

【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 12 月 5 日 (2019.12.5)

【公表番号】特表 2018-536849 (P2018-536849A)

【公表日】平成 30 年 12 月 13 日 (2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報 2018-048

【出願番号】特願 2018-520476 (P2018-520476)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 16 日 (2019.10.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 1】

(参考文献)

【化 1】

- Allen *et al*, (2004) *Nucleic Acids Research* 32(3): e38
- Boulard *et al*, (2010) *Epigenetics & Chromatin* 3(8): 1-13
- Cell Biolabs, Inc. Product Manual for “Global DNA Methylation ELISA Kit (5'-methyl-2'-deoxycytidine Quantitation”, (2011)
- Dai *et al*, (2011) *J Vis Exp*. 50
- Deligezer *et al*, (2008) *Clinical Chemistry* 54(7): 1125–1131
- Epigentek Group Inc, MethyLamp™ Global DNA Methylation Quantification Kit, User Guide, Version 2.0802, (2009)
- Esteller, (2007) *Nature Reviews Genetics* 8: 286-298
- Feinberg and Vogelstein, (1983) *Nature* 301: 89–92
- Grutzmann *et al*, (2008) *PLoS ONE* 3(11): e3759
- Hervouet *et al*, (2010) *PLoS ONE* 5(6): e11333
- Hua *et al*, (2008) *Molecular Systems Biology* 4; Article number 188
- Herranz and Esteller, (2007) *Methods Mol Biol*. 361: 25-62
- Holdenrieder *et al*, (2001) *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)* 95: 114–120
- Holdenrieder *et al*, (2001) *Clin Chem Lab Med* 39(7): 596–605
- Holdenrieder *et al*, (2005) *Clinical Chemistry* 51(8): 1544-1546
- Holdenreider and Stieber, (2009) *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 46(1): 1–24
- Izzo and Schneider, (2015) *Biochimica et Biophysica Acta* S1874-9399 (15) 189-3
- Kapoor *et al*, (2010) *Nature* 468: 1105-1111
- Mansour *et al*, (2010) *PLoS ONE* 5(12): e15585
- Moore *et al*, (2008) *The Lancet Oncology* 9(4): 359 - 366
- Ogoshi *et al*, (2011) *Genomics* 98(4): 280-7
- Pennings *et al*, (2005) *Briefings in functional genomics and proteomics* 3(4): 351-361
- Rodriguez-Paredes and Esteller, (2011) *Nature Medicine* 17(3): 330-339
- Salgame *et al*, (1997) *Nucleic Acids Research* 25(3): 680-681
- Scaffidi, (2015) *BBA – Gene Reg. Mechanisms*: doi: 10.1016/j.bbagrm.2015.09.008
- Sporn *et al*, (2009) *Oncogene* 28(38): 3423-8
- Stroud *et al*, (2011) *Genome Biology* 12: R54
- Tachiwana *et al*, (2011) *Acta Cryst. D* 67: 578-583
- Ting Hsiung *et al*, (2007) *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 16(1): 108-114

van Nieuwenhuijze *et al*, (2003) Ann Rheum Dis 62: 10-14

Vasser *et al*, (2009) Genetic Engineering and Biotechnology News, 29(7)

Whittle *et al*, (2008) PLoS Genet 4(9): 1-17

Zee *et al*, (2010) Epigenetics & Chromatin 3(22): 1-11

Zhang *et al*, (2011) Analytical Biochemistry 413(2): 164-170

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成 1)

癌、心筋症、全身性エリテマトーデス、結腸炎、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、及び関節リウマチの診断用のバイオマーカーとしての使用のための、ヒストンH1タンパク質又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含む、無細胞ヌクレオソーム。

(構成 2)

癌、子宮内膜症、自己免疫性疾患、炎症性疾患、心筋症、全身性エリテマトーデス、結腸炎、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、及び関節リウマチの診断用のバイオマーカーとしての使用のための、ヒストンH1タンパク質を含む、構成1記載の無細胞ヌクレオソーム。

(構成 3)

癌、子宮内膜症、自己免疫性疾患、炎症性疾患、心筋症、全身性エリテマトーデス、結腸炎、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、及び関節リウマチの診断用のバイオマーカーとしての使用のための、ヒストンH1の修飾、バリエーション、又はアイソフォームを含む、構成1記載の無細胞ヌクレオソーム。

(構成 4)

前記ヌクレオソームが、無細胞単一ヌクレオソーム又はオリゴヌクレオソームである、構成1~3のいずれか1項記載の使用のためのヌクレオソーム。

(構成 5)

前記無細胞ヌクレオソームが血液試料中で測定される、構成1~4のいずれか1項記載の使用のためのヌクレオソーム。

(構成 6)

前記癌が、膀胱、乳房、結腸、子宮頸部、食道、腎臓、大腸、肺、口腔、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、皮膚、又は胃の癌である、構成1~5のいずれか1項記載の使用のためのヌクレオソーム。

(構成 7)

