

【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23年6月16日(2011.6.16)

【公表番号】特表2010-538633(P2010-538633A)

【公表日】平成22年12月16日(2010.12.16)

【年通号数】公開・登録公報2010-050

【出願番号】特願2010-524578(P2010-524578)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】平成23年4月19日(2011.4.19)

【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】

MAGE-A3遺伝子のメチル化状態を検出するためのプライマーまたはプローブを含むオリゴヌクレオチドであって、該プライマーまたはプローブが配列番号5、7または2のいずれかのヌクレオチド配列から本質的になり、または該オリゴヌクレオチドが配列番号6または3のヌクレオチド配列を含みもしくは本質的にそれらからなる、上記オリゴヌクレオチド。

【請求項2】

5'から3'の順序に、以下の連続する配列：

- (a) 約6~30個のヌクレオチドの第1のヌクレオチド配列であって、該第1のヌクレオチド配列内のヌクレオチドが、分子エネルギー移動対の供与体部分と受容体部分から選択される第1の部分で標識され、供与体部分が、励起された場合、1個以上の特定の波長で蛍光を放出し、受容体部分が、該供与体部分により放出された蛍光を吸収および／もしくはクエンチする、前記ヌクレオチド配列；
- (b) 約3~20個のヌクレオチドを含み、本質的にそれからなるか、またはそれからなる第2の一本鎖ヌクレオチド配列；
- (c) 約6~30個のヌクレオチドを含み、本質的にそれからなるか、またはそれからなる第3のヌクレオチド配列であって、第3のヌクレオチド配列内のヌクレオチドが、前記供与体部分と受容体部分から選択される第2の部分で標識され、第2の部分が第1のヌクレオチド配列を標識しない前記群のメンバーであり、供与体部分が励起され、蛍光を放出する場合

、受容体部分が供与体部分により放出された蛍光を吸収し、クエンチするように、第1の部分と第2の部分が近くなるように、二本鎖が第1のヌクレオチド配列と第3のヌクレオチド配列との間で形成することができるよう、第3のヌクレオチド配列が第1のヌクレオチド配列と逆の順序で相補的である、前記ヌクレオチド配列；ならびに

(d)3'末端に配列番号5、7、2または4のいずれかの配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる約8～40個のヌクレオチドを含み、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、プライマーの3'末端の第4の一本鎖ヌクレオチド配列を含むか、または本質的にそれからなるか、またはそれからなり、二本鎖が形成されない場合、第1の部分と第2の部分が、第1および第2の部分の間の分子エネルギー移動を阻害する距離により分離される、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項3】

プライマーまたはプローブが、配列番号1のステムループ構造をさらに含む、請求項1または2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項4】

配列番号6および7；配列番号2および3；配列番号2および4；または配列番号5および7のヌクレオチド配列から本質的になるプライマーを含むプライマー対。

【請求項5】

配列番号6および7または配列番号2および3のヌクレオチド配列から本質的になるか、またはそれからなる、請求項4に記載のプライマー対。

【請求項6】

請求項4または5のいずれか1項に定義されたプライマー対を含む、MAGE-A3遺伝子のメチル化状態を検出するためのキット。

【請求項7】

DNAを含有するサンプル中の非メチル化Mage-A3遺伝子の存在および／または量を検出する方法であって、

(a)該DNAを含有するサンプルと、該DNA中の非メチル化シトシン残基を選択的に修飾して、検出可能な修飾残基を産生するが、メチル化シトシン残基を修飾しない試薬とを接触させること／該サンプルを該試薬で処理すること、

(b)少なくとも1個のプライマーを、該試薬を用いる処理後に非メチル化DNAの配列にのみ結合するように設計し、プライマー対中の少なくとも1個のプライマーが、配列番号5、6、7、2または3のいずれかのヌクレオチド配列から本質的になる少なくとも1個のプライマー対を用いて、該サンプル中のDNAを增幅すること、

を含む前記方法。

【請求項8】

被験者における癌または癌の素因を診断する方法であって、請求項4または5のいずれか1項に定義されたプライマー対を用いることにより、被験者から得たDNAを含有するサンプル中のMAGE-A3遺伝子のメチル化状態を検出することを含み、サンプル中の非メチル化MAGE-A3の存在が、癌または癌の素因を示す、前記方法。

【請求項9】

MAGE-A3免疫療法剤を用いる治療にとって好適な患者を同定および／または選択する方法であって、請求項4または5のいずれか1項に定義されたプライマー対を用いることにより、患者のDNAを含有するサンプル中のMAGE-A3遺伝子のメチル化状態を検出することを含み、MAGE-A3遺伝子がメチル化されていない場合、患者をMAGE-A3免疫療法剤を用いる治療のために同定および／または選択する、前記方法。

