もある。がんを検出することは、本発明の方法を単独で使用するか、他の方法と組み合わせて使用するか、動物の健康状態に関する他の情報を考慮しつつ使用することによって、達成することができる。

10

【0310】

本明細書にいう「腫瘍」は、悪性であるか良性であるかを問わず、全ての新生物細胞成長および増殖、ならびに全ての前がん性およびがん性細胞および組織を指す。

【0311】

「前がん性」という用語は、悪性腫瘍またはがんにつながりうる変化に関する特徴を有する細胞または組織を指す。

【0312】

一般に「遺伝子」は、調節機能、触媒機能を有し、かつ/またはタンパク質をコードするRNAに転写されうるゲノム上の領域である。真核生物遺伝子は、典型的には、イントロンとエクソンとを有し、それらは、互いに異なる形態の成熟タンパク質をコードする異なるRNAスプライス種変異体を生成するような構成をとりうる。本発明が、表1に記載するバイオマーカーのスプライス変異体、対立遺伝子変異体および選択的プロモーター部位または選択的ポリアデニル化部位ゆえに生じる転写産物など、見いだされうる全てのコード転写産物を包含することは、当業者には理解されるであろう。それゆえ「完全長」遺伝子またはRNAは、自然界に存在する任意のスプライス変異体、対立遺伝子変異体、他の選択的転写産物、組換え技術によって生成するスプライス変異体であって自然界に存在する変異体と同じ機能を保持しているもの、および結果として生じるRNA分子を包含する。がん遺伝子を含む遺伝子の「フラグメント」は、その遺伝子の任意の部分であることができ、それは、例えば触媒ドメイン、DNA結合ドメインなどの機能的ドメインに相当してもよいし、相当しなくてもよい。フラグメントは、好ましくは、少なくとも25個の連続するアミノ酸、好ましくは少なくとも約30、40、50、60、65、70、75個またはそれ以上の連続するアミノ酸、またはその前後もしくはその間にある任意の整数個をコードするヌクレオチド配列を含みうる。本発明のいくつかの態様では、遺伝子という用語が、「遺伝子座」という用語（これは、それがRNAをコードするか、タンパク質をコードするか、調節要素をコードするかとは無関係に、より一般的にゲノムDNAの領域を指す）と可換的に使用されることは、当業者にはわかる。

20

30

【0313】

本明細書にいう「差別的発現遺伝子転写産物」は、健常な生物における同じ組織の細胞または同じ生物における同じ組織の細胞に見いだされる遺伝子転写物のレベルまたは状態と比較して、腫瘍またはがんを有する生物の異なる細胞または組織タイプにおいて、異なるレベルで見いだされる遺伝子転写産物を指す。腫瘍またはがんを有する生物では、遺伝子転写産物の多重コピーが見いだされ、一方、健常な生物では、または同じ生物の同じ組織の健常な細胞では、見いだされる遺伝子転写物のコピー数が少ない場合、または過少発現する遺伝子については、その逆である場合がある。一般に、差別的に発現する転写産物は、罹患試料または罹患患者からの試料において測定したときに、非罹患試料または非罹患患者からの試料を代表する対照値と比較して、検出可能な程度に異なる発現レベルを有するものである。差別的発現の例として、非罹患試料との比較で10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、または50%以上の変化が挙げられる。

40

50

【0314】

本明細書において使用する用語「ポリペプチド」は、ペプチド結合によって互いに結合されたアミノ酸を指す。ポリペプチドのアミノ酸配列は、ポリペプチド鎖のアミノ酸をコードするDNA塩基の配列によって決定することができる。本明細書に記載するポリペプチドには、全タンパク質、全タンパク質のフラグメント、タンパク質のエピトープなどが含まれるが、これらに限るわけではない。本明細書において使用するポリペプチド、ペプチド、およびタンパク質という用語は、1つ以上のペプチド結合によって結合された2つ以上のアミノ酸残基（天然または非天然）を有する分子を指す。

【0315】

「差異的発現遺伝子」は、ターゲット、フィンガープリント、またはパスウェイ遺伝子であることができる。例えば、本明細書にいう「フィンガープリント遺伝子」は、その発現パターンを、腫瘍およびがんを評価するための予後マーカーまたは診断マーカーとして使用することができる、または腫瘍およびがん、例えば子宮内膜がんの処置に役立つ化合物を同定するために使用することができる、差異的発現遺伝子を指す。フィンガープリント遺伝子は、表1のバイオマーカーに対応する1つ以上の遺伝子（または対応するバイオマーカー、例えばタンパク質）であることができる。

10

【0316】

本明細書にいう「フィンガープリントパターン」は、一連（所与の状態について存在するフィンガープリント遺伝子のうち、2個から全部の範囲にわたりうる）のフィンガープリント遺伝子の発現パターンを決定した場合に生成するパターンを指す。フィンガープリントパターンを「プロファイル」と呼ぶこともできる。表1のバイオマーカーのうちの1～20個を含むフィンガープリントパターンまたは発現プロファイルを、本発明の同じ診断、予後および方法に使用することができる。

20

【0317】

本明細書にいう「パスウェイ遺伝子」とは、腫瘍およびがんに関与する他の遺伝子産物と相互作用するタンパク質またはポリペプチドをコードする遺伝子である。パスウェイ遺伝子は、ターゲット遺伝子および/またはフィンガープリント遺伝子の特徴も示すことができる。

【0318】

本明細書にいう「検出可能な」RNA発現レベルとは、当技術分野において現在知られている標準的な技法またはいつか将来的に標準になるであろう技法、例えばディファレンシャルディスプレイ法、RT（逆転写酵素）共役ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノーザンブロット法および/またはRNase保護分析などによって検出することができるレベルを意味する。

30

【0319】

本発明の核酸分子、例えば表1の1つ以上のバイオマーカーに対応するもの、およびその部分配列/選択的転写産物は、以下に述べるように、インサートの発現を容易にするであろうベクターに挿入することができる。核酸分子およびそれらがコードするポリペプチドは、診断剤としてそのまま使用するか、診断剤として臨床的に役立つ抗体を産生させるために（ポリペプチドの場合は直接的に、また核酸分子の場合は間接的に）使用することができる。したがって、本発明の核酸を含有するベクター、これらのベクターをトランスフェクトした細胞、発現されるポリペプチド、および全ポリペプチドまたはその抗原性フラグメントに対して産生させた抗体は、本発明の態様に含まれる。

40

【0320】

「単離されたDNA分子」は、ある生物の染色体DNAまたはゲノムDNAから分離されたDNAのフラグメントである。また、単離は、元の供給源または環境からのある程度の分離を含意するとも定義される。

【0321】

しばしば「コピーDNA」と呼ばれる「相補的DNA」（cDNA）は、逆転写酵素によってmRNAテンプレートから形成される一本鎖DNA分子である。当業者は、そのような一本鎖DNA分子

50

とその相補的DNA鎖とを含む二本鎖DNA分子を指すために「cDNA」という用語も使用する。

【0322】

「発現」という用語は、遺伝子産物の生合成を指す。

【0323】

「クローニングベクター」は、宿主細胞において自律的に複製する能力を有する核酸分子、例えばプラスミド、コスミドまたはバクテリオファージである。クローニングベクターは、典型的には、(i)ベクターの必須の生物学的機能を失わずに確定可能な方法で外来DNA配列を挿入することができる1つまたは少数の制限エンドヌクレアーゼ認識部位と、(ii)クローニングベクターで形質転換またはトランスフェクトされた細胞の同定および選択に使用するのに適したマーカー遺伝子とを含有する。マーカー遺伝子には、テトラサイクリン耐性またはアンピシリン耐性を与える遺伝子などがあるが、これらに限るわけではない。

10

【0324】

「発現ベクター」は、宿主細胞における特定遺伝子の転写を可能にする一連の指定された核酸要素を保持する、組換えのまたは合成的に作製される核酸コンストラクトである。典型的には、遺伝子発現は、構成的プロモーターまたは誘導性プロモーター、組織選択的調節要素、およびエンハンサーを含む、一定の調節要素の制御下に置かれる。

【0325】

「組換え宿主」は、クローニングベクターまたは発現ベクターを含有する任意の原核細胞または真核細胞であることができる。この用語は、クローン化された遺伝子を宿主細胞の染色体またはゲノムに含有するように遺伝子操作されている原核細胞または真核細胞も包含する。

20

【0326】

「作動可能に連結された」という用語は、調節要素と遺伝子またはそのコード領域との間の結びつきを説明するために使用される。すなわち、遺伝子発現は典型的には、構成的プロモーターまたは誘導性プロモーター、組織特異的調節要素、およびエンハンサーを含む一定の調節要素の制御下に置かれる。そのような遺伝子またはコード領域は、調節要素に「作動可能に連結されている」または「作動的に連結されている」または「作動可能に結合している」といい、その遺伝子またはコード領域が、その調節要素によって制御され、またはその調節要素の影響を受けることを意味する。

30

【0327】

「配列ホモロジー」は、2つ以上の核酸、ポリヌクレオチド、タンパク質、またはポリペプチドの間の配列の関係を記載するために用いられ、(a)基準配列、(b)比較ウィンドウ、(c)配列同一性、(d)配列同一性百分率、および(e)実質的同一または「相同的」などの用語との関連で、これらの用語と一緒に理解される。

【0328】

「基準配列」は、配列比較の基礎として使用される所定の配列である。基準配列は、指定された配列のサブセットまたは全体、例えば、完全長cDNAもしくは遺伝子配列のセグメント、または完全なcDNAもしくは遺伝子配列であることができる。ポリペプチドの場合、基準ポリペプチド配列の長さは、少なくとも約16アミノ酸、少なくとも約20アミノ酸、少なくとも約25アミノ酸、および約35アミノ酸、約50アミノ酸、または約100アミノ酸から選択することができる。核酸の場合、基準核酸配列の長さは、少なくとも約50ヌクレオチド、少なくとも約60ヌクレオチド、少なくとも約75ヌクレオチド、および約100ヌクレオチドもしくは約300ヌクレオチド、またはその前後もしくはその間の任意の整数から選択することができる。

40

【0329】

「比較ウィンドウ」は、あるポリヌクレオチド配列の連続する指定されたセグメントへの言及を含み、そのセグメントにおいてポリヌクレオチド配列を基準配列と比較することができ、ポリヌクレオチド配列のうち、比較ウィンドウ内にある部分は、それら2つの配列の最適なアラインメントが得られるように、基準配列（これは付加、置換、または欠失

50

を含まない)と比較して付加、置換、または欠失(すなわちギャップ)を含みうる。一般に、比較ウィンドウは長さが少なくとも20個の連続するヌクレオチドであり、場合によっては、30、40、50、100、またはそれ以上の長さであることができる。ポリヌクレオチド配列にギャップを組み入れることにより、基準配列に対して、誤認を招くような高い類似性が生じるのを避けるために、典型的にはギャップペナルティが導入され、それがマッチ数から差し引かれることは、当業者には理解される。

【0330】

比較のために配列をアラインメントする方法は、当技術分野ではよく知られている。比較のための配列の最適アラインメントは、SmithおよびWaterman (1981) Adv. Appl. Math., 2:482のローカルホモロジーアルゴリズムによって行うか、NeedlemanおよびWunsch (1970) J. Mol. Biol., 48:443のホモロジーアラインメントアルゴリズムによって行うか、PearsonおよびLipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 8:2444の類似性検索法(search for similarity method)によって行うか、これらのアルゴリズムのコンピュータ実装、例えば限定するわけではないが、Intelligenetics(カリフォルニア州マウンテンビュー)によるPC/GeneプログラムのCLUSTAL、Wisconsin Genetics Software Package (Genetics Computer Group (GCG)、米国ウィスコンシン州マディソン、サイエンスドライブ7)のGAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、およびTFASTAなどによって行うことができ、CLUSTALプログラムは、HigginsおよびSharp (1988) Gene 73:237-244; Corpetら (1988) Nucleic Acids Research, 16:881-90; Huangら, Computer Applications in the Biosciences, 8:1-6, 1992; およびPearsonら (1994) Methods in Molecular Biology, 24:7-331に、詳しく記述されている。データベース類似性検索に使用することができるBLASTファミリーのプログラムには、ヌクレオチドデータベース配列に対するヌクレオチドクエリー配列用のBLASTN; タンパク質データベース配列に対するヌクレオチドクエリー配列用のBLASTX; タンパク質データベース配列に対するタンパク質クエリー配列用のBLASTP; ヌクレオチドデータベース配列に対するタンパク質クエリー配列用のTBLASTN; およびヌクレオチドデータベース配列に対するヌクレオチドクエリー配列用のTBLASTXが含まれる。「Current Protocols in Molecular Biology」の第19章(Ausubelら編、Greene Publishing and Wiley-Interscience、ニューヨーク、1995)を参照されたい。上記のプログラムの新しいバージョンまたは新しいプログラムが将来入手可能になることは疑いの余地がなく、それらも本発明と共に使用することができる。

【0331】

別段の表示がない限り、本明細書に記載する配列同一性/類似性値は、BLAST 2.0プログラムスイートまたはその後継ソフトを使用し、デフォルトパラメータを使って得られる値を指す。Altschulら (1997) Nucleic Acids Res, 2:3389-3402。これらのパラメータのデフォルト設定は将来的には必要に応じて容易に変更することができると理解すべきである。

【0332】

当業者には理解されるであろうとおり、BLAST検索は、タンパク質をランダム配列としてモデル化できると仮定している。しかし、実際のタンパク質は多くが、非ランダム配列の領域を含み、それらは、ホモポリマー tract (homopolymeric tract)、短周期リピート、または1つ以上のアミノ酸が豊富な領域でありうる。そのような低複雑度領域は、たとえタンパク質の他の領域が全く似ていなくても、無関係なタンパク質の間でアラインメントされうる。いくつかの低複雑度フィルタープログラムを使用して、そのような低複雑度アラインメントを減少させることができる。例えばSEG (WootenおよびFederhen, (1993) Comput. Chem. 17:149-163) およびXNU (ClaverieおよびStates (1993) Comput. Chem., 17:191-1) 低複雑度フィルターを、単独でまたは組み合わせて使用することができる。

【0333】

2つの核酸配列またはポリペプチド配列に関して「配列同一性」または「同一性」には、指定された比較ウィンドウの全体にわたって最大の一致が得られるようにアラインメン

トした時に同じである2つの配列中の残基への言及が含まれ、付加、欠失および置換を考慮に入れることができる。配列同一性百分率をタンパク質に関して使用する場合、同一でない残基位置は、しばしば保存的アミノ酸置換によって相違することが知られており、この場合は、アミノ酸残基が、類似する化学的性質（例えば電荷または疎水性）を持つ他のアミノ酸残基を置換しているため、その分子の機能的性質を有害に変化させない。配列の保存的置換に相違がある場合は、置換の保存的性質について補正するために、配列同一性百分率を上向きに調節することができる。そのような保存的置換によって相違する配列は、配列類似性を有すると言われる。この調節を行うためのアプローチは当業者にはよく知られている。典型的には、これは、完全なミスマッチではなく部分的なミスマッチとして保存的置換をスコア化し、それによって配列同一性百分率を増加させることを伴う。したがって例えば、同一アミノ酸が1というスコアを与えられ、非保存的置換が0というスコアを与えられる場合、保存的置換は0と1の間のスコアを与えられる。保存的置換のスコアは、例えば、プログラムPC/GENE (Intelligenetics、米国カリフォルニア州マウンテンビュー)などに実装されているMeyersおよびMiller (1988) Computer Applic. Biol. Sci., 4: 11-17のアルゴリズムに従って、計算することができる。

10

【0334】

「配列同一性百分率」とは、2つの最適にアラインメントされた配列を比較ウィンドウ全体にわたって比較することによって決定される値を意味し、この場合、ポリヌクレオチド配列のうち、比較ウィンドウ内にある部分は、それら2つの配列の最適なアラインメントが得られるように、基準配列（これは付加、置換、または欠失を含まない）と比較して付加、置換、または欠失（すなわちギャップ）を含みうる。百分率は、両方の配列中に同一の核酸塩基またはアミノ酸残基が存在する位置の数を決定することで合致した位置の数を求め、その合致した位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で割り、その結果に100をかけて、配列同一性百分率を得ることによって計算される。

20

【0335】

「実質的同一性」または「相同的」という用語は、ポリヌクレオチドに関連して、そのさまざまな文法的形態で、あるポリヌクレオチドが、上述のアライメントプログラムを使用して標準的パラメータで基準配列と比較した場合に所望の同一性、例えば少なくとも60%の同一性、好ましくは少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも90%、さらに好ましくは少なくとも95%の同一性を有する配列を含むことを意味する。これらの値を適切に調節して、コドンの縮重、アミノ酸の類似性、読み枠の位置などを考慮することにより、2つのヌクレオチド配列がコードするタンパク質の対応する同一性を決定できることは、当業者には理解されるであろう。アミノ酸配列の実質的同一性は、これらの目的では、通常、少なくとも60%、より好ましくは少なくとも70%、80%、90%、さらに好ましくは少なくとも95%の配列同一性を意味する。

30

【0336】

ヌクレオチド配列が実質的に同一であることのもう一つの目安は、ストリンジェンな条件下で2つの分子が互いにハイブリダイズするかどうかである。しかし、ストリンジェンな条件下で互いにハイブリダイズしない核酸でも、それらがコードするポリペプチドが実質的に同一であれば、実質的に同一である。これは、例えばある核酸のコピーを、遺伝暗号が許す最大限のコドン縮重を使って作製した場合に、起こりうる。2つの核酸配列が実質的に同一であることの目安の一つは、第1核酸によってコードされるポリペプチドが、第2核酸によってコードされるポリペプチドと免疫学的に交差反応することであるが、2つのポリペプチドが実質的に同一であると見なされるために、そのような交差反応性が必要なわけではない。

40

【0337】

「実質的同一性」または「相同的」という用語は、ペプチドに関連して、そのさまざまな文法的形態で、あるペプチドが、指定された比較ウィンドウの全体にわたって基準配列に対して、所望の同一性、例えば少なくとも60%の同一性、好ましくは基準配列に対して少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは80%、さらに好ましくは85%、さらに好ま

50

しくは少なくとも90%または95%の配列同一性を有する配列を含むことを示す。好ましくは、最適アラインメントは、NeedlemanおよびWunsch (1970) J. Mol. Biol., 48:443のホモロジーアラインメントアルゴリズムを使って行われる。2つのペプチド配列が実質的に同一であることの目安は、一方のペプチドが第2のペプチドに対して産生させた抗体と免疫学的に反応することであるが、2つのポリペプチドが実質的に同一であると見なされるために、そのような交差反応性が必要なわけではない。したがって、例えば2つのペプチドが保存的置換によってのみ相違する場合、そのペプチドは、もう一つのペプチドに対して実質的に同一である。「実質的に類似する」ペプチドは、同一でない残基位置が保存的アミノ酸変化によってのみ異なりうる点以外は、上述のように共通の配列を持つ。保存的置換には、典型的には、以下の群内での置換が含まれるが、これらに限るわけではない：

10

【0338】

本明細書にいう「生物学的対象」とは、表1のバイオマーカーに対応する核酸またはポリペプチドを含有するまたは含有すると疑われる、インビボ、エクスビボ、またはインサイチューで取得され、到達され、または収集されるターゲット生物学的物体を指す。

【0339】

本明細書にいう「生物学的試料」は、生物学的対象から得られる試料を指し、表1のバイオマーカーに対応する核酸またはポリペプチドを含有するまたは含有すると疑われる、インビボ、エクスビボ、またはインサイチューで取得され、到達され、または収集された、生物学的組織または体液由来の試料が含まれる。生物学的試料には、前がんまたはがん細胞または組織を含有する生物学的対象の領域からの試料も含まれる。そのような試料は、患者などのヒトを含む哺乳動物から単離された器官、組織、フラクションおよび細胞などであることができるが、これらに限るわけではない。生物学的試料には、組織を含む生物学的試料の切片、例えば組織学的目的のために採取された凍結切片も含まれる。本明細書にいう生物学的試料は、「対照」または「対照試料」または「試験試料」であることができる。生物学的試料は、よく使用される臨床実務（例えば吸引、ブラシ、搔爬、または子宮鏡検査）を使って、子宮から取得することができる。

20

30

【0340】

「対照」または「対照値」は、子宮内膜がんを有さない健常な対象を代表するもの、または異なる個体から得られる情報、またはある集団もしくは他の許容される情報源から得られたベースラインデータに基づきうる標準化された値を指す。対照は、子宮内膜がんを有さない正常な個体からの測定値に基づいて前もって確立された、子宮内膜がんを有さない集団を代表する、表1のバイオマーカーの所与のレベルも指すことができる。対照は、がんを持たない集団を代表する対照試料から得られたデータに基づくデータベース中の基準データポイントであることもできる。さらに、対照は、具体的年齢、性別、民族または他の人口学的パラメータによって設定することもできる。場合により、対照は、その特定の測定において暗黙的である。対照値または対照は「対照スコア」と呼ぶこともできる。対照スコアは、本発明の1つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定することによって得られる値であることができる。例えば、1つ以上のバイオマーカーのレベルの測定に基づいてスコア値（ある個体がある状態を有する可能性の有無を示すことができるもの）を与える式を生成するためのさまざまなプログラムおよびアルゴリズムが市販されている。もう一つの例では、一定の閾を上回るまたは下回るスコアが、疾患を有する可能性の増大（または減少）を示しうる。対照スコア値は、単一のマーカーまたはマーカーの組合せに基づくことができる。

40

【0341】

「対照試料」とは、がんを有さない健常な動物、またはがんを有さない集団から得られる正常な生物学的対象を代表する、生物学的材料の試料を指す。対照試料における表1の

50

バイオマーカーのレベルは、望ましくは、がんを有さない同じ種の正常な動物に典型的なレベルである。この試料は、本発明に記載の方法において使用する目的で動物から収集するか、本発明の方法において使用するのに適した、がんを有さない正常な動物を代表する任意の生物学的材料であることができる。対照試料は、がんを有する動物またはがんを有すると疑われる動物の正常組織から得ることもできる。

【0342】

本明細書にいう「試験試料」は、表1のバイオマーカーに対応する核酸またはポリペプチドを含有するまたは含有すると疑われる、インビボ、エクスビボ、またはインサイチューで取得され、到達され、または収集される、生物学的組織または体液に由来する試料を含む生物学的試料を指す。試験試料には、前がんまたはがん細胞または組織を含有する生物学的試料も含まれる。試験試料には、組織を含む生物学的試料の切片、例えば組織学的目的のために採取された凍結切片も含まれる。

10

【0343】

「生物学的対象、生物学的試料、または試験試料を用意する」とは、本発明に記載する方法に使用するための組織または細胞試料を含む生物学的対象をインビボ、エクスビボ、またはインサイチューで得ることを意味する。ほとんどの場合、これは、細胞の試料を動物から取り出すことによって行われるであろうが、インビボ、エクスビボ、またはインサイチューで達成すること、または前もって単離された細胞（例えば別の人から、別の時点で、および/または別の目的のために単離されたもの）を使用して達成することもできる。試料は、血液、血清、および子宮液などの供給源から得ることもできる。

20

【0344】

「データ」は、限定するわけではないが、上述の「生物学的試料」、「試験試料」、「対照試料」、および/または「対照」に関して得られた情報などを包含し、ここでは、その情報が、診断、予防、モニタリングまたは治療に使用するための試験レベルの生成に応用される。本発明は、データを比較し編集するための方法に関し、ここでは、データが電子形式または紙形式で格納される。電子形式は、電子メール、ディスク、コンパクトディスク（CD）、デジタルバーサタイルディスク（DVD）、メモリーカード、メモリーチップ、ROMまたはRAM、光磁気ディスク、テープ、ビデオ、ビデオクリップ、マイクロフィルム、インターネット、共有ネットワーク、共有サーバーなどからなる群より選択することができ、この場合、データは、電送、ビデオディスプレイ、遠距離通信によって、または上記格納形式のいずれかを使って、表示され、伝達され、または解析され；データは、標本をサンプリングした場所で、または上述のプロセスに従ってデータが伝送された場所で、比較され、編集される。

30

【0345】

遺伝子の「過剰発現」またはリボヌクレオチドもしくはタンパク質のレベルの「増加」もしくは「上昇」は、遺伝子、リボヌクレオチドまたはポリペプチドの対照レベル/値と比較して検出可能な程度に高い、遺伝子、リボヌクレオチドまたはポリペプチドのレベルを指す。比較は、発現量の数値測定結果の統計的解析によって行うか、適格な研究者による実験結果の目視検査によって行うことができる。過剰発現の例として、非罹患試料と比較した罹患試料における10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、または50%以上の変化が挙げられる。

40

【0346】

遺伝子の「過少発現」またはリボヌクレオチドもしくはタンパク質のレベルの「減少」もしくは「低下」は、遺伝子、リボヌクレオチドまたはポリペプチドの対照レベルと比較して検出可能な程度に低い、遺伝子、リボヌクレオチドまたはポリペプチドのレベルを指す。比較は、発現量の数値測定結果の統計的解析によって行うか、適格な研究者による実験結果の目視検査によって行うことができる。過少発現の例として、非罹患試料と比較した罹患試料における10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、または50%以上の変化が挙げられる。

【0347】

50

対照試料に「予想」されるリボヌクレオチドまたはポリペプチドのレベルとは、がんを有さない典型的な試料を表すレベルであって、ポリペプチドまたはリボヌクレオチドの上昇した存在または診断に役立つ存在とは識別することができるレベルを指す。好ましくは「予想」レベルは、哺乳動物の年齢、性別、病歴などの因子に関して、および試験される特定の生物学的対象に関して、調節されるであろう。

【0348】

「単離された」、「精製された」または「生物学的に純粋な」という用語は、通常はその天然状態において見いだされるようにそれに付随して存在する構成成分を、さまざまな程度に含まない材料を指す。「単離する」は、元の供給源または環境からのある程度の分離を指す。「精製する」は単離よりも程度の高い分離を表す。「精製された」または「生物学的に純粋な」タンパク質は、どの不純物も、そのタンパク質の生物学的性質に著しい影響を及ぼさないか、他の有害な帰結を引き起こさないほど十分に、他の物質を含まない。すなわち、本発明の核酸またはペプチドは、それが、実質的に細胞物質を含まないか、ウイルス物質を含まないか、組換えDNA技法によって製造される場合に培養培地を含まないか、化学合成される場合に化学前駆体もしくは他の化学薬品を含まないのであれば、精製されている。純度および均一性は、典型的には、分析化学的技法を使って、例えばポリ

10

アクリルアミドゲル電気泳動または高性能液体クロマトグラフィーを使って決定される。「精製された」という用語は、核酸またはタンパク質が電気泳動ゲルにおいて本質的に1本のバンドをもたらしうることを表しうる。例えばリン酸化または糖鎖付加などの修飾を受けうるタンパク質の場合、異なる修飾は、別々に精製することができる異なる単離タンパク質をもたらしうる。本明細書に記載する異なる方法では、本発明に従って、さまざまな精製レベルを必要に応じて適用することができる。標準について別段の指定がない場合には、当技術分野において知られる通常の純度標準を使用することができる。

20

【0349】

「単離された核酸分子」は、状況に応じて、ある生物の天然ゲノムにおいて近接している5'側および3'側の遺伝子または遺伝子フラグメントのコード配列から分離された、核酸分子を指すことができる。「単離された核酸分子」という用語には、自然には存在しない核酸分子、例えば組換えDNA技法によって作出された核酸分子も包含される。

【0350】

「核酸」は、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、およびそのポリマーであって、一本鎖型または二本鎖型であるものを指す。この用語は、合成、天然および非天然の、基準核酸と類似する結合特性を有する、そして基準ヌクレオチドと同じように代謝される、既知のヌクレオチド類似体または修飾バックボーン残基もしくは結合を含有する核酸を包含する。そのような類似体の例には、例えばホスホロチオエート、ホスホルアミデート、メチルホスホネート、キラルメチルホスホネート、2'-O-メチルリボヌクレオチド、およびペプチド核酸（PNA）などがあるが、これらに限るわけではない。

30

【0351】

別段の表示がない限り、ある特定核酸配列は、明示的に示した配列だけでなく、保存的に修飾されたその変異体（例えば縮重コドン置換）および相補配列も、暗黙のうちに包含する。具体的に述べると、縮重コドン置換は、1つ以上の選ばれた（または全ての）コドンの3番目の位置が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基で置換された配列を作製することによって達成することができる（Batzerら（1991）Nucleic Acid Res. 19:081；Ohtsukaら（1985）J. Biol. Chem. 260:2605-2608（1985）；Rossoliniら（1994）Mol. Cell. Probes 8:91-98）。核酸という用語は、遺伝子、cDNA、mRNA、オリゴヌクレオチド、およびリボヌクレオチドという用語と可換的に使用することができる。

40

【0352】

「ラベル」または「検出可能部分」は、目的の核酸分子またはタンパク質と連結された時に、それを分光法的手段、光化学的手段、生化学的手段、免疫化学的手段、または化学的手段によって検出できるようにする組成物である。例えば、有用なラベルには、放射性同位元素、磁気ビーズ、金属ビーズ、コロイド粒子、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素（

50

例えば、ELISAによく使用されるもの）、ビオチン、ジゴキシゲニン、またはハプテンなどがある。「標識された核酸またはオリゴヌクレオチドプローブ」は、核酸またはプローブに結合しているレベルの存在を検出することによってその核酸またはプローブの存在を検出することができるように、共有結合的に、リンカーもしくは化学結合によって、または非共有結合的に、イオン結合、ファンデルワールス力、静電引力、疎水性相互作用、もしくは水素結合によって、ラベルに結合しているものである。

【0353】

本明細書にいう「核酸プローブまたはオリゴヌクレオチドプローブ」は、1タイプ以上の化学結合によって、通常は相補的塩基対合によって、通常は水素結合形成によって、相補的配列のターゲット核酸に結合する能力を有する核酸と定義される。本明細書にいうプローブは、天然塩基（すなわち、A、G、C、またはT）または修飾塩基（7-デアザグアノシン、イノシンなど）を含みうる。さらに、プローブ中の塩基は、その結合がハイブリダイゼーションを甚だしく妨害しない限り、ホスホジエステル結合以外の結合によって連結されていてもよい。プローブが、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーによっては、プローブ配列との完全な相補性を欠くターゲット配列にも結合しうることは、当業者には理解されるであろう。プローブは、好ましくは、例えば同位体、発色団、発光団、色素原で直接標識されるか、ビオチン（このビオチンには後にストレプトアビジン複合体が結合しうる）で間接的に標識される。プローブの有無をアッセイすることにより、目的のターゲット遺伝子の有無を検出することができる。

【0354】

「に選択的（または特異的）にハイブリダイズする」という表現は、ある特定ヌクレオチド配列が複雑な混合物（例えば全細胞またはライブラリーDNAまたはRNA）中に存在する場合に、その配列にのみ、ある分子が結合、二重鎖化、またはハイブリダイズすることを指す。

【0355】

「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」という表現は、プローブが、典型的には複雑な核酸混合物において、そのターゲット相補配列にはハイブリダイズするが、他の配列にはハイブリダイズしないであろう条件を指す。ストリンジェントな条件は配列依存的であり、状況が異なれば異なるであろう。例えば、長い配列ほど高い温度で特異的にハイブリダイズすることができる。核酸のハイブリダイゼーションに関する包括的な指針は、Tijssen (1993) 「Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Probes」の「Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays」に見いだされる。本発明に関して、本明細書において使用する用語「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」は、互いに少なくとも60%相同なヌクレオチド配列が典型的には互いにハイブリダイズした状態に留まるような、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を述べるものとする。好ましくは、条件は、互いに少なくとも約65%、より好ましくは少なくとも約70%、さらに好ましくは少なくとも約75%以上相同である配列が典型的には互いにハイブリダイズした状態を保つような条件である。

【0356】

一般に、ストリンジェントな条件は、所定のイオン強度、pHにおけるその特定配列の熱融解点（ T_m ）よりも約5~10℃低くなるように選択される。 T_m は、ターゲットに相補的なプローブの50%が、平衡時に、ターゲット配列にハイブリダイズする（所定のイオン強度、pH、および核酸濃度における）温度である（ターゲット配列は過剰に存在するので、 T_m では、平衡時に、プローブの50%が占有される）。ストリンジェントな条件は、pH7.0~8.3において、塩濃度が約1.0Mナトリウムイオン、典型的には約0.01~1.0Mのナトリウムイオン濃度（または他の塩類）であり、温度が、短いプローブ（例えば10~50ヌクレオチド）の場合は少なくとも約30℃、長いプローブ（例えば50ヌクレオチド超）の場合は少なくとも60℃であるような条件になるだろう。ストリンジェントな条件は、不安定化剤、例えばホルムアミドの添加によって達成することもできる。選択的または特異的ハイブリダイ

ゼーションの場合、陽性シグナルはバックグラウンドの少なくとも2倍、好ましくはバックグラウンドハイブリダイゼーションの10倍である。

【0357】

例示的なストリンジェントハイブリダイゼーション条件は、例えば次のとおりであることができる：50%ホルムアミド、5×SSCおよび1%SDS、42℃でインキュベート、または5×SSCおよび1%SDS、65℃でインキュベートし、0.2×SSCおよび0.1%SDS、65℃で洗浄。代替的条件には、例えば、68℃で20時間のハイブリダイゼーション後に、2×SSC、0.1%SDS中、55℃で30分間を2回、および60℃で15分間を3回の洗浄と、少なくとも同程度にストリンジェントな条件が含まれる。もう一つの代替的な条件セットは、6×SSC中、約45℃でハイブリダイゼーションの後、0.2×SSC、0.1%SDS中、50～65℃で1回以上の洗浄である。PCRの場合、低ストリンジェンシー増幅には約36℃の温度が典型的であるが、アニーリング温度はプライマー長に依存して約32℃と約48℃の間で変動しうる。高ストリンジェンシーPCR増幅の場合、約62℃の温度が典型的であるが、高ストリンジェンシーアニーリング温度は、プライマー長および特異性に依存して、約50℃～約65℃の範囲で変動しうる。高および低ストリンジェンシー増幅のどちらについても、典型的なサイクル条件は、90～95℃で30秒～2分間の変性相、30秒～2分間持続するアニーリング相、および約72℃で1～2分間の伸長相を含む。

10

【0358】

ストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズしない核酸でも、それらがコードするポリペプチドが実質的に同一であれば、実質的に同一であることができる。これは、例えばある核酸のコピーを、遺伝暗号が許す最大限のコドン縮重を使って作製した場合に、起こりうる。そのような場合、核酸は典型的には中等度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする。例示的な「中等度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」は、40%ホルムアミド、1M NaCl、1%SDSのバッファー中、37℃でのハイブリダイゼーション、および1×SSC中、45℃での洗浄を含む。陽性ハイブリダイゼーションはバックグラウンドの少なくとも2倍である。代替的なハイブリダイゼーションおよび洗浄条件を利用して、類似するストリンジェンシー条件を得ることもできることは、当業者にはすぐに理解されるであろう。

20

【0359】

「ターゲット遺伝子」または「ターゲットバイオマーカー」または「ターゲット核酸」または「ターゲットタンパク質」という用語は、ターゲット核酸（DNAおよびRNA）またはタンパク質（またはポリペプチド）（例えば表1のバイオマーカーに対応するもの）を指すことができ、(i) ここに示すID番号についてEnsemblデータベースに示されているヌクレオチド配列との実質的なヌクレオチド配列同一性（例えば少なくとも60%の同一性、好ましくは少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも90%、さらに好ましくは少なくとも95%）、または(ii) Ensemblレコードに示されているアミノ酸配列との少なくとも65%の配列同一性、または(iii) Ensemblレコードに示されているヌクレオチド配列との実質的なヌクレオチド配列同一性（例えば少なくとも60%の同一性、好ましくは少なくとも70%の配列同一性、より好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも90%、さらに好ましくは少なくとも95%）とコードされているアミノ酸配列との実質的な配列同一性を有する、その多型変異体、対立遺伝子、突然変異体、および種間ホモログを包含することができる。本明細書において使用する場合、別段の指定がない限り、これらの用語は、全遺伝子配列、mRNA配列、および/またはタンパク質配列、ならびにこれらの配列のフラグメントを指す。より具体的な定義では、これらの用語は、バイオマーカーを特異的に同定するために使用することができる最小量の核酸またはアミノ酸配列を指す。ターゲット遺伝子/バイオマーカーが多数のスプライス型および変異型を持ちうることは、当業者にはわかる。リファレンス番号（例えばEntrez遺伝子IDまたはEnsembl）によってある特定のターゲット遺伝子または遺伝子座に言及した場合は、全てのスプライス型および変異型が、本発明のさまざまな実施形態に包含される。ターゲット遺伝子/バイオマーカーは、調節要素も含むことができる。これら

30

40

50

の配列は、ヒトの集団における1人の特定個体を代表する。ヒトは、その遺伝子配列が互いに異なる。これらの変異は非常にわずかであり、時には、遺伝子あたり約1~10ヌクレオチドの頻度で起こる。任意の特定遺伝子の異なる形態がヒト集団内に存在する。これらの異なる形態を対立遺伝子変異体と呼ぶ。対立遺伝子変異体は、多くの場合、コードされているタンパク質のアミノ酸配列を変化させない。そのような変異体を同義であるという。たとえそれらがコードされているアミノ酸を変化させるとしても（非同義）、タンパク質の機能は典型的には影響を受けない。そのような変化は進化的または機能的に中立である。本願において遺伝子DI（GenbankまたはEnsembl）に言及する場合、全ての対立遺伝子変異体はその用語に包含されるものとする。バイオマーカーについて与えられた遺伝子ID配列は、単に、野生型ヒト配列の代表例として記載されているに過ぎない。本発明は、増幅された遺伝子または領域（およびそれらがコードするタンパク質）の単一の対立遺伝子型に限定されない。

