

【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23年10月27日(2011.10.27)

【公表番号】特表2010-538610(P2010-538610A)

【公表日】平成22年12月16日(2010.12.16)

【年通号数】公開・登録公報2010-050

【出願番号】特願2010-524221(P2010-524221)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 31/7088 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

C 12 N 15/00 A

A 61 K 45/00

A 61 P 35/00

A 61 K 31/7088

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月7日(2011.9.7)

【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】

対象における、卵巣癌または卵巣癌を発病する危険性を検出する方法であって、
前記対象からの試験試料中の少なくとも1つのm i Rのレベルを測定するステップを含み
、ここで、少なくとも1つのm i Rが、m i R - 2 0 5、m i R - 2 1 およびm i R - 1
8 2 からなる群から選択され、

正常試料と比較した1つもしくは複数のm i Rの発現の差が、卵巣類内膜癌を示している
、前記方法。

【請求項2】

さらに2またはそれ以上のm i Rの発現レベルを組み合わせる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

対象における、卵巣癌または卵巣癌を発病する危険性を検出する方法であって、
前記対象からの試験試料中の少なくとも1つのm i Rのレベルを測定するステップを含み
、ここで、少なくとも1つのm i Rが、m i R - 2 0 0 a、m i R - 2 0 0 b、m i R -
2 0 0 c、m i R - 1 4 1、m i R - 1 9 9 a、m i R - 1 4 0、m i R - 1 4 5 および
m i R - 1 2 5 b 1 を含むm i Rプロフィールから選択され、

対照試料中の対応するm i Rのレベルに対する、前記試験試料中の前記m i Rのレベルの
変化が、前記対象における、卵巣癌または卵巣癌を発病する危険性を示している、前記方法。

【請求項4】

正常試料と比較したm i R - 2 0 0 a、m i R - 2 0 0 b、m i R - 2 0 0 c もしくは
m i R - 1 4 1 の少なくとも1つの発現の増加、および/またはm i R - 1 9 9 a、m i

R - 140、m i R - 145もしくはm i R - 125b1の少なくとも1つの発現の減少が、卵巣癌を示している、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

m i R発現と卵巣癌または卵巣癌の素因との間の相関を同定するステップを含み、
(a)疾患または病状を有する、または有する疑いのある対象からの試料から単離された前記m i Rを標識化するステップと、
(b)前記m i Rをm i Rアレイにハイブリダイズするステップと、
(c)前記アレイへのm i Rハイブリダイゼーションを決定するステップと、
(d)参照と比較して、前記疾患または病状を表す、試料中に特異的に発現したm i Rを同定するステップと、を含む、請求項3または4に記載の方法。

【請求項6】

前記卵巣癌が、明細胞、漿液性または卵巣類内膜癌のうちの1つもしくは複数である、請求項3～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

試験試料が卵巣癌細胞を含み、それにより卵巣癌細胞が、漿液性、非漿液性、類内膜、非類内膜、明細胞、非明細胞、低分化および非低分化のうちの組織型により区別される、請求項3～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記m i Rプロファイルが、図3Aまたは図3Bに示される1つもしくは複数のm i Rをさらに含み、そのm i Rプロフィールが漿液性卵巣癌を示している、請求項3～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記m i Rプロファイルが、図3Aまたは図3Bに示される1つもしくは複数のm i Rをさらに含み、そのm i Rプロフィールが卵巣類内膜癌を示している、請求項3～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記m i Rプロファイルが、図3Aまたは図3Bに示される1つもしくは複数のm i Rをさらに含み、そのm i Rプロフィールが明細胞卵巣癌を示している、請求項3～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記対象がヒトである、請求項3～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

(1)前記対象から得られた試験試料からRNAを逆転写して、1組の標的オリゴデオキシヌクレオチドを提供するステップと、
(2)前記標的オリゴデオキシヌクレオチドを、m i R N A特異的プローブオリゴヌクレオチドを含むマイクロアレイにハイブリダイズして、前記試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを提供するステップと、
(3)前記試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを、対照試料から生成されたハイブリダイゼーションプロファイルと比較するステップと、を含み、
少なくとも1つのm i Rの信号の変化が、前記対象における、卵巣癌または卵巣癌を発病する危険性を示している、請求項3～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

