



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105934672 A

(43)申请公布日 2016.09.07

(21)申请号 20158000973.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.06.09

G01N 33/574(2006.01)

(30)优先权数据

2014-258445 2014.12.22 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.12.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2015/066645 2015.06.09

(71)申请人 J制药股份有限公司

地址 日本神奈川县

(72)发明人 远藤仁 冈安勋 花树代美

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 葛凡

权利要求书2页 说明书8页 附图7页

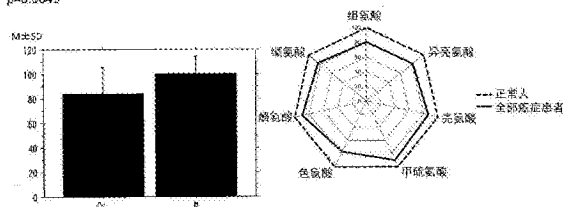
(54)发明名称

癌症的血中生物标记

(57)摘要

提供一种新的癌症的血中生物标记,其能够准确地确认罹患由全身的各脏器、组织发生的癌症的状态、且能够简便地测定。一种癌症的血中生物标记,其特征在于,包含以组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸为必须的至少7种的特定氨基酸组。

全部癌症患者 (Ca) vs 正常对照 (N)
p=0.0043



1. 一种癌症的血中生物标记,其特征在于,
包含以组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸为必须的至少7种的特定氨基酸组。
2. 根据权利要求1所述的癌症的血中生物标记,其中,
所述特定氨基酸组还包含苯丙氨酸。
3. 根据权利要求1或2所述的癌症的血中标记,其中,
所述癌症为选自肝癌、大肠癌、肺癌、胆囊癌、淋巴结转移癌、胃癌及胰腺癌中的至少1种癌症。
4. 一种收集用于被检者的癌症诊断的数据的方法,所述方法包含如下工序:
获取由该被检者采集的血液中的、权利要求1~3中任一项所述的血中生物标记所涉及
的各氨基酸的浓度分析结果。
5. 根据权利要求4所述的方法,其还包含对所述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表
化工序。
6. 一种收集用于被检者的癌症诊断的数据的系统,所述系统包含如下单元:
获取由该被检者采集的血液中的、权利要求1~3中任一项所述的血中生物标记所涉及
的各氨基酸的浓度分析结果。
7. 根据权利要求6所述的系统,其还包含对所述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表
化单元。
8. 一种收集用于评价抗癌药对被检者的药效的数据的方法,所述方法包含如下工序:
获取由该被检者采集的血液中的、权利要求1~3中任一项所述的血中生物标记所涉及
的各氨基酸的浓度分析结果。
9. 根据权利要求8所述的方法,其还包含对所述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表
化工序。
10. 根据权利要求8或9所述的方法,其中,所述抗癌药是LAT1抑制剂。
11. 一种收集用于评价抗癌药对被检者的药效的数据的系统,所述系统包含如下单元:
获取由该被检者采集的血液中的、权利要求1~3中任一项所述的血中生物标记所涉及
的各氨基酸的浓度分析结果。
12. 根据权利要求11所述的系统,其还包含对所述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图
表化单元。
13. 根据权利要求11或12所述的系统,其中,
所述抗癌药是LAT1抑制剂。
14. 一种收集用于判定的数据的方法,所述判定为抗癌药对被检者的选自治疗的开始、
治疗效果的预测及治疗的继续中的至少一种判定,所述方法包含如下工序:
获取由该被检者采集的血液中的、权利要求1~3中任一项所述的血中生物标记所涉及
的各氨基酸的浓度分析结果。
15. 根据权利要求14所述的方法,其还包含对所述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图
表化工序。
16. 根据权利要求14或15所述的方法,其中,
所述抗癌药是LAT1抑制剂。

17. 一种收集用于判定的数据的系统,所述判定为抗癌药对被检者的选自治疗的开始、治疗效果的预测及治疗的继续中的至少一种判定,所述系统包含如下单元:

获取由该被检者采集的血液中的、权利要求1~3中任一项所述的血中生物标记所涉及
的各氨基酸的浓度分析结果。

18. 根据权利要求17所述的系统,其还包含对所述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图
表化单元。

19. 根据权利要求17或18所述的系统,其中,
所述抗癌药是LAT1抑制剂。

癌症的血中生物标记

技术领域

[0001] 本发明涉及癌症的血中生物标记。

背景技术

[0002] 从体内存在的癌症的预测以及抗癌药的药效预测等观点出发,癌症的生物标记是有用的。

[0003] 例如,专利文献1公开了一种可作为癌症特异性的生物标记使用的新的多肽、及其特异性的部分肽等。此外,专利文献2公开了一种癌症的生物标记,其以miRNA的表达量为指标。进而,专利文献3公开了一种用于肝癌检测的生物标记,其包含在正常人和肝癌患者中存在的有无、存在量不同的蛋白质。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特开2014-14368

[0007] 专利文献2:日本特开2014-082953

[0008] 专利文献3:日本特开2006-308533

发明内容

[0009] 发明要解决的课题

[0010] 如上所述,作为癌症的生物标记,已经提出了各种生物标记,但迄今为止,尚不存在对罹患由全身各脏器、组织发生的癌症的状态、即荷癌状态进行把握的确定的血中生物标记。并且,例如,如专利文献1~3所述,多种生物标记为特殊的肽、特殊的核酸,可以说测定也并不容易。因此,本发明的课题在于,提供一种新的癌症的血中生物标记,其能够准确地确认罹患由全身的各脏器、组织发生的癌症的状态、且能够简便地测定。

[0011] 用于解决课题的手段

[0012] 本发明(1)为一种癌症的血中生物标记,其特征在于,包含以组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸为必须的至少7种的特定氨基酸组。

[0013] 本发明(2)为根据前述发明(1)的癌症的血中生物标记,其中,前述特定氨基酸组还包含苯丙氨酸。

[0014] 本发明(3)为根据前述发明(1)或(2)的癌症的血中生物标记,其中,前述癌症为选自肝癌、大肠癌、肺癌、胆囊癌、淋巴结转移癌(例如,肝门部淋巴结转移癌等)、胃癌及胰腺癌中的至少1种癌症。

[0015] 本发明(4)为一种收集用于被检者的癌症诊断的数据的方法,所述方法包含如下工序:获取由该被检者采集的血液中的、前述发明(1)~(3)中任一项的血中生物标记所涉及的各氨基酸的浓度分析结果。

[0016] 本发明(5)为根据前述发明(4)的方法,其还包含对前述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表化工序。

[0017] 本发明(6)为一种收集用于被检者的癌症诊断的数据的系统,所述系统包含如下单元:获取由该被检者采集的血液中的、前述发明(1)~(3)中任一项的血中生物标记所涉及的各项氨基酸的浓度分析结果。

[0018] 本发明(7)为根据前述发明(6)的系统,其还包含对前述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表化单元。

[0019] 本发明(8)为一种收集用于评价抗癌药对被检者的药效的数据的方法,所述方法包含如下工序:获取由该被检者采集的血液中的、前述发明(1)~(3)中任一项的血中生物标记所涉及的各项氨基酸的浓度分析结果。

