

【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 19 年 11 月 8 日 (2007.11.8)

【公表番号】特表 2003-509066 (P2003-509066A)

【公表日】平成 15 年 3 月 11 日 (2003.3.11)

【出願番号】特願 2001-523800 (P2001-523800)

【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 A

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 F

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 9 月 7 日 (2007.9.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 試験化合物の毒性可能性の分析の方法であって、a) この化合物で処理された細胞からの核酸試料と b) 核酸バンクとのハイブリダイゼーション工程を少なくとも 1 つ含み、該バンクは、アポトーシスに特徴的な遺伝子又は転写産物 (の 1 部) に特異的なクローンを含み、ハイブリダイゼーションプロファイルが、試験化合物の毒性可能性を表す、方法。

【請求項 2】 試験化合物の毒性可能性の分析の方法であって、a) 未処理の細胞及び該試験化合物で処理された細胞からの RNA に対応する標識された核酸プローブと b) 核酸バンクとの 別の ハイブリダイゼーション工程を少なくとも 1 つ含み、該バンクは、アポトーシスに特徴的な遺伝子又は転写産物 (の 1 部) に特異的なクローンを含み、ハイブリダイゼーションプロファイルが、試験化合物の毒性可能性を表す、方法。

【請求項 3】 核酸プローブ a) が、処理された細胞及び未処理の細胞からのメッセンジャー RNA に対応する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】 核酸プローブ a) が、処理された細胞及び未処理の細胞の RNA から調製された cDNA 又は cDNA 断片である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】 核酸プローブ a) が、増幅産物である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】 核酸プローブ a) が、放射性、蛍光、酵素、又は比色の標識により標識されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】 試験化合物が、個々の化合物であるか、又は他の物質との混合物中に存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】 バンク b) が、アポトーシスの状況において発現レベルが修飾される遺伝子に対応する核酸を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】 バンク b) が、配列の少なくとも一部が、アポトーシスの状況の間にディファレンシャルにスプライシングされる遺伝子の配列に対応する核酸を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】 バンク b) が、請求項 8 記載の核酸及び請求項 9 記載の核酸を含む

、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1】 バンク b) が、アポトーシスの状況にある細胞からの核酸集団と、対照の状況にある細胞からの核酸集団とのハイブリダイゼーション、及び形成されたハイブリッドからの、ディファレンシャルなスプライシングに対応する核酸の分離により調製される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】 調節解除の状況が、アポトーシスを開始させるか又は実行する遺伝子の活性化、好ましくは発現の修飾により誘導される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】 調節解除の状況が、癌抑制遺伝子の活性化、好ましくは発現の誘導又は増強により作製される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】 癌抑制遺伝子が、p 5 3、R b、p 7 3、m y c、T U P R O - 2、及び N H T S の中から選択される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】 調節解除の状況が、細胞の増殖又は生存に関与する遺伝子の活性化、好ましくは発現の修飾により誘導される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】 調節解除の状況が、細胞増殖、細胞生存、又はアポトーシスに関与する遺伝子の全部又は一部の構成性又は誘導可能な活性化、好ましくは発現により誘導される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 7】 バンク b) が、配列番号：1 ~ 3 7 から選択される配列のクローン少なくとも 1 個、より好ましくは少なくとも 5 個を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】 バンク b) が、プローブのセット、特にプローブ 5 個以上、好ましくはプローブ 1 0 個以上を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法であって、該プローブがそれぞれ以下の遺伝子：アルドラゼ A；プロテアソーム 2 6 S の S 4 サブユニット；アルファ - チュープリン；グルコシダーゼ I I；ラミン B 受容体相同体；E F 1 - アルファ；F r a - 1；チロシンキナーゼ A X 1 受容体；スプライソソームプロテイン S A P 6 2；T R A F - 3；E F 2；T E F - 5；C D C 2 5 b；インターロイキン - 1 受容体関連キナーゼ (《I R A K》)；W A F - 1；c - f o s (エキソン 4)；c k s h s 1；P L 1 6；N F A R - 2；ホスファチジルイノシトール 4 - キナーゼ、E R F、E p h 型受容体チロシンキナーゼ (h E p h B 1 b)；S W I / S N F 複合体の B A F 6 0 b タンパク質；E B 1；M S S 1；レチノイン酸アルファ受容体 (R A R a)；翻訳開始因子 e i F 4 A；S T E 2 0 型キナーゼ；タンパク質 H S P 9 0 k d a；リポコルチン I I；タンパク質 T P T 1 (《翻訳制御腫瘍タンパク質》)；H s c 7 0；サイトケラチン 1 8；2 - オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ；ミトコンドリア遺伝子 N A D H 6；ミトコンドリア遺伝子 N A D H デヒドロゲナーゼ 4；ミトコンドリア A T P シンターゼのアルファサブユニットから選択される遺伝子の一部に相補的である、方法。

