

【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25年8月15日 (2013.8.15)

【公表番号】特表2012-531210(P2012-531210A)

【公表日】平成24年12月10日 (2012.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-052

【出願番号】特願2012-517803(P2012-517803)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月25日 (2013.6.25)

【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】

少なくとも 1 つの一塩基多型 ( S N P ) を含む B R C A 1 ハプロタイプであって、該 S N P の存在が被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを増加させる、B R C A 1 ハプロタイプ。

【請求項 2】

前記 S N P のそれぞれが、1 つ以上の m i R N A の活性を変化させる、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 3】

前記 S N P が、B R C A 1 遺伝子の非コード領域またはコード領域に位置する、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 4】

前記 S N P が、B R C A 1 遺伝子の非コード領域またはコード領域に位置する、請求項 2 記載のハプロタイプ。

【請求項 5】

前記 S N P が、r a 9 9 1 1 6 3 0、r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5、r s 1 0 6 0 9 1 5、r s 7 9 9 9 1 2、r s 9 9 0 8 8 0 5 および r s 1 7 5 9 9 9 4 8 からなる群から選択される、請求項 1 または 4 記載のハプロタイプ。

【請求項 6】

前記 S N P が、r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5、r s 1 0 6 0 9 1 5 および r s 7 9 9 9 1 2 からなる群から選択される、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 7】

前記 S N P が、r s 8 1 7 6 3 1 8 または r s 1 0 6 0 9 1 5 である、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 8】

r s 8 1 7 6 3 1 8 および r s 1 0 6 0 9 1 5 を含む、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 9】

前記 S N P の存在が、被験体のトリプルネガティブ ( T N ) 乳癌を発症するリスクを増加させる、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 10】

G G A C G C T A ( 配列番号 6 )、G G C C G C T A ( 配列番号 9 )、G G C C G C T G ( 配列番号 10 )、G G A C G C T G ( 配列番号 21 ) または G A A C G T T G ( 配列番号 26 ) のヌクレオチド配列を含む、請求項 1 記載のハプロタイプ。

【請求項 11】

乳癌または卵巣癌を発症するリスクの増加を示す B R C A 1 多型シグネチャーであって、一塩基多型 ( S N P ) r s 8 1 7 6 3 1 8 および r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在または非存在の決定を含み、これらの S N P の存在が乳癌または卵巣癌を発症するリスクの増加を示す、シグネチャー。

【請求項 12】

r s 1 2 5 1 6、r s 3 0 9 2 9 9 5 および r s 7 9 9 9 1 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つの S N P の存在または非存在の決定をさらに含む、請求項 11 記載のシグネチャー。

【請求項 13】

r s 9 9 1 1 6 3 0、r s 9 9 0 8 8 0 5 および r s 1 7 5 9 9 9 4 8 からなる群から選択される少なくとも 1 つの S N P の存在または非存在の決定をさらに含む、請求項 11 または 12 記載のシグネチャー。

【請求項 14】

r s 8 1 7 6 3 1 8 および r s 1 0 6 0 9 1 5 が、少なくとも 1 つのマイクロ RNA ( m i R N A ) の結合効力を変化させる、請求項 11 記載のシグネチャー。

【請求項 15】

r s 1 2 5 1 6、r s 3 0 9 2 9 9 5、r s 7 9 9 9 1 2、r s 9 9 1 1 6 3 0、r s 9 9 0 8 8 0 5 または r s 1 7 5 9 9 9 4 8 が、少なくとも 1 つの m i R N A の結合効力を変化させる、請求項 12 または 13 記載のシグネチャー。

【請求項 16】

前記少なくとも 1 つの m i R N A が m i R - 7 である、請求項 11 記載のシグネチャー。

【請求項 17】

1 つ以上のマイクロ RNA の結合効力を変化させる B R C A 1 遺伝子における S N P の存在または非存在の同定をさらに含む、請求項 1 記載のシグネチャー。

