

明 細 書

発明の名称： 悪性腫瘍の治療

技術分野

[0001] 本発明の技術分野は、悪性腫瘍の治療に関する。

背景技術

[0002] ブリンシドフォビル（BCV）は、天然痘の治療薬として2021年に米国食品医薬品局（FDA）から承認されている。非特許文献1には、天然痘治療におけるBCVのベネフィット・リスク評価について記載されている。また、非特許文献2には、2022年5月からサル痘が流行し始めており、その確定症例の管理のためにBCVの使用が推奨されることが記載されている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：“Benefit-risk assessment for brincidofovir for the treatment of smallpox: U.S. Food and Drug Administration’s Evaluation” Chan-Tack et al., Antiviral Res. 2021 Nov;195:105182.

非特許文献2：“Monkeypox: A Mini-Review on the Globally Emerging Orthopoxvirus” Evans et al., Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov 25; 19(23):15684.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] BCVを用いた悪性腫瘍の治療効果や治療方法に関しては、不明な点が多く残されていた。

[0005] 一方で本願発明者らは、後述の実施例に記載の通り、悪性腫瘍におけるBCV感受性がTLE1の発現レベルと関連していることを発見した。この知見を利用してBCV治療を実施することにより、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が可能であることが示された。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、前記治療の対象はTLE1低発現の悪性腫瘍を有する、医薬組成物が提供される。この医薬組成物を用いれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による適切な治療を実施することができる。
- [0007] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、前記治療の対象はTLE1の発現レベルを指標に特定された対象である、医薬組成物が提供される。この医薬組成物を用いれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による適切な治療を実施することができる。
- [0008] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍対象におけるブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性の予測のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を用いれば、感受性の予測ができる。
- [0009] 本発明の一態様によれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与する悪性腫瘍対象の決定のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を用いれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与に適した対象の決定ができる。
- [0010] 本発明の一態様によれば、対象がブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を用いれば、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断ができる。
- [0011] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍対象におけるブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する

工程を含む、方法が提供される。この方法を用いれば、感受性の予測ができる。

- [0012] 本発明の一態様によれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与する悪性腫瘍対象を決定する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法を用いれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与に適した対象の決定ができる。
- [0013] 本発明の一態様によれば、対象がブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法を用いれば、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断ができる。
- [0014] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍の予後を予測するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を用いれば、予後を予測することができる。
- [0015] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍対象のサンプルのTLE1の発現レベルを指標にしてNK/Tリンパ腫又はB細胞リンパ腫の予後を予測する方法が提供される。この方法を用いれば、予後を予測することができる。
- [0016] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍の治療方法を選択するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を用いれば、適切な治療方法を選択することができる。
- [0017] 本発明の一態様によれば、対象のサンプルのTLE1の発現レベルを指標にして悪性腫瘍の治療方法を選択する方法が提供される。この方法を用いれば、適切な治療方法を選択することができる。
- [0018] 本発明の一態様によれば、悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、前記悪性腫瘍はT細胞リンパ腫である、医薬組成物が提供される。この医薬組

成物を用いれば、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による適切な治療を実施することができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]NK/T細胞リンパ腫細胞株の生存率に対するBCVの影響を調べた結果を示す。

[図2A-D]NK/T細胞リンパ腫細胞（NK-S1）を移植したNSGマウスにBCVを投与した結果を示す。図2Aは、1、5、8、12、15日目の腫瘍サイズを調べた結果を示す。図2Bは、1、5、8、12、15日目の体重を調べた結果を示す。図2Cは、腫瘍重量の測定結果を示す。棒グラフの値は、左からVehicle投与、BCV投与を示す。図2Dは、各個体から採取した腫瘍の写真を示す。

[図3]11種のNK/T細胞リンパ腫細胞株の全トランスクリプトームシーケンス解析の結果を示す。図3のプロットは上位4つの細胞株と残りの7つの細胞株の比較において相対的な関係を示している。図3は点線により6つの区画に分けられている。左上のTLE1、FAM89A、AK4等が含まれる区画内の丸は残りの7つの細胞株において発現上昇した遺伝子（即ち、上位4つの細胞株で発現低下した遺伝子）、右上のZNF441、ZNF141等が含まれる区画内の丸は上位4つの細胞株において発現上昇した遺伝子を示す。なお、他の4つの区画は、上位4つの細胞株と残りの7つの細胞株の間で発現差が2倍以下の、あるいは上位4つの細胞株／残りの7つの細胞株との関連有意性が0.01以上の相対的に弱い遺伝子が含まれる。本明細書及び図面中においてNKTLはNK/T細胞リンパ腫と同一の意味を有する。

[図4]TLE1の蛋白質発現量を調べた結果を示す。

[図5]遺伝子変異を解析した結果を示す。

[図6A-B]遺伝子セットの発現解析結果を示す。図6Aは、上位4つの細胞株で発現上昇を示した遺伝子セットを示す。図6Bは、MYC TARGETS V2のエンリッチメントプロットを示す。

[図7A-B]TLE1発現量の予後への影響を調べた結果を示す。図7Aは、無増悪生存期間を調べた結果を示す。図7Bは、全生存期間を調べた結果を示す。

[図8]NK/T細胞リンパ腫患者コホートの遺伝子セットの発現解析結果を示す。

[図9]T細胞リンパ腫細胞株の生存率に対するBCVの影響を調べた結果を示す。

[図10A-D]T細胞リンパ腫細胞（Z4739）を移植したNSGマウスにBCVを投与した結果を示す。図10Aは、4、7、11、18、21日目の腫瘍サイズを調べた結果を示す。図10Bは、1、4、7、11、18、21日目の体重を調べた結果を示す。図10Cは、腫瘍重量の測定結果を示す。棒グラフの値は、左からVehicle投与、BCV投与を示す。図10Dは、各個体から採取した腫瘍の写真を示す。

[図11](i)実施例1に記載のBCVに対する感受性に関して上位の4つの細胞株、(ii)残りの7つの細胞株、及び(iii)実施例9に記載のBCVに対する感受性に関して高い傾向を示した11種の細胞株の全トランスクリプトームシーケンス解析の結果を示す。

[図12A-C]T細胞リンパ腫細胞株の遺伝子発現に対するBCVの影響を調べた結果を示す。図12Aは、正規化エンリッチメントスコアを調べた結果を示す。図12Bは、MYC TARGETS V2及びV1のエンリッチメントプロットを示す。図12Cは、遺伝子発現プロファイルを調べた結果を示す。

[図13]T細胞リンパ腫細胞株の遺伝子発現に対するBCVの影響（Western Blottingの成績）を調べた結果を示す。

[図14]B細胞リンパ腫細胞株の生存率に対するBCVの影響を調べた結果を示す。

[図15A-D]B細胞リンパ腫細胞（OCI-LY19）を移植したNSGマウスにBCVを投与した結果を示す。図15Aは、1、5、6、7日目の腫瘍サイズを調べた結果を示す。図15Bは、1、5、6、7日目の体重を調べた結果を示す。図15Cは、腫瘍重量の測定結果を示す。棒グラフの値は、左からVehicle投与、BCV投与を示す。図15Dは、各個体から採取した腫瘍の写真を示す。

[図16]19種のB細胞リンパ腫細胞株の全トランスクリプトームシーケンス解析の結果を示す。図16のプロットは上位の9つの細胞株残りの10種の細胞株の比較において相対的な関係を示している。図16は点線により6つの区画に分けられている。左上の区画内の丸は上位の9つの細胞株において発現低下した遺伝

子、右上のTLE1、CERS6等が含まれる区画内の丸は上位の9つの細胞株において発現上昇した遺伝子を示す。なお、他の4つの区画は、上位の9つの細胞株と残りの10種の細胞株の間で発現差が2倍以下の、あるいは上位の9つの細胞株／残りの10種の細胞株との関連有意性が0.01以上の相対的に弱い遺伝子が含まれる。

[図17A-B]TLE1発現量の予後への影響を調べた結果を示す。図17Aは、GSE11318 (Lenz et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Sep 9;105(36):13520-5.) に基づいて全生存期間を調べた結果を示す。図17Bは、GSE10846 (Lenz et al., N Engl J Med. 2008 Nov 27;359(22):2313-23.) に基づいて全生存期間を調べた結果を示す。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。なお、同様な内容については繰り返しの煩雑を避けるために、適宜説明を省略する。

[0021] (1) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療方法であって、プリンシドフォビル (BCV)、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を悪性腫瘍を有する対象に投与する工程を含む、方法が提供される。対象は、TLE1低発現の悪性腫瘍を有する対象、又はTLE1の発現レベルを指標に特定された対象であってもよい。後述の実施例では、悪性腫瘍におけるBCV感受性がTLE1の発現レベルと関連していた。例えば、TLE1の発現レベルが低いNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫は、BCV感受性が高いことが示された。この方法を利用して、TLE1低発現でBCV感受性が高いことが見込まれる対象に対してBCVを投与することが可能であり、その場合、不特定の対象に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できる。また、この方法を利用すれば、TLE1の発現レベルを指標にして感受性を予測し、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。また、例えば、対象のTLE1

の発現レベルが高く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。また後述の実施例に記載の通り、BCV未治療のTLE1低発現のNK/T細胞リンパ腫を有する患者では、特に予後が悪かった。そのため、BCVは予後の悪い悪性腫瘍の治療に利用することができる。また、後述の実施例では、TLE1の発現レベルが高いB細胞リンパ腫は、BCV感受性が高いことが示された。そのため、この方法を利用して、TLE1高発現でBCV感受性が高いことが見込まれる対象に対してBCVを投与することが可能であり、その場合、不特定の対象に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できる。また、この方法を利用すれば、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍に対しても、TLE1の発現レベルを指標にして感受性を予測し、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。また、例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。また後述の実施例に記載の通り、BCV未治療のTLE1高発現のB細胞リンパ腫を有する患者では、特に予後が悪かった。そのため、BCVは予後の悪い悪性腫瘍の治療に利用することができる。

[0022] (2) 方法

本発明の一実施形態によれば、予後の悪い悪性腫瘍の治療方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を悪性腫瘍を有する対象に投与する工程を含み、前記対象はTLE1の発現レベルを指標に特定された対象である、方法が提供される。この方法は、予後の悪い悪性腫瘍の治療に利用することができる。

[0023] (3) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をTLE1低発現の悪性腫瘍対象（悪性腫瘍を有する対象を含む）に投与する工程を含む、方法が提供される。こ

の方法を利用して、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍を有する対象へ投与することによって、BCVによる特に高い治療効果が得られる。この方法を利用して、BCV高感受性であると見込んだ対象を治療対象とすることによって、治療効果が現れる確率が向上する。本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をTLE1高発現の悪性腫瘍対象に投与する工程を含む、方法が提供される。この方法を利用して、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍を有する対象へ投与することによって、BCVによる特に高い治療効果が得られる。この方法を利用して、BCV高感受性であると見込んだ対象を治療対象とすることによって、治療効果が現れる確率が向上する。

[0024] (4) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍細胞の増殖抑制方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をTLE1の発現レベルが低い悪性腫瘍細胞（TLE1低発現の悪性腫瘍細胞）に接触させる工程を含む、方法が提供される。この方法を利用して、BCVと、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞とを接触させることによって、特に高い悪性腫瘍細胞の増殖抑制効果が得られる。本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍細胞の増殖抑制方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をTLE1の発現レベルが高い悪性腫瘍細胞（TLE1高発現の悪性腫瘍細胞）に接触させる工程を含む、方法が提供される。この方法を利用して、BCVと、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞とを接触させることによって、特に高い悪性腫瘍細胞の増殖抑制効果が得られる。

[0025] (5) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVへの感受性が高い対象又は低い対象を予測又は特定するために利用できる。そのため

、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来の悪性腫瘍細胞におけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。

[0026] (6) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与する悪性腫瘍対象を決定する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高いことが予測された場合は、BCVの投与対象として決定するか、もしくは低用量での投与対象として決定してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が低いことが予測された場合は、BCVの高用量での投与対象として決定してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測された場合は、BCVの投与対象として決定するか、もしくは低用量での投与対象として決定してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測された場合は、BCVの高用量での投与対象として決定してもよい。投与する対象は、投与すべき対象であってもよい。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される

塩又はそれらの溶媒和物による治療に適した悪性腫瘍対象を選択する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。

[0027] (7) 方法

本発明の一実施形態によれば、対象がBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVへの感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であると診断された場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象ではないと診断された場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であると診断された場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象ではないと診断された場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。この診断は、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の治療のためのコンパニオン診断であってもよい。

