

【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】令和2年2月6日(2020.2.6)

【公表番号】特表2019-502384(P2019-502384A)

【公表日】平成31年1月31日(2019.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2019-004

【出願番号】特願2018-535034(P2018-535034)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/04

G 0 1 N 33/574 D

C 1 2 Q 1/6869 Z

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月23日(2019.12.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0203

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0203】

本明細書中で言及された全ての特許及び刊行物は、各々の独立した特許及び刊行物が具体的かつ個別的に参照により組み込まれていることが示されているかのように、同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれている。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

癌患者における疾患の不均一性を検出する方法であって、

(a) 該患者から取得した血液試料中の有核細胞の、免疫蛍光染色及び形態的特徴づけを含む直接的分析を実施して、循環腫瘍細胞(CTC)を同定し、かつ計数すること；

(b) 該試料から該CTCを単離すること；

(c) ゲノムパラメータを個別に特徴づけて、該CTCの各々に対するゲノムプロファイルを作成すること；及び

(c) 該プロファイルに基づいて該癌患者における疾患の不均一性を決定すること、を含む、前記方法。

(構成2)

前記癌が、前立腺癌である、構成1記載の方法。

(構成3)

前記前立腺癌が、ホルモン不応性である、構成2記載の方法。

(構成4)

前記有核細胞の免疫蛍光染色が、汎サイトケラチン、表面抗原分類(CD)45、及びジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)を含む、構成1記載の方法。

(構成5)

前記ゲノムパラメータが、コピー数多型(CNV)シグネチャーを含む、構成1記載の方法

(構成 6)

前記コピー数多型 (CNV) シグネチャーが、遺伝子の増幅又は欠失を含む、構成5記載の方法。

(構成 7)

前記CNVシグネチャーが、アンドロゲン非依存的細胞成長と関連する遺伝子を含む、構成6記載の方法。

(構成 8)

前記欠失が、ホスファターゼ・テンシン・ホモログ遺伝子 (PTEN) の喪失を含む、構成6記載の方法。

(構成 9)

前記遺伝子の増幅が、AR遺伝子の増幅を含む、構成6記載の方法。

(構成 10)

前記ゲノムパラメータが、ゲノム不安定性を含む、構成1記載の方法。

(構成 11)

前記ゲノム不安定性が、大規模トランジション (LST) を測定することによって特徴づけられる、構成10記載の方法。

(構成 12)

前記ゲノム不安定性がゲノム変化率 (PGA) を測定することによって特徴づけられる、構成10記載の方法。

(構成 13)

不均一性が高いことにより、アンドロゲン受容体標的化療法に抵抗性のある患者が特定される、構成1記載の方法。

(構成 14)

CTC間の多様性が高いことが、タキサンベースの化学療法への抵抗性と関連しない、構成1記載の方法。

(構成 15)

癌患者において疾患の表現型上の不均一性を検出する方法であって、(a) 該患者から取得した血液試料中の有核細胞の、免疫蛍光染色及び形態的特徴づけを含む直接的分析を実施して、循環腫瘍細胞 (CTC) を同定し、かつ計数すること ; (b) 各々の前記CTCの複数の形態的特徴及びタンパク質発現特徴の存在を検出して、CTCの亜型を同定すること、並びに(c) 前記CTCの亜型の数に基づいて該癌患者における疾患の表現型上の不均一性を決定すること、を含む前記方法。

(構成 16)

表現型上の不均一性が高いことにより、アンドロゲン受容体標的化療法に抵抗性のある患者が特定される、構成1記載の方法。

(構成 17)

CTC間の表現型上の不均一性が高いことが、タキサンベースの化学療法への抵抗性と関連しない、構成1記載の方法。

(構成 18)

大きな核、高い核エントロピー、及び高頻度の核小体を特徴とするCTCの亜型を検出することをさらに含む、構成14記載の方法。

(構成 19)

前記CTCの亜型の普及率の検出をさらに含み、ここで前記普及率が、アンドロゲン受容体標的化療法及びタキサンベースの化学療法の両方に対する不良な転帰と関連付けられる、構成14記載の方法。

(構成 20)

癌患者における循環腫瘍細胞 (CTC) の表現型の分析に基づいてLSTスコアを決定する方法であって、(a) 該患者から取得した血液試料中の有核細胞の、免疫蛍光染色及び形態的特徴づけを含む直接的分析を実施して、CTCを同定し、かつ計数すること ; (b) 各々の前記CTCの複数の形態的特徴及びタンパク質発現特徴の存在を検出して、CTCの亜型を同定す

ること、並びに(c) 1以上のCTCの垂型の頻度に基づいて該癌患者のLSTスコアを決定すること、を含む前記方法。

(構成21)

前記癌が、前立腺癌である、構成20記載の方法。

(構成22)

前記前立腺癌が、ホルモン不応性である、構成21記載の方法。

(構成23)

前記有核細胞の免疫蛍光染色が、汎サイトケラチン、表面抗原分類(CD)45、及びジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)を含む、構成20記載の方法。

(構成24)

前記特徴が、表1に記載されている特徴から選択される、構成20記載の方法。

(構成25)

前記特徴が、核/細胞質比、核及び細胞質の真円度、核エントロピー、CKの発現、及びARの発現から選択される、構成20記載の方法。

(構成26)

前記特徴が、核面積、核凸面面積、核斑、核長軸、細胞質面積、細胞質凸面面積、細胞質短軸、ホルモン受容体発現、及び細胞質長軸から選択される、構成20記載の方法。

(構成27)

前記ホルモン受容体がアンドロゲン受容体(AR)である、構成26記載の方法。