

【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5月2日 (2013.5.2)

【公表番号】特表2012-520663(P2012-520663A)

【公表日】平成24年9月10日 (2012.9.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-036

【出願番号】特願2012-500143(P2012-500143)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/542 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/542 A

G 0 1 N 33/574 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月13日 (2013.3.13)

【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】

配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、44、61、62又は63のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、又は前記配列から本質的になる、又は前記配列からなる、遺伝子のメチル化状態の検出に有用なオリゴヌクレオチド、プライマー又はプローブ。

【請求項 2】

配列番号 9～12及び配列番号 21～40のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、前記配列から本質的になる、又は前記配列からなる、遺伝子のメチル化状態の検出に有用な、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー又はプローブ。

【請求項 3】

5' から 3' の順に、以下の連続した配列：

(a) 約 6 ~ 30 ヌクレオチドの間の第 1 のヌクレオチド配列であって、前記第 1 のヌクレオチド配列中のヌクレオチドが、分子エネルギー移動対のドナー部分及びアクセプター部分から選択される第 1 の部分で標識され、前記ドナー部分が、励起されると 1 種又は複数の特定の波長で蛍光を放出し、前記アクセプター部分が、前記ドナー部分によって放出される前記蛍光を吸収及び / 又は消光する、第 1 のヌクレオチド配列、

(b) 約 3 ~ 20 の間のヌクレオチドを含む、前記ヌクレオチドから本質的になる、又は前記ヌクレオチドからなる第 2 の一本鎖ヌクレオチド配列、

(c) 約 6 ~ 30 の間のヌクレオチドを含む、前記ヌクレオチドから本質的になる、又は前記ヌクレオチドからなる第 3 のヌクレオチド配列であって、前記第 3 のヌクレオチド配列中のヌクレオチドが、前記ドナー部分及び前記アクセプター部分から選択される第 2 の部分で標識され、前記第 2 の部分が、前記群のうち前記第 1 のヌクレオチド配列を標識していない方であり、前記第 3 のヌクレオチド配列が前記第 1 のヌクレオチド配列と逆の順に相補的であることにより、前記第 1 のヌクレオチド配列と前記第 3 のヌクレオチド配列との二重鎖を形成することができ、それにより、前記第 1 の部分と前記第 2 の部分とが近接していることによって、前記ドナー部分が励起されて蛍光を放出すると、前記アクセプター部分が前記ドナー部分によって放出される前記蛍光を吸収して消光する、第 3 のヌクレオチド配列、及び

(d) プライマーの 3' 末端に、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、61 又は 63 のうちのいずれかの配列を 3' 末端に含む、前記配列から本質的になる、又は前記配列からなる（さらに、核酸ポリメラーゼによる、CTAG1B、CTAG2、MageA3 及び / 又は PRAME 遺伝子のメチル化されていない DNA の部分を含む核酸鎖と相補的なヌクレオチド配列の合成を開始することができる）、約 8 ~ 40 の間のヌクレオチドを含む、前記ヌクレオチドから本質的になる、又は前記ヌクレオチドからなる第 4 の一本鎖ヌクレオチド配列

を含む、又は前記配列から本質的になる、又は前記配列からなり、

前記二重鎖が形成されない場合、前記第 1 の部分と前記第 2 の部分とが、前記第 1 の部分と前記第 2 の部分との間の分子エネルギー移動を妨げる距離で分離される、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー又はプローブ。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のプライマーを含むプライマー対。

【請求項 5】

請求項 3 に記載のプライマーを含む、請求項 4 に記載のプライマー対。

【請求項 6】

配列番号 9 及び配列番号 10；配列番号 11 及び配列番号 12；配列番号 21 及び配列番号 22；配列番号 23 及び配列番号 24；配列番号 25 及び配列番号 26；配列番号 27 及び配列番号 28；配列番号 29 及び配列番号 30；配列番号 31 及び配列番号 32；配列番号 33 及び配列番号 34；配列番号 35 及び配列番号 36；配列番号 37 及び配列番号 38；配列番号 39 及び配列番号 40；又は配列番号 61 及び 62 のヌクレオチド配列を含む、又は前記配列から本質的になる、又は前記配列からなるプライマー対。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、又は請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載のプライマー対を含む、遺伝子のメチル化状態を検出するためのキット。

【請求項 8】

前記遺伝子が CTAG1B、CTAG2、MageA3 及び / 又は PRAME 遺伝子である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、又は請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載のプライマー対、又は請求項 7 に記載のキット。

【請求項 9】

DNA含有試料中のメチル化されていないCTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME遺伝子の存在及び/又は量を検出する方法であって、前記方法は、

(a) 前記DNA含有試料を、検出可能な修飾残基を生成するためにDNA中のメチル化されていないシトシン残基を選択的に修飾するが、メチル化されているシトシン残基は修飾しない試薬で接触/処理するステップと、

(b) プライマー対のうち少なくとも1つのプライマーが、メチル化されていないDNAの配列にのみ結合するように設計された、少なくとも1種のプライマー対を使用して、前記試薬での処理後にメチル化されていない目的遺伝子の少なくとも一部を増幅するステップと

を含む方法。

【請求項10】

前記プライマー対のうちの少なくとも1つのプライマーが、配列番号1～40又は配列番号61～63のうちのいずれかのヌクレオチド配列を含む、前記配列から本質的になる、又は前記配列からなる、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

癌又は癌素質を検出する方法であって、請求項1～3若しくは8のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、請求項4～6若しくは8のいずれか一項に記載のプライマー対、請求項7若しくは8に記載のキット、又は請求項9若しくは10に記載の方法を使用することによって、試料中のCTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME遺伝子のうち少なくとも1つのメチル化状態を検出するステップを含み、前記試料中のメチル化されていないCTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAMEの存在が癌又は癌素質を示す方法。