[0028] (8) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞からのTLE1の発現レベルを検出する方法であって、(a)対象からサンプルを得る工程（ここで、サンプルは悪性腫瘍細胞、悪性腫瘍細胞溶解物、又は悪性腫瘍細胞に含まれる核酸もしくは蛋白質を含む溶液であってもよい）、又は(b)サンプルと、TLE1検出

用試薬（例えば、後述の核酸又はペプチドを含む）とを接触させることを経て、サンプルのTLE1の発現レベルを検出する工程、を含む、方法が提供される。この方法によれば、BCV感受性悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞からのTLE1の発現レベルを検出することができる。例えば、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、TLE1の低発現レベルを検出することで、BCVによって有効な治療効果が見られることを予期しながら治療することができる。例えば、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、TLE1の高発現レベルを検出することで、BCVによって有効な治療効果が見られることを予期しながら治療することができる。例えば、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、TLE1の低発現レベルを検出することで、BCVの用量設定の指標にすることができる。例えば、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、TLE1の高発現レベルを検出することで、BCVの用量設定の指標にすることができる。

[0029] (9) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性である確率が高い悪性腫瘍対象を特定するための指標を検出する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVに感受性である確率が高い悪性腫瘍対象を特定するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。

[0030] (10) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に応答又は反応する確率が高い悪性腫瘍対象を特定するための指標を検出する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVに応答又は反応する確率が高い悪性腫瘍対象を特定するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治

療を実施することができる。

[0031] (11) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与対象の悪性腫瘍細胞、又はその投与を検討される対象の悪性腫瘍細胞からのTLE1の低発現レベルを検出する方法が提供される。この方法は、例えば、(a)対象からサンプルを得る工程（ここで、サンプルは悪性腫瘍細胞、悪性腫瘍細胞溶解物、又は悪性腫瘍細胞に含まれる核酸もしくは蛋白質を含む溶液であってもよい）、又は(b)サンプルと、TLE1検出用試薬（例えば、後述の核酸又はペプチドを含む）とを接触させることを経て、サンプルのTLE1の低発現レベルを検出する工程、を含む。この方法によれば、例えば、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、TLE1の低発現レベルを検出することで、BCVによって有効な治療効果が見られることを予期しながら治療することができる。本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与対象の悪性腫瘍細胞、又はその投与を検討される対象の悪性腫瘍細胞からのTLE1の高発現レベルを検出する方法が提供される。この方法は、例えば、(a)対象からサンプルを得る工程（ここで、サンプルは悪性腫瘍細胞、悪性腫瘍細胞溶解物、又は悪性腫瘍細胞に含まれる核酸もしくは蛋白質を含む溶液であってもよい）、又は(b)サンプルと、TLE1検出用試薬（例えば、後述の核酸又はペプチドを含む）とを接触させることを経て、サンプルのTLE1の高発現レベルを検出する工程、を含む。この方法によれば、例えば、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、TLE1の高発現レベルを検出することで、BCVによって有効な治療効果が見られることを予期しながら治療することができる。

[0032] (12) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象に対するBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による奏功性の予測方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVによる奏功

性の高い対象を特定するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。

[0033] (13) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による治療効果が期待できる悪性腫瘍対象を選択する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVによる治療効果が期待できる対象を選択するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。

[0034] (14) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による治療方法を実施するか決定するための指標を得る方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。

[0035] (15) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍を有する又は悪性腫瘍の発症が疑われている対象からのサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する方法が提供される。この方法は、例えば、対象からのサンプルにおけるTLE1の発現レベルを測定する工程、又はTLE1低発現サンプルを提供した対象をBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与対象として特定する工程、を含んでもよい。この方法を利用して、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍を有する対象を特定することによって、より適切なBCV治療を実施することができる。またこの方法は、対象からのサンプルにおけるTLE1の発現レベルを測定する工程、又はTLE1高発現サンプルもしくは高発現サンプルを提供した対象をBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与対象として特定する工程んでもよい。この方法を利用して、TLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍を有する対象を特定することによって、より適切なBCV治療

を実施することができる。

[0036] (16) 方法

本発明の一実施形態によれば、治療方法又は治療に用いる有効成分を選択する方法であって、TLE1の発現レベルを指標にする工程を含む、方法が提供される。この方法は、例えば、悪性腫瘍対象の悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含んでもよい。この方法は、例えば、対象のTLE1が低発現でBCV高感受性であることが予測される場合に、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を治療に使用することを選択してもよい。この方法は、例えば、TLE1の発現レベルを指標にしてBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の投与量を調整又は選択してもよい。治療方法はプリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を対象に投与する工程を含んでもよい。この方法は、例えば、対象のTLE1が高発現でBCV高感受性であることが予測される場合に、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を治療に使用することを選択してもよい。この方法は、治療方法又は治療に用いる有効成分を選択するためのコンパニオン診断方法であってもよい。

[0037] (17) 方法

本発明の一実施形態によれば、腫瘍細胞増殖におけるBCV感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法を利用すれば、より効果的に腫瘍細胞増殖を抑制することができる。

[0038] (18) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を悪性腫瘍を有する対象に投与する工程を含む、方法が提供される。この方法を利用すれば、悪性腫瘍の治療ができる。治療は、治療有効量のBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を対象に投与することにより実施してもよい。治療対象は、リンパ腫を有する対象であってもよい。リンパ腫は、NK/T細胞リンパ腫、T細胞リ

ンパ腫、又はB細胞リンパ腫であってもよい。後述の実施例では、BCVの抗腫瘍効果はT細胞リンパ腫に対して特に高いことが示された。従って、BCVの治療対象としてはT細胞リンパ腫が特に適している。

[0039] (19) 方法

本発明の一実施形態によれば、薬剤感受性を予測する方法又は薬剤投与対象を決定する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法を利用すれば、より効果的に悪性腫瘍の治療ができる。

[0040] (20) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の予後を予測する方法であって、悪性腫瘍対象のTLE1の発現量を指標にする工程を含む、方法が提供される。この方法を利用すれば、患者の予後を予測することができる。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合に、予後が悪い（予後不良）と予測してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合に、予後が良い（予後良好）と予測してもよい。この予測は、さらに、悪性腫瘍対象のMYCの発現量をもとに予後を予測してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合で、且つMYC陽性の場合に、予後が悪いと評価してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合で、且つMYC陰性の場合に、予後が良いと評価してもよい。悪性腫瘍がB細胞リンパ腫の場合は、例えば、対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合に、予後が悪い（予後不良）と予測してもよく、対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合に、予後が良い（予後良好）と予測してもよい。この予測は、さらに、悪性腫瘍対象のMYCの発現量をもとに予後を予測してもよい。例えば、B細胞リンパ腫対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合で、且つMYC陽性の場合に、予後が悪いと評価してもよい。例えば、B細胞リンパ腫対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合で、

且つMYC陰性の場合に、予後が良いと評価してもよい。

[0041] (21) 方法

本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(20)に記載の方法は、TLE1を指標又は検査対象にすることに代えて又は加えて、ZNF441を指標又は検査対象にしてもよい。このとき、上記(1)～(20)に記載の「TLE1の発現レベルが低い場合」は「ZNF441の発現レベルが高い場合」に、「対象のTLE1の発現レベルが低く」は「対象のZNF441の発現レベルが高く」に、「対象のTLE1の発現レベルが高く」は「対象のZNF441の発現レベルが低く」に、「TLE1低発現」は「ZNF441高発現」に、「TLE1の発現レベル」は「ZNF441の発現レベル」に、「TLE1の発現量が低い」は「ZNF441の発現量が高い」に、「TLE1の発現量が高い」は「ZNF441の発現量が低い」に読み替えることができる。ZNF441を指標又は検査対象としたときの対象疾患は、NK/T細胞リンパ腫であってもよい。さらに、本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(20)に記載の方法は、TLE1又はZNF441を指標又は検査対象にすることに代えて又は加えて、図3に名称が記載されたいずれか1つ以上の蛋白質又は遺伝子を指標にしてもよい。このとき、図3のFAM89A及びAK4の実施形態はTLE1と同じ実施形態（例えば上記(1)～(20)）を採用してもよく（このとき、TLE1はFAM89A又はAK4で読み替えてもよい）、FAM89A及びAK4以外の蛋白質又は遺伝子はZNF441と同じ実施形態を採用してもよい（このとき、ZNF441は各蛋白質又は遺伝子の名称で読み替えてもよい）。

[0042] (22) 方法

本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(20)に記載の方法は、TLE1を指標又は検査対象にすることに代えて又は加えて、Ceramide synthase 6 (CERS6)を指標又は検査対象にしてもよい。このとき、上記(1)～(20)に記載の「TLE1の発現レベルが低い場合」は「CERS6の発現レベルが高い場合」に、「対象のTLE1の発現レベルが低く」は「対象のCERS6の発現レベルが高く」に、「対象のTLE1の発現レベルが高く」は「対象のCERS6の発現レベルが低く」に、「TLE1低発現」は「CERS6高発現」に、「TLE1の発現レベル」は「CERS6の発現レ

ベル」に、「TLE1の発現量が低い」は「CERS6の発現量が高い」に、「TLE1の発現量が高い」は「CERS6の発現量が低い」に読み替えることができる。CERS6を指標又は検査対象としたときの対象疾患は、B細胞リンパ腫であってもよい。さらに、本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(20)に記載の方法は、TLE1又はCERS6を指標又は検査対象にすることに代えて又は加えて、図16に名称が記載されたいずれか1つ以上の蛋白質又は遺伝子を指標にしてもよい。これらの蛋白質又は遺伝子の実施形態は、TLE1又はCERS6と同じ実施形態（例えば上記(1)～(21)）を採用してもよい（このとき、TLE1又はCERS6は各蛋白質又は遺伝子の名称で読み替えてもよい）。

[0043] (23) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を悪性腫瘍を有する対象に投与する工程を含み、前記対象はZNF441の発現レベルを指標に特定された対象である、方法が提供される。後述の実施例に記載の通り、悪性腫瘍におけるBCV感受性がZNF441の発現レベルと関連していた。例えば、ZNF441の発現レベルが高い場合に、BCVによる抑制効果が高く、感受性が高いことが示された。そのため、この方法を利用すれば、ZNF441の発現レベルを指標にして感受性を予測し、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のZNF441の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。一方で、例えば、対象のZNF441の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。

[0044] (24) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療方法であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を悪性腫瘍を有する対象に投与する工程を含み、前記対象はCERS6の発現レベルを指標に特定された対象である、方法が提供される。後述の実施例に記載の通り、悪性腫瘍におけるBCV感受

性がCERS6の発現レベルと関連していた。例えば、CERS6の発現レベルが高い場合に、BCVによる抑制効果が高く、感受性が高いことが示された。そのため、この方法を利用すれば、CERS6の発現レベルを指標にして感受性を予測し、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のCERS6の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。一方で、例えば、対象のCERS6の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。

[0045] (25) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるZNF441の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、ZNF441の発現レベルを指標にしてBCVへの感受性が高い対象又は低い対象を予測又は特定するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のZNF441の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。一方で、例えば、対象のZNF441の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来の悪性腫瘍細胞におけるZNF441の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。

[0046] (26) 方法

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるCERS6の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。この方法は、CERS6の発現レベルを指標にしてBCVへの感

受性が高い対象又は低い対象を予測又は特定するために利用できる。そのため、この方法を利用すれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のCERS6の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。一方で、例えば、対象のCERS6の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来の悪性腫瘍細胞におけるCERS6の発現レベルを検査する工程を含む、方法が提供される。

[0047] (27) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞からのZNF441の発現レベルを検出する方法が提供される。この方法は、例えば、(a)対象からサンプルを得る工程（ここで、サンプルは悪性腫瘍細胞、悪性腫瘍細胞溶解物、又は悪性腫瘍細胞に含まれる核酸もしくは蛋白質を含む溶液であってもよい）、又は(b)サンプルと、ZNF441検出用試薬（例えば、後述の核酸又はペプチドを含む）とを接触させることを経て、サンプルのZNF441の発現レベルを検出する工程、を含んでもよい。この方法によれば、BCV感受性悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞からのZNF441の発現レベルを検出することができる。例えば、ZNF441高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、ZNF441の高発現レベルを検出することで、BCVによって有効な治療効果が見られることを予期しながら治療することができる。例えば、ZNF441高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、ZNF441の高発現レベルを検出することで、BCVの用量設定の指標にすることができる。