[0020] 本发明(9)为根据前述发明(8)的方法,其还包含对前述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表化工序。

[0021] 本发明(10)为根据前述发明(8)或(9)的方法,其中,前述抗癌药为LAT1抑制剂。

[0022] 本发明(11)为一种收集用于评价抗癌药对被检者的药效的数据的系统,所述系统包含如下单元:获取由该被检者采集的血液中的、前述发明(1)~(3)中任一项的血中生物标记所涉及的各项氨基酸的浓度分析结果。

[0023] 本发明(12)为根据前述发明(11)的系统,其还包含对前述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表化单元。

[0024] 本发明(13)为根据前述发明(11)或(12)的系统,其中,前述抗癌药为LAT1抑制剂。

[0025] 本发明(14)为一种收集用于判定的数据的方法,所述判定为抗癌药对被检者的选自治疗的开始、治疗效果的预测及治疗的继续中的至少一种判定,所述方法包含如下工序:获取由该被检者采集的血液中的、前述发明(1)~(3)中任一项的血中生物标记所涉及的各项氨基酸的浓度分析结果。

[0026] 本发明(15)为根据前述发明(14)的方法,其还包含对前述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表化工序。

[0027] 本发明(16)为根据前述发明(14)或(15)的方法,其中,前述抗癌药为LAT1抑制剂。

[0028] 本发明(17)为一种收集用于判定的数据的系统,所述判定为抗癌药对被检者的选自治疗的开始、治疗效果的预测及治疗的继续中的至少一种判定,所述系统包含如下单元:获取由该被检者采集的血液中的、前述发明(1)~(3)中任一项的血中生物标记所涉及的各项氨基酸的浓度分析结果。

[0029] 本发明(18)为根据前述发明(17)的系统,其还包含对前述各氨基酸的浓度进行雷达图化的图表化单元。

[0030] 本发明(19)为根据前述发明(17)或(18)的系统,其中,前述抗癌药为LAT1抑制剂。

[0031] 发明效果

[0032] 根据本发明,能够提供一种新的癌症的血中生物标记,其能够准确地确认罹患由全身的各脏器、组织发生的癌症的状态、且能够简便地测定。因此,通过本发明,能够切实地进行体内存在的癌症的预测,对于癌症患者,能够切实地预测对该癌症患者施予的药剂的有效性,进而,能够对抗癌药的药效预测等也是有效的,能够高效地进行新药开发。

附图说明

[0033] 图1a:左图为检索癌症患者和正常人的血中7种氨基酸浓度的平均值的比较,右图

为7种氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0034] 图1b:左图为全部胃癌患者和正常人的血中7种氨基酸浓度的平均值的比较,右图为氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0035] 图1c:左图为胃癌未治疗患者和正常人的血中7种氨基酸浓度的平均值的比较,右图为氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0036] 图1d:左图为胃癌I期末治疗患者和正常人的血中7种氨基酸浓度的平均值的比较,右图为氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0037] 图2a:左图为胃癌细胞株44As3-11培养体系中的培养液中的8种氨基酸浓度的推移,右图为8种氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0038] 图2b:左图为胃癌细胞株44As3-11培养体系中的、LAT1inhibiter(LAT1抑制剂)的添加所引起的培养液中的氨基酸浓度的推移,右图为8种氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0039] 图3a:左图为胰腺癌细胞株T3M-4培养体系中的培养液中的8种氨基酸浓度的推移,右图为8种氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0040] 图3b:左图为胰腺癌细胞株T3M-4培养体系中的、LAT1inhibiter(LAT1抑制剂)添加所引起的培养液中的氨基酸浓度的推移,右图为8种氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0041] 图3c:左图为胰腺癌细胞株MIAPaCa-2培养体系中的培养液中的8种氨基酸浓度的推移,右图为8种氨基酸各自的浓度的雷达图。

[0042] 图4a:LAT1抑制剂施予下的、BSC期患者血清中的缬氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸、亮氨酸的游离氨基酸浓度的推移。

[0043] 图4b:LAT1抑制剂施予下的、BSC期患者血清中的酪氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、色氨酸的游离氨基酸浓度的推移。

[0044] 图4c:实施了LAT1抑制剂的单次施予和LAT1抑制剂的反复施予的患者中的、以正常人的血中氨基酸浓度为基准值的血中氨基酸浓度的推移。

具体实施方式

[0045] 《癌症的血中生物标记》

[0046] 本发明的癌症的血中生物标记的特征在于,分析必须成分包含组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸(以下,有时也将这些称为“特定氨基酸”)。其中,在癌细胞中,特异性地存在摄取(取り込む)中性氨基酸的中性氨基酸转运蛋白(LAT1、LAT3)。在此,该中性氨基酸转运蛋白不仅摄取前述特定氨基酸,而且还摄取精氨酸、甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、脯氨酸、L-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)等中性氨基酸,因此,理论上这些氨基酸也能够作为生物标记发挥作用。但是,将多次的临床试验叠加,结果发现,至少包含前述7种特定氨基酸的组合才是作为癌症的生物标记极有效的,这是本发明的本质。

[0047] 在此,作为生物标记被测定的氨基酸为组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸这7种氨基酸。但是,只要将这些作为必须,则也不排除其它氨基酸的测定。例如,在前述7种氨基酸的基础上,还可以将苯丙氨酸作为测定对象。此外,作为其它测定对象氨基酸的候补,可以列举丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸等。

[0048] 《用途》

[0049] (被检者的癌症诊断)

[0050] 本发明的生物标记对于被检者的癌症诊断是有效的。在此,“癌症诊断”是除了判断被检者(受检者等)是否存在为癌症的可能性以外、还包含判断癌症患者的癌症的程度(进行度和/或恶性度)的概念。作为被检者的癌症诊断的方法,首先将由被检者采集的血液中的特定氨基酸(组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸)作为必须成分进行定量。然后,例如,如图1b所示,对这些特定氨基酸的浓度进行雷达图(radar chart)化。在此,本发明中所述雷达图是能够对多个项目(至少特定氨基酸、即7个项目)的大小进行直观比较的图。各项目的轴从中心起配置为正多边形是合适的。并且,图1b的例子中,通过将“被检者的雷达图”和“平均(正常人)的雷达图”进行对比,从而可以推定为癌症的可能性、癌症的程度。具体而言,在被检者罹患癌症时,根据癌细胞的存在和/或其量,该被检者的雷达图与平均的雷达图相比雷达图形状整体上缩小。更具体而言,当将正常人的各氨基酸浓度的平均值设为100%时,则各血中氨基酸浓度的百分率之和显示为700以下时,怀疑该被检者的体内存在癌症。需要说明的是,作为能够应用本发明的生物标记的癌症种类,没有任何限定,例如为选自胃癌、食道癌、小肠癌、大肠癌、直肠癌、肛门癌、胰腺癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、肾上腺皮质癌、乳腺癌、子宫癌、子宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、阴茎癌、口腔癌、唾液腺癌、咽癌、喉癌、皮肤癌、黑色素瘤、软组织肉瘤、膀胱癌、尿道癌、肾癌、间皮瘤、肺癌、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、脑肿瘤、向各脏器、组织转移的转移性癌症中的任意一种或多种癌症种类。

