

【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9月22日(2011.9.22)

【公表番号】特表2010-535507(P2010-535507A)

【公表日】平成22年11月25日(2010.11.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-047

【出願番号】特願2010-520284(P2010-520284)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 A

C 12 Q 1/68 Z N A A

G 01 N 33/53 M

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月4日(2011.8.4)

【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】

インスリン増殖因子-2(IGF2)遺伝子における一塩基多型(SNP)についてヘテロ接合体であるヒト個体におけるRNAの対立遺伝子特異的な発現を定量化する方法であって、

SEQ ID NO: 4、10、1、2、3、5、6、7、8、9、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択されるSNPの各々の多型選択肢(polymorphic option)を含むRNAの量を、個体由来の試料において定量化する段階；ならびに

SNPの各々の多型選択肢を含んだRNAの相対量を、IGF2遺伝子のインプリンティングの消失と関連付ける段階

を含む方法。

【請求項2】

関連付ける段階が、RNAの相対量を、がんの予後もしくは診断またはがんを処置するための薬物の効力の予測と関連付ける段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

試料が血液、大便または組織試料である、請求項1記載の方法。

【請求項4】

RNAをcDNAに逆転写し、対立遺伝子特異的なcDNAの量を用いて、RNAの量を判定する、請求項1記載の方法。

【請求項5】

個体がSNPについてホモ接合性またはヘテロ接合性であるかどうかを判定する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項6】

ヒト個体におけるSNP遺伝子型を判定する方法であって、

個体由来のゲノムDNAを含有する試料において、一塩基多型(SNP)の多型位置のヌクレオ

チドを判定する段階を含み、SNPがSEQ ID NO: 4、10、2、3、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択され、かつヌクレオチドが表2Aまたは2Bに示される下線が引かれたヌクレオチドである

方法。

#### 【請求項 7】

SNPの一方の対立遺伝子(またはその相補体)と、SNPの他方の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの単離されたポリヌクレオチドであって、該SNPが、SEQ ID NO: 4、10、2、3、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択される、ポリヌクレオチド。

#### 【請求項 8】

ポリヌクレオチドの最後から2番目のまたは最後の3'ヌクレオチドが、SNPの多型ヌクレオチドとハイブリダイズする、請求項7記載のポリヌクレオチド。

#### 【請求項 9】

インスリン様増殖因子2 (IGF2) cDNAにおけるプライマーとして機能する、8~100ヌクレオチドの単離されたポリヌクレオチドであって、cDNAとハイブリダイズし、かつ、ポリヌクレオチドの3'ヌクレオチドが、SEQ ID NO: 4、10、2、3、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択されるSNPの多型ヌクレオチドのすぐ上流のヌクレオチドに相補的であるような、ポリヌクレオチド。

#### 【請求項 10】

ポリヌクレオチドの少なくとも10個の連続した3'ヌクレオチドがcDNAに相補的である、請求項9記載のポリヌクレオチド。

#### 【請求項 11】

SEQ ID NO: 4、10、2、3、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択されるSNP配列またはその相補体を含む、単離されたポリヌクレオチドであって、SNPの多型位置のヌクレオチドが、表2Aまたは2Bに示される下線が引かれたヌクレオチドである、単離されたポリヌクレオチド。

#### 【請求項 12】

請求項7または9記載の単離されたポリヌクレオチドを含むキット。

#### 【請求項 13】

SNPの第一の対立遺伝子と、SNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの第一の単離ポリヌクレオチドを含む、請求項12記載のキット。

#### 【請求項 14】

SNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)とSNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを識別する、8~100ヌクレオチドの第二の単離ポリヌクレオチドをさらに含むキットであって、第一のポリヌクレオチドが第一の対立遺伝子における多型ヌクレオチドに相補的であり、第二のポリヌクレオチドが第二の対立遺伝子の多型ヌクレオチドに相補的である、請求項13記載のキット。

