

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第6部門第1区分
 【発行日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【公表番号】特表2020-515826(P2020-515826A)
 【公表日】令和2年5月28日(2020.5.28)
 【年通号数】公開・登録公報2020-021
 【出願番号】特願2019-548777(P2019-548777)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 N
 G 0 1 N 33/574 A
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 1/16
 C 0 7 K 16/18
 C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月31日(2021.3.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

表31-AFP単独、及び実施例6に記載したAAbパネルに加えた場合の性能

【表31】

マーカーの組み合わせ	感度	特異度(良性)	特異度(正常)
AAbパネル	46.2	87.0	86.4
AFP抗原	30.8	99.5	100.0
AAbパネル+AFP抗原	57.4	86.4	86.4

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の抗体(ここでは、該抗体は、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカータンパク質に対して免疫学的に特異的な自己抗体である)を検出することによって哺乳類対象における肝癌を検出する方法であって:

(a)該検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと;

(b)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと;

を含み、前記複合体の存在が、肝癌の存在を示すものである前記方法。

(態様 2)

哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の抗体(ここでは、該抗体は、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカータンパク質に対して免疫学的に特異的な自己抗体である)を検出する方法であって:

(a)該検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと;

(b)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと

を含む前記方法。

(態様 3)

前記哺乳類対象が、肝癌を有する疑いがある、態様2記載の方法。

(態様 4)

前記哺乳類対象が、フェトプロテイン(AFP)、デス-カルボキシプロトロンビン(DCP)、又はレクチン反応性フェトプロテイン(AFP-L3)について検査で陽性と示されている、態様1又は態様3記載の方法。

(態様 5)

前記哺乳類対象が、超音波サーベイランスを使用して肝癌について検査で陽性と示されている、態様1又は態様3記載の方法。

(態様 6)

前記哺乳類対象が、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、ウィルソン病、遺伝性ヘモクロマトーシス、自己免疫性肝炎、B型肝炎、C型肝炎、確認されたアフラトキシン曝露、住血吸虫症、又は糖尿病を有する、態様1又は態様3記載の方法。

(態様 7)

2種以上の自己抗体が検出される、態様1~6のいずれか1項記載の方法であって:

(a)前記検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原、及び前記自己抗体の少なくとも1つに対して免疫学的に特異的な1種以上のさらなる腫瘍マーカー抗原を含む、2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルと接触させるステップ

を含む前記方法。

(態様 8)

前記パネルが、別々の抗原である2種以上の腫瘍マーカー抗原を含む、態様7記載の方法。

(態様 9)

前記パネルが、1種以上の別々の抗原の2種以上の抗原変異体を含む、態様8記載の方法。

(態様 10)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bを含む、態様7又は態様8記載の方法。

(態様 11)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、NY-ESO-1、ピメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、RaiA、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1からなる群から選択される1種以上の腫瘍マーカー抗原を含む、態様7~9のいずれか1項記載の方法。

(態様 12)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリ

ン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1を含む、態様11記載の方法。

(態様 1 3)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1からなる、態様12記載の方法。

(態様 1 4)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPを含む、態様11記載の方法。

(態様 1 5)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPからなる、態様14記載の方法。

(態様 1 6)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、NY-ESO-1、HSPA4、ビメンチン、HNRNP-L、及びトランスフェリンを含む、態様11記載の方法。

(態様 1 7)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、NY-ESO-1、HSPA4、ビメンチン、HNRNP-L、及びトランスフェリンからなる、態様16記載の方法。

(態様 1 8)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、EpCAM、HSPA4、及びCPS1を含む、態様11記載の方法。

(態様 1 9)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、EpCAM、HSPA4、及びCPS1からなる、態様18記載の方法。

(態様 2 0)

前記対象が、雌性である、態様18又は態様19記載の方法。

(態様 2 1)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA2、HSPA4、及びHNRNP-Lを含む、態様11記載の方法。

