

【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】令和 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-523022 (P2020-523022A)

【公表日】令和 2 年 8 月 6 日 (2020.8.6)

【年通号数】公開・登録公報 2020-031

【出願番号】特願 2019-568654 (P2019-568654)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6806 (2018.01)

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6827 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

C 1 2 N 15/09 Z

C 1 2 Q 1/6886 Z

C 1 2 Q 1/6806 Z

C 1 2 M 1/34 Z

G 0 1 N 33/50 P

C 0 7 K 16/18

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 6 月 14 日 (2021.6.14)

【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】

肝細胞癌と診断された対象の免疫療法に反応する表現型を検出する方法であって、

a . 肝細胞癌を有する前記対象からのサンプルにおける表 3 の 1 つまたは複数の遺伝子

の遺伝子発現レベルをアッセイし、試験発現プロファイルを取得することと、

b. 前記遺伝子の前記試験発現プロファイルを参照発現プロファイルと比較することであって、前記参照発現プロファイルは、対照からのサンプル中の同じ遺伝子の参照発現レベルを含む、比較することと、そして

c. 当該試験発現プロファイルにおける1つまたは複数の遺伝子の遺伝子発現レベルが、免疫療法応答性表現型を示す参照発現プロファイルにおける同じ遺伝子の発現レベルと比較して同じであることを検出し、および当該対象が免疫療法に反応することをさらに検出する、方法。

【請求項2】

前記対象が最近肝細胞癌（HCC）と診断されている、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記サンプルが肝細胞癌腫からのものである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記対照が、免疫療法に良好に反応した肝細胞癌を有する対象である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記対照が、免疫療法に良好に反応した別の形態の癌を有する対象である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記癌が肺癌または黒色腫である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

免疫療法に反応する肝細胞癌の検出方法であって、

a. 肝細胞癌を有する対象からのサンプルにおける表3の1つまたは複数の遺伝子の遺伝子発現レベルをアッセイし、第1の試験発現プロファイルを取得する；

b. 表3の前記1つまたは複数の遺伝子の前記第1の試験発現プロファイルを、第1の参照発現プロファイルと比較することであって、前記第1の参照発現プロファイルは、対照からのサンプル中の同じ遺伝子の参照発現レベルを含む、比較することと、

c. 前記第1の試験発現プロファイルにおける1つまたは複数の遺伝子の前記遺伝子発現レベルが、免疫療法応答性表現型を示す前記第1の参照発現プロファイルにおける同じ遺伝子の発現レベルと比較して同じであることを検出し、および前記対象が免疫療法に反応することをさらに検出することと、

d. 肝細胞癌を有する前記対象からのサンプル中の図12の1つまたは複数の遺伝子の前記遺伝子発現レベルをアッセイし、第2の試験発現プロファイルを取得することと、

e. 図12の前記1つまたは複数の遺伝子経路の前記第2の発現プロファイルを第2の参照発現プロファイルと比較することであって、前記第2の発現プロファイルは、対照からのサンプル中の同じ遺伝子の参照発現レベルを含む、比較することと、

f. 前記第1の試験発現プロファイルにおける1つまたは複数の遺伝子の前記遺伝子発現レベルが、疲弊した免疫応答クラスを示す前記第2の参照発現プロファイルにおける同じ遺伝子の発現レベルと比較して同じであることを検出することと、を含む方法。

【請求項8】

前記対象が最近肝細胞癌（HCC）と診断されている、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記サンプルが肝細胞癌腫からのものである、請求項7に記載の方法。

【請求項10】

前記対照が、免疫療法に良好に反応した肝細胞癌を有する対象である、請求項7に記載の方法。

【請求項11】

前記対照が、免疫療法に良好に反応した別の形態の癌を有する対象である、請求項7に記載の方法。

【請求項12】

前記癌が肺癌または黒色腫である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記免疫療法が、細胞傷害性 T リンパ球タンパク質 ( C T L A - 4 )、プログラム細胞死タンパク質 1 ( P D - 1 )、およびそのリガンド P D - L 1、ならびにそれらの組み合わせに対するモノクローナル抗体からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 4】

工程 ( f ) で増加する前記遺伝子が、 T G F - および C T N N B 1 シグナル伝達経路由来の遺伝子からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第二の薬剤が、 T G F - 阻害剤および C T N N B 1 シグナル伝達経路阻害剤からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 C T N N B 1 シグナル伝達経路からの前記遺伝子が、 C C L 4、P T K 2 およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記第二の薬剤は、化学療法剤または放射線である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 8】

免疫療法に反応する肝細胞癌 ( H C C ) を検出する方法であって、

a . 肝細胞癌を有する対象からのサンプルにおける表 3 の 1 つまたは複数の遺伝子の遺伝子発現レベルをアッセイし、第 1 の試験発現プロファイルを取得する；

b . 表 3 の 1 つまたは複数の遺伝子の第 1 の試験発現プロファイルを第 1 の参照発現プロファイルと比較する。ここで、第 1 の参照発現プロファイルは、対照からのサンプル中の同じ遺伝子の参照発現レベルを含む；

c . 当該試験発現プロファイルにおける 1 つまたは複数の遺伝子の遺伝子発現レベルが、免疫療法応答性表現型を示す参照発現プロファイルにおける同じ遺伝子の発現レベルと比較して同じであることを検出し、および当該対象が免疫療法に反応することをさらに検出する；

d . 肝細胞癌を有する前記対象のサンプルで、P M E P A 1、L G A L S 1、L G A L S 3、T G F - 、C T N N B 1 シグナル伝達経路からの遺伝子、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される 1 つまたは複数の遺伝子の前記遺伝子発現レベルをアッセイして、第 2 の試験発現プロファイルを取得することと、

e . P M E P A 1、L G A L S 1、L G A L S 3、T G F - 、C T N N B 1 シグナル伝達経路からの遺伝子およびそれらの組み合わせからなる群から選択される前記 1 つまたは複数の遺伝子の前記第 2 の試験発現プロファイルを、第 2 の参照発現プロファイルと比較することであって、前記第 2 の発現プロファイルは、対照からのサンプル中の同じ遺伝子の参照発現レベルを含む、比較することと、

f . 前記第 2 の試験発現プロファイルにおける 1 つまたは複数の遺伝子の前記遺伝子発現レベルが、疲弊した免疫応答表現型を示す前記第 2 の参照発現プロファイルにおける同じ遺伝子の発現レベルと比較して同じであることを検出することと、を含む方法。

【請求項 1 9】

前記対象が最近肝細胞癌 ( H C C ) と診断されている、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記サンプルが肝細胞癌腫からのものである、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記対照が、免疫療法に良好に反応した肝細胞癌を有する対象である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記対照が、免疫療法に良好に反応した別の形態の癌を有する対象である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記癌が肺癌または黒色腫である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記免疫療法が、細胞傷害性 T リンパ球タンパク質 ( C T L A - 4 )、プログラム細胞死タンパク質 1 ( P D - 1 )、およびそのリガンド P D - L 1、ならびにそれらの組み合わせに対するモノクローナル抗体からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 5】

工程 ( f ) で増加する前記遺伝子が、 T G F - および C T N N B 1 シグナル伝達経路由来の遺伝子からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記第二の薬剤が、 T G F - 阻害剤および C T N N B 1 シグナル伝達経路阻害剤からなる群より選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 C T N N B 1 シグナル伝達経路からの前記遺伝子が、 C C L 4、P T K 2 およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記第二の薬剤は、化学療法剤または放射線である、請求項 1 8 に記載の方法。