[0048] (28) 方法

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞からのCERS6の発現レベル

を検出する方法が提供される。この方法は、例えば、(a)対象からサンプルを得る工程（ここで、サンプルは悪性腫瘍細胞、悪性腫瘍細胞溶解物、又は悪性腫瘍細胞に含まれる核酸もしくは蛋白質を含む溶液であってもよい）、又は(b)サンプルと、CERS6検出用試薬（例えば、後述の核酸又はペプチドを含む）とを接触させることを経て、サンプルのCERS6の発現レベルを検出する工程、を含んでもよい。この方法によれば、BCV感受性悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞からのCERS6の発現レベルを検出することができる。例えば、CERS6高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、CERS6の高発現レベルを検出することで、BCVによって有効な治療効果が見られることを予期しながら治療することができる。例えば、CERS6高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍細胞において、CERS6の高発現レベルを検出することで、BCVの用量設定の指標にすることができる。

[0049] (29) 方法

本発明の実施形態（例えば上記(1)～(28)）の方法は、例えば、(i)対象が悪性腫瘍を有するか検査する工程、(ii)悪性腫瘍を有する対象を特定する工程、(iii)悪性腫瘍マーカー陽性の対象を特定する工程、(iv)対象のサンプル（例えば悪性腫瘍細胞又はその細胞溶解物）を回収、取得又は用意する工程、(v)対象から悪性腫瘍細胞を採取する工程、(vi)対象のサンプルから核酸（例えばゲノムDNA又はトータルRNA）を抽出する工程、(vii)対象又は対象のサンプルにおけるTLE1発現レベルを検査する工程、(viii)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルを指標にして目的の方法を実施する工程、(ix)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルを指標にして対象をBCVによる治療対象として特定する工程、(x)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルを指標にしてBCVを投与する悪性腫瘍対象を決定する工程、(xi)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルを指標にして対象のBCVへの感受性を予測する工程、(xii)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルを指標にしてBCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断する工程、(xiii)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合に対象をBCVによる治療対象として特定

する工程、又は対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合に対象をBCVによる治療対象として特定する工程、(xiv)TLE1低発現の悪性腫瘍を有する対象を治療対象として特定する工程、又はTLE1高発現の悪性腫瘍を有する対象を治療対象として特定する工程、(xv)TLE1低発現の悪性腫瘍を有する対象を低用量BCVの治療対象として特定する工程、又はTLE1低発現の悪性腫瘍又はTLE1高発現の悪性腫瘍を有する対象を低用量BCVの治療対象として特定する工程、(xvi)TLE1高発現の悪性腫瘍を有する対象を高用量BCVの治療対象として特定する工程、又はTLE1低発現の悪性腫瘍を有する対象を高用量BCVの治療対象として特定する工程、(xvii)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVを投与する工程、又は対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVを投与する工程、(xviii)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVを低用量で投与する工程、又は対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVを低用量で投与する工程、(xix)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVを投与しない工程、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVを投与しない工程、(xx)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVを高用量で投与する工程、又は対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVを高用量で投与する工程、(xxi)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合に対象がBCV感受性であること（又はその可能性が高いこと）が示される工程、又は対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合に対象がBCV感受性であること（又はその可能性が高いこと）が示される工程、(xxii)対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合に対象がBCV感受性でないこと（又はその可能性が高いこと）が示される工程、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合に対象がBCV感受性でないこと（又はその可能性が高いこと）が示される工程、(xxiii)対象又は対象のサンプルにおけるZNF441又はCERS6発現レベルを検査する工程、(xxiv)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルを指標にして目的の方法を実施する工程、(xxv)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルを指標にし

て対象をBCVによる治療対象として特定する工程、(xxvi)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルを指標にしてBCVを投与する悪性腫瘍対象を決定する工程、(xxvii)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルを指標にして対象のBCVへの感受性を予測する工程、(xxviii)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルを指標にしてBCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断する工程、(xxix)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが高い場合に対象をBCVによる治療対象として特定する工程、(xxx)ZNF441又はCERS6高発現の悪性腫瘍を有する対象を治療対象として特定する工程、(xxxi)ZNF441又はCERS6高発現の悪性腫瘍を有する対象を低用量BCVの治療対象として特定する工程、(xxxii)ZNF441又はCERS6低発現の悪性腫瘍を有する対象を高用量BCVの治療対象として特定する工程、(xxxiii)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが高い場合にBCVを投与する工程、(xxxiv)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが高い場合にBCVを低用量で投与する工程、(xxxv)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが低い場合にBCVを投与しない工程、(xxxvi)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが低い場合にBCVを高用量で投与する工程、(xxxvii)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが高い場合に対象がBCV感受性であること（又はその可能性が高いこと）が示される工程、(xxxviii)対象又は対象のサンプルのZNF441又はCERS6発現レベルが低い場合に対象がBCV感受性でないこと（又はその可能性が高いこと）が示される工程、(xxxix)対象又は対象のサンプルのMYC陽性の有無を検査する工程、(xxxx)対象又は対象のサンプルのMYC陽性の有無を指標として対象をBCVによる治療対象として特定する工程、(xxxxi)対象又は対象のサンプルがMYC陽性の場合に対象にBCVを投与する工程、(xxxxii)対象又は対象のサンプルのMYC発現レベルを指標にして悪性腫瘍の予後を予測する工程、(xxxxiii)治療上有効量のBCVを対象に投与する工程、(xxxxiv)対象の悪性腫瘍細胞の増殖を抑制させる工程、(xxxxv)対象の悪性腫瘍マーカーを減少させる工程、又は(xxxxvi)対象の悪性腫瘍サイズを減少させる工程を含

んでもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(28)）の方法は、これら(i)～(xxxxvi)のいずれか1つ以上の工程を採用でき、そのことは、より適切なBCV治療のために（例えば、治療効果の高い集団に対して治療を施すために）有用である。2つ以上を採用した場合、順番は任意であり、所望の治療方法に応じて順番を決定できる。これら(i)～(xxxxvi)のいずれか1つ以上の工程は、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を対象に投与する工程の前に実施しよく、後に実施してもよい。また、本発明の実施形態（例えば上記(1)～(28)）の方法は、例えば、指定した場合は以下を含んでもよく含まなくてもよい：サイトメガロウイルス（CMV）、アデノウイルス（AdV）、BKウイルス（BKV）、又はバリオラウイルス（VaV）感染を有する対象を特定する工程、CMV、AdV、BKV、又はVaV血清陽性対象を特定する工程、CMV、AdV、BKV、又はVaV感染予防又は治療を必要としている対象を特定する工程、同種移植又は同種移植（例えば、造血細胞移植）後の対象を特定する工程、免疫抑制剤を必要としている対象を特定する工程、免疫抑制状態の対象を特定する工程、免疫抑制状態の対象におけるウイルス誘発腫瘍の治療を目的とした方法、又はウイルス（例えば、CMV、AdV、BKV、又はVaV）感染予防又は治療を目的とした方法。

[0050] (30) 組成物

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。治療の対象は、TLE1低発現の悪性腫瘍を有する対象、又はTLE1の発現レベルを指標に特定された対象であってもよい。後述の実施例では、悪性腫瘍におけるBCV感受性がTLE1の発現レベルと関連していた。例えば、TLE1の発現レベルが低いNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫は、感受性が高いことが示された。この医薬組成物を利用して、TLE1低発現でBCV感受性が高いことが見込まれる対象に対してBCVを投与することが可能であり、その場合、不特定の対象に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できる。また、この医薬組成物を用いれば、TLE1の発現

レベルを指標にして感受性を予測し、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。また、例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。また後述の実施例に記載の通り、BCV未治療のTLE1低発現のNK/T細胞リンパ腫を有する患者では、特に予後が悪かった。そのため、この医薬組成物は、予後の悪い悪性腫瘍の治療に利用することができる。また、後述の実施例では、TLE1の発現レベルが高いB細胞リンパ腫は、感受性が高いことが示された。そのため、この医薬組成物を利用して、TLE1高発現でBCV感受性が高いことが見込まれる対象に対してBCVを投与することが可能であり、その場合、不特定の対象に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できる。また、医薬組成物を用いれば、TLE1の発現レベルを指標にして感受性を予測し、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。また、例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。また後述の実施例に記載の通り、BCV未治療のTLE1高発現のB細胞リンパ腫を有する患者では、特に予後が悪かった。そのため、この医薬組成物は予後の悪い悪性腫瘍の治療に利用することができる。

[0051] (31) 組成物

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍対象におけるBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性の予測のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物は、TLE1の発現レベルを指標にして、BCVへの感受性が高い対象又は低い対象を予測又は特定するために利用できる。そのため、この組成物

を用いれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測される場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測される場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。

[0052] (32) 組成物

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与する悪性腫瘍対象の決定のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を用いれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が高いことが予測された場合は、BCVの投与対象として決定するか、もしくは低用量での投与対象として決定してもよく、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が低いことが予測された場合は、BCVの高用量での投与対象として決定してもよい。例えば、対象のTLE1の発現レベルが高く、感受性が高いことが予測された場合は、BCVの投与対象として決定するか、もしくは低用量での投与対象として決定してもよく、対象のTLE1の発現レベルが低く、感受性が低いことが予測された場合は、BCVの高用量での投与対象として決定してもよい。投与する対象は、投与すべき対象であってもよい。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物による治療に適した悪性腫瘍対象の選択に使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。

[0053] (33) 組成物

本発明の一実施形態によれば、対象がブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物は、TLE1の発現レベルを指標にしてBCVへの感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断するために利用できる。そのため、この組成物を用いれば、より適切なBCV治療を実施することができる。例えば、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であると診断された場合は、BCVを投与するか、もしくは低用量で投与するように治療を実施してもよい。一方で、例えば、感受性が高い悪性腫瘍を有する対象ではないと診断された場合は、BCVを投与しない、もしくは高用量で投与するように治療を実施してもよい。この診断は、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の治療のためのコンパニオン診断であってもよい。

[0054] (34) 組成物

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性である確率が高い悪性腫瘍対象を特定するための指標を検出するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に応答又は反応する確率が高い悪性腫瘍対象を特定するための指標を検出するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。別の観点からは、本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍を有する又は悪性腫瘍の発症が疑われている対象からのサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検出するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。これらいずれかの方法を用いれば、より適切なBCV治療を実施することができる。

[0055] (35) 組成物

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、B

CV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。この医薬組成物を利用すれば、悪性腫瘍の治療ができる。医薬組成物は、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含んでもよい。悪性腫瘍は、リンパ腫であってもよい。リンパ腫は、NK/T細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、又はB細胞リンパ腫であってもよい。後述の実施例では、BCVの抗腫瘍効果はT細胞リンパ腫に対して特に高いことが示された。従って、BCVの治療対象としてはT細胞リンパ腫が特に適している。

[0056] (36) 組成物

本発明の一実施形態によれば、悪性腫瘍の予後を予測するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。この組成物を利用すれば、患者の予後を予測することができる。この組成物は、悪性腫瘍対象のTLE1の発現量をもとに予後を予測するために使用してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合に、予後が悪いと評価してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合に、予後が良いと評価してもよい。この予測は、さらに、悪性腫瘍対象のMYCの発現量をもとに予後を予測してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合で、且つMYC陽性の場合に、予後が悪いと評価してもよい。例えば、悪性腫瘍（例えばNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫）対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合で、且つMYC陰性の場合に、予後が良いと評価してもよい。MYCの発現量は、MYCの検査用試薬を用いて検査してもよい。悪性腫瘍がB細胞リンパ腫の場合は、例えば、対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合に、予後が悪い（予後不良）と予測してもよく、対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合に、予後が良い（予後良好）と予測してもよい。この予測は、さらに、悪性腫瘍対象のMYCの発現量をもとに予後を予測してもよい。例えば、B細胞リンパ腫対象のサンプルのTLE1の発現量が高い場合で、且つMYC陽性の場合に、予後が悪いと評価してもよい。例えば

、B細胞リンパ腫対象のサンプルのTLE1の発現量が低い場合で、且つMYC陰性の場合に、予後が良いと評価してもよい。

[0057] (37) 組成物

本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(29)に記載の方法に使用するための、TLE1、ZNF441、CERS6、又は図3もしくは16に記載の蛋白質又は遺伝子の発現レベルの検査用試薬を含む、組成物が提供される。

[0058] (38) 組成物

本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(29)に記載の方法に使用するための、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含む、組成物が提供される。

