

【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 (G I S T) を有する患者の生存および / または転移の転帰をインビトロで予測するための方法であって、当該方法は、
 ___ G I S T の患者由来の生物学的試料からのオーロキナーゼ A (A U R K A) ポリペプ

チドまたはポ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 8 0 % 超である、患者の群、又は (i 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 ポ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 1 0 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 . 1 3 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 1 0 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 1 0 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 7 5 % 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。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 5】

【表 4】

表 4：転移を有する G I S T または転移を有さない G I S T の間で区別的に発現される、C I N S A R C 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

AURKA は転移転帰の重要なマーカーである

本発明者らは、CINSARC シグネチャーを低減する可能性を調べるため、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、AURKA (以前はSTK6 または STK15 と称された、オーロラキナーゼ A) は CINSARC 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、AURKA 単独で CINSARC 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 AURKA 発現に従って層別化した (9.13 の平均発現をカットオフ値とした、表 5)。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

【表 5】

表 5 : 発現アレイおよびRT-qPCRによって測定した p 1 6 およびRB 1 の発現。発現アレイデータは log 2 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。p 1 6 およびRB 1 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。

	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	
GIS T	CINSARC CINSARC 等級付け			AURKA AURKA 層別化	Alt の数 Nbr Cht Alt ² - mbre cht ゲノム指数				GI>10 または A>9.13	p14	p16	p15	RB1	AFIP	原発 腫瘍 の部 位	局所 再発	転 移	突然 変異 遺伝 子	突然変異
GIS T1	8.68	C1	8.12	A1	3	3	3	G11	AG1	2	2	2	1	高危険度	胃	No	No	P18	p.D842V
GIS T10	7.95	C1	8.56	A1	5	4	6.25	G11	AG1	2	2	2	2	低危険度	小腸	No	No	K11	p.V560D
GIS T13	8.84	C1	8.05	A1	2	2	2	G11	AG1	2	2	2	2	中間	胃	No	No	K11	p.W557R
GIS T15	9.37	C1	7.89	A1	4	3	5.33	G11	AG1	2	2	2	2	低危険度	胃	No	No	K11	p.V559D
GIS T18	8.93	C1	9.05	A1	6	4	9	G11	AG1	2	2	2	2	中間	十二指腸	No	No	K11	p.L576P
GIS T21	9.41	C1	8.66	A1	2	2	2	G11	AG1	2	2	2	2	中間	胃	No	No	K11	p.L576P
GIS T23	8.42	C1	8.39	A1	0	0	0	G11	AG1	nd	nd	nd	2	低危険度	小腸	No	No	P12	p.Y555C
GIS T24	9.04	C1	8.23	A1	4	4	4	G11	AG1	2	2	2	2	低危険度	腹膜	No	No	K11	p.T574_R586ins
GIS T27	8.67	C1	7.75	A1	1	1	1	G11	AG1	2	2	2	2	高危険度	胃	No	No	K11	p.K581_S590dup
GIS T30	8.31	C1	7.62	A1	2	2	2	G11	AG1	2	2	2	2	中間	胃	No	No	K11	p.L576R588dup
GIS T32	9.15	C1	8.09	A1	1	1	1	G11	AG1	2	2	2	2	中間	胃	No	No	K11	p.W557R
GIS T33	9.02	C1	8.55	A1	3	3	3	G11	AG1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	P18	p.D842V
GIS T36	8.34	C1	7.61	A1	1	1	1	G11	AG1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.V559D

