

【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21年8月27日(2009.8.27)

【公表番号】特表2009-507492(P2009-507492A)

【公表日】平成21年2月26日(2009.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-008

【出願番号】特願2008-530030(P2008-530030)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/574 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

C 12 Q 1/68 A

G 01 N 33/574 A

G 01 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成21年7月7日(2009.7.7)

【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】

(a)患者から採取された試料を供給する段階；ならびに

(b)試料における、アンドロゲン制御遺伝子(androgen regulated gene)の転写制御領域由来の5'部分およびETSファミリーメンバー遺伝子由来の3'部分を有する遺伝子融合の存在または非存在を検出する段階

を含む、患者から採取された試料において前立腺癌細胞を検出するための方法であって、試料における遺伝子融合の存在が患者における前立腺癌を示す、方法。

【請求項2】

アンドロゲン制御遺伝子がTMPRSS2およびPSAからなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域がアンドロゲン制御遺伝子のプロモーター領域を含む、請求項2記載の方法。

【請求項4】

アンドロゲン制御遺伝子のプロモーター領域がアンドロゲン制御遺伝子のアンドロゲン応答エレメント(ARE)を含む、請求項3記載の方法。

【請求項5】

ETSファミリーメンバー遺伝子が、ERG、ETV1(ER81)、FLI1、ETS1、ETS2、ELK1、ETV6(TEL1)、ETV7(TEL2)、GABP、ELF1、ETV4(E1AF; PEA3)、ETV5(ERM)、ERF、PEA3/E1AF、PU.1、ESE1/ESX、SAP1(ELK4)、ETV3(METS)、EWS/FLI1、ESE1、ESE2(ELF5)、ESE3、PDEF、NET(ELK3; SAP2)、NERF(ELF2)、およびFEVからなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項6】

段階(b)が、アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域由来の5'部分およびETSファミリー

メンバー遺伝子由来の3'部分を有するゲノムDNAの染色体再配列を検出する段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

段階(b)が核酸シーケンシング技術を用いてゲノムDNAの染色体再配列を検出する段階を含む、請求項6記載の方法。

【請求項8】

段階(b)が核酸ハイブリダイゼーション技術を用いてゲノムDNAの染色体再配列を検出する段階を含む、請求項6記載の方法。

【請求項9】

段階(b)が、インサイチューハイブリダイゼーション(ISH)、マイクロアレイ、およびサザンプロットからなる群より選択される核酸ハイブリダイゼーション技術を用いてゲノムDNAの染色体再配列を検出する段階を含む、請求項8記載の方法。

【請求項10】

段階(b)が、核酸増幅方法を用いてゲノムDNAの染色体再配列を検出する段階を含む、請求項6記載の方法。

【請求項11】

段階(b)が、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、転写介在増幅(transcription-mediated amplification)(TMA)、リガーゼ連鎖反応(LCR)、鎖置換増幅(strand displacement amplification)(SDA)、および核酸配列に基づいた増幅(nucleic acid sequence based amplification)(NASBA)からなる群より選択される核酸増幅方法を用いてゲノムDNAの染色体再配列を検出する段階を含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

段階(b)が、アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域由来の5'部分およびETSファミリーメンバー遺伝子由来の3'部分を有するキメラmRNA転写産物を検出する段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項13】

段階(b)が核酸シーケンシング技術を用いてキメラmRNA転写産物を検出する段階を含む、請求項12記載の方法。

【請求項14】

段階(b)が核酸ハイブリダイゼーション技術を用いてキメラmRNA転写産物を検出する段階を含む、請求項12記載の方法。

【請求項15】

段階(b)が、インサイチューハイブリダイゼーション(ISH)、マイクロアレイ、およびソーランプロットからなる群より選択される核酸ハイブリダイゼーション技術を用いてキメラmRNA転写産物を検出する段階を含む、請求項14記載の方法。

【請求項16】

インサイチューハイブリダイゼーションが、以下からなる群より選択されるプローブを利用する蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)である、請求項15記載の方法：  
RP11-372017 ; RP11-137J13 ; RP11-692L4 ; RP11-476D17 ; PR11-32L6 ; RP11-752M23 ; RP11-1107H21 ; RP11-639A7 ; RP11-1077M21 ; RP11-121A5 ; RP11-120C17 ; PR11-814F13 ; およびRR11-535H11。

【請求項17】

段階(b)が核酸増幅方法を用いてキメラmRNA転写産物を検出する段階を含む、請求項12記載の方法。

【請求項18】

段階(b)が、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、転写介在増幅(TMA)、リガーゼ連鎖反応(LCR)、鎖置換増幅(SDA)、および核酸配列に基づいた増幅(NASBA)からなる群より選択される核酸増幅方法を用いてキメラmRNA転写産物を検出する段階を含む、請求項17記載の方法。

【請求項19】

段階(b)が、アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域のETSファミリーメンバー遺伝子への融合に起因するアミノ末端が切り詰められたETSファミリーメンバータンパク質を検出する段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項20】

段階(b)が、アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域由来のアミノ末端部分およびETSファミリーメンバー遺伝子由来のカルボキシ末端部分を有するキメラタンパク質を検出する段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項21】