[0051] 在此,在制作该雷达图时,适合利用安装有规定的程序的系统来进行。该系统具有如下的图表化单元:基于由被检者采集的血液中的、至少前述7种特定氨基酸的浓度分析结果,对该各氨基酸浓度进行雷达图化。需要说明的是,关于该系统,作为一例,通过输入(包括介由网络、专线从外部获取信息)在外部进行分析而得的分析结果,从而获取前述7种特定氨基酸的浓度信息。但是,该系统自身也可以具有对血液进行分析的单元,此时,能够在系统内部获取前述7种特定氨基酸的浓度信息。

[0052] (药效判定)

[0053] 本发明的生物标记对于抗癌剂药效判定是有效的。具体而言,首先,将由施予了某种抗癌剂的癌症患者采集的血液中的特定氨基酸(组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸)作为必须成分并进行定量。然后,按照(被检者的癌症诊断)的项目中所说明那样,对这些特定氨基酸的浓度进行雷达图(radar chart)化。随着时间的经过,反复进行该操作。其结果是,通过对该癌症患者的雷达图是否随着时间的经过而变大进行判定,从而能够判定所施予的抗癌剂是否适合于该癌症患者。从而,该方法是判定可否继续对该癌症患者施予该抗癌剂的简便方法。

[0054] 此外,在该药效判定时,与(被检者的癌症诊断)的项目同样地,也适合利用安装有规定的程序的系统来进行。该系统具有如下的图表化单元:基于由施予了某种抗癌剂的癌症患者采集的血液中的、至少前述7种特定氨基酸的浓度分析结果,对该各氨基酸的浓度进行雷达图化。需要说明的是,该系统也与(被检者的癌症诊断)的项目同样地,作为一例,通过输入(包括介由网络、专线从外部获取信息)在外部进行分析的分析结果,从而获取前述7种特定氨基酸的浓度信息。但是,其也与(被检者的癌症诊断)的项目同样地,该系统自身也

可以具有对血液进行分析的单元,此时,能够在系统内部获取前述7种特定氨基酸的浓度信息。另外,由于能够适当地判断该抗癌剂是否适合于该癌症患者,因此优选施予抗癌剂后多次地、随着时间的经过地进行分析,而不是在施予抗癌剂后仅进行1次分析。因此,从该观点出发,该系统适合具有用于随着时间的经过而存储同一人的信息的存储单元。

[0055] (抗癌剂开发)

[0056] 本发明的生物标记对抗癌剂的开发是有效的。具体而言,首先,通过临床试验,将由施予了抗癌剂的候补成分的癌症患者采集的血液中的特定氨基酸(组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸)作为必须成分并进行定量。然后,按照(被检者的癌症诊断)的项目中所说明那样,对这些特定氨基酸的浓度进行雷达图(radar chart)化。随着时间的经过,反复进行该操作。其结果是,通过对该癌症患者的雷达图是否随着时间的经过而变大进行判定,从而能够对所施予的抗癌剂的候补成分的有效性进行判定。

[0057] 此外,在该抗癌剂的开发时,与(被检者的癌症诊断)的项目同样地,也适合利用安装有规定的程序的系统来进行。该系统具有如下的图表化单元:基于由施予了抗癌剂的候补成分的癌症患者采集的血液中的、至少前述7种特定氨基酸的浓度分析结果,对该各氨基酸浓度进行雷达图化。需要说明的是,该系统也与(被检者的癌症诊断)的项目同样地,作为一例,通过输入(包括介由网络、专线从外部获取信息)在外部进行分析的分析结果,从而获取前述7种特定氨基酸的浓度信息。但是,其也与(被检者的癌症诊断)的项目同样地,该系统自身也可以具有对血液进行分析的单元,此时,能够在系统内部获取前述7种特定氨基酸的浓度信息。另外,由于能够适当地判断该候补成分的有效性,因此优选在施予候补成分后多次地、随着时间的经过地进行分析,而不是在施予候补成分后仅进行1次分析。因此,从该观点出发,该系统适合具有用于随着时间的经过而存储同一人的信息的存储单元。

[0058] 【实施例】

[0059] 《材料和方法》

[0060] 1)利用患者血清的解析

[0061] 由胃癌[100例,年龄平均值(最小—最大值)66.1(31—89岁)、男女比72:28]、胰腺癌[27,70.3(56—81)13:14]、胆道癌患者[6,70.5(68—75)5:1]及非癌症正常人[12,50.8(29—73)11:1]采血后,立即分离血清,在直至检索为止的期间内均超低温冰箱内(-80℃)保存。通过质谱对其测定7种氨基酸(组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸)的浓度,与由正常人的血液获得的值进行比较。关于各氨基酸的浓度,将正常人的平均值作为100%,以相对于其的百分率来表示各症例的值,在癌症患者和正常人的2组间进行比较。

[0062] 2)作为发明基础的依据,利用成为封闭环境的癌细胞株培养体系的解析

[0063] 使用44As3-11(胃癌细胞系)、T3M-4(胰腺癌细胞系),MIAPaCa-2(胰腺癌细胞系)的各癌细胞株。使用6孔板,在 5×10^4 细胞/3mL(10%FBS,L-Glu+PS in RPMI1640)、37℃的条件下进行培养,在0、24、48、72、97小时回收培养液,以1,000rpm进行离心,将1.0mL上清在直至测定为止的期间内在超低温冰箱内(-80℃)保存。通过质谱对8种氨基酸(在前述的组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、色氨酸、缬氨酸及酪氨酸基础上加上苯丙氨酸)进行测定。各培养用三个重复(triplet)进行,对该被检体进行测定,将各氨基酸的浓度以平均值±标准偏差形式表示,在各组间进行比较。此外,将抗癌剂(0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑一

7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸)以各浓度添加到培养液中,从而观察对培养液中的氨基酸浓度降低的抑制。

[0064] 3)关于统计处理,2组间的比较使用Mann-Whitney U test,将显著水平0.05以下确定为显著性差异。

[0065] 《结果》

[0066] 1)癌症患者血清中氨基酸浓度的降低

[0067] • 全部131个癌症患者血清中的7种氨基酸浓度的全部平均值与12个正常人血清的平均值相比,显示出显著低的值($p=0.0043$)。(图1a)

[0068] • 全部100个胃癌患者血清中的7种氨基酸浓度的全部平均值与12个正常人血清的平均值相比,显示出显著低的值($p=0.0021$)。(图1b)

[0069] • 43个胃癌未治疗患者血清中的7种氨基酸浓度的全部平均值与12个正常人血清的平均值相比,显示出显著低的值($p=0.0394$)。(图1c)

[0070] • 35个胃癌stage I未治疗患者血清中的7种氨基酸浓度的全部平均值与12个正常人血清的平均值相比,显示出显著低的值($p=0.0205$)。(图1d)(早期胃癌包含在stage I中)

[0071] 2)癌细胞株培养体系中的氨基酸浓度的降低

[0072] • 与培养0小时相比,胃癌细胞株44As 3-11的培养液中的8种氨基酸浓度的平均值随着培养时间的延长,可见阶段性的降低(96小时后, $p=0.0008$)。(图2a)

