

【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27年6月25日 (2015.6.25)

【公表番号】特表2014-519319(P2014-519319A)

【公表日】平成26年8月14日 (2014.8.14)

【年通号数】公開・登録公報2014-043

【出願番号】特願2014-510472(P2014-510472)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 F

C 1 2 Q 1/68 Z

C 1 2 M 1/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月8日 (2015.5.8)

【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】

(a) 対象からのサンプルにおける抗プロファイルを特定することを含む、対象における癌を検出する方法であって、前記特定することが、

(i) 非癌性生体サンプルからの複数のゲノム核酸配列、および前記対象からの試験サンプルにおける対応する複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定することと、

(i i) 前記試験サンプルのメチル化状態における、前記非癌性サンプルの前記メチル化状態からの偏差を検出することと、

(i i i) 前記非癌性サンプルと比較して、前記試験サンプルにおけるメチル化の分散の増加を検出することと、

(i v) 少なくとも 25 個の核酸が解析される統計解析を行うことによって、メチル化分散スコアを決定し、それによって前記対象における癌を検出することとを含む、方法。

【請求項 2】

メチル化抗プロファイルを特定するために、対象からのサンプルのゲノム DNA の複数の核酸配列のメチル化解析を行うことを含む、対象における癌または癌のリスクを検出するための方法であって、前記メチル化抗プロファイルの特定が、

(a) 前記ゲノムの前記複数の核酸配列のメチル化状態における、正常なサンプルのゲノムの対応する複数の核酸配列のメチル化状態からの偏差を検出すること、

(b) 非癌性サンプルと比較して、前記サンプルにおけるメチル化の分散の増加を検出すること、および

(c) 少なくとも 25 個の核酸が解析される統計解析を行うことによって、メチル化分

散スコアを決定し、それによって前記対象における癌をまたは癌のリスクを検出することを含む、方法。

【請求項 3】

対象における癌の予後を検出する方法であって、

(a) 癌と診断された、または癌の治療を受けている対象からのサンプルにおいて、複数の核酸配列のメチル化状態を検出すること、

(b) (a) のメチル化状態を使用して、メチル化抗プロファイルを特定することであって、

(i) (a) のメチル化状態における、非癌性であることが分かっているサンプル由来のゲノムの対応する複数の核酸配列のメチル化状態からの偏差を検出することと、

(i i) 非癌性サンプルと比較して、前記サンプルにおけるメチル化の分散の増加を検出することと、

(i i i) 少なくとも 25 個の核酸が解析される統計解析を行うことによって、メチル化分散スコアを決定することと

を含む、前記特定すること、および

(c) (b) の抗プロファイルを予後と関連させ、それによって前記対象における癌の予後を検出すること

を含む、方法。

【請求項 4】

前記複数の核酸配列が、表 6、表 7、表 16、または表 17 に記載されるものから選択される、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記複数の核酸配列が、表 6 に記載される低メチル化ゲノムブロックからなる群より選択される低メチル化ゲノムブロックである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記複数の核酸配列が、表 7 に記載される小差次的メチル化領域 (sDMR) である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 sDMR が、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域のメチル化と比較して、sDMR の CpG アイランドにおけるメチル化の増加、および CpG アイランドから最大約 2 kb の距離 [隣接するショアを定義する] の核酸配列におけるメチル化の減少を含むメチル化境界の損失である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 sDMR が、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域と比較して、類似するメチル化レベルを含むメチル化境界の移動である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 sDMR が、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域と比較して、メチル化レベルの増加を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

メチル化分散スコアの決定が、主成分分析、統計 F 検定、またはそれらの組み合わせを行うことを含む、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記複数の核酸配列が、少なくとも 50 個の核酸配列を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 12】

前記複数の核酸配列が、少なくとも 100 個の核酸配列を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 13】

前記複数の核酸配列が、少なくとも 1000 個の核酸配列を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 14】

