

【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】令和2年4月23日(2020.4.23)

【公表番号】特表2019-516393(P2019-516393A)  
 【公表日】令和1年6月20日(2019.6.20)  
 【年通号数】公開・登録公報2019-023  
 【出願番号】特願2018-568182(P2018-568182)  
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/115 (2010.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/543 (2006.01)  
 C 4 0 B 40/06 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/10 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/6813 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6844 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6883 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/68 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6811 (2018.01)  
 B 8 2 Y 40/00 (2011.01)  
 B 8 2 Y 15/00 (2011.01)

【F I】

C 1 2 N	15/115	Z N A Z
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/543	5 4 1 A
G 0 1 N	33/543	5 4 1 Z
C 4 0 B	40/06	
C 1 2 N	15/10	Z
C 1 2 Q	1/6813	Z
C 1 2 Q	1/6869	Z
C 1 2 Q	1/6844	Z
C 1 2 Q	1/6886	Z
C 1 2 Q	1/6883	Z
C 1 2 Q	1/68	
C 1 2 Q	1/6811	Z
B 8 2 Y	40/00	
B 8 2 Y	15/00	

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月16日(2020.3.16)

【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】

各オリゴヌクレオチドのメンバーが、SEQ ID NO.3062～3081およびSEQ ID NO.103062～103081のいずれか1つに列挙された配列に対して少なくとも95%の相同性を有する配列を含む、複数のオリゴヌクレオチド。

【請求項2】

各オリゴヌクレオチドが、

(i) DNA、RNA、2'-O-メチルもしくはホスホロチオエート主鎖またはそれらの任意の組み合わせを含む；または

(ii) DNA、RNA、PNA、LNA、UNAおよびそれらの任意の組み合わせの少なくとも1つを含む、請求項1記載の複数のオリゴヌクレオチド。

【請求項3】

オリゴヌクレオチドの1つまたは複数が、標識されている、請求項1または2記載の複数のオリゴヌクレオチド。

【請求項4】

オリゴヌクレオチドの1つまたは複数が、

(i) ナノ粒子、リポソーム、金、磁性標識、蛍光標識、発光粒子もしくは放射性標識に結合している；または

(ii) DNA、RNA、およびビオチン化からなる群より選択される少なくとも1つの機能的修飾を含む；または

(iii) C18、ポリエチレングリコール(PEG)、PEG4、PEG6、PEG8、PEG12、およびジゴキシゲニンからなる群より選択される化学的修飾を含む、

請求項1～3のいずれか一項記載の複数のオリゴヌクレオチド。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項記載の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドライブラリーを富化する方法であって、

(a) 少なくとも1ラウンドのポジティブ選択を実施する工程であって、該ポジティブ選択が、

(i) 組織を含む少なくとも1つの試料を該複数のオリゴヌクレオチドと接触させること；および

(ii) 該少なくとも1つの試料と会合した複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを回収すること

を含む、工程；

(b) 任意で、少なくとも1ラウンドのネガティブ選択を実施する工程であって、該ネガティブ選択が、

(i) 組織を含む少なくとも1つのさらなる試料を該複数のオリゴヌクレオチドと接触させること；および

(ii) 該少なくとも1つのさらなる試料と会合しなかった複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを回収すること

を含む、工程；および

(c) 工程(a)(ii)および工程(b)(ii)の少なくとも1つにおいて回収された複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを増幅し、それにより、該オリゴヌクレオチドライブラリーを富化する工程

を含む、方法。

【請求項6】

(i) 乳癌の試料において、抗HER2療法に対する応答の可能性を特徴決定する方法であって、

(a) 試料を、請求項1～4のいずれか一項記載の複数のオリゴヌクレオチドと接触させる工程；および

(b) 該複数のオリゴヌクレオチドと該試料との間で形成された複合体の存在もしくはレベルを同定する工程

を含み、該存在もしくはレベルを使用して抗HER2療法に対する応答の可能性を特徴決定す

る、方法；

(ii) 試料を可視化する方法であって、

(a) 試料を請求項1~4のいずれか一項記載の複数のオリゴヌクレオチドと接触させる工程；

(b) 該試料に結合しないオリゴヌクレオチドを取り除く工程；および

(c) 該試料に結合した複数のオリゴヌクレオチドを可視化する工程

を含む、方法；または

(iii)

(a) 対象由来の試料を請求項1~4のいずれか一項記載の複数のオリゴヌクレオチドと接触させる工程；

(b) 該試料に結合しない複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを取り除く工程；および

(c) 残りの複数のオリゴヌクレオチドのメンバーと該試料との間で形成された複合体の存在もしくはレベルを特徴決定する工程

を含む、方法。

【請求項7】

試料が、組織試料、体液、細胞、細胞培養物、微小胞またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項6記載の方法。

【請求項8】

組織試料が固定組織を含む、請求項7記載の方法。

【請求項9】

固定組織がホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織を含む、請求項8記載の方法。

【請求項10】

(i) 同定する工程もしくは特徴決定する工程が、配列決定、増幅、ハイブリダイゼーション、ゲル電気泳動、クロマトグラフィー、もしくは可視化を含む、または

(ii) 同定する工程もしくは特徴決定する工程が配列決定を含み、該配列決定が、複数のオリゴヌクレオチドの次世代配列決定、ダイターミネーション配列決定および/もしくはパイロシーケンシングを含む、または

(iii) 同定する工程もしくは特徴決定する工程が可視化を含み、該可視化が、複数のオリゴヌクレオチドに直接的もしくは間接的に結合したシグナルを可視化することを含む、請求項6~9のいずれか一項記載の方法。

【請求項11】

(i) シグナルが蛍光シグナルもしくは酵素シグナルを含む、かつ/または

(ii) 可視化が光学顕微鏡検査または蛍光顕微鏡検査の使用を含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

特徴決定が、存在もしくはレベルまたは目視分析を参照と比較する工程を含む、請求項6~11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

