

【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 19 年 6 月 14 日 (2007.6.14)

【公表番号】特表 2007-507222(P2007-507222A)

【公表日】平成 19 年 3 月 29 日 (2007.3.29)

【年通号数】公開・登録公報 2007-012

【出願番号】特願 2006-533426(P2006-533426)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 F

C 1 2 M 1/00 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/475

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 4 月 24 日 (2007.4.24)

【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】

癌と診断された被験体の、化学療法に対する応答を予測することを補助するための方法であって、以下：

該被検体から得られた癌細胞を含む生物学的サンプルにおいて、1 つ以上の予後診断用 R N A 転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程であって、ここで該予後診断用 R N A 転写物が、以下：

【化 1】

VEGFC; B-カテニン; MMP2; MMP9; CNN;
 FLJ20354; TGFB3; PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1; RAD54L; RB1; SURV;
 EIF4EL3; CYP2C8; STK15; ACTG2; NEK2; cMet; TIMP2; C20 orf1; DR5; CD31;
 BIN1; COL1A2; HIF1A; VIM; CDC20; ID2; MCM2; CCNB1; MYH11; Chk2; G-
 カテニン; HER2; GSN; Ki-67; TOP2A; CCND1; EstR1; KRT18; GATA3; cIAP2; KRT5;
 RAB27B; IGF1R; HNF3A; CA9; MCM3; STMY3; NPD009; BAD; BBC3; EGFR;
 CD9; AKT1; CD3z; KRT14; DKFZp564; Bcl2; BECN1; KLK10; DIABLO; MVP;
 VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx; CDH1; HLA-DPB1; PR; KRT17; GSTp; IRS1;
 NFKBp65; IGFBP2; RPS6KB1; DHPS; TIMP3; ZNF217; KIAA1209; COX2; pS2;
 BRK; CEGP1; EPHX1; VEGF; TP53BP1; COL1A1; FGFR1; および CTSL2

からなる群より選択される 1 つ以上の遺伝子の転写物であり、ここで、
 (a) 以下の 1 つ以上：

【化 2】

MMP9;

FLJ20354; RAD54L; SURV; CYP2C8; STK15; NEK2; C20 orf1; CDC20; MCM2;
 CCNB1; Chk2; Ki-67; TOP2A; CCND1; EstR1; KRT18; GATA3; RAB27B; IGF1R;
 HNF3A; STMY3; NPD009; BAD; BBC3; CD9; AKT1; Bcl2; BECN1; DIABLO; MVP;
 VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx; CDH1; PR; IRS1; NFKBp65; IGFBP2; RPS6KB1;
 DHPS; TIMP3; ZNF217; pS2; BRK; CEGP1; EPHX1; TP53BP1; COL1A1; および
 FGFR1

またはその対応する発現産物の、あらゆる単位の発現の増加に対して、該被検体が、増大した応答の可能性を有すると予測され；そして

(b) 以下の 1 つ以上：

【化 3】

VEGFC;

B-カテニン; MMP2; CNN; TGFB3; PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1; RB1;
 EIF4EL3; ACTG2; cMet; TIMP2; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A; VIM; ID2;
 MYH11; G-カテニン; HER2; GSN; cIAP2; KRT5; CA9; MCM3; EGFR; CD3z; KRT14;
 DKFZp564; KLK10; HLA-DPB1; KRT17; GSTp; KIAA1209; COX2; VEGF; および
 CTSL2

またはその対応する発現産物の、あらゆる単位の発現の増加に対して、該被検体が、低下した応答の可能性を有すると予測される
 工程を包含する、方法。

【請求項 2】

前記応答が臨床応答である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、前記予後診断用 R N A 転写物が、以下：

【化 4】

CCND1; EstR1;
 KRT18; GATA3; cIAP2; KRT5; RAB27B; IGF1R; HNF3A; CA9; MCM3; STMY3;
 NPD009; BAD; BBC3; EGFR; CD9; AKT1; CD3z; KRT14; DKFZp564; Bcl2; BECN1;
 KLK10; DIABLO; MVP; VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx; CDH1; HLA-DPB1; PR;
 KRT17; GSTp; IRS1; NFKBp65; IGFBP2; RPS6KB1; DHPS; TIMP3; ZNF217;
 KIAA1209; COX2; pS2; BRK; CEGP1; EPHX1; VEGF; TP53BP1; COL1A1; FGFR1;
 および CTSL2