前記複数の核酸配列が、表 1 6 または表 1 7 に記載される差次的メチル化領域 (D M R) からなる群より選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記複数の核酸配列が、遺伝子のプロモータ領域の外側および / または C p G アイランドの外側に位置する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記メチル化状態が、高メチル化または低メチル化である、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記非癌性生体サンプルにおける前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記複数の核酸配列のうちの 1 つ以上においてメチル化境界の移動または損失を検出することをさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記癌が、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、白血病 / リンパ腫、肺癌、前立腺癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、内分泌癌、泌尿器癌、肝臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、腎臓癌 (ウィルムス)、膵臓癌、他の胃腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、および腺腫からなる群より選択される、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記メチル化状態の決定が、核酸増幅、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R)、メチル化特異的 P C R、亜硫酸水素塩ピロシーケンス、1 本鎖高次構造多型 (S S C P) 分析、限定解析、およびマイクロアレイ技術からなる群より選択される 1 つ以上の技術によって行われる、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

図 1 6 A、図 1 6 B、表 1 4、または表 1 5 に記載される 1 つ以上の遺伝子の発現を検出することをさらに含む、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 1 つ以上の遺伝子が、非癌性であることが分かっているサンプルからの 1 つ以上の対応する遺伝子の発現と比較して、過剰発現している、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上の遺伝子が、非癌性であることが分かっているサンプルからの 1 つ以上の対応する遺伝子の発現と比較して、差次的発現している、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

特定された前記抗プロファイルに基づき、化学療法レジメンに対する臨床応答を予測することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記臨床応答が、腫瘍退縮の可能性の増加であるか、全体的な生存率を増加させるか、または無病生存率の増加である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

表 1 7 に記載される癌特異的差次的メチル化領域 (c D M R) からなる群より選択される核酸配列と選択的にハイブリダイズする複数の核酸配列。

【請求項 2 6】

それぞれの核酸配列の長さが、約 1 0 ~ 5 5 塩基対である、請求項 2 5 に記載の複数の核酸配列。

【請求項 2 7】

それぞれの核酸配列の長さが、約 2 5 ~ 3 5 塩基対である、請求項 2 5 に記載の複数の核酸配列。

【請求項 2 8】

それぞれの核酸配列の長さが、約 3 5 ~ 4 5 塩基対である、請求項 2 5 に記載の複数の核酸配列。

【請求項 2 9】

それぞれの核酸配列の長さが、約 45 ~ 55 塩基対である、請求項 25 に記載の複数の核酸配列。

【請求項 30】

請求項 25 に記載の複数の配列を含む、マイクロアレイ。

【請求項 31】

細胞から単離されたゲノム DNA のメチル化解析を行う方法であって、

請求項 30 に記載のマイクロアレイを使用して前記細胞から単離された、標識されかつ消化されたゲノム DNA のサンプルに対して相対的メチル化に関する包括的な高処理アレイ (CHARM) 解析を行い、それによってメチル化解析を行うことを含む、方法。

【請求項 32】

前記複数の核酸配列のメチル化データを解析するために、主成分分析を行うことをさらに含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

(a) 表 6、表 7、または表 16 に記載されるものから選択される複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定すること、および

(b) 前記メチル化状態における、非癌性であることが分かっているサンプル由来のゲノムの対応する複数の核酸配列のメチル化状態からの偏差を検出することにより、前記メチル化状態を使用して、癌を示すメチル化抗プロファイルを特定することをさらに含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

(a) 請求項 33 に記載の抗プロファイルを解析すること、および

(b) (a) の解析に基づき治療レジメンを決定し、それによって前記対象の治療レジメンを決定することを含む、対象の治療レジメンを決定する方法。

【請求項 35】

前記抗プロファイルを前記対象の既知の抗プロファイルと比較することをさらに含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

(i) 非癌性生体サンプルからの複数のゲノム核酸配列、および対象からの試験サンプルにおける対応する複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定すること、ならびに