参照が、乳癌を有さない個体由来の試料中で決定された存在またはレベルを含む、請求項12記載の方法。

【請求項14】

体液が、末梢血、血清、血漿、腹水、尿、脳脊髄液（CSF）、痰、唾液、骨髄、滑液、眼房水、羊水、耳垢、母乳、気管支肺胞洗浄液、精液、前立腺液、カウパー腺液もしくは尿道球腺液、女性射精液、汗、糞便、毛髪油、涙液、囊胞液、胸膜液および腹膜液、心膜液、リンパ液、糜粥、乳糜、胆汁、間質液、月経分泌物、膿、皮脂、嘔吐物、腔分泌液、粘膜分泌液、水便、腭液、鼻腔からの洗浄液、気管支肺吸引液、胚盤胞腔液、または臍帯血を含む、請求項7記載の方法。

【請求項15】

複数のオリゴヌクレオチドが、

(i)SEQ ID NO. 3082 ~ 3111およびSEQ ID NO. 103082 ~ 103111、または  
(ii)SEQ ID NO. 3112 ~ 3161およびSEQ ID NO. 103112 ~ 103161、または  
(iii)SEQ ID NO. 3162 ~ 103061およびSEQ ID NO. 103162 ~ 203061  
のいずれか1つに列挙された配列に対して少なくとも95%の相同性を有する少なくとも1  
つの配列をさらに含む、請求項6(i)記載の方法。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0053

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0053】**

関連する局面において、本発明は、その必要がある対象における疾患または障害を治療するまたは寛解させる方法であって、本発明の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む方法を提供する。もう1つの関連する局面において、本発明は、対象において細胞傷害性を誘導する方法であって、本発明の薬学的組成物を対象に投与する工程を含む方法を提供する。非限定的に、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、脳内、腔内、経皮、直腸、吸入、局所投与またはそれらの任意の組み合わせの少なくとも1つを含む任意の有用な投与手段を使用することができる。

[本発明1001]

(a) 実施例19 ~ 31のいずれか1つに記載される可変配列；

(b) 表20 ~ 23、25、27、38 ~ 40もしくは45のいずれか1つに記載される可変配列；また  
は

(c) SEQ ID NO. 1 ~ 206506のいずれか1つに列挙された配列  
に対応する領域を含む、オリゴヌクレオチド。

[本発明1002]

本発明1001の可変配列に対応する領域を含み、かつ、  
配列

5'-CTAGCATGACTGCAGTACGT (SEQ ID NO. 4)

を有する5'領域、配列

5'-CTGTCTCTTATACACATCTGACGCTGCCGACGA (SEQ ID NO. 5)

を有する3'領域、または両方をさらに有する、オリゴヌクレオチド。

[本発明1003]

前記本発明のいずれかのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、  
70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である核酸配列またはその一  
部分を含む、オリゴヌクレオチド。

[本発明1004]

本発明1003の異なるオリゴヌクレオチド配列を少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9  
、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、45、50、55、60、65、70  
、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、300、400、500、600、700、800、900  
、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000、400  
00、50000、60000、70000、80000、90000または少なくとも100000個含む、複数のオリゴ  
ヌクレオチド。

[本発明1005]

DNA、RNA、2'-O-メチルまたはホスホロチオエート主鎖またはそれらの任意の組み合わ  
せを含む、前記本発明のいずれかのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチド

。

[本発明1006]

DNA、RNA、PNA、LNA、UNAおよびそれらの任意の組み合わせの少なくとも1つを含む、前  
記本発明のいずれかのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチド。

[本発明1007]

前記オリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドの少なくとも1つのメンバーが、DNA、RNA、ピオチン化、非天然由来ヌクレオチド、欠失、挿入、付加および化学的修飾からなる群より選択される少なくとも1つの機能的修飾を含む、前記本発明のいずれかのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチド。

[本発明1008]

化学的修飾が、C18、ポリエチレングリコール (PEG)、PEG4、PEG6、PEG8、PEG12およびジゴキシゲニンの少なくとも1つを含む、本発明1007のオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチド。

[本発明1009]

標識されている、前記本発明のいずれかのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチド。

[本発明1010]

ナノ粒子、リポソーム、金、磁性標識、蛍光標識、発光粒子または放射性標識に結合している、前記本発明のいずれかのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチド。

[本発明1011]

複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドライブラリーを富化する方法であって、

(a) 少なくとも1ラウンドのポジティブ選択を実施する工程であって、該ポジティブ選択が、

(i) 組織を含む少なくとも1つの試料を複数のオリゴヌクレオチドと接触させること；および

(ii) 該少なくとも1つの試料と会合した複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを回収すること

を含む、工程；

(b) 任意で、少なくとも1ラウンドのネガティブ選択を実施する工程であって、該ネガティブ選択が、

(i) 組織を含む少なくとも1つのさらなる試料を複数のオリゴヌクレオチドと接触させること；および

(ii) 該少なくとも1つのさらなる試料と会合しなかった複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを回収すること

を含む、工程；および

(c) 工程 (a) (ii) および工程 (b) (ii) の少なくとも1つにおいて回収された複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを増幅し、それにより、該オリゴヌクレオチドライブラリーを富化する工程

を含む、方法。

[本発明1012]

工程 (a) (ii) において回収された複数のオリゴヌクレオチドのメンバーが工程 (a) (i) の次の繰り返しのための投入物として使用される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

工程 (b) (ii) において回収された複数のオリゴヌクレオチドのメンバーが工程 (a) (i) の次の繰り返しのための投入物として使用される、本発明1011または1012の方法。

[本発明1014]

富化されていないオリゴヌクレオチドライブラリーが、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、200000、300000、400000、500000、 $10^6$ 、 $10^7$ 、 $10^8$ 、 $10^9$ 、 $10^{10}$ 、 $10^{11}$ 、 $10^{12}$ 、 $10^{13}$ 、 $10^{14}$ 、 $10^{15}$ 、 $10^{16}$ 、 $10^{17}$ または少なくとも $10^{18}$ 個の異なるオリゴヌクレオチド配列を含む、本発明1011～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

富化されていないオリゴヌクレオチドライブラリーが新しいF-Trinライブラリーを含む、本発明1011～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

少なくとも1つの試料および/または少なくとも1つのさらなる試料が固定組織を含む、本発明1011～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

固定組織がホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織を含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