さらに2またはそれ以上のm i Rの発現レベルを組み合わせる、請求項3～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

i) m i R - 200a、m i R - 200b、m i R - 200c、m i R 141を含むm i Rプロフィールから選択される1つもしくは複数のm i Rの発現もしくは活性を阻害する1つもしくは複数の薬剤、
ii)前記m i Rの1つもしくは複数の標的遺伝子の発現を高める1つもしくは複数の薬剤、または、

i i i) i) および i i) の 1 つもしくは複数の薬剤の組合せを含む、卵巣癌細胞の増殖を阻害するための医薬組成物。

【請求項 15】

前記細胞が、ヒト細胞である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

m i R - 2 0 0 a、m i R - 2 0 0 b、m i R - 2 0 0 c および m i R - 1 4 1 の発現が上方制御され、共通推定標的として、卵巣癌において下方制御されている腫瘍抑制因子 B A P 1、B R C A 1 関連タンパク質を有する、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

さらに 2 またはそれ以上の m i R の発現レベルを組み合わせる、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

正常組織と比較して、卵巣癌細胞における m i R - 2 1、m i R - 2 0 3、m i R - 1 4 6、m i R - 2 0 5、m i R - 3 0 - 5 p および m i R - 3 0 c のうちの 1 つもしくは複数のレベルを調節するための医薬組成物であって、有効量の脱メチル化剤を含む、前記医薬組成物。

【請求項 19】

前記薬剤が 5 - アザ - 2 ' - デオキシシチジン であり、それにより、前記 1 つもしくは複数の m i R レベルが増加する、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 20】

さらに 2 又はそれ以上の m i R の発現レベルを組み合わせる、請求項 1 8 または 1 9 に記載の方法。

【請求項 21】

卵巣癌であると診断された対象における、m i R - 2 1、m i R - 2 0 3、m i R - 1 4 6、m i R - 2 0 5、m i R - 3 0 - 5 p および m i R - 3 0 c を含む m i R プロファイルのうちの 1 つもしくは複数の m i R の発現を変化させるための医薬組成物であって、それらの過剰発現を担う DNA 低メチル化機構を制御する薬剤を含む、前記医薬組成物。

【請求項 22】

さらに 2 またはそれ以上の m i R の発現レベルを組み合わせる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 23】

対照細胞に対し、対象の癌細胞において少なくとも 1 つの m i R が下方制御されている、卵巣癌を有する前記対象中の卵巣癌を治療するための医薬組成物であって、前記対象における癌細胞の増殖が阻害されるように、有効量の少なくとも 1 つの単離 m i R を含み、ここで、前記少なくとも 1 つの単離 m i R が、m i R - 1 9 9 a、m i R - 1 4 0、m i R - 1 4 5 および m i R - 1 2 5 b 1、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 24】

対照細胞に対し、対象の癌細胞において少なくとも 1 つの m i R が上方制御されている、卵巣癌を有する前記対象中の卵巣癌を治療するための医薬組成物であって、前記対象における癌細胞の増殖が阻害されるように、有効量の前記少なくとも 1 つの m i R の発現を阻害するための化合物を含み、ここで、前記少なくとも 1 つの m i R が、m i R - 2 0 0 a、m i R - 2 0 0 b、m i R - 2 0 0 c および m i R - 1 4 1、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 25】

少なくとも 1 つの単離 m i R および薬学的に許容される担体を含む、卵巣癌を治療するための医薬組成物であって、前記少なくとも 1 つの m i R が、m i R - 2 0 0 a、m i R - 2 0 0 b、m i R - 2 0 0 c、m i R - 1 4 1、m i R - 1 9 9 a、m i R - 1 4 0、m i R - 1 4 5 および m i R - 1 2 5 b 1、ならびにこれらの組合せからなる群から選択さ

