

【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5月7日 (2015.5.7)

【公表番号】特表2014-509868(P2014-509868A)  
 【公表日】平成26年4月24日 (2014.4.24)  
 【年通号数】公開・登録公報2014-021  
 【出願番号】特願2014-501270(P2014-501270)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)  
 G 0 1 N 37/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A  
 G 0 1 N 33/53 M  
 G 0 1 N 33/574 A  
 G 0 1 N 37/00 1 0 2  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】  
 【提出日】平成27年3月20日 (2015.3.20)  
 【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】

発現の閾値レベルと比較した、被験体から得た前立腺癌細胞を含むサンプル中の遺伝子産物の発現のレベルを、前立腺癌を有する該被験体が再発するか否かについての指標とする方法であって、該方法は、

該サンプル中の配列番号 4、配列番号 20、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 11、および配列番号 17 から選択されるヌクレオチドの該遺伝子産物の発現のレベルを決定する工程；ならびに

該遺伝子産物の発現のレベルと、該発現の閾値レベルとを比較する工程；  
 を包含し、ここで該発現の閾値レベルを超える該遺伝子産物の発現のレベルは、該被験体が再発することを示す、方法。

【請求項 2】

前記遺伝子産物は、mRNA を含み、前記発現のレベルを決定する工程は、ノーザンブロットティング、インサイチュハイブリダイゼーション、RNAse 保護アッセイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、定量的リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、遺伝子発現の連続分析 (SAGE)、広範囲並行シグナチャー配列決定法、マイクロアレイ分析、および次世代配列決定法による定量的 RNA コピー数分析から選択される方法を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ヌクレオチドは、配列番号 4 であり、前記発現のレベルは、マイクロアレイ分析を使用して決定される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記発現の閾値レベルは、サンプルのセット中の配列番号 4 の発現を定量し；該サンプルのセットから、配列番号 4 の最高の発現を有するサンプルのサブセットを選択し；そして該発現の閾値レベルとして配列番号 4 の最低の発現を有する該サブセットのメンバーの発現のレベルを選択することによって、決定される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記発現の閾値レベルは、サンプルのセット中の配列番号 4 の発現を定量し；該サンプルのセットから、配列番号 4 の最高の発現を有するサンプルのサブセットを選択し；そして該発現の閾値レベルとして該サブセットのメンバーの発現のメジアンレベルを設定することによって、決定される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記サンプルのサブセットは、配列番号 4 の発現に関して、サンプルの上位十分位数である、請求項 4 および 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記遺伝子産物は、タンパク質を含み、前記発現レベルを決定する工程は、バイオマーカーを、前記生物学的サンプルを含む混合物に特異的に結合させ得る試薬を添加する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記試薬は、抗体を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記試薬は、標識を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記発現レベルを決定する工程は、ELISA、イムノプロット、フローサイトメトリー、免疫組織化学、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロット、免疫蛍光アッセイ、ポリアクリルアミドゲルシフトアッセイ、および化学発光アッセイから選択される方法を含む、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記発現レベルを決定する工程は、MALDI-TOF 質量分析法、LC/Q-TOF-E SITANDEM 質量分析法、核磁気共鳴分光法、二次元ポリアクリルアミド・ゲル電気泳動法、およびドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド・ゲル電気泳動法から選択される方法を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記サンプル中の前記遺伝子産物の発現のレベルと、同じ被験体に由来する非癌性細胞のものとを比較する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記非癌性組織は、前記前立腺癌細胞を含む前記サンプルに由来する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記再発は、処置後 70 ヶ月未満で起こる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記再発は、処置後 1 ヶ月～30 ヶ月の間に起こる、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記被験体は、ヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の方法を実行するのに使用されるキットであって、該キットは、  
配列番号 4、配列番号 20、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 11、および配列番号 17 から選択されるヌクレオチドの遺伝子産物に特異的に結合する第 1 の試薬；ならびに

