

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7619934号
(P7619934)

(45)発行日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(24)登録日 令和7年1月14日(2025.1.14)

(51)国際特許分類	F I		
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50	Z	
G O 1 N 33/68 (2006.01)	G O 1 N 33/68		
G O 1 N 33/574 (2006.01)	G O 1 N 33/574	A	

請求項の数 11 (全12頁)

(21)出願番号	特願2021-503021(P2021-503021)	(73)特許権者	521020974
(86)(22)出願日	令和1年7月17日(2019.7.17)		エヌアイビー バイオテック エセ. エレ.
(65)公表番号	特表2021-531464(P2021-531464 A)		イタリア国 1 0 1 3 5 トリノ ヴィア
(43)公表日	令和3年11月18日(2021.11.18)		ジョアッキーノ クアレツロ 1 5 / エー
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/056111	(74)代理人	110000796
(87)国際公開番号	WO2020/016800		弁理士法人三枝国際特許事務所
(87)国際公開日	令和2年1月23日(2020.1.23)	(72)発明者	オクチピンティ セルジオ
審査請求日	令和4年7月15日(2022.7.15)		イタリア国 1 0 1 3 5 トリノ ヴィア
(31)優先権主張番号	102018000007264		ジョアッキーノ クアレツロ 1 5 / エー
(32)優先日	平成30年7月17日(2018.7.17)		シー / オー エヌアイビー バイオテック
(33)優先権主張国・地域又は機関	イタリア(IT)		エセ. エレ. エレ.
前置審査		審査官	小澤 理
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 尿中バイオマーカーにより前立腺癌を *in vitro* で診断する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個体における前立腺癌のリスク及び／又はその悪性度の *in vitro* / *ex vivo* での決定を補助する方法であって、

- a) 前記個体の尿試料を準備する工程と、
- b) 前記尿試料中の亜鉛と、総 P S A (前立腺特異抗原) (u t P S A) 及び／又は遊離 P S A (前立腺特異抗原) (u f P S A) とを定量化する工程と、
- c) 亜鉛の工程 b) で定量化された値と、総 P S A (u t P S A) の工程 b) で定量化された値及び／又は遊離 P S A (u f P S A) の工程 b) で定量化された値とを対応する参照値と比較する工程と、
- を含む、方法。

【請求項 2】

工程 b) において、スペルミンも定量化し、工程 c) において、スペルミンの定量化された値も参照値と比較する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 b) において、スペルミンオキシダーゼ (S M O X) も定量化し、工程 c) において、スペルミンオキシダーゼの定量化された値も参照値と比較する、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4】

工程 b) において、総 P S A (前立腺特異抗原) (u t P S A)、亜鉛、及びスペルミ

ンオキシダーゼ（SMOX）を定量化し、工程c）において、総PSA（前立腺特異抗原）（utPSA）、亜鉛、及びスペルミンオキシダーゼ（SMOX）の定量化された値を参照値と比較する、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

個体における前立腺癌のリスク及び／又はその悪性度のin vitro/ex vivoでの決定を補助する方法であって、

a') 前記個体の尿試料を準備する工程と、

b') 前記尿試料中の亜鉛と、総PSA（前立腺特異抗原）（utPSA）及び／又は遊離PSA（前立腺特異抗原）（ufPSA）とを定量化する工程と、

c') 前記尿試料中でクレアチニンを定量化する工程と、

d') 亜鉛の工程b')で定量化された値と、総PSA（utPSA）の工程b')で定量化された値及び／又は遊離PSA（ufPSA）の工程b')で定量化された値とを、クレアチニンの定量化された値で正規化する工程と、

e') 亜鉛の工程d')で正規化された値と、総PSA（utPSA）の正規化された値とを対応する参照値と比較する、及び／又は遊離PSA（ufPSA）の工程d')正規化された値を参照値と比較する工程と、

を含む、方法。

【請求項6】

工程b')において、スペルミンも定量化し、工程d')において、スペルミンの定量化された値も、クレアチニンの定量化された値で正規化し、工程e')において、スペルミンの正規化された値も参照値と比較する、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

工程b')において、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）も定量化し、工程d')において、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）の定量化された値も、クレアチニンの定量化された値で正規化し、工程e')において、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）の正規化された値も参照値と比較する、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

