

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-511382

(P2010-511382A)

(43) 公表日 平成22年4月15日(2010.4.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	2 G 0 4 5
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B 0 2 4
C 1 2 Q 1/48 (2006.01)	C 1 2 Q 1/48 Z	4 B 0 5 0
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B 0 6 3
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 F	4 B 0 6 4
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 215 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-539218 (P2009-539218)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月3日 (2007.12.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年8月3日 (2009.8.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/SG2007/000412
 (87) 国際公開番号 W02008/066498
 (87) 国際公開日 平成20年6月5日 (2008.6.5)
 (31) 優先権主張番号 60/868,173
 (32) 優先日 平成18年12月1日 (2006.12.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

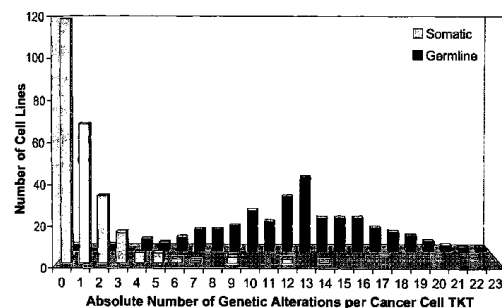
(71) 出願人 503231882
 エージェンシー フォー サイエンス、テ
 クノロジー アンド リサーチ
 シンガポール、 シンガポール 1 3 8 6
 3 2, ナンバー 2 0 - 1 0 コネクシス
 , フージョノポリス ウェイ 1
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100095500
 弁理士 伊藤 正和
 (74) 代理人 100111235
 弁理士 原 裕子
 (72) 発明者 ウーリッヒ、 アクセル
 ドイツ国 8 0 3 3 1 ミュンヘン ブラ
 ンシュトラーセ 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌関連タンパク質キナーゼ

(57) 【要約】

本発明は、AATYK (AATK)、ABL1、AC
 K1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BT
 K、CCK4、CSFR1、CSK、DDR1、DDR2、
 EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EP
 HA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPH
 A10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPH
 B4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR
 1、FGFR2、FGFR4、FGFR3、FRK、F
 YN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、I
 NSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LC
 K、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、
 MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、
 NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK - 9
 、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、R
 OS、RYK、STYK、SYK、TEC、TEK、T
 IE、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VE
 GFR1、VEGFR2、VEGFR3、YES1、お
 よびZAP70からなる群から選択される変異キナーゼ
 ポリペプチドおよびキナーゼ変異体、変異キナーゼポリ



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タンパク質キナーゼポリペプチドの変異体をコードする核酸分子を単離、濃縮または精製する方法であって、前記タンパク質キナーゼポリペプチドは、F G F R 4、F G F R 1、T Y R O 3、T E C、C S KおよびA c k 1からなる群から選択され、および前記核酸分子によってコードされる前記タンパク質キナーゼポリペプチドの前記変異体は、F G F R 4 Y 3 6 7 C、F G F R 1 P 2 5 2 S、T Y R O 3 S 5 3 1 L、T Y R O 3 P 8 2 2 L、T E C L 8 9 R、T E C W 5 3 1 R、T E C P 5 8 7 L、C S K Q 2 6 X および A C K 1 S 9 8 5 Nからなる群から選択される少なくとも1つの変異を含む、方法。

10

【請求項 2】

ータンパク質キナーゼT y r o 3の発現の増加は細胞のアポトーシス誘導試薬耐性を意味する、前記細胞内の前記タンパク質キナーゼT y r o 3の発現を測定し、かつ得られた測定値の結果を対照の測定値と比較するステップと、

ーアミノ酸番号5 3 1の位置でのセリンに代わるロイシンの存在、および／またはアミノ酸番号8 2 2の位置でのプロリンに代わるロイシンの存在が、前記細胞のアポトーシス誘導試薬耐性の増加を意味する、前記発現したタンパク質キナーゼT y r o 3の、前記アミノ酸番号5 3 1および／または前記アミノ酸番号8 2 2を同定するステップと、および／または

ーアミノ酸番号8 9の位置でのロイシンに代わるアルギニンの存在、アミノ酸番号5 3 1の位置でのトリプトファンに代わるアルギニンの存在、および／またはアミノ酸番号5 8 7の位置でのプロリンに代わるロイシンの存在が、前記細胞のアポトーシス誘導試薬耐性の増加を意味する、前記発現したタンパク質キナーゼT e cの、前記アミノ酸番号8 9、5 3 1および／または5 8 7を同定するステップと、

20

を含む、アポトーシス誘導試薬に耐性の（化学療法耐性）細胞を同定する方法。

【請求項 3】

前記発現したタンパク質キナーゼT E Cの前記アミノ酸番号5 3 1を同定し、かつ前記細胞がT細胞である、請求項 2の方法。

【請求項 4】

前記発現したタンパク質キナーゼT E Cの前記アミノ酸番号8 9を同定し、かつ前記細胞が胃細胞である、請求項 2の方法。

30

【請求項 5】

前記発現したタンパク質キナーゼT E Cの前記アミノ酸番号5 8 7を同定し、かつ前記細胞が肺細胞である、請求項 2の方法。

【請求項 6】

タンパク質キナーゼT y r o 3の発現の増加は、癌細胞への癌化への性質を意味する、癌細胞への癌化への性質を有する細胞の同定方法であって、前記方法が前記細胞内での前記タンパク質キナーゼT y r o 3の発現の測定、および得られた測定値の結果を対照の測定値と比較することを含む、方法。

【請求項 7】

ー発現したタンパク質キナーゼF G F R 4のアミノ酸番号3 6 7の位置でのチロシンに代わるシステインの存在、および／または発現したタンパク質キナーゼF G F R 1のアミノ酸番号2 5 2の位置でのプロリンに代わるセリンの存在が、癌細胞への癌化への性質が増加したことを意味する、前記発現したタンパク質キナーゼF G F R 4の前記アミノ酸番号3 6 7、および／または前記発現したタンパク質キナーゼF G F R 1の前記アミノ酸番号2 5 2を同定するステップと、

40

ーアミノ酸番号3 8 8の位置でのグリシンに代わるアルギニンの存在が、肝細胞癌細胞への癌化への性質の増加を意味する、細胞が肝臓細胞であって、発現したタンパク質キナーゼF G F R 4の前記アミノ酸番号3 8 8を、前記細胞内で同定するステップと、

ー発現したタンパク質キナーゼT Y K 2のアミノ酸番号3 6 2の位置でのバリンに代わる

50

フェニルアラニンの存在が、癌細胞への癌化への性質の増加を意味する、前記発現したタンパク質キナーゼ T Y K 2 の前記アミノ酸番号 3 6 2 を同定するステップと、
 ー発現したタンパク質キナーゼ C S K のアミノ酸番号 2 6 の位置でのグルタミンではないアミノ酸の存在が、～癌細胞への癌化の性質の増加を意味する、前記発現したタンパク質キナーゼ C 末端 S r c キナーゼ (C S K) の前記アミノ酸番号 2 6 を同定するステップと、
 および／または

ー発現したタンパク質キナーゼ A c k 1 のアミノ酸番号 9 8 5 の位置でのセリンに代わるアスパラギンの存在が、癌細胞への癌化への性質の増加を意味する、前記発現したタンパク質キナーゼ A c k 1 の前記アミノ酸番号 9 8 5 を同定するステップ。

を含む、癌細胞への癌化への性質を有する、細胞を同定する方法。

10

【請求項 8】

前記発現したタンパク質キナーゼ T Y K 2 の前記アミノ酸番号 3 6 2 が同定され、かつ前記細胞が脳細胞または前記造血系／リンパ系細胞である、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

前記発現したタンパク質キナーゼ C S K の前記アミノ酸番号 2 6 を同定し、かつ前記細胞が腸細胞である、請求項 7 の方法。

【請求項 10】

前記タンパク質キナーゼ A c k 1 のアミノ酸番号 9 8 5 の位置でのアスパラギンの存在が、ユビキチン化に低感受性の前記タンパク質キナーゼを提供することにより、9 8 5 の位置でのセリンの存在を含むタンパク質キナーゼ A c k 1 より安定な前記タンパク質キナーゼを提供し、かつ前記細胞が腎臓細胞である、請求項 7 の方法。

20

【請求項 11】

前記発現したタンパク質キナーゼ F G F R 4 の前記アミノ酸番号 3 8 8 が同定され、かつさらに前記肝臓細胞における前記 F G F R 4 受容体をコードする遺伝子の遺伝子型が測定され、前記ホモ接合型遺伝子型 F G F R 4 3 8 8 A r g は、肝細胞癌細胞への癌化の性質の増加を意味する、請求項 7 の方法。

【請求項 12】

変異体タンパク質キナーゼポリペプチドが A A T Y K (A A T K)、A B L 1、A C K 1、A L K、A R G、A X L、B M X、B R K、B T K、C C K 4、C S K、D D R 1、D D R 2、E G F R、E P H A 2、E P H A 3、E P H A 4、E P H A 5、E P H A 6、E P H B 1、E P H B 2、E P H B 3、E P H B 4、E P H B 6、F A K、F E R、F E S、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 4、F L T 3、F R K、F Y N、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I G F 1 R、I N S R、I T K、J A K 1、J A K 2、J A K 3、L C K、L M T K 2 (A A T Y K 2 / B R E K)、L Y N、M E R、M E T、N T R K 1、N T R K 2、N T R K 3、P D G R F A、P T K - 9、P Y K 2、R E T、R O N、R O R 1、R O R 2、R O S、R Y K、S Y K、T E C、T E K、T I E、T N K 1、T Y K 2、T Y R O 3、V E G F R 1、V E G F R 2、Y E S 1、および Z A P 7 0 からなる群から選択され、かつ前記核酸分子にコードされる前記変異キナーゼポリペプチドは A A T Y K F 1 1 9 5 C、A B L 1 G 4 1 7 E、A B L 1 N 7 8 9 S、A B L 1 G 8 8 3 f s X 1 2、A C K 1 H 3 7 Y、A C K 1 E 1 1 1 K、A C K 1 R 1 2 7 H、A C K 1 M 3 9 3 T、A C K 1 A 6 3 4 T、A C K 1 S 6 9 9 N、A C K 1 P 7 3 1 L、A C K 1 R 7 4 8 W、A C K 1 G 9 4 7 D、A C K 1 S 9 8 5 N、A L K G 1 5 8 0 V、A R G E 3 3 2 K、A R G V 3 4 5 A、A R G K 4 5 0 R、A R G M 6 5 7 I、A R G P 6 6 5 T、A R G R 6 6 8 C、A R G Q 6 9 6 H、A R G K 9 3 0 R、A R G S 9 6 8 F、A R G Q 9 9 4 H、A X L M 5 6 9 I、A X L M 5 8 9 K、A X L G 8 3 5 V、B M X A 1 5 0 D、B M X S 2 5 4 d e l、B M X N 2 6 7 I、B R K W 7 8 f s X 5 8、B T K M 4 8 9 I、B T K W 5 8 8 C、C C K 4 D 1 0 6 N、C C K 4 T 4 1 0 S、C C K 4 M 7 4 6 L、C C K 4 Q 9 1 3 H、C S K Q 2 6 X、D D R 1 R 6 0 C、D D R 1 V 1 0 0 A、D D R 1 R 2 4 8 W、D D R 2 M 1 1 7 I、D D R 2 R 4 7 8 C、E G F R N 1 1 5 K、E G F

30

40

50

R A 2 8 9 V、EGFR P 3 3 2 S、EGFR I 6 4 6 L、EGFR T 6 7 8 M
 、EGFR P 7 5 3 S、EGFR E 9 2 2 K、EGFR A 1 1 1 8 T、EPHA 2
 R 3 1 5 Q、EPHA 2 H 3 3 3 R、EPHA 2 G 3 9 1 R、EPHA 2 P 4 6
 0 L、EPHA 2 H 6 0 9 Y、EPHA 2 M 6 3 1 T、EPHA 2 G 6 6 2 S、E
 PHA 2 V 7 4 7 I、EPHA 2 L 8 3 6 R、EPHA 2 E 9 1 1 K、EPHA 2
 V 9 3 6 M、EPHA 2 R 9 5 0 W、EPHA 3 S 4 6 F、EPHA 3 E 5 3 K
 、EPHA 3 A 7 7 7 G、EPHA 4 V 2 3 4 F、EPHA 4 S 8 0 3 A、EPH
 A 4 M 8 7 7 V、EPHA 5 N 8 1 T、EPHA 5 E 8 5 K、EPHA 5 A 6 7
 2 T、EPHA 5 V 8 9 1 L、EPHA 5 A 9 5 7 T、EPHA 5 R 9 8 1 L、E
 PHA 6 N 2 9 1 H、EPHA 6 G 5 1 3 E、EPHA 6 L 6 2 2 F、EPHB 1 10
 A 3 9 V、EPHB 1 I 8 3 7 M、EPHB 2 A 8 3 V、EPHB 2 S 9 8 R、
 EPHB 2 V 1 3 6 M、EPHB 2 R 2 7 0 Q、EPHB 2 P 2 7 3 L、EPHB
 2 R 3 6 9 Q、EPHB 2 E 6 8 6 K、EPHB 2 V 7 6 2 L、EPHB 3 P 6
 d e l、EPHB 3 A 5 1 7 V、EPHB 4 P 2 3 1 S、EPHB 4 V 5 4 7 M、
 EPHB 4 D 5 7 6 G、EPHB 4 I 6 1 0 T、EPHB 4 E 8 9 0 D、EPHB
 4 A 9 5 5 V、EPHB 6 G 3 5 3__E 4 7 1 d e l、EPHB 6 A 3 6 9 T、E
 PHB 6 L 5 8 0 F、EPHB 6 E 6 1 5 K、EPHB 6 A 6 4 7 V、EPHB 6
 S 7 8 5 R、EPHB 6 R 8 1 1 C、FAK S 3 2 9 I、FAK Q 4 4 0 R、F
 AK A 4 7 2 V、FAK P 9 0 1 S、FER I 2 4 0 T、FER Q 5 2 6 L、F
 ER Q 5 9 9 R、FES M 3 2 3 V、FES L 6 9 0 M、FES V 7 2 4 M、F 20
 GFR 1 R 7 8 H、FGFR 1 P 2 5 2 S、FGFR 1 A 2 6 8 S、FGFR 1
 G 5 3 9__K 5 4 0 d e l、FGFR 2 I 5 2 6 T、FGFR 4 Y 3 6 7 C、FLT
 3 V 1 9 4 M、FLT 3 D 3 5 8 V、FLT 3 V 5 5 7 I、FLT 3 G 7 5 7 E
 、FLT 3 R 8 4 9 H、FRK R 6 4 Q、FRK G 1 1 9 A、FRK R 4 0 6 H
 、FYN E 5 2 1 K、HER 2 G 5 1 8 V、HER 2 A 8 3 0 V、HER 2 E 9
 3 0 D、HER 2 G 1 0 1 5 E、HER 2 A 1 2 1 6 D、HER 3 N 1 2 6 K、H
 ER 3 R 6 1 1 W、HER 3 R 6 6 7 H、HER 3 R 1 0 7 7 W、HER 3 R 1
 0 8 9 W、HER 3 P 1 1 4 2 H、HER 3 L 1 1 7 7 I、HER 4 L 7 5 3 V、
 HER 4 G 9 3 6 R、IGF1R T 1 0 4 M、IGF1R Y 2 0 1 H、IGF1R
 N 2 0 9 S、INSR L 9 9 1 I、ITK R 4 4 8 H、JAK 1 I 3 6 3 V、J 30
 AK 1 R 4 9 4 C、JAK 1 N 8 4 9 f s X 1 6、JAK 2 F 8 5 S、JAK 2
 A 3 7 7 E、JAK 2 L 3 8 3 P、JAK 2 G 5 7 1 S、JAK 2 E 5 9 2 K、J
 AK 2 R 1 0 6 3 H、JAK 2 N 1 1 0 8 S、JAK 3 G 6 2 f s X 4 7、JAK
 3 M 5 1 1 I、JAK 3 P 6 9 3 L、JAK 3 E 6 9 8 K、LCK L 3 6 f s X
 8、LCK F 1 5 1 S、LCK R 4 8 4 W、LMTK 2 Q 2 3 8 P、LMTK 2
 A 2 5 1 T、LMTK 2 G 5 1 8 V、LMTK 2 D 5 2 3 Y、LMTK 2 M 7 5 8
 V、LMTK 2 D 7 9 3 G、LMTK 2 R 8 2 8 Q、LMTK 2 L 8 7 9 M、LM
 TK 2 A 1 0 0 8 V、LYN F 1 3 0 V、MER E 8 3 1 Q、MET T 1 7 I、
 MET P 3 6 6 S、MET S 6 9 1 L、NTRK 1 P 4 5 3 f s X 1 5、NTRK
 1 L 5 8 5 f s X 7 3、NTRK 1 G 5 9 5 E、NTRK 1 R 7 4 8 W、NTRK 40
 2 A 5 8 6 V、NTRK 2 V 6 2 2 I、NTRK 2 A 6 4 7 f s X 5 4、NTRK
 3 V 5 3 0 f s X 6、NTRK 3 G 6 0 8 D、NTRK 3 A 6 3 1 f s X 3 3、P
 DGFRA G 7 9 D、PTK - 9 D 2 5 8 E、PTK - 9 K 2 6 5 R、PTK - 9
 N 3 3 3 S、PYK 2 S 9 I、PYK 2 C 3 9 5 Y、PYK 2 E 4 0 4 Q、PY
 K 2 D 4 2 4 Y、PYK 2 E 7 9 8 Q、PYK 2 M 8 8 5 L、PYK 2 T 9 7 8
 M、RET A 7 5 0 T、RON F 5 7 4 f s X 2 3、RON Q 9 5 5 H、RON
 A 1 0 2 2__K 1 0 9 0 d e l、RON V 1 0 7 0 f s X 1 2、ROR 1 R 1 8 5 H
 、ROR 1 R 4 2 9 Q、ROR 1 S 8 7 0 I、ROR 1 P 8 8 3 S、ROR 2 R
 3 0 2 H、ROR 2 C 3 8 9 R、ROR 2 D 3 9 0 f s X 4 6、ROR 2 P 5 4 8
 S、ROS R 1 8 7 M、ROS D 7 0 9 f s X 1 6、ROS Q 8 6 5 f s X 9 0、 50

ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、変異体タンパク質キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の単離、濃縮または精製。

【請求項13】

前記核酸分子が、(a) 配列番号1 - 256に記載のアミノ酸配列、または変異領域が保持されているという条件でアミノ酸残基の1つ以上の区域が欠損しているその任意の断片のポリペプチドをコードする、または(b) 前記(a)の核酸配列の相補体である、請求項12に記載の核酸分子。

【請求項14】

前記核酸分子が、配列番号257 - 512のいずれかに記載の核酸配列、またはその相補体を含む、請求項12または13に記載の核酸分子。

【請求項15】

タンパク質キナーゼポリペプチド変異体がAATYK(AATK)、ACK1、AXL、CCK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2(AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群から選択され、かつ前記核酸分子コードされる前記タンパク質キナーゼポリペプチド変異体は、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CCK4 P693L、CCK4 A777V、CCK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926del insPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410del insV、NTRK3 G466_Y529del insD、NTRK3 R711_V712 ins14、PDGFRFA L221F、PDGFRFA S478P、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196 insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON R813del insRQ、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598del insEVRSHX、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321Q、およびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの変化を含む、タンパク質キナーゼポリペプチド変異体をコードする核酸分子の単離、濃縮または精製。

【請求項16】

前記核酸分子が、(a) 前記配列番号513 - 516、519、524 - 525、527 - 528、533、537 - 538、543、547 - 550、562、571 - 573、583 - 587、589 - 591、598、600 - 601、616、620 - 62

1、623-624、626、630、632-634、637、および640-641に記載のアミノ酸配列のポリペプチド、またはまたは変異領域が保持されているという条件でアミノ酸残基の1つ以上の区域が欠損しているその任意の断片のポリペプチドをコードする、または(b)前記(a)の核酸配列の相補体である、請求項15に記載の核酸分子。

【請求項17】

前記核酸分子は、配列番号643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771のいずれかに記載の核酸配列、またはその相補体を含む、請求項15または16に記載の核酸分子。

10

【請求項18】

前記核酸分子が天然物より単離されたものである、請求項1および12-17のいずれか一つに記載の核酸分子。

【請求項19】

前記天然物が哺乳動物である、請求項18の核酸分子。

【請求項20】

前記哺乳動物がヒトである、請求項19の核酸分子。

【請求項21】

前記核酸分子が組換え起源である、請求項1および12-17のいずれか一つに記載の核酸分子。

20

【請求項22】

前記核酸分子がRNAまたはDNAである、請求項1および12-21のいずれか一つに記載の核酸分子。

【請求項23】

前記核酸分子が、さらに宿主細胞において転写を開始するのに効果的なベクターまたはプロモーターを含む、請求項1および12-22のいずれか一つに記載の核酸分子。

【請求項24】

変異キナーゼポリペプチドがAATYK(AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2(AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択され、かつ核酸分子にコードされる前記変異キナーゼポリペプチドが、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4 T410S、CKK4 M746L、CKK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR

30

40

50

2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V
 、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P
 753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、
 EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA
 2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V7
 47I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、
 EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3
 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877
 V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA
 5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N2 10
 91H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、E
 PHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V
 136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q
 、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPH
 B3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D
 576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V
 、EPHB6 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L5
 80F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、
 EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472
 V、FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599 20
 R、FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R7
 8H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K5
 40del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M
 、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R
 849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E5
 21K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER
 2 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R61
 1W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HE
 R3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G9
 36R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、 30
 INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R49
 4C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、J
 AK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R10
 63H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I
 、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F
 151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、L
 MTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2
 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A10
 08V、LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P36
 6S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585f 40
 sX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V
 、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530f
 sX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G
 79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、
 PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424
 Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A
 750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K
 1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R
 429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、RO
 R2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R 50

187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含み、前記核酸プローブが、前記核酸配列の前記変異領域とハイブリダイズする核酸塩基配列を含む、サンプルにおいて変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子を検出するための、核酸プローブ。

10

【請求項25】

前記核酸プローブが、配列番号257-512のいずれかに記載の前記核酸配列、またはそれに機能的な派生物の前記変異領域にハイブリダイズするヌクレオチド塩基配列を含む、請求項24に記載の核酸プローブ。

20

【請求項26】

タンパク質キナーゼポリペプチド変異体がAATYK (AATK)、ACK1、AXL、CKK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群から選択され、かつ核酸分子にコードされる前記タンパク質キナーゼポリペプチド変異体が、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 A777V、CKK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins14、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON R813delinsRQ、ROS C76_R77ins9、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598delinsEVRSHX、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321QおよびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの変化を含み、前記核酸プローブが、前記核酸配列の前記変異領域とハイブリダイズするヌクレオチド塩基配列を含む、サンプル中のタンパク質キナーゼポリペプチド変異体をコードする核酸分子を検出する核酸プローブ。

30

40

【請求項27】

前記核酸プローブが、配列番号643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-7

50

5 1、7 5 3 - 7 5 4、7 5 6、7 6 0、7 6 2 - 7 6 4、7 6 7、および7 7 0 - 7 7 1のいずれかに記載の前記核酸配列、またはその機能的な派生物の前記変異領域とハイブリダイズするヌクレオチド塩基配列を含む、請求項26の核酸プローブ。

【請求項28】

a) ハイブリダイゼーションが起こる条件下で、サンプルと、請求項12～15のいずれか一つの核酸プローブを接触させるステップと、およびb) 変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子と結合した、前記プローブの存在または量を検出するステップと、を含む、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼポリペプチド変異体をコードする核酸分子の存在または量を検出する方法。

【請求項29】

前記方法は、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体をコードする、少なくとも2つの核酸分子の存在または量を同時に検出するための、請求項24～27のいずれか一つの少なくとも2つの核酸プローブの使用を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

少なくとも5、10、15、20、30、40、50またはそれ以上の核酸プローブのサブセットが、少なくとも5、10、15、20、30、40、50またはそれ以上の、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼポリペプチド変異体をコードする核酸分子の存在または量を同時に検出するのに用いられる、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記核酸プローブが固体の支持体上に、または固体の支持体と結合して固定される、請求項28～30のいずれか一つに記載の方法。

【請求項32】

前記固体の支持体がDNAマイクロチップである、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

請求項24～27のいずれか一つの1つ以上の核酸プローブをその中に配置する容器を含む、請求項28～30のいずれか一つの前記方法を行うためのキット。

【請求項34】

請求項24～27のいずれか一つの、1つ以上の核酸プローブが固定化された、固体の支持体。

【請求項35】

前記固体の支持体がDNAマイクロチップである、請求項34に記載の固体の支持体。

【請求項36】

請求項1および12～23のいずれか一つの、核酸分子を含む組換え細胞または組織。

【請求項37】

前記核酸分子が、非相同的プロモーターを含む、ゲノム調節エレメントまたは非相同的な調節エレメントの制御下にある、請求項36の組換え細胞または組織。

【請求項38】

変異キナーゼポリペプチドがAATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、BNIX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択され、前記変異キナーゼポリペプチドは、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1

10

20

30

40

50

E1111K、ACK1 R127H、ACK1 N1393T、ACK1 A634T
 、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G
 947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG
 V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG
 R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG
 Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX
 A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX5
 8、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N、CCK4 T4
 10S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1
 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DD 10
 R2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332
 S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR
 E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333
 R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EP
 HA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2
 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950
 W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA
 4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N8
 1T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EP
 HA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 20
 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M
 、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2
 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E68
 6K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、E
 PHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4
 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G35
 3_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6
 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811
 C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901
 S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323 30
 V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P
 252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、FGFR
 2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358
 V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R
 64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G
 518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、H
 ER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R6
 67H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、
 HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R
 T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I 40
 、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N8
 49fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、
 JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N
 1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693
 L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R
 484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V
 、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMT
 K2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F1
 30V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S69
 1L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 50

G 5 9 5 E、NTRK1 R 7 4 8 W、NTRK2 A 5 8 6 V、NTRK2 V 6 2
 2 I、NTRK2 A 6 4 7 f s X 5 4、NTRK3 V 5 3 0 f s X 6、NTRK3
 G 6 0 8 D、NTRK3 A 6 3 1 f s X 3 3、PDGFRA G 7 9 D、PTK - 9
 D 2 5 8 E、PTK - 9 K 2 6 5 R、PTK - 9 N 3 3 3 S、PYK2 S 9 I、P
 YK2 C 3 9 5 Y、PYK2 E 4 0 4 Q、PYK2 D 4 2 4 Y、PYK2 E 7 9
 8 Q、PYK2 M 8 8 5 L、PYK2 T 9 7 8 M、RET A 7 5 0 T、RON F
 5 7 4 f s X 2 3、RON Q 9 5 5 H、RON A 1 0 2 2 _ K 1 0 9 0 d e l、RO
 N V 1 0 7 0 f s X 1 2、ROR1 R 1 8 5 H、ROR1 R 4 2 9 Q、ROR1
 S 8 7 0 I、ROR1 P 8 8 3 S、ROR2 R 3 0 2 H、ROR2 C 3 8 9 R、R
 OR2 D 3 9 0 f s X 4 6、ROR2 P 5 4 8 S、ROS R 1 8 7 M、ROS D
 7 0 9 f s X 1 6、ROS Q 8 6 5 f s X 9 0、ROS A 1 4 4 3 S、RYK H 2
 5 0 R、RYK R 5 0 4 H、RYK A 5 5 9 T、SYK M 3 4 f s X 3、SYK
 I 2 6 2 L、SYK E 3 1 5 K、SYK A 3 5 3 T、SYK R 5 2 0 S、SYK
 V 6 2 2 A、TEC L 8 9 R、TEC W 5 3 1 R、TEC P 5 8 7 L、TEK A
 6 1 5 T、TEK A 1 0 0 6 T、TIE S 4 7 0 L、TIE M 8 7 1 T、TNK1
 A 2 9 9 D、TYK2 A 5 3 T、TYK2 S 3 4 0 f s X 2 6、TYK2 R 7 0
 1 T、TYK2 D 8 8 3 N、TYK2 R 9 0 1 Q、TYK2 A 9 2 8 V、TYK2
 P 1 1 0 4 A、TYRO3 S 3 2 4 C、TYRO3 E 4 8 9 K、TYRO3 S 5
 3 1 L、TYRO3 N 7 8 8 T、TYRO3 P 8 2 2 L、VEGFR1 G 2 0 3 W
 、VEGFR1 S 4 3 7 L、VEGFR1 A 6 7 3 V、VEGFR1 R 7 8 1 Q、
 VEGFR1 M 9 3 8 V、VEGFR2 E 1 0 7 K、VEGFR2 P 1 2 8 0 S、
 YES1 K 1 1 3 Q、ZAP70 T 1 5 5 M、およびZAP70 M 5 4 9 Vのうち
 の少なくとも1つの変異を含む、変異キナーゼポリペプチドの単離、濃縮または精製。

【請求項 3 9】

断片が前記変異を含むという条件で、前記変異キナーゼポリペプチドは、配列番号 1 -
 2 5 6 に記載のアミノ酸配列またはその断片を含む、請求項 3 8 に記載の変異キナーゼポ
 リペプチド。

【請求項 4 0】

前記ポリペプチドが変異を含むという条件で、前記変異キナーゼポリペプチドは、配列
 番号 1 ~ 2 5 6 に記載のアミノ酸配列の、少なくとも 3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、6
 0、1 0 0、2 0 0、または 3 0 0 の連続的なアミノ酸を含む、請求項 3 8 に記載の変異
 キナーゼポリペプチド。

【請求項 4 1】

キナーゼポリペプチド変異体が、AATYK (AATK)、ACK1、AXL、CCK
 4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、L
 MTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRFA、
 PDGFRB、PTK - 9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、T
 XK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からな
 る群から選択され、前記キナーゼポリペプチド変異体は、AATYK G 6 0 0 C、A
 ATYK G 6 4 1 S、AATYK F 1 1 6 3 S、AATYK T 1 2 2 7 M、ACK
 1 P 7 2 5 L、AXL G 5 1 7 S、CCK4 P 6 9 3 L、CCK4 A 7 7 7 V、
 CCK4 S 7 9 5 R、EPHA1 S 9 3 6 L、EPHA2 R 8 7 6 H、EPHA3
 I 5 6 4 V、EPHB3 R 5 1 4 Q、FAK L 9 2 6 d e l i n s P W R L、FE
 S P 3 9 7 R、FES S 7 2 _ K 1 2 9 d e l、FES E 4 1 3 f s X 1 3 1、H
 ER2 R 1 1 6 1 Q、LMTK2 S 9 1 0 I、MATK A 4 9 6 T、MER E 8
 2 3 Q、NTRK3 E 4 0 2 _ F 4 1 0 d e l i n s V、NTRK3 G 4 6 6 _ Y 5
 2 9 d e l i n s D、NTRK3 R 7 1 1 _ V 7 1 2 i n s 1 4、PDGFRA L 2
 2 1 F、PDGFRA S 4 7 8 P、PDGFRB T 4 6 4 M、PTK - 9 E 1 9 5
 _ V 1 9 6 i n s R P E D H I G、PYK2 G 4 1 4 V、RON Q 4 7 3 _ D 5 1 5
 d e l、RON R 6 2 7 F S X 2 3、RON R 8 1 3 d e l i n s R Q、ROS C

76__R77ins9、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472__R473del、TNK1 M598delinsEVRSHX、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321QおよびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含む、キナーゼポリペプチド変異体の単離、濃縮または精製。

【請求項42】

断片が前記変異を含むという条件で、前記キナーゼポリペプチド変異体は、配列番号513-516、519、524-525、527-528、533、537-538、543、547-550、562、571-573、583-587、589-591、598、600-601、607、616、620-621、623-624、626、630、632-634、637、および640-641に記載のアミノ酸配列またはその断片を含む、請求項41に記載のキナーゼポリペプチド変異体。

10

【請求項43】

前記ポリペプチドが変異を含むという条件で、前記キナーゼポリペプチド変異体は、配列番号513-516、519、524-525、527-528、533、537-538、543、547-550、562、571-573、583-587、589-591、598、600-601、607、616、620-621、623-624、626、630、632-634、637、および640-641に記載のアミノ酸配列の、少なくとも30、35、40、45、50、60、100、200、または300の連続的なアミノ酸を含む、請求項38に記載のキナーゼポリペプチド変異体。

20

【請求項44】

前記ポリペプチドが天然物または組換え起源ものより単離された、請求項38-43のいずれか1つに記載のキナーゼポリペプチド。

【請求項45】

前記天然物が哺乳動物である、請求項44に記載のキナーゼポリペプチド。

【請求項46】

前記哺乳動物がヒトである、請求項45に記載のキナーゼポリペプチド。

【請求項47】

変異キナーゼポリペプチド、ポリペプチドドメインまたは断片がAATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70、および断片およびそれらのドメインからなる群から選択され、かつ前記変異キナーゼポリペプチド、ポリペプチドドメインまたは断片が、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N

30

40

50

、 CCK4 T410S、 CCK4 M746L、 CCK4 Q913H、 CSK Q2
 6X、 DDR1 R60C、 DDR1 V100A、 DDR1 R248W、 DDR2
 M117I、 DDR2 R478C、 EGFR N115K、 EGFR A289V、 E
 GFR P332S、 EGFR I646L、 EGFR T678M、 EGFR P75
 3S、 EGFR E922K、 EGFR A1118T、 EPHA2 R315Q、 EP
 HA2 H333R、 EPHA2 G391R、 EPHA2 P460L、 EPHA2
 H609Y、 EPHA2 M631T、 EPHA2 G662S、 EPHA2 V747
 I、 EPHA2 L836R、 EPHA2 E911K、 EPHA2 V936M、 EP
 HA2 R950W、 EPHA3 S46F、 EPHA3 E53K、 EPHA3 A7
 77G、 EPHA4 V234F、 EPHA4 S803A、 EPHA4 M877V、 10
 EPHA5 N81T、 EPHA5 E85K、 EPHA5 A672T、 EPHA5
 V891L、 EPHA5 A957T、 EPHA5 R981L、 EPHA6 N291
 H、 EPHA6 G513E、 EPHA6 L622F、 EPHB1 A39V、 EPH
 B1 I837M、 EPHB2 A83V、 EPHB2 S98R、 EPHB2 V13
 6M、 EPHB2 R270Q、 EPHB2 P273L、 EPHB2 R369Q、 E
 PHB2 E686K、 EPHB2 V762L、 EPHB3 P6del、 EPHB3
 A517V、 EPHB4 P231S、 EPHB4 V547M、 EPHB4 D57
 6G、 EPHB4 I610T、 EPHB4 E890D、 EPHB4 A955V、 E
 PHB6 G353__E471del、 EPHB6 A369T、 EPHB6 L580
 F、 EPHB6 E615K、 EPHB6 A647V、 EPHB6 S785R、 EP 20
 HB6 R811C、 FAK S329I、 FAK Q440R、 FAK A472V、
 FAK P901S、 FER I240T、 FER Q526L、 FER Q599R、
 FES M323V、 FES L690M、 FES V724M、 FGFR1 R78H
 、 FGFR1 P252S、 FGFR1 A268S、 FGFR1 G539__K540
 del、 FGFR2 I526T、 FGFR4 Y367C、 FLT3 V194M、 F
 LT3 D358V、 FLT3 V557I、 FLT3 G757E、 FLT3 R84
 9H、 FRK R64Q、 FRK G119A、 FRK R406H、 FYN E521
 K、 HER2 G518V、 HER2 A830V、 HER2 E930D、 HER2
 G1015E、 HER2 A1216D、 HER3 N126K、 HER3 R611W
 、 HER3 R667H、 HER3 R1077W、 HER3 R1089W、 HER3 30
 P1142H、 HER3 L1177I、 HER4 L753V、 HER4 G936
 R、 IGF1R T104M、 IGF1R Y201H、 IGF1R N209S、 IN
 SR L991I、 ITK R448H、 JAK1 I363V、 JAK1 R494C
 、 JAK1 N849fsX16、 JAK2 F85S、 JAK2 A377E、 JAK
 2 L383P、 JAK2 G571S、 JAK2 E592K、 JAK2 R1063
 H、 JAK2 N1108S、 JAK3 G62fsX47、 JAK3 M511I、 J
 AK3 P693L、 JAK3 E698K、 LCK L36fsX8、 LCK F15
 1S、 LCK R484W、 LMTK2 Q238P、 LMTK2 A251T、 LMT
 K2 G518V、 LMTK2 D523Y、 LMTK2 M758V、 LMTK2 D
 793G、 LMTK2 R828Q、 LMTK2 L879M、 LMTK2 A1008 40
 V、 LYN F130V、 MER E831Q、 MET T17I、 MET P366S
 、 MET S691L、 NTRK1 P453fsX15、 NTRK1 L585fsX
 73、 NTRK1 G595E、 NTRK1 R748W、 NTRK2 A586V、 N
 TRK2 V622I、 NTRK2 A647fsX54、 NTRK3 V530fsX
 6、 NTRK3 G608D、 NTRK3 A631fsX33、 PDGFRA G79
 D、 PTK-9 D258E、 PTK-9 K265R、 PTK-9 N333S、 PY
 K2 S9I、 PYK2 C395Y、 PYK2 E404Q、 PYK2 D424Y、
 PYK2 E798Q、 PYK2 M885L、 PYK2 T978M、 RET A75
 0T、 RON F574fsX23、 RON Q955H、 RON A1022__K10
 90del、 RON V1070fsX12、 ROR1 R185H、 ROR1 R42 50

9Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、変異キナーゼポリペプチドまたは変異キナーゼポリペプチドドメインもしくは断片にのみ、特異的な結合親和性を有する、モノクローナルまたはポリクローナル抗体または抗体断片。

【請求項48】

断片が前記変異を含むという条件で、前記抗体が配列番号1～256のいずれか一つに記載のアミノ酸配列またはその断片を含む変異キナーゼポリペプチドに対して配向する、

【請求項49】

キナーゼポリペプチド変異体、ポリペプチドドメインまたは断片が、AATYK (AATK)、ACK1、AXL、CKK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70、ならびにその断片およびドメインからなる群から選択され、かつ前記キナーゼポリペプチド変異体、ポリペプチドドメインまたは断片は、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 A777V、CKK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926del insPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413FSX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410del insV、NTRK3 G466_Y529del insD、NTRK3 R711_V712 ins14、PDGFRFA L221F、PDGFRFA S478P、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196 insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON R813del insRQ、ROS C76_R77 ins9、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598del insEVRSHX、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321QおよびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含む、キナーゼポリペプチド変異体またはキナーゼポリペプチド変異体ドメインもしくは断片に対してのみ特異的な結合親和性を有する、モノクローナルまたはポリクローナル抗体または抗体断片。

【請求項50】

断片が前記変異を含むという条件で、前記抗体は、配列番号513 - 516、519、

524 - 525、527 - 528、533、537 - 538、543、547 - 550、562、571 - 573、583 - 587、589 - 591、598、600 - 601、607、616、620 - 621、623 - 624、626、630、632 - 634、637、および640 - 641のいずれか一つに記載の前記アミノ酸配列、またはその断片を含むキナーゼポリペプチド変異体に対して配向する、請求項49に記載の抗体または抗体断片。

【請求項51】

a) キナーゼ抗体の免疫複合体形成に適切な条件下でサンプルを、請求項47～50のいずれか一つの抗体とプローブするステップと、およびb) 前記キナーゼポリペプチドに結合した前記抗体の存在および／または量を検出するステップと、を含む、サンプル中の少なくとも1つの変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼポリペプチド変異体の存在および／または量を検出する方法。

【請求項52】

請求項47～50のいずれか一つの抗体および抗体断片を含む、請求項51の方法を実施するためのキット。

【請求項53】

さらに前記抗体または抗体断片の結合相手の接合体を含む、請求項52のキット。

【請求項54】

前記抗体または抗体断片の前記結合相手の接合体は、検出可能な標識を含む、請求項53のキット。

【請求項55】

(a) 断片が領域を含むという条件で、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼポリペプチドを、試験物質と接触させるステップであって、前記キナーゼポリペプチドはAATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4 T410S、CKK4 M746L、CKK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S4

10

20

30

40

50

6 F、EPHA 3 E 5 3 K、EPHA 3 A 7 7 7 G、EPHA 4 V 2 3 4 F、EP
 HA 4 S 8 0 3 A、EPHA 4 M 8 7 7 V、EPHA 5 N 8 1 T、EPHA 5 E
 8 5 K、EPHA 5 A 6 7 2 T、EPHA 5 V 8 9 1 L、EPHA 5 A 9 5 7 T、
 EPHA 5 R 9 8 1 L、EPHA 6 N 2 9 1 H、EPHA 6 G 5 1 3 E、EPHA
 6 L 6 2 2 F、EPHB 1 A 3 9 V、EPHB 1 I 8 3 7 M、EPHB 2 A 8 3
 V、EPHB 2 S 9 8 R、EPHB 2 V 1 3 6 M、EPHB 2 R 2 7 0 Q、EPH
 B 2 P 2 7 3 L、EPHB 2 R 3 6 9 Q、EPHB 2 E 6 8 6 K、EPHB 2 V
 7 6 2 L、EPHB 3 P 6 d e l、EPHB 3 A 5 1 7 V、EPHB 4 P 2 3 1 S
 、EPHB 4 V 5 4 7 M、EPHB 4 D 5 7 6 G、EPHB 4 I 6 1 0 T、EPH
 B 4 E 8 9 0 D、EPHB 4 A 9 5 5 V、EPHB 6 G 3 5 3 _ E 4 7 1 d e l、
 EPHB 6 A 3 6 9 T、EPHB 6 L 5 8 0 F、EPHB 6 E 6 1 5 K、EPHB
 6 A 6 4 7 V、EPHB 6 S 7 8 5 R、EPHB 6 R 8 1 1 C、FAK S 3 2 9
 I、FAK Q 4 4 0 R、FAK A 4 7 2 V、FAK P 9 0 1 S、FER I 2 4 0
 T、FER Q 5 2 6 L、FER Q 5 9 9 R、FES M 3 2 3 V、FES L 6 9 0
 M、FES V 7 2 4 M、FGFR 1 R 7 8 H、FGFR 1 P 2 5 2 S、FGFR 1
 A 2 6 8 S、FGFR 1 G 5 3 9 _ K 5 4 0 d e l、FGFR 2 I 5 2 6 T、FG
 FR 4 Y 3 6 7 C、FLT 3 V 1 9 4 M、FLT 3 D 3 5 8 V、FLT 3 V 5 5
 7 I、FLT 3 G 7 5 7 E、FLT 3 R 8 4 9 H、FRK R 6 4 Q、FRK G 1
 1 9 A、FRK R 4 0 6 H、FYN E 5 2 1 K、HER 2 G 5 1 8 V、HER 2
 A 8 3 0 V、HER 2 E 9 3 0 D、HER 2 G 1 0 1 5 E、HER 2 A 1 2 1 6 D
 、HER 3 N 1 2 6 K、HER 3 R 6 1 1 W、HER 3 R 6 6 7 H、HER 3 R
 1 0 7 7 W、HER 3 R 1 0 8 9 W、HER 3 P 1 1 4 2 H、HER 3 L 1 1 7 7
 I、HER 4 L 7 5 3 V、HER 4 G 9 3 6 R、IGF 1 R T 1 0 4 M、IGF 1
 R Y 2 0 1 H、IGF 1 R N 2 0 9 S、INSR L 9 9 1 I、ITK R 4 4 8 H
 、JAK 1 I 3 6 3 V、JAK 1 R 4 9 4 C、JAK 1 N 8 4 9 f s X 1 6、JA
 K 2 F 8 5 S、JAK 2 A 3 7 7 E、JAK 2 L 3 8 3 P、JAK 2 G 5 7 1 S
 、JAK 2 E 5 9 2 K、JAK 2 R 1 0 6 3 H、JAK 2 N 1 1 0 8 S、JAK 3
 G 6 2 f s X 4 7、JAK 3 M 5 1 1 I、JAK 3 P 6 9 3 L、JAK 3 E 6 9
 8 K、LCK L 3 6 f s X 8、LCK F 1 5 1 S、LCK R 4 8 4 W、LMTK 2
 Q 2 3 8 P、LMTK 2 A 2 5 1 T、LMTK 2 G 5 1 8 V、LMTK 2 D 5 2
 3 Y、LMTK 2 M 7 5 8 V、LMTK 2 D 7 9 3 G、LMTK 2 R 8 2 8 Q、L
 MTK 2 L 8 7 9 M、LMTK 2 A 1 0 0 8 V、LYN F 1 3 0 V、MER E 8
 3 1 Q、MET T 1 7 I、MET P 3 6 6 S、MET S 6 9 1 L、NTRK 1 P
 4 5 3 f s X 1 5、NTRK 1 L 5 8 5 f s X 7 3、NTRK 1 G 5 9 5 E、NTR
 K 1 R 7 4 8 W、NTRK 2 A 5 8 6 V、NTRK 2 V 6 2 2 I、NTRK 2 A
 6 4 7 f s X 5 4、NTRK 3 V 5 3 0 f s X 6、NTRK 3 G 6 0 8 D、NTRK
 3 A 6 3 1 f s X 3 3、PDGFRA G 7 9 D、PTK - 9 D 2 5 8 E、PTK -
 9 K 2 6 5 R、PTK - 9 N 3 3 3 S、PYK 2 S 9 I、PYK 2 C 3 9 5 Y、
 PYK 2 E 4 0 4 Q、PYK 2 D 4 2 4 Y、PYK 2 E 7 9 8 Q、PYK 2 M 8
 8 5 L、PYK 2 T 9 7 8 M、RET A 7 5 0 T、RON F 5 7 4 f s X 2 3、R
 ON Q 9 5 5 H、RON A 1 0 2 2 _ K 1 0 9 0 d e l、RON V 1 0 7 0 f s X
 1 2、ROR 1 R 1 8 5 H、ROR 1 R 4 2 9 Q、ROR 1 S 8 7 0 I、ROR 1
 P 8 8 3 S、ROR 2 R 3 0 2 H、ROR 2 C 3 8 9 R、ROR 2 D 3 9 0 f s
 X 4 6、ROR 2 P 5 4 8 S、ROS R 1 8 7 M、ROS D 7 0 9 f s X 1 6、R
 OS Q 8 6 5 f s X 9 0、ROS A 1 4 4 3 S、RYK H 2 5 0 R、RYK R 5
 0 4 H、RYK A 5 5 9 T、SYK M 3 4 f s X 3、SYK I 2 6 2 L、SYK
 E 3 1 5 K、SYK A 3 5 3 T、SYK R 5 2 0 S、SYK V 6 2 2 A、TEC
 L 8 9 R、TEC W 5 3 1 R、TEC P 5 8 7 L、TEK A 6 1 5 T、TEK A
 1 0 0 6 T、TIE S 4 7 0 L、TIE M 8 7 1 T、TNK 1 A 2 9 9 D、TYK
 2 A 5 3 T、TYK 2 S 3 4 0 f s X 2 6、TYK 2 R 7 0 1 T、TYK 2 D 8