(態様 2 2)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA2、HSPA4、及びHNRNP-Lからなる、態様21記載の方法。

(態様 2 3)

前記対象が、雄性である、態様21又は態様22記載の方法。

(態様 2 4)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、DDX3X、SALL4、MAGE A4、NY-ESO-1、CAGE、Ra1A、及びSOX2を含む、態様11記載の方法。

(態様 2 5)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、DDX3X、SALL4、MAGE A4、NY-ESO-1、CAGE、Ra1A、及びSOX2からなる、態様24記載の方法。

(態様 2 6)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、CAGE、SOX2、Ra1A、MAGE A4、DDX3X、及びNY-ESO-1を含む、態様11記載の方法。

(態様 2 7)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、CAGE、SOX2、Ra1A、MAGE A4、DDX3X、及びNY-ESO-1からなる、態様26記載の方法。

(態様 2 8)

前記対象が、雄性である、態様26又は態様27記載の方法。

(態 様 2 9)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、CAGE、HSPD1、SOX2、SALL4、HSPA4、及びトランスフェリンを含む、態様11記載の方法。

(態 様 3 0)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、CAGE、HSPD1、SOX2、SALL4、HSPA4、及びトランスフェリンからなる、態様29記載の方法。

(態 様 3 1)

前記対象が、雌性である、態様29又は態様30記載の方法。

(態 様 3 2)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGF B1を含む、態様11記載の方法。

(態 様 3 3)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、CDKN1B、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1を含む、態様32記載の方法。

(態 様 3 4)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、CDKN1B、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1からなる、態様33記載の方法。

(態 様 3 5)

(c)検査試料中に存在する腫瘍マーカー抗原と自己抗体との間の特異的結合の量を検出するステップ

(ここでは、前記自己抗体の有無は、観察される特異的結合の量と、あらかじめ決定されたカットオフ値との比較に基づく)

をさらに含む、態様1～34のいずれか1項記載の方法。

(態 様 3 6)

前記腫瘍マーカー抗原が、複数の異なる量で提供される、態様1～35のいずれか1項記載の方法であって：

(a)検査試料を、複数の異なる量の腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと；

(b)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと；

(c)腫瘍マーカー抗原と自己抗体との間の特異的結合の量を検出するステップと；

(d)ステップ(a)で使用された腫瘍マーカー抗原のそれぞれの量について、腫瘍マーカー抗原の量に対する特異的結合の量の曲線をプロット又は算出するステップと；

(e)使用される腫瘍マーカー抗原のそれぞれの異なる量での腫瘍マーカー抗原と自己抗体との間の特異的結合の量に基づいて、自己抗体の有無を決定するステップと

を含む前記方法。

(態 様 3 7)

前記自己抗体の有無が、使用される腫瘍マーカー抗原の量のすべてに対する特異的結合の量の集合的値に基づいて決定される、態様36記載の方法。

(態 様 3 8)

前記自己抗体の有無が、ステップ(d)のプロットを、用量反応曲線の存在についてスクリーニングすることによって決定される、態様36記載の方法。

(態 様 3 9)

前記用量反応曲線が、概ねS字型又はシグモイド曲線である、態様38記載の方法。

(態 様 4 0)

(d1)ステップ(c)においてプロット又は算出された曲線から、二次的曲線パラメータを算出するステップと;

(e)以下の組み合わせ:

(i)ステップ(b)において決定される、自己抗体と腫瘍マーカー抗原との間の特異的結合の量;及び

(ii)ステップ(d1)において決定される二次的曲線パラメータ

に基づいて自己抗体の有無を決定するステップと

をさらに含む、態様36~39のいずれか1項記載の方法。

(態 様 4 1)

前記二次的曲線パラメータが、傾き、切片、AUC、SlopeMax、及び解離定数(Kd)からなる群から選択される、態様40記載の方法。

(態 様 4 2)

前記二次的曲線パラメータが、線形又は対数回帰曲線から算出される、態様41記載の方法。

(態 様 4 3)