工程b')において、総PSA（前立腺特異抗原）（utPSA）、亜鉛、及びスペルミンオキシダーゼ（SMOX）を定量化し、工程d')において、総PSA（前立腺特異抗原）（utPSA）、亜鉛、及びスペルミンオキシダーゼ（SMOX）の定量化された値を、クレアチニンの定量化された値で正規化し、工程e')において、総PSA（前立腺特異抗原）（utPSA）、亜鉛、及びスペルミンオキシダーゼ（SMOX）の正規化された値を参照値と比較する、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記亜鉛の定量化は、比色試験によって行われる、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

前記総PSA（utPSA）及び／又は前記遊離PSA（ufPSA）の定量化は、免疫アッセイ、分光分析法、分光光度法、比色法、電気泳動法、錯滴定法、電流測定法によって行われる、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

個体から尿試料を収集して調製する手段と、

亜鉛を定量化する手段と、

総PSA（utPSA）を定量化する手段と、及び／又は

スペルミンオキシダーゼ（SMOX）を定量化する手段と、及び／又は

クレアチニンを定量化する手段と、を含む、請求項1に記載の方法用のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本特許出願は、2018年7月17日に出願されたイタリア国特許出願第102018000007264号の優先権を主張するものであり、このイタリア国特許出願の開示全体は、引用することによって本明細書の一部をなす。

【0002】

本発明は、尿中バイオマーカーにより前立腺癌及び／又はその悪性度を *in vitro* / *ex vivo* で診断する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

前立腺癌（PCa）は、世界中の男性にとって最も一般的な病理であり、癌関連死の2番目の原因である。

【0004】

現在、前立腺癌の診断は、生検により採取された様々な前立腺組織試料に対する腫瘍の組織学的評価の後にのみ行われる。直腸指診（DRE）と共に前立腺特異抗原（PSA）の循環レベルを評価した後に、前立腺生検が指示される。

【0005】

PSA及びDREは、前立腺腫瘍を十中八九発症している患者を特定することを目的とした予備検査である。異常がある場合に、前立腺生検を行うことで臨床証拠が確認又は反証される。しかしながら、これらの試験の精度は限られているため、多数の過剰診断、結果として過剰治療が引き起こされる。

【0006】

実際には、疑わしいPSAレベルのため前立腺生検を受ける男性4人につき、平均してたった1人の個体しか生体検査後に前立腺癌に冒されていない。さらに、診断された前立腺癌の多くは経過が非常に遅く、患者の生涯を通じて症状を示さない場合がある。過剰診断された腫瘍を他の腫瘍と区別することは不可能であるため、スクリーニングに陽性であることが判明した患者の大多数は、しばしば生活の質に多大な影響を及ぼす有害作用（勃起不全、尿失禁、感染症等）を伴う外科手術が提案される。

【0007】

患者の不都合に加えて、そのような高い割合の不必要な試験が医療制度のリソースに対して及ぼす経済的影響を考慮すべきである。リソースが良好に活用されているかどうか（値段に見合う価値）を評価する方法の1つは、経済的側面に対する臨床的便益を表現することである。PSAを用いたスクリーニングに対して存在する2つの経済研究において、この手術は費用効果が低いと定めていることが一致している。

【0008】

つまり、集団全体で、PSA試験が実施された後に行われるプロセスに関連するコスト（生検、治療、損傷の可能性による）が、経済的観点で定量化された恩恵を上回ることを意味している。

【0009】

上記に鑑みて、前立腺癌を発症するリスクのある男性を正確に特定して腫瘍の自然進行を予測するために、前立腺癌の診断用の特異的なバイオマーカーを緊急に特定する必要があることは明らかである。

【0010】

最近の幾つかの研究は、男性不妊症が悪性形の前立腺癌を発症するリスクのシグナルであり得ることを示唆している。特に、不妊症と診断された患者は、生殖能力のある男性集団よりも悪性の前立腺腫瘍を発症する可能性が3倍高いことが分かっている（非特許文献1）。

【0011】

前立腺は、精子の生存、運動性、及び質の根底をなす要素を含む精液を産生するという主な機能を有する腺である。慢性炎症状態は、生殖能力に影響を与える射精液の液体部分の物理化学的特性の変化（粘度及び流動化の変動、pHの変動、白い小球の存在、PSA、PAP、亜鉛、フルクトース、及びクエン酸のレベルの変化）を引き起こすことが分か

10

20

30

40

50

っている。

【0012】

腫瘍性形質転換の間に、細胞は重大な表現型変化及び機能的変化を受ける可能性がある。大部分の前立腺腫瘍は、腺癌、すなわち腺部分を巻き込む腫瘍として分類されるため、前立腺内の腫瘍性形質転換により腺の分泌機能が脅かされて、前立腺分泌物の組成が損なわれ得ることもうなずける。