からなる群より選択される 1 つ以上の遺伝子の転写物であり、ここで：

(a) 以下の 1 つ以上：

【化 5】

CCND1;
 EstR1; KRT18; GATA3; RAB27B; IGF1R; HNF3A; STMY3; NPD009; BAD; BBC3;
 CD9; AKT1; Bcl2; BECN1; DIABLO; MVP; VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx; CDH1;
 PR; IRS1; NFKBp65; IGFBP2; RPS6KB1; DHPS; TIMP3; ZNF217; pS2; BRK;
 CEGP1; EPHX1; TP53BP1; COL1A1; および FGFR1

またはその対応する発現産物の、あらゆる単位の発現の増加に対して、前記被検体が、増大した応答の可能性を有すると予測され；そして

(b) 以下の 1 つ以上：

【化 6】

cIAP2;
 KRT5; CA9; MCM3; EGFR; CD3z; KRT14; DKFZp564; KLK10; HLA-DPB1; KRT17;
 GSTp; KIAA1209; COX2; VEGF; および CTSL2

またはその対応する発現産物の、あらゆる単位の発現の増加に対して、前記被検体が、低下した応答の可能性を有すると予測される、方法。

【請求項 4】

前記応答が病理性応答である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、前記予後診断用 RNA 転写物が、以下：

【化 7】

VEGFC; B-
 カテニン; MMP2; MMP9; CNN; FLJ20354; TGFB3; PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1;
 RIZ1; RAD54L; RB1; SURV; EIF4EL3; CYP2C8; STK15; ACTG2; NEK2; cMet;
 TIMP2; C20 orf1; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A; VIM; CDC20; ID2; MCM2;
 CCNB1; MYH11; Chk2; G-カテニン; HER2; GSN; Ki-67; TOP2A

からなる群より選択される 1 つ以上の遺伝子の転写物であり；そして

(a) 以下の 1 つ以上：

【化 8】

MMP9;
 FLJ20354; RAD54L; SURV; CYP2C8; STK15; NEK2; C20 orf1; CDC20; MCM2;
 CCNB1; Chk2; Ki-67; TOP2A

またはその対応する発現産物の、あらゆる単位の発現の増加に対して、前記被検体が、増大した応答の可能性を有すると予測され；そして

(b) 以下の1つ以上：

【化9】

VEGFC;

B-カテニン; MMP2; CNN; TGFB3; PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1; RB1;
EIF4EL3; ACTG2; cMet; TIMP2; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A; VIM; ID2;
MYH11; G-カテニン; HER2; GSN.

またはその対応する発現産物の、あらゆる単位の発現の増加に対して、前記被検体が、低下した応答の可能性を有すると予測される、
方法。

【請求項6】

前記被検体がヒトの患者である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、および肺癌からなる群より選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記癌が乳癌である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記癌が浸潤性乳癌である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記癌が、病期II期または病期III期の乳癌である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記化学療法が新補助化学療法である、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記化学療法が、投与に適切なタキサン誘導体を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項13】

前記タキサンが、ドセタキセルまたはパクリタキセルである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記タキサンがドセタキセルである、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記化学療法が、投与に適切なアントラサイクリン誘導体を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項16】

前記アントラサイクリン誘導体がドキソルビシンである、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記化学療法が、投与に適切なトポイソメラーゼインヒビターを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項18】

前記トポイソメラーゼインヒビターが、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、20-S-カンプトテシン、9-ニトロ-カンプトテシン、9-アミノ-カンプトテシン、およびGI147211からなる群より選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記化学療法が、投与に適切な少なくとも2つの化学療法剤を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項20】

前記化学療法剤が、タキサン誘導体、アントラサイクリン誘導体およびトポイソメラーゼインヒビターからなる群より選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

少なくとも2つの前記予後診断用転写物、またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

少なくとも5つの前記予後診断用転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

全ての前記予後診断用転写物またはそれらの発現産物の発現レベルを決定する工程を包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

前記生物学的サンプルが、癌細胞を含有する組織サンプルである、請求項1に記載の方法。

【請求項25】

前記組織が、固定されて、パラフィン包埋されているか、または新鮮であるか、または凍結している、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記組織が、細針生検、コア生検、または他の型の生検由来である、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

前記組織サンプルが、微細針吸引、気管支洗浄、または経気管支生検によって得られる、請求項24に記載の方法。

【請求項28】

前記予後診断用RNA転写物の発現レベルが、RT-PCRによって決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項29】

前記発現産物の発現レベルが、免疫組織化学によって決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項30】

前記発現産物の発現レベルが、プロテオミクス技術によって決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項31】

前記予後診断用RNA転写物またはそれらの発現産物の測定のためのアッセイが、キットの形態で提供される、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

アレイであって、固体表面上に固定化された以下の遺伝子：

【化10】

VEGFC; B-カテニン; MMP2; MMP9; CNN; FLJ20354; TGFB3;

PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1; RAD54L; RB1; SURV; EIF4EL3; CYP2C8;

STK15; ACTG2; NEK2; cMet; TIMP2; C20orf1; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A;

VIM; CDC20; ID2; MCM2; CCNB1; MYH11; Chk2; G-カテニン; HER2; GSN; Ki-67;

TOP2A; CCND1; EstR1; KRT18; GATA3; cIAP2; KRT5; RAB27B; IGF1R; HNF3A;

CA9; MCM3; STMY3; NP009; BAD; BBC3; EGFR; CD9; AKT1; CD3z; KRT14;

DKFZp564; Bcl2; BECN1; KLK10; DIABLO; MVP; VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx;

CDH1; HLA-DPB1; PR; KRT17; GSTp; IRS1; NFkBp65; IGFBP2; RPS6KB1; DHPS;

TIMP3; ZNF217; KIAA1209; COX2; pS2; BRK; CEGP1; EPHX1; VEGF; TP53BP1;

COL1A1; FGFR1;およびCTSL2

の1つ以上にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、アレイ。

【請求項33】

複数の前記遺伝子にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項 3 2 に記載のアレイ。

【請求項 3 4】

アレイであって、固体表面上に固定化された以下の遺伝子：

【化 1 1】

CCND1; EstR1; KRT18; GATA3; cIAP2; KRT5; RAB27B; IGF1R;
HNF3A; CA9; MCM3; STMY3; NPD009; BAD; BBC3; EGFR; CD9; AKT1; CD3z;
KRT14; DKFZp564; Bcl2; BECN1; KLK10; DIABLO; MVP; VEGFB; ErbB3; MDM2;
Bclx; CDH1; HLA-DPB1; PR; KRT17; GSTp; IRS1; NFkBp65; IGFBP2; RPS6KB1;
DHPS; TIMP3; ZNF217; KIAA1209; COX2; pS2; BRK; CEGP1; EPHX1; VEGF;
TP53BP1; COL1A1; FGFR1;および CTSL2

の 1 つ以上にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、アレイ。

【請求項 3 5】

複数の前記遺伝子にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項 3 4 に記載のアレイ。

【請求項 3 6】

アレイであって、固体表面上に固定化された以下の遺伝子：

【化 1 2】

VEGFC; B-カテニン; MMP2; MMP9; CNN; FLJ20354; TGFB3;
PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1; RAD54L; RB1; SURV; EIF4EL3; CYP2C8;
STK15; ACTG2; NEK2; cMet; TIMP2; C20 orf1; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A;
VIM; CDC20; ID2; MCM2; CCNB1; MYH11; Chk2; G-カテニン; HER2; GSN; Ki-67;
TOP2A

の 1 つ以上にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、アレイ。

【請求項 3 7】

複数の前記遺伝子にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項 3 6 に記載のアレイ。

【請求項 3 8】

前記ポリヌクレオチドが cDNA である、請求項 3 2、3 4、または 3 6 のいずれか 1 項に記載のアレイ。

【請求項 3 9】

前記ポリヌクレオチドがオリゴヌクレオチドである、請求項 3 2、3 4、または 3 6 のいずれか 1 項に記載のアレイ。

【請求項 4 0】

少なくとも 5 つの前記ポリヌクレオチドを含む、請求項 3 2、3 4、または 3 6 のいずれか 1 項に記載のアレイ。

【請求項 4 1】

少なくとも 10 個の前期ポリヌクレオチドを含む、請求項 3 2、3 4、または 3 6 のいずれか 1 項に記載のアレイ。

【請求項 4 2】

少なくとも 15 個の前期ポリヌクレオチドを含む、請求項 3 2、3 4、または 3 6 のいずれか 1 項に記載のアレイ。

【請求項 4 3】

全ての前記遺伝子の全てとハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項 3 2、3 4、または 3 6 のいずれか 1 項に記載のアレイ。

【請求項 4 4】

同一遺伝子にハイブリダイズする２つ以上のポリヌクレオチドを含む、請求項３２、３４、または３６のいずれか１項に記載のアレイ。

【請求項４５】

少なくとも１つの前記ポリヌクレオチドが、対応するエキソン配列の発現に相関して発現するイントロンベースの配列を含む、請求項３２、３４、または３６のいずれか１項に記載のアレイ。