【請求項 18】

前記 S N P が、コード領域または非コード領域内に存在する、請求項 17 記載のシグネチャー。

【請求項 19】

前記非コード領域が、3' 非翻訳領域 ( U T R )、イントロン、遺伝子間領域、シス調節エレメント、プロモーターエレメント、エンハンサーエレメントまたは 5' 非翻訳領域 ( U T R ) である、請求項 18 記載のシグネチャー。

【請求項 20】

前記コード領域がエクソンである、請求項 18 記載のシグネチャー。

【請求項 21】

前記乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、請求項 11 記載のシグネチャー。

【請求項 22】

B R C A 1 遺伝子の発現を減少させ、かつ被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを増加させる S N P を同定する方法であって、該方法は：

該被験体から得られた試験試料由来の D N A 配列内の少なくとも 1 つの m i R N A 結合部位における S N P の存在または非存在を決定する工程を含み、ここで

該 S N P を含む該少なくとも 1 つの m i R N A 結合部位への少なくとも 1 つの m i R N

Aの結合効力が、対照試料由来の対応するDNA配列における同じmiRNA結合部位への該miRNAの結合効力と比較して、評価されることを特徴とし、そして、

該対照試料と該試験試料との間の、該対応する結合部位への該少なくとも1つのmiRNAの結合効力における統計的に有意な変化の存在が、該SNPの存在または非存在がmiRNA介在性の防御を阻害するかまたはmiRNA介在性のBRCA1遺伝子発現の抑制を増大させることを示し、それによって、被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクもまた増加させるSNPが同定される、方法。

【請求項23】

BRCA1遺伝子の発現を減少させ、かつ被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを増加させるSNPを同定する方法であって、該方法は：

該被験体から得られた試験試料由来のDNA配列中の少なくとも1つのmiRNA結合部位におけるSNPの存在または非存在を決定する工程を含み、ここで、

1つ以上の世界集団における該SNPの予測保有率に関して、乳癌集団または卵巣癌集団内の該SNPの保有率が評価されることを特徴とし、そして

該1つ以上の世界集団と比較した、腫瘍試料中の該SNPの存在または非存在における統計的に有意な増加が、該SNPが乳癌または卵巣癌を発症するリスクの増加に陽性に関連することを示し、BRCA1の発現を減少させる少なくとも1つのmiRNA結合部位内の該SNPの存在または非存在が、該SNPの存在または非存在がmiRNA介在性の防御を阻害するかまたはmiRNA介在性のBRCA1遺伝子発現の抑制を増大させることを示し、それによって、被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクもまた増加させるSNPが同定される、方法。

【請求項24】

前記被験体が、乳癌または卵巣癌と診断されている、請求項22または23記載の方法。

【請求項25】

前記対照試料が、いかなる癌も有するとは診断されていない被験体から得られる、請求項22記載の方法。

【請求項26】

前記miRNA結合部位が、実験的に決定されるか、データベースで同定されるか、またはアルゴリズムを使用して予測される、請求項22または23記載の方法。

【請求項27】

前記SNPの存在または非存在が、実験的に決定されるか、データベースで同定されるか、またはアルゴリズムを使用して予測される、請求項22または23記載の方法。

【請求項28】

前記結合効力が、インビトロまたはエクスピボで評価される、請求項22記載の方法。

【請求項29】

前記乳癌が、散发性または遺伝性である、請求項22または23記載の方法。

【請求項30】

前記卵巣癌が、散发性または遺伝性である、請求項22または23記載の方法。

【請求項31】

少なくとも1つのDNA配列における該少なくとも1つのSNPの存在を、乳癌または卵巣癌を発症するリスクを有する被験体を同定するための指標とする方法であって、該方法は：

該被験体から得られた試料由来の少なくとも1つのDNA配列において、rs12516、rs8176318、rs3092995およびrs799912からなる群から選択される少なくとも1つのSNPの存在を決定する工程を含み、ここで、