GIS T40	8.52	C1	7.80	A1	1	1	1	G11	A1	2	2	2	2	低危険度	胃	No	No	K11	p.P573_T574dup; T574dup; Q575_R586dup
GIS T43	9.12	C1	8.01	A1	1	1	1	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.T574_L589dup
GIS T44	9.37	C1	8.41	A1	5	3	8.33	G11	A1	2	2	2	2	低危険度	胃	No	No	K11	p.Q556_V559del
GIS T46	9.20	C1	8.60	A1	5	3	8.33	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	小腸	No	No	K11	p.Q556_V559del
GIS T48	8.17	C1	8.14	A1	8	7	9.14	G11	A1	2	2	2	2	低危険度	小腸	No	No	K11	p.M552_E561del
GIS T49	9.35	C1	8.93	A1	7	5	9.8	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.E554_K558del
GIS T50	7.67	C1	8.36	A1	7	6	8.17	G11	A1	1	1	1	2	高危険度	小腸	No	No	K11	p.M552_E554delinsK
GIS T51	9.31	C1	8.33	A1	0	0	0	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.W557R
GIS T55	8.70	C1	7.72	A1	5	4	6.25	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.D572_D579dupinsl
GIS T60	9.21	C1	8.77	A1	1	1	1	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	P18	p.D842V
GIS T62	9.47	C1	8.30	A1	1	1	1	G11	A1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.N566_P573del
GIS T64	9.31	C1	8.60	A1	5	5	5	G11	A1	2	2	2	2	低危険度	小腸	No	No	K11	p.V560D
GIS T66	8.47	C1	8.82	A1	7	6	8.17	G11	A1	1	1	1	2	低危険度	十二指腸	No	No	K11	p.V559G
GIS T8	8.90	C1	7.71	A1	1	1	1	G11	A1	2	2	2	2	低危険度	胃	No	No	K11	p.W557_K558del
GIS T59	7.93	C1	7.31	A1	8	6	10.7	G12	A2	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	K11	p.N567_L576delinsK E homo
GIS T65	8.30	C1	8.69	A1	2	1	36.3	G12	A2	1	1	1	2	中間	小腸	No	No	K13	p.K642E
GIS T67	7.99	C1	7.35	A1	1	1	6.17	G12	A2	2	2	2	2	低危険度	胃	No	No	K11	p.V560D
GIS T39	8.80	C1	8.88	A1	1	1	13.09	G12	A2	1	1	1	2	中間	胃	No	Yes	K11	p.W557_V559delinsF
GIS T25	nd	nd	nd	nd	0	0	0	G11	nd	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	No	P18	p.D842V
GIS T7	nd	nd	nd	nd	1	1	1	G11	nd	2	2	2	2	中間	胃	No	No	K11	p.W557_E561del
GIS T52	9.50	C2	8.32	A1	nd	nd	nd	nd	nd	2	2	2	nd	非常に低い	胃	No	No	K11	p.P573_H580ins
GIS T12	9.00	C2	8.66	A1	0	0	0	G11	A1	2	2	2	2	高危険度	腹膜後腔	No	No	WT	WT
GIS T29	9.65	C2	8.48	A1	2	2	2	G11	A1	2	2	2	2	中間	胃	No	No	K11	p.D572_T574dup
GIS	9.	C	8.	A	3	3	3	G	A	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	2	2	2		G1	A G1	2	2	2	2	低危険度	胃	No	N o	K11	p.V559D	
GIS T41	9.38	C2	8.97	A1	1	1	1		G1	A G1	2	2	2	2	低危険度	胃	No	N o	P12	p.D561V	
GIS T45	9.43	C2	8.84	A1	2	2	2		G1	A G1	2	2	2	2	非常に低い	胃	No	N o	P18	p.D842V	
GIS T35	9.32	C2	8.85	A1	6	5	7.2		G1	A G1	2	2	2	1	中間	胃	No	N o	P14	p.N659K	
GIS T54	9.50	C2	9.11	A1	2	2	2		G1	A G1	2	2	2	1	非常に低い	胃	No	N o	P18	p.D842V	
GIS T20	9.60	C2	9.02	A1	9	5	16.2		G1	A G2	2	2	2	2	高危険度	腹壁	No	N o	K11	p.W557R	
GIS T22	9.45	C2	9.71	A1	5	4	6.25		G1	A G2	2	2	2	2	中間	胃	No	N o	P18	p.D842V	
GIS T42	9.89	C2	9.50	A2	2	2	2		G1	A G2	1	1	1	2	低危険度	胃	No	N o	WT	WT	
GIS T6	11.51	C2	12.11	A2	1	1	15.36		G1	A G2	2	2	2	0	高危険度	小腸	Yes	N o	K11	p.E554_K558del	
GIS T53	11.01	C2	10.10	A2	4	4	4		G1	A G2	0	0	0	2	中間	胃	No	N o	K11	p.Q556_I563del	
GIS T11	9.79	C2	9.73	A2	9	8	10.13		G1	A G2	n d	n d	n d	2	低危険度	十二指腸	No	N o	K11	p.V560A	
GIS T14	11.59	C2	11.95	A2	1	8	15.13		G1	A G2	2	2	2	1	中間	腸間膜	Yes	Y e s	K17	p.N822K	
GIS T16	9.60	C2	9.70	A2	8	6	.67		G1	A G2	2	2	2	1	高危険度	空腸	No	Y e s	K9	p.A502_Y503dup	
GIS T19	11.45	C2	12.01	A2	2	1	49.77		G1	A G2	2	2	2	1	中間	結腸	Yes	Y e s	K9	p.A502_Y503dup	
GIS T2	9.86	C2	10.22	A2	1	1	13.09		G1	A G2	2	2	2	1	高危険度	小腸	No	Y e s	K11	p.Y533_Q556del	
GIS T37	11.09	C2	11.20	A2	2	1	56.07		G1	A G2	1	1	1	2	中間	胃	Yes	Y e s	K11	p.W557_K558del	
GIS T38	11.23	C2	10.80	A2	3	1	.53		G1	A G2	1	1	1	1	高危険度	胃	No	Y e s	K11	p.W557_V560delinsF	
GIS T56	11.97	C2	13.11	A2	2	1	33.92		G1	A G2	1	1	1	2	高危険度	小腸	Yes	Y e s	WT	WT	
GIS T61	12.74	C2	12.89	A2	2	1	39.76		G1	A G2	1	1	1	1	高危険度	胃	No	Y e s	P18	p.D842V	
GIS T63	10.87	C2	10.70	A2	5	4	6.25		G1	A G2	1	1	1	2	高危険度	直腸	No	Y e s	K11	p.V560D	
GIS T9	11.36	C2	11.67	A2	1	1	25.6		G1	A G2	1	1	1	1	高危険度	胃	Yes	Y e s	K11	p.V560D	
GIS T28	10.73	C2	10.76	A2	1	4	9.8		G1	A G2	0	0	0	2	高危険度	胃	No	Y e s	K11	p.W557 V559delins F	
GIS T47	10.32	C2	9.64	A2	2	1	40.3		G1	A G2	0	0	0	2	高危険度	胃	No	Y e s	K11	p.E554_D572delinsF	

