

【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2010-538653(P2010-538653A)

【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2010-525014(P2010-525014)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 G

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 37/00 1 0 2

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

【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】

被験者における疾患または障害の診断または予後診断のために、被験者に由来するサンプルを分析する方法であって、以下：

i) 被験者由来のサンプルから単離した微小胞内の、少なくとも 1 つの m i R のレベルを決定する；そして

i i) 少なくとも 1 つの m i R のレベルをコントロールと比較する、ここで、コントロールのレベルと比較しての、少なくとも 1 つの m i R のレベルの変化が当該疾患または障害の診断または予後診断のための指標である、を含む、前記方法。

【請求項 2】

変化が、コントロールのレベルと比較しての、被験者由来の単離微小胞内の少なくとも

1つのmiRのレベルの増加であり、さらに：

- i) 少なくとも1つのmiRが、表Iに示した群およびその組み合わせより選択される；
  - ii) 少なくとも1つのmiRが、表IIに示したフィルタリング後の発現された血漿miRの群、およびその組み合わせより選択される；
  - iii) 少なくとも1つのmiRが、表IIIに示した群およびその組み合わせより選択される；
  - iv) 少なくとも1つのmiRが、表Vに示した群およびその組み合わせより選択される；または
  - v) 少なくとも1つのmiRが、表VIに示した群およびその組み合わせより選択される、
- 請求項1に記載の方法。

【請求項3】

変化が、コントロールのレベルと比較しての、被験者由来の単離微小胞内の少なくとも1つのmiRのレベルの減少であり、さらに：

- i) 少なくとも1つのmiRが、表Iに示した群およびその組み合わせより選択される；
  - ii) 少なくとも1つのmiRが、表IIに示したフィルタリング後の発現された血漿miRの群、およびその組み合わせより選択される；
  - iii) 少なくとも1つのmiRが、表IIIに示した群およびその組み合わせより選択される；
  - iv) 少なくとも1つのmiRが、表Vに示した群およびその組み合わせより選択される；または
  - v) 少なくとも1つのmiRが、表VIに示した群およびその組み合わせより選択される、
- 請求項1に記載の方法。

【請求項4】

疾患または障害が、表Iに列記された以下のもの：結腸腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、B細胞リンパ腫、脾癌、びまん性大細胞型BCL、CLL、膀胱癌、腎癌、低酸素腫瘍、子宮筋腫、卵巣癌、C型肝炎ウイルスに関連する肝細胞癌、ALL、アルツハイマー病、骨髓線維症、真性多血症、血小板血症、HIV、HIV-1潜伏期、の1つを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

少なくとも1つのmiRが：

- i) 血漿微小胞内に見出され、そして以下：miR-223、miR-484、miR-191、miR-146a、miR-016、miR-26a、miR-222、miR-024、miR-126、およびmiR-32、の1つまたはそれより多くを包含する；または
  - ii) PBMC内に見出され、そして以下：miR-223、miR-150、miR-146b、miR-016、miR-484、miR-146a、miR-191、miR-026a、miR-019b、およびmiR-020aの、1つまたはそれより多くを包含する、
- 請求項1に記載の方法。

【請求項6】

疾患が結腸腺癌であり、そして少なくとも以下のMiR：miR-20a、miR-21、miR-106a、miR-181bおよびmiR-203が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が結腸直腸癌であり、そして少なくとも以下のMiR：miR-19a、miR-21、miR-127、miR-31、miR-96、miR-135bおよびmiR-183が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；

そして少なくとも以下のmi R ; mi R - 30 c、mi R - 133 a、mi R - 143、mi R - 133 bおよびmi R - 145が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が前立腺癌であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 21が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmi R : mi R - 15 a、mi R - 16 - 1、mi R - 143およびmi R - 145が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が肺癌であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 17 - 92、mi R - 19 a、mi R - 21、mi R - 92、mi R - 155、mi R - 191、mi R - 205およびmi R - 210が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmi R : mi R - let - 7が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が乳癌であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 21およびmi R - 155が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmi R : mi R - 125 bおよびmi R - 145が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がB細胞リンパ腫であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 155、mi R - 17 - 92、mi R - 19 a、mi R - 92、mi R - 142、mi R - 155、mi R - 221、mi R - 17 - 92、mi R - 19 a、mi R - 21、mi R - 92、mi R - 155、mi R - 191、mi R - 205、およびmi R - 210が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が脾癌であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 103、mi R - 107、mi R - 18 a、mi R - 31、mi R - 93、mi R - 221、mi R - 224およびmi R - 155が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmi R : mi R - 133 a、mi R - 216、mi R - 217が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がびまん性大細胞型BCLであり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 155およびmi R - 17 - 92が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が慢性リンパ性白血病であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 23 b、mi R - 24 - 1、mi R - 146、mi R - 155、mi R - 195、mi R - 221、mi R - 331、mi R - 29 a、mi R - 195、mi R - 34 a、およびmi R - 29 cが、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmi R : mi R - 15 a、mi R - 16 - 1、mi R - 29およびmi R - 223が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が膀胱癌であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 223、mi R - 26 b、mi R - 221、mi R - 103 - 1、mi R - 185、mi R - 23 b、mi R - 203、mi R - 17 - 5 p、mi R - 23 a、およびmi R - 205が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が腎癌であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 28、mi R - 185、mi R - 27、およびmi R - let - 7 f - 2が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が低酸素腫瘍であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R - 23、mi R - 24、mi R - 26、mi R - 27、mi R - 103、mi R - 107、mi R - 181、mi R - 210、およびmi R - 213が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が子宮筋腫であり、そして少なくとも以下のMi R : mi R let - 7ファミリー、mi R - 21、mi R - 23 b、mi R - 29 b、およびmi R - 197が、被験者