[0073] • 另一方面,在将LAT1抑制剂(LAT1inhibitor)添加到培养液中的组中,可见药剂浓度依赖性的该氨基酸降低的抑制(图2b)

[0074] • 与培养0小时相比,胰腺癌细胞株T3M-4的培养液中的8种氨基酸浓度的平均值随着培养时间的延长,可见阶段性的降低(96小时后, $p=0.0008$)。(图3a)

[0075] • 另一方面,在将LAT1抑制剂(LAT1inhibitor)添加到培养液中的组中,可见药剂浓度依赖性的该氨基酸降低的抑制(图3b)

[0076] • 与培养0小时相比,胰腺癌细胞株MIAPaCa-2的培养液中的8种氨基酸浓度的平均值随着培养时间的延长,可见阶段性降低(96小时后, $p=0.0008$)。(图3c)

[0077] 需要说明的是,本实施例中所示的LAT1抑制剂{有时表示为LAT1抑制剂(或简单地抑制剂、inhibitor)等。}为0-(5-氨基-2-苯基苯并噁唑-7-基)甲基-3,5-二氯-L-酪氨酸。

[0078] 《最佳支持治疗(best supportive care,BSC)期癌症患者血液的分析》

[0079] 1)利用BSC期患者血清的解析

[0080] 在规定的临床试验(clinical trial)的当局手续结束、获得临床试验实施设施的临床试验审查委员会(IRB)的许可的基础上,选择患者并采集分析用血清,保存,进行分析。对象患者具有癌症标准疗法无效或处于不耐受的状态的实体癌,一般处于被称为处于BSC期的状态。血清的采集和分析方法如《材料和方法》中所述。将采集的时期为(a)抑制剂施予($12\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$)前和(b)最初的单次施予开始25.5小时后、(c)反复施予开始前、(d)一周连日反复施与 $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 的抑制剂25.5小时后、(e)反复施予结束三周后的5个结果示于图4a~4c。

[0081] 2)关于正常人(64人)和各患者的8种氨基酸浓度各自的相对的浓度的平均值±标

准偏差,对应2组间的比较使用Student t test统计处理法,将显著水平0.05以下视为显著性差异来表示。

[0082] 《结果》

[0083] 1)BSC期患者血清中的游离氨基酸浓度

[0084] • 患者编号101~104中的、癌症的原发部位及转移部位如下。

[0085] [患者编号101]原发;胰腺癌、转移;肝脏(肝癌)

[0086] [患者编号102]原发;胰腺癌、转移;肝脏(肝癌)

[0087] [患者编号103]原发;大肠癌、转移;肝脏和肺(肝癌、肺癌)

[0088] [患者编号104]原发;胆囊癌、转移;肝门部淋巴结转移癌(淋巴癌)

[0089] • 患者编号101~104中,101为仅单次施予,103为仅反复施予,102、104这2人为进行了单次施与和反复施与两者。

[0090] • 各8种氨基酸中的缬氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸、亮氨酸的结果示于图4a,其余的酪氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、色氨酸的结果示于图4b。图中的方框包围的部分意味着血中氨基酸浓度的正常范围。

[0091] • 概而言之,这些氨基酸在单次施予前的值显示为接近正常区域的最下段的低值,推测血中氨基酸可能通过LAT1而被摄入癌细胞中的结果。

[0092] • 在单次施予抑制剂后,各氨基酸浓度比施予前的值高,认为:通过LAT1抑制,从而上述类推的向癌中的摄取受到抑制,结果血中氨基酸转变为上升,是极为重要的生物体反应。

[0093] • 此后的推移、例如反复施予前和施与后的值的推移有多种情况,施予后的采血时间为反复施予结束三周后的点时,与单次施予时显著不同。进而,认为,这是施予抑制剂后的体内氨基酸代谢的变动(与新的体内动向的结果相适应的反应)显示出患者间的差异等几种因素相加的结果。

[0094] 2)抑制剂对血中氨基酸浓度的反应

[0095] • 将抑制剂对实施了单次施与及反复施予的102及104的症例的血中氨基酸浓度的作用示于图4c。在各图的左柱中,以Normal表示以正常人(64人)的各氨基酸的血中浓度的平均值设为100时的各人的偏差(标准偏差)。将各患者的8种氨基酸浓度各自的相对的平均值±标准偏差与各采血时间点一起作为右侧的4柱进行比较。这2个症例中重要的要点有2个,一个是Normal和单次施予前(before 1x inhibitor)之间差异具有显著性这一点,第二个是单次施予之前和之后同样具有显著性差异。

[0096] • 如此次处于BSC期的患者所示,进行性的癌症中,LAT1对于血中氨基酸浓度的作用较大,因此血中8种氨基酸均降低。因此,提供了抑制剂的是否适合于各患者的标准。这8种氨基酸的降低通过施与抑制剂而显示出上升的反应,表明该LAT1的功能与抑制剂发生了反应。

[0097] • 进而,即使在判断此后继续进行抑制剂治疗时,这些血中氨基酸浓度的推移也与临床观察结果、检查观察结果、尤其是肿瘤的尺寸变化相结合,发挥作为癌症的生物标记的作用。

[0098] 从而,根据本发明,通过使用7种(或8种)特定氨基酸作为血中的生物标记,利用将正常人的特定氨基酸浓度的合计值(或平均值)与被检者的特定氨基酸浓度的合计值(或平

均值)相对地比较这一简便的方法,从而能够确认是否为罹患了由各脏器、组织发生的癌症的状态。进而,能够应用于对癌症患者的癌症治疗、尤其是对中性氨基酸转运蛋白、LAT1的选择性抑制剂(LAT1抑制剂)的应用进行判定的、使个性化医疗成为可能的系统或方法(个性化医疗用系统或方法),能够应用于对利用抑制剂治疗的开始、治疗效果的预测、治疗的继续进行判定的系统或方法(判定用系统或方法)等。