10

【実施例】

【0360】

本発明の好ましい実施形態を示すために、以下に実施例を挙げる。以下の実施例において開示する技法が、本発明の実施にあたって本発明者らが使用して十分に機能した技法を表すこと、したがってそれらが、それを実施するための好ましい形態を構成すると見なされうことは、当業者には理解されるはずである。しかし、当業者は、ここに開示する具体的実施形態には多くの変更を加えることができ、それでもなお、本発明の要旨および範囲から逸脱することなく、同様のまたは類似する結果が得られることも、本開示に照らして理解すべきである。

20

【0361】

[実施例1]

子宮内膜がんバイオマーカーの同定

子宮内膜がんを予測および/または診断するためのバイオマーカーを同定するために、いくつかの分化段階にある56の子宮内膜原発腫瘍からの遺伝子発現レベルを、DNAマイクロアレイ技法によって10の正常（すなわち子宮内膜がんを有さない）子宮内膜組織と比較した。この技法により、本発明者らは、特定タイプの細胞、組織、器官における全ゲノムの発現をチェックするか、この場合であれば、子宮内膜がんと健常子宮内膜組織の間の差別的遺伝子発現をチェックすることができる。マイクロアレイチップは、規則的パターンで配置された小さなDNA配列を含有し、典型的には何千もの遺伝子について、プローブが特異的アドレスを持つ。試料中の特異的mRNAの量はアレイ上のそのハイブリダイゼーションシグナルによって推定することができる。

30

【0362】

試料の説明

腫瘍試料を外科手術を受けた患者から取得し、対照組織は同じ患者の子宮内膜組織の非罹患領域から得た。標本の調製中は、肉眼的に、隣接する子宮筋層からがんを切離するように注意を払った。

【0363】

10個の対照試料（そのうちの9個はそれぞれの対応腫瘍試料と対をなし、10個目は萎縮性子宮内膜であった）を使用した。他の試験試料の基本的特徴を下記の表3に要約する。

40

[表3] マイクロアレイ研究に使用した罹患試料

【表 3－1】

試料	試料診断	腫瘍悪性度	FIGO病期
1	類内膜癌	G1	Ia
2	類内膜癌	G1	Ib
3	類内膜癌	G1	Ib
4	類内膜癌	G1	Ib
5	類内膜癌	G1	Ia
6	類内膜癌	G1	Ia
7	類内膜癌	G1	Ia
8	類内膜癌	G2	Ib
9	類内膜癌	G2	IIb
10	類内膜癌	G2	IIIa
11	類内膜癌	G2	Ib
12	類内膜癌	G2	Ic
13	類内膜癌	G2	Ia
14	類内膜癌	G2	Ic
15	類内膜癌	G2	Ic
16	類内膜癌	G2	Ib
17	類内膜癌	G2	IIb
18	類内膜癌	G2	IIb
19	類内膜癌	G2	Ib
20	類内膜癌	G2	Ic
21	類内膜癌	G2	IVb
22	類内膜癌	G2	IIb
23	類内膜癌	G2	Ic
24	類内膜癌	G2	IIb
25	類内膜癌	G2	Ib
26	類内膜癌	G2	Ic
27	類内膜癌	G2	Ib
28	類内膜癌	G2	Ib

10

20

30

【表 3－2】

29	類内膜癌	G2	IIb
30	類内膜癌	G2	Ib
31	類内膜癌	G3	Ic
32	類内膜癌	G3	IIIa
33	類内膜癌	G3	IIb
34	類内膜癌	G3	IIb
35	類内膜癌	G3	Ib
36	類内膜癌	G3	IIa
37	類内膜癌	G3	IIa
38	類内膜癌	G3	Ic
40	異型増殖症		
41	異型増殖症		
42	異型増殖症		
43	漿液性癌	G3	IIIc
44	漿液性癌	G3	IIIc
45	漿液性癌	G3	Ib
46	漿液性癌	G3	Ib
47	漿液性癌	G3	IIIa
48	クララ細胞タイプ	G3	IIIc
49	未分化	G3	IIb
50	未分化	G3	IIIa
51	絨毛腺	G3	Ib
52	絨毛腺	G2	Ib
53	腺扁平上皮	G2	Ib
54	腺扁平上皮	G2	IIb
55	腺扁平上皮	G3	Ic
56	粘液タイプ	G3	IIIa

10

20

30

【0364】

RNeasyミニキット（Qiagen、ドイツ・ヒルデン）を使用し、製造者によって提供された説明書に従って、全RNAを抽出した。得られたRNAの量および品質をNanodrop（Nandrop ND-1000、Agilent 2100 Bioanalyzer）で測定し、低品質RNAをアレイハイブリダイゼーションプロセスから除外した。

【0365】

マイクロアレイ設計

遺伝子発現に関するマイクロアレイは、ENSEMBLデータベースを使ってTethysアルゴリズムで設計した。高品質プローブが見つからなかった配列については、Oryzon最適化Agilentプローブで設計を補った。DNAマイクロアレイ合成はAgilentに外部委託した。

40

【0366】

この全ゲノム遺伝子発現アレイは、

- ・ENSEMBLデータベース由来の20148のOryzon High Qualityプローブ
 - ・5698のOryzon（商標）最適化Agilentプローブ
- を含有した。プローブの総数は25846だった。

【0367】

aRNAラベリング

AmbionのMessageAmpキット（96回用キットは製品番号：1819、20回用キットは製品番号1751）を使ってCy3およびCy5標識aRNAを作製した。これらのキットを、Oryzon Genomicsによって導入されたいくつかの変更を加えて使用する。RNAラベリングは、本質的には、A

50

mbionがMessageAmplificationキットと共に商品化しているEberwineプロトコル (Van G elder, 1992) (Ambion/Applied Biosystems) を使用し、これに軽微な変更を加えて行った。500ngの全RNAをオリゴ(dT)₂₄の存在下で逆転写し、第2鎖合成を行い、CTP_Cy3またはCTP_Cy5 (PerkinElmer) を使って、このdsDNAの転写を行った。増幅されたcRNAをNanodrop ND-1000で定量し、cRNAの品質をAgilent RNA Bionalyzer 2100で管理した。

【0368】

マイクロアレイハイブリダイゼーション

マイクロアレイハイブリダイゼーションは、Agilentガセット (G2534-60002)、Agilentハイブリダイゼーションチャンバ (G2534A) を使用し、Agilent DNAハイブリダイゼーションオープン (G2545A) 中で、Agilentの指示に従って、60℃および17時間のハイブリダイゼーション時間で行った。ハイブリダイゼーションプロセスではOryzonハイブリダイゼーション対照も使用する。3つのトウモロコシcDNAクローン (Xet、Zm42、Exp) に対応するハイブリダイゼーションプロセス用の対照を、全ての分析に含める。Expは、陰性スパイク対照として使用されるものであり、増幅も標識もされなかった。XetおよびZm42 PCRフラグメントは、ユニバーサルプライマーを使ってベクターからPCR増幅によって作製され、インビトロ転写系 (T7またはT3 Megascriptキット; Ambion) とCTP_Cy3またはCTP_Cy5 (PerkinElmer) とを使って、cRNAを作製した。陽性スパイク対照XetおよびZm42はどちらも、Cy3フルオロフォアとCy3フルオロフォアの両方を持つ。

10

【0369】

データ収集

初期生データは、Agilent DNAマイクロアレイスキャナ (G2505B) およびAgilent収集ソフトウェア (Feature Extraction Software) を使って取得した。実施した抽出プロトコルでは、バックグラウンド除去、色素バイアスの計算、および比率補正を使用しない。

20

【0370】

データ解析

マイクロアレイ設計には、スキャナおよびアレイの性能をモニタリングし、空間的均一性を管理し、偏差を補正するために、多数の対照を含めた。こうして、マイクロアレイデータ測定値の総合誤差は、対照からのデータの拡張解析によって見積もることができる。

【0371】

平均倍率変化またはM値は、ベイズ理論を使って修正改良t-スチューデント統計量を導き出す調整t統計量 (BaldiおよびLong, 2001) の絶対値に従い、それらが0とは異なる可能性に基づいて、順位づけすることができる。倍率変化に基づく選択を行うために、平均M分布を使用した。この分布は正規分布に調節され、反復プロセスを使ってその分布から外れる平均M数が定義される。カットオフは、平均からの標準偏差 (σ) のn倍として選択される。この方法によってロバストな平均および標準偏差が生成し、データのノイズ分布に対してカットオフ値を動的に調節することが可能になる。典型的には、試料データ分布の平均FC>3 σ または平均FC<-3 σ の値を選択した。

30

【0372】

間接的分析比較では、腫瘍試料における特定バイオマーカーの発現レベルを、20の細胞株 (黒色腫、肺がん、卵巣がん、大腸がん、およびいくつか非がん細胞株) の群から得られた基準RNAプールと比較した。正常試料 (対照) における特定遺伝子の発現レベルを同じ基準プールと比較し、腫瘍と正常子宮内膜組織の間の最終発現倍率変化をインシリコで生成して、基準プールを排除した。

40

【0373】

倍率過剰発現、p-値、および他の因子に基づいて、候補遺伝子を、子宮内膜がんに関するバイオマーカーとして選択した。発明の詳細な説明に記載する表1に、これらの手法を使って同定された17個の過剰発現する遺伝子と3個の過少発現する遺伝子を示す。これらの遺伝子の過剰発現を、次の実施例で述べるように、RT-PCRによって検証した。

【0374】

マイクロアレイ研究の結果を、発明の詳細な説明に記載する表1に要約する。表1は、各

50

遺伝子に使用される一般的略号、ENSEMBL遺伝子、転写産物およびタンパク質アクセッション番号を、過剰発現倍率および計算されたp値と共に示している。

【0375】

[実施例2]

子宮液試料の調製

全ての患者から完全なインフォームドコンセントを得てから、コーニア・パイペルを利用して、子宮内膜吸引物を収集した。吸引物（子宮液）を、直ちに、500マイクロリットルのRNA保存液（RNAlater、Ambion）が入っているエッペンドルフチューブに移した。試料を遠心分離し、子宮腔からの代表的細胞集団を含有するペレットを、さらにRNA抽出（Qiagen）のために処理した。品質検査（Bioanalyzer）を行ってから、選択した子宮内膜癌マーカーについて、Taqman技術による遺伝子発現の解析を行った。

10

【0376】

[実施例3]

原発腫瘍中のバイオマーカーと子宮液中のバイオマーカーの相関関係

実施例2の手法によって得た原発腫瘍試料および子宮液試料のバイオマーカーのレベルを、実施例4で説明する一般RT-PCRプロトコールに従って、RT-PCRで比較した。この研究におけるバイオマーカーに、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNを含めたところ、それらの発現レベルは、原発腫瘍と子宮内膜吸引物（子宮液）との間で、驚くほど相関することがわかった。図1参照。図1からわかるように、いくつかの子宮内膜がんバイオマーカーの発現レベルは、子宮液および原発腫瘍において相関する。特に、腫瘍試料中と子宮液から得られる試料中のACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNに対応するバイオマーカーの発現には、高レベルの相関関係があることがわかった。したがって、本発明者らは、驚いたことに、子宮液から得られる試料中のそれらの発現レベルに基づいて、子宮内膜がんの可能性の増大を診断または予測するために使用することができ一群の遺伝子を見いだした。さらにまた、本発明者らは、子宮内膜がんに関するバイオマーカーを評価するために子宮液を使用することも示した。例えば、がんを特徴づけるために、子宮液において、子宮内膜がんに関する予後バイオマーカー、子宮内膜がんを病期分類するためのバイオマーカー、子宮内膜がんのタイプ（I型かII型か）または型（類内膜型、明細胞型、漿液型など）を決定するためのバイオマーカー、補助診断バイオマーカー、鑑別診断バイオマーカーをアッセイすることができる。

20

30

【0377】

[実施例4]

定量RT-PCRによるバイオマーカーの過剰発現の確認

アレイデータを得た後、正常組織と比較して腫瘍組織においてアップレギュレートされる遺伝子とダウンレギュレートされる遺伝子の群を、一つにはそれらのp値および標準偏差に基づいて、選択した。これらの候補は、その発現レベルを、異なる腫瘍試料セットを使用して、別個の技法で決定するために選択された。

40

【0378】

Applied Biosystemsのマイクロフルイディックカード（Microfluidic Cards：MFC）を使って、腫瘍試料および正常子宮内膜組織試料から単離されたRNAで、RT-PCRを行った。この場合、健常組織と発癌性組織は、どちらのタイプも、顕微解剖手法によって同じ患者から得られた。これらの研究により、表1のマーカーの大半について、マイクロアレイ結果が確認された。もう一セットのRT-PCR研究を、子宮内膜がん患者（確認済み）から得た吸引物と非罹患個体からの吸引物とを使って行った。吸引物試料を使ったこれらの研究を以下にさらに詳しく説明する。

【0379】

実施例2で述べた手法と類似する手法に従って吸引物試料を得た。罹患試料および非罹

50

患試料に関する患者特徴の説明は、下記の表4および表5で行う。

【0380】

簡単に述べると、マイクロフルイディックカードのウェルは、アレイで選択されたターゲットのリアルタイム増幅を検出するApplied Biosystemsの蛍光5'ヌクレアーゼアッセイを含有している。遺伝子発現の相対レベルは、ABI PRISM（登録商標）7900HT配列検出システム（7900HT SDS）相対定量ソフトウェアを使って、PCR中に生成する蛍光データから決定される。

【0381】

データ解析は、比較 $\Delta\Delta C_t$ 相対定量法を使って行った。修正t-検定を用いる統計解析によって差異的発現遺伝子を確認した。

10

【0382】

この実施例で説明した研究に使用した試料には次に挙げるものを含めた：30人の子宮内膜がんを有する患者からの試料；25の類内膜腺癌であって、うち9個はG3、9個はG2および7個はG1であるもの；および異なるII型癌（4つはG3および1つはG2）からの5つの腫瘍試料。

【0383】

24人の子宮内膜がんを有さない患者からの試料（「対照」または「正常」）。これらは試料の不均一な混合物であり、その一部は、ポリープのような他の非腫瘍病変を持つ患者からのものである。すなわち、4個は萎縮性子宮内膜を有する患者からの試料、4個は正常試料、2個は閉経後女性から得たポリープを有する患者からの試料、および11個は閉経前女性からの試料（そのうちの7個は分泌期、4個は増殖期にあるもの）。試料の概要について下記の表を参照されたい。

20

[表4] RT-PCR研究のための罹患試料

【表 4】

腫瘍を有する 女性からの吸 引物	試料診断	腫瘍悪性 度	FIGO病 期
1	類内膜癌	G1	IIb
2	類内膜癌	G1	Ia
3	類内膜癌	G1	Ib
4	類内膜癌	G1	Ib
5	類内膜癌	G1	Ia
6	類内膜癌	G1	Ia
7	類内膜癌	G1	Ib
8	類内膜癌	G2	IIb
9	類内膜癌	G2	Ib
10	類内膜癌	G2	Ib
11	類内膜癌	G2	Ib
12	類内膜癌	G2	Ib
13	類内膜癌	G2	Ia
14	類内膜癌	G2	Ia
15	類内膜癌	G2	Ib
16	類内膜癌	G2	Ib
17	類内膜癌	G3	IIb
18	類内膜癌	G3	Ic
19	類内膜癌	G3	Ic
20	類内膜癌	G3	Ib
21	類内膜癌	G3	Ic
22	類内膜癌	G3	Ib
23	類内膜癌	G3	Ib
24	類内膜癌	G3	Ib
25	類内膜癌	G3	Ic
26	クララ細胞タイ プ	G3	IIb
27	クララ細胞タイ プ	G3	IIIc
28	腺扁平上皮	G3	IIIa
29	未分化	G3	IIIc
30	扁平移行	G2	Ib

10

20

30

[表5] RT-PCR研究のための非罹患試料

40

【表 5】

対照吸引物
7試料、閉経前、分泌期
6試料、閉経前、増殖期
11試料、閉経後女性からの吸引物

【0384】

実験手法

RNA試料を上述の手法に従って吸引物試料から単離し、品質管理を行ってから、最終試

50

料選択を行った。吸引物試料は実施例2で述べたように集めた。

【0385】

RT-PCRは、Applied Biosystemsの7900HTシステム用標準プロトコールに従って行った。このプロトコールは、2段階法であり、MFCにローディングされると、ABI PRISM（登録商標）7900HTシステムにより、第1ステップではHigh Capacity cDNAキットを使ってRNA試料からcDNAが作製され、第2ステップではcDNAが増幅される。

【0386】

RT-PCRデータは、実施例1で同定された20個の遺伝子のセットについて収集し、POLR2Aレベルとの比較で定量した。30個の腫瘍試料と子宮内膜がんではない24個の試料（正常試料）に対応する吸引物のRQ値を箱ひげ図で図示する。図2Aおよび2Bを参照されたい。発明の詳細な説明に記載した表2に、この試料セットにおけるこれらのマーカーについて算出された平均RQ値、平均の標準偏差およびp値を要約する。マイクロアレイ研究において対照試料セットを使って得られたp値（表1）が、異なる試料において、異なる技法（マイクロアレイ対RT-PCR）および異なる試料源（吸引物対原発腫瘍）を使って、有意に改善されたことがわかる。ほとんどの場合、これらのバイオマーカーについて、p値は100倍以上改善した。これは、一つには、マイクロアレイ実験設計のロバスト性および本発明者らの基準に基づくロバストなマーカー選択に関係している。

10

【0387】

次の表は、30個の腫瘍試料と24個の対照試料からのRQ値を比較した場合の本願における個々の遺伝子の感度および特異度ならびに各遺伝子のROC曲線下面積（AUROC）を示している。データの計算には、サポートベクターマシン（SVM）プログラムを使用した。これらの研究において同定されたマーカーは、子宮内膜がんの可能性の増大を予測することおよび/または子宮内膜がんの診断に関して、優れた感度および/または特異度を有することが、下記の表からわかる。さらにまた、これらのバイオマーカーに関するAUROC値は、これらのマーカーが子宮内膜がんの診断に、極めて有用であることを示している。

20

〔表6〕罹患（子宮内膜がん）個体および非罹患個体における吸引物試料から決定された本発明のバイオマーカーに関する感度、特異度およびAUROC値

【表 6】

遺伝子	感度	特異度	AUROC
ACAA1	66.67%	90.00%	0.81
AP1M2	58.33%	86.67%	0.83
CGN	79.17%	76.67%	0.81
DDR1	79.17%	90.00%	0.89
EPS8L2	70.83%	86.67%	0.81
FASTKD1	70.83%	76.67%	0.84
GMIP	75.00%	83.33%	0.88
IKBKE	83.33%	73.33%	0.90
P2RX4	62.50%	96.67%	0.82
P4HB	91.67%	96.67%	0.97
PHKG2	70.83%	93.33%	0.84
PPFIBP2	58.33%	96.67%	0.78
PPP1R16A	75.00%	80.00%	0.85
RASSF7	100.00%	60.00%	0.89
RNF183	95.83%	73.33%	0.88
SIRT6	79.17%	73.33%	0.84
TJP3	79.17%	76.67%	0.82
EFEMP2	66.67%	83.33%	0.88
SOCS2	79.17%	93.33%	0.93
DCN	66.67%	90.00%	0.85

10

20

【0388】

対照試料は、閉経前女性と閉経後女性を含む不均一な群だった。それと同時に、閉経前女性からの吸引物は、その試料を採取した際の子宮の子宮内膜周期の時期、すなわち増殖期か分泌期かに応じて、2つのカテゴリーに分類することができた。分泌期の患者か増殖期の患者かという特徴付けは、病理学者が標準的な技法を使って行った。

【0389】

30

吸引物が分泌期にある閉経前女性から採取された場合には、試験した遺伝子の一部は子宮内膜がんに関して偽陽性結果を与えうる。周期時期に応じてどの遺伝子が偽陽性を与えるか、またはその他のどれが腫瘍試料と分泌期とを識別できるかをチェックするために、本発明者らは、腫瘍を異なる対照群と比較する統計解析を行った。

- ・腫瘍と対照試料（全ての対照試料：24試料）との対比
- ・腫瘍と対照試料一分泌期にあるもの（17試料）との対比
- ・腫瘍試料と分泌期にある対照試料（7試料）との対比
- ・腫瘍試料と閉経後女性からの対照試料（11試料）との対比。

【0390】

それぞれの比較について、GraphPad Prismプログラムを使ってROC曲線下面積を算出し、これらの群間の相違が有意であるかどうかを見るために、anova検定を適用した。

40

【0391】

下記の表では、p値に関して次の略号を使用する：

*** $p < 0.0001$

** $p < 0.001$

* $p < 0.01$

ns（有意でない）。

【0392】

表に示すように、対照試料の性質（閉経後か、閉経前で分泌期か、増殖期か）とは無関係に、腫瘍試料を対照から分離する、P4HBまたはSOCS2のような遺伝子が存在する。P2RX4

50

またはPPFIBP2のような他の遺伝子は、閉経後女性からの対照と比較すると、腫瘍試料（罹患試料）と分泌期の試料とを、より良く識別することができた。

【0393】

この観察結果から、検査が閉経前女性を調べているか閉経後女性を調べているかに応じて、異なるアルゴリズムおよび/または異なる遺伝子セットを使用するという可能性が生まれる。さらにまた、子宮内膜の問題に関するスクリーニングの一次モダリティは、子宮内膜厚を推定するために使用される経膈超音波検査であり、子宮内膜が（一定の閾を越えて）厚い患者は、子宮内膜がんまたは他の疾患もしくは状態を有する可能性が高い。子宮内膜厚は、月経の時期の関数としても変動し、分泌期の個体は増殖期の個体よりも厚い子宮内膜を有する。したがってこれらの知見は、本発明の方法およびバイオマーカーを使って、経膈超音波検査の子宮内膜がん同定能力を補助および改善しうることを示している。

10

【0394】

〔表7〕 子宮内膜がん罹患した患者からの吸引物（30個）と子宮内膜がんを罹患していない患者の全個体から得た吸引物（24個）とにおけるバイオマーカーの発現レベルを比較した、RT-PCR研究に関するデータの要約

【表7】

30腫瘍/24対照による比較	ROC 30腫瘍対24対照	Anova
P4HB	0.974	***
SOCS2	0.955	***
IKBKE	0.897	***
RNF183	0.883	***
EFEMP2	0.881	***
PHKG2	0.875	***
DCN	0.854	***
PPP1R16A	0.846	***
AP1M2	0.843	***
FASTKD1	0.838	***
SIRT6	0.836	***
CGN	0.829	***
GMIP	0.824	***
TJP3	0.824	***
RASSF7	0.817	***
ACAA1	0.817	***
EPS8L2	0.813	***
P2RX4	0.807	***
DDR1	0.769	**
PPFIBP2	0.745	*

20

30

40

【0395】

表7は、これらの20個のバイオマーカーが、子宮内膜がん罹患患者からの吸引物を、全ての対照非罹患患者からの吸引物と、高いROC値および/または優れた統計的有意性で識別する能力を有することを示している。

【0396】

〔表8〕 子宮内膜がん罹患した患者からの吸引物（30個）と子宮内膜がんを罹患していない患者であって分泌期ではなかった個体から得た吸引物（17個）とにおけるバイオマーカーの発現レベルを比較した、RT-PCR研究に関するデータの要約

【表 8】

30腫瘍/17対照による比較	ROC 30腫瘍対17対照	Anova
P4HB	0.963	***
SOCS2	0.936	***
RNF183	0.904	***
EFEMP2	0.900	***
FASTKD1	0.863	***
APIM2	0.859	***
IKBKE	0.858	***
PHKG2	0.845	***
CGN	0.832	***
SIRT6	0.828	**
PPP1R16A	0.817	**
DCN	0.801	**
TJP3	0.8	**
GMIP	0.798	***
RASSF7	0.798	**
ACAA1	0.784	**
EPS8L2	0.767	**
P2RX4	0.728	*
DDR1	0.680	ns
PPFIBP2	0.644	ns

10

20

【0397】

表8は、子宮内膜がん罹患患者からの吸引物を、分泌期の患者を除く全ての対照非罹患患者からの吸引物と識別する能力を有する、本発明の20個のバイオマーカーのランキングを示している。表7は、本発明のバイオマーカーが、これらの集団の分離に関して、高いROC値および/または優れた統計的有意性を有することを示している。

30

【0398】

〔表9〕 子宮内膜がん罹患した患者からの吸引物（30個）と子宮内膜がんを罹患していない患者であって分泌期にあった個体から得た吸引物（7個）とにおけるバイオマーカーの発現レベルを比較した、RT-PCR研究に関するデータの要約

【表 9】

30腫瘍/7分泌期による比較	ROC 30腫瘍対7分泌期	Anova
P4HB	1	**
SOCS2	1.000	***
P2RX4	1	***
IKBKE	0.991	***
PPFIBP2	0.991	**
DDR1	0.986	**
DCN	0.981	**
PHKG2	0.948	**
EPS8L2	0.924	*
PPP1R16A	0.917	**
GMIP	0.9	*
ACAA1	0.895	*
TJP3	0.881	*
RASSF7	0.864	*
SIRT6	0.857	*
EFEMP2	0.833	ns
RNF183	0.831	ns
CGN	0.82	ns
AP1M2	0.805	ns
FASTKD1	0.779	ns

10

20

【0399】

表9から分かるように、子宮内膜がん罹患患者からの吸引物を分泌期にある非子宮内膜がん罹患患者からの吸引物と識別する能力を有する好ましいマーカーには、高いROC値および/または優れた統計的有意性を有するP4HB、SOCS2、P2RX4、IKBKE、PPFIB2、DDR1およびDCNが含まれる。

30

【0400】

上記表7および9のデータからわかるように、腫瘍を有する患者からの吸引物と全ての非罹患患者（分泌期を含む）からの吸引物とを区別する能力または腫瘍を有する患者からの吸引物と分泌期の非罹患患者からの吸引物とを区別する能力を有する遺伝子の例には、高い統計的有意性およびROC値を有するP4HB、SOCS2、およびIKBKEが含まれる。

【0401】

〔表10〕 子宮内膜がん罹患した患者からの吸引物（30個）と子宮内膜がんを罹患していない閉経後患者から得た吸引物（11個）とにおけるバイオマーカーの発現レベルを比較した、RT-PCR研究に関するデータの要約

【表 10】

30腫瘍/11非腫瘍による順位	ROC 30腫瘍対11閉経後対照	Anova
PHKG2	0.9476	*
P4HB	0.9424	***
EFEMP2	0.903	***
RNF183	0.8909	***
SOCS2	0.8667	*
FASTKD1	0.8439	**
GMIP	0.8394	**
SIRT6	0.8364	**
AP1M2	0.8182	*
IKBKE	0.7955	ns
CGN	0.7864	*
PPP1R16A	0.7652	ns
TJP3	0.7515	ns
RASSF7	0.7515	ns
ACAA1	0.7242	ns
DCN	0.7167	ns
EPS8L2	0.697	ns
P2RX4	0.6303	ns
DDR1	0.5879	ns
PPFIBP2	0.5318	ns

【0402】

表10から分かるように、子宮内膜がん罹患患者からの吸引物を、閉経後の非子宮内膜がん罹患患者からの吸引物と識別する能力を有する好ましいマーカーには、高いROC値および/または優れた統計的有意性を有するPHKG2、P4HB、EFEMP2、RNF183、およびSOCS2が含まれる。

【0403】

図2Aおよび2B（箱ひげ図）について述べると、RQ：相対量、これは、対照試料上に存在する同じ遺伝子の量と比較した、腫瘍試料上に存在する特定遺伝子のRNAの相対量である。

【0404】

RQを算出するために、各遺伝子のCt値を、内在性遺伝子のCtに対して標準化して、デルタCtを得た。式： $2^{-(\text{デルタCt})}$ を使ってRQを算出した。

【0405】

いくつかの内在性遺伝子は、標準化のための他の対照と共に、標準化のための対照として使用することができる。一例として好ましい内在性遺伝子は次に挙げる特徴を有する。例えば、それは、がん発生のような異なる状況にある同じ組織において構成的に発現する遺伝子である。したがって、これは、qRT-PCRに関して、試料をローディングする時のcDNAの量の相違または実験的理由によるばらつきを標準化するために使用することができる。

【0406】

本発明者らは、標準化用の考えうる内在性遺伝子として、4つの異なるハウスキーピング遺伝子を試験した：18S、B2M、PFN-1およびPOLR2A。最終的に、それらのなかではPOLR2Aが最も安定な遺伝子であり、これを内在性遺伝子として使用して、全ての計算および統計を行った。その発現レベルは、本発明者らの試験において問題にしている遺伝子と類似しており、試験のために選択した遺伝子と比較して発現量が極めて高い18Sとは異なって

いる。本発明の方法では、必要ならば、標準化のために、POLR2A、B2M、PFN1、HMBS、G6PD、またはPABPN1などの内在性バイオマーカーまたは他の安定な遺伝子を使用することができると思われる。

【0407】

[実施例5]

子宮内膜がんを診断するためのプロファイル

サポートベクターマシンに基づくアルゴリズムを使って、子宮内膜がんおよび/または子宮内膜がんを有する可能性の増大を予測するのに役立つ表1のマーカーの組合せを同定した。具体的には、一般に利用可能なプログラムDTREGプログラムを使って、データを解析した（wwwのDTREG.COMを参照されたい）。

【0408】

サポートベクターマシンアルゴリズムは、異なる表現型特徴を有する集団を分離するための遺伝子発現プロファイルの同定を含む数多くの応用を使用することができる。このアルゴリズムの背景にある概念は、データの多次元表現である。例えば各マーカーを異なる次元上にプロットし、このデータの多次元表現において、表現型を分離することができる平面を捜す。「真ん中 (middle)」を通る平面は分離超平面と呼ばれ、解を表す。すなわち、線の一方の側にある答え（例えば所与のしきい値を上回る発現レベル）は一方のカテゴリ（例えばがん）に属し、線の他方の側にある答え（例えば所与のしきい値を上回る発現レベル）は他方のカテゴリ（例えばがんなし）に対応する。各データセットごとにいくつかの分離超平面が可能でありうる。問題はどれが最適な分離超平面であるかになる。サポートベクターマシン理論では、最適解を最大マージン超平面という。この最大マージン超平面は、2つの群を分離し、所与の発現プロファイルのいずれから最も最大の距離をとるものである。

【0409】

個々の遺伝子は高い感度および特異度を示すものの、これらのパラメータは、いくつかの遺伝子を組み合わせると、さらに高くなる。2個ずつ、3個ずつ、4個ずつ、5個ずつ、6個ずつ、7個ずつ、そして全てを組み合わせた遺伝子の感度、特異度およびAUROCの例。データの概要については、下記の表を参照されたい。

[表11] 組合せに関する適中度を要約したデータ

【表11】

組合せ	感度	特異度	AUROC
IKBKE+P4HB	91.67%	100.00%	0.978
IKBKE+SOCS2	79.17%	96.67%	0.951
P4HB+SOCS2	91.67%	100.00%	1
GMIP+IKBKE	79.17%	90.00%	0.915
GMIP+P4HB	95.83%	96.67%	0.982
GMIP+SOCS2	100.00%	86.67%	0.999
GMIP+SOCS2+IKBKE	95.83%	100.00%	1
GMIP+SOCS2+P4HB	91.67%	100.00%	0.983
GMIP+IKBKE+P4HB	91.67%	100.00%	0.978
IKBKE+P4HB+SOCS2	91.67%	100.00%	0.981
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2	100.00%	100.00%	1
GMIP+SOCS2+IKBKE+EPS8L2	91.67%	100.00%	0.993
GMIP+SOCS2+P4HB+EPS8L2	91.67%	100.00%	0.976
GMIP+IKBKE+P4HB+EPS8L2	91.67%	100.00%	0.976
IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2	87.50%	100.00%	0.981
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1	91.67%	100.00%	1
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2+PPP1R16A	91.67%	100.00%	0.999
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PHKG2+RASSF7	95.83%	100.00%	1
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1+EPS8L2	95.83%	100.00%	1
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2+PPP1R16A+DDR1	95.83%	100.00%	1
DDR1+EPS8L2+GMIP+IKBKE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RASSF7+SIRT6+TJP3+SOCS2	100.00%	100.00%	1
DDR1+EPS8L2+GMIP+IKBKE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RASSF7+SIRT6+TJP3+SOCS2+RNF183	100.00%	100.00%	1
全部: 20個の遺伝子	100.00%	100.00%	1

【0410】

上記の表からわかるように、本発明のバイオマーカーの組合せについては極めて高い感度および特異度が得られ、AUROC値は極めて高い。したがってこれらの結果は、ACAA1、AP1M2、CGN、DDR1、EPS8L2、FASTKD1、GMIP、IKBKE、P2RX4、P4HB、PHKG2、PPFIBP2、PPP1R16A、RASSF7、RNF183、SIRT6、TJP3、EFEMP2、SOCS2、およびDCNから選択される2つ以上のマーカーの組合せが、子宮内膜がんの可能性の増大の予測および/または子宮内膜がん

の診断に関して、予想外に良好な感度および特異度を与えることを示している。これらの結果は子宮液からの試料から得られたものであり、子宮液中に検出されるバイオマーカーの組合せが、子宮内膜がんの診断および/または特徴づけに役立ちうることを示している。さらにまた、これらの結果は閉経前および閉経後の女性からの試料において得られたものであり、それゆえに、これらのタイプの患者を横断的に調べることができるマーカーのセットを表している。プロファイルまたはフィンガープリントパターンの生成には異なるプログラムおよびアルゴリズムを使用できることを注記しておく。本発明は、ここで使用したDTREG以外のプログラムおよびアルゴリズムを用いるプロファイルおよび/またはフィンガープリントパターンも包含するものとする。表11に記載したプロファイルは、表1のバイオマーカーの組合せが子宮内膜がんに関して優れた感度および特異度を有することを例証するために用いた非限定的な例である。

10

【0411】

他の組合せ

感度および特異度の値は、診断検査の妥当性を完全に定義づけるものの、特定の検査結果に対して臨床的判断を下す際に、関連情報を与えないという欠点を有する。しかし、これらは、検査に固有の性質であるという利点を有し、それが適用される集団におけるその疾患の有病率とは無関係に、その妥当性を定義づける。

【0412】

感度

これは、診断検査を適用した時に、個々の患者が正しく分類される確率、またはがんを有する患者が陽性の結果を得る確率である。

20

【0413】

特異度

これは、診断検査を適用した時に、健常な個体が正しく分類される確率、または健常な個体が陰性の結果を得る確率である。したがって、感度と特異度により、診断検査の妥当性を評価することができる。しかしこれらの概念は、臨床実務ではあまり役に立たない。患者が診断検査を受ける際に、医師はその診断に関して先験的情報を持たないので、検査の結果が陽性（または陰性）だとして、検査を受けた個体が疾患を有する（または有さない）確率はどれくらいかという疑問が生じる。これらの確率は、ある特定検査の陽性適中度および陰性適中度と呼ばれている。陽性適中度は、診断検査を適用した時、ある個体が陽性の結果である場合に、疾患を有する確率である。陰性適中度は、検査の結果が陰性であった個体が現実に健常である確率である。

30

【0414】

臨床家は、がんを持つ人々に間違った診断を受けさせることはできないので、陰性適中度が高い診断検査を好む。そのために、本発明者らは、最も高い陰性適中度を与えるこれらの組合せに優先順位を付けた。

【0415】

子宮液試料においてRT-PCRによって決定された表示のマーカーを使って、表12に示す以下の値を計算した。

[表12]

40

【表 1 2】

組合せ	DTREG-SVM				
	感度	特異度	AUROC	NPV	PPV
P4HB+SOCS2	91,67%	100,00%	1	93,75%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FASTKD1	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1	95,83%	100,00%	1	96,77%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PHKG2	91,67%	100,00%	1	93,75%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+SIRT6	91,67%	100,00%	1	93,75%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+ACAA1	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+AP1M2	91,67%	96,67%	0,979	93,55%	95,65%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EFEMP2	91,67%	100,00%	1	93,75%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2	91,67%	100,00%	1	93,75%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+P2RX4	83,33%	96,67%	0,964	87,88%	95,24%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PPFIBP2	91,67%	96,67%	0,979	93,55%	95,65%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PPP1R16A	95,83%	100,00%	1	96,77%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+ACAA1+FASTKD1	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FASTKD1+PHKG2	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FASTKD1+SIRT6	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
ACAA1+AP1M2+EPS8L2+IKBKE+P2RX4+P4HB+PPFIBP2+PPP1R16A+SIRT6+EFEMP2	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
GMIP+IKBKE+P4HB+EFEMP2	100,00%	93,33%	0,999	100,00%	92,31%
DDR1+FASTKD1+GMIP+IKBKE+P4HB+PHKG2+SIRT6+EFEMP2+SOCS2	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
DDR1+FASTKD1+GMIP+IKBKE+P4HB+PHKG2+SIRT6+EFEMP2	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%
P4HB+EFEMP2+IKBKE+GMIP+FASTKD1	100,00%	100,00%	1	100,00%	100,00%

