

【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25年3月28日 (2013.3.28)

【公開番号】特開2012-231801(P2012-231801A)

【公開日】平成24年11月29日 (2012.11.29)

【年通号数】公開・登録公報2012-050

【出願番号】特願2012-188756(P2012-188756)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

G 0 1 N 33/574 Z

G 0 1 N 37/00 1 0 2

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月8日 (2013.2.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体が膵管腺癌に罹患しているのか、もしくは膵管腺癌を発症する危険性があるのかを診断するのを補助する方法であって、前記被験体の膵臓由来の生体試料における少なくとも 1 つの m i R 遺伝子産物のレベルを測定する手順を含み、

前記生体試料における前記 m i R 遺伝子産物のレベルが対照試料における対応する m i R 遺伝子産物のレベルに比べて変化することによって、前記被験体が膵管腺癌に罹患していることか、もしくは膵管腺癌を発症する危険性があることのいずれかであることが示され、

前記 m i R 遺伝子産物が、

MIR - 034b、MIR - 092 - 2 - P、MIR - 096 - P、MIR - 129 - 2、
 MIR - 130a - P、MIR - 133b、MIR - 139、MIR - 188b - P、
 MIR - 192、MIR - 200a - P、MIR - 204、MIR - 210、MIR - 2
 99 - P、MIR - 302d、MIR - 337、MIR - 371、MIR - 378、MI
 R - 383、MIR - 422b、MIR - 423、MIR - 375、let - 7a - 2 -
 P、let - 7b、let - 7c、let - 7d、let - 7f - 1、let - 7i、M
 IR - 001 - 2、MIR - 007 - 1、MIR - 015a、MIR - 015b、MIR
 - 016 - 1、MIR - 019b - 1 - P、MIR - 021、MIR - 023a、MIR
 - 024 - 1、2、MIR - 027a、b、MIR - 029a、c、MIR - 030d、
 MIR - 032、MIR - 092 - 1、MIR - 098、MIR - 099a、MIR - 1
 00、MIR - 107、MIR - 125b - 1、MIR - 126、MIR - 128a、M
 IR - 132、MIR - 136、MIR - 142 - P、MIR - 145 - P、MIR - 1
 52、MIR - 155、MIR - 181a、c、MIR - 196a - 2、MIR - 212
 、MIR - 213、MIR - 215、MIR - 218 - 1、2、MIR - 221、MIR
 - 222 - P、MIR - 301、MIR - 328、MIR - 331 - P、MIR - 345
 、MIR - 367、MIR - 376、MIR - 424、let - 7e、let - 7f、l
 et - 7g、MIR - 009*、MIR - 010a、MIR - 010b、MIR - 016
 、MIR - 017 - 3p、MIR - 017 - 5p、MIR - 018、MIR - 020、M
 IR - 022、MIR - 023b、MIR - 024、MIR - 026a、MIR - 028
 、MIR - 029b、MIR - 030e - 3p、MIR - 031、MIR - 034a、M
 IR - 034c、MIR - 093、MIR - 099b、MIR - 101、MIR - 103
 、MIR - 106b、MIR - 125a、MIR - 126*MIR - 127、MIR - 1
 30a、MIR - 135b、MIR - 140、MIR - 142 - 3p、MIR - 142 -
 5p、MIR - 143、MIR - 145、MIR - 146、MIR - 146b、MIR -
 148a、MIR - 148b、MIR - 149、MIR - 150、MIR - 181b、M
 IR - 181d、MIR - 183、MIR - 186、MIR - 189、MIR - 190、
 MIR - 191、MIR - 193、MIR - 194、MIR - 195、MIR - 196a
 MIR - 199a*、MIR - 199a、MIR - 199b、MIR - 200a、MI
 R - 200b、MIR - 203、MIR - 214、MIR - 216*、MIR - 217、
 MIR - 218、MIR - 222、MIR - 223、MIR - 296、MIR - 324 -
 3p、MIR - 324 - 5p、MIR - 330、MIR - 331、MIR - 338、MI
 R - 339、MIR - 340、MIR - 342、MIR - 346、MIR - 361、MI
 R - 370、MIR - 372、MIR - 374、MIR - 376a、MIR - 377、M
 IR - 379、MIR - 382、MIR - 425およびそれらの組み合わせからなる群か
 ら選択される、方法。

【請求項2】

前記miR遺伝子産物が、let - 7b、let - 7c、let - 7d、let - 7f
 - 1、let - 7i、MIR - 015a、MIR - 015b、MIR - 016 - 1、MI
 R - 021、MIR - 023a、MIR - 024、MIR - 024 - 1、2、MIR - 0
 27a、b、MIR - 096 - P、MIR - 098、MIR - 099a、MIR - 100
 、MIR - 125b - 1、MIR - 126、MIR - 132、MIR - 135b、MIR
 - 142 - P、MIR - 145 - P、MIR - 148a、MIR - 152、MIR - 15
 5、MIR - 181a、c、MIR - 196a、MIR - 196a - 2、MIR - 210
 、MIR - 212、MIR - 213、MIR - 217、MIR - 218 - 1、2、MIR
 - 221、MIR - 222 - P、MIR - 223、MIR - 301、MIR - 331 - P
 、MIR - 345、MIR - 375、MIR - 376からなる群から選択される、請求項
 1に記載の方法。