全部癌症患者 (Ca) vs 正常对照 (N)
p=0.0043

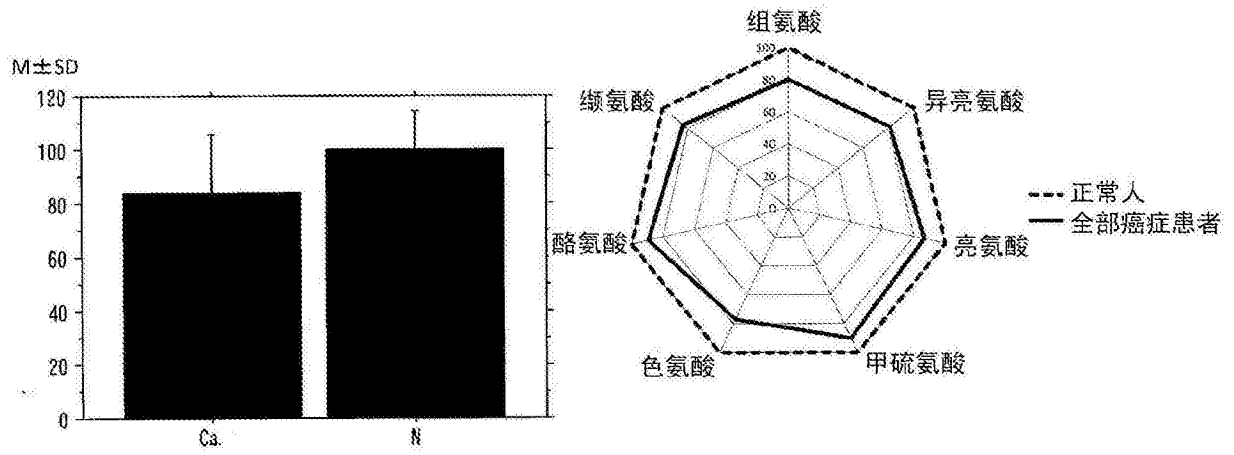


图1a

胃癌患者 (Ca) vs 正常对照 (N)
p=0.0021

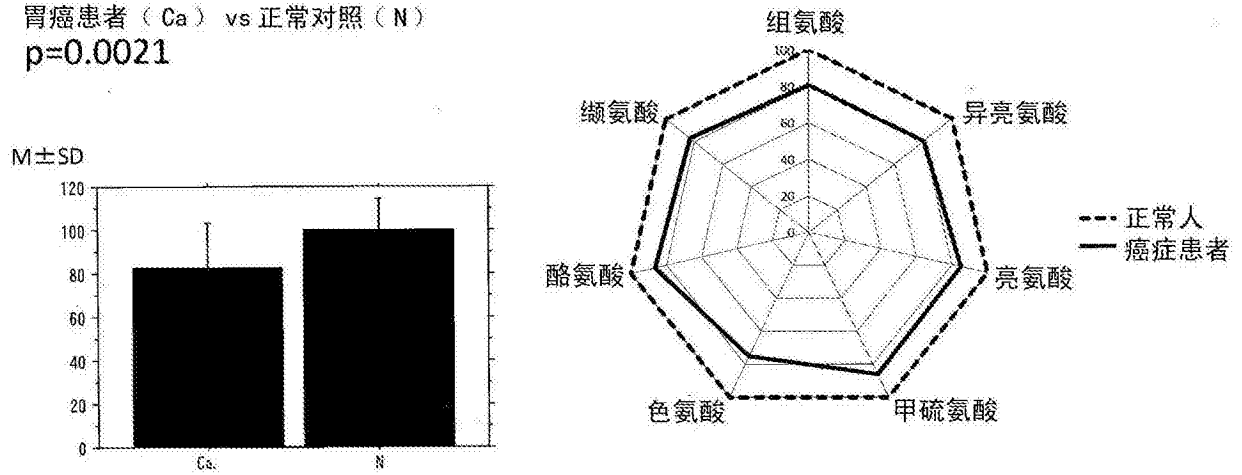


图1b

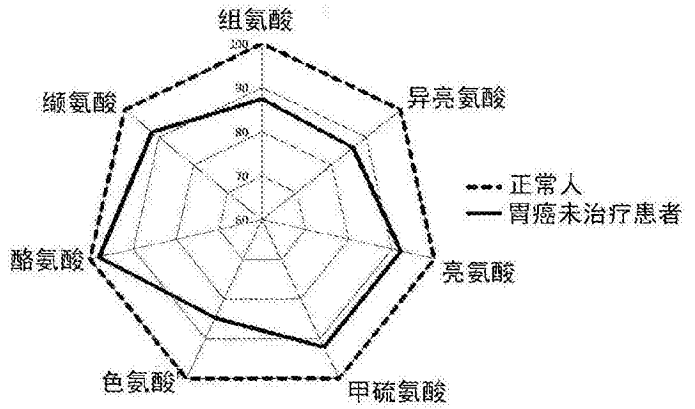
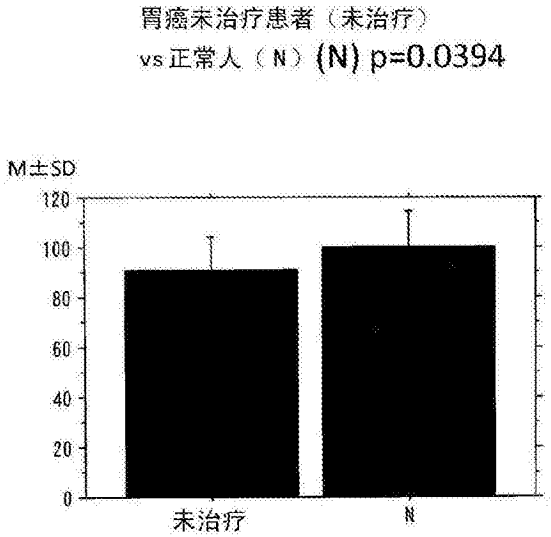


图1c

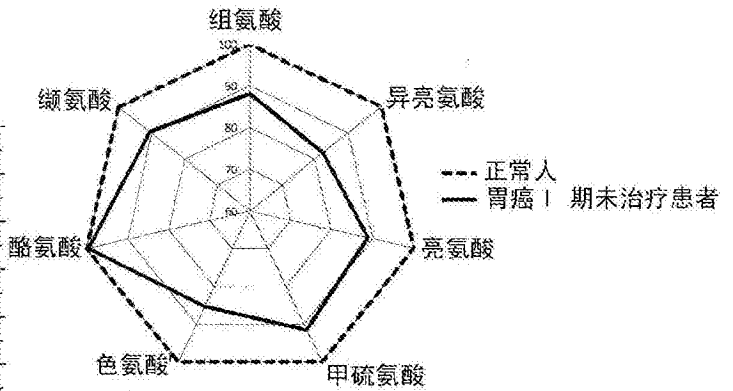
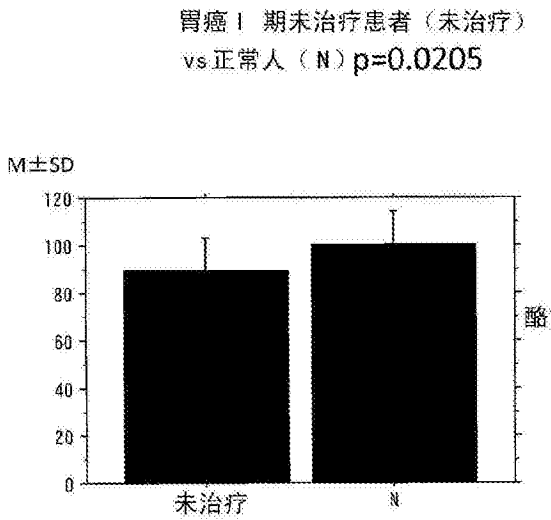