【請求項４６】

患者についての個人化されたゲノムプロファイルを作成する方法であって、以下の工程：

(a) 該患者から得られた癌細胞から抽出されたRNAを遺伝子発現分析に供する工程；

(b) 以下：

【化１３】

VEGFC; B-カテニン; MMP2; MMP9; CNN; FLJ20354; TGFB3;
PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1; RAD54L; RB1; SURV; EIF4EL3; CYP2C8;
STK15; ACTG2; NEK2; cMet; TIMP2; C20orf1; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A;
VIM; CDC20; ID2; MCM2; CCNB1; MYH11; Chk2; G-カテニン; HER2; GSN; Ki-67;
TOP2A; CCND1; EstR1; KRT18; GATA3; cIAP2; KRT5; RAB27B; IGF1R; HNF3A;
CA9; MCM3; STMY3; NPD009; BAD; BBC3; EGFR; CD9; AKT1; CD3z; KRT14;
DKFZp564; Bcl2; BECN1; KLK10; DIABLO; MVP; VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx;
CDH1; HLA-DPB1; PR; KRT17; GSTp; IRS1; NFKBp65; IGFBP2; RPS6KB1; DHPS;
TIMP3; ZNF217; KIAA1209; COX2; pS2; BRK; CEGP1; EPHX1; VEGF; TP53BP1;
COL1A1; FGFR1;およびCTSL2

からなる群より選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを決定する工程であって、ここで該発現レベルは、対照遺伝子に対して正規化され、そして必要に応じて、対応する癌参照組織セットにおいて見出された量と比較される、工程；そして

(c) 該遺伝子発現分析によって得られたデータをまとめた報告を作成する工程を包含する、方法。

【請求項４７】

前記癌細胞が固形腫瘍から得られる、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

前記固形腫瘍が、乳癌、卵巣癌、胃癌、結腸直腸癌、膵臓癌、および肺癌からなる群より選択される、請求項４７に記載の方法。

【請求項４９】

前記癌細胞が、固定され、パラフィン包埋された前期腫瘍の生検サンプルから得られる、請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】

前記RNAが断片化されている、請求項４６に記載の方法。

【請求項５１】

前記データが、前記患者に対する処置様式における推奨を提供することが意図される、請求項４６に記載の方法。

【請求項５２】

請求項５１に記載の方法であって、ここで以下の１つ以上：

【化 1 4】

MMP9; FLJ20354; RAD54L; SURV; CYP2C8; STK15; NEK2; C20 orf1; CDC20;
 MCM2; CCNB1; Chk2; Ki-67; TOP2A; CCND1; EstR1; KRT18; GATA3; RAB27B;
 IGF1R; HNF3A; STMY3; NPD009; BAD; BBC3; CD9; AKT1; Bcl2; BECN1;
 DIABLO; MVP; VEGFB; ErbB3; MDM2; Bclx; CDH1; PR; IRS1; NFkBp65; IGFBP2;
 RPS6KB1; DHPS; TIMP3; ZNF217; pS2; BRK; CEGP1; EPHX1; TP53BP1; COL1A1;
 および FGFR1

またはその対応する発現産物のうちの発現の増加が決定された場合に、前記データが、前記被検体が化学療法に対して増大した応答の可能性を有するという予測を提供することが意図される、方法。

【請求項 5 3】

前記患者が化学療法剤で処置されることが意図される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記患者が、補助的化学療法に供されることが意図される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記患者が、新補助化学療法に供されることが意図される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記新補助化学療法が、投与に適切なタキサン誘導体を含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記タキサンの、ドセタキセルまたはパクリタキセルである、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記化学療法が、投与に適切な付加的な抗癌剤をさらに含む、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記付加的な抗癌剤が、アントラサイクリン系の抗癌剤の一種である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記付加的な抗癌剤がドキソルビシンである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記付加的な抗癌剤がトポイソメラーゼインヒビターである、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

請求項 5 1 に記載の方法であって、ここで以下の 1 つ以上：

【化 1 5】

VEGFC; B-カテニン; MMP2; CNN; TGFB3; PDGFRb; PLAUR; KRT19; ID1; RIZ1;
 RB1; EIF4EL3; ACTG2; cMet; TIMP2; DR5; CD31; BIN1; COL1A2; HIF1A; VIM;
 ID2; MYH11; G-カテニン; HER2; GSN; cIAP2; KRT5; CA9; MCM3; EGFR; CD3z;
 KRT14; DKFZp564; KLK10; HLA-DPB1; KRT17; GSTp; KIAA1209; COX2; VEGF;
 および CTSL2

またはその対応する発現産物の発現の増加が決定された場合に、前記報告が、前記被検体が化学療法に対して低下した応答の可能性を有するという予測を含む、方法。

【請求項 6 3】

表 3 に列挙される P C R プライマー - プロブセット。

【請求項 6 4】

表 4 に列挙される P C R アンプリコン。