れる、前記医薬組成物。

【請求項 26】

少なくとも1つのmiR発現阻害剤化合物および薬学的に許容される担体を含む、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記少なくとも1つのmiR発現阻害剤化合物が、miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、およびこれらの組合せからなる群から選択されるmiRに特異的である、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

卵巣癌抗癌剤を同定する方法であって、試験薬剤を細胞に提供するステップと、卵巣癌細胞における減少した発現レベルに関連する少なくとも1つのmiRのレベルを測定するステップとを含み、好適な対照細胞にに対する、前記細胞における前記miRのレベルの増加が、前記試験薬剤が卵巣癌抗癌剤であることを示し、前記miRが、miR-199a、miR-140、miR-145、miR-125b1、およびこれらの組合せからなる群から選択される、前記方法。

【請求項 29】

卵巣癌抗癌剤を同定する方法であって、試験薬剤を細胞に提供するステップと、卵巣癌細胞における増加した発現レベルに関連する少なくとも1つのmiRのレベルを測定するステップとを含み、好適な対照細胞にに対する、前記細胞における前記miRのレベルの減少が、前記試験薬剤が卵巣癌抗癌剤であることを示し、前記miRが、miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、およびこれらの組合せからなる群から選択される、前記方法。

【請求項 30】

個体の卵巣癌を検出するためのキットであって、

miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-199a、miR-140、miR-145およびmiR-125b1、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される1つもしくは複数のmiRを検出するための1つもしくは複数の試薬、

miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-199a、miR-140、miR-145およびmiR-125b1、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される1つもしくは複数のmiRの1つもしくは複数の標的遺伝子、または

これらの組合せ、
を備えるキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】図面

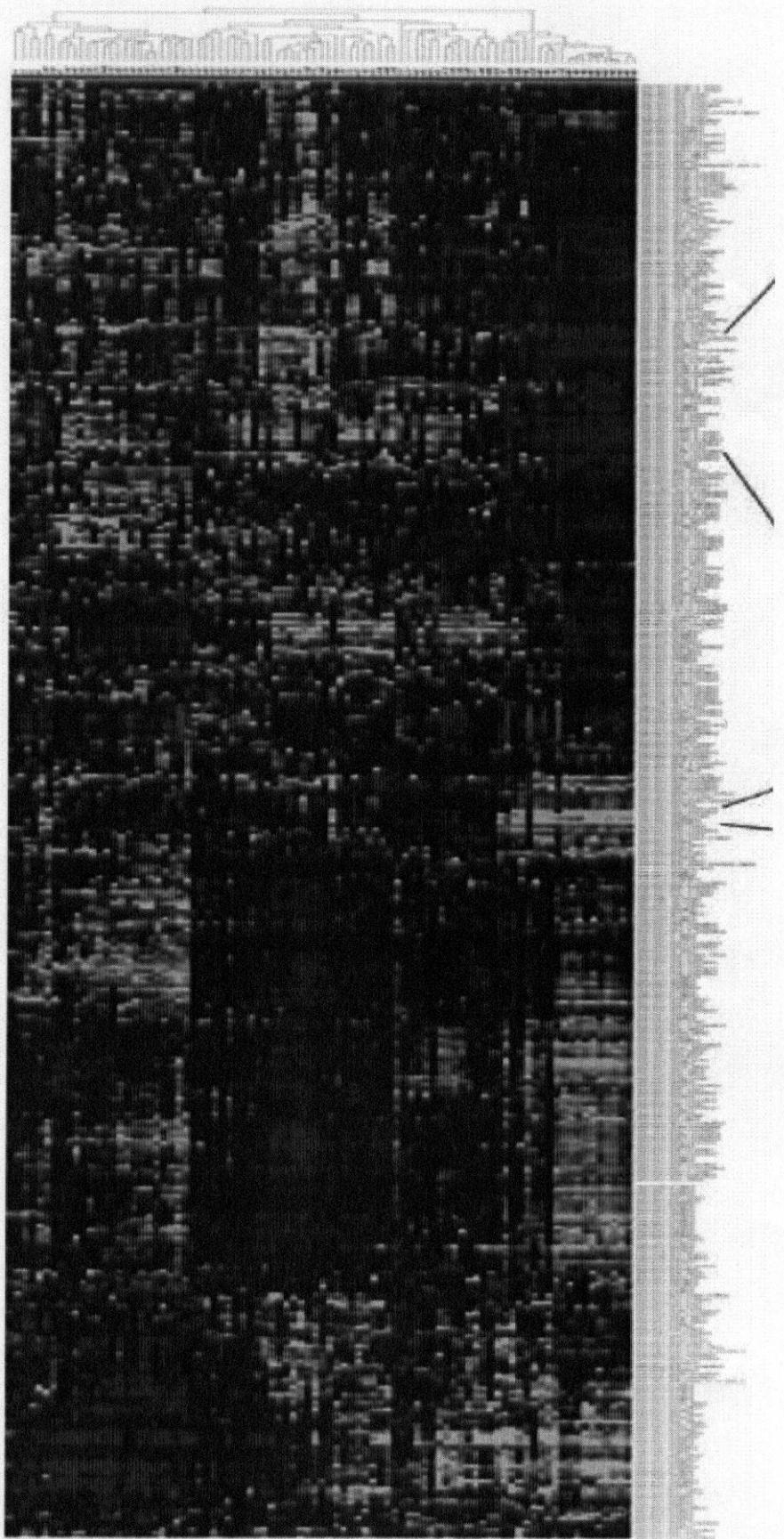
【補正対象項目名】図1-1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 - 1】