(ii) 前記試験サンプルの前記メチル化状態における、前記非癌性サンプルの前記メチル化状態からの偏差を検出すること

を含む、対象における癌を検出する方法であって、

前記メチル化状態の前記偏差が、前記非癌性生体サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記試験サンプルの前記複数の核酸配列のうちの 1 つ以上においてメチル化境界の移動または損失を含み、それによって前記対象における癌を検出する、方法。

【請求項 37】

(a) 癌と診断された、または癌の治療を受けている対象からのサンプルにおいて、複数の核酸配列のメチル化状態を検出すること、

(b) 非癌性であることが分かっているサンプル由来のゲノムの対応する複数の核酸配列と比較して、(a) のメチル化状態の偏差を検出することであって、

前記メチル化状態の前記偏差が、非癌性であることが分かっている前記サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、癌と診断された、または癌の治療を受けている前記対象からの前記サンプルにおいて、前記複数の核酸配列のメチル化境界の移動または損失を含む、前記検出すること、および

(c) (b) の偏差を予後と関連させ、それによって前記対象における癌の予後を検出すること

を含む、対象における癌の予後を検出する方法。

【請求項 38】

(i) 非癌性生体サンプルからの複数のゲノム核酸配列、および対象からの試験サン

ルにおける対応する複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定すること、ならびに

(i i) 前記試験サンプルの前記メチル化状態における、前記非癌性サンプルの前記メチル化状態からの偏差を検出すること

を含む、対象における癌を検出する方法であって、

前記メチル化状態の前記偏差が、非癌性生体サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記試験サンプルの前記複数の核酸配列において低メチル化の増加を含み、かつ前記複数の核酸配列が、表 6 [ゲノムブロック配列] に記載されるものから選択され、それによって前記対象における癌を検出する、方法。

【請求項 39】

(a) 癌と診断された、または癌の治療を受けている対象からのサンプルにおいて、複数の核酸配列のメチル化状態を検出すること、

(b) 非癌性であることが分かっているサンプルからのゲノムの対応する複数の核酸配列と比較して、(a) のメチル化状態の偏差を検出することであって、

前記メチル化状態の前記偏差が、非癌性であることが分かっている前記サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記対象からの前記サンプルにおいて、前記複数の核酸配列の低メチル化の増加を含み、かつ前記複数の核酸配列が、表 6 [ゲノムブロック配列] に記載されるものから選択される、前記検出すること、および

(c) (b) の偏差を予後と関連させ、それによって前記対象における癌の予後を検出すること

を含む、対象における癌の予後を検出する方法。

【請求項 40】

前記複数の核酸配列が、表 6、表 7、表 16、または表 17 に記載されるものから選択される、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 41】

前記複数の核酸配列が、少なくとも約 10 個の核酸配列を含む、請求項 36 - 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記複数の核酸配列が、少なくとも約 25 個の核酸配列を含む、請求項 36 - 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記複数の核酸配列が、少なくとも約 50 個の核酸配列を含む、請求項 36 - 39 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

別の態様では、対象の治療レジメンを決定する方法が提供される。本方法は、(a) 決定されたメチル化プロファイルを解析することと、(b) 解析に基づき適切な治療レジメンを決定し、それによって対象の治療レジメンを決定することを含む。

[本発明1001]

(a) 対象からのサンプルにおける抗プロファイルを特定すること

を含む、対象における癌を診断する方法であって、

前記特定することが、

(i) 非癌性生体サンプルからの複数のゲノム核酸配列、および前記対象からの試験サンプルにおける対応する複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定することと、

(i i) 前記試験サンプルのメチル化状態における、前記非癌性サンプルの前記メチル化状態からの偏差を検出することと、

(i i i) 前記非癌性サンプルと比較して、前記試験サンプルにおけるメチル化の分

散の増加を検出することと、

(i v) 少なくとも25個の核酸が解析される統計解析を行うことによって、メチル化分散スコアを決定し、それによって前記対象における癌を診断することを含む、方法。

[本発明1002]

