

【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28年2月4日(2016.2.4)

【公表番号】特表2014-501496(P2014-501496A)

【公表日】平成26年1月23日(2014.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2014-004

【出願番号】特願2013-534446(P2013-534446)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 1 2 N	9/99	
G 0 1 N	33/68	
G 0 1 N	33/50	P
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/55	
C 1 2 N	15/00	A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年12月3日(2015.12.3)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

消化管間質腫瘍(GIST)を有する患者の生存および/または転移の転帰をインピット口で予測するための方法であって、当該方法は、

—GISTの患者由来の生物学的試料からのオーロラキナーゼA(AURKA)ポリペプ

チドまたはボリヌクレオチドのレベルを測定するステップと；

G I S Tを、(i) A U R K Aが下方調節されている場合5年以内に転移を発症する危険度がない患者の群と比較して、A U R K Aが上方調節されている場合、5年以内に転移を発症する高危険度を有する、すなわち5年以内に転移を発症する高危険度は80%超である、患者の群、又は(ii) A U R K Aが下方調節されている場合5年以内に転移を発症する危険度がない患者の群のいずれかに分類するステップと

を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】

ポリペプチドのプールのレベルの前記測定が、A U R K A ボリヌクレオチドのプールの発現レベルの測定である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

以下の式：

$$G I = A^2 \times C$$

[式中、AはG I S Tゲノムにおけるゲノム変化の数であり、CはG I S Tにおける関与染色体の数である]

による、ゲノム指数(G I)、すなわちG I S Tゲノムの変化の数および種類の計算を含む、請求項1～2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項4】

A U R K Aが下方調節されており、かつG Iが10以下である場合、G I S Tを転移および疾患がない患者の生存群のグループに分類する、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

A U R K A発現が9.13未満である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

A U R K A発現が、A U R K A発現の平均値以下であり、かつG Iが10以下である場合、G I S Tを、5年以内に転移を発症する危険度が低い、すなわち5年以内に転移を発症する危険度が0%である群に分類する請求項3に記載の方法であって、前記平均値が複数のG I S TにおけるA U R K A発現の平均値である、方法。

【請求項7】

A U R K A発現が、A U R K A発現の平均値超であり、かつG Iが10超である場合、G I S Tを、5年以内に転移を発症する危険度が高い、すなわち5年以内に転移を発症する危険度が75%超である群に分類する請求項3に記載の方法であって、前記平均値が複数のG I S TにおけるA U R K A発現の平均値である、方法。

