

【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20年5月15日(2008.5.15)

【公表番号】特表2003-532389(P2003-532389A)

【公表日】平成15年11月5日(2003.11.5)

【出願番号】特願2001-570846(P2001-570846)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 A 6 1 K 31/196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/475 (2006.01)
 A 6 1 K 31/513 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/704 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7048 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7068 (2006.01)
 A 6 1 K 31/711 (2006.01)
 A 6 1 K 33/24 (2006.01)
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/46 (2006.01)
 A 6 1 K 38/43 (2006.01)
 A 6 1 K 51/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A
 A 6 1 K 31/196
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/475
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/704
 A 6 1 K 31/7048
 A 6 1 K 31/7068
 A 6 1 K 31/711
 A 6 1 K 33/24
 A 6 1 K 39/00 H
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 35/04
 C 1 2 Q 1/02
 C 1 2 Q 1/68 Z N A A

G 0 1 N 33/574 A
G 0 1 N 33/574 D
A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 37/54
A 6 1 K 37/48
A 6 1 K 43/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月27日(2008.3.27)

【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】 転移性結腸直腸癌細胞あるいは原発性および/または転移性の胃癌または食道癌の細胞について個体をスクリーニングするインビトロ方法であって、個体からの腸外組織および/または体液の試料を検査して、該試料中の細胞がS I、C D X 1およびC D X 2のうち1又はそれより多くを発現しているか判定する工程を含み、その際、S I、C D X 1またはC D X 2の発現は試料中に転移性結腸直腸癌細胞あるいは原発性および/または転移性の胃癌または食道癌の細胞がある可能性を指示するものである方法。

【請求項2】 細胞によるS I、C D X 1およびC D X 2のうち1又はそれより多くの発現を、遺伝子転写生成物の存在を検出することにより判定する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 細胞によるS I、C D X 1およびC D X 2のうち1又はそれより多くの発現を、試料と遺伝子転写体またはそれから形成されたc D N Aを選択的に増幅するプライマーとを接触させるポリメラーゼ連鎖反応により判定する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 細胞によるS I、C D X 1およびC D X 2のうち1又はそれより多くの発現を、試料とS I遺伝子翻訳生成物に特異的に結合する抗体とを接触させる免疫アッセイにより判定する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 試料が体液である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 試料が血液である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 試料がリンパ組織および/またはリンパ液である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 試料がリンパ節試料である、請求項1に記載の方法。

【請求項9】 個体が結腸直腸癌、胃癌または食道癌を伴うと以前に診断されたことがある、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 個体が結腸直腸癌、胃癌または食道癌を伴うと以前に診断され、かつそれに対する処置を受けたことがある、請求項1に記載の方法。

【請求項11】 転移性結腸直腸癌細胞あるいは原発性および/または転移性の胃癌または食道癌の細胞について個体をスクリーニングするインビトロ方法であって、個体からの腸外組織および/または体液の試料を検査して、該試料中にS I、C D X 1またはC D X 2遺伝子転写または翻訳生成物が存在するか判定する工程を含み、その際、該試料中のS I、C D X 1またはC D X 2遺伝子転写または翻訳生成物の存在はその個体が試料中に転移性結腸直腸癌細胞あるいは原発性および/または転移性の胃癌または食道癌の細胞を有する可能性を指示するものである方法。

【請求項12】 個体からの腸外組織および/または体液の試料を検査して、該試料中に遺伝子転写生成物が存在するか判定する工程を含む、請求項10に記載の方法。

【請求項13】 遺伝子転写生成物の存在を、試料と遺伝子転写体またはそれから形成されたc D N Aを選択的に増幅するプライマーとを接触させるポリメラーゼ連鎖反応によ

り判定する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】 遺伝子翻訳生成物の存在を、試料と遺伝子翻訳生成物に特異的に結合する抗体とを接触させる免疫アッセイにより判定する、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】 試料が体液である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】 試料が血液である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】 試料がリンパ組織および / またはリンパ液である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】 試料がリンパ節試料である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】 個体が結腸直腸癌、胃癌または食道癌を伴うと以前に診断されたことがある、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】 個体が結腸直腸癌、胃癌または食道癌を伴うと以前に診断され、かつそれに対する処置を受けたことがある、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】 結腸直腸癌、胃癌または食道癌の細胞を有する疑いがある患者から採取した腫瘍細胞が結腸直腸、胃または食道の腫瘍細胞であることを確認するインビトロ方法であって、腫瘍細胞が S I、C D X 1 および C D X 2 のうち 1 又はそれより多くを発現するか判定する工程を含み、その際、S I、C D X 1 および C D X 2 のうち 1 又はそれより多くの発現は該腫瘍細胞が胃または食道の腫瘍細胞であることを指示するものである方法。

