

【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3部門第2区分

【発行日】平成25年10月17日(2013.10.17)

【公表番号】特表2013-503175(P2013-503175A)

【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2012-526951(P2012-526951)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/122	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	38/55	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/122	
C 1 2 Q	1/68	Z N A A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	37/48	
A 6 1 K	37/64	
G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月23日(2013.8.23)

【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】

以下の(A)～(F)の実施形態からなる群から選択される分析方法：

(A)被験体が肉腫に罹患しているかどうかを評価する方法であって、

(1)被験体から得られた生体サンプル中に存在する少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定することであって、(a)以下のマーカー：ANGPTL3、CCL2、CDH5、CXCL1、CXCL3、PRMT3、HDAC2、一酸化窒素シンターゼbNOS、アセチルホスホヒストンH3 AL9 S10、MTA 2、グルタミン酸デカルボキシラーゼGAD65 67、KSR、HDAC4、BOB1 OBF1、a1シントロフィン、BAP1、Importina 57、E-カテニン、Grb2、Bax、プロテアソーム26Sサブユニット13(エンドフィリンB1)、アクチン様6A(真核生物開始因子4AII)、核クロライドチャネルタンパク質、プロテアソーム26Sサブユニット、ジスムターゼCu/Znスーパーオキシ

ド、トランスリン会合因子(Translin-associated factor)X、亜ヒ酸塩輸送ATPase(スペルミン合成酵素)、リボソームタンパク質SA、dCTPピロホスファターゼ1、プロテアソームベータ3、プロテアソームベータ4、酸性ホスファターゼ1、ジアゼパム結合インヒビター、2-HS糖タンパク質(Bos Taurus、ウシ)、リボソームタンパク質P2(RPLP2)；ヒストンH2A、微小管結合タンパク質、プロテアソームアルファ3、真核生物翻訳伸長因子1デルタ、ラミンB1、mif two 3ホモログ2のSMT 3サブレッサー、熱ショックタンパク質27kD、hnRNP C1/C2、真核生物翻訳伸長因子1ベータ2、HSPC-300に類似、DNA依存性DNAポリメラーゼイブシロン3；(canopy 2ホモログ)、LAMA5、PXLDC1、p300 CBP、P53R2、ホスファチジルセリン受容体、サイトケラチンペプチド17、サイトケラチンペプチド13、ニューロフィラメント160 200、Rab5、フィレンシン、P53R2、MDM2、MSH6、熱ショック因子2、AFX、FLIPg d、JAB 1、ミオシン、MEKK4、cRaf pSer621、FKHR FOXO1a、MDM2、Fasリガンド、P53R2、ミオシン調節軽鎖、hnRNP C1/C2、ユビキリソーム1(ホスファターゼ2A)、hnRNP C1/C2、2-HS糖タンパク質(Bos Taurus、ウシ)、ベータアクチン、hnRNP C1/C2、熱ショックタンパク質70kD、ベータチューブリン、ATP依存性ヘリカーゼII、真核生物翻訳伸長因子1ベータ2、ER脂質ラフト会合2アイソフォーム1(ベータアクチン)、シグナル配列受容体1デルタ、真核生物翻訳開始因子3、サブユニット3ガンマ、ビリベルジンレダクターゼA(トランスアルドラーゼ1)、ケラチン1,10(パラチモシン)、GSTオメガ1、Dj-1への鎖Bドバミンキノン結合(chain B Dopamine Quinone Conjugation to Dj-1)、プロテアソームアクチベーターReg(アルファ)、T-コンプレックススタンパク質1アイソフォームA、鎖A タパシンERP57(TCP1含有シャペロニン)、ユビキチン活性化酵素E1；アラニル-tRNA合成酵素、ダイナクチン1、熱ショックタンパク質60kd、ベータアクチン、スペルミジンシンターゼ(ベータアクチン)、熱ショックタンパク質70kD、網膜芽細胞腫結合タンパク質4アイソフォームA、TAR DNA結合タンパク質、真核生物翻訳伸長因子1ベータ2、TCP1含有シャペロニン、サブユニット3、細胞質ダイニンIC-2、アンギオテンシン変換酵素(ACE)、カスパーぜ3、GARS、マトリックスメタロプロテイナーゼ6(MMP-6)、ニューロリシン(NLN)触媒ドメイン、及びニューロリシン(NLN)、ADRB、CEACAM1、DUSP4、FOXC2、FOXP3、GCGR、GPD1、HMOX1、IL4R、INPPL1、IRS2、VEGFA、推定c-myc応答性アイソフォーム1、PDK 1、カスパーぜ12、ホスホリパーゼD1、P34 cdc2、P53 BP1、BTK、ASC2、BUR1、ARTS、PCAF、Raf1、MSK1、SNAP25、APRIL、DAPK、RAIDD、HAT1、PSF、HDAC1、Rad17、サバイビング(Surviving)、SLIPR、MAG13、カスパーぜ10、Crk2、Cdc 6、P21 WAF 1 Cip 1、ASPP 1、HDAC 4、サイクリンB1、CD 40、GAD 65、TAP、Par4(前立腺アポトーシス応答4)、MRP1、MDC1、ラミニン2 a2、bカテニン、FXR2、アネキシンV、SMAC Diablo、MBNL1、ジメチルヒストンh3、増殖因子非依存性1、U2AF65、mTOR、E2F2、Kaiso、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3、ATF2、HDRP MITR、ニューラビン1、AP1、及びApaf1からなる群より選択されるマーカーの発現レベルを決定すること、及び