前記二次的曲線パラメータが、ステップ(c)においてプロット又は算出された各曲線に適合させたロジスティック曲線の最大漸近線、最小漸近線、Hill Slope(又は傾き係数)、又は変曲点である、態様40~42のいずれか1項記載の方法。

(態 様 4 4)

哺乳類対象からの体液を含む検査試料における、肝癌を患う個体の抗体プロフィール(ここでは、該抗体は、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカータンパク質に対して免疫学的に特異的な自己抗体である)を決定するインビトロ方法であって:

a)該検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと;

b)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと

を含み、抗体産生のプロフィールを構築するために繰り返される前記方法。

(態 様 4 5)

哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の抗体(ここでは、該抗体は、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカータンパク質に対して免疫学的に特異的な自己抗体である)を検出することによって、哺乳類対象における肝癌を診断及び治療する方法であって:

(a)該検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと;

(b)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと;

(c)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体が検出される場合に、対象を肝癌と診断するステップと;

(d)診断された対象に肝癌治療を施すステップと

を含む前記方法。

(態 様 4 6)

哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の抗体(ここでは、該抗体は、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカータンパク質に対して免疫学的に特異的な自己抗体である)を検出することを含む、抗肝癌治療に対する反応を予測する方法であって:

(a)該検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー

ー抗原と接触させるステップと;

(b)腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと;

(c)腫瘍マーカー抗原と検査試料中に存在する自己抗体との間の特異的結合の量を検出するステップと;

(d)腫瘍マーカー抗原と自己抗体との間の特異的結合の量を、該結合の量と、起こる可能性が高い治療結果との間のあらかじめ立証された関係性と比較するステップと;

を含み、対照と比較した場合の該特異的結合の量の変化が、該患者が抗肝癌治療に反応することとなるかならないかということ予測する前記方法。

(態様 4 7)

前記肝癌治療が、化学療法、ラジオ波焼灼療法、肝切除、肝移植、ワクチン接種、抗増殖因子又はシグナル伝達療法、内分泌療法、ヒト抗体療法、肝動脈化学塞栓療法、経皮的エタノール注入、マイクロ波アブレーション、ソラフェニブ投与、及び放射線塞栓療法からなる群から選択される、態様45又は態様46記載の方法。

(態様 4 8)

2種以上の自己抗体が検出される、態様44~47のいずれか1項記載の方法であって:

(a)前記検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原、及び前記自己抗体の少なくとも1つに対して免疫学的に特異的な1種以上のさらなる腫瘍マーカー抗原を含む2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルと接触させるステップを含む前記方法。

(態様 4 9)

前記パネルが、別々の抗原である2種以上の腫瘍マーカー抗原を含む、態様48記載の方法。

(態様 5 0)

前記パネルが、1種以上の別々の抗原の2種以上の抗原変異体を含む、態様49記載の方法。

(態様 5 1)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bを含む、態様49記載の方法。

(態様 5 2)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、NY-ESO-1、ピメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGF B1からなる群から選択される1種以上の腫瘍マーカー抗原を含む、態様48~50のいずれか1項記載の方法。

(態様 5 3)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1を含む、態様52記載の方法。

(態様 5 4)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1からなる、態様53記載の方法。

(態様 5 5)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPを含む、態様52記載の方法。

(態様 5 6)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリ

ン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPからなる、態様55記載の方法。

(態様 5 7)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、NY-ESO-1、HSPA4、ビメンチン、HNRNP-L、及びトランスフェリンを含む、態様52記載の方法。

(態様 5 8)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、NY-ESO-1、HSPA4、ビメンチン、HNRNP-L、及びトランスフェリンからなる、態様57記載の方法。

(態様 5 9)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、EpCAM、HSPA4、及びCPS1を含む、態様52記載の方法。

(態様 6 0)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、EpCAM、HSPA4、及びCPS1からなる、態様59記載の方法。