[0059] (39) キット

本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(29)に記載の方法に使用するための、TLE1、ZNF441、CERS6、又は図3もしくは16に記載の蛋白質又は遺伝子の発現レベルの検査用試薬を含む、キットが提供される。キットは、例えば、取扱説明書、緩衝液、容器、又は包装を含んでもよい。

[0060] (40) 使用

本発明の一実施形態によれば、上記(1)～(29)に記載の方法に使用するための、TLE1、ZNF441、CERS6、又は図3もしくは16に記載の蛋白質又は遺伝子のバイオマーカーとしての使用が提供される。

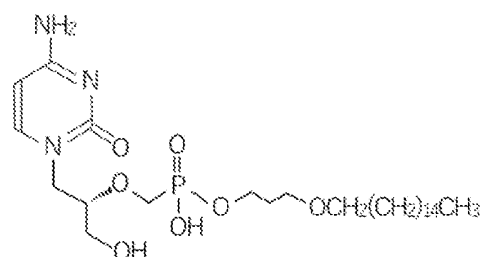
[0061] (41) 使用

本発明の一実施形態によれば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の、上記(30)～(38)に記載の組成物の製造のための使用が提供される。

[0062] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、布林シドフォビル（BCV、brincidofovir）は、下記式で示される構造を有する化合物を含む。BCVは[(2S)-1-(4-amino-2-oxopyrimidin-1-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]oxymethyl-(3-hexadecyloxypropoxy)phosphinic acidのIUPAC名で示すこともできる。BCVは444805-28-1のCAS登録番号で示される化合物を含む。本明細書において

BCVは、ブリンシドフォビルを略して記載したものであり、それらは同一の意味を有する。

[化1]



[0063] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、TLE1は、Transducin-like enhancer of split 1又はTLE family member 1, transcriptional corepressorで示される蛋白質を含む。TLE1のアミノ酸配列等の詳細は、NCBI又はUniProt等のWEBサイトから確認できる。本願出願時のTLE1のUniProtのPrimary accession numberはQ04724、HGNC IDはHGNC:11837、NCBIのGene IDは7088 (updated on 9-Apr-2023) である。後述の実施例では、上記Q04724に該当するTLE1を検出した。TLE1は、例えば、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、又はネコ由来のTLE1であってもよい。

[0064] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、ZNF441は、Zinc finger protein 441で示される蛋白質を含む。ZNF441のアミノ酸配列等の詳細は、NCBI又はUniProt等のWEBサイトから確認できる。本願出願時のZNF441のUniProtのPrimary accession numberはQ8N8Z8、HGNC IDはHGNC:20875、NCBIのGene IDは126068である。後述の実施例では、上記Q8N8Z8に該当するZNF441を検出した。ZNF441は、例えば、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、又はネコ由来のZNF441であってもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、CERS6は、Ceramide synthase 6、LASS6で示される蛋白質を含む。CERS6のアミノ酸配列等の詳細は、NCBI又はUniProt等のWEBサイトから確認できる。本願出願時のCERS6のUniProtのPrimary accession numberはQ6ZMG9、HGNC IDはHGNC:23826、NCBIのGene IDは253782である。後述の実施例では、上記Q6ZMG9に該当するCERS6を検出した。CERS6は、例えば、ヒト、サル

、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、又はネコ由来のCERS6であってもよい。

[0065] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、悪性腫瘍は、例えば、正常な細胞が突然変異を起こして発生する腫瘍を含む。悪性腫瘍は全身のあらゆる臓器や組織から生じ得る。この悪性腫瘍は、例えば、血液悪性腫瘍（例えばリンパ腫、白血病又は多発性骨髄腫）、肺がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、膵臓がん、腎臓がん、副腎がん、胆道がん、乳がん、大腸がん、小腸がん、卵巣がん、子宮がん、膀胱がん、前立腺がん、尿管がん、腎盂がん、尿管がん、陰茎がん、精巣がん、脳腫瘍（例えば神経膠腫）、中枢神経系のがん、末梢神経系のがん、頭頸部がん、皮膚がん（例えばメラノーマ）、甲状腺がん、唾液腺がん、癌腫、及び肉腫からなる群から選ばれる1種以上を含む。血液悪性腫瘍は、血液がんであってもよい。上記の白血病は、例えば、骨髄性白血病（例えば急性骨髄性白血病又は慢性骨髄性白血病）、リンパ性白血病（例えば急性リンパ性白血病又は慢性リンパ性白血病）を含む。悪性腫瘍に対する治療効果は、例えば、薬剤投与後の悪性腫瘍細胞増殖の経時変化を観察することにより評価してもよい。細胞の増殖が抑制されている状態は、被験細胞の増殖速度が、薬剤処理前に比べて有意に減少している状態を含む。増殖速度は、例えば、吸光度を指標にして測定しても良く、画像データから判断してもよい。悪性腫瘍に対する治療効果は、例えば、薬剤投与後の腫瘍サイズ又は腫瘤量の減少を観察することにより評価してもよい。このとき、薬剤投与前又は陰性コントロール投与時と比較して、腫瘍サイズ又は腫瘤量が有意に低下した場合に、治療効果があると判断してもよい。悪性腫瘍に対する治療効果は、例えば、患者又は患者由来サンプル中の悪性腫瘍マーカーの量を指標にして測定してもよい。このとき、薬剤投与前又は陰性コントロール投与時と比較して、マーカー量が有意に低下した場合に治療効果があると判断してもよい。薬剤投与後の腫瘤量又はマーカー量は、投与前又は陰性コントロール投与時と比較して、0.9、0.7、0.5、0.3、又は0.1倍以下に低下していてもよい。悪性腫瘍は、TLE1低発現の悪性腫瘍であってもよい。TLE1低発現の悪性腫瘍はTLE1陰性悪性腫瘍を含んでもよい。悪性腫

瘍は、TLE1高発現の悪性腫瘍であってもよい。TLE1高発現の悪性腫瘍はTLE1陽性悪性腫瘍を含んでもよい。悪性腫瘍は、ZNF441、CERS6、図3のFAM89A及びAK4以外の蛋白質又は遺伝子、又は図16に記載の蛋白質又は遺伝子の高発現の悪性腫瘍であってもよい。この高発現の悪性腫瘍は陽性悪性腫瘍を含んでもよい。

[0066] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、悪性腫瘍が血液がんの場合、血液がんは、例えば、リンパ腫、白血病、又は多発性骨髄腫を含んでもよい。白血病は、例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、又は慢性リンパ性白血病を含んでもよい。悪性腫瘍がリンパ腫の場合、リンパ腫は、悪性リンパ腫を含む。悪性リンパ腫は、例えば、リンパ球のがん化に起因する疾患を含む。悪性リンパ腫は、例えば、非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を含む。非ホジキンリンパ腫は、例えば、B細胞リンパ腫、NK/T細胞リンパ腫、又はT細胞リンパ腫を含む。B細胞リンパ腫は、例えば、濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、又は慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫の1種以上に分類されるB細胞リンパ腫を含む。NK/T細胞リンパ腫は、例えば、末梢性T細胞リンパ腫、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型、皮膚のリンパ腫（例えば、菌状息肉症）の1種以上に分類されるNK/T細胞リンパ腫を含む。T細胞リンパ腫は、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、皮膚T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、腸疾患関連T細胞リンパ腫、又はリンパ芽球形リンパ腫の1種以上に分類されるT細胞リンパ腫を含む。非ホジキンリンパ腫は、例えば、末梢性T細胞リンパ腫を含む。末梢性T細胞リンパ腫は、例えば、節性末梢性T細胞リンパ腫、又は節外性末梢性T細胞リンパ腫の1種以上に分類される末梢性T細胞リンパ腫を含む。節性末梢性T細胞リンパ腫は、例えば、非特定型PTCL（PTCL-NOS）、濾胞性ヘルパーT細胞表現型を伴うPTCL、又はALK陽性未分化大細胞型リンパ腫の1種以上に分類される節性

末梢性T細胞リンパ腫を含む。節外性末梢性T細胞リンパ腫は、例えば、節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型に分類される節外性末梢性T細胞リンパ腫を含む。治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上の観点からは、T細胞リンパ腫は末梢性T細胞リンパ腫であることが好ましい。末梢性T細胞リンパ腫は一般的に治療が難しい疾患であるが、後述する実施例では、末梢性T細胞リンパ腫細胞株に対しても、BCVによる治療効果が見られた。ホジキンリンパ腫は、例えば、古典的ホジキンリンパ腫、又は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫を含む。リンパ腫の詳細に関しては、例えば、Nirmal, J Oral Maxillofac Pathol. 2020 May-Aug;24(2):195-199、Singh et al., J Family Med Prim Care. 2020 Apr; 9(4): 1834-1840、Voltin et al., Cancers (Basel). 2020 Mar 5;12(3):601、又はPu et al., Front Immunol. 2022; 13: 1008695を参照してもよい。治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上の観点からは、リンパ腫はNK/T細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、又はB細胞リンパ腫であることが好ましい。リンパ腫に対する治療効果又は発症は、CT、PET、又はMRIによるリンパ節の腫れの検査、リンパ節又は腫瘍の組織検査、又は血中の悪性リンパ腫の腫瘍マーカー（例えばsIL2-R）の検査によって診断してもよい。リンパ腫の診断は、例えば、Nirmal（前掲）、Voltin et al（前掲）、又はPu et al（前掲）に記載の方法を実施してもよい。

[0067] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、TLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍は、TLE1低発現のNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫を含む。またTLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍は、TLE1高発現のB細胞リンパ腫を含む。またZNF441高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍は、ZNF441高発現のNK/T細胞リンパ腫を含む。またCERS6高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍は、CERS6高発現のB細胞リンパ腫を含む。

[0068] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルは、例えば、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）、抗原抗体反応、免疫組織化学染色、又はDNAメチル化解析などの方法で検査してもよい。PCRは、例えば、qPCRを含む。抗原抗体反応は、例えば、ウエスタンブロッティ

ングを含む。DNAメチル化解析は、例えば、遺伝子（例えばTLE1遺伝子）上流（例えばプロモーター）のDNAメチル化の解析を含む。TLE1の発現レベルの検査方法は、公知の方法を利用でき、例えば、Xu et al., Mol Cell Biochem, 2018 Jan;438(1-2):85-96に記載の方法を参照してもよい。対象のサンプル（例えば悪性腫瘍細胞又はその細胞溶解物）において蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルが低い場合、その程度は、健常人のサンプル（例えば正常細胞又はその細胞溶解物）と比較して有意に低減している程度であってもよい。この低発現の程度は、例えば、10、5、3、1、0.1、もしくは0.01%以下、又は0%であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この低発現は、例えば、10~0、5~0、1~0、又は0.1~0%であってもよい。この低発現の程度は、健常人のサンプル群の平均値-1倍の標準偏差以下であってもよい。この値は、例えば、-1、-1.5、-2、-2.5、又は-3 SD以下であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。対象のサンプルにおいて蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルが低い場合、低発現の程度は、対象が有する悪性腫瘍と同じ種類の悪性腫瘍であって、対象以外の患者から得られた悪性腫瘍の、サンプル群の平均値-1 SD以下であってもよい。この値は、例えば、-1、-1.5、-2、-2.5、又は-3 SD以下であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。対象以外の患者から得られた悪性腫瘍のサンプル群は、例えば、事前に蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルが高いことが確認されたサンプル群、又は事前にBCV感受性が低いことが確認されたサンプル群であってもよい。例えば、対象が有する悪性腫瘍がリンパ腫の場合、対象が有する悪性腫瘍と同じ種類の悪性腫瘍とは、リンパ腫である。対象のサンプルにおいて蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルが低い場合、低発現の程度は、事前に蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルが低いことが確認されたサンプル、又は事前にBCV感受性が高いことが確認されたサンプルと比較して、同程度であってもよい。そのようなサンプルとしては、例えば、例えば、K AI-3、NK-S1、NK-92、KHYG-1、FE-PD、Z4739、SUP-M2、SUDHL-1、DEL、L-82、SMZ-1、SR-786、K-299、HH、又はKI-JKの細胞株であってもよい。この同程