【0013】

幾つかの研究から、進行前立腺腫瘍ではP S Aの発現が失われ得ることが明らかになった（非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4）。組織マイクロアレイ技術を使用したより詳細な研究により、組織内のP S Aの発現は、前立腺癌の診断パラメーター及び予後パラメーターの両方として使用され得ることが確認されている（非特許文献5）。

10

【0014】

尿路は前立腺と密に接触しているため、前立腺組織によって産生された因子は運ばれて、結果として、尿中に検出される場合があることから、前立腺癌の診断及び予後診断のための生物学的マーカーとなる。

【0015】

これに基づいて、P S Aは前立腺房及び前立腺管を取り囲む上皮細胞の正常な産物であるため、尿中P S Aの測定は、前立腺の生理学及び病理学的状況に関する有用な情報を提供するはずである（非特許文献6）。

【0016】

特許文献1は、前立腺腫瘍マーカーとしての尿中P S Aの使用を記載している。しかしながら、特許文献1では、採尿前に前立腺マッサージを行わないと、一貫した前立腺分泌物を得ることができない。特定された平均値は、健康な被験体では約50 ng/mlであり、腫瘍に冒された被験体では5 ng/mlである。

20

【0017】

2007年に発表された研究では、前立腺腫瘍を伴う患者、その器官の良性肥大症を伴う患者、及び健康な被験体の間で、尿中P S Aと血漿P S Aとの間の比率が異なることが観察されている（非特許文献7）。

【0018】

近年、循環P S Aが遊離形及びプロテアーゼ阻害剤ファミリーの種々の分子に複合体化された形で存在することが分かった。より頻繁に、P S Aは α 1-アンチキモトリプシン（ACT）に複合体化され、前立腺腫瘍を伴う患者が、健康なドナーよりも高いパーセンテージのACTと結合されたP S Aを有する一方で、健康なドナーは、より高いパーセンテージの遊離P S Aを示すことが観察された（非特許文献8）。

30

【0019】

様々な研究により、前立腺腫瘍において、mRNA及びンパク質としてのACTの発現が組織レベルで良性肥大症と比較して高いことが示されたことから、複合体化されたP S Aの量がより多いことは納得がいく（非特許文献9）。

【0020】

特許文献2は、健康な被験体と前立腺癌を伴う被験体とを区別するために血漿／血清中のバイオマーカーとして、複合体化された及び遊離の、切断された及び切断されていないP S Aを使用することを記載している。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【文献】欧州特許出願公開第2515115号

【文献】国際公開第0002052号

【非特許文献】

【0022】

【文献】Walsh TJ et al., Cancer. 2010 May 1; 116(9):2140-7

50

【文献】Aihara M et al., J Urol. 1994; 151:1558-1564

【文献】Weir EG et al., J Urol. 2000; 163:1739-1742

【文献】Augustin H et al., J Cancer Res Clin Oncol. 2003; 129:662-668

【文献】Erbersdobler A et al., Urology. 2009 Nov; 74(5):1169-73

【文献】Irani J et al., Eur Urol 1996; 29:407-12

【文献】Bolduc S et al., Can Urol Assoc J. 2007 Nov; 1(4):377-81

【文献】Christensson A et al., J Urol. 1993; 150:100-5

【文献】Zhu L et al., Prostate. 2013 Jan; 73(2):219-26

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0023】

本発明の目的は、迅速かつ安価に信頼性が高く正確な結果をもたらす、尿中に存在する新しいバイオマーカーにより前立腺癌を *in vitro*/*ex vivo* で診断する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明によれば、上記目的は、請求項1及び請求項4に記載の方法によって達成される。

【0025】

本発明によれば、上述の方法で使用されるキットも提供される。

【0026】

20

本発明のより良い理解のために、ここで、本発明をまた添付の図面を参照して説明する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】前立腺癌に冒された個体及び健康な個体における、尿中バイオマーカーである亜鉛（Zn）、総PSA（*ut*PSA）、遊離PSA（*uf*PSA）、スペルミン、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）の絶対値のグラフを示す図である。

【図2】前立腺癌に冒された個体及び健康な個体における、クレアチニンに対して正規化された尿中バイオマーカーであるZn、*ut*PSA、*uf*PSA、スペルミン（Spm）、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）の値のグラフを示す図である。

【図3】Zn、スペルミン（Spm）、*ut*PSA、*uf*PSA、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）についてのROC（受信者動作特性）曲線を示す図である。

