

【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24年10月11日(2012.10.11)

【公表番号】特表2010-538680(P2010-538680A)

【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2010-526034(P2010-526034)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 M	1/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
G 0 1 N	37/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 M	1/00	A
C 1 2 N	15/00	F
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
G 0 1 N	37/00	1 0 2
G 0 1 N	33/53	M

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月31日(2011.8.31)

【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】

個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞におけるPI3K経路の活性化状態を、個体において肺疾患のリスクが高まっていることの指標とするための方法であって、該個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞におけるPI3K経路の活性化状態を測定することを含み、該PI3K経路の活性化は、PI3K経路が活性化されていない個体と比べて該個体の肺疾患のリスクが高いことを示す、方法。

【請求項2】

前記個体が喫煙者である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記個体が非喫煙者である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記肺疾患が肺癌である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

P I 3 K 経路の活性化状態が、P I 3 K 経路の1種類以上のバイオマーカーの遺伝子発現データを用いて測定される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記1種類以上のバイオマーカーの少なくとも1種類が、P I 3 K が活性化されると増加する遺伝子である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記1種類以上のバイオマーカーの少なくとも1種類が、P I 3 K が活性化されると減少する遺伝子である、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

前記1種類以上のバイオマーカーの少なくとも1種類が、P I 3 K 活性化の上流の遺伝子である、請求項5に記載の方法。

【請求項9】

前記P I 3 K 経路の1種類以上のバイオマーカーの遺伝子発現データが、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを用いて得られる、請求項5に記載の方法。

【請求項10】

前記P I 3 K 経路の活性化状態が、P I 3 K 経路の1種類以上のバイオマーカーの1種類以上の遺伝子発現産物を用いて測定される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記P I 3 K 経路の活性化状態が、I G F 1 R の活性化を評価することにより測定され、I G F 1 R の活性化は該P I 3 K 経路の活性化を示す、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記P I 3 K 経路の活性化状態が、P K C の活性化を評価することにより測定され、P K C の活性化は該P I 3 K 経路の活性化を示す、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞におけるP K C の活性化状態を、個体において肺疾患のリスクが高まっていることの指標とするための方法であって、該個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞におけるP K C の活性化状態を測定することを含み、P K C の活性化は、P K C が活性化されていない個体と比べて該個体の肺疾患のリスクが高いことを示す、方法。

【請求項14】

個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞におけるI G F 1 R の活性化状態を、個体において肺疾患のリスクが高まっていることの指標とするための方法であって、該個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞におけるI G F 1 R の活性化状態を測定することを含み、I G F 1 R の活性化は、I G F 1 R が活性化されていない個体と比べて該個体の肺疾患のリスクが高いことを示す、方法。

【請求項15】

P I 3 K 経路の1種類以上のバイオマーカーの1種類以上のプローブが上面に固定化されており、他のバイオマーカーのプローブは該上面に固定化されていない、オリゴヌクレオチドアレイ。

【請求項16】

前記P I 3 K 経路の1種類以上のバイオマーカーが、I G F 1 R 、P K C およびその組合せからなる群より選択される、請求項15に記載のオリゴヌクレオチドアレイ。

【請求項17】

肺疾患のリスクのある個体において個体の肺疾患のリスクを低下させるための組成物であって、P I 3 K 経路を阻害する1種類以上の薬剤を含む、組成物。

【請求項18】

前記組成物の投与前に、前記個体においてP I 3 K 経路が活性化されている、請求項17に記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記肺疾患が肺癌である、請求項 17 に記載の組成物。

**【請求項 20】**

前記組成物が、肺疾患の発生前に、前記個体に予防的に投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の組成物。

**【請求項 21】**

細胞試料における細胞学的に正常な試験気道上皮細胞を識別分類する方法であつて、

正常気道上皮細胞における対象の生物学的経路の活性化と関連している遺伝子発現の特徴を同定すること、

気道上皮細胞の分類と対象の生物学的経路の活性化間の 1 つ以上の相関関係を同定するために識別分類された気道上皮細胞における遺伝子発現を評価することと、

細胞学的に正常な試験気道上皮細胞における遺伝子発現を評価することと、  
を含み、

ここで、分類対象の細胞学的に正常な気道上皮細胞の遺伝子発現プロフィールにより、対象の生物学的経路が活性化されているかどうかが示され、したがって該細胞が識別分類される、

細胞試料における細胞学的に正常な試験気道上皮細胞を識別分類する方法。

**【請求項 22】**

前記対象の生物学的経路が発癌経路である、請求項 21 に記載の方法。

**【請求項 23】**

前記識別分類が、疾患の高リスク 対 疾患の低リスクである、請求項 21 に記載の方法。  
。

**【請求項 24】**

前記識別分類が、処置に対する応答 対 処置に対する非応答である、請求項 21 に記載の方法。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0020