【請求項3】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、MIR - 092 - 2 - P、MIR - 096
 - P、MIR - 129 - 2、MIR - 133b、MIR - 139、MIR - 148a、M

IR - 188b - P、MIR - 204、MIR - 216*、MIR - 217、MIR - 299 - P、MIR - 337、MIR - 371、MIR - 377、MIR - 383およびMIR - 375またはそれらの組み合わせからなる群から選択され、前記miR遺伝子産物のレベルが前記対照試料における対応するmiR遺伝子産物のレベルに比べて減少することによって、前記被験体が膵管腺癌に罹患していることが、もしくは膵管腺癌を発症する危険性があることのいずれかであることが示される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、MIR - 148a、MIR - 217、MIR - 096 - Pまたは375である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、let - 7a - 2 - P、let - 7b、let - 7c、let - 7d、let - 7f - 1、let - 7i、MIR - 001 - 2、MIR - 007 - 1、MIR - 015a、MIR - 015b、MIR - 016 - 1、MIR - 019b - 1 - P、MIR - 021、MIR - 023a、MIR - 024 - 1、2、MIR - 027a、b、MIR - 029a、c、MIR - 030d、MIR - 032、MIR - 092 - 1、MIR - 098、MIR - 099a、MIR - 100、MIR - 107、MIR - 125b - 1、MIR - 126、MIR - 128a、MIR - 132、MIR - 136、MIR - 142 - P、MIR - 145 - P、MIR - 152、MIR - 155、MIR - 181a、c、MIR - 196a - 2、MIR - 212、MIR - 213、MIR - 215、MIR - 218 - 1、2、MIR - 221、MIR - 222 - P、MIR - 301、MIR - 328、MIR - 331 - P、MIR - 345、MIR - 367、MIR - 376、MIR - 424、let - 7e、let - 7f、let - 7g、let - 7i、MIR - 009*、MIR - 010a、MIR - 010b、MIR - 016、MIR - 017 - 3p、MIR - 017 - 5p、MIR - 018、MIR - 020、MIR - 022、MIR - 023b、MIR - 024、MIR - 026a、MIR - 028、MIR - 029b、MIR - 030e - 3p、MIR - 031、MIR - 034a、MIR - 034c、MIR - 093、MIR - 099b、MIR - 101、MIR - 103、MIR - 106b、MIR - 125a、MIR - 126*、MIR - 127、MIR - 130a、MIR - 135b、MIR - 140、MIR - 142 - 3p、MIR - 142 - 5p、MIR - 143、MIR - 145、MIR - 146、MIR - 146b、MIR - 148b、MIR - 149、MIR - 150、MIR - 181b、MIR - 181d、MIR - 183、MIR - 186、MIR - 189、MIR - 190、MIR - 191、MIR - 193、MIR - 194、MIR - 195、MIR - 196a、MIR - 199a*、MIR - 199a、MIR - 199b、MIR - 200a、MIR - 200b、MIR - 203、MIR - 210、MIR - 214、MIR - 218、MIR - 222、MIR - 223、MIR - 296、MIR - 324 - 3p、MIR - 324 - 5p、MIR - 330、MIR - 331、MIR - 338、MIR - 339、MIR - 340、MIR - 342、MIR - 346、MIR - 361、MIR - 370、MIR - 372、MIR - 374、MIR - 376a、MIR - 379、MIR - 382、およびMIR - 425、またはそれらの組み合わせからなる群から選択され、前記miR遺伝子産物のレベルが前記対照試料における対応するmiR遺伝子産物のレベルに比べて増加することによって、前記被験体が膵管腺癌に罹患していることが、もしくは膵管腺癌を発症する危険性があることのいずれかであることが示される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、let - 7b、let - 7c、let - 7d、let - 7f - 1、let - 7i、MIR - 007 - 1、MIR - 015a、MIR - 015b、MIR - 016 - 1、MIR - 021、MIR - 023a、MIR - 024、MIR - 024 - 1、2、MIR - 027a、b、MIR - 030d、MIR - 098、MIR - 099a、MIR - 100、MIR - 125b - 1、MIR - 126、MIR - 132、MIR - 135b、MIR - 142 - P、MIR - 145 - P、MIR - 15