30

【図4a】Zn-Spm、Zn-*ut*PSA、Zn-*uf*PSA、*uf*PSA-Spm、*ut*PSA-*uf*PSA、*ut*PSA-Spmの組み合わせについてのROC曲線を示す図である。

【図4b】Zn-Spm-*ut*PSA、Zn-Spm-*uf*PSA、Zn-*ut*PSA-*uf*PSA、Spm-*ut*PSA-*uf*PSA、Spm-*ut*PSA-*uf*PSA-Znの組み合わせについてのROC曲線を示す図である。

【図4c】Zn-Spm-SMOX、Zn-*ut*PSA-SMOX、Zn-*uf*PSA-SMOX、*uf*PSA-Spm-SMOX、*ut*PSA-Spm-SMOX、Zn-*ut*PSA-SMOX-Spmの組み合わせについてのROC曲線を示す図である。

40

【図5】腫瘍の悪性度に基づいて低リスク、中リスク及び高リスクに分けられた前立腺癌に冒された個体並びに健康な個体における、尿中バイオマーカーである亜鉛（Zn）、総PSA（*ut*PSA）、遊離PSA（*uf*PSA）、スペルミン、スペルミンオキシダーゼ（SMOX）の絶対値のグラフを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明によれば、個体における前立腺癌を *in vitro*/*ex vivo* で診断する方法は、以下の工程を含む。

【0029】

第1の工程では、個体の尿試料が準備される。尿試料は、好ましくは、患者に前立腺マ

50

ッサージを行った後に取得される。

【0030】

第2の工程では、尿試料中の亜鉛が定量化される。好ましくは、定量化は比色試験によって実施される。

【0031】

第3の工程では、亜鉛値が参照値と比較される。参照値は、前立腺癌に冒されていない個体に典型的な値に対応する。

【0032】

本発明による方法は、前立腺癌の診断を可能にするだけでなく、その悪性度の評価も可能にする。本発明によるマーカーは、疾患の進行のリスクが低い、中程度、及び高い患者の尿中で発現が異なっている。「腫瘍の悪性度」とは、疾患の進行のリスクのレベルを意味する。

【0033】

好ましくは、上述の方法の第2の工程では、総PSA（前立腺特異抗原）（ $utPSA$ ）も定量化され、第3の工程では、総PSA（ $utPSA$ ）の定量化された値が参照値と比較される。

【0034】

更により好ましくは、第2の工程では、遊離PSA（前立腺特異抗原）（ $ufPSA$ ）が定量化され、第3の工程では、遊離PSA（ $ufPSA$ ）の定量化された値が参照値と比較される。

【0035】

好ましくは、総PSA（ $utPSA$ ）及び／又は遊離PSA（ $ufPSA$ ）の定量化は、イムノアッセイ、分光分析法、分光光度法、比色法、電気泳動法、錯滴定法、電流測定法、更により好ましくはイムノアッセイによって行われる。PSA配列は、配列番号1として提供される。

【0036】

更により好ましくは、第2の工程では、更なる前立腺癌バイオマーカーが定量化され、第3の工程では、上記バイオマーカーの定量化された値が参照値と比較される。上記バイオマーカーは、前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）、フィブリノリジン、プロフィブリノリジン、クエン酸塩、フルクトース、プトレシン、スペルミジン、スペルミン、スペルミンオキシダーゼ、プロスタグランジン類、カルシウム、銅からなる群より選択される。上記バイオマーカーは、好ましくは、スペルミン（ $C_{10}H_{26}N_4$ ）又はスペルミンオキシダーゼ（配列番号2）である。更により好ましくは、上記バイオマーカーは、スペルミンオキシダーゼである。好ましくは、スペルミン又はスペルミンオキシダーゼの定量化は、イムノアッセイ、分光分析法、分光光度法、比色法、電気泳動法、錯滴定法、電流測定法、更により好ましくはイムノアッセイによって行われる。

【0037】

好ましくは、本発明による方法では、バイオマーカー（亜鉛、総PSA（ $utPSA$ ）、遊離PSA（ $ufPSA$ ）、スペルミン、スペルミンオキシダーゼ等）の値を、クレアチニンの値に対して正規化することで、試験の精度が高められる（実施例における更なる詳細で説明されるように）。

【0038】

したがって、この好ましい実施形態では、本発明による方法は、以下の工程を含む。

【0039】

第1の工程では、個体の尿試料が準備される。

【0040】

第2の工程では、尿試料中の亜鉛が定量化される。

【0041】

第3の工程では、尿試料中の分子式 $C_4H_7N_3O$ を有する分子（クレアチニン）が定量化される。好ましくは、定量化は、イムノアッセイ、酵素法、又はJaffe法によって行われ