前記複数の核酸配列が、表6、表7、表16、または表17に記載されるものから選択される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記複数の核酸配列が、表6に記載される低メチル化ゲノムブロックからなる群より選択される低メチル化ゲノムブロックである、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記複数の核酸配列が、表7に記載される小差次的メチル化領域 (s D M R) である、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記 s D M R が、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域のメチル化と比較して、s D M R の C p G アイランドにおけるメチル化の増加、および C p G アイランドから最大約2 k b の距離 [隣接するショアを定義する] の核酸配列におけるメチル化の減少を含むメチル化境界の損失である、本発明1004の方法。

[本発明1006]

前記 s D M R が、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域と比較して、類似するメチル化レベルを含むメチル化境界の移動である、本発明1004の方法。

[本発明1007]

前記 s D M R が、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域と比較して、メチル化レベルの増加を含む、本発明1004の方法。

[本発明1008]

メチル化分散スコアの決定が、主成分分析、統計 F 検定、またはそれらの組み合わせを行うことを含む、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約50個の核酸配列を含む、本発明1002の方法。

[本発明1010]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約100個の核酸配列を含む、本発明1002の方法。

[本発明1011]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約1000個の核酸配列を含む、本発明1002の方法。

[本発明1012]

前記複数の核酸配列が、表16または表17に記載される差次的メチル化領域 (D M R) からなる群より選択される、本発明1002の方法。

[本発明1013]

前記複数の核酸配列が、遺伝子のプロモータ領域の外側および / または C p G アイランドの外側に位置する、本発明1001の方法。

[本発明1014]

前記メチル化状態が、高メチル化または高メチル化である、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記非癌性生体サンプルにおける前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記複数の核酸配列のうちの1つ以上においてメチル化境界の移動または損失を検出することをさらに含む、本発明1002の方法。

[本発明1016]

前記癌が、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、白血病 / リンパ腫、肺癌、前立腺癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、内分泌癌、泌尿器癌、肝臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、膵臓癌、他の胃腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、および腺腫からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1017]

前記メチル化状態の決定が、核酸増幅、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、メチル化特異的PCR、亜硫酸水素塩ピロシーケンス、1本鎖高次構造多型（SSCP）分析、限定解析、およびマイクロアレイ技術からなる群より選択される1つ以上の技術によって行われる、本発明1001の方法。

[本発明1018]

図16A、図16B、表14、または表15に記載される1つ以上の遺伝子の発現を検出することをさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1019]

前記1つ以上の遺伝子が、非癌性であることが分かっているサンプルからの1つ以上の対応する遺伝子の発現と比較して、過剰発現している、本発明1018の方法。

[本発明1020]

前記1つ以上の遺伝子が、非癌性であることが分かっているサンプルからの1つ以上の対応する遺伝子の発現と比較して、差次的発現している、本発明1018の方法。

[本発明1021]

メチル化抗プロファイルを特定するために、対象からのサンプルのゲノムDNAの複数の核酸配列のメチル化解析を行うことを含む、対象における癌または癌のリスクを検出するための方法であって、

前記メチル化抗プロファイルの特定が、

（a）前記ゲノムの前記複数の核酸配列のメチル化状態における、正常なサンプルのゲノムの対応する複数の核酸配列のメチル化状態からの偏差を検出すること、

（b）非癌性サンプルと比較して、前記サンプルにおけるメチル化の分散の増加を検出すること、および

（c）少なくとも25個の核酸が解析される統計解析を行うことによって、メチル化分散スコアを決定し、それによって前記対象における癌をまたは癌のリスクを検出することを含む、方法。

[本発明1022]

前記複数の核酸配列が、表6、表7、表16、または表17に記載されるものから選択される、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記複数の核酸配列が、表6に記載される低メチル化ゲノムブロックからなる群より選択される低メチル化ゲノムブロックである、本発明1021の方法。

[本発明1024]