該遺伝子産物の発現の閾値レベルの指標であって、ここで該発現の閾値レベルを超える該遺伝子産物の発現のレベルは、被験体が再発することを示す、指標を含む、キット。

## 【請求項 18】

前記遺伝子産物は、mRNAであり、前記第1の試薬は、該遺伝子産物の全てもしくは一部に相補的である核酸を含む、請求項17に記載のキット。

## 【請求項 19】

前記第1の試薬は、第1のオリゴヌクレオチドを含む、請求項18に記載のキット。

## 【請求項 20】

前記第1のオリゴヌクレオチドは、核酸増幅における使用のために構成されたオリゴヌクレオチドプライマーである、請求項19に記載のキット。

## 【請求項 21】

前記第1のオリゴヌクレオチドは、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応における使用のために構成されたオリゴヌクレオチドプローブである、請求項16に記載のキット。

## 【請求項 22】

前記第1のオリゴヌクレオチドは、標識を含む、請求項21に記載のキット。

## 【請求項 23】

前記第1のオリゴヌクレオチドは、固体支持体に固定される、請求項19に記載のキット。

## 【請求項 24】

前記固体支持体に固定された第2のオリゴヌクレオチドをさらに含み、複数の前記オリゴヌクレオチドは、アレイを形成するように配置される、請求項23に記載のキット。

## 【請求項 25】

前記遺伝子産物は、タンパク質であり、前記第1の試薬は、抗体である、請求項17に記載のキット。

## 【請求項 26】

前記第1の試薬は、標識を含む、請求項25に記載のキット。

## 【請求項 27】

第2の試薬をさらに含み、該第2の試薬は、前記第1の試薬を特異的に結合する、請求項25または26に記載のキット。

## 【請求項 28】

前記指標は、数値を含む、請求項17に記載のキット。

## 【請求項 29】

前記指標は、前記発現の閾値レベルのものに類似の結果を提供するように構成されたコントロールを含む、請求項17に記載のキット。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

開示されるのはまた、癌（例えば、前立腺癌）を有する被験体の予後を決定するためのアレイである。いくつかの実施形態において、上記アレイは、TPX2、KIF11、ZWILCH、MYC、DEPDC1、CDCA3、HMGB2、およびCDC20の核酸もしくはタンパク質のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、もしくは全て）を特異的に検出し得る複数の因子（例えば、プローブおよび/もしくは抗体）を含む固体支持体である。他の実施形態において、上記アレイは、表1における遺伝子のうちの1つ以上を特異的に検出し得る複数の因子（例えば、プローブおよび/もしくは抗体）を含む固体支持体である。アレイはまた、他の分子（例えば、陽性コントロール（ハウスキーピング遺伝子が挙げられる）および陰性コントロール、ならびに他の癌予後関連分子を含み得る。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

前立腺癌を有する被験体が再発するか否かを予測するための方法であって、該方法は、該被験体からサンプルを得る工程であって、ここで該生物学的サンプルは、前立腺癌細胞を含む、工程；

該サンプル中の配列番号 1、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 11、配列番号 17、および配列番号 20 から選択されるヌクレオチドの遺伝子産物の発現のレベルを決定する工程；ならびに

該遺伝子産物の発現のレベルと、発現の閾値レベルとを比較する工程；

を包含し、ここで該発現の閾値レベルを超える該遺伝子産物の発現のレベルは、該被験体が再発することを示す、方法。

(項目 2)

前記遺伝子産物は、mRNA を含み、前記発現のレベルを決定する工程は、ノーザンブロットティング、インサイチュハイブリダイゼーション、RNAse 保護アッセイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、定量的リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、遺伝子発現の連続分析 (SAGE)、広範囲並行シグナチャー配列決定法、マイクロアレイ分析、および次世代配列決定法による定量的 RNA コピー数分析から選択される方法を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記ヌクレオチドは、配列番号 4 であり、前記発現のレベルは、マイクロアレイ分析を使用して決定される、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記発現の閾値レベルは、サンプルのセット中の配列番号 4 の発現を定量し；該サンプルのセットから、配列番号 4 の最高の発現を有するサンプルのサブセットを選択し；そして該発現の閾値レベルとして配列番号 4 の最低の発現を有する該サブセットのメンバーの発現のレベルを選択することによって、決定される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記発現の閾値レベルは、サンプルのセット中の配列番号 4 の発現を定量し；該サンプルのセットから、配列番号 4 の最高の発現を有するサンプルのサブセットを選択し；そして該発現の閾値レベルとして該サブセットのメンバーの発現のメジアンレベルを設定することによって、決定される、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