図 1 A



【手続補正 3】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 - 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 - 2】

図 1 B

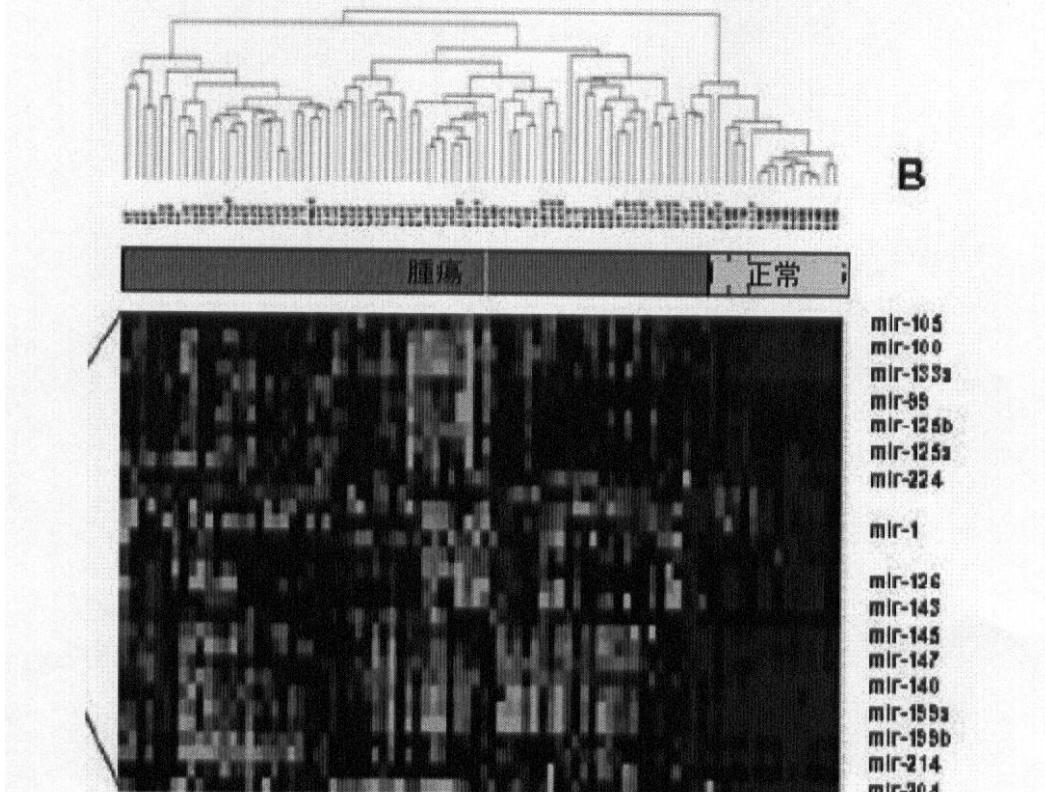
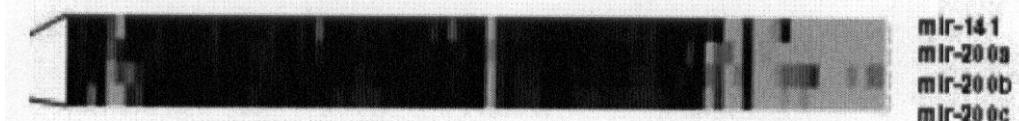