【請求項12】

CTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME免疫治療薬を用いた治療に適する患者を特定及び/又は選出する方法であって、請求項1～3若しくは8のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、請求項4～6若しくは8のいずれか一項に記載のプライマー対、請求項7若しくは8に記載のキット、又は請求項9若しくは10に記載の方法を使用することによって、患者の試料中のCTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME遺伝子のメチル化状態を検出するステップを含み、CTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME遺伝子がメチル化されていない場合は、対象が、CTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME免疫治療薬を用いた治療に特定及び/又は選出される方法。

【請求項13】

癌の治療に成功する可能性を予測する方法であって、請求項1～3若しくは8のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、請求項4～6若しくは8のいずれか一項に記載のプライマー対、請求項7若しくは8に記載のキット、又は請求項9若しくは10に記載の方法を使用することによって、患者の試料中のCTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME遺伝子のメチル化状態を検出するステップを含み、前記遺伝子がメチル化されていない場合は、前記遺伝子がメチル化されている場合よりも、CTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME免疫治療薬を用いた治療に成功する可能性が高い方法。

【請求項14】

癌の適切な治療計画を選択する方法であって、請求項1～3若しくは8のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、請求項4～6若しくは8のいずれか一項に記載のプライマー対、請求項7若しくは8に記載のキット、又は請求項9若しくは10に記載の方法を使用することによって、患者の試料中のCTAG1B、CTAG2、MageA3及び/又はPRAME遺伝子のメチル化状態を検出するステップを含み、前記遺伝子がメチル化されていない場合は、治療に免疫治療薬が選択される方法。

【請求項15】

腫瘍を有する患者の治療用の医薬品の製造における、CTAG1B、CTAG2、Ma

g e A 3 及び / 又は P R A M E を含む又はコードする組成物の使用であって、請求項 1 ~ 3 若しくは 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、請求項 4 ~ 6 若しくは 8 のいずれか一項に記載のプライマー対、請求項 7 若しくは 8 に記載のキット、又は請求項 9 若しくは 10 に記載の方法を使用することによって、C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E 遺伝子のメチル化状態を測定することに基づいて、前記患者が治療に選出されている使用。

【請求項 16】

C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E を発現する腫瘍を再発しやすい患者の治療用の医薬品の製造における、C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E を含む又はコードする組成物の使用であって、請求項 1 ~ 3 若しくは 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド、プライマー若しくはプローブ、請求項 4 ~ 6 若しくは 8 のいずれか一項に記載のプライマー対、請求項 7 若しくは 8 に記載のキット、又は請求項 9 若しくは 10 に記載の方法を使用することによって、C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E 遺伝子のメチル化状態を測定することに基づいて、患者が治療に選出されている使用。

【請求項 17】

前記組成物が、全長の C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E、ほぼ全長の C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E、又は例えば C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E のペプチドなどの C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E の断片を含む C T A G 1 B、C T A G 2、M a g e A 3 及び / 又は P R A M E を含む、請求項 15 又は 16 に記載の使用。

【請求項 18】

C T A G 1 B が、ペプチド 157 ~ 167、157 ~ 165 及び 155 ~ 163 から選択される、H L A - A 2 に対する結合モチーフを含む全長 C T A G 1 B の断片である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

C T A G 1 B が、国際公開第 2008 / 089074 号パンフレットに開示されている A 31、D R 1、D R 2、D R 4、D R 7、D P 4、B 35、B 51、C w 3、C w 6 及び A 2 から選択される 1 個又は複数の M H C クラス 1 又はクラス 2 のエピートープを含む全長 C T A G 1 B の断片である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 20】

前記 C T A G 1 B、C T A G 2 及び / 又は P R A M E のタンパク質、断片又はペプチドが、融合パートナータンパク質に連結されている、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 21】

前記融合パートナータンパク質が、グラム陰性菌ヘモフィルスインフルエンザ (H a e m o p h i l u s i n f l u e n z a) B の表面タンパク質であるプロテイン D 又はその誘導体である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記融合パートナータンパク質が、L y t A である、或いは C 末端に見出される残基 178 から始まる L y t A 分子のリピート部分を含む若しくは前記部分からなる、又は残基 188 ~ 305 を含む、L y t A の誘導体である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 23】

前記融合パートナータンパク質が、N S 1 (血球凝集素)、又は N S 1 の N 末端の 81 アミノ酸を含むその誘導体である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 24】

前記組成物が、C T A G 1 B、C T A G 2 及び / 又は P R A M E のタンパク質、断片若しくはペプチド、又はその融合タンパク質をコードする核酸分子を含む、請求項 15 ~ 23 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 25】

前記核酸分子が発現ベクター中に備えられている、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記 C T A G 1 B、C T A G 2 及び / 又は P R A M E のタンパク質、断片又はペプチドを含む組成物、又は核酸を含む組成物が、アジュバント、免疫賦活性サイトカイン及びケモカインのうちの 1 つ又は複数をさらに含む、請求項 15 ~ 25 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 27】

前記アジュバントが、モノホスホリルリピド A 又はその誘導体、サポニン又はその誘導体及び T L R 9 アンタゴニストのうちの 1 つ又は複数を含む、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

前記 T L R 9 アゴニストが C p G 含有オリゴヌクレオチドである、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記アジュバントが、水中油型乳剤又は油中水型乳剤中に製剤化されて任意選択でコレステロール及び / 又はトコフェロールを含む、又はリポソーム組成物中に製剤化される、請求項 26 ~ 28 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 30】

前記遺伝子が M a g e A 3 遺伝子であり、前記試料又は腫瘍組織が細針生検によって採取される、請求項 9 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。