

【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27年7月30日(2015.7.30)

【公表番号】特表2014-518069(P2014-518069A)

【公表日】平成26年7月28日(2014.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2014-040

【出願番号】特願2014-516047(P2014-516047)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	27/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	A
G 0 1 N	33/50	P
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	27/62	V
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月12日(2015.6.12)

【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】

以下の段階を含む、骨髄異形成症候群(MDS)に罹患している対象における全生存を既定の予測可能性レベルで評価する方法：

a. 対象から核酸試料を得る段階；および

b. 該核酸試料において、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つまたは複数の遺伝子における1つまたは複数の変異の存在を検出する段階。

【請求項2】

前記遺伝子の1つにおける1つまたは複数の変異の存在が、該変異を有しない対象と比較した、前記対象の全生存の減少を示す、請求項1記載の方法。

【請求項3】

TET2およびSF3B1の両方における1つまたは複数の変異の存在が、TET2のみに変異を有する対象と比較した、前記対象の生存の増加を示す、請求項1記載の方法。

【請求項4】

DNMT3AおよびSF3B1の両方における1つまたは複数の変異の存在が、DNMT3Aのみに変異を有する対象と比較した、前記対象の生存の増加を示す、請求項1記載の方法。

【請求項5】

前記対象がRARS型MDSを有しあつSF3B1に1つまたは複数の変異を有する場合、RARS型MDSを有しあつ該変異を有しない対象と比較した、前記対象の生存の増加を示す、請求項1記載の方法。

【請求項6】

TP53における1つまたは複数の変異を検出する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

前記対象が、低リスクまたは中間リスクMDSを有する、請求項1記載の方法。

【請求項8】

以下の段階を含む、対象におけるMDSまたはそれに対する素因を検出する方法：

a. 対象から核酸試料を得る段階；および

b. 該核酸試料において、

i. TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子における1つもしくは複数の変異、または

ii. ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における1つもしくは複数の変異の存在を検出する段階であって、該変異の存在が、該対象がMDSまたはそれに対する素因を有することを示す、段階。

【請求項9】

TP53における1つまたは複数の変異を検出する段階をさらに含む、請求項8記載の方法。

【請求項10】

MDSに対する処置の有効性を既定の予測可能性レベルでモニターする方法であって、

a. 対象由来の第一の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第一の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

b. 対象由来の第二の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第二の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

c. 段階(a)および段階(b)において決定された変異対立遺伝子頻度を比較する段階を含み、処置の有効性が、対象から検出された少なくとも1つの前記変異を含む前記遺伝子における変異対立遺伝子頻度の変化によってモニターされる、前記方法。

【請求項11】

対象におけるMDSの進行を既定の予測可能性レベルで評価する方法であって、

a. 対象由来の第一の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第一の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

b. 対象由来の第二の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子

における、第二の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

c. 段階（a）および段階（b）において決定された変異対立遺伝子頻度を比較する段階を含み、対象におけるMDSの進行が、対象から検出された少なくとも1つの前記変異を含む前記遺伝子における変異対立遺伝子頻度の変化によって評価される、前記方法。

【請求項12】

MDSであると診断された対象のための治療計画を既定の予測可能性レベルで選択する方法であって、

a. 対象由来の第一の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第一の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

b. 任意で、対象由来の第二の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第二の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

c. 段階（a）および段階（b）において決定された変異対立遺伝子頻度を比較する段階を含み、対象のための治療計画が、対象から検出された少なくとも1つの前記変異を含む前記遺伝子における変異対立遺伝子頻度の変化によって決定される、前記方法。

【請求項13】

対象が既にMDSに関して処置されている請求項10～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

第一の試料が、MDSに関して処置される前に対象から採取される、請求項10～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

第二の試料が、MDSに関して処置された後に対象から採取される、請求項10～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

変異対立遺伝子頻度が、次世代シークエンシング、質量分析による遺伝子型決定、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応、一塩基多型（SNP）アレイ、および分裂間期蛍光インサイチューハイブリダイゼーション（FISH）分析からなる群より選択される方法によって決定される、請求項10～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

前記変異がサイレント変異ではない、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

MDSに関連する少なくとも1つの危険因子を検出する段階をさらに含む、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

前記危険因子がIPSSスコアである、請求項18記載の方法。

【請求項20】

前記危険因子が核型である、請求項18記載の方法。

【請求項21】

前記危険因子が芽球比率である、請求項18記載の方法。

【請求項22】

前記危険因子が血球減少症である、請求項18記載の方法。

【請求項 2 3】

前記危険因子が年齢である、請求項18記載の方法。

【請求項 2 4】

前記核酸試料が対象の骨髄から単離される、請求項1~23のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 5】

検出する段階が、次世代ゲノムシークエンシングおよび／または質量分析による遺伝子型決定によって行われる、請求項1~24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 6】

TET2、ASXL1、RUNX1、TP53、EZH2、NRAS、JAK2、ETV6、CBL、IDH2、NPM1、IDH1、KRAS、GNAS、PTPN11、BRAF、PTEN、CDKN2A、DNMT3AおよびSF3B1からなる群から選択される対応する遺伝子を検出する複数の検出試薬を含む、キット。

【請求項 2 7】

検出試薬が1つまたは複数のオリゴヌクレオチドを含む、請求項26記載のキット。

【請求項 2 8】

ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子を検出するための試薬と、キットを使用するための説明書とを含む、キット。

【請求項 2 9】

TP53を検出するための試薬をさらに含む、請求項28記載のキット。

【請求項 3 0】

ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子の変異パターンを含む、MDS発現プロファイル。

【請求項 3 1】

請求項30記載の1つまたは複数のMDS発現プロファイルと、任意で追加の試験結果および対象情報とを含む、機器読み取り可能な媒体。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 0】

