

【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7月16日(2009.7.16)

【公表番号】特表2005-525826(P2005-525826A)

【公表日】平成17年9月2日(2005.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2005-034

【出願番号】特願2004-506526(P2004-506526)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 1 2 N 5/00 B

A 6 1 K 37/02

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年5月26日(2009.5.26)

【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】

(a) 図 1、2、または 3 で示される 配列を示す核酸分子と、

(b) 遺伝子コードの縮重により、(a) の c D N A または m R N A の配列とは異なる配列を有する核酸分子と、

(c) (a) または (b) の核酸分子に相補的または逆相補的である核酸分子と
からなる群より選択される、肺腫瘍においてアップレギュレートされる単離された核酸。

【請求項 2】

請求項 1 の核酸分子を含む組換えベクター。

【請求項 3】

原核生物および / または真核生物宿主細胞中で翻訳可能な R N A の転写および合成を可能にする調節因子に、前記核酸分子が作動可能に連結された、請求項 2 の組換えベクター。

【請求項 4】

請求項 2 または 3 の組換えベクターを含む組換え宿主細胞。

【請求項 5】

哺乳動物細胞、細菌細胞、昆虫細胞、または酵母細胞である請求項 4 の組換え宿主細胞。

【請求項 6】

(a) ポリペプチドが発現されるような条件下で、請求項 4 または 5 の組換え宿主細胞を培養する工程と、

(b) 該ポリペプチドを回収する工程と

を包含する、本発明の肺腫瘍に関連するポリペプチドの生物学的特性を示すポリペプチドを作製する方法。

【請求項 7】

請求項 7 の方法により生産されるポリペプチド。

【請求項 8】

(a) 図 1 の アミノ酸 3 0 6 ~ 3 4 7、図 2 のアミノ酸 3 0 5 ~ 3 4 6 または図 3 のアミノ酸 3 0 5 ~ 3 1 1 に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチドと、

(b) 請求項 6 の方法により生産されるポリペプチドと、

(c) (a) または (b) のポリペプチドを含む融合ポリペプチドと

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の核酸分子によりコードされる単離されたポリペプチド分子。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 に記載のポリペプチドもしくは核酸またはそのフラグメントを含む、融合ポリペプチドまたはキメラ核酸。

【請求項 10】

請求項 1 の核酸またはそのフラグメントに逆相補的または相補的な D N A または R N A である核酸。

【請求項 11】

(a) 抗体、および

(b) 抗体のフラグメントと

からなる群より選択される、請求項 7 または 8 のポリペプチドを特異的に認識および結合する結合因子。

【請求項 12】

検出可能に標識された、請求項 1 に記載の核酸、請求項 7、8、または 9 に記載のポリペプチド、あるいは請求項 11 に記載の結合因子。

【請求項 13】

前記標識は、放射性同位体、生物発光化合物、化学発光化合物、蛍光化合物、金属キレート、ピオチンまたはジゴキシゲニンのような生物学的に関連する結合構造、あるいは酵素からなる群より選択される、請求項 1 2 記載の核酸、ポリペプチド、または結合因子。

【請求項 1 4】

増殖性傷害の検出および治療での使用のための、図 1 1 に示される肺腫瘍に関連する遺伝子の、ネイティブまたは化学的に前処理されたゲノム核酸配列。

【請求項 1 5】

請求項 1 の少なくとも 1 つのポリヌクレオチドあるいは請求項 2 または 3 の組換えベクターを含むトランスジェニック非ヒト動物。

【請求項 1 6】

対応する肺腫瘍に関連するポリペプチドをコードする遺伝子の少なくとも 1 つの不活性化野生型対立遺伝子をさらに含む、請求項 1 5 のトランスジェニック非ヒト動物。

【請求項 1 7】

マウスまたはラットである、請求項 1 5 または 1 6 のトランスジェニック非ヒト動物。

【請求項 1 8】

(a) 請求項 7、8、または 9 のポリペプチドを、スクリーニングされるべき化合物に接触させる工程と、

(b) 該化合物が該ポリペプチドの活性に作用したかどうか、または該ポリペプチドに対する該化合物の結合が生じたかどうかを決定する工程と

を包含する、請求項 7、8、または 9 のポリペプチドに対する結合パートナーを同定する方法。

【請求項 1 9】

(a) 請求項 7、8、または 9 のポリペプチドと共に候補化合物をインキュベートする工程と、

(b) 生物学的活性を検定する工程と、

(c) 該ポリペプチドの生物学的活性が変化されたかどうかを決定する工程と

を包含する、本発明の肺腫瘍に関連するポリペプチドの活性化因子 / アゴニストまたはインヒビター / アンタゴニストを同定する方法。

【請求項 2 0】

(a) タンパク質発現に対するインヴィヴォまたはインビトロ試験系を用いて候補化合物をインキュベートする工程、あるいは化合物を試験生物に投与する工程と、

(b) 該試験系内または該生物内の、請求項 7 または 8 のポリペプチドのレベルを検出する工程と、

(c) 該ポリペプチドのレベルが変化されたかどうかを決定する工程と

を包含する、本発明の肺腫瘍に関連するポリペプチドの発現の活性化因子またはインヒビターを同定する方法。

【請求項 2 1】

(a) タンパク質分解、細胞増殖、または細胞分化に応答して検出可能なシグナルを提供できる化合物の存在下で、請求項 7 または 8 のポリペプチドあるいは該ポリペプチド発現する細胞を、タンパク質分解、細胞増殖、または細胞分化の変化を可能にする条件下で、スクリーニングされるべき薬物候補と接触させる工程と、