の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患が卵巣癌であり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 199\*、miR - 200aおよびmiR - 214が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR：miR - 100、miR - let - 7クラスター、およびmiR - 125bが、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がC型肝炎ウイルスに関連する肝細胞癌であり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 122、miR - 100、およびmiR - 10aが、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR：miR - 198およびmiR - 145が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が急性リンパ芽球性白血病（ALL）であり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 128b、miR - 204、miR - 218、miR - 331、miR - 181b - 1、およびmiR - 17 - 92が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患がアルツハイマー病であり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 9およびmiR - 128が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR：miR - 107が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が骨髄線維症であり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 190が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR：miR - 31、miR - 150およびmiR - 95が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が骨髄線維症、真性多血症、または血小板血症の1つまたはそれより多くであり、そして少なくとも以下のmiR：miR - 34a、miR - 342、miR - 326、miR - 105、miR - 149、およびmiR - 147が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がHIVであり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 29a、miR - 29b、miR - 149、miR - 378およびmiR - 324 - 5pが、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる；または

疾患がHIV - 1潜伏期であり、そして少なくとも以下のMiR：miR - 28、miR - 125b、miR - 150、miR - 223およびmiR - 382が、被験者の単離微小胞内で、コントロールと比較してアップレギュレートされる、  
請求項1に記載の方法。

【請求項7】

被験者における、卵巣癌または卵巣癌を発症するリスクを検出する方法であって、以下

；

i) 被験者由来のサンプルから単離した微小胞内の、少なくとも1つのmiRのレベルを決定する；そして

ii) 少なくとも1つmiRのレベルをコントロールと比較し、その場合、コントロール中の対応するmiRのレベルと比較しての、被験者由来の単離微小胞内の少なくとも一つのmiRのレベルの変化が、被験者における卵巣癌または卵巣癌を発症するリスクを示す、

を含む、前記方法。

【請求項8】

(a) 被験者由来の単離微小胞内の少なくとも1つのmiRを標識する；

(b) 標識した少なくとも1つのmiRをmiRアレイとハイブリダイズさせる；

(c) miRアレイに対する標識した少なくとも1つのmiRのハイブリダイゼーションを決定する；そして

(d) コントロールと比較して、単離微小胞内で異なって発現された少なくとも1つの

mi Rを同定すること、  
を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

異なって発現された少なくとも 1 つの mi R の同定が、被験者に関する mi R プロファイルを作成し、そして mi R プロファイルを評価して、被験者中の mi R がコントロールと比較して異なって発現されているかどうかを決定することを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

mi R プロファイルが、表 I - I I I、V - V I に示した 1 つまたはそれより多くの mi R、およびそのサブセットより選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