#### 【請求項 15】

多型部位を包含するIGF2遺伝子座の領域を増幅するための一種または複数種のプライマーをさらに含むキットであって、該一種または複数種のプライマーが単離ポリヌクレオチドとは異なっている、請求項12記載のキット。

**【請求項 16】**

DNAポリメラーゼをさらに含む、請求項12記載のキット。

**【請求項 17】**

ポリメラーゼが熱安定性DNAポリメラーゼである、請求項12記載のキット。

**【請求項 18】**

逆転写酵素をさらに含む、請求項12記載のキット。

**【請求項 19】**

第一および/または第二のポリヌクレオチドが検出可能に標識される、請求項12記載のキット。

**【請求項 20】**

請求項7または9記載の単離ポリヌクレオチドを含む反応混合物。

**【請求項 21】**

以下を含む、請求項20記載の反応混合物：

SNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)と、SNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの第一の単離ポリヌクレオチド；

熱安定性DNAポリメラーゼ； および

ヒトゲノムDNA、またはヒトRNAの逆転写由来のDNA。

**【請求項 22】**

以下を含む反応混合物：

ポリヌクレオチドがSNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)と、SNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの第一の単離ポリヌクレオチド；

熱安定性DNAポリメラーゼ； および

ヒトゲノムDNA、またはヒトRNAの逆転写由来のDNA。

**【請求項 23】**

第一の単離ポリヌクレオチドがDNAとハイブリダイズする、請求項21記載の反応混合物。

**【請求項 24】**

ポリメラーゼが熱安定性DNAポリメラーゼである、請求項20記載の反応混合物。

**【請求項 25】**

ポリヌクレオチドがSNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)とSNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを識別する、8~100ヌクレオチドの第二の単離ポリヌクレオチドをさらに含む反応混合物であって、第一のポリヌクレオチドが第一の対立遺伝子における多型ヌクレオチドに相補的であり、第二のポリヌクレオチドが第二の対立遺伝子の多型ヌクレオチドに相補的である、請求項20記載の反応混合物。

**【請求項 26】**

多型部位を包含するIGF2遺伝子座の領域を増幅するための一種または複数種のプライマーをさらに含む反応混合物であって、該一種または複数種のプライマーが単離ポリヌクレオチドとは異なっている、請求項20記載の反応混合物。

**【請求項 27】**

インスリン増殖因子-2 (IGF2)遺伝子における少なくとも二種の一塩基多型(SNP)についてヘテロ接合体であるヒト個体におけるRNAの対立遺伝子特異的な発現を定量化する方法であって、

表1A、1B、1C、2A、2Bもしくは2Cの「ブロック」1から各々独立して選択される少なくとも二種のSNPそれぞれの一つもしくは各々の多型選択肢を含むRNAの量を個体由来の試料において定量化する段階； または

表1A、1B、1C、2A、2Bもしくは2Cの「ブロック」2から各々独立して選択される少なくとも二種のSNPそれぞれの一つもしくは各々の多型選択肢を含むRNAの量を個体由来の試料において定量化する段階； または

表1A、1B、1C、2A、2Bもしくは2Cの「ブロック」3から各々独立して選択される少なくとも二種のSNPそれぞれの一つもしくは各々の多型選択肢を含むRNAの量を個体由来の試料において定量化する段階を含む方法。

【請求項28】

試料が血液、大便または組織試料である、請求項27記載の方法。

【請求項29】

SNPの各多型選択肢を含んだRNAの相対量を、IGF2遺伝子のインプリンティングの消失またはがんの素因と関連付ける段階をさらに含む、請求項27記載の方法。

【請求項30】

RNAをcDNAに逆転写し、対立遺伝子特異的なcDNAの量を用いて、RNAの量を判定する、請求項27記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

