

【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 1 部門第 1 区分
 【発行日】平成29年8月10日 (2017.8.10)

【公表番号】特表2014-502155(P2014-502155A)
 【公表日】平成26年1月30日 (2014.1.30)
 【年通号数】公開・登録公報2014-005
 【出願番号】特願2013-541152(P2013-541152)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A Z

G 0 1 N 33/50 P

【誤訳訂正書】
 【提出日】平成29年6月28日 (2017.6.28)
 【誤訳訂正 1】
 【訂正対象書類名】特許請求の範囲
 【訂正対象項目名】全文
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項 1】

生物の生体試料における癌関連の染色体の欠失もしくは増幅の分析方法であって、
 前記生体試料が正常細胞、および潜在的に癌関連細胞に由来する核酸分子を含み、前記核酸分子の少なくとも一部は前記生体試料中においてセルフリーであり、以下のステップ

：
 第 1 染色体領域の前記生物の正常細胞の第 1 および第 2 ハプロタイプを決定すること、
 ここで、前記第 1 染色体領域は第 1 の複数の遺伝子座を含み、前記第 1 および第 2 ハプロタイプは、前記第 1 の複数の遺伝子座のそれぞれで異型接合する；

前記生体試料中の複数の前記核酸分子のそれぞれに対して、前記生物の基準ゲノム中の前記核酸分子の位置を同定し、前記核酸分子のそれぞれの対立遺伝子を決定すること；

前記同定した位置および決定した対立遺伝子に基づき核酸分子の第 1 群を前記第 1 ハプロタイプ由来と同定すること、ここで、前記第 1 群は前記第 1 の複数の遺伝子座のそれぞれで位置する少なくとも 1 つの核酸分子を含む；

前記同定した位置および決定した対立遺伝子に基づき核酸分子の第 2 群を前記第 2 ハプロタイプ由来と同定すること、ここで、前記第 2 群は前記第 1 の複数の遺伝子座のそれぞれで位置する少なくとも 1 つの核酸分子を含む；

核酸分子の前記第 1 群の第 1 値をコンピュータシステムで算出すること、ここで、前記第 1 値は前記第 1 群の前記核酸分子の特性を決定する；

核酸分子の前記第 2 群の第 2 値を前記コンピュータシステムで算出すること、ここで、前記第 2 値は前記第 2 群の前記核酸分子の特性を決定する；

前記第 1 値を前記第 2 値と比較して、前記第 1 染色体領域がいずれかの癌関連細胞中に欠失または増幅を示すかどうかの分類を評価することを補助すること、を含む、方法。

【請求項 2】

前記第 1 染色体領域が癌関連細胞中の欠失または増幅を示すとして分類され、前記癌関連細胞が悪性腫瘍および / または前悪性病巣を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 の複数の遺伝子座の各遺伝子座が、前記第 1 の複数の遺伝子座の別の遺伝子座と少なくとも 500 塩基離れている、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記比較が前記第 1 値と前記第 2 値との間の差または割合を決定することを含み、前記分類が前記差または前記割合を少なくとも 1 つの閾値と比較することを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの閾値が、健常な生物由来であるかまたは欠失もしくは増幅を有しない領域由来であり、逐次確率比検定、t 検定、またはカイ二乗検定が前記少なくとも 1 つの閾値を決定するために使用される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 値が前記第 1 群の前記核酸分子のサイズ分布の統計値に対応し、前記第 2 値が前記第 2 群の前記核酸分子のサイズ分布の統計値に対応する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 値が前記第 1 群の前記核酸分子の平均サイズであり、前記第 2 値が前記第 2 群の前記核酸分子の平均サイズである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 値 Q_{HapI} がカットオフサイズより短い前記第 1 群中の核酸分子の部分であり、第 2 値 Q_{HapII} がカットオフサイズより短い第 2 群中の核酸分子の部分である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記比較が前記第 1 値と前記第 2 値との間の差を決定することを含み、前記差が $Q = Q_{HapI} - Q_{HapII}$ であり、閾値を超す正の Q 値は、前記第 2 ハプロタイプが前記生物中の腫瘍組織の欠失を含むかまたは前記第 1 ハプロタイプが前記生物中の腫瘍組織の増幅を含むことを示す、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記比較が前記第 1 値と前記第 2 値との間の差の決定を含み、前記差が $Q = Q_{HapI} - Q_{HapII}$ であり、 Q 値がほぼゼロであることが、前記第 1 染色体領域中に欠失または増幅が存在しないことを示す、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記第 1 値 F_{HapI} および第 2 値 F_{HapII} がそれぞれのハプロタイプに対して $F = \frac{w}{N} \text{長}$ として定義され、式中 w 長はカットオフサイズ w 以下の長さに対応する群の核酸分子長の合計を示し、かつ N 長は N 塩基以下の長さに対応する群の核酸分子長の合計を示し、式中 N が w より大きい、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