FFPE組織が、固定組織、非染色スライド、骨髓コアまたはクロット、生検試料、外科試料、コア針生検材料、悪性流体および微細針吸引液（FNA）の少なくとも1つを含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

FFPE組織が基体上に固定される、本発明1018の方法。

[本発明1020]

基体がガラススライドまたは膜である、本発明1019の方法。

[本発明1021]

少なくとも1つの試料および/または少なくとも1つのさらなる試料が様々な基体上に固定される、本発明1019または1020の方法。

[本発明1022]

少なくとも1つの試料および/または少なくとも1つのさらなる試料が単一の基体上に固定される、本発明1019または1020の方法。

[本発明1023]

少なくとも1つの試料および/または少なくとも1つのさらなる試料が、溶解される、基体から掻き取られる、またはマイクロダイセクションに供される、本発明1011～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

溶解した試料が基体上に配列され、任意で、該基体が膜を含む、本発明1023の方法。

[本発明1025]

少なくとも1つの試料および少なくとも1つのさらなる試料が関心対象の表現型の点で異なる、本発明1011～1023のいずれかの方法。

[本発明1026]

少なくとも1つの試料および少なくとも1つのさらなる試料が、同じ基体の異なる区分に由来する、本発明1025の方法。

[本発明1027]

少なくとも1つの試料および少なくとも1つのさらなる試料が、同じ基体から掻き取られる、またはマイクロダイセクションされる、本発明1026の方法。

[本発明1028]

表現型が、組織、解剖学的起源、医学的状态、疾患、障害またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1025～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

組織が、筋、上皮、結合組織および神経組織、またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1028の方法。

[本発明1030]

解剖学的起源が、胃、肝臓、小腸、大腸、直腸、肛門、肺、鼻、気管支、腎臓、膀胱、尿道、下垂体、松果体、副腎、甲状腺、膵臓、副甲状腺、前立腺、心臓、血管、リンパ節、骨髓、胸腺、脾臓、皮膚、舌、鼻、目、耳、歯、子宮、膣、精巣、陰茎、卵巣、乳房、乳腺、脳、脊髄、神経、骨、靭帯、腱またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1028の方法。

[本発明1031]

オリゴヌクレオチドライブラリーの富化されたメンバーの標的を決定する工程をさらに含む、本発明1011～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

試料中の表現型を特徴決定する方法であって、

(a) 試料を、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドと接触させる工程；および

(b) 該少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドと該試料との間で形成された複合体の存在またはレベルを同定する工程  
を含み、該存在またはレベルを使用して表現型を特徴決定する、方法。

[本発明1033]

試料を可視化する方法であって、

(a) 試料を少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドと接触させる工程；

(b) 該試料に結合しない該少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドのメンバーを取り除く工程；および

(c) 該試料に結合した該少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドを可視化する工程  
を含み、任意で、表現型を特徴決定するために該可視化を使用する、方法。

[本発明1034]

試料が、組織試料、体液、細胞、細胞培養物、微小胞またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1032または1033の方法。

[本発明1035]

組織試料が固定組織を含む、本発明1034の方法。

[本発明1036]

固定組織がホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織を含む、本発明1035の方法。

[本発明1037]

FFPE試料が、固定組織、非染色スライド、骨髄コアまたはクロット、生検試料、外科試料、コア針生検材料、悪性流体および微細針吸引液（FNA）の少なくとも1つを含む、本発明1036の方法。

[本発明1038]

同定する工程が、配列決定、増幅、ハイブリダイゼーション、ゲル電気泳動、クロマトグラフィーまたは可視化を含む、本発明1032または1034～1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

ハイブリダイゼーションが、試料を、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするように構成されている少なくとも1つの標識されたプローブと接触させる工程を含む、本発明1038の方法。

[本発明1040]

少なくとも1つの標識されたプローブが標識に直接的または間接的に結合する、本発明1039の方法。

[本発明1041]

標識が蛍光、放射性または磁性標識を含む、本発明1040の方法。

[本発明1042]

配列決定が、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドの次世代配列決定である、ダイターミネーション配列決定および/またはパイロシーケンシングを含む、本発明1038の方法。

[本発明1043]

可視化が、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドに直接的または間接的に結合したシグナルを可視化する工程を含む、本発明1033または1038の方法。

[本発明1044]

シグナルが蛍光シグナルまたは酵素シグナルを含む、本発明1043の方法。

[本発明1045]

酵素シグナルが、ルシフェラーゼ、ホタルルシフェラーゼ、細菌ルシフェラーゼ、ルシフェリン、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ウレアーゼ、ペルオキシダーゼ、セイヨウワサビペルオキシダーゼ (HRP)、アルカリホスファターゼ (AP)、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖類オキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、複素環オキシダーゼ、ウリカーゼ、キサンチンオキシダーゼ、ラクトペルオキシダーゼおよびミクロペルオキシダーゼの少なくとも1つによって生成される、本発明1044の方法。

[本発明1046]

可視化が光学顕微鏡検査または蛍光顕微鏡検査の使用を含む、本発明1033、1038または1043~1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの標的が既知である、本発明1032~1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの標的が未知である、本発明1032~1046のいずれかの方法。

[本発明1049]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、本発明1001~1010のいずれかのものである、本発明1032~1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 2922~2926、2929~2947および2950~2952の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1032~1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

表現型が肺癌または前立腺癌を含む、本発明1050の方法。

[本発明1052]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 2953~2961および2971~2979の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1032~1049のいずれかの方法。

[本発明1053]

表現型が前立腺癌を含む、本発明1052の方法。

[本発明1054]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 3039~3061の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1032~1049のいずれかの方法。

[本発明1055]

表現型がHER2状態 (+/-) を含む、本発明1054の方法。

[本発明1056]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 3062~103061および103062~203061の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000

0、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、150,000個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1032~1049のいずれかの方法。

[本発明1057]

表現型が、抗HER2療法に対する応答を含み、任意で、該抗HER2療法がトラスツズマブを含む、本発明1056の方法。

[本発明1058]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 203064~203067および203076~206478の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1032~1049のいずれかの方法。

[本発明1059]