前記サンプルのサブセットは、配列番号 4 の発現に関して、サンプルの上位十分位数である、項目 4 および 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記遺伝子産物は、タンパク質を含み、前記発現レベルを決定する工程は、バイオマーカーを、前記生物学的サンプルを含む混合物に特異的に結合させ得る試薬を添加する工程を包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記試薬は、抗体を含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記試薬は、標識を含む、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

前記発現レベルを決定する工程は、ELISA、イムノブロット、フローサイトメトリー、免疫組織化学、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロット、免疫蛍光アッセイ、ポリアクリルアミドゲルシフトアッセイ、および化学発光アッセイから選択される方法を含む、項目 8 または 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記発現レベルを決定する工程は、MALDI-TOF 質量分析法、LC/Q-TOF-EESI タンデム質量分析法、核磁気共鳴分光法、二次元ポリアクリルアミド・ゲル電気泳動法、およびドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド・ゲル電気泳動法から選択される方法を含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 2 )

前記サンプル中の前記遺伝子産物の発現のレベルと、同じ被験体に由来する非癌性細胞のものとを比較する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記非癌性組織は、前記前立腺癌細胞を含む前記サンプルに由来する、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

予測される前記再発は、処置後 7 0 ヶ月未満で起こる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

予測される前記再発は、処置後 1 ヶ月 ~ 3 0 ヶ月の間に起こる、項目 1 0 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記被験体は、ヒトである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

項目 1 に記載の方法を実行するのに使用されるキットであって、該キットは、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 7、および配列番号 2 0 から選択されるヌクレオチドの遺伝子産物に特異的に結合する第 1 の試薬；ならびに

該遺伝子産物の発現の閾値レベルの指標であって、ここで該発現の閾値レベルを超える該遺伝子産物の発現のレベルは、被験体が再発することを示す、指標を含む、キット。

( 項目 1 8 )

前記遺伝子産物は、mRNAであり、前記第 1 の試薬は、該遺伝子産物の全てもしくは一部に相補的である核酸を含む、項目 1 7 に記載のキット。

( 項目 1 9 )

前記第 1 の試薬は、第 1 のオリゴヌクレオチドを含む、項目 1 8 に記載のキット。

( 項目 2 0 )

前記第 1 のオリゴヌクレオチドは、核酸増幅における使用のために構成されたオリゴヌクレオチドプライマーである、項目 1 9 に記載のキット。

( 項目 2 1 )

前記第 1 のオリゴヌクレオチドは、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応における使用のために構成されたオリゴヌクレオチドプローブである、項目 1 6 に記載のキット。

( 項目 2 2 )

前記第 1 のオリゴヌクレオチドは、標識を含む、項目 2 1 に記載のキット。

( 項目 2 3 )

前記第 1 のオリゴヌクレオチドは、固体支持体に固定される、項目 1 9 に記載のキット。

( 項目 2 4 )

前記固体支持体に固定された第 2 のオリゴヌクレオチドをさらに含み、複数の前記オリゴヌクレオチドは、アレイを形成するように配置される、項目 2 3 に記載のキット。

( 項目 2 5 )

前記遺伝子産物は、タンパク質であり、前記第 1 の試薬は、抗体である、項目 1 7 に記載のキット。

( 項目 2 6 )

前記第 1 の試薬は、標識を含む、項目 2 5 に記載のキット。

( 項目 2 7 )

第 2 の試薬をさらに含み、該第 2 の試薬は、前記第 1 の試薬を特異的に結合する、項目 2 5 または 2 6 に記載のキット。

( 項目 2 8 )

前記指標は、数値を含む、項目 1 7 に記載のキット。

( 項目 2 9 )

前記指標は、前記発現の閾値レベルのものに類似の結果を提供するように構成されたコントロールを含む、項目 1 7 に記載のキット。