83N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異、または任意の機能的なその断片を含み、(b)前記ポリペプチドの前記活性を測定するステップと、および(c)前記物質が、前記ポリペプチドの前記活性を調節するかどうかを特定するステップと、を含む、試験管内でキナーゼ活性を調節する化合物を同定する方法。

10

【請求項56】

断片が前記変異領域を含むという条件で、前記キナーゼポリペプチドが、配列番号1～256に記載のアミノ酸配列のいずれか一つ、または任意の機能的なその断片を含む、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

(a)を含むという条件で、AATYK(AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、CKK4、CSFR1、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2(AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼポリペプチドを、試験物質と接触させるステップであって、前記キナーゼポリペプチドは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSFR1 H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins14、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、P

20

30

40

50

YK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813delinsRQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76_R77ins9、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598delinsEVRSHX、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_S301delのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化、または任意の機能的なその断片を含み、(b)前記ポリペプチドの前記活性を測定するステップと、および(c)前記物質が前記ポリペプチドの前記活性を調節するかどうかを特定するステップと、を含む、試験管内でキナーゼ活性を調節する化合物を同定するための方法。

【請求項58】

断片が前記変異領域を含むという条件で、前記キナーゼポリペプチドが、配列番号513-642に記載のアミノ酸配列のいずれか一つ、または任意の機能的なその断片を含む、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

(a)断片が変異領域を含むという条件で、AATYK(AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BNIX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2(AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼポリペプチドを細胞内で発現するステップであって、前記キナーゼポリペプチドが、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N、CCK4 T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR

A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G3
 91R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、
 EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA
 2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S4
 6F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EP
 HA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E
 85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、
 EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513E、EPHA
 6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83
 V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPH 10
 B2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V
 762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S
 、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPH
 B4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353__E471del、
 EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB
 6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329
 I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240
 T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690
 M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1
 A268S、FGFR1 G539__K540del、FGFR2 I526T、FG 20
 FR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V55
 7I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G1
 19A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2
 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D
 、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R
 1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177
 I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1
 R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H
 、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JA
 K2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S 30
 、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3
 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E69
 8K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2
 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D52
 3Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、L
 MTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E8
 31Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P
 453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTR
 K1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A
 647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK 40
 3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-
 9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、
 PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M8
 85L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、R
 ON Q955H、RON A1022__K1090del、RON V1070fsX
 12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1
 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fs
 X46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、R
 OS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R5
 04H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK 50

E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含み、または任意の機能的なその断片であって、(b)試験物質を前記細胞に添加するステップと、および(c)細胞表現型、または前記ポリペプチドと天然の結合相手間の相互作用の変化をモニターするステップと、を含む、生体内でキナーゼ活性を調節する化合物を同定するための方法。

【請求項60】

断片が変異領域を含むという条件で、前記キナーゼポリペプチドは、配列番号1～256に記載のいずれか一つのアミノ酸配列、または任意の機能的なその断片を含む、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

(a)断片が変異領域を含むという条件で、AATYK(AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、CCK4、CSFR1、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2(AATYK2JREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼポリペプチドを細胞内で発現するステップであって、前記キナーゼポリペプチドが、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CCK4 P693L、CCK4 E745D、CCK4 A777V、CCK4 S795R、CSFR1 H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780

10

20

30

40

50

Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins14、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813delinsRQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROSC76_R77ins9、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598delinsEVRSHX、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_S301delのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含み、または任意の機能的なその断片であって、(b) 試験物質を前記細胞に添加するステップと、および(c) 細胞表現型、または前記ポリペプチドと天然の結合相手間の相互作用の変化をモニターするステップと、を含む、生体内でキナーゼ活性を調節する化合物を同定するための方法。

【請求項62】

断片が変異領域を含むという条件で、前記キナーゼポリペプチドが、配列番号513-642に記載のアミノ酸配列のいずれか一つ、または任意の機能的なその断片を含む、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

AATYK(AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、BNIX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2(AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼの活性を調節する物質であって、前記キナーゼポリペプチドは、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4

T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1
 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I
 、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P
 332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EG
 FR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H
 333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y
 、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPH
 A2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R
 950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、E
 PHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 10
 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L
 、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPH
 A6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I8
 37M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EP
 HB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2
 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517
 V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EP
 HB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6
 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPH
 B6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R 20
 811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P
 901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M
 323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR
 1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、F
 GFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D
 358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FR
 K R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER
 2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015
 E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3
 R667H、HER3 R1077V、HER3 R1089W、HER3 P114 30
 2H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF
 1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L9
 91I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1
 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L38
 3P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK
 2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P
 693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LC
 K R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G5
 18V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、
 LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN 40
 F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET
 S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NT
 RK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2
 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTR
 K3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK
 -9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9
 I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2
 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RO
 N F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del
 、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、RO 50

R1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYKH250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、物質を治療を必要とする患者に投与することによる、増殖性の病気または疾患を治療または予防するための方法。

【請求項64】

前記キナーゼポリペプチドが、配列番号1 - 256に記載の前記アミノ酸配列のいずれか一つを含む、請求項63に記載の方法。

【請求項65】

AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、CKK4、CSFRI、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼの活性を調節する物質であって、前記キナーゼポリペプチドは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G61

3 V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins14、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627FSX23、RON Y884_Q932del、RON R813delinsRQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76_R77ins9、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598delinsEVRSHX、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_S301delのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含む、物質を治療を必要とする患者に投与することによる、増殖性の病気または疾患を治療または予防するための方法。

【請求項66】

前記キナーゼポリペプチドが、配列番号513-642に記載の前記アミノ酸配列のいずれか一つを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

患者における、増殖性の病気または疾患、もしくは増殖性の病気または疾患の発症のリスク予測を診断するための方法であって、前記病気または疾患は異常なタンパク質キナーゼ機能に起因するシグナル伝達経路の異常によって特徴付けられ、前記方法は、(a)生物学的サンプルを前記患者から取得するステップと、(b)前記サンプルと、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択される変異キナーゼポリペプチドであって、前記核酸分子でコードされる前記変異キナーゼポリペプチドは、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK

W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N
 、CCK4 T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q2
 6X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2
 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、E
 GFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P75
 3S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EP
 HA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2
 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747
 I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EP
 HA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A7 10
 77G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、
 EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5
 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291
 H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPH
 B1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V13
 6M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、E
 PHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3
 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D57
 6G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、E
 PHB6 G353__E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580 20
 F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EP
 HB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、
 FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、
 FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H
 、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539__K540
 del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、F
 LT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R84
 9H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521
 K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2
 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W 30
 、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3
 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936
 R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、IN
 SR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C
 、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK
 2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063
 H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、J
 AK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F15
 1S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMT
 K2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D 40
 793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008
 V、LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S
 、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX
 73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、N
 TRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX
 6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79
 D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PY
 K2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、
 PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A75
 0T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022__K10 50

90del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938Y、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の標的領域と、ハイブリダイゼーションアッセイ条件下でハイブリダイズする核酸プローブとを接触させるステップと、および(c)標的領域のハイブリッドは前記病気または疾患の指標または性質である、前記プローブの存在または量を検出するステップと、を含む、方法。

10

20

【請求項68】

前記核酸分子によってコードされる前記変異キナーゼポリペプチドが、配列番号1～256に記載のアミノ酸配列の少なくとも一つを含む、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

断片が変異を有するという条件で、前記核酸プローブが、配列番号257～512に記載のいずれか一つの前記核酸配列、もしくはその相補体または断片を含む、請求項67または請求項68に記載の方法。

【請求項70】

患者における、増殖性の病気または疾患、もしくは増殖性の病気または疾患の発症のリスク予測を診断するための方法であって、前記病気または疾患は異常なタンパク質キナーゼ機能に起因するシグナル伝達経路の異常によって特徴付けられ、前記方法は、(a)生物学的サンプルを前記患者から取得するステップと、(b)前記サンプルと、AATYK(AATK)、ABL1、ACK1、ALK、Arg、AXL、CK4、CSFRI、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2(AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3およびZAP70からなる群から選択される変異キナーゼポリペプチドであって、前記核酸分子でコードされる前記変異キナーゼポリペプチドは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CK4 P693L、CK4 E745D、CK4 A777V、CK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、

30

40

50

EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402__F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711__V712ins14、PDGFRA L221F、PDGFRB A S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK - 9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473__D515del、RON R627fsX23、RON Y884__Q932del、RON R813delinsRQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76__R77ins9、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472__R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598delinsEVRSHX、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296__S301delうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含む、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の標的領域と、ハイブリダイゼーションアッセイ条件下でハイブリダイズする核酸プローブとを接触させるステップと、および(c)標的領域のハイブリッドは前記病気または疾患の指標または性質である、前記プローブの存在または量を検出するステップと、を含む、方法。

【請求項71】

前記核酸分子にコードされる前記変異キナーゼポリペプチドは、配列番号513～642に記載のアミノ酸配列の少なくとも一つを含む、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

断片が変異を有するという条件で、前記核酸プローブは、配列番号643～772に記載の核酸配列のいずれか一つ、もしくはその相補体または断片を含む、請求項70または71に記載の方法。

【請求項73】

前記患者がヒトである、請求項63～72のいずれか一つに記載の方法。

【請求項74】

前記増殖性の病気または疾患が癌である、請求項63～73のいずれか一つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連適用の相互参照

本出願は、米国特許商標局に2006年12月1日出願し、かつ正式に識別番号US 60/868, 173が割り当てられた“癌関連タンパク質キナーゼ”の出願についての優先権の利益に言及かつ主張する。2006年12月1日出願した前記出願の内容は、任意の要素の包含、もしくは本出願に含まれていないPCT規則4.18を準用するPCT規則20.5(a)で言及される明細書、特許請求の範囲または図面の一部を含むことにおいて、参照として本出願に包含される。

【0002】

本発明は、変異体タンパク質キナーゼ、変異タンパク質キナーゼをコードする核酸配列、種々のキナーゼ関連疾患および健康状態の診断および治療のためのそれらの使用、および新規タンパク質キナーゼ阻害剤の設計および同定に関連する。

【背景技術】

【0003】

以下の背景技術の記載は、本発明の理解を補助するために提供されるものであり、本発明の先行技術を承認または記載するものではない。

【0004】

癌は発展途上国において2番目に一般的な死因であり、かつ世界の発展途上地域で増加している健康問題である。癌の診断は、罹患者にとって重大な肉体的および精神的な苦しみにつながり、かつ健康管理システム上に顕著な負担を課す。多くの腫瘍に対する外科手術、放射線療法および化学療法などの従来の管理戦略は、限られた有効性と高い毒性を有する。したがって、個々の悪性度の基礎をなしている分子遺伝学への深い理解が、癌治療の問題を大幅に容易にすることは、現在この分野における研究者の間で一般的に受け入れられている。

【0005】

組織侵襲および転移をもたらす自律的な細胞増殖は、すべての悪性腫瘍を決定付ける特徴である。癌は、単なる加速的な細胞増殖の結果として必然的に起こるわけではない。むしろ、癌は、一方では細胞周期の進行（細胞分裂）および細胞増殖（細胞集団）間の比率の不均衡、ならびに他方ではプログラムされた細胞死（アポトーシス）と因果関係がある。研究者は、異常な細胞シグナル伝達経路が、この不均衡の駆動およびその結果としての悪性化に、極めて重要な役割を果たしていることを認識している。

【0006】

細胞シグナル伝達は、様々な細胞プロセスを制御する外部刺激が細胞内部に中継される、基本的な機構である。シグナル伝達の主要な生化学的機構は、構造および機能を変化させることによって、成熟したタンパク質の活性を制御することが可能な、可逆的なタンパク質のリン酸化反応に参与する。

【0007】

したがって、正常および異常な細胞制御に参与する最も重要なシグナル分子のグループは、種々の標的分子のアミノ酸残基のリン酸化反応を触媒する、酵素ファミリータンパク質キナーゼである。このプロセスは、細胞周期、遊走、代謝、増殖、分化、および生存を含む基本的な細胞プロセスを制御する。

【0008】

タンパク質キナーゼは、数百の既知のメンバーを有する、真核生物のタンパク質の一つの大きなファミリーである。これらのタンパク質は、共通の触媒コア構造を含む、12個の特有のサブドメインに細分することができる250-300アミノ酸長のキナーゼドメインを共有する。これらの保存されたタンパク質モチーフは、PCRに基づくクローニング戦略を用いて近年有効に活用されており、既知のキナーゼの顕著な拡大を導く。

【0009】

真核生物のリン酸化タンパク質で最もよく特徴が分かっているタンパク質キナーゼは、

10

20

30

40

50

セリン、スレオニンおよび／またはチロシン残基の水酸基の部分をリン酸化する。これらのキナーゼは、セリンおよびスレオニンを特異的にリン酸化するグループと、ならびにチロシンを特異的にリン酸化するグループとに大きくわけて2つのグループに分類される。「二重特異性」キナーゼと呼ばれるいくつかのキナーゼは、チロシン残基もセリン／スレオニン残基と同様にリン酸化することができる。

【0010】

タンパク質キナーゼは、細胞内の位置によっても特徴付けることができる。いくつかのキナーゼは、リガンドの結合などの、外部環境に応答して触媒活性を直接変化させることができる膜貫通受容体型タンパク質である。他のキナーゼは、膜貫通ドメインを欠損している非受容体型タンパク質である。これらは細胞膜の内面から核までの様々な細胞コンパートメント中に見ることができる。

10

【0011】

多くのキナーゼは、リン酸化反応状態によって活性が制御される他のキナーゼを基質として含み得る、調節カスケードに関与する。最終的には、いくつかの下流エフェクターの活性は、このような経路の活性化によるリン酸化反応によって調節される。

【0012】

タンパク質チロシンキナーゼに媒介されるタンパク質のチロシンのリン酸化反応は、増殖、分化、運動性および細胞生存などの基本的な細胞プロセスを制御するシグナル伝達経路に内在する、鍵となる機構である。遺伝子変異、発現レベルの調節、または負の調節管理機構の欠失に起因するキナーゼ活性の調節解除は、種々のチロシンキナーゼファミリーメンバーによって説明され、かつ多くの場合、ヒトの癌の発生に関係があるとされる (Blume-Jensen, P. & Hunter, T., Nature 411, 355-365 (2001))。その結果として、チロシンキナーゼは、モノクローナル抗体および低分子薬物の両方を用いた治療介入の合理的な標的となる。

20

【0013】

遺伝子改変チロシンキナーゼが癌の発生に関与するための最初の手がかりは、いくつかの例で細胞受容体チロシンキナーゼの変化したバージョンを示すことを表示する、ウイルスの癌遺伝子によってもたらされた。例えば、トリ赤血球芽症遺伝子 *v-erbB* は、ヒト上皮増殖因子受容体 *EGFR* の切断および変異バージョンとして同定され (例えば Downward, J. 等 Nature 311, 483-485, (1984))、初めて動物の癌遺伝子が細胞増殖を制御する膜タンパク質をコードするヒト遺伝子と繋がった。さらに、*v-fms* はマクロファージ *CSF-1* 受容体の欠失型を示すものとして発見され (Cousens, L. 等、Nature 320, 277-280 (1986); Sherr, C. J. 等、細胞 41, 665-676 (1985))、ならびに同定された切断、欠失および変異は、動物において悪性の癌を引き起こす、原癌遺伝子の癌遺伝子への変換の遺伝学的基礎を形成すると推測された。

30

【0014】

これらの観察は、ヒトの癌におけるチロシンキナーゼの遺伝子変異の大規模探索を促した。いくつかの欠失および点変異は、*EGFR* の触媒活性の増加をもたらすことで説明された。腫瘍において最も一般的には、*EGFR* 欠失変異体である、遺伝子再構成または選択的 *mRNA* スプライシングに起因する、エキソン2-7を欠損する *EGFRvIII* として発見される (Malden, L. T. 等、Cancer Res 48, 2711-2714 (1988))。*EGFR* ファミリーの別のメンバーである *HER2* 遺伝子 (Cousens, L. 等、Science 230, 1132-1139 (1985)) の増幅は、浸潤型ヒト乳癌の30%に起こる遺伝子異常として発見され、かつ腫瘍における *HER2* の過剰発現と患者の生存率の低下との顕著な相関性が証明された (Slamon, D. J. 等、Science 235, 177-182 (1987))。これらの発見は、*HER2* を予後マーカーとして確立し、かつ標的特異的な癌の治療の構想評価に導く。1998年には、*HER2* に対するヒト化モノクローナルおよび最初のゲノム調査に基づく抗キナーゼを標的とした治療薬として、ハーセプチンは米国食品医薬品局 (FDA

40

50

）より認可された。

【0015】

それ以来、一つの遺伝子変化であっても、任意のキナーゼに発癌能を仲介することができることがますます明らかになっている。これはヒトHER2遺伝子のラットのホモログである、neuにおいて最初に発見され、膜貫通ドメイン中の一つのバリンがグルタミン酸に置換することで、p185の活性化および改変したneu原癌遺伝子の腫瘍化活性をもたらした（Bargmann, C. I. 等、細胞 45, 649-657 (1986)）。他の非常によく知られた癌に関連するチロシンキナーゼ遺伝子における遺伝子変異はBCR-ABL癌遺伝子であり、慢性骨髄性白血病（CML）における第9染色体と第22染色体間の相互転座、および消化管間質腫瘍（GISTs）におけるキット受容体の点変異（Corless, C. L. 等、J Mol Diagn. 6, 366-370 (2004)）は、両方共に低分子化合物であるイマチニブ（Gleevec, Novartis）の標的である（Demetri, G. D., Eur. J Cancer 38 Suppl 5, S52-S59 (2002)；Peggs, K. & Mackinnon, S., N. Engl. J Med. 348, 1048-1050 (2003)）。

10

【0016】

疾患の惹起または進行における顕著な役割に加えて、特異的な変異は、イマチニブまたはゲフィチニブ（イレッサ（Iressa）、AstraZeneca社）などの特異的な低分子阻害剤に対する感受性の仲介かつそれによる予測を示すことができる。

最近、2つの独立したグループが、EGFRキナーゼドメインのATP結合ポケットの周辺に密集した変異の同定を記載し、かつ主としてイレッサ応答性の肺癌患者において発生することを立証した（Lynch, T. J. 等、N. Engl. J Med. 350, 2129-2139 (2004)；Paez, J. G. 等、Science 304, 1497-1500 (2004)）。

20

【0017】

したがって、チロシンキナーゼをコードする遺伝子における変異をゲノムDNAレベルで選別するための有意な試みが行われており、かつ大腸癌におけるキナーゼドメイン（Bardelli, A. 等、Science 300, 949 (2003)）または選択した腫瘍型（Bignell, G. 等、Genes, Chromosomes & Cancer 45:42-46 (2006) (2006)；Davies, H. 等、Cancer Res. 65:17, 7591-7595 (2005)；Stephens, P. 等、Nature 431:525-526 (2004)）に焦点を当てた包括的な研究が最近報告されている。

30

【0018】

癌遺伝子を同定するための数十年来の従来の方法は、有力な候補を一本釣りした後、それらの中の変異を探索する。しかし、ヒトゲノム配列のドラフトが2000年に完成して以来、研究者は、より広範囲かつ組織的な方法で癌変異を追い求める道具を有している。

【0019】

ポストゲノム時代の科学者は、癌細胞中の1000個の遺伝子の配列を調査することができる。しかし、現在の配列解析技術の費用および技術的な制限により、研究グループは、一度にそれらの全部を追い求めることを試みるより、特異的な一連の遺伝子に焦点を当てている。

40

【0020】

DNA配列解析は主要な構成要件であるが、癌変異を見つけるプロセスのほんの一部でしかない。確かに癌はDNA配列中の少しの変異、特異的な遺伝子のコピー中の変化の頻度、染色体全体に影響する再編、およびさらにヒト遺伝子の中または近傍に位置する腫瘍ウイルスにより生じることができる。さらに後成的な変化もまた、癌に関与すると考えられる。

【0021】

しかしながら、ある腫瘍から次の腫瘍における、およびさらに同じ腫瘍内におけるある

50

細胞から次の細胞における分子の変化における大きな変動は、長い間効果的な治療法の開発の障害である。最近の研究は、癌細胞に存在する無数の変異の最初の明確な実例を提供し、かつ肺腫瘍におけるタンパク質キナーゼ遺伝子中のほぼ200の変異を同定した。これは、多くの変異タンパク質キナーゼは肺癌の発生に寄与し得るが、任意のある遺伝子における変異はまれであることを示唆している。

【0022】

いくつかの腫瘍に対する良好な薬剤標的になる高頻度の変異を発見することはまれであり、ほとんどが異なった低頻度の変異の混合物である。

【0023】

このような大規模での正確なDNA配列の獲得を目指すことを超えて、研究者は任意の一連の遺伝子中に同定された数百の変化を取捨選択し、かつどれが癌に特異的で、どれが任意の個体のDNAにおいて起こる通常の変化(多型)であるかを測定しなければならない。

10

【0024】

この問題は、それぞれの癌のDNA配列と、同じ患者の正常細胞から採取したDNAの配列とを比較することで、取り組むことができる。多型は両方のサンプルに存在しているが、癌特異的な変化は癌のDNA中にしか存在しない。

【0025】

本発明は、ヒトにおける悪性度に一般的なタンパク質キナーゼ変異の同定、およびこのような変異タンパク質キナーゼを使用する方法に関連する。さらに本発明は、腫瘍の発生および進行に関連するキナーゼ遺伝子中の生殖系列の変化に関連する。

20

【発明の概要】

【0026】

したがって、第1の態様において、本発明は核酸分子の単離、濃縮または精製を提供する。核酸分子は、タンパク質キナーゼポリペプチドの変異体をコードする。タンパク質キナーゼはFGFR4、FGFR1、TYRO3、TEC、CSKおよびAck1の一つである。さらに、核酸分子にコードされるタンパク質キナーゼポリペプチドの変異体は、FGFR4 Y367C、FGFR1 P252S、TYRO3 S531L、TYRO3 P822L、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、CSK Q26X および ACK1 S985Nのうちの少なくとも1つの変異を含む。

30

【0027】

第2の態様の発明は、アポトーシス誘導試薬に耐性の細胞、すなわち、化学療法耐性の細胞の同定方法を提供する。本方法は、細胞中のタンパク質キナーゼTyro3の発現の測定、または発現したタンパク質キナーゼTyro3のアミノ酸番号531および/または822の同定、または発現したタンパク質キナーゼTECのアミノ酸番号89、531および/または587の同定を含む。本方法は、細胞中のタンパク質キナーゼTyro3の発現の測定を含むが、得られた測定結果はさらに対照の測定結果と比較する。タンパク質キナーゼTyro3の発現の増加は、細胞がアポトーシス誘導試薬耐性であることを意味する。本方法は発現したタンパク質キナーゼTyro3のアミノ酸番号531および/または822の同定を含むが、アミノ酸番号531におけるセリンの代わりにロイシンが存在すること、および/またはアミノ酸番号822におけるプロリンの代わりにロイシンが存在することは、細胞のアポトーシス誘導試薬耐性の増加を意味する。本方法は発現したタンパク質キナーゼTecのアミノ酸番号89、531および/または587の同定を含むが、アミノ酸番号89におけるロイシンの代わりにアルギニンが存在すること、アミノ酸番号531におけるトリプトファンの代わりにアルギニンが存在すること、および/またはアミノ酸番号587におけるプロリンの代わりにロイシンが存在することは、細胞のアポトーシス誘導試薬耐性の増加を意味する。

40

【0028】

第3の態様の発明は、癌細胞に形質転換する性質を有する細胞を同定する方法を提供する。本方法は、発現したタンパク質キナーゼFGFR4のアミノ酸番号367および/ま

50

たは発現したタンパク質キナーゼ F G F R 1 のアミノ酸番号 2 5 2 の同定、または発現したタンパク質キナーゼ T Y K 2 のアミノ酸番号 3 6 2 の同定、または 発現したタンパク質キナーゼ C 末端 S r c キナーゼ (C S K) のアミノ酸番号 2 6 の同定、および／または発現したタンパク質キナーゼ A c k 1 のアミノ酸番号 9 8 5 の同定、のいずれかを含む。本方法は、発現したタンパク質キナーゼ F G F R 4 のアミノ酸番号 3 6 7 および／または発現したタンパク質キナーゼ F G F R 1 のアミノ酸番号 2 5 2 の同定を含むが、発現したタンパク質キナーゼ F G F R 4 のアミノ酸番号 3 6 7 においてチロシン代わりにシステインが存在すること、および／または発現したタンパク質キナーゼ F G F R 1 のアミノ酸番号 2 5 2 においてプロリンの代わりにセリンが存在することは、癌細胞に形質転換する性質の増大を意味する。本方法は、発現したタンパク質キナーゼ T Y K 2 のアミノ酸番号 3 6 2 の同定を含むが、発現したタンパク質キナーゼ T Y K 2 のアミノ酸番号 3 6 2 においてバリンの代わりにフェニルアラニンが存在することは、癌細胞に形質転換する性質の増大を意味する。本方法は、発現したタンパク質キナーゼ C 末端 S r c キナーゼ (C S K) のアミノ酸番号 2 6 の同定を含むが、発現したタンパク質キナーゼ C S K のアミノ酸番号 2 6 においてグルタミンとは違うアミノ酸の存在は、癌細胞に形質転換する性質の増大を示す。本方法は、発現したタンパク質キナーゼ A c k 1 のアミノ酸番号 9 8 5 の同定を含むが、発現したタンパク質キナーゼ A c k 1 のアミノ酸番号 9 8 5 において、セリンの代わりにアスパラギンが存在することは、癌細胞に形質転換する性質の増大を意味する。

10

【0029】

第4の態様において、本発明は、A A T Y K (A A T K)、A B L 1、A C K 1、A L K、A R G、A X L、B M X、B R K、B T K、C C K 4、C S K、D D R 1、D D R 2、E G F R、E P H A 2、E P H A 3、E P H A 4、E P H A 5、E P H A 6、E P H B 1、E P H B 2、E P H B 3、E P H B 4、E P H B 6、F A K、F E R、F E S、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 4、F L T 3、F R K、F Y N、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I G F 1 R、I N S R、I T K、J A K 1、J A K 2、J A K 3、L C K、L M T K 2 (A A T Y K 2 / B R E K)、L Y N、M E R、M E T、N T R K 1、N T R K 2、N T R K 3、P D G R F A、P T K - 9、P Y K 2、R E T、R O N、R O R 1、R O R 2、R O S、R Y K、S Y K、T E C、T E K、T I E、T N K 1、T Y K 2、T Y R O 3、V E G F R 1、V E G F R 2、Y E S 1、および Z A P 7 0 からなる群から選択される変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の単離、濃縮または精製を提供する。

20

30

【0030】

本発明による核酸分子によってコードされる変異キナーゼポリペプチドは、A A T Y K F 1 1 9 5 C、A B L 1 G 4 1 7 E、A B L 1 N 7 8 9 S、A B L 1 G 8 8 3 f s X 1 2、A C K 1 H 3 7 Y、A C K 1 E 1 1 1 K、A C K 1 R 1 2 7 H、A C K 1 M 3 9 3 T、A C K 1 A 6 3 4 T、A C K 1 S 6 9 9 N、A C K 1 P 7 3 1 L、A C K 1 R 7 4 8 W、A C K 1 G 9 4 7 D、A C K 1 S 9 8 5 N、A L K G 1 5 8 0 V、A R G E 3 3 2 K、A R G V 3 4 5 A、A R G K 4 5 0 R、A R G M 6 5 7 I、A R G P 6 6 5 T、A R G R 6 6 8 C、A R G Q 6 9 6 H、A R G K 9 3 0 R、A R G S 9 6 8 F、A R G Q 9 9 4 H、A X L M 5 6 9 I、A X L M 5 8 9 K、A X L G 8 3 5 V、B M X A 1 5 0 D、B M X S 2 5 4 d e l、B M X N 2 6 7 I、B R K W 7 8 f s X 5 8、B T K M 4 8 9 I、B T K W 5 8 8 C、C C K 4 D 1 0 6 N、C C K 4 T 4 1 0 S、C C K 4 M 7 4 6 L、C C K 4 Q 9 1 3 H、C S K Q 2 6 X、D D R 1 R 6 0 C、D D R 1 V 1 0 0 A、D D R 1 R 2 4 8 W、D D R 2 M 1 1 7 I、D D R 2 R 4 7 8 C、E G F R N 1 1 5 K、E G F R A 2 8 9 V、E G F R P 3 3 2 S、E G F R I 6 4 6 L、E G F R T 6 7 8 M、E G F R P 7 5 3 S、E G F R E 9 2 2 K、E G F R A 1 1 1 8 T、E P H A 2 R 3 1 5 Q、E P H A 2 H 3 3 3 R、E P H A 2 G 3 9 1 R、E P H A 2 P 4 6 0 L、E P H A 2 H 6 0 9 Y、E P H A 2 M 6 3 1 T、E P H A 2 G 6 6 2 S、E P H A 2 V 7 4 7 I、E P H A 2 L 8 3 6 R、E P H A 2 E 9 1 1 K、E P H A 2

40

50

V 9 3 6 M、EPHA 2 R 9 5 0 W、EPHA 3 S 4 6 F、EPHA 3 E 5 3 K、
 EPHA 3 A 7 7 7 G、EPHA 4 V 2 3 4 F、EPHA 4 S 8 0 3 A、EPHA
 4 M 8 7 7 V、EPHA 5 N 8 1 T、EPHA 5 E 8 5 K、EPHA 5 A 6 7 2
 T、EPHA 5 V 8 9 1 L、EPHA 5 A 9 5 7 T、EPHA 5 R 9 8 1 L、EP
 HA 6 N 2 9 1 H、EPHA 6 G 5 1 3 E、EPHA 6 L 6 2 2 F、EPHB 1
 A 3 9 V、EPHB 1 1 8 3 7 N / 1、EPHB 2 A 8 3 V、EPHB 2 S 9 8 R
 、EPHB 2 V 1 3 6 M、EPHB 2 R 2 7 0 Q、EPHB 2 P 2 7 3 L、EPH
 B 2 R 3 6 9 Q、EPHB 2 E 6 8 6 K、EPHB 2 V 7 6 2 L、EPHB 3 P
 6 d e l、EPHB 3 A 5 1 7 V、EPHB 4 P 2 3 1 S、EPHB 4 V 5 4 7 N
 I、EPHB 4 D 5 7 6 G、EPHB 4 I 6 1 0 T、EPHB 4 E 8 9 0 D、EP 10
 HB 4 A 9 5 5 V、EPHB 6 G 3 5 3 _ E 4 7 1 d e l、EPHB 6 A 3 6 9 T
 、EPHB 6 L 5 8 0 F、EPHB 6 E 6 1 5 K、EPHB 6 A 6 4 7 V、EPH
 B 6 S 7 8 5 R、EPHB 6 R 8 1 1 C、FAK S 3 2 9 I、FAK Q 4 4 0 R
 、FAK A 4 7 2 V、FAK P 9 0 1 S、FER I 2 4 0 T、FER Q 5 2 6 L
 、FER Q 5 9 9 R、FES M 3 2 3 V、FES L 6 9 0 M、FES V 7 2 4 M
 、FGFR 1 R 7 8 H、FGFR 1 P 2 5 2 S、FGFR 1 A 2 6 8 S、FGFR
 1 G 5 3 9 _ K 5 4 0 d e l、FGFR 2 I 5 2 6 T、FGFR 4 Y 3 6 7 C、F
 LT 3 V 1 9 4 M、FLT 3 D 3 5 8 V、FLT 3 V 5 5 7 I、FLT 3 G 7 5
 7 E、FLT 3 R 8 4 9 H、FRK R 6 4 Q、FRK G 1 1 9 A、FRK R 4 0
 6 H、FYN E 5 2 1 K、HER 2 G 5 1 8 V、HER 2 A 8 3 0 V、HER 2 20
 E 9 3 0 D、HER 2 G 1 0 1 5 E、HER 2 A 1 2 1 6 D、HER 3 N 1 2 6 K
 、HER 3 R 6 1 1 W、HER 3 R 6 6 7 H、HER 3 R 1 0 7 7 W、HER 3
 R 1 0 8 9 W、HER 3 P 1 1 4 2 H、HER 3 L 1 1 7 7 I、HER 4 L 7 5 3
 V、HER 4 G 9 3 6 R、IGF 1 R T 1 0 4 M、IGF 1 R Y 2 0 1 H、IGF
 1 R N 2 0 9 S、INSR L 9 9 1 I、ITK R 4 4 8 H、JAK 1 I 3 6 3 V
 、JAK 1 R 4 9 4 C、JAK 1 N 8 4 9 f s 1 6、JAK 2 F 8 5 S、JAK 2
 A 3 7 7 E、JAK 2 L 3 8 3 P、JAK 2 G 5 7 1 S、JAK 2 E 5 9 2 K、
 JAK 2 R 1 0 6 3 H、JAK 2 N 1 1 0 8 S、JAK 3 G 6 2 f s X 4 7、JA
 K 3 M 5 1 1 I、JAK 3 P 6 9 3 L、JAK 3 E 6 9 8 K、LCK L 3 6 f s
 X 8、LCK F 1 5 1 S、LCK R 4 8 4 W、LMTK 2 Q 2 3 8 P、LMTK 2 30
 A 2 5 1 T、LMTK 2 G 5 1 8 V、LMTK 2 D 5 2 3 Y、LMTK 2 M 7 5
 8 V、LMTK 2 D 7 9 3 G、LMTK 2 R 8 2 8 Q、LMTK 2 L 8 7 9 M、L
 MTK 2 A 1 0 0 8 V、LYN F 1 3 0 V、MER E 8 3 1 Q、MET T 1 7 I
 、MET P 3 6 6 S、MET S 6 9 1 L、NTRK 1 P 4 5 3 f s X 1 5、NTR
 K 1 L 5 8 5 f s X 7 3、NTRK 1 G 5 9 5 E、NTRK 1 R 7 4 8 W、NTR
 K 2 A 5 8 6 V、NTRK 2 V 6 2 2 I、NTRK 2 A 6 4 7 f s X 5 4、NTR
 K 3 V 5 3 0 f s X 6、NTRK 3 G 6 0 8 D、NTRK 3 A 6 3 1 f s X 3 3、
 PDGFRA G 7 9 D、PTK - 9 D 2 5 8 E、PTK - 9 K 2 6 5 R、PTK -
 9 N 3 3 3 S、PYK 2 S 9 I、PYK 2 C 3 9 5 Y、PYK 2 E 4 0 4 Q、P
 YK 2 D 4 2 4 Y、PYK 2 E 7 9 8 Q、PYK 2 M 8 8 5 L、PYK 2 T 9 7 40
 8 M、RET A 7 5 0 T、RON F 5 7 4 f s X 2 3、RON Q 9 5 5 H、RON
 A 1 0 2 2 _ K 1 0 9 0 d e l、RON V 1 0 7 0 f s X 1 2、ROR 1 R 1 8 5
 H、ROR 1 R 4 2 9 Q、ROR 1 S 8 7 0 I、ROR 1 P 8 8 3 S、ROR 2
 R 3 0 2 H、ROR 2 C 3 8 9 R、ROR 2 D 3 9 0 f s X 4 6、ROR 2 P 5 4
 8 S、ROS R 1 8 7 M、ROS D 7 0 9 f s X 1 6、ROS Q 8 6 5 f s X 9 0
 、ROS A 1 4 4 3 S、RYK H 2 5 0 R、RYK R 5 0 4 H、RYK A 5 5 9
 T、SYK M 3 4 f s X 3、SYK I 2 6 2 L、SYK E 3 1 5 K、SYK A 3
 5 3 T、SYK R 5 2 0 S、SYK V 6 2 2 A、TEC L 8 9 R、TEC W 5 3
 1 R、TEC P 5 8 7 L、TEK A 6 1 5 T、TEK A 1 0 0 6 T、TIE S 4
 7 0 L、TIE M 8 7 1 T、TNK 1 A 2 9 9 D、TYK 2 A 5 3 T、TYK 2 50

S 3 4 0 f s X 2 6、TYK 2 R 7 0 1 T、TYK 2 D 8 8 3 N、TYK 2 R 9 0 1 Q、TYK 2 A 9 2 8 V、TYK 2 P 1 1 0 4 A、TYRO 3 S 3 2 4 C、TYRO 3 E 4 8 9 K、TYRO 3 S 5 3 1 L、TYRO 3 N 7 8 8 T、TYRO 3 P 8 2 2 L、VEGF R 1 G 2 0 3 W、VEGF R 1 S 4 3 7 L、VEGF R 1 A 6 7 3 V、VEGF R 1 R 7 8 1 Q、VEGF R 1 M 9 3 8 V、VEGF R 2 E 1 0 7 K、VEGF R 2 P 1 2 8 0 S、YES 1 K 1 1 3 Q、ZAP 7 0 T 1 5 5 M、および ZAP 7 0 M 5 4 9 V における少なくとも 1 つの変異を含む。

【0031】

いくつかの態様において、本発明は、(a) 変異位置または領域が保持されているという条件で、配列番号 1 - 2 5 6 に記載のアミノ酸配列もしくは任意の変異体、アイソフォームまたはそれらの断片を有するポリペプチドをコードする核酸配列；(b) (a) 核酸配列の相補体である核酸配列を含む、これらを基本的に含む、またはこれらからなる、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の単離、濃縮または精製を特徴とする。

【0032】

他の態様において、本発明は、AATYK (AATK)、ACK 1、AXL、CKK 4、EPHA 1、EPHA 2、EPHA 3、EPHB 3、FAK、FES、HER 2、LMTK 2 (AATYK 2 / BREK)、MATK、MER、NTRK 3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK - 9、PYK 2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK 1、TXK、TYK 2、VEGF R 1、VEGF R 2、VEGF R 3、および ZAP 7 0 からなる群から選択されるキナーゼポリペプチド変異体をコードする核酸分子の単離、濃縮または精製を対象とする。

【0033】

本発明による核酸分子にコードされるキナーゼ変異体は、AATYK G 6 0 0 C、AATYK G 6 4 1 S、AATYK F 1 1 6 3 S、AATYK T 1 2 2 7 M、ACK 1 P 7 2 5 L、AXL G 5 1 7 S、CKK 4 P 6 9 3 L、CKK 4 A 7 7 7 V、CKK 4 S 7 9 5 R、EPHA 1 S 9 3 6 L、EPHA 2 R 8 7 6 H、EPHA 3 I 5 6 4 V、EPHB 3 R 5 1 4 Q、FAK L 9 2 6 d e l i n s - PWRL、FES P 3 9 7 R、FES S 7 2 _ K 1 2 9 d e l、FES E 4 1 3 f s X 1 3 1、HER 2 R 1 1 6 1 Q、LMTK 2 S 9 1 0 I、MATK A 4 9 6 T、MER E 8 2 3 Q、NTRK 3 E 4 0 2 _ F 4 1 0 d e l i n s V、NTRK 3 G 4 6 6 _ Y 5 2 9 d e l i n s D、NTRK 3 R 7 1 1 _ V 7 1 2 i n s 1 6、PDGFRA L 2 2 1 F、PDGFRA S 4 7 8 P、PDGFRB T 4 6 4 M、PTK - 9 E 1 9 5 _ V 1 9 6 i n s R P E D H I G、PYK 2 G 4 1 4 V、RON Q 4 7 3 _ D 5 1 5 d e l、RON R 6 2 7 f s X 2 3、RON R 8 1 3 _ C 8 1 4 i n s Q、ROS C 7 6 f s X、RYK F 5 1 6 L、TEK V 6 0 0 L、TNK 1 D 4 7 2 _ R 4 7 3 d e l、TNK 1 M 5 9 8 f s X 5、TXK R 6 3 C、TXK Y 4 1 4 f s X 1 5、TYK 2 E 9 7 1 f s X 6 7、VEGF R 1 Y 6 4 2 H、VEGF R 1 E 9 8 2 A、VEGF R 1 P 1 2 0 1 L、VEGF R 2 C 4 8 2 R、VEGF R 3 R 1 3 2 1 Q、および ZAP 7 0 K 1 8 6 f s X のうちの生殖系列の変化の少なくとも 1 つを含む。

【0034】

いくつかの態様において、本発明は、(a) 変化した位置または領域が保持されているという条件で、配列番号 5 1 3 - 5 1 6、5 1 9、5 2 4 - 5 2 5、5 2 7 - 5 2 8、5 3 3、5 3 7 - 5 3 8、5 4 3、5 4 7 - 5 5 0、5 6 2、5 7 1 - 5 7 3、5 8 3 - 5 8 7、5 8 9 - 5 9 1、5 9 8、6 0 0 - 6 0 1、6 0 7、6 1 6、6 2 0 - 6 2 1、6 2 3 - 6 2 4、6 2 6、6 3 0、6 3 2 - 6 3 4、6 3 7、および 6 4 0 - 6 4 1 に記載のアミノ酸配列もしくはそれらの任意の変異体、アイソフォームまたは断片を有するポリペプチドをコードする核酸配列；(b) (a) の核酸配列の相補体である核酸配列を含むか、これらを基本的に含むか、またはこれらからなるキナーゼ変異体をコードする核酸分子の単離、濃縮または精製を特徴とする。

【0035】

核酸は、cDNAクローニングまたはサブトラクティブハイブリダイゼーションによって、天然物より単離し得る。天然物は、例えば、マウス、ヒト、ブタ、イヌ、またはウシなどの哺乳類起源であり得る。ポリペプチドは、培養細胞、生検、血液、精液、または、例えばほんのわずかな例示的な実例として挙げられる、皮膚、肝臓、脾臓などの臓器由来の任意の組織を含む、あらゆる適切なサンプルから単離することができる。他の態様において、核酸は、トリエステル法または自動DNA合成器を用いて合成されうる。

【0036】

他の態様において、本発明は、宿主細胞中で転写を開始するのに効果的なベクターまたはプロモーターをさらに含む、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の単離、濃縮または精製を特徴とする。

10

【0037】

第5の態様の発明は、例えば細胞内または生体内の組換え核酸も特徴とする。組換え核酸は、配列番号257-512、643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771に記載の配列、またはそれらの機能的な派生物、および随意に、宿主細胞内で効果的に転写を開始するためのベクターまたはプロモーターを含むこと、これらを基本的を含むこと、またはこれらからなることができる。組換え核酸は、細胞内で機能的な転写開始領域、キナーゼポリペプチドをコードするRNA配列に相補的な配列および細胞内で機能的な転写終結領域を、選択的に含むことができる。特異的なベクターおよび宿主細胞の組み合わせは本明細書中に述べられている。

20

【0038】

さらに他の態様において、核酸は、同定を容易にするためのハイブリダイゼーションプローブの設計および変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体のクローニング、変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体のクローニングを容易にするためのPCRプローブの設計、変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体に対する抗体の取得、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドの設計に有用である。

【0039】

第六の態様において、本発明は、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸を検出するための核酸プローブを提供する。変異キナーゼポリペプチドは、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CK4 D106N、CK4 T410S、CK4 M746L、CK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K

30

40

50

、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353__E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539__K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN FI30V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022__K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q