10

20

30

40

50

る。

【0042】

第4の工程では、亜鉛の定量化された値が、分子式 $C_4H_7N_3O$ を有する分子（クレアチニン）の定量化された値で正規化される。

【0043】

第5の工程では、亜鉛の正規化された値が参照値と比較される。参照値は、前立腺癌に冒されていない個体の典型的な値に対応する。

【0044】

また、この実施形態では、総PSA（前立腺特異抗原）値（ $utPSA$ ）が、好ましくは定量化されて正規化され、更により好ましくは、遊離PSA（前立腺特異抗原）値（ $ufPSA$ ）が定量化されて正規化される。

10

【0045】

したがって、好ましくは、第2の工程では、総PSA（前立腺特異抗原）（ $utPSA$ ）も定量化され、第4の工程では、総PSA（ $utPSA$ ）の定量化された値が、分子式 $C_4H_7N_3O$ を有する分子（クレアチニン）の定量化された値で正規化され、第5の工程では、総PSA（ $utPSA$ ）の正規化された値が参照値と比較される。

【0046】

更により好ましくは、第2の工程では、遊離PSA（前立腺特異抗原）（ $ufPSA$ ）も定量化され、第4の工程では、遊離PSA（ $ufPSA$ ）の定量化された値が、分子式 $C_4H_7N_3O$ を有する分子（クレアチニン）の定量化された値で正規化され、第5の工程では、遊離PSA（ $ufPSA$ ）の正規化された値が参照値と比較される。

20

【0047】

更により好ましくは、第2の工程では、更なる前立腺癌バイオマーカーが定量化され、第4の工程では、上記バイオマーカーの定量化された値が、分子式 $C_4H_7N_3O$ を有する分子（クレアチニン）の定量化された値で正規化され、第5の工程では、上記バイオマーカーの正規化された値が参照値と比較される。上記バイオマーカーは、前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）、フィブリノリジン、プロフィブリノリジン、クエン酸塩、フルクトース、プトレシン、スペルミジン、スペルミン、プロスタグランジン類、カルシウム、銅からなる群より選択される。上記バイオマーカーは、好ましくは、スペルミン又はスペルミンオキシダーゼである。

30

【0048】

本発明による方法で使用されるキットは、
個体から尿試料を収集して調製する手段と、
亜鉛を定量化する手段と、
を含む。

【0049】

好ましくは、キットはまた、
総PSA（ $utPSA$ ）を定量化する手段、及び／又は、
遊離PSA（ $ufPSA$ ）を定量化する手段、及び／又は、
他の前立腺癌バイオマーカー、好ましくは、スペルミン又はスペルミンオキシダーゼを定量化する手段、及び／又は、
分子式 $C_4H_7N_3O$ を有する分子（クレアチニン）を定量化する手段、
を含む。

40

【実施例】

【0050】

前立腺生検の適応を有する51歳から86歳の間の110人の患者から尿試料を収集した。

【0051】

直腸指診と各小葉における底部から出発して中間部及び尖部に向かう180秒の期間にわたる3回の指圧からなる前立腺マッサージとの後に尿試料を収集した。収集から30分

50

以内に試料をFalconチューブ内で攪拌して -80°C で凍結させた。

【0052】

また、各患者から12個の生検試料を採取し、解剖病理学部門によって通常の診断手順に使用した。組織学的評価により、53人の患者において腫瘍細胞の存在が確認された(PCa)。残りの患者のうち、29人は無病であり、16人には良性の病理学的状況が見られ、12人には潜在的な前癌状況が見られた。これは、PSA/DRE/ECOの疑いのある患者のおよそ55%が不必要な生検を受けたことを示している。

【0053】

尿試料を解凍して、utPSA及びufPSAのバイオマーカーの存在をELISAアッセイ(Sigma Aldrich社)によって評価し、亜鉛を比色試験(亜鉛アッセイ試験、Sigma Aldrich社)によって定量化し、スペルミンをELISAアッセイ(MyBiosource社)によって定量化し、そしてスペルミンオキシダーゼをELISAアッセイ(MyBiosource社)によって定量化した。

10

【0054】

尿中のバイオマーカーの量は収集された尿の容量及びその濃度に依存するため、「クレアチニンに対する正規化」と呼ばれる計算を行うことで試験の精度を高めた。クレアチニンは体内で産生される物質であり、尿を介して排泄され、そのレベルは尿濃縮の指標である。クレアチニン値が高いほど、尿濃縮は大きくなる。クレアチニン値が低いほど、尿希釈は大きくなる。