該少なくとも1つのDNA配列における該少なくとも1つのSNPの存在が、該被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを、正常な被験体と比較して10倍増加させる、方

法。

【請求項 3 2】

r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在を決定する工程をさらに含み、前記少なくとも 1 つの D N A 配列における r s 1 0 6 0 9 1 5 ならびに r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5 および r s 7 9 9 9 1 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つの S N P の合わせた存在が、前記被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを、正常な被験体と比較して 1 0 0 倍増加させる、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3】

正常な被験体が、r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5、r s 7 9 9 9 1 2 または r s 1 0 6 0 9 1 5 を保有しない被験体である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 4】

前記乳癌が、散発性または遺伝性である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 5】

前記卵巣癌が、散発性または遺伝性である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 6】

少なくとも 1 つの D N A 配列における r s 8 1 7 6 3 1 8 または r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在を、トリプルネガティブ ( T N ) 乳癌を発症するリスクを有する被験体を同定するための指標とする方法であって、該方法は：

該被験体から得られた試料由来の少なくとも 1 つの D N A 配列において、r s 8 1 7 6 3 1 8 または r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在を決定する工程  
を含み、ここで、

該少なくとも 1 つの D N A 配列における r s 8 1 7 6 3 1 8 または r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在が、該被験体の T N 乳癌を発症するリスクを、正常な被験体と比較して増加させる、方法。

【請求項 3 7】

r s 8 1 7 6 3 1 8 および r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在を決定する工程を含み、前記少なくとも 1 つの D N A 配列における r s 1 0 6 0 9 1 5 および r s 8 1 7 6 3 1 8 の合わせた存在が、前記被験体の T N 乳癌を発症するリスクをさらに増加させる、請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 3 8】

前記乳癌が、散発性または遺伝性である、請求項 3 6 または 3 7 記載の方法。

【請求項 3 9】

前記卵巣癌が、散発性または遺伝性である、請求項 3 6 または 3 7 記載の方法。

【請求項 4 0】

前記被験体がアフリカ系アメリカ人である、請求項 3 6 または 3 7 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】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 1】

本明細書におけるハプロタイプ、シグネチャーおよび方法によって記載されるように、乳癌は、散発性または遺伝性である。また、卵巣癌は、散発性または遺伝性である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

( 項目 1 )

少なくとも 1 つの一塩基多型 ( S N P ) を含む B R C A 1 ハプロタイプであって、該 S N P の存在が被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを増加させる、B R C A 1 ハプ

ロタイプ。

(項目2)

前記SNPのそれぞれが、1つ以上のmiRNAの活性を変化させる、項目1記載のハプロタイプ。

(項目3)

前記SNPが、BRCA1遺伝子の非コード領域またはコード領域に位置する、項目1記載のハプロタイプ。

(項目4)

前記SNPが、BRCA1遺伝子の非コード領域またはコード領域に位置する、項目2記載のハプロタイプ。

(項目5)

前記SNPが、rs9911630、rs12516、rs8176318、rs3092995、rs1060915、rs799912、rs9908805およびrs17599948からなる群から選択される、項目1または4記載のハプロタイプ。

(項目6)

前記SNPが、rs12516、rs8176318、rs3092995、rs1060915およびrs799912からなる群から選択される、項目1記載のハプロタイプ。

(項目7)

前記SNPが、rs8176318またはrs1060915である、項目1記載のハプロタイプ。

(項目8)

rs8176318およびrs1060915を含む、項目1記載のハプロタイプ。

(項目9)

前記SNPの存在が、被験体のトリプルネガティブ(TN)乳癌を発症するリスクを増加させる、項目1記載のハプロタイプ。

(項目10)

GGACGCTA(配列番号6)、GGCCGCTA(配列番号9)、GGCCGCTG(配列番号10)、GGACGCTG(配列番号21)またはGAACGTTG(配列番号26)のヌクレオチド配列を含む、項目1記載のハプロタイプ。