、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択される。核酸プローブは、配列番号257-512のいずれかに記載の核酸配列変異領域、またはこれらの機能的な派生物にハイブリダイズするヌクレオチド塩基配列を含むこと、これらを基本的を含むこと、またはこれらからなることができる。

10

【0040】

20

第7の態様において、本発明は、サンプル中のキナーゼ変異体をコードする核酸を検出するための核酸プローブも特徴とする。変化したキナーゼポリペプチドは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 A777V、CKK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926delins PWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON R813_C814insQ、ROS C76fsX、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321Q およびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの交互変化を含む、AATYK (AATK)、ACK1、AXL、CKK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70のうちの1つである。いくつかの態様において、核酸プローブは、配列番号643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771のいずれかに記載の核酸配列の変異領域、またはこれらの機能的な派生物にハイブリダイズするヌクレオチド塩基配列を含むこと、これらを基本的を含むこと、またはこれらからなることができる。

30

40

50

【0041】

本発明のプロープを使用する方法は、ハイブリダイゼーションが起こる条件下等でサンプルを核酸プロープと接触させることによる、サンプル中の変異または変化したキナーゼRNAの存在または量の検出、およびキナーゼRNAに結合したプロープの存在または量の検出を含む。プロープおよびキナーゼポリペプチドをコードする核酸配列との間で形成される二本鎖核酸は、検出された核酸の配列の同定に使用しうる。特定の態様において、このような方法を実施するキットは、中に核酸プロープの配置を有する収納方法を含むように構築されうる。

【0042】

本発明は、本発明の一連の変異キナーゼポリペプチド、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸、および核酸プロープの、患者における増殖性の病気または疾患の診断のための分子マーカーとしての使用にも関連する。このような方法は、高い予測精度での癌のリスク予想、および／または適切な治療の選択にも有用であり得る。さらに、このような方法は、治療計画の経過のモニター、および／または癌の再発のリスク予想にも有用であり得る。

【0043】

したがって本発明は、(a) 患者から生物学的サンプルを獲得するステップと、および(b) 前記サンプルにおける1つ以上の本発明の変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子の発現を検出するステップとを含む、患者における癌などの増殖性の病気または疾患の予想または診断を可能にする方法も包含する。

【0044】

本発明の一態様において、発現が検出されるこれらの二以上の核酸分子は、少なくとも1つの配列番号257-512に記載の核酸配列、または相補体およびそれらの断片を含むこと、これらを基本的に含むこと、またはこれらからなることができる。このような、これらの分子マーカーの二以上の組み合わせは、患者における癌のリスク予測または診断に利用されうる。少なくとも二つの上記核酸分子の任意の組み合わせは、この解析に使用し得る。例えば、いくつかの態様において、少なくとも2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、25、30、40、50、60、70、80、90またはそれ以上の、配列番号257-512に記載の核酸配列の組み合わせは、前記診断目的に使用され得る。

【0045】

他の態様において、本発明は、一連のキナーゼ変異体、すなわち一塩基多型などの生殖系列の変化を含むキナーゼ、これらのキナーゼ変異体をコードする核酸、および患者における増殖性の病気または疾患の診断のための分子マーカーとしてのこれらのキナーゼ変異体をコードする核酸に対する核酸プロープの使用も対象とする。このような方法は、癌の発生のリスク予測、および／または高い予測精度での転移の予測にも有用であり得る。さらに、このような方法は、適切な治療の選択、治療計画の経過のモニター、および／または癌の再発のリスク予測も可能にし得る。

【0046】

適切なキナーゼ変異体は、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWR

10

20

30

40

50

L、FES P397R、FES S72__K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427__T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199__Q247del、FGFR3 T31__Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRKG122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsX14、NTRK3 E402__F410delinsv、NTRK3 G466__Y529delinsD、NTRK3 R71__V712ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195__V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739__R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473__D515del、RON R627fsX23、RON Y884__Q932del、RON R813__C814insQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472__R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296 S301delを含むが、これらに限定されない。

【0047】

したがって本発明は、患者における癌などの増殖性の疾患または病気の予想または診断を可能にする方法も包含する。本方法は、(a) 患者から生物学的サンプルを獲得するステップと、および(b) 前記サンプルにおいて1つ以上の本発明のキナーゼ変異体をコードする核酸分子の発現を検出するステップと、を含む。

【0048】

本発明の一態様において、発現が検出されるこれらの1つ以上の核酸分子は、配列番号643 - 772に記載の核酸配列または相補体およびこれらの断片のうちの少なくとも1つを含むか、これらを基本的に含むか、またはこれらからなる。このようなこれらの分子マーカーの二以上の組み合わせは、癌患者におけるリスク予測または診断に利用され得る。少なくとも二以上上記核酸分子の任意の組み合わせは、この解析に使用され得る。例えば、いくつかの態様において、少なくとも5、7、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90または91のすべての、配列番号643 - 772に記載の核酸配列の組み合わせは、前記診断目的に使用され得る。

【0049】

さらに別の態様では、本発明は、AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947

D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V3
 45A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R6
 68C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q9
 94H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A1
 50D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、B
 TK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N、CCK4 T410S
 、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C
 、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R
 478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EG
 FR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922 10
 K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EP
 HA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2
 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836
 R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EP
 HA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V2
 34F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、E
 PHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5
 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513
 E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPH
 B2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R27 20
 0Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、E
 PHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4
 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I61
 0T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353_E4
 71del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615
 K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FA
 K S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FE
 R I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FE
 S L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S
 、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、FGFR2 I5 30
 26T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FL
 T3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、
 FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V
 、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2
 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、
 HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3
 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104
 M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK
 R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fs 40
 X16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2
 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108
 S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JA
 K3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W
 、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMT
 K2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R
 828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、
 MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、N
 TRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G59
 5E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、N
 TRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608 50

D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼポリペプチドをコードする核酸分子を含む、組換え細胞または組織を提供する。このような細胞内では、核酸はゲノム調節エレメントへの支配下であり得、または非相同的なプロモーターを含む、1つ以上の非相同的な調節エレメントの支配下であり得る。特定の態様において、キナーゼポリペプチドは、配列番号1-256に記載のアミノ酸配列、または前記断片が変異領域を含む対応する全長アミノ酸配列にコードされるタンパク質の断片である。

【0050】

あるいは、本発明は、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H1

99_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、
 FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G
 122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HE
 R2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P1
 32T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMT
 K2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823
 Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T101
 0I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NT
 RK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F41
 0delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R7 10
 11_V712ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、P
 DGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196
 insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V7
 39_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C
 、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RO
 N R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813_C8
 14insQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、
 ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M
 、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2
 229C、ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK 20
 G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1
 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、T
 XK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V36
 2F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、
 TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VE
 GFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VE
 GFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VE
 GFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_
 S301delのうちの少なくとも1つの交互変化を含む、AATYK (AATK)、
 ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、CKK4、CSFR1、EGFR、E 30
 PHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB
 3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、
 FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、L
 MTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTR
 K2、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RO
 N、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TY
 K2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70から
 なる群から選択されるキナーゼポリペプチドをコードする核酸分子を含む、組換え細胞ま
 たは組織を提供する。このような細胞において、核酸はゲノム調節エレメントの支配下で
 あり得、または非相同的なプロモーターを含む1つ以上の非相同的な調節エレメントの支 40
 配下であり得る。特定の態様において、キナーゼポリペプチドは、配列番号513~64
 2に記載のアミノ酸配列、または前記断片が変異領域を含む対応する全長アミノ酸配列に
 コードされるタンパク質の断片である。

【0051】

さらに別の態様では、本発明は、AATYK F1195C、ABL1 G417E、A
 BL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1
 E111K、ACK1 R127H、ACK1 N1393T、ACK1 A634T、
 ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G9
 47D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG
 V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG 50

R 6 6 8 C、ARG Q 6 9 6 H、ARG K 9 3 0 R、ARG S 9 6 8 F、ARG
Q 9 9 4 H、AXL M 5 6 9 I、AXL M 5 8 9 K、AXL G 8 3 5 V、BMX
A 1 5 0 D、BMX S 2 5 4 d e l、BMX N 2 6 7 I、BRK W 7 8 f s X 5 8
、BTK M 4 8 9 I、BTK W 5 8 8 C、CCK 4 D 1 0 6 N、CCK 4 T 4 1
0 S、CCK 4 M 7 4 6 L、CCK 4 Q 9 1 3 H、CSK Q 2 6 X、DDR 1 R
6 0 C、DDR 1 V 1 0 0 A、DDR 1 R 2 4 8 W、DDR 2 M 1 1 7 I、DDR
2 R 4 7 8 C、EGFR N 1 1 5 K、EGFR A 2 8 9 V、EGFR P 3 3 2 S
、EGFR I 6 4 6 L、EGFR T 6 7 8 M、EGFR P 7 5 3 S、EGFR E
9 2 2 K、EGFR A 1 1 1 8 T、EPHA 2 R 3 1 5 Q、EPHA 2 H 3 3 3 R
、EPHA 2 G 3 9 1 R、EPHA 2 P 4 6 0 L、EPHA 2 H 6 0 9 Y、EPH 10
A 2 M 6 3 1 T、EPHA 2 G 6 6 2 S、EPHA 2 V 7 4 7 I、EPHA 2 L
8 3 6 R、EPHA 2 E 9 1 1 K、EPHA 2 V 9 3 6 M、EPHA 2 R 9 5 0 W
、EPHA 3 S 4 6 F、EPHA 3 E 5 3 K、EPHA 3 A 7 7 7 G、EPHA 4
V 2 3 4 F、EPHA 4 S 8 0 3 A、EPHA 4 M 8 7 7 V、EPHA 5 N 8 1
T、EPHA 5 E 8 5 K、EPHA 5 A 6 7 2 T、EPHA 5 V 8 9 1 L、EPH
A 5 A 9 5 7 T、EPHA 5 R 9 8 1 L、EPHA 6 N 2 9 1 H、EPHA 6 G
5 1 3 E、EPHA 6 L 6 2 2 F、EPHB 1 A 3 9 V、EPHB 1 I 8 3 7 M、
EPHB 2 A 8 3 V、EPHB 2 S 9 8 R、EPHB 2 V 1 3 6 M、EPHB 2
R 2 7 0 Q、EPHB 2 P 2 7 3 L、EPHB 2 R 3 6 9 Q、EPHB 2 E 6 8 6
K、EPHB 2 V 7 6 2 L、EPHB 3 P 6 d e l、EPHB 3 A 5 1 7 V、EP 20
HB 4 P 2 3 1 S、EPHB 4 V 5 4 7 M、EPHB 4 D 5 7 6 G、EPHB 4
I 6 1 0 T、EPHB 4 E 8 9 0 D、EPHB 4 A 9 5 5 V、EPHB 6 G 3 5 3
_E 4 7 1 d e l、EPHB 6 A 3 6 9 T、EPHB 6 L 5 8 0 F、EPHB 6 E
6 1 5 K、EPHB 6 A 6 4 7 V、EPHB 6 S 7 8 5 R、EPHB 6 R 8 1 1 C
、FAK S 3 2 9 I、FAK Q 4 4 0 R、FAK A 4 7 2 V、FAK P 9 0 1 S
、FER I 2 4 0 T、FER Q 5 2 6 L、FER Q 5 9 9 R、FES M 3 2 3 V
、FES L 6 9 0 M、FES V 7 2 4 M、FGFR 1 R 7 8 H、FGFR 1 P 2
5 2 S、FGFR 1 A 2 6 8 S、FGFR 1 G 5 3 9 _K 5 4 0 d e l、FGFR 2
I 5 2 6 T、FGFR 4 Y 3 6 7 C、FLT 3 V 1 9 4 M、FLT 3 D 3 5 8 V
、FLT 3 V 5 5 7 I、FLT 3 G 7 5 7 E、FLT 3 R 8 4 9 H、FRK R 6 30
4 Q、FRK G 1 1 9 A、FRK R 4 0 6 H、FYN E 5 2 1 K、HER 2 G 5
1 8 V、HER 2 A 8 3 0 V、HER 2 E 9 3 0 D、HER 2 G 1 0 1 5 E、HE
R 2 A 1 2 1 6 D、HER 3 N 1 2 6 K、HER 3 R 6 1 1 W、HER 3 R 6 6
7 H、HER 3 R 1 0 7 7 W、HER 3 R 1 0 8 9 W、HER 3 P 1 1 4 2 H、H
ER 3 L 1 1 7 7 I、HER 4 L 7 5 3 V、HER 4 G 9 3 6 R、IGF 1 R T
1 0 4 M、IGF 1 R Y 2 0 1 H、IGF 1 R N 2 0 9 S、INSR L 9 9 1 I、
ITK R 4 4 8 H、JAK 1 I 3 6 3 V、JAK 1 R 4 9 4 C、JAK 1 N 8 4
9 f s X 1 6、JAK 2 F 8 5 S、JAK 2 A 3 7 7 E、JAK 2 L 3 8 3 P、J
AK 2 G 5 7 1 S、JAK 2 E 5 9 2 K、JAK 2 R 1 0 6 3 H、JAK 2 N 1
1 0 8 S、JAK 3 G 6 2 f s X 4 7、JAK 3 M 5 1 1 I、JAK 3 P 6 9 3 L 40
、JAK 3 E 6 9 8 K、LCK L 3 6 f s X 8、LCK F 1 5 1 S、LCK R 4
8 4 W、LMTK 2 Q 2 3 8 P、LMTK 2 A 2 5 1 T、LMTK 2 G 5 1 8 V、
LMTK 2 D 5 2 3 Y、LMTK 2 M 7 5 8 V、LMTK 2 D 7 9 3 G、LMTK
2 R 8 2 8 Q、LMTK 2 L 8 7 9 M、LMTK 2 A 1 0 0 8 V、LYN F 1 3
0 V、MER E 8 3 1 Q、MET T 1 7 I、MET P 3 6 6 S、MET S 6 9 1
L、NTRK 1 P 4 5 3 f s X 1 5、NTRK 1 L 5 8 5 f s X 7 3、NTRK 1
G 5 9 5 E、NTRK 1 R 7 4 8 W、NTRK 2 A 5 8 6 V、NTRK 2 V 6 2 2
I、NTRK 2 A 6 4 7 f s X 5 4、NTRK 3 V 5 3 0 f s X 6、NTRK 3 G
6 0 8 D、NTRK 3 A 6 3 1 f s X 3 3、PDGFRA G 7 9 D、PTK - 9 D
2 5 8 E、PTK - 9 K 2 6 5 R、PTK - 9 N 3 3 3 S、PYK 2 S 9 I、PY 50

K2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BN4X、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択される、単離、濃縮または精製され変異キナーゼポリペプチドを提供する。

【0052】

いくつかの態様において、変異キナーゼポリペプチドは、配列番号1 - 256に記載のアミノ酸配列、または変異が前記断片に含まれるという条件で対応する全長アミノ酸配列を有する、タンパク質の断片である。本発明の変異体キナーゼの変異体およびアイソフォームも含まれる。

【0053】

本発明は、さらにAATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 A777V、CKK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRFA L221F、PDGFRFA S478P、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON R813_C814insQ、ROS C76fsX、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、V

EGFR2 C482R、VEGFR3 R1321Q、およびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの交互変化を含む、AATYK (AATK)、ACK1、AXL、CKK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群から選択される単離、濃縮または精製されたキナーゼ変異体を提供する。

【0054】

特定の態様において、キナーゼ変異体は、配列番号513-516、519、524-525、527-528、533、537-538、543、547-550、562、571-573、583-587、589-591、598、600-601、607、616、620-621、623-624、626、630、632-634、637、および640-641に記載のアミノ酸配列、または変異が前記断片に含まれるという条件で対応する全長アミノ酸配列およびそれらのアイソフォームを有する、タンパク質の断片である。

【0055】

ポリペプチドは、当該技術分野で既知の方法により、天然物から単離される。天然物は、例えば、マウス、ヒト、ブタ、イヌ、またはウシなどの哺乳動物起源であり得る。ポリペプチドは、培養細胞、生検、血液、精液、または、例えばほんのわずかな例示的な実例として挙げられる、皮膚、肝臓、脾臓などの臓器由来の任意の組織を含む、あらゆる適切なサンプルから単離することができる。他の態様において、ポリペプチドは自動ポリペプチド合成器をもちいて合成され得る。

【0056】

特定の態様において、本発明は変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体は組換え体起源である、上記の変異体キナーゼおよびキナーゼ変異体を含む。例えば、本発明の変異体キナーゼおよびキナーゼ変異体は、非相同的な発現系で発現し得る。

【0057】

さらなる態様において、本発明は、ポリペプチドがAATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL N1569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4 T410S、CKK4 M746L、CKK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、

10

20

30

40

50

EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1
 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M
 、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPH
 B2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A
 517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G
 、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPH
 B6 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、
 EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB
 6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FA
 K P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FE 10
 S M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、F
 GFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540de
 l、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT
 3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H
 、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、
 HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1
 015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、H
 ER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P
 1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、
 IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR 20
 L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、J
 AK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2
 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、
 JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK
 3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S
 、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2
 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D79
 3G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、
 LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、M
 ET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73 30
 、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTR
 K2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、
 NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、
 PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2
 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PY
 K2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T
 、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090
 del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q
 、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C
 389R、ROR2 D390FSX46、ROR2 P548S、ROS R187M 40
 、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、
 RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX
 3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520
 S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L
 、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871
 T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TY
 K2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928
 V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TY
 RO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1
 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 50

R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、__EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択される、変異キナーゼポリペプチドまたは変異キナーゼのポリペプチドドメインまたは断片に対してのみ特異的な結合親和性を有する抗体（例えば、モノクローナルまたはポリクローナル抗体）を提供する。

10

【0058】

本発明はまた、キナーゼ変異体またはキナーゼ変異体ドメインまたは断片に対してのみ特異的な結合親和性を有する抗体（例えば、モノクローナルまたはポリクローナル抗体）も含み、ポリペプチドはAATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CK4 P693L、CK4 E745D、CK4 A777V、CK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416FSX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRFA L221F、PDGFRFA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813_C814insQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2

20

30

40

50

229C、ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK
 G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1
 D472—R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、T
 XK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V36
 2F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、
 TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VE
 GFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VE
 GFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VE
 GFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296—
 S301delのうちの少なくとも1つの交互変化を含む、AATYK (AATK)、
 ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、CKK4、CSFR1、EGFR、EP
 HA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3
 、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、F
 GFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LM
 TK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK
 2、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON
 、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK
 2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からな
 る群から選択される。

10

【0059】

20

本発明の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体のみに対して特異的な結合親和性を有する抗体または抗体断片は、適切なキナーゼ抗体の免疫複合体形成条件下で、サンプルを抗体でプローブすることによる、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体の存在、および／または量の検出する方法、ならびにキナーゼポリペプチドと接合した抗体の存在、および／または量を検出する方法に使用しうる。したがって本発明の抗体は、突然変異体／変異体および天然型キナーゼポリペプチドを区別する能力がある。

【0060】

30

このような方法を実施する診断キットは、キナーゼならびに抗体の結合相手または抗体自身の接合体に特異的な抗体または抗体断片を含むように構築され得る。このような方法を実施する診断キットは、抗体を含む第1の容器、抗体の結合相手の接合体を有する第2の容器および、例え、放射性同位体などのラベルを含むように構築され得る。診断キットは、FDA認可の使用通知書およびそれらの取扱説明書も含み得る。

【0061】

本発明の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体に特異的な結合親和性を有する抗体または抗体断片は、原核生物または真核生物から単離、濃縮または精製することができる。当業者に既知の常法は、原核生物および真核生物の両方における抗体または抗体断片の産生を可能にする。ポリペプチド分子である抗体の精製、濃縮または単離は、上記による。

【0062】

40

さらなる態様において、本発明は、(a) AATYK F1195C、ABL1 G4
 17E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、
 ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A6
 34T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK
 1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、
 ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、
 ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、
 ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、
 BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78f
 sX58、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4

50

T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1
 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I
 、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P
 332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EG
 FR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H
 333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y
 、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPH
 A2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R
 950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、E
 PHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 10
 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L
 、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPH
 A6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I8
 37M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EP
 HB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2
 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517
 V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EP
 HB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6
 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPH
 B6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R 20
 811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P
 901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M
 323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR
 1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、F
 GFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D
 358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FR
 K R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER
 2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015
 E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3
 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P114 30
 2H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF
 1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L9
 91I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1
 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L38
 3P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK
 2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P
 693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LC
 K R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G5
 18V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、
 LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN 40
 F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET
 S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NT
 RK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2
 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTR
 K3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK
 -9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9
 I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2
 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RO
 N F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del
 、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、RO 50

R1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389
R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、RO
S D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK
H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、S
YK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、S
YK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TE
K A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、T
NK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2
R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、T
YK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3
S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G2
03W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R78
1Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P128
0S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549V
のうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、
ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DD
R2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EP
HB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、
FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3
、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、
LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTR
K2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、
ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、T
YRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選
択されるキナーゼポリペプチドと、試験物質とを接触させるステップと、(b) 前記ポリ
ペプチドの活性を測定するステップと、および(c) 前記ポリペプチドの活性を調節する
前記物質が何であるかを特定するステップとを含む、キナーゼ活性を調節する化合物を同
定する方法に関連する。

【0063】

さらに上記の方法を本発明の変異キナーゼポリペプチドに適用する場合、このような方
法は、本発明のキナーゼ変異体の活性に対して化合物を試験するのにも適している。これ
らのキナーゼ変異体は、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG
、AXL、CKK4、CSFR1、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、
EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、
FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN
、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2 (AATYK2/BREK)、
MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PD
GFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RY
K、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VE
GFR2、VEGFR3、およびZAP70を含むが、これらに限定されない。これらの
キナーゼは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F116
3S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、AC
K1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D152
9E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E
745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、E
GFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1
S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G
749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H
、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPH
B3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S

309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES
P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGF
R1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q24
7del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4
L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R。

FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P
1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、
JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L
780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、ME
R V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、M
ET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1
R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410del
insV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V7
12ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB

P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRP
EDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R7
80del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON
N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R62
7fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813_C814ins
Q、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2
V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS
S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、
ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S
、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472
_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、TXK R6
3C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TY
K2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3
I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1
P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2
C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3
R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_S301d
elのうちの少なくとも1つの交互変化を含む。

【0064】

他の態様において、本発明は、(a) AATYK F1195C、ABL1 G417E
、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK
1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T
、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G
947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG
V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG
R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG
Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX
A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX5
8、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4 T4
10S、CKK4 M746L、CKK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1
R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DD
R2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332
S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR
E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333
R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EP
HA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2

10

20

30

40

50

L 8 3 6 R、EPHA 2 E 9 1 1 K、EPHA 2 V 9 3 6 M、EPHA 2 R 9 5 0
 W、EPHA 3 S 4 6 F、EPHA 3 E 5 3 K、EPHA 3 A 7 7 7 G、EPHA
 4 V 2 3 4 F、EPHA 4 S 8 0 3 A、EPHA 4 M 8 7 7 V、EPHA 5 N 8
 1 T、EPHA 5 E 8 5 K、EPHA 5 A 6 7 2 T、EPHA 5 V 8 9 1 L、EP
 HA 5 A 9 5 7 T、EPHA 5 R 9 8 1 L、EPHA 6 N 2 9 1 H、EPHA 6
 G 5 1 3 E、EPHA 6 L 6 2 2 F、EPHB 1 A 3 9 V、EPHB 1 I 8 3 7 M
 、EPHB 2 A 8 3 V、EPHB 2 S 9 8 R、EPHB 2 V 1 3 6 M、EPHB 2
 R 2 7 0 Q、EPHB 2 P 2 7 3 L、EPHB 2 R 3 6 9 Q、EPHB 2 E 6 8
 6 K、EPHB 2 V 7 6 2 L、EPHB 3 P 6 d e l、EPHB 3 A 5 1 7 V、E
 PHB 4 P 2 3 1 S、EPHB 4 V 5 4 7 M、EPHB 4 D 5 7 6 G、EPHB 4 10
 I 6 1 0 T、EPHB 4 E 8 9 0 D、EPHB 4 A 9 5 5 V、EPHB 6 G 3 5
 3 _ E 4 7 1 d e l、EPHB 6 A 3 6 9 T、EPHB 6 L 5 8 0 F、EPHB 6
 E 6 1 5 K、EPHB 6 A 6 4 7 V、EPHB 6 S 7 8 5 R、EPHB 6 R 8 1 1
 C、FAK S 3 2 9 I、FAK Q 4 4 0 R、FAK A 4 7 2 V、FAK P 9 0 1
 S、FER I 2 4 0 T、FER Q 5 2 6 L、FER Q 5 9 9 R、FES M 3 2 3
 V、FES L 6 9 0 M、FES V 7 2 4 M、FGFR 1 R 7 8 H、FGFR 1 P
 2 5 2 S、FGFR 1 A 2 6 8 S、FGFR 1 G 5 3 9 _ K 5 4 0 d e l、FGFR
 2 I 5 2 6 T、FGFR 4 Y 3 6 7 C、FLT 3 V 1 9 4 M、FLT 3 D 3 5 8
 V、FLT 3 V 5 5 7 I、FLT 3 G 7 5 7 E、FLT 3 R 8 4 9 H、FRK R
 6 4 Q、FRK G 1 1 9 A、FRK R 4 0 6 H、FYN E 5 2 1 K、HER 2 G 20
 5 1 8 V、HER 2 A 8 3 0 V、HER 2 E 9 3 0 D、HER 2 G 1 0 1 5 E、H
 ER 2 A 1 2 1 6 D、HER 3 N 1 2 6 K、HER 3 R 6 1 1 W、HER 3 R 6
 6 7 H、HER 3 R 1 0 7 7 W、HER 3 R 1 0 8 9 W、HER 3 P 1 1 4 2 H、
 HER 3 L 1 1 7 7 I、HER 4 L 7 5 3 V、HER 4 G 9 3 6 R、IGF 1 R
 T 1 0 4 M、IGF 1 R Y 2 0 1 H、IGF 1 R N 2 0 9 S、INSR L 9 9 1 I
 、ITK R 4 4 8 H、JAK 1 I 3 6 3 V、JAK 1 R 4 9 4 C、JAK 1 N 8
 4 9 f s X 1 6、JAK 2 F 8 5 S、JAK 2 A 3 7 7 E、JAK 2 L 3 8 3 P、
 JAK 2 G 5 7 1 S、JAK 2 E 5 9 2 K、JAK 2 R 1 0 6 3 H、JAK 2 N
 1 1 0 8 S、JAK 3 G 6 2 f s X 4 7、JAK 3 M 5 1 1 I、JAK 3 P 6 9 3
 L、JAK 3 E 6 9 8 K、LCK L 3 6 f s X 8、LCK F 1 5 1 S、LCK R 30
 4 8 4 W、LMTK 2 Q 2 3 8 P、LMTK 2 A 2 5 1 T、LMTK 2 G 5 1 8 V
 、LMTK 2 D 5 2 3 Y、LMTK 2 M 7 5 8 V、LMTK 2 D 7 9 3 G、LMT
 K 2 R 8 2 8 Q、LMTK 2 L 8 7 9 M、LMTK 2 A 1 0 0 8 V、LYN F 1
 3 0 V、MER E 8 3 1 Q、MET T 1 7 I、MET P 3 6 6 S、MET S 6 9
 1 L、NTRK 1 P 4 5 3 f s X 1 5、NTRK 1 L 5 8 5 f s X 7 3、NTRK 1
 G 5 9 5 E、NTRK 1 R 7 4 8 W、NTRK 2 A 5 8 6 V、NTRK 2 V 6 2
 2 I、NTRK 2 A 6 4 7 f s X 5 4、NTRK 3 V 5 3 0 f s X 6、NTRK 3
 G 6 0 8 D、NTRK 3 A 6 3 1 f s X 3 3、PDGFRA G 7 9 D、PTK - 9
 D 2 5 8 E、PTK - 9 K 2 6 5 R、PTK - 9 N 3 3 3 S、PYK 2 S 9 I、P
 YK 2 C 3 9 5 Y、PYK 2 E 4 0 4 Q、PYK 2 D 4 2 4 Y、PYK 2 E 7 9 40
 8 Q、PYK 2 M 8 8 5 L、PYK 2 T 9 7 8 M、RET A 7 5 0 T、RON F
 5 7 4 f s X 2 3、RON Q 9 5 5 H、RON A 1 0 2 2 _ K 1 0 9 0 d e l、RO
 N V 1 0 7 0 f s X 1 2、ROR 1 R 1 8 5 H、ROR 1 R 4 2 9 Q、ROR 1
 S 8 7 0 I、ROR 1 P 8 8 3 S、ROR 2 R 3 0 2 H、ROR 2 C 3 8 9 R、R
 OR 2 D 3 9 0 f s X 4 6、ROR 2 P 5 4 8 S、ROS R 1 8 7 M、ROS D
 7 0 9 f s X 1 6、ROS Q 8 6 5 f s X 9 0、ROS A 1 4 4 3 S、RYK H 2
 5 0 R、RYK R 5 0 4 H、RYK A 5 5 9 T、SYK M 3 4 f s X 3、SYK
 I 2 6 2 L、SYK E 3 1 5 K、SYK A 3 5 3 T、SYK R 5 2 0 S、SYK
 V 6 2 2 A、TEC L 8 9 R、TEC W 5 3 1 R、TEC P 5 8 7 L、TEK A
 6 1 5 T、TEK A 1 0 0 6 T、TIE S 4 7 0 L、TIE M 8 7 1 T、TNK 1 50

A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼポリペプチドを細胞内で発現させるステップと、(b) 前記細胞に試験物質を添加するステップと、および(c) 細胞表現形の変化、または前記ポリペプチドと天然の結合相手との相互作用をモニターするステップとを含む、細胞内でキナーゼ活性を調節する物質を同定するための方法を参照する。

【0065】

あるいは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRFA L221F、PDGFRFA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R62

7 f s X 2 3、RON Y 8 8 4 _ Q 9 3 2 d e l、RON R 8 1 3 _ C 8 1 4 i n s
 Q、RON R 1 3 3 5 G、ROR 1 M 5 1 8 T、ROR 2 T 2 4 5 A、ROR 2
 V 8 1 9 I、ROS T 1 4 5 P、ROS R 1 6 7 Q、ROS I 5 3 7 M、ROS
 S 1 1 0 9 L、ROS D 2 2 1 3 N、ROS K 2 2 2 8 Q、ROS S 2 2 2 9 C、
 ROS C 7 6 f s X、RYK N 9 6 S、RYK F 5 1 6 L、STYK G 2 0 4 S
 、TEK P 3 4 6 Q、TEK V 4 8 6 I、TEK V 6 0 0 L、TNK 1 D 4 7 2
 _ R 4 7 3 d e l、TNK 1 M 5 9 8 V、TNK 1 M 5 9 8 f s X 5、TXK R 6
 3 C、TXK R 3 3 6 Q、TXK Y 4 1 4 f s X 1 5、TYK 2 V 3 6 2 F、TY
 K 2 G 3 6 3 S、TYK 2 I 6 8 4 S、TYK 2 E 9 7 1 f s X 6 7、TYRO 3
 I 3 4 6 N、VEGFR 1 Y 6 4 2 H、VEGFR 1 E 9 8 2 A、VEGFR 1
 P 1 2 0 1 L、VEGFR 2 V 2 9 7 I、VEGFR 2 Q 4 7 2 H、VEGFR 2
 C 4 8 2 R、VEGFR 2 P 1 1 4 7 S、VEGFR 3 Q 8 9 0 H、VEGFR 3
 R 1 3 2 1 Q、ZAP 7 0 K 1 8 6 f s X、および ZAP 7 0 P 2 9 6 _ S 3 0 1 d
 e l のうちの少なくとも 1 つの交互変化を含むキナーゼ変異体は、このような方法に使用
 され得る。

10

【0066】

さらに別の態様において、本発明は、AATYK (AATK)、ABL 1、ACK 1、
 ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CKK 4、CSK、DDR 1、DD
 R 2、EGFR、EPHA 2、EPHA 3、EPHA 4、EPHA 5、EPHA 6、EP
 HB 1、EPHB 2、EPHB 3、EPHB 4、EPHB 6、FAK、FER、FES、
 FGFR 1、FGFR 2、FGFR 4、FLT 3、FRK、FYN、HER 2、HER 3
 、HER 4、IGF 1 R、INSR、ITK、JAK 1、JAK 2、JAK 3、LCK、
 LMTK 2 (AATYK 2 / BREK)、LYN、MER、MET、NTRK 1、NTR
 K 2、NTRK 3、PDGRFA、PTK - 9、PYK 2、RET、RON、ROR 1、
 ROR 2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK 1、TYK 2、T
 YRO 3、VEGFR 1、VEGFR 2、YES 1、および ZAP 7 0 からなる群から選
 択される変異体キナーゼの活性を調節する物質を、治療を必要とする患者に投与すること
 による、増殖性の病気または疾患の治療方法または予防方法を提供する。変異体キナーゼ
 は、AATYK F 1 1 9 5 C、ABL 1 G 4 1 7 E、ABL 1 N 7 8 9 S、ABL 1
 G 8 8 3 f s X 1 2、ACK 1 H 3 7 Y、ACK 1 E 1 1 1 K、ACK 1 R 1 2
 7 H、ACK 1 M 3 9 3 T、ACK 1 A 6 3 4 T、ACK 1 S 6 9 9 N、ACK 1
 P 7 3 1 L、ACK 1 R 7 4 8 W、ACK 1 G 9 4 7 D、ACK 1 S 9 8 5 N、
 ALK G 1 5 8 0 V、ARG E 3 3 2 K、ARG V 3 4 5 A、ARG K 4 5 0 R
 、ARG M 6 5 7 I、ARG P 6 6 5 T、ARG R 6 6 8 C、ARG Q 6 9 6 H
 、ARG K 9 3 0 R、ARG S 9 6 8 F、ARG Q 9 9 4 H、AXL M 5 6 9 I
 、AXL M 5 8 9 K、AXL G 8 3 5 V、BMX A 1 5 0 D、BMX S 2 5 4 d
 e l、BMX N 2 6 7 I、BRK W 7 8 f s X 5 8、BTK M 4 8 9 I、BTK
 W 5 8 8 C、CKK 4 D 1 0 6 N、CKK 4 T 4 1 0 S、CKK 4 M 7 4 6 L、C
 CK 4 Q 9 1 3 H、CSK Q 2 6 X、DDR 1 R 6 0 C、DDR 1 V 1 0 0 A、
 DDR 1 R 2 4 8 W、DDR 2 M 1 1 7 I、DDR 2 R 4 7 8 C、EGFR N 1
 1 5 K、EGFR A 2 8 9 V、EGFR P 3 3 2 S、EGFR I 6 4 6 L、EGF
 R T 6 7 8 M、EGFR P 7 5 3 S、EGFR E 9 2 2 K、EGFR A 1 1 1 8
 T、EPHA 2 R 3 1 5 Q、EPHA 2 H 3 3 3 R、EPHA 2 G 3 9 1 R、EP
 HA 2 P 4 6 0 L、EPHA 2 H 6 0 9 Y、EPHA 2 M 6 3 1 T、EPHA 2
 G 6 6 2 S、EPHA 2 V 7 4 7 I、EPHA 2 L 8 3 6 R、EPHA 2 E 9 1 1
 K、EPHA 2 V 9 3 6 M、EPHA 2 R 9 5 0 W、EPHA 3 S 4 6 F、EPH
 A 3 E 5 3 K、EPHA 3 A 7 7 7 G、EPHA 4 V 2 3 4 F、EPHA 4 S 8
 0 3 A、EPHA 4 M 8 7 7 V、EPHA 5 N 8 1 T、EPHA 5 E 8 5 K、EP
 HA 5 A 6 7 2 T、EPHA 5 V 8 9 1 L、EPHA 5 A 9 5 7 T、EPHA 5
 R 9 8 1 L、EPHA 6 N 2 9 1 H、EPHA 6 G 5 1 3 E、EPHA 6 L 6 2 2

20

30

40

50

F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB
 2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P27
 3L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、E
 PHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4
 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E89
 0D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353_E471del、EPHB6
 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647
 V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK
 Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240T、FER
 Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690M、FES
 V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S
 、FGFR1 G539_K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y3
 67C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT
 3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FR
 K R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、
 HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D、HER3
 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、
 HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4
 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201
 H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1
 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85
 S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2
 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fs
 X47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK
 L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P
 、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMT
 K2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L
 879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E831Q、ME
 T T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX
 15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R74
 8W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX
 54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631
 fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265
 R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E
 404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PY
 K2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q95
 5H、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR
 1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S
 、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、RO
 R2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q86
 5fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RY
 K A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、
 SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、T
 EC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、
 TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T
 、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TY
 K2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S3
 24C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、
 TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VE
 GFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEG

10

20

30

40

50

FR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む。いくつかの態様において、疾患は癌である。

【0067】

他の態様において、増殖性の病気または疾患の治療方法または予防方法は、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、CKK4、CSFR1、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群から選択される、このような病気または疾患に関連するキナーゼ変異体の活性を調節する物質を、治療を必要とする患者への投与を含む。これらのキナーゼは、AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813_C814insQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TX

K R 3 3 6 Q、T X K Y 4 1 4 f s X 1 5、T Y K 2 V 3 6 2 F、T Y K 2 G 3 6 3 S、T Y K 2 I 6 8 4 S、T Y K 2 E 9 7 1 f s X 6 7、T Y R O 3 I 3 4 6 N、V E G F R 1 Y 6 4 2 H、V E G F R 1 E 9 8 2 A、V E G F R 1 P 1 2 0 1 L、V E G F R 2 V 2 9 7 I、V E G F R 2 Q 4 7 2 H、V E G F R 2 C 4 8 2 R、V E G F R 2 P 1 1 4 7 S、V E G F R 3 Q 8 9 0 H、V E G F R 3 R 1 3 2 1 Q、Z A P 7 0 K 1 8 6 f s X、および Z A P 7 0 P 2 9 6 _ S 3 0 1 d e l のうちの少なくとも1つの交互変化を含む。

【0068】

本発明は、本発明の変異キナーゼポリペプチドまたは相当する配列を含む、ヒト細胞を選別する方法も提供する。本方法は、本明細書において本発明の変異体キナーゼを同定するための方法（例えば、クローニング、サザンブロットまたはノーザンブロット解析、*in Situ* ハイブリダイゼーション、PCR増幅など）として記載されている、当該技術分野において常法かつ標準である技術を用いたヒト細胞における変異体ポリペプチドの同定に関連する。

【0069】

したがって、さらなる態様において、本発明は病気または疾患の診断ツールとしての、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体をコードする核酸を検出する方法を包含する。本方法は、(a) サンプルと、ハイブリダイゼーションアッセイ条件下で、(i) A A T Y K F 1 1 9 5 C、A B L 1 G 4 1 7 E、A B L 1 N 7 8 9 S、A B L 1 G 8 8 3 f s X 1 2、A C K 1 H 3 7 Y、A C K 1 E 1 1 1 K、A C K 1 R 1 2 7 H、A C K 1 M 3 9 3 T、A C K 1 A 6 3 4 T、A C K 1 S 6 9 9 N、A C K 1 P 7 3 1 L、A C K 1 R 7 4 8 W、A C K 1 G 9 4 7 D、A C K 1 S 9 8 5 N、A L K G 1 5 8 0 V、A R G E 3 3 2 K、A R G V 3 4 5 A、A R G K 4 5 0 R、A R G M 6 5 7 I、A R G P 6 6 5 T、A R G R 6 6 8 C、A R G Q 6 9 6 H、A R G K 9 3 0 R、A R G S 9 6 8 F、A R G Q 9 9 4 H、A X L M 5 6 9 I、A X L M 5 8 9 K、A X L G 8 3 5 V、B M X A 1 5 0 D、B M X S 2 5 4 d e l、B M X N 2 6 7 I、B R K W 7 8 f s X 5 8、B T K M 4 8 9 I、B T K W 5 8 8 C、C C K 4 D 1 0 6 N、C C K 4 T 4 1 0 S、C C K 4 M 7 4 6 L、C C K 4 Q 9 1 3 H、C S K Q 2 6 X、D D R 1 R 6 0 C、D D R 1 V 1 0 0 A、D D R 1 R 2 4 8 W、D D R 2 M 1 1 7 I、D D R 2 R 4 7 8 C、E G F R N 1 1 5 K、E G F R A 2 8 9 V、E G F R P 3 3 2 S、E G F R I 6 4 6 L、E G F R T 6 7 8 M、E G F R P 7 5 3 S、E G F R E 9 2 2 K、E G F R A 1 1 1 8 T、E P H A 2 R 3 1 5 Q、E P H A 2 H 3 3 3 R、E P H A 2 G 3 9 1 R、E P H A 2 P 4 6 0 L、E P H A 2 H 6 0 9 Y、E P H A 2 M 6 3 1 T、E P H A 2 G 6 6 2 S、E P H A 2 V 7 4 7 I、E P H A 2 L 8 3 6 R、E P H A 2 E 9 1 1 K、E P H A 2 V 9 3 6 M、E P H A 2 R 9 5 0 W、E P H A 3 S 4 6 F、E P H A 3 E 5 3 K、E P H A 3 A 7 7 7 G、E P H A 4 V 2 3 4 F、E P H A 4 S 8 0 3 A、E P H A 4 M 8 7 7 V、E P H A 5 N 8 1 T、E P H A 5 E 8 5 K、E P H A 5 A 6 7 2 T、E P H A 5 V 8 9 1 L、E P H A 5 A 9 5 7 T、E P H A 5 R 9 8 1 L、E P H A 6 N 2 9 1 H、E P H A 6 G 5 1 3 E、E P H A 6 L 6 2 2 F、E P H B 1 A 3 9 V、E P H B 1 I 8 3 7 M、E P H B 2 A 8 3 V、E P H B 2 S 9 8 R、E P H B 2 V 1 3 6 M、E P H B 2 R 2 7 0 Q、E P H B 2 P 2 7 3 L、E P H B 2 R 3 6 9 Q、E P H B 2 E 6 8 6 K、E P H B 2 V 7 6 2 L、E P H B 3 P 6 d e l、E P H B 3 A 5 1 7 V、E P H B 4 P 2 3 1 S、E P H B 4 V 5 4 7 M、E P H B 4 D 5 7 6 G、E P H B 4 I 6 1 0 T、E P H B 4 E 8 9 0 D、E P H B 4 A 9 5 5 V、E P H B 6 G 3 5 3 _ E 4 7 1 d e l、E P H B 6 A 3 6 9 T、E P H B 6 L 5 8 0 F、E P H B 6 E 6 1 5 K、E P H B 6 A 6 4 7 V、E P H B 6 S 7 8 5 R、E P H B 6 R 8 1 1 C、F A K S 3 2 9 I、F A K Q 4 4 0 R、F A K A 4 7 2 V、F A K P 9 0 1 S、F E R I 2 4 0 T、F E R Q 5 2 6 L、F E R Q 5 9 9 R、F E S M 3 2 3 V、F E S L 6 9 0 M、F

10

20

30

40

50

ES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BRK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SY

K、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択される変異キナーゼポリペプチドの核酸標的領域、または、

(ii) AATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CCK4 P693L、CCK4 E745D、CCK4 A777V、CCK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813_C814insQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_S301delのうちの少なくとも1つの交互変化を含む、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、CCK4、CSFR1、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK

3、PDGFRFA、PDGFRFB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群から選択されるキナーゼ変異体の核酸標的領域と、ハイブリダイズする核酸プローブとを接触させるステップを含む。プローブは変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体、それらの断片をコードする核酸配列、または配列および断片の相補体を含む、および(b)プローブの存在または量の検出：標的領域へのハイブリッドは疾患を示唆する。

【0070】

本発明の特定の態様において、病気または疾患は、例えば、癌などの、増殖性の病気または疾患である。

【0071】

特定の態様において、本発明の核酸プローブは、変異領域が含まれているという条件で、配列番号1-256および513-642に記載の、少なくとも6、12、75、90、105、120、150、200、250、300または350の連続的なアミノ酸配列をコードするキナーゼ標的領域、対応する全長アミノ酸配列、またはそれらの機能的な派生物とハイブリダイズする。ハイブリダイゼーション条件は、他の核酸分子の存在下でキナーゼ遺伝子にのみハイブリダイゼーションが起こる条件でなければならない。ストリンジントなハイブリダイゼーション条件下では、高度に相補的な核酸配列のみがハイブリダイズする。一般的にこのような条件は、連続的な20のヌクレオチド中に1つ以上のミスマッチを有する核酸のハイブリダイゼーションを妨げる。

【0072】

サンプル中の変異または変化したキナーゼ核酸の検出によって診断された疾患は、癌を含み得る。本発明の核酸プローブ法に適切な試験サンプルは、例えば、細胞または細胞の核酸抽出物、または生体の体液を含む。上記の方法に使用したサンプルは、アッセイフォーマット、検出方法およびアッセイされる組織、細胞または抽出物の性質に基づいて変動する。細胞の核酸抽出物を準備する方法は、当技術分野において既知であり、本方法の利用と共存できるサンプルを獲得する目的で、容易に適合できる。