GIS T5	10 .4 5	C 2	9. 92	A 2	5	4	6. 25	G I 1	A G 2	0	0	1	2	高危険 度	胃	No	Y e s	K11	p.W557_K 558 del
GIS T58	10 .8 6	C 2	10 .1 9	A 2	1	8	36 .1 3	G I 2	A G 2	0	0	0	2	高危険 度	胃	No	Y e s	K11	p.W557_K 558delinsF P
GIS T57	nd	nd	nd	nd	1	1	16 0	G I 2	A G 1	0	0	0	2	高危険 度	小腸	No	Y e s	K11	p.V559D
GIS T17	nd	nd	nd	nd	2	1	52 3	G I 2	A G 2	0	0	0	2	nd	十二 指腸	Yes	Y e s	K11	p.V569_L5 76del
GIS T3	nd	nd	nd	nd	1	1	25 0	G I 2	A G 2	2	2	2	1	高危険 度	胃	No	Y e s	K11	p.V560D
GIS T26	nd	nd	nd	nd	1	7	17 .2 9	G I 2	A G 2	2	2	2	1	中間	縦隔	No	N o	K11	p.K558_V5 59delinsN homo
GIS T34	nd	nd	nd	nd	1	8	15 .1 3	G I 2	A G 2	2	2	2	1	非常に 低い	小腸	No	N o	K11	p.V560D

この目的のために、本67 GISTシリーズをトレーニングセットとみなし、Yamaguchiのシリーズをバリデーションセットとみなした。次に発現データをqRT-PCR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 = 0.94； $P < 1 \times 10^{-15}$ ）。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、MFS： $P = 5.31 \times 10^{-11}$ およびDFS： $P = 3.61 \times 10^{-12}$ 、図2a）およびバリデーションセット（Yamaguchiのシリーズ、MFS： $P = 9.5 \times 10^{-4}$ 、図2b）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。