(項目11)

乳癌または卵巣癌を発症するリスクの増加を示すBRCA1多型シグネチャーであって、一塩基多型(SNP)rs8176318およびrs1060915の存在または非存在の決定を含み、これらのSNPの存在が乳癌または卵巣癌を発症するリスクの増加を示す、シグネチャー。

(項目12)

rs12516、rs3092995およびrs799912からなる群から選択される少なくとも1つのSNPの存在または非存在の決定をさらに含む、項目11記載のシグネチャー。

(項目13)

rs9911630、rs9908805およびrs17599948からなる群から選択される少なくとも1つのSNPの存在または非存在の決定をさらに含む、項目11または12記載のシグネチャー。

(項目14)

rs8176318およびrs1060915が、少なくとも1つのマイクロRNA(miRNA)の結合効力を変化させる、項目11記載のシグネチャー。

(項目15)

rs12516、rs3092995、rs799912、rs9911630、rs9908805またはrs17599948が、少なくとも1つのmiRNAの結合効力を変化させる、項目12または13記載のシグネチャー。

( 項目 1 6 )

前記少なくとも1つのmiRNAがmiR - 7である、項目11記載のシグネチャー。

( 項目 1 7 )

1つ以上のマイクロRNAの結合効力を変化させるBRCA1遺伝子におけるSNPの存在または非存在の同定をさらに含む、項目1記載のシグネチャー。

( 項目 1 8 )

前記SNPが、コード領域または非コード領域内に存在する、項目17記載のシグネチャー。

( 項目 1 9 )

前記非コード領域が、3'非翻訳領域(UTR)、イントロン、遺伝子間領域、シス調節エレメント、プロモーターエレメント、エンハンサーエレメントまたは5'非翻訳領域(UTR)である、項目18記載のシグネチャー。

( 項目 2 0 )

前記コード領域がエクソンである、項目18記載のシグネチャー。

( 項目 2 1 )

前記乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、項目11記載のシグネチャー。

( 項目 2 2 )

BRCA1遺伝子の発現を減少させ、かつ被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを増加させるSNPを同定する方法であって、該方法は：

( a ) 試験被験体から試料を得る工程；

( b ) 対照試料を得る工程；

( c ) 該試験試料由来のDNA配列内の少なくとも1つのmiRNA結合部位におけるSNPの存在または非存在を決定する工程；および

( d ) 該SNPを含む該少なくとも1つのmiRNA結合部位への少なくとも1つのmiRNAの結合効力を、該対照試料由来の対応するDNA配列における同じmiRNA結合部位への該miRNAの結合効力と比較して、評価する工程  
を含み、ここで、

該対照試料と該試験試料との間の、該対応する結合部位への該少なくとも1つのmiRNAの結合効力における統計的に有意な変化の存在が、該SNPの存在または非存在がmiRNA介在性の防御を阻害するかまたはmiRNA介在性のBRCA1遺伝子発現の抑制を増大させることを示し、それによって、被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクもまた増加させるSNPを同定する、方法。

( 項目 2 3 )

BRCA1遺伝子の発現を減少させ、かつ被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを増加させるSNPを同定する方法であって、該方法は：

( a ) 試験被験体から試料を得る工程；

( b ) 該試験試料由来のDNA配列中の少なくとも1つのmiRNA結合部位におけるSNPの存在または非存在を決定する工程；および

( c ) 1つ以上の世界集団における該SNPの予測保有率に関して、乳癌集団または卵巣癌集団内の該SNPの保有率を評価する工程  
を含み、

該1つ以上の世界集団と比較した、腫瘍試料中の該SNPの存在または非存在における統計的に有意な増加が、該SNPが乳癌または卵巣癌を発症するリスクの増加に陽性に関連することを示し、BRCA1の発現を減少させる少なくとも1つのmiRNA結合部位内の該SNPの存在または非存在が、該SNPの存在または非存在がmiRNA介在性の防御を阻害するかまたはmiRNA介在性のBRCA1遺伝子発現の抑制を増大させることを示し、それによって、被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクもまた増加させるSNPを同定する、方法。