【請求項 1 9】 処理された細胞又は未処理細胞 a) と、調節解除の状況にある細胞 b) とが、異なる型である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】 処理された細胞又は未処理細胞が、哺乳動物細胞、好ましくはヒト起源の細胞である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】 処理された細胞又は未処理細胞が、細胞系である、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】 処理された細胞又は未処理細胞が、初代培養物である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】 処理された細胞又は未処理細胞が、処理された動物又は未処理動物の臓器又は組織から抽出された細胞である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】 一方で、未処理細胞からの m R N A に対応する標識された核酸プローブと、アポトーシスに特徴的な遺伝子又は転写産物 (の一部) に特異的なクローンを含む核酸バンクとをハイブリダイズさせ、他方で、該試験化合物で処理された細胞からの m R N A に対応する標識された核酸プローブと、アポトーシスに特徴的な遺伝子又は転写産

物（の一部）に特異的なクローンを含む核酸バンクとをハイブリダイズさせることを少なくとも含み、ハイブリダイゼーションプロファイルが、試験化合物の毒性可能性を表す、試験化合物の毒性可能性の診断の方法。

【請求項 25】 バンクが、p 53 シグナル伝達経路における調節解除に特徴的な遺伝子又は転写産物（の一部）に特異的なクローンを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】 核酸バンクが、形質転換細胞、特に腫瘍細胞に特徴的な核酸バンクである、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

【請求項 27】 核酸バンクが、配列番号：1～37 から選択される配列のクローン少なくとも 1 個、より好ましくは少なくとも 5 個を含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】 アポトーシスに特徴的な遺伝子又は転写産物（の一部）に特異的な核酸クローンの、試験化合物の遺伝学的毒性マーカーとしての使用。

【請求項 29】 配列番号：1～37 から選択される配列のクローンの、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】 配列番号：1～37 から選択される配列の少なくとも 1 クローン、より好ましくは、少なくとも 5 クローンを含む核酸バンクを含む、試験化合物の毒性可能性の研究のためのキット。

【請求項 31】 バンクが、支持体の上に沈着している、請求項 30 に記載のキット。

【請求項 32】 配列番号：1～37 から選択される配列の少なくとも 1 クローン、より好ましくは少なくとも 5 クローンを含む、核酸バンク。

【請求項 33】 アポトーシスの状況にある細胞に由来する核酸集団と、対照の状況にある細胞に由来する核酸集団とのハイブリダイゼーション、ハイブリダイゼーション産物からの、アポトーシスの状況に特徴的なクローンの単離、及び得られたクローンの、毒性状況にある細胞に由来する核酸試料とのハイブリダイゼーションを含む、遺伝学的毒性マーカーの作製の方法。

【請求項 34】 請求項 32 に記載の調製物又は請求項 36 の方法によって得られた核酸調製物 1 個以上を、固体支持体上に適用することを含む、試験化合物の毒性可能性を診断するために使用されうる DNA チップの調製の方法。

【請求項 35】 特定の化合物に対する対象の応答の査定を可能にする SNP 又はその他の突然変異もしくは多型の同定のための方法であって、(i) 該化合物で処理された細胞において誘導されたスプライシングイベントに特徴的な核酸のインビトロの同定、及び(ii) (i) において同定された核酸に対応する 1 つ以上の遺伝子の中の、該特定の化合物に対する対象の応答の査定を可能にする SNP 又はその他の突然変異もしくは多型の同定を含む、方法。

【請求項 36】 試験化合物に対する対象の感受性又は応答の評価のための方法であって、該対照の DNA の中の、該化合物に反応してスプライシングが修飾される遺伝子に存在する多型、SNP、又はその他のゲノム改変の存在の、該対象からの DNA を含む生物学的試料からの分析を含む、方法。