表現型が、FOLFOXおよびペバシズマブの少なくとも1つに対する応答を含む、本発明1058の方法。

[本発明1060]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 206491~206506の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1032~1049のいずれかの方法。

[本発明1061]

表現型が組織起源を含み、任意で、組織が乳房、結腸、腎、肺または膵組織を含む、本発明1060の方法。

[本発明1062]

表現型がバイオマーカー状態を含む、本発明1025~1049のいずれかの方法。

[本発明1063]

バイオマーカーが表4より選択される、本発明1062の方法。

[本発明1064]

バイオマーカー状態が、HER2陽性、HER2陰性、EGFR陽性、EGFR陰性、TUBB3陽性またはTUBB3陰性の少なくとも1つを含む、本発明1062の方法。

[本発明1065]

バイオマーカー状態が、ALK、AR、ER、ERCC1、Her2/Neu、MGMT、MLH1、MSH2、MSH6、PD-1、PD-L1、PD-L1(22c3)、PMS2、PR、PTEN、RRM1、TLE3、TOP2A、TOP01、TrkA、TrkB、TrkC、TSおよびTUBB3の少なくとも1つの発現、コピー数、変異、挿入、欠失または他の変化を含む、本発明1062の方法。

[本発明1066]

バイオマーカー状態が、EGFR vIIIまたはMET Exon 14スキッピング変異の少なくとも1つの存在または非存在を含む、本発明1062の方法。

[本発明1067]

バイオマーカー状態が、ALK、BRAF、NTRK1、NTRK2、NTRK3、RET、ROS1およびRSPO3の少なくとも1つの発現、コピー数、融合、変異、挿入、欠失または他の変化を含む、本発明1062の方法。

[本発明1068]

バイオマーカー状態が、

ABL2, ACSL3, ACSL6,  
 AFF1, AFF3, AFF4, AKAP9, AKT2, AKT3, ALDH2, ALK, APC, ARFRP1, ARHGAP26, ARHGEF12,  
 ARID1A, ARID2, ARNT, ASPSCR1, ASXL1, ATF1, ATIC, ATM, ATP1A1, ATR, AURKA, AURKB,  
 AXIN1, AXL, BAP1, BARD1, BCL10, BCL11A, BCL2L11, BCL3, BCL6, BCL7A, BCL9, BCR,  
 BIRC3, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, C11orf30 (EMSY), C2orf44,  
 CACNA1D, CALR, CAMTA1, CANT1, CARD11, CARS, CASC5, CASP8, CBFA2T3, CBFEB, CBL,  
 CBLB, CCDC6, CCNB1IP1, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD274 (PDL1), CD74, CD79A,  
 CDC73, CDH11, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1B, CDKN2A, CDX2, CHEK1, CHEK2, CHIC2, CHN1,  
 CIC, CIITA, CLP1, CLTC, CLTCL1, CNBP, CNTRL, COPB1, CREB1, CREB3L1, CREB3L2,  
 CREBBP, CRKL, CRTC1, CRTC3, CSF1R, CSF3R, CTCF, CTLA4, CTNNA1, CTNNB1, CYLD,  
 CYP2D6, DAXX, DDR2, DDX10, DDX5, DDX6, DEK, DICER1, DOT1L, EBF1, ECT2L, EGFR,  
 ELK4, ELL, EML4, EP300, EPHA3, EPHA5, EPHB1, EPS15, ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3),  
 ERBB4 (HER4), ERC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERG, ESR1, ETV1, ETV5, ETV6, EWSR1,  
 EXT1, EXT2, EZH2, EZR, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCG, FANCL, FAS, FBXO11,  
 FBXW7, FCRL4, FGF10, FGF14, FGF19, FGF23, FGF3, FGF4, FGF6, FGFR1, FGFR1OP, FGFR2,  
 FGFR3, FGFR4, FH, FHIT, FIP1L1, FLCN, FLI1, FLT1, FLT3, FLT4, FNBP1, FOXA1, FOXO1,  
 FOXP1, FUBP1, FUS, GAS7, GATA3, GID4 (C17orf39), GMPS, GNA13, GNAQ, GNAS, GOLGA5,  
 GOPC, GPHN, GPR124, GRIN2A, GSK3B, H3F3A, H3F3B, HERPUD1, HGF, HIP1, HMGA1,  
 HMGA2, HNRNPA2B1, HOOK3, HSP90AA1, HSP90AB1, IDH1, IDH2, IGF1R, IKZF1, IL2, IL21R,  
 IL6ST, IL7R, IRF4, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JAZF1, KDM5A, KDR (VEGFR2), KEAP1, KIAA1549,  
 KIF5B, KIT, KLHL6, KMT2A (MLL), KMT2C (MLL3), KMT2D (MLL2), KRAS, KTN1, LCK, LCP1,  
 LGR5, LHFP, LIFR, LPP, LRIG3, LRP1B, LYL1, MAF, MALT1, MAML2, MAP2K1, MAP2K2,  
 MAP2K4, MAP3K1, MCL1, MDM2, MDM4, MDS2, MEF2B, MEN1, MET (cMET), MITF, MLF1,  
 MLH1 (NGS), MLLT1, MLLT10, MLLT3, MLLT4, MLLT6, MNX1, MRE11A, MSH2 (NGS), MSH6  
 (NGS), MSI2, MTOR, MYB, MYC, MYCN, MYD88, MYH11, MYH9, NACA, NCKIPSD, NCOA1,  
 NCOA2, NCOA4, NF1, NF2, NFE2L2, NFIB, NFKB2, NFKBIA, NIN, NOTCH2, NPM1, NR4A3,  
 NSD1, NT5C2, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUP214, NUP93, NUP98, NUTM1, PALB2, PAX3, PAX5,  
 PAX7, PBRM1, PBX1, PCM1, PCSK7, PDCD1 (PD1), PDCD1LG2 (PDL2), PDGFB, PDGFRA,  
 PDGFRB, PDK1, PER1, PICALM, PIK3CA, PIK3R1, PIK3R2, PIM1, PML, PMS2 (NGS), POLE,  
 POT1, POU2AF1, PPARG, PRCC, PRDM1, PRDM16, PRKAR1A, PRRX1, PSIP1, PTCH1, PTEN  
 (NGS), PTPN11, PTPRC, RABEP1, RAC1, RAD50, RAD51, RAD51B, RAF1, RALGDS, RANBP17,  
 RAP1GDS1, RARA, RB1, RBM15, REL, RET, RICTOR, RMI2, RNF43, ROS1, RPL22, RPL5, RPN1,  
 RPTOR, RUNX1, RUNX1T1, SBDS, SDC4, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEPT9, SET, SETBP1,  
 SETD2, SF3B1, SH2B3, SH3GL1, SLC34A2, SMAD2, SMAD4, SMARCB1, SMARCE1, SMO,  
 SNX29, SOX10, SPECC1, SPEN, SRGAP3, SRSF2, SRSF3, SS18, SS18L1, STAT3, STAT4, STAT5B,  
 STIL, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, TAF15, TCF12, TCF3, TCF7L2, TET1, TET2, TFEB, TFG, TFRC,  
 TGFB2, TLX1, TNFAIP3, TNFRSF14, TNFRSF17, TOP1, TP53, TPM3, TPM4, TPR, TRAF7,  
 TRIM26, TRIM27, TRIM33, TRIP11, TRRAP, TSC1, TSC2, TSHR, TTL, U2AF1, USP6, VEGFA,  
 VEGFB, VTI1A, WHSC1, WHSC1L1, WIF1, WISP3, WRN, WT1, WWTR1, XPA, XPC, XPO1,  
 YWHAE, ZMYM2, ZNF217, ZNF331, ZNF384, ZNF521, および ZNF703