【0073】

上記の本発明の要約は制限するものではなく、および本発明の他の特徴および利点は、下記の発明の詳細な説明、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0074】

本発明は、制限されない実施例およびそれに伴う図面と併せて考慮した場合に、発明の詳細な説明を参照してより理解されるだろう。

【0075】

【図1】図1Aは組織サンプルの起源およびそれらに由来する腫瘍細胞株の数を、図1Bは5つの皮膚由来の腫瘍細胞株の遺伝子変異のパターンを、および図1Cは、腫瘍細胞株のチロシンキナーゼトランスクリプトームの評価における体細胞性（塗りつぶしなし）または生殖系列（塗りつぶしあり）変化の数を、それぞれ示す。

【0076】

【図2】図2は、腫瘍細胞株および対照サンプルで検出されたFGFR4遺伝子の遺伝子変異を図示する。

【0077】

【図3】図3Aは、276の癌細胞株および対照サンプルのTKT中で同定された非同義多型の生殖系列の変化の比率を図示する（MS=ミスセンス置換、NS=ナンセンス置換、DEL=欠失、INS=挿入）。図3Bは、同定された多型のドメイン局在を示す。図3Cは、生殖系列の変化の組織分布を図示する（BL=膀胱；BS=骨および軟組織；BA=脳；BE=乳房；CV=頸部および外陰部；CO=大腸；EP=子宮内膜および胎盤；HN=頭部および頸部；HL=造血系およびリンパ系；KI=腎臓；LI=肝臓；LU=肺；OV=卵巣；PA=膵臓；PR=前立腺；SK=皮膚；ST=胃；TE=精巣；T

10

20

30

40

50

Y = 甲状腺、NO = 正常対照サンプル)。

【0078】

【図4】図4は、異なる腫瘍型および／または対照サンプルにおける多型の出現頻度の相違を図示する。ホモ接合型(HO;塗りつぶしあり)および(A)EGFR R521K、(B)TYK2 V362Fおよび(C)TNK1 M598delinsEVRS Hxのヘテロ接合型(HE;塗りつぶしなし)のキャリアの頻度が測定された。少なくとも10サンプルにおける、対応する遺伝子の発現を有する組織起源(略号については、図1の説明、上記を参照)のみが、この解析のために選択された。

【0079】

【図5】図5は、254の腫瘍細胞株由来のすべての転写PTK遺伝子中に同定された非同義体細胞変異の分布を示す。Aは体細胞変異の比率である。ミスセンス(MS)またはナンセンス(NS)置換、欠失(DEL)および挿入(INS)ならびに頻度カテゴリー(1、2-5、6-10または10以上の患者サンプル)への割り当てが示されている。Bは同定した変異のドメイン局在である。定義されたドメインまたは他のタンパク質領域における局在を意味する。Cは、弧発性変化の組織分布である。それぞれの体細胞変異について、組織分布(略号は図3の説明を参照)が測定され(図35)およびここに文字列に関連した(text-related)実施例のために表示する。組になっている数字は、変異の数および与えられた腫瘍型における発現陽性細胞株を意味する。新規の体細胞変異は太字で強調されている。

【0080】

【図6】図6は、選択された遺伝子における既知のおよび新規の遺伝子変異の説明である。Aは、SYKである。ドメイン構成および遺伝子変異の配置が表示されている。Bは、FGFR1-4の配列比較である。FGFR1-4における、通常ドメイン構成(中段)およびIG-D2とIG-D3-ドメイン(上段)とをつなぐリンカー領域の配列比較、ならびに細胞外膜近傍領域の一部(下段)が例示されている。選択細胞株において同定された遺伝子変異は、下段に例示されており、既知の配列変異体はドメイン構造のグラフ表示で上段に示されている。多型は下線部で示され、体細胞変異は強調されていない。丸カッコ内の数字は、影響を受けた無関係の細胞株の数を意味する。(SH2:Srcホモロジー2ドメイン;TK:チロシンキナーゼドメイン;S:シグナルペプチド;TM:膜貫通ドメイン;IG:免疫グロブリン様ドメイン)。

【0081】

【図7】図7は、リアルタイムPCRで測定した、肝細胞癌(HCC)患者(n=57)中の、腫瘍対近傍の正常組織中における、FGFR4の過剰発現を示す。

【0082】

【図8】図8は、図7で示した検出されたFGFR4の過剰発現に対応するCt値を示す。

【0083】

【図9】図9は、一塩基多型G388RはHCC患者を含むアジア人に高度に現れていることを示す。

【0084】

【図10】図10は、HCC患者における肝細胞癌に対する診断マーカーである、癌胎児性タンパク質α-フェトタンパク質(AFP)レベルを図示する。ヘパトーマの患者においては、AFPレベルの増加の頻度は腫瘍量と相関する(HCC患者の60-70%がAFP亢進を示す)。図10は、ホモ接合型388Arg遺伝子型は腫瘍摘出箇所におけるAFP分泌の増加と相関することを示す。

【0085】

【図11】図11は、50および100ng/mlの特異的リガンドFGF19を用いた、HCC細胞株HuH7におけるFGFR4刺激によって引き起こされたAFP産生の増加を示す。

【0086】

【図12】図12は、50および100 ng/mlの特異的リガンドFGF19を用いた、HCC細胞株HepG2におけるFGFR4刺激によって引き起こされたAFP産生の増加を示す。

【0087】

【図13】図13は、siRNAによるFGFR4の遺伝子サイレンシングを図示する。A=対照siRNA、B=FGFR4 siRNA。

【0088】

【図14】図14は、siRNAによるFGFR4の遺伝子サイレンシング後の、HuH7細胞におけるAFPの産生を示す。

【0089】

【図15】図15は、0、1、5および10 μMの市販の非選択的FGFR阻害剤PD173074への曝露後の、HuH7細胞におけるAFP産生を示す。SF=無血清である。

【0090】

【図16】図16は、FGFR阻害剤PD173074に曝露されたHuH7の生存度を図示する。非常に強い非増殖性の効果が観測された。

【0091】

【図17】図17は、TEC変異体のチロシンリン酸化反応の減少を図示する。チロシンリン酸化反応の減少はTEC L89R、TEC W531RおよびTEC P587Lで観測されたが、TEC R563Kでは観測されなかった（IP=免疫沈降、IB=免疫ブロット、α-HA=抗ヘマグルチニン抗体、α-PY=抗リン酸チロシン抗体）。

【0092】

【図18】図18は、本発明者によって同定されたTEC-キナーゼの遺伝子変異を図示する（TEC L89R、TEC W531R、およびTEC P587L）。

【0093】

【図19】図19は、MAPKリン酸化反応の減少で示される、TEC変異体のMAPKシグナリングの減少を示す。MAPK経路の活性化は、TEC L89R、TEC W531R、およびP587Lでは観測されなかった。

【0094】

【図20】図20は、野生型TECとTEC変異体とを比較するために行った、c-fos遺伝子レポーターアッセイ（HEK293細胞、18時間）を図示する。TECキナーゼは、B細胞受容体誘導性c-fosプロモーター活性に参与する（Aoki, N. 等、J Biol Chem. 2004 Mar 12; 279(11):10765-10775(2004)、Epub 2003 Dec 16）。野生型TECおよびTEC R563Kの過剰発現は、ルシフェラーゼ発現の増加を示したが、TEC L89R、TEC W531R、TEC P589LおよびTEC KMは示さなかった。

【0095】

【図21】図21は、TEC変異体の減少したStat3活性化を図示する。

【0096】

【図22】図22は、myc-ユビキチンおよび目的のFlag-タンパク質が形質移入されたHEK293の試験管内ユビキチン化アッセイを示す。985番目のアミノ酸のセリンからアスパラギンへの交換は、タンパク質にユビキチン化に感受性の低い、高い安定性をもたらした。

【0097】

【図23】図23は、HEK293細胞内でのTYK2変異体の過剰発現を示す。

【0098】

【図24】図24は、腫瘍細胞株、対照細胞株、および健常者由来の組織を図示する。評価において解析された腫瘍細胞株、正常細胞株、および健常者由来の組織の名前、起源、参照番号、および供給者/供給源が特定されている。関連する腫瘍細胞株は、括弧でくくられたアスタリスクおよび同じ数字で示される（ATCC: The American

10

20

30

40

50

Type Culture Collection、Manassas (VA)、USA; DKFZ: Tumorbank Deutsches Krebsforschungszentrum、Heidelberg、Germany; DSMZ: German Collection of Microorganisms and Cell Cultures、Braunschweig、Germany; ECACC: The European Collection of Cell Cultures、Porton Down、Salisbury、UK)。

【0099】

【図25】図25は、使用した原発性腫瘍サンプルをリストしている。55の原発性腎臓癌、原発性前立腺癌および原発性乳癌サンプルの同定がリストされている。

10

【0100】

【図26】図26は、PCR増幅に使用したプライマーおよび、PTK遺伝子の配列解析を示す。

【0101】

【図27】図27は、PCR増幅に使用したプライマー、およびゲノムDNAを鋳型として用いたPTK遺伝子断片の配列解析を示す。

【0102】

【図28】図28は、PTK参照配列のNCBI受入番号を意味する。配列比較の参照となるNCBIの受入番号(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)配列ファイルが記載されている。

20

【0103】

【図29】図29は、cDNAサンプル中で同定された遺伝子変異を記載している。解析されたすべてのcDNAサンプルにおける配列の違いを示す。先行文献に記載の変化は規定されている。ホモ接合性(HO)またはヘテロ接合性(HE)を示す。

【0104】

【図30】図30は、PTK遺伝子の転写産物における体細胞性および生殖系列の変化に関する、それぞれの腫瘍および対照細胞株の評価を示す。体細胞変異は下線で示す。

【0105】

【図31】図31は、276の腫瘍細胞株および対照サンプルの転写産物において同定された体細胞性および生殖系列の変化に関するPTK遺伝子の評価を図示する。それぞれのチロシンキナーゼ遺伝子に対して、同定された遺伝子変異のスペクトル、および対応する影響を受けた腫瘍細胞株または対照サンプルのパターンが示されている。受容体および非受容体チロシンキナーゼ遺伝子は、サブファミリーへの分類を反映し、癌細胞株は組織起源によって細分される。所定の配列変異体を有するサンプル数の全体を意味する。ヘテロ接合型は、シャープ(#:hash)で示される。

30

【0106】

【図32】図32は、同定された体細胞の変化の、アミノ酸配列(「タンパク質」)および核酸配列(「nt」)の両方の配列番号を記載している。

【0107】

【図33】図33は、同定された生殖系列の変化の、アミノ酸配列(「タンパク質」)および核酸配列(「nt」)の両方の配列番号を記載している。

40

【0108】

【図34】図34は、フレームシフト変化および挿入を特定する。詳細なアミノ酸配列の情報は、選択したフレームシフト(fs)変化および挿入を提供する。配列変化の用語は、Human Genome Variation Society (HGVS; Kong-Beltran, M等、Cancer Res, 66:283-289(2006))の提案に基づく。

【0109】

【図35】図35は、同定された多型のドメイン局在および組織分布を図示する(Ig様ドメインの略語: [A]=H199_Q247delins48; [B]=T311_Q4

50

22 del (Bounacer等、2002、上記を参照)*。

【0110】

【図36】図36は、原発性腫瘍サンプルから解析された遺伝子変異を示す。

【0111】

【図37】図37は、同定された体細胞変異のドメイン局在および組織分布を図示する。

【0112】

【図38】図38は、254の腫瘍細胞株由来の転写されたPTK遺伝子中の体細胞変異の絶対数を図示する。

【0113】

【図39】図39は、転写されたPTK遺伝子の規準化した変異頻度を図示する。254の腫瘍細胞株間の発現状態に関して規準化した体細胞変異の頻度は、それぞれのPTK遺伝子へ提供され、かつ1MbのcDNAあたりの変異の数として示した。

【0114】

[発明の詳細な説明]

本発明は、変化したキナーゼポリペプチド、このようなポリペプチドをコードする核酸、このような核酸を含む細胞、このようなポリペプチドに対する抗体、このようなポリペプチドを利用するアッセイ、および上記に関連した方法に関連する。本発明は、ヒト悪性腫瘍に関与する変異キナーゼポリペプチドおよびキナーゼ変異体の同定に基づく。本発明のポリペプチドおよび核酸は、所定の配列が本明細書中に示される場合、既知の、および標準的な合成技術を用いて産生し得る。

【0115】

本明細書中で用いられる用語「核酸分子」は、一本鎖、二本鎖またはそれらの組み合わせなどのすべての可能な形態における任意の核酸を参照する。核酸は、例えばDNA分子、RNA分子、核酸アナログまたは核酸化学を用いて産生されたDNAまたはRNAのアナログ、ロックド核酸分子(LNA)、タンパク質核酸分子(PNA)およびtecto-RNA分子(例えば、Liu, B. 等、J. Am. Chem. Soc. 126, 4076-4077 (2004))を含む。LNAは、C4'とO2'間にメチレン架橋を有する、改変したRNA骨格を有し、それぞれの分子により高い二本鎖安定性およびヌクレアーゼ耐性を提供する。DNAまたはRNAは、ゲノムまたは合成物起源であり得る。それぞれの核酸は、さらに非天然型核酸アナログを含み得、および／またはアフィニティータグまたはラベルと連結し得る。

【0116】

多くの核酸アナログが既知であり、かつ本発明の方法における核酸に使用することができる。ヌクレオチドアナログは、例えば塩基、糖、またはリン酸部分に修飾を含むヌクレオチドである。実施例で例示するように、siRNAの2'-OH残基の、2'-F、2'-OMeまたは2'-H残基への置換は、それぞれのRNAの生体内での安定性を改善することが知られている。塩基部分の修飾は、A、C、G、およびT/Uの天然型および合成による修飾、ウラシル-5-イル、ヒポキサンチン-9-イル、および2-アミノアデニン-9-イルなどの異なるプリンまたはピリミジン塩基、ならびに非プリンまたは非ピリミジンヌクレオチド塩基を含む。他の核酸アナログは一般的な塩基として振る舞う。一般的な塩基は、3-ニトロピロールおよび5-ニトロインドールを含む。一般的な塩基は、任意の他の塩基と塩基対を形成することができる。塩基修飾は、例えば二本鎖安定性の増加などの特有の性質を達成するために、例えば2'-O-メトキシエチルなどの糖修飾と、しばしば組み合わせることができる。

【0117】

I. 本発明の核酸

上記で述べたように、本発明は変異体タンパク質キナーゼポリペプチドをコードする核酸分子にも関連する。いくつかの態様において、変異体タンパク質キナーゼポリペプチドは、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、E

PHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BRK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70のうちの一つである。これらの変異体キナーゼは、
AATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H
、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del
、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CKK4 D106N、CKK4 T410S、CKK4 M746L、CKK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115
K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、
EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I3

63V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、
 JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E5
 92K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX4
 7、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L
 36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、L
 MTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2
 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L87
 9M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E831Q、MET
 T171I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15
 、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W 10
 、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54
 、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fs
 X33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、
 PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E40
 4Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2
 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H
 、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR1
 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、R
 OR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2
 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865f 20
 sX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK
 A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SY
 K A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC
 W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TI
 E S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、T
 YK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2
 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324
 C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TY
 RO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGF 30
 R1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR
 2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T
 155M、およびZAP70 M549Vのうちの1つ以上の変異を含む。

【0118】

他の態様において、本発明は、タンパク質キナーゼポリペプチド変異体をコードする核
 酸分子を対象とする。いくつかの態様において、タンパク質キナーゼポリペプチド変異体
 はAATYK (AATK)、ACK1、AXL、CKK4、EPHA1、EPHA2、
 EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BR
 EK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、P
 YK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1
 、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70のうちの一つであり、およびAATY 40
 K G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T
 1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CKK4 P693L、CC
 K4 A777V、CKK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R8
 76H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926deli
 nsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E41
 3fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A49
 6T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK
 3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、P
 DGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB T464M、PT
 K-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q 50

4 7 3 _ D 5 1 5 d e l、R O N R 6 2 7 f s X 2 3、R O N R 8 1 3 _ C 8 1 4 i
n s Q、R O S C 7 6 f s X、R Y K F 5 1 6 L、T E K V 6 0 0 L、T N K 1
D 4 7 2 _ R 4 7 3 d e l、T N K 1 M 5 9 8 f s X 5、T X K R 6 3 C、T X K
Y 4 1 4 f s X 1 5、T Y K 2 E 9 7 1 f s X 6 7、V E G F R 1 Y 6 4 2 H、V E
G F R 1 E 9 8 2 A、V E G F R 1 P 1 2 0 1 L、V E G F R 2 C 4 8 2 R、V E
G F R 3 R 1 3 2 1 Q および Z A P 7 0 K 1 8 6 f s Xのうちの少なくとも1つ生
殖系列の変化を含む。

【0119】

本発明の特定の態様において、核酸分子は単離、濃縮または精製され得る。前記核酸分子にコードされる変異キナーゼポリペプチドは、配列番号1 - 256、513 - 516、519、524 - 525、527 - 528、533、537 - 538、543、547 - 550、562、571 - 573、583 - 587、589 - 591、598、600 - 601、607、616、620 - 621、623 - 624、626、630、632 - 634、637、および640 - 641に記載のアミノ酸配列を含むか、これらを基本的に含むか、またはこれらからなることができる。変異または変異領域が保持されている限り、配列番号1 - 256、513 - 516、519、524 - 525、527 - 528、533、537 - 538、543、547 - 550、562、571 - 573、583 - 587、589 - 591、598、600 - 601、607、616、620 - 621、623 - 624、626、630、632 - 634、637、および640 - 641に記載の、前記アミノ酸配列の変異キナーゼポリペプチド断片をコードする核酸も含む。いくつかの態様において、これらの断片は、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも30または少なくとも35アミノ酸長である。

【0120】

核酸に関連した「単離」とは、天然物から単離されたまたは合成されたDNAおよびRNAを含む、互いに接合したヌクレオチドのポリマーを意味する。本発明の単離された核酸は、自然界には純粋または分離状態では存在しない。用語「単離された」の使用は、自然発生的な配列が正常な細胞性（すなわち、染色体性）環境から除去されることを意味する。したがって、配列は、無細胞溶液内に存在し得、または異なる細胞環境に置かれ得る。この用語は、配列が存在するヌクレオチド鎖のみであることを意味しないが、基本的に自然界で核酸と関連する非ヌクレオチド物質がない状態（少なくとも純度約90 - 95%）であるため、単離された染色体とは区別される。

【0121】

核酸に関連した用語「濃縮された」の使用は、特異的なDNAまたはRNA配列が、正常または疾患細胞、もしくは配列が取得された細胞内より顕著に高い（2 - 5倍）細胞内または目的の溶液に存在する全体DNAまたはRNA画分を構成することを意味する。これは、存在する他のDNAまたはRNAを減らすこと、または特異的なDNAまたはRNA配列の量を増やすこと、もしくはこれらの組み合わせによって達成することができる。しかしながら、濃縮することは他のDNAまたはRNA配列が存在しないことを意味せず、目的の配列の相対量が顕著に増加することを単に定義していることに留意されたい。

【0122】

用語「顕著な」は、増加のレベルがこのような増加をもたらす個人にとって有益であること、かおよび一般的には少なくとも約2倍、少なくとも約5 - 約10倍またはそれ以上のような、他の核酸との相対的な増加を意味するのに用いられる。この用語は、他の供給源由来のDNAまたはRNAの存在がないことも意味しない。説明に役立つ実例としては、DNAの別の供給源は、例えば、酵母または細菌ゲノム、もしくはクローニングベクターを含む。この用語は、あるmRNAのレベルが他のmRNA種と比較して自然発生的に増加し得る、ウイルス感染、または腫瘍型成長などの自然発生的な事象を区別する。つまり、この用語は、所望の核酸の比率の増加を干渉される状態のみにおよぶことを意味する。

【0123】

核酸配列が精製された形態で存在することは、いくつかの目的において有利である。核酸に関連した用語「精製した」は、（均一な調製などの）絶対純度を必要としない。代わりに、この用語は配列が自然環境より比較的純度が高い（自然状態レベルと比較して、このレベルは、例えば、 mg/ml 単位で少なくとも2－5倍以上でなければならない）指標を表す。cDNAライブラリーから単離された個々のクローンは、電気泳動的な均一性で精製し得る。これらのクローンより得られた特許請求の範囲のDNA分子は、全体DNAまたは全体RNAより直接得ることができる。cDNAクローンは自然発生的なものではなく、むしろ一般的には部分的に精製した自然発生物（メッセンジャーRNA）の処置を経て得られる。mRNAからのcDNAライブラリーの構築は、合成物質（cDNA）の創製に関連し、かつ純粋な個々のcDNAクローンは、cDNAライブラリーを有する細胞のクローン選択によって、合成ライブラリーから単離することができる。したがって、mRNAからのcDNAライブラリーの構築、および特有のcDNAクローンの単離を含むプロセスは、およそ 10^6 倍精製した天然メッセンジャーをもたらす。したがって、 10^2 または 10^3 倍を含む、さらに 10^4 または 10^5 倍を含む、少なくとも10倍の精製が、明確に意図される。

10

【0124】

本明細書中で用いられる「変異キナーゼポリペプチド」は、体細胞変異を含むタンパク質キナーゼポリペプチドを意味する。このような変異は、1つ以上のアミノ酸の欠失、挿入または置換であり得る。いくつかの態様において、この用語は、所望の変異が前記アミノ酸配列に含まれているという条件で、配列番号1－256に記載のアミノ酸配列、または対応する全長アミノ酸配列の、少なくとも約50、約100、約200、または約300アミノ酸の連続的な配列を参照する。変異が、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸配列において未熟な終止コドンを導入する場合、配列は50アミノ酸より短くあり得る。すなわち、それぞれの遺伝子の完全コード配列、または全長核酸配列の任意の部分、ポリペプチドの変異が保持されている限り、キナーゼポリペプチドは全長核酸配列によってコードされることができる。

20

【0125】

アミノ酸配列は、配列番号1－256に示す配列と、またはそれらの断片と実質的に類似するであろう。配列番号1－256の配列またはそれらの断片のうちのいずれか一つと実質的に類似する配列は、いくつかの態様において、所望の変異が保持されているという条件で、配列番号1－256の配列と、少なくとも約80、例えば少なくとも約90%同一である（いくつかの態様において、少なくとも約95%または99－100%）。

30

【0126】

用語「キナーゼ変異体」または「タンパク質キナーゼポリペプチド変異体」は、生殖系列の変化を含むキナーゼポリペプチドに関連する。このような変化は1つ以上のアミノ酸の欠失、挿入または置換であり得、かつ一塩基多型（SNPs）を含み得る。このような変化それ自身が、病気によるものでなくとも、例えば、ヒト悪性腫瘍などの増殖性の疾患および病気の、性質、発生および進行に関与し得る本発明に関連する、いくつかの態様における用語「キナーゼ変異体」は、前記変化は前記アミノ酸配列に含まれているという条件で、配列番号513－642に記載のアミノ酸配列、または対応する全長アミノ酸配列の、少なくとも約50、約100、約200、または約300アミノ酸の連続的な配列を参照する。変異が、変異キナーゼポリペプチドをコードする核酸配列において未熟な終止コドンを導入する場合、配列は50アミノ酸より短くあり得る。すなわち、それぞれの遺伝子の完全コード配列、または全長核酸配列の任意の部分、ポリペプチドの変異が保持されている限り、キナーゼポリペプチドは全長核酸配列によってコードされることができる。

40

【0127】

アミノ酸配列は、配列番号513－642に示す配列と、またはそれらの断片と実質的に類似するであろう。配列番号513－642の配列またはそれらの断片のうちのいずれか一つと実質的に類似する配列は、いくつかの態様において、所望の変異が保持されているという条件で、配列番号513－642の配列と、少なくとも約80、例えば少なくと

50

も約90%同一である（いくつかの態様において、少なくとも約95%または99-100%）。

【0128】

「同一性」は、類似度または関連性を測定する配列の特性を意味する。同一性は、同じ残基数を全体の残基数およびギャップ数で割った後、100を掛けることで測定される。

【0129】

「ギャップ」とは、アミノ酸の付加または欠失の結果できた配列比較中の間隙である。したがって、まったく同じ配列の2つのコピーは100%の同一性を有するが、あまり高度に保存されていない、および欠失、付加、または置換を有する配列は、低度の同一性を有し得る。当業者は、例えば、Blast (Altschul等(1997)Nucleic Acids Res. 25:3389-3402)、Blast2 (Altschul等(1990)J. Mol. Biol. 215:403-410)、およびSmith-Waterman (Smith等(1981)J. Mol. Biol. 147:195-197)などのいくつかのコンピュータープログラムが、標準パラメータを用いて配列同一性の決定に利用できることを認識するだろう。

【0130】

核酸またはポリペプチドに関連する用語「変異」または「変異体」は、自然発生的な核酸またはポリペプチドと比較して、1つ以上のヌクレオチドまたはアミノ酸の置換、欠失、または挿入をそれぞれ参照する。

【0131】

核酸またはポリペプチドに関連する用語「変化した」または「変異体」は、それぞれの核酸またはポリペプチドの優性型と比較して、1つ以上のヌクレオチドまたはアミノ酸のそれぞれの多型、すなわち、置換、欠失、または挿入を参照する。

【0132】

上記核酸分子に実質上相補的な核酸分子も、本発明に包含される。本明細書中で用いられる「実質上相補的な」とは、所定の核酸分子が別の核酸と少なくとも90、少なくとも95、または99または100%相補的であるという事実を参照する。用語「相補的な」または「相補体」は、互いに好ましい複合的な相互作用を形成することができる、2つのヌクレオチドを参照する。このような好ましい相互作用は、ワトソン-クリック (Watson-Crick) 塩基対を含む。もし第一の配列のすべてのヌクレオチドが第二の配列のすべてのヌクレオチドと相補的であるなら、核酸配列は別の核酸配列の相補体である。

【0133】

本発明による核酸は、cDNAクローニング、サブトラクティブハイブリダイゼーションまたは当業者に既知の他の定法により、天然物より単離され得る。天然物は任意の生体であり得る。説明に役立つ実例としては、核酸は哺乳動物供給源より単離され得る。例えば、ヒト起源であり得る。天然物は、血液、精液、または組織を含むことができる。

【0134】

用語「哺乳動物」は、例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒツジ、およびヤギ、ネコ、イヌ、サル、類人猿、およびヒトなどの種の、任意の哺乳動物を参照する。

【0135】

本発明の核酸は合成されうるが、これはトリエステル法による合成、または自動DNA合成器を用いることを意味する。

【0136】

変異体キナーゼポリペプチドをコードする本発明の上記核酸分子は、さらに宿主細胞内での転写開始に効果的なベクターまたはプロモーターを含み得る。組換え核酸はあるいは、細胞内で機能的な転写開始領域、キナーゼポリペプチドをコードするRNA配列に相補的な配列、および細胞内で機能的な転写終結領域を含むことができる。特異的なベクターおよび宿主細胞の組み合わせは、本明細書中に述べられている。したがって本発明は、細胞または生体などの組換え起源の核酸も包含する。

【0137】

用語「ベクター」は、細胞内に形質移入し、かつその中で、または細胞ゲノムとは独立して複製することができる、一本鎖または二本鎖環状核酸分子に関連する。環状二本鎖核酸分子は切断、かつその結果制限酵素による処理で直線化することができる。核酸ベクター、制限酵素、および制限酵素による核酸配列の切断の知識の分類は、当業者に容易に利用される。キナーゼをコードする核酸分子は、ベクターを制限酵素で切断した後、2つの部分をライゲーションすることで、ベクター内に挿入することができる。

【0138】

本明細書中で用いられる用語「プロモーター」は、遺伝子配列の発現に必要な核酸配列を参照する。プロモーター領域は生体から生体で変化するが、異なる生体について当業者には既知である。例えば、原核生物においては、プロモーター領域は、プロモーター（RNA転写の開始を命令する）およびRNAに転写された場合、合成開始をシグナルするDNA配列の両方を含む。このような領域は、通常はTATAボックス、キャッピング配列、CAAT配列のなどような転写および翻訳の開始に関連する5'-ノンコーディング配列を含む。

【0139】

本発明による核酸は、配列番号257-512に記載の核酸配列のいずれか一つを含むか、これらを基本的に含むか、またはこれらからなることができる。あるいは本発明の核酸は、配列番号643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771に記載の核酸配列のいずれか一つを含むか、これらを基本的に含むか、またはこれらからなることができる。

【0140】

本明細書中に述べる、単離された核酸分子と機能的な等価物は、本発明の範囲に含まれる。遺伝暗号の縮重は、同じアミノ酸を特定し、かつそれによって同じタンパク質を生じさせる他のコドンによって、特定のコードンの置換を可能にする。メチオニンおよびトリプトファンを除いて、既知のアミノ酸は、一つ以上のコドンによってコードされることができるため、核酸配列は実質上変換することができる。したがって、本発明のキナーゼ遺伝子の部分または全部は、配列番号257-512、643-646、649、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771に示すものと顕著に違う核酸配列を生み出すように合成することができる。コードされたアミノ酸配列自体は、しかしながら、保存される。

【0141】

さらに、核酸配列は、配列番号257-512、643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771に示す核酸製剤またはその派生物の、5'末端および/または3'末端の少なくとも一つのヌクレオチドの付加、欠失または置換の結果である核酸配列を含み得る。任意のヌクレオチドまたはポリヌクレオチドはこの点において使用され得、付加、欠失または置換は核酸配列にコードされる配列番号1-256、513-516、519、524-525、527-528、533、537-538、543、547-550、562、571-573、583-587、589-591、598、600-601、607、616、620-621、623-624、626、630、632-634、637、および640-641のアミノ酸配列を変化させない。例えば本発明は、本発明の核酸配列またはその派生物の5'末端における開始コドンとしてのATGの付加、ま

たは本発明の核酸配列またはその派生物の3'末端における終止コドンとしてのTTA、TAGまたTGAの付加による任意の核酸配列を含むことを目的としている。さらに本発明の核酸分子は、必要ならば、5'末端および／または3'末端に付加された制限エンドヌクレアーゼ認識部位を有する。

【0142】

このような所定の核酸配列の機能的な変化は、外来の核酸配列が融合している非相同的なタンパク質の分泌および／またはプロセッシングを促進する機会を与える。本発明のキナーゼ遺伝子の核酸配列、およびそれらの断片のすべての変化は、遺伝暗号によって可能になり、よって本発明に含まれる。

【0143】

さらに、構造的に改変したポリペプチドを産生するために、コドンの削除または1つ以上のコドンを縮重コドン以外のコドンに置換することができるが、改変しない核酸分子によって産生されたポリペプチドと実質上同じ有用性または活性を有する。当技術分野で認識されているように、核酸分子間の違いが遺伝暗号の縮重に関係していなくとも、産生を生じさせる2つの核酸分子として、2つのポリペプチドは機能的に等価である。

【0144】

II. 核酸プローブ、方法、および変異体キナーゼの検出のためのキット

本発明の核酸分子は、変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体の同定およびクローニングを容易にするためのハイブリダイゼーションプローブの設計、変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体のクローニングを容易にするためのPCRプローブの設計、変異キナーゼポリペプチドおよびキナーゼ変異体に対する抗体の獲得、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチドの設計にも有用である。

【0145】

したがって本発明は、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼポリペプチド変異体をコードする核酸分子を検出するための核酸プローブも対象とする。

【0146】

変異キナーゼポリペプチドはいくつかの態様においてAATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択され得、およびAATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N、CCK4 T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922

10

20

30

40

50

K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353__E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539__K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022__K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262

L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含み得る。

10

【0147】

本発明の核酸プローブは、配列番号257-512のいずれかに記載の、またはこれらと機能的に等価の標的領域にハイブリダイズする核酸配列を含むか、これらを基本的に含むか、またはこれらからなることができる。本発明の核酸プローブの標的領域は、図32で表される変異または変異領域を含むように、結合する。

【0148】

他の態様において、核酸プローブはAATYK (AATK)、ACK1、AXL、CCK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGFRF A、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群より選択されるキナーゼ変異体の検出に適切たり得、ならびにAATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CCK4 P693L、CCK4 A777V、CCK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFR A L221F、PDGFR A S478P、PDGFR B T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON R813_C814insQ、ROS C76fsX、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321Q およびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含み得る。

20

30

40

【0149】

キナーゼ「標的領域」は、前記ヌクレオチド塩基配列が上記の変異または変化のいずれか一つを含む限り、核酸プローブが特異的にハイブリダイズする、配列番号257-512、643-646、649、654-655、657-658、663、667-668、673、677-680、692、701-703、713-717、719-721、728、730-731、737、746、750-751、753-754、756、760、762-764、767、および770-771に記載のヌクレオチド塩基配列、または対応する全長配列配列、それらの機能的な派生物、またはそれらの断片である。特異的なハイブリダイゼーションは、他の核酸プローブの存在下で、本発明の変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体の標的領域にのみ検出可能にハイブリダイズすることを意

50

味する。

【0150】

本発明の核酸プローブは、本発明の核酸分子の存在を検出するための、通常のハイブリダイゼーション法によるサンプルまたは染色体性／cDNAライブラリーのプロービングに使用し得る。染色体性DNAまたはcDNAライブラリーは、当該分野で確立した方法に従って適切な細胞から用意することができる。

【0151】

目的のポリペプチドの変化したアミノ酸配列の部分に相当する核酸配列を有する核酸プローブを獲得するために、化学合成を実施することができる。合成された核酸プローブは、基本的に本発明のプローブを獲得するために適切な鋳型を利用する標準PCRプロトコールに従って、広く認められているPCR技術に従って実施される、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）におけるプライマーとして最初に用いられる。

【0152】

当業者は、当該技術分野で既知のコンピューターによる整列化および配列解析の方法を用いて、本明細書に開示される配列に基づき、このようなプローブを容易に設計することができる。本発明のハイブリダイゼーションプローブは、放射標識、酵素標識、蛍光標識、ビオチン－アビジン標識、化学発光などの標準標識化技術によって、標識することができる。ハイブリダイゼーション後、プローブは既知の方法を用いて視覚化し得る。

【0153】

本発明の核酸プローブはRNA、およびDNAプローブを含み、このようなプローブは当該技術分野で既知の技術を用いて産生される。核酸プローブは、固体の支持体上に固定され得る。このような固体の支持体の例としては、ポリカーボネートなどのプラスチック、アガロースおよびセファロースなどの複合糖質、およびポリアクリルアミドおよびラテックスビーズなどのアクリル樹脂を含むが、これらに限定されない。固体の支持体に核酸プローブをカップリングさせる技術は、当該技術分野で既知である。

【0154】

本発明の核酸プローブ法に適切な試験サンプルは、例えば、細胞または細胞の核酸抽出物、もしくは生体液を含む。上記の方法に用いられるサンプルはアッセイフォーマット、検出方法およびアッセイされる組織、細胞または抽出物の性質に基づいて変動する。細胞の核酸抽出物を調製する方法は当該技術分野において既知であり、かつ本方法の利用に適合するサンプルを獲得するために容易に適合させることができる。

【0155】

サンプル中の本発明の核酸の存在を検出する方法は、（a）ハイブリダイゼーションが起こる条件下で、前記サンプルと上記の核酸プローブとを接触させるステップと、および（b）前記核酸分子に結合した前記プローブの存在の検出するステップ、とを含む。当業者は上記のように、当該技術分野で既知の技術に従って核酸プローブを選択する。試験されるサンプルは、ヒト組織のRNAサンプルを含むが、これに限定されない。

【0156】

上記の方法は、サンプル中の本発明の核酸の存在を同時に検出するために、本発明の一連の核酸プローブも利用し得る。このような方法は、患者における増殖性の疾患または病気の診断に対して有用であり得、かつ高い予測精度での癌のリスク予測および／または適切な治療の選択にも有用であり得る。

【0157】

本発明のこのような方法に利用される一連の核酸プローブは、検出した条件を考慮して選択し得、かつ、癌の性質、発生および進行において、本発明に関係する、配列番号257-512および643-772に記載の核酸配列を含む、すべてのまたは任意のサブセットの核酸分子に対する核酸プローブを含み得る。このようなサブセットは、少なくとも2、例えば、少なくとも5、7、10、12、16、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、150、200、250、300、350、または例えば、上記配列のすべてなどの他の数を、含み得る。

【0158】

上記の方法において、1つ以上の核酸プローブは固体の支持体上に結合または固定される。前記固体の支持体は、例えば、DNAマイクロチップなどのチップであり得る。

【0159】

サンプル中の本発明の核酸の存在を検出するためのキットは、上記の核酸プローブを中に配置する少なくとも一つの収納方法を含む。キットはさらに、洗浄試薬および結合した核酸プローブの存在を検出することが可能な試薬の1つ以上を含む、他の容器を含み得る。検出試薬の例は、放射標識プローブ、酵素標識プローブ（セイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ）、およびアフィニティーラベル化プローブ（ビオチン-アビジン、またはストレプトアビジン）を含むが、これらに限定されない。

10

【0160】

詳細には、区分化されたキットは、試薬が個々の容器内に含まれた任意のキットを含む。このような容器は、小さなガラス容器、プラスチック容器、もしくはプラスチックまたは紙のストリップを含む。このような容器はある区画から別の区画への効率的な試薬の移動を可能にするため、サンプルおよび試薬は相互汚染されず、および各容器試薬または溶液は、ある区画から別の区画へと定量的な方法で加えることができる。このような容器は試験サンプルを受け入れる容器を含み、容器はアッセイで使用するプローブまたはプライマーを含み、洗浄試薬（リン酸緩衝食塩水、トリス緩衝液など）を含む容器と、およびハイブリダイズしたプローブ、結合した抗体、増幅産物等を検出するために使用する試薬を含む容器とを含む。当業者は、本発明で述べた核酸プローブが、当該技術分野で既知の確立したキットのフォーマットのうちの一つに容易に取り込ませることができることを容易に認識する。

20

【0161】

III. 本発明の核酸分子を含むDNA構築物およびこれらの構築物を含む細胞。

本発明はさらに、上記で詳細に説明された本発明による核酸分子を含む組換え細胞または組織について述べる。

【0162】

このような細胞において、核酸はゲノム調節エレメントの支配下であり得、または非相同的なプロモーターを含む非相同的な調節エレメントの支配下であり得る。

【0163】

用語「非相同的な」は、異なる供給源由来の二以上の核酸またはタンパク質配列間の関連性を参照する。例えば、もしこのような組み合わせが通常自然界で見つからない場合、プロモーターは転写可能なポリヌクレオチド配列に関して非相同的である。さらに、例えば、宿主細胞、組織、または種によって通常は発現しない組換えタンパク質などの、特有の配列がタンパク質をコードするまたはタンパク質内に含まれるという点において、特有の配列は、細胞または生体に関して「非相同的」であり得る。従って、このような非相同的なタンパク質は、通常はそれぞれの宿主細胞、組織、または種に挿入され、または挿入されている。従って、非相同的なプロモーターは、通常は、生体内でキナーゼポリペプチドのコード配列に転写的に結合していない。

30

【0164】

従って本発明は、5'～3'、宿主細胞内で効果的に転写を開始するためのプロモーターおよび上記の核酸分子を含む組換えDNA分子にも関連する。さらに本発明は、ベクターおよび上記の核酸分子を含む組換えDNA分子に関連する。本発明は、細胞内で機能的な転写領域、上記のポリペプチドに対応するアミノ酸配列をコードするRNA配列に相補的な配列、および前記細胞内で機能的な転写終結領域を含む核酸分子にも関連する。上記の分子は、単離されたおよび／または精製したDNA分子であり得る。

40

【0165】

本発明はさらに、上記の核酸分子、およびそれによってポリペプチドを発現することができる細胞または生体に関連する。ポリペプチドは、ポリペプチドを発現するように変化した細胞より精製し得る。遺伝子処置を通して、細胞が、通常は産生しないまたは細胞が

50

通常は低いレベルで産生するタンパク質を産生するように作成される場合、細胞は「所望のポリペプチドを発現するように変化した」と考えられる。当業者は、ゲノム、cDNA、または合成配列のいずれかを、真核生物または原核生物細胞のいずれかにおいて導入および発現する製法を容易に適合することができる。

【0166】

核酸分子が転写および翻訳の制御情報を含む核酸配列を含み、およびこのような配列がポリペプチドをコードする核酸配列と「作動可能なように連結する」ならば、DNAなどの核酸分子は、ポリペプチドを「発現することができる」と考えられる。作動可能な連結は、遺伝子配列の発現を可能にするために、制御DNA配列および発現させようとするDNA配列をそのような方法で結合させるという連結である。遺伝子配列の発現に必要な制御領域の正確な性質は、生体から生体へと変化し得るが、プロモーター領域は通常、原核生物において、プロモーター（RNA転写の開始を指示する）およびRNAに転写された場合、合成開始のシグナルを送るDNA配列の両方を必ず含む。このような領域は通常、TATAボックス、キャッピング配列、CAAT配列等のような転写および翻訳の開始に関連する、5'-ノンコーディング配列を含む。

【0167】

所望であれば、3'-ノンコーディング領域から本発明の変異体キナーゼをコードする配列は、上記の方法で獲得し得る。この領域は、終結およびポリアダニル化などの、自身の転写終結制御配列によって保持され得る。したがって、本発明のキナーゼをコードするDNA配列に自然に連続的な3'-領域を保持することによって、転写終結シグナルが提供される。転写終結シグナルが発現宿主細胞において満足に機能的でない場合、宿主細胞において機能的な3'-領域に置換し得る。

【0168】

もし、2つのDNA配列間の連結の性質が、（1）フレームシフト変異の導入の結果、（2）本発明のキナーゼをコードする遺伝子配列の転写を指示するプロモーター領域配列の能力に干渉する、または（3）プロモーター領域配列によって転写される本発明のキナーゼの遺伝子配列の能力に干渉するのでないならば、2つのDNA配列（プロモーター領域配列および本発明の変異体キナーゼをコードする配列など）が作動可能なように連結すると考えられる

【0169】

したがって、もしプロモーターがDNA配列の効果的な転写を可能にするならば、プロモーター領域はこのようなDNA配列に作動可能なように連結する。したがって、本発明の変異体キナーゼをコードする遺伝子を発現させるためには、適切な宿主において認識されている転写および翻訳シグナルが必要である。

【0170】

本発明は、原核生物細胞または真核生物細胞のいずれかにおける、本発明キナーゼをコードする遺伝子の発現（またはそれらの機能的な派生物）を包含する。原核生物の宿主は、一般的に、組換えタンパク質の産生に大変効率的かつ利便的であるため、本発明の変異体キナーゼの発現系の一つの型である。最も頻度の高い原核生物は、種々の大腸菌株によって代表される。しかしながら、他の細菌株を含む他の微生物株も使用し得る。

【0171】

原核生物系においては、宿主に適合する種由来の複製部位および制御配列を含むプラスミドベクターが使用し得る。適切なプラスミドベクターの例としては、pBR322、pUC118、pUC119などを含み得る；適切なファージまたはバクテリオファージベクターは、 γ gt10、 γ gt11などを含み得る；および適切なウイルスベクターは、pMAM-neo、pKRCなどを含み得る。いくつかの態様において、選択された本発明のベクターは、選択された宿主細胞において複製する能力を有する。

【0172】

広く認められている原核生物宿主は、大腸菌（*E. coli*）、桿菌ストレプトマイセス属（*Bacillus Streptomyces*）、シュードモナス属（*Pseud*

10

20

30

40

50

omonas)、サルモネラ属 (Salmonella)、セラチア属 (Serratia) などの細菌を含む。しかしながら、このような条件下では、ポリペプチドはグリコシル化されない。原核生物宿主は、発現プラスミド中のレプリコンおよび制御配列に適用しなければならない。

【0173】

本発明のキナーゼ（またはそれらの機能的な派生物）を原核生物細胞内で発現させるために、本発明のキナーゼをコードする配列を機能的な原核生物プロモーターに作動可能なように連結する必要がある。このようなプロモーターは、恒常的または制御可能（すなわち、誘導性または抑制可能）のいずれかであり得る。恒常的プロモーターの例としては、バクテリオファージλのintプロモーター、pBR322のβ-ラクタマーゼ遺伝子配列のblaプロモーター、およびpPR325のクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子配列のcatプロモーター等を含む。誘導性原核生物プロモーターの例としては、バクテリオファージλの主要右および左プロモーター(P_LおよびP_R)、大腸菌のtrp、recA、lacZ、lacI、およびgalプロモーター、α-アミラーゼ (Ulmanen等、J. Bacteriol. 162:176-182, 1985) および枯草菌ζ-28特異的プロモーター (Gilman等、Gene Sequence 32:11-20, 1984) および桿菌のバクテリオファージのプロモーター、およびストレプトマイセスプロモーター (Ward等、Mol. Gen. Genet. 203:468-478, 1986) を含む。原核生物プロモーターは、Glick (Ind. Microbiol. 1:277-282, 1987)、Cenatiempo (Biochimie 68:505-516, 1986)、およびGottesman (Ann. Rev. Genet. 18:415-442, 1984) に概説されている。