段階(b)がタンパク質シーケンシング技術を用いてタンパク質を検出する段階を含む、請求項19または20記載の方法。

【請求項22】

段階(b)がイムノアッセイを用いてタンパク質を検出する段階を含む、請求項19または20記載の方法。

【請求項23】

段階(b)が、免疫沈降；ウェスタンプロット；ELISA；免疫組織化学；免疫細胞化学；フローサイトメトリー；およびイムノPCRからなる群より選択されるイムノアッセイを用いてタンパク質を検出する段階を含む、請求項22記載の方法。

【請求項24】

試料が、組織、血液、尿、精液、前立腺分泌物、および前立腺細胞からなる群より選択される、請求項1記載の方法。

【請求項25】

遺伝子融合がTMPRSS2およびERGの融合であり、かつ方法が、遺伝子融合におけるゲノム欠失の存在または非存在に基づいて前立腺細胞を特徴付ける段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項26】

遺伝子再配列が第21染色体上のTMPRSS2とERG遺伝子の間のゲノムDNAの欠失である、請求項25記載の方法。

【請求項27】

欠失がERG遺伝子のエキソン1の欠失を含む、請求項26記載の方法。

【請求項28】

欠失がTMPRSS2遺伝子のエキソン3の欠失を含む、請求項26記載の方法。

【請求項29】

2.8メガベースと2.85メガベースの間のゲノムDNAが欠失している、請求項26記載の方法。

【請求項30】

欠失が、BACクローンRP11-137J13；およびBACクローンRP11-24A11からなる群より選択される少なくとも1つの蛍光標識プローブを用いるFISHアッセイを用いて検出される、請求項29記載の方法。

【請求項31】

欠失がポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いて検出される、請求項28記載の方法。

【請求項32】

PCRが、SEQ ID NO:55～SEQ ID NO:58からなる群より選択されるプライマーを用いて行われる、請求項31記載の方法。

【請求項33】

欠失の存在が患者における転移性前立腺癌を示す、請求項26記載の方法。

【請求項34】

以下のうちの少なくとも1つを含む、患者において前立腺癌を診断するための組成物：  
(a)アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域由来の5'部分がETSファミリーメンバー遺伝子由来の3'部分に融合する接合部にハイブリダイズする配列を含む標識プローブ；  
(b)アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域にハイブリダイズする配列を含む第一標識プローブ

ロープ、およびETSファミリーメンバー遺伝子にハイブリダイズする配列を含む第二標識プローブ；

(c) アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域にハイブリダイズする配列を含む第一増幅オリゴヌクレオチド、およびETSファミリーメンバー遺伝子にハイブリダイズする配列を含む第二増幅オリゴヌクレオチド；

(d) アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域のETSファミリーメンバー遺伝子への融合に起因するアミノ末端が切り詰められたETSファミリーメンバータンパク質に対する抗体；ならびに

(e) アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域由来のアミノ末端部分およびETSファミリーメンバー遺伝子由来のカルボキシ末端部分を有するキメラタンパク質に対する抗体。

【請求項 3 5】

以下の段階を含む、癌関連再配列を示すゲノムDNAの欠失について前立腺細胞をアッセイするための方法：

a) 前立腺細胞の検査試料を得る段階；

b) ETS2 ; WRB ; PCP4 ; およびMX1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子の発現のレベルを測定するように前立腺細胞の試料をアッセイする段階；

c) 段階b)で測定された発現レベルを対照試料におけるレベルと比較する段階；ならびに

d) 該検査試料における該遺伝子について測定された発現のレベルが対照試料についてのそれより低い場合には、欠失が起きていると決定する段階。

【請求項 3 6】

前立腺癌を処置するための薬剤の製造のための、アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域由来の5'部分およびETSファミリーメンバー遺伝子由来の3'部分を有する遺伝子融合の少なくとも1つの生物活性を阻害する作用物質の使用。

【請求項 3 7】

アンドロゲン制御遺伝子がTMPRSS2およびPSAからなる群より選択される、請求項36記載の使用。

【請求項 3 8】

アンドロゲン制御遺伝子の転写制御領域がアンドロゲン制御遺伝子のプロモーター領域を含む、請求項37記載の使用。

【請求項 3 9】

アンドロゲン制御遺伝子のプロモーター領域がアンドロゲン制御遺伝子のアンドロゲン応答エレメントを含む、請求項38記載の使用。

【請求項 4 0】

ETSファミリーメンバー遺伝子が、ERG、ETV1(ER81)、FLI1、ETS1、ETS2、ELK1、ETV6(TEL1)、ETV7(TEL2)、GABP、ELF1、ETV4(E1AF; PEA3)、ETV5(ERM)、ERF、PEA3/E1AF、PU.1、ESE1/ESX、SAP1(ELK4)、ETV3(METS)、EWS/FLI1、ESE1、ESE2(ELF5)、ESE3、PDEF、NET(ELK3; SAP2)、NERF(ELF2)、およびFEVからなる群より選択される、請求項36記載の使用。

【請求項 4 1】

作用物質が、小分子、siRNA、アンチセンス核酸、および抗体からなる群より選択される、請求項36記載の使用。