【0055】

考えられる混乱要因を排除するために、前癌状況及び良性の病理を伴う症例を除外した。

20

【0056】

バイオマーカーの絶対値から、健康な患者と病気の患者との間に統計的有意差を確認することができた(図1を参照)。

【0057】

クレアチニンに対する正規化の後に、研究対象の5つの全てのマーカーについて、病気の患者と健康な患者との間に更により大きな有意差が観察された(図2を参照)。

【0058】

Zn、スペルミン、utPSA、ufPSA、スペルミンオキシダーゼの値は腫瘍の存在と相関しており、AUCは、それぞれ0.656、0.628、0.644、0.617、0.684である(図3を参照)。

30

【0059】

多変量解析の実施により、幾つかの要因を組み合わせると、バイオマーカーのレベルと前立腺腫瘍との相関における検定力が高まることが観察される(図4a、図4b、及び図4cを参照)。

【0060】

腫瘍の悪性度(低リスク、中リスク、高リスク)に基づいて患者を分けた後に同値を分析すると、分析された5つのマーカーのそれぞれは、より進行した段階の腫瘍を伴う患者においてより大きく減少することが強調される(図5を参照)。

【0061】

実施例の結果から、本発明の利点は明白である。

40

【0062】

尿試料における亜鉛、総PSA、遊離PSA、スペルミン、スペルミンオキシダーゼの単独のバイオマーカーの絶対値の分析は、既に前立腺癌の指標である。クレアチニンに対して正規化された値の分析により、更により正確な情報を得ることができる。幾つかのバイオマーカーの同時の分析により、前立腺癌を伴う患者の更により信頼性の高い特定が可能となる。特に、Zn、utPSA、及びスペルミンオキシダーゼの組み合わせにより、健康な患者と前立腺癌を伴う患者との間の識別の改善が可能となる($AUC = 0.711$)。

【0063】

50

これらの分析物のそれぞれについて、80%の感度での値が最適な閾値として特定された。

【0064】

バイオマーカーが閾値よりも高い量で存在する試料を陽性とみなした。

【0065】

このようにして、各試料についての陽性バイオマーカーの数に基づいて、0から3までのスケール（スコア）を確立し、前立腺癌を有する確率（リスク）を定義した。

【0066】

【表1】

表 1

スコア	リスク
0	0
1	14
2	43
3	66

【0067】

表1から分かるように、陽性バイオマーカーを有しない個体では、前立腺癌を有する確率はゼロ（0%）である。

【0068】

1つ、2つ、3つの陽性バイオマーカーを有する個体ではそれぞれ、確率は14%、43%、66%に増加する。これらの結果は、本発明によるバイオマーカーの使用に基づいて、前立腺癌の確率が非常に低い個体を特定することが可能であり、したがって、それらの個体が侵襲的な臨床検査を受けるのを回避することが可能であることを示している。

【0069】

本発明による方法は、侵襲的な処置を回避する、信頼性の高い診断が得られる迅速で安価な方法を表す。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