度は、発現レベルの差が、例えば、±で30、20、10、5、3、2、1、もしくは0.1%以下、又は0%であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この値は、例えば、±で10~0、5~0、1~0、又は0.1~0%であってもよい。対象のサンプルにおいて蛋白質（例えばTLE1）の発現レベルが低い場合、低発現の程度は、その蛋白質の発現レベルが高いサンプル、事前にその蛋白質の発現レベルが高いことが確認されたサンプル、その蛋白質の発現レベルが低くないサンプル、又は事前にBCV感受性が低いことが確認されたサンプルと比較して、著しく低い程度であってもよい。そのようなサンプルとしては、例えば、SNK-1、SNK-6、YT、HANK-1、又はSNT-8の細胞株であってもよい。この著しく低い程度は、例えば、10、5、3、1、0.1、もしくは0.01%以下、又は0%であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この値は、例えば、10~0、5~0、1~0、又は0.1~0%であってもよい。発現レベルは、例えば、mRNA量又は蛋白質量で評価してもよい。蛋白質の機能への影響を考慮すると、発現レベルは蛋白質量によって評価することが好ましい。発現レベルの評価は、例えば、対象の発現量と事前に定められた所定の閾値とを比較する工程、又はその閾値よりも対象の発現量が低い場合に発現レベルが低いと評価する工程を含んでもよい。発現レベルの評価は、対象の発現量がコントロールの値と比較して有意に低減している場合に、発現レベルが低いと評価する工程を含んでもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)~(41)又は本段落）において、TLE1低発現はTLE1陰性であってもよく、TLE1高発現はTLE1陽性又はTLE1過剰発現であってもよい。従って、TLE1の低発現又は高発現に関する上記の実施形態は、それぞれTLE1の陰性又は陽性の実施形態に適用できる。TLE1の低発現は、例えば、NK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫を有する対象のサンプルにおいて検出してもよい。蛋白質の発現レベルの検査は、例えば、in vitro、ex vivo又はin vivoで実施してもよい。

[0069] 本発明の実施形態（例えば上記(1)~(41)）において、対象のサンプル（例えば悪性腫瘍細胞又はその細胞溶解物）において蛋白質（例えばTLE1、ZNF44

1又はCERS6)の発現レベルが高い場合、その程度は、健常人のサンプル(例えば正常細胞又はその細胞溶解物)と比較して有意に増大している程度であってもよい。この高発現の程度は、例えば、1.3、1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、100、又は500倍以上であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この高発現は、例えば、1.3~500、2~500、5~500、又は50~500倍であってもよい。この高発現の程度は、健常人のサンプル群の平均値+1倍の標準偏差以上であってもよい。この値は、例えば、+1、+1.5、+2、+2.5、又は+3 SD以上であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。対象のサンプルにおいて蛋白質(例えばTLE1、ZNF441又はCERS6)の発現レベルが高い場合、高発現の程度は、対象が有する悪性腫瘍と同じ種類の悪性腫瘍であって、対象以外の患者から得られた悪性腫瘍の、サンプル群の平均値+1 SD以上であってもよい。この値は、例えば、+1、+1.5、+2、+2.5、又は+3 SD以上であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。対象以外の患者から得られた悪性腫瘍のサンプル群は、例えば、事前に蛋白質(例えばTLE1、ZNF441又はCERS6)の発現レベルが低いことが確認されたサンプル群、又は事前にBCV感受性が低いことが確認されたサンプル群であってもよい。例えば、対象が有する悪性腫瘍がリンパ腫の場合、対象が有する悪性腫瘍と同じ種類の悪性腫瘍とは、リンパ腫である。対象のサンプルにおいて蛋白質(例えばTLE1、ZNF441又はCERS6)の発現レベルが高い場合、高発現の程度は、事前に蛋白質(例えばTLE1、ZNF441又はCERS6)の発現レベルが高いことが確認されたサンプル、又は事前にBCV感受性が高いことが確認されたサンプルと比較して、同程度であってもよい。そのようなサンプルとしては、例えば、SUDHL-5、DB、BJAB、OCI-LY19、L-428、OCI-LY18、OCI-LY3、WSU-NHL、又はRLの細胞株であってもよい。この同程度は、発現レベルの差が、例えば、±で30、20、10、5、3、2、1、もしくは0.1%以下、又は0%であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この値は、例えば、±で10~0、5~0、1~0、又は0.1~0%であってもよい。対象のサンプルにおいて蛋白質(例えばTLE1、ZNF441又はCERS6)の発現レ

ベルが高い場合、高発現の程度は、その蛋白質の発現レベルが低いサンプル、事前にその蛋白質の発現レベルが低いことが確認されたサンプル、その蛋白質の発現レベルが高くないサンプル、又は事前にBCV感受性が低いことが確認されたサンプルと比較して、著しく高い程度であってもよい。そのようなサンプルとしては、例えば、SC-1又はK231の細胞株であってもよい。この著しく高い程度は、例えば、1.3、1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、100、又は500倍以上であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この値は、例えば、1.3～500、2～500、5～500、又は50～500倍であってもよい。発現レベルは、例えば、mRNA量又は蛋白質量で評価してもよい。蛋白質の機能への影響を考慮すると、発現レベルは蛋白質量によって評価することが好ましい。発現レベルの評価は、例えば、対象の発現量と事前に定められた所定の閾値とを比較する工程、又はその閾値よりも対象の発現量が高い場合に発現レベルが高いと評価する工程を含んでもよい。発現レベルの評価は、対象の発現量がコントロールの値と比較して有意に増大している場合に、発現レベルが高いと評価する工程を含んでもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)又は本段落）において、TLE1、ZNF441又はCERS6の高発現はTLE1、ZNF441又はCERS6の陽性又は過剰発現であってもよい。従って、TLE1、ZNF441又はCERS6の高発現又は低発現に関する上記の実施形態は、それぞれTLE1、ZNF441又はCERS6の陽性又は陰性の実施形態に適用できる。TLE1又はCERS6の高発現は、例えば、B細胞リンパ腫を有する対象のサンプルにおいて検出してもよい。ZNF441の高発現は、例えば、NK/T細胞リンパ腫を有する対象のサンプルにおいて検出してもよい。蛋白質の発現レベルの検査は、例えば、in vitro、ex vivo又はin vivoで実施してもよい。

[0070] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、悪性腫瘍は、MYC陽性、MYC陰性、EBV陽性、又はEBV陰性の悪性腫瘍を含んでもよい。上述のように、MYC陽性又は陰性の性質を予後の予測のために使用してもよい。陽性は遺伝子発現が陽性であることを含む。陽性は、対象のサンプルの遺伝子発現が、健常人もしくは事前に陰性であることが確認された人のサンプルの遺伝子

発現に比べて増加していることを含んでもよい。対象又は対象の悪性腫瘍のMYC又はEBVの陽性/陰性（又は発現レベル）の検出は、例えば、対象のサンプル（例えば悪性腫瘍細胞、血漿、全血、又は組織）を採取し、そのサンプル中のMYC（又はMYCに関連して発現が亢進する遺伝子）又はEBVの遺伝子発現を測定することで実施してもよい。遺伝子発現は、例えば、qPCR、DNAチップ、又は免疫染色によって測定できる。このとき、対象から採取したサンプルと、健常人のサンプル（例えば正常細胞）又は事前に陰性であることが確認されたサンプルとを比較し、対象から採取したサンプルにおいてMYCの遺伝子発現又はMYCに関連して発現が亢進する遺伝子の発現が有意に亢進しているときに、MYC陽性と判断してもよい。また、対象から採取したサンプルと、健常人のサンプル（例えば正常細胞）又は事前に陰性であることが確認されたサンプルとを比較し、対象から採取したサンプルにおいてEBVの遺伝子発現が有意に亢進しているときに、EBV陽性と判断してもよい。EBVの遺伝子発現は、EBV由来の転写産物（例えばEBER又はEBNA1等）の発現を指標としてもよい。また、対象又は対象のリンパ腫のMYC又はEBVの陽性/陰性の検出は、例えば、対象のリンパ節を採取し、MYC又はEBVに対する免疫染色することで実施してもよい。このとき、対象から採取したサンプルと、健常人又は事前に陰性であることが確認された人から採取したサンプルとを比較し、対象から採取したサンプルにおいてMYC又はEBVの染色強度が有意に亢進しているときに、MYC又はEBVの陽性と判断してもよい。上記の遺伝子発現又は染色強度の亢進は、例えば、比較対象に対して、例えば、1.5、2、3、4、5、10、20、もしくは50倍以上、又はそれらいずれか2つの値の範囲内で増加していることを含む。この倍数は、例えば、1.5～50、1.5～10、1.5～5、2～50、3～50、又は5～50倍であってもよい。また、対象又は対象のリンパ腫のMYC又はEBVの陽性/陰性の検出では、例えば、MYC又はEBVに関して免疫染色されたサンプル中の細胞の割合が一定以上のときに、MYC又はEBV陽性と判断してもよい。この割合は、例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、もしくは90%以上、又は100%であってもよく、それらいずれか2つの値の範囲内であってもよい。この割合は、例

例えば、10～100、10～70、10～50、20～100、40～100、又は60～100%であってもよい。また、対象又は対象のリンパ腫のMYC陽性/陰性の検出は、例えば、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法によってMYCの転座を検出することで実施できる（例えば、Salam et al., J Cancer 2020; 11(1):190-198又はEpperla et al., Cancer, 2017 Nov 15;123(22):4411-4418参照）。また、対象又は対象のリンパ腫のEBV陽性/陰性の検出は、例えば、市販のDNA定量キット（例えば、アキュジーンm-EBV（アボットジャパン合同会社））を用いて血漿又は全血中のEBV DNAを定量すること、又は市販の抗体検出キット（例えば、BioPlex EBV IgMキット（バイオ・ラッド ラボラトリーズ（株）））を用いて血清中のEBVカプシド抗原に対するIgM抗体を検出することで実施できる。MYC陽性/陰性の検出は、例えば、in vitro、ex vivo又はin vivoで実施してもよい。

[0071] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、MYCは、転写制御因子として知られる蛋白質を含む。例えば、本願出願時のUniProtのMYCのPrimary accession numberはP01106である。EBVはエプスタイン・バー・ウイルスの略である。EBVは二本鎖DNAを有するウイルスとして知られている（例えば、Rivailler et al., J Virol, 2002 Dec; 76(23): 12055-12068又はCorreia et al., J Virol, 2018 Nov 15; 92(22): e01132-18を参照）。MYC陽性又はEBV陽性のリンパ腫を対象とすることで、BCV、その薬学的に許容される塩、又はそれらの溶媒和物による高い治療効果が得られる。

[0072] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(29)）の方法において、対象を特定する工程は、治療対象として対象を特定する工程を含んでもよい。治療対象として特定する工程は、薬剤の投与対象として対象を特定する工程を含んでもよい。対象を特定する工程は、対象を選択する工程又は対象を同定する工程を含んでもよい。

[0073] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(29)）の方法において、悪性腫瘍を有する対象を特定する工程は、被検対象の体液（例えば血液）中の悪性腫瘍バイオマーカーを指標として、又は画像診断（CT等）もしくは組織所見で実施

してもよい。この特定する工程は、比較対象（例えば健常人）の悪性腫瘍バイオマーカー量に比べて、被検対象のバイオマーカー量が増加していることを指標にして実施してもよい。

[0074] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(29)）において、方法は、補助する方法を含んでもよい。補助は、治療対象、治療方法又は診断方法の検討又は決定の補助を含んでもよい。方法は、目的に応じて、例えば、*in vitro*、*ex vivo*又は*in vivo*で実施してもよい。

[0075] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCV感受性の予測においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合に対象がBCV感受性であると予測してもよい。BCV感受性の予測においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合に対象がBCV感受性でないと予測してもよい。このとき、対象が有する疾患はTLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCV感受性の予測においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合に対象がBCV感受性であると予測してもよい。BCV感受性の予測においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合に対象がBCV感受性でないと予測してもよい。このとき、対象が有する疾患はTLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。

[0076] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCVを投与する悪性腫瘍対象の決定においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVを投与する対象であると決定してもよい。BCVを投与する悪性腫瘍対象の決定においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVを高用量で投与する対象であると決定してもよい。このとき、悪性腫瘍はTLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCVを投与する悪性腫瘍対象の決定においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVを投与する対象であると決定してもよい。BCVを投与する悪性腫瘍対象の決定においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVを高用量

で投与する対象であると決定してもよい。このとき、悪性腫瘍はTLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。

[0077] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であると診断してもよい。BCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象でないと診断してもよい。このとき、悪性腫瘍はTLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが高い場合にBCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であると診断してもよい。BCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断においては、対象又は対象のサンプルのTLE1発現レベルが低い場合にBCVに感受性が高い悪性腫瘍を有する対象でないと診断してもよい。このとき、悪性腫瘍はTLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。

