

【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6部門第1区分

【発行日】平成25年11月28日(2013.11.28)

【公表番号】特表2013-536442(P2013-536442A)

【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-051

【出願番号】特願2013-526167(P2013-526167)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/48	(2006.01)
G 0 1 N	33/533	(2006.01)
G 0 1 N	33/534	(2006.01)
G 0 1 N	33/535	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/53	N
G 0 1 N	33/48	M
G 0 1 N	33/53	U
G 0 1 N	33/533	
G 0 1 N	33/534	
G 0 1 N	33/535	

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月8日(2013.10.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 9】

別の局面において、ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在を検出するためのキットであって、ヒト対象から取得された生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量の検出に特異的な試薬、および、抗HE4抗体の検出された存在または量の参照標準との比較のための印刷された指示書を含むキットが、提供される。

[本発明1001]

ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在を検出するための方法であって、ヒト対象から取得された生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量を確定する段階を含み、該生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量が、該ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在を示す、方法。

[本発明1002]

前記生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量が、該生物学的試料を、SEQ ID NO:1の少なくとも20個の隣接したヌクレオチドを含む配列に少なくとも90%同一である配列に選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと接触させることにより確定される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

確定された抗HE4抗体の量を参照標準と比較する段階をさらに含み、該参照標準より多い検出された抗HE4抗体の量が、前記ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在を示す、本発明1001の方法。

[本発明1004]

抗HE4抗体を有する対象が卵巣癌を有するかどうかを確定するために、少なくとも1種の

追加的な診断アッセイを行う段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1005]

ポリペプチドの抗HE4抗体への結合が、放射性核種、蛍光体、アビジン分子とビオチン分子との間の結合事象、ストレプトアビジン分子とビオチン分子との間の結合事象、および酵素反応の産物からなる群より選択されるシグナルを検出することを含む、本発明1001の方法。

[本発明1006]

前記生物学的試料における抗HE4抗体の量が、ELISAアッセイを用いて確定される、本発明1002の方法。

[本発明1007]

前記ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在が、該対象が卵巣癌を患っているかまたは発症するリスクがあることを示す、本発明1003の方法。

[本発明1008]

前記生物学的試料が、血液、血漿、血清、腹水、尿、唾液、涙、胸水、痰、膿液、および医学的手技中に取得された洗液からなる群より選択される生物学的体液である、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記ヒト対象が、HE4発現腫瘍細胞と関連する癌について治療的処置を受けている、本発明1001の方法。

[本発明1010]

以下の段階を含む、HE4発現腫瘍について治療的処置を受けているヒト癌患者の処置の有効性をモニタリングするための方法：

(a) HE4発現腫瘍細胞と関連する癌について治療的処置を受けているヒト患者から、生物学的試料を提供する段階；

(b) 前記生物学的試料を、SEQ ID NO:Tの少なくとも20個の隣接したヌクレオチドを含む配列に少なくとも90%同一である配列に選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと接触させることにより、該生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量を確定する段階；および

(c) 抗HE4抗体の確定された存在または量を、抗体参照標準と比較する段階であって、該参照標準より多い抗HE4抗体の量が、癌についての治療的処置に対する正の応答を示す、段階。

[本発明1011]

前記参照標準が、健常な対照となる対象から取得された生物学的試料から確定される、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記参照標準が、癌についての処置の前に前記患者から取得された生物学的試料から確定される、本発明1010の方法。

[本発明1013]

前記抗体が、SEQ ID NO:2の少なくとも10個の隣接したアミノ酸を含む配列に少なくとも95%同一である配列を含むポリペプチドに特異的に結合する、本発明1010の方法。

[本発明1014]

前記生物学的試料が、血液、血漿、血清、腹水、尿、唾液、涙、胸水、痰、膿液、および医学的手技中に取得された洗液からなる群より選択される生物学的体液である、本発明1010の方法。

[本発明1015]

抗HE4抗体の量が、ETISAアッセイを用いて確定される、本発明1010の方法。

[本発明1016]

前記生物学的試料における可溶性HE4関連ペプチド（SHRP）の存在または量を確定する段階をさらに含み、該生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量が、可溶性HE4関連ペプチドの存在または量との組み合わせで、ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在を示す

、本発明1001または1010の方法。

[本発明1017]

前記生物学的試料が、血清である、本発明1001または1010の方法。

[本発明1018]

前記処置が、化学療法剤、放射線処置、抗体療法、癌ワクチン療法、遺伝子治療、または幹細胞移植の少なくとも1種の投与を含む、本発明1010の方法。

[本発明1019]