の少なくとも1つの発現、コピー数、融合、変異、挿入、欠失または他の変化を含む、本発明1062の方法。

[本発明1069]

バイオマーカー状態が、  
ABII, ABLI, ACKR3,

AKT1, AMER1 (FAM123B), AR, ARAF, ATP2B3, ATRX, BCL11B, BCL2, BCL2L2, BCOR, BCORL1, BRD3, BRD4, BTG1, BTK, C15orf65, CBLC, CD79B, CDH1, CDK12, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CHCHD7, CNOT3, COL1A1, COX6C, CRLF2, DDB2, DDIT3, DNMT2, DNMT3A, EIF4A2, ELF4, ELN, ERCC1 (NGS), ETV4, FAM46C, FANCF, FEV, FOXL2, FOXO3, FOXO4, FSTL3, GATA1, GATA2, GNA11, GPC3, HEY1, HIST1H3B, HIST1H4I, HLF, HMGN2P46, HNF1A, HOXA11, HOXA13, HOXA9, HOXC11, HOXC13, HOXD11, HOXD13, HRAS, IKBKE, INHBA, IRS2, JUN, KAT6A (MYST3), KAT6B, KCNJ5, KDM5C, KDM6A, KDSR, KLF4, KLK2, LASP1, LMO1, LMO2, MAFB, MAX, MECOM, MED12, MKL1, MLLT11, MN1, MPL, MSN, MTCPI1, MUC1, MUTYH, MYCL (MYCL1), NBN, NDRG1, NKX2-1, NONO, NOTCH1, NRAS, NUMA1, NUTM2B, OLIG2, OMD, P2RY8, PAFAH1B2, PAK3, PATZ1, PAX8, PDE4DIP, PHF6, PHOX2B, PIK3CG, PLAG1, PMS1, POU5F1, PPP2R1A, PRF1, PRKDC, RAD21, RECQL4, RHOH, RNF213, RPL10, SEPT5, SEPT6, SFPQ, SLC45A3, SMARCA4, SOCS1, SOX2, SPOP, SRC, SSX1, STAG2, TAL1, TAL2, TBL1XR1, TCEA1, TCL1A, TERT, TFE3, TFPT, THRAP3, TLX3, TMPRSS2, UBR5, VHL, WAS, ZBTB16, および ZRSR2

の少なくとも1つの発現、コピー数、融合、変異、挿入、欠失または他の変化を含む、本発明1062の方法。

[本発明1070]

表現型が疾患または障害を含む、本発明1032～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

特徴決定が、疾患または障害の診断、予後判定および/またはセラノースを含む、本発明1070の方法。

[本発明1072]

セラノースが、治療効能もしくはその欠如を予測すること、患者を、治療に対する応答者もしくは非応答者として分類すること、または治療効能をモニタリングすることを含む、本発明1071の方法。

[本発明1073]

治療が、化学療法、免疫療法、標的化癌療法、モノクローナル抗体、抗HER2抗体、トラスツズマブ、抗VEGF抗体、ベパシズマブおよび/または白金/タキサン療法の少なくとも1つを含む、本発明1072の方法。

[本発明1074]

治療が、アファチニブ、アファチニブ+セツキシマブ、アレクチニブ、アスピリン、アテゾリズマブ、ピカルタミド、カボザンチニブ、カペシタビン、カルボプラチン、セリチニブ、セツキシマブ、シスプラチン、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ドキシソルピシン、エンザルタミド、エピルピシン、エルロチニブ、エベロリムス、エキセメスタン+エベロリムス、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ホルモン療法、イリノテカン、ラパチニブ、リボソーム化ドキシソルピシン、マチニブ、マイトマイシン-c、ナバクリタキセル、ニボルマブ、オラパリブ、オシメルチニブ、オキサリプラチン、パルボシクリブ併用療法、パクリタキセル、パルボシクリブ、パニツムマブ、ペムプロリズマブ、ペメトレキセド、ペルツズマブ、スニチニブ、T-DM1、テモゾロミドドセタキセル、テムシロリムス、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブおよびベムラフェニブの少なくとも1つを含む、本発明1072の方法。

[本発明1075]

ホルモン療法が、タモキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、酢酸メゲストロール、ロイプロリド、ゴセレリン、ピカルタミド、フルタミド、アピラテロン、エンザルタミド、トリプトレリン、アバレリクスおよびデガレリクスの1つまたは複数を含む、本発明1074の方法。

[本発明1076]

特徴決定が、存在もしくはレベルまたは目視分析を参照と比較する工程を含む、本発明1032～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