[0078] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、検査は、例えば、検出又は測定を含む。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、検査用試薬は、例えば、核酸（例えばDNA鎖又はRNA鎖）、ペプチド（例えばオリゴペプチド又はポリペプチド（例えば蛋白質））、又はそれらを含む組成物であってもよい。核酸は例えばプライマー又はプローブであってもよい。ポリペプチドは例えば抗体であってもよい。核酸は、例えば、蛋白質（例えばTLE1）をコードするDNA（例えばTLE1遺伝子）の上流もしくは下流領域に結合可能な核酸、又は蛋白質（例えばTLE1）をコードするDNAの全長もしくは一部を増幅可能な核酸であってもよい。ペプチド又は抗体は、例えば、TLE1に結合可能な、ペプチド又は抗体であってもよい。オリゴペプチドは1～20個のアミノ酸を有するペプチドを指してもよい。ポリペプチドは21個以上のアミ

ノ酸を有するペプチドを指してもよい。抗体は、例えば、ヒト、マウス、ウサギ、ラット、ハムスター、又はモルモット抗体であってもよい。抗体は、上記のいずれか2つ以上の生物のキメラ抗体であってもよい。抗体は、モノクローナル抗体であってもよい。検査用試薬は、検出手段に置き換えて実施してもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、検査する工程は、例えば、PCR、抗原抗体反応、免疫組織化学染色、又は遺伝子（例えばTLE1遺伝子）のプロモーター領域DNAのメチル化解析によって実施してもよい。検査は、例えば、核酸（例えば遺伝子又はmRNA）量、蛋白質量、DNAメチル化、又は遺伝子転座を指標に実施してもよい。DNAメチル化解析は、遺伝子のプロモーター領域のメチル化又は非メチル化を検出する手段（例えば、メチル化特異的PCR、非メチル化特異的PCR又はパイロシーケンス法に使用する試薬）を用いて実施してもよい。DNAメチル化解析は、プライマー（例えば、プロモーター領域の少なくとも一部を増幅可能なプライマー（例えば、上記プロモーター領域の上流もしくは下流部位に結合できるプライマー））、又は抗体を使用して実施してもよい。プライマーはメチル化又は非メチル化特異的プライマーであってもよい。抗体は遺伝子のメチル化又は非メチル化状態のプロモーター領域又はその部分領域に特異的な抗体であってもよい。上記の検査用試薬は、これらの検出する工程で使用するものを含んでもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、発現レベルを検査する工程は、例えば、発現を検査する工程、又は陽性/陰性の存在を検査する工程に置き換えてもよい。

[0079] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、TLE1の発現レベルを指標にする場合、指標はTLE1の低発現であってもよい。例えば、BCV治療の対象となる悪性腫瘍患者を特定する場合、TLE1の低発現を指標にして特定してもよい。発現レベルは、定性的又は定量的に検査してもよい。このとき、悪性腫瘍はTLE1低発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、TLE1の発現レベルを指標にする場合、指標はTLE1の高発現であってもよい。例えば、BCV治療の対象となる悪性

腫瘍患者を特定する場合、TLE1の高発現を指標にして特定してもよい。発現レベルは、定性的又は定量的に検査してもよい。このとき、悪性腫瘍はTLE1高発現且つBCV高感受性の悪性腫瘍であってもよい。

[0080] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、サンプルは、例えば、生体サンプルを含んでもよい。サンプルは、例えば、細胞（例えば悪性腫瘍細胞）、細胞溶解物、血液検体（例えば、血漿、血清、又は全血）、組織を含んでもよい。サンプルは、例えば、検体を含んでもよい。サンプルは、それに代えて悪性腫瘍対象の悪性腫瘍細胞を使用してもよい。

[0081] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、より適切なBCV治療は、TLE1の発現レベルを指標としない場合、又はBCV感受性を考慮しない場合のBCV治療に比べて、より高い治療効果が得られる治療であってもよい。より適切なBCV治療は、より治療効果の高い集団に対して治療が実施される治療、より治療効果が現れる可能性が高い対象に対して治療が実施される治療、又はより適切な治療レジメンが実施される治療であってもよい。治療効果が現れるとは、有効成分の投与前又は非有効成分（例えばプラセボ）を投与時に比べて、腫瘍が有意に縮小していることを含んでもよい。

[0082] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、治療は、患者の疾患（例えば悪性腫瘍（例えばリンパ腫））又は疾患に伴う1つ以上の症状に関して患者に有益な結果をもたらす作用（例えば、改善、軽減、緩和、治癒、寛解又は抑制（例えば、発症抑制（例えば予防）、進展抑制、又は再発抑制）を発揮しうることを含む。治療は、治療有効量のBCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を対象に投与することにより実施してもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、医薬組成物は、例えば有効成分と薬学的に許容される1つ以上の担体とを混合し、製剤学の技術分野において知られる任意の方法により製造してもよい。また医薬組成物は、治療のために用いられる物であれば使用形態は限定されず、有効成分単独であってもよいし、有効成分と任意の成分との混合物であってもよい。また上記担体の形状は特に限定されず、例えば、固体又は液体（例えば、緩衝液）であ

ってもよい。上記担体の含有量は、例えば、製剤学上有効量であってもよい。有効量は、例えば、有効成分の製剤学的な安定性又は送達のために十分量であってもよい。例えば、緩衝液は、バイアル中における有効成分の安定化に有効である。また医薬組成物は、安定剤（例えば、マンニトール）、緩衝剤（例えば、アルギニン）、又はpH調整剤（例えば、NaOH）を含んでもよい。投与量、投与間隔、投与方法、投与経路は、特に限定されず、患者の年齢や体重、症状、対象臓器等により、適宜選択できる。また医薬組成物は、治療有効量、又は所望の作用を発揮する有効量の有効成分を含むことが好ましい。本発明の一実施形態において治療上有効量は、患者における症状の改善が臨床的に観察されるために必要な量を含む。本発明の一実施形態において薬学的に許容されるとは、妥当な医学的判断の範囲内で、合理的なベネフィット/リスク比に見合って使用するのに適した状態を含む。医薬組成物中のBCV以外の成分としては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。悪性腫瘍の治療効果は、患者の悪性腫瘍細胞が、治療薬投与後に有意に減少した場合に、治療効果があったと判断してもよい。

[0083] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、対象（患者を含む）は、例えば、悪性腫瘍を発症していると診断された対象、悪性腫瘍の発症が疑われる対象、又は悪性腫瘍の治療を必要としている対象であってもよい。対象は、対象の集団を含む。対象は、例えば、BCV、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性が高いことが予測された対象であってもよい。対象は、例えば、TLE1の発現レベルが低い悪性腫瘍を有する対象（TLE1低発現の悪性腫瘍対象）であってもよい。対象は、例えば、TLE1の発現レベルが高い悪性腫瘍を有する対象（TLE1高発現の悪性腫瘍対象）であってもよい。悪性腫瘍対象は、悪性腫瘍を有する対象を含む。対象は、例えば、悪性腫瘍のバイオマーカーが比較対象（例えば健常人）に比べて増加している対象、又は画像診断もしくは組織所見で悪性腫瘍が認められた対象であってもよい。対象は、例えば、悪性腫瘍を経験した対象であってもよい。対象は、

例えば、TLE1低発現の悪性腫瘍を有すると診断された対象であってもよい。対象は、例えば、TLE1高発現の悪性腫瘍を有すると診断された対象であってもよい。対象は、ヒト又はヒトを除く哺乳動物（例えば、マウス、モルモット、ハムスター、ラット、ネズミ、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、マーモセット、サル、又はチンパンジー等の1種以上）を含む。対象は、ヒト成人患者を含む。

[0084] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、対象（例えばヒト対象）へのBCV、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物（又はそれらを含む医薬組成物）の投与経路は、治療に際して効果的なものを使用するのが好ましく、例えば、静脈内、経口、皮下、筋肉内、又は腹腔内等であってもよい。投与形態は、治療に際して効果的なものを使用するのが好ましく、例えば、固形製剤（例えば錠剤）、液剤（例えば経口溶液）又は注射剤（例えば静脈注射）であってもよい。

[0085] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、対象（例えばヒト対象）へのBCV、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物（又はそれらを含む医薬組成物）の投与量、投与間隔、投与方法は、患者の年齢や体重、症状、対象臓器等により、適宜選択できる。投与量は、例えば、1回あたり0.01～200mg/kg体重であってもよい。投与間隔は、例えば、1～28日又は1～4週毎に1又は2回投与してもよい。より具体的には20～80mg/日の静脈注射を含む。また、週2回20～80mg/body/日の静脈注射を含んでもよい。また、BCVと化学療法剤（例えば、ゲムシタピン、エトポシド、又は免疫チェックポイント阻害剤）との併用治療時には、BCVの投与量は、10～40mg又は10～20mg/body/日の静脈注射を含んでもよい。また、週2回10～40mg又は10～20mg/body/日の静脈注射を含んでもよい。ここで示された10～80mg/body/日の範囲は、例えば、10、20、30、40、50、60、70、又は80mg/body/日であってもよく、それらいずれか2つの範囲内であってもよい。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、BCV、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物の低用量は、例えば、5～80、10～40又は10～60mg/bodyを含んでも

よい。高用量は、例えば、90～200、100～180又は120～160mg/body/日を含んでもよい。

[0086] 本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、塩は、特に限定されず、例えば、無機塩又は有機塩を含む（例えば、Bharate et al., *Drug Discov Today*, 2021 Feb;26(2):384-398. 又は Berge et al., *J Pharm Sci*, 1977 Jan;66(1):1-19. 参照）。塩は、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等を含む。金属塩は、例えば、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）、アルミニウム塩等を含む。有機塩基との塩は、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩を含む。無機酸との塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩を含む。有機酸との塩は、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、メシル酸、トシル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩を含む。塩基性アミノ酸との塩は、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩を含む。酸性アミノ酸との塩は、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩を含む。塩は薬学的に許容可能な塩を含む。本発明の一実施形態において薬学的に許容可能とは、薬学的使用のために妥当なベネフィットを有する形態を含む。本発明の一実施形態において化合物又はその塩の一形態は、それらの溶媒和物の形態を含む。本発明の実施形態（例えば上記(1)～(41)）において、溶媒和物は、溶質及び溶媒によって形成される化合物の形態を含む（例えば、Healy et al., *Adv Drug Deliv Rev*, 2017 Aug 1;117:25-46. 参照）。溶媒和物は、特に限定されないが、例えば、水和物（例えば、一水和物、二水和物、三水和物等）又は有機溶媒和物（例えば、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール等

）、アセトン、ジメチルホルムアミド、又は酢酸エチルとの溶媒和物等）を含む。溶媒は、溶媒和物を形成後に溶質の生理活性を実質的に維持可能な溶媒を含む。溶媒和物は、薬学的に許容可能な溶媒和物を含む。

[0087] 本発明の一実施形態において「有意に」は、例えば、特に指定されている場合以外は、統計学的有意差をスチューデントのt検定（片側又は両側）を使用して評価してもよく、 $p < 0.05$ 又は $p < 0.01$ である状態であってもよい。又は、実質的に差異が生じている状態であってもよい。

[0088] 本明細書において引用しているあらゆる刊行物は、その全体を参照により援用する。本明細書において「又は」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において、「A、B、及びCの少なくとも1つ以上」という形式の用語は、(A)、(B)、(C)、(A及びB)、(A及びC)、(B及びC)、又は(A、B及びC)のいずれも採用できることを意味する。本明細書において「2つの値の範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。本明細書において「A～B」は、A及びB並びにA及びBの間に含まれる値を含む。本明細書において「a」、「an」、及び「the」は、文脈上明らかにそうでない場合を除き、1つ以上の要素又は工程が存在し得ることを意図してもよい。本明細書において「有する」は疾患に関する場合は罹患していることを含む。本明細書において「上記(1)～(41)」は、(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)、(22)、(22)、(23)、(24)、(25)、(26)、(27)、(28)、(29)、(30)、(31)、(32)、(33)、(34)、(35)、(36)、(37)、(38)、(39)、(40)又は(41)のいずれか1つ以上への言及を含む。

[0089] 以上、本発明の実施形態について述べたが、これらは本発明に含まれ得る形態の例示であり、本発明はこれらに限定されるものではなく、上記以外の様々な構成を採用することもできる。また本発明は、上記実施形態に記載の各構成又は特徴を組み合わせ、又は独立して採用することもできる。

実施例

[0090] 以下、実施例によりさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0091] 実施例1：悪性腫瘍細胞の生存率に対するBCVの影響