【誤訛訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

【表4】

表4：転移を有するGISTまたは転移を有さないGISTの間で区別的に発現される、CINSARCシグネチャーには含まれなかった182遺伝子の遺伝子オントロジー解析

GO ACCESSION	GO用語	p値	補正したp値	選択における数	選択における%	アレイにおける数	アレイにおける%
GO:0022403	細胞周期の期	5.72E-21	1.48E-15	22	36.07	267	1.73
GO:0000279	M期	2.61E-20	3.37E-15	22	36.07	219	1.42
GO:0007049	細胞周期	3.45E-19	2.97E-14	29	47.54	584	3.78
GO:0022402	細胞周期プロセス	2.05E-18	1.32E-13	22	36.07	343	2.22
GO:0044427	染色体部分	9.72E-15	5.01E-10	9	14.75	270	1.75
GO:0000278	有糸分裂細胞周期	6.57E-14	2.82E-09	15	24.59	221	1.43
GO:0007059	染色体分離	9.42E-14	3.47E-09	7	11.48	58	0.38
GO:0000087	有糸分裂細胞周期のM期	1.59E-13	5.11E-09	15	24.59	163	1.06
GO:0005694	染色体	1.88E-13	5.39E-09	12	19.67	318	2.06
GO:0007067	有糸分裂	2.17E-12	5.59E-08	13	21.31	160	1.04
GO:0000775	染色体、動原体領域	1.41E-11	3.31E-07	9	14.75	66	0.43
GO:0006259	DNA代謝プロセス	9.77E-11	2.10E-06	16	26.23	400	2.59
GO:0051726 GO:0000074	細胞周期の調節	4.09E-10	8.06E-06	12	19.67	437	2.83
GO:0000070 GO:0016359	有糸分裂姉妹染色分体の分離	4.38E-10	8.06E-06	6	9.84	28	0.18
GO:0000819	姉妹染色分体の分離	5.74E-10	9.86E-06	6	9.84	29	0.19
GO:0051276 GO:0007001 GO:0051277	染色体の形成と構築	8.43E-10	1.28E-05	9	14.75	347	2.25
GO:0005634	核	8.28E-10	1.28E-05	52	85.25	3992	25.84
GO:0051301	細胞分裂	1.00E-09	1.44E-05	12	19.67	209	1.35
GO:0051327	減数分裂細胞周期のM期	1.75E-09	2.26E-05	7	11.48	53	0.34
GO:0007126	減数分裂	1.75E-09	2.26E-05	7	11.48	53	0.34
GO:0051321	減数分裂細胞周期	2.05E-09	2.51E-05	7	11.48	54	0.35
GO:0007346	有糸分裂細胞周期の調節	3.66E-08	4.29E-04	3	4.92	77	0.50
GO:0006260	DNA複製	1.53E-07	1.72E-03	7	11.48	169	1.09
GO:0006974	DNA損傷刺激に対する応答	1.91E-07	2.05E-03	10	16.39	270	1.75
GO:0043232	細胞内非膜結合小器官	2.40E-07	2.38E-03	12	19.67	1509	9.77
GO:0043228	非膜結合小器官	2.40E-07	2.38E-03	12	19.67	1509	9.77
GO:0010564	細胞周期プロセスの調節	4.46E-07	4.25E-03	3	4.92	45	0.29
GO:0006281	DNA修復	2.04E-06	1.88E-02	9	14.75	224	1.45
GO:0007076	有糸分裂染色	2.95E-06	2.50E-02	4	6.56	16	0.10

GO:0007088	体凝縮 有糸分裂の調 節	3.00E-06	2.50E-02	3	4.92	35	0.23
GO:0044446	細胞内小器官 部分	2.98E-06	2.50E-02	9	14.75	2239	14.49
GO:0044422	小器官部分	3.13E-06	2.52E-02	9	14.75	2244	14.53
GO:0006996	小器官の形成 と構築	4.43E-06	3.46E-02	9	14.75	979	6.34
GO:0030261 GO:0000068	染色体凝縮	7.69E-06	5.51E-02	4	6.56	20	0.13
GO:0006310	DNA 組換え	8.03E-06	5.60E-02	5	8.20	73	0.47

A U R K A は転移転帰の重要なマークーである

本発明者らは、C I N S A R C シグネチャーを低減する可能性を調べるために、目的変数ありの分析結果を利用した。目的変数あり t 検定において上位に分類された重要な遺伝子の中で、A U R K A (以前は S T K 6 または S T K 1 5 と称された、オーロラキナーゼ A) は C I N S A R C シグネチャーにも同時に属する最も上位にランクされた遺伝子であった (表 1)。そこで本発明者らは、A U R K A 単独で C I N S A R C と同じように転帰を予測できるかどうかを試験し、試料をそれらの A U R K A 発現に従って層別化した (9 . 1 3 の平均発現をカットオフ値とした、表 5)。

【誤訛訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 6】

【表5】

表5：発現アレイおよびRT-qPCRによって測定したp16およびRB1の発現。発現アレイデータはlog2変換しており、RT-qPCRデータは、試験した遺伝子と参照遺伝子のCTの差であり、これは、最も高い数値が最も低い発現を表すことを意味する。高発現を赤色で指示し、低発現を緑色で指示する。主要な臨床データと結果は表1から報告している。p16およびRB1コピー数：2＝検出可能な欠失なし；1＝ヘミ接合欠失、*はトランケーション突然変異を指示する；0＝コピーなし。n.d.=実施せず。