图1d

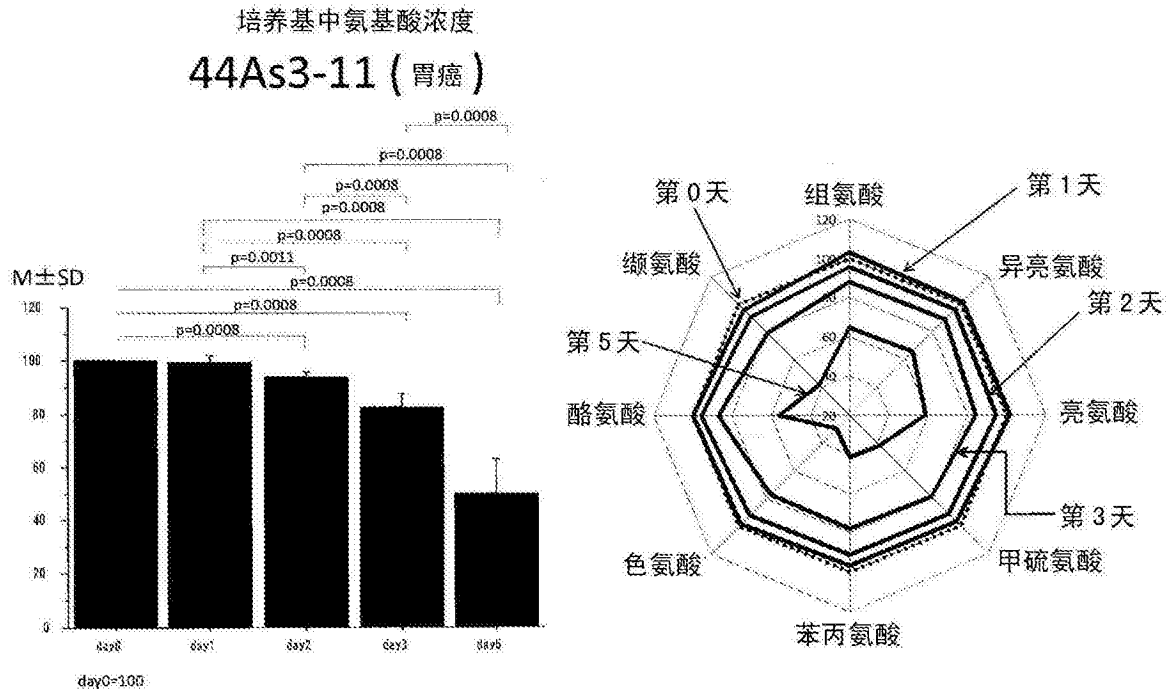


图2a

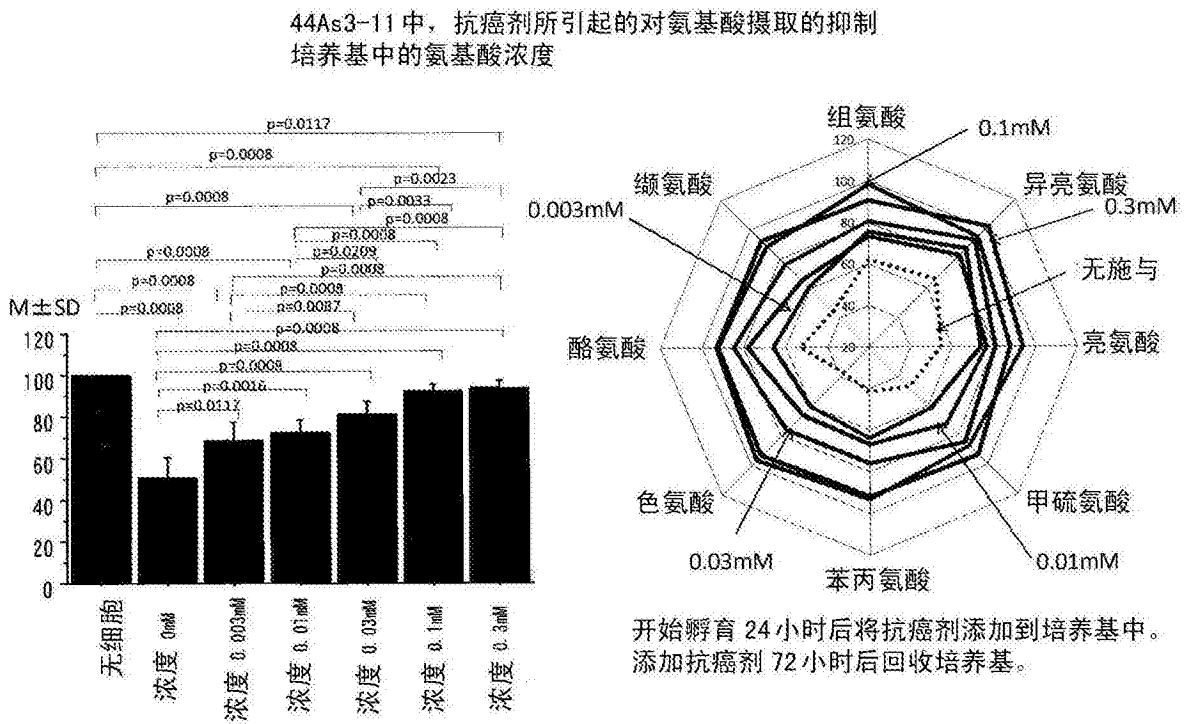


图2b

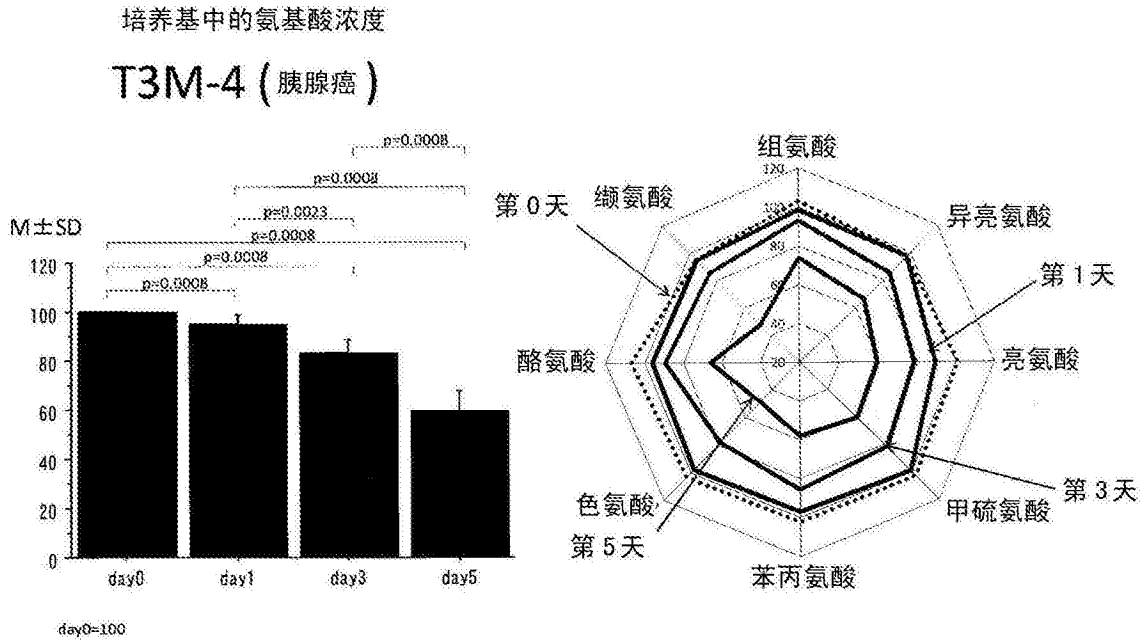


图3a

T3M-4 中，抗癌剂所引起的对氨基酸摄取的抑制