前記複数の核酸配列が、表7に記載される小差次的メチル化領域（sDMR）である、本発明1021の方法。

[本発明1025]

前記sDMRが、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域のメチル化と比較して、sDMRのCpGアイランドにおけるメチル化の増加、およびCpGアイランドから最大約2kbの距離〔隣接するショアを定義する〕の核酸配列におけるメチル化の減少を含むメチル化境界の損失である、本発明1024の方法。

[本発明1026]

前記sDMRが、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域と比較して、類似するメチル化レベルを含むメチル化境界の移動である、本発明1024の方法。

[本発明1027]

前記sDMRが、前記非癌性生体サンプルにおける対応する領域と比較して、メチル化レベルの増加を含む、本発明1024の方法。

[本発明1028]

メチル化分散スコアの決定が、主成分分析、統計F検定、またはそれらの組み合わせを行うことを含む、本発明1021の方法。

[本発明1029]

前記複数の核酸配列が、少なくとも50個の核酸配列を含む、本発明1022の方法。

[本発明1030]

前記複数の核酸配列が、少なくとも100個の核酸配列を含む、本発明1022の方法。

[本発明1031]

前記複数の核酸配列が、少なくとも1000個の核酸配列を含む、本発明1022の方法。

[本発明1032]

前記複数の核酸配列が、表16または表17に記載される差次的メチル化領域(DMR)からなる群より選択される、本発明1022の方法。

[本発明1033]

前記複数の核酸配列が、遺伝子のプロモータ領域の外側およびCpGアイランドの外側に位置する、本発明1021の方法。

[本発明1034]

前記メチル化状態が、高メチル化または低メチル化である、本発明1021の方法。

[本発明1035]

前記非癌性生体サンプルにおける前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記複数の核酸配列のうちの1つ以上においてメチル化境界の移動または損失を検出することをさらに含む、本発明1022の方法。

[本発明1036]

前記癌が、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、白血病/リンパ腫、肺癌、前立腺癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、内分泌癌、泌尿器癌、肝臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、膵臓癌、他の胃腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、および腺腫からなる群より選択される、本発明1021の方法。

[本発明1037]

前記メチル化状態の決定が、核酸増幅、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、メチル化特異的PCR、亜硫酸水素塩ピロシーケンス、1本鎖高次構造多型(SSCP)分析、限定解析、およびマイクロアレイ技術からなる群より選択される1つ以上の技術によって行われる、本発明1021の方法。

[本発明1038]

図16A、図16B、表14、または表15に記載される1つ以上の遺伝子の発現を検出することをさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1039]

前記1つ以上の遺伝子が、非癌性であることが分かっているサンプルからの1つ以上の対応する遺伝子の発現と比較して、過剰発現している、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記1つ以上の遺伝子が、非癌性であることが分かっているサンプルからの1つ以上の対応する遺伝子の発現と比較して、差次的発現している、本発明1038の方法。

[本発明1041]

対象における癌の予後を提供する方法であって、

(a) 癌と診断された、または癌の治療を受けている対象からのサンプルにおいて、複数の核酸配列のメチル化状態を検出すること、

(b) (a)のメチル化状態を使用して、メチル化抗プロファイルを特定することであって、

(i) (a)のメチル化状態における、非癌性であることが分かっているサンプル由来のゲノムの対応する複数の核酸配列のメチル化状態からの偏差を検出することと、

(ii) 非癌性サンプルと比較して、前記サンプルにおけるメチル化の分散の増加を検出することと、

(iii) 少なくとも25個の核酸が解析される統計解析を行うことによって、メチル化分散スコアを決定することと

を含む、前記特定すること、および

(c) (b)の抗プロファイルを予後と関連させ、それによって前記対象における癌の

予後を提供すること
を含む、方法。

[本発明1042]

前記複数の核酸配列が、表6、表7、表16、または表17に記載されるものから選択される、本発明1041の方法。

[本発明1043]

