

【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25年10月10日(2013.10.10)

【公表番号】特表2013-502931(P2013-502931A)

【公表日】平成25年1月31日(2013.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2013-005

【出願番号】特願2012-527011(P2012-527011)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/50 (2006.01)

C 12 N 15/113 (2010.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

G 01 N 33/50 P

C 12 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月22日(2013.8.22)

【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】

血清試料中のmiRNAのレベルの低下または上昇を、肺腫瘍または肺病変を有する患者において肺がんを特徴づけるための指標とする方法であって、

a . 血清試料中のmiRNAのレベルを測定するステップであって、前記miRNAが、  
mir-27b、miR-15b、miR-210、miR-155、miR-126、  
miR-142-3p、miR-142-5p、miR-181d、miR-21、miR-205、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、miR-10a、miR-10b、miR-130b、miR-132、miR-133b、miR-139、miR-143、miR-152、miR-17-5p、miR-193、miR-194、miR-195、miR-196b、miR-199a\*、miR-19b、miR-202、miR-204、miR-206、miR-20b、miR-214、miR-221、miR-27a、miR-296、miR-29a、miR-301、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-339、miR-346、miR-365、miR-378、miR-422a、miR-432、miR-485-3p、miR-496、miR-497、miR-505、miR-518b、miR-525、miR-566、miR-605、miR-638、miR-660、およびmiR-93から選択されるステップと、

b . 前記試料中の前記miRNAのレベルの低下または上昇を決定し、それによって前記患者における肺がんが特徴づけられるステップと  
 を含む方法。

【請求項2】

前記肺がんが小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記患者が、以前に肺疾患についてスクリーニングされたことがある、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記患者が、肺がんを有する疑いがある、または肺がんを発症する危険性がある、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記スクリーニングが、CTスキャンまたは胸部X線によるものであった、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記miRNAを増幅するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記増幅が、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応によるものである、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

第2のmiRNAを増幅し、測定し、そのレベルの低下または上昇を決定するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

血清試料中の第1のmiRNAおよび第2のmiRNAのレベルの低下または上昇を、患者における肺疾患を特徴づけるための指標とする方法であって、

a . 血清試料中の第1のmiRNAおよび第2のmiRNAのレベルを測定するステップであって、前記第1のmiRNAが、mir - 27b、miR - 15b、miR - 210、miR - 155、miR - 126、miR - 142 - 3p、miR - 142 - 5p、miR - 181d、miR - 21、miR - 205、let - 7a、let - 7b、let - 7d、let - 7f、let - 7g、let - 7i、miR - 101、miR - 106a、miR - 106b、miR - 125a、miR - 126\*、miR - 130b、miR - 132、miR - 133b、miR - 140、miR - 145、miR - 146a、miR - 146b、miR - 148b、miR - 150、miR - 151、miR - 15a、miR - 181a、miR - 181b、miR - 185、miR - 186、miR - 190、miR - 191、miR - 193a、miR - 199a\*、miR - 202、miR - 214、miR - 222、miR - 23a、miR - 24、miR - 26a、miR - 26b、miR - 27a、miR - 29b、miR - 301、miR - 30a - 5p、miR - 30b、miR - 30c、miR - 30d、miR - 30e - 5p、miR - 320、miR - 324 - 3p、miR - 326、miR - 335、miR - 340、miR - 342、miR - 345、miR - 346、miR - 34a、miR - 374、miR - 375、miR - 378、miR - 422a、miR - 422b、miR - 425、miR - 486、miR - 496、miR - 518b、miR - 660、miR - 7、miR - 92、miR - 93、miR - 98、miR - 99a、およびmiR - 99bから選択されるステップと、

b . 前記試料中の前記第1のmiRNAおよび前記第2のmiRNAのレベルの低下または上昇を検出し、それによって前記患者における肺疾患が特徴づけられるステップとを含む方法。

**【請求項 10】**

前記第1のmiRNAが、mir - 27b、miR - 15b、miR - 210、miR - 155、miR - 126、miR - 142 - 3p、miR - 142 - 5p、miR - 181d、let - 7g、miR - 106b、miR - 126\*、miR - 132、miR - 140、miR - 146a、miR - 150、miR - 15a、miR - 181a、miR - 181b、miR - 214、miR - 24、miR - 30a - 5p、miR - 320、miR - 342、miR - 345、miR - 374、miR - 422a、miR - 422b、miR - 486、およびmiR - 92から選択される、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記第1のmiRNAおよび前記第2のmiRNAが、表3から選択される対である、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 2】**

前記肺疾患ががんである、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 3】**

前記患者が肺腫瘍または肺病変を有する、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 4】**

前記患者が、以前に肺疾患についてスクリーニングされたことがある、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

前記がんが小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんである、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

前記第 1 の m i R N A および前記第 2 の m i R N A を増幅するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 7】**

前記増幅が、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応によるものである、請求項 1 6 に記載の方法。

**【請求項 1 8】**

前記患者が男性である、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

前記患者が女性である、請求項 9 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】0 0 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 3】

本発明のある特定の実施形態では、診断または予後判定は、肺疾患の対象の血清中または血漿中に存在するレベルが上昇または低下している m i R N A の量を測定することによって実現することができる。ある場合には、肺疾患を特徴づけるために 1 種の血清 m i R N A または血漿 m i R N A を検出（例えば、増幅および測定）することができ、一方他の実施形態では、2 種以上の m i R N A を血清または血漿から検出する。一部の実施形態は、m i R N A の対を検出することを含む。ある場合には、肺疾患または肺がんの患者の血清または血漿において、対の一方の m i R N A は上昇していて、対の他方の m i R N A は低下している。別の状況では、対の m i R N A の両方が上昇していてよい、または両方が低下していてよい。ある特定の実施形態では、タンパク質マーカーなどの非 m i R N A バイオマーカーも測定することができる。本発明の一部の実施形態は、肺がんを診断または予後判定すること、または患者における肺がんの種類を決定することに関する。一部の実施形態では、患者は、以前に肺疾患についてスクリーニングされたことがある。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