培养基中的氨基酸浓度

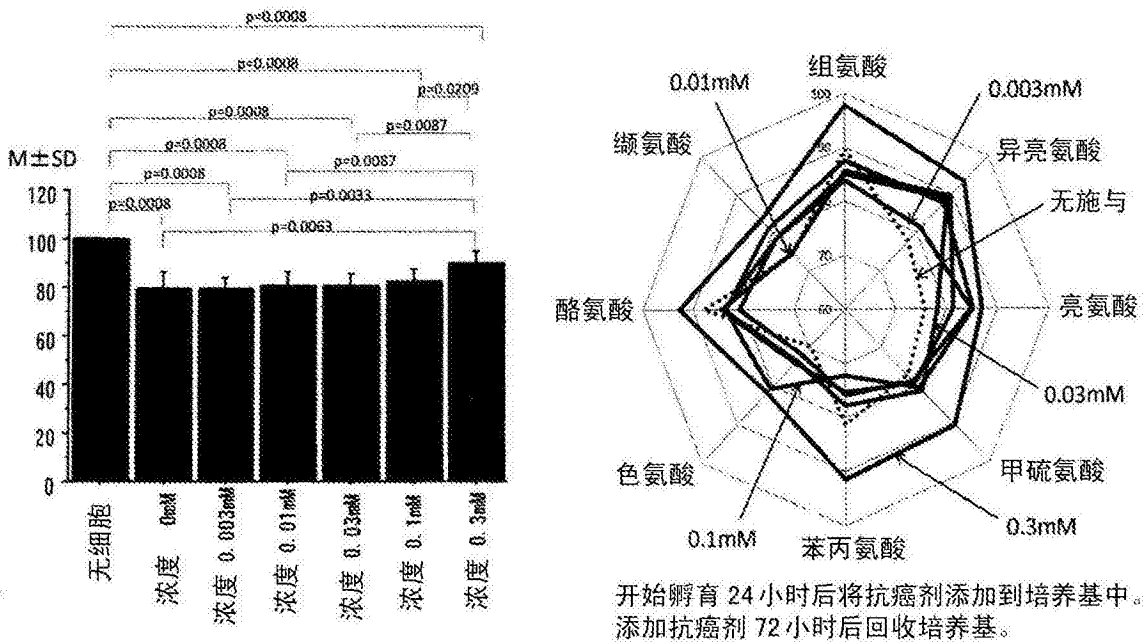


图3b

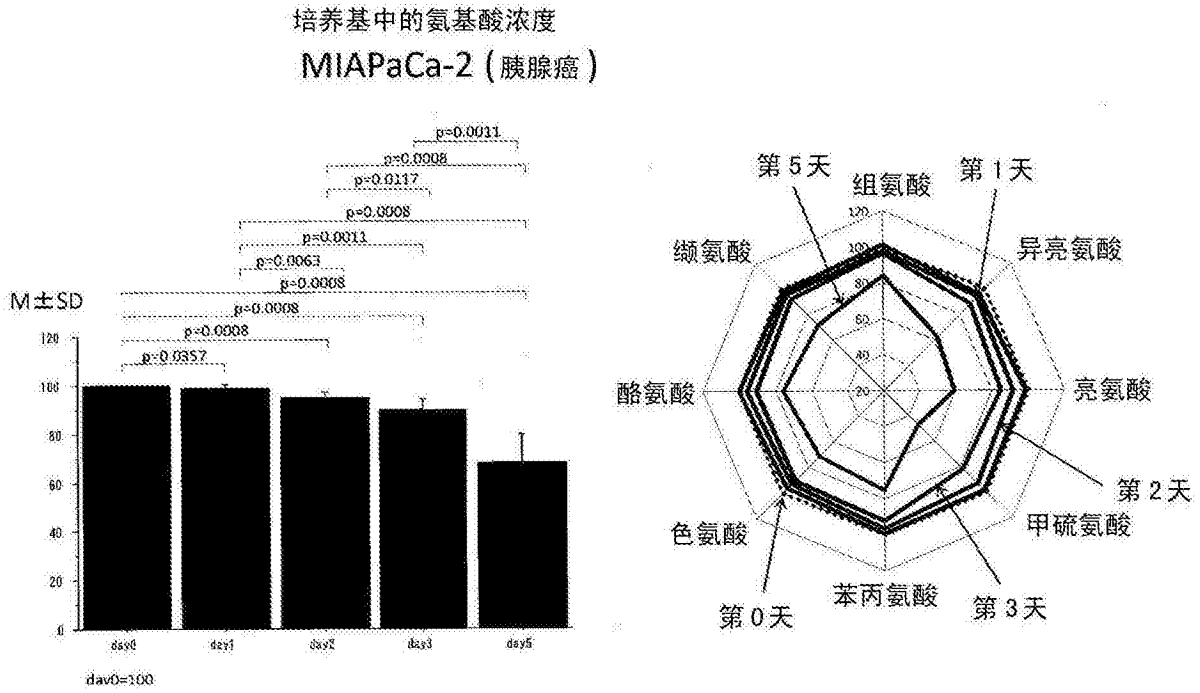


图3c

LAT1抑制剂对人血中游离氨基酸浓度的作用 (1)
(101,102, 103, 104表示癌症患者)

