

【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24年3月1日(2012.3.1)

【公表番号】特表2010-516291(P2010-516291A)

【公表日】平成22年5月20日(2010.5.20)

【年通号数】公開・登録公報2010-020

【出願番号】特願2009-548281(P2009-548281)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月16日(2012.1.16)

【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】

急性骨髄性白血病（A M L）の被験者の生存予後を検出する方法であって、以下：

A M L の被験者由来の試験試料における少なくとも一つの m i R - 2 0 遺伝子産物のレベルを測定し、そして

被験者の生存予後を検出する、

ことを含み、ここで当該試験試料中の m i R - 2 0 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応する m i R - 2 0 遺伝子産物と比較して高い場合に、当該被験者はより短い全生存予後を有すると決定される、前記方法。

【請求項 2】

以下：m i R - 2 5、m i R - 1 9 1、m i R - 1 9 9 a、及び m i R - 1 9 9 b 並びにそれらの組み合わせ、からなる群より選択される少なくとも一つの m i R 遺伝子産物のレベルを測定することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

試験試料中の少なくとも一つの m i R 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応する m i R 遺伝子産物のレベルよりも低い、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

試験試料中の少なくとも一つの m i R 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応する m i R 遺伝子産物のレベルよりも高い、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

急性骨髄性白血病の被験者の予後を検出する方法であって、当該被験者由来の試験試料における少なくとも一つの m i R - 2 0 遺伝子産物のレベルを測定することを含み、ここ

で：

miR - 20 遺伝子産物はAMLにおける有害な予後に関連し；そして

対象試料中の対応するmiR - 20 遺伝子産物と比較した当該試験試料中のmiR - 20 遺伝子産物のレベルの増加は、有害な予後の指標である、前記方法。

【請求項6】

被験者がより短い全生存の型の急性骨髄性白血病（AML）を有するか、または発症するリスクを有するか否かを検出する方法であって、以下：

（1）被験者から得られた試験試料からのmiR - 20 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

（2）標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR - 20 miRNA - 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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

（3）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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、少なくとも一つのmiR - 20 miRNAのシグナルの増加が、より短い全生存の型のAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、方法。

【請求項7】

被験者が有害な予後を伴う急性骨髄性白血病（AML）を有するか、または発症するリスクを有するか否かを検出する方法であって、以下：

（1）被験者から得られた試験試料からのmiR - 20 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

（2）標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR - 20 miRNA - 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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

（3）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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、当該シグナルの増加が、有害な予後を伴うAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、前記方法。

【請求項8】

急性骨髄性白血病（AML）の被験者において、化学療法失敗リスクを分析する方法であって、以下：

a）AMLの被験者由来の試験試料におけるmiR - 29 遺伝子産物のレベルを測定し、そして

b）被験者の化学療法失敗リスクを予測する、

ここで、試験試料中のmiR - 29 遺伝子産物のレベルが、miR - 29 遺伝子産物の対照レベルに対して減少した場合は、当該被験者はより高い化学療法失敗リスクを有すると予測される、前記方法。

【請求項9】

AMLの被験者が化学療法による治療の誘導失敗を有するか否かを検出する方法であって、以下：

a）AMLの被験者由来の試験試料におけるmiR - 29 遺伝子産物のレベルを測定し、そして

b）被験者の化学療法誘導治療の失敗を予測する、

ここで、試験試料中のmiR - 29 遺伝子産物のレベルが、miR - 29 遺伝子産物の対照レベルに対してより低い場合は、当該被験者はより高い化学療法による治療失敗を有すると予測される、前記方法。

【請求項10】

急性骨髄性白血病の被験者の予後を分析する方法であって、被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR - 29 遺伝子産物のレベルを測定することを含み、ここで：

a) miR - 29 遺伝子産物は、AMLにおける化学療法による治療誘導の失敗と関連しており；そして

b) 試験試料におけるmiR - 29 遺伝子産物のレベルの、miR - 29 遺伝子産物の対照レベルに対する減少は、有害な予後の指標である；
前記方法。

【請求項 11】

被験者が有害な予後を伴う急性骨髄性白血病（AML）を有するか、または発症するリスクを有するか否かを検出する方法であって、以下：

（1）被験者から得られた試験試料からの少なくとも一つのmiR - 29 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

（2）標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR - 29 miRNA - 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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