【0174】

原核生物の細胞における適切な発現は、遺伝子配列をコードする配列の上流にリボソーム結合部位の存在も必要とする。このようなリボソーム結合部位は、例えば、Gold等 (Ann. Rev. Microbiol. 35:365-404, 1981) によって述べられている。制御配列、発現ベクター、形質転換の方法などの選択は、遺伝子を発現するのに用いられる宿主細胞の型に依存する。本明細書において、「細胞」、「細胞株」、および「細胞培養」は、交互に用いられ得、およびこのような用語は子孫を含む。したがって、用語「形質転換物」または「形質転換された細胞」は、移行の回数を問わず、初代の対象細胞およびこれに由来する初代の対象培養物を含む。すべての子孫は、意図的または意図的でない変異に起因してDNAの中身において正確に同一ではないと理解されている。しかしながら、定義されているように、変異体の子孫は最初に形質転換された細胞と同じ機能性を有する。

【0175】

本発明の発現系で用いられる宿主細胞は、厳密に制限されておらず、目的のキナーゼポリペプチドの発現に用いられるのに適切なものが提供される。適切な宿主はしばしば真核生物の細胞を含み得る。真核生物の宿主の例としては、生体内、または組織培養のいずれかにおける酵母、菌類、昆虫細胞、哺乳動物細胞を含むが、これらに限定されない。宿主として有用であり得る哺乳動物細胞は、例えば、HeLa細胞、VEROまたはCHO-K1などの繊維芽細胞起源の細胞、またはリンパ系起源の細胞およびそれらの派生物を含む。いくつかの態様において、哺乳動物の宿主細胞は任意で、すべてのヒト癌細胞株を含む。

【0176】

別の適切な宿主は、例えば、ショウジョウバエ幼虫の昆虫細胞である。宿主として昆虫細胞の使用する場合、ショウジョウバエのアルコールデヒドロゲナーゼプロモーターを使用することができる (Rubin, Science 240:1453-1459, 1988)。あるいは、バキュロウイルスベクターは、昆虫細胞における本発明キナーゼの大量発現を設計することができる (Jasny, Science 238:1653, 1987)。

87)。

【0177】

一連の酵母発現系のいずれかは、酵母がグルコース豊富な培地中で生育された場合に大量に産生される糖分解酵素をコードする能動的に発現した、配列由来のプロモーターおよび終結要素を取り込んで、利用することができる。既知の糖分解遺伝子の配列も、大変効果的な転写制御シグナルを供給することができる。酵母は、翻訳後修飾も行うことができるという点において、実質的な利点を供給する。酵母における所望のタンパク質の産生に利用することができる、強力なプロモーター配列および高いプラスミドのコピー数を利用する、多くの組換えDNA戦略が存在する。酵母は、クローニングされた哺乳動物遺伝子上のリーダー配列を認識し、かつリーダー配列を有するペプチド(すなわち、前駆体ペプチド)を分泌する。いくつかの可能なベクター系が、哺乳動物宿主における本発明のキナーゼの発現に利用することができる。

10

【0178】

宿主の性質に依存した、多種多様の転写および翻訳制御配列を用いることができる。転写および翻訳制御シグナルは、アデノウイルス、ウシパピローマウイルス、サイトメガロウイルス、サルウイルスなどのウイルス性供給源から生じさせることができ、制御シグナルは高い発現レベルを有する特有の遺伝子配列に関連する。あるいは、アクチン、コラーゲン、ミオシン、などの哺乳動物発現産生物由来のプロモーターなどを用いることができる。転写開始の制御シグナルは、抑制または活性化を可能にするように選択されるため、遺伝子配列の発現を調節することができる。目的とする制御シグナルは、発現を、温度を

20

【0179】

真核生物宿主における本発明の変異体キナーゼの発現は、真核生物の制御領域の使用を必要とする。このような領域は通常、RNA合成の開始を指示するのに十分なプロモーター領域を含む。適切な真核生物のプロモーターの例としては、マウスメタロチオネインI遺伝子配列のプロモーター(Hamer等、J. Mol. Appl. Gen. 1:273-288, 1982);ヘルペスウイルスのTKプロモーター(McKnight, Cell, 31:355-365, 1982);SV40初期プロモーター(Benoist等、Nature, 290:304-31, 1981);および酵母gal4遺伝子配列プロモーター(Johnston等、Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 79:6971-6975, 1982;Silver等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:5951-5955, 1984)を含むが、これらに限定されない。

30

【0180】

真核生物のmRNAの翻訳は、最初のメチオニンをコードするコドンから開始される。このため、真核生物のプロモーターと本発明のキナーゼをコードするDNA配列(またはそれらの機能的な派生物)との連結は、メチオニン(すなわちAUG)をコードすることができる、いかなる介入コドンをも含まないことを保障することが望まれる。このようなコドンの存在は、融合タンパク質中の形成(AUGコドンが本発明のキナーゼをコードする配列と同じリーディングフレーム内にある場合)またはフレームシフト変異(AUGコドンが本発明のキナーゼをコードする配列と同じリーディングフレーム内でない場合)のいずれかを生じる。

40

【0181】

本発明のキナーゼをコードする核酸分子および作動可能なように連結されるプロモーターは、直鎖状の分子または閉じた共有結合性環状分子のいずれかである、非複製的なDNAまたはRNA分子のいずれかとして、レシピエントの原核生物または真核生物の細胞内に導入され得る。このような分子は自律的な複製ができないが、遺伝子の発現は導入される配列の一過性の発現を通じて起こる。あるいは、持続性の発現は、導入されたDNA配列の宿主の染色体内への組み込みを通じて起こる。

50

【0182】

所望の遺伝子配列を宿主細胞の染色体内に組み込むことができるベクターを用いることができる。導入されたDNAが染色体内に安定に組み込まれた細胞は、発現ベクターを含む宿主細胞の選択を可能にする1つ以上のマーカーも導入することによって選択することができる。マーカーは、栄養要求性の宿主に対する原栄養性、例えば抗生剤、または銅などの重金属に対する殺生物剤耐性を供給しうる。選択的マーカーの遺伝子配列は、発現させるDNA遺伝子配列に直接連結するか、または同時形質移入によって同じ細胞に導入することのいずれかができる。付加要素もまた、最適なmRNAの合成に必要であり得る。これらの要素は、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルを含みうる。このような要素が組み入れられたcDNA発現ベクターは、Okayama (Mol. Cell. Biol. 3:280, 1983) によって述べられたものを含む。

10

【0183】

導入された核酸分子は、レシピエント宿主において自律的な複製ができるプラスミドまたはウイルス性ベクターに組み入れられることができる。この目的のために、いずれかの多種多様のベクターを用いることができる。特有のプラスミドまたはウイルス性ベクターを選択する際の重要な因子は：簡単にベクターを含むレシピエント細胞が認識され得、かつベクターを含まないレシピエント細胞から簡単に選択され得ること；特有の宿主における所望されるコピー数のベクター；および宿主細胞と、異なる種間でベクターを「シャトルする」ことができることが望ましいかどうか、を含む。

20

【0184】

原核生物ベクターの説明に役立つ実例は、大腸菌において複製することができるプラスミド（例えば、pBR322、ColE1、pSC101、pACYC184、 π VXなど）などである。桿菌プラスミドは、pC194、pC221、pT127等を含む。適切なストレプトマイセスプラスミドは、p1J101 (Kendall等、J. Bacteriol. 169:4177-4183, 1987)、および ϕ C31などのストレプトマイセスバクテリオファージを含む。シュードモナスプラスミドは、John等 (Rev. Infect. Dis. 8:693-704, 1986) およびIzaki (Jpn. J. Bacteriol. 33:729-742, 1978) に概説されている。

【0185】

真核生物のプラスミドの例としては、BPV、ワクシニア、SV40、2ミクロンサークル (2-micron circle) など、またはこれらの派生物を含むが、これらに限定されない。このようなプラスミドは、当該技術分野で既知である（例えば、Broach, Cell 28:203-204, 1982; Bollon等、J. Clin. Hematol. Oncol. 10:39-48, 1980）。

30

【0186】

いったん構築物を含むベクターまたは核酸分子が発現のために作成されると、さまざまな適切な方法、すなわち、形質転換、形質移入、接合、原形質体融合、電気穿孔、粒子銃技術、リン酸カルシウム沈降、直接微量注入、などのいずれかで、DNA構築物は適切な宿主細胞内に導入され得る。ベクターの導入後、レシピエント細胞は、ベクター含有細胞の生育に選択的な選択性培地中で生育される。クローニングした遺伝子の発現は、本発明のキナーゼ、またはそれらの断片の産生をもたらす。これは形質転換された細胞内、または続くこれらの細胞の分化誘導で起こる。本発明のペプチドを形成させるために、さまざまな培養条件を使用することができる。生理学的条件を模倣した条件を用いることが望ましい。

40

【0187】

用語「形質移入」は、核酸ベクターまたは他の核酸分子を細胞性生体内に挿入する、多くの方法を定義する。これらの方法は、目的の核酸分子を外膜または細胞壁を透過させるための高い塩濃度、電界、界面活性剤、またはDMSOなどによる細胞の処理、もしくは種々のウイルス性形質導入戦略の使用などの、さまざまな技術に関連する。

50

【0188】

IV. 本発明のタンパク質

本発明の変異キナーゼポリペプチドは、AATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択され得、ならびにAATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N、CCK4 T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FLT3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216

D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含み得、ならびに単離、濃縮または精製され得る。

【0189】

AATYK (AATK)、ACK1、AXL、CCK4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHB3、FAK、FES、HER2、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、NTRK3、PDGRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RON、ROS、RYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、およびZAP70からなる群から選択され得る、ならびにAATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ACK1 P725L、AXL G517S、CCK4 P693L、CCK4 A777V、CCK4 S795R、EPHA1 S936L、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHB3 R514Q、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413fsX131、HER2 R1161Q、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、NTRK3 E402_F410delinsV、

NTRK3 G466_Y529del insD、NTRK3 R711_V712 ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196 insRPEDHIG、PYK2 G414V、RON Q473_D515del、RON R627FSX23、RON R813_C814 insQ、ROS C76fsX、RYK F516L、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK Y414fsX15、TYK2 E971fsX67、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 C482R、VEGFR3 R1321Q およびZAP70 K186fsXのうちの少なくとも1つの生殖系列の変化を含む、キナーゼ変異体も含まれる。これらのキナーゼ変異体も単離、濃縮または精製され得る。

10

【0190】

ポリペプチドに関連する「単離された」は、天然物から単離されたまたは合成されたポリペプチドを含む、互いに接合するアミノ酸のポリマー（2またはそれ以上のアミノ酸）を意味する。単離された本発明のポリペプチドは、自然界には純粋なまたは分離した状態で存在しないという意味では特有である。用語「単離された」の使用は、自然発生的な配列は通常の細胞環境から除去されたことを意味する。したがって、配列は非細胞溶液または異なる細胞環境内にあり得る。この用語は、配列が存在するアミノ酸鎖のみであることを意味しないが、必然的にそれに関連する非アミノ酸物質を基本的に含まない（純度は少なくとも約90-95%）。

20

【0191】

ポリペプチドに関連する用語「濃縮された」の使用は、特異的なアミノ酸配列が、正常または疾患細胞内、もしくは配列が取得された細胞内より、目的の細胞内または溶液内に存在する全長アミノ酸配列の顕著に高い画分（2-5倍）を構成することを意味する。これは、他の存在するアミノ酸配列量の優先的な減少、または目的の特異的なアミノ酸配列量の優先的な増加、もしくはこれら2つの組み合わせに起因することができる。しかしながら、濃縮は他のアミノ酸配列が存在しないことを意味しないことに注目すべきである。用語「単に」は、目的の配列量比が顕著に増加することを定義する。ここで用語「顕著」は、増加レベルがこのような増加をもたらす個人に有用であることを意味するのに用いられ、および通常は他のアミノ酸配列と比較して少なくとも約2倍、例えば、少なくとも約5-10倍またはそれ以上の増加を意味する。この用語は、他の供給源からのアミノ酸配列がないことも意味しない。他のアミノ酸配列の供給源は、例えば、酵母または細菌ゲノム、もしくはクローニングベクターにコードされるアミノ酸配列を含む。この用語は、所望のアミノ酸配列の比率の増加に干渉する状態のみを防ぐことを意味する。

30

【0192】

精製型アミノ酸配列も、いくつかの目的において利点がある。ポリペプチドに関連する用語「精製した」は、（均一な調製などの）絶対純度を必要としない代わりに、配列が自然環境により比較的純度が高い目安を表す。自然レベルと比較して、このレベルは少なくとも2-5倍以上（例えば、mg/ml単位で）でなければならない。例えば、約4または5桁を含む、約2または3桁などの、少なくとも1桁の精製が明確に意図される。例えば、純度約90%、約95%、または99%などの、少なくとも基本的に機能的に顕著なレベルでの混入がない状態で、物質を獲得することが所望される。

40

【0193】

明確に本発明の範囲内であるものは、断片が図32に記載の変異のうちの1つを含む限り、配列番号1-256に記載のアミノ酸配列のいずれか一つの変異体キナーゼポリペプチドの断片、またはそれに対応するアミノ酸配列である。変異キナーゼポリペプチド断片は、目的の変異が前記タンパク質断片内に含むことを供給する、配列番号1-256の少なくとも連続的な30、35、40、45、50、60、100、200、または300アミノ酸を含む。

【0194】

50

断片が図 3 3 に記載の変化を含む限り、配列番号 5 1 3 - 5 1 6、5 1 9、5 2 4 - 5 2 5、5 2 7 - 5 2 8、5 3 3、5 3 7 - 5 3 8、5 4 3、5 4 7 - 5 5 0、5 6 2、5 7 1 - 5 7 3、5 8 3 - 5 8 7、5 8 9 - 5 9 1、5 9 8、6 0 0 - 6 0 1、6 0 7、6 1 6、6 2 0 - 6 2 1、6 2 3 - 6 2 4、6 2 6、6 3 0、6 3 2 - 6 3 4、6 3 7、および 6 4 0 - 6 4 1 に記載のいずれか一つのアミノ酸配列を有するキナーゼ変異体およびそれらの断片も、本発明に包含される。このような断片は、前記断片が変化した配列位置または領域を含むという条件で、配列番号 5 1 3 - 5 1 6、5 1 9、5 2 4 - 5 2 5、5 2 7 - 5 2 8、5 3 3、5 3 7 - 5 3 8、5 4 3、5 4 7 - 5 5 0、5 6 2、5 7 1 - 5 7 3、5 8 3 - 5 8 7、5 8 9 - 5 9 1、5 9 8、6 0 0 - 6 0 1、6 0 7、6 1 6、6 2 0 - 6 2 1、6 2 3 - 6 2 4、6 2 6、6 3 0、6 3 2 - 6 3 4、6 3 7、および 6 4 0 - 6 4 1 の、少なくとも連続的な 3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、6 0、1 0 0、2 0 0、または 3 0 0 アミノ酸長を有しえる。

10

【0195】

変異または多型が未熟な終止コドンを導入する場合、変異または変化したキナーゼは、3 0 アミノ酸長以下であり得る。しかしながら、このような変異および変異体も、本発明の範囲であると考慮される。

【0196】

上記変異キナーゼポリペプチドのスプライス変異体も、本発明の範囲であることを目的としている。前記スプライス変異体は上記のアミノ酸配列と顕著に異なるが、例えば、キナーゼドメイン、ならびに変異領域などの機能ドメイン構造は、このような変異体において保持されていなければならない。このようなスプライス変異体は、例えば、C-またはN-末端の伸長または短縮、もしくはアミノ酸配列ストレッチの挿入または欠失などの変異キナーゼまたはキナーゼ変異体のアイソフォームを導き、かつ既知の形状と異なる。しかしながら、スプライス変異体／アイソフォーム間の配列相同性および配列同一性は十分高いため、当業者は、問題となっているキナーゼは単なるアイソフォームであること、および同じファミリーの別のキナーゼでないことに容易に気づく。アイソフォームの異なる長さに起因して、変異または変化した位置は保存されうるが、番号は変わり得る。

20

【0197】

ポリペプチドに関連する「断片」は、全長配列より短く、かつ検出される変化を含む限り、キナーゼポリペプチド内に存在する任意のアミノ酸配列を意味する。

30

【0198】

当該技術分野で既知のさまざまな手法が、本発明のポリペプチドを獲得するために利用することができる。ポリペプチドは、ポリペプチドを自然に産生する組織または細胞より精製し得る。あるいは、上記の単離された核酸断片は、任意の生物において本発明の組換えキナーゼポリペプチドを発現するのに用いることができる。

【0199】

「組換えキナーゼポリペプチド」は、配置（例えば、自然界で見られるものより、異なる細胞または組織により存在する）、純度または構造のいずれかが、自然界で獲得されるポリペプチドと異なる、組換えDNA技術によって産生されたポリペプチドを意味する。一般的に、このような組換えポリペプチドは、自然界で通常観察される量とは異なる量で、細胞内に存在する。

40

【0200】

任意の真核生物の生体は、供給源の生体が自然にこのようなポリペプチドを含む限り、本発明のポリペプチドの供給源として用いることができる。本明細書中で用いられる「供給源の生体」は、生体サブユニットが発現、および最終的には単離されたかにかかわらず、サブユニットのアミノ酸配列が由来する固有の生体を参照する。

【0201】

さらに別の本発明のポリペプチドは、自動ポリペプチド合成器を用いて合成されうる。

【0202】

当業者は、天然混入物が入っていないポリペプチドを獲得するための、タンパク質を単

50

離するための既知の方法を容易に理解することができる。これらは、分子ふるいクロマトグラフィー、HPLC、イオン交換クロマトグラフィー、および免疫アフィニティークロマトグラフィーを含むが、これらに限定されない。

【0203】

V. 抗体、抗体の使用方法、および変異体キナーゼポリペプチドの検出のためのキット

変異キナーゼポリペプチドがAATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、BMX、BRK、BTK、CCK4、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、HER4、IGF1R、INSR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、LCK、LMTK2 (AATYK2/BREK)、LYN、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、SYK、TEC、TEK、TIE、TNK1、TYK2、TYRO3、VEGFR1、VEGFR2、YES1、およびZAP70からなる群から選択され、
 およびAATYK F1195C、ABL1 G417E、ABL1 N789S、ABL1 G883fsX12、ACK1 H37Y、ACK1 E111K、ACK1 R127H、ACK1 M393T、ACK1 A634T、ACK1 S699N、ACK1 P731L、ACK1 R748W、ACK1 G947D、ACK1 S985N、
 ALK G1580V、ARG E332K、ARG V345A、ARG K450R、ARG M657I、ARG P665T、ARG R668C、ARG Q696H、ARG K930R、ARG S968F、ARG Q994H、AXL M569I、AXL M589K、AXL G835V、BMX A150D、BMX S254del、BMX N267I、BRK W78fsX58、BTK M489I、BTK W588C、CCK4 D106N、CCK4 T410S、CCK4 M746L、CCK4 Q913H、CSK Q26X、DDR1 R60C、DDR1 V100A、DDR1 R248W、DDR2 M117I、DDR2 R478C、EGFR N115K、EGFR A289V、EGFR P332S、EGFR I646L、EGFR T678M、EGFR P753S、EGFR E922K、EGFR A1118T、EPHA2 R315Q、EPHA2 H333R、EPHA2 G391R、EPHA2 P460L、EPHA2 H609Y、EPHA2 M631T、EPHA2 G662S、EPHA2 V747I、EPHA2 L836R、EPHA2 E911K、EPHA2 V936M、EPHA2 R950W、EPHA3 S46F、EPHA3 E53K、EPHA3 A777G、EPHA4 V234F、EPHA4 S803A、EPHA4 M877V、EPHA5 N81T、EPHA5 E85K、EPHA5 A672T、EPHA5 V891L、EPHA5 A957T、EPHA5 R981L、EPHA6 N291H、EPHA6 G513E、EPHA6 L622F、EPHB1 A39V、EPHB1 I837M、EPHB2 A83V、EPHB2 S98R、EPHB2 V136M、EPHB2 R270Q、EPHB2 P273L、EPHB2 R369Q、EPHB2 E686K、EPHB2 V762L、EPHB3 P6del、EPHB3 A517V、EPHB4 P231S、EPHB4 V547M、EPHB4 D576G、EPHB4 I610T、EPHB4 E890D、EPHB4 A955V、EPHB6 G353_E471del、EPHB6 A369T、EPHB6 L580F、EPHB6 E615K、EPHB6 A647V、EPHB6 S785R、EPHB6 R811C、FAK S329I、FAK Q440R、FAK A472V、FAK P901S、FER I240T、FER Q526L、FER Q599R、FES M323V、FES L690M、FES V724M、FGFR1 R78H、FGFR1 P252S、FGFR1 A268S、FGFR1 G539_K540del、FGFR2 I526T、FGFR4 Y367C、FLT3 V194M、FLT3 D358V、FLT3 V557I、FL

T3 G757E、FLT3 R849H、FRK R64Q、FRK G119A、FRK R406H、FYN E521K、HER2 G518V、HER2 A830V、HER2 E930D、HER2 G1015E、HER2 A1216D、HER3 N126K、HER3 R611W、HER3 R667H、HER3 R1077W、HER3 R1089W、HER3 P1142H、HER3 L1177I、HER4 L753V、HER4 G936R、IGF1R T104M、IGF1R Y201H、IGF1R N209S、INSR L991I、ITK R448H、JAK1 I363V、JAK1 R494C、JAK1 N849fsX16、JAK2 F85S、JAK2 A377E、JAK2 L383P、JAK2 G571S、JAK2 E592K、JAK2 R1063H、JAK2 N1108S、JAK3 G62fsX47、JAK3 M511I、JAK3 P693L、JAK3 E698K、LCK L36fsX8、LCK F151S、LCK R484W、LMTK2 Q238P、LMTK2 A251T、LMTK2 G518V、LMTK2 D523Y、LMTK2 M758V、LMTK2 D793G、LMTK2 R828Q、LMTK2 L879M、LMTK2 A1008V、LYN F130V、MER E831Q、MET T17I、MET P366S、MET S691L、NTRK1 P453fsX15、NTRK1 L585fsX73、NTRK1 G595E、NTRK1 R748W、NTRK2 A586V、NTRK2 V622I、NTRK2 A647fsX54、NTRK3 V530fsX6、NTRK3 G608D、NTRK3 A631fsX33、PDGFRA G79D、PTK-9 D258E、PTK-9 K265R、PTK-9 N333S、PYK2 S9I、PYK2 C395Y、PYK2 E404Q、PYK2 D424Y、PYK2 E798Q、PYK2 M885L、PYK2 T978M、RET A750T、RON F574fsX23、RON Q955H、RON A1022_K1090del、RON V1070fsX12、ROR1 R185H、ROR1 R429Q、ROR1 S870I、ROR1 P883S、ROR2 R302H、ROR2 C389R、ROR2 D390fsX46、ROR2 P548S、ROS R187M、ROS D709fsX16、ROS Q865fsX90、ROS A1443S、RYK H250R、RYK R504H、RYK A559T、SYK M34fsX3、SYK I262L、SYK E315K、SYK A353T、SYK R520S、SYK V622A、TEC L89R、TEC W531R、TEC P587L、TEK A615T、TEK A1006T、TIE S470L、TIE M871T、TNK1 A299D、TYK2 A53T、TYK2 S340fsX26、TYK2 R701T、TYK2 D883N、TYK2 R901Q、TYK2 A928V、TYK2 P1104A、TYRO3 S324C、TYRO3 E489K、TYRO3 S531L、TYRO3 N788T、TYRO3 P822L、VEGFR1 G203W、VEGFR1 S437L、VEGFR1 A673V、VEGFR1 R781Q、VEGFR1 M938V、VEGFR2 E107K、VEGFR2 P1280S、YES1 K113Q、ZAP70 T155M、およびZAP70 M549Vのうちの少なくとも1つの変異を含む、変異キナーゼポリペプチド、もしくはドメインまたはそれらの断片にのみ特異的な結合親和性を有する抗体も本発明に包含される。

【0204】

さらに、キナーゼ変異体がAATYK (AATK)、ABL1、ACK1、ALK、ARG、AXL、CKK4、CSFRI、EGFR、EPHA1、EPHA10、EPHA2、EPHA3、EPHA7、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、FAK、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、FRK、FYN、HER2、HER3、JAK2、JAK3、LMTK2 (AATYK2/BREK)、MATK、MER、MET、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRFA、PDGFRB、PTK-9、PYK2、RET、RON、ROR1、ROR2、ROS、RYK、STYK、TEK、TNK1、TXK、TYK2、TYRO3、VEGFR1、

VEGFR2、VEGFR3およびZAP70からなる群から選択され、およびAATYK G600C、AATYK G641S、AATYK F1163S、AATYK T1227M、ABL1 P829L、ABL1 S991L、ACK1 P725L、ACK1 R1038H、ALK K1491R、ALK D1529E、ARG K959R、AXL G517S、CKK4 P693L、CKK4 E745D、CKK4 A777V、CKK4 S795R、CSF1R H362R、EGFR R521K、EPHA1 A160V、EPHA1 V900M、EPHA1 S936L、EPHA10 L629P、EPHA10 V645I、EPHA10 G749E、EPHA2 R876H、EPHA3 I564V、EPHA3 R914H、EPHA3 W924R、EPHA7 I138V、EPHB2 P128A、EPHB3 R514Q、EPHB4 P231S、EPHB6 G107S、EPHB6 S309A、FAK T416fsX、FAK L926delinsPWRL、FES P397R、FES S72_K129del、FES E413FSX131、FGFR1 V427_T428del、FGFR2 M71T、FGFR2 H199_Q247del、FGFR3 T311_Q422del、FGFR4 V10I、FGFR4 L136P、FGFR4 G388R、FLT3 M227T、FRK G122R、FYN D506E、HER2 I655V、HER2 R1161Q、HER2 P1170A、HER3 S1119C、JAK2 L393V、JAK3 P132T、JAK3 P151R、JAK3 V722I、LMTK2 P30A、LMTK2 L780M、LMTK2 S910I、MATK A496T、MER E823Q、MER V870I、MET N375S、MET R988C、MET T1010I、MET V1238I、NTRK1 H604Y、NTRK1 G613V、NTRK1 R780Q、NTRK2 D466fsx14、NTRK3 E402_F410delinsV、NTRK3 G466_Y529delinsD、NTRK3 R711_V712ins16、PDGFRA L221F、PDGFRA S478P、PDGFRB P345S、PDGFRB T464M、PTK-9 E195_V196insRPEDHIG、PYK2 G414V、PYK2 K838T、PYK2 V739_R780del、RET D489N、RET G691S、RET R982C、RON N440S、RON R523Q、RON Q473_D515del、RON R627fsX23、RON Y884_Q932del、RON R813_C814insQ、RON R1335G、ROR1 M518T、ROR2 T245A、ROR2 V819I、ROS T145P、ROS R167Q、ROS I537M、ROS S1109L、ROS D2213N、ROS K2228Q、ROS S2229C、ROS C76fsX、RYK N96S、RYK F516L、STYK G204S、TEK P346Q、TEK V486I、TEK V600L、TNK1 D472_R473del、TNK1 M598V、TNK1 M598fsX5、TXK R63C、TXK R336Q、TXK Y414fsX15、TYK2 V362F、TYK2 G363S、TYK2 I684S、TYK2 E971fsX67、TYRO3 I346N、VEGFR1 Y642H、VEGFR1 E982A、VEGFR1 P1201L、VEGFR2 V297I、VEGFR2 Q472H、VEGFR2 C482R、VEGFR2 P1147S、VEGFR3 Q890H、VEGFR3 R1321Q、ZAP70 K186fsX、およびZAP70 P296_S301delのうちの少なくとも1つの交互変化を含む、キナーゼ変異体、もしくはドメインまたはそれらの断片にのみ特異的な結合親和性を有する抗体も含まれる。

【0205】

「特異的な結合親和性」は、抗体が特異的な条件下で、他のポリペプチドよりも標的キナーゼポリペプチドに高い親和性で結合することを意味する。抗体または抗体断片は、他のポリペプチドに結合することができる領域を含むポリペプチドである。用語「特異的な結合親和性」は、特異的な条件下で、例えば、天然型キナーゼなどの他のポリペプチドよりも顕著に高い親和性で、変異体キナーゼポリペプチドに結合する抗体について述べる。

【0206】

用語「ポリクローナル」は、抗原またはそれらの抗原的に機能的な派生物で免疫化した動物の血清由来の抗体分子の不均一な集団の抗体を参照する。ポリクローナル抗体の産生のために、種々の宿主動物は抗原の注入によって免疫化される。種々のアジュバントは、宿主種に依存する免疫応答の増加に用いられ得る。

【0207】

「モノクローナル抗体」は、特有の抗原に対する実質上均一な抗体の集団である。モノクローナル抗体は、培養中の継続的な細胞株による抗体分子の産生を供給する任意の技術によって獲得し得る。モノクローナル抗体は、当業者に既知の方法で獲得し得る（例えば、Koe h l e r等、Nature 256:495-497(1975)、および米国特許第4,376,110号を参照：両方ともに任意の図、表、図面を含むその全体が参照として本明細書中に組み入れられる。

10

【0208】

用語「抗体断片」は、しばしば特有の分子に対する特異的な結合親和性を表示する超可変領域および周辺の重鎖および軽鎖の部分である、抗体の部分参照する。超可変領域は、ポリペプチドの標的に物理的に結合する抗体の部分である。

【0209】

用語「ドメイン」は、特有の機能を含むポリペプチドの領域を参照する。例えば、シグナル伝達タンパク質のN末端またはC末端ドメインは、シグナル伝達分子を細胞の異なる領域に局在させる分子との結合と、または特有の細胞シグナルの伝播と直接関係する他のシグナル分子との結合とを含む機能を供給することができるが、これらに限定されない。いくつかのドメインは他のタンパク質およびそれらの機能より個々に発現することができるが、一方でその他は機能を維持するための無傷のタンパク質の一部として残っていないなければならない。後者はタンパク質の機能的な領域と呼ばれ、ドメインにも関連する。

20

【0210】

本発明の抗体は、本発明の変異キナーゼまたはキナーゼ変異体に対する結合親和性と、他のポリペプチドに対する結合親和性とを比較して、単離され得る。本発明の変異キナーゼまたはキナーゼ変異体に選択的に結合する抗体は、本発明のキナーゼと他のポリペプチド間の区別が必要な方法に用いるために選べる。このような方法は他のポリペプチドを含む組織におけるキナーゼ発現の変化の解析を含むことができるが、これらに限定されない。

30

【0211】

本発明の変異体キナーゼおよびキナーゼ変異体は、抗体の産生のための、ならびに医薬組成物の同定のための使用などの、様々な製法および方法に用いることができる。当業者は、抗体を所望する場合、本発明による変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体を本明細書で述べているように産生することができ、かつ免疫源として用いることができることを認識する。本発明の抗体は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体、ならびにこれらの抗体の断片およびヒト化型を含む。本発明の抗体のヒト化型は、キメラ化またはCDR移植などの、当該技術分野で既知の製法のうちの一つを用いて産生し得る。

【0212】

通常、モノクローナル抗体およびハイブリドーマを調製する技術は、当該技術分野で既知である。抗体を産生することが知られている任意の動物（マウス、ウサギ、など）は、選択されたポリペプチドで免疫化することができる。免疫化の方法は、当該技術分野で既知である。このような方法は、ポリペプチドの皮下または腹腔内への投与を含む。当業者は、免疫化に用いるポリペプチドの量は、免疫化する動物、ポリペプチドの抗原性、および投与部位に基づいて変動することを認識し得る。

40

【0213】

ペプチド抗原性を増加するために、ポリペプチドは、改変またはアジュバント内に投与され得る。ポリペプチドの抗原性を増加する方法は、当該技術分野で既知である。このような製法は、抗原の非相同的なタンパク質（グロブリンまたはβ-ガラクトシダーゼなど

50

）とのカップリング、または免疫化時にアジュバンドの封入を介することを含む。

【0214】

モノクローナル抗体に関しては、免疫化した動物由来の脾臓細胞は除去後、SP2/O-Ag14ミエローマ細胞などのミエローマ細胞と融合され、モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞を可能にする。当該技術分野で既知の多くの方法のうちのいずれか一つは、所望の特徴を有する抗体を産生するハイブリドーマ細胞の同定に用いることができる。これらは、ELISAアッセイによるハイブリドーマの選別、ウエスタンブロット解析、または放射性免疫アッセイを含む（Lutz等、Exp. Cell Res.、175：109-124、1988）。所望の抗体を分泌するハイブリドーマはクローン化され、ならびにクラスおよびサブクラスが当該技術分野で既知の方法を用いて測定される。

10

【0215】

ポリクローナル抗体に関して、抗体含有抗血清は免疫化された動物から単離された後、上記の製法のうちの一つを用いて所望の特異性を有する抗体の存在について選別される。上記の抗体は、検出可能な程度にラベル化され得る。抗体は、放射性同位体、アフィニティーラベル（ビオチン-アビジンなど）、酵素ラベル（セイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼなど）、蛍光ラベル（FITCまたはローダミンなど）、常磁性原子などを用いることによって、検出可能な程度にラベル化される。このようなラベル化を達成するための方法は、当該技術分野で既知である（例えば、Stemberger等、J. Histochem. Cytochem. 18：315、1970；Bayer等、Meth. Enzym. 62：308-、1979；Engval等、Immunol. 109：129-、1972；Goding、J. Immunol. Meth. 13：215-、1976などを参照）。ラベル化される本発明の抗体は、特異的なペプチドを発現している細胞または組織の同定のための試験管内、生体内、およびin situアッセイに使用することができる。

20

【0216】

上記の抗体は、固体の支持体上にも固定し得る。このような固体の支持体の例としては、ポリカーボネートなどのプラスチック、アガロースおよびセファロースなどの複合糖質、アクリル樹脂、ならびにポリアクリルアミドおよびラテックスビーズなどを含む。このような固体の支持体への抗体のカップリング技術は、当該技術分野で既知である。本発明の固定化された抗体は、試験管内、生体内、およびin situアッセイ、ならびに免疫クロマトグラフィーに用いることができる。

30

【0217】

本発明は、（a）免疫複合体を形成するような条件下などで上記の抗体をサンプルに接触させる工程と、および（b）ポリペプチドに結合した前記抗体の存在を検出する工程と、を含むサンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体の検出方法にも関連する。詳細には、本方法は、試験サンプルを1つ以上の本発明の抗体と反応させる工程と、および抗体が試験サンプルに結合したかどうかをアッセイする工程と、を含む。サンプル中の本発明の変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体の存在は、疾患を意味する。

【0218】

抗体と試験サンプルを反応させる条件は変動する。反応条件は、アッセイに採用されているフォーマット、採用されている検出方法、ならびにアッセイに用いられる抗体の型および性質に依存する。当業者は、通常利用可能な免疫学的アッセイフォーマット（放射性免疫アッセイ、酵素連結免疫吸着アッセイ、オクタロニーを基にした拡散、またはロケット免疫蛍光アッセイなど）のいずれか一つが、本発明の抗体の採用に容易に適合することができることを認識する。

40

【0219】

本発明の免疫学的アッセイ試験サンプルは、細胞、タンパク質または細胞の膜抽出物、もしくは血液、血清、血漿、または尿などの生体の体液を含む。上記の方法に用いられる試験サンプルは、アッセイフォーマット、検出方法、およびアッセイにサンプルとして用

50

いられる組織、細胞または抽出物の性質に基づいて変動する。

【0220】

細胞のタンパク質抽出物または抽出物を調製する方法は当該技術分野で既知であり、かつ利用する系で試験可能なサンプルを獲得するために容易に適合することができる。

【0221】

このような方法を実施するための診断キットは、上記で述べた検出方法を行うためのすべての必要な試薬を含み得る。キットは、変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体に対して特異的な抗体または抗体断片、ならびに、抗体または抗体自身の結合相手の接合体を含み得る。このような方法を実施するための診断キットは、抗体を含む第一の容器、ならびに抗体の結合相手の接合体および例えば放射性同位体などのラベルを有する第二の容器を含むように構築されうる。他の態様において、キットはさらに、洗浄試薬および結合した抗体の存在を検出することができる試薬のうちの1つ以上を含む、1つ以上の他の容器を含む。

【0222】

検出試薬の例としては、ラベル化された二次抗体、または選択的に、一次抗体がラベル化される場合、ラベル化される抗体と反応することができる発色団、酵素、または抗体結合試薬を含むが、これらに限定されない。区分化されたキットは、核酸プローブキットとして上記に記載されている。当業者は、本発明で述べられている抗体は、当該技術分野で既知の確立したキットフォーマットのうちの1つに容易に組み入れることができることを容易に認識する。

【0223】

VI. 本発明の例示的なタンパク質キナーゼ変異体およびその使用

一態様において、本発明は、FGFR4、FGFR1、TYRO3、TEC、CSKおよびAck1のうちの一つのタンパク質キナーゼポリペプチドの変異体をコードする核酸分子の単離、濃縮または精製に関連する。

【0224】

FGFR1およびFGFR4は、繊維芽細胞成長因子膜貫通型受容体ファミリーのメンバーである。FGF受容体は、多くの細胞型の成長を刺激し、かつとりわけ組織修復、創傷治癒および血管新生に関与する。FGF受容体は、さまざまなスプライス変異体を含む。それぞれの受容体および受容体スプライス変異体は、特定の一連の繊維芽細胞成長因子によって活性化される（参照としてその全体が本明細書に組み入れられるPowers, C. M. 等、Endocr. Relat. Cancer 7:165-197 (2000)を参照されたい）。FGF受容体による細胞性シグナリング経路は最近Eswafakumar等によって概説された（参照としてその全体が本明細書に組み入れられるCyokine & Growth Factor Reviews 16, 139-149 (2005)）。繊維芽細胞成長因子受容体は、Ras-MAPK、PLCγ-PKC、PI3K-Aktおよびp38 MAPK経路を活性化することが知られている。これらは腫瘍発生および進行に関与することも知られている。FGFR1およびFGFR4は臨床治療の前立腺癌に過発現し、およびFGFR4発現の抑制は前立腺癌の増殖を阻害する（参照としてその全体が本明細書に組み入れられるSahadevan, K. 等、J. Pathology 213:82-90 (2007)）。

【0225】

一態様において、本発明はFGFR4 Y367Cをコードする核酸分子に関連する。この核酸は、従って、野生型タンパク質の場合に関しては、367番目がチロシンよりもシステインをコードするFGFRタンパク質である。このアミノ酸はFGFRファミリーを通して高度に保存されており、かつ受容体の細胞外ドメインに位置する。アミノ酸交換は受容体の二量体化を容易にし、それによって受容体の活性を増大させ、かつ基本的な受容体の活性化をもたらす。

【0226】

本発明者等は、白色人種集団と比べてアジア人のHCC患者に高度に表示される一塩基

多型として、F G F R 4 の 3 8 8 番目のアミノ酸交換をさらに同定した。それぞれのタンパク質は、3 8 8 番目にグリシンの代わりにアルギニンを有する。さらに、3 8 8 番目のアルギニンをコードするホモ接合型遺伝子型は、肝細胞癌に対する診断マーカーの分泌の増加と相関する。

【0 2 2 7】

他の態様において、本発明は F G F R 1 P 2 5 2 S をコードする核酸分子にも関連する。2 5 2 番目のアミノ酸位置は高度に保存されている。本発明者らは、黒色腫細胞株 M e W o 中のこの位置におけるヘテロ接合性交換を発見した。このアミノ酸変化は、リガンド結合に影響することによって受容体の活性化を導き得る。理論に従った結合ではないが、水酸基を供給するセリン残基の存在は、さらなる水素結合の形成を誘導する可能性があると考えられている。

10

【0 2 2 8】

別の受容体タンパク質 - チロシンキナーゼである T Y R O 3 は、A x l ファミリーのメンバーであり、精子形成、免疫調節、食作用において重要な役割を担う。T Y R O 3 タンパク質は、哺乳動物の発生に必須であることも知られている。T Y R O 3 の N - 末端 I g ドメイン対の結晶構造が H e i r i n g 等によって報告されている (J. B i o l. C h e m. , 2 7 9 , 8 , 6 9 5 2 - 6 9 5 8 (2 0 0 4)) 。本発明の一態様は、T Y R O 3 P 8 2 2 L をコードする核酸分子に関連する。従ってこの核酸は、野生型タンパク質の場合、8 2 2 番目がプロリンよりもロイシンである、T Y R O 3 タンパク質をコードする。

20

【0 2 2 9】

本発明者等は、H E K 2 9 3 細胞における T Y R O 3 過剰発現が T N F α / アクチノマイシン-D 処理によるアポトーシス耐性を与えることを観測した。さらに、野生型 T Y R O 3 に代わる変異体 S 5 3 1 L および P 8 2 2 L の過剰発現は、抗アポトーシス効果を増幅する。T Y R O 3 は、B C L 2 ファミリーメンバーの調節を通じてミトコンドリアのアポトーシスシグナリングを攪乱し得る。本発明はしたがって、T y r o 3 発現の検出、および特に化学物質耐性に対する遺伝子マーカーとしての変異体 S 5 3 1 L および P 8 2 2 L の発生に関連する。T y r o 3 シグナリングの阻害剤は、他の化学療法薬の有望なアジュバントであり得る。

【0 2 3 0】

さらなる本発明の態様は、T E C L 8 9 R、T E C W 5 3 1 R または T E C P 5 8 7 L をコードする核酸分子にも関連する。従って第一のこれらの核酸は、野生型タンパク質の場合において、8 9 番目がロイシンよりもアルギニンを有する T E C タンパク質をコードする。この交換は、T E C のプレクストリン相同性ドメインに位置する。従って第二のこれらの核酸は、野生型タンパク質の場合において、5 3 1 番目がトリプトファンよりもアルギニンを有する T E C タンパク質をコードする。この交換は、T E C のキナーゼドメインに位置する。第三のこれらの核酸は、野生型タンパク質の場合において、5 8 7 番目がプロリンよりもロイシンを有する T E C タンパク質をコードする。この交換も、T E C のキナーゼドメインに位置する。本発明者等は、野生型タンパク質と比較してチロシンリン酸化反応の減少を示す、これらの核酸にコードされた対応するタンパク質を同定した (図 1 7 を参照)。さらに、対応するタンパク質は、M A P K シグナリング (図 1 9)、c - f b s (図 2 0) および S t a t 3 (図 2 1) を活性化することができない。

30

40

【0 2 3 1】

T E C は、T x k、B m x、l t k、および B t k を含む同じ名前の細胞内チロシンキナーゼのファミリーのメンバーである。T E C は細胞の成長および分化に関与し、かつ T および B リンパ細胞の抗原受容体シグナリングにおいて必須の役割を行う。ホスホリパーゼ C γ 活性化は、続く抗原受容体刺激作用において重要である。T E C はホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 - キナーゼ) によるホスファチジルイノシトール 3 , 4 , 5 - 三リン酸の産生、およびタンパク質のキナーゼドメインを活性化する S r c ファミリーの P T K によるトランスリン酸化反応を介して活性化される。T E C は、アクチン

50

のポリマー化およびストレスファイバーの形成の増加による細胞骨格の再構築にも関与する。プロリン-リッチ配列との相互作用を仲介するTEC Src相同性3ドメインの溶液中の構造（分子内様式においても含む）はPursglove等によってNMR分光測定法を用いて測定された（J. Biol. Chem., 277, 1, 755-762（2002））。このドメイン中のチロシンは、キナーゼ領域とのSH2-仲介相互作用に依存する機構で、T細胞シグナリングの間にリン酸化される（Joseph, R. E., Biochemistry, 46, 18, 5595-5603（2007））。TECは、リンパ細胞の細胞株において過発現した場合、恒常的なシグナルであることが知られている。

【0232】

チロシンキナーゼ2（TYK2）はサイトカインのヤヌス（Janus）キナーゼ伝達シグナルである。TYK2は、pro-B細胞のIFN誘導アポトーシスにおいて重要な役割を担うことが知られている。TYK2は、白血病誘発性細胞株RH/K34において恒常的にチロシンリン酸化されている（Samaana, A., & Mahana, W., Immunology Letters 109, 2, 113-119（2007））。TYK2は、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター誘導性前立腺癌細胞侵襲において重要な役割を担うことが示されている（参照としてその全体が本明細書に組み入れられるIde, H.等、Biochem. Biophys. Res. Commun. doi:10.1016/j.bbrc.2007.08.160（2007））。本発明者等は、腫瘍細胞株が保有するTYK2 F362 対立遺伝子の出現の差異（図4B）を、対照サンプルにおけるTYK2 F362対立遺伝子の表示によって同定した。これらのデータは、TYK2 F362の癌促進機能を含む腫瘍促進機能を意味する。それぞれの腫瘍の説明に役立つ実例は、白血病、黒色腫、およびグリオーマを含むが、これらに限定されない。したがって本発明は、TYK2 F362の検出にも関連する。