コントロールが以下から成る群：

i) リファレンススタンダード；

ii) 疾患または障害を有していない被験者由来の少なくとも 1 つの mi R のレベル；  
および

iii) 疾患または障害を提示していない被験者サンプル由来の少なくとも 1 つの mi R のレベル

より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

被験者がヒトである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

疾患を有する被験者の抹消血から単離された、疾患のためのバイオマーカーとしての単離微小胞であって、さらに、

疾患が結腸腺癌であり、そして少なくとも以下の Mi R : mi R - 20 a、mi R - 21、mi R - 106 a、mi R - 181 b および mi R - 203 が、単離微小胞内で、疾患を有しないコントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が結腸直腸癌であり、そして少なくとも以下の Mi R : mi R - 19 a、mi R - 21、mi R - 127、mi R - 31、mi R - 96、mi R - 135 b および mi R - 183 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下の mi R : mi R - 30 c、mi R - 133 a、mi R - 143、mi R - 133 b および mi R - 145 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が前立腺癌であり、そして少なくとも以下の Mi R : mi R - 21 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下の mi R : mi R - 15 a、mi R - 16 - 1、mi R - 143 および mi R - 145 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が肺癌であり、そして少なくとも以下の Mi R : mi R - 17 - 92、mi R - 19 a、mi R - 21、mi R - 92、mi R - 155、mi R - 191、mi R - 205 および mi R - 210 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下の mi R : mi R - let - 7 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が乳癌であり、そして少なくとも以下の Mi R : mi R - 21 および mi R - 155 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下の mi R : mi R - 125 b および mi R - 145 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が B 細胞リンパ腫であり、そして少なくとも以下の Mi R : mi R - 155、mi R - 17 - 92、mi R - 19 a、mi R - 92、mi R - 142、mi R - 155、mi R - 221、mi R - 17 - 92、mi R - 19 a、mi R - 21、mi R - 92、mi R - 155、mi R - 191、mi R - 205、および mi R - 210 が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が膵癌であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 103、miR - 107、miR - 18a、miR - 31、miR - 93、miR - 221、miR - 224およびmiR - 155が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR: miR - 133a、miR - 216、miR - 217が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がびまん性大細胞型BCLであり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 155およびmiR - 17-92が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が慢性リンパ性白血病であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 23b、miR - 24-1、miR - 146、miR - 155、miR - 195、miR - 221、miR - 331、miR - 29a、miR - 195、miR - 34a、およびmiR - 29cが、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR: miR - 15a、miR - 16-1、miR - 29およびmiR - 223が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が膀胱癌であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 223、miR - 26b、miR - 221、miR - 103-1、miR - 185、miR - 23b、miR - 203、miR - 17-5p、miR - 23a、およびmiR - 205が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が腎癌であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 28、miR - 185、miR - 27、およびmiR - let-7f-2が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が低酸素腫瘍であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 23、miR - 24、miR - 26、miR - 27、miR - 103、miR - 107、miR - 181、miR - 210、およびmiR - 213が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が子宮筋腫であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - let-7ファミリー、miR - 21、miR - 23b、miR - 29b、およびmiR - 197が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患が卵巣癌であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 199\*、miR - 200aおよびmiR - 214が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR: miR - 100、miR - let-7クラスター、およびmiR - 125bが、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がC型肝炎ウイルスに関連する肝細胞癌であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 122、miR - 100、およびmiR - 10aが、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR: miR - 198およびmiR - 145が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が急性リンパ芽球性白血病(ALL)であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 128b、miR - 204、miR - 218、miR - 331、miR - 181b-1、およびmiR - 17-92が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患がアルツハイマー病であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 9およびmiR - 128が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以下のmiR: miR - 107が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が骨髄線維症であり、そして少なくとも以下のMiR: miR - 190が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされ；そして少なくとも以

下のmiR:miR-31、miR-150およびmiR-95が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患が骨髄線維症、真性多血症、または血小板血症の1つまたはそれより多くであり、そして少なくとも以下のmiR:miR-34a、miR-342、miR-326、miR-105、miR-149、およびmiR-147が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してダウンレギュレートされる；または

疾患がHIVであり、そして少なくとも以下のMiR:miR-29a、miR-29b、miR-149、miR-378およびmiR-324-5pが、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる；または

疾患がHIV-1潜伏期であり、そして少なくとも以下のMiR:miR-28、miR-125b、miR-150、miR-223およびmiR-382が、単離微小胞内で、コントロール被験者と比較してアップレギュレートされる、前記単離微小胞。

【請求項14】

表I-I I IまたはV-V Iに列記した1つまたはそれより多くのmiR、およびそのサブセットを含有する微小胞を含む、肺の障害のためのバイオマーカー。

【請求項15】

疾患または障害を有する細胞の増殖を阻害するための医薬組成物であって、以下：

a) 表I-I I IまたはV-V Iに示した群およびそのサブセットより選択される1つまたはそれより多くのmiRの発現または活性を阻害する；および/または

b) 表I-I I IまたはV-V Iに示した1つまたはそれより多くのmiRおよびそのサブセットの1つまたはそれより多くの標的遺伝子の発現を高める；

1つまたはそれより多くの薬剤を含み、ここで、1つまたはそれより多くの薬剤が、miRの発現もしくは活性を阻害する、1つもしくはそれより多くの標的遺伝子の発現もしくは活性を高める、またはそれらを組み合わせた結果に帰着し、それにより細胞の増殖を阻害する、前記医薬組成物。

【請求項16】

細胞がヒトの細胞である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

癌治療薬を同定する方法であって、

i) サンプル中の細胞を検査薬と接触させる；そして

ii) 工程i)のサンプル中の少なくとも1つのmiRのレベルを測定し、その場合、コントロール細胞を含有する別のサンプルと比較しての、サンプル中の少なくとも1つのmiRのレベルの変化が、検査薬が治療薬であることを示す、を含む前記方法。

【請求項18】

細胞がヒトの細胞である、請求項18に記載の方法。