

【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6部門第1区分

【発行日】平成25年6月13日(2013.6.13)

【公表番号】特表2012-524278(P2012-524278A)

【公表日】平成24年10月11日(2012.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2012-041

【出願番号】特願2012-506186(P2012-506186)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/574 D

G 0 1 N 33/48 P

A 6 1 K 49/00 A

C 1 2 N 9/99 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月11日(2013.4.11)

【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】

5-FUまたは他のチミジル酸シンターゼ阻害剤による治療に対するがん患者の応答を予測する方法であって、患者由来のがん組織サンプル中のH3K4me2、H3K9me2もしくはH3K18acまたはそれらの組合せについてのグローバルヒストン修飾レベルを測定することを含む、方法。

【請求項2】

低レベルのヒストン修飾の存在が、5-FUまたは他のチミジル酸シンターゼ阻害剤で治療したときのより不良な予後または生存率を示し、H3K4me2、H3K9me2またはH3K18acについての高いグローバルヒストン修飾レベルが、5-FUまたは他のチミジル酸シンターゼ阻害剤で治療したときのより良好な生存予後を示す、請求項1の方法であって、ここで高レベルと低レベルの間のカットオフは、既知の処置生存または予後のチミジル酸シンターゼ阻害剤処置したがん患者の比較群について観察されるグローバルヒストン修飾レベルの統計的分析に基づく、方法。

【請求項3】

患者がリンパ節転位陰性のがんを有するかもしくは5-フルオロウラシルを投与されている、請求項1の方法。

【請求項4】

ヒストン修飾H3K4me2、H3K9me2またはH3K18acの陽性腫瘍細胞染色を用いて患者を低または高染色として分類する、請求項1～3のいずれか1項の方法であって、ここで、低染色分類がより不良な全体的生存の予後を支持する、方法。

【請求項5】

予後がH3K4me2およびH3K18ac両方のヒストン修飾レベルに基づく、請求項1～3のいず

れか 1 項の方法であって、ここで、H3K4me2 および H3K18ac 両方についての低ヒストン修飾レベルがより低い生存可能性を予測する、方法。

【請求項 6】

ヒストン修飾レベルが免疫細胞化学または免疫組織化学によって測定される、請求項 4 の方法。

【請求項 7】

H3K4me2、H3K9me2 および H3K18ac から選択されるヒストン修飾の 2 つまたは 3 つについてのヒストン修飾レベルが、予後を提供するために使用される、請求項 1 の方法。

【請求項 8】

がんが臍臓がんである、請求項 1 の方法。

【請求項 9】

分類がヒストンルール (histone rule) に基づく、請求項 1 の方法。

【請求項 10】

がんが腺がんである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 11】

がんが低グレードまたは低ステージのがんである、請求項 10 の方法。

【請求項 12】

ヒストン修飾について低いレベルと高いレベルを分けるカットオフが、H3K9dimel について約 30 %、H3K4me2 について約 > 60 % または H3K18ac について約 > 35 % 染色である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項の方法。.

【請求項 13】

5-FU または他のがん治療に加えてヒストンデアセチラーゼ阻害剤の投与が有益ながん患者を同定する方法であって、患者の臍臓がん由来組織サンプル中の H3K18ac ヒストン修飾のレベルを測定することを含み、ここで、低レベルの修飾はヒストンデアセチラーゼ阻害剤が有益であることの指標であり、ここで、高レベルと低レベルの間のカットオフが、既知の生存または予後のがん患者の比較群について得られた H3K18ac グローバルヒストン修飾レベルに基づく、方法。

【請求項 14】

5-FU および阻害剤が患者を処置するために選択され、患者がそのように処置されるかまたはそのように助言される、請求項 13 の方法。

【請求項 15】

がんが低グレードまたは低ステージのがんである、請求項 13 の方法。

【請求項 16】

臍臓がんについての予後を提供する方法であって、

(a) H3K4me2、H3K9me2 および H3K18ac からなる群から選択される修飾されたヒストンタンパク質と特異的に結合する抗体と患者由来のがん組織サンプルとを接触させ；そして
(b) 結果既知の比較集団について観察されるレベルと比較して、該組織サンプル中の該修飾されたヒストンタンパク質のレベルを測定し；それにより、該がんについての予後を提供すること

を含む、方法。

【請求項 17】

低レベルの該修飾されたヒストンタンパク質の存在が、生存についてのより不良な予後を示し、高レベルの該修飾されたヒストンタンパク質の存在が、生存についてのより良好な予後を示す、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

チミジル酸シンターゼ阻害剤が 5-FU であり、H3K9me2 および H3K18ac の両方のヒストン修飾レベルを決定することを含む、請求項 16 の方法。

【請求項 19】

ゲムシタビンまたはチミジル酸シンターゼ阻害剤ではない薬物による治療が、チミジル酸シンターゼ阻害剤のみまたはチミジル酸シンターゼ阻害剤とロイコボリンによる治療よ

りも好ましいがん患者を同定する方法であって、患者のがん由来組織サンプル中のH3K18a-cヒストン修飾のレベルを測定することを含み、ここで、カットオフと比較して修飾のレベルが低いことがゲムシタビンまたは前記薬物による治療が好ましいことを示す、方法。

【請求項 20】

患者がゲムシタビンを投与される、請求項 19 の方法。

【請求項 21】

チミジル酸シンターゼ阻害剤が5-FUである、請求項 19 または 20 の方法。

【請求項 22】

がんが膵臓がんである、請求項 19 の方法。

【請求項 23】

カットオフが、既知の生存または予後のチミジル酸シンターゼ阻害剤処置がん患者の比較群について観察されるグローバルヒストン修飾レベルの統計的分析に基づく請求項 19 の方法であって、ここで、カットオフが 1 年生存によって判断して、治療に対する応答において少なくとも 20 % 異なる 2 つの集団に比較群を区分する、方法。