【0 4 1 6】

図18 (P4HB、EFEMP2、SIRT6、DDR1、GMIP、およびFASTKD1) および図19 (P4HB、EFEMP2、SIRT6、PHKG2、GMIP、およびFASTKD1) に示す組合せ、ならびに20個のマーカー全ての組合せは、100%の感度、特異度、NPV、およびPPVと、1のAUROCを有する。

【0 4 1 7】

陰性適中度の最大化：新しい試料：3個の新しいがん試料と24個の非腫瘍試料を加えて、下記の分析における試料の総量（33個の腫瘍試料および48個の非腫瘍試料）とした。追加した試料は以下の特徴を有する：

【表 1 3】

腫瘍を有する 女性からの吸引物	試料診断	腫瘍悪性度	FIGO病期
31	類内膜癌	G1	IA
32	類内膜癌	G2	IB
33	類内膜/扁平-移行	G3	IA

【表 1 4】

対照吸引物
4試料、閉経前、分泌期
5試料、閉経前、増殖期
4試料、閉経前（周期時期不明）
11試料、閉経後女性からの吸引物

【0 4 1 8】

48個の非腫瘍試料と33個の腫瘍試料について、遺伝子ACAA1、AP1M2、EPS8L2、IKBKE、P2RX4、P4HB、PPFIBP2、PPP1R16A、SIRT6、およびEFEMP2の以下の組合せを使って、がんのリスクを計算し、その結果を図17に示す。

【0 4 1 9】

図18は、48個の非腫瘍試料および33個の腫瘍試料について、FASTKD1、GMIP、P4HB、EFEMP2、DDR1、およびSIRT6を使って計算されたがんのリスクを表す。

【0 4 2 0】

図19は、48個の非腫瘍試料および33個の腫瘍試料について、FASTKD1、GMIP、P4HB、EFEMP2、PHKG2、およびSIRT6を使って計算されたがんのリスクを表す。

【0 4 2 1】

図17に示すように、最初の組合せは、全ての試料を正しく分類することができるが、がんを有する一部の健常試料のパーセンテージは50%に極めて近い。すなわち、この組合せを使用すると、一部のがん試料は近くなりすぎて分類を誤る。要するに、がん患者を誤って分類して、誤診する危険がある。図18および図19における組合せは、それぞれ1つおよび2つの健常患者試料を誤って分類しているが、これらはどちらも、全てのがん患者を正しく分類しており、しかもそれを、先の組合せよりも高いがんのリスクのパーセンテージで行う。このことから、これらの組合せは、臨床的観点から利用価値がある。

【0422】

[実施例6]

表1のバイオマーカーに対応するタンパク質の検出

10

表1のバイオマーカーに対応するタンパク質の検出は、当業者が利用できるいくつかの手段によって達成することができる。この方法によれば、対照からの試料（または対照値は確立されている）および罹患個体からの試料を取得し（例えば血清、組織、および子宮液）、その特定バイオマーカーに対して選択的または特異的な抗体でプローブする。タンパク質を検出するための一方法はウェスタンブロット分析であり、これを、P4HBを例に挙げて説明する。

【0423】

正常子宮内膜組織および腫瘍子宮内膜がん組織からのヒト試料のウェスタンブロット分析を行って、これらの試料におけるP4HB（約60kDa）のタンパク質レベルを調べた。

【0424】

20

ゲルに各試料からの全タンパク質抽出物40 μgをローディングした。図10に示すように、腫瘍試料は、P4HBに関して、正常組織よりはるかに強く染色された。

【0425】

試験した試料には4つの正常組織（N）と4つの腫瘍組織（T）が含まれる。正常組織と腫瘍組織は同じ患者から得た。陽性対照として：子宮内膜腫瘍細胞株Ishikawaからの総タンパク質抽出物。使用した抗体：LifeSpanのLS-C38385。

【0426】

この結果から、アレイ実験およびTaqMan実験で得られた結果が、タンパク質レベルで確認される。

【0427】

30

ウェスタンブロット分析を、AP1M2、IKBKE、EPS8L2、DDR1、CGN、およびTJP3について行った。図X～図Xを参照されたい。これらの結果から、アレイ実験およびTaqMan実験で得られた結果が、タンパク質レベルで確認される。

【0428】

免疫組織化学的検証のために、組織マイクロアレイを構築した。正常組織から異なるタイプおよび悪性度の子宮内膜癌まで完全にカバーするために、70個のパラフィン包埋癌（56個の類内膜癌、6個の漿液性乳頭癌、1個の粘液性癌、4個の明細胞癌、3個の癌肉腫）、および11個の非新生物子宮内膜（4個の萎縮性子宮内膜、3個の増殖性子宮内膜、1個の分泌性子宮内膜および3個の過形成）から代表的な領域を注意深く選択し、個々のパラフィンプロック上に印を付けた。各パラフィンプロックから直径1mmの組織コアを2つずつ取得し、新しいパラフィンプロックに正確に配置した。全ての組織マイクロアレイパラフィンプロックから5 μmの切片を取得した。プロトコルは、Hospital Vall D'Hebronの施設内倫理委員会によって承認され、全ての患者からインフォームドコンセントを得た。P4HB、PPP1R16AおよびEPS8L2は、抗原回復にクエン酸緩衝液pH7.3を使用して、間接免疫ペルオキシダーゼアッセイによって検出した。切片を、P4HBに対する一次抗体（LS-C38385）およびPPP1R16Aに対する一次抗体（H00084988-M06）と共にそれぞれ1：500および1：100の希釈液を使って室温で1時間、また、EPS8L2に対する一次抗体（H00064787-B01）と共に1：100の希釈度で終夜、インキュベートした。その後、切片をペルオキシダーゼコンジュゲートヤギ抗マウス免疫グロブリン（EnVision Dual System、DAKO、デンマーク・グロストルupp）と共にインキュベートした。内在性ペルオキシダーゼ活性を3% H₂O₂でクエン

40

50

チした。切片を洗浄し、反応をジアミノベンジジンで呈色させた後、ヘマトキシリンで対比染色した。タンパク質の半定量的評価は、3人の研究者が別々に行い、染色の強度と陽性細胞のパーセンテージをスコア化した。

【0429】

TMA免疫組織化学により、正常子宮内膜腺と比較して、腫瘍腺における、3つのタンパク質の差別的発現が確認された。P4HB、PPP1R16AおよびEPS8L2は、どの癌組織型および悪性度でも腫瘍細胞内での特異的細胞質発現を呈し、正常上皮腺内では細胞質染色は存在しないか、かすかだった。これらの結果から、本明細書に記載するマイクロアレイ実験および定量PCR実験においてこれらのタンパク質について得られた結果が、タンパク質レベルで確認される。

10

【0430】

[実施例7]

ACAA1

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、ACAA1が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではACAA1が過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、ACAA1は過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、ACAA1を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

20

【0431】

ACAA1に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000333167に記載されており、配列番号1に示す配列を有する。

【化1-1】

```

1 ATGTGGTTCTGCGCGTGTGCGGACGGCTGTCTGTTAACTCCGCGGTCAGTTCCTGGACTG
61 GTGGCTGGTCTGCAGGGTTGACCTGCGCAATGCAGAGGCTGCAGGTAGTGCTGGGCCACC
121 TGAGGGGTCCGGCCGATTCCGGCTGGATGCCGCGAGCCGCGCCTTGCTGAGCGGTGCC
181 CGCAGGCCTCGGCCGCGGACGTGGTGGTGGTGCACGGGCGGCGCACGGCCATCTGCCGGG
241 CGGGCCGCGGCGGCTTCAAGGACACCAACCCCGACGAGCTTCTCTCGGCAGTCATGACCG
301 CGGTTCTCAAGGACGTGAATCTGAGGCCGGAACAGCTGGGGGACATCTGTGTCCGAAATG
361 TGCTGCAGCCTGGGGCCGGGGCAATCATGGCCCGAATCGCCAGTTTCTGAGTGACATCC
421 CGGAGACTGTGCCTTTGTCCACTGTCAATAGACAGTGTTCTGTCGGGGCTACAGGCAGTGG

```

30

【化1-2】

```

481 CCAGCATAGCAGGTGGCATCAGAAATGGGTCTTATGACATTGGCATGGCCTGTGGGGTGG
541 AGTCCATGTCCCTGGCTGACAGAGGGAACCTGGAAATATTACTTCGCGCTTGATGGAGA
601 AGGAGAAGGCCAGAGATTGCCTGATTCTTATGGGGATAACCTCTGAGAATGTGGCTGAGC
661 GGTTCGTCATTTACGGGAGAGCAGGATACCTTTGCCCTGGCTTCCAGCAGAAAGGCAG
721 CAAGAGCCCCAGAGCAAGGGCTGTTTCCAAGCTGAGATTGTGCCTGTGACCACCACGGTCC
781 ATGATGACAAGGGCACCAAGAGGAGCATCACTGTGACCCAGGATGAGGGTATCCGCCCCA
841 GCACCACCATGGAGGGCCTGGCCAACTGAAGCCTGCCTTCAAGAAAGATGGTTCTACCA
901 CAGCTGGAAACTCTAGCCAGGTGAGTGATGGGGCAGCTGCCATCCTGCTGGCCCCGAGGT
961 CCAAGGCAGAAGAGTTGGGCCTTCCCATCCTTGGGGTCTGAGGTCTTATGCAGTGGTTG
1021 GGGTCCCACCTGACATCATGGGCATTGGACCTGCCTATGCCATCCCAGTAGCTTTGCAAA
1081 AAGCAGGGCTGACAGTGAGTGACGTGGACATCTTCGAGATCAATGAGGCCTTTGCAAGCC
1141 AGGCTGCCCTACTGTGTGGAGAAGCTACGACTCCCCCTGAGAAGGTGAACCCCTGGGGG
1201 GTGCAGTGGCCTTAGGGCACCCACTGGGCTGCACTGGGGCACGACAGGTTCATCACGCTGC
1261 TCAATGAGCTGAAGCGCCGTGGGAAGAGGGCATACGGAGTGGTGTCCATGTGCATCGGGA
1321 CTGGAATGGGAGCCGCTGCCGTCTTTGAATACCCTGGGAACTGAGTGAGGTCCCAGGCTG
1381 GAGGCGCTACGCAGACAGTCCTGCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCACAAAAGCAA
1441 AACCACATGGGAAAACCTCAGCACTGGTGGTGGTGGCAGTGGACAGATCAAGGCACTTCAA
1501 CTCATTTGGAAAATGTGAACACTGATGACATGGTATAGGAGTGGGTGGGGTGGTTGAGCCA
1561 CCCATCAGACCCTCTTTAGCTGTGCAAGATAAAAGCAGCCTGGGTCAACCAGGCCACAAG
1621 GCCATGGTTAATCTTAAGGCAAGGCAATCCATGGATGAGAAGTGCAATGGGCATAGTA
1681 AAAGTGCATGAATTT

```

40

50

【0432】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000333664に記載されており、配列番号2に示す配列を有する。

【化2】

```

1  MQRLQVVLGHLRGPADSGWMPQAAPCLSGAPQASAADV VVVHGRRTAICRAGRGGFKDTT
61  PDELLSAVMTAVLKDVNLRPEQLGDI CVGNVLPQGAGAIMARIAQFLSDIPETVPLSTVN
121 RQCSSGLQAVASIAGGIRNGSYDIGMACGVESMSLADRGNPGNITSRLMEKEKARDCLIP
181 MGITSENVAERFGISREKQDTFALASQQKAARAQSKGCFQAEIVPVTTTVHDDKGTKRSI
241 TVTQDEGIRPSTTMEGLAKLKPAFKKDGSTTAGNSSQVSDGAAAILLARRSKAEELGLPI
301 LGVLRSYAVVGVPPDIMGIGPAYAIPVALQKAGLTVSDVDIFEINEAFASQAAYCVEKLR
361 LPPEKVNPLGGAVLGHPLGCTGARQVITLLNELKRRGKRAYGVVSMCIGTMGAAAVFE
421 YPGN

```

10

【0433】

配列ACAA1を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0434】

ACAA1を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0435】

フォワード：配列番号3 GAGCTTCTCTCGGCAGTCAT

リバース：配列番号4 CTCAGAAACTGGGCGATTC

【0436】

20

フォワード：配列番号5 GCAATCATGGCCCGAATC

リバース：配列番号6 CCCCACGAACTGTCTAT

【0437】

フォワード：配列番号7 GTGCCTTTGTCCACTGTCAA

リバース：配列番号8 ACAGGCCATGCCAATGTC

【0438】

フォワード：配列番号9 TCACGGGAGAAGCAGGATAC

リバース：配列番号10 CTCTTGCTGCCCTTGTCTATC

【0439】

フォワード：配列番号11 GGCTGACAGTGAGTGACGTG

30

リバース：配列番号12 AGGGGGTTACCTTCTCAG

【0440】

フォワード：配列番号13 GTGGCATCAGAAATGGGTCT

リバース：配列番号14 CTCTGGCCTTCTCCTTCTCC

【0441】

フォワード：配列番号15 ATTACTTCGCGCTTGATGGA

リバース：配列番号16 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT

【0442】

フォワード：配列番号17 GCCTGCCTTCAAGAAAGATG

リバース：配列番号18 TAAGACCTCAGGACCCCAAG

40

【0443】

フォワード：配列番号19 TGGGGTCCTGAGGTCTTATG

リバース：配列番号20 TCTCGAAGATGTCCACGTCA

【0444】

フォワード：配列番号21 GTGGCATCAGAAATGGGTCT

リバース：配列番号22 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT

【0445】

フォワード：配列番号23 TGACCCAGGATGAGGGTATC

リバース：配列番号24 TCTCGAAGATGTCCACGTCA

【0446】

50

フォワード：配列番号25 GGAGACTGTGCCTTTGTCCA

リバース：配列番号26 CTCTGTCAGCCAGGGACAT

【0447】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0448】

ACAA1を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

【0449】

配列番号27 CGGTTCTCAAGGACGTGAAT

配列番号28 AGTGACATCCCGGAGACTGT

配列番号29 GTGGCATCAGAAATGGGTCT

配列番号30 AGCTGAGATTGTGCCTGTGA

配列番号31 ATCAATGAGGCCTTTGCAAG

配列番号32 ACAGAGGGAACCCCTGGAAAT

配列番号33 GATTGCCTGATTCCTATGGG

配列番号34 GTCCAAGGCAGAAGAGTTGG

配列番号35 ATGCCATCCCAGTAGCTTTG

配列番号36 GCCTGTGGGATAACCTCTGA

配列番号37 AAAGTGAAGCCTGCCTTCAA

配列番号38 ATAGACAGTGTTCGTCGGGG

【0450】

マイクロアレイ上で使用したACAA1核酸を検出するためのプローブは、配列番号39に示す配列を有する：GCTACGCAGACAGTCCTGCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCACAAAAAGCAAAACCA。

【0451】

ACAA1に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0452】

ACAA1に対する抗体には、Atlas Antibodiesのウサギポリクローナル抗ACAA1カタログ番号HPA006764（最初の転写産物だけを認識する）、および完全長ヒトACAA1タンパク質に対して産生させたAbnova（MaxPab）のマウスポリクローナル抗体カタログ番号H00000030-B01などがあるが、これらに限るわけではない。

【0453】

[実施例8]

AP1M2

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、AP1M2（アダプター関連タンパク質複合体1、ミュー2サブユニット）（D9Ertd818e、HSMU1B、MU-1B、MU1Bとも呼ばれている）が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではAP1M2が過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、AP1M2は過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、AP1M2を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0454】

AP1M2は、細胞内の多くの小胞輸送経路において中枢的な役割を果たすヘテロ四量体クラスリンアダプター関連タンパク質複合体1（AP-1）のサブユニットである。このタンパク質はチロシンベースの局在化シグナルと相互作用する能力を有する。AP1はもっぱら上皮細胞において発現する。全てのAP複合体は、100～130kDaの2つの大サブユニット（AP1

10

20

30

40

50

フォワード：配列番号42 CGCCACCATGTCCGCCTCGGCTG

リバーズ：配列番号43 GCTCAATCTTGCTCATGGCCAC (Ex2)

【0461】

フォワード：配列番号44 CAGGTCCACTTCCTATGGATC (ex2)

リバーズ：配列番号45 CAAAGTTGTCCCGGATGCTC (Ex4)

【0462】

フォワード：配列番号46 CGCTCCGAGGGTATCAAG (EX5)

リバーズ：配列番号47 CTTGCTGCGGCCAGTGAGC (ex6-7)

【0463】

フォワード：配列番号48 GACTTTGAGCTCATGTCATACC (Ex7)

10

リバーズ：配列番号49 CTTAATACTCCAAATCACGACG (Ex9)

【0464】

フォワード：配列番号50 GTTTGAGATCCCCTACTTC (Ex10)

リバーズ：配列番号51 GCCTGGTAACCACTTTTCTCAATG (Ex11)

【0465】

フォワード：配列番号52 CTGGGTTCGCTACATCACC (Ex11)

リバーズ：配列番号53 GCCCCGTGTTCAAGC (Ex12)

【0466】

フォワード：配列番号54 CATGCCTTTGCTGGTACAG (Ex2)

リバーズ：配列番号55 GAGTACACCAGGGAGGCATTG (Ex3)

20

【0467】

フォワード：配列番号56 CTCCCTGGTGTACTCCTTC (Ex3)

リバーズ：配列番号57 GCTGTCGGTGGTCTGCGGGAA G (Ex4)

【0468】

フォワード：配列番号58 CAGCAAGATCCTGCAGGAG (Ex4-5)

リバーズ：配列番号59 CAGGTTGACAGACTCTATG (Ex5)

【0469】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0470】

30

AP1M2を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの例には次に挙げるものがある。

配列番号60

ATGAAGAAATAGAAGAGGGGCTTGAAGTCCTCCTCGCGAGTGCCTTCTTGCAATTACCTG

配列番号61

CCAGGTCCACTTCCTATGGATCAAACACAGCAACCTCTACTTGGTGGCCACCACATCG

配列番号62

GACAATAGAGGTATTCTGCGAATACTTCAAGGAGCTGGAGGAG

配列番号63

CAATGACCGCTGCTCTTCGAGCTCACTGGCCGCAGCAAGAACAAATCAGTAGA

40

配列番号64

TTTCCCGGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCCACTTTGGCCTCCCCAGTGTGG

【0471】

AP1M2に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0472】

AP1M2に対する抗体には、同タンパク質のアミノ酸1～320を含む組換えAP1M2タンパク質を抗原とするアフィニティ精製ウサギポリクローナル抗体であるProteintech Group, Inc. のカタログ番号10618-1-AP、および完全長タンパク質に対するマウスポリクローナル抗

50

体であるAbnovaのカタログ番号H00010053-B01などがあるが、これらに限るわけではない。

【0473】

[実施例9]

CGN

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、CGN (DKFZp779N1112、FLJ39281、およびKIAA1319とも呼ばれている) が過剰発現することがわかった。正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではCGNが過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、CGNは過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、CGNを他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

10

【0474】

CGNに対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000271636に記載されており、配列番号65に示す配列を有する。

ENSG00000143375：遺伝子、1転写産物のみ

ENST00000271636

【化5-1】

```
GAGGGAGCTCCGAGGACGAGGGGGAGGGCCGGAGCTGCGCGTGCTGCTTTGCCCCGAGCCCGAGCCCGAGC
CCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAACGCAAGCCTGGGAGCGCGGAGCCCGGCTAGGGACTCCTCCT
ATTTATGGAGCAGGCACCCAACATGGCTGAGCCCCGGGGCCCCGTAGACCATGGAGTCCAGATTCGCTTC
ATCACAGAGCCAGTGAGTGGTGCAGAGATGGGCACTCTACGTCGAGGTGGACGACGCCCAGCTAAGGATG
CAAGAGCCAGTACCTACGGGGTTGCTGTGCGTGTGCAGGGAATCGCTGGGCAGCCCTTTGTGGTGCTCAA
CAGTGGGGAGAAAGGCGGTGACTCCTTTGGGGTCCAAATCAAGGGGGCCAATGACCAAGGGGCCTCAGGA
GCTCTGAGCTCAGATTTGGAATCCCTGAGAACCCCTACTCTCAGGTCAAGGGATTTCTGCCCCCTCGC
AGAGCAGCACATCTGATGAGGAGCCTGGGGCCTACTGGAATGGAAAGCTACTCCGTTCCCACTCCCAGGC
CTCACTGGCAGGCCCTGGCCAGTGGATCCTAGTAACAGAAGCAACAGCATGCTGGAGCTAGCCCCGAAA
GTGGCTTCCCCAGGTAGCACCATTGACACTGCTCCCCTGTCTTCAGTGGACTCACTCATCAACAAGTTTG
ACAGTCAACTTGGAGGCCAGGCCCGGGTTCGGACTGGCCGCCGAACACGGATGCTACCCCCTGAACAGCG
CAAACGGAGCAAGAGCCTGGACAGCCGCTCCACGGGACACCTTTGAGGAACGGGAGCGCCAGTCCACC
AACCCTGGACCTCTAGCACAAAATATGACAACCATGTGGGCACTTCGAAGCAGCCAGCCAGAGCCAGA
```

20

【化 5 - 2】

ACCTAGTCTCTCAGTGGCTTTAGCCGTTCTCGTCAGACTCAGGACTGGGTCTTTCAGAGTTTGTAGGA
GCCGCGGAGGAGTGCACAGGACCCACCATGCTGCAGTTCAAATCAACTCCAGACCTCCTTCGAGACCAG
CAGGAGGCAGCCCCACCAGGCAGTGTGGACCATATGAAGGCCACCATCTATGGCATCCTGAGGGAGGGAA
GCTCAGAAAGTGAAACCTCTGTGAGGAGGAAGGTTAGTTTGGTGCTGGAGAAGATGCAGCCTCTAGTGAT
GGTTTCTTCTGTTTCTACTAAGGCCGTGGCAGGGCAGGGTGAGCTTACCCGAAAAGTGAGAGGAGCTACAG
CGAAAGCTGGATGAAGAGGTGAAGAAGCGGCAGAAAGCTAGAGCCATCCCAAGTTGGGCTGGAGCGGCAGC
TGGAGGAGAAAAACAGAAGAGTGCAGCCGACTGCAGGAGCTGCTGGAGAGGAGGAAGGGGGAGGCCAGCA
GAGCAACAAGGAGCTCCAGAACATGAAGCGCCTCTTGGACCAGGGTGAAGATTTACGACATGGGCTGGAG
ACCCAGGTGATGGAGCTGCAGAACAAGCTGAAACATGTCCAGGGTCTGAGCCTGCTAAGGAGGTGTTAC
TGAAGGACCTGTTAGAGACCCGGGAACCTTCTGGAAGAGGTCCTGGAGGGGAAACAGCGAGTAGAGGAGCA
GCTGAGGCTGCGGGAGCCGGGAGTTGACAGCCCTGAAGGGGGCCCTGAAAGAGGAGGTAGCCTCCCGTGA
CAGGAGGTGGAACATGTCCGGCAGCAGTACCAGCGAGACACAGAGCAGTCCGAGGAGCATGCAAGATG
CAACCCAGGACCATGCAGTGTCTGGAGGCCGAGAGGCAGAAAGATGTCAGCCCTTGTGCGAGGGCTGCAGAG
GGAGCTGGAGGAGACTTCAGAGGAGACAGGGCATTGGCAGAGTATGTTCCAGAAGAACAAGGAGGATCTT
AGAGCCACCAAGCAGGAACTCCTGCAGCTGCGAATGGAGAAGGAGGAGATGGAAGAGGAGCTTGGAGAGA
AGATAGAGGTCTTGCAGAGGGAATTAGAGCAGGCCCCGAGCTAGTGCTGGAGATACTCGCCAGGTTGAGGT
GCTCAAGAAGGAGCTGCTCCGGACACAGGAGGAGCTTAAGGAACTGCAGGCAGAACGGCAGAGCCAGGAG
GTGGCTGGGCGACACCGGGACCGGGAGTTGGAGAAGCAGCTGGCGGTCTGAGGGTCTGAGGCTGATCGAG
GTCGGGAGCTGGAAGAACAGAACCCTCCAGCTACAAAAGACCCCTCCAGCAACTGCGACAGGACTGTGAAGA
GGCTTCCAAGGCTAAGATGGTGGCCGAGGCAGAGGCAACAGTGCTGGGGCAGCGCGGGCCGCGAGTGGAG
ACGACGCTTCGGGAGACCCAGGAGGAAAAATGACGAATTCGCGCGGCGCATCCTGGGTTTGGAGCAGCAGC
TGAAGGAGACTCGAGGTCTGGTGGATGGTGGGGAAGCGGTGAGGACACGACTACGGGACAAGCTGCAGCG
GCTGAGGAGCAGAGAACAACAGCAGCTGGAGGAGGCCCTGAATGCGCTCCAGGAAGAGGAGGGGAGTCTGGCA
GCAGCCAAGCGGGCACTGGAGGCAACGCCCTAGAGGAGGCTCAGCGGGGGCTGGCCCCCTGGGGCAGGAGC
AGCAGACACTGAACCGGGGCCCTGGAGGAGGAAGGGAAGCAGCGGGAGGTGCTCCGGCGAGGCAAGGCTGA
GCTGGAGGAGCAGAAGCGTTTGTCTGGACAGGACTGTGGACCGACTGAACAAGGAGTTGGAGAAGATCGGG
GAGGACTCTAAGCAAGCCCTGCAGCAGCTCCAGGCCCAGCTGGAGGATTATAAGGAAAAGGCCGGCGGG
AGGTGGCAGATGCCCAGCGCCAGGCCAAGGATTGGGCCAGTGAGCCTGAGAAGACCTCTGGAGGACTGAG
CCGACTTCAGGATGAGATCCAGAGGCTGCGGCAGGCCCTGCAGGCATCCCAGGCTGAGCGGGACACAGCC
CGGCTGGACAAAGAGCTACTGGCCCAGCGACTGCAGGGGCTGGAGCAAGAGGCAGAGAACAAGAAGCGTT
CCCAGGACGACAGGGCCCCGGCAGCTGAAGGGTCTCGAGGAAAAAGTCTCACGGCTGGAAACAGAGTTAGA
TGAGGAGAAGAACACCGTGGAGCTGCTAACAGATCGGGTGAATCGTGGCCGGGACCAGGTGGATCAGCTG
AGGACAGAGCTCATGCAGGAAAGGTCTGCTCGGCAGGACCTGGAGTGTGACAAAATCTCCTTGGAGAGAC
AGAACAAGGACCTGAAGACCCGGTTGGCCAGCTCAGAAGGCTTCCAGAAGCCTAGTGCCAGCCTCTCTCA
GCTTGAGTCCCGAATCAGTTGTTGCAGGAGCGGCTACAGGCTGAAGAGAGGGAGAAGACAGTTCTCGAC
TCTACCAATCGAAAACCTGGAGCGGAAAGTTAAAGAACTATCCATCCAGATTGAAGACAGCGCGCAGCATG
TCAATGACCAGAAAAGACCAGCTAAGCCTGAGGGTGAAGGCTTTGAAGCGTCAGGTGGATGAAGCAGAAGA
GGAAATTGAGCGACTGGACGGCCTGAGGAAGAAGGCCCCAGCGTGAGGTGGAGGAGCAGCATGAGGTCAAT
GAACAGCTCCAGGCCCGGATCAAGTCTCTGGAGAAGGACTCCTGGCGCAAAGCTTCCCCTCAGCTGCTG
AGTCAGCTCTCAAAAACGAAGGGCTGAGCTCAGATGAGGAATTCGACAGTGTCTACGATCCCTCGTCCAT
TGCATCACTGCTTACGGAGAGCAACCTACAGACCAGCTCCTGTTAGCTCGTGGTCTCAAGGACTCAGAA
ACCAGGCTCGAGGCCTATCCCAGCAAGTGCTGCTCTGCTCTGCCACCCCTGGGTCTCGCATTCTATGGG
TGACCCAATTATTTCAGACCTAAGACAGGGAGGGGTGAGAGTGATGGTGATAAAAAAAAAAAATCATCAGC
AATAAGCTGATAGATGGACTTTCCACTGTAGGAGTGGACATTTCAAGCCAACTGAGCCTTTTCTCAAGT
GCCGACACCTCCCTCATCTCTCTTATAGTGGAAGGATGGTTCAGCATTAGGCTGATGGGGACTGAGAAGGA
TAGGAAGGGATAGAAATTGCCATGTGTATAAAGCTTTATTTCTTTAGCCCTTAACCTTAAGGCTCAGGGAA
ATACCTCATGTTATTGTGCTCCCTGGATTCTGCAACTCATTTTCTTCCACTCGAGCAGGGTGAGGG
GAATGTTATGGGTAACAGACATTCGAGGCATGGCTTACCCATTCTTTGACACAAGTATGGGGCCCATGTG
TAGTCCCCATACCCCTCCAGTTCCTATATTTTGTCTCTCTCTTCTTCCCTCTTTGCCATTCTACCTT
GCATTTTTCTGTCTAGTGCCTTAGCCAAGGCAAGGAGATAAGGATGCTCTTCTTGTCTTTTTATATCTGCA
CATTATACCTCTCCAAAGACCAGCTTTTCCCCAGCCAGGGCCCTCAGCCTTCCCTGCTGCCCCAGTGAT
TGATTGAGAGAGCTGTTGGGGTTTCTCTGCCAATGACCCCTGGGAGAGGGACTTTGGTAGGGTCATGATA
AAGTGGCGGGGGTCTGGTCTGCTCAGGGTTTTTCATCCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTGTGACTGTGGATA
TGGTTATAAGGTGGTTGCACCTGGGAGCCCTGACAACTGGCTGCACAAATTCAAAAGTAAAGGTGTCAG
TCCCTGTGGCCTTCTTTGGGGCTTCTCTGACCACATGTGCCCAACTTCAATAAGAGAACCAAGGGACCCCT
CATTTTCTGAGGTGCTTGGCTCTGATTACAGGGCTTTGCAAGGGGTTAGAAGCTGACTGTAAAAATGGGAA
GAGGCAACGGAAGACATTTATTTCTCTTTGGATTTTGGGGAGAACCAAGCCCTGGTAGGGAAAGAGGTAA
GGGGGATGATTACCTCCATATTTCTTAAGCAGGTTGTATAGGGAGCCGGTGGCAGGAGGAAGGCTGTTT
TCACAAATGACTGTGAATGTCGTGATTAAAAAAATTCCTATATTCTTCTGCAATCAAACGTTCTTTCCC
AATCCAATCCAGCCTTGTTTATTTTAAATTAATTAATAATTACACATTTATATTGAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

20

30

40

【0475】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000271636に記載されており、配列番号66に示す配列を有する。

【化6】

```

MEQAPNMAEPRGPVDHGVQIRFITEPVSGAEMGTLRRGGRRPAK
DARASTYGVAVRVQGIAGQPFVVLNSGEKGGDSFGVQIKGANDQGASGALSSDLELPE
NPYSQVKGFAPSPQSSTSDEEPGAYWNGKLLRSHSQASLAGPGPVDPSNRSNSMLELA
PKVASPGSTIDTAPLSSVDSLKFDSQLGGQARGRTGRRTMLPPEQQRKRSKSLDSR
LPRDTFEERERQSTNHWTSSSTKYDNHVGTSKQPAQSQNLSPLSGFSRSRQTQDWVLQS
FEEPRRSAQDPTMLQFKSTPDLLRDQOEAAAPPGSVDHMKATIYGILREGSSESETSVR
RKVSLVLEKMQLVMVSSGSTKAVAGQOGELTRKVEELQORKLDEEVKKRQKLEPSQVGL
ERQLEEKTEEC SRLQELLERRKGEAQQSNKELQNMKRLDQGEDLRHGLETQVMELQN
KLKHVQGPEPAKEVLLKDLLETRELLEEVLEGKQRVEEQLRLRERELTALKGALKEEV
ASRDQEVHVRQYQYQRDTEQLRRSMQDATQDHAVLEAERQKMSALVRGLQRELEETSE
ETGHWQSMFQKNKEDLRATKQELLQLRMEKEEMEEELGEKIEVLQRELEQARASAGDT
RQVEVLKKEELLRTQEELKELQAERQSQEVAGRHRDRELEKQLAVLRVEADRGRELEEQ
NLQLQKTLQQLRQDCCEEASKAKMVAEAEATVLGQRRAAVETTLRETQEENDEFRRRIL
GLEQQLKETRGLVDGGEAVEARLRDKLQRLAEKQQLEELALNASQEEEGSLAAAKRAL
EARLEEAQRGLARLGQEQQT LNRALEEEGKQREVLRRGKAELEEQKRLLDRTVDRLNK
ELEKIGEDSKQALQQLQAQLEDYKEKARREVADAQRQAKDWASEAEKTS GGSLRLQDE
IQRLRQALQASQAERDTARLDKELLAQRLQGLEQEAENKKRSQDDRARQLKGLEEKVS
RLETTELDEEKNTVELLTD RVNRGRDQVDQLRTELMOERSARQDLECDKISLERQNKDL
KTRLASSEGFQKPSASLSQLESQNLQLQERLQAEEREKTVLQSTNRKLERKVKELSIQ
IEDERQHVNDQKDQLSLRVKALKRQVDEAEIEERLDGLRKKAQREVEEQHEVNEQLQ
ARIKSLEKDSWRKASRSAAESALKNEGLSSDEEFDSVYDPSSIASLLTESNLQTS SC

```

10

20

【0476】

配列CGNを増幅するためのプライマーは、Oligo Calcなどのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。CGNを増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0477】

フォワード：配列番号67 GCTTTAGCCGTTCTCGTCA

リバース：配列番号68 CTGGTCTCGAAGGAGGTCTG

【0478】

フォワード：配列番号69 CAGACCTCCTTCGAGACCAG

リバース：配列番号70 TTCCTCCTCACAGAGGTTTCA

【0479】

フォワード：配列番号71 TACAGCGAAAGCTGGATGAA

リバース：配列番号72 AGTCGGCTGCACTCTTCTGT

【0480】

フォワード：配列番号73 TGCAGAACAAAGCTGAAACAT

リバース：配列番号74 GCTGCTCCTCTACTCGCTGT

【0481】

フォワード：配列番号75 GGGCATTGGCAGAGTATGTT

リバース：配列番号76 TTCCATCTCCTCCTTCTCCA

【0482】

フォワード：配列番号77 CAGCAACTGCGACAGGACT

リバース：配列番号78 CATTTTCCTCCTGGGTCTCC

【0483】

フォワード：配列番号79 CTGAGCTGGAGGAGCAGAAG

リバース：配列番号80 TGCAGGGCTTGCTTAGAGTC

【0484】

フォワード：配列番号81 TGGAGCAAGAGGCAGAGAAC

リバース：配列番号82 ACTCTGTTTCCAGCCGTGAG

30

40

50

【0485】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0486】

CGNを検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号83 CAGGACTGGGTCCTTCAGAG

配列番号84 CAGGCAGTGTGGACCATATG

配列番号85 GCTAGAGCCATCCCAAGTTG

配列番号86 TGAGCCTGCTAAGGAGGTGT

配列番号87 TAGAGCCACCAAGCAGGAAC

配列番号88 TTCCAAGGCTAAGATGGTGG

配列番号89 GACAGGACTGTGGACCGACT

配列番号90 TGAAGGTCTCGAGGAAAAA

アレイのプローブ配列番号91

GGGAAGAGGTAAGGGGGATGATTACCTCCATATTTCTAAGCAGGTTGTATAGGGAGCC

【0487】

CGNに対する抗体には、ウサギ抗ヒトシングリン（Cingulin）（CGN）ポリクローナル、非コンジュゲート、Lifespan Bioscienceのカatalog番号LS-C22229-100（C末端領域）；およびマウス抗ヒトシングリン（CGN）モノクローナル、非コンジュゲート、クローン6a40、Lifespan Bioscienceのカatalog番号LS-C22230-100（C末端領域）などがあるが、これらに限るわけではない。

【0488】

[実施例10]

DDR1

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、DDR1が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではDDR1が過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、DDR1は過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、DDR1を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0489】

DDR1に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000376570に記載されており、配列番号92に示す配列を有する。