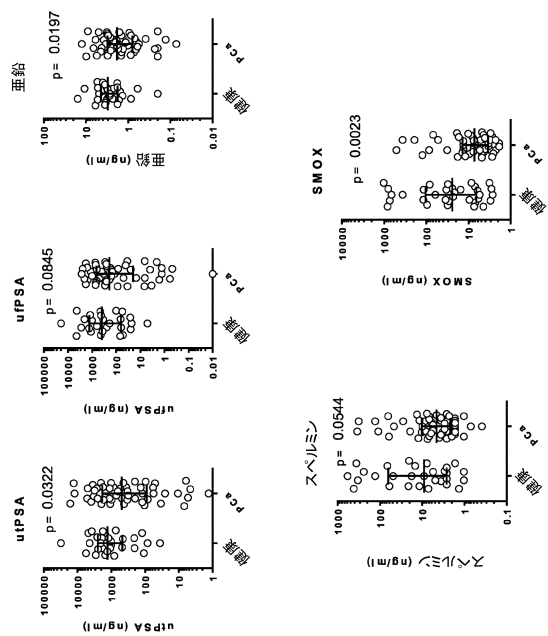


Figure 1

【図 2】

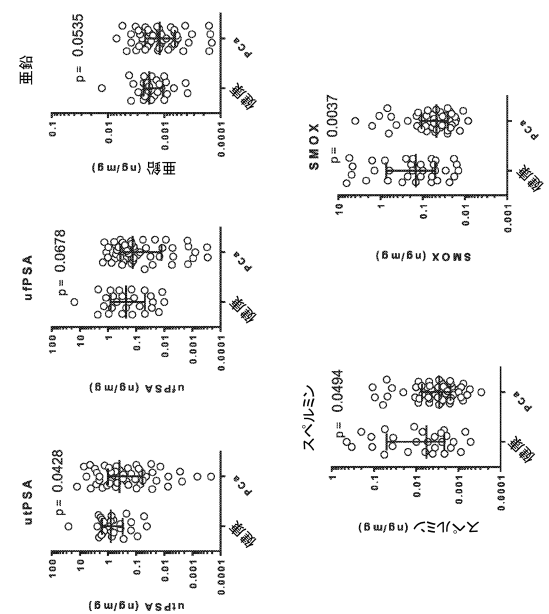


Figure 2

【図 3】

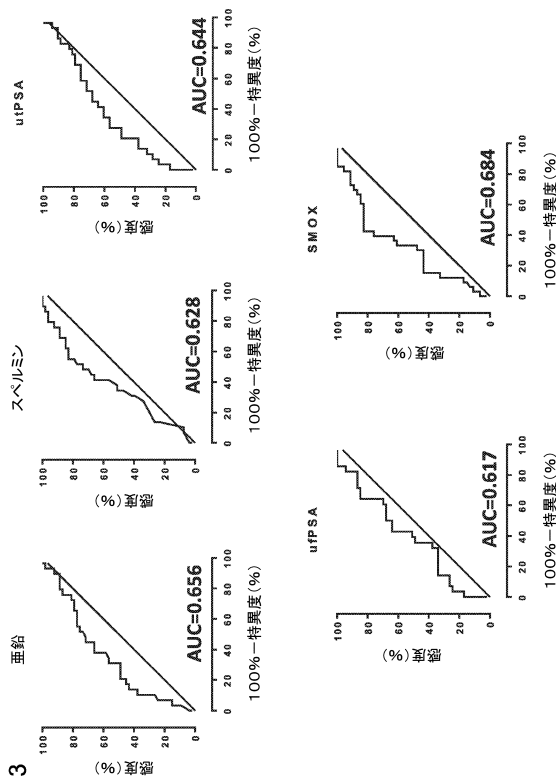


Figure 3

【図 4 a】

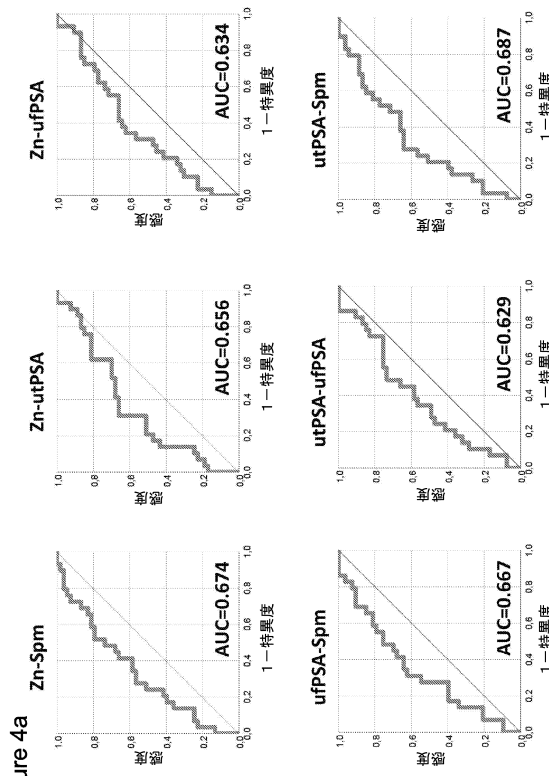


Figure 4a

10

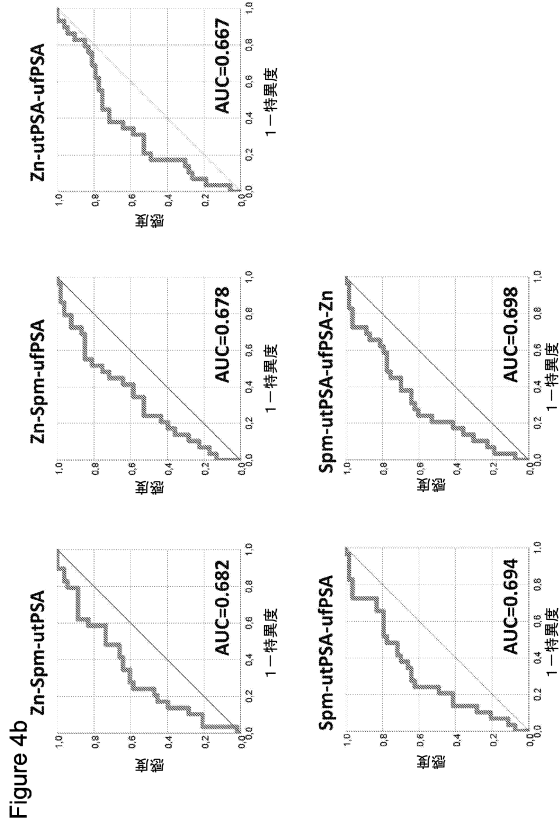
20

30

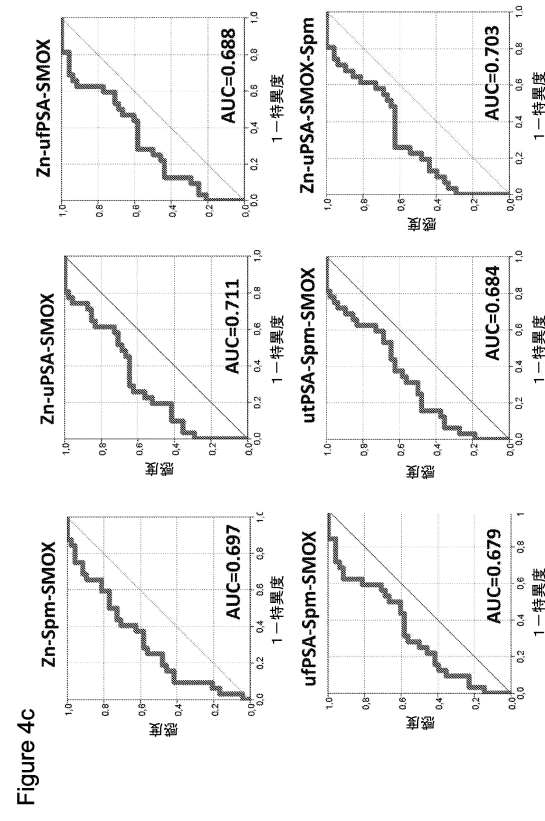
40

50

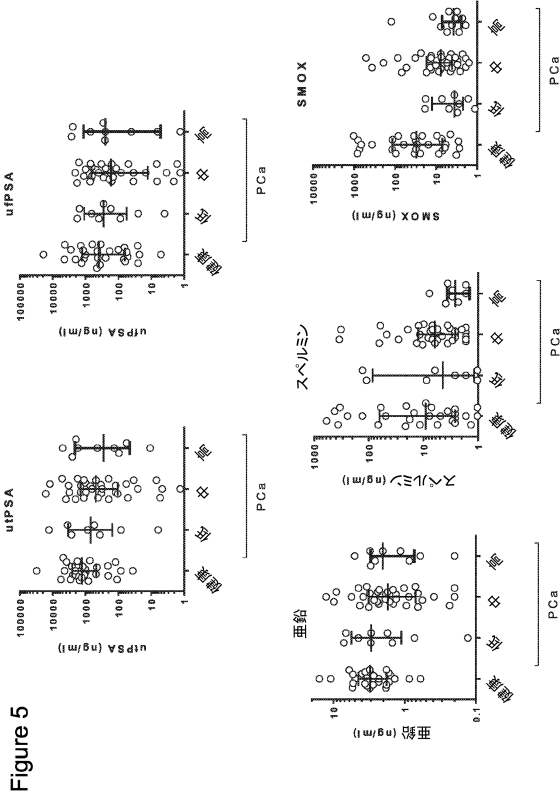
【図 4 b】



【図 4 c】



【図 5】



【配列表】

0007619934000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第2013/126501 (WO, A1)
特表2013-515270 (JP, A)
国際公開第2016/042805 (WO, A1)
MEDAROVA, Z. et al., Risk stratification of prostate cancer patients based on EPS-urine zinc content, Am J Cancer Res, 2014年, Vol.4, No.4, p.385-393
CASERO, R. A. Jr. et al., Polyamine catabolism and disease, Biochem J, Vol.421, No.3, p. 323-338, doi:10.1042/BJ20090598
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G01N 33/50
G01N 33/68
G01N 33/574