メチル化分散スコアの決定が、主成分分析、統計F検定、またはそれらの組み合わせを行うことを含む、本発明1041の方法。

[本発明1044]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約50個の核酸配列を含む、本発明1042の方法。

[本発明1045]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約100個の核酸配列を含む、本発明1042の方法。

[本発明1046]

前記メチル化状態が、高メチル化または低メチル化である、本発明1041の方法。

[本発明1047]

前記非癌性生体サンプルにおける前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記複数の核酸配列のうちの1つ以上においてメチル化境界の移動または損失を検出することをさらに含む、本発明1042の方法。

[本発明1048]

前記癌が、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、白血病/リンパ腫、肺癌、前立腺癌、子宮癌、乳癌、皮膚癌、内分泌癌、泌尿器癌、肝臓癌、甲状腺癌、腎臓癌（ウィルムス）、膵臓癌、他の胃腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭部癌、頸部癌、および腺腫からなる群より選択される、本発明1041の方法。

[本発明1049]

前記メチル化状態の決定が、核酸増幅、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、メチル化特異的PCR、亜硫酸水素塩ピロシーケンス、1本鎖高次構造多型（SSCP）分析、限定解析、およびマイクロアレイ技術からなる群より選択される1つ以上の技術によって行われる、本発明1041の方法。

[本発明1050]

図16A、図16B、表14、または表15に記載される1つ以上の遺伝子の発現を検出することをさらに含む、本発明1041の方法。

[本発明1051]

特定された前記抗プロファイルに基づき、化学療法レジメンに対する臨床応答を予測することをさらに含む、本発明1041の方法。

[本発明1052]

前記臨床応答が、腫瘍退縮の可能性の増加であるか、全体的な生存率を増加させるか、または無病生存率の増加である、本発明1050の方法。

[本発明1053]

表17に記載される癌特異的差次的メチル化領域（cDMR）からなる群より選択される核酸配列と選択的にハイブリダイズする複数の核酸配列。

[本発明1054]

それぞれの核酸配列の長さが、約10～55塩基対である、本発明1053の複数の核酸配列。

[本発明1055]

それぞれの核酸配列の長さが、約25～35塩基対である、本発明1053の複数の核酸配列。

[本発明1056]

それぞれの核酸配列の長さが、約35～45塩基対である、本発明1053の複数の核酸配列。

[本発明1057]

それぞれの核酸配列の長さが、約45～55塩基対である、本発明1053の複数の核酸配列。

[本発明1058]

本発明1053の複数の配列を含む、マイクロアレイ。

[本発明1059]

細胞から単離されたゲノムDNAのメチル化解析を行う方法であって、

本発明1053のマイクロアレイを使用して前記細胞から単離された、標識されかつ消化されたゲノムDNAのサンプルに対して相対的メチル化に関する包括的な高処理アレイ（CHARM）解析を行い、それによってメチル化解析を行うことを含む、方法。

[本発明1060]

前記複数の核酸配列のメチル化データを解析するために、主成分分析を行うことをさらに含む、本発明1059の方法。

[本発明1061]

（a）表6、表7、または表16に記載されるものから選択される複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定すること、および

（b）前記メチル化状態における、非癌性であることが分かっているサンプル由来のゲノムの対応する複数の核酸配列のメチル化状態からの偏差を検出することにより、前記メチル化状態を使用して、癌を示すメチル化抗プロファイルを特定すること
をさらに含む、本発明1059の方法。

[本発明1062]

（a）本発明1061の抗プロファイルを解析すること、および

（b）（a）の解析に基づき治療レジメンを決定し、それによって前記対象の治療レジメンを決定すること
を含む、対象の治療レジメンを決定する方法。

[本発明1063]

前記抗プロファイルを前記対象の既知の抗プロファイルと比較することをさらに含む、本発明1062の方法。

[本発明1064]

（i）非癌性生体サンプルからの複数のゲノム核酸配列、および対象からの試験サンプルにおける対応する複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定すること、ならびに