10

20

30

【化7-1】

1 GTCTTCCCCTCGTGGGCCCTGAGCGGGACTGCAGCCAGCCCCCTGGGGGCCAGCTTTG
61 AGGCCCCCGACAGCTGCTCTCGGGAGCCGCTCCCGACACCCGAGCCCCGCGCGCCTC
121 CCGCTCCCGGCTCCCGGCTCCTGGCTCCCTCCGCTCCCCCGCCCCCTCGCCCGCGGCC
181 AAGAGGCCCCGCTCCCGGGTCGGACGCCCTGGGTCTGCCGGGAAGAGCGATGAGAGGTGTC
241 TGAAGGTGGCTATTCACTGAGCGATGGGGTTGGAAGGAATGCCAAGAGATGCTGC
301 CCCCACCCCCCTAGGCCCGAGGGATCAGGAGCTATGGGACCAGAGGCCCTGTCTCTTTA
361 CTGCTGCTGCTCTTGGTGGCAAGTGGAGATGCTGACATGAAGGGACATTTTGATCTGCC
421 AAGTGCCGCTATGCCCTGGGCATGCAGGACCGGACCATCCCAGACAGTGACATCTCTGCT
481 TCCAGCTCCTGGTCAGATTCCACTGCCGCCGCCACAGCAGGTTGGAGAGCAGTGACGGG
541 GATGGGGCTGGTGGCCCGCAGGGTGGTGTTCCTCAAGGAGGAGGAGTACTTGCAGGTG
601 GATCTACAACGACTGCACCTGGTGGCTCTGGTGGGCACCCAGGGACGGCATGCCGGGGC
661 CTGGGCAAGGAGTTCTCCCGGAGCTACCGGCTGCGTTACTCCCGGGATGGTCGCGCTGG
721 ATGGGCTGGAAGGACCGCTGGGGTCAGGAGGTGATCTCAGGCAATGAGGACCCCTGAGGGA
781 GTGGTCTGAAGGACCTTGGGCCCCCCATGGTTGCCCGACTGGTTCGCTTCTACCCCCG
841 GCTGACCGGGTCATGAGCGTCTGTCTGCGGGTAGAGCTCTATGGCTGCCTCTGGAGGGAT
901 GGACTCCTGTCTTACACCGCCCCCTGTGGGGCAGACAATGTATTTATCTGAGGCCGTGTAC
961 CTCAACGACTCCACCTATGACGGACATACCGTGGGCGGACTGCAGTATGGGGGTCTGGGC
1021 CAGCTGGCAGATGGTGTGGTGGGGCTGGATGACTTTAGGAAGAGTCAGGAGCTGCGGGTC
1081 TGGCCAGGCTATGACTATGTGGGATGGAGCAACACAGCTTCTCCAGTGGCTATGTGGAG
1141 ATGGAGTTTGGTTTGACCGGCTGAGGGCCTTCCAGGCTATGCAGGTCCACTGTAACAAC
1201 ATGCACACGCTGGGAGCCGCTGCGCTGGCGGGGTGGAATGTCGCTTCCGGCGTGGCCCT
1261 GCCATGGCCTGGGAGGGGGAGCCCATGCGCCACAACCTAGGGGGCAACCTGGGGGACCCC
1321 AGAGCCCCGGCTGTCTCAGTGCCCCCTTGGCGGCCGTGTGGCTCGCTTTCTGCAGTGCCGC
1381 TTCTCTTTGGGGGCCCTGGTTACTCTTCAGGAAATCTCCTTCATCTCTGATGTGGTG
1441 AACAATTCTCTCCGGCACTGGGAGGCACCTTCCCGCCAGCCCCCTGGTGGCCGCTGGC
1501 CCACCTCCCAACCACTTCAGCAGCTTGGAGCTGGAGCCCAGAGGCCAGCAGCCCCGTGGCC
1561 AAGGCCGAGGGGAGCCCCGACCGCCATCCTCATCGGCTGCCTGGTGGCCATCATCCTGCTC
1621 CTGCTGCTCATCATTGCCCTCATGCTCTGGCGGCTGCACTGGCGCAGGCTCCTCAGCAAG
1681 GCTGAACGGAGGGTGTGGAAGAGGAGCTGACGGTTACCTCTCTGTCCCTGGGGACACT
1741 ATCTCTCATCAACAACCGCCAGGTCTTAGAGAGCCAACCCGTAACAGGAGCCCCGGCT
1801 CGTGGGAATCCGCCCCACTCCGCTCCTGTGTCCCAATGGCTCTGCCTACAGTGGGGAC
1861 TATATGGAGCCTGAGAAGCCAGGCGCCCCGCTTCTGCCCCACCTCCCAGAACAGCGTC
1921 CCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCTGCAGGGCGTCACCGGGGGCAACACCTAT
1981 CCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCTGCAGGGCGTCACCGGGGGCAACACCTAT
1988 GCTGTGCTGCACTGCCCCAGGGGAGTCGGGGATGGGCCCCCAGAGTGGATTTCCCT
1648 GCTGTGCTGCACTGCCCCAGGGGAGTCGGGGATGGGCCCCCAGAGTGGATTTCCCT
2041 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGGCGAGGGCCAGTTTGGGGAGGTGCACCTG
1708 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGGCGAGGGCCAGTTTGGGGAGGTGCACCTG
2101 TGTGAGGTGACAGCCCTCAAGATCTGGTTAGTCTTGATTTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
1768 TGTGAGGTGACAGCCCTCAAGATCTGGTTAGTCTTGATTTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
2161 GGACACCCCTTGTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACCAAGAATGCCAGG
1828 GGACACCCCTTGTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACCAAGAATGCCAGG
2221 AATGATTTCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTCGG
1888 AATGATTTCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTCGG
2281 CTGCTGGGCGTGTGTGTGCAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
1948 CTGCTGGGCGTGTGTGTGCAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
2341 GCGACCTCAACCAAGTTCTCAGTGCCCAACAGCTGGAGGACAAGGCAGCCGAGGGGGCC
2008 GGCGACCTCAACCAAGTTCTCAGTGCCCAACAGCTGGAGGACAAGGCAGCCGAGGGGGCC
2401 CCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGCCACCATCAGCTACCCAATGCTGCTGCATGTG
2068 CCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGCCACCATCAGCTACCCAATGCTGCTGCATGTG
2461 GCAGCCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTTGTACATCGGGAC
2128 GCAGCCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTTGTACATCGGGAC
2521 CTGGCCACGCGGAAGTGCCTAGTTGGGGAAAATTTACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
2188 CTGGCCACGCGGAAGTGCCTAGTTGGGGAAAATTTACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
2581 ATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGGGCAGTGTGCC
2248 ATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGGGCAGTGTGCC
2641 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAAGTTACGACTGCGAGTGACCTG
2308 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAAGTTACGACTGCGAGTGACCTG
2701 TGGGCTTTGGTGTGACCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCCAGCCCTTTGG
2368 TGGGCTTTGGTGTGACCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCCAGCCCTTTGG

10

20

30

40

【化 7 - 2】

2761 CAGCTCACCACGAGCAGGTCATCGAGAACGCGGGGAGTTCTTCCGGGACCAGGGCCGG
 2428 CAGCTCACCACGAGCAGGTCATCGAGAACGCGGGGAGTTCTTCCGGGACCAGGGCCGG
 2821 CAGGTGTACCTGTCCCGGCCGCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTCGG
 2488 CAGGTGTACCTGTCCCGGCCGCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTCGG
 2881 TGCTGGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCTTTTCCCAGCTGCATCGGTTCCCTGGCA
 2548 TGCTGGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCTTTTCCCAGCTGCATCGGTTCCCTGGCA
 2941 GAGGATGCACTCAACACGGTGTGAATCACACATCCAGCTGCCCTCCCTCAGGGAGCGAT
 3001 CCAGGGGAAGCCAGTGACACTAAAACAAGAGGACACAATGGCACTCTGCCCTTCCCCTC
 3061 CCGACAGCCCATCACCTCTAATAGAGGCAGTGAGACTGCAGGTGGGCTGGGCCCACCCAG
 3121 GGAGCTGATGCCCTTCTCCCTTCCCTGGACACACTCTCATGTCCCCTTCTGTCTTCC
 3181 TTCCTAGAAGCCCTGTGCCCCACCCAGCTGGTCCCTGTGGATGGGATCCTCTCCACCCTC
 3241 CTCTAGCCATCCCTTGGGGAAGGTTGGGGAGAAATATAGGATAGCACTGGACATGGCCC
 3301 ATTGGAGCACCTGGGCCCCACTGGACAACACTGATTCCTGGAGAGGTGGCTGCGCCCCCA
 3361 GCTTCTCTCTCCCTGTACACACTGGACCCCACTGGCTGAGAATCTGGGGGTGAGGAGGA
 3421 CAAGAAGGAGAGGAAATGTTTCCCTGTGCCTGCTCCTGTACTTGTCTCAGCTTGGGCT
 3481 TCTTCCCTCCTCCATCACCTGAAACACTGGACCTGGGGGTAGCCCCGCCAGCCCTCAGT
 3541 CACCCCCACTTCCCCTTGCAGTCTTGTAGCTAGAACTTCTCTAAGCCTATACGTTTCTG
 3601 TGGAGTAAATATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGGGTTGG
 3661 ACATCTCTAGTGTAGCTGCCACATTGATTTTCTATAATCACTTGGGGTTTGTACATTTT
 3721 TGGGGGGAGAGACACAGATTTTACACTAATATATGGACCTAGCTTGGGCAATTTTAA
 3781 CCCCTGCACTAGGCAGGTAATAATAAAGGTTGAGTTTTCC

10

【0490】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号EP0000365754に記載されており、
配列番号93に示す配列を有する。

20

【化 8】

1 MGPEALSSLLLLLLVASGDADMKGHFDPAKCRYALGMQDRTIPDSDISASSSWSDSTAAR
 61 HSRLESSDGDGAWCFAGSVFPKEEYLQVDLQRLHLVALVGTQGRHAGGLGKEFSRSYRL
 121 RYSRDGRWMGWKDRWQEVISGNEDPEGVVLKDLGPPMVARLVRFYPRADRVMSVCLRV
 181 ELYGCLWRDGLLSYTA PVGQTMYLSEAVYLNDSYDGH TVGG LQYGG LQ LADGVVGLDD
 241 FRKSQELRVWPGYDYVGWSNHSFSSGYVEMEFEDRLRAFQAMQVHCNNMHTLGARLPGG
 301 VECRFRRGPAWEGEPMRHNLGGNLGDPRARAVSVPLGGRVARFLQCRFLFAGPWLLFS
 361 EISFISDVVNSSPALGGTFPPAPWWPPGPPPTNFSSLELEPRGQQPVAKAEGSPTAILI
 421 GCLVAIIILLLLIIALMLWRLHWRLLSKAERRVLEEELTVHLSVPGDTILINNRPGPRE
 481 PPPYQEP RPRGNPPHSAPCVPNGSAYS GDYMEPEKPGAPLLPPPPQNSVPHYAEADIVTL
 541 QGVTGGNTYAVPALPPGAVGDGPPRVDFPRSRLRFKEKLGEQGFGVHLCEVDS PQDLVS
 601 LDFPLNVRKGHP LLVAVKILRPDATKNARND FLKEVKIMSRLKDPNI IRL LGVCVQDDPL
 661 CMITDYMENGLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYL
 721 ATLN FVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNLYAGDYRYVQGRAVLPIRWMWECILM
 781 GKFTTASDVWAFGVTLWEVLM LCRAPFP GQLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACF
 841 QGLYELMLRCWSRESEQRPPFSQLHRFLAEDALNTV

30

【0491】

配列DDR1を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0492】

DDR1を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0493】

フォワード：配列番号94 CATCTCTGCTTCCAGCTCCT

リバース：配列番号95 TACTCCTCCTCCTTGGGAAA

【0494】

フォワード：配列番号96 AGCTACCGGCTGCGTTACT

リバース：配列番号97 CTTCAGCACCCTCCCTCAG

【0495】

フォワード：配列番号98 CGTCTGTCTGCGGGTAGAG

リバース：配列番号99 CCGTCATAGGTGGAGTCGTT

【0496】

フォワード：配列番号100 CAACGACTCCACCTATGACG

40

50

リバース：配列番号101 TGCTCCATCCCACATAGTCA

【0497】

フォワード：配列番号102 TGAATATGTGGGATGGAGCA

リバース：配列番号103 CCAGCGTGTGCATGTTGTTA

【0498】

フォワード：配列番号104 TGTCTCAGTGCCCCCTTGG

リバース：配列番号105 GTGCCGGAGAGGAATTGTT

【0499】

フォワード：配列番号106 ACCTCCCACCAACTTCAGC

リバース：配列番号107 CAGCAGGAGCAGGATGATG

【0500】

フォワード：配列番号108 CATCATCCTGCTCCTGCTG

リバース：配列番号109 CCAGGGACAGAGAGGTGAAC

【0501】

フォワード：配列番号110 ACCGCCCAGGTCCTAGAG

リバース：配列番号111 CGGTAGGCTGGATTGGAGA

【0502】

フォワード：配列番号112 CACCCTTTGCTGGTAGCTGT

リバース：配列番号113 CGAATGATGTTTGGGTCCTT

【0503】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0504】

DDR1を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号114 ACAGCAGGTTGGAGAGCAGT

配列番号115 GTCAGGAGGTGATCTCAGGC

配列番号116 CTCTATGGCTGCCTCTGGAG

配列番号117 GTGGGGCTGGATGACTTTAG

配列番号118 AGTTTGAGTTTGACCGGCTG

配列番号119 CCCTGGTTACTCTTCAGCGA

配列番号120 CTTGGAGCTGGAGCCCAG

配列番号121 AGGGTGTGGGAAGAGGAGCT

配列番号122 ACTCTGCTCCCTGTGTCCC

配列番号123 GCCAGGAATGATTCCTGAA

【0505】

DDR1核酸を検出するために使用したプローブ（マイクロアレイ上で使用したもの）は、配列番号124に示す配列を有する：

ATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGGGTTGGACATCTCTAG。

【0506】

DDR1に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0507】

DDR1に対する抗体には、MCK10に対するウサギポリクローナル抗体、Abcamのカタログ番号ab5508、エピトープ：アミノ酸31～47；および全長に対するマウス抗ヒトDDR1ポリクローナル抗体、非コンジュゲート、Abnovaカタログ番号H00000780-A01などがあるが、これらに限るわけではない。

【0508】

[実施例11]

10

20

30

40

50

EPS8L2

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、EPS8L2（EPS8様2、AI042819、AW545405、Eps8l2_predicted、Eps8l2_predicted、EPS8R2、FLJ16738、FLJ21935、FLJ22171、MGC126530、MGC3088とも呼ばれている）が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではEPS8L2が過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、EPS8L2は過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、EPS8L2を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

10

【0509】

EPS8L2遺伝子は、上皮増殖因子受容体の基質である上皮増殖因子受容体経路基質8（EPS8）に関連するタンパク質をコードしている。eps8L類は、アクチンリモデリングにつながるRTK活性化シグナリング経路における機能的冗長性を担う新規タンパク質ファミリーを規定する。このファミリーのメンバーは成長因子刺激をアクチン構成に結びつける。eps8ファミリーのメンバーは、推定PTBドメイン、中央SH3ドメインおよびC末端エフェクター領域からなる共通のモジュラー構成を持っている。eps8L類のSH3ドメインは、プロリン-X-X-アスパラギン酸-チロシン（pXXDY）コンセンサスを含むペプチドに対してユニークな結合選択性を示し、SH3ドメインファミリー内に発生学的に明確なサブファミリーを構成する。（PMID：14565974）。

20

【0510】

EPS8L2の機能は不明であるが、乳がんおよび甲状腺がんの遺伝子発現解析により、このファミリーのもう一つのメンバーであるEps8は新規推定がん遺伝子と同定され、線維肉腫細胞における腫瘍細胞遊走にも関連づけられた。（PMID：16618726）（PMID：17075124）（PMID：15289329）

【0511】

EPS8L2に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000318562および配列番号125に記載されている。

【化 9】

ACTCCGCAACCTGTCGCTCAGGTTCCCTCCTCTCCCGGCCCCGCCCCGGCCCCGCCCCGCGAGCGTCCCA
CCCCCCCCGCGGAGACCTGGCGCCCCGGCCGAGGCGCGAACAGACGGACGCACCGGCGAGCGCCGAGGGG
ACAGGCGCGAGCGCGGGGCGCCGGAGGCAGGTGTGGGACAGGCACTGGCCTCAGACCGGGGCCACACTGAG
GTCTGCCCTTCTCCCGCTGGCCGCCACCCAAGACACCA**ATGAGCCAGTCCGGGGCCGTGAGCTGCTGCCCG**
GGTGCCACCAATGGCAGCCTGGGCCGGTCCGACGGTGTGGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGTTTGAGC
AGAGGAAGAAGTATTCCAACCTCCAACGTCATCATGCACGAGACCTCGCAGTACCACGTCCAGCACCTGGC
CACATTCATCATGGACAAGAGCGAAGCCATCACGTCTGTGGACGACGCCATCCGGAAGCTGGTGCAGCTG
AGCTCCAAGGAGAAGATCTGGACCCAGGAGATGCTGCTGCAGGTGAACGACCAGTCGCTGCGGCTGCTGG
ACATCGAGTCAACAGGAGGAGCTGGAAGACTTCCCGCTGCCACGGTGCAGCGCAGCCAGACGGTCTCAA
CCAGCTGCGCTACCCGTCTGTGCTGCTGCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC
TTCTTCCACTGCGATGAGGTGGAGGCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCC
GGCTGGGCAAGAAGATGCGGCCGAGACCCTGAAGGGACACCAGGAGAAGATTGGCGAGCGGCAGTCCAT
CCTGCCTCCTCCCCAGGGCCCCGGCGCCCATCCCCTTCCAGCACCGCGGCGGGGATTCCCCGGAGGCCAAG
AATCGCGTGGGCCCCGAGGTGCCACTCAGCGAGCCAGGTTTCCGCCGTCCGGAGTCCGAGGAGGAGCCGC
GGGCCGTGCTGGCTCAGAAGATAGAGAAGGAGACGCAATCCTCAACTGCGCCCTGGACGACATCGAGTG
GTTTGTGGCCCGCTGCAGAAGGCAGCCGAGGCTTTCAAGCAGCTGAACCAGCGGAAAAAGGGGAAGAAG
AAGGGCAAGAAGGCGCCAGCAGAGGGCGTCTCACACTGCGGGCACGGCCCCCTCTGAGGGCGAGTTCA
TCGACTGCTTCCAGAAAATCAAGCTGGCGATTAACCTTGCTGGCAAAGCTGCAGAAGCACATCCAGAACCC
CAGCGCCGCGGAGCTCGTGCCTTCTTCCGGCCCTCTGGACCTGATCGTCAACACCTGCAGTGGCCCA
GACATCGCACGCTCCGTCTCCTGCCACTGCTCTCCCGAGATGCCGTGGACTTCTTSCGCGGCCACCTGG
TCCCTAAGGAGATGTGCTGTGGGAGTCACTGGGAGAGAGCTGGATGCGGCCCCGTTCCGAGTGGCCGCG
GGAGCCACAGTGGCCCTTACGTGCCCAAGTTCCACAGCGGTGGGAGCCCTCTGTGGATGTGCTGCAG
GAGGCCCCCTGGGAGGTGGAGGGCTGGCGTCTGCCCCATCGAGGAGGTGAGTCCAGTGAGCCGACAGT
CCATAAGAACTCCAGAAAGCACAGCCCCACTTCAGAGCCACCCCCCGGGGGATGCCCTACCACAGT
CAGCTCCCCACATACTCACAGGGGCTACCAGCCAACACCAGCCATGGCCAAGTACGTCAAGATCCTGTAT
GACTTCACAGCCCGAAATGCCAACGAGCTATCGGTGCTCAAGGATGAGGTCTAGAGGTGCTGGAGGACG
GCCGGCAGTGGTGAAGCTGCGCAGCCGAGCGGCCAGGCGGGGTACGTGCCCTGCAACATCCTAGGCGA
GGCGCGACCGGAGGACGCCGGCGCCCCGTTTCGAGCAGGCCGCTCAGAAGTACTGGGGCCCCCGCCAGCCCG
ACCCACAAGCTACCCCCAAGCT**TCCCGGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACG**
ACGAGCTCATCCGGAAAATCAGCAACATCAGGGCGCAGCCACAGAGGCACTTCCGCGTGGAGCGCAGCCA
GCCCCGTGAGCCAGCCGCTCACCTACGAGTCCGGTCCGGACGAGGTCCGCGCCTGGCTGGAAGCCAAGGCC
TTCAGCCCCGCGGATCGTGGAGAACCTGGGCATCCTGACCGGGCCGAGCTCTTCTCCCTCAACAAGGAGG
AGCTGAAGAAAGTGTGCGGCGAGGAGGGCGTCCGCGTGTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCTTCT
GGAGAAGCAGCAAAGTGGGTCCGAGCTGGAAGAACTCATGAACAAGTTTCAATCCATGAATCAGAGGAGG
GGGGAGGACAGCT**TAGG**CCAGCTGCCTTGGGTGGGGCTGCGSAGGGGAAGCCACCCACAATGCATGG
AGTATTATTTTATATGTGTATGTATTTGTATCAAGGACACGAGGGGGTGTGGTGTGCTGGCTAGAGGTC
CCTGCCCCCTGTCTGGAGGCACAACGCCCATCCTTAGGCCAAACAGTACCCAAGGCCTCAGCCACACCAA
GACTAATCTCAGCCAAACCTGCTGCTTGGTGGTGCCAGCCCCTTGTCCACCTTCTCTTGAGGCCACAGAA
CTCCCTGGGGCTGGGGCTCTTTCTCTGGCCTCCCCTGTGCACCTGGGGGGTCTGGCCCCCTGTGATGCT
CCCCATCCCCACCCACTTCTACATCCATCCACACCCAGGGTGAGCTGGAGCTCCAGGCTGGCCAGGCT
GAACCTCGCACACACGAGAGTTCTGCTCCCTGAGGGGGGCCCCGGGAGGGGCTCCAGCAGGAGGCCGTGG
GTGCCATTCCGGGGGAAAGTGGGGGAACGACACACACTTCACCTGCAAGGGCCGACAACGAGGGGACACC
GTGCCGGCTTCAGACACTCCAGCGCCCACTCTTACAGGCCAGGACTGGAGCTTTCTCTGGCCAAGTTT
CAGGCCAATGATCCCGCATGGTGTGGGGGTGCTGGTGTGTCTTGGTGCCTGGACTTGAGTCTCACCT
ACAGATGAGAGGTGGCTGAGGCACCAGGGCTAAGCAATTAACCAGTTAAGTCTCCAGGAAAAAAAAA
AAAAAA

10

20

30

開始コドンおよび停止コドンはマイクロアレイプローブに対応する位置と共にボールド体で示されている。

40

【0 5 1 2】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000320828に記載されており、配列番号126に示す配列を有する。

【化 10】

MSQSGAVSCCPGATNGSLGRSDGVAKMSPKDLFEQRKKYSNSNV
 IMHETSQYHVQHLATFIMDKSEAITSVDDAIRKLVQLSSKEKIWTQEMLLQVNDQSLR
 LLDIESQEELEDPLPTVQRSQTVLNQLRYPVSVLLVCQDSEQSKPDVHFFHCDEVEA
 ELVHEDIESALADCRLGKKMRPQTLKGHQEKIRQRQSILPPPQGPAPIPFQHRGGDSP
 EAKNRVGPQVPLSEPGFRRRESQEEPRAVLAQKIEKETQILNCALDDIEWFVARLQKA
 AEAFKQLNQKKKKKKKKKAPAEGLVTLRARPPSEGEFIDCFQKIKLAINLLAKLQKH
 IQNPSAAELVHFLFGPLDLIVNTCSGPDIAERSVSCPLLSRDAVDFLRGHLVPKEMSLW
 ESLGESWMRPRSEWPREPQVPLYVPKFHSGWEPPVDVLQEAPWEVEGLASAPIEEVSP
 VSRQSIRNSQKHSPTSEPTPPGDALPPVSSPHTRGYQPTPAMAKYVKILYDFTARNA
 NELSVLKDEVLEVLEDGRQWWKLRSRSGQAGYVPCNILGEARPEDAGAPFEQAGQKYW
 GPASPTHKLPPSFPGNKDELMQHMDEVNDELIRKISNIRAQPQRHFRVERSQPVSQPL
 TYESGPDEVRAWLEAKAFSPRIVENLGILTGPQLFSLNKEELKKVCGEEGVRVYSQLT
 MQKAFLEKQQSGSELEELMNKFHSMNQRRGEDS

10

【0513】

配列ENST00000318562を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。EPS8L2を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0514】

フォワード：配列番号127 GAG ACC TGG CGC CCC GGC (Ex1)

リバーズ：配列番号128 GTG GCC CCG GTC TGA GGC (Ex2)

【0515】

フォワード：配列番号129 GAG CCA GTC CGG GGC CGT G (Ex2)

リバーズ：配列番号130 CTT GGG GCT CAT CTT GGC (Ex3)

【0516】

フォワード：配列番号131 CGA CGG TGT GGC CAA GAT GAG (Ex3)

リバーズ：配列番号132 CGT GGT ACT GCG AGG TC (Ex4)

【0517】

フォワード：配列番号133 CTCCAACGTCATCATGCAC (Ex4)

リバーズ：配列番号134 GATGGCGTCGTCCACAGAC (Ex5)

【0518】

フォワード：配列番号135 CAGTCGCTGCGGCTGCTGG (Ex5)

リバーズ：配列番号136 GGACCGTCTGGCTGCGCTG (Ex6)

【0519】

フォワード：配列番号137 GATGTCCACTTCTTCCACTGC (Ex6)

リバーズ：配列番号138 CCGAATCTTCTCCTGGTGTC (Ex8)

【0520】

フォワード：配列番号139 GAGGCCAAGAATCGCGTGGGC (Ex8)

リバーズ：配列番号140 GTCCAGGGCGCAGTTGAGG (Ex10)

【0521】

フォワード：配列番号141 CGACTGCTTCCAGAAAATC (Ex11)

リバーズ：配列番号142 CGAAGAGGAAGTGCACGAG (Ex12)

【0522】

フォワード：配列番号143 GATGTGCTGTGGGAGTCAC (Ex13)

リバーズ：配列番号144 GAGGGGCACCTGTGGCTC (Ex14)

【0523】

フォワード：配列番号145 GGTGGAGGGGCTGGCGTC (Ex14)

リバーズ：配列番号146 GGCTCTGAAGTG GGGCTGTG (Ex15)

【0524】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0525】

40

50

EPS8L2を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。

【0526】

プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号147

GCTTCCCGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACGACGAGCTCA

配列番号148

GCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCCGG

配列番号149

GCCGTCGGGAGTCGCAGGAGGAGCCGCGGGCCGTGCTGGCTCAGAAGATAG

配列番号150

GCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC

配列番号151

GTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCTTCCTGGAGAAGCAGCAAAG

【0527】

EPS8L2に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0528】

EPS8L2に対する抗体には、部分組換えEPS8L2（アミノ酸615～アミノ酸715）に対して産生させたマウスモノクローナル抗体である、Abnovaカタログ番号H00064787-M01、および完全長ヒトEPS8L2タンパク質に対して産生させたマウスポリクローナル抗体であるAbnovaカタログ番号H00064787-B01などがあるが、これらに限るわけではない。

【0529】

[実施例12]

FASTKD1

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、FASTKD1が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではFASTKD1が過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、FASTKD1は過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、FASTKD1を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0530】

FASTKD1に対応するmRNAの配列は、ENSEMBLアクセッション番号ENST00000260971に記載されており、配列番号152に示す配列を有する。

10

20

30

【化 1 1】

1 ATAAACCCCTGAGATATGAGGGTTGGGCGAGACATCCGAGCCTGTTTCGTTCCGTGTTGGG
61 ACCAGGAATAACCCCTGACTTCTGAGCTTTCATAACCCCGAGGATCCTCCAGAAATTTGCG
121 GCGCGCTGAGGGAAAACCTTGCTGAAGCTGTACATTGGAATGCGTTTACAGTCATTGTAA
161 TGGGAAGCAAAATACATGAAGGAAAACTGTTATTTGTATCCCTGCTTATTGCACCTGACG
241 ACTAGTTGCAGATGGTTTTGTTTACCTAAGAAAACTTGTGATATAAATGAAAAAACACC
301 TGTTTTCTAGAGTCATTGGTTACAAATATGCTTCGTCTAAGAGCTATTTGTCCATTCTC
361 CTGGAGAGTGTTTCAATTTGACCCATCAGTTGTGAACCACTAATTATTCAGATGAATAA
421 GTCTACAGATGAGGAGCAAATGTTTGGTTTTATTGAAAGAAACAAAGCCATACTTTCAGA
481 AAAGCAAGTGGGATGTGCATTTGATATGCTTTGGAAGCTTCAAAGCAGAAGACCAGCCT
541 GTTAAAAAATGCTGAGTATGTCAGAGACCATCCTCAATTTCTTACTCTTCATAATTTAGC
601 TACAAATAAATTCAAATTAATGAATGACGATACCCTGGTGAATGTGTTATACGTCACACA
661 ACAGTTTGCTGGTGAGGCCCATGACCCGCTAGTTGAAGCACTAGTTACAGAAGCATGGAG
721 AAGGCTAGAAAGGTTTGATATTAACTGCTCTCAGAAATTTTCTTCTTGCCCTAGCAGATCA
781 GCATTTGTATTTTAGTCCATTAATGGGAAAAATAGCTGATATTGTTTCATAGGAACTTGGA
841 AACCACACAGGACTTAAGTTCCTTGCTGCTGCTGATGGTCAACATATCTTCTTTAATATC
901 ACGACATTTTCAACAACAACCTGGTGAACAAAACAGAACTTCTTTTTGACACCATAGATTC
961 TTCTGAGGTCAACGTTGCAAAAAGCATAGCAAAGTTTCTTCGAAATGTTAGATATCGTTA
1021 TCAACCACTATTAGAAAGATGTAATAACCTATTTTTAAGTAATGTGGACCACCTTGATTT
1081 GGATTCCATCAGTAAAATACTTAGTGTATACAAATTTCTACAATTTAATAGTTTTGAATT
1141 TATTATAATGGCTAAAAAGAAGCTAACTGAAATGATTCTCTGTGTAATCATCTGCTAG
1201 CTTTGTAAAATTGTTTGTAGCATTGGGACCCATTGCAGGACCTGAAGAAAAGAAACAAC
1261 TAAATCAACTATGTTTATTGATGTGAGAGGACCTAACTGGCGAGCAAGCCCTGGCAGTGTT
1321 GGGAGCAATGGGAGATATGGAAAGCAGAACTCATGTCTGATTAAAAGAGTTACTTTCAGT
1381 TCTGCATAAACATTTGGATGGCTATAAACCATTAGAGTTGTTGAAGATAACTCAAGAATT
1441 AACTTTTCTGCATTTCCAAAGGAAGGAGTTTTTTGCGAACTTAGAGAATTACTGCTTAG
1501 TTATTTGAAAAATAGTTTTCATACCAACTGAGGTGTCTGTTCTGGTCCGTGCTATTTCCCT
1561 GCTCCCTTCTCCTCACTTGGACGAAGTGGGATATCCCGAATTGAAGCCGTTTTACCACA
1621 GTGTGACCTAAATAACCTGAGTAGTTTTGCCACATCTGTTTTAAGATGGATTTCAGCATGA
1681 TCACATGTATTTGGATAATATGACTGCGAAACAACCTGAACTACTTCAAAAATTAGATCA
1741 CTATGGTCTGTCAGAGACTACAACACAGCAACAGTTTGGATCTGTTACGGAAGGAACCTAA
1801 ATCTCTCAAAGGAAACACGTTTCCCTGAGTCACTTCTTGAAGAAATGATTGCTACTTTACA
1861 GCATTTTCATGGATGATATTAATTACATAAATGTTGGGGAGATTGCATCTTTTATTTCTAG
1921 TACTGATTACCTCAGTACTTTGCTACTAGATAGGATAGCCTCAGTGGCTGTTTCAGCAGAT
1981 TGAAAAGATCCATCCTTTTACAATCCCTGCTATTATTTCGTCCATTTCAGCGTATTGAACTA
2041 TGATCCACCTCAAAGGGATGAATTTTTGGGAACTTGCGTGCAACATCTTAATCTTACTT
2101 AGGTATATTGGATCCTTTTATATTAGTGTCTTGGTTTTCTCTTTGGCCACACTTGAATA
2161 TTTTCCAGAAGATCTGCTAAAGGCAATTTTAAACATCAAATTTCTAGCTAGATTGGATTC
2221 TCAACTTGAAAGTATTGGTGGCATGGATGGAAACACAACAGCAGATTTTAAATGTTAGC
2281 AGAGGTACTAGGAGGAATCAATTGTGTAAAAGCCTCGGTTCTTACGCCTTATTACCACAA
2341 AGTAGATTTTGAAGTGTATCTTGGATAAAAAGAAAAAACCTCTTCCGTATGGAAGCCATAA
2401 TATAGCATTGGGACAACCTACCAGAAATGCCCTGGGAATCAAATATCGAAATAGTTGGATC
2461 AAGGCTGCCACCAGGGGCTGAAAGGATTGCTTTGGAATTTTTGGATTCAAAGCACTTTG
2521 TAGAAATATCCCTCACATGAAAGGAAAATCTGCTATGAAAAACGACATTTGGAAATTCT
2581 GGGGTATCGTGTAATTCAGATTTCCAGTTTGAATGGAACCTCTATGGCACTGTCAACAAA
2641 GGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGAATGTATTTGGAGAAGTCAAGTCATGTTGTA
2701 GTTTTTATTTAAATGAATGTTATCGTGTGTTACATTTGGACCTATTTTAAATAAGTGGC
2761 CTGTCTC

10

20

30

【0 5 3 1】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000260971に記載されており、配列番号153に示す配列を有する。

40

【化 1 2】

1 MKKTPVFLESIVTNMLRLRAICPFSWRVFQFRPISCEPLIIQMKNCTDEEQMFGFIERNK
 61 AILSEKQVGCADFMDLWKLOKQKTSLLKNAEYVRDHPQFLT LHNLATNKFKLMNDDTLVNV
 121 LYVTQQFAGEAHDPLVEALVTEAWRRRLERFDIKLLSEFSSCLADQHLYFSPLMGKIADIV
 181 HRNLETTQDLSSLSVLMVNISSLISRHFQQQLVNKTELLFDTIDSSEVNVAKSIKFLRN
 241 VRRYQPILLERCNNVFLSNVDHLDLDSISKILSVYKFLQFNSFEFIIMAKKKLTEMIPLC
 301 NHPASFVKLFVALGPIAGPEEKKQLKSTMLLMSEDLTGEQALAVLGAMGDMESRNSCLIK
 361 RVTSVLHKHLDGYKPLELLKITQELTFLHFQKKEFFAKLRELLLSYLKNSFIPTVSVLV
 421 RAISLLPSPHLDEVGISRIEAVLPQCDLNNLSSFATSVLRWQHDMYLDNMTAKQLKLL
 481 QKLDHYGRQLQHSNSLDLLRKELKSLKGNTFPESLLEEMIATLQHFMDINYNINVGEIA
 541 SFISSTDYLSLTLDDRIASVAVQQIEKIHPTIPAIIRPFSVLNYDPPQRDEFLGTCVQH
 601 LNSYLGILDPFILVFLGFSLATLEYFPEDLLKAFNIKFLARLDSQLESIGGMDGTQQQI
 661 FKMLAEVLGGINCVKASVLTPIYHKVDFECILDKRKKPLPYGSHNIALGQLPEMPWESNI
 721 EIVGSRLPPGAERIALEFLDSKALCRNIPHMKGKSAMKKRHLEILGYRVIQISQFEWNSM
 781 ALSTKDARMDYLRECI FGEVKSC L

10

【0 5 3 2】

FASTKD1核酸配列を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0 5 3 3】

FASTKD1核酸を増幅するためのプライマー対の例には次に挙げるものがある。

【0 5 3 4】

フォワード：配列番号154 TGAATGACGATACCCCTGGTG

リバーズ：配列番号155 AGCCTTCTCCATGCTTCTGT

20

【0 5 3 5】

フォワード：配列番号156 CCATGACCCGCTAGTTGAAG

リバーズ：配列番号157 TGATCTGCTAGGCAAGAGGAA

【0 5 3 6】

フォワード：配列番号158 TTCCTCTTGCTAGCAGATCA

リバーズ：配列番号159 TGTTGACCATCAAGACAGACA

【0 5 3 7】

フォワード：配列番号160 TCCTCTGTGTAATCATCCTGCT

リバーズ：配列番号161 CTCGCCAGTTAGGTCCTCTG

【0 5 3 8】

フォワード：配列番号162 GGAGCAATGGGAGATATGGA

リバーズ：配列番号163 TTCCTTTGGAAATGCAGAAAA

【0 5 3 9】

フォワード：配列番号164 TGCATTTCCAAAGGAAGGAG

リバーズ：配列番号165 CAAAGTGAGGAGAAGGGAGCA

【0 5 4 0】

フォワード：配列番号166 AAATGTTGGGGAGATTGCAT

リバーズ：配列番号167 TCAATACGCTGAATGGACGA

【0 5 4 1】

フォワード：配列番号168 GATCCACCTCAAAGGGATGA

リバーズ：配列番号169 GGCCAAAGAGAAACCAAGAA

【0 5 4 2】

フォワード：配列番号170 GTGTTTCTTGTTTCTCTTTGG

リバーズ：配列番号171 CTGTTGTGTTCCATCCATGC

【0 5 4 3】

フォワード：配列番号172 GCATTGGGACAACCTACCAGAA

リバーズ：配列番号173 GTATGGGAGCGCAAAAGAAG

【0 5 4 4】

フォワード：配列番号174 TGTGTTGCTTCATATTTGTACCC

リバーズ：配列番号175 CATAGCAGATTTTCCTTTTCATGTG

50

【0545】

フォワード：配列番号176 TGACCGCTTCTGTCAACAAT

リバース：配列番号177 TGAATCCAAAAATTCCAAAGC

【0546】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0547】

FASTKD1を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号178 GACCCGCTAGTTGAAGCACT