「連鎖不均衡」とは、特定の多型の、異なる染色体位置にある別の多型との、偶然と予想されるよりも高い頻度での選択的な分離をいう。連鎖不均衡とは、表現型形質が、偶然と予想されるよりも高い頻度で、特定の多型または別の表現型形質との選択的な分離を示す状況も指しうる。

[請求項1001]

インスリン増殖因子-2(IGF2)遺伝子における一塩基多型(SNP)についてヘテロ接合体であるヒト個体におけるRNAの対立遺伝子特異的な発現を定量化する方法であって、

SEQ ID NO: 10、1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択されるSNPの各々の多型選択肢(polymorphic option)を含むRNAの量を、個体由来の試料において定量化する段階；ならびに

SNPの各々の多型選択肢を含んだRNAの相対量を、IGF2遺伝子のインプリンティングの消失と関連付ける段階を含む方法。

[請求項1002]

関連付ける段階が、RNAの相対量を、がんの予後もしくは診断またはがんを処置するための薬物の効力の予測と関連付ける段階を含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1003]

試料が血液、大便または組織試料である、請求項1001記載の方法。

[請求項1004]

RNAをcDNAに逆転写し、対立遺伝子特異的なcDNAの量を用いて、RNAの量を判定する、請求項1001記載の方法。

[請求項1005]

個体がSNPについてホモ接合性またはヘテロ接合性であるかどうかを判定する段階をさらに含む、請求項1001記載の方法。

[請求項1006]

ヒト個体におけるSNP遺伝子型を判定する方法であって、

個体由来のゲノムDNAを含有する試料において、一塩基多型(SNP)の多型位置のヌクレオチドを判定する段階を含み、SNPがSEQ ID NO: 10、2、3、4、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より

選択され、かつヌクレオチドが表2Aまたは2Bに示される下線が引かれたヌクレオチドである  
方法。

[請求項1007]

SNPの一方の対立遺伝子(またはその相補体)と、SNPの他方の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの単離されたポリヌクレオチドであって、該SNPが、SEQ ID NO: 10、2、3、4、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択される、ポリヌクレオチド。

[請求項1008]

ポリヌクレオチドの最後から2番目のまたは最後の3'ヌクレオチドが、SNPの多型ヌクレオチドとハイブリダイズする、請求項1007記載のポリヌクレオチド。

[請求項1009]

インスリン様増殖因子2 (IGF2) cDNAにおけるプライマーとして機能する、8~100ヌクレオチドの単離されたポリヌクレオチドであって、cDNAとハイブリダイズし、かつ、ポリヌクレオチドの3'ヌクレオチドが、SEQ ID NO: 10、2、3、4、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択されるSNPの多型ヌクレオチドのすぐ上流のヌクレオチドに相補的であるような、ポリヌクレオチド。

[請求項1010]

ポリヌクレオチドの少なくとも10個の連続した3'ヌクレオチドがcDNAに相補的である、請求項1009記載のポリヌクレオチド。

[請求項1011]

SEQ ID NO: 10、2、3、4、5、6、7、8、9、1、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、および47からなる群より選択されるSNP配列またはその相補体を含む、単離されたポリヌクレオチドであって、SNPの多型位置のヌクレオチドが、表2Aまたは2Bに示される下線が引かれたヌクレオチドである、単離されたポリヌクレオチド。

[請求項1012]

請求項1007または1009記載の単離されたポリヌクレオチドを含むキット。

[請求項1013]

SNPの第一の対立遺伝子と、SNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの第一の単離ポリヌクレオチドを含む、請求項1012記載のキット。

[請求項1014]

SNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)とSNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを識別する、8~100ヌクレオチドの第二の単離ポリヌクレオチドをさらに含むキットであって、第一のポリヌクレオチドが第一の対立遺伝子における多型ヌクレオチドに相補的であり、第二のポリヌクレオチドが第二の対立遺伝子の多型ヌクレオチドに相補的である、請求項1013記載のキット。

[請求項1015]