【請求項 2 2】 腫瘍細胞による S I、C D X 1 および C D X 2 のうち 1 又はそれより多くの発現を、S I、C D X 1 および C D X 2 のうち 1 又はそれより多くの遺伝子転写生成物の存在の検出により判定する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】 腫瘍細胞による S I、C D X 1 および C D X 2 のうち 1 又はそれより多くの発現を、腫瘍細胞からの m R N A またはそれから形成された c D N A と遺伝子転写体またはそれから形成された c D N A を選択的に増幅するプライマーとを接触させるポリメラーゼ連鎖反応により判定する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】 腫瘍細胞による S I、C D X 1 および C D X 2 のうち 1 又はそれより多くの発現を、腫瘍細胞からのタンパク質と遺伝子翻訳生成物に特異的に結合する抗体とを接触させる免疫アッセイにより判定する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】 胃癌を伴う個体の診断方法であって、胃組織の試料を検査して S I 転写体または翻訳生成物の存在を検出する工程を含み、その際、胃試料中における S I 転写体または翻訳生成物の存在は胃癌を指示するものである方法。

【請求項 2 6】 胃組織の試料を検査して該試料中に S I 遺伝子転写生成物が存在するか判定する工程を含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】 S I 遺伝子転写生成物の存在を、試料と S I 遺伝子転写体またはそれから形成された c D N A を選択的に増幅するプライマーとを接触させるポリメラーゼ連鎖反応により判定する、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】 S I 遺伝子翻訳生成物の存在を、試料と S I 遺伝子翻訳生成物に特異的に結合する抗体とを接触させる免疫アッセイにより判定する、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】 食道癌を伴う個体の診断方法であって、食道組織の試料を検査して S I 転写体または翻訳生成物の存在を検出する工程を含み、その際、食道試料中における S I 転写体または翻訳生成物の存在は食道癌を指示するものである方法。

【請求項 3 0】 食道組織の試料を検査して該試料中に S I 遺伝子転写生成物が存在するか判定する工程を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】 S I 遺伝子転写生成物の存在を、試料と S I 遺伝子転写体またはそれから形成された c D N A を選択的に増幅するプライマーとを接触させるポリメラーゼ連鎖反応により判定する、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】 S I 遺伝子翻訳生成物の存在を、試料と S I 遺伝子翻訳生成物に特異的に結合する抗体とを接触させる免疫アッセイにより判定する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】 結腸直腸癌、胃癌および/または食道癌を伴う個体を診断するための、下記のいずれかを含むキット：

a) S I 遺伝子転写体またはそれから形成された c D N A を選択的に増幅するポリメラーゼ連鎖反応プライマーを含む容器；

ならびに下記のうち 1 又はそれより多く：

陽性 P C R アッセイ対照試料を含む容器、

陰性 P C R アッセイ対照試料を含む容器、

試料を入手および/または処理するための指示書、

P C R 診断アッセイを実施するための指示書、ならびに

P C R 診断アッセイの陽性結果および/または陰性結果を表わす写真または図；

あるいは

b) S I 遺伝子翻訳生成物に特異的に結合する抗体を含む容器；

ならびに下記のうち 1 又はそれより多く：

陽性免疫アッセイ対照試料を含む容器、

陰性免疫アッセイ対照試料を含む容器、

試料を入手および/または処理するための指示書、

免疫診断アッセイを実施するための指示書、ならびに

免疫診断アッセイの陽性結果および/または陰性結果を表わす写真または図。

【請求項 3 4】 転移性結腸直腸癌あるいは原発性および/または転移性の胃癌または食道癌に罹患している疑いがある個体を処置するための医薬組成物であって、該個体に

i) S I リガンド；および

i i) 有効物質

を含む有効量の組成物を投与する工程を含む前記医薬組成物。

【請求項 3 5】 S I リガンドが有効物質にコンジュゲートしている、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】 有効物質が、メトトレキサート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シトシンアラビノシド、エトポシド、5 - 4 フルオロウラシル、メルファラン、クロラムブシル、シスプラチン、ビンデシン、マイトマイシン、プレオマイシン、ピューロチオニン、マクロモマイシン、1, 4 - ベンゾキノン誘導体、トレニモン、リシン、リシン A 鎖、シュードモナス外毒素、ジフテリア毒素、クロストリジウム・パーフリンジェンスホスホリパーゼ C、ウシ膵臓リボヌクレアーゼ、アメリカヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、アプリン、アプリン A 鎖、コブラ毒因子、ゲロニン、サポリン、モデッシン、ビスキュミン、ボルケンシン、アルカリ性ホスファターゼ、ニトロイミダゾール、メトロニダゾール、ミソニダゾール、

【化 1】

^{47}Sc , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{109}Pd , ^{123}I , ^{125}I ,

^{131}I , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{32}P および ^{33}P , ^{71}Ge , ^{77}As , ^{103}Pb , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{119}Sb ,

^{121}Sn , ^{131}Cs , ^{143}Pr , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{191}Os , $^{193\text{M}}\text{Pt}$, ^{197}Hg , ^{43}K , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{77}Br ,

^{81}Rb / $^{81\text{M}}\text{Kr}$, $^{87\text{M}}\text{Sr}$, $^{99\text{M}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{M}}\text{In}$, ^{123}I , ^{125}I , ^{127}Cs , ^{129}Cs , ^{131}I , ^{132}I , ^{197}Hg , ^{203}Pb および ^{206}Bi .

よりなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】 転移性結腸直腸癌細胞あるいは原発性および/または転移性の胃癌または食道癌の細胞のラジオイメージング方法であって、検出可能な物質に結合した S I リガンドを含む組成物を個体に投与する工程を含む方法。

【請求項 3 8】 検出可能な物質が

【化 2】

⁴⁷Sc, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ¹⁰⁹Pd, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁹Au, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²B,
³²Pおよび³³P, ⁷¹Ge, ⁷⁷As, ¹⁰³Pb, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ¹¹⁹Sb, ¹²¹Sn, ¹³¹Cs, ¹⁴³Pr, ¹⁶¹Tb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁹¹Os, ¹⁹³Mt,
¹⁹⁷Hg, ⁴³K, ⁵²Fe, ⁵⁷Co, ⁶⁷Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷⁷Br, ⁸¹Rb/⁸¹MKr, ⁸⁷Msr, ⁹⁹Mtc, ¹¹¹In, ¹¹³MIn, ¹²³I, ¹²⁵I,
¹²⁷Cs, ¹²⁹Cs, ¹³¹I, ¹³²I, ¹⁹⁷Hg, ²⁰³Pbおよび²⁰⁶Bi.

よりなる群から選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】 起源組織から到達組織または体液へ転移した腫瘍細胞を検出するのに有用な分子マーカーを同定するための、下記の工程を含む方法：

a) 起源組織細胞集団において、最終分化した起源組織に関連する転写因子の活性をダウンレギュレートし；

b) ダウンレギュレートされた起源細胞集団の発現プロフィールを、対照の起源細胞集団の発現プロフィールと比較し；

c) 対照の起源細胞集団において発現しているがダウンレギュレートされた起源細胞集団においては発現していない候補マーカーを同定し；そして

d) 対照の起源細胞集団、癌の起源細胞集団、および到達細胞集団における候補マーカーの発現を比較し、その際、対照の起源細胞集団および癌の起源細胞集団において発現しているが到達細胞集団においては発現していない候補マーカーは、起源組織から到達組織または体液へ転移した癌の検出のための分子マーカーとして有用である。

【請求項 40】 転写因子の活性を、転写因子遺伝子のダウンレギュレーション、転写因子活性のダウンレギュレーション、および転写因子を不活性化するシグナリング事象の活性化よりなる群から選択される方法でダウンレギュレートする、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】 ダウンレギュレーションされた起源細胞集団が *cdx2-nul1* 腸ポリープに由来する、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】 分子マーカーがポリ核酸であり、発現プロフィールをディファレンシャルディスプレイ法、サブトラクティブハイブリダイゼーション、発現アレイ、遺伝子発現系列分析 (SAGE)、遺伝子発現迅速分析 (RAGE)、マッシュリイパラレルシグナチュアシーケンシング (MPSS) および発現配列タグタンデムアレイライゲーション (TALEST) よりなる群から選択される手法により比較する、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】 分子マーカーがタンパク質であり、発現プロフィールを二次元ゲル電気泳動および同位体コードアフィニータグ (ICAT) よりなる群から選択される手法により比較する、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 44】 起源組織および到達組織が哺乳動物のものである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 45】 起源組織および到達組織がヒトのものである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】 対照の起源細胞が、結腸直腸、腸、胃、肝臓、口、食道、咽喉、甲状腺、皮膚、脳、腎臓、膵臓、胸部、頸、卵巣、子宮、精巣、前立腺、骨、筋肉、膀胱および肺よりなる群から選択される起源組織からのものである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 47】 対照の起源細胞集団が、T84、Caco2、HT29、SW480、SW620、NCIH508、SW1116、SW1463、HepG2およびHeLaよりなる群から選択される細胞系である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 48】 癌の起源細胞が、結腸、胃、肝臓、咽喉、甲状腺、皮膚、脳および肺よりなる群から選択される組織からの癌細胞である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 49】 癌の起源細胞集団が、T84、Caco2、HT29、SW480、SW620、NCIH508、SW1116、SW1463、HepG2およびHeLaよりなる群から選択される細胞系である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項50】 到達組織または体液が、リンパ節、血液、脳脊髄液および骨髄よりなる群から選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項51】 転写因子が、Cd_x2、STAT5、NKX3.1、FREAC-1、FREAC-2、Pit1、HNF4、LFB1、IPF1、Isl1およびMyoDよりなる群から選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項52】 工程dの分子マーカーを単離する追加工程を含む、請求項38に記載の方法。

【請求項53】 転写因子遺伝子を

a) 起源組織の最終分化に関連する遺伝子の調節領域に結合する転写因子を単離し；そして

b) 転写因子を発現する遺伝子を単離する
工程により単離する、請求項38に記載の方法。