図 1 C



【手続補正 4】

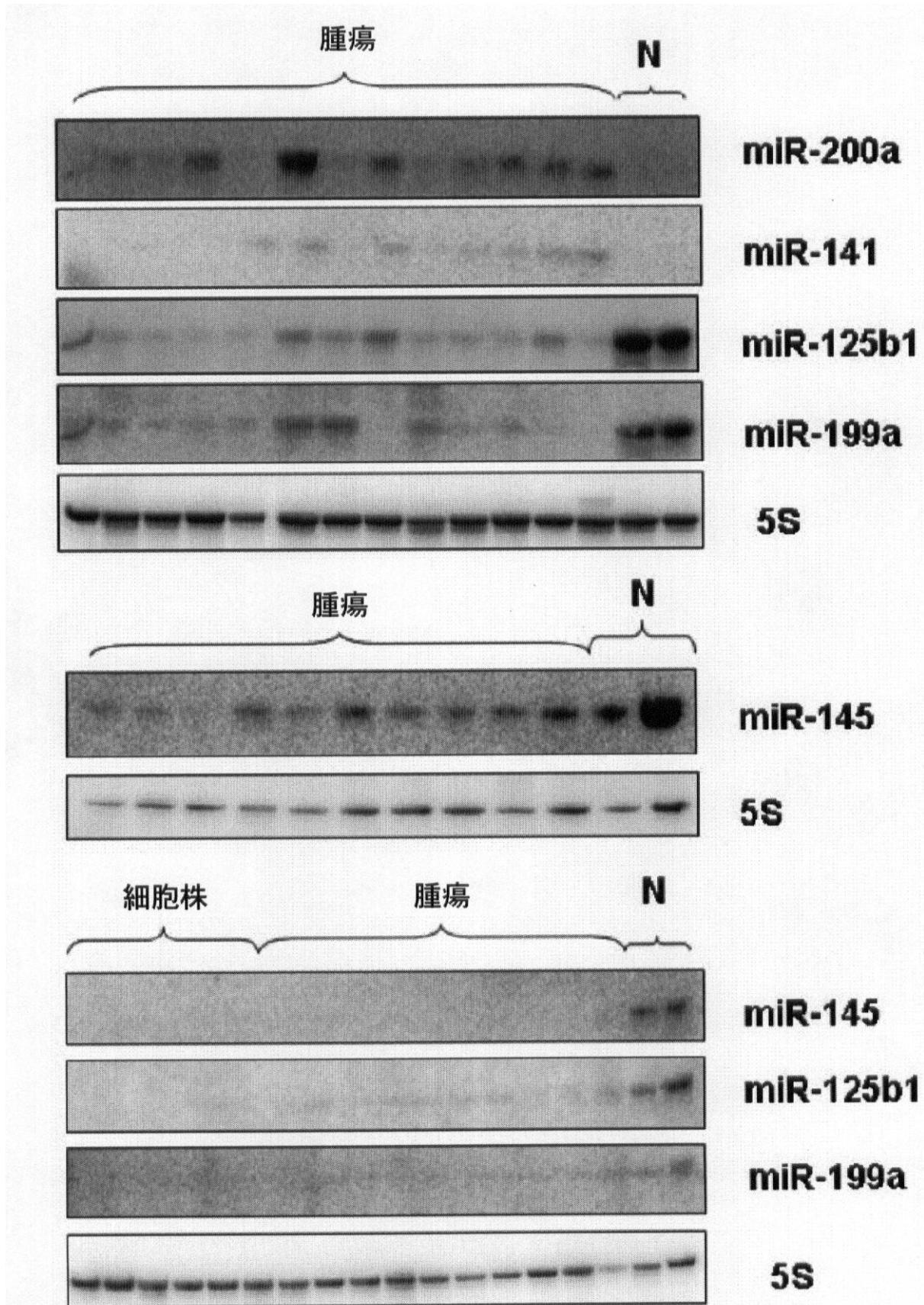
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 A