参照が、疾患もしくは障害を有しない個体または疾患もしくは障害の異なる状態を有する個体由来の試料中で決定された存在またはレベルを含む、本発明1076の方法。

[本発明1078]

本発明1001～1010のいずれかの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドの参照との比較が、試料が癌試料または非癌/正常試料を含むことを示す、本発明1076または1077の方法。

[本発明1079]

体液が、末梢血、血清、血漿、腹水、尿、脳脊髄液（CSF）、痰、唾液、骨髄、滑液、眼房水、羊水、耳垢、母乳、気管支肺胞洗浄液、精液、前立腺液、カウパー腺液もしくは尿道球腺液、女性射精液、汗、糞便、体毛、涙液、囊胞液、胸膜液および腹膜液、心膜液、リンパ液、糜粥、乳糜、胆汁、間質液、月経分泌物、膿、皮脂、嘔吐物、膈分泌液、粘膜分泌液、水便、腓液、鼻腔からの洗浄液、気管支肺吸引液、胚盤胞腔液、または臍帯血を含む、本発明1034の方法。

[本発明1080]

試料が、医学的状态、疾患もしくは障害を有するとまたはその素因を有すると疑われる対象に由来する、本発明1032～1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

医学的状态、疾患または障害が、癌、前癌状態、炎症性疾患、免疫疾患、自己免疫疾患もしくは障害、心血管疾患もしくは障害、神経学的疾患もしくは障害、感染症、または疼痛を含む、本発明1028または1070～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

癌が、急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄性白血病；副腎皮質癌；AIDS関連癌；AIDS関連リンパ腫；肛門癌；虫垂癌；星状細胞腫；非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍；基底細胞癌；膀胱癌；脳幹神経膠腫；脳腫瘍（脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、星状細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣芽腫、上衣腫、髓芽腫、髓上皮種、中間型松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、および松果体芽腫を含む）；乳癌；気管支腫瘍；パーキットリンパ腫；原発不明癌；カルチノイド腫瘍；原発不明癌腫；中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍；中枢神経系胚芽腫；子宮頸癌；小児癌；脊索腫；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；結腸癌；結腸直腸癌；頭蓋咽頭腫；皮膚T細胞リンパ腫；内分泌膵島細胞腫瘍；子宮内膜癌；上衣芽腫；上衣腫；食道癌；鼻腔神経芽細胞腫；ユーイング肉腫；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；肝臓外胆管癌；胆嚢癌；胃癌；消化管カルチノイド腫瘍；消化管間質細胞腫瘍；消化管間質腫瘍（GIST）；妊娠性絨毛性腫瘍；神経膠腫；毛様細胞性白血病；頭頸部癌；心臓癌；ホジキンリンパ腫；下咽頭癌；眼内黒色腫；膵島腫瘍；カボジ肉腫；腎臓癌；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭癌；口唇癌；肝臓癌；肺癌；悪性線維性組織球腫；骨癌；髓芽腫；髓上皮種；黒色腫；メルケル細胞癌；メルケル細胞皮膚癌；中皮腫；原発不明転移性扁平上皮性頸部癌；口腔癌；多発性内分泌腫瘍症候群；多発性骨髄腫；多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；骨髄増殖性腫瘍；鼻腔癌；鼻咽頭癌；神経芽細胞腫；非ホジキンリンパ腫；非黒色腫皮膚癌；非小細胞肺癌；口腔癌；口腔癌；口腔咽頭癌；骨肉腫；その他の脳および脊髄の腫瘍；卵巣癌；卵巣上皮癌；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓癌；乳頭腫症；副鼻腔癌；副甲状腺癌；骨盤癌；陰

茎癌；咽頭癌；中間型松果体実質腫瘍；松果体芽腫；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；原発性肝細胞肝癌；前立腺癌；直腸癌；腎臓癌；腎細胞（腎臓）癌；腎細胞癌；気道癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；唾液腺癌；セザリ-症候群；小細胞肺癌；小腸癌；軟部組織肉腫；扁平上皮癌；頸部扁平上皮癌；胃癌；テント上原始神経外胚葉性腫瘍；T細胞リンパ腫；精巣癌；咽喉癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；移行上皮癌；腎盂尿管移行上皮癌；絨毛性腫瘍；尿管癌；尿道癌；子宮癌；子宮肉腫；膣癌；外陰癌；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；またはウィルムス腫瘍を含む、本発明1081の方法。

[本発明1083]

前癌状態がバレット食道を含む、本発明1081の方法。

[本発明1084]

自己免疫疾患が、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、骨盤炎症、血管炎、乾癬、糖尿病、自己免疫性肝炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、橋本甲状腺炎、グレーブズ病、強直性脊椎炎、シェーグレン病、CREST症候群、強皮症、リウマチ性疾患、臓器拒絶反応、原発性硬化性胆管炎、または敗血症を含む、本発明1081の方法。

[本発明1085]

心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、不安定プラーク、脳卒中、虚血、高血圧症、狭窄症、血管閉塞、または血栓性事象を含む、本発明1081の方法。

[本発明1086]

神経学的疾患が、多発性硬化症（MS）、パーキンソン病（PD）、アルツハイマー病（AD）、統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉症、プリオン病、ピック病、認知症、ハンチントン病（HD）、ダウン症候群、脳血管疾患、ラズムッセン脳炎、ウイルス性髄膜炎、神経精神全身性エリテマトーデス（NPSLE）、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、伝染性海綿状脳症、虚血再灌流傷害（例えば脳卒中）、脳損傷、微生物感染、または慢性疲労症候群を含む、本発明1081の方法。

[本発明1087]

疼痛が、線維筋痛症、慢性神経因性疼痛、または末梢性神経因性疼痛を含む、本発明1081の方法。

[本発明1088]

感染症が、細菌感染、ウイルス感染、酵母菌感染、ウィップル病、プリオン病、肝硬変、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、HIV、HCV、肝炎、梅毒、髄膜炎、マラリア、結核、インフルエンザを含む、本発明1081の方法。

[本発明1089]

本発明1011～1088のいずれかの方法を実施するための少なくとも1つの試薬を含む、キット。

[本発明1090]

本発明1011～1088のいずれかの方法を実施するための少なくとも1つの試薬の使用。

[本発明1091]

少なくとも1つの試薬が、本発明1001～1010のいずれかのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドを含む、本発明1089のキットまたは本発明1090の使用。

[本発明1092]

少なくとも1つの細胞または組織を、本発明1001～1010のいずれかの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドと接触させる工程、および少なくとも1つの細胞または組織と接触した該少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは該複数のオリゴヌクレオチドを検出する工程を含む、少なくとも1つの細胞または組織を画像化する方法。

[本発明1093]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO.