（ii）前記試験サンプルの前記メチル化状態における、前記非癌性サンプルの前記メチル化状態からの偏差を検出すること

を含む、対象における癌を診断する方法であって、

前記メチル化状態の前記偏差が、前記非癌性生体サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記試験サンプルの前記複数の核酸配列のうちの1つ以上においてメチル化境界の移動または損失を含み、それによって前記対象における癌を診断する、方法。

[本発明1065]

前記複数の核酸配列が、表6、表7、表16、または表17に記載されるものから選択される、本発明1064の方法。

[本発明1066]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約10個の核酸配列を含む、本発明1064の方法。

[本発明1067]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約25個の核酸配列を含む、本発明1064の方法。

[本発明1068]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約50個の核酸配列を含む、本発明1064の方法。

[本発明1069]

（a）癌と診断された、または癌の治療を受けている対象からのサンプルにおいて、複数の核酸配列のメチル化状態を検出すること、

（b）非癌性であることが分かっているサンプル由来のゲノムの対応する複数の核酸配列と比較して、（a）のメチル化状態の偏差を検出することであって、

前記メチル化状態の前記偏差が、非癌性であることが分かっている前記サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、癌と診断された、または癌の治療を受けている前記対象からの前記サンプルにおいて、前記複数の核酸配列のメチル化境界の移動または損失を含む、前記検出すること、および

(c) (b) の偏差を予後と相関させ、それによって前記対象における癌の予後を提供すること

を含む、対象における癌の予後を提供する方法。

[本発明1070]

前記複数の核酸配列が、表6、表7、表16、または表17に記載されるものから選択される、本発明1069の方法。

[本発明1071]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約10個の核酸配列を含む、本発明1069の方法。

[本発明1072]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約25個の核酸配列を含む、本発明1069の方法。

[本発明1073]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約50個の核酸配列を含む、本発明1069の方法。

[本発明1074]

(i) 非癌性生体サンプルからの複数のゲノム核酸配列、および対象からの試験サンプルにおける対応する複数のゲノム核酸配列のメチル化状態を決定すること、ならびに

(i i) 前記試験サンプルの前記メチル化状態における、前記非癌性サンプルの前記メチル化状態からの偏差を検出すること

を含む、対象における癌を診断する方法であって、

前記メチル化状態の前記偏差が、非癌性生体サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記試験サンプルの前記複数の核酸配列において低メチル化の増加を含み、かつ前記複数の核酸配列が、表6 [ゲノムブロック配列] に記載されるものから選択され、それによって前記対象における癌を診断する、方法。

[本発明1075]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約10個の核酸配列を含む、本発明1074の方法。

[本発明1076]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約25個の核酸配列を含む、本発明1074の方法。

[本発明1077]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約50個の核酸配列を含む、本発明1074の方法。

[本発明1078]

(a) 癌と診断された、または癌の治療を受けている対象からのサンプルにおいて、複数の核酸配列のメチル化状態を検出すること、

(b) 非癌性であることが分かっているサンプルからのゲノムの対応する複数の核酸配列と比較して、(a) のメチル化状態の偏差を検出することであって、

前記メチル化状態の前記偏差が、非癌性であることが分かっている前記サンプルからの前記対応する複数の核酸配列と比較して、前記対象からの前記サンプルにおいて、前記複数の核酸配列の低メチル化の増加を含み、かつ前記複数の核酸配列が、表6 [ゲノムブロック配列] に記載されるものから選択される、前記検出すること、および

(c) (b) の偏差を予後と相関させ、それによって前記対象における癌の予後を提供すること

を含む、対象における癌の予後を提供する方法。

[本発明1079]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約10個の核酸配列を含む、本発明1078の方法。

[本発明1080]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約25個の核酸配列を含む、本発明1078の方法。

[本発明1081]

前記複数の核酸配列が、少なくとも約50個の核酸配列を含む、本発明1078の方法。