GIS T	発現(Agilent)		CGH		CDKN2A、 2B&RB1コ ピー数		組織学	注釈	KITおよびPDGFRA 突然変異					
	CINSARC CINSARC等級付け	AURKA AURKA層別化	Altの数 Nbr Cht	Alt ² - mbr e cht ゲノム指數	Gl>10または A>9,13	p14 p16 p15	RB1		原発 腫瘍の部 位	局所 再発	転 移	突然 変異 遺伝 子	突然変異 子	
GIS T1	8. 68	C 1	8. 12	A 1	3 3	3 1	G 1	A G 1	2 2 2	1	高危険 度	胃 No	n. o	P18 p.D842V
GIS T10	7. 95	C 1	8. 56	A 1	5 4	6. 25	G 1	A G 1	2 2 2	2	低危険 度	小腸 No	n. o	K11 p.V560D
GIS T13	8. 84	C 1	8. 05	A 1	2 2	2 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	中間	胃 No	n. o	K11 p.W557R
GIS T15	9. 37	C 1	7. 89	A 1	4 3	5. 33	G 1	G 1	2 2 2	2	低危険 度	胃 No	n. o	K11 p.V559D
GIS T18	8. 93	C 1	9. 05	A 1	6 4	9 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	中間	十二 指腸 No	n. o	K11 p.L576P
GIS T21	9. 41	C 1	8. 66	A 1	2 2	2 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	中間	胃 No	n. o	K11 p.L576P
GIS T23	8. 42	C 1	8. 39	A 1	0 0	0 0	G 1	A G 1	n d n d	2	低危険 度	小腸 No	n. o	P12 p.Y555C
GIS T24	9. 04	C 1	8. 23	A 1	4 4	4 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	低危険 度	腹膜 No	n. o	K11 p.T574_R5 86insk
GIS T27	8. 67	C 1	7. 75	A 1	1 1	1 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	高危険 度	胃 No	n. o	K11 p.K581_S5 90dup
GIS T30	8. 31	C 1	7. 62	A 1	2 2	2 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	中間	胃 No	n. o	K11 p.L576 R588dup
GIS T32	9. 15	C 1	8. 09	A 1	1 1	1 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	中間	胃 No	n. o	K11 p.W557R
GIS T33	9. 02	C 1	8. 55	A 1	3 3	3 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	非常に 低い	胃 No	n. o	P18 p.D842V
GIS T36	8. 34	C 1	7. 61	A 1	1 1	1 1	G 1	A G 1	2 2 2	2	非常に 低い	胃 No	n. o	K11 p.V559D