2、MIR - 155、MIR - 181a、c、MIR - 196a、MIR - 196a - 2、MIR - 210、MIR - 212、MIR - 213、MIR - 218 - 1、2、MIR - 221、MIR - 222 - P、MIR - 223、MIR - 301、MIR - 331 - P、MIR - 345、およびMIR - 376、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、let - 7b；let - 7d；let - 7f；let - 7i、MIR - 015a；MIR - 015b；MIR - 016 - 1；MIR - 021；MIR - 023a、MIR - 024、MIR - 100；MIR - 125b；MIR - 132、MIR - 155、MIR - 181a、MIR - 181c；MIR - 212；MIR - 221；MIR - 301；およびMIR - 376a、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、let - 7a - 2 - P、let - 7b、let - 7c、let - 7d、let - 7f - 1、let - 7i、MIR - 015b、MIR - 019b - 1 - P、MIR - 098、MIR - 128a、MIR - 136、MIR - 152、MIR - 155、MIR - 181a、MIR - 196a - 2、MIR - 212、MIR - 215、MIR - 218 - 1、MIR - 218 - 2、MIR - 301、MIR - 328、MIR - 331 - P、およびMIR - 424からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項9】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、let - 7b、let - 7d、let - 7f - 1、let - 7i、MIR - 155、MIR - 181a、MIR - 212、およびMIR - 301からなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項10】

前記少なくとも1つのmiR遺伝子産物が、MIR - 021、MIR - 024、MIR - 135b、MIR - 155、MIR - 196a、MIR - 210、またはMIR - 223である、請求項5に記載の方法。

【請求項11】

被験体が膵管腺癌に罹患しているのか、もしくは膵管腺癌を発症する危険性があるのかを診断するのを補助する方法であって、

(a) 前記被験体由来の試験試料における複数のmiR遺伝子産物の発現レベルを検定して、前記試験試料のmiR発現プロファイルを得る手順；

(b) 前記試験試料の前記miR発現プロファイルを、対照試料から作成された対応するmiR発現プロファイルと比較する手順であって、前記試験試料の前記miR発現プロファイルと前記対照試料の前記miR発現プロファイルとの差によって、前記被験体が膵管腺癌に罹患していることか、もしくは膵管腺癌を発症する危険性があることのいずれかが示される、手順

を含む、方法。

【請求項12】

前記複数のmiR遺伝子産物が、MIR - 021、MIR - 024、MIR - 096 - P、MIR - 135b、MIR - 148a、MIR - 155、MIR - 196a；MIR - 210、MIR - 217、MIR - 223、およびMIR - 375からなる群から選択される1または複数のmiR遺伝子産物を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記対照試料が、正常膵臓組織から得られるものである、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記miR遺伝子産物が、miRNA前駆体である、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記miR遺伝子産物が、成熟型miRNAである、請求項11に記載の方法。

【請求項 16】

前記 m i R 遺伝子産物の前記レベルが、増幅に基づく検定を用いて測定される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 m i R 遺伝子産物の前記レベルが、ハイブリダイゼーションに基づく検定を用いて測定される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 m i R 遺伝子産物の前記レベルが、前記試料中の対応する m i R 遺伝子コピーを測定することによって判定される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記生体試料は、膵組織、膵腫瘍、膵臓細胞または膵液を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

被験体における膵管腺癌の進行を抑制する治療レジメンの有効性の判定を補助する方法であって、前記被験体の膵臓は対照細胞に比べてアップレギュレートされた、ダウンレギュレートされた、またはその両方の m i R 遺伝子産物レベルを有し、

前記被験体へ前記治療レジメンを施す前の前記被験体の膵臓から得られた第 1 の試験試料中、および前記被験体へ前記治療レジメンを施した後の前記被験体の膵臓から得られた第 2 の試験試料中の、前記アップレギュレートまたはダウンレギュレートされた m i R 遺伝子産物のレベルを判定し、比較する手順を含み、

前記第 1 の試験試料と比較して前記第 2 の試験試料において前記アップレギュレートされた m i R 遺伝子産物のレベルが低いこと、または前記ダウンレギュレートされた m i R 遺伝子産物レベルが高いことによって、前記治療レジメンが前記被験体における膵管腺癌の進行抑制に効果的であることが示される、手順を含む、方法。

【請求項 21】

抗膵管腺癌剤の同定を補助する方法であって、

(a) 膵管腺癌細胞を含む生体試料において過剰発現または過小発現する少なくとも 1 つの m i R 遺伝子産物の発現レベルを測定し、これにより前記 m i R 遺伝子産物の試験前の発現レベルについてのデータを作成する手順；

(b) 前記生体試料に試験剤を接触させる手順；

(c) 手順 (b) の後に前記生体試料における前記 m i R 遺伝子産物の発現レベルを測定し、これにより試験後の発現レベルについてのデータを作成する手順；および

(d) 前記 m i R 遺伝子産物の試験後の発現レベルを試験前の発現レベルと比較する手順であって、前記過剰発現 m i R 遺伝子産物の前記試験後の発現レベルが低下することによって、または前記過小発現 m i R 遺伝子産物の前記試験後の発現レベルが上昇することによって、前記試験剤が抗膵管腺癌性を有することが示される、手順を含む、方法。