[本発明1001]

以下の段階を含む、骨髄異形成症候群（MDS）に罹患している対象における全生存を既定の予測可能性レベルで評価する方法：

a. 対象から核酸試料を得る段階；および

b. 該核酸試料において、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つまたは複数の遺伝子における1つまたは複数の変異の存在を検出する段階。

[本発明1002]

前記遺伝子の1つにおける1つまたは複数の変異の存在が、該変異を有しない対象と比較した、前記対象の全生存の減少を示す、本発明1001の方法。

[本発明1003]

TET2およびSF3B1の両方における1つまたは複数の変異の存在が、TET2のみに変異を有する対象と比較した、前記対象の生存の増加を示す、本発明1001の方法。

[本発明1004]

DNMT3AおよびSF3B1の両方における1つまたは複数の変異の存在が、DNMT3Aのみに変異を有する対象と比較した、前記対象の生存の増加を示す、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記対象がRARS型MDSを有しあつSF3B1に1つまたは複数の変異を有する場合、RARS型MDSを有しあつ該変異を有しない対象と比較した、前記対象の生存の増加を示す、本発明1001

の方法。

[本発明1006]

TP53における1つまたは複数の変異を検出する段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1007]

前記対象が、低リスクまたは中間リスクMDSを有する、本発明1001の方法。

[本発明1008]

以下の段階を含む、対象におけるMDSまたはそれに対する素因を診断する方法：

a. 対象から核酸試料を得る段階；および

b. 該核酸試料において、

i. 表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子における1つもしくは複数の変異、または

ii. ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における1つもしくは複数の変異の存在を検出する段階であって、該変異の存在が、該対象がMDSまたはそれに対する素因を有することを示す、段階。

[本発明1009]

TP53における1つまたは複数の変異を検出する段階をさらに含む、本発明1012の方法。

[本発明1010]

MDSに対する処置の有効性を既定の予測可能性レベルでモニターする方法であって、

a. 対象由来の第一の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第一の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

b. 対象由来の第二の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第二の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

段階(a)および段階(b)において決定された変異対立遺伝子頻度を比較する段階を含み、処置の有効性が、対象から検出された少なくとも1つの前記変異を含む前記遺伝子における変異対立遺伝子頻度の変化によってモニターされる、前記方法。

[本発明1011]

対象におけるMDSの進行を既定の予測可能性レベルで評価する方法であって、

a. 対象由来の第一の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第一の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

b. 対象由来の第二の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第二の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

c. 段階(a)および段階(b)において決定された変異対立遺伝子頻度を比較する段階を含み、対象におけるMDSの進行が、対象から検出された少なくとも1つの前記変異を含む

前記遺伝子における変異対立遺伝子頻度の変化によって評価される、前記方法。

[本発明1012]

MDSであると診断された対象のための治療計画を既定の予測可能性レベルで選択する方法であって、

a. 対象由来の第一の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第一の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

b. 任意で、対象由来の第二の核酸試料において、

i. 1つもしくは複数の変異を有する、表6から選択される2つもしくはそれより多くの遺伝子、または

ii. 1つもしくは複数の変異を有する、ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される任意の1つもしくは複数の遺伝子における、第二の期間での変異対立遺伝子頻度を決定する段階；

c. 段階(a)および段階(b)において決定された変異対立遺伝子頻度を比較する段階を含み、対象のための治療計画が、対象から検出された少なくとも1つの前記変異を含む前記遺伝子における変異対立遺伝子頻度の変化によって決定される、前記方法。

[本発明1013]

対象が既にMDSに関して処置されている本発明1010～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

第一の試料が、MDSに関して処置される前に対象から採取される、本発明1010～1012のいずれかの方法。

[本発明1015]

第二の試料が、MDSに関して処置された後に対象から採取される、本発明1010～1012のいずれかの方法。

[本発明1016]

変異対立遺伝子頻度が、次世代シークエンシング、質量分析による遺伝子型決定、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応、一塩基多型(SNP)アレイ、および分裂間期蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)分析からなる群より選択される方法によって決定される、本発明1010～1012のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記変異がサイレント変異ではない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1018]

MDSに関連する少なくとも1つの危険因子を検出する段階をさらに含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記危険因子がIPSSスコアである、本発明1018の方法。

[本発明1020]

前記危険因子が核型である、本発明1018の方法。

[本発明1021]

前記危険因子が芽球比率である、本発明1018の方法。

[本発明1022]

前記危険因子が血球減少症である、本発明1018の方法。

[本発明1023]

前記危険因子が年齢である、本発明1018の方法。

[本発明1024]

前記核酸試料が対象の骨髄から単離される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1025]

検出する段階が、次世代ゲノムシークエンシングおよび／または質量分析による遺伝子型決定によって行われる、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1026]

表6から選択される対応する遺伝子を検出する複数の検出試薬を含む、キット。

[本発明1027]

検出試薬が1つまたは複数のオリゴヌクレオチドを含む、本発明1026のキット。

[本発明1028]

ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子を検出するための試薬と、キットを使用するための説明書とを含む、キット。

[本発明1029]

TP53を検出するための試薬をさらに含む、本発明1028のキット。

[本発明1030]

ETV6、EZH2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、SRSF2、U2AF1、およびSF3B1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子の変異パターンを含む、MDS発現プロファイル。

[本発明1031]

本発明1030の1つまたは複数のMDS発現プロファイルと、任意で追加の試験結果および対象情報とを含む、機器読み取り可能な媒体。

本発明の他の特色および利点は、以下の詳細な説明および添付の特許請求の範囲から明らかとなるであろう。