【請求項10】

癌の治療の成功可能性を予測する方法であって、請求項4または5のいずれか1項に定義されたプライマー対を用いることにより、患者のDNAを含有するサンプル中のMAGE-A3遺伝子のメチル化状態を検出することを含み、MAGE-A3遺伝子がメチル化されていない場合、MAGE-A3免疫療法剤を用いる治療の成功可能性が、該遺伝子がメチル化されている場合よりも高い、前記方法。

【請求項 1 1】

癌のための好適な治療計画を選択する方法であって、請求項 4 または 5 のいずれか 1 項に定義されたプライマー対を用いることにより、患者のサンプル中のMAGE-A3遺伝子のメチル化状態を検出することを含み、MAGE-A3遺伝子がメチル化されていない場合、免疫療法剤を治療のために選択する、前記方法。

【請求項 1 2】

腫瘍に罹患する患者の治療のための医薬の製造におけるMAGE-A3を含む組成物の使用であって、該患者が、請求項 4 または 5 のいずれか 1 項に定義されたプライマー対を用いることにより、MAGE-A3遺伝子のメチル化状態を測定することに基づいて、治療のために選択された、前記使用。

【請求項 1 3】

MAGE-A3を発現する腫瘍を再発しやすい患者の治療のための医薬の製造におけるMAGE-A3を含む組成物の使用であって、該患者が、請求項 4 または 5 のいずれか 1 項に定義されたプライマー対を用いることにより、MAGE-A3遺伝子のメチル化状態を測定することに基づいて、治療のために選択された、前記使用。

【請求項 1 4】

MAGE-A3を含む組成物が、完全長MAGE-A3、実質的に完全長のMAGE-A3またはMAGE-A3の断片、例えば、MAGE-A3のペプチドを含む、請求項 1 2 または 1 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 1 5】

MAGE-A3ペプチドが、

配列番号	ペプチド配列
配列番号 27	FLWGPRALV
配列番号 28	EVDPIGHLY
配列番号 29	MEVDPIGHLY
配列番号 30	VHFLLLKYRA
配列番号 31	LVHFLLLKYR
配列番号 32	LKYRAREPVVT
配列番号 33	ACYEFLWGPRALVETS
配列番号 34	TQHFVQENYLEY

から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

MAGE-A3が、完全長MAGE-A3または1~10個のアミノ酸がMAGE-A3タンパク質のN末端および/もしくはC末端から欠失された、実質的に完全長のMAGE-A3の断片である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 7】

MAGE-A3がMAGE3のアミノ酸3~314(合計312個のアミノ酸)である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 8】

MAGE-A3タンパク質、断片またはペプチドを融合パートナータンパク質に連結する、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 9】

MAGE-A3タンパク質、断片またはペプチドおよび融合パートナータンパク質を、化学的に結合させるか、または組換え融合タンパク質として発現させる、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

融合パートナータンパク質が、グラム陰性細菌ヘモフィルス・インフルエンザBまたはその誘導体の表面タンパク質であるプロテインDである、請求項 1 8 または 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

プロテインD誘導体が、プロテインDの最初の1/3、プロテインDの最初のほぼ1/3、プロテインDの最初のN末端の100～110残基またはプロテインDの最初のN末端の109残基を含む、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

分泌またはシグナル配列を、プロテインD融合パートナーのN末端にさらに含有させる、請求項 2 0 または 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

MAGE-A3が、プロテインDのシグナル配列；プロテインDのアミノ酸1～109；MAGE-A3タンパク質に由来する312個のアミノ酸(アミノ酸3～314)；スペーサー；およびポリヒスチジン尾部を含む融合タンパク質である、請求項 1 6 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 4】

融合パートナータンパク質が、Lyta、あるいは残基178で始まるC末端中に認められるLyta分子の反復部分を含むかもしくはそれからなるか、または残基188～305を含むその誘導体である、請求項 1 8 または 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 5】

融合パートナータンパク質が、NS1(ヘマグルチニン)、またはNS1のN末端の81アミノ酸を含むその誘導体である、請求項 1 8 または 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 6】

MAGE-A3が誘導体化された遊離チオールを含む、請求項 1 2 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記組成物が、MAGE-A3タンパク質、その断片もしくはペプチドまたは融合タンパク質をコードする核酸分子を含む、請求項 1 2 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記核酸分子を発現ベクター内に提供する、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9】

MAGE-A3を含有する組成物が、1種以上のアジュバント、免疫刺激サイトカインおよびケモカインをさらに含む、請求項 1 2 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記アジュバントがモノホスホリルリピドAまたはその誘導体、サポニンまたはその誘導体およびTLR9アゴニストのうちの1種以上を含む、請求項 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 1】

TLR9アゴニストがCpG含有オリゴヌクレオチドである、請求項 2 9 または 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記アジュバントを、必要に応じて、コレステロールおよび／もしくはトコフェロールを含有する、水中油乳濁液もしくは油中水乳濁液中で製剤化するか、またはリポソーム組成物中で製剤化する、請求項 2 9 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用。