（3）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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、少なくとも一つのmiR - 29 miRNAのシグナルの、miR - 29 遺伝子産物の対照レベルと比較した減少が、有害な予後を伴うAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、前記方法。

【請求項 12】

miR - 29 遺伝子産物が、miR - 29 b 遺伝子産物である、請求項 8、9、10又は11に記載の方法。

【請求項 13】

miR - 29 遺伝子産物が、miR - 29 c 遺伝子産物である、請求項 8、9、10又は11に記載の方法。

【請求項 14】

化学療法が、イダルビシンである、請求項 8、9又は10に記載の方法。

【請求項 15】

化学療法が、シタラビンである、請求項 8、9又は10に記載の方法。

【請求項 16】

急性骨髄性白血病（AML）の被験者の生存予後を検出する方法であって：

AMLの被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR - 182 遺伝子産物のレベルを測定し、そして、被験者の生存予後を検出することを含み、

ここで当該試験試料中のmiR - 182 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR - 182 遺伝子産物と比較して高い場合に、当該被験者はより短い全生存予後を有すると決定される、前記方法。

【請求項 17】

以下：miR - 20、miR - 25、miR - 191、miR - 199 a、及びmiR - 199 b並びにそれらの組み合わせ、からなる群より選択される少なくとも一つのmiR 遺伝子産物のレベルを測定することをさらに含む、請求項 16に記載の方法。

【請求項 18】

試験試料中の少なくとも一つのmiR 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR 遺伝子産物のレベルよりも低い、請求項 17に記載の方法。

【請求項 19】

試験試料中の少なくとも一つのmiR 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR 遺伝子産物のレベルよりも高い、請求項 17に記載の方法。

【請求項 20】

急性骨髄性白血病の被験者の予後を検出する方法であって：

当該被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR - 182 遺伝子産物のレベルを測定することを含み、

ここで：miR - 182 遺伝子産物はAMLにおける有害な予後に関連しており；そし

て当該試験試料における少なくとも一つのmiR-182遺伝子産物のレベルの、対照試料における対応するmiR-182遺伝子産物のレベルと比較した増加は、有害な予後の指標である；前記方法。

【請求項21】

(1)被験者から得られた試験試料からのmiR-182 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2)標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR-182 miRNA-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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3)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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、少なくとも一つのmiR-182 miRNAのシグナルの増加が、より短い全生存の型のAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

(1)被験者から得られた試験試料からのmiR-182 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2)標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR-182 miRNA-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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3)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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、当該シグナルの増加が、有害な予後を伴うAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

急性骨髄性白血病(AML)の被験者の生存予後を検出する方法であって；

AMLの被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR-191遺伝子産物のレベルを測定し、そして、

被験者の生存予後を検出する、

ことを含み、ここで、当該試験試料中のmiR-191遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR-191遺伝子産物と比較して高い場合に、当該被験者はより短い全生存予後を有すると決定される、前記方法。

【請求項24】

以下：miR-20、miR-25、miR-182、miR-199a、及びmiR-199b並びにそれらの組み合わせ、からなる群より選択される少なくとも一つのmiR遺伝子産物のレベルを測定することをさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

試験試料中の少なくとも一つのmiR遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR遺伝子産物のレベルよりも低い、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

試験試料中の少なくとも一つのmiR遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR遺伝子産物のレベルよりも高い、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

急性骨髄性白血病の被験者の予後を検出する方法であって；

当該被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR-191遺伝子産物のレベルを測定することを含み、

ここで、miR-191遺伝子産物はAMLにおける有害な予後に関連しており；そして当該試験試料における少なくとも一つのmiR-191遺伝子産物のレベルの、対照試料における対応するmiR-191遺伝子産物のレベルと比較した増加は、有害な予後の指標である；前記方法。

【請求項 28】

(1) 被験者から得られた試験試料からの *miR-191* RNA を逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2) 標的オリゴデオキシヌクレオチドを、*miR-191* *miRNA* - 特異的プロ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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3) 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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、少なくとも一つの *miR-191* *miRNA* のシグナルの増加が、より短い全生存の型の AML を有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

(1) 被験者から得られた試験試料からの *miR-191* RNA を逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2) 標的オリゴデオキシヌクレオチドを、*miR-191* *miRNA* - 特異的プロ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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3) 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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、当該シグナルの増加が、有害な予後を伴う AML を有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