【0233】

Ack1は、排他的に活性化Cdc42-GTP、Rhoファミリー低分子量Gタンパク質に結合するが、RacまたはRhoには結合しない非受容体チロシンキナーゼである（生化学的な性質についての研究については、例えばYokoyama, N.等、J. Biol. Chem., 278, 48, 47713-47723を参照されたい）。Ack1は、キナーゼドメイン、SH3ドメイン、Cdc42/Rac-相互作用結合（CRIB）ドメイン、およびプロリン-リッチなC末端を有する。C末端は、上皮増殖因子受容体との相互作用に関与することが示されている（参照としてその全体が本明細書に組み入れられるShen, F.等、Molecular Biology of the cell, 18, 732-742（2007））。Ack1は、成長因子、細胞接着、およびムスカリン受容体を介したシグナリングによりチロシンがリン酸化される。Ack1は、癌細胞の生存、ならびに腫瘍形成および転移において重要な役割を担うことが示されている（Mahian, N. P.等、Cancer Research 65, 10514-10523（2005）；van der Horst, E. H., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102, 44, 15901-15906（2005））。MacKeigan等（Nat. Cell. Biol. 7, 591-600（2005））は、RNAi選別においてAck1が抗アポトーシス遺伝子であることを同定した。Ack1の活性化の持続は、腫瘍原性であることが報告されている（参照としてその全体が本明細書に組み入れられるMahajan, 2005, 上記を参照；Maheljan, N. P.等、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 20, 8438-8443（2007））。Ack1は、ユビキチン化後、プロテアソーム分解を導くユビキチン会合ドメインを自身のC末端に含むことも示されている（Shen等、2007, 上記を参照）。本発明者等は、野生型タンパク質の場合において、985番目がアスパラギンよりセリンを有する、Ack1の体細胞性変異体は、ユビキチン化に感受性が低く、この発癌性キナーゼの安定性を示唆することを示す。

【0234】

この点において、本発明は、癌細胞に癌化することを含む、腫瘍原性に変わる性質を有する細胞の同定方法も供給する。いくつかの態様において、細胞は、哺乳類、魚類、両生類、または鳥類などの生体由来であり得る。哺乳類の例としては、ラット、マウス、ウサギ、モルモット、オポッサム、イヌ、ネコ、チンパンジー、アカゲザル、ウシ（乳牛）、マーモセットおよびヒトを含むが、これらに限定されない。細胞は、例えば、培養され得る。細胞は、哺乳類（上記の例を参照されたい）、魚類、両生類、または鳥類などの生体中のものも含み得る。このような態様において本方法は、患者における腫瘍の発生リスクの診断であり得るか、または含み得る。本方法は、癌などの腫瘍の診断であり得るか、または含み得る。

【0235】

それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼFGFR4の367番目のアミノ酸の同定を含み得る。367番目のシステインの存在は、癌細胞に癌化することを含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼFGFR4の388番目のアミノ酸の同定も含み得る。388番目のグリシンに代わるアルギニンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞は肝臓細胞である。いくつかの態様において、発現したタンパク質キナーゼFGFR4の388番目のアミノ酸を同定する方法において、細胞におけるFGFR4受容体をコードする遺伝子の遺伝子型はさらに測定される。ホモ接合型遺伝子型FGFR4388Arg、すなわち、細胞がホモ接合型で388番目にアルギニンをコードするFGFR4は、癌細胞への癌化の性質の増加を意味する。

【0236】

それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼFGFR1の252番目のアミノ酸の同定も含み得る。252番目のプロリンに代わるセリンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性に変わる性質の増加を意味する。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼFGFR4の388番目のアミノ酸の同定も含み得る。このような細胞は、一般的に肝細胞である。388番目のグリシンに代わるアルギニンの存在は、肝細胞癌細胞への癌化の性質の増加を意味する。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTyro3の531および／または822番目のアミノ酸の同定も含み得る。531番目のセリンに代わるロイシンの存在および／または822番目のプロリンに代わるロイシンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTECの89番目のアミノ酸の同定も含み得る。89番目のロイシンに代わるアルギニンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞は胃細胞である。それぞれの方法は、お発現したタンパク質キナーゼTECの531番目のアミノ酸の同定も含み得る。531番目のトリプトファンに代わるアルギニンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞はT細胞である。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTECの587番目のアミノ酸の同定も含み得る。587番目のプロリンに代わるロイシンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞は肺細胞である。このような方法は、発現したタンパク質キナーゼTYK2の362番目のアミノ酸の同定も含み得る。362番目のバリンに代わるフェニルアラニンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞は脳細胞または造血系/リンパ系の細胞である。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼC末端Srcキナーゼ（CSK）の26番目のアミノ酸の同定も含み得る。26番目のグルタミンと異なるアミノ酸の存在は、癌細胞への癌化を含む腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞は腸細胞である。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼAck1の985番目のアミノ酸の同定も含み得る。985番目のセリンに代わるアスパラギンの存在は、癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質の増加を意味する。いくつかの態様において、このような細胞は腎臓細胞である。

【0237】

癌細胞への癌化を含む、腫瘍原性へ変わる性質を有する細胞の同定方法は、例えば癌の予想または診断方などの、他の診断または予想方法と組み合わせて用い得る。説明に役立つ実例としては、目的の細胞が肝臓細胞である場合、マーカータンパク質である α フェットタンパク質のレベルが測定され得る（上記および下記を参照されたい）。本発明の方法は、他の所望の方法とも組み合わせ得る。いくつかの態様において、本発明による方法は、問題となっているそれぞれの組織型の細胞の1つ以上のマーカー遺伝子の発現の検出と組み合わせうる。任意のこのような組み合わせは、アポトーシス誘導試薬に耐性の、それぞれの細胞の同定方法と共に実行することもできる（下記を参照されたい）。

【0238】

この点において、本発明はさらに、アポトーシス誘導試薬に耐性の細胞、すなわち、化学療法耐性の細胞の同定方法を供給する。それぞれの方法は、細胞中のタンパク質キナーゼTyro3の発現の測定を含み得る。このような方法は、さらに、対照の測定結果と共に得た測定結果とを比較することを含む。タンパク質キナーゼTyro3の発現の増加は、細胞のアポトーシス誘導試薬に対する耐性を意味する。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTyro3の531番目のアミノ酸の同定を含み得る。531番目のセリンに代わるロイシンの存在は、細胞のアポトーシス誘導試薬に対する耐性の増加を意味する。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTyro3の、822番目のアミノ酸の同定を含み得る。822番目のプロリンに代わるロイシンの存在は、細胞のアポトーシス誘導試薬に対する耐性の増加を意味する。さらにそれぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTECの89番目のアミノ酸の同定を含み得る。89番目のロイシンに代わるアルギニンの存在は、細胞のアポトーシス誘導試薬に対する耐性の増加を意味する。いくつかの態様において、それぞれの細胞はT細胞である。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTECの531番目のアミノ酸の同定も含み得る。531番目のトリプトファンに代わるアルギニンの存在は、細胞のアポトーシス誘導試薬の耐性の増加を意味する。いくつかの態様において、それぞれの細胞はT細胞である。それぞれの方法は、発現したタンパク質キナーゼTECの587番目のアミノ酸の同定を含み得る。587番目のプロリンに代わるロイシンの存在は、細胞のアポトーシス誘導試薬に対する耐性の増加を意味する。いくつかの態様において、それぞれの細胞はT細胞である。上記のアミノ酸交換のうちの一つは、例えば癌細胞を含む細胞内で抗アポトーシス効果を増幅させることによる化学療法耐性を与え得る。上記の本方法のいずれかを組み合わせ得ることが理解される。

【0239】

VII. 変異体キナーゼ活性を調節する化合物の同定

本開示では、本発明の変異体タンパク質キナーゼポリペプチドまたはタンパク質キナーゼポリペプチド変異体の活性を調節することができる化合物を同定する方法も包含される。前記変異キナーゼポリペプチドまたはタンパク質キナーゼ変異体は、上記で詳細に述べたものから選択される。

【0240】

本明細書中で用いられる用語「キナーゼ活性」は、キナーゼの触媒活性に関連し、かつしたがってキナーゼ触媒ドメインが基質リン酸化する割合を定義する。触媒活性は、例えば、リン酸化物に変換された基質の量を時間の関数として決定することにより、比較することができる。触媒活性は、本発明の方法は、時間定数の維持、および一定時間後のリン酸化した基質の濃度の特定により測定することができる。基質のリン酸化反応は、タンパク質キナーゼの活性部位で起こる。活性部位は通常、基質がタンパク質キナーゼに結合し、かつリン酸化される空洞である。用語「キナーゼ活性」は、天然の結合相手へのキナーゼの結合にも関連するが、リン酸化反応を含むことはない。

【0241】

用語「キナーゼ触媒ドメイン」は、一般的に25-300アミノ酸長を参照し、かつATPまたはGTPなどの高エネルギーリン酸供与体分子よりリン酸転移反応を自身に（自

10

20

30

40

50

動リン酸化反応) または他のタンパク質に (非相同的なリン酸化反応) 行う、タンパク質キナーゼの領域に参与する。タンパク質キナーゼの触媒ドメインは、12のサブドメインからなる高度に保存されたアミノ酸残基を含み、かつ適切なポリペプチドのフォールディングおよび触媒反応に参与する。触媒ドメインは例えば、非重複性タンパク質データベースに対するタンパク質配列の Smith-Waterman 配置などで、同定することができる。

【0242】

本明細書中で用いられる用語「基質」は、本発明のキナーゼによってリン酸化された分子を参照する。キナーゼリン酸化の基質は、セリン/スレオニンまたはチロシンアミノ酸上にある。分子は別のタンパク質またはポリペプチドであり得る。

10

【0243】

「機能的」ドメインによるとは、他のタンパク質とのアミノ酸配列の相同性より予測される、または特異的な立体構造を生じさせ得るアミノ酸配列の存在 (すなわち、コイルド-コイル) による、制御的または触媒的役割を担うポリペプチドの任意の領域を意味する。

【0244】

用語「調節する」は、本発明の変異キナーゼまたはキナーゼ変異体の機能の変化させる化合物の能力を参照する。修飾因子は、一般的にキナーゼに曝露した化合物の濃度に依存して、本発明の変異キナーゼまたはキナーゼ変異体の活性を活性化または阻害する。いくつかの態様において、修飾因子は本発明の変異キナーゼまたはキナーゼ変異体の活性を阻害する。化合物は、天然型と変異型を、および/または前記キナーゼの特有の変異型を区別し得る。

20

【0245】

用語「活性化する」は、キナーゼの細胞性活性を増加させることを参照する。用語「阻害する」は、キナーゼの細胞性活性を減少させることを参照する。キナーゼ活性は、リン酸化反応を含む、天然の結合相手との相互作用であり得る。

【0246】

用語「～を調節する」は、キナーゼと天然の結合相手間で複合体が形成される可能性を増加または減少させることによって、本発明の変異体キナーゼの機能を変化させることも参照する。修飾因子は、キナーゼに曝露された化合物の濃度に依存して、キナーゼと天然の結合相手間でこのような複合体が形成される可能性を増加または減少し得る。いくつかの態様において、修飾因子はキナーゼと天然の結合相手間で複合体が形成される可能性を減少させる。

30

【0247】

用語「複合体」は、互いに結合した少なくとも2つの分子の会合を参照する。シグナル伝達複合体は、互いに結合した少なくとも2つのタンパク質分子をしばしば含む。例えば、タンパク質チロシン受容体タンパク質キナーゼ、GRB2、SOS、RAF、およびRASは、分裂促進リガンドに応答して会合し、シグナル伝達複合体を形成する。

【0248】

用語「天然の結合相手」は、細胞内でキナーゼと結合するポリペプチド、脂質、低分子量分子、または核酸を参照する。天然の結合相手は、ATPまたはGTP、もしくはこれらのアナログなどのヌクレオチド、もしくはタンパク質であり得る。いくつかの態様において、シグナル伝達経路に参与するタンパク質である。キナーゼと天然の結合相手との相互作用の変化は、相互作用を形成する可能性の増加または減少、またはキナーゼ/天然の結合相手複合体の濃度の増加または減少として自らを明示することができる。

40

【0249】

このような方法は、(a) 本発明の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体を試験物質と接触させるステップと、(b) 前記ポリペプチドの活性を測定するステップと、および(c) 前記物質が前記ポリペプチドの活性を調節するかどうかを特定するステップ、とを含む。

50

【0250】

細胞内で変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体を調節する化合物の同定方法も、本発明の範囲に含まれる。前記方法は、(a)細胞内で変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体を発現するステップと、(b)試験物質を前記細胞に添加するステップと、および(c)細胞内で表現型または前記ポリペプチドと天然の結合相手との相互作用の変化をモニターするステップと、を含む。

【0251】

一態様において、このような方法に用いられる細胞は、例えば癌細胞株などの癌細胞である。このような方法に適切な細胞の例としては、本発明の実施例の項目で同定されたもの、すなわち、変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体が最初に同定された細胞である。

10

【0252】

本明細書中で用いられる用語「発現する」は、細胞内でキナーゼ遺伝子を含む核酸ベクターより産生された、本発明の変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体を参照する。核酸ベクターは、本明細書で述べられる当該分野で既知の技術を用いて、細胞内に形質移入される。

【0253】

本発明の方法はしたがって、化合物の存在下で本発明の変異体キナーゼを産生する細胞の培養、およびキナーゼ活性のレベルの変化の検出を含む、変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体活性の、アゴニストまたはアンタゴニストの検出にも関連する。同定された化合物はしたがって、化合物の存在を示す活性の変化を産生する。化合物は、例えば、血清、体液、または細胞抽出物などの複合体混合物中に存在し得る。一旦化合物が同定されると、当該技術分野で既知の技術を用いて単離することができる。

20

【0254】

本発明は、前記細胞および／または生体に本発明のキナーゼのアゴニストまたはアンタゴニストを、前記アゴニズムまたはアンタゴニズムを生じさせるのに十分な量で投与することを含む、細胞内および／または哺乳類(例として下記を参照されたい)などの生体内での、キナーゼ関連活性のアゴナイズ化(刺激化)またはアンタゴナイズ化する方法も包含する。説明に役立つ実例としては、合成低分子有機化合物の形であるタンパク質キナーゼ阻害剤(下記を参照)またはタンパク質キナーゼ活性化因子が、この目的に用い得る。タンパク質キナーゼ阻害剤の最近の概観は、例えばDanceyおよびSausville
(Nature Reviews Drug Discovery 2, 4, 296 - 313 (2007))、Thaimattam等(Current Pharmaceutical Design 13, 2751 - 2765 (2007))およびLiao
(J. Med. Chem 50, 3, 409 - 424 (2007))に記載されている。

30

【0255】

いくつかの態様において、哺乳動物におけるアゴナイズ化(刺激化)またはアンタゴナイズ化キナーゼ関連活性は、それぞれのタンパク質キナーゼの発現または増幅の刺激化または減少を含む。タンパク質の発現または増幅の刺激化または減少する方法は、当該技術分野で既知である。説明に役立つ実例としては、アゴナイズ化キナーゼ関連活性は、いくつかの態様において、対応する非相同的なキナーゼの発現によって達成され得る。このような非相同的なキナーゼの組織選択性発現は、例えば、肝臓においてのみ発現することは、Brown等(Nature Biotechnology doi:10.1038/nbt1372 (2007))に述べられているように、それぞれの細胞または発現が制御されている生体内に存在しているマイクロRNAを用いて達成し得る。

40

【0256】

さらなる例示的な実施例として、本発明の方法のいくつかの態様において、それぞれのタンパク質キナーゼの発現は、例えば、アプタマーまたはシュビーゲルマー(Spiegelmer)(登録商標)(WO 01/92655に記載)などのノンコーディング核酸分子によって減少する。ノンコーディング核酸分子は、nc-RNAであることもできる(天然型nc-RNA分子の導入として、例えばCosta, FF, Gene (2005

50

）、357、83-94を参照されたい）。nc-RNA分子の例としては、アンチセンスRNA分子、L-RNAシュビーゲルマー、サイレンサーRNA分子（二本神経特異的サイレンサーなど）、マイクロRNA（miRNA）分子、ショートヘアピンRNA（shRNA）分子、低分子干渉RNA（siRNA）分子、反復関連低分子干渉RNA（rasRNA）分子、またはPiwiタンパク質と相互作用するRNA（piRNA）を含むが、これらに限定されない（短レビューとして、例えばLin, H, Science（2007）316, 397を参照されたい）。

【0257】

低分子干渉RNAの使用は、特異的な遺伝子の「ノックダウン」ツールとなっている。合成低分子有機化合物とRNAiの違いの概要は、Weiss等（Nature Chem. Biol. 3, 12, 739-744（2007））に述べられている。低分子干渉RNAは、転写後レベルに起こり、かつmRNA分解に関連する、RNA干渉（RNAi）を通じた遺伝子サイレンシングまたは遺伝子抑制に使用される。RNA干渉は、ゲノムを保護する細胞性機構を意味する。siRNA分子は、siRNAと複合的な酵素複合体との会合による、RNA誘導サイレンシング複合体（RISC）と呼ばれる複合体の形成によって、それに相補的なRNAの分解を仲介する。siRNAはRISCの一部となっており、かつ次に切断される相補的なRNA種の標的となっている。このことは、それぞれの遺伝子の発現の欠失を導く（短レビューとして、Zamore, PD, & Haley, B., Science 309, 1519-1524 [2005]を参照されたい）。この技術は、例えば、米国特許出願第2005/0191618号に開示されているように、HIVのRNAを切断する、サイレンシング寄生DNA配列などに応用されている。

【0258】

最新の発明におけるこのようなsiRNAの一般的な態様は、試験管内または生体内で合成された10～35ヌクレオチドの分子、いくつかの態様においては15～25ヌクレオチドの分子を含む。それぞれのsiRNA分子は、目的の細胞内で直接合成され得る（微生物および動物の一部である細胞を含む）。siRNA分子は、それぞれの細胞にも導入および／または運搬され得る。選択された生体内の細胞内にsiRNA分子を運搬する説明に役立つ実例としては、重鎖抗体断片（Fab）の融合タンパク質および核酸結合タンパク質プロタミンへの非共有結合がある（Song, E等、Nature Biotech. 23, 6, 709-717 [2005]）。本発明の一態様において、siRNA分子は目的のタンパク質キナーゼをコードするmRNA分子の分解を誘導するのに用いられる。

【0259】

変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体に関連する機能を調節するのに十分な量の化合物を哺乳動物に投与することを含む、変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体活性の修飾因子による哺乳動物における疾患の治療方法も、本出願に包含される。

【0260】

疾患に対する新規治療法を探索する目的で、生物医学研究者および化学者は、タンパク質キナーゼの機能を阻害する分子を設計、合成、および試験した。いくつかの低分子有機分子は、タンパク質キナーゼの機能を調節する化合物のクラスを形成する。タンパク質キナーゼの機能を阻害する分子として報告されている例としては、bis-単環式、二環式または複素環式アリール化合物（1992年11月26日に公開されたMaguire等、PCT WO 92/20642）、ビニレンーアザインドール誘導体（1994年7月7日に公開された、Ballinari等、PCT WO 94/14808）、1-シクロプロピル-4-ピリジル-キノロン（米国特許番号第5,330,992号）、スチリル化合物（米国特許番号第5,217,999号）、スチリル置換ピリジル化合物（米国特許番号第5,302,606号）、特定のキナゾリン誘導体（欧州特許出願番号第0566266A1号）、セレオインドールおよびセレニド（1994年2月17日に公開されたDenny等、PCT WO 94/03427）、三環系ポリヒドロキシル化合物（1992年12月10日に公開されたDow、PCT WO 92/21660）

、およびベンジルホスホン酸化合物（1991年10月17日に出願されたDow、PCT WO 91/15495）を含むが、これらに限定されない。

【0261】

細胞膜を超え、かつ酸性加水分解に耐性の化合物は、患者に経口投与後、高度に生物が利用可能な治療薬となることができる、潜在的な利点を有する。しかしながら、多くのこれらのタンパク質キナーゼ阻害剤は、タンパク質キナーゼの機能を弱く阻害するにすぎない。さらに、多くはさまざまなタンパク質キナーゼを阻害し、かつ疾患の治療薬として複合的な副作用を引き起こす。

【0262】

キナーゼ活性を調節することができる物質の他の例としては、インドリノン（indolinone）、チロホスチン、キナゾリン、キノキサリン（quinoxoline）、およびキノリンを含むが、これらに限定されない。上記で参照されるインドリノン、キナゾリン、チロホスチン、キノリン、およびキノキサリンは、文献に記載されている既知の化合物などを含む。

【0263】

例えば、インドリノン化合物が記載されている代表的な文献は、WO 96/22976号（Ballinari等によって1996年8月1日に出願）、Tang等による米国特許出願第08/702,232号および08/485,323, およびBallinari等による国際特許出願WO 96/22976号を含み、任意の図面を含むこれらの全体が、参考文献としてすべて本明細書に組み入れられる。

【0264】

キナーゼの機能的修飾因子としてのキナゾリンの使用に関連する刊行物としては、Barker等、欧州特許出願第0520722A1号；Jones等、米国特許出願第4,447,608号；Kabbе等、米国特許第4,757,072号；KaulおよびVougіoukas、米国特許番号第5,316,553号；KreighbaumおよびComer、米国特許番号第4,343,940号；PeggおよびWardleworth、欧州特許出願第0562734A1号；Barker等、Proc. of Am. Assoc. for Cancer Research 32:327 (1991)；Bertino, J. R., Cancer Research 3:293-304 (1979)；Bertino, J. R., Cancer Research 9 (2 part 1):293-304 (1979)；Curtin等、Br. J. Cancer 53:361-368 (1986)；Fernandes等、Cancer Research 43:1117-1123 (1983)；Ferris等、J. Org. Chem 44 (2):173-178；Fry等、Science 265:1093-1095 (1994)；Jackman等、Cancer Research 51:5579-5586 (1981)；Jones等、J. Med. Chem. 29 (6):1114-1118；LeeおよびSkibo、Biochemistry 26 (23):7355-7362 (1987)；Lemus等、J. Org. Chem. 54:3511-3518 (1989)；LeyおよびSeng、Synthesis 1975:415-522 (1975)；Maxwell等、Magnetic Resonance in Medicine 17:189-196 (1991)；Mini等、Cancer Research 45:325-330 (1985)；PhillipsおよびCastle、J. Heterocyclic Chem. 17 (19):1489-1596 (1980)；Reece等、Cancer Research 47 (11):2996-2999 (1977)；Sculier等、Cancer Immunol. and Immunother. 23:A65 (1986)；Sikora等、Cancer Letters 23:289-295 (1984)；Sikora等、Analytical Biochem. 172:344-355 (1988)；を含み、任意の図面を含むこれらの全体が、参考文献としてすべて本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

【0265】

キノキサリンは、例えば、参照として任意の図面を含むその全体が本明細書に組み入れられる Kaul および Vougioukas による米国特許第 5, 316, 553 号に記載されている。

【0266】

キノリンは、任意の図面を含むこれらの全体が、参考文献としてすべて本明細書に組み入れられる Done 等、J. Med. Chem. 37:2627-2629 (1994) ; McGuire, J. Med. Chem. 37:2129-2131 (1994) ; Burke 等、J. Med. Chem. 36:425-432 (1993) ; および Burke 等、Bioorganic Med. Chem. Letters 2:1771-1774 (1992) に記載されている。

10

【0267】

チロホスチンは、任意の図面を含むこれらの全体が、参考文献としてすべて本明細書に組み入れられる Allen 等、Clin. Exp. Immunol. 91:141-156 (1993) ; Anafi 等、Blood 82:12:3524-3529 (1993) ; Baker 等、J. Cell Sci. 102:543-555 (1992) ; Bilder 等、Amer. Physiol. Soc. pp. 6363-6143:C721-C730 (1991) ; Brunton 等、Proceedings of Amer. Assoc. Cancer Resch. 33:558 (1992) ; Bryckaert 等、Experimental Cell Research 199:255-261 (1992) ; Dong 等、J. Leukocyte Biology 53:53-60 (1993) ; Dong 等、J. Immunol. 151(5):2717-2724 (1993) ; Gazit 等、J. Med. Chem. 32:2344-2352 (1989) ; Gazit 等、J. Med. Chem. 36:3556-3564 (1993) ; Kaur 等、Anti-Cancer Drugs 5:213-222 (1994) ; Kaur 等、King 等、Biochem. J. 275:413-418 (1991) ; Kuo 等、Cancer Letters 74:197-202 (1993) ; Levitzki, A., The FASEB J. 6:3275-3282 (1992) ; Lyall 等、J. Biol. Chem. 264:14503-14509 (1989) ; Peterson 等、The Prostate 22:335-345 (1993) ; Pillemer 等、Int. J. Cancer 50:80-85 (1992) ; Posner 等、Molecular Pharmacology 45:673-683 (1993) ; Rendu 等、Biol. Pharmacology 44(5):881-888 (1992) ; Sauro および Thomas、Life Sciences 53:371-376 (1993) ; Sauro および Thomas、J. Pharm. and Experimental Therapeutics 267(3):119-1125 (1993) ; Wolbring 等、J. Biol. Chem. 269(36):22470-22472 (1994) ; および Yoneda 等、Cancer Research 51:4430-4435 (1991) ; に記載されている。

20

30

40

【0268】

修飾因子として使用することができる他の化合物は、参照としてその全体が任意の図面を含む、本明細書に組み入れられる、1996年8月23日に出願された米国特許出願第 08/702, 232 号に記載されている、オキシンドリノン (oxindolinone) を含む。

【0269】

変異体キナーゼの活性を調節する他の物質は、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび抗体を含み得る。

VIII. 本発明の分子の使用方法

【0270】

50

本発明は、本発明の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼポリペプチド変異体もしくはそれと等価な配列のものを含む、ヒト細胞を選別する方法も含む。本方法は、当該分野で通常かつ標準の技術（例えば、クローニング、サザンまたはノーザンブロット解析、*in situ* ハイブリダイゼーション、PCR増幅等）を用いた、ヒト細胞における変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体の同定に関連する。

【0271】

本発明の変異体キナーゼまたはキナーゼ変異体の活性を調節する物質を、治療を必要とする患者に投与することによる、病気または疾患の治療または予防方法も提供される。このような化合物の同定方法は上記で述べた。いくつかの態様において、治療または予防すべき病気または疾患は、例えば、変異または生殖系列の変化に起因する異常なキナーゼ機能などの、異常なシグナル伝達経路に関連する。本発明の方法により治療または予防されるべき病気または疾患は、例えば、癌であり得る。

【0272】

異常なキナーゼ機能が変異に起因する場合、変異は活性化変異、すなわち、恒常的なキナーゼの活性化を導く変異である。このような変異は、例えば、キナーゼの分子間または分子内制御を損なっている。

【0273】

あるいは、上記で開示および述べたキナーゼ遺伝子における生殖系列の変化は、変化したキナーゼの機能も導く。この変化した機能は、キナーゼの調節解除、増幅活性、および天然の結合相手または既知のキナーゼ調節化合物などの薬剤に対する感受性の増加または減少も含むことができる。このような生殖系列の変化によるキナーゼの機能の変化は、とりわけ、キナーゼ機能の変化が一つの原因に過ぎない腫瘍の発生および必然的に多くの異常の蓄積に依存する進行としての、癌などの増殖性の疾患を発生するための性質を導き得る。

【0274】

用語「予防」は、生体が収縮または異常な状態を発生する可能性の減少を参照する。

【0275】

用語「治療」は、治療効果を有し、かつ少なくとも部分的に生体内の異常な状態を緩和または抑制することを参照する。

【0276】

用語「投与する」は、生体の細胞または組織内に化合物を取り込ませる方法に関連する。

【0277】

用語「シグナル伝達経路」は、細胞外シグナルを伝播させて、細胞膜を通じて細胞内シグナルになる分子を参照する。このシグナルは、よって細胞応答を刺激することができる。シグナル伝達プロセスに関与するポリペプチド分子は、一般的にタンパク質キナーゼ、より特異的には、受容体および非受容体タンパク質チロシンキナーゼ、セリン／スレオニンキナーゼならびに二重特異性キナーゼである。一般的に受容体および非受容体タンパク質フォスファターゼ、核酸交換因子、および転写因子にも関連する。シグナル伝達は、SRC相同性2および3ドメイン（SH2およびSH3）、ホスホチロシン結合ドメイン（PTB）、プレクストリン相同性ドメイン（PH）、プロリンリッチ領域、コイルドコイル構造、WWドメインなどを含むがこれらに限定されない、これらのすべてが当業者にとって既知の、さまざまなシグナリングドメインを介して仲介し得る。

【0278】

用語「治療効果」は、異常な状態を引き起こすか、または寄与する因子の阻害または活性化を参照する。治療効果は、ある程度1つ以上の異常な状態の兆候を軽減する。

【0279】

シグナル伝達プロセスにおけるキナーゼの機能と併せた用語「異常」または「異常な」は、生体内で過剰発現または低発現した、野生型タンパク質キナーゼの活性よりも触媒活性は低下または上昇するように変化した等、もはや天然の結合相手と相互作用できないよ

10

20

30

40

50

うに変化した等、別のタンパク質キナーゼまたはタンパク質フォスファターゼによりもはや修飾できない、またはもはや天然の結合相手と相互作用しない、キナーゼを参照する。

【0280】

本発明の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体によって引き起こされた異常な状態は、生体の細胞または組織が、生体内または生体外に存在する場合に、予防または治療され得る。生体外に存在する細胞は、細胞培養皿内で維持または生育できる。生体内にいる細胞に対して、当該分野では経口、非経口、経皮、注射、およびエアロゾル適用を含む（がこれらに限定されない）、化合物を投与する多くの技術が存在している。生体外の細胞に対して、当該分野では細胞マイクロインジェクション技術、形質転換技術、および担体技術を含む（がこれらに限定されない）化合物を投与する複数の技術が存在している。

10

【0281】

異常な状態は、生体に対するシグナル伝達経路の異常を有する一群の細胞に化合物を投与することで、予防または治療することもできる。生体機能への化合物の投与の効果は、次にモニターすることができる。生体は、例えばマウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヤギ、サルまたは類人猿などの哺乳動物であることができる。いくつかの態様において、生体はヒトである。

【0282】

用語「異常な状態」は、その生体内の通常の機能から逸脱する、生体の細胞または組織における機能を参照する。異常な状態は、細胞増殖、細胞分化、または細胞の生存に関与する。

20

【0283】

異常細胞生存状態は、癌、繊維性および糸球体間質性の病気、血管新生および血管形成異常、創傷治癒、乾癬、糖尿病、ならびに炎症を含む。さらに、前記増殖性の病気は、プログラムされた細胞死（アポトーシス）経路が抑制された状態に関連する。多くのタンパク質キナーゼがアポトーシス経路と関連し、いずれか一つのタンパク質キナーゼの機能の異常は細胞の不死化を導く。

【0284】

本発明に含まれる他の方法は、疾患または病気に対する診断ツールとして、サンプル中の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体の検出に有用である。このような方法は、（a）サンプルと、本発明の変異キナーゼポリペプチドまたはキナーゼ変異体またはその相補体をコードする核酸の標的領域とハイブリダイゼーションアッセイ条件下でハイブリダイズする核酸プローブとを接触させるステップと、（b）プローブの存在または量を検出するステップ（標的領域ハイブリッドは、病気または疾患の目安）、とを含み得る。

30

【0285】

キナーゼ変異体またはキナーゼ変異体に関与する病気または疾患は、例えば、癌などの増殖性の病気または疾患である。

【0286】

いくつかの態様において、核酸プローブは、標的領域が図32および33に記載の変異または変化のうちの一つを含むという条件で、配列番号1-256または513-642に記載の、少なくとも約10、約15、約20、約30、約40、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300または約350の連続的なアミノ酸配列、または対応する全長アミノ酸配列、またはそれらの機能的な派生物をコードする変異体キナーゼの標的領域とハイブリダイズする。ハイブリダイゼーション条件は、他の核酸分子の存在下でキナーゼ遺伝子とのみハイブリダイゼーションするものでなければならない。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下では、高度に相補的な核酸配列のみがハイブリダイズする。約20の連続的なヌクレオチド配列中に、1つ以上のミスマッチを有する核酸とのハイブリダイゼーションを妨げるという条件の使用が所望される。

40

【0287】

50

サンプル中のキナーゼの核酸の検出によって診断され得る疾患は、癌を含み得る。本発明の核酸プローブ法に適切な試験サンプルは、例えば、細胞または細胞の核酸抽出物、または生体の体液を含む。上記の方法で用いられるサンプルは、アッセイフォーマット、検出方法およびアッセイされる組織、細胞または抽出物の性質に基づいて変動する。細胞の核酸抽出物を調製する方法は当該技術分野で既知であり、かつ本方法の利用に適合するサンプルを獲得するために容易に適合する。

【0288】

IX. 製剤処方および投与経路

本明細書で述べる化合物はそれ自体がヒト患者に投与することができ、または医薬組成物においては他の有効な成分と、併用療法においては、もしくは担体または賦形剤と混合される。即時適用の化合物の剤形および投与に対する技術は、「Remington's Medical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版」で見つけることができる。例示的な経路は、経口、経皮、非経口配送を含むが、これらに限定されない。

【0289】

適切な投与経路は、例えば、徐放性製剤、経口、直腸、経粘膜、または腸管投与；筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、および髄腔内、直接脳（心）室内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射を含む非経口配送を含み得る。

【0290】

または、例えば、注射を介して化合物を直接固形腫瘍内に、しばしば徐放性製剤または持続解放剤形で、全身より局所に化合物を投与し得る。

【0291】

さらに、例えば、腫瘍特異的な抗体で被覆されたりリポソームなどの標的薬剤配送系で、薬剤を投与し得る。リポソームは標的化され、かつ腫瘍に対する選択性を利用する。

【0292】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣化、粉末化、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥化として知られる工程を用いて、この様式で製造され得る。

【0293】

したがって本発明に従った医薬組成物の使用は、医薬的に用いることができる有効な化合物の製剤への加工を容易にする賦形剤および補助剤を含む、1つ以上の生理学的に許容される担体を用いて、従来の様式で処方され得る。適切な剤形は選択した投与経路に依存する。

【0294】

注射用には、本発明の薬剤は、例えばハックス液、リンゲル液、または生理学的食塩緩衝液などの生理学的に適合する緩衝液に、水溶液として処方され得る。経粘膜の投与用には、障壁への浸透に適切な浸透剤が剤形として用いられる。このような浸透剤は通常、当該技術分野で既知である。

【0295】

経口投与用には、化合物は、有効な化合物と当該技術分野で既知の薬学的に許容される担体とを組み合わせることによって、容易に処方することができる。このような担体は、治療される患者の経口摂取のために、本発明の化合物を錠剤、丸剤、糖衣剤、カプセル、溶液、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などに処方することを可能にする。

【0296】

経口用の薬剤は、固体の賦形剤を添加し、得られた混合物を随意に粉碎後、顆粒混合物に加工し、所望であれば、錠剤または糖衣コアを獲得するために適切な補助剤の添加後、獲得することができる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖質など；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、稲デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガムトラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および

10

20

30

40

50

／またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース製剤、などの賦形剤である。

【0297】

所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの分解剤を添加し得る。

【0298】

糖衣コアは適切な被覆と共に提供される。この目的において、濃縮糖質溶液が使用され、随意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポルゲル（carboxypolymer gel）、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶剤または溶媒混合物を含む。色素またはピグメントは、同定または有効な化合物の投与量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣被覆に添加し得る。

10

【0299】

経口で使用される薬剤は、ゼラチン製の押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤製の、軟性封入カプセルを含む。押し込み型カプセルは、ラクトースなどの賦形剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および随意に安定剤との混合物とともに、有効成分を含むことができる。軟性カプセルにおいては、有効な化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤を加えることができる。経口投与用のすべての剤形は、このような投与に適切な投与量でなければならない。頬側投与用には、組成物は従来の様式によって処方される錠剤またはトローチの形状を取りうる。

20

【0300】

吸入投与用には、本発明による化合物の使用は、適切な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、二酸化炭素または他の適切な気体の使用と共に、加圧されたパックまたはネブライザーによって表示されたエアロゾルスプレーの形態で簡便に配送される。加圧されたエアロゾルの場合、投与量単位は計量された量で配送するためのバルブを提供することにより、測定し得る。例えばインヘラーまたは吸入器に使用されるゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物の混合粉体、および適切なラクトースまたはデンプンなどの原料粉末を含んで処方され得る。

30

【0301】

化合物は注射による非経口投与用に、例えば、ボラス投与または持続注入に処方され得る。注射用の剤形は、例えば、保存剤が添加されたアンプルまたは複数回投与量の容器などの、投薬形態単位として示され得る。組成物は、油性または水性の賦型剤中の懸濁液、溶液または乳液として、このような形態を取り得、かつ懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの賦形剤を含み得る。

【0302】

非経口投与用の製剤処方は、水溶性型の有効な化合物の水溶液を含む。さらに、有効な化合物の懸濁液は、適切な油性注入懸濁液として提供され得る。適切な親油性溶媒または賦型剤は、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水溶性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液は、高濃度の溶液の調製を可能にするため、化合物の溶解性を増加させる適切な安定剤または薬剤も含み得る。

40

【0303】

あるいは、有効な成分は、例えば、使用前の滅菌無発熱物質水などの、適切な賦型剤を構成するための粉体形状であり得る。化合物は、例えば、ココアバターまたは他のグリセリド等の従来の坐薬基剤を含む、坐薬または停留浣腸などの直腸組成物として処方され得る。

【0304】

50

上記で述べた処方に加えて、化合物は徐放性製剤としても処方され得る。このような長時間作用する剤形は、注入（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与される。したがって例えば、化合物は、適切なポリマー性または疎水性物質（例えば、許容される油中に乳液として）またはイオン交換樹脂と共に、もしくは例えば、難溶性塩などの難溶性誘導体と共に、処方され得る。

【0305】

本発明の疎水性化合物の医薬担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、および水相を含む共溶媒系である。共溶媒系は、VPD共溶媒系であり得る。VPDは、3% w/vのベンジルアルコール、8% w/vの非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65% w/vのポリエチレングリコール300の無水エタノール溶液である。VPD共溶媒系（VPD：D5W）は、5%デキストロース水溶液で1：1に希釈したVPDを含む。

10

【0306】

この共溶媒系は疎水性化合物をよく溶解し、かつ全身投与において低毒性である。必然的に共溶媒系の比率は、溶解性および毒性の特徴を損なうことなく、大幅に変化し得る。

【0307】

さらに、共溶媒の組成物の同一性も変化し得る：例えば、ポリソルベート80の代わりに他の低毒性非極性界面活性剤を用いる；ポリエチレングリコールの粒径は変化し得る；他の生体適合性ポリマーは、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンに置換され得る；および他の糖質またはポリサッカリドは、デキストロースに置換され得る。

20

【0308】

あるいは、疎水性医薬化合物のための他の配送系が用い得られる。リポソームおよび乳液は、疎水性薬物用の配送賦型剤または担体の、既知の例である。ジメチルスフホキシドなどの特定の有機溶媒も用い得るが、通常毒性が増加することが犠牲となる。さらに化合物は、治療薬を含む固形疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの徐放系を用いて、配送され得る。種々の型の徐放物質が確立しており、かつ当業者に既知である。徐放カプセルは、化学的な特性に依存し得、化合物を数週間から100日の間放出する。治療薬の化学的な特性および生物学的な安定性に依存して、タンパク質の安定性に対するさらなる戦略が用い得る。

30

【0309】

医薬組成物は、適切な固相およびゲル相担体または賦型剤も含む。

【0310】

このような担体または賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖質、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーを含むが、これらに限定されない。

【0311】

本発明の多くのキナーゼ調節化合物は、薬剂的に適合する対イオンとの塩として提供され得る。薬剂的に適合する塩は、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多くの酸と形成し得るが、これらに限定されない。塩は、遊離塩基型に対応する、水系または他のプロトン性溶媒により溶解する傾向がある。

40

【0312】

本発明の使用に適切な医薬組成物は、本来の目的を達成するのに効果的な量の有効な成分を含む、組成物を含む。より特異的には、治療に効果的な量は、疾患の兆候を予防、緩和または改善するのに、もしくは治療を受けた患者の生存が延長するのに効果的な化合物の量を意味する。治療に効果的な量の特定は、当業者が好意的に許容する範囲で、特に本明細書で提供される発明の詳細な説明を考慮する。

【0313】

本発明の方法において用いられる任意の化合物、治療に効果的な投与量は、最初に細胞培養アッセイより見積もることができる。例えば投与量は、細胞培養において測定された

50

IC50（すなわち、キナーゼ活性の最大阻害の半量を達成する、試験化合物の濃度）を含む、血中濃度の範囲を達成するために、動物モデルにおいて処方することができる。このような情報は、ヒトにおける有用な投与量をより正確に測定するために使用することができる。

【0314】

本明細書中で述べている化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD50（集団の50%が死滅する投与量）およびED50（集団の50%に治療効果がある投与量）を特定するなどの、細胞培養または実験動物における標準的な医薬方法で測定することができる。毒性効果と治療効果間の用量比は、治療指数であり、かつLD50とED50間の比として表される。高い治療指数を示す化合物を使用することが所望される。これらの細胞培養アッセイおよび動物実験より得られたデータは、ヒトにおいて使用する場合の投与量の範囲を公式化するのに用いることができる。このような化合物の投与量は、好ましくは弱毒性または無毒性のED50を含む、血中濃度の範囲中にある。投与量は、使用する投与量の形態および投与に利用する経路に依存する、この範囲内で変動し得る。正確な剤形、投与の経路および投与量は、患者の状態を考慮して、個々の医師が選ぶことができる（例えば、Fingl等、（1975）The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第1章第1ページを参照）。

【0315】

投与量および投与間隔は、キナーゼ調節効果、または最小効果濃度（MEC）を維持するのに十分な、有効な部分の血漿レベルを提供するために、個々に調節しうる。MECはそれぞれの化合物によって変動するが、例えば、キナーゼの50 - 90%阻害を達成するのに必要な濃度などの、試験管内データより見積もることができる。MECを達成するのに必要な投与量は、個々の特性および投与経路に依存する。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイは、血漿濃度を決定するのに使用することができる。

【0316】

投与間隔は、MEC値を用いて測定することもできる。化合物は、投与時間の10 - 90%、例えば、投与時間の約50～約90%などの、投与時間の約30～約90%で、MEC以上の血漿レベルを維持する投薬計画用いて投与されなければならない。

【0317】

局所投与または選択的な吸収の場合、効果的な薬剤の局所濃度は血漿濃度に関連し得ない。投与された組成物の量は、当然、治療を受ける患者、患者の体重、苦痛の重篤度、投与の様式、および処方医師の判断に依存する。

【0318】

組成物は、所望であれば、パックまたはディスペンサー装置、または1つ以上の有効な成分を含む投薬形態単位を含み得るディスペンサー装置とすることができる。パックは、例えば金属またはプラスチック箔、ブリスターパックなどを含み得る。パックまたはディスペンサー装置は、投与用の取扱説明書を添付し得る。パックまたはディスペンサーは、ヒトまたは動物への投与用の化合物の形態が政府機関による承認を反映する、製造、使用、または医薬の販売を制限する、政府機関によって規定される形式で、容器と関連する公示書も添付し得る。このような公示書は、例えば、米国食品医薬品局または他の政府機関によって承認された処方薬、または承認された生産物の挿入物を標識し得る。

【0319】

適合する医薬担体に処方された本発明の化合物を含む組成物は、提供され、適切な容器内に入れられ、および表示された状態を治療するためにラベルされる。ラベルに表示された適切な状態は、例えば、癌の治療を含む。

【0320】

本発明を容易に理解され得、かつ実用化するために、以下の限定されない実施例を用いて、特定の態様について述べる。

【発明を実施するための形態】

【0321】

図1は、チロシンキナーゼトランスクリプトーム（TKT）における遺伝的な変化に関する腫瘍細胞株の特徴を図示する。図1A：サンプル。組織の起源およびそれらに由来する腫瘍細胞株の数が要約されている。図1B：遺伝子変異のパターン。254種の腫瘍株および7種の対照細胞株のそれぞれについて、チロシンキナーゼトランスクリプトーム内の非同義遺伝子変異の特異的なパターンが提供され（図30）、かつ見本として5種の皮膚由来の腫瘍細胞株が染まされている。生殖系列多型および体細胞変異は、青および黄色でそれぞれ強調されている。図1C：TKTあたりの遺伝子変異。検出された体細胞性（白）または生殖系列（黒）の変化を表示した数字と共に示した腫瘍細胞株の数が例示されている。

【0322】

図2は、276種の腫瘍細胞株および対照サンプルの転写産物において検出された、遺伝子変異に関するタンパク質チロシンキナーゼ遺伝子の特徴を図示する。FGFR4に対して例示されているように、同定された遺伝子変異のスペクトル、および影響を受けた腫瘍細胞株または対照サンプルの対応するパターンが、それぞれのチロシンキナーゼ遺伝子について測定された（図31）。所定の配列変異体を有する全体のサンプル数が示され、かつ影響を受けた癌細胞株はそれらの組織の起源により細分される。体細胞変異は下線で示され、残りの部分は生殖系列の多型である。ヘテロ接合型はシャープで示され、他のサンプルはそれぞれの変化を有するホモ接合型である。