前記処置が、HE4を発現する腫瘍の少なくとも一部を除去するための外科手術を含む、本発明1010の方法。

[本発明1020]

ヒト対象におけるHE4発現細胞の存在を検出するためのキットであって、ヒト対象から取得された生物学的試料における抗HE4抗体の存在または量の検出に特異的な試薬、および、抗HE4抗体の検出された存在または量の参照標準との比較のための印刷された指示書を含む、キット。

[本発明1021]

前記参照標準が、特異的な数値的閾値、同時評価のための陰性対照試料、および、検出された抗HE4抗体の量を前記対象におけるHE4発現細胞の存在の可能性と相關させる統計的情報からなる群より選択される、本発明1020のキット。

[本発明1022]

前記抗HE4抗体の検出に特異的な試薬が、SEQ ID NO:1の少なくとも20個の隣接したヌクレオチドを含む配列に少なくとも90%同一である配列に選択的にハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドを含む、本発明1020のキット。

[本発明1023]

前記抗HE4抗体の検出に特異的な試薬が、SEQ ID NO:2の少なくとも10個の隣接したアミノ酸を含む配列に少なくとも95%同一である配列を含むポリペプチドを含む、本発明1020のキット。

[本発明1024]

ポリペプチドが、固体支持体に付着されている、本発明1020のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 7】

HE4ポリペプチドの断片は、SEQ ID NO: 2に示されるような完全長HE4アミノ酸配列よりも少ないアミノ酸を含有するアミノ酸配列を有する。いくつかの態様において、断片は、N末端ドメインN-WFDCを含み得る。図2に示されるように、N-WFDC (SEQ ID NO: 5) は、SEQ ID NO: 2のアミノ酸31からアミノ酸75に及ぶ。いくつかの態様において、断片は、C末端ドメインC-WFDCを含み得る。図2に示されるように、C-WFDC (SEQ ID NO: 6) は、SEQ ID NO: 2のアミノ酸76からアミノ酸124に及ぶ。HE4の他の例示的な断片は、SEQ ID NO: 2の31～52位 (SEQ ID NO: 7) ; 42～63位 (SEQ ID NO: 8) ; 53～75位 (SEQ ID NO: 9) ; 76～100位 (SEQ ID NO: 10) ; 89～112位 (SEQ ID NO: 11) ; 89～102位 (SEQ ID NO: 12) ; または101～124位 (SEQ ID NO: 13) に及ぶアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドを含み得る。いくつかの態様において、HE4の断片は、N-WFDCおよびC-WFDCドメインにわたり得る。例示的な断片は、SEQ ID NO: 2の53～100位 (SEQ ID NO: 14) に及ぶアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。SEQ ID NO:1の少なくとも20個の連続したヌクレオチド (または少なくとも25もしくは30個、または少なくとも40、60、もしくは80個の連続したヌクレオチド) を含む断片は、例えば、SEQ ID NO: 5～13をコードするSEQ ID NO: 1の断片であり得る。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

(表3) HE4断片の增幅のために使用したPCRプライマー(上から順に、それぞれSEQ_ID
NO: 15~26)

プライマー	5'から3'への配列	
W1F1	TGCTAAGCTTGCC	GAGAAGACTGGCGTGTGCC WAP
W1F2	TGCTAAGCTTGCC	AGCGAATGCGCCGACAACC N-WAP
W1F3	TGCTAAGCTTGCC	GACCAGAACTGCACGCAAG N-WAP
W1R1	CCTTCTGCAGG	ATCATTGGGCAGAGAGCAG N-WAP
W1R2	CCTTCTGCAGG	GTCCGAGACGCACTCTTGC N-WAP
W1R3	CCTTCTGCAGG	GCTGCAGCACTTGAGGTTG N-WAP
W2F1	TGCTAAGCTTGCC	AAGGAGGGTTCCTGCCCA C-WAP
W2F2	TGCTAAGCTTGCC	AGCCAGTGTCCCTGGCCAG C-WAP
W2F3	TGCTAAGCTTGCC	CAGCTCGGCCTCTGTCGGGAC C-WAP
W2R1	CCTTCTGCAGG	GAAATTGGGAGTGACACAGGA C-WAP
W2R2	CCTTCTGCAGG	GTCCACCTGGCACTGGTCC C-WAP
W2R3	CCTTCTGCAGG	ATTGCGGCAGCATTCATCTG C-WAP

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2013536442000001.app