急性骨髄性白血病 (AML) の被験者の生存予後を検出する方法であって；

AML の被験者由来の試験試料における少なくとも一つの *miR-199a* 遺伝子産物のレベルを測定し、そして、

被験者の生存予後を検出する、

ことを含み、ここで、当該試験試料中の *miR-199a* 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応する *miR-199a* 遺伝子産物と比較して高い場合に、当該被験者はより短い全生存予後を有すると決定される、前記方法。

【請求項 31】

以下：*miR-20*、*miR-25*、*miR-191*、*miR-182*、及び *miR-199b* 並びにそれらの組み合わせ、からなる群より選択される少なくとも一つの *miR* 遺伝子産物のレベルを測定することをさらに含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

試験試料中の少なくとも一つの *miR* 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応する *miR* 遺伝子産物のレベルよりも低い、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

試験試料中の少なくとも一つの *miR* 遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応する *miR* 遺伝子産物のレベルよりも高い、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

急性骨髄性白血病の被験者の予後を検出する方法であって；

当該被験者由来の試験試料における少なくとも一つの *miR-199a* 遺伝子産物のレベルを測定することを含み、

ここで、*miR-199a* 遺伝子産物は AML における有害な予後に関連しており；そして当該試験試料における少なくとも一つの *miR-199a* 遺伝子産物のレベルの、対照試料における対応する *miR-199a* 遺伝子産物のレベルと比較した増加は、有害な予後の指標である；前記方法。

【請求項 35】

(1) 被験者から得られた試験試料からの *miR-199a* RNA を逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2) 標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR-199a miRNA - 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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3) 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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、少なくとも一つのmiR-199a miRNAのシグナルの増加が、より短い全生存の型のAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

(1) 被験者から得られた試験試料からのmiR-191 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2) 標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR-191 miRNA - 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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3) 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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、当該シグナルの増加が、有害な予後を伴うAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、請求項34に記載の方法。

【請求項37】

急性骨髄性白血病（AML）の被験者の生存予後を検出する方法であって：

AMLの被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR-25遺伝子産物のレベルを測定し、そして、

被験者の生存予後を検出する、

ことを含み、ここで、当該試験試料中のmiR-25遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR-25遺伝子産物と比較して高い場合に、当該被験者はより短い全生存予後を有すると決定される、前記方法。

【請求項38】

以下：miR-20、miR-181、miR-191、miR-199a、及びmiR-199b並びにそれらの組み合わせ、からなる群より選択される少なくとも一つのmiR遺伝子産物のレベルを測定することをさらに含む、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

試験試料中の少なくとも一つのmiR遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR遺伝子産物のレベルよりも低い、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

試験試料中の少なくとも一つのmiR遺伝子産物のレベルが、対象試料中の対応するmiR遺伝子産物のレベルよりも高い、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

急性骨髄性白血病の被験者の予後を検出する方法であって、当該被験者由来の試験試料における少なくとも一つのmiR-25遺伝子産物のレベルを測定することを含み、ここで、

miR-25遺伝子産物はAMLにおける有害な予後に関連しており；そして

当該試験試料における少なくとも一つのmiR-25遺伝子産物のレベルの、対照試料における対応するmiR-25遺伝子産物のレベルと比較した増加は、有害な予後の指標である；前記方法。

【請求項42】

被験者が、より短い全生存の型の急性骨髄性白血病（AML）を有するか、または発症するリスクを有するか否かを検出する方法であって、以下：

(1) 被験者から得られた試験試料からのmiR-25 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2) 標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR-25 miRNA - 特異的プローブ

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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3) 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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、少なくとも一つのmiR-25 miRNAのシグナルの増加が、より短い全生存の型のAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、前記方法。

【請求項43】

被験者が有害な予後を伴う急性骨髄性白血病(AML)を有するか、または発症するリスクを有するか否かを検出する方法であって、以下：

(1) 被験者から得られた試験試料からのmiR-25 RNAを逆転写することにより、標的オリゴデオキシヌクレオチドのセットを用意し；

(2) 標的オリゴデオキシヌクレオチドを、miR-25 miRNA-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させることにより、試験試料のハイブリダイゼーションプロファイルを用意し；そして

(3) 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じさせたハイブリダイゼーションプロファイルと比較する；

ここで、当該シグナルの増加が、有害な予後を伴うAMLを有するか又は発症するリスクを有する被験者であることの指標である、前記方法。