GIS T40	8. 52	C 1	7. 80	A 1	1 1	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	低危険度	胃	No	No	K11	p.P573_T5 74dup; T574dup; Q575_R58 6dup p.T574_L5 89dup	
GIS T43	9. 12	C 1	8. 01	A 1	1 1	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.T574_L5 89dup	
GIS T44	9. 37	C 1	8. 41	A 1	5 3	8. 33	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	低危険度	胃	No	No	K11	p.Q556_V 559del	
GIS T46	9. 20	C 1	8. 60	A 1	5 3	8. 33	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	小腸	No	No	K11	p.Q556 V559del	
GIS T48	8. 17	C 1	8. 14	A 1	8 7	9. 14	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	低危険度	小腸	No	No	K11	p.M552_E 561del	
GIS T49	9. 35	C 1	8. 93	A 1	7 5	9. 8	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.E554_K5 58del	
GIS T50	7. 67	C 1	8. 36	A 1	7 6	8. 17	G 1	A 1	1 1	1 1	2 2	高危険度	小腸	No	No	K11	p.M552_E 554delinsK	
GIS T51	9. 31	C 1	8. 33	A 1	0 0	0 0	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.W557R	
GIS T55	8. 70	C 1	7. 72	A 1	5 4	6. 25	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.D572_D 579dupinsI	
GIS T60	9. 21	C 1	8. 77	A 1	1 1	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	P18	p.D842V	
GIS T62	9. 47	C 1	8. 30	A 1	1 1	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.N566_P5 73del	
GIS T64	9. 31	C 1	8. 60	A 1	5 5	5 5	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	低危険度	小腸	No	No	K11	p.V560D	
GIS T66	8. 47	C 1	8. 82	A 1	7 6	8. 17	G 1	A 1	1 1	1 1	2 2	低危険度	十二指腸	No	No	K11	p.V559G	
GIS T8	8. 90	C 1	7. 71	A 1	1 1	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	低危険度	胃	No	No	K11	p.W557_K 558del	
GIS T59	7. 93	C 1	7. 31	A 1	8 6	10. .7	G 2	A 2	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.N567_L5 76delinsK E homo p.K642E	
GIS T65	8. 30	C 1	8. 69	A 1	2 0	1 1	36. .3	G 2	A 2	1 1	1 1	2 2	中間	小腸	No	No	K13	p.V560D
GIS T67	7. 99	C 1	7. 35	A 1	1 1	6 7	1 2	G 2	A 2	2 2	2 2	2 2	低危険度	胃	No	No	K11	p.W557_V 559delins F
GIS T39	8. 80	C 1	8. 88	A 1	1 2	1 1	13. .0	G 2	A 2	1 1	1 1	2 2	中間	胃	No	Yes	K11	p.D842V
GIS T25	nd nd	nd nd	nd nd	nd nd	0 1	0 1	0 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	非常に低い	胃	No	No	P18	
GIS T7	nd nd	nd nd	nd nd	nd nd	1 1	1 1	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	中間	胃	No	No	K11	p.W557_E 561del
GIS T52	9. 50	C 2	8. 32	A 1	nd nd	nd nd	nd nd	nd nd	nd nd	2 2	2 2	nd nd	非常に低い	胃	No	No	K11	p.P573_H5 80ins WT
GIS T12	9. 00	C 2	8. 66	A 1	0 0	0 0	0 0	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	高危険度	腹膜後腔	No	No	WT	
GIS T29	9. 65	C 2	8. 48	A 1	2 2	2 2	1 1	G 1	A 1	2 2	2 2	2 2	中間	胃	No	No	K11	p.D572_T5 74dup
GIS	9.	C	8.	A	3 3	3 3	G	A	2 2	2 2	2 2	低危険	胃	No	N	P18	p.I843_D8	

