

【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】令和1年8月15日(2019.8.15)

【公表番号】特表2018-529931(P2018-529931A)

【公表日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-039

【出願番号】特願2017-568274(P2017-568274)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6804 (2018.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 M

C 1 2 Q 1/6804 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月24日(2019.6.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0131

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

(参考文献)

【化 1】

- Allen *et al*, A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Research*: 32(3) e38DOI: 10.1093/nar/gnh032
- Anjuman *et al*. Evaluation of lung flute in sputum samples for molecular analysis of lung cancer. *Clinical and Translational Medicine*, 2, 15, 2013
- Esteller, Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps *Nature Reviews Genetics*: 8, 286-298, 2007
- Feinberg and Vogelstein, Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*: 301, 89–92, 1983
doi:10.1371/journal.pone.0003759, 2008
- Hervouet *et al*, Disruption of Dnmt1/PCNA/UHRF1 Interactions Promotes Tumorigenesis from Human and Mice Glial Cells
PLoS ONE 5(6): e11333. doi:10.1371/journal.pone.0011333, 2010
- Herranz and Esteller, DNA methylation and histone modifications in patients with cancer: potential prognostic and therapeutic targets. *Methods Mol Biol.*361:25-62, 2007
- Holdenrieder *et al*, Nucleosomes in serum of patients with benign and malignant diseases. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*: 95, 114–120, 2001
- Jiang *et al*, *Blood*. 102, 2243-50, 2003
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 56, 100-101, 2014
- Newman *et al*. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nature Medicine* doi:10.1038/nm.3519, 2014
- Powrozek *et al*. Septin 9 promoter region methylation in free circulating DNA – potential role in noninvasive diagnosis of lung cancer: preliminary report. *Medical Oncology*, 31, 917, 2014
- Rodriguez-Paredes and Esteller, Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine*: 17(3), 330-339, 2011
- Salgame *et al*, An ELISA for detection of apoptosis. *Nucleic Acids Research*, 25(3), 680-681, 1997
- van Nieuwenhuijze *et al*, Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; 62: 10–14, 2003
- Yoshida and Shimura, Isolation of nonhistone chromosomal protein from calf thymus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure*; 263(3), 690-695, 1972

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成 1)

癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患の診断又は検出のための、喀痰試料中のバイオマーカーとしての細胞外遊離ヌクレオソームの使用。

(構成 2)

前記バイオマーカーが、細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物である

、構成1に定義した通りの使用。

(構成3)

前記細胞外遊離ヌクレオソームが、モノヌクレオソーム、オリゴヌクレオソーム、又は他の染色体断片である、構成1又は構成2に定義した通りの使用。

(構成4)

動物又はヒト対象における癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患を診断又は検出するための方法であって：

(i) 該対象から喀痰試料を得るステップと；

(ii) 該対象の喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を検出又は測定するステップと；

(iii) 前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームの測定されたレベルを、該対象における前記疾患の存在を示すものとして使用するステップとを含む前記方法。

(構成5)

前記エピジェネティック特徴物が、翻訳後ヒストン修飾、ヒストンバリエーション若しくはアイソフォーム、DNA修飾、又は前記ヌクレオソームに付加されるタンパク質(5-メチルシトシンから選択されるDNA修飾、 γ -H2AX及びH2AZから選択される1以上のヒストンバリエーション、又はH3K9Me3、H3K9Ac、H3K27Me3、H4K16Ac、H4K20Me3、ユビキチル-H2A、及びH4PanAc(汎アセチル化H4)から選択される1以上のヒストン修飾など)から選択される、構成1から4のいずれか1項に定義した通りの使用又は方法。

(構成6)

癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患を有する、又は有する疑いがある、又は素因を有する、動物又はヒト対象における治療法の有効性をモニタリングするための方法であって：

(i) 該対象から喀痰試料を得るステップと；

(ii) 該対象の喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を測定するステップと；

(iii) 前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームの測定されたレベルを、前記対象から採取された以前の試料と比較して、前記治療法の有効性を示すものとして使用するステップとを含む前記方法。

(構成7)

癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患を有する動物又はヒト対象の予後を決定するための方法であって：