多型部位を包含するIGF2遺伝子座の領域を増幅するための一種または複数種のプライマーをさらに含むキットであって、該一種または複数種のプライマーが単離ポリヌクレオチドとは異なっている、請求項1012記載のキット。

[請求項1016]

DNAポリメラーゼをさらに含む、請求項1012記載のキット。

[請求項1017]

ポリメラーゼが熱安定性DNAポリメラーゼである、請求項1012記載のキット。

[請求項1018]

逆転写酵素をさらに含む、請求項1012記載のキット。

[請求項1019]

第一および/または第二のポリヌクレオチドが検出可能に標識される、請求項1012記載のキット。

[請求項1020]

請求項1007または1009記載の単離ポリヌクレオチドを含む反応混合物。

[請求項1021]

以下を含む、請求項1020記載の反応混合物：

SNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)と、SNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの第一の単離ポリヌクレオチド；

熱安定性DNAポリメラーゼ；および

ヒトゲノムDNA、またはヒトRNAの逆転写由来のDNA。

[請求項1022]

以下を含む反応混合物：

ポリヌクレオチドがSNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)と、SNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを、ハイブリダイゼーション反応において識別する、8~100ヌクレオチドの第一の単離ポリヌクレオチド；

熱安定性DNAポリメラーゼ；および

ヒトゲノムDNA、またはヒトRNAの逆転写由来のDNA。

[請求項1023]

第一の単離ポリヌクレオチドがDNAとハイブリダイズする、請求項1021記載の反応混合物。

[請求項1024]

ポリメラーゼが熱安定性DNAポリメラーゼである、請求項1020記載の反応混合物。

[請求項1025]

ポリヌクレオチドがSNPの第一の対立遺伝子(またはその相補体)とSNPの第二の対立遺伝子(またはその相補体)とを識別する、8~100ヌクレオチドの第二の単離ポリヌクレオチドをさらに含む反応混合物であって、第一のポリヌクレオチドが第一の対立遺伝子における多型ヌクレオチドに相補的であり、第二のポリヌクレオチドが第二の対立遺伝子の多型ヌクレオチドに相補的である、請求項1020記載の反応混合物。

[請求項1026]

多型部位を包含するIGF2遺伝子座の領域を増幅するための一種または複数種のプライマーをさらに含む反応混合物であって、該一種または複数種のプライマーが単離ポリヌクレオチドとは異なっている、請求項1020記載の反応混合物。

[請求項1027]

インスリン増殖因子-2 (IGF2)遺伝子における少なくとも二種の一塩基多型(SNP)についてヘテロ接合体であるヒト個体におけるRNAの対立遺伝子特異的な発現を定量化する方法であって、

表1A、1B、1C、2A、2Bもしくは2Cの「ブロック」1から各々独立して選択される少なくとも二種のSNPそれぞれの一つもしくは各々の多型選択肢を含むRNAの量を個体由来の試料において定量化する段階；または

表1A、1B、1C、2A、2Bもしくは2Cの「ブロック」2から各々独立して選択される少なくとも二種のSNPそれぞれの一つもしくは各々の多型選択肢を含むRNAの量を個体由来の試料において定量化する段階；または

表1A、1B、1C、2A、2Bもしくは2Cの「ブロック」3から各々独立して選択される少なくとも二種のSNPそれぞれの一つもしくは各々の多型選択肢を含むRNAの量を個体由来の試料において定量化する段階

を含む方法。

[請求項1028]

試料が血液、大便または組織試料である、請求項1027記載の方法。

[請求項1029]

SNPの各多型選択肢を含んだRNAの相対量を、IGF2遺伝子のインプリンティングの消失またはがんの素因と関連付ける段階をさらに含む、請求項1027記載の方法。

[請求項1030]

RNAをcDNAに逆転写し、対立遺伝子特異的なcDNAの量を用いて、RNAの量を判定する、請求項1027記載の方法。