異なる11種のNK/T細胞リンパ腫細胞株について、細胞生存率に与えるBCVの効果を調べた。細胞生存率は、製造元のプロトコルに従って、Promega CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 Cell Viability Assay (Promega、マディソン、ウィスコンシン州、米国)を使用して定量化した。すなわち、細胞を100 μ L培地中 2×10^3 細胞の濃度で96ウェルプレートに播種し、各濃度で薬物 (BCV) を添加した。各時点の後、Promega CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 Cell Viability Assay試薬をウェルに加え、室温で10分間インキュベートした後、480 nmの吸光度をTecan M200 Infinite 96ウェル プレートリーダーとiControlソフトウェア1.6 (Tecan、メンネドルフ、スイス) を用いて測定した。細胞生存率は、対照吸光度のパーセンテージとして算出した。薬物濃度に対する生存細胞のパーセンテージのプロットとして用量応答曲線を生成することによって成長阻害効果を分析し、GraphPad Prismバージョン 8.0.2 (GraphPad Software)を使用してそれらのIC50を推定した。すべての反応は三重に行った。

[0092] 結果を図1に示す。BCVの添加によりNK/T細胞リンパ腫細胞の生存率が低下した。BCVに対する感受性は細胞株毎に異なっていた。

[0093] 実施例2：in vivo試験

0.5×10^6 細胞のNK-S1を6週齢の雌NSGマウスに接種し、40 mg/kgの投与量で1週間に2回のBCV又は対照溶媒の腹腔内投与を行なった。対照群の腫瘍サイズが約2000 mm³に達するまで、腫瘍測定値を週2回記録した。マウスはIACUCガイドラインに従って安楽死させた。実験群と対照群 (1群あたりn=8) の腫瘍サイズを各時点 (1、5、8、12、15日目) で平均し、統計的に比較した。実験を通して、下痢及び体重減少を含む毒性の徴候をモニターした。

[0094] 結果を図2A-Dに示す。BCVの投与により、リンパ腫の増大が有意に抑制され、動物の健康状態は良好で下痢も観察されなかった。

[0095] 実施例3：全トランスクリプトームシーケンス解析

実施例1と同じ11種のNK/T細胞リンパ腫細胞株について、全トランスクリプトームシーケンスを行った。BCVに対する感受性に関して上位の4つの細胞株 (KAI-3、NK-S1、NK-92、KHYG-1) と残りの7つの細胞株との間で発現の異なる遺伝子をDESeq2 (Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol* . 2014, 15(12):550)を用いて同定し、Volcanoプロットで示した。

[0096] 結果を図3に示す。上記の上位4つの細胞株において最も発現が低下していた遺伝子としてTLE1が見出された。この結果は、TLE1がBCVに対する感受性を予測するための指標となることを示している。またこの結果は、TLE1が低発現のNK/T細胞リンパ腫を有する患者に対してBCVを投与した場合、不特定の患者に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できることを示している。

[0097] また同時に、発現が亢進しBCV感受性と関連が強かった遺伝子としてZNF441が見いだされ、TLE1と同様に感受性を予測する指標となる可能性が示された。他にも、図中で記載された遺伝子群は、感受性を予測する上で補完的な指標となる可能性がある。

[0098] 実施例4：TLE1発現量解析

実施例1と同じ11種のNK/T細胞リンパ腫細胞株それぞれの細胞溶解物を、4～15% Mini-PROTEAN™ TGX Stain-Free™ Protein Gels (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)を用いたSDS-PAGEにより分離した成分を、0.2 μ m PVDF メンブレン (Bio-Radラボラトリーズ、ヘラクルス、カリフォルニア州、米国)に吸着させた。5%脱脂粉乳(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)又は5%ウシ血清アルブミン (Sigma-Aldrich、ダルムシュタット、ドイツ)を含むTBST溶液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4、150 mM NaCl、0.1% Tween-20)中で1時間ブロッキングした後、メンブレンをTLE1の一次抗体 (Abcam)に4℃で一晩、穏やかに振盪しながら曝露した。さらに、HRP結合抗ウサギ又は抗マウス抗体 (Cytiva、ワシントンDC、USA) への曝露を1時間行い、最終的にSuper Signal Substrate Western Blotting Kit (Thermo Fisher Scientific、MA、

USA) を使用して化学発光検出を行い、Image Lab™ ソフトウェアを使用したC hemiDoc™ XRS+ システム (Bio-Rad Laboratories、ヘラクレス、カリフォルニア州、米国)において画像化した。

[0099] 結果を図4に示す。BCVに対する感受性に関して上位の4つの細胞株におけるTLE1の発現量は、残りの細胞株に比べて明らかに低かった。

[0100] 実施例5：遺伝子変異解析

実施例1と同じ11種のNK/T細胞リンパ腫細胞株の体細胞遺伝子変異情報は、全ゲノム配列決定とそれに続くin-houseのバイオインフォマティクス パイプラインを使用したバリエーション コールによって取得した。全ゲノムシーケンスは、イルミナHiSeq Xプラットフォームでペアエンド150 bpリードとして行った。

[0101] 結果を図5に示す。調べた25の体細胞遺伝子変異とBCV感受性との間に明らかな関連性は見いだせなかった。

[0102] 実施例6：遺伝子セット発現解析

実施例1と同じ11種のNK/T細胞リンパ腫細胞株の全トランスクリプトームシーケンスを行った。Molecular Signatures Database (MSigDB) Hallmark遺伝子セットを使用して遺伝子セット濃縮分析(GSEA)を実行し、BCVに対する感受性に関して上位の4つの細胞株を比較した。正規化濃縮スコア(NES)のFalse Discovery Rate(FDR) q値が0.05未満の場合、遺伝子セットは有意に変動していると判断した。

[0103] 結果を図6A-Bに示す。MYC標的遺伝子群をはじめとして、各種の遺伝子セットが上位4つの細胞株において有意な発現上昇を示した。

[0104] 実施例7：TLE1発現量の予後への影響

NK/T細胞リンパ腫患者コホート(n=36)における全トランスクリプトーム シーケンスから取得されたTLE1遺伝子発現量と無増悪生存期間及び全生存期間との関連性を調べた。なお、中央値レベルを超えるTLE1遺伝子発現を、TLE1高発現と定義した。生存の予測因子としてのTLE1発現を評価するためにKaplan-Meier分析をおこなったところ、無増悪生存期間はハザード比(HR)が3.44、

及び95%信頼区間が1.23-10.49となった。統計分析は、MedCalc for Windows、バージョン18.2.1 (MedCalc Software)を使用した。

[0105] 結果を図7A-Bに示す。NK/T細胞リンパ腫患者において、TLE1の発現量が低いと予後が悪いことが明らかとなった。

[0106] 実施例8：遺伝子セット発現解析

実施例7と同じNK/Tリンパ腫患者コホート(n=36)における全トランスクリプトームシーケンスから得られた結果をもとに、Molecular Signatures Database (MSigDB) Hallmark遺伝子セットを使用して遺伝子セット濃縮分析(GSEA)を実行し、TLE1低発現患者サンプルとTLE1高発現患者サンプルを比較した。正規化濃縮スコア(NES)のFalse Discovery Rate (FDR) q 値が0.05 未満の場合、遺伝子セットは有意に変動したと判断した。

[0107] 結果を図8に示す。NK/T細胞リンパ腫細胞株を用いて得られた結果と同様に、MYC標的遺伝子群をはじめとして、各種の遺伝子セットがTLE1低発現患者において有意な発現上昇を示した。

[0108] 実施例9：悪性腫瘍細胞の生存率に対するBCVの影響

異なる11種のT細胞リンパ腫細胞株の生存率に対するBCVの影響を調べた。細胞生存率は、製造元のプロトコルに従って、Promega CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 Cell Viability Assay (Promega、マディソン、ウィスコンシン州、米国)を使用して定量化した。すなわち、細胞を100 μ L培地中 2×10^3 細胞の濃度で96ウェルプレートに播種し、各濃度で薬物を添加した。各時点の後、Promega CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 Cell Viability Assay試薬をウェルに加え、室温で10分間インキュベートした後、480 nmの吸光度をTecan M200 Infinite 96ウェル プレートリーダーとiControlソフトウェア1.6 (Tecan、メンネドルフ、スイス)を用いて測定した。細胞生存率は、対照吸光度のパーセンテージとして算出した。薬物濃度に対する生存細胞のパーセンテージのプロットとして用量応答曲線を生成することによって成長阻害効果を分析し、GraphPad Prismバージョン 8.0.2 (GraphPad Software)を使用してそれらのIC₅₀を推定した。すべての反応は三重に行った。

[0109] 結果を図9に示す。BCVの添加によりT細胞リンパ腫細胞の生存率が低下した。BCVに対する感受性は、予想外なことに全ての細胞株で高い傾向が見られた。このことから、他の悪性腫瘍に比べて、BCVの治療対象としてT細胞リンパ腫が特に適していることが示された。

[0110] 実施例10：in vivo試験

0.5 x 10⁶細胞のZ4739を6週齢の雌NSGマウスに接種し、40 mg/kgの投与量で1週間に2回のBCV又は対照溶媒の腹腔内投与を行なった。対照群の腫瘍サイズが約2500 mm³に達するまで、腫瘍測定値を各時点（4、7、11、18、21日目）記録した。マウスはIACUCガイドラインに従って安楽死させた。実験群と対照群（1群あたりn=5）の腫瘍サイズおよび重量を21日目で平均し、統計的に比較した。実験を通して、下痢及び体重減少を含む毒性の徴候をモニターした。

[0111] 結果を図10A-Dに示す。Vehicle投与群ではリンパ腫の顕著な増大が見られた。一方で、BCV投与群では、リンパ腫の増大が有意に抑制された。さらにBCV投与群において、動物の健康状態は良好で顕著な体重減少及び下痢も観察されなかった（図10B）。BCV投与群において0～21日目の間に腫瘍ボリュームが一定して低い値を示しており、腫瘍ボリュームの増加がほとんど見られなかったことは特に予想外の結果であった（図10A）。このことから、他の悪性腫瘍に比べて、BCVの治療対象としてT細胞リンパ腫が特に適していることが示された。

[0112] 実施例11：全トランスクリプトームシーケンス解析

(i)実施例1に記載のBCVに対する感受性に関して上位の4つの細胞株（KAI-3、NK-S1、NK-92、KHYG-1）、(ii)残りの7つの細胞株（NK-YS、MEC-04、SNK-1、SNK-6、YT、HANK-1、SNT-8）、及び(iii)実施例9に記載のBCVに対する感受性に関して高い傾向を示した11種の細胞株（FE-PD、Z4739、SUP-M2、SUDHL-1、DEL、L-82、SMZ-1、SR-786、K-299、HH、KI-JK）について、それぞれ全トランスクリプトームシーケンスを行った。得られたデータからTLE1遺伝子発現を評価した。

[0113] 結果を図11に示す。上記4つの細胞株群、及び上記11種の細胞株群は、上記

7つの細胞株群と比較してTLE1遺伝子発現が有意に低かった ($p=0.001302$ 、クラスカル-ワリス検定)。この結果は、TLE1がBCVに対する感受性を予測するための指標となることを示している。またこの結果は、TLE1低発現のNK/T細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫を有する患者に対してBCVを投与した場合、不特定の患者に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できることを示している。

[0114] 実施例12：悪性腫瘍細胞の遺伝子発現に対するBCVの影響

T細胞リンパ腫細胞株の遺伝子発現に対するBCVの影響を調べた。0.1及び1 $\mu\text{g/mL}$ のBCVで処理したZ4739細胞株の全トランスクリプトームシーケンシングを行い、Molecular Signatures Database (MSigDB) Hallmark遺伝子セットを使用してGene set enrichment analysis (GSEA) を行った。Normalized Enrichment Score (NES) の偽発見率 (FDR) q 値が0.05未満の場合、遺伝子セットは有意にエンリッチされているとした。全トランスクリプトーム シーケンシング結果から得た個々の遺伝子発現プロファイル (IFNB1、IFNY、CCL5、CXCL10、MYC) は、100万リードごとに検出された転写物の数として表した。

[0115] 結果を図12A-Cに示す。BCVの投与により、MYC発現、MYC関連遺伝子群の発現及びmTOR関連などの他のoncogenic遺伝子発現が減少した。一方、 $\text{INF } \gamma$ など免疫活性化関連遺伝子の発現が上昇したことから、oncogenic遺伝子が亢進している腫瘍、あるいはがん免疫が抑制されている腫瘍に対するBCVの有用性が示唆される。

[0116] 実施例13：悪性腫瘍細胞の遺伝子発現に対するBCVの影響 (Western Blottingの成績)