前記癌が、結腸、肺、口腔、又は膵臓の癌である、構成6記載の使用のためのヌクレオソーム。

(構成 8)

試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームの存在を検出するための方法であって：

(i) 該試料をヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームと結合する結合剤と接触させる工程；

(ii) 該結合剤の該試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームとの結合を検出し、又は定量化する工程；及び

(iii) 該試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォーム、あるいはヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含むヌクレオソームの存在の尺度としてそのような結合の存在又は程度を使用する工程、を含む、前記方法。

(構成 9)

試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームの存在を検出するための方法であって：

(i) 該試料を、非ヒストンH1ヌクレオソームエピトープと結合する第1の結合剤と接触させる工程；

(ii) 該ヌクレオソーム又は試料を、ヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームと結合する第2の結合剤と接触させる工程；

(iii) 該第2の結合剤の、該試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームとの結合を検出し、又は定量化する工程；及び

(iv) 該試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含むヌクレオソームの存在の尺度としてそのような結合の存在又は程度を使用する工程、を含む、前記方法。

(構成 1 0)

試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームの存在を検出するための方法であって；

(i) 該試料をヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームと結合する第1の結合剤と接触させる工程；

(ii) 該ヌクレオソーム又は試料を、非ヒストンH1ヌクレオソームエピトープと結合する第2の結合剤と接触させる工程；

(iii) 該第2の結合剤の、該試料中の非ヒストンH1ヌクレオソームエピトープとの結合を検出し、又は定量化する工程；及び

(iv) 該試料中の、ヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含むヌクレオソームの存在の尺度としてそのような結合の存在又は程度を使用する工程、を含む、前記方法。

(構成 1 1)

前記結合剤が抗体である、構成8～10のいずれか1項記載の方法。

(構成 1 2)

前記試料が生体液である、構成8～11のいずれか1項記載の方法。

(構成 1 3)

前記試料が、血液、血清、又は血漿である、構成8～12のいずれか1項記載の方法。

(構成 1 4)

細胞中の構成8～13のいずれか1項記載のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含むヌクレオソームの存在を検出するための方法であって；

(i) 細胞からクロマチンを単離する工程；

(ii) 該クロマチンを消化し、超音波処理し、又は別途分解して、単一ヌクレオソーム及び/又はオリゴヌクレオソームを形成させる工程；並びに

(iii) 構成8～13のいずれか1項記載の方法に従い、該ヌクレオソーム中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームの存在を検出し、又は測定する工程、を含む、前記方法。

(構成 1 5)

血液、血清、又は血漿試料中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含むヌクレオソームの存在を検出するための方法であって；

(i) ヌクレオソーム複合体からヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを取り出し、放出させ、又は抽出して、遊離ヒストンH1、又は遊離ヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォーム成分を生じさせる工程；

(ii) 該試料中の遊離ヒストンH1、又は遊離ヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを検出し、又は定量化する工程；及び

(iii) 該試料中の、ヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームを含むヌクレオソームの存在の尺度として、遊離ヒストンH1、又は遊離ヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームの存在又は量を使用する工程、を含む、前記方法。

(構成 1 6)

動物又はヒト対象における疾患状態を検出し、又は診断するための方法であって：

(i) 対象の体液中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームを検出し、又は測定する工程；及び

(ii) 検出されたヌクレオソームに会合しているヒストンH1又はヌクレオソームに会合しているヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームのレベルを使用して、該対象の該疾患状態を特定する工程、を含む、前記方法。

(構成 1 7)

医学的治療への適性についての動物又はヒト対象の評価のための方法であって：

(i) 該対象の体液中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームを含む、無細胞ヌクレオソームを検出し、又は測定する工程；及び

(ii) 検出されたヌクレオソームに会合しているヒストンH1、又はヌクレオソームに会合しているヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームのレベルを該対象に好適な治療の選択のパラメータとして使用する工程、を含む前記方法。

(構成 1 8)

動物又はヒト対象の治療をモニタリングするための方法であって：

(i) 該対象の体液中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームを検出し、又は測定する工程；

(ii) 1以上の時期に該対象の体液中のヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームの検出又は測定を繰り返す工程；及び

(iii) 検出されたヌクレオソームに会合しているヒストンH1、又はヌクレオソームに会合しているヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームのレベルの任意の変化を、該対象の状態の任意の変化のパラメータとして使用する工程、を含む、前記方法。

。

(構成 1 9)

前記ヌクレオソームに会合しているヒストンH1、又はヌクレオソームに会合しているヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームを測定パネルの1つとして検出し、又は測定する、構成16～18のいずれか1項記載の方法。

(構成 2 0)

動物又はヒト対象において疾患状態を検出し、又は診断するための、ヒストンH1の修飾、バリエント、又はアイソフォームのバイオマーカーを同定する方法であって：

(i) 該対象の体液中の該ヒストンH1の修飾、バリエント、又はアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームを検出し、又は測定する工程；