( 項目 2 4 )

前記試験被験体が、乳癌または卵巣癌と診断されている、項目22または23記載の方

法。

(項目 2 5)

前記対照試料が、いかなる癌も有するとは診断されていない被験体から得られる、項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 6)

前記 m i R N A 結合部位が、実験的に決定されるか、データベースで同定されるか、またはアルゴリズムを使用して予測される、項目 2 2 または 2 3 記載の方法。

(項目 2 7)

前記 S N P の存在または非存在が、実験的に決定されるか、データベースで同定されるか、またはアルゴリズムを使用して予測される、項目 2 2 または 2 3 記載の方法。

(項目 2 8)

前記結合効力が、インビトロまたはエクスピボで評価される、項目 2 2 記載の方法。

(項目 2 9)

前記乳癌が、散発性または遺伝性である、項目 2 2 または 2 3 記載の方法。

(項目 3 0)

前記卵巣癌が、散発性または遺伝性である、項目 2 2 または 2 3 記載の方法。

(項目 3 1)

乳癌または卵巣癌を発症するリスクを有する被験体を同定する方法であって、該方法は：

( a ) 試験被験体から D N A 試料を得る工程；および

( b ) 該試料由来の少なくとも 1 つの D N A 配列において、 r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5 および r s 7 9 9 9 1 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つの S N P の存在を決定する工程

を含み、ここで、

該少なくとも 1 つの D N A 配列における該少なくとも 1 つの S N P の存在が、該被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを、正常な被験体と比較して 1 0 倍増加させる、方法。

(項目 3 2)

r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在を決定する工程をさらに含み、前記少なくとも 1 つの D N A 配列における r s 1 0 6 0 9 1 5 ならびに r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5 および r s 7 9 9 9 1 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つの S N P の合わせた存在が、前記被験体の乳癌または卵巣癌を発症するリスクを、正常な被験体と比較して 1 0 0 倍増加させる、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 3)

正常な被験体が、r s 1 2 5 1 6、r s 8 1 7 6 3 1 8、r s 3 0 9 2 9 9 5、r s 7 9 9 9 1 2 または r s 1 0 6 0 9 1 5 を保有しない被験体である、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 4)

前記乳癌が、散発性または遺伝性である、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 5)

前記卵巣癌が、散発性または遺伝性である、項目 3 1 記載の方法。

(項目 3 6)

トリプルネガティブ ( T N ) 乳癌を発症するリスクを有する被験体を同定する方法であって、該方法は：

( a ) 試験被験体から D N A 試料を得る工程；および

( b ) 該試料由来の少なくとも 1 つの D N A 配列において、r s 8 1 7 6 3 1 8 または r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在を決定する工程

を含み、ここで、

該少なくとも 1 つの D N A 配列における r s 8 1 7 6 3 1 8 または r s 1 0 6 0 9 1 5 の存在が、該被験体の T N 乳癌を発症するリスクを、正常な被験体と比較して増加させる、方法。

( 項目 3 7 )

rs 8 1 7 6 3 1 8 および rs 1 0 6 0 9 1 5 の存在を決定する工程を含み、前記少なくとも 1 つの DNA 配列における rs 1 0 6 0 9 1 5 および rs 8 1 7 6 3 1 8 の合わせた存在が、前記被験体の TN 乳癌を発症するリスクをさらに増加させる、項目 3 6 記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記乳癌が、散発性または遺伝性である、項目 3 6 または 3 7 記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記卵巣癌が、散発性または遺伝性である、項目 3 6 または 3 7 記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記試験被験体がアフリカ系アメリカ人である、項目 3 6 または 3 7 記載の方法。