0.1 および1 $\mu\text{g/mL}$ のBCVで処理したZ4739細胞の溶解物について、4~15% Mini-PROTEAN™ TGX Stain-Free™ Protein Gels (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) を用いたSDS-PAGEを行って分離した成分を、0.2 μm PVDFメンブレン (Bio-Radラボラトリーズ、ヘラクレス、カリフォルニア州、米国) に吸着させた。5% 脱脂粉乳 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA

）又は5%ウシ血清アルブミン（Sigma-Aldrich、ダルムシュタット、ドイツ）を含むTBST溶液（50 mM Tris/HCl、pH 7.4、150 mM NaCl、0.1% Tween-20）中で1時間ブロッキングした後、メンブレンをそれぞれの一次抗体に4℃で一晩、穏やかに振盪しながら曝露した。さらに、HRP結合抗ウサギ又は抗マウス抗体（Cytiva、ワシントンDC、USA）への曝露を1時間行い、最終的にSuperSignal Substrate Western Blotting Kit（Thermo Fisher Scientific、MA、USA）を使用して化学発光検出を行い、Image Lab™ソフトウェアを使用したChem iDoc™ XRS+システム（Bio-Rad Laboratories、ヘラクレス、カリフォルニア州、米国）において画像化した。

[0117] 結果を図13に示す。BCV処理により、MYC蛋白質の減少及びDNA損傷増加（phospho-H2AX）を始めとして、アポトーシス指標（cleaved PARP, cleaved caspase-3）、細胞周期関連指標（phospho-CHK1 Ser317/Ser345）及びPDL1の増加が認められ、想定されるBCVの抗腫瘍作用の機序が示唆された。

[0118] 実施例14：悪性腫瘍細胞の生存率に対するBCVの影響

異なる19種のB細胞リンパ腫細胞株および対照としてCML細胞株（K-562）について、細胞生存率に与えるBCVの効果を調べた。細胞生存率は、製造元のプロトコルに従って、Promega CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 Cell Viability Assay（Promega、マディソン、ウィスコンシン州、米国）を使用して定量化した。すなわち、細胞を100 μ L培地中 2×10^3 細胞の濃度で96ウェルプレートに播種し、各濃度で薬物（BCV）を添加した。各時点の後、Promega CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 Cell Viability Assay試薬をウェルに加え、室温で10分間インキュベートした後、480 nmの吸光度をTecan M200 Infinite 96ウェルプレートリーダーとiControlソフトウェア1.6（Tecan、メンネドルフ、スイス）を用いて測定した。細胞生存率は、対照吸光度のパーセンテージとして算出した。薬物濃度に対する生存細胞のパーセンテージのプロットとして用量応答曲線を生成することによって成長阻害効果を分析し、GraphPad Prismバージョン 8.0.2（GraphPad Software）を使用してそれらのIC50を推定した。すべての反応は三重に行った。

[0119] 結果を図14に示す。BCVの添加によりB細胞リンパ腫細胞の生存率が低下した。BCVに対する感受性は細胞株毎に異なっていた。

[0120] 実施例15 : in vivo試験

0.5 x 10⁶細胞のOCI-LY19を6週齢の雌NSGマウスに接種し、40 mg/kgの投与量で1週間に2回のBCV又は対照溶媒の腹腔内投与を行なった。対照群の腫瘍サイズが約2500 mm³に達するまで、腫瘍測定値を各時点（1、5、6、7日目）記録した。マウスはIACUCガイドラインに従って安楽死させた。実験群と対照群（1群あたりn=5）の腫瘍サイズおよび重量を7日目で平均し、統計的に比較した。実験を通して、下痢及び体重減少を含む毒性の徴候をモニターした。

[0121] 結果を図15A-Dに示す。BCVの投与により、リンパ腫の増大が有意に抑制され、動物の健康状態は良好で体重減少および下痢も観察されなかった。

[0122] 実施例16 : 全トランスクリプトームシーケンス解析

実施例9と同じ19種のB細胞リンパ腫細胞株について、全トランスクリプトームシーケンスを行った。BCVに対する感受性に関して上位の9つの細胞株（SUDHL5、DB、BJAB、OCI-LY19、L-428、OCI-LY18、OCI-LY3、WSU-NHL、RL）と残りの10種の細胞株との間で発現の異なる遺伝子をDESeq2（Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. Genome Biol. 2014, 15(12):550）を用いて同定し、Volcanoプロットで示した。

[0123] 結果を図16に示す。上記の上位9つの細胞株において発現が上昇していた遺伝子の一つとしてTLE1が見出された。この結果は、TLE1がBCVに対する感受性を予測するための指標となることを示している。またこの結果は、TLE1高発現のB細胞リンパ腫を有する患者に対してBCVを投与した場合、不特定の患者に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できることを示している。

[0124] また同時に、最も発現の亢進と感受性が関連していた遺伝子としてCERS6が見いだされ、TLE1と同様に感受性を予測する指標となる可能性が示された。他にも、図中で記載された遺伝子群は、感受性を予測する上で補完的な指標

となる可能性がある。

[0125] 実施例17：患者コホート解析

B細胞リンパ腫患者コホートに関する既報の遺伝子解析データに関して、TLE1の発現レベルを解析した。既報の異なるDLBCL患者コホートの遺伝子発現データa) GSE11318及びb) GSE10846をもとに、TLE1遺伝子発現量と全生存期間との関連性を調べた。なお、中央値レベルを超えるTLE1遺伝子発現を、TLE1高発現と定義した。生存の予測因子としてのTLE1発現を評価するためにKaplan-Meier分析をおこなったところ、a) GSE11318においては、ハザード比(HR)が、2.77、及び95%信頼区間が1.78-4.30、b) GSE10846においては、ハザード比(HR)が、1.94、及び95%信頼区間が1.35-2.80、となった。統計分析は、MedCalc for Windows、バージョン18.2.1 (MedCalc Software)を使用した。

[0126] 結果を図17A-Bに示す。TLE1の低発現レベルと高発現レベルに分けると、高発現の方で予後が悪いことが判明した。この事象は、異なる2つのコホート解析において同様であったことから、B細胞リンパ腫において普遍的であることが示唆される。

[0127] 以上の実施例において、悪性腫瘍におけるBCV感受性がTLE1の発現レベルと関連していることが明らかとなった。具体的には、TLE1の発現レベルが低いNK/T細胞リンパ腫及びT細胞リンパ腫のBCV感受性が高いことが示された。またTLE1の発現レベルが高いB細胞リンパ腫のBCV感受性が高いことが示された。従って、TLE1の発現レベルを指標にして感受性を予測することによって、より適切なBCV治療を実施できると考えられる。例えば、TLE1の発現レベルを指標にして患者のBCV感受性を調べ、感受性が高いことが予測された患者にBCVを投与することができる。これにより、不特定の患者に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できる。また例えば、TLE1が低発現でBCV感受性が高いことが見込まれる対象に対してBCVを投与した場合、不特定の患者に投与する場合に比べて、治療効果の向上又は治療効果が現れる確率の向上が期待できる。また、BCV未治療のTLE1低発現NK/Tリンパ腫又はTLE1高発現B細胞リンパ腫を有する患者では、予後が悪いとい

う結果が得られた。従って、BCV治療は予後の悪い悪性腫瘍に対する有効な治療方法であると考えられる。また、BCVの抗腫瘍効果はT細胞リンパ腫に対して特に高いことが示された。従って、BCVの治療対象としてT細胞リンパ腫が特に適していることが明らかとなった。

[0128] 以上、本発明を実施例に基づいて説明した。この実施例はあくまで例示であり、種々の変形例が可能なこと、またそうした変形例も本発明の範囲にあることは当業者に理解されるところである。

請求の範囲

- [請求項1] 悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、前記治療の対象はTLE1低発現の悪性腫瘍を有する、医薬組成物。
- [請求項2] 前記悪性腫瘍はTLE1低発現であり、且つブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性が高い悪性腫瘍である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記悪性腫瘍細胞の増殖を抑制する、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記悪性腫瘍はTLE1低発現の血液がんである、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記悪性腫瘍はTLE1低発現のリンパ腫である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記悪性腫瘍はTLE1低発現のNK/T細胞リンパ腫、又はTLE1低発現のT細胞リンパ腫である、請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項7] ブリンシドフォビルを含む、請求項1～6のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項8] 悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、前記治療の対象はTLE1の発現レベルを指標に特定された対象である、医薬組成物。
- [請求項9] ブリンシドフォビルを含む、請求項8に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 前記対象はTLE1の発現レベルを指標にして、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性が高いことが予測された対象である、請求項8又は9に記載の医薬組成物。
- [請求項11] 前記対象は前記対象の悪性腫瘍細胞におけるTLE1の発現レベルを指標に特定された対象である、請求項8～10のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項12] 前記治療は前記対象のTLE1発現レベルを検査する工程を含む、請求

項8～11のいずれかに記載の医薬組成物。

- [請求項13] 前記治療はTLE1の発現レベルを指標にして、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性が高い対象を特定する工程を含む、請求項8～12のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項14] 前記対象はTLE1低発現の悪性腫瘍を有すると診断された対象である、請求項8～13のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項15] 前記対象はTLE1高発現の悪性腫瘍を有すると診断された対象である、請求項8～13のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項16] 前記悪性腫瘍はMYC陽性悪性腫瘍である、請求項8～15のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項17] 前記悪性腫瘍は血液がんである、請求項8～16のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項18] 前記悪性腫瘍はリンパ腫である、請求項8～17のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項19] 前記悪性腫瘍はNK/T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、又はT細胞リンパ腫である、請求項8～18のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項20] 前記悪性腫瘍はNK/T細胞リンパ腫である、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項21] 前記悪性腫瘍はT細胞リンパ腫である、請求項14に記載の医薬組成物。
- [請求項22] 前記悪性腫瘍はB細胞リンパ腫である、請求項15に記載の医薬組成物。
- [請求項23] 悪性腫瘍対象におけるブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性の予測のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物。
- [請求項24] ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与する悪性腫瘍対象の決定のために使用するための組成物で

あって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物。

- [請求項25] 対象がプリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかの診断のために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物。
- [請求項26] 悪性腫瘍対象におけるプリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物への感受性を予測する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法。
- [請求項27] プリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与する悪性腫瘍対象を決定する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法。
- [請求項28] 対象がプリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に感受性が高い悪性腫瘍を有する対象であるかどうかを診断する方法であって、悪性腫瘍対象由来のサンプルにおけるTLE1の発現レベルを検査する工程を含む、方法。
- [請求項29] 請求項26～28のいずれかに記載の方法に使用するための、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、キット。
- [請求項30] NK/T細胞リンパ腫の予後を予測するために使用するための組成物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物。
- [請求項31] NK/T細胞リンパ腫対象のサンプルのTLE1の発現レベルを指標にしてNK/T細胞リンパ腫の予後を予測する方法。
- [請求項32] TLE1の低発現を予後不良又は高発現を予後良好と予測する、請求項31に記載の方法。
- [請求項33] さらに、前記サンプルのMYCの発現レベルを指標にしてNK/T細胞リンパ腫の予後を予測する、請求項31又は32に記載の方法。
- [請求項34] NK/T細胞リンパ腫の治療方法を選択するために使用するための組成

物であって、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物。

- [請求項35] 対象のサンプルのTLE1の発現レベルを指標にしてNK/T細胞リンパ腫の治療方法を選択する方法。
- [請求項36] B細胞リンパ腫の治療方法を選択するために使用するための組成物であって、前記治療方法はブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を対象に投与する工程を含む、TLE1発現レベルの検査用試薬を含む、組成物。
- [請求項37] 対象のサンプルのTLE1の発現レベルを指標にしてB細胞リンパ腫の治療方法を選択する方法であって、前記治療方法はブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を対象に投与する工程を含む、方法。
- [請求項38] 悪性腫瘍の治療用の医薬組成物であって、ブリンシドフォビル、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含み、前記悪性腫瘍はT細胞リンパ腫である、医薬組成物。
- [請求項39] 前記悪性腫瘍は前記治療によりMYC発現が減少する、請求項38に記載の医薬組成物。
- [請求項40] 前記悪性腫瘍は前記治療によりINF β 1、INF γ 、CCL5、CXCL10、又はCD274の発現が上昇する、請求項38又は39に記載の医薬組成物。
- [請求項41] 前記T細胞リンパ腫の増殖を抑制する、請求項38～40のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項42] 前記悪性腫瘍は末梢性T細胞リンパ腫である、請求項38～41のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項43] ブリンシドフォビルを含む、請求項38～42のいずれかに記載の医薬組成物。