T31	07	2	51	1		I	G			度	o	46del
GIS T4	9.63	C2	9.06	A1	222	I1G1	GAGA	222	222	低危険度	No	p.V559D
GIS T41	9.38	C2	8.97	A1	111	I1G1	GAGA	222	222	低危険度	No	p.D561V
GIS T45	9.43	C2	8.84	A1	222	I1G1	GAGA	222	222	非常に低い	No	p.D842V
GIS T35	9.32	C2	8.85	A1	657	I1G1	GAGA	222	221	中間	No	p.N659K
GIS T54	9.50	C2	9.11	A1	222	I1G1	GAGA	222	221	非常に低い	No	p.D842V
GIS T20	9.60	C2	9.02	A1	9516	I1G2	GAGA	222	222	高危険度	No	p.W557R
GIS T22	9.45	C2	9.71	A1	546	I1G2	GAGA	222	222	中間	No	p.D842V
GIS T42	9.89	C2	9.50	A2	222	I1G2	GAGA	111	12	低危険度	No	WT
GIS T6	11.5	C2	12.1	A2	1113	I1G2	GAGA	222	220	高危険度	Yes	p.E554_K5
GIS T53	11.0	C2	10.1	A2	444	I1G2	GAGA	000	02	中間	No	58del
GIS T11	9.79	C2	9.73	A2	9810	I1G2	GAGA	ndnd	nd2	低危険度	No	p.Q556_I5
GIS T14	11.5	C2	11.9	A2	181	I1G2	GAGA	222	21	中間	Yes	63del
GIS T16	9.60	C2	9.70	A2	8610	I1G2	GAGA	222	21	高危険度	No	p.V560A
GIS T19	11.4	C2	12.0	A2	2149	I1G2	GAGA	222	21	中間	Yes	p.N822K
GIS T2	9.86	C2	10.2	A2	1110	I1G2	GAGA	222	21	高危険度	No	p.A502_Y5
GIS T37	11.0	C2	11.2	A2	2156	I1G2	GAGA	111	12	中間	Yes	03dup
GIS T38	11.2	C2	10.8	A2	3156	I1G2	GAGA	111	11	高危険度	No	p.A502_Y5
GIS T56	11.7	C2	13.1	A2	2133	I1G2	GAGA	111	12	高危険度	Yes	03dup
GIS T61	12.4	C2	12.8	A2	2139	I1G2	GAGA	111	11	高危険度	No	p.W557_K
GIS T63	10.7	C2	10.2	A2	546	I1G2	GAGA	111	12	高危険度	Yes	558del
GIS T9	11.6	C2	11.6	A2	1125	I1G2	GAGA	111	11	高危険度	Yes	p.W557_V
GIS T28	10.7	C2	10.7	A2	1921	I1G2	GAGA	000	02	高危険度	No	560delinsF
GIS T47	10.3	C2	9.64	A2	2140	I1G2	GAGA	000	02	高危険度	No	WT

GIS T5	10 .4 5	C 2	9. 92	A 2	5 1	4 25	6. 1	G G	A G	0 0	0 1	1 2	高危険 度	胃	No	Y e s s	K11	p.W557_K 558 del
GIS T58	10 .8 6	C 2	10 .1 9	A 2	1 7	8 3	36 .1 2	G G	A G	0 0	0 0	0 2	高危険 度	胃	No	Y e s s	K11	p.W557_K 558delinsF P p.V559D
GIS T57	nd nd	nd nd	nd nd	n d	1 3	1 0	16 .9	G I	G A	0 0	0 0	0 2	高危険 度	小腸	No	Y e s s	K11	p.V569_L5 76del
GIS T17	nd nd	nd nd	nd nd	n d	2 6	1 3	52 2	G I	G A	0 0	0 0	0 2	nd	十二 指腸	Yes	Y e s s	K11	p.V560D
GIS T3	nd nd	nd nd	nd nd	n d	1 6	1 0	25 .6	G I	G A	2 2	2 2	2 1	高危険 度	胃	No	Y e s	K11	p.K558_V5 59delinsN homo p.V560D
GIS T26	nd nd	nd nd	nd nd	n d	1 1	7 2	17 1	G I	G A	2 2	2 2	1 1	中間	縦隔	No	N o	K11	p.V560D
GIS T34	nd nd	nd nd	nd nd	n d	1 1	8 3	.1 2	G I	G A	2 2	2 2	1 1	非常に 低い	小腸	No	N o	K11	

この目的のために、本 6 7 G I S T シリーズをトレーニングセットとみなし、Y a m a g u c h i のシリーズをバリデーションセットとみなしした。次に発現データを q R T - P C R によって検証し、両技法の間に高い相関を認めた（ピアソン相関係数 = 0 . 9 4 ; P < 1 × 1 0 - 1 5 ）。生存率解析は、得られた 2 つの群が、トレーニングセット（本シリーズ、M F S : P = 5 . 3 1 × 1 0 - 1 1 および D F S : P = 3 . 6 1 × 1 0 - 1 2 、図 2 a ）およびバリデーションセット（Y a m a g u c h i のシリーズ、M F S : P = 9 . 5 × 1 0 - 4 、図 2 b ）の両方において非常に異なる転帰を有することを明らかにした。