配列番号179 ACAGAAGCATGGAGAAGGCT

配列番号180 GAACTTGGAAACCACACAGGA

配列番号181 TTGTAGCATTGGGACCCATT

配列番号182 TGCATAAACATTTGGATGGC

配列番号183 TTCTGGTCCGTGCTATTTCC

配列番号184 GTGGCTGTTCAGCAGATTGA

配列番号185 GAACTTGGCTGCAACATCTT

配列番号186 CCAGAAGATCTGCTAAAGGCA

配列番号187 TGCCCTGGGAATCAAATATC

配列番号188 GGATTGCTTTGGAATTTTGG

配列番号189 ATGGATGGAACACAACAGCA

【0548】

マイクロアレイ上で使用したFASTKD1核酸を検出するためのプローブは、配列番号190に示す配列を有する：TGAATGGAAGCTCTATGGCACTGTCAACAAAGGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGA。

【0549】

FASTKD1に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0550】

FASTKD1に対する抗体には、N末端（アミノ酸2～100）に対するマウス抗ヒトFLJ21901ポリクローナル抗体、カタログ番号H00079675-A01などがあるが、これに限るわけではない。

【0551】

[実施例13]

IKBKE

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、IKK-I；IKKE；IKKI；KIAA0151；MGC125294；MGC125295；MGC125297とも呼ばれているIKBKE（Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells，kinase epsilon）が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではIKBKEが過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、IKBKEは過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、IKBKEを他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0552】

IKBKEは、IκBをリン酸化する能力を有する大IκBキナーゼ複合体のメンバーである。IKKは、IκBαのユビキチン化および分解に必要なIκBα中の2つのセリン残基の一方だけをリン酸化する。しかしIκBαの分解はNF-κB上の核局在化シグナルを露出させて、その核内移行をもたらす、それは、そこで特異的プロモーターに結合して、転写を活性化する。（PMID：10882136）。

10

20

30

40

50

【0553】

IKBKEに対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000367120に記載されており、配列番号191に示す配列を有する。

【化13-1】

GAGAGAGCTGAGAGCCAGGACTCAGTGCTGAGCTTGGTGTCCCACCGCCACAAGGAGGCAGGGAAGAAAC
CCACTAGTCCCAGCTCCTGGGGTGGCACAGACATTGCAACTGGCCCTGCCTGTGGGTCTAGGGGCCCTT
GGCTACCAGGAGGCTAAGAACACTGCTCATGAATGACAGTGAGCCCTGAAAGCTCTGGGGGTGTACCCCA
GTCCCACAAGCCTGCATCCCTGCAGTGGAGATGGGCTCAGCTCCTGGACGTGCCACAGACAGAAAGCAT
AACATACACTCGCCAGGAAGAGCCTTTGCCTGACTCAGGGCAGCTCAGAGTGTGGGGCAGAAGGTGACCA
GCCAGCTCAGGGCAGGAGATG**C**AGAGCACAGCCAATTACCTGTGGCACACAGATGACCTGCTGGGGCAGG
GGGCCACTGCCAGTGTGTACAAGGCCCGCAACAAGAAATCCGGAGAGCTGGTTGCTGTGAAGGTCTTCAA
CACTACCAGCTACCTGCGGGCCCCGCGAGGTGCAGGTGAGGGAGTTTGAGGTTCCTGCGGAAGCTGAACCAC
CAGAACATCGTCAAGCTCTTTGCGGTGGAGGAGACGGGCGGAAGCCGGCAGAAGGTACTGGTGATGGAGT
ACTGCTCCAGTGGGAGCCTGCTGAGTGTGCTGGAGAGCCCTGAGAATGCCTTTGGGCTGCCTGAGGATGA
GTTCTTGGTGGTGTGCTGCGCTGTGTGGTGGCCGGCATGAACACCTGCGGGAGAACGGCATTGTGCATCGC
GACATCAAGCCGGGGAACATCATGCGCCTCGTAGGGGAGGAGGGGCAGAGCATCTACAAGCTGACAGACT
TCGGCGCTGCCCGGGAGCTGGATGATGATGAGAAAGTTCGTCTCGGTCTATGGGACTGAGGAGTACCTGCA
TCCCGACATGTATGAGCGGGCGGTGCTTCGAAAGCCCCAGCAAAAAGCGTTCGGGGTGACTGTGGATCTC
TGGAGCATTGGAGTGACCTTGTAACATGCAGCCACTGGCAGCCTGCCCTTCATCCCCCTTTGGTGGGCCAC
GGCGGAACAAGGAGATCATGTACCGGATCAGCACGGAGAAGCCGGCTGGGGCCATTGCAGGTGCCCAGAG
GCGGGAGAACGGGCCCCCTGGAGTGGAGCTACACCTCCCCATCACCTGCCAGCTGTCACTGGGGCTGCAG
AGCCAGCTGGTGGCCATCCTGGCCAACATCCTGGAGGTGGAGCAGGCCAAGTGCTGGGGCTTCGACCAGT
TCTTTGCGGAGACCAGTGACATCCTGCAGCGAGTTGTCTCCATGTCTTCTCCCTGTCCCAGGCAGTCTCT
GCACCACATCTATATCCATGCCCCACAACACGATAGCCATTTTCCAGGAGGCCGTGCACAAGCAGACCAGT
GTGGCCCCCGACACCAGGAGTACCTCTTTGAGGGTACCTCTGTGTCTTCGAGCCCAGCGTCTCAGCAC
AGCACATCGCCACACGACGGCAAGCAGCCCCCTGACCTCTTCAGCACAGCCATCCCTAAGGGGCTGGC
CTTCAGGGACCCTGCTCTGGACGTCCCCAAGTTCTGTCACCAAGTGACCTGCAGGCGGATTACAACACT
GCCAAGGGCGTGTGGGGCGCCGGCTACCAGGCCCTGCGGCTGGCACGGGSCCTGCTGGATGGGCAGGAGC
TAATGTTTCGGGGGCTGCACTGGGTGCTGAGGTGCTCCAGGCCACATGCAGACGGACTCTGGAAGTGGC
AAGGACATCCCTCCTCTACCTCAGCAGCAGCCTGGGAAGTGAAGGTTTCTCAGCAGCGTGGCTGGAACGCT
GAGATCCAGGAAGTGAAGGCGGCTGCAGAACTGAGGTCCAGGCTGCGGACTCTAGCGGAGGTCTCTCCA

10

20

【化13-2】

GATGCTCCCAAAATATCACGGAGACCCAGGAGAGCCTGAGCAGCCTGAACCGGGAGCTGGTGAAGAGCCG
GGATCAGGTACATGAGGACAGAAGCATCCAGCAGATTCACTGCTGTTTGGACAAGATGAACCTCATCTAC
AAACAGTTCAAGAAGTCTAGGATGAGGCCAGGGCTTGGCTACAACGAGGAGCAGATTACAAAGCTGGATA
AGGTGAATTTAGTCAATTTAGCCAAAAGACTCCTGCAGGTGTTCCAGGAGGAGTGCCTGCAGAAGTATCA
AGCGTCTTAGTACACACACGGCAAGAGGATGAGGGTGGTGACAGAGACCAGGAACCACCTGCGCCTGGTT
GGCTGTTCTGTGGCTGCCTGTAACACAGAAGCCCAGGGGGTCCAGGAGAGTCTCAGCAAGCTCCTGGAAG
AGCTATCTCACCAGCTCCTTCAGGACCGAGCAAAGGGGGCTCAGGCCTCGCCGCCCTCCCATAGCTCCTTA
CCCCAGCCCTACACGAAAGGACCTGCTTCTCCACATGCAAGAGCTCTGCGAGGGGATGAAGCTGCTGGCA
TCTGACCTCCTGGACAACAACCGCATCATCGAACGGCTAAATAGAGTCCAGCACCTCCTGATGTCT**G**AG
CTCCATGGGGCACATGAGGCATCCTGAAGCATTAGAATGATTCCAACACTGCTCTTCTGCACCATGAGAC
CAACCCAGGGCAAGATCCCATCCCATCACATCAGCCTACCTCCCTCCTGGCTGCTGGCCAGGATGTCGCC
AGCATTACCTTCCACTGCCTTTCTCCCTGGGAAGCAGCAGCTGAGACTGGGCACCAGGCCACCTCTGT
TGGGACCCACAGGAAGAGTGTGGCAGCAACTGCCTGGCTGACCTTTCTATCTTCTCTAGGCTCAGGTAC
TGCTCCTCCATGCCATGGCTGGGCGTGGGGAGAAGAAGCTCTCATACGCCCTTCCACTCCCTCTGGTT
TATAGGACTTCACTCCCTAGCCAACAGGAGAGGAGGCTCCTGGGGTTTCCCCAGGGCAGTAGGTCAAAC
GACCTCATCAGTCTTCTTCTCTTCAAGCGTTTCATGTTGAACACAGCTCTCTCCGCTCCCTTGTGA
TTTCTGAGGGTCACCACTGCCAGCCTCAGGCAACATAGAGAGCCTCCTGTTCTTTCTATGCTTGGTCTGA
CTGAGCCTAAAGTTGAGAAAATGGGTGGCCAAGGCCAGTGCCAGTGTCTTGGGGCCCTTTGGCTCTCCC
TCACTCTCTGAGGCTCCAGCTGGTCTGGGACATGCAGCCAGGACTGTGAGTCTGGGCAGGTCCAAGGCC
TGCACCTTCAAGAAGTGAATAAATGTGGCCTTTGCTTCTGTT

30

40

開始コドンと停止コドンはボールド体で示されている。

【0554】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000356087に記載されており、配列番号192に示す配列を有する。

【化 1 4】

MQSTANYLWHTDDLLGQGATASVYKARNKKSSELVAVKVFNNTTS
 YLRPREVQVREFEVLRLKLNHQNIVKLFVEETGGSRQKVLVMEYCSSLSSVLESPE
 NAFGLPEDEFLVLRVAGMNLRENGIVHRDIKPGNIMRLVGEESQSIYKLTDFGA
 ARELDDDEKFVSVYGTEEYLHPDMYERAVLRKPQQAQFGVTVDLWSIGVTLYHAATGS
 LPFI PFGGPRRNKEIMYRITTEKPGAGIAGAQRRENGPLEWSYTLPTCQLSLGLQSQ
 LVPILANILEVEQAKCWGFDQFFAETSDILQRVVHVFSLSQAVLHHIYIHAHNTIAI
 FQEAVHKQTSVAPRHQEYLFEGHLCVLEPSVSAQHIAHTTASSPLTLFSTAI PKGLAF
 RDPALDVPKFVVKVDLQADYNTAKGVLGAGYQALRLARALLDGQELMFRGLHWVMEVL
 QATCRRTLEVARTSLLYLSSSLGTERFSSVAGTPEIQELKAAAE LRSRLRTLAEVLSR
 CSQNITETQESLSSLNRELVKSRDQVHEDRSIQOIQCCLDKMNFIYKQFKKSRMRPGL
 GYNEEQIHKLDKVNFSHLAKRLLQVFQEECVQKYQASLVTHGKMRVHVHETRNHLRLV
 GCSVAACNTEAQGVQESLSKLEELSHQLLQDRAKGAQASPPPIAPYPSPTRKDLLH
 MQELCEGMKLLASDLLDNNRIIERLNRVPAPPDV

10

【0 5 5 5】

配列ENST00000367120を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0 5 5 6】

IKBKEを増幅するためのプライマー対の例には次に挙げるものがある。

【0 5 5 7】

フォワード：配列番号193 GTGCCACAGACAGAAAGCATAAC (EX2)

リバーズ：配列番号194 GGCTGTGCTCTGCATCTC (ex3)

20

【0 5 5 8】

フォワード：配列番号195 GGGGCCACTGCCAGTGTG (ex3)

リバーズ：配列番号196 GCAGGTAGCTGGTAGTGTGAAG (ex4)

【0 5 5 9】

フォワード：配列番号197 GAGGTCCTGCGGAAGCTGAAC (ex4)

リバーズ：配列番号198 CACTCAGCAGGCTCCCACTG (ex5)

【0 5 6 0】

フォワード：配列番号199 CCTGAGGATGAGTTCCTGGTG (ex5)

リバーズ：配列番号200 GTCGCGATGCACAATGCCGTTT (ex6)

【0 5 6 1】

フォワード：配列番号201 GGATGATGATGAGAAGTTCGTCTC

リバーズ：配列番号202 GAACGCTTTTTGCTGGGGC (ex7)

30

【0 5 6 2】

フォワード：配列番号203 CATCCCCTTTGGTGGGCCAC (ex7)

リバーズ：配列番号204 CCGTTCTCCCGCCTCTGG (ex8)

【0 5 6 3】

フォワード：配列番号205 CCTGGAGTGGAGCTACACC (ex8)

リバーズ：配列番号206 CACTTGGCCTGCTCCACCTC (ex9)

【0 5 6 4】

フォワード：配列番号207 GTCCCAGGCAGTCCTGCAC (ex9)

リバーズ：配列番号208 GACGCTGGGCTCGAGGACAC (ex10)

40

【0 5 6 5】

フォワード：配列番号209 GACCCTCTTCAGCACAGCCAT C

リバーズ：配列番号210 GCCGCAGGGCCTGGTAGC (ex12)

【0 5 6 6】

フォワード：配列番号211 GATCCAGGAAGTGAAGCGGC (ex14)

リバーズ：配列番号212 CCTGATCCCGGCTCTTCAC (ex15)

【0 5 6 7】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

50

【0568】

IKBKEを検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。

【0569】

プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号213

CTCCTGTTCTTTCTATGCTTGGTCTGACTGAGCCTAAAGTTGAGAAAATGGGTGGCCAAG

配列番号214

CATCACCTGCCAGCTGTCACTGGGGCTGCAGAGCC

配列番号215

CTATATCCATGCCCACAACACGATAGCCATTTTCC

配列番号216

GGACGTCCCCAAGTTCGTCCCCAAAGTGGACCTGCAGGCG

配列番号217

GGTCCAGGAGAGTCTCAGCAAGCTCCTGGAAGAGCTATCTCAC

【0570】

IKBKEに対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0571】

IKBKEに対する抗体には、ヒトIKKEのアミノ酸700～800内で選択されたKLHコンジュゲート合成ペプチドを抗原としたウサギポリクローナル抗体であるAbcamカタログ番号ab37596；およびヒトIKKイオタ/IKKイプシロンのアミノ酸残基175～188、525～540、または567～580に対応する合成ペプチドに対するマウスモノクローナル抗体であるAbcamカタログ番号ab12142などがあるが、これらに限るわけではない。

【0572】

[実施例14]

PHKG2

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、PHKG2が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではPHKG2が過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、PHKG2は過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、PHKG2を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0573】

PHKG2に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000328273に記載されており、配列番号218に示す配列を有する。

10

20

30

【化 1 5 - 1】

1 AAGGTGAGCGACTGCAGGCAAACCCGGCGACAGCGCAGCTCGCGTCGACCCCTGGCTCCTC
 61 TGCCCTGCCCCCTCAGGCCCCCGCCTCCTTCAGG**AT**GACGCTGGACGTGGGGCCGGAGGAT
 121 GAGCTGCCCCGACTGGGCGCCGCCAAAGAGTTTTACCAGAAGTACGACCCCTAAGGACGTC
 181 ATCGGCAGAGGAGTGAGCTCTGTGGTCCGCCGTTGTGTTTCATCGAGCTACTGGCCACGAG
 241 TTTGCGGTGAAGATTATGGAAGTGACAGCTGAGCGGCTGAGTCCTGAGCAGCTGGAGGAG
 301 GTGCGGGAAGCCACACGGCGAGAGACACATCCTTCGCCAGGTGCGCGGCCACCCCCAC
 361 ATCATCACCCCTCATCGATTCCCTACGAGTCTTCTAGCTTCATGTTCCCTGGTGTGTTGACCTG
 421 ATGCGGAAGGGAGAGCTGTTTGACTATCTCACAGAGAAGGTGGCCCTCTCTGAAAAGGAA
 481 ACCAGGTCCATCATGCGGTCTCTGCTGGAAGCAGTGAGCTTTCTCCATGCCAACAAACATT
 541 GTGCATCGAGATCTGAAGCCCGAGAATATTCTCCTAGATGACAATATGCAGATCCGACTT
 601 TCAGATTTTCGGGTTCTCCTGCCACTTGGAACCTGGCGAGAAGCTTCGAGASTTGTGTGGG
 661 ACCCCAGGGTATCTAGCGCCAGAGATCCTTAAATGCTCCATGGATGAAACCCACCCAGGC
 721 TATGGCAAGGAGGTGACCTCTGGGCCTGTGGGGTGATCTTGTTCACACTCCTGGCTGGC
 781 TCGCCACCCCTTCTGGCACCGGCGGCAGATCCTGATGTTACGCATGATCATGGAGGGCCAG
 841 TACCAGTTCAGTTCCTCCGAGTGGGATGACCGTTCAGCACTGTCAAAGACCTGATCTCC
 901 AGGCTGCTGCAGGTGGATCCTGAGGCACGCTGACAGCTGAGCAGGCCCTACAGCACCCC
 961 TTCTTTGAGCGTTGTGAAGGCAGCCAACCTGGAACCTCACCCCGCCAGCGGTTCCGG

10

【化 1 5 - 2】

1021 GTGGCAGTGTGGACAGTGCTGGGCTGCTGGACGAGTGGCCCTAAGCACCCATCGTGACGG
 1081 CCACTGACCAAGAATGCACTGTTGAGGGAACCTTATGCGCTGCGGTCACTGCCGCACCTC
 1141 ATCGACAACCTGTGCCTTCCGGCTCTACGGGCACTGGGTAAAGAAAGGGGAGCAGCAGAAC
 1201 CGGGCGGCTCTCTTTACGACACCGGCCCCCTGGGCCTTTTCCCATCATGGGCCCTGAAGAG
 1261 GAGGGAGACTCTGCTGCTATAACTGAGGATGAGGCCGTGCTTGTGCTGGGCT**TAG**GCCTC
 1321 AACCCAGGGATTCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTGTATCATTCACGCT
 1381 CCTCTGGGCTCTGGCCTCTGGCCTCAGGCCCACTAATGATCCTGCTACCCCTCTTGAAGAC
 1441 CAGCCCGGTACCTCTCTCCCACTGGCCAGGACTCTGAGATCAGAGCTGGGGTGGAAGGG
 1501 AGCCATTCTGAACGCCACGCCTGGCCCGGTCACTGCTGCATGCACTGCATATGAAATAAA
 1561 ATCTGCTACACGCCAGGG

20

開始コドンと停止コドンはボールド体で示されている。

【0 5 7 4】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000329968に記載されており、配列番号219に示す配列を有する。

【化 1 6】

30

1- MTLDVGPEDLPDWAAAKEFYQKYDPKDVIGRGVSSVVRRCVHRATGHEFAVKIMEVTAE
 61 RLSPEQLEEVREATRRETHILRQVAGHPHIITLIDSYESSFSMFLVFDLMRKGELEFDYLT
 121 EKVALSEKETRSIMRSLLEAVSFLHANNIVHRDLKPENILLDDNMQIRLSDFGFSCHLEP
 181 GEKLRELCGTPGYLAPEILKCSMDETHPGYGKEVDLWACGVILFTLLAGSPFFWHRQIL
 241 MLRMIMEGQYQFSSPEWDDRSSTVKDLISRLQVDPEARLTAEQALQHPFFERCEGSQPW
 301 NLTFRQFRVAVWTVLAAGRVALSTHRVRPLTKNALLRDPYALRSVRHLIDNCAFRLYGH
 361 WVKKEQQNRALFQHRPPGPFPIMGPEEEGDSAAITTEDEAVLVLG

【0 5 7 5】

配列PHKG2を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcなどのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0 5 7 6】

40

PHKG2を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0 5 7 7】

フォワード：配列番号220 CCGCCAAAGAGTTTTACCAG

リバース：配列番号221 TCCATAATCTTCACCGCAA

【0 5 7 8】

フォワード：配列番号222 GGCGAGAGACACACATCCTT

リバース：配列番号223 CAAACACCAGGAACATGAAGC

【0 5 7 9】

フォワード：配列番号224 GCTTCATGTTCTGGTGTGTTG

リバース：配列番号225 TTTTCAGAGAGGGCCACCTT

50

【0580】

フォワード：配列番号226 GGAAGGGAGAGCTGTTTGACT

リバース：配列番号227 TGTGTGGCATGGAGAAAG

【0581】

フォワード：配列番号228 TCAGATTTCTGGGTTCTCCTG

リバース：配列番号229 ATAGCCTGGGTGGGTTTCAT

【0582】

フォワード：配列番号230 ATGAAACCCACCCAGGCTAT

リバース：配列番号231 TGCGTAACATCAGGATCTGC

【0583】

フォワード：配列番号232 CGTTCCAGCACTGTCAAAGA

リバース：配列番号233 CCTTCACAACGCTCAAAGAA

【0584】

フォワード：配列番号234 ACCCCTTCTTTGAGCGTTGT

リバース：配列番号235 CGTACACGATGGGTGCTTAG

【0585】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0586】

PHKG2を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号236 CCGTTGTGTTTCATCGAGCTA

配列番号237 CATCACCTCATCGATTCCT

配列番号238 GGAAGGGAGAGCTGTTTGACT

配列番号239 AGGAAACCAGGTCCATCATG

配列番号240 CAGGGTATCTAGCGCCAGAG

配列番号241 CCTGTGGGTGATCTTGTTT

配列番号242 ACAGCTGAGCAGGCCCTAC

配列番号243 GTTGTGGCAGTGTGGACAGT

【0587】

マイクロアレイ上で使用したPHKG2核酸を検出するためのプローブは、配列番号244に示す配列を有する：CTCAACCCAGGGATTCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTTGATCATTCCA。

【0588】

PHKG2に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0589】

PHKG2に対する抗体には、完全長タンパク質に対するマウスモノクローナル抗体である抗PHKG2、SIGMAのカatalog番号WH0005261M1；PHKG2抗体-N末端、Abcamのカatalog番号ab71129；およびヒトPHKG2のアミノ酸8～57の領域に対するPHKG2抗体、Abcamのカatalog番号ab28642などがあるが、これらに限るわけではない。

【0590】

[実施例15]

P4HB

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、P4HBが過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織ではP4HBが過剰発現することが証明され、驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、P4HBは過剰発現していることが、実施例2～4で述べた方法によってわかった。実施例5は、P4HBを他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診

10

20

30

40

50

断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0591】

P4HBに対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000331483に記載されており、配列番号245に示す配列を有する。

【化17】

```
1  GAGCCTCGAAGTCCGCCGGCCAATCGAAGGCGGGCCCCAGCGGCGCGTGCGCGCCGCGGC
61  CAGCGCGCGCGGGCGGGGGGGCAGGCGCGCCCCGGACCCAGGATTTATAAAGGCGAGGCC
121 GGGACCGGGCGCGCGCTCTCGTCGCCCCCGCTGTCCCAGCGGCGCCAACCGAAGCGCCCCG
181 CCTGATCCGTGTCCGACATGCTGCGCCGCGCTCTGCTGTGCCTGGCCGTGGCCGCCCTGG
241 TGC GCGCCGACGCCCCGAGGAGGAGGACCACGTCCTGGTGCTGCGGAAAAGCAACTTCG
301 CGGAGGCGCTGGCGGCCACAAAGTACCTGCTGGTGGAGTTCTATGCCCCCTGGGTGTGGCC
361 ACTGCAAGGCTCTGGCCCCCTGAGTATGCCAAAGCCGCTGGGAAGCTGAAGGCAGAAGGTT
421 CCGAGATCAGGTTGGCCAAGGTGGACGCCACGGAGGAGTCTGACCTGGCCAGCAGTACG
481 GCGTGCGCGGCTATCCACCATCAAGTTCTTCAGGAATGGAGACACGGCTTCCCCCAAGG
541 AATATACAGCTGGCAGAGAGGCTGATGACATCGTGAAGTGGCTGAAGAAGCGCACGGGCC
601 CGGCTGCCACCACCCTGCCTGACGGCGCAGCTGCAGAGTCCTTGGTGGAGTCCAGCGAGG
661 TGGCTGTATCGGCTTCTTCAAGGACGTGGAGTGGACTCTGCCAAGCAGTTTTTGCAGG
721 CAGCAGAGGCCATCGATGACATAACATTTGGGATCACTTCCAACAGTGACGTGTTCTCCA
781 AATACCAGCTCGACAAAGATGGGGTTGTCTCTTTAAGAAGTTTGATGAAGGCCGGAACA
841 ACTTTGAAGGGGAGGTCAACAAGGAGAACCTGCTGGACTTTATCAAACACAACCAGCTGC
901 CCCTTGTCATCGAGTTCACCGAGCAGACAGCCCCGAAGATTTTGGAGGTGAAATCAAGA
961 CTCACATCCTGCTGTTCTTGCCCAAGAGTGTGTCTGACTATGACGGCAAACCTGAGCAACT
1021 TCAAAACAGCAGCCGAGAGCTTCAAGGGCAAGATCCTGTTTCATCTTCATCGACAGCGACC
1081 ACACCGACAACCAGCGCATCCTCGAGTTCTTTGGCCTGAAGAAGGAAGAGTGCCCGGCCG
1141 TGC GCTCATCACCTGGAGGAGGAGATGACCAAGTACAAGCCCGAATCGGAGGAGCTGA
1201 CGGCAGAGAGGATCACAGAGTCTGCCACCGCTTCTGGAGGGCAAATCAAGCCCCACC
1261 TGATGAGCCAGGAGCTGCCGGAGGACTGGGACAAGCAGCCTGTCAAGGTGCTTGTGGGA
1321 AGA ACTTTGAAGACGTGGCTTTTGATGAGAAAAAAACGTCTTTGTGGAGTCTATGCC
1381 CATGGTGTGGTCACTGCAAACAGTTGGCTCCCATTTGGGATAAACTGGGAGAGACGTACA
1441 AGGACCATGAGAACATCGTCATCGCCAAGATGGACTCGACTGCCAACGAGGTGGAGGCCG
1501 TCAAAGTGACAGCTTCCCCACACTCAAGTTCTTTCTGCCAGTGCCGACAGGACGGTCA
1561 TTGATTACAACGGGGAACGCACGCTGGATGGTTTTAAGAAATTCCTGGAGAGCGGTGGCC
1621 AGGATGGGGCAGGGGATGATGACGATCTCGAGGACCTGGAAGAAGCAGAGGAGCCAGACA
1681 TGGAGGAAGACGATGATCAGAAAGCTGTGAAAGATGAACTGTAATACGCAAAGCCAGACC
1741 CGGGCGCTGCCGAGACCCCTCGGGGGCTGCACACCCAGCAGCAGCGCACGCCTCCGAAGC
1801 CTGCGGCCTCGCTTGAAGGAGGGCGTCGCCGGAACCCAGGGAACCTCTCTGAAGTGACA
1861 CCTCACCCCTACACACCGTCCGTTCACCCCGTCTCTTCTTCTGCTTTTCGGTTTTTGG
1921 AAAGGGATCCATCTCCAGGCAGCCACCCTGGTGGGGCTTGTTCCTGAAACCATGATGT
1981 ACTTTTTTCATACATGAGTCTGTCCAGAGTGCTTGCTACCGTGTTGGAGTCTCGCTGCCT
2041 CCCTCCCGCGGGAGGTTTTCTCTCTTTTTGAAAATTCGGTCTGTGGGATTTTGTAGACATT
2101 TTTTCGACATCAGGGTATTTGTTCCACCTTGGCCAGGCCTCCTCGGAGAAGCTTGTCCCCC
2161 GTGTGGGAGGGACGGAGCCGGACTGGACATGGTCACTCAGTACCGCCTGCAGTGTGCCA
2221 TGA CTGATCATGGCTCTTGCAATTTTGGGTAAATGGAGACTTCCGGATCCTGTCAGGGTG
2281 TCCCCCATGCCTGGAAGAGGAGCTGGTGGCTGCCAGCCCTGGGGCCCGGCACAGGCCTGG
2341 GCCTTCCCCTTCCCTCAAGCCAGGGCTCCTCCTCCTGTCTGTTGGGCTCATTGTGACCACTG
2401 GCCTCTCTACAGCACGGCCTGTGGCCTGTTCAAGGCAGAACACGACCCCTGACTCCCGG
2461 GTGGGAGGTGGCCAAGGATGCTGGAGCTGAATCAGACGCTGACAGTCTTTCAGGCATT
2521 CTATTTCACAATGAATTGAACACATTGGCCAAATAAAGTTGAAATTTTACCACCTGT
```

10

20

30

40

開始コドンおよび停止コドンはマイクロアレイプローブに対応する位置と共にボールド体で示されている。

【0592】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000327801に記載されており、配列番号246に示す配列を有する。

【化 18】

1 MLRRALLCLAVAALVRADAPEEEDHVLVLRKSNFAEALAAHKYLLVEFYAPWCGHCKALA
 61 PEYAKAAGKKAEGSEIRLAKVDATEESDLAQYGVRGYPTIKFFRNGDTASPKKEYTAGR
 121 EADDIVNWLKKRTGPAATTLPDGAAAESLVESSEVAVIGFFKDVESDSAKQFLQAAEAID
 181 DIPFGITNSDVFSKYQLDKDGVVLFKKFDEGRNNFEGEVTKENLLDFIKHNQLPLVIEF
 241 TEQTAPKIFGGEIKTHILLFLPKSVSDYDGLKLSNFKTAAESFKGKILFIFIDSHTDNQR
 301 ILEFFGLKKEECPAVRLITLLEEMTKYKPESEELTAERITEFCHRFLEGKIKPHLMSQEL
 361 PEDWDKQPVKVLVGKNFEDVAFDEKKNVFVEFYAPWCGHCKQLAPIWDKLGETYKDHENI
 421 VIAKMDSTANEVEAVKVHSFPTLKFFPASADRTVIDYNGERTLDGFKKFLESQGDGAGD
 481 DDDLEDLEEAEEPDMEEEDDDQKAVKDEL

【0593】

10

配列P4HBを増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0594】

P4HBを増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0595】

フォワード：配列番号247：GCTGCGGAAAAGCAACTTC

リバース：配列番号248 CTGATCTCGGAACCTTCTGC

【0596】

フォワード：配列番号249 GGCTATCCCACCATCAAGTT

リバース：配列番号250 TCTTCAGCCAGTTCACGATG

20

【0597】

フォワード：配列番号251 GCAGAGTCCTTGGTGGAGTC

リバース：配列番号252 TGGAAGTGATCCCAAATGGT

【0598】

フォワード：配列番号253 ACCATTTGGGATCACTTCCA

リバース：配列番号254 GGTGACCTCCCCTTCAAAGT

【0599】

フォワード：配列番号255 CCCCTTGTCATCGAGTTCAC

リバース：配列番号256 TGCTCAGTTTGCCGTCATAG

【0600】

フォワード：配列番号257 TCACATCCTGCTGTTCTTGC

リバース：配列番号258 GTCGCTGTCGATGAAGATGA

30

【0601】

フォワード：配列番号259 GACGGCAGAGAGGATCACAG

リバース：配列番号260 TTCTTCCCAACAAGCACCTT

【0602】

フォワード：配列番号261 AGCCTGTCAAGGTGCTTGT

リバース：配列番号262 CAAATGGGAGCCAAGTGT

【0603】

フォワード：配列番号263 ACAGCTTCCCCACACTCAAG

リバース：配列番号264 CACCGCTCTCCAGGAATTT

40

【0604】

フォワード：配列番号265 GCACGCTGGATGGTTTTAAG

リバース：配列番号266 TCATCGTCTTCTCCATGTCT

【0605】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0606】

P4HBを検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には

50

次に挙げるものがある。

配列番号267 CACAAGTACCTGCTGGTGGA

配列番号268 GGCTTCCCCCAAGGAATATA

配列番号269 GCTTCTTCAAGGACGTGGAG

配列番号270 CTCGACAAAGATGGGGTTGT

配列番号271 TCACATCCTGCTGTTCTTGC

配列番号272 CTATGACGGCAAACCTGAGCA

配列番号273 AAAATCAAGCCCCACCTGAT

配列番号274 TGAAGACGTGGCTTTTGATG

配列番号275 GGTCATTGATTACAACGGGG

配列番号276 ATGACGATCTCGAGGACCTG

【0607】

マイクロアレイ上で使用したP4HB核酸を検出するためのプローブは、配列番号277に示す配列を有する：

GGCATTCTATTTTACAATCGAATTGAACACATTGGCCAAATAAAGTTGAAATTTTCCCC。

【0608】

P4HBに対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0609】

P4HBに対する抗体には、残基400～500に対する抗P4HB、Abcamのカatalog番号ab31811（ウサギポリクローナル）；およびLifespan BiosciencesのPDI（P4HB）マウス抗ヒトモノクローナル抗体、Catalog番号LS-C38385などがあるが、これらに限るわけではない。

【0610】

[実施例16]

P2RX4

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、P2RX4が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、P2RX4が過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、P2RX4は過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、P2RX4を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0611】

P2RX4

(P2X4；P2X4R；P2RX4とも呼ばれる)

P2Xプリン受容体4（P2X4）（ATP受容体）（プリン作動性受容体

ENSG00000135124

【0612】

P2RX4に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000337233に記載されており、配列番号278に示す配列を有する。

10

20

30

40

【化 1 9】

```

1 AAGTGCTGGGATGACAGGTGTGAGCCACCGCCCCCGCCCCCTCGCCCGCCTTTTGAAGGA
61 GCCTTTTCGTCCTCAAGGGGCGAGGCCACTCCCCCCCCGCGAGTCCATGCCCCCTAGAGGG
121 TCATCGTTCCCGACGGGGAGGTGGCGCCCTCCCCCGGGCCCCGGGCCCCGACCGCCCGTG
181 CTGCCTCCTTCCGGGCCCTCCTCCGCGATGACGGCGCGCGCCAGCAGGCCAGGCGGACTGG
241 GCGGGGCTCCGAGCGGGGACTGGGACCCAGACCGACTAGGGGACTGGGAGCGGGCGGCGC
301 GGCCATGGCGGGGCTGCTGCGCCGCGCTGGCGGCCTTCTCTGTTGAGTACGACACGCCGCG
361 CATCGTGTCTATCCGACGCGCAAAGTGGGGCTCATGAACGCGCGCTGCAACTGCTCAT
421 CCTGGCCTACGTATCGGGTGGGTGTTTGTGTGGGAAAAGGGCTAOCAGGAAACTGACTC
481 CGTGGTCAGCTCCGTTACGACCAAGGTCAAGGGCGTGGCTGTGACCAACACTTCTAAACT
541 TGGATTCGGGATCTGGGATGTGGCGGATTATGTGATACAGCTCAGGAGGAAACTCCCT
601 CTTCTCATGACCAACGTGATCCTCACCATGAACCAGACACAGGGCCTGTGCCCGAGAT
661 TCCAGATGCCACCACTGTGTGTAATCAGATGCCAGCTGTACTGCCGGCTCTGCCGGCAC
721 CCACAGCAACGGAGTCTCAACAGGCAGGTGCGTAGCTTTCAACGGGTCTGTCAAGACGTG
781 TGAGGTGGCGGCTGGTGGCCGCTGGAGGATGACACACACCTGCCACAACCTGCTTTTTT
841 AAAGGCTGCAGAAAACCTCACTCTTTTGGTTAAGAACAACATCTGGTATCCCAAATTTAA
901 TTTCAAGCAAGAGGAATATCCTTCCCAACATCACCCTACTTACCTCAAGTCGTGCATTTA
961 TGATGCTAAAACAGATCCCTTCTGCCCCATATTCCTCTTGGCAAAATAGTGAGAAACGC
1021 AGGACACAGTTTCCAGGACATGGCCGCTGGAGGGAGGCATCATGGGCATCCAGGTCAACTG
1081 GGACTGCAACCTGGACAGAGCCGCTCCTCTGCTTGGCCAGGTACTCCTTCCGCCGCT
1141 CGATACACGGGACGTTGAGCACAACGTATCTCCTGGCTACAATTTAGGTTTGCCAAGTA
1201 CTACAGAGACCTGGCTGGCAACGAGCAGCGCACGCTCATCAAGGCCTATGGCATCCGCTT
1261 CGACATCATTGTGTTTGGGAAGGCAGGGAAATTTGACATCATCCCCACTATGATCAACAT
1321 CGGCTCTGGCCTGGCACTGCTAGGCATGGCGACCGTGTCTGTGACATCATAGTCTCTA
1381 CTGCATGAAGAAAAGACTCTACTATCGGGAGAAGAAATATAAATATGTGGAAGATTACGA
1441 GCAGGGTCTTGCTAGTGAGCTGGACCACTGAGGCCTACCCACACCTGGGCTCTCCACAG
1501 CCCCATCAAAGAACAGAGAGGAGGAGGAGGAGGAGAAATGGCCACCACATCACCCAGAGAA
1561 ATTTCTGGAATCTGATTGAGTCTCCACTCCACAAGCACTCAGGGTTCCCCAGCAGCTCCT
1621 GTGTGTTGTGTGCGAGGATCTGTTTGGCCACTCGGCCAGGAGGTCAGCAGTCTGTTCTTG
1681 GCTGGGTCAACTCTGCTTTTCCCGCAACCTGGGGTTGTGGGGGAGCGCTGGCCCGACGC
1741 AGTGGCACTGCTGTGGCTTTTCAAGGCTGGAGCTGGCTTGTCTCAGAAGCCTCCTGTCTCC
1801 AGCTCTCTCCAGGACAGGCCAGTCTCTGAGGCACGGCGGCTCTGTTCAAGCACTTTAT
1861 GCGGCAGGGGAGGCCGCTGGCTGCAGTCACTAGACTTGTAGCAGGCCTGGGCTGCAGGC
1921 TTCCCCCGACCATTCCTGCAGCCATGCGGCAGAGCTGGCATTTCTCCTCAGAGAAGCG
1981 CTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAAGCGTGATTTTCTT

```

10

20

開始コドンおよび停止コドンはマイクロアレイプローブに対応する位置と共にボールド体で示されている。

【0 6 1 3】

30

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000336607に記載されており、配列番号279に示す配列を有する。

【化 2 0】

```

1 MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRS R K V G L M N R A V Q L L I L A Y V I G W V F V W E K G Y Q E T D S V
61 V S S V T T K V K G V A V T N T S K L G F R I W D V A D Y V I P A Q E E N S L F V M T N V I L T M N Q T Q G L C P E I P
121 D A T T V C K S D A S C T A G S A G T H S N G V S T G R C V A F N G S V K T C E V A A W C P V E D D T H V P Q P A F L K
181 A A E N F T L L V K N N I W Y P K F N F S K R N I L P N I T T T Y L K S C I Y D A K T D P F C P I F R L G K I V E N A G
241 H S F Q D M A V E G G I M G I Q V N W D C N L D R A A S L C L P R Y S F R R L D T R D V E H N V S P G Y N F R F A K Y Y
301 R D L A G N E Q R T L I K A Y G I R F D I I V F G K A G K F D I I P T M I N I G S G L A L L G M A T V L C D I I V L Y C
361 M K K R L Y Y R E K K Y K Y V E D Y E Q G L A S E L D Q

```

40

ENST00000359949

ENSP00000353032

配列番号280

【化 2 1】

```

1 MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRS R K V G L M N R A V Q L L I L A Y V I G W V F V W E K G Y Q E T D S V
61 V S S V T T K V K G V A V T N T S K L G F R I W D V A D Y V I P A Q E E N S L F V M T N V I L T M N Q T Q G L C P E I P
121 D A T T V C K S D A S C T A G S A G T H S N V V C T L I P A F L K A A E N F T L L V K N N I W Y P K F N F S K R N I L P
181 N I T T T Y L K S C I Y D A K T D P F C P I F R L G K I V E N A G H S F Q D M A V E G G I M G I Q V N W D C N L D R A A
241 S L C L P R Y S F R R L D T R D V E H N V S P G Y N F R F A K Y Y R D L A G N E Q R T L I K A Y G I R F D I I V F G K A
301 G K F D I I P T M I N I G S G L A L L G M A T V L C D I I V L Y C M K K R L Y Y R E K K Y K Y V E D Y E Q G L A S E L D
361 Q

```

50

【0614】

P2RX4を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0615】

フォワード：配列番号281 AACTGCTCATCCTGGCCTAC

リバース：配列番号282 GTCGTAACGGAGCTGACCAC

【0616】

フォワード：配列番号283 GGATGTGGCGGATTATGTG

リバース：配列番号284 CCTGTGTCTGGTTCATGGTG

【0617】

フォワード：配列番号285 AGATTCCAGATGCGACCACT

リバース：配列番号286 CAGACCCGTTGAAAGCTACG

【0618】

フォワード：配列番号287 TCTGTCAAGACGTGTGAGGTG

リバース：配列番号288 CCAAAAGAGTGAAGTTTCTGC

【0619】

フォワード：配列番号289 TTTTGGTTAAGAACAACATCTGG

リバース：配列番号290 ATATGGGGCAGAAGGGATCT

【0620】

フォワード：配列番号291 CGCTTCGACATCATTGTGTT

リバース：配列番号292 TAGCAGTGCCAGGCCAGAG

【0621】

フォワード：配列番号293 GAAAAGACTCTACTATCGGGAGAA

リバース：配列番号294 CTGTTCTTTGATGGGGCTGT

【0622】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0623】

P2RX4を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。

【0624】

プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号295 TTGTGTGGGAAAAGGGCTAC

配列番号296 TTCGTCATGACCAACGTGAT

配列番号297 TCAGATGCCAGCTGTACTGC

配列番号298 GTGGAGGATGACACACACGT

配列番号299 TCCTTCCCAACATCACCCT

配列番号300 GAAGGCAGGGAAATTTGACA

配列番号301 GGGTCTTGCTAGTGAGCTGG

【0625】

マイクロアレイ上で使用したP2RX4核酸を検出するためのプローブは、配列番号302に示す配列を有する：

CTCCTCAGAGAAGCGCTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAAGCGTGATTTTCT。

【0626】

P2RX4に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0627】

P2RX4に対する抗体には、Novus Biologicalsのマウス抗ヒトP2RX4 Maxpabポリクローナル、非コンジュゲート、P2RX4（アミノ酸1～アミノ酸388）完全長ヒトタンパク質、H00005025-B01、およびNovus Biologicalsのヤギ抗P2RX4ポリクローナル、非コンジュゲート、NBP1-00141、NP_002551.2の配列のC末端を表す合成ペプチド、配列番号303 YREKKYKYVEDY

10

20

30

40

50

EQなどがあるが、これらに限るわけではない。

【0628】

[実施例17]

PPFIBP2

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、PPFIBP2が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、PPFIBP2が過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、PPFIBP2は過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、PPFIBP2を他のバイオマ

10

【0629】

PPPFIBP2

PPPFIBP2に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000299492に記載されており、配列番号304に示す配列を有する。

【化 2 2 - 1】

1 GCAGGCTTCTTCGGTGCCCCGAGAGGGAGCGGGTGCCCCAAGGGGGTGGTCCCTGTGGCAGG
 61 TCCCGGGGTGGGGGCGCGGCGCTCCGGGAAGAGCCTTCCGCAGGTCCCCGCCCCGTACAG
 121 TGGGCGCCGGCCCCGGCCGCTGCGGTGCGTCCGCTGGTTGGTGGGCGCTTGGTCCGGCA
 181 GTTGGTGGTGGGCCAGTGGCCCCGTGCTCGCTTCTGGGCTCTCATGTTTGAAGGTGGGA
 241 GGGACACGGGAGCGGCCCCGCACACCTGAGCCGCCCCGGAGAGGAGCCTCGGCCCGTACCC
 301 AGTAAGAAGAGGAGGAGGCCAGGCAGGCAAAAGGAGT**CATGG**CCTTCTGATGCTAGTCATG
 361 CGCTGGAAGCTGCCCTGGAGCAAATGGACGGGATCATTGCAGGCACTAAAACAGGTGCAG
 421 ATCTTAGTGATGGTACTTGTGAGCCTGGACTGGCTTCCCCGGCCTCCTACATGAACCCCT
 481 TCCCGGTGCTCCATCTCATCGAGGACTTGAGGCTGGCCTTGGAGATGCTGGAGCTTCCTC
 541 AGGAGAGAGCAGCCCTCCTGAGCCAGATCCCTGGCCCCAAGCTGCCTACATAAAGGAAT
 601 GGTTTGAAGAGAGCTTGTCCCAGGTAAACCACCACAGTGCTGCTAGTAATGAAACCTACC
 661 AGGAACGCTTGGCACGTCTAGAAGGGGATAAGGAGTCCCTCATATTGCAGGTGAGTGTCC
 721 TCACAGACCAAGTAGAAGCCCAGGGAGAAAAGATTGAGACCTGGAAGTGTGTCTGGAAG
 781 GACACCAGGTGAAACTCAATGCTGCTGAAGAGATGCTTCAACAGGAGCTGCTAAGCCGCA
 841 CATCTCTTGAGACCCAGAAGCTCGATCTGATGACTGAAGTGTCTGAGCTGAAGCTCAAGC
 901 TGGTTGGCATGGAGAAGGAGCAGAGAGAGCAGGAGGAGAAGCAGAGAAAAGCAGAGGAGT
 961 TACTGCAAGAGCTCAGGCACCTCAAAATCAAAGTGAAGAGTTGGAAAATGAAAGGAATC
 1021 AGTATGAATGGAAGCTAAAGGCCACTAAGGCTGAAGTCGCCCAGCTGCAAGAACAGGTGG
 1081 CCCTGAAAGATGCAGAAATTGAGCGTCTGCACAGCCAGCTCTCCCGGACAGCAGCTCTCC
 1141 ACAGTGAGAGTCACACAGAGAGAGACCAAGAAATTCACCGTCTGAAAATGGGGATGGAAA
 1201 CTTTGTCTGCTTGCCAATGAAGATAAGGACCGTCGGATAGAGGAGCTTACGGGGCTGTAA
 1261 ACCGATACCGGAAGGTAAAGGAGATTGTGATGGTCACTCAAGGGCCTTCGGAGAGAACTC
 1321 TCTCAATCAATGAAGAAGAACCGGAGGGAGGTTTCAGCAAGTGAACGCTACAAAATAAGG
 1381 ACCCTGAAGAATTATTTAAACAAGAGATGCCTCCAAGATGTAGCTCTCCTACAGTGGGGC
 1441 CACCTCCATTGCCACAGAAATCACTGGAAACCAGGGCTCAGAAAAAGCTCTCTGTAGTC
 1501 TAGAAGACTTGAGAAGTGAATCTGTGGATAAGTGTATGGATGGGAACCAGCCCTTCCCGG
 1561 TGTTAGAACCCAAGGACAGCCCTTTCTTGGCGGAGCACAAATATCCCACTTTACCTGGGA
 1621 AGCTTTCAGGAGCCACGCCCAATGGAGAGGCTGCCAAATCTCCTCCCACCATCTGCCAGC
 1681 CTGACGCCACGGGGAGCAGCCTGCTGAGGCTGAGAGACACAGAAAGTGGCTGGGACGACA
 1741 CTGCTGTGGTCAATGACCTCTCATCCACATCATCGGGCACTGAATCAGGTCTCAGTCTC
 1801 CTCTGACACCAGATGGTAAACGGAATCCCAAAGGCATTAAGAAGTTCTGGGGAAAAATCC
 1861 GAAGAACTCAGTCAGGAAATTTCTACACTGACACGCTGGGGATGGCAGAGTTTCGACGAG
 1921 GTGGGCTCCGGGCAACCGCAGGGCCAAGACTCTTAGGACCAGGGACTCCAAGGGACAGA
 1981 AAAGTGACGCCAATGCCCCCTTTGCCAGTGGAGCACAGAGCGTGTGTGTGCATGGCTGG
 2041 AGGACTTTGGCCTGGCTCAGTATGTGATCTTTGCCAGGCACTGGGTATCTTCTGGCCACA
 2101 CCTTATTGACAGCCACCCCTCAGGACATGGAAAAGGAGCTAGGAATTAAGCACCCTCC
 2161 ACAGGAAGAAGCTTGTTTTAGCAGTGAAAGCCATCAACACCAACAGGAGGAGGAAGTCTG
 2221 CACTGTAGACCACATTTGGGTGACAAGGTGGCTTGATGATATTGGCTTACCCAGTACA
 2281 AAGACCAGTTTCATGAATCTAGAGTTGACAGACGAATGCTGCAATACCTAACTGTGAACG
 2341 ATTTACTCTTCTTAAAGTCAACAGCCAACTACATCATCTCAGCATCAAATGTGCCATTTC
 2401 ACGTGCTGCATGTCAACAAGTTCACCCCCACTGCCTGCACCGGCGGCCAGCTGATGAGA
 2461 GTAACCTTTCTCCTTCAGAAGTTGTACAGTGGTCCAACCACAGGGTATGGAGTGGTTAC
 2521 GATCTGTGGACCTGGCAGAGTATGCACCCAATCTTCGAGGGAGTGGAGTCCATGGAGGCC
 2581 TCATTATCCTGGAGCCACGCTTCACTGGGGACACCCTGGCTATGCTTCTCAACATCCCCC
 2641 CACAAAAGACGCTCCTCAGGCGCCACCTGACCACCAAGTTCAATGCCTTGATTGGTCCGG
 2701 AGGCTGAACAGGAGAAGCGAGAGAAAATGGCCTCACCAGCTTACACACCACTGACCACCA
 2761 CAGCCAAAGTCCGGCCAAGGAAACTAGGATTTTACACTTCGGAAACATAAGAAAAAAGA
 2821 AGTTCGATGAATCGACGGACTACATTTGCCCAATGGAGCCCAGTGACGGTGTGAGTGATA
 2881 GTCACAGGGTCTACAGTGGCTACCGGGGCTCAGCCCCCTTGATGCCCCCTGAACTGGATG
 2941 GGCTGGACCAGGTGGGACAGATTAGCT**GAT**GCCCTTGTACCTGCCCTCTGTGCACCCCTG
 3001 AGAGCTCACAGTAACACTGTGTGTGTCACCATATAACTGCACCTCACCCCGCACGTGTG
 3061 CATGACTCGCAGAGAATATTCCAGCAATTGTGTACCCCTGGGCCAGTCTCTTTGAACCCCT
 3121 GAGGGTGGCCAGGATCTGGAGCTGCATCTCTAAGGGGCCAGGCTTTGGGGACCATTGCCA

10

20

30

40

【化 2 2 - 2】

3181 AAGGTGGACTCAGGAGGAAAGACACTTAAAGACACTTTTACATGTCTAGTAATTCTTGAT
 3241 GTTCATCTTCAGCACCACTGGAACACATGAACTTCGATGCAGGTCCAGAGACCATGGAC
 3301 ACTCCCACGAGGCTCAGCTCTCAGGCACCCCTACACTTCAGTTGAGGGAAAAGCTCAAG
 3361 TGCCTTAGGCCCGTGGACCACAGTCTTGGCTGAGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTT
 3421 CTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGTGCTTACTTCAGAGGTGGTCTCTTCTTCTTCTT
 3481 GTAATAAAAGCAATATTTATGC

50

開始コドンおよび停止コドンはマイクロアレイプローブに対応する位置と共にボールド体で示されている。

【0630】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000299492に記載されており、配列番号305に示す配列を有する。

【化23】

```

1  MASDASHALEAALEQMDGIIAGTKTGADLSDGTCEPGLASPYMNPFPVLHLIEDLRLA
61  LEMLELPQERAALLSQIPGPTAAYIKWFEESSLQVNHSAASNETYQERLARLEGDKES
121 LILQVSVLTDQVEAQGEKIRDLEVCLEGHQVKLNAAEEMLOQELLRTSLETQKLDLMTE
181 VSELKLVGMEKEQREKEEKQRKAELLQELRHLKI KVEELENERNQYEWKWKATKAEV
241 AQLQEQVALKDAEIERLHSQLSRATAALHSESTERDQEIQRKMGMETLLLANEDKDRRI
301 EELTGLLNQYRKVKIEIVMVTQGPSERTLSINEEPEGGFSKWNATNKDPEELFKQEMPPR
361 CSSPTVGPPPLPQKSLETRAQKKLSCSLEDLRSESVDKCMDGNQFPVLEPKDSPFLAEH
421 KYPTLPGLSGATPNGEAAKSPPTICQPDATGSSLLRLRDTESGWDDTAVVNDLSSTSSG
481 TESGQSPPLTPDGKRNPKGIKKFWGKIRRTQSGNFYTDTLGMAEFRGGLRATAGPRLSR
541 TRDSKGQKSDANAPFAQWSTERVCAWLEDFGLAQYVIFARQWVSSGHTLLTATPDMEKE
601 LGIKHPLHRKKLVAVKAINTKQEEKSALLDHIWVTRWLDDIGLPQYKQDFHESRVDRRM
661 LQYLTVNDLLFLKVTSQLHHLISIKCAIHVLHVNFNPHCLHRRPADESNLSPSEVVQWSN
721 HRVMEWLRSVDLAEYAPNLRGSGVHGGLIILEPRFTGDTLAMLNIPPQKTLLRRHLTTK
781 FNALIGPEAEQEKREKMASPAYTPLTTTAKVRPRKLGFSHFGNIRKKKFDESTDYICPME
841 PSDGVSDSHRVYSGYRGLSPLDAPELDGLDQVGQIS

```

10

【0631】

配列ENST00000299492を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0632】

PPFIBP2を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

- 1) フォワード：配列番号306 GCTAGTCATGCGCTGGAAG
リバーズ：配列番号307 GAAGCTCCAGCATCTCCAAG
- 2) フォワード：配列番号308 CCCAGGTAAACCACCACAGT
リバーズ：配列番号309 CTGGTGTCTTCCAGACACA
- 3) フォワード：配列番号310 TGTGTCTGGAAGGACACCAG
リバーズ：配列番号311 TCCTCCTGCTCTCTCTGCTC
- 4) フォワード：配列番号312 AAGAGCTCAGGCACCTCAAA
リバーズ：配列番号313 CTCAGTGTGGAGAGCTGCTG
- 5) フォワード：配列番号314 AAACCTTGCTGCTTGCCAAT
リバーズ：配列番号315 TTGAGTGACCATCACAATCTCC
- 6) フォワード：配列番号316 TCTCTCAATCAATGAAGAAGAACC
リバーズ：配列番号317 TCCAGTGATTTCTGTGGCAAT
- 7) フォワード：配列番号318 GCCTCCAAGATGTAGCTCTCC
リバーズ：配列番号319 TCCACAGATTCACTTCTCAAGTC
- 8) フォワード：配列番号320 CGGAGCACAAATATCCCACT
リバーズ：配列番号321 CTTTGGGATTCCGTTTACCA
- 9) フォワード：配列番号322 TGGTAAACGGAATCCCAAAG
リバーズ：配列番号323 TTGGAGTCCCTGGTCCTAGA
- 10) フォワード：配列番号324 TCTAGGACCAGGGACTCCAA
リバーズ：配列番号325 GGGTGGCTGTCAATAAGGTG

30

40

【0633】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0634】

PPFIBP2を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。

50

【0635】

プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号326 CAGGCACTAAAACAGGTGCA
 配列番号327 AGGGGATAAGGAGTCCCTCA
 配列番号328 TTGAGACCCAGAAGCTCGAT
 配列番号329 GAAATTGAGCGTCTGCACAG
 配列番号330 TTACGGGGCTGTAAACCAG
 配列番号331 CAGCAAGTGGAAACGCTACAA
 配列番号332 TGCCACAGAAATCACTGGAA
 配列番号333 ACACAGAAAGTGGCTGGGAC
 配列番号334 TTCTACACTGACACGCTGGG
 配列番号335 GGCCTGGCTCAGTATGTGAT

10

【0636】

マイクロアレイ上で使用したPPFIBP2核酸を検出するためのプローブは、配列番号336に示す配列を有する：

AGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTTCTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGTTGTGCC。

【0637】

PPP1R16Aに対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0638】

20

1) 抗体：

2) マウス抗ヒトPPFIBP2モノクローナル抗体、非コンジュゲート、クローン3A5、Abnova Corporation、GSTタグを有するPPFIBP2 (NP_003612、アミノ酸1～アミノ酸101) 部分組換えタンパク質。GSTタグのみの分子量は26KDaである。

3) ウサギ抗ヒトPPFIBP2精製-MaxPabポリクローナル抗体、非コンジュゲート、Abnova Corporation、PPFIBP2 (NP_003612.1、アミノ酸1～アミノ酸876) 完全長ヒトタンパク質。

【0639】

[実施例18]

PPP1R16A

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、MGC14333およびMYPT3とも呼ばれているPPP1R16A（プロテインホスファターゼ1、調節（阻害）サブユニット16A）が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、PPP1R16Aが過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、PPP1R16Aは過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、PPP1R16Aを他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

30

【0640】

ミオシンホスファターゼターゲティングサブユニット3 (MYPT3) ととも呼ばれるPPP1R16Aは、524アミノ酸残基を有し、そのうち、N末端の300アミノ酸残基内に5つのアンキリンリピートとコンセンサスPP1結合部位とが位置する、膜局在タンパク質である。224残基のC末端領域は、2つの予想 (possible) Srcホモロジー3結合部位と、プレニル化モチーフ (CaaX) とを含有する。これらの構造的特徴は、R16Aがタンパク質-タンパク質相互作用ならびに細胞シグナリングを調節する足場タンパク質でありうることを示唆している。(PMID: 18202305)。

40

【0641】

PPP1R16Aに対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000292539に記載されており、配列番号337に示す配列を有する。

【化 2 4 - 1】

GTGAAAAGAGGACTCTCAGGGGCTCACAGGGGCTCTCACTGCTGGTTGGCCCTGCCCTCCCTTCCCCCTC
 AGCAGGGTGCCCGGAAGCTGGAACCTTGTTATCTGGGTAATTAGTTTCAGACCCTGCACTGAGGCCGGCC
 AGGTCTCGGGGCTGCCTCCCATAGGTTGTGCACCTGACCCCGAGAGGGAGGCGAGGCGCTGCTTGTCTGA
 CAGCTAGAGGCTGGCCTGGGGAGCAGGTTTGGGGTGCCCTCCACACTGCCCTCCCTGCCCGGGCCCATG
 CCCCCAGGGCTGCCTGGGCTGGTTATTGTGTGGGGCTCCTGACCCAGCCAAGGGCACGAAGCTCTGG
 GAAGGGGATGCCCCGAGGGTGCCAGTCCAGCTAGCTGCCCCACCCCTCAGGCCAGCCTGGCCCCAAG
 CTCCCCACTCTGGTGCCCCGAGCAGCCCTGTGGGCAAGCAGCCGCCGCGCC**ATGGCCGAGCACCTGGAGCTG**
 CTGGCAGAGATGCCCATGGTGGGCAGGATGAGCACACAGGAGCGGCTGAAGCATGCCAGAAGCGGCGCG
 CCCAGCAGGTGAAGATGTGGGCCAGGCTGAGAAGGAGGGCCAGGGCAAGAAGGGTCTGGGGAGCGTCC
 CCGGAAGGAGGCAGCCAGCCAAGGGCTCCTGAAGCAGGTCTCTTCCCTCCAGTGTTGTCTTCTGGAG
 GCCGCTGCCCGAAATGACCTGGAAGAAGTCCGCCAGTTCTTGGGAGTGGGGTACGCCCTGACTTGGCCA
 ACGAGGACGGCCTGACGGCCCTGCACCAGTGTGCTGATTGATTTCCGAGAGATGGTGCAGCAGCTCCT
 GGAGGCTGGGGCCAACATCAATGCCTGTGACAGTGAGTGTGGACGCCTCTGCATGCTGCGGCCACCTGC
 GGCCACCTGCACCTGGTGGAGCTGCTCATCGCCAGTGGCGCCAATCTCCTGGCGGTCAACACCGACGGGA
 ACATGCCCTATGACCTGTGTGATGATGAGCAGACGCTGGACTGCCTGGAGACTGCCATGGCCGACCGTGG

10

【化 2 4 - 2】

CATCACCCAGGACAGCATCGAGGCCGCCCGGGCCGTGCCAGAACTGCGCATGCTGGACGACATCCGGAGC
 CGGCTGCAGGCCGGGGCAGACCTCCATGCCCCCTGGACCACGGGGCCACGCTGCTGCACGTGCGAGCCG
 CCAACGGGTTTCAGCGAGGCGGCTGCCCTGCTGCTGGAACACCGAGCCAGCCTGAGCGCTAAGGACCAAGA
 CGGCTGGGAGCCGCTGCACGCCGCGGCCTACTGGGGCCAGGTGCCCTGGTGGAGCTGCTCGTGGCGCAC
 GGGGCCGACCTGAACGCAAAGTCCCTGATGGACGAGACGCCCTTGATGTGTGCGGGGACGAGGAGGTGC
 GGGCCAAGCTGCTGGAGCTGAAGCACAAGCAGACGCCCTCCTGCGCGCCAGAGCCGCCAGCGCTCCTT
 GCTGCGCCGCGCACCTCCAGCGCCGCGCAGCCGCGGGAAGGTGGTGAAGCGGGTGAAGCTAACCCAGCGC
 ACCGACCTGTACCGCAAGCAGCAGCGCCAGGAGGCCATCGTGTGGCAACAGCCGCCGCCACCAGCCCGG
 AGCCGCCCCGAGGACAACGATGACCGCCAGACAGGCGCAGAGCTCAGGCCGCCGCCCGGAGGAGGACAA
 CCCCCAAGTGGTCAAGGCCGACAATGGCCGAGTAGGGGGCTCCCCAGTGCGGCATCTATACTCCAAGCGA
 CTAGACCGGAGTGCTCCTACAGCTGAGCCCCCTGGACAGCACCACCCCCACACCCTGGTCCACGACA
 AGGCCCCACACACCCTGGCTGACCTGAAGCGCCAGCGAGCTGCTGCCAAGCTGCAGCGACCCCCACCTGA
 GGGGCCGAGAGCCCTGAGACAGCTGAGCCTGGCTGCTGGTGAACAGGTGACCCCCCAGCCTGACTGT
 GGCTTCAGGGCAGGCGGGGACCCACCCCTGCTCAAGCTCACAGCCCCGGCGGTGGAGGCTCCCGTGGAGA
 GGAGGCCGTGCTGCCTGCTCATGT**AGG**GCTGTTGCTCAGCATGCAGGGGCCCTGTGCGGGGCACAGCCCA
 AGGCTGCCTCCCCACGGTGCGTGCCCTGGTGTGCGGGTGCAGCACGGAAACCCCGGCT**TCTACTGTACA**
GGACACTGGCCCCCTCTCAGGTGAGAAGACATGCCTGAGGGATGCTCTGGCTGCAAAGACTATTTTTATCC
 TGCAACTCTTGATAAAGGGCTGTTTTGCCATGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAA

20

30

開始コドンおよび停止コドンはマイクロアレイプローブに対応する位置と共にボールド体で示されている。

【0 6 4 2】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000292539に記載されており、配列番号338に示す配列を有する。

【化 2 5】

MAEHLELLAEMPMVGRMSTQERLKHAKRRRAQQVKMWAQAEKEA
 QGKKGPGERPRKEAASQGLLKQVLFPPSVVLEAAARNDL EEVRQFLGSGVSPDLANE
 DGLTALHQCCIDDFREMVOQLLEAGANINACDSECWTP LHAAATCGHLHLVELLIASG
 ANLLAVNTDGNMPYDLCDDEQTLDCLETAMADRGITQDS IEAARAVPELRMLDDIRSR
 LQAGADLHAPLDHGATLLHVAAANGFSEAAALLLEHFRASLSAKDQDGWEPLHAAAYWG
 QVPLVELLVAHGADLNAKSLMDETPLDVCGD E EVRAKLELKHKHDALLRAQSRQRS
 LRRRTSSAGSRGKVVRVSLTQRTDLYRKQHAQEAI V WQQPPPTSPEPPEDNDDRQTG
 AELRPPFPEDNPEVVRPHNGRVGGS PVRHLYSKRLDRSVSYQLSPLDSTTPHTLVHD
 KAHHTLADLKRQRAAAKLQRPPEGPES PETAEPLPGDVTVPQPD CGFRAGGDPPLL
 KLTAPAVEAPVERRPCCLLM

40

【0 6 4 3】

配列ENST00000292539を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0 6 4 4】

PPP1R16Aを増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

50

【0645】

フォワード：配列番号339 GTGTTGTCCTTCTGGAGGCCG (Ex2)

リバース：配列番号340 GCCGTCAGGCCGTCCTCGTTG (Ex3)

【0646】

フォワード：配列番号341 GCTGCCCCGAAATGACCTGG (Ex3)

リバース：配列番号342 CGGAAATCATCAATGCAGC (Ex5)

【0647】

フォワード：配列番号343 GACGCCTCTGCATGCTGCGG (Ex5)

リバース：配列番号344 CACAGGTCATAGGGCATGTTG (Ex6)

【0648】

フォワード：配列番号345 GATGAGCAGACGCTGGACTG (Ex6)

リバース：配列番号346 CTCCGGATGTCGTCCAGC (Ex7)

【0649】

フォワード：配列番号347 CAGGCCGGGGCAGACCTC

リバース：配列番号348 GGCTCGGTGTTCCAGCAGCAG

【0650】

フォワード：配列番号349 GGGAGCCGCTGCACGCC

リバース：配列番号350 CCCGCACCTCCTCGTCCC

【0651】

フォワード：配列番号351 CTGCGCGCCCAGAGCCGC

リバース：配列番号352 GCGTGCTGCTTGCAGTAC

【0652】

フォワード：配列番号353 GCCAGACAGGCGCAGAGCTC

リバース：配列番号354 CTACTCGGCCATTGTGCG

【0653】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0654】

PPP1R16Aを検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。

【0655】

プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号355

TCTACTGTACAGGACACTGGCCCCCTCTCAGGTCAGAAGACATGCCTGGAGGGATGTCTGGCTGCAAAGACTATTTTTATC
C

配列番号356

CTGACGGCCCTGCACCAGTGCTGCATTGATGATTTCC

配列番号357

GACTGCCATGGCCGACCGTGGCATCACCCAG

配列番号358

GCTCGTGGCGCACGGGGCCGACCTGAACGC

配列番号359

GCGCCGGCAGCCGCGGAAGGTGGTGAGG

【0656】

PPP1R16Aに対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0657】

PPP1R16Aに対する抗体には、部分組換えPPP1R16A：アミノ酸429～アミノ酸529に対して産生させたマウスモノクローナル抗体である、Abnova Corporationのカatalog番号H00084988-M06；および完全長ヒトPPP1R16Aタンパク質に対して産生させたマウスポリクローナ

10

20

30

40

50

ルAbnovaのカatalog番号H00084988-B01などがあるが、これらに限るわけではない。

【0658】

[実施例19]

RASSF7

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、2400009B11RIK、AW210608、C110RF13、HRAS1、HRC1、MGC126069、MGC126070、およびRGD1306244とも呼ばれているRASSF7、Ras関連（RalGDS/AF-6）ドメインファミリー（N末端）メンバー7が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、RASSF7が過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、RASSF7は過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、RASSF7を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

10

【0659】

RASSF7は、その配列中にRAドメインが存在することを特徴とする新しいRasエフェクターファミリーのメンバーである。これらは活性化Rasと直接的または間接的に相互作用するが、その生物学的作用の媒介におけるそれらの役割はまだ不明である。明白なのは、それらがRasによって媒介される成長阻害応答の一部を調整するらしいこと、そして腫瘍抑制遺伝子として働きうることである。事実、このファミリーのメンバーは、腫瘍ではそのプロモーターのメチル化によってサイレンシングされることが記述されている。（PMID：17692468）。

20

【0660】

RASSF7に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセス番号ENST00000344375に記載されており、配列番号360に示す配列を有する。

【化26-1】

```
GAATTCGGGGGGAGGGGGCAGTGTCTCCGAGCCAGGACAGGCATGTTGTTGGGACTGGCGGCCATGGAG
CTGAAGGTGTGGGTGGATGGCATCCAGCGTGTGGTCTGTGGGGTCTCAGAGCAGACCACCTGCCAGGAAG
TGGTCATCGCACTAGCCCCAAGCAATAGGCCAGACTGGCCGCTTTGTGCTTGTGCAGCGGCTTCGGGAGAA
GGAGCGGCAGTTGCTGCCACAAGAGTGTCCAGTGGGCGCCAGGCCACCTGCGGACAGTTTGCCAGCGAT
GTCCAGTTTGTCTGAGGCGCACAGGGCCCAGCCCTAGCTGGGAGGCCCTCCTCAGACAGCTGTCCACCCC
CGGAACGCTGCCTAATTCGTGCCAGCCTCCCTGTAAAGCCACGGGCTGCGCTGGGCTGTGAGCCCCGCAA
AACACTGACCCCCGAGCCAGCCCCAGCCTCTCACGCCCTGGGCCTGCGGCCCTGTGACACCCACACCA
GGCTGCTGCACAGACCTGCGGGGCCTGGAGCTCAGGGTGCAGAGGAATGCTGAGGAGCTGGGCCATGAGG
CCTTCTGGGAGCAAGAGCTGCGCCGGGAGCAGGCCCGGGAGCGAGAGGGACAGGCACGCTGCAGGCACT
AAGTGGCGCCACTGCTGAGCATGCCGCCCGGCTGCAGGCCCTGGACGCTCAGGCCCGTGCCTGGAGGCT
GAGCTGCAGCTGGCAGCGGAGGCCCTGGGCCCCCTCACCTATGGCATCTGCCACTGAGCGCTGCACC
AGGACCTGGCTGTTTCAAGAGCGGCAGAGTGCAGGAGGTGCAGGGCAGCCTGGCTCTGGTGAGCCGGGCCCT
GGAGGCAGCAGAGCGAGCCTTGAGGCTCAGGCTCAGGAGCTGGAGGAGCTGAACCGAGAGCTCCGTCAG
```

30

【化26-2】

```
TGCAACCTGCAGCAGTTTCATCCAGCAGACCGGGGCTGCGCTGCCACCGCCCCACGGCCTGACAGGGGCC
TTCCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCTCCAGCCAGAGGAGTCCCTCCTGGGCGCTCCCTCTGAGTCCCA
TGCTGGTGCCAGCCTAGGCCCCGAGGTGGCCCCCATGACGCAGAACTCCTGGAGGTAGCAGCAGCTCCT
GCCCCAGAGTGCTGCTCTGGCAGCCAGCCCCAGGCTCTGTGACAGCCTAGTGAGGGCTGCAAGACCA
TCCTGCCCCGACCACAGAAGGAGAGTTGGCGGTCACAGAGGGCTCCTCTGCCAGGCAGTGGGAAGCCCTG
GGTTTGGCCTCAGGAGCTGGGGGTGCAGTGGGGGACTGCCCTAGTCCTTGCCAGGTGCGCCAGCACCCTG
GAGAAGCATGGGGCGTAGCCAGCTCGGAACCTTGCCAGGCCCAAAGGCCACGACTGCCTGTTGGGGACAG
GAGATGCATGGACAGTGTGCTCAAGCTGTGGGCATGTGCTTGCTGCGGGAGAGGTCTTCACTGTGTGT
ACACAGCAAGAGCATGTGTGTGCCACTTCCCCTACCCCAACGTGAAAACCTCAATAAACTGCCCCAAGC
```

40

【0661】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000344226に記載されており、配列番号361に示す配列を有する。

【化 2 7】

MLLGLAAMELKVVVDGIQRVVCVSEQTTCQEVVIALAQAIQGTGRFVLVQRLREKERQLLPQECVPVGAQ
 ATCGQFASDVQFVLRRTGPSLAGRPSSDCPPPERCLIRASLPVKPRAALGCEPRKTLTPEPAPSLSRPG
 PAAPVTPTPGCCTDLRGLELRVQRNAEELGHEAFWEQELRREQAREREGQARLQALSAAATAEHAARLQAL
 DAQARALEAELQLAAEAPGPPSPMASATERLHQDLAVQERQSAEVQGSALVSRALAAERLQAQAQEL
 EELNRELRCNLQQFIQQTGAALPPPPRPDRGPPGTQGPLPPAREESLLGAPSESHAGAQRPRRGGPHDA
 ELLEVAAPAPPEWCPLAAQPQAL

【0 6 6 2】

配列ENST00000344375を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

10

【0 6 6 3】

RASSF7を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0 6 6 4】

フォワード：配列番号362 CTGCCAGGAAGTGGTCAT C (Ex1)

リバーズ：配列番号363 GCCGCTGCACAAGCACA (ex2)

【0 6 6 5】

フォワード：配列番号364 CATGGAGCTGAAGGTG (ex1)

リバーズ：配列番号365 CTCAGGACAAACTGGAC (ex2)

【0 6 6 6】

フォワード：配列番号366 GCCACTGAGCGCCTGC (Ex2)

リバーズ：配列番号367 GTCTGCTGGATGAACTG (EX3)

20

【0 6 6 7】

フォワード：配列番号368 CAG CAG AGC GAG CCT TGC AG

リバーズ：配列番号369 CTG AGT GCC AGG AGG GC (Ex3)

【0 6 6 8】

フォワード：配列番号370 CAC GGC CTG ACA GGG GCC (Ex3)

リバーズ：配列番号371 GCC TAG GCT GGG CAC (EX4)

【0 6 6 9】

フォワード：配列番号372 CTCTGAGTCCCATGCTGG (EX4)

リバーズ：配列番号373 GACACCACTCTGGGGC (EX5)

30

【0 6 7 0】

フォワード：配列番号374 TGCCCAGCCTAGGCCC (EX4)

リバーズ：配列番号375 GCCAGAGGACCACTC (EX5)

