

【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 29 年 3 月 2 日 (2017.3.2)

【公表番号】特表 2016-507248 (P2016-507248A)  
 【公表日】平成 28 年 3 月 10 日 (2016.3.10)  
 【年通号数】公開・登録公報 2016-015  
 【出願番号】特願 2015-558958 (P2015-558958)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 1 月 25 日 (2017.1.25)

【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】

リンパ系新生物の最小残存病変をモニタリングするためにリンパ系新生物と相関する 1 以上の患者特異的クロノタイプを選択する方法であって、

(a) 患者から取得されたサンプルの T 細胞および / または B 細胞からの核酸分子を増幅する工程であって、該核酸分子は T 細胞受容体遺伝子または免疫グロブリン遺伝子からの組換え DNA 配列を含む、工程と、

(b) 増幅された核酸分子を配列決定してクロノタイププロファイルを形成する工程と

(c) 1 以上の候補クロノタイプのセットを、該クロノタイププロファイルにおけるそれらの頻度に基づいて選択する工程と、

(d) 該セットからの 1 以上の候補クロノタイプを、該患者以外の少なくとも 1 つの個体からのクロノタイプを含有するクロノタイプデータベースのクロノタイプと比較して、各候補クロノタイプの該クロノタイプデータベースにおける存在、非存在および / またはレベルを決定し、該クロノタイプデータベースにおいて所定頻度より大きな頻度を有する候補クロノタイプを該セットから除去する工程と、

(e) 前記最小残存病変をモニタリングするための 1 以上の患者特異的クロノタイプとして、該セット内に残存した候補クロノタイプを選択する工程と、  
 を含む方法。

【請求項 2】

該セットからの 1 以上の候補クロノタイプを該クロノタイプデータベースのクロノタイプと比較して、各候補クロノタイプと該クロノタイプデータベースの各クロノタイプとの間の配列相違を決定し、所定相違未満の配列相違を有する候補クロノタイプを該セットから除去する工程を更に含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

該配列相違が配列距離である、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

該配列距離がハミング (H a m m i n g) 距離であり、

任意選択で、該所定相違が、( i ) 10 以下のハミング距離または ( i i ) 5 以下のハミング距離である、

請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

該クロノタイプデータベースにおける候補クロノタイプの所定頻度が  $10^{-6}$  より大きい、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

該クロノタイプデータベースが個体集団からの各個体からのクロノタイププロファイルデータを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

該集団が少なくとも 10 個の個体を含む、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

各個体からのクロノタイププロファイルデータが少なくとも  $10^4$  個のクロノタイプのヌクレオチド配列を含む、請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

前記 1 以上の患者特異的クロノタイプが、I g H の V D J 再編成、I g H の D J 再編成、I g K の V J 再編成、I g L の V J 再編成、T C R の V D J 再編成、T C R の D J 再編成、T C R の V J 再編成、T C R の V J 再編成、T C R の V D J 再編成、および T C R の V D 再編成からなる群から選択される免疫受容体または免疫受容体成分のセグメントをコードする、それぞれ 25 ~ 400 ヌクレオチドの配列である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

比較する工程が、該候補クロノタイプの配列を該クロノタイプデータベースのクロノタイプの配列とアライメントさせることを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

該候補クロノタイプのセットを選択する工程が、該クロノタイププロファイルにおけるクロノタイプの頻度が 2 % 以上、4 % 以上、または 5 % 以上である場合のクロノタイプを選択することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 12】

比較する工程が、該クロノタイプデータベース内のクロノタイプが候補クロノタイプと同じクランのメンバーである場合、候補クロノタイプが該クロノタイプデータベース内に存在するとみなすことを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

該クロノタイプデータベースのクロノタイプが候補クロノタイプと同じクラン内に存在するのは、( a ) 該クロノタイプデータベースのクロノタイプが該候補クロノタイプに対して少なくとも 90 % 同一である、( b ) 該クロノタイプデータベースのクロノタイプおよび該候補クロノタイプがそれぞれ、免疫グロブリン重鎖からの組換え配列を含み、V H 置換により関連している、( c ) 該クロノタイプデータベースのクロノタイプおよび該候補クロノタイプが、同一に突然変異した V 領域および J 領域を有するが、異なる N D N 領域を有する、または ( d ) 該クロノタイプデータベースのクロノタイプおよび該候補クロノタイプがそれぞれ、免疫グロブリン重鎖からの組換え配列を含み、超突然変異により関連している場合である、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

リンパ系新生物の最小残存病変をモニタリングするためにリンパ系新生物と関連する 1 以上の患者特異的クロノタイプを選択する方法であって、

( a ) 患者から取得されたサンプルの T 細胞および / または B 細胞からの核酸分子 ( 該核酸分子は T 細胞受容体遺伝子または免疫グロブリン遺伝子からの組換え D N A 配列を含む ) を増幅する工程と、

( b ) 増幅された核酸分子を配列決定してクロノタイププロファイルを形成する工程と、

、

( c ) 候補クロノタイプのセットを選択する工程であって、該クロノタイププロファイルにおける候補クロノタイプの頻度のそれぞれは所定診断頻度を超えている、工程と、

( d ) 該セットの各候補クロノタイプの構成成分領域をクロノタイプモデルの対応領域と比較して、各構成成分領域に関する存在の予想頻度を決定する工程と、

( e ) 所定頻度未満の存在頻度の積を有する、最小残存病変をモニタリングするための1以上の患者特異的クロノタイプとして、候補クロノタイプを該セットから選択する工程と、

を含む方法。

【請求項 1 5】

該構成成分領域が V 領域、J 領域および N D N 領域を含むか、または  
該所定診断頻度が 4 % である、  
請求項 1 4 記載の方法。