(態様 6 1)

前記対象が、雌性である、態様59又は態様60記載の方法。

(態様 6 2)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA2、HSPA4、及びHNRNP-Lを含む、態様52記載の方法。

(態様 6 3)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA2、HSPA4、及びHNRNP-Lからなる、態様62記載の方法。

(態様 6 4)

前記対象が、雄性である、態様62又は態様63記載の方法。

(態様 6 5)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、DDX3X、SALL4、MAGE A4、NY-ESO-1、CAGE、Ra1A、及びSOX2を含む、態様52記載の方法。

(態様 6 6)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、DDX3X、SALL4、MAGE A4、NY-ESO-1、CAGE、Ra1A、及びSOX2からなる、態様65記載の方法。

(態様 6 7)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、CAGE、SOX2、Ra1A、MAGE A4、DDX 3X、及びNY-ESO-1を含む、態様52記載の方法。

(態様 6 8)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、CAGE、SOX2、Ra1A、MAGE A4、DDX 3X、及びNY-ESO-1からなる、態様67記載の方法。

(態様 6 9)

前記対象が、雄性である、態様67又は態様68記載の方法。

(態様 7 0)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、CAGE、HSPD1、SOX2、SALL4、HSPA4、及びトランスフェリンを含む、態様52記載の方法。

(態様 7 1)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、CAGE、HSPD1、SOX2、SALL4、HSPA4、及びトランスフェリンからなる、態様70記載の方法。

(態様 7 2)

前記対象が、雌性である、態様70又は態様71記載の方法。

(態様 7 3)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS

1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGF B1を含む、態様52記載の方法。

(態様74)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、CDKN1B、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1を含む、態様73記載の方法。

(態様75)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、CDKN1B、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1からなる、態様74記載の方法。

(態様76)

前記腫瘍マーカー抗原が、複数の異なる量で提供される、態様48~75のいずれか1項記載の方法であって：

- (a) 検査試料を、複数の異なる量の腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと；
 - (b) 腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと；
 - (c) 腫瘍マーカー抗原と自己抗体との間の特異的結合の量を検出するステップと；
 - (d) ステップ(a)で使用された腫瘍マーカー抗原の量について、腫瘍マーカー抗原の量に対する特異的結合の量の曲線をプロット又は算出するステップと；
 - (e) 使用される腫瘍マーカー抗原のそれぞれの異なる量での腫瘍マーカー抗原と自己抗体との間の特異的結合の量に基づいて、抗体産生のプロフィールを構築する又は対象を肝癌と診断するステップと；任意選択で
 - (f) 診断された対象に肝癌治療を施すステップと
- を含む前記方法。

(態様77)

前記肝癌の有無が、使用される腫瘍マーカー抗原の量のすべてに対する特異的結合の量の集合的値に基づいて決定される、態様76記載の方法。

(態様78)

前記対象が、ステップ(d)のプロットを用量反応曲線の存在についてスクリーニングすることによって、肝癌と診断される、態様77記載の方法。

(態様79)

前記用量反応曲線が、概ねS字型又はシグモイド曲線である、態様78記載の方法。

(態様80)

(d1) ステップ(d)においてプロット又は算出された曲線から、二次的曲線パラメータを算出するステップと

(e) 以下の組み合わせ：

- (i) ステップ(c)において決定される、自己抗体と腫瘍マーカー抗原との間の特異的結合の量；及び
 - (ii) ステップ(d1)において決定される二次的曲線パラメータに基づいて肝癌を診断するステップと
- をさらに含む、態様76~79のいずれか1項記載の方法。

(態様81)

前記二次的曲線パラメータが、傾き、切片、AUC、SlopeMax、及び解離定数(Kd)からなる群から選択される、態様80記載の方法。

(態様82)

前記二次的曲線パラメータが、線形又は対数回帰曲線から算出される、態様81記載の方

法。

(態様 8 3)