2922 ~ 2926、2929 ~ 2947および2950 ~ 2952の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1092の方法。

[本発明1094]

少なくとも1つの細胞または組織が肺または前立腺細胞を含む、本発明1093の方法。

[本発明1095]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 2953 ~ 2961および2971 ~ 2979の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1092の方法。

[本発明1096]

少なくとも1つの細胞または組織が前立腺細胞を含む、本発明1095の方法。

[本発明1097]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 3039 ~ 3061の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1092の方法。

[本発明1098]

少なくとも1つの細胞または組織が乳房細胞を含む、本発明1097の方法。

[本発明1099]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 3062 ~ 103061および103062 ~ 203061の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、150,000個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1092の方法。

[本発明1100]

少なくとも1つの細胞または組織が乳房細胞を含む、本発明1099の方法。

[本発明1101]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 203064 ~ 203067および203076 ~ 206478の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1092の方法。

[本発明1102]

少なくとも1つの細胞または組織が結腸直腸細胞を含む、本発明1101の方法。

[本発明1103]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 206491 ~ 206506の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1092の方法。

[本発明1104]

少なくとも1つの細胞または組織が乳房、結腸、腎、肺または脾細胞を含む、本発明110

3の方法。[本発明1105]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが本発明1005のものである、本発明1092～1104のいずれかの方法。

[本発明1106]

検出する工程の前に、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが対象に投与される、本発明1092～1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

少なくとも1つの細胞または組織が新生物性、悪性、腫瘍、過形成または異形成細胞を含む、本発明1092～1106のいずれかの方法。

[本発明1108]

少なくとも1つの細胞または組織が、リンパ腫、白血病、腎癌、肉腫、血管周囲細胞腫、黒色腫、腹部癌、胃癌、結腸癌、子宮頸癌、前立腺癌、膵臓癌、乳癌または非小細胞肺癌細胞の少なくとも1つを含む、本発明1092～1107のいずれかの方法。

[本発明1109]

少なくとも1つの細胞または組織が医学的状態、疾患または障害を含む、本発明1092～1107のいずれかの方法。

[本発明1110]

治療有効量の、本発明1001～1010のいずれかの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドまたはその塩を含む構築物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または両方とを含む、薬学的組成物。

[本発明1111]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、表28に列挙された1つまたは複数のタンパク質と会合する、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1112]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 2922～2926、2929～2947および2950～2952の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1113]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 2953～2961および2971～2979の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1114]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 3039～3061の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1115]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 3062～103061および103062～203061の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、150,000個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明111

0の薬学的組成物。

[本発明1116]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 203064 ~ 203067および203076 ~ 206478の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1117]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが、SEQ ID NO. 206491 ~ 206506の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15個またはすべてのオリゴヌクレオチド配列に対して少なくとも50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99または100%相同である配列またはその一部分を有する核酸を含む、本発明1110の薬学的組成物。

[本発明1118]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドが毒素または化学療法剤に結合している、本発明1110 ~ 1117のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1119]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドがマルチパーティ構築物内に含まれる、本発明1110 ~ 1117のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1120]

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドまたは複数のオリゴヌクレオチドがリポソームまたはナノ粒子に結合している、本発明1110 ~ 1117のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1121]

リポソームまたはナノ粒子が毒素または化学療法剤を含む、本発明1120の薬学的組成物。

[本発明1122]

その必要がある対象における医学的状態、疾患または障害を治療するまたは寛解させる方法であって、本発明1110 ~ 1121のいずれかの薬学的組成物を該対象に投与する工程を含む方法。

[本発明1123]

本発明1110 ~ 1121のいずれかの薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、対象において細胞傷害性を誘導する方法。

[本発明1124]

投与する工程が、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、脳内、腔内、経皮、直腸、吸入、局所投与またはそれらの任意の組み合わせの少なくとも1つを含む、本発明1122または1123の方法。

[本発明1125]

疾患または障害が癌を含み、任意で、該癌が肺癌または前立腺癌を含む、本発明1111に従属する本発明1122 ~ 1124のいずれかの方法。

[本発明1126]

疾患または障害が癌を含み、任意で、該癌が前立腺癌を含む、本発明1113に従属する本発明1122 ~ 1124のいずれかの方法。

[本発明1127]

疾患または障害が癌を含み、任意で、該癌が乳癌を含む、本発明1114に従属する本発明1122 ~ 1124のいずれかの方法。

[本発明1128]

疾患または障害が癌を含み、任意で、該癌が乳癌を含む、本発明1115に従属する本発明1122 ~ 1124のいずれかの方法。

[本発明1129]

疾患または障害が癌を含み、任意で、該癌が結腸直腸癌を含む、本発明1116に従属する本発明1122～1124のいずれかの方法。

[本発明1130]

疾患または障害が癌を含み、任意で、該癌が乳房、結腸、腎臓、肺または膵臓の癌を含む、本発明1117に従属する本発明1122～1124のいずれかの方法。

[本発明1131]

医学的状态、疾患または障害が、癌、前癌状態、炎症性疾患、免疫疾患、自己免疫疾患もしくは障害、心血管疾患もしくは障害、神経学的疾患もしくは障害、感染症、または疼痛を含む、本発明1109または1122の方法。

[本発明1132]