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 A】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】図面

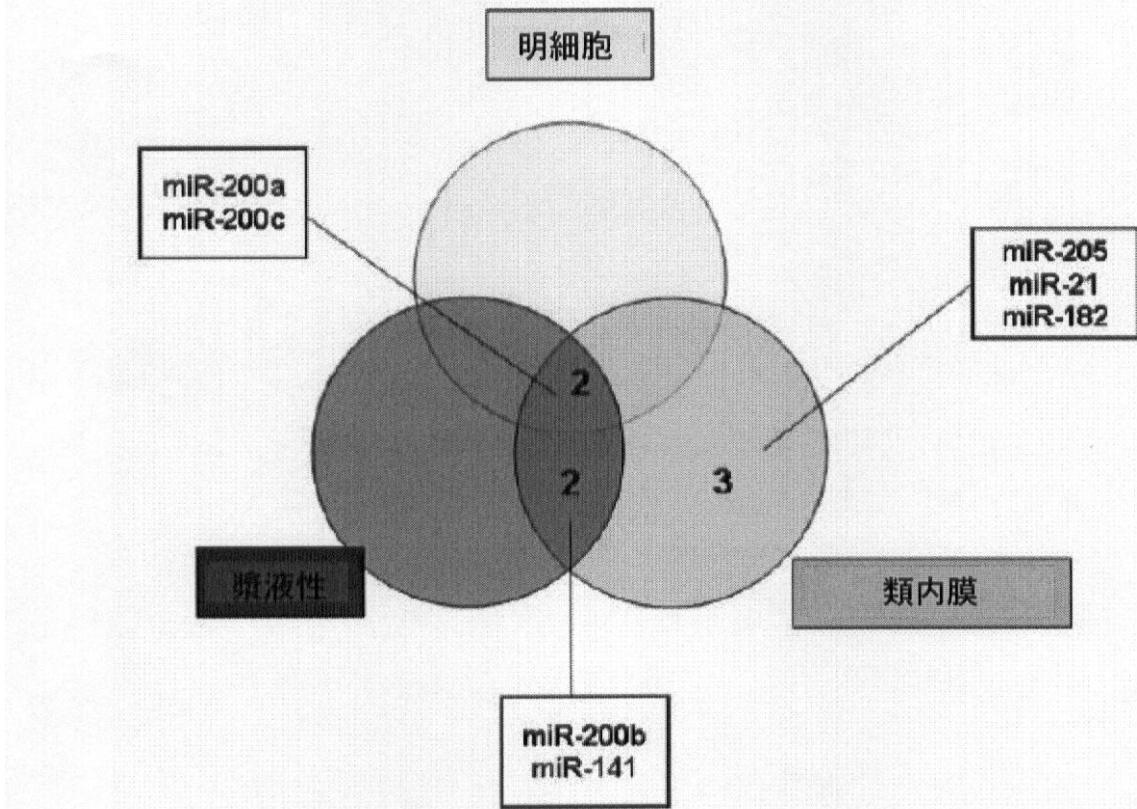
【補正対象項目名】図 3 A

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図3A】