前記二次的曲線パラメータが、ステップ(d)においてプロット又は算出された各曲線に適合させたロジスティック曲線の最大漸近線、最小漸近線、Hill Slope(又は傾き係数)、又は変曲点である、態様80~82のいずれか1項記載の方法。

(態様 8 4)

前記腫瘍マーカー抗原が、天然に存在するタンパク質若しくはポリペプチド、組換えタンパク質若しくはポリペプチド、合成のタンパク質若しくはポリペプチド、合成のペプチド、ペプチド模倣体、多糖、又は核酸である、態様1~83のいずれか1項記載の方法。

(態様 8 5)

前記肝癌が、肝細胞癌(HCC)である、態様1及び3~75のいずれか1項記載の方法。

(態様 8 6)

前記体液が、血漿、血清、全血、尿、汗、リンパ、大便、脳脊髄液、腹水、胸水、精液、痰、乳頭吸引液、術後漿液腫、唾液、羊水、涙、及び創部ドレナージ液からなる群から選択される、態様1~85のいずれか1項記載の方法。

(態様 8 7)

前記方法が、哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の フェトプロテイン(AFP)、デス- -カルボキシプロトロンピン(DCP)、又はレクチン反応性 フェトプロテイン(AFP-L3)を検出することをさらに含む、態様1~86のいずれか1項記載の方法。

(態様 8 8)

前記方法が、哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の フェトプロテイン(AFP)を検出することを含む、態様87記載の方法。

(態様 8 9)

前記腫瘍マーカータンパク質CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1 A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1に対して免疫学的に特異的な自己抗体が、哺乳類対象からの体液を含む検査試料中で検出される、態様88記載の方法。

(態様 9 0)

前記腫瘍マーカータンパク質CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1 A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPに対して免疫学的に特異的な自己抗体が、哺乳類対象からの体液を含む検査試料中で検出される、態様88記載の方法。

(態様 9 1)

前記体液が、血液である、態様87~90のいずれか1項記載の方法。

(態様 9 2)

哺乳類対象からの体液を含む検査試料中のMMP9、AIF1、EpCAM、又はCDKN1Bに対して免疫学的に特異的な自己抗体を検出することによって哺乳類対象における肝癌を検出する方法であって：

(a) 該検査試料を、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原と接触させるステップと；

(b) 腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体の有無を決定するステップと

を含み、前記複合体の存在が、肝癌の存在を示すものである前記方法における、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原の使用。

(態様 9 3)

(a) 1種以上の腫瘍マーカー抗原と；

(b) 該腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体を検出することが可能な試薬と

を含む、態様1~92のいずれか1項記載の方法を実施するのに適したキット。

(態様 9 4)

(a) MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bからなる群から選択される腫瘍マーカー抗原と；

(b) 該腫瘍マーカー抗原が検査試料中に存在する自己抗体に結合した複合体を検出することが可能な試薬と

を含む、哺乳類対象からの体液を含む検査試料中の自己抗体の検出のためのキット。

(態 様 9 5)

(c) 前記腫瘍マーカー抗原を、哺乳類対象からの体液を含む検査試料と接触させるための手段

をさらに含む、態様93又は態様94記載の方法。

(態 様 9 6)

前記腫瘍マーカー抗原を、哺乳類対象からの体液を含む検査試料と接触させるための手段が、チップ、スライド、プレート、マイクロタイタープレートのウェル、ビーズ、膜、又はナノ粒子上に固定された腫瘍マーカー抗原を含む、態様95記載のキット。

(態 様 9 7)

前記腫瘍マーカー抗原が、2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネル内に存在する、態様93~96のいずれか1項記載のキット

(態 様 9 8)

前記パネルが、別々の抗原である2種以上の腫瘍マーカー抗原を含む、態様97記載のキット。

(態 様 9 9)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、及びCDKN1Bを含む、態様97又は態様98記載のキット。