前記比較が前記第 1 値と前記第 2 値との間の差を決定することを含み、前記差が $F = F_{HapI} - F_{HapII}$ であり、閾値より大きい F の正值は、前記第 2 ハプロタイプが前記生物中に腫瘍組織の欠失を含むことを示す、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記比較が前記第 1 値と前記第 2 値との間の差を決定することを含み、前記差が $F = F_{HapI} - F_{HapII}$ であり、閾値より大きい F の負値は、前記第 2 ハプロタイプが前記生物中に腫瘍組織の増幅を含むことを示す、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 1 群の前記第 1 値が、前記第 1 の複数の遺伝子座に位置する核酸分子数に対応し、前記第 2 群の前記第 2 値が、前記第 1 の複数の遺伝子座に位置する核酸分子数に対応する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記生体試料中の癌 DNA の分画濃度を決定するために、前記第 1 値と前記第 2 値との比率を算出することをさらに含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記生体試料中の癌DNAの分画濃度を複数時点で決定すること、
前記生物中の癌レベルを診断、病期決定、予見、もしくは進行をモニタリングすることを補助するために前記複数時点で前記分画濃度を使用すること、
をさらに含む、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

複数の他の染色体領域のそれぞれに対して、
請求項1に記載の方法を反復すること、
欠失もしくは増幅を示す染色体領域の第1番号を決定すること、
前記第1番号を1つもしくは複数の閾値と比較して前記生物中の癌レベルを決定することを補助すること、をさらに含む、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

欠失もしくは増幅を示すものとして同定された各染色体領域に対する欠失もしくは増幅量を決定することを補助することと、
前記量を1つもしくは複数の閾値と比較して前記生物中の癌レベルを決定することと、
をさらに含む、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

請求項17に記載の方法を複数時点で反復すること、
前記生物中の前記癌レベルを診断、病期決定、予見、もしくは進行をモニタリングすることを補助するために前記第1番号を前記複数時点で使用すること、
をさらに含む、請求項17に記載の方法。

【請求項 20】

前記生物中の前記癌レベルを診断、病期決定、予見、または進行をモニタリングすることを補助するために前記第1番号を前記複数時点で使用することが、前悪性状態の前記存在または進行を決定することを補助することを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記各染色体領域が所定の長さである、請求項17に記載の方法。

【請求項 22】

生物の生体試料を分析する方法であって、
前記生体試料が正常細胞、および潜在的に癌関連の細胞に由来する核酸分子を含み、前記核酸分子の少なくとも一部は前記生体試料中においてセルフリーであり、以下のステップ：

各染色体領域が複数の遺伝子座を含む、前記生物の複数の重複しない染色体領域を同定することと、

前記生物の生体試料中の複数の核酸分子のそれぞれに対して、

前記生物の基準ゲノムにおける前記核酸分子の位置を同定すること；

多数の非重複染色体領域の各々に対して、核酸分子の各群を、前記同定した位置に基づき前記染色体領域由来であると同定すること、ここで、前記核酸分子の各群は、前記染色体領域の前記複数の遺伝子座のそれぞれに位置する少なくとも1つの核酸分子を含む；