癌が、急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄性白血病；副腎皮質癌；AIDS関連癌；AIDS関連リンパ腫；肛門癌；虫垂癌；星状細胞腫；非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍；基底細胞癌；膀胱癌；脳幹神経膠腫；脳腫瘍（脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、星状細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣芽腫、上衣腫、髓芽腫、髓上皮種、中間型松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、および松果体芽腫を含む）；乳癌；気管支腫瘍；パーキットリンパ腫；原発不明癌；カルチノイド腫瘍；原発不明癌腫；中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍；中枢神経系胚芽腫；子宮頸癌；小児癌；脊索腫；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；結腸癌；結腸直腸癌；頭蓋咽頭腫；皮膚T細胞リンパ腫；内分泌膵島細胞腫瘍；子宮内膜癌；上衣芽腫；上衣腫；食道癌；鼻腔神経芽細胞腫；ユーイング肉腫；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；肝臓外胆管癌；胆嚢癌；胃癌；消化管カルチノイド腫瘍；消化管間質細胞腫瘍；消化管間質腫瘍（GIST）；妊娠性絨毛性腫瘍；神経膠腫；毛様細胞性白血病；頭頸部癌；心臓癌；ホジキンリンパ腫；下咽頭癌；眼内黒色腫；膵島腫瘍；カボジ肉腫；腎臓癌；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭癌；口唇癌；肝臓癌；肺癌；悪性線維性組織球腫；骨癌；髓芽腫；髓上皮種；黒色腫；メルケル細胞癌；メルケル細胞皮膚癌；中皮腫；原発不明転移性扁平上皮性頸部癌；口腔癌；多発性内分泌腫瘍症候群；多発性骨髄腫；多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；骨髄増殖性腫瘍；鼻腔癌；鼻咽頭癌；神経芽細胞腫；非ホジキンリンパ腫；非黒色腫皮膚癌；非小細胞肺癌；口腔癌；口腔癌；口腔咽頭癌；骨肉腫；その他の脳および脊髄の腫瘍；卵巣癌；卵巣上皮癌；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓癌；乳頭腫症；副鼻腔癌；副甲状腺癌；骨盤癌；陰茎癌；咽頭癌；中間型松果体実質腫瘍；松果体芽腫；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；原発性肝細胞肝癌；前立腺癌；直腸癌；腎臓癌；腎細胞（腎臓）癌；腎細胞癌；気道癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；唾液腺癌；セザリー症候群；小細胞肺癌；小腸癌；軟部組織肉腫；扁平上皮癌；頸部扁平上皮癌；胃癌；テント上原始神経外胚葉性腫瘍；T細胞リンパ腫；精巣癌；咽喉癌；胸腺癌；胸腺腫；甲状腺癌；移行上皮癌；腎盂尿管移行上皮癌；絨毛性腫瘍；尿管癌；尿道癌；子宮癌；子宮肉腫；陰癌；外陰癌；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；またはウィルムス腫瘍を含む、本発明1131の方法。

[本発明1133]

前癌状態がバレット食道を含む、本発明1131の方法。

[本発明1134]

自己免疫疾患が、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、骨盤炎症、血管炎、乾癬、糖尿病、自己免疫性肝炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、橋本甲状腺炎、グレーヴズ病、強直性脊椎炎、シェーグレン病、CREST症候群、強皮症、リウマチ性疾患、臓器拒絶反応、原発性硬化性胆管炎、または敗血症を含む、本発明1131の方法。

[本発明1135]

心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、不安定プラーク、脳卒中、虚血、高血圧症、狭窄症、血管閉塞、または血栓性事象を含む、本発明1131の方法。

[本発明1136]

神経学的疾患が、多発性硬化症（MS）、パーキンソン病（PD）、アルツハイマー病（AD）、統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉症、プリオン病、ピック病、認知症、ハンチントン病（HD）、ダウン症候群、脳血管疾患、ラズムッセン脳炎、ウイルス性髄膜炎、神経精神全身性エリテマトーデス（NPSLE）、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-ストロイスラーシャインカー病、伝染性海綿状脳症、虚血再灌流傷害（例えば脳卒中）、脳損傷、微生物感染、または慢性疲労症候群を含む、本発明1131の方法。

[本発明1137]

疼痛が、線維筋痛症、慢性神経因性疼痛、または末梢性神経因性疼痛を含む、本発明1131の方法。

[本発明1138]

感染症が、細菌感染、ウイルス感染、酵母菌感染、ウィップル病、プリオン病、肝硬変、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、HIV、HCV、肝炎、梅毒、髄膜炎、マラリア、結核、インフルエンザを含む、本発明1131の方法。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019516393A5</a>	公开(公告)日	2020-04-23
申请号	JP2018568182	申请日	2017-03-18
[标]发明人	ホーナング タッシロ スベッツラー デイビッド		
发明人	ドメニク ヴアレリー ホーナング タッシロ オニール ハザー ミグラレセ マーク スベッツラー デイビッド		
IPC分类号	C12N15/115 G01N33/53 G01N33/543 C40B40/06 C12N15/10 C12Q1/6813 C12Q1/6869 C12Q1/6844 C12Q1/6886 C12Q1/6883 C12Q1/68 C12Q1/6811 B82Y40/00 B82Y15/00		
FI分类号	C12N15/115.ZNA.Z G01N33/53.D G01N33/53.Y G01N33/543.541.A G01N33/543.541.Z C40B40/06 C12N15/10.Z C12Q1/6813.Z C12Q1/6869.Z C12Q1/6844.Z C12Q1/6886.Z C12Q1/6883.Z C12Q1/68 C12Q1/6811.Z B82Y40/00 B82Y15/00		
F-TERM分类号	4B063/QA05 4B063/QA19 4B063/QA20 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ79 4B063 /QR32 4B063/QR48 4B063/QR56 4B063/QR77 4B063/QR84 4B063/QS15 4B063/QS25 4B063/QS32 4B063/QS36 4B063/QX02		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/432561 2016-12-09 US 62/420497 2016-11-10 US 62/472953 2017-03-17 US 62/310665 2016-03-18 US 62/457691 2017-02-10 US 62/413361 2016-10-26 US		
其他公开文献	JP2019516393A		

摘要(译)

提供了用于鉴定结合目标靶标的寡核苷酸的方法和组合物。靶标包括组织，细胞，循环生物标志物，例如微泡，例如来自各种疾病的微泡。寡核苷酸可用于诊断和治疗应用。