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0020】**

また、処置レジメンの有効性は、処置過程における種々の時点で哺乳動物の遺伝子発現印章を評価することにより評価され得る。疾患と関連しているものから疾患と関連していないもの（例えば、正常な印章）への発癌経路の遺伝子発現印章のシフトは、有効な処置を示す。同様に、遺伝子発現印章の正常な印章へのシフトの非存在は、処置が有効でないこと、およびおそらく別の処置レジメンが適応されることを示す。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞における PI3K 経路の活性化状態を測定することを含み、該 PI3K 経路の活性化は、前記個体が、PI3K 経路が活性化されていない個体と比べて肺疾患のリスクが高いことを示す、肺疾患のリスクが高い個体の同定方法。  
。

(項目 2)

前記個体が喫煙者である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記個体が非喫煙者である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記肺疾患が肺癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

PI3K 経路の活性化状態が、PI3K 経路の 1 種類以上のバイオマーカーの遺伝子発現

データを用いて測定される、項目 1 に記載の方法。

(項目 6 )

前記 1 種類以上のバイオマーカーの少なくとも 1 種類が、P I 3 K が活性化されると増加する遺伝子である、項目 5 に記載の方法。

(項目 7 )

前記 1 種類以上のバイオマーカーの少なくとも 1 種類が、P I 3 K が活性化されると減少する遺伝子である、項目 5 に記載の方法。

(項目 8 )

前記 1 種類以上のバイオマーカーの少なくとも 1 種類が、P I 3 K 活性化の上流の遺伝子である、項目 5 に記載の方法。

(項目 9 )

前記 P I 3 K 経路の 1 種類以上のバイオマーカーの遺伝子発現データが、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを用いて得られる、項目 5 に記載の方法。

(項目 10 )

前記 P I 3 K 経路の活性化状態が、P I 3 K 経路の 1 種類以上のバイオマーカーの 1 種類以上の遺伝子発現産物を用いて測定される、項目 1 に記載の方法。

(項目 11 )

前記 P I 3 K 経路の活性化状態が、I G F 1 R の活性化を評価することにより測定され、I G F 1 R の活性化は該 P I 3 K 経路の活性化を示す、項目 1 に記載の方法。

(項目 12 )

前記 P I 3 K 経路の活性化状態が、P K C の活性化を評価することにより測定され、P K C の活性化は該 P I 3 K 経路の活性化を示す、項目 1 に記載の方法。

(項目 13 )

個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞における P K C の活性化状態を測定することを含み、P K C の活性化は、前記個体が、P K C が活性化されていない個体と比べて肺疾患のリスクが高いことを示す、肺疾患のリスクが高い個体の同定方法。

(項目 14 )

個体由来の細胞学的に正常な気道上皮細胞における I G F 1 R の活性化状態を測定することを含み、I G F 1 R の活性化は、前記個体が、I G F 1 R が活性化されていない個体と比べて肺疾患のリスクが高いことを示す、肺疾患のリスクが高い個体の同定方法。

(項目 15 )

P I 3 K 経路の 1 種類以上のバイオマーカーの 1 種類以上のプローブが上面に固定化されており、他のバイオマーカーのプローブは該上面に固定化されていない、オリゴヌクレオチドアレイ。

(項目 16 )

前記 P I 3 K 経路の 1 種類以上のバイオマーカーが、I G F 1 R、P K C およびその組合せからなる群より選択される、項目 15 に記載のオリゴヌクレオチドアレイ。

(項目 17 )

肺疾患のリスクのある個体に、P I 3 K 経路を阻害する 1 種類以上の薬剤を投与することを含む、個体の肺疾患のリスクを低下させる方法。

(項目 18 )

前記 1 種類以上の薬剤の投与前に、前記個体において P I 3 K 経路が活性化されている、項目 17 に記載の方法。

(項目 19 )

前記肺疾患が肺癌である、項目 17 に記載の方法。

(項目 20 )

前記 1 種類以上の薬剤が、肺疾患の発生前に、前記個体に予防的に投与される、項目 17 に記載の方法。

(項目 21 )

細胞学的に正常な試験気道上皮細胞を識別分類する方法であって、

正常気道上皮細胞における対象の生物学的経路の活性化と関連している遺伝子発現の特徴を同定すること、

気道上皮細胞の分類と対象の生物学的経路の活性化間の1つ以上の相関関係を同定するために識別分類された気道上皮細胞における遺伝子発現を評価すること、

細胞学的に正常な試験気道上皮細胞における遺伝子発現を評価することと、  
を含み、

ここで、分類対象の細胞学的に正常な気道上皮細胞の遺伝子発現プロフィールにより、  
対象の生物学的経路が活性化されているかどうかが示され、したがって該細胞が識別分類  
される、

細胞学的に正常な試験気道上皮細胞を識別分類する方法。

(項目22)

前記対象の生物学的経路が発癌経路である、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記識別分類が、疾患の高リスク対疾患の低リスクである、項目21に記載の方法。

(項目24)

前記識別分類が、処置に対する応答対処置に対する非応答である、項目21に記載の方法

。