(b) タンパク質分解、細胞増殖、または細胞分化から生成されるシグナルの有無またはシグナルの増加を検出する工程とを包含し、

ここで、該シグナルの存在または増加が推定上の薬物の指標となる、細胞増殖性傷害の治療用の薬物候補を同定および入手する方法。

【請求項 2 2】

前記細胞は、請求項 1 6 または 1 7 の 1 項に記載の、トランスジェニック非ヒト動物に含まれている請求項 2 1 の方法。

【請求項 2 3】

肺腫瘍を診断するためのインビトロの方法であって、以下、

(a) 図 1 1 に示される遺伝子もしくはその逆相補的配列から転写される 1 つ以上のマーカー核酸分子または該核酸分子によってコードされるポリペプチド分子のレベルを決定する工程であって、ここで該図 1 1 に示される遺伝子から転写される核酸分子が、以下、

i . 図 1 1 のヌクレオチド 1 5 2 2 7 ~ 1 5 3 5 4 もしくはヌクレオチド 1 5 2 7 9 ~ 1 5 3 5 4 のヌクレオチド配列またはその逆相補的配列をもつエキソンを含む核酸分子と

i i . 図 1、2、もしくは 3 に示されるヌクレオチド配列またはその逆相補的配列を含む核酸分子と、

i i i . 遺伝子コードの縮重により、(i) ~ (i i) の核酸分子の配列とは配列が異なる核酸分子と、

i v . (i) ~ (i i i) の核酸分子の対立遺伝子改変体を表す核酸分子と、

v . 図 1、2 または 3 に示されるアミノ酸配列を示すポリペプチドをコードする核酸分子、

を含む群から選択される工程を含み、

(b) 該サンプル内の該核酸またはポリペプチドのレベルを、試験される肺腫瘍に冒されていない対応する試験サンプル内のレベルと比較する工程を含み、

(c) ここで、少なくとも一つの前記核酸もしくはポリペプチドのレベルの、野生型レベルと比べての少なくとも 3 0 % までの減少または増加を、前記肺腫瘍の存在の指標とみなして診断を評価する、方法。

【請求項 2 4】

前記サンプルは、核酸、ポリペプチドまたはそれらのフラグメントを含む液体、細胞または細胞破片を含む液体、組織サンプル、細胞サンプル、あるいは生検材料である、請求項 2 3 の方法。

【請求項 2 5】

前記サンプルは、体液、血液、血漿、血清、痰、分泌物、細胞サンプルおよび / または組織サンプル、あるいは生検材料である、請求項 2 3 または請求項 2 4 の方法。

【請求項 2 6】

前記マーカー分子の発現の検出は、検出されるべき該マーカー分子に特異的に結合する少なくとも 1 つのプローブを用いて実行される、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記プローブは検出可能に標識される、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 2 8】

前記標識は、放射性同位体、生物発光化合物、化学発光化合物、蛍光化合物、金属キレート、ビオチンまたはジゴキシゲニンのような生物学的に関連する結合構造、あるいは酵素からなる群より選択される、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 2 9】

前記少なくとも 1 つのプローブは、抗体、抗体のフラグメント、抗原結合エピトープを含むペプチド模倣物、またはミニ抗体である、請求項 2 6 ~ 2 8 記載の方法。

【請求項 3 0】

前記検出は免疫細胞化学的検出手順を含む、請求項 2 9 記載の方法。

【請求項 3 1】

前記少なくとも 1 つのプローブは、前記マーカー分子の検出に用いられるマーカー核酸にハイブリダイズする核酸である、請求項 2 6 ~ 2 8 記載の方法。

【請求項 3 2】

前記検出反応は、核酸増幅反応を含む請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3】

インサイチュ検出に用いられる、請求項 3 1 ~ 3 2 記載の方法。

【請求項 3 4】

インビボまたはインビトロの分子画像化法の過程で用いられる、請求項 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

傷害の早期診断、最小残留疾患の診断、または予的スクリーニング試験の過程で実行される、請求項 23 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

(a) ポリヌクレオチドおよび / またはポリペプチドの検出用試薬と、
(b) 緩衝液、検出マーカー、キャリア物質などのような、検出反応を実行するために通常使用される試薬および緩衝液と
を少なくとも含む、肺腫瘍を診断するための試験キット。

【請求項 37】

前記ポリヌクレオチドおよび / またはポリペプチドの前記検出用試薬は、該ポリヌクレオチドおよび / またはポリペプチドに特異的に結合する因子である、請求項 36 記載の試験キット。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0146

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0146】

PCR 産物は、直接配列決定するか、まず、pCR2.1 ベクター (Invitrogen) にクローニングし、その後配列決定した。配列分析およびデータベース検索は、HUSAR プログラムパッケージ (DKFZ Heidelberg) を用いて行った。クローニングした PCR 産物の配列分析により、LUMA1 転写産物の大規模なスプライシングが実証された。エキソン 3 の欠失によって特徴付けられた 1 つの転写産物が、同定された。別の転写産物は、エキソン 3 および 4 を失っていた。加えて、ある転写産物は、エキソン 3、4、および 5 がスプライシングにより除去されたものとしてクローニングされた。エキソン 3、4、5、またはその組合せがスプライシングにより除去されても、リーディングフレームは変わらず、コードされている LUMA1 タンパク質アイソフォームの内部欠失となる。これらのスプライス改変体とは対照的に、エキソン 7 における異なるスプライシングはフレームシフトとなる。転写産物に完全なエキソン 7 が存在している場合、オープンリーディングフレームは、転写産物のほぼ 3' 末端に達する。得られた転写産物中で、スプライシングによりエキソン 7 の最初の部分が除去される場合、フレームシフトが生じ、コードされたタンパク質は、カルボキシ末端のより短いものとなる。エキソン 7 の スプライス改変体の両者 が肺腺癌でアップレギュレートされていることを示した (図 13 ~ 17 ; 図 18 ~ 19)。