正常試料に対し腫瘍において上方調節されている



【手続補正6】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図4】

図4 A

mir-222

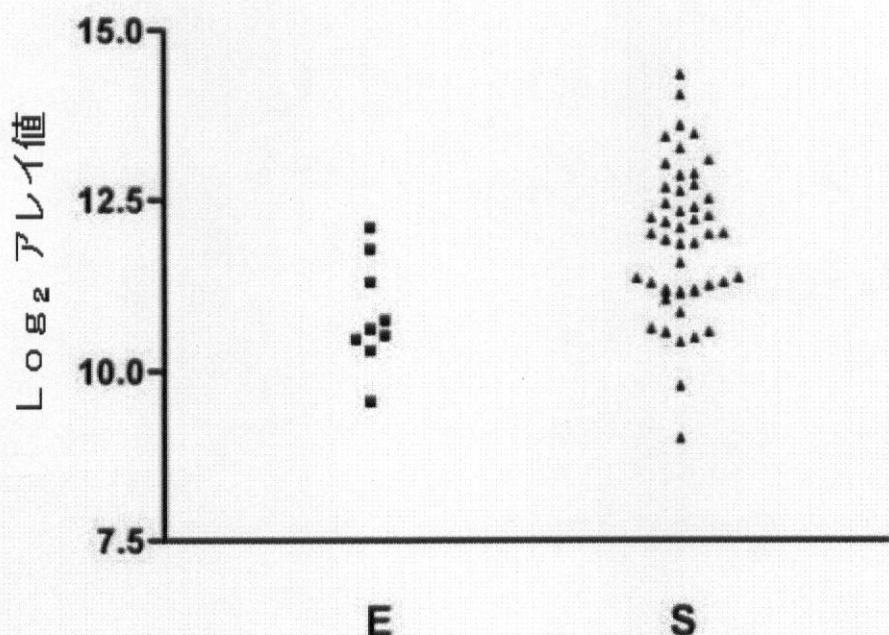
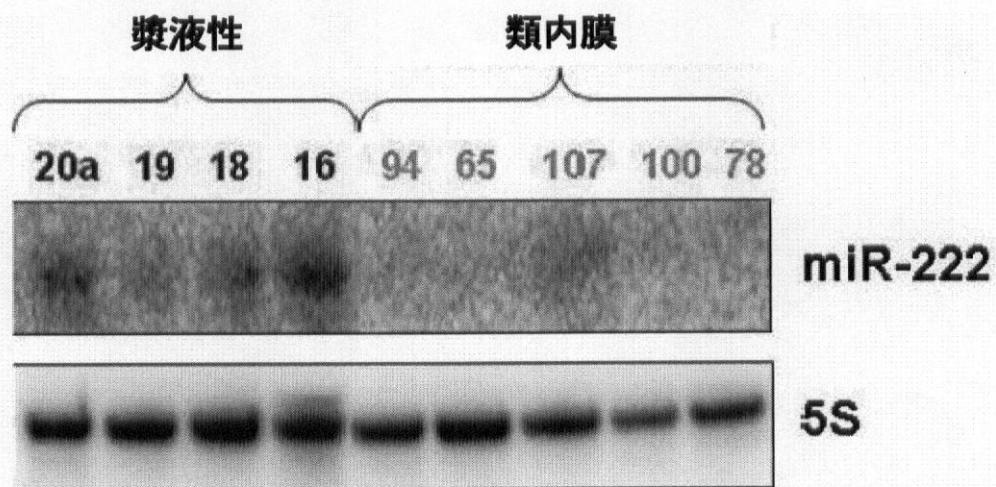