(2) 被験体から得られた生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルを対照サンプル中に存在するマーカーの発現レベルと比較すること

を含み、ここで、対照サンプル中のマーカーの発現レベルと比較した被験体から得られた生体サンプル中のマーカーの発現レベルの変化は、被験体が肉腫に罹患していることの指標となり、それにより、被験体が肉腫に罹患しているかどうかが評価される、上記方法、

(B) 被験体の肉腫を処置するための治療の有効性を評価する方法であって、

(1) 被験体への処置レジメンの少なくとも一部の投与の前に上記被験体から得られた第1生体サンプル中および処置レジメンの少なくとも一部の投与後に上記被験体から得られた第2生体サンプル中に存在する少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定することであって、(a) 上記(A)に列挙されたマーカーからなる群より選択されるマーカーの発現レベルを決定すること、及び

(2) 被験体への処置レジメンの少なくとも一部の投与の前に上記被験体から得られた第1生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルを処置レジメンの少なくとも一部の投与後に上記被験体から得られた第2生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルと比較すること

を含み、ここで、第1生体サンプル中と比較した第2生体サンプル中のマーカーの発現レベルの変化は、治療が、被験体の肉腫を処置するために有効であることの指標となる、上記方法、

(C) 被験体に肉腫を発症する素因があるかどうかを予測する方法であって、

(1) 被験体から得られた生体サンプル中に存在する少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定することであって、(a) 上記(A)に列挙されたマーカーからなる群より選択されるマーカーの発現レベルを決定すること、及び

(2) 被験体から得られた生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルを対照サンプル中に存在するマーカーの発現レベルと比較すること

を含み、ここで、対照サンプル中のマーカーの発現レベルと比較した被験体から得られた生体サンプル中のマーカーの発現レベルの変化は、上記被験体に肉腫を発症する素因があることの指標となり、それにより、被験体に肉腫を発症する素因があるかどうかが予測される、上記方法、

(D) 被験体における肉腫の再発を予測する方法であって、

(1) 被験体から得られた生体サンプル中に存在する少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定することであって、(a) 上記(A)に列挙されたマーカーからなる群より選択されるマーカーの発現レベルを決定すること、及び

(2) 被験体から得られた生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルを対照サンプル中に存在するマーカーの発現レベルと比較すること

を含み、ここで、対照サンプル中のマーカーの発現レベルと比較した被験体から得られた生体サンプル中のマーカーの発現レベルの変化は、肉腫の再発の指標となり、それにより、被験体における肉腫の再発が予測される、上記方法、

(E) 肉腫を有する被験体の生存を予測する方法であって、

(1) 被験体から得られた生体サンプル中に存在する少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定することであって、(a) 上記(A)に列挙されたマーカーからなる群より選択されるマーカーの発現レベルを決定すること、及び

(2) 被験体から得られた生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルを対照サンプル中に存在するマーカーの発現レベルと比較すること

を含み、ここで、対照サンプル中のマーカーの発現レベルと比較した被験体から得られた生体サンプル中のマーカーの発現レベルの変化は、被験体の生存の指標となり、それにより、肉腫を有する被験体の生存が予測される、上記方法、

(F) 被験体において肉腫の進行をモニターする方法であって、

(1) 被験体への処置レジメンの少なくとも一部の投与の前に上記被験体から得られた第1生体サンプル中および処置レジメンの少なくとも一部の投与後に上記被験体から得られた第2生体サンプル中に存在する少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定することであって、(a) 上記(A)に列挙されたマーカーからなる群より選択されるマーカーの発現レベルを決定すること、及び

(2) 被験体への処置レジメンの少なくとも一部の投与の前に上記被験体から得られた第1生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルと、処置レジメンの少なくとも一部の投与後に上記被験体から得られた第2生体サンプル中に存在するマーカーの発現レベルとを比較することにより、被験体における肉腫の進行がモニターされる、上記方法。

#### 【請求項2】

肉腫が、ユーイングファミリー腫瘍における肉腫の1タイプである、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項3】

ユーイングファミリー腫瘍における肉腫の上記タイプがユーイング肉腫である、請求項2に記載の方法。

#### 【請求項4】

生体サンプルが被験体から得られる流体を含む、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項5】

流体が、血液、嘔吐物、唾液、リンパ液、囊胞液、尿、気管支洗浄により収集される流体、腹腔洗浄により収集される流体、及び婦人科系流体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6】