(ii) 健常対象又は対照対象の体液中のヒストンH1の修飾、バリエント、又はアイソフォームを含む無細胞ヌクレオソームを検出し、又は測定する工程；及び

(iii) 疾患対象及び対照対象において検出されたレベルの間の差を使用して、ヒストンH1の修飾、バリエント、又はアイソフォームが該疾患状態のバイオマーカーとして有用であるかどうかを特定する工程、を含む、前記方法。

(構成 2 1)

構成20に記載の方法によって同定されたバイオマーカー。

(構成 2 2)

無細胞ヌクレオソームに会合しているヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームの検出のためのキットであって、ヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームに特異的なリガンド又は結合子、あるいはそれらの構成要素部分、あるいはヒストンH1、又はヒストンH1の修飾、バリエント、若しくはアイソフォームの構造/形状模倣体、あるいはそれらの構成要素部分を、構成8～20のいずれか1項記載の方法のいずれか1つに従うキットの使用説明書と一緒に含む、前記キット。

(構成 2 3)

癌、心筋症、全身性エリテマトーデス、結腸炎、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、及び

関節リウマチの診断用のバイオマーカーとしての、無細胞ヌクレオソームに会合しているヒストンH1の使用。

(構成24)

癌、心筋症、全身性エリテマトーデス、結腸炎、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、及び関節リウマチの診断用のバイオマーカーとしての、無細胞ヌクレオソームに会合しているヒストンH1の修飾、バリエーション、若しくはアイソフォームの使用。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018536849A5	公开(公告)日	2019-12-05
申请号	JP2018520476	申请日	2016-10-21
[标]发明人	ジャコブビンセントミカレフ マークエドワードエックレストン		
发明人	ジャコブ ビンセント ミカレフ マーク エドワード エックレストン		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 C07K14/47		
CPC分类号	G01N33/6875 G01N33/57488 G01N33/6893		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D C07K14/47		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/EA50 4H045/EA51		
代理人(译)	石川彻		
优先权	2015018674 2015-10-21 GB		
其他公开文献	JP2018536849A		

摘要(译)

本发明提供了一种检测和测量含有组蛋白H1或组蛋白H1的修饰，变体或同工型的无细胞单核小体和寡核小体的存在的方法，以及用于疾病的检测和诊断的方法。关于此类测量的使用。[选择图]无

Allen *et al.*, (2004) *Nucleic Acids Research* 32(3): e38
 Boulard *et al.*, (2010) *Epigenetics & Chromatin* 3(8): 1-13
 Cell Biolabs, Inc. Product Manual for "Global DNA Methylation ELISA Kit (5'-methyl-2'-deoxycytidine Quantitation)", (2011)
 Dai *et al.*, (2011) *J Vis Exp.* 50
 Deligezer *et al.*, (2008) *Clinical Chemistry* 54(7): 1125-1131
 Epigentek Group Inc. Methylamp™ Global DNA Methylation Quantification Kit, User Guide, Version 2.0802, (2009)
 Esteller, (2007) *Nature Reviews Genetics* 8: 286-298
 Feinberg and Vogelstein, (1983) *Nature* 301: 89-92
 Grutzmann *et al.*, (2008) *PLoS ONE* 3(11): e3759
 Hervouet *et al.*, (2010) *PLoS ONE* 5(6): e11333
 Hua *et al.*, (2008) *Molecular Systems Biology* 4: Article number 188
 Herranz and Esteller, (2007) *Methods Mol Biol.* 361: 25-62
 Holdenrieder *et al.*, (2001) *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)* 95: 114-120
 Holdenrieder *et al.*, (2001) *Clin Chem Lab Med* 39(7): 596-605
 Holdenrieder *et al.*, (2005) *Clinical Chemistry* 51(8): 1544-1546
 Holdenreider and Stieber, (2009) *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 46(1): 1-24
 Izzo and Schneider, (2015) *Biochimica et Biophysica Acta* S1874-9399 (15) 189-3
 Kapoor *et al.*, (2010) *Nature* 468: 1105-1111
 Mansour *et al.*, (2010) *PLoS ONE* 5(12): e15585
 Moore *et al.*, (2008) *The Lancet Oncology* 9(4): 359 - 366
 Ogoshi *et al.*, (2011) *Genomics* 98(4): 280-7
 Pennings *et al.*, (2005) *Briefings in functional genomics and proteomics* 3(4): 351-361
 Rodriguez-Paredes and Esteller, (2011) *Nature Medicine* 17(3): 330-339
 Salgame *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Research* 25(3): 680-681
 Scaffidi, (2015) *BBA - Gene Reg. Mechanisms:* doi: 10.1016/j.bbagrm.2015.09.008Sporn *et al.*, (2009) *Oncogene* 28(38): 3423-8
 Stroud *et al.*, (2011) *Genome Biology* 12: R54
 Tachiwana *et al.*, (2011) *Acta Cryst. D67:* 578-583
 Ting Hsiung *et al.*, (2007) *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 16(1): 108-114