肺腫瘍または肺病変を有する患者において肺がんを特徴づける方法であって、

a . 血清試料中の m i R N A のレベルを測定するステップであって、前記 m i R N A が、  
l e t - 7 b 、 l e t - 7 c 、 l e t - 7 d 、 l e t - 7 e 、 m i R - 1 0 a 、 m i R -  
1 0 b 、 m i R - 1 3 0 b 、 m i R - 1 3 2 、 m i R - 1 3 3 b 、 m i R - 1 3 9 、 m i  
R - 1 4 3 、 m i R - 1 5 2 、 m i R - 1 5 5 、 m i R - 1 5 b 、 m i R - 1 7 - 5 p 、  
m i R - 1 9 3 、 m i R - 1 9 4 、 m i R - 1 9 5 、 m i R - 1 9 6 b 、 m i R - 1 9 9  
a \* 、 m i R - 1 9 b 、 m i R - 2 0 2 、 m i R - 2 0 4 、 m i R - 2 0 5 、 m i R - 2  
0 6 、 m i R - 2 0 b 、 m i R - 2 1 、 m i R - 2 1 0 、 m i R - 2 1 4 、 m i R - 2 2  
1 、 m i R - 2 7 a 、 m i R - 2 7 b 、 m i R - 2 9 6 、 m i R - 2 9 a 、 m i R - 3 0  
1 、 m i R - 3 2 4 - 3 p 、 m i R - 3 2 4 - 5 p 、 m i R - 3 3 9 、 m i R - 3 4 6 、

miR-365、miR-378、miR-422a、miR-432、miR-485  
-3p、miR-496、miR-497、miR-505、miR-518b、miR  
-525、miR-566、miR-605、miR-638、miR-660、および  
miR-93から選択されるステップと、

b. 前記試料中の前記miRNAのレベルの低下または上昇を決定し、それによって前記患者における肺がんを特徴づけるステップと  
を含む方法。

(項目2)

前記肺がんが小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんである、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記患者が、以前に肺疾患についてスクリーニングされたことがある、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記患者が、肺がんを有する疑いがある、または肺がんを発症する危険性がある、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記スクリーニングが、CTスキャンまたは胸部X線によるものであった、項目3に記載の方法。

(項目6)

前記miRNAを増幅するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記増幅が、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応によるものである、項目6に記載の方法。

(項目8)

第2のmiRNAを増幅し、測定し、そのレベルの低下または上昇を決定するステップ  
をさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

患者における肺疾患を特徴づける方法であって、

a. 血清試料中の第1のmiRNAおよび第2のmiRNAのレベルを測定するステップ  
であって、前記第1のmiRNAが、let-7a、let-7b、let-7d、let  
-7f、let-7g、let-7i、miR-101、miR-106a、miR  
-106b、miR-125a、miR-126、miR-126\*、miR-130b、  
miR-132、miR-133b、miR-140、miR-142-3p、miR  
-142-5p、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-148  
b、miR-150、miR-151、miR-15a、miR-15b、miR-18  
1a、miR-181b、miR-181d、miR-185、miR-186、miR  
-190、miR-191、miR-193a、miR-199a\*、miR-202、  
miR-210、miR-214、miR-222、miR-23a、miR-24、m  
iR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-29b、m  
iR-301、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30  
d、miR-30e-5p、miR-320、miR-324-3p、miR-326、  
miR-335、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、  
miR-34a、miR-374、miR-375、miR-378、miR-422a  
、miR-422b、miR-425、miR-486、miR-496、miR-51  
8b、miR-660、miR-7、miR-92、miR-93、miR-98、mi  
R-99a、およびmiR-99bから選択されるステップと、

b. 前記試料中の前記第1のmiRNAおよび前記第2のmiRNAのレベルの低下または上昇を検出し、それによって前記患者における肺疾患を特徴づけるステップと  
を含む方法。

(項目10)

前記第1のm i R N Aが、let - 7 g、miR - 106 b、miR - 126、miR - 126\*、miR - 132、miR - 140、miR - 142 - 3 p、miR - 146 a、miR - 150、miR - 15 a、miR - 15 b、miR - 181 a、miR - 181 b、miR - 181 d、miR - 214、miR - 24、miR - 30 a - 5 p、miR - 320、miR - 342、miR - 345、miR - 374、miR - 422 a、miR - 422 b、miR - 486、およびmiR - 92から選択される、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記第1のm i R N Aおよび前記第2のm i R N Aが、表3から選択される対である、項目9に記載の方法。

(項目12)

前記肺疾患ががんである、項目9に記載の方法。

(項目13)

前記患者が肺腫瘍または肺病変を有する、項目9に記載の方法。

(項目14)

前記患者が、以前に肺疾患についてスクリーニングされたことがある、項目9に記載の方法。

(項目15)

前記がんが小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんである、項目12に記載の方法。

(項目16)

前記第1のm i R N Aおよび前記第2のm i R N Aを増幅するステップをさらに含む、項目9に記載の方法。

(項目17)

前記増幅が、定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応によるものである、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記患者が男性である、項目9に記載の方法。

(項目19)

前記患者が女性である、項目9に記載の方法。