【0323】

図3は、276種の癌細胞株および対照サンプルのTKTにおいて同定された、非同義多型の分布を示す。図3A：生殖系列の変化の比率。4つの頻度分類に細分した、ミスセンス（MIS）またはナンセンス（NS）置換、欠失（DEL）および挿入（INS）の比率（1、2 - 5、6 - 10または10以上の影響を受けたサンプル）が要約されている。図3B：同定された多型のドメイン局在。特有のドメインまたは他のタンパク質領域において検出した多型の数が示されている。図3C：生殖系列の変化の組織分布。すべての多型に対して、組織分布（BL：膀胱；BS：骨および軟組織；BA：脳；BE：乳房；CV：頸部および外陰部；CO：大腸；EP：子宮内膜および胎盤；HN：頭部および頸部；HL：造血系およびリンパ系；KI：腎臓；LI：肝臓；LU：肺；OV：卵巣；PA：膵臓；PR：前立腺；SK：皮膚；ST：胃；TE：精巣；TY：甲状腺、NO：正常対照サンプル）が測定され（図33）、かつここに示すものは本明細書中に述べられている。数字の組は、その遺伝子型にかかわらず対応する遺伝子を発現する、同じ組織起源のすべての細胞株のサブセットとしての表示された変異体のキャリアの数を示す。新規の生殖系列の変化は太字で強調され、括弧の数字は、それぞれの多型が癌に関連する以下の引用文献に関連する：1：Ulrich, A. 等、Nature, 313:756-761, 1985；2：Galland, F. 等、Oncogene, 8:1233-1240, 1993；3：Schmidt, L. S. 等、J Urol, 172:1256-1261, 2004；4：Gimm, O. 等、J Clin Endocrinol Metab, 84:2784-2787, 1999；5：Greco, A. 等、Am J Hum Genet, 64:1207-1210, 1999；6：Walter, J. W. 等、Genes Chromosomes Cancer, 33:295-303, 2002；7：Walters, D. K. 等、Cancer Cell 10:65-75, 2006；8：Xie, D. 等、J Natl Cancer Inst, 92:412-417, 2000；9：Bange, J. 等、Cancer Res, 62:840-847, 2002；10：Tjin, E. P. 等、Blood, 107:760-768, 2006；11：Lee, J. H. 等、Oncogene, 19:4947-4953, 2000；12：Bounacer, A. 等、Br J Cancer, 86:1929-1936, 2002；13：Sturla, L. M. 等、Br J Cancer, 89:1276-1284, 2003；14：Ma, P. C. 等、Cancer Res, 65:1479-1488, 2005；15：Moriai, T. 等、Proc Natl Acad Sci USA, 91:10217-10221, 1994；1

10

20

30

40

50

6: Colles i, C. 等、Mol Cell Biol 16: 5518 - 5526, 1996; 17: Lynch, T. J., Bell 等、N Engl J Med, 350: 2129 - 2139, 2004; 18: Huusko, P. 等、Nat Genet, 36: 979 - 983, 2004; 19: Beghini, A. 等、Hematol J, 3: 157 - 163, 2002; 20: Kong - Beltran, M. 等、Cancer Res, 66: 283 - 289, 2006; 21: Reindl, C. 等、Blood, 107: 3700 - 3707, 2006。

【0324】

図4は、異なる腫瘍型および／または対照サンプルにおける多型の出現頻度の相違を図示する。EGFR R521K、TYK2 V362FおよびTNK1 M598del
insEVRSHXのキャリアのホモ接合型（HO；塗りつぶしあり）およびヘテロ接合性（HE；塗りつぶしなし）の頻度が測定された。少なくとも10サンプルにおいて、対応する遺伝子が発現する組織起源（略語は図1の説明を参照、上記）が、この解析に選択された。

【0325】

図5は、254種の腫瘍細胞株由来の、すべての転写されたPTK遺伝子において同定された、非同義体細胞変異の分布を図示する。A：体細胞変異の比率。ミスセンス（MIS）またはナンセンス（NS）置換、欠失（DEL）および挿入（INS）ならびに頻度分布（1、2 - 5、6 - 10または10以上の影響を受けたサンプル）の分配が示されている。B：同定された変異のドメイン局在。規定されたドメイン内または他のタンパク質領域の局在が示されている。C：弧発性変化の組織分布。それぞれの体細胞変異に対して、組織分布（略語は図3の説明を参照）が測定され（図37）、かつここに示すのは本明細書の記載に関連した実施例である。数字の組は、所定の腫瘍型における変異および発現陽性細胞株の数を意味する。新規の体細胞変異は太字で強調され、丸カッコ内の数字は、それぞれの変異が癌と関連する、図3の説明で示した引用文献を参照する。

【0326】

図6は、選択された遺伝子における既知のおよび新規の遺伝子変異を説明する。A：SYK。ドメイン構成および遺伝子変異配置が表示されている。B：FGFR1 - 4の配列比較。FGFR1 - 4について、通常ドメイン構成（中段）、およびIG-D2およびIG-D3ドメインと結合するリンカー領域の配列比較（上段）、ならびに細胞外膜近傍領域の一部（下段）が例示されている。本発明者の細胞株選別において同定された遺伝子変異が下段に例示され、既知の配列変異体はドメイン構造のグラフ表示の上段に示されている。多型は下線部で示され、残りの印のある位置は体細胞変異である。丸カッコ内の数字は、影響を受けた非関連細胞株の数を意味する（SH2：Src相同性2ドメイン；TK：チロシンキナーゼドメイン；S：シグナルペプチド；TM：膜貫通ドメイン；IG：免疫グロブリン様ドメイン）。

【0327】

リアルタイムPCRで測定した場合、近傍の正常組織に対して、肝細胞癌（HCC）患者（n = 57）の1/3の腫瘍では、FGFR4転写産物は過発現する（> 2倍）（図7、図8）。図8に示す閾値サイクル（Ct）値は、蛍光レベルが前定義された閾値と交差する場所で、サイクル数としてスコア化する。特有のサンプルを指定するCt値はしたがって、基線より上の統計的に顕著な点ということにおいて、十分な数の単位複製配列が蓄積した反応の間の点を反映する。低いCt値は従って、高度に関連する遺伝子発現を反映する。

【0328】

一塩基多型G388Rはアジア人集団（HCC患者を含む）において高度に表れており、およびホモ接合型388Arg遺伝子型は、腫瘍摘出の時点でそれぞれの患者におけるα-フェトタンパク質（HCCの診断マーカー）分泌の増加と相互に関連する（図9、図10）。続く試験管内での研究は、特異的リガンドFGF19を用いたHCC細胞株におけるFGFR4の刺激作用は、細胞によるAFPの産生を増加することを明らかにした（

図11、図12)。市販の非選択的FGFR1阻害剤の投与と同様の遺伝子サイレンシング(図13、図14)、PD173074はAFP産生を阻害する(図15)。

さらにこの阻害剤は、HCC細胞株対非癌性細胞株HEK293に、非常に強い抗増殖性効果を表した(図示せず、LD50>50マイクロモル、図16も参照)。ゆえにFGFR4活性は、HCCの正常から腫瘍への進行に貢献し、かつ薬理的介入に実行可能な標的であり得ると仮定される。

【0329】

TECリン酸化反応はSCF、GM-CSF、IL-3、IL-6刺激作用後に示される。TECキナーゼ(66kDa)は、アクチンポリマー化およびストレスファイバー(ファロイジン)の形成の増加による、細胞骨格の再構築に参与する。TEC PHドメインは、Vavに結合し、Rho、RacおよびCdc42に対する特異的なヌクレオチド交換因子として見つけられた(Machide, M. 等、Oncogene, Aug 17; 11(4): 619-25 (1995))。さらにTECは、プロリン-リッチモチーフ; SH3ドメインのアミノ末端を有する領域を通して、c-kitと物理的に結合する(Tang, B. 等、Mol Cell Biol. 1994 Dec; 14(12): 8432-8437)。TECは、NF-KappaB、c-Jun、c-Fos、Elk1およびSRFなどの転写因子を活性化する。

【0330】

本発明者によって行われた、細胞株の選別において同定された遺伝子変異は、図18に例示されている。

変異(すべて体細胞性起源)

→L89R AGS(ヘテロ接合性)、プレクストリン相同性ドメインにおける変異

→W531R Jurkat(ホモ接合型)、キナーゼドメインにおける変異

→P587L NC1-H661(ヘテロ接合性)、キナーゼドメインにおける変異

R563K 公開されている体細胞性変化

【0331】

続く試験管内での研究は、TEC L89R、W531RおよびP587Lは、TEC野生型と比較してチロシンリン酸化反応が減少することを立証した(図17)。さらに、これらの体細胞の変化は、MAPKシグナリング(図19)、c-fbs(図20)およびStat3の活性化(図21)をすることができない。2つの刊行物は、W531Rの変化がキナーゼ活性を破壊するという研究成果を裏付ける: Jak2におけるW1020(TECのW531に対応する)の変換は、Jak2キナーゼ活性を破壊することが示されている(Sandberg, E. M. 等、Mol. Cell. Biochem. Oct; 265(1-2): 161-169 (2004))。さらに、CSKのW352(TECのW531に対応する)の破壊はCSK活性の90%減少を導く(Lee, S等、Biochemistry Oct 8; 41(40): 12107-12114 (2002))。

【0332】

不活性TEC W531R体細胞変異を内部に持つ細胞リンパ腫の予想される利点は、以下であり得る: DNA損傷薬は、Tリンパ細胞におけるAP-1の活性化、およびそれに続くアポトーシスを誘導する(Kasibhatla, S. 等、Mol. Cell 1998 Mar; 1(4): 543-51 (1988))。S. Kasibhatla等は、トポイソメラーゼII阻害剤(エトポシド、テニポシド)またはUV-B照射でJurkat細胞を処理すると、FasL発現を仲介するc-fosの活性化と、続くアポトーシスの誘導を導くことを示した。エトポシド(エトポフォス、エボシン、ペブシド、VP-16)は、リンパ腫を含むさまざまな悪性腫瘍の化学療法として用いられる。理論にとらわれずに、TEC W531RはFasリガンド発現の減少によって、T細胞リンパ腫(例えばJurkat細胞)のエトポシド処理耐性を導き得ると仮定される。TYRO3および変異体の発現は、抗アポトーシス効果の増大を表す。

【0333】

HEK293におけるTYRO3の過剰発現は、TNF α /アクチノマイシン-D処理によって、アポトーシス耐性を与える。さらに、野生型Tyro3の代わりの変異体S531LおよびP822Lの過剰発現は、抗アポトーシス効果を増強した。予備データは、TYRO3は、BCL2ファミリーメンバーの調節を通して、ミトコンドリアのアポトーシスシグナリングを攪乱し得ることを示唆する。したがって、TYRO3の発現、および特に変異体S531LおよびP822Lの発現は、化学療法耐性の遺伝子マーカーであり得ることが示される。TYRO3シグナリングの阻害剤は、他の化学療法薬との有望な免疫賦活剤であり得る。

【0334】

Ack1における体細胞変異

活性化Cdc42関連キナーゼ1としても知られているAck1は、癌の進行に関する非受容体チロシンキナーゼである。Singapore OncoGenome programmeによって始められた配列解析の試みによって、腎臓癌株A498の985番目のアミノ酸の、セリンからアスパラギンへのホモ接合型アミノ酸変化をもたらす、一塩基変異が同定された。HeK293細胞における試験管内ユビキチン化アッセイは、985番目のセリンからアスパラギンへの変異は、ユビキチン化に感受性が低い安定したタンパク質をもたらすことを示す(図22)。

【0335】

TYK2における変化は、キナーゼ活性の減少を導く。TYK2 F362対立遺伝子キャリアの明確な発生の差が、対照組織(31%)または他の腫瘍型と比較して、脳(75%)および造血系/リンパ系(67%)由来腫瘍細胞株で観測された(図4B)。対照サンプルにおけるTYK2 F362対立遺伝子の提示不足は、白血病、黒色腫、およびグリオーマとの特定の関連性を有する腫瘍促進機能を意味する。

【0336】

細胞質キナーゼTYK2およびTXK、TYK2 E971fsX67およびTXKY414fsX15におけるエキソン全体の読み飛ばし、例えば、チロシンキナーゼドメインにおけるフレームシフトおよび未熟な翻訳終結の結果は、ほぼ活性化における触媒作用と関連する。触媒活性部位および活性化ループを含むキナーゼドメインの206アミノ酸を欠く切断TYK2変異体は、細胞シグナルに機能阻害効果も与え得る。興味深いことに、Stoiber等は、TYK2欠損マウスは、TYK2-/-NKおよびNKT細胞の細胞毒性能の減少の結果として、高頻度のBおよびTリンパ系白血病の発症および潜伏期の短縮が起こり、したがって腫瘍サーベイランスを損なうこと報告した(Stoiber, D.等、J Clin Invest 114:1650-1658(2004))。自然免疫系の一部であるNK活性は、通常腫瘍拒絶反応を仲介するけれども、TYK2機能欠損の有意性は造血性悪性腫瘍では制限されないが、他の癌の型では重要であり得る。この可能性と一致して、本発明者は、乳房、頸部、大腸、子宮内膜、肺、および脾臓を含む種々の組織由来の癌細胞(図3C)ならびに33の乳房、前立腺、および腎臓癌の臨床標本より、TYK2 E971fsX67を検出した。対照細胞株BPH-1におけるTYK2 E971fsX67の発現は、潜在的な生殖系列起源であることを示唆する。したがって、TYK2 E971fsX67スプライス変異体は、癌患者に対する予想マーカー、および治療決定をするための裏付けも表す。

【0337】

FGFR4 Y367C

細胞外ドメインFGFR4 Y367C内で同定された体細胞性変異FGFR4 Y367Cは、受容体の二量体化により受容体の活性化をおそらく増強する。新規FGFR4 Y367C変異は乳癌細胞株MDA-MB-453におけるホモ接合型遺伝子型として検出され、および細胞外膜近傍ドメインにおいて影響を受けたY367残基は、FGFRファミリーを通して高度に保存されている。特に、FGFR1(Y372C)、FGFR2(Y375C)およびFGFR3(Y373C)における相同的置換は、受容体の二量体化および活性化を強制する分子間ジスルフィド結合の形成を通じて、種々の骨原性欠

10

20

30

40

50

損症候群を引き起こすことが示されている (Wilkie, A. O., Cytokine Growth Factor Rev 16:187-203 (2005))。リガンド非依存的、恒常的受容体活性化は、FGFR1 Y372C (White, K. E. 等、Am J Hum Genet 76:361-367 (2005)) および FGFR3 Y373C (d'Avis, P. Y. 等、Cell Growth Differ; 9:71-78 (1998)) について、試験管内で確認されている。さらに、FGFR3 Y373C 変異体の発癌能が立証され、かつ複合的な骨髄腫の腫瘍進行に貢献していることが示唆された [Chesi, M., Blood, 97:729-736 (2001)]。したがって、相同的 FGFR4 変異体としての Y367C は、基本的な受容体の活性化ももたらし、癌においてこの変異体が重要な役割をすることを強く意味する可能性が高い。

10

【0338】

FGFR1 P252S

FGFR1 P252S は、リガンド結合に影響することによる受容体の活性化を導き得る。

本発明者は、黒色腫細胞株 MeWo において親水性のセリンにヘテロ接合性交換されていることが見出されている、高度に保存された FGFR1 P252 残基が、肺癌においてスレオニンに (Davies, H. 等、Cancer Res; 65:7591-7595 (2005))、およびパイフェル症候群の患者においてアルギニンに (Muenke, M. 等、Nat Genet; 8:269-274 (1994)) 置換されていることを、以前に示した。相同的活性化 FGFR2 変異体である、FGFR2 P252R の結晶構造は、複合体化繊維芽細胞増殖因子 2 (FGF2) との、3つのさらなる水素結合の形成を明らかにした。これらは受容体自身の特異的リガンドとの親和性を増加し、かつ異なるセットのリガンドとの結合を可能にすると予想された (Ibrahimi, O. A. 等、Proc Natl Acad Sci USA; 98:7182-7187 (2001))。FGFR1 中の P252-置換セリン残基の水酸基は、さらなる水素結合を形成する高い可能性も有するが、体細胞性 FGFR1 P252S 置換は、類似の機能的結果に関する機能獲得変異 FGFR2 P252R を表し得る。これは、FGFR1 または bFGF 機能の妨害は、黒色腫細胞の増殖および生存の抑制と関連することを証明する研究との関連で、特に魅力的である (Wang, Y, & Becker, D., Nat Med; 3:887-893 (1997))。

20

30

【0339】

CSK Q26X は、腫瘍抑制因子活性の下方制御を導き得る。

大腸癌細胞株 DLD-1 および HCT-15 で検出された、ヘテロ接合性 CSK Q26X ナンセンス置換は、ヒト大腸癌の 60% のケースにおいて、SRC 活性の上昇が報告されている、SRC-ファミリーキナーゼの負の制御因子のタンパク質レベルの減少と一致する (Rengifo-Cam, W. 等、Oncogene; 23:289-297 (2004))。これらのデータは、大腸細胞癌の発生および／または進行における CSK ナンセンス変異の顕著な役割を意味し、かつ、そのため、この一般的な悪性腫瘍の治療的投薬計画における SRC キナーゼ阻害剤の封入を強く示唆する。

40

【実施例】

【0340】

サンプル

原発性浸潤型乳癌のサンプルは、the Department of Pathology of the Technical University of Munich, Germany (H. Hoefler 教授)、および the Department of Oncology of the University of Chieti, Italy (S. Iacobelli 博士) の保存所より入手した。腫瘍の腎臓組織物および健常組織、ならびに前立腺癌組織は、the Urology Department of the Klinikum Darmstadt, Germany (S.

50

P e t e r 教授)より入手した。異なる個人由来の14種の正常組織(脾臓、精巣、卵巣、腎臓、骨格筋、大腸、前立腺、膀胱、頸部、膵臓、肝臓、脳、肺、胃)のcDNAは、A m b i o n 社より購入した。

【0341】

非癌患者由来の、90の血液サンプルのゲノムDNAは、C o r i e l l I n s t i t u t e f o r M e d i c a l R e s e a r c h (C a m d e n , N J , U S A)より購入した。

【0342】

cDNA合成

全体RNAは、P u i s s a n t およびH o u d e b i n e によって記載された方法に従って単離された。

10

【0343】

癌細胞株は、A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n (A T T C , <http://www.atcc.org>)の条件に従って培養した。

【0344】

培養したヒト癌細胞(培養密度80%)または原発性組織を、変性溶液(4M チオシアン酸グアニジン、25mM クエン酸ナトリウム、0.5% サルコシル、0.1M B-メルカプトエタノール、10mM E D T A)中でホモジナイズした後、ホモジネートは順次2M 酢酸ナトリウム(pH 4.0)飽和フェノール、および最後にクロロホルムと混合した。混合物は遠心分離された後、上層はイソプロパノール沈殿され、変性溶液に再懸濁後、再度イソプロパノール沈殿した。エタノール洗浄後、沈殿物はH₂Oに再懸濁され、65℃で5分間処理した。全体RNAの品質は、ゲル電気泳動で試験した。

20

【0345】

p o l y (A) + R N A の抽出に対しては、全体RNAは70℃(5分)で変性後、洗浄緩衝液(10mM T r i s / H C l p H 7 . 4 , 0 . 5 M N a C l , 1 m M E D T A , 0 . 5 % S D S)と共にオリゴ-dT-セルロースカラムに注入した。数回の洗浄ステップ後、p o l y (A) + R N A は (1 0 m M T r i s / H C l p H 7 . 4 , 1 m M E D T A , 0 . 5 % S D S) は溶出され、エタノールで沈殿した。

【0346】

p o l y (A) + R N A の相補的なDNA (c D N A) への変換は、A M V 逆転写酵素 (P r o m e g a A M V - R T) 、 o l i g o (d T) ポリマー、およびオリゴヌクレオチド (d N T P) を用いて行った。合成後、cDNAはQ i a g e n P C R 精製カラムを用いて精製され、50μl中に溶出した。

30

【0347】

P C R および配列解析

それぞれの細胞株および対照サンプルに対して、全体細胞cDNAが調整され、かつ完全PTKコード領域の増幅および直接配列解析に用いられた。PCR増幅(および配列解析)用のプライマーはプライマー3 プログラム (http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi)を用いて設計された後、P r o l i g o 社 (S i n g a p o r e) で合成された。PCR増幅、265の初期継代細胞株、胎盤および14の正常組織(Ambion社)由来のcDNAについて行った。PCR最適化は、96-ウェル培養プレートに分注される前に、第一段階では異なる細胞株のcDNAプールと、第二段階では6/8異なる個々の細胞株と行った。直接配列解析は、96キャピラリー自動配列解析装置(A B 1 3 7 3 0 X L)を用いて行った。

40

【0348】

変異の解析

配列追跡は、M u t a t i o n S u r v e y o r s o f t w a r e p a c k a g e (S o f t G e n e t i c s , S t a t e C o l l e g e , P A) を用いて、潜在的なゲノム変化を同定するために、集合および解析された。チロシンキナーゼの遺伝子配

50

列はNCBI参照配列(図24)と共に配列され、および同定された変化は、文献またはNCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)、Ensemble Genome Browser (<http://www.ensembl.org>)、UniProtKB/Swiss-Prot database (<http://www.expasy.org>)、SNP500 Cancer database、およびKinMutBase (http://bioinf.uta.fi/KinMutBase/main_frame.html)などの公共のデータベースと比較した。

【0349】

確立した腫瘍細胞株における正常組織の対応物の欠損にもかかわらず、同定されたPTK転写物の変化は、体細胞性または生殖系列配列の違いとして規定することを試みた。これらの配列の違いは、本発明者の22の対照において検出されたか、もしくは上記に挙げたデータベース、または文献中に、遺伝性変異体として以前に報告されているものは、生殖系列多型として規定された。遺伝子変異が、16の正常組織または引用したデータベースのいずれにも存在しない場合、その遺伝子変異は体細胞変異と規定された。接合状態に加えて、細胞株特異的な変異体プロファイルは、したがって、個々のTKTの配列変化の、生殖系列または体細胞性起源を意味する。代表的な例は、皮膚由来腫瘍細胞株A-375、BOW-G、C-32、C8161、およびColo-16について表示されている(図1B)。すべての細胞株の特徴は図30に見出すことができる。

【0350】

遺伝子同定

解析されたRTKおよびTK遺伝子のコード配列は、NCBI (www.ncbi.gov)で検索された。NCBI受入番号は図28に提供されている。

【0351】

結果

すべての発現したチロシンキナーゼ遺伝子における非サイレント変化について、広く使用されている腫瘍細胞株を包括的に特徴付けるために、本発明者は、254の確立した癌細胞株の、チロシンキナーゼトランスクリプトーム全体の配列を評価した(図28)。これらの細胞株は、19の異なる組織起源(図1A)、7つの非腫瘍原性細胞株を含む対照、および健常者の異なる器官由来の15の組織に由来する。

【0352】

258の癌細胞株のTKTにおける、422の非同義的遺伝子変異の同定

上記のデータに基づいて、TKT-連結体細胞変異および生殖系列多型の絶対数および分布が全部の腫瘍細胞株パネル中で特定された。合計で、59の受容体チロシンキナーゼの全体タンパク質チロシンキナーゼ遺伝子ファミリー、および32の細胞質タンパク質チロシンキナーゼをコードする、72.08MbのcDNA配列が解析された。39.85Mbの逆転写されたmRNAは、得られたcDNAサンプルのいずれもからPCR産物がなかったIRR、MUSK、FGRおよびSRMSを別として、試験された280のサンプル中に表示された、全体タンパク質チロシンキナーゼを表すのに増幅された。この解析と共に、非常に多くのサイレントDNA配列の違い(図示されず、かつ以後解析されない)、および、増幅可能、かつ全てのサンプルの検出可能なTKTを表示する、389の非同義遺伝子変異が同定された。これらの大部分、すなわち359の配列の違いは、アミノ酸変化を引き起こすミスセンス塩基置換であった一方で、たった2つの体細胞性塩基置換が、翻訳終結コドンの産生をもたらした。さらに、43の欠失および18の挿入を検出した。特に、解析した全てのcDNAサンプルにおいて起こった、NCBIデータベースとの65の配列の違いは、これらの変異体を実質的に遺伝子変異よりも野生型を表し(図示せず)、かつヒトゲノムデータベース中の配列解析エラー、またはデータベース全体が個々の配列変異体を表すという事実によって引き起こされる可能性を強く示す。

【0353】

孤発的に発生した体細胞変異と、遺伝性の生殖系列変化または多型との識別の基準は、

健常者由来の組織の22の対照サンプル、非腫瘍原性細胞株、およびNCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)、Ensemble Genome Browser (<http://www.ensembl.org>)、UniProtKB/Swiss-Prot database (<http://www.expasy.org>)、またはSNP500Cancer database (<http://snp500gov.nci.nih.gov>)などの公共データベースから得られる、大規模な変異体情報より形成される。これらの対照サンプルにおいて同定された、または多型としてデータベースのどれか一つまたは文献に報告されている遺伝子変異は、生殖系列の変化と見なされた。

【0354】

多型に対して、癌細胞株当たり平均して12.3の配列変化の、ガウス様分布が観測された。対照的に、体細胞変異は不規則に分布した(図1C)。119の癌細胞株におけるTKTでは、体細胞の変化は検出されず、最近選別された乳癌、肺癌様体、および精巣胚細胞性腫瘍サンプルのサブセットにおいて完全に欠損しているキノーム変異と一致する(Stephens等、Nat Genet 37:590-592(2005); Davies等、Cancer Res 65:7591-7595(2005); Bigene等、Genes Chromosomes Cancer 2006;45:42-6)。対照的に、LNCaP、Jurkat、MeWo、MKNI、HCT-15およびDL D-1における転写産物チロシンキノームの、9~14の高い頻度の体細胞変異は、突然変異誘発因子表現型を反映する(Stephens等、2005、上記を参照)。これらは、HCT-15が最も頻繁に変異した腫瘍細胞株であることも示す、NCI-60細胞株パネルにおける24の癌遺伝子の配列データと一致する(Ikediobi等、Mol Cancer Ther 5:2606-12(2006))。他の腫瘍細胞株の中間変異率と共に、本発明者のデータは、特定の癌の進行特性に貢献する、種々の癌細胞株のPTK転写産物における体細胞変異の蓄積を意味する。

【0355】

細胞株特異的な変異体プロファイルの分配の代替物として、これらの配列の違いは遺伝子およびPTKサブファミリーとしてグループ化された。よってそれぞれの変異は、影響を受けた細胞株の関連するスペクトル、ならびに接合状態および推定される体細胞性対生殖系列起源で特定される。これらのデータはFGFR4について示され(図2)、以下で説明する。全ての転写産物の変異体およびPTK遺伝子に対する全体の情報は、図31-図33より得られる。

【0356】

癌細胞株TKT解析用のTykivaデータベース

さらに、同定されたPTK転写産物変異体の全てのデータは、「Tykiva」(Tyrosine Kinome Variant; <http://tykiva.bii.a-star.edu.sg>)と指定したデータベース中にコンパイルした。転写産物変異体は、254の腫瘍細胞株、19の組織起源/腫瘍型、または90のPTK遺伝子のいずれかのそれぞれについて、特異的に検索することができる。体細胞性または生殖系列起源が示され、かつ同じ変異体を有する他の細胞株が参照される。図表の遺伝子表示において、全ての検出した変異体の局在は、参照アミノ酸配列およびSwissProtデータによる予測されるタンパク質ドメイン構造との関連で表示される。随意に、主要な既知のアイソフォームを表示可能なようにするため、これらの例示は、本発明者のデータと、NCBI SNP database10、Ensemble Genome Browser、Swiss-ProtおよびGenBank databases、KinMutBase、IDbases、および文献からの変異体情報とを相互参照する。したがって、これらはPTK遺伝子における非サイレント遺伝子変異の現在の知識を含む。

【0357】

発現したPTK変異体は、細胞株特異的なシグナリング特徴および癌関連細胞の性質を規定し得る。以下の項において、それぞれのタンパク質配列中の、それぞれの多型および

10

20

30

40

50

体細胞変異の組織分布および局在が、取り組まれている。これらのデータおよび現在の文献に基づいて、いくつかの同定された遺伝的な変異体についての潜在的に機能的なおよび／または臨床関連性が論じられている。

【0358】

原発性腫瘍サンプルにおける遺伝子変異の解析は、図36に示されている。乳癌、腎臓癌または前立腺癌のうちの少なくとも1つ由来の細胞株を含む、276の細胞株および対照サンプルのパネル中に少なくとも2つに見い出される、全ての非保存的な遺伝子変異は、55の原発性乳癌、55の前立腺癌標本、55の腎臓癌標本、50の健常腎臓組織より得られたcDNA、ならびに90の非癌提供者の血液由来のゲノムDNAにおける発生について解析された。サンプル群当たりのキャリアの数は、それぞれの変化を規定する。細胞株選別の結果として体細胞性と考えられる遺伝子変異は、星印で示す。

10

【0359】

155のPTK遺伝子配列多型の評価

上記の体細胞性および生殖系列配列変異体の規定に従って、同定された変化の389のうちの155が、配列多型と分類された。これらは、131のSNPs、16の生殖系列欠失、および8の挿入を含む。これらの特有のタンパク質ドメインにおける全体頻度および局在は、図3Aおよび3Bに要約されている。さらに、個々の腫瘍型または対照サンプルにおけるそれぞれの多型の発生頻度が測定された。発生頻度は従って、所定の配列変異体のキャリアの画分、およびその遺伝子型にかかわらず、対応する遺伝子を発現する、同じ組織起源を有する細胞株の数（図3Cおよび図35中の数の組）と規定される。発生頻度は従って、本発明者のcDNA解析として取り組まれている、それぞれの遺伝子の発現状況および変化を反映する。

20

【0360】

131のミスセンス置換のうち、100は以前に報告されている。しかしながら、今までのところ、そのうちの12のみ、ならびに2つの欠失が、癌と関連する（図35）。特に、8のうちの5の新規欠失が全体エキソンに関連し（図35）、かつスプライス変異体を表していると思われる。配列解析の標的としてのcDNAの使用により、このような変異体は優先的に検出することができた。さらに、後成的な遺伝子サイレンシングまたはmRNA安定性などの他の転写関連機構も、cDNAに反映され、かつcDNA中に同定された遺伝子変異は、したがって、細胞内で発現した可能性がある。しかしながら本発明者の手法の欠点は、融合キナーゼ遺伝子-または増幅したキナーゼ転写産物を検出しないことである。

30

【0361】

腫瘍細胞株において検出した配列変化の試験管内関連性を検証するために、165の原発性乳癌、腎臓癌および前立腺癌標本由来のcDNA、ならびに90の健常者由来の血液DNAが、本発明者が同定した遺伝子変異の代表的なサブセットの発生について解析された。このサブセットは、本発明者の細胞株のパネル中、および、乳癌、腎臓癌、または前立腺癌起源の少なくとも一つの細胞株を有する対照サンプルに少なくとも2つに見い出される、全ての非保存的な配列変化と規定された。これらの基準を満足する46の多型のうちの2つを除き、患者サンプルcDNAまたは血液DNAにおける検証ができ（図36）、したがって腫瘍細胞株における配列変化の試験管内関連性が確認できた。

40

【0362】

特に、いくつかの新規多型は以前の文献において体細胞変異として報告されている。例えば、VEGFR2/KDRの触媒作用ドメイン中の非保存的な置換VEGFR2 P1147Sは、血管種検体における体細胞変異として記載されている（Walter等、（2002）Genes Chromosomes Cancer 33: 295-303）。この変異体は健常対照個体由来の骨格筋組織において同定され、明確に生殖系列起源であることを立証し、かつ体細胞変異として報告された種々の変化は、事実上生殖系列多型を示すという仮説を裏付ける。

【0363】

50

同定された多型の癌関連性

ここ何年間かで、遺伝的な多型がヒトの癌の臨床パラメータに顕著に影響することができ、ることを意味する、より多くの証拠が集積されている。個々の多型の可能な構造的または機能的な意義上の一次情報を提供するために、それぞれのタンパク質配列内の全ての同定された型の配置が本明細書中に示されている。図37では、キナーゼ、膜貫通および膜近傍のドメインを含む、異なるドメインをコードするための、領域における生殖系列変化が表示されている。さらに、所定の多型が見出された組織起源が示されている（BL：膀胱；BS：骨および軟組織；BA：脳；BE：乳房；CV：子宮頸部および外陰部；CO：大腸；EP：子宮内膜および胎盤；HN：頭部および頸部；HL：造血系およびリンパ系；KI：腎臓；LI：肝臓；LU：肺；OV：卵巣；PA：膵臓；PR：前立腺；SK：皮膚；ST：胃；TE：精巣；TY：甲状腺、NO：正常対照サンプル）。

10

【0364】

細胞質チロシンキナーゼTYK2およびTXK転写産物における2つの多型、TYK2 E971fsX67およびTXK Y414fsX15は、頻度および局在に関して、注目に値する。TYK2 E971fsX67およびTXK Y414fsX15は異なるcDNAで見い出されたため、したがって相対的に多い生殖系列変化を示す。両方の変化はチロシンキナーゼドメインに影響し、かつ両方の場合において、欠失は、フレームシフトおよび未熟な翻訳終結部位の産生と関連する、全体エキソンの欠如を示す。TYK2 E971fsX67では、N末端Glu⁹⁷¹から始まるエキソン19が欠落し、かつ、別の67アミノ酸残基後の終止コドンを通るフレームシフト（fs）と連動して、触媒作用および活性化ループを含む、触媒作用ドメインの主要な部分の欠如をもたらす。TXK（TXK Y414fsX15）におけるエキソン13の欠失も、機能的なキナーゼ活性化ループおよび続くC末端領域が欠如している切断変異体をもたらすため、大抵の場合、触媒活性の崩壊とも関連する。

20

【0365】

多型のインフレーム欠失NTRK3 G466_Y529delinsDは、2つの脳腫瘍、乳癌、および皮膚腫瘍細胞株、それぞれならびに3つの肺癌および1つの対照細胞株において、このRTKの膜近傍膜に影響することが見出された。膜貫通ドメインに最も近い12アミノ酸残基、およびキナーゼドメインに先行する8残基を除く、エキソン13のこの欠失は、膜近傍領域全体の欠損をもたらす。すべての欠失は、一つの対立遺伝子のみで検出された。

30

【0366】

一塩基多型ACK1 P725Lは、新規生殖系列変異体間で高頻度のものの一つである。ACK1 P725Lは、80の異なる癌細胞株cDNAサンプルにおいて検出された。興味深いことに、Pro725は、プロリンリッチドメインとして、ACK1の影響を受けた領域として規定された、プロリン残基のうちの一つである。同様に、細胞質チロシンキナーゼFAKにおいて、プロリンリッチドメインはL926delinsPWRLによって影響を受けたものとして見出された。ACK1とは対照的に、Pro125がイソロイシンに置換された場合、ポリペプチドPWRLによるFAK Lys926の置換は、さらなるプロリンの挿入を導く。両方の場合において、相互作用結合タンパク質の親和性および／または特異性は、調節される。

40

【0367】

タンパク質内の局在に加えて、特有の腫瘍型における顕著に異なる頻度は、所定の配列変化の潜在的な癌関連性に対する別のヒントを提供する。本発明者は、よって参照配列の所定の生殖系列変化を有するcDNAサンプルおよび対応する遺伝子を発現する細胞株の分画の数を同定した（図37で数字の組みとして示される）。図37を見てもわかるように、いくつかの多型の代表的な頻度は、異なる組織起源の腫瘍細胞株において顕著に変化し、機能的な関連性のそれぞれの差の可能性を示す。

【0368】

いくつかの同定された多型は、以前は非増殖性の疾患と関連付けられていた。多くのP

50

TKの多面的な効果により、それぞれの機能的な調節も、癌と関連し得る。これは、頭部および頸部癌細胞株SCC-10AおよびSCC-10Bにおける稀なヘテロ接合性多型として、本発明者により同定された、JAK3の偽キナーゼドメインにおけるV722I塩基転換によって例示される(図3C)。常染色体劣性T-B+SCID症候群の患者において最初の報告があり(Schumacher, R. F. 等、Hum Genet 106:73-79(2000))、急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者における最近の検出、およびBa/F3細胞を形質転換する能力(Walters等、Cancer Cell 10:65-75(2006))は、癌における潜在的な役割を裏付ける。別の例は、それぞれ大腸、卵巣、ならびに頭部および頸部癌細胞株Caco2、SK-OV-8およびSCC-9(図3C)において本発明者が見いだした、NTRK1 R780Qである。このSNPは、プロリンへの置換が「先天的無痛無汗症(CIPA)」との関連、および試験管内での触媒作用チロシンキナーゼ活性の抑止を示す、同じアルギニン残基に影響する(Greco等、Am J Hum Genet 64:1207-10(1999))。NTRK1 Q780アイソタイプの機能喪失と類似と仮定すれば、この変異体は、野生型NTRK1の発現は、アポトーシスの誘導および神経芽細胞種患者の有益な予後診断と関連するので、抗アポトーシス、および従って発癌性促進効果に影響し得る(Lavoie等、J Biol Chem 280:29199-207(2005))。

【0369】

癌関連性は、MET阻害剤効果のバイオマーカーを示すMET T1010Iについても確立し(Jagadeeswaran等、Cancer Res 66:352-61(2006))、ならびに小細胞肺癌および非小細胞肺癌(SCLC、NSCLC; Ma等、Cancer Res 63:6272-6281(2003))および悪性胸膜中皮種(MPM; Jagadeeswaran等、2006、上記を参照)における体細胞性機能獲得変異として、最初に報告された。本発明者の90の血液対照DNAsのうちの4つにおけるこの検出(図36)は、しかしながら、潜在的な生殖系列発生に対する以前のヒントを確証する(Tengs等、Cancer Lett 239:227-233(2006))。さらに、前立腺細胞癌細胞株TSU-PR1および原発性前立腺腫瘍、ならびにそれぞれ脳、乳房、大腸、造血系および皮膚癌細胞株IHR-32、DAL、LS-123、U-266、およびColo-829におけるMET T1010Iの同定(図3Cおよび図36)は、これらの腫瘍細胞株における増強したMETシグナリングを示唆し、かつ現在報告されている影響を受けた腫瘍型のスペクトルを拡大する。

【0370】

正常組織と対比した癌細胞における多型頻度

特定の癌の型および/または正常組織における配列多型の差分出現頻度は、腫瘍抑制性または促進効果を意味する。特定の腫瘍型に対するすべての多型の潜在的な関連性に取り組むために、組織型および対照サンプルにおけるこれらの発生頻度を比較した(図3Cおよび図35)。ほんのいくつかの例が図4に示されている。EGFR R521Kについて、正常対照サンプル(55%)、大腸(52%)、および頭部および頸部(69%)腫瘍細胞株のcDNAにおける、EGFR K521対立遺伝子の相対的な過剰出現が検出された(図4A)。これは、明らかに大腸癌および頭部および頸部癌と関連していないEGFR K521アイソタイプの、腫瘍抑制活性の可能性を示している。EGFRリガンドへの減弱した成長応答、EGFR R521発現細胞では起こらない、EGFR K521における癌原遺伝子FOS、JUN、およびMYCの誘導の減少、(Moriai等、Proc Natl Acad Sci U S A 91:10217-10221(1994))、および少なくとも一つのEGFR R521対立遺伝子による、直腸癌患者に対する放射線化学治療処理後の局所再発のリスク増加(Zhang等、Clin Cancer Res 11:600-5(2005))は、これらの結論を裏付ける。同様に、TYK2 F362対立遺伝子キャリアの明確な差の発生が、対照組織(31%)または他の腫瘍型(図4B)と比べて、脳(75%)および造血系/リンパ系(6

7%)由来腫瘍細胞株において観測された。新規多型TNK M598delinsEV RSHxは、対照サンプル(5%)およびいくつかの組織起源の癌細胞において低頻度で見い出されたが、62%の血液由来腫瘍細胞株、55%の皮膚由来腫瘍細胞株、および、より突出して、80%の脳由来腫瘍細胞株で発生した(図4C)。EGFR R521Kとは対照的に、TYK2 F362対立遺伝子の提示不足、および対照サンプルにおけるTNK挿入は、白血病、黒色腫、およびグリオーマにおける腫瘍促進機能との特定の関連性を意味する。EGFR R521K(Zhang等、2005、上記を参照)またはFGFR4 G388R(Bange等、Cancer Res 62:840-847(2002))に関連して、臨床パラメータとの相関性は、このような不均一に分配された対立遺伝子の多くに、治療値および/または予測値を指定すると予測することができる。

10

【0371】

同定された多型のドメイン局在および組織分布は、図35で示されている。特有のタンパク質ドメイン、および組織分布(BL:膀胱;BS:骨および軟組織;BA:脳;BE:乳房;CV:子宮頸部および外陰部;CO:大腸;EP:子宮内膜および胎盤;HN:頭部および頸部LI:肝臓;LU:肺;OV:卵巣;PA:膵臓;PR:前立腺;SK:皮膚;ST:胃;TE:精巣;TY:甲状腺、NO:正常対照サンプル)における局在が、すべての多型に対して測定された。数字の組は、その遺伝子型にかかわらず対応する遺伝子を発現する所定の組織起源内の、全ての細胞株のサブセットとして示された、アイソタイプのキャリアの数を反映する。新規生殖系列の変化は太字で強調され、JAKファミリーメンバーの偽キナーゼドメインに局在する多型は(p s)として示され、および全体エキソンの読み飛ばしは星印で示されている。括弧でくくられた数字は、癌と共に示された多型と関連する、図3の説明における所定の引用文献を参照する。

20

【0372】

キナーゼドメインに影響する多型

それぞれのタンパク質配列内の遺伝子変異の局在は、構造的および/または機能的な因果関係を示しうる。例えば、細胞質キナーゼTYK2およびTXK、TYK2 E971fsX67およびTXK Y414fsX15における全体エキソンの読み飛ばしは、チロシンキナーゼドメインにフレームシフトおよび未熟な翻訳終結をもたらし、よって触媒作用の不活性化と関連する可能性がある。触媒作用部位および活性化ループを含む、キナーゼドメインの206アミノ酸を欠落する切断TYK2変異体は、細胞シグナル上に機能阻害効果も強要し得る。興味深いことに、Stoiber等は、TYK2欠損マウスはBおよびTリンパ系白血病を高頻度で発症し、かつ潜伏期の短縮の結果としてTYK2-NKおよびNK細胞の細胞毒性能が減少することによって、腫瘍サーベイランスを損なうことを報告した(Stoiber等、J Clin Invest 114:1650-1658(2004))。自然免疫反応の一部としてのNK活性は、通常腫瘍拒絶反応を仲介し、TYK2機能喪失の有意性は造血悪性腫瘍では制限されないが、他の癌の型にも重要であり得る。この可能性と一致して、TYK2 E971fsX67は、乳房、頸部/膣、大腸、子宮内膜、肺、および膵臓を含む種々の組織由来の癌細胞(図3C)、ならびに33の乳房、前立腺、および腎臓癌臨床標本において検出された。対照細胞株BPH-1におけるこの発生は、潜在的な生殖系列起源を示唆する。したがって、TYK2 E971fsx67スプライス変異体は、癌患者に対する予想、および治療の決定の裏付けも表し得る。

30

40

【0373】

全体的に、これらの実施例は、患者特異的な疾患の性質の決定、進行の割合、または治療薬の反応性に貢献する遺伝的なパラメータとしての、配列多型の潜在的な役割に焦点を置く。血液サンプルにおける単純な検出能と関連して、これは患者評価の診断に高度に有益なバイオマーカーとなる多型を提供する。

【0374】

癌細胞株における256の体細胞性変異の同定

全ての配列の違いについて、234箇所は対照サンプルまたは公共のデータベースのい

50

ずれかにおいて検出不能であったため、体細胞変異と規定された。しかしながら、細胞株特異的な正常組織対照を欠くため、実質的にまれな生殖系列多型を表す可能性は排除できない。体細胞変異は、210のミスセンス、および2つのナンセンス塩基置換、ならびに19の欠失、および3つの挿入を含む。大部分(186)が1回発生するのに対して、53箇所は2~5回、および3箇所が6~10回、腫瘍細胞株で見い出された(図5A)。2回発生する体細胞変異間で、20箇所が同じ腫瘍提供者起源の細胞株において検出された(図24)。これらは単変異と考えられ、したがってこれらを加えて、全体として206の非再発変異発症とした。多型に対して、全ての体細胞性TKT変化は、それぞれのタンパク質ドメインおよび腫瘍型との関連が示されている。さらに、それぞれの組織起源に対する、影響を受けた、および発現陽性細胞株の比率が示されている(図5B、5Cおよび図37)。