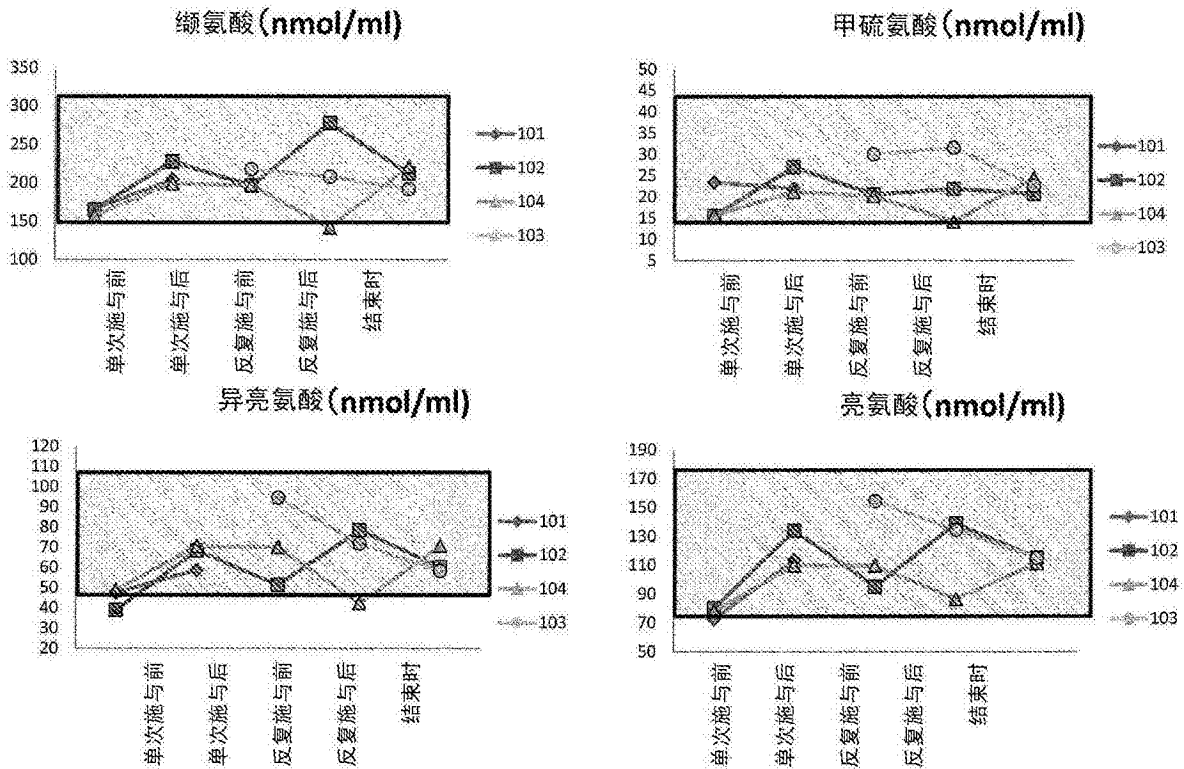


图4a

LAT1 抑制剂对人血中游离氨基酸浓度的作用 (2)

(101,102, 103, 104 表示癌症患者)

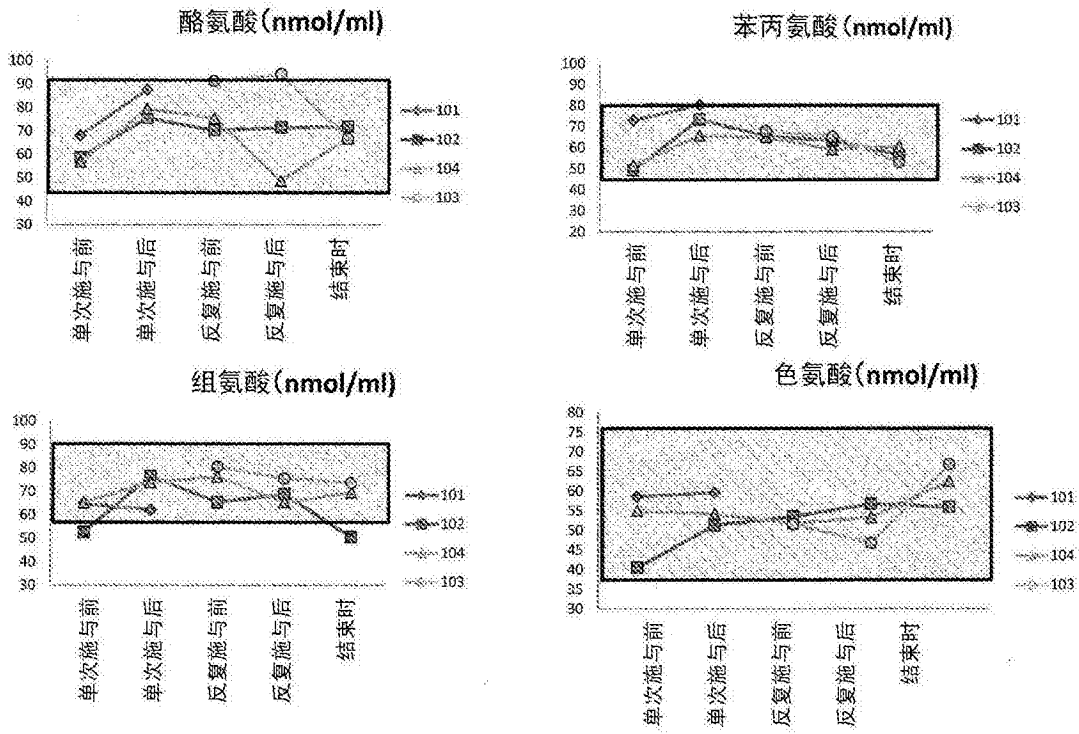
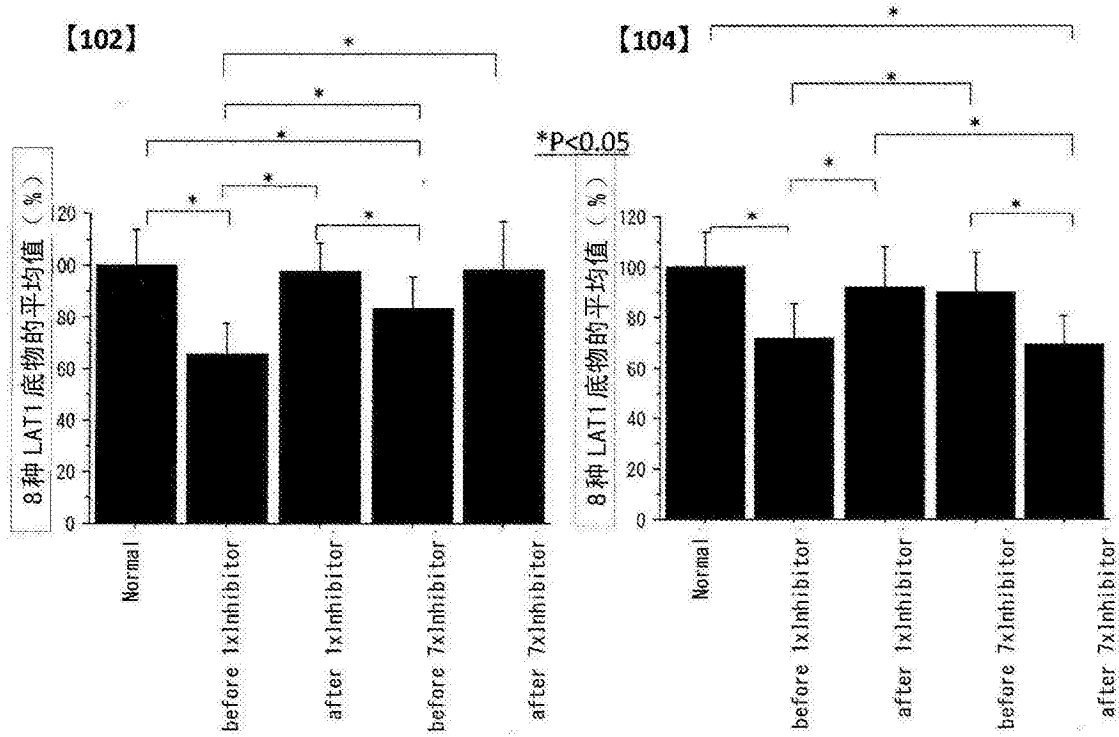


图4b

抑制剂对人血中氨基酸浓度的作用 (总结)



<正常人 (64人) 的 LAT1 底物 8 种氨基酸的各血中相对浓度平均值和各时间点的患者的平均值的比较>

图4c