(i) 該対象から喀痰試料を得るステップと；

(ii) 該対象の喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を測定するステップと；

(iii) 前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームのレベルを、癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患の予後を示すものとして使用するステップとを含む前記方法。

(構成8)

癌、肺癌、特に非小細胞肺癌(NSCLC)などの診断又は検出のためのものである、構成1から7のいずれか1項に定義した通りの使用又は方法。

(構成9)

動物又はヒト対象における喀痰の細胞外遊離ヌクレオソームの細胞起源を決定するための方法であって：

(i) 該対象から喀痰試料を得るステップと；

(ii) 該対象の喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を検出又は測定するステップと；

(iii) 前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームの測定された

レベルを、該細胞外遊離ヌクレオソームが、健康な肺細胞、肺癌細胞、若しくは他の損傷を有する細胞、又はこうした細胞のいずれかの混合物に由来するかどうかの指標として使用するステップと
を含む前記方法。

(構成10)

前記検出又は測定が、免疫アッセイ、免疫化学的方法、質量分析法、クロマトグラフ法、クロマチン免疫沈降法、又はバイオセンサー法を含む、構成1から9のいずれか1項に定義した通りの使用又は方法。

(構成11)

細胞外遊離ヌクレオソームそれ自体及び/又は細胞外遊離ヌクレオソームエピジェネティック特徴物の2以上の測定が、ヌクレオソーム特徴物のパネルとして実施される、構成1から10のいずれか1項に定義した通りの使用又は方法。

(構成12)

癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患の診断又は検出のための、喀痰の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を検出及び/又は定量化することが可能な1以上の結合剤を含むキットの使用。

(構成13)

動物又はヒト対象から得られた喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を検出又は定量化するための方法であって:

(i) 該対象から喀痰試料を得るステップと;

(ii) 該喀痰試料を、細胞外遊離ヌクレオソーム又はその構成成分と結合する第1の結合剤と接触させるステップと;

(iii) 該喀痰試料又は細胞外遊離ヌクレオソームを、前記細胞外遊離ヌクレオソーム内のエピジェネティック特徴物と結合する第2の結合剤と接触させるステップと;

(iv) 該喀痰試料中の前記細胞外遊離ヌクレオソーム内のエピジェネティック特徴物に対する前記第2の結合剤の結合を検出又は定量化するステップと;

(v) 該喀痰試料中の前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームの存在の尺度として、こうした結合の存在、程度、又は量を使用するステップと
を含む前記方法。

(構成14)

動物又はヒト対象から得られた喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を検出又は定量化するための方法であって:

(i) 該対象から喀痰試料を得るステップと;

(ii) 該喀痰試料を、前記細胞外遊離ヌクレオソーム内のエピジェネティック特徴物と結合する第1の結合剤と接触させるステップと;

(iii) 該喀痰試料又は細胞外遊離ヌクレオソームを、細胞外遊離ヌクレオソーム又はその構成成分と結合する第2の結合剤と接触させるステップと;

(iv) 該喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソーム又はその構成成分に対する前記第2の結合剤の結合を検出又は定量化するステップと;

(v) 該喀痰試料中の前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームの存在の尺度として、こうした結合の存在、程度、又は量を使用するステップと
を含む前記方法。

(構成15)

前記エピジェネティック特徴物が、翻訳後ヒストン修飾、ヒストンバリエント若しくはアイソフォーム、DNA修飾、又は前記ヌクレオソームに付加されるタンパク質(5-メチルシトシンから選択されるDNA修飾、-H2AX及びH2AZから選択される1以上のヒストンバリエント、又はH3K9Me3、H3K9Ac、H3K27Me3、H4K16Ac、H4K20Me3、ユビキチル-H2A、及びH4PanAc(汎アセチル化H4)から選択される1以上のヒストン修飾など)から選択される、構成13又は構成14に定義した通りの使用。

(構成16)

動物又はヒト対象における癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患を治療するための方法であって：

(i)対象の喀痰試料中の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物を検出又は測定するステップと；