10

【0375】

同定された体細胞変異のドメイン局在および組織分布は、図37に要約されている。体細胞変異は、タンパク質内のそれらの局在、および影響を受けた細胞株の組織起源(BL:膀胱; BS:骨および軟組織; BA:脳; BE:乳房; CV:子宮頸部および外陰部; CO:大腸; EP:子宮内膜および胎盤; HN:頭部および頸部; HL:造血系およびリンパ系; KI:腎臓; LI:肝臓; LU:肺; OV:卵巣; PA:膵臓; PR:前立腺; SK:皮膚; ST:胃; TE:精巣; TY:甲状腺、NO:正常対照サンプル)に関して特徴付けられる。所定の体細胞変異および特定の腫瘍型用に提供された最初の数字の組は変異細胞株の数を意味し、次の数字は発現陽性細胞株の数を参照する。活性化ループ(a)、触媒作用ループ(c)、P-ループ(p)または偽キナーゼ(ps)ドメインに影響する体細胞変異が示されている。新規体細胞変異は太字で強調され、全体エキソンの読み飛ばしは星印で示される。丸カッコ内の数字は、図3の説明(上記を参照)と共に示された多型と関連する、図3の説明における所定の引用文献を参照する。

20

【0376】

SYK A353Tと一致する、2つの最も一般的な変異のうちの一つを表すため、腫瘍抑制性チロシンキナーゼSYKは、本発明者の254の腫瘍細胞株のパネル中に最も頻出する変異キナーゼであることがわかった。体細胞変異の絶対数を比較した場合、SYKは11の非関連腫瘍細胞株において検出される変異の中で最も高い(図38)。正規化後のPTK転写状態に関して、SYKが1MBの発現したコード配列あたり30.3の弧発性変化で最も高い変異率を示し、NTRK1、EPHA2、およびFLT3が続く(図39)。SYKのドメイン構成、ならびに既知のおよび新規の遺伝子変異は、図6Aに例示されている。

30

【0377】

潜在的に癌化の可能性のある体細胞性変異

EGFRキナーゼドメインにおいてクラスタリングしている体細胞変異(EGFR G719S、L858R、L861Q他)はゲフィチニブ応答性NSCLCの患者について最近報告され、かつチロシンキナーゼ活性を増幅、および試験管内でゲフィチニブに感受性であることが示されたPaez等、*Science* 304:1497-1500(2004); Lynch等、*N Engl J Med* 350:2129-2139(2004); Pao等、*Proc Natl Acad Sci USA* 101:13306-13311(2004)。本発明者は、EGFR G719S変異が、大腸癌細胞株SW-48においてヘテロ接合性で発現することを見い出した(図5C、図24および図25)。これは、癌におけるNSCLC以外のイレッサ感受性仲介変異の存在を示し、かつ、特に大腸癌におけるゲフィチニブ治療に対する別の潜在的な指標を示唆する。

40

【0378】

EGFR L858Rおよびゲフィチニブに類似して、本発明者がAML細胞株KASUMI-1(Beghjni等、*Hematol*:157-163(2002))において確認したKIT N822K変異は、グリベックに対する感受性を仲介することが報告された(Heinrich等、*J Clin Oncol* 21:4342-4349(

50

2003))。これらのEGFRおよびKIT変異に対して示された、増強した試験管内受容体活性化(30、34)は、制御的活性化ループ内におけるこれらの配置に関連する。

この点において、本発明者が検出した、BM-1604、SK-MEL-2、MM-Leh、Caki-2、およびJurkatにおいて、ホモまたはヘテロ接合性である、弧発性変化FLT3 R849H、TEK A1006T、ABL G417E、ARGK450R、およびTEC W531R(図5C)は、その上活性化ループに位置しているため、特に興味深い。推論の結果として、これらの変異は、TK触媒活性および／またはそれぞれの腫瘍細胞株内において関連するシグナリング経路を調節する、高い可能性を有する。

10

【0379】

細胞内膜近傍ドメイン中に本発明者に同定された18の体細胞性変異(図36)は、RTK活性の下方制御を仲介する、機能的に重要な要素に影響する。エキソン14の読み飛ばしの結果であるインフレイム欠失MET D981_E1027delは、例えば、c-Cbl E3-リガーゼ結合の損失、ユビキチン化の減少、ならびに試験管内および体内におけるリガンド依存性細胞シグナリングの長期化を導く(Kong-Beltran等; Cancer Res 66:283-289(2006))。MET D981J1027delがNSCLC細胞株NCI-H596において確定された一方で、そのホモ接合型のそれぞれ乳房および胃癌細胞株MDA-MB-415およびHs746における検出(図5C)は、報告されているNSCLC(ibid; Ma等; Cancer Res 65:1479-1488(2005))以外の腫瘍型における発生の証拠を供給する。MET D981J1027delが仲介することを示唆する(Kong-Beltran等、2006、上記を参照)、抗MET治療に増強された感受性の推定から、本明細書に開示される発見は、この欠失に対する潜在的な臨床の関連性を広げる。

20

【0380】

本発明者が2つのFGFRファミリーメンバーの細胞外ドメインで同定した体細胞変異FGFR1 P252SおよびFGFR4 Y367C(図5Cおよび6B)は、それぞれがリガンド結合および受容体の二量体化に影響することにより、おそらく受容体の活性化が増加する。本発明者が黒色腫細胞株MeWoにおいて親水性セリンにヘテロ接合性交換したことを見出した、高度に保存されたFGFR1 P252残基は、以前は肺癌においてスレオニンに(Davies等、Cancer Res 65:7591-7595(2005))、およびパイフェル症候群の患者においてアルギニンに(Muenke等、Nat Genet 8:269-274(1994))置き換わっていることが示されていた。相同的な活性化FGFR2変異体であるFGFR2 P252Rの結晶構造は、複合体化した繊維芽細胞成長因子2(FGF2)との3つのさらなる水素結合の形成を明らかにする。これらは、受容体の特異的なリガンドとの親和性の増加、ならびに異なるリガンドのセットとの結合を可能にすることが予測される(Ibrahimi等、Proc Natl Acad Sci USA 98:7182-7187(2001))。FGFR1中のP252-置換セリン残基の水酸基は、さらなる水素結合を形成する可能性も高いが、体細胞性FGFR1 P252S置換は、FGFR2 P252Rに関して、類似の機能的な因果関係を有する機能獲得変異を表し得る。これは、FGFR1またはbFGF機能の妨害は、黒色腫細胞の抑制された増殖および生存と関連することを示す研究(Wang & Becker, Nat Med 3:887-93(1997))との関連で、特に興味深い。

30

40

【0381】

新規FGFR4 Y367C変異は、乳癌細胞株MDA-MB-453においてホモ接合型遺伝子型として検出され、かつ細胞外膜近傍ドメインにおける影響されたY367残基は、FGFRファミリーを通して高度に保存されていた。特に、FGFR1(Y372C)、FGFR2(Y375C)およびFGFR3(Y373C)における相同的な置換は、受容体の二量体化および活性化を強要する、分子間ジスルフィド結合の形成を通して

50

、種々の骨原性欠損症候群を引き起こすことが示されている (Wilkie、Cytokine Growth Factor Rev 16:187-203 (2005))。リガンド非依存的、恒常的受容体活性化は、FGFR1 Y372C (White等、Am J Hum Genet 76:361-367 (2005)) および FGFR3 Y373C (d'Avis等、Cell Growth Differ 9:71-78 (1998)) に対して、試験管内で確認された。さらに、FGFR3 Y373C変異体の発癌能が立証され、かつ複合的骨髄腫の腫瘍進行に貢献することが示唆された (Chesi等; Blood 97:729-736 (2001))。したがって、相同的な FGFR4 変異体としての Y367C は、癌におけるこの変異体の重要な役割を強く示す、基本的な受容体の活性化ももたらすことは確かなようである。

10

【0382】

ナンセンス置換は腫瘍抑制活性を抑制する

腫瘍抑制活性の下方制御は、本発明者が EPHB2 および CSK において検出した、2つのナンセンス置換と期待され (図5C)。2つの前立腺癌細胞株 BM-1604 および DU-145 における Q722X-伸介切断および EPHB2 のキナーゼ不活性化は、Huusko等によって提案された、前立腺癌の進行に關与する変異性不活性化を裏付ける。これらは、機能的な EPHB2 との再構成における、DU-145細胞の成長の抑制、およびコロニーの形成を示す (Huusko等、Nat Genet 36:979-983 (2004))。大腸癌細胞株 DLD-1 および HCT-15 において検出した、ヘテロ接合性 CSK Q26Xナンセンス置換は、SRC活性の上昇と共に、ヒト大腸癌の

20

【0383】

上記の実施例は、本発明者の全体のデータの部分的な抽出しか表していない。AATYK、DDR、EPH、ROR、ROSまたはFRKファミリーのメンバーなど、ならびにごく最近科学的な注意を引き付けた、HER3またはACK1等のチロシンキナーゼなどの、影響があまり調査されなかったPTKの他の遺伝子変異が見い出された (図25-29)。これらの同定は、これらのキナーゼの治療の価値を理解することに関して、新規の機能的な調査を裏付ける。

30

【0384】

ヒト腫瘍におけるPTK遺伝子変異の低重複性

過去の研究の結果 (Stephens等、2005、上記を参照; Davies等、2005、上記を参照; Bignen等、2006、上記を参照; Stephens等、2004、上記を参照; Bardelli等、2003、上記を参照; Thomas等、2007、上記を参照; Greenman等、2007、上記を参照; Joblom等、Science 314:268-274 (2006)) と一致して、254の癌細胞株および、さらに本明細書に示す原発性腫瘍の解析は、変異パターンはヒト腫瘍の大部分に対して相当に特有であり、およびPTKにおける特異的な体細胞変異の頻度は低いこと、を意味する。公共のデータベースおよび文献のデータマイニングは、本発明者による研究において同定された全ての弧発性変化のうちの9つのみが、以前に報告されていたことを明らかにする (図37)。これに該当するものは、現在最も包括的なヒト癌サンプルの変異性キノーム解析 (Greenman等、2007、上記を参照) で拾い上げられた、KIT N822K および VEGFR1 R781Q の2つだけである。体細胞変異の低重複性は、本発明者の腫瘍細胞株のパネル中の256の変異性現象から、本発明者が発見した206により、非再発をさらに反映する。

40

【0385】

この概念と一致して、本発明者の例示的な非保存的サブセットの7つの体細胞性見本、

50

および乳房、腎臓、または前立腺癌細胞株のうちの少なくとも一つにおいて見い出される、より頻繁な変化は、165の原発性乳房、腎臓および前立腺癌標本のいずれかにおいてどれも検出されない（図36）。事実、2つの遺伝子変異、YES K113QおよびTYRO3 E489Kは血液対照において見い出され、従ってまれな生殖系列の変化と考えなければならない。

【0386】

個々の変異の低重複性にもかかわらず、70のチロシンキナーゼ遺伝子が少なくとも1つの体細胞変異を有するようになった。本発明者の変異のほとんどが、これらの癌関連性、およびいくつかの場合において「運転手（driver）」変異よりは、「乗客（passenger）」変異を表すようになることを測定する、さらなる実験的な評価を必要とするが、この弧発性変化の広い頻度は、癌遺伝子におけるPTKファミリー全体で最も重要であることを強調する。さらに、これは多標的化キナーゼ阻害剤の開発、または病理学および個々の患者の遺伝的なパラメータに適合しうる癌の治療としての、相補的な治療の組み合わせに対する、さらなる説得力のある裏付けを供給する。この現在最も有望な癌標的ファミリーにおける遺伝子変異の転写プロファイルに関して確立した、腫瘍細胞株の大規模な特徴づけは、適切な細胞系の選択、データ解釈および標的の検証、ならびに新規標的化癌治療薬の前臨床開発の裏付けを助ける。

【0387】

細胞培養、プラスミド

HEK293、Jurkat E61、HuH7、HepG2、MCF-7およびMDA-MB-231細胞は、ATCC社（Manassas, VA）より購入した。HEK293、HuH7およびMCF-7は、ピルビン酸ナトリウムおよび10% FCSが添加されたDMEM（高グルコース）培地中に維持された。Jurkat E61およびMDA-MB-231は、L-グルタミン、ピルビン酸ナトリウムおよび10% FCSが添加されたRPMI中に維持された。HepG2は、非必須アミノ酸、L-グルタミン、ピルビン酸ナトリウムおよび10% FCSが添加されたMEM中に維持された。特に指定のない限り、すべての細胞培養試薬はInvitrogen社（Carlsbad, CA）より購入した。

【0388】

TECをコードする全長cDNAは、ヒト胎盤cDNAライブラリーよりPCRによって増幅後、pcDNA3（Invitrogen社、Carlsbad, CA）内にサブクローン化した。変異体の産生は、StataGene社（La Jolla, USA）のQuickChange Site-Directed Mutagenesis キットを用いて行った。ヒトAck1の発現構築物（pXJ40-Ack1-Flag）は、Edward Manser氏（IMCB, A*STAR, Singapore）より提供された。

【0389】

サンプル調製

57の近傍正常組織は、National University Hospitalの患者由来の摘出した肝臓より得た（組織の回収に対する患者の同意は、手術前に得た）。腫瘍および正常肝臓組織は、視覚的に分離した。患者から摘出後、腫瘍および正常組織の両方は、小片に切除後、液体窒素中で迅速に瞬間凍結した。凍結組織はその後-80℃に保存した。凍結組織からのRNA抽出は、以前に述べられているTriZol法（Chomczynski, P., & Sacchi, N., Nat Protoc 1: 581-5 [2006]）によって行った。

【0390】

mRNA精製

mRNAは、製造者のプロトコールに従って、Oligotex mRNAキット（Qiagen社、valencia, CA）を用いて、全体RNA（サンプル当たり50 μg）より精製した。Oligotexカラムより得られたmRNAは、キット内に提供され

10

20

30

40

50

ている溶出緩衝液を2倍量の50 μ Lで溶出した。溶出物を精製および濃縮ために、200 μ Lの純粋エタノールと-20℃で一晩沈殿させる前に、操作の視覚化を強調するため、溶出物は、2 μ Lのpellet paint (Merck、Darmstadt、Germany) および10 μ Lの3M酢酸ナトリウムを最初に加えた。得られたmRNAは13000 rpmで30分遠心沈殿させた後、続いて80%エタノールで洗浄した。最終沈殿物は風乾後、10 μ LのRNaseを含まない水に再溶解した。

【0391】

第一鎖cDNA合成

上記で精製したmRNA (4 μ L) は、1.5 mL微量遠心機チューブ内で、1 μ LのOligoDT15プライマー (100 μ M、Roche社、Basel、Switzerland) と穏やかに混合後、70℃で2分反応させた。氷上で冷却後、4 μ Lの5X RT緩衝液、2.4 μ LのMgCl₂、1 μ LのdNTP (10 mM)、1 μ LのRNase阻害剤、1 μ LのImProm-III RT (Promega社)、および5.6 μ Lの水を含む、15 μ Lの逆転写混合物を加えた。反応は42℃で1時間維持後、75 μ LのTE緩衝液で反応を停止した。得られたcDNAは、QiaQuick PCR精製キット (Qiagen社) で精製した。

【0392】

配列解析および変異解析：

cDNAサンプル(および配列解析)のPCR増幅用のプライマーは、primer3プログラム (http://www-genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi) を用いて設計後、ProliGo (SigmaAldrich社、Singapore) で合成された。PCR反応は、FGFR4についての以前の記載で最適化した。直接配列解析は、96キャピラリー自動配列解析装置 (ABI 3730XL) を用いて行った。配列追跡は、潜在的なゲノム変化を同定するために、Mutation Surveyor software package (SoftGenetics社、State College, PA) を用いて、集積および解析された。FGFR4の全体コード配列は、NCBI参照配列 (NM_02011.2) と整列後、同定された変化は、文献 (出版物中) またはNCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)、Ensemble Genome Browser (<http://www.ensembl.org>)、UniProtKB/Swiss-Prot database (<http://www.expasy.org>) および KinMutBase (http://bioinfluta.li/KinMutBase/main_frame.html) などの公共のデータベース中の既知の変異と比較する。

【0393】

定量的リアルタイムPCR

定量的なRT-PCRは、Applied Biosystems 7300 Real-time PCRシステム (ABI、Foster City, CA) と、ハウスキーピング対照としてのヒトFGFR4およびヒトGAPDHに対する前最適化TaqMan遺伝子発現アッセイを用いて実施した。温度サイクル条件は、95℃で10分の開始変性ステップ後、40サイクルの95℃で15秒および60℃で60秒を含む。サンプルは、4 μ Lの事前に希釈したcDNA (2-10倍) サンプルをそれぞれ3組準備した。データは平均CT値として得られ、および続いて Δ CTとして、GAPDH内在性対照に対して基準化した。正常および対応する腫瘍組織間のFGFR4転写における発現変化は、2^Δ (組間の Δ CTの違い) を用いた倍数変化で表した。

【0394】

リガンド刺激アッセイ

HepG2またはhHuH7細胞は、96ウェルプレートに播種後一晩付着させた。これらは、ヘパリン付加前に24時間血清欠乏状態にさせた。2時間後、FGF19 (R&D Systems社、Minneapolis, MN、50-100 ng/mL 最終濃

10

20

30

40

50

度)を投与した。8時間後、上清の分割量が、下記のAFP ELISA アッセイ用に回収された。類似のFGF19刺激作用は、ホスホ-FRS2αの免疫ブロット検出用に、10cm培養皿内で行った。

【0395】

免疫沈降、イムノブロットアッセイ

全ての回収された画分は、BCAタンパク質アッセイキット(Pierce者、Rockford、IL)を用いて、タンパク質濃度をアッセイした。可溶化液は、4℃、10分、13000 r. p. m. の遠心分離により、不要物を除去した。免疫沈降用に、上清は等量のHNTG緩衝液(Seedorf, K. 等、J Biol Chem. Jun 10; 269(23):16009-16014(1994))で希釈後、続いてそれぞれの抗体および20μlのタンパク質A/G-セファロースを用いて4℃で4時間免疫沈降した。沈殿物は0.5mlのHNTG緩衝液で3回洗浄後、SDSサンプル緩衝液中に懸濁し、3分間煮沸した。

【0396】

イムノブロットアッセイ用に、サンプルタンパク質(30-50μg)または免疫沈降サンプルは、7.5%SDS-PAGEを用いて変性電気泳動で分離した後、5Vで2時間、Trans-Blot SD Semi-Dry Transfer Cell(Bio-Rad社)を用いて、ニトロセルロース膜に移動させた。免疫検出は、0.05%(V/V)Tween 20および5%(w/v)粉ミルクを含むPBSで希釈した特異的な抗体を用いて、化学発光(SuperSignal West Dura Extended, Pierce社)で行った。抗ホスホ-FRS2α、抗HA、抗ホスホ-MAPK、抗MAPK、抗ホスホStat3、抗Stat3はCell Signaling Technology社より(Beverly, MA)、抗Ack1、抗mycおよび抗FGFR4はSanta Cruz Biotechnology社(Santa Cruz, CA)より、抗β-アクチン対照および抗TECはAbcam社(Cambridge, UK)より、抗4G10および抗TYK2は、Upstate社(Lake Placid, New York, USA)より、ならびに抗Hsp60、抗FlagはSigma社(St Louis, USA)より購入した。二次抗マウス、および抗ウサギセイヨウワサビペルオキシダーゼ接合二次抗体(Pierce社)は、1:10000希釈で使用した。

【0397】

AFPのELISAアッセイ

それぞれのFGF19刺激作用およびsiRNA実験で得られた上清は、製造者のプロトコールに従って、DELFLIA hAFP キット(Perkin Elmer社、Boston, MA)を用いたAFP ELISA アッセイを行った。読み出しは、キット内に提供されている方法由来の標準曲線を用いて、濃度(ng/mL)に変換された。細胞によるAFP産生は続いて、それぞれのウェル当たりの細胞数で標準化される。細胞数は、製造者のプロトコールを用いて、ATP生物発光細胞タイターGloアッセイ(Promega, Madison, WI)で測定した。

【0398】

siRNAによるジーンサイレンシング

HuH7細胞は、siRNA(低分子干渉RNA)で形質移入する前に、24ウェルプレート上で50%コンフルエンスまで生育された。FGFR4(受入番号: NM_002011)発現のサイレンシングに対して設計された、特注のON-TARGET plus siRNAは、Dharmacon社より購入した。1.3μLの20μM siRNA、および40.2μLの完全生育培地を含む微量遠心分離チューブ用意した(チューブA)。同時に、1μLのオリゴフェクタミン(Invitrogen社)、および7.5μLの生育培地を含む別のチューブも準備した(チューブB)。両方のチューブは含有物と組み合わせる前に室温で5分間反応させた後、組み合わせる後さらに20分反応させた。次に、HuH7細胞のそれぞれのウェルは、新鮮な無血清培地(200μL)で置換

した。s i R N A形質移入混合物（50 μ L）の組み合わせ量をウェルに添加後、37℃で培養した。4時間後、20%血清を含む別の250 μ Lの生育培地をサンプルに添加した。免疫ブロットおよびA F P E L I S Aアッセイは、72時間のF G F R 4サイレンシング複合体との細胞培養後に、続いて行なわれた。

【0399】

c - f o s 遺伝子レポーターアッセイ

H E K - 2 9 3 細胞（2 x 10⁴ / 96ウェル）は、0.2 μ g の p f o s / l u c レポータープラスミド（Y a m a s h i t a 等、B l o Q d 9 1、1 4 9 6 - 1 5 0 7（1 9 9 8））、および0.1 μ g の T E C またはその変異体に対する発現プラスミドで、一過性で形質移入された。

24時間の形質移入後、ルシフェラーゼ活性は、デュアルルシフェラーゼアッセイ系（P r o m e g a 社、M a d i s o n、W I）の使用と共に測定された。

【0400】

ユビキチン化アッセイ

3.5 x 10⁶ の H e k 2 9 3 細胞を10 cm皿上に播種した。

細胞は、製造者の取扱説明書に従って、リポフェクタミン（登録商標）2000（I n v i t r o g e n 社、S a n D i e g o、C A）を用いて、7.5 μ g の M y c タグ化ユビキチン、ならびに10 μ g の F l a g タグ化 A c k 1、A c k 1 S 9 8 5 N、M o p 1 および E p h A 5 を同時導入された。

【0401】

20時間の形質移入後、細胞は10 μ M の M G 1 3 2（S i g m a 社、S t L o u i s、M O）と8時間反応させた後、R I P A 緩衝液で溶解した。500 μ g のタンパク質可溶化液は、2 μ g の抗-m y c 抗体と共に、4℃で一晩、免疫沈降に用いた。I P サンプルは洗浄後、S D S 溶解緩衝液（50 mM T r i s - H C l p H 6.8、100 mM D T T、2% S D S）で変性し、7.5% S D S - P A G E ゲルに添加した。共 I P タンパク質は、抗 F l a g 抗体を用いて検出した。

【0402】

M G 1 3 2 処理

1 x 10⁶ の H e p G 2 細胞は、処理日前に、6ウェルプレート上に播種された。細胞は、10 μ M の M G 1 3 2（S i g m a 社、S t L o u i s、M O）と反応後、経時的に回収した。30 μ g の細胞可溶化物は、7.5% S D S - P A G E ゲルに添加した。

【0403】

本明細書における以前に出版された文献列举または考察は、最先端の一部または通常の知識であるため、承認を必要としない。

【0404】

本発明は広く、かつ一般的に、本明細書内に記載されている。一般的な開示に含まれるそれぞれの近縁の種および亜属分類も、本発明の一部を構成する。これは、存在する物質が本明細書中に特異的に列举されているかどうかに関わらず、条件付で、または属から任意の対象を除く負の制限で本発明の一般的な記載を含む。

【0405】

当業者は、本発明が対象の実行および結果の獲得により適合すること、ならびに本明細書中で固有の挙げられた利点を容易に理解するさらに当業者は、本明細書中に開示される発明によって作成されうる置換および修飾の変動は、本発明の範囲および精神から逸脱していないことを容易に理解する。本明細書中に記載される分子の複合体および本方法、製法、処理、分子、特異的な化合物は、例示的かつ本発明の範囲を限定することを意図しない、好ましい態様の現時点での見本である。本発明の精神に包含される、特許請求の範囲で規定されている、これに含まれる変化および他の使用は、当業者によって思いつかれるだろう。

【0406】

説明に役立つように、適切に本明細書中に記載されている本発明は、本明細書中に特異

10

20

30

40

50

的に開示されていない任意の要素または要素等、制限または制限等の非存在下で実行し得る。したがって、例えば、どの場合にも、本明細書中の用語「～を含む (comprising)」、「基本的に～からなる (consisting essentially of)」、「～からなる (consisting of)」などのいずれも、拡張的にかつ制限なく読まなければならない、かつこれらが直接参照した列挙した構成物のみに制限されないが、他の非特定構成物または要素も含む。このようにして、これらは互いに交換し得る。さらに、使用された用語および表現は、記載の用語として用いられ、かつ制限の用語としては用いられず、かつ任意の等価物が示した特徴、および記載するまたはその部分を除くことにおける、このような用語および表現の使用の意図はないが、さまざまな修飾が本発明が主張する範囲内にあり得ることは広く認められている。

10

【0407】

他の態様も以下の特許請求の範囲内にある。さらに、本発明の特徴または態様がマーカッシュ形式に関して記載されている場合、当業者は、本発明は、他のマーカッシュ形式の、任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関して記載されていることを理解するだろう。

【図1A-B】

Fig. 1A

細胞株の組織起源	細胞株の数
膀胱 (BL)	5
骨および軟組織 (BS)	4
脳 (BA)	16
乳房 (BE)	22
子宮頸部および外陰部 (CV)	11
大腸 (CO)	23
子宮内膜および胎盤	3
頭部および頸部 (HN)	13
造血およびリンパ系 (HL)	24
腎臓 (KI)	9
肝臓 (LI)	4
肺 (LU)	22
卵巣 (OV)	11
膵臓 (PA)	17
前立腺 (PR)	6
皮膚 (SK)	53
胃 (ST)	5
精巣 (TE)	3
甲状腺 (TY)	3
正常組織 (NO)	22

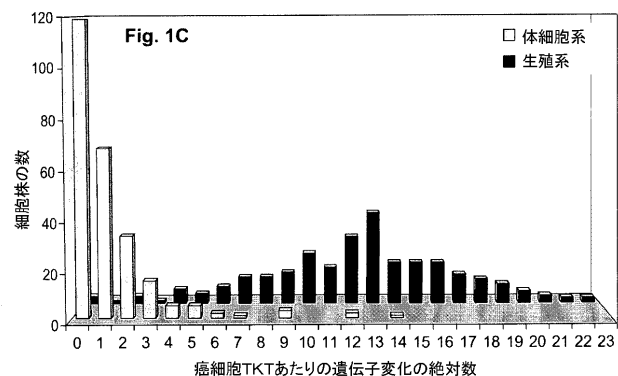
【図1B-C】

Fig. 1B (前頁からの続き): 皮膚

C-8161	Colo-16
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A#
EPHA2	R876H#
RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T
STYK1	G204S
TNK1	M598delinsEVRSHX#
PYK2	K838T
FES	S72_K129del

Fig. 1B: 皮膚 (前頁からの続き)

A-375	BOW-G	C-32
ALK	K149IR#	I346N#
ALK	D1529E#	R521K#
TYRO3	I346N#	P1170A#
EGFR	R521K#	W924R#
HER2	P1170A#	R1335G#
EPHA3	W924R#	M518T
EPHA5	E85K	Q472H#
CCK4	T4105#	P30A#
ROR1	M518T	M598delinsEVRSHX
NTRK3	E402_F410delinsV#	TYK2
ACK1	R711_V712ins14#	I684S#



【図 2】

遺伝子	変異	全体数	膀胱	骨 軟組織	脳	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	...
FGFR4	V10I	8							JAR, I #		OCI-AML5, I	...
FGFR4	L136P	37	SCaBER, P	RD, I TE-571, I		BT-474, P BT-483, P # MB-157, P MB-415, P	LS-174T, I # LS-180, I # LS-123, P # LS-174T, P # LS-180, P # LoVo, P SW-837, P	HCT-116, P # LS-123, P # LS-174T, P # LS-180, P # LoVo, P SW-837, P			HL-60, P K-562, P # PLB-985, P U-266, P	
FGFR4	Y367C	1				MB-453, C						
FGFR4	G388R	58				SHSY5Y, R # SK-N-SH, R # SW-1088, R # U-1240, R U-1242, R	Ms 751, R Caco2, R SW-403, R #			SCC-4, R SCC-22B, R SCC-22A, R	EM-2, R M-Mac-1, R # M-Mac-6, R #	
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Fig. 2

【図 3 C】

遺伝子	生細胞 系列変化	組織起源	HN (13)	HL (24)	KI (9)	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)
EGFR	R521K (SI 15)		9/13	9/10	7/8	2/3	5/22	4/11	5/17	2/6	8/52	2/6	2/2		12/22
FGFR4	G388R (SI 9)		3/12	3/13	3/8	2/3	6/17	2/5	4/9	2/6	11/45	1/1			8/19
MET	R988C (SI 10)			1/13			1/20			1/6	1/50				1/19
MET	T1010I (SI 11)							1/11							
NTRK1	R780Q (SI 5)		1/12	7/10	7/8	2/3	15/21	7/10	14/16	5/6	44/51	4/5	1/3		21/22
ROR1	M518T		7/10	9/10	7/8	2/3	15/21	7/10	14/16	5/6	44/51	4/5	1/3		21/22
ROR2	T245A		1/3	2/7	4/4	1/1	2/4	3/3	1/1	3/4	3/4	1/1			3/8
TYRO3	I346N		3/12	7/23	2/8	1/4	7/22	3/6	7/12		18/46				12/21
JAK3	V722I (SI 7)		2/7	13/21	4/9	1/4	4/20	1/10	1/17	1/6	2/45	1/7	1/3		1/21
TNK1	M598delinsEVRSHX		4/10	9/24	2/4	1/4	2/16	2/11	3/15	1/39	1/39	2/4	2/3		2/19
TXK	R336Q			14/21	6/9	1/4	7/20		2/9		7/24		1/2		1/21
TXK	Y414fsX15														
TYK2	E971fsX67														
TYK2	V362F														4/13

Fig. 3C (前頁からの続き)

【図 3 A - C】

Fig. 3A

頻度	MS	NS	DEL	INS	合計
1x	36	0	2	1	39
2-5x	28	0	1	0	29
6-10x	17	0	2	1	20
>10x	50	0	11	6	67
合計	131	0	16	8	155

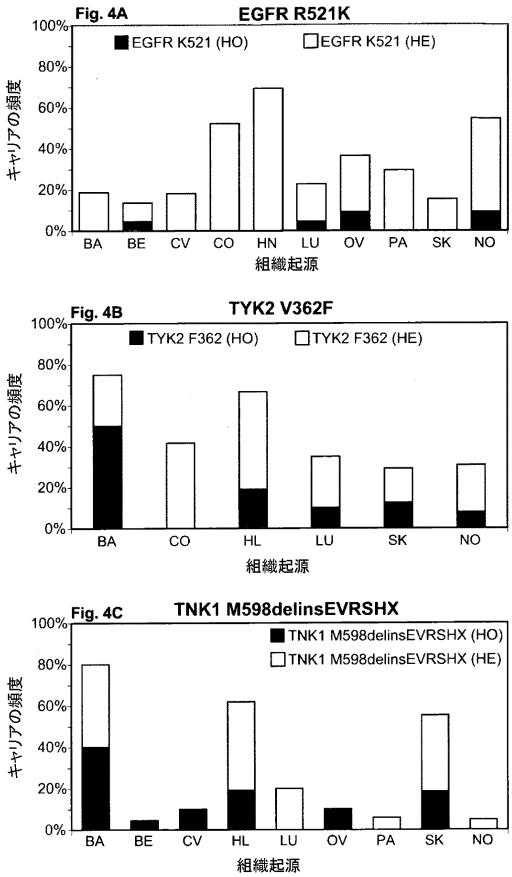
Fig. 3B

タンパク質ドメインおよびこれらの中の遺伝子多型数					
キナーゼ	30	システイン - リッチ	1	SH2	3
膜貫通	3	免疫グロブリン	10	1PT/TIG	1
膜近傍	13	シグナルペプチド	1	フズレド (Frizzled)	1
FNⅢ型	8	セマ (sema)	3	WIF	1
SAM	3	プロリン - リッチ	9	他	67

Fig. 3C

遺伝子	生細胞 系列変化	組織起源						
		BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)
EGFR	R521K (SI 15)		1/2	3/16	3/22	2/11	12/23	1/3
FGFR4	G388R (SI 9)	1/4		5/14	4/11	1/8	2/13	
MET	R988C (SI 10)							
MET	T1010I (SI 11)			1/15	3/21		1/22	
NTRK1	R780Q (SI 5)						1/18	
ROR1	M518T	2/4	4/4	13/15	14/15	8/9	18/23	3/3
ROR2	T245A		1/1	5/5	2/4	3/3	1/2	1/1
TYRO3	I346N	2/4	3/4	9/15	1/9	3/8	4/16	3/3
JAK3	V722I (SI 7)							
TNK1	M598delinsEVRSHX		2/2	12/15	1/22	1/10		
TXK	R336Q	1/5			1/20		3/23	
TXK	Y414fsX15			3/10	4/19	1/9	2/22	
TYK2	E971fsX67			5/17	1/11	3/21	1/3	
TYK2	V362F	1/4	4/4	9/12	2/4	2/9	5/12	

【図 4】



【図 5 A - C】

【図 5 C】

Fig. 5A

頻度	MS	NS	DEL	INS	合計
1x	171	0	7	2	180
2-5x	38	2	11	1	52
6-10x	1	0	1	0	2
>10x	0	0	0	0	0
合計	210	2	19	3	234

Fig. 5B

タンパク質ドメインおよびこれらの中の遺伝子多型数

タンパク質ドメインおよびこれらの中の遺伝子多型数					
キナーゼ	71	システイン-リッチ	6	Src相同性2	4
膜貫通	4	免疫グロブリン	7	Src相同性3	3
膜近傍	17	シグナルペプチド	2	他	95
FNⅢ型	10	セマ (sema)	1		
SAM	5	プロリン-リッチ	9		

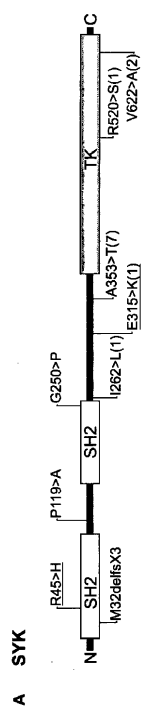
Fig. 5C (次頁へ続く)

遺伝子		組織起源						
		BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)
EGFR	G719S (SI 17)							1/21
EPHB2	Q722X (SI 18)							
FGFR1	P252S							
FGFR4	Y367C				1/14			
FLT3	R849H							
KIT	N822K (SI 19)							
MET	D981_E1027del (SI 20)				1/22			
RON	A1022_K1090del				1/17			
TEK	A1006T							
TYRO3	E489K				1/8			
ABL1	G417E							
ARG	K450R							
CSK	Q26X						2/18	
TEC	W531R							
YES1	K113Q				1/9		1/19	

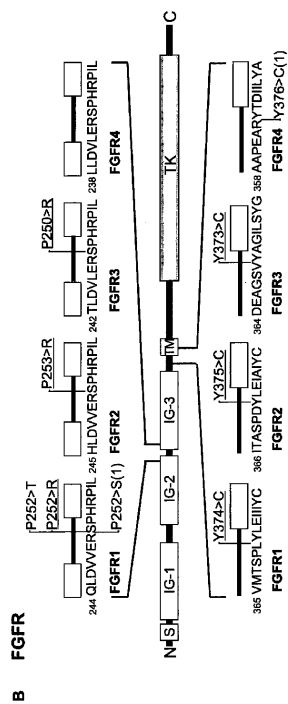
[illegible]

Fig. 5C (前頁からの続き)

【图 6 A】



【 ㄨ 6 B 】



【図 7】

Fig. 7

FGFR4 発現度の変化			
度数 の変化	<0.5	0.5-2.0	>2.0
患者数	11	28	18
患者%	19.3%	49.1%	31.6%

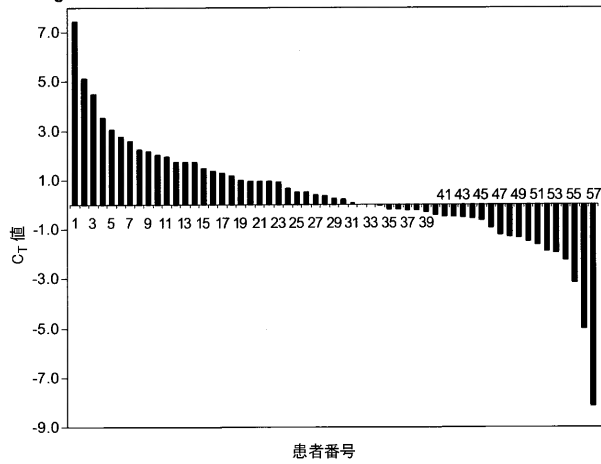
【図 9】

Fig. 9

FGFR4-G388R		
遺伝子型	HCC サンプル	対照アジア人 人口
GG	46.6% (27/58)	34.1% (30/88)
GR	29.3% (17/58)	43.2% (38/88)
RR	24.1% (14/58)	22.7% (20/88)

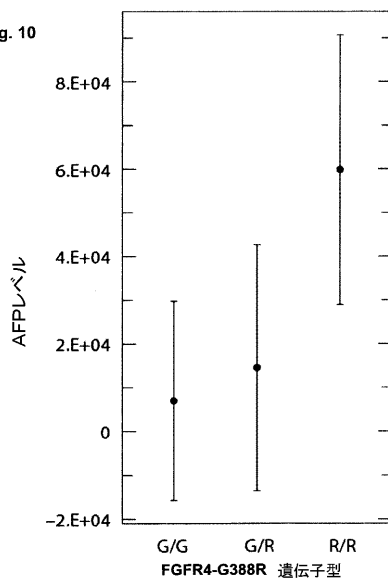
【図 8】

Fig. 8 正常と腫瘍組織間の発現変化



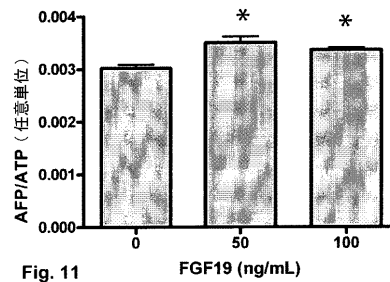
【図 10】

Fig. 10



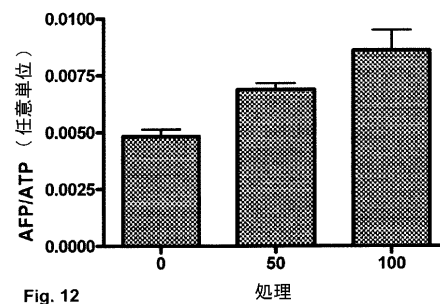
【図 11】

HuH7中でのFGF19刺激によるAFP生産



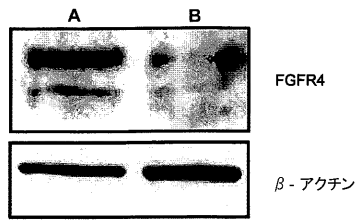
【図 12】

HepG2中でのFGF19刺激によるAFP生産



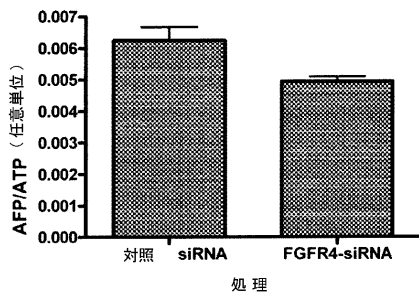
【図 13】

Fig. 13



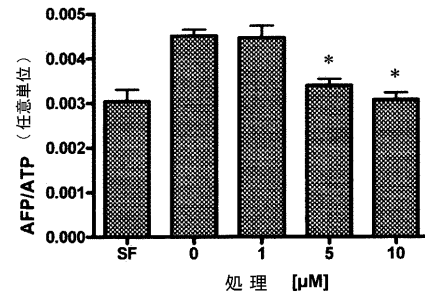
【図 14】

Fig. 14



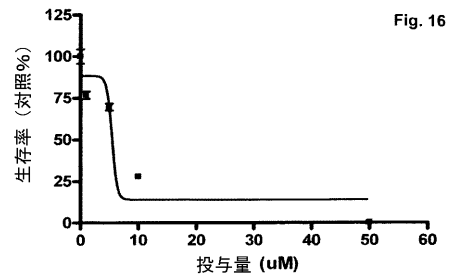
【図 15】

Fig. 15



【図 16】

HuH7細胞中でのPD173074の用量反応

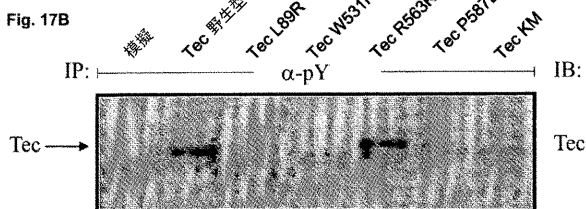


【図 17】

Fig. 17A



Fig. 17B



【図 18】

TEC (細胞質タンパク質チロシンキナーゼ)
 NM_003215.1 PSCTK4 の 1 つのアイソフォームとしても知られるチロシンタンパク質キナーゼ Tec (EC2.7.1.112)

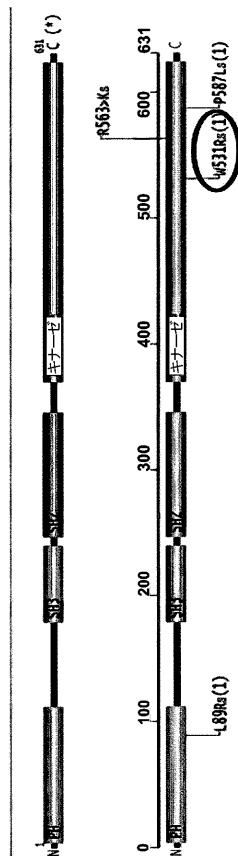
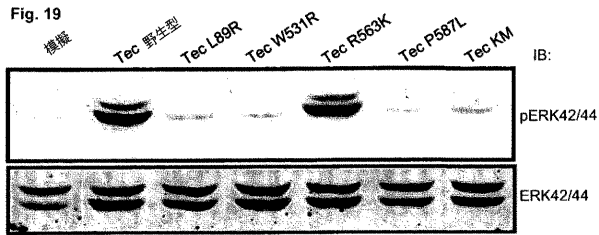
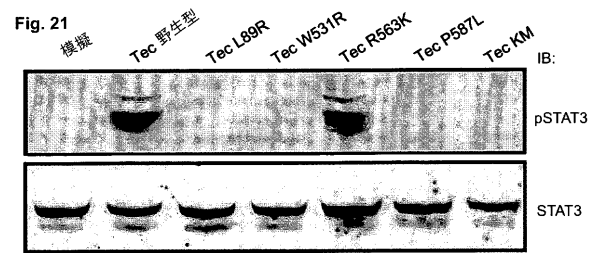


Fig. 18

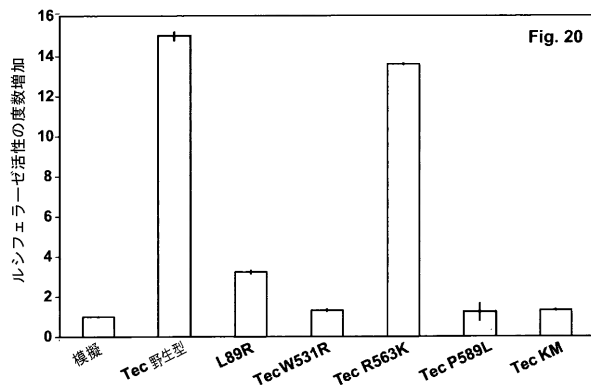
【図 19】



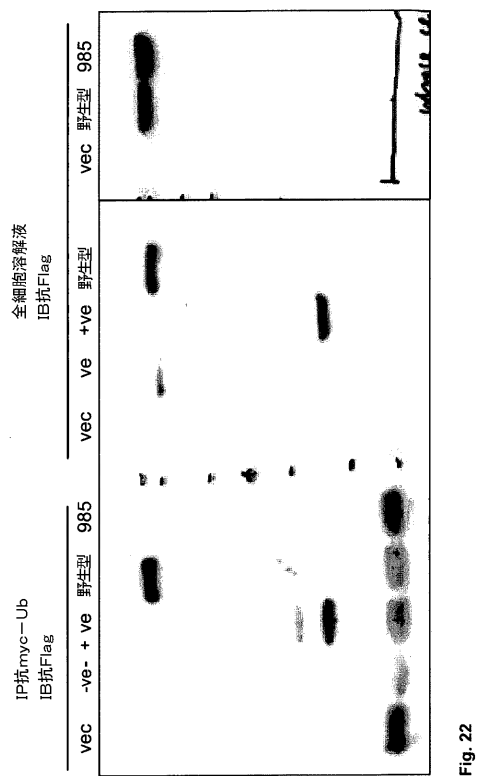
【図 21】