核酸分子の前記各群の各値をコンピュータシステムで算出すること、ここで、前記各値は前記各群の核酸分子の特性を定義する；

前記各値を基準値と比較し、染色体領域が欠失または増幅を示すかどうかの分類を決定すること；

欠失もしくは増幅を示すとして分類される染色体領域の量を決定すること、

前記量を閾値と比較して、前記生物が癌を有するかどうかの分類を評価することを補助すること、
を含む、方法。

【請求項 23】

各染色体領域が所定の長さである、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記複数の重複しない染色体領域が前記生物の前記ゲノムにわたる、請求項 22 または 23 に記載の方法。

【請求項 25】

染色体領域が、基準値を超える、核酸分子の同定された群の対応する各値をそれぞれ有する少なくとも特定の数の連続した染色体領域に含まれる時にのみ、前記染色体領域が欠失又は増幅を示すとして分類され、前記特定の数が 2 つ以上である、請求項 22 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記閾値が少なくとも 1 つの値を有し、該値を前記閾値と比較することが、該値が前記閾値よりも大きいかなかを決定することを含む、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

正常細胞、および潜在的に癌関連細胞に由来する核酸分子を含む生体試料を用いて生物の染色体異常の進行を決定することを補助する方法であって、

前記核酸分子の少なくとも一部は前記生体試料中においてセルフリーであり、以下のステップ：

前記生物の基準ゲノムにおける 1 つまたは複数の重複しない染色体領域を同定すること、ここで、各染色体領域が複数の遺伝子座を含み、

複数時点のそれぞれで、前記生物の生体試料中の複数の核酸分子のそれぞれに対して、前記基準ゲノムにおける前記核酸分子の位置を同定すること；

1 つまたは複数の非重複染色体領域の各々に対して、核酸分子の各群を、前記同定した位置に基づき前記染色体領域由来であると同定すること、ここで、前記核酸分子の各群は、前記染色体領域の前記複数の遺伝子座のそれぞれに位置する少なくとも 1 つの核酸分子を含む；

核酸分子の前記各群の各値をコンピュータシステムで算出すること、ここで、前記各値は前記各群の核酸分子の特性を定義する；

前記各値を基準値と比較し、第 1 染色体領域が欠失または増幅を示すかどうかの分類を決定すること；

複数時点で前記 1 つまたは複数の非重複染色体領域の 1 つまたは複数の分類を使用して、生物の染色体異常の進行を決定することを補助すること、ここで、前記決定は、時間ごとに分類の数値変化を計算し、数値範囲を閾値と比較することによって行われる、を含む、方法。

【請求項 28】

前記分類が、各時点で各染色体領域において前記各値と前記基準値との間の差を反映する数値である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

1 つまたは複数の重複しない染色体領域が複数の染色体領域である、請求項 27 または 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記複数時点のそれぞれで、

欠失もしくは増幅を示すとして分類される染色体領域量を決定すること、

前記量を使用して前記生物の前記癌の進行をモニタリングすることを補助すること、をさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記基準値が、前記核酸分子が得られた時点で欠失または増幅を示さない基準染色体領域由来と同定される核酸分子群から得られる、請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

1 つまたは複数の重複しない染色体領域の第 1 染色体領域での前記生物の正常細胞に対する第 1 および第 2 ハプロタイプを決定することを含む、ここで、前記第 1 染色体

領域は、第 1 の複数の遺伝子座を含み、前記 2 ハプロタイプが前記第 1 の複数の遺伝子座のそれぞれで異型接合しており、

前記第 1 の染色体領域の前記各値が前記第 1 ハプロタイプ由来と同定された核酸分子の第 1 群から得られ、

前記第 1 の染色体領域の前記基準値が前記第 2 ハプロタイプ由来と同定された核酸分子の第 2 群から得られる、請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法に対する作動を実施する処理装置を制御するための複数の命令を記憶するコンピュータ読み取り可能媒体であって、前記命令が請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項で定義された工程を含む、コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 34】

請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項で定義された工程を実行するための手段を含むコンピュータシステムであって、少なくともプロセッサ及びメモリを含む、コンピュータシステム

。