サンプルが血液サンプル又はその成分である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

サンプルが被験体から得られた組織又はその成分を含む、請求項1~3のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

組織が、骨、結合組織、軟骨、肺、肝臓、腎臓、筋肉組織、心臓、脾臓、及び皮膚からなる群より選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

被験体がヒトである、請求項1~8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

生体サンプル中のマーカーの発現レベルが、サンプル中の転写されたポリヌクレオチド又はその一部をアッセイすることによって決定される、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

転写されたポリヌクレオチドをアッセイすることが、転写されたポリヌクレオチドを増幅することを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

被験体サンプルにおけるマーカーの発現レベルが、サンプル中でタンパク質又はその一部をアッセイすることによって決定される、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項13】

タンパク質が、該タンパク質と特異的に結合する試薬を使用してアッセイされる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

サンプル中のマーカーの発現レベルが、前記サンプルの、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅反応、逆転写酵素PCR分析、一本鎖コンホメーション多型分析(SSCP)、ミスマッチ切断検出、ヘテロ二重鎖分析、サザンプロット分析、ノーザンプロット分析、ウェスタンプロット分析、in situハイブリダイゼーション、アレイ分析、デオキシリボ核酸配列決定、制限断片長多型分析、及びこれらの組み合わせ又は下位組み合わせからなる群より選択される技術を使用して決定される、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

サンプル中のマーカーの発現レベルが、免疫組織化学、免疫細胞化学、フローサイトメトリー、ELISA、及び質量分析からなる群より選択される技術を使用して決定される、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項16】

被験体が、環境影響因子化合物、外科手術、放射線療法、ホルモン療法、抗体療法、増殖因子を用いた療法、サイトカイン、化学療法、及び同種幹細胞治療からなる群より選択される治療で処置されている、請求項1~15のいずれかに記載の方法。

【請求項17】

環境影響因子化合物がコエンザイムQ10分子である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

以下の(A)~(F)の実施形態からなる群から選択されるキット：

(A) 被験体が肉腫に罹患しているかどうかを評価するためのキットであって、請求項1の(A)に列挙されたマーカーからなる群より選択される少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定するための試薬、及び前記被験体が肉腫に罹患しているかどうかを評価するためのキットの使用についての説明書を含む、前記キット、

(B) 肉腫を処置するための治療の有効性を評価するためのキットであって、請求項1

の（A）に列挙されたマーカーからなる群より選択される少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定するための試薬、及び肉腫を処置するための治療の有効性を評価するためのキットの使用についての説明書を含む、前記キット、

（C）被験体に肉腫を発症する素因があるかどうかを予測するためのキットであって、請求項1の（A）に列挙されたマーカーからなる群より選択される少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定するための試薬、及び前記被験体に肉腫を発症する素因があるかどうかを予測するためのキットの使用についての説明書を含む、前記キット、

（D）被験体において肉腫の再発を予測するためのキットであって、請求項1の（A）に列挙されたマーカーからなる群より選択される少なくとも4個のマーカーの発現レベルを評価するための試薬、及び肉腫の再発を予測するためのキットの使用についての説明書を含む、前記キット、

（E）肉腫を有する被験体の生存を予測するためのキットであって、請求項1の（A）に列挙されたマーカーからなる群より選択される少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定するための試薬、及び前記肉腫を有する被験体の生存を予測するためのキットの使用についての説明書を含む、前記キット、

（F）被験体において肉腫の進行をモニターするためのキットであって、請求項1の（A）に列挙されたマーカーからなる群より選択される少なくとも4個のマーカーの発現レベルを決定するための試薬、及び被験体において肉腫の進行をモニターするためのキットの使用についての説明書を含む、前記キット。

**【請求項19】**

被験体から生体サンプルを入手するための手段をさらに含む、請求項18のいずれか1項に記載のキット。

**【請求項20】**

対照サンプルをさらに含む、請求項18又は19に記載のキット。

**【請求項21】**

少なくとも1つのマーカーの発現レベルを決定するための手段が、サンプル中の転写されたポリヌクレオチド又はその一部をアッセイするための手段を含む、請求項18～20のいずれかに記載のキット。

**【請求項22】**

少なくとも1つのマーカーの発現レベルを決定するための手段が、サンプル中のタンパク質又はその一部をアッセイするための手段を含む、請求項18～20のいずれかに記載のキット。

**【請求項23】**

環境影響因子化合物をさらに含む、請求項18～22のいずれかに記載のキット。

**【請求項24】**

複数のマーカーの発現レベルを決定するための試薬を含む、請求項18～23のいずれかに記載のキット。

**【請求項25】**

少なくとも5個のマーカー、少なくとも10個のマーカー、または少なくとも20個のマーカーの発現レベルを決定および比較する、請求項1～17のいずれかに記載の方法。