図4 B



【手続補正7】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図5-1

【補正方法】変更

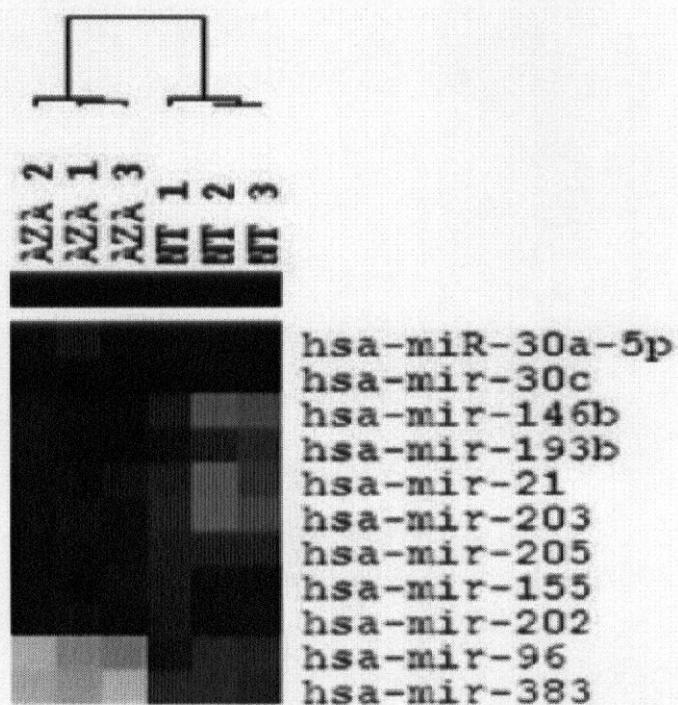
【補正の内容】

【図5-1】

図5 A

miR 名称	FDR	幾何平均比率 A Z A / N T
hsa-mir-21	0.002013	4.277
hsa-mir-203	0.0067368	3.826
hsa-mir-146b	0.0095114	2.968
hsa-mir-205	0.0121302	2.877
hsa-miR-30a-5p	0.0160979	2.047
hsa-miR-96	0.0161969	0.476
hsa-mir-155	0.018638	1.784
hsa-mir-383	0.018638	0.474
hsa-miR-30c	0.018638	2.286
hsa-mir-193b	0.018638	2.09
hsa-mir-202	0.018638	1.782

図5 B



【手続補正8】

【補正対象書類名】図面

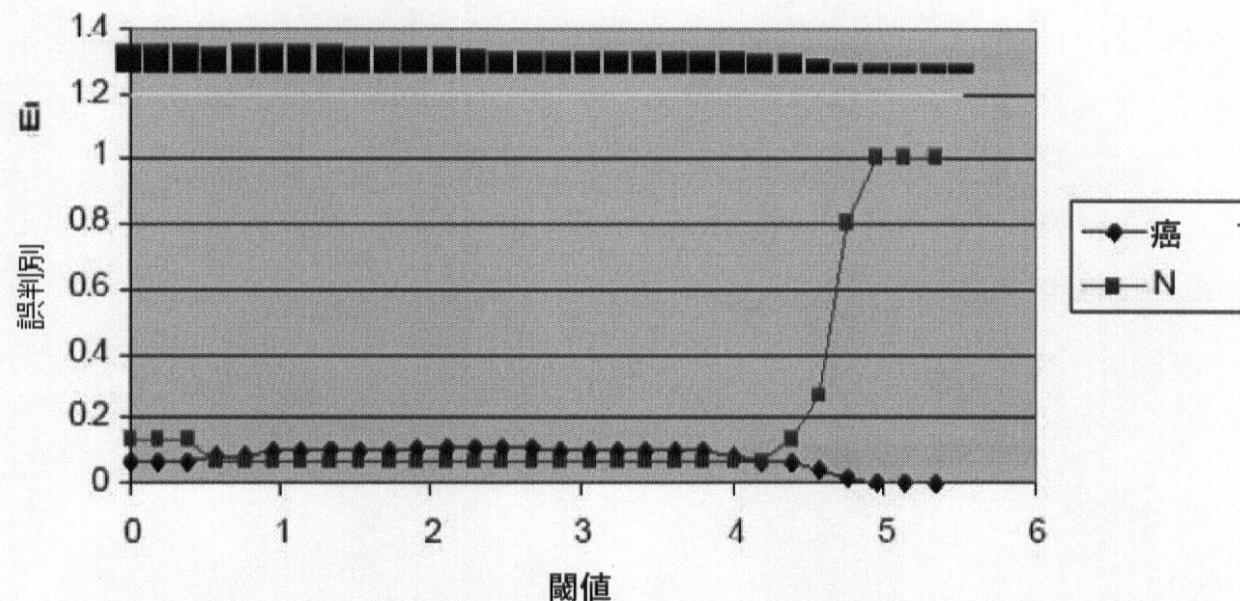
【補正対象項目名】図 6 A

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 6 A】

個々のCVプロット



【手続補正 9】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 7 - 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 7 - 1】

図 7 A