(態 様 1 0 0)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGF B1からなる群から選択される1種以上の腫瘍マーカー抗原を含む、態様97~99のいずれか1項記載のキット。

(態 様 1 0 1)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1を含む、態様100記載のキット。

(態 様 1 0 2)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、及びAIF1からなる、態様101記載のキット。

(態 様 1 0 3)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPを含む、態様100記載のキット。

(態 様 1 0 4)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、CAGE、NY-ESO-1、MMP9、トランスフェリン、MAGE A4、Ra1A、HSPA4、SALL4、サイクリンB1、EpCAM、DDX3X、AIF1、SOX2、及びAFPからなる、態様103記載のキット。

(態 様 1 0 5)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、NY-ESO-1、HSPA4、ビメンチン、HNRNP-L、及びトランスフェリンを含む、態様100記載のキット。

(態 様 1 0 6)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、NY-ESO-1、HSPA4、ビメンチン、HNRNP-L、及びトランスフェリンからなる、態様105記載のキット。

(態 様 1 0 7)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、EpCAM、HSPA4、及びCPS1を含む、態様100記載のキット。

(態様108)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、EpCAM、HSPA4、及びCPS1からなる、態様107記載のキット。

(態様109)

前記対象が、雌性である、態様107又は態様108記載のキット。

(態様110)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA2、HSPA4、及びHNRNP-Lを含む、態様100記載のキット。

(態様111)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA2、HSPA4、及びHNRNP-Lからなる、態様110記載のキット。

(態様112)

前記対象が、雄性である、態様110又は態様111記載のキット。

(態様113)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、DDX3X、SALL4、MAGE A4、NY-ESO-1、CAGE、Ra1A、及びSOX2を含む、態様100記載のキット。

(態様114)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、DDX3X、SALL4、MAGE A4、NY-ESO-1、CAGE、Ra1A、及びSOX2からなる、態様113記載のキット。

(態様115)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、CAGE、SOX2、Ra1A、MAGE A4、DDX 3X、及びNY-ESO-1を含む、態様100記載のキット。

(態様116)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、EpCAM、CAGE、SOX2、Ra1A、MAGE A4、DDX 3X、及びNY-ESO-1からなる、態様115記載のキット。

(態様117)

前記対象が、雄性である、態様115又は態様116記載のキット。

(態様118)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、CAGE、HSPD1、SOX2、SALL4、HSPA4、及びトランスフェリンを含む、態様100記載のキット。

(態様119)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、AIF1、CAGE、HSPD1、SOX2、SALL4、HSPA4、及びトランスフェリンからなる、態様118記載のキット。

(態様120)

前記対象が、雌性である、態様118又は態様119記載のキット。

(態様121)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS 1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGF B1を含む、態様100記載のキット。

(態様122)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、CDKN1B、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリン B1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1を含む、態様121記載のキット。

(態様123)

前記2種以上の腫瘍マーカー抗原のパネルが、MMP9、AIF1、EpCAM、CDKN1B、NY-ESO-1、ビメンチン、HSPA4、トランスフェリン、HNRNP-L、HSPD1、HNRNP-A2、SALL4、サイクリンB1、AFP、NPM1、YWHAZ、DDX3X、p62、CAGE、MAGE A4、Ra1A、GBU4-5、SOX2、AKR1B10、アポA1、BCL2、CD44、CK18、CPS1、FUCA1、GLUL、HSPA2、IL-8、MDM2、PEBP1、プロラクチン、RGN、SPP1、SSX2、及びTGFB1からなる、態様122記載のキット。

(態様 1 2 4)

肝癌の検出のための、態様93～123のいずれか1項記載のキット。

(態様 1 2 5)

前記体液が、血漿、血清、全血、尿、汗、リンパ、大便、脳脊髄液、腹水、胸水、精液、痰、乳頭吸引液、術後漿液腫、唾液、羊水、涙、及び創部ドレナージ液からなる群から選択される、態様93～124のいずれか1項記載のキット。