(ii)前記エピジェネティック特徴物を含有する細胞外遊離ヌクレオソームの測定されたレベルを、対象における前記疾患の存在を示すものとして使用するステップと；

(iii)ステップ(ii)で癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患を有する患者と診断された対象に、治療薬を投与するステップとを含む前記方法。

(構成17)

それを必要とする個体において、癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患を治療する方法であって、喀痰試料において、対照被験者由来の細胞外遊離ヌクレオソームのエピジェネティック特徴物のレベルと比較した場合に異なるレベルの細胞外遊離ヌクレオソームの前記エピジェネティック特徴物を有すると特定された患者に、治療薬を投与するステップを含む前記方法。

(構成18)

癌、肺癌、特に非小細胞肺癌(NSCLC)などの治療のためのものである、構成16又は構成17に定義した通りの方法。

(構成19)

癌、腺腫、自己免疫疾患、又は炎症性疾患の診断又は検出のための、喀痰試料中のバイオマーカーとしての、翻訳後ヒストン修飾、ヒストンバリエント若しくはアイソフォーム、又は修飾されたヌクレオチドの使用。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018529931A5	公开(公告)日	2019-08-15
申请号	JP2017568274	申请日	2016-07-01
[标]发明人	ジャコブミカレフ マリエレヘルゾグ		
发明人	ジャコブ ミカレフ マリエレ ヘルゾグ		
IPC分类号	G01N33/53 C12Q1/6804 A61K45/00 A61P35/00 A61P37/06 A61P29/00		
CPC分类号	A61P29/00 G01N33/57488 G01N33/6875 G01N2800/52 G01N2800/122		
FI分类号	G01N33/53.M C12Q1/6804.Z A61K45/00 A61P35/00 A61P37/06 A61P29/00		
F-TERM分类号	4B063/QA07 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QQ58 4B063/QS33 4C084/AA17 4C084/NA06 4C084/ZB08 4C084/ZB11 4C084/ZB26		
代理人(译)	石川 彻		
优先权	2015011512 2015-07-01 GB		
其他公开文献	JP2018529931A		

摘要(译)

本发明涉及细胞外游离核小体作为痰标本中的生物标志物在诊断或检测癌症，腺瘤，自身免疫性疾病或炎性疾病中的用途。本发明还涉及一种用于检测痰样品中的所述细胞外游离核小体的方法，特别是用于诊断的方法。[选型图]图1

Allen *et al.*, A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Research*, 32(3) e38DOI: 10.1093/nar/gnh032

Anjuman *et al.*, Evaluation of lung flute in sputum samples for molecular analysis of lung cancer. *Clinical and Translational Medicine*, 2, 15, 2013

Esteller, Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps *Nature Reviews Genetics*, 8, 286-298, 2007

Feinberg and Vogelstein, Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*, 301, 89-92, 1993
doi:10.1371/journal.pone.0003759, 2008

Hervouet *et al.*, Disruption of DNMT1/PCNA/UHRF1 Interactions Promotes Tumorigenesis from Human and Mice Gli1 Cells *PLoS ONE* 5(6): e11333. doi:10.1371/journal.pone.0011333, 2010

Herranz and Esteller, DNA methylation and histone modifications in patients with cancer: potential prognostic and therapeutic targets. *Methods Mol Biol* 361:25-62, 2007

Holdenrieder *et al.*, Nucleosomes in serum of patients with benign and malignant diseases. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*, 95, 114-120, 2001

Jiang *et al.*, *Blood*, 102, 2243-50, 2003

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 56, 100-101, 2014

Newman *et al.*, An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nature Medicine* doi:10.1038/nm.3519, 2014

Powrozek *et al.*, Septin 9 promoter region methylation in free circulating DNA – potential role in noninvasive diagnosis of lung cancer: preliminary report. *Medical Oncology*, 31, 917, 2014

Rodriguez-Paredes and Esteller, Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine*, 17(3), 330-339, 2011

Salgame *et al.*, An ELISA for detection of apoptosis. *Nucleic Acids Research*, 25(3), 680-681, 1997

van Nieuwenhuijze *et al.*, Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 62, 10-14, 2003

Yoshida and Shimura, Isolation of nonhistone chromosomal protein from calf thymus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure*, 283(3), 690-695, 1972