【0 6 7 1】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0 6 7 2】

RASSF7を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には、次に挙げるものがある。

40

配列番号376

GAGAGGTCTTCACTGTGTGTACACAGCAAGAGCATGTGTGTGCCACTTC

配列番号377

AGTGTCTCTCCGAGCCAGGACAGGCATGTTGTTGGGACTGGCGGCCATGGAG

配列番号378

GAGCCGGGCCCTGGAGGCAGCAGAGCGAGCCTTGCAGGCTCAGGCTCAGGAGCTG

配列番号379

CGGCCTGACAGGGGCCCTCCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCTCCAGCCAGAGAGGAG

配列番号380

GAGGAGCTGGGCCATGAGGCCTTCTGGGAGCAAGAGCTGCGCCGGGAGCAGGCCCGGGAG

50

【0673】

RASSF7に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0674】

RASSF7に対する抗体には、ウサギポリクローナル抗体であるLifeSpan Biosciencesのカタログ番号LS-C31793-100；およびエピトープ、配列番号381 CTDLRGLELRVQRNに対するヤギポリクローナル抗RASSF7である、Novus Biologicalsのカタログ番号NB100-93434などがあるが、これらに限るわけではない。

【0675】

[実施例20]

RNF183

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、RNF183が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、RNF183が過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、RNF183は過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、RNF183を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0676】

RNF183に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセス番号ENST00000297894に記載されており、配列番号382に示す配列を有する。

【化28】

```
CGATTCAGGGGAGGGAGCAACTGGAGCCTCAGGCCCTCCAGAGTAGTCTGCCTGACCACCCTGGAGCCCA  
CAGAAGCCCAGGACGTCTCCCGCGAAGCCTCCCGTGTGTGGCTGAGGATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGG  
AGCTTGAGGCTGAGTGCCCCGTCTGCTGGAACCCCTTCAACAACACGTTCCATACCCCCAAAATGCTGGA  
TTGCTGCCACTCCTTCTGCGTGGAATGTCTGGCCACCTCAGCCTTGTGACTCCAGCCCGGCGCCGCTG  
CTGTGCCCCTCTGTGCGCCAGCCACAGTGCTGGCCTCAGGGCAGCCTGTCACTGACTTGCCACGGACA  
CTGCCATGCTCGCCCTGCTCCGCCTGGAGCCCCACCATGTCATCCTGGAAGGCCATCAGCTGTGCCTCAA  
GGACCAGCCCAAGAGCCGCTACTTCCTGCGCCAGCCTCAAGTCTACACGCTGGACCTTGGCCCCCAGCCT  
GGGGGCCAGACTGGGCCGCCCCCAGACACGGCCTCTGCCACCGTGTCTACGCCCATCCTCATCCCCAGCC  
ACCACTCTTTGAGGGAGTGTTCGCAACCCCTCAGTTCGCGATCTTTGCCTACCTGATGGCCGTCATCCT  
CAGTGTCACTCTGTTGCTCATATTCTCCATCTTTTGGACCAAGCAGTTCCCTTTGGGGTGTGGGGTGAGTG  
CTGTTCCCAGACAAGAAACCAACCTTTTTCGGTGTCTGCTGGGTATGGTGACTACGGAGCCTCATTTGG  
TATTGTCTTCTTTGTAGTGTGTTTATTTTACAATCCAGGGATTGTTTCAGGCCATGTGTTTGTCTTCTGG  
GAACAATTTTAAAAAACAACAAAAACGAAAAGCTTGAAGGACTGGGAGATGTGGAGCGACCTCCGGGT  
GTGAGTGTGGCGTCATGGAAGGGCAGAGAAGCGGTTCTGACCACAGAGCTCCACAGCAAGTTGTGCCAAA  
GGGCTGCACAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCAAATAGCAAGTTGCATTTCTCACTGGAGCTGCTT  
CAAAATCAGTGCATATTTTTTGTAGTTGCTCTTTTACTATGGGTTGCTAAAAAATAAATTGGGA  
AGTGAGCTTCAATTCTGTGGGTAAATGTGTGTTTCTTCTTGAATGTCTTGCCACTGGTTGCAGTAA  
AAGTGTCTGTATTATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
```

【0677】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000297894に記載されており、配列番号383に示す配列を有する。

【化29】

```
MAEQQGRELEAECFVCWNPFNNTFHTPKMLDCCHSFCVECLAHLSLVTPARRRLLCPLCRQPTVLASGQPVTDL  
P  
TDTAMLALLRLEPHHVI LEGHQLCLKDQPKSRYFLRQPVYTLDLGPQPGGQTGPPPDASATVSTPILIPSHHS  
LRECFRNPQFRI FAYLMAVILSVTLLLI FSI FWTQKFLWGVG
```

【0678】

配列RNF183を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcなどのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0679】

RNF183を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0680】

フォワード：配列番号384 GAGAAGCTGGGCTGGAG（エクソン3）

リバース：配列番号385 CAGCCACACACGGGGA（エクソン4）

【0681】

フォワード：配列番号386 CAGCTGTGTGCTAAGAACAAAG（エクソン3）

リバース：配列番号387 GCCCTGCTGCTCAGCCATC（エクソン4）

【0682】

フォワード：配列番号388 GCAGAAGGCAGCGAGGAC（エクソン3）

リバース：配列番号389 GGCAGCAATCCAGCATTTTG（エクソン4）

【0683】

フォワード：配列番号390 CTGCGTGGAATGTCTGGCC（エクソン4）

リバース：配列番号391 CAAGTCAGTGACAGGCTGC（エクソン4）

【0684】

フォワード：配列番号392 GTCTACACGCTGGACCTTG（エクソン4）

リバース：配列番号393 GATGCGGAAGTGGGGTTG（エクソン4）

【0685】

フォワード：配列番号394 CTACCTGATGGCCGTCATC（エクソン4）

リバース：配列番号395 CCAGCAGCAACCGAAAAAG（エクソン4）

【0686】

フォワード：配列番号396 CATGCGTGCAGGGCTGCA（エクソン1）

リバース：配列番号397 GTGCTGCTCTCCAGGG（エクソン2）

【0687】

フォワード：配列番号398 CCG TGAATCGATTCCCAG（エクソン2）

リバース：配列番号399 CTGTTTCTCATATGGGTCATTCG（エクソン3）

【0688】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0689】

RNF183を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号400 ATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGGAGCTTGAGGCTGAGTGCCC

配列番号401 GCCCAGGACACTGCCATGCTCGCCCTGTCTCC

配列番号402 GGACCAGCCCAAGAGCCGCTACTTCCTGCGCCAGCCT

配列番号403 CGCTGGACCTTGCCCCCAGCCTGGGGGCCAG

配列番号404 GTTCCTTTGGGGTGTGGGGTGAGTGCTG

【0690】

マイクロアレイ上で使用したRNF183核酸を検出するためのプローブは、配列番号405に示す配列を有する：

CAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCAAATAGCAAGTTGCATTTCTCACTGGAGCTGC。

【0691】

RNF183に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0692】

[実施例21]

SIRT6

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、SIRT6が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、SIRT6が過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者か

10

20

30

40

50

らの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、SIRT6は過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、SIRT6を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0693】

SIRT6に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000269860に記載されており、配列番号406に示す配列を有する。

【化30】

```

1  GCTTCCGGCGGAAGCGGCGCTCAACAAGGGAACTTTATTGTTCCCGTGGGGCAGTCGAGG
61  ATGTCGGTGAATTACGCGGCGGGCTGTGCGCGTACGCGGACAAGGGCAAGTGCGGCCCTC
121 CCGGAGATCTTCGACCCCCCGGAGGAGCTGGAGCGGAAGGTGTGGGAAGTGGCGAGGCTG
181 GTCTGGCAGTCTTCCAGTGTGGTGTTCACACGGGTGCCGGCATCAGCACTGCCTCTGGC
241 ATCCCCGACTTCAGGGACAACTGGCAGAGCTCCACGGGAACATGTTTGTGGAAGAATGT
301 GCCAAGTGTAGACGCAGTACGTCCGAGACACAGTCGTGGGCACCATGGGCCTGAAGGCC
361 ACGGGCCGGCTCTGCACCGTGGCTAAGGCAAGGGGGCTGCGAGCCTGCAGGGGAGAGCTG
421 AGGGACACCATCCTAGACTGGGAGGACTCCCTGCCCGACCGGGACCTGGCACTCGCCGAT
481 GAGGCCAGCAGATCCGGCCCCAGCGGGAACCTGCCGCTGGCTACCAAGCGCGGGGAGGCC
541 GCCTGGTCATCGTCAACCTGCAGCCACCAAGCACGACCGCCATGCTGACCTCCGCATCC
601 ATGGCTACGTTGACGAGGTCATGACCCGGCTCATGAAGCACCTGGGGCTGGAGATCCCCG
661 CCTGGGACGGCCCCCGTGTGCTGGAGAGGGCGCTGCCAACCCTGCCCCGCCCGCCCCACCC
721 CCAAGCTGGAGCCCAAGGAGGAATCTCCACCCGGATCAACGGCTCTATCCCCGCCGGCC
781 CCAAGCAGGAGCCCTGCGCCCCAGCACACGGCTCAGAGCCCGCCAGCCCCAAACGGGAGC
841 GGCCACACGCCCTGCCCCCACAGACCCCCCAAAGGGTGAAGGCCAAGGCGGTCCCCA
901 GCTGACCAGGGTGCTTGGGGAGGGTGGGGCTTTTGTAGAAACTGTGGATTCTTTTCTC
961 TCGTGGTCTCACTTTGTTACTTGTCTTCTGTCCCCGGGAGCCTCAGGGCTCTGAGAGCTGT
1021 GCTCCAGGCCAGGGGTTACACCTGCCCTCCGTGGTCCCTCCCTGGGCTCCAGGGGCTCT
1081 GGTGCGGTTCCGGGAAGAAGCCACACCCAGAGGTGACAGGTGAGCCCTGCCACACCCC
1141 AGCCTCTGACTTGCTGTGTGTCCAGAGGTGAGGCTGGGCCCTCCCTGGTCTCCAGCTTA
1201 AACAGGAGTGAACCTCCCTCTGTCCCCAGGGCTCCCTTCTGGGCCCCCTACAGCCACCC
1261 TACCCCTCCTCCATGGGGCCCTGCAGGAGGGGAGACCCACCTTGAAGTGGGGGATCAGTAG
1321 AGGCTTGCACTGCCTTTTGGGGCTGGAGGGAGACGTGGGTCCACCAGGCTTCTGGAAGT
1381 CCTCAATGCAATAAAAAACAATTTCTTTCTTGCA

```

開始コドンおよび停止コドンはマイクロアレイプローブに対応する位置と共にボールド体で示されている。

【0694】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000269860に記載されており、配列番号407に示す配列を有する。

【化31】

```

1  MSVNYAAGLSPYADKKGKGLPEIFDPPEELERKVVWELARLVWQSSSVVFHTGAGISTASG
61  IPDFRDKLAELHGNMFVEECAKCKTQYVRDVTGTMGLKATGRLCTVAKARGRLRACRGEL
121  RDTILDWEDSLPDRDLALADEASRSGPAGTCRWLPSAGEAAWSSSTCSPPSTTAMLTAS
181  MATLTRS

```

【0695】

配列SIRT6を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0696】

SIRT6を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0697】

フォワード：配列番号408 TTGTGGAAGAATGTGCCAAG

リバース：配列番号409 CCTTAGCCACGGTGCAGAG

【0698】

フォワード：配列番号410 TCTTCCAGTGTGGTGTTC

リバース：配列番号411 TTGGCACATTCTTCCACAAA

【0699】

フォワード：配列番号412 AGCTGAGGGACACCATCCTA

10

20

30

40

50

リバーズ：配列番号413 GCAGGTTGACGATGACCAG

【0700】

フォワード：配列番号414 GCTTCCTGGTCAGCCAGA

リバーズ：配列番号415 ATGTACCCAGCGTGATGGAC

【0701】

フォワード：配列番号416 GCTTCCTGGTCAGCCAGA

リバーズ：配列番号417 CTAGGATGGTGTCCCTCAGC

【0702】

フォワード：配列番号418 GAGAGCTGAGGGACACCATC

リバーズ：配列番号419 GTACCCAGCGTGATGGACAG

【0703】

フォワード：配列番号420 AGGATGTCGGTGAATTACGC

リバーズ：配列番号421 AAAGGTGGTGTCTGAACCTTG

【0704】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0705】

SIRT6を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号422 TGTAAGACGCAGTACGTCCG

配列番号423 GACTTCAGGGACAACTGGC

配列番号424 ACTGGGAGGACTCCCTGC

配列番号425 TGTAAGACGCAGTACGTCCG

配列番号426 TGTAAGACGCAGTACGTCCG

配列番号427 TAGACTGGGAGGACTCCCTG

配列番号428 GAGTCTGGACCATGGAGGAG

【0706】

マイクロアレイ上で使用したSIRT6核酸を検出するためのプローブは、配列番号429に示す配列を有する：

GAAGTGGGGGATCAGTAGAGGCTTGCACTGCCTTTGGGGCTGGAGGGAGA。

【0707】

SIRT6に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0708】

SIRT6に対する抗体には、C末端に対するウサギポリクローナル抗SIRT6、Cell Signalling Technologyのカatalog番号2590；および部分組換えSIRT6アミノ酸141～アミノ酸251に対して産生させたマウスモノクローナル抗体、Abnovaのカatalog番号H00051548-M01などがあるが、これらに限るわけではない。

【0709】

[実施例22]

TJP3

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、MGC119546、ZO-3、ZO3とも呼ばれているTJP3、タイトジャンクションタンパク質3（zona occludens 3）が過剰発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、TJP3が過剰発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、TJP3は過剰発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、TJP3を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示してい

10

20

30

40

50

る。

【0710】

TJP3 (ZO-3) は、最初は、ZO-1と共免疫沈降する130kDaタンパク質として同定された。これは、MAGUKタンパク質（膜結合型グアニル酸キナーゼ様ホモログ）のメンバーである。これらのタンパク質は、タイトジャンクションと呼ばれる細胞表面の特殊な領域における超分子複合体の形成と維持に関係している。タイトジャンクションは、単純な上皮細胞の側方膜の最も頂端部分に位置し、バリア機能およびフェンス機能に関与していると考えられる。

【0711】

MAGUKタンパク質をコードするcDNAのクローニングと配列決定により、その全てが、3つのPDZドメイン（PDZ1～3）と、1つのSH3ドメインと、1つのグアニル酸キナーゼ様（GUK）ドメインとを、この順序でNH2末端から有することが示された（PMID：10966866）。これらのドメインのうち、PDZドメインは、さまざまなタンパク質、とりわけ内在性膜タンパク質のCOOH端（その大半はバリンで終わっている）に結合する。こうしてMAGUKは、形質膜の細胞質表面において複数の内在性膜タンパク質を架橋することで、特殊化した膜ドメインを樹立することができる。ZO-3は、ZO-2とは会合しないが、ZO-1とは会合するとも報告されている。ただし、ZO-3/ZO-1相互作用を担うドメインはまだ同定されていない。ZO-3は、オクルディンの細胞質ドメインに直接結合することも示された（Haskinsら、1998）。

【0712】

TJP3に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000262968に記載されており、配列番号430に示す配列を有する。

【化32-1】

```
ATGAACCTGTGTGGCCTCATGCCCATCTTCCCCGCTCCCCTCGACCAGGTGGCTGACATGGAGGAGCTGA
CCATCTGGGAACAGCACACGGCCACACTGTCCAAGGACCCCCGCGGGGCTTTGGCATTGCGATCTCTGG
AGGCCGAGACCGGCCCGGTGGATCCATGGTTGTATCTGACGTGGTACCTGGAGGGCCGGCGGAGGGCAGG
CTACAGACAGGCGACCACATCGTCATGGTGAACGGGGTTTCCATGGAGAATGCCACCTCCGCGTTTGCCA
TTCAGATACTCAAGACCTGCACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAAACGTCCCCGGAGGATCCACCTGCC
CGCCACCAAAGCCAGCCCCCTCCAGCCCAGGGCGCCAGGACTCGGATGAAGACGATGGGCCCCAGCGGGTG
GAGGAGGTGGACCAGGGCCCGGGGCTATGACGGCGACTCATCCAGTGGCTCCGGCCGCTCCTGGGACGAGC
GCTCCCGCCGGCCGAGGCCTGGTCCGCCGGGGCCGGGCGGCAGCCATGGGCGTAGGAGCCCAGGTGGTGG
CTCTGAGGCCAACGGGCTGGCCCTGGTGTCCGGCTTTAAGCGGCTGCCACGGCAGGACGTGCAGATGAAG
CCTGTGAAGTCAGTGCTGGTGAAGAGGAGAGACAGCGAAGAGTTTGGCGTCAAGCTGGGCAGTCAGATCT
TCATCAAGCACATTACAGATTCGGGCCTGGCTGCCCGGCACCGTGGGCTGCAGGAAGGAGATCTCATTCT
```

【化 3 2 - 2】

ACAGATCAACGGGGTGTCTAGCCAGAACCTGTCTACTGAACGACACCCGGCGACTGATTGAGAAGTCAGAA
 GGGGAAGCTAAGCCTGCTGGTGCTGAGAGATCGTGGGCAGTTCTGGTGAACATTCGCGCTGCTGTCAGTG
 ACAGCGACAGCTCGCCATTGGAGGAAGGCGTGACCATGGCTGATGAGATGTCTCTCCCCCTGCAGACAT
 CTCGGACCTCGCCTCGGAGCTATCGCAGGCACACCATCCCACATCCCACCACCACCCCGGCATGCTCAG
 CGGAGCCCCGAGGCCAGCCAGACCGACTCTCCCGTGGAGAGTCCCCGGCTTCGGCGGGAAAGTTCAGTAG
 ATTCCAGAACCATCTCGGAACCAGATGAGCAACGGTCAGAGTTGCCCAGGGAAAGCAGCTATGACATCTA
 CAGAGTGGCCAGCAGTCAGAGCATGGAGGATCGTGGGTACAGCCCCGACACGCGTGTGGTCCGCTTCCTC
 AAGGGCAAGAGCATCGGGCTGCGGCTGGCAGGGGGCAATGACGTGGGCATCTTCGTGTCCGGGGTGCAGG
 CGGGCAGCCCCGGCCGACGGGCAGGGCATCCAGGAGGGAGATCAGATTCTGCAGGTGAATGACGTGCCATT
 CCAGAACCTGACACGGGAGGAGGCAGTGCAGTTCTGCTGGGGCTGCCACCAGGCGAGGAGATGGAGCTG
 GTGACGCAGAGGAAGCAGGACATTTTCTGGAAAATGGTGCAGTCCCGCGTGGGTGACTCCTTCTACATCC
 GCACTCACTTTGAGCTGGAGCCCAGTCCACCGTCTGGCCTGGGCTTCACCCGTGGCGACGTCTTCCACGT
 GCTGGACACGTGCACCCCGGCCCCGGGCAGAGCCACGCACGAGGAGGCCACTGGCTGGCGGTGCGCATG
 GGTCGTGACCTGCGGGAGCAAGAGCGGGGCATCATTTCCCAACCAGAGCAGGGCGGAGCAGCTGGCCAGCC
 TGGAAGCTGCCCAGAGGGCCGTGGGAGTGGGGCCCGCTCCTCCGCGGGCTCCAATGCTCGGGCCGAGTT
 CTGGCGGCTGCGGGGTCTTCTCGTGGAGGAGCAAGAAGACCACTCAGCGGAGCCGTGAGACCTCTCAGCT
 TAGACCCGACAGGGCCGCTACCCGCCCTACGAACGAGTGGTGTGCGAGAAGCCAGTTTCAAGCGCCCCG
 TAGTGATCCTGGGACCCGTGGCCGACATTGCTATGCAGAAGTTGACTGCTGAGATGCCTGACCAGTTTGA
 AATCGCAGAGACTGTGTCCAGGACCGACAGCCCCCTCCAAGATCATCAAACCTAGACACCGTGCAGGTGATT
 GCAGAAAAAGACAAGCATGCGCTCCTGGATGTGACCCCTCCGCCATCGAGCGCCTCAACTATGTGCAGT
 ACTACCCCATTTGTGGTCTTCTTCATCCCCGAGAGCCGGCCGGCCCTCAAGGCACTGCGCCAGTGGCTGGC
 GCCTGCCTCCCGCCGACACCCGTCGCTCTACGCACAAGCCCAGAAGCTGCGAAAACACAGCAGCCAC
 CTCTTCACAGCCACCATCCCTCTGAATGGCAGAGTGACACCTGGTACCAGGAGCTCAAGGCCATCATTC
 GAGAGCAGCAGACGCGGCCCATCTGGACGGCGGAAGATCAGCTGGATGGCTCCTTGGAGGACAACCTAGA
 CCTCCCTCACCACGGCCTGGCCGACAGCTCCGCTGACCTCAGCTGCGACAGCCGCGTTAACAGCGACTAC
 GAGACGGACGGCGAGGGCGGCGCGTACACGGATGGCGAGGGCTACACAGACGGCGAGGGGGGGCCCTACA
 CGGATGTGGATGATGAGCCCCCGCTCCAGCCCTGGCCCCGGTCTCGGAGCCCGTGCAGGCAGATGAGTC
 CCAGAGCCCCGAGGGATCGTGGGAGAATCTCGGCTCATCAGGGGGGCCAGGTGGACAGCCGCCACCCCCAG
 GGACAGTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAAAAAGTTTATGCGAGTAC
 ATGATGCGGAGTCTCCGATGAAGACGGCTATGACTGGGGTCCGGCCACTGACCTGTGA

10

20

【0 7 1 3】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000262968に記載されており、配列番号431に示す配列を有する。

【化 3 3】

MNLCGLMPFIPAPPLDQVADMEELTIWEQHTATLSKDPRRGFGIA
 ISGGRDRPGGSMVSDVVPGGPAEGRLOTGDHIVMNGVSMENATSAFAIQILKTCTK
 MANITVKRPRRIHLPATKASPSSPGRQSDDEDDGPQVVEVDQGRYDGDSSSGSGRS
 WDERSRPRPGRRRGRAGSHGRRSPGGGSEANGLALVSGFKRLPRQDVQMKPVKSVLVK
 RDSEEFVGLKGSQIFIKHITDSGLAARHRLQEGDLILQINGVSSQNLSLNDTRRLI
 EKSEGLSLLVLRDRGQFLVNIIPAVSDSDSSPLEEGVTMADEMSSPPADI SDLASEL
 SQAPPSHIPPPPRHAQRSPEASQTDSPVESPRLRRESSVDSRTISEPDEQRSELPRES
 SYDIYRVPSSQSMEDRGYSPDTRVVRFLKGKSI GLRLAGGNDVGI FVSGVQAGSPADG
 QGIQEGDQILQVNDVPFQNL TREEA VQFLLGLPPEEMELVTQRKQDIFWKMVQSRVG
 DSFYIRTHFELEPSPPSGLGFTRGDV FHVLDLTHPGPGQSHARGGHWLAVRMGRDLRE
 QERGIIPNQSRAEQLASLEAAQRAVGVP GSSAGSNARAEFWRLRLRLRGAKKTTORS
 REDLSALTRQGRYPPEYRVVLRASFKRPVVLGPVADIAMQKLTAEMPDQFEIAETV
 SRTDSPSKI I KLDTVRVIAEKDKHALLDVTPSAIERLNYVQYYP I VVFFI PESRPALK
 ALROWLAPASRRSTRRLYAQAQKL RKHSSHLFTATI PLNGTSDTWYQELKAI IREQQT
 RPIWTAEDQLDGSLEDNLDLPHHGLADSSADLSCDSRVNSDYETDGE GAYTDGEGYT
 DGE GGPYTDVDEPPAPALARSSPEVQADESQSPDRGRISAHQGAQVDSRHPQGQWRQDSMRTYEREALKKKFM
 RVHDAESSDEDDGYDWGPATDL

30

40

【0 7 1 4】

配列ENST00000262968を増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。

【0 7 1 5】

TJP3を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0 7 1 6】

フォワード：配列番号432 CCCTCGACCAGGTGGCTGAC（エクソン1）

リバース：配列番号433 CCTCCAGAGATCGCAATGC（エクソン2）

【0 7 1 7】

50

フォワード：配列番号434 GTATCTGACGTGGTACCTG (エクソン2)
 リバース：配列番号435 GGCAAACGCGGAGGTGGCATT C (エクソン3)

【0718】

フォワード：配列番号436 CGGGGTTTCCATGGAGAATG (エクソン3)
 リバース：配列番号437 GCGGGCAGGTGGATCCTCC (エクソン4)

【0719】

フォワード：配列番号438 GCAGGACGTGCAGATGAAGC (エクソン4)
 リバース：配列番号439 CCCGAATCTGTAATGTGCTTG (エクソン5)

【0720】

フォワード：配列番号440 GTGGGCTGCAGGAAGGAGATC (エクソン5)
 リバース：配列番号441 GAACTGCCCACGATCTCTCAGC (エクソン6)

【0721】

フォワード：配列番号442 GATCGTGGGCAGTTCCTGG (エクソン6)
 リバース：配列番号443 GATGTCTGCAGGGGAGAGG (エクソン7)

【0722】

フォワード：配列番号444 CACCCCGGCATGCTCAGCG (エクソン7)
 リバース：配列番号445 CCGAGATGGTTCTGGAATC (エクソン8)

【0723】

フォワード：配列番号446 GAGTCCCCGGCTTCGGCGG (エクソン8)
 リバース：配列番号447 CGATCCTCCATGCTCTGACTG (エクソン9)

【0724】

フォワード：配列番号448 GTG CAG GCG GGC AGC CCG (エクソン10)
 リバース：配列番号449 GTC CTG CTT CCT CTG CGT C (エクソン11)

【0725】

フォワード：配列番号450 CGAGAGCAGCAGACGCGGCC
 リバース：配列番号451 GAGGTCAGCGGAGCTGTCTG

【0726】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0727】

TJP3を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。

【0728】

プローブの他の例には次に挙げるものがある。

配列番号452

CAGGGACAGTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAAAAAG

配列番号453

GAACAGCACACGGCCACACTGTCCAAGGACCCCGCCGGGGC

配列番号454

ACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAAACGTCCCCGGAGGATCCACCTGCCCCGCC

配列番号455

CAGTGACAGCGACAGCTCGCCATTGGAGGAAGGCGTGACCATGGCTGATGAGAT

配列番号456

CGAGTGGTGTTCGAGAAGCCAGTTTCAAGCGCCCGGTAGTGATCCTGGGACCC

【0729】

TJP3に対する他のプローブも、当技術分野において知られており、かつ/または当業者であれば容易に設計することができる。

【0730】

TJP3に対する抗体は市販されており、例えば、配列番号457 DEPPAPALARSSSEPVQADESQSPR DRGRISAHQGAQVDSRHPQGQWRQDSMRTYEREALKKKFMRVHDAESSDEDGYDWGPATDLの配列 (NP_055243、

10

20

30

40

50

アミノ酸868～アミノ酸953)を有する部分組換えTJP3に対して産生させたマウスポリクローナル抗体であるAbnovaのカatalog番号H00027134-A01; ヒトTJP3 (Z0-3) タンパク質のC末端に由来する合成ペプチドに対するウサギポリクローナル抗体であるLifeSpan Biosciencesのカatalog番号LS-C18593; およびヒトTJP3 (Z0-3) タンパク質のC末端に由来する合成ペプチドに対するウサギポリクローナル抗体であるLifeSpan Biosciencesのカatalog番号LS-C50518などがある。

【0731】

[実施例23]

EFEMP2

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、FBLN4、MBP1、およびUPH1とも呼ばれているEFEMP2が過少発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、EFEMP2が過少発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液(例えば吸引物)から得られる試料において、EFEMP2は過少発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、EFEMP2を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

10

【0732】

ENSG00000172638:1転写産物のみ

EFEMP2に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000307998に記載されており、配列番号458に示す配列を有する。

20

【化 3 4】

GGGGCG

CTTCCTGGGGCCGCGGTCCAGGGAGCTGTGCCGTCCGCCCCGTCCGTCTGCCCCGAGGCATTGCCCCGAG
C
CAGCCGAGCCGCCAGAGCCGCGGGCCGCGGGGTGTGCGGGGCCCAACCCAGGATGCTCCCCTGCGCC
T
CCTGCCTACCCGGGTCTCTACTGCTCTGGGCGCTGCTACTGTTGCTCTTGGGATCAGCTTCTCCTCAGG
A
TTCTGAAGAGCCCGACAGCTACACGGAATGCACAGATGGCTATGAGTGGGACCCAGACAGCCAGCACTG
C
CGGGATGTCAACGAGTGTCTGACCATCCCTGAGGCCTGCAAGGGGGAAATGAAGTGCATCAACCACTAC
G
GGGGCTACTTGTGCCTGCCCCGCTCCGCTGCCGTCAACGACCTACACGGCGAGGGACCCCCGCCAC
C
AGTGCCTCCCGCTCAACACCCCAACCCCTGCCACCAGGCTATGAGCCCGACGATCAGGACAGCTGTGT
G
GATGTGGACGAGTGTGCCCAGGCCCTGCACGACTGTGCCCCAGCCAGGACTGCCATAACTTGCCTGGC
T
CCTATCAGTGCACCTGCCCTGATGGTTACCGCAAGATCGGGCCCGAGTGTGTGGACATAGACGAGTGCC
G
CTACCGCTACTGCCAGCACCGCTGCGTGAACTGCCTGGCTCCTTCCGCTGCCAGTGCAGCCGGGCTT
C
CAGCTGGGGCCTAACAACCGCTCCTGTGTTGATGTGAACGAGTGTGACATGGGGGCCCATGCGAGCAG
C
GCTGCTTCAACTCCTATGGGACCTTCCTGTGTCGCTGCCACCAGGGCTATGAGCTGCATCGGGATGGCT
T
CTCCTGCAGTGATATTGATGAGTGTAGTACTCCAGCTACCTCTGTGAGTACCGCTGCGTCAACGAGCC
A
GGCCGTTTCTCCTGCCACTGCCACAGGGTTACCAGCTGCTGGCCACACGCCTCTGCCAAGACATTGAT
G
AGTGTGAGTCTGGTGCGCACCAGTGTCCGAGGGCCAAACCTGTGTCAACTTCCATGGGGGCTACCGCT
G
CGTGGACACCAACCGCTGCGTGGAGCCCTACATCCAGGTCTCTGAGAACCGCTGTCTCTGCCCCGCCCTC
C
AACCCTCTATGTCGAGAGCAGCCTTCATCCATTGTGCACCGCTACATGACCATCACCTCGGAGCGGAGC
G
TGCCCCGTGACGTGTTCCAGATCCAGGCGACCTCCGTCTACCCCGGTGCCTACAATGCCTTTTCAGATCC
G
TGCTGGAAACTCGCAGGGGGACTTTTACATTAGGCAAATCAACAACGTCAGCGCCATGCTGGTCCTCGC
C
CGGCCGGTGACGGGCCCCCGGGAGTACGTGCTGGACCTGGAGATGGTCACCATGAATTCCCTCATGAGC
T
ACCGGGCCAGCTCTGTACTGAGGCTCACCGTCTTTGTAGGGGCCTACACCTTCTGAGGAGCAGGAGGGA
G
CCACCCTCCCTGCAGCTACCCTAGCTGAGGAGCCTGTTGTGAGGGGCAGAATGAGAAAGGCAATAAAGG
G
AGAAAGAAAGTCCTGGTGGCTGAGGTGGGCGGGTCACACTGCAGGAAGCCTCAGGCTGGGGCAGGGTGG
C
ACTTGGGGGGGCAGGCCAAGTTCACCTAAATGGGGGTCTCTATATGTTTCAGGCCAGGGGCCCCCATTG
A
CAGGAGCTGGGAGCTCTGCACCACGAGCTTCAGTCACCCCGAGAGGAGAGGTAACGAGGAGGGCGG
A
CTCCAGGCCCCCGGCCAGAGATTTGGACTTGGCTGGCTTGCCAGGGGTCTAAGAACTCCACTCTGGAC
A
GCGCCAGGAGGCCCTGGGTTCATTCTTAACCTCTGCCTCAAACCTGTACATTTGGATAAGCCCTAGTAGT
T
CCCTGGGCCTGTTTTTCTATAAAACGAGGCAACTGGACTGTT

10

20

30

40

【0 7 3 3】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000309953に記載されており、配列番号459に示す配列を有する。

【化 3 5】

MLPCASCLPGSLLWALLLLLLLGSASPQDSEEPDSYTECTDGYE
 WDPDSQHCRDVNECLTIPEACKGEMKCINHYGGYLC LPRSAVINDLHGEGPPPPVPP
 AQHPNPCPPGYEPDDQDSCVDVDECAQALHDCRPSQDCHNLPGSYQCTCPDGYRKIGP
 ECVDIDECRYRCQHRCVNLPGSFRCQCEPGFQLGPNNRSCVDVNECDMGAPCEQRCF
 NSYGTFLCRCHQGYELHRDGFSCSDIDECYSSYLCQYRCVNEPGRFSCHCPQGYQLL
 ATRLQDIDECESGAHQCEAQTVCNFGGYRCVDTNRCVEPYIQVSENRLCPASNP
 LCREQPSSIVHRYMTITERSVPADVFOIQATSVYPGAYNAFQIRAGNSQGDIFYIRQI
 NNVSAMLVLARPVTGPREYVLDLEMVTMNSLMSYRASSVLRLTVFVGAYTF

【0 7 3 4】

EFEMP2を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

10

【0 7 3 5】

フォワード：配列番号460 TGCTCTTGGGATCAGCTTCT

リバーズ：配列番号461 CCTCAGGGATGGTCAGACAC

【0 7 3 6】

フォワード：配列番号462 TGCCACACAGGCTATGAG

リバーズ：配列番号463 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

【0 7 3 7】

フォワード：配列番号464 AACTTGCCTGGCTCCTATCA

リバーズ：配列番号465 GTGCTGGCAGTAGCGGTAG

【0 7 3 8】

フォワード：配列番号466 GGCCTAACAACCGCTCCT

リバーズ：配列番号467 CGACACAGGAAGTCCCATA

【0 7 3 9】

フォワード：配列番号468 TATGGGACCTTCCTGTGTCG

リバーズ：配列番号469 GATGCAGCGGTACTGACAGA

【0 7 4 0】

フォワード：配列番号470 GTCAGTACCGCTGCATCAAC

リバーズ：配列番号471 CGCACCAGACTCACACTCAT

【0 7 4 1】

フォワード：配列番号472 GTGGAGCCCTACATCCAGGT

リバーズ：配列番号473 TCCGAGGTGATGGTCATGTA

【0 7 4 2】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0 7 4 3】

EFEMP2を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものがある。

【0 7 4 4】

マイクロアレイ上に使用したプローブは配列番号474に示す配列を有する：

40

TTCATCCATTGTGCACCGCTACATGACCATCACCTCGGAGCGGAGCGGTGC。

配列番号475 GAAGAGCCCCGACAGCTACAC

配列番号476 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

配列番号477 CCTGATGGTTACCGCAAGAT

配列番号478 GTGAACGAGTGTGACATGGG

配列番号479 ATGGCTTCTCCTGCAGTGAT

配列番号480 ACGCCTCTGCCAAGACATT

配列番号481 ATGTGAGAGCAGCCTTCAT

【0 7 4 5】

EFEMP2に対する抗体には、完全長ヒトEFEMP2に対するマウス抗ヒトEFEMP2 MaxPab（登

50

録商標)ポリクローナル抗体、非コンジュゲート、カタログ番号H00030008-B01;部分タンパク質、アミノ酸26〜アミノ酸443に対する抗EFEMP2モノクローナル抗体、非コンジュゲート、クローン2C8、カタログ番号H00030008-M01;およびヒトEFEMP2の内部領域に由来する合成ペプチドに対するウサギ抗ヒトEFEMP2ポリクローナル抗体、非コンジュゲート、カタログ番号ab74873などがある。

【0746】

[実施例24]

SOCS2

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、CIS2、Cish2、SOCS-2、SSI-2、SSI2、およびSTAT12とも呼ばれているSOCS2が過少発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、SOCS2が過少発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液(例えば吸引物)から得られる試料において、SOCS2は過少発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、SOCS2を他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

【0747】

SOCS2に対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000340600に記載されており、配列番号482に示す配列を有する。

【化36-1】

```
1 AGCCGCGGCCTCAACTAAAAGTGGCCATTGACCTTTCAAGCTTTCGAGCAGTGATGCAAT
61 AGAATAGTATTTTCAAAGAAAAATGCTTATCGAAATTTTGGATCCGGTTTTCCCGTGATTG
121 TTAAGGGTTTCTTTTAAAAAGTAGGTACATTTCAAGTAGGTATATTTCCGGGGCGGGT
181 GCGCAGACAAGGAGATGAGTTTCCACTAAGGCCAGGGGGCCTCCAACGGGGTTGGAGGTG
241 AGAATCCAGGTAGGGTAGAGGTGCCGAGATCCTTCCGAATCCAGCCCTGGGGCGTCAG
301 CCCTGCAGGGAATGGCAGAGACACTCTCCGGAAGTGGGGAACCGAGGCCAGTCACCAAGC
361 CCCTTCCGGGCGCGCAGGCGATCAGTGGGTGACCGCGGCTGCGAGGGACTTTGTCTATCCG
421 TCCTCCAGGATCTGGGGAGAAAGAGCCCCATCCCTTCTCTCTCTGCCACCATTTCCGACA
481 CCCCAGGAGGACTCGTTTTGGGATTGCGACTGACTTCAAGGAAGGACGCGAACCCTTCTC
541 TGACCCAGCTCGGGCGGCCACCTGTCTTTGCCGCGGTGACCCTTCTCTCTATGACCCTGC
601 GGTGCCTTGAGCCCTCCGGGAATGGCGGGGAAGGGACGCGGAGCCAGTGGGGGACCGCGG
661 GGTCGGCGGAGGAGCCATCCCCGAGGCGGCGCTCTGGCGAAGGCCCTGCGGGAGCTCG
721 GTCAGACAGGATGGTACTGGGGAAGTATGACTGTTAATGAAGCCAAAGAGAAATTAAAAG
781 AGGCACCAGAAGGAACCTTCTTGATTAGAGATAGCTCGCATTCAGACTACCTACTAACAA
841 TATCTGTTAAACATCAGCTGGACCAACTAATCTTCGAATCGAATACCAAGACGGAAAAT
901 TCAGATTGGACTCTATCATATGTGTCAAATCCAAGCTTAAACAATTTGACAGTGTGGTTC
961 ATCTGATCGACTACTATGTTTCTAGATGTGCAAGGATAAGCGGACAGGTCCAGAAGCCCCC
1021 GGAACGGCACTGTTTACCTTTATCTGACCAAAACCGCTCTACACGTCAGCACCATCTCTGC
1081 AGCATCTCTGTAGGCTCACCATTAAACAAATGTACCGGTGCCATCTGGGGACTGCCTTTAC
1141 CAACAAGACTAAAAGATTACTTGGAAGAATATAAATTCCAGGTATTAAATGTTTCTCTTTT
1201 TTTAAACATGTCTCACATAGAGTATCTCCGAATGCAGCTATGTAAAAGAGAACCAAAAC
1261 TGAGTGCTCTGGATAACTATATGGAATGCTTTCTAAGAACAGCTGAAGCTAATCTAATTT
1321 AAATTTAACAGCTTGAAGAGGTAGCTAGGTGTTTAAAGTTCCTCCAGATACTTTTACCTG
1381 AGTGATGCTTCCCTTCCTAAGGCTGACCAAGACCTGTTGATCCTTTTAGATTAAAAATAA
```

【化 3 6 - 2】

1441 AATGTCGCATGTAAAGGCTGAAGTCGCGTTTTATCAGAATGCCTTGCCTTCTTAGGTTCT
 1501 TTTCCATTATGTCAAAGGTCCAGGCTCCAGTAGGAGAGAAAGAACTCCTCATAGGAATAC
 1561 TGAAGAAGTGGGAAGGAACCAAGCTGACACAGGCCTCACTGCAATTTGATATGCCTGCTG
 1621 ATCAGAGTCTCTTGGGCATTTTATATTTTGCATTCTGATGTACCTAGGAGTTTTGTTAAA
 1681 CAGATGATGTATGTGAGTATTTATCCATTTTATGCAATTAACCAAATCAACCAAAAAA
 1741 GTGACCATGAAGTCCTGTATTTGTCTTTTACTACATGTAGGAACTCTCATGTGAATGAG
 1801 TACTGTAGTAATCCATTCTATGGGAGCCTTATTTTCAAGAAATATTTCAAACCTGGTGCAAAT
 1861 GGAAAAGACTTTCTCTTTTCTTTTAAAGCTAAAGACAAGAATATCATGCTATACAGGTGC
 1921 AACTCAATCCCCGTTAATAAAAACCAATGTAGGTATAGGCATTCTACCCCTTTGAAATAGC
 1981 TGTGTCCCAACCTGTTGCCATTGATTTTTTGGAAATGGCTTTAGAAATATCCAAGTTGTC
 2041 CTTGAATTGTCTAACCATGGACATAAACAGTTGTCTCCCTTCTACTGTGTAGAATACTTT
 2101 GACTTAATTTTCTTCCAGATACAGGGGGATACCTGCCTGTTTTTCAAAGTGTATTATTTAC
 2161 TGCTGTTACTATTTGATTAGAAATGTATTAAATAAAAAAACCTGATTTCT

10

開始コドンと停止コドンはボールド体で示されている。

【0 7 4 8】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセッション番号ENSP00000339428に記載されており、配列番号483に示す配列を有する。

【化 3 7】

1 MTLRCLEPSGNGGEGTRSQWGTTAGSAEESPQAARLAKALRELGQTGWYWGSMTVNAAKE
 61 KLKEAPEGTFLIRDSSSHSDYLLTISVKTSAGPTNLRIEYQDGKFRLLDSIICVKSKLKQFD
 121 SVVHLIDYYVQMCKDKRTGPEAPRNGTVHLYLTkPLYTSAPSLQHLCLRTINKCTGAIWG
 181 LPLPTRLKDYLEEYKFQV

20

【0 7 4 9】

SOCS2を増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0 7 5 0】

フォワード：配列番号484 AGTCACCAAGCCCCTTCC

リバース：配列番号485 GCTCTTTCTCCCCAGATCCT

【0 7 5 1】

フォワード：配列番号486 GGGACTGCCTTTACCAACAA

リバース：配列番号487 TTTACATAGCTGCATTCCGAGA

【0 7 5 2】

30

他のプライマーセットは、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている（例えばOligo Calcおよび/またはPrimer 3を使用する）。

【0 7 5 3】

SOCS2を検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次にあげるものがある。

【0 7 5 4】

マイクロアレイ上で使用したプローブは、配列番号488に示す配列を有する：

AGTGTGGTTCATCTGATCGACTACTATGTTTCAGATGTGCAAGGATAAGCGGACAGGTCCA。

40

配列番号489 GACTTTGTCATCCGTCCTCC

配列番号490 ACTTGGAAGAATATAAATTCCAGGT

【0 7 5 5】

SOCS2に対する抗体には、部分タンパク質：アミノ酸99～アミノ酸198に対するマウス抗ヒトSOCS2ポリクローナル抗体、非コンジュゲート、カタログ番号H00008835-A01；部分タンパク質：アミノ酸99～アミノ酸198に対するマウス抗ヒトSOCS2モノクローナル抗体、非コンジュゲート、クローン3E7、カタログ番号H00008835-M01；タンパク質のC末端部分に対するウサギ抗ヒトSOCS2ポリクローナル抗体、非コンジュゲート、カタログ番号ab74533などがあるが、これらに限るわけではない。

【0 7 5 6】

50

[実施例25]

DCN

実施例1に記載のマイクロアレイ実験により、正常子宮内膜組織と比較して子宮内膜がん原発組織では、CSCD、DSPG2、PG40、PGII、PGS2、およびSLRR1Bとも呼ばれているDCNが過少発現することがわかった。RT-PCRを使ったさらなる研究により、実施例2で述べるように、正常子宮内膜組織と比較して原発子宮内膜がん組織では、DCNが過少発現することが証明された。驚いたことに、子宮内膜がんを有する患者からの子宮液（例えば吸引物）から得られる試料において、DCNは過少発現していることが、実施例4で述べた方法によってわかった。実施例5は、DCNを他のバイオマーカーと組み合わせると、子宮内膜がんの診断に関して優れた予測力が得られることを示している。

10

【0757】

遺伝子ENSG00000011465からの6つの転写産物のうち、4つだけが、以下に挙げる本発明者らのアレイプローブとハイブリダイズした。

【0758】

DCNに対応するmRNAの配列はENSEMBLアクセッション番号ENST00000052754に記載されており、配列番号491に示す配列を有する。

【化38-1】

```
1 GAATCTACAATAAGACAAATTTCAAATCAAGTTGCTCCACTATACTGCATAAGCAGTTTA
61 GAATCTTAAGCAGATGCAAAAAGAATAAAGCAAATGGGAGGAAAAAAGGCCGATAAAG
121 TTTCTGGCTACAATAAAGAGACATATCATTACCATATGATCTAATGTGGGTGTGAGCCG
181 GATTGTGTTTCATTGAGGGAAACCTTATTTTTTTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGG
241 TTTTCAACCTAGTCACAGAGCAGCACCTACCCCCCTCCTCCTTTCCACACCTGCAAACTCT
301 TTTTCTGGGCTGAATATTTAGTGTAATTACATCTCAGCTTTGAGGGCTCCTGTGGCAAA
361 TTCCCGGATTAAAAGGTTCCCTGGTGTGTGAAAATACATGAGATAAATCATGAAGGCCACT
421 ATCATCCTCCTTCTGCTTGACACAAGTTTCTGGGCTGGACCGTTTCAACAGAGAGGCTTA
481 TTTGACTTTATGCTAGAAGATGAGGCTTCTGGGATAGGCCCAGAGTTCTTGATGACCGC
541 GACTTCGAGCCCTCCCTAGGCCCAGTGTGCCCTTCCGCTGTCAATGCCATCTTCGAGTG
601 GTCCAGTGTTCTGATTTGGGTCTGGACAAAGTGCCAAAGGATCTTCCCCCTGACACAACT
661 CTGCTAGACCTGCAAAACAACAAAATAACCGAAATCAAAGATGGAGACTTTAAGAACCTG
721 AAGAACCTTCACGCATTGATTCTTGTCAACAATAAAATTAGCAAAGTTAGTCCTGGAGCA
781 TTTACACCTTTGGTGAAGTTGGAACGACTTTATCTGTCCAAGAATCAGCTGAAGGAATTG
841 CCAGAAAAAATGCCCAAACTCTTCAGGAGCTGCGTGCCCATGAGAATGAGATCACCAAA
901 GTGCGAAAAGTTACTTTCAATGGACTGAACCAGATGATTGTGATAGAATGGGCACCAAT
961 CCGCTGAAGAGCTCAGGAATTGAAAATGGGGCTTTCCAGGGAATGAAGAAGCTCTCCTAC
1021 ATCCGCATTGCTGATACCAATATCACCAGCATTCCTCAAGGTCTTCCTCCTTCCCTTACG
1081 GAATTACATCTTGATGGCAACAAAATCAGCAGAGTTGATGCAGCTAGCCTGAAAGGACTG
1141 AATAATTTGGCTAAGTTGGGATTGAGTTTCAACAGCATCTCTGCTGTTGACAATTGGCTCT
1201 CTGGCCAACACGCCTCATCTGAGGGAGCTTCACCTGGACAACAACAAGCTTACCAGAGTA
1261 CCTGGTGGGCTGGCAGAGCATAAGTACATCCAGGTGTCTACCTTCATAACAACAATATC
1321 TCTGTAGTTGGATCAAGTGACTTCTGCCCACCTGGACACAACACCAAAAAGGCTTCTTAT
1381 TCGGGTGTGAGTCTTTTCAGCAACCCGGTCCAGTACTGGGAGATACAGCCATCCACCTTC
1441 AGATGTGTCTACGTGCGCTCTGCCATTCAACTCGGAAACTATAAGTAATTCTCAAGAAAG
1501 CCCTCATTTTATAACCTGGCAAAATCTTGTTAATGTCATTGCTAAAAAATAAATAAAG
```

20

30

【化38-2】

```
1561 CTAGATACTGGAAACCTAACTGCAATGTGGATGTTTTACCCACATGACTTATTATGCATA
1621 AAGCCAAATTTCCAGTTTAAGTAATTGCCTACAATAAAAAGAAATTTTGCCTGCCATTTT
1681 CAGAATCATCTTTTGAAGCTTTCTGTTGATGTTAACTGAGCTACTAGAGATATTCTTATT
1741 TCACTAAATGTAAAATTTGGAGTAAATATATATGTCAATATTTAGTAAAGCTTTTCTTTT
1801 TTAATTTCCAGGAAAAAATAAAAAGAGTATGAGTCTTCTGTAATTCATTGAGCAGTTAGC
1861 TCATTTGAGATAAAGTCAAATGCCAAACACTAGCTCTGTATTAATCCCCATCATTACTGG
1921 TAAAGCCTCATTTGAATGTGTGAATTCAATACAGGCTATGTAAAATTTTACTAATGTCA
1981 TTATTTTGAaaaaataaatttaaaaatacattcaaaattactattgtatacaagcttaat
2041 TGTTAATATTCCTAAACACAATTTTATGAAGGGAGAAGACATTGGTTTGTGACAATAA
2101 CAGTACATCTTTTCAAGTTCTCAGCTATTTCTTCTACCTCTCCCTATCTTACATTTGAGT
2161 ATGGTAACCTTATGTCATCTATGTTGAATGTAAGCTTATAAAGCACAAAGCATACATTTCC
2221 TGACTGGTCTAGAGAACTGATGTTTCAATTTACCCCTCTGCTAAATAAATATTTAAACTA
2281 TCATGTG
```

40

50

停止コドンおよびマイクロアレイプローブに対応する位置がボード体で示されている。

【0759】

対応するアミノ酸配列はENSEMBLアクセス番号ENSP00000052754に記載されており、配列番号492に示す配列を有する。

【化39】

```
1 MKATHILLLLAQVSWAGPFQQRGLFDFMLEDEASGIGPEVPDDRDFEPSLGPVCPFRCQC
61 HLRVVQCSLDGLDKVPKDLPPDTTLLDLQNNKITEIKDGDGFKNLKNLHALILVNNKISKV
121 SPGAFTPLVKLERLYLSKNQLKELPEKMPKTLQELRAHENEITKVRKVTFNGLNQMIIVIE
181 LGTNPLKSSGIENGAFQGMKKLSYIRIADTNITSIPQGLPPSLTELHLDGKNKISRVDAAAS
241 LKGLNNLAKLGLSFNSISAVDNGSLANTPHLRELHLDNNKLTRVPGGLAEHKYIQVVYLH
301 NNNISVVGSSDFCPPGHNTKKASYSGVSLFSNPVQYWEIQPSTFRCVYVRSIAIQLGNYK
```

10

【0760】

配列DCNを増幅するためのプライマーは、Oligo Calcおよび/またはPrimer 3などのプライマー設計ソフトウェアを使って設計することができる。DCNを増幅するためのプライマー対の例には、次に挙げるものがある。

【0761】

フォワード：配列番号493 AGCTTTGAGGGCTCCTGTG

リバーズ：配列番号494 GCAAGCAGAAGGAGGATGAT

【0762】

フォワード：配列番号495 AATGCCATCTTCGAGTGGTC

20

リバーズ：配列番号496 TGCAGGTCTAGCAGAGTTGTG

【0763】

フォワード：配列番号497 AACCGAAATCAAAGATGGAGA

リバーズ：配列番号498 GTCCAGGTGGGCAGAAGTC

【0764】

フォワード：配列番号499 AATGCCATCTTCGAGTGGTC

リバーズ：配列番号500 CTGCTGATTTTGTGTCATC

【0765】

フォワード：配列番号501 TGGCAACAAAATCAGCAGAG

リバーズ：配列番号502 GCCATTGTCAACAGCAGAGA

30

【0766】

フォワード：配列番号503 GGGCTGGCAGAGCATAAGTA

リバーズ：配列番号504 GTCCAGGTGGGCAGAAGTC

【0767】

フォワード：配列番号505 AACCGAAATCAAAGATGGAGA

リバーズ：配列番号506 CCAAAGGTGTAAATGCTCCAG

【0768】

フォワード：配列番号507 GAGATCACCAAAGTGCGAAA

リバーズ：配列番号508 AAAGCCCCATTTTCAATTCC

【0769】

フォワード：配列番号509 AATGCCATCTTCGAGTGGTC

リバーズ：配列番号510 AAAGCCCCATTTTCAATTCC

40

【0770】

他のプライマーセットも、当業者であれば容易に設計することができ、かつ/または当技術分野において知られている。

【0771】

DCNを検出するためのプローブは、所望する用途に応じて、多くの供給源から（例えば上述のプライマーおよび適当な試薬を使って）得ることができる。プローブの他の例には次に挙げるものが含まれる。

【0772】

50

マイクロアレイ上で使用したプローブは配列番号511に示す配列を有する：
TTTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGGTTTTCAACCTAGTCACAGAGCAGCACC。

配列番号512 TTCCCGGATTAAGGTTCC

配列番号513 AAGTGCCAAAGGATCTTCCC

配列番号514 CCTGAAGAACCTTCACGTTG

配列番号515 TCCTCCTTCCCTTACGGAAT

配列番号516 ATGCAGCTAGCCTGAAAGGA

配列番号517 CATCCAGGTTGTCTACCTTCA

配列番号518 TGAAGAACCTTCACGCATTG

配列番号519 TGTCATAGAACTGGGCACCA

配列番号520 GTTCTGATTTGGAAGTGGGC

【0773】

DCNに対する抗体には、組換え完全長タンパク質に対するマウス抗ヒトデコリンモノクローナル抗体、非コンジュゲート、カタログ番号ab54728；および組換え完全長タンパク質に対する抗DCNモノクローナル抗体、非コンジュゲート、クローン2B5-G5、カタログ番号H00001634-M02などがあるが、これらに限るわけではない。

【0774】

本発明のバイオマーカーのためのさらなるプライマー：

【0775】

ACAA1

配列番号521 tcacgggagaagcaggatac

配列番号522 cttgctctgggctcttgc

【0776】

配列番号523 ccagagattgcctgattcct

配列番号524 cctgcttctcccgtagaat

【0777】

配列番号525 agctgggggacatctgtgt

配列番号526 cactcagaaactgggcgatt

【0778】

AP1M2

配列番号527 cacatcgaagaatgccaatg

配列番号528 gctccttgaagtattcgcaga

【0779】

配列番号529 tgctcttcgagctcactgg

配列番号530 cacgcactggtggaatttt

【0780】

配列番号531 gttagctacatcacccagagt

配列番号532 gtaaggaagccccgtgttc

【0781】

CGN

配列番号533 gagcttaccgaaaagtgga

配列番号534 tctagcttctgccgcttctt

【0782】

配列番号535 ggagatactcgccaggttga

配列番号536 ccttaagctcctcctgtgtcc

【0783】

配列番号537 cctctgtgaggaggaaggttag

配列番号538 ttagtagaaccagaagaaaccatcac

【0784】

DDR1

10

20

30

40

50

配列番号539 tagagagccacccccgta
配列番号540 ccatatagtcctccactgtaggc
【0785】

配列番号541 ccactctgctccctgtgtc
配列番号542 ctggcttctcaggctccata
【0786】

配列番号543 tggggactattaccgtgtgc
配列番号544 acgtcactcgagtcgtg
【0787】

EPS8L2

10

配列番号545 gcagctcttctccctcaaca
配列番号546 cccactttgctgcttctcc
【0788】

配列番号547 caagatgagccccaaggac
配列番号548 tgatgacgttgagttggaa
【0789】

配列番号549 caagatgaggtcctagaggtg
配列番号550 gatgttgagggcacgta
【0790】

FASTKD1

20

配列番号551 tggaaattctgggtatcgt
配列番号552 gcatcctttgttgacagtgc
【0791】

配列番号553 cctgggaatcaaataatcgaaatag
配列番号554 ccaaaaattccaaagcaatcc
【0792】

配列番号555 aagaattaacttttctgcatttcca
配列番号556 cagaacagacacctcagttggt
【0793】

GMIP

30

配列番号557 aaccctggccatggagac
配列番号558 ccgccacttctcaatctcag
【0794】

配列番号559 cccagcaccacagtacc
配列番号560 ctctgtggagttggaatctcg
【0795】

配列番号561 ctggtggcccatctgttc
配列番号562 ggttggttgagacatcttgt
【0796】

IKBKE

40

配列番号563 acagttcaagaagtctaggatgagg
配列番号564 tggctaaatgactgaaattcacc
【0797】

配列番号565 ggacatccctcctctacctca
配列番号566 ggatctcaggcgttccag
【0798】

配列番号567 ctgcctgaggatgagttcct
配列番号568 gatgcacaatgccgttctc
【0799】

P2RX4

50

配列番号569 ccgttacgaccaaggtcaag

配列番号570 tgacgaagaggagttttcc

【0800】

配列番号571 tctgtcaagacgtgtgaggtg

配列番号572 agtgaagttttctgcagccttta

【0801】

配列番号573 tctcctggctacaatttcagg

配列番号574 atgccataggccttgatgag

【0802】

P4HB

10

配列番号575 gcttcccccaaggaatataca

配列番号576 tcttcagccagttcacgatg

【0803】

配列番号577 gcaggggatgatgacgat

配列番号578 cgtcttctccatgtctgg

【0804】

配列番号579 ctggagggcaaaatcaagc

配列番号580 ttcttcccaacaagcacctt

【0805】

PHKG2

20

配列番号581 gcagatccgactttcagatttc

配列番号582 ggggtcccacacaactctc

【0806】

配列番号583 ttccagcactgtcaaagacct

配列番号584 aaagaaggggtgctgtaggg

【0807】

配列番号585 aggctatggcaaggaggtc

配列番号586 tgcgtaacatcaggatctgc

【0808】

PPFIBP2

30

配列番号587 aggggataaggagtcctca

配列番号588 ctggtgtccttcagacaca

【0809】

配列番号589 gaatggaagctaaaggccact

配列番号590 atctttcagggccacctgtt

【0810】

配列番号591 aatcttcgaggagtggagtc

配列番号592 cagggtgtccccagtga

【0811】

PPP1R16A

40

配列番号593 ccctcccagtgtgtcctt

配列番号594 cccactcccaaggaact

【0812】

配列番号595 gagtgttgacgcctctg

配列番号596 ttgaccgccaggagattg

【0813】

配列番号597 atgccctatgacctgtgtgat

配列番号598 gatgctgtcctgggtgatg

【0814】

RASSF7

50

配列番号599 cactagcccaagcaataggc

配列番号600 cactcttgtggcagcaactg

【0815】

配列番号601 cagcctggctctggtgag

配列番号602 ggagctctcggttcagctc

【0816】

配列番号603 tctgcctccagccagaga

配列番号604 ctccaggagtctgcgtcat

【0817】

RNF183

10

配列番号605 tccagagtagtctgcctgacc

配列番号606 catcctcagccacacacg

【0818】

配列番号607 tccagagtagtctgcctgacc

配列番号608 tgttggtgaaggggtccag

【0819】

配列番号609 tctgccaccgtgtctacg

配列番号610 cggaaacactccctcaaaga

【0820】

SIRT6

20

配列番号611 agctgaggacaccatccta

配列番号612 atgtaccagcgtgatggac

【0821】

配列番号613 aggatgtcggatgaattacgc

配列番号614 agaccagcctcgccagtt

【0822】

配列番号615 ggtcagccagaacgtgga

配列番号616 gtggagctctgccagtttgt

【0823】

TJP3

30

配列番号617 gtgggcatcttcgtgtcc

配列番号618 gaatggcacgtcattcacc

【0824】

配列番号619 atctggacggcggaagat

配列番号620 ggtgaggaggtctaggttgt

【0825】

配列番号621 tcatcaagcacattacagattcg

配列番号622 ggctagacacccgttgat

【0826】

EFEMP2

40

配列番号623 actcgcaggggacttttac

配列番号624 catgaggaattcatggtga

【0827】

配列番号625 atcgggatggcttctcct

配列番号626 tgatgcagcggtactgaca

【0828】

配列番号627 agtaccgctgcatcaacga

配列番号628 cgcaccagactcacactcat

【0829】

SOCS2

50

配列番号629 ggagctcggtcagacagg

配列番号630 ctaatcaagaaagtcccttctggtg

【0830】

配列番号631 cagtcaccaagccccttc

配列番号632 aagggatggggctctttct

【0831】

配列番号633 ggagctcggtcagacagg

配列番号634 gttccttctggtgcctctttt

【0832】

DCN

10

配列番号635 ggagactttaagaacctgaagaacc

配列番号636 cgttccaacttcaccaaagg

【0833】

配列番号637 ctgtcaatgccatcttcgag

配列番号638 gatcctttggcactttgtcc

【0834】

配列番号639 caatatcaccagcattcctcaag

配列番号640 ctgctgattttgttccatc

【0835】

本明細書において言及した刊行物および特許出願はいずれも、本発明が関係する技術分野の当業者の水準を示すものである。全ての刊行物および特許出願は、個々の刊行物または特許出願について参照により組み込まれることを個別に明記した場合と同じ程度に、参照により本明細書に組み入れられる。刊行物および特許出願への単なる言及は、それらが本願にとって先行技術であることの自認を、必ずしも構成しない。

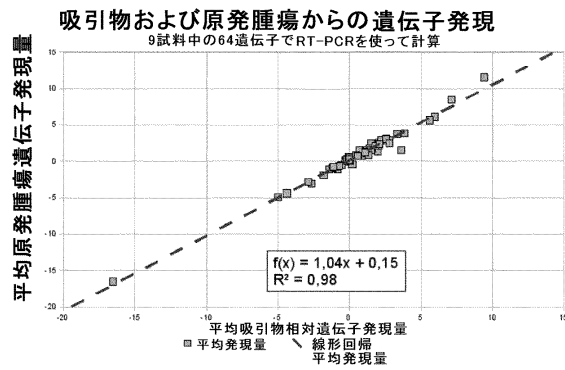
20

【0836】

以上、明解に理解できるように図解と実施例を挙げて、本発明をいくらか詳細に説明したが、本願請求項の範囲内で一定の改変および変更を実施できることは、明白であろう。

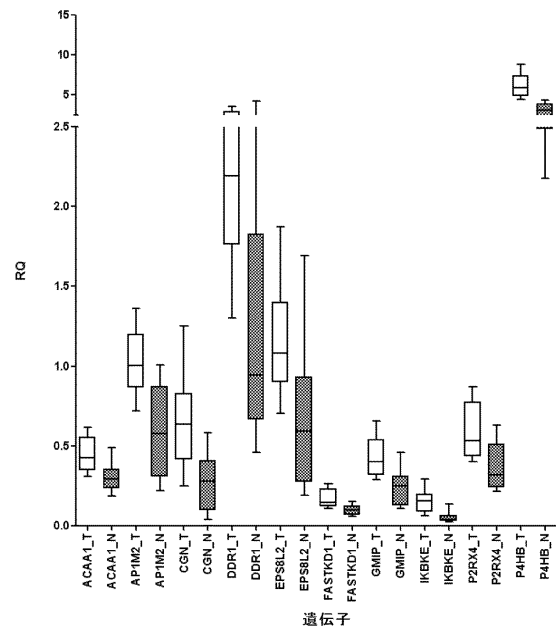
【図 1】

FIG 1



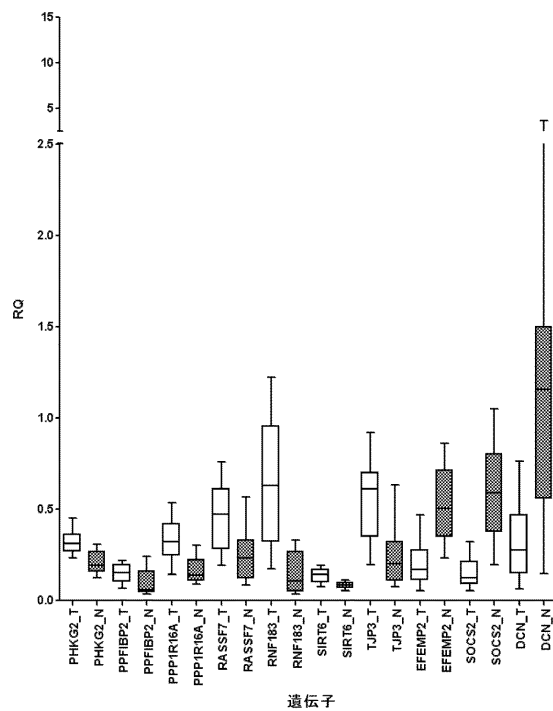
【図 2 - 1】

FIG 2A



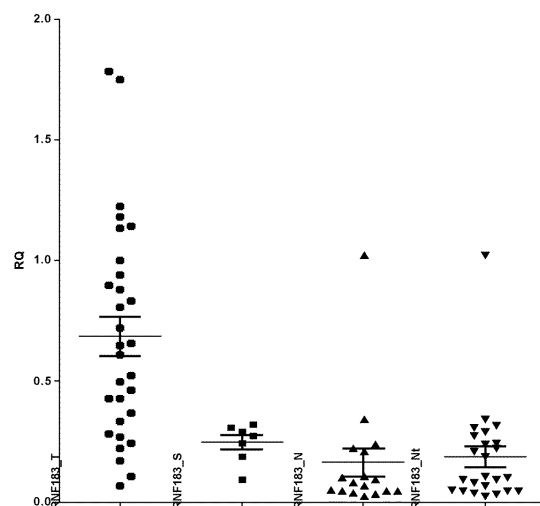
【図 2 - 2】

FIG. 2B



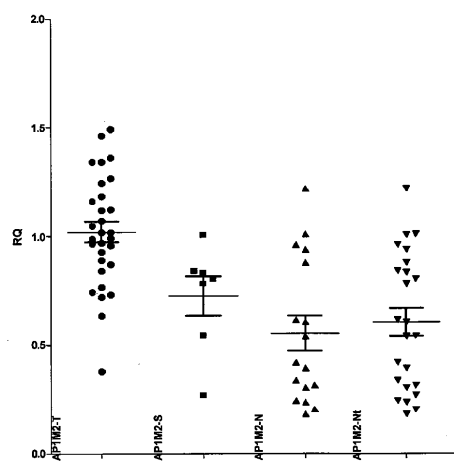
【図 3】

FIG. 3 RNF183 データ:



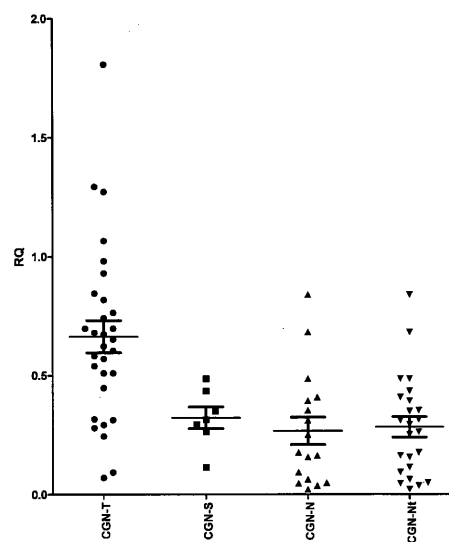
【図 4】

FIG. 4 AP1M2



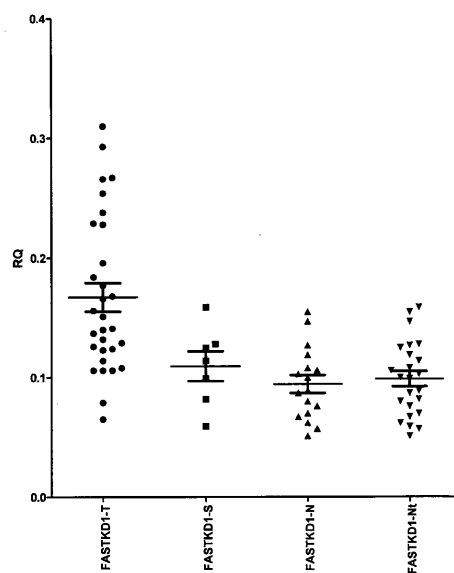
【図 5】

FIG. 5 CGN



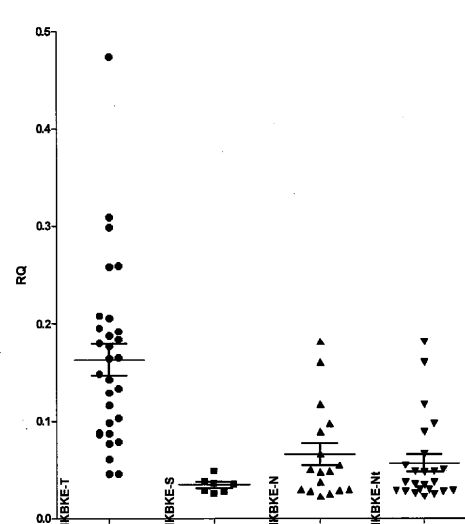
【図 6】

FIG. 6 FASTKD1



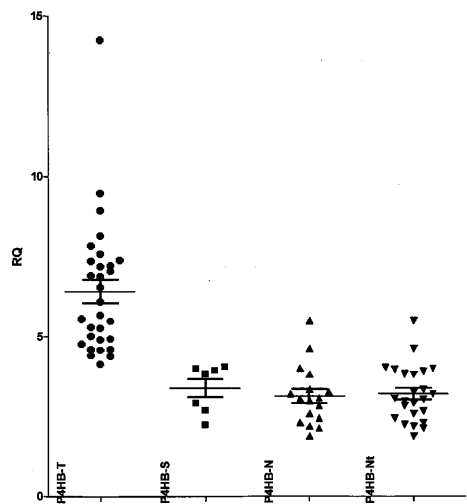
【図 7】

FIG. 7 IKBKE



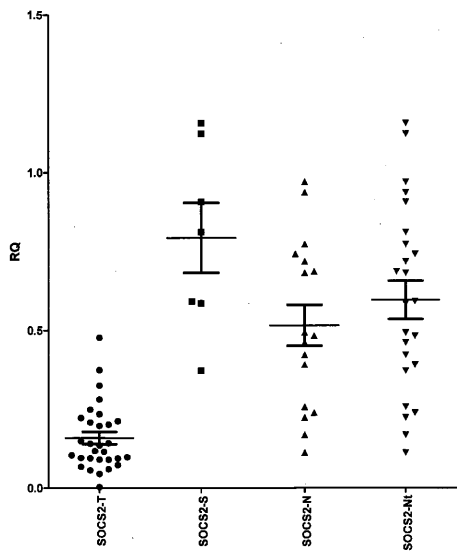
【図 8】

FIG. 8. P4HB



【図 9】

FIG. 9 SOCS2



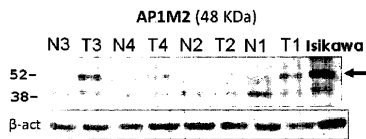
【図 10】

FIG. 10



【図 11】

FIG. 11



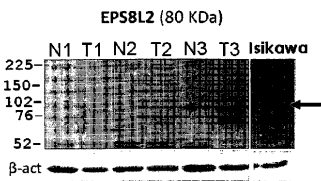
【図 12】

FIG. 12



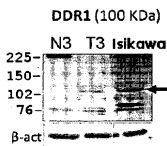
【図 13】

FIG. 13



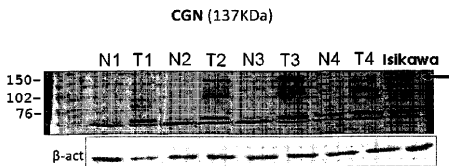
【図 14】

FIG. 14



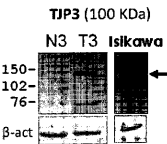
【図 15】

FIG. 15



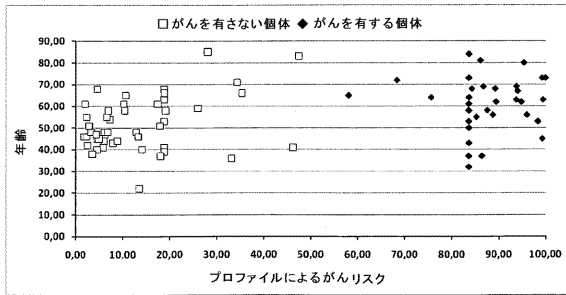
【図 16】

FIG. 16



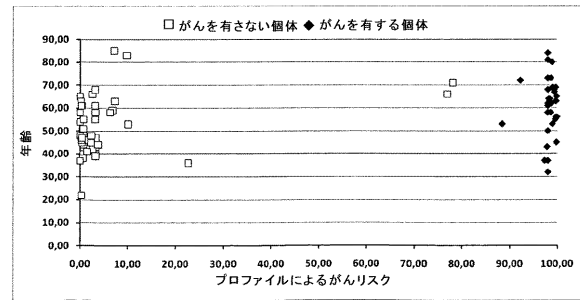
【図 17】

FIG. 17



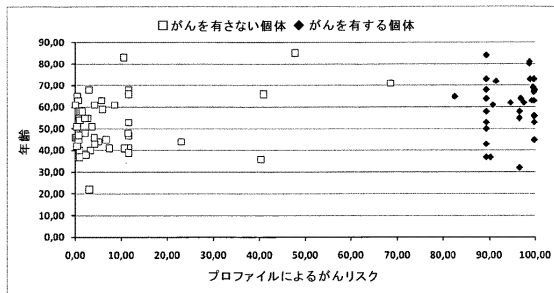
【図 19】

FIG. 19



【図 18】

FIG. 18



【配列表】

0005934093000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 ミゲル・アバル・ポサダ
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番
- (72)発明者 アンドレアス・ドル
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番
- (72)発明者 アントニオ・ヒル・モレノ
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番
- (72)発明者 タマラ・マエス
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番
- (72)発明者 クリスティナ・ペレス
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番
- (72)発明者 ハウメ・レベントス・プイグヤネル
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番
- (72)発明者 エリサベト・ロセル
スペイン、エー08940バルセロナ、コルネリャ・デ・リョブレガト、サント・フェラン74番

審査官 一宮 里枝

- (56)参考文献 特表2002-501613 (JP, A)
国際公開第2007/072220 (WO, A1)
特開2009-034071 (JP, A)
特開2006-162446 (JP, A)
国際公開第2008/122629 (WO, A1)
米国特許出願公開第2005/0164272 (US, A1)
"Homo sapiens prolyl 4-hydroxylase, beta polypeptide, mRNA (cDNA clone IMAGE:3607959)"
, DATABASE GeneBank, 2009年 3月18日, (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/17402948> (2014年11月11日入手))
Archives of Oral Biology, 2007年, vol. 52, pp. 1209-1214

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12N 15/
C12Q
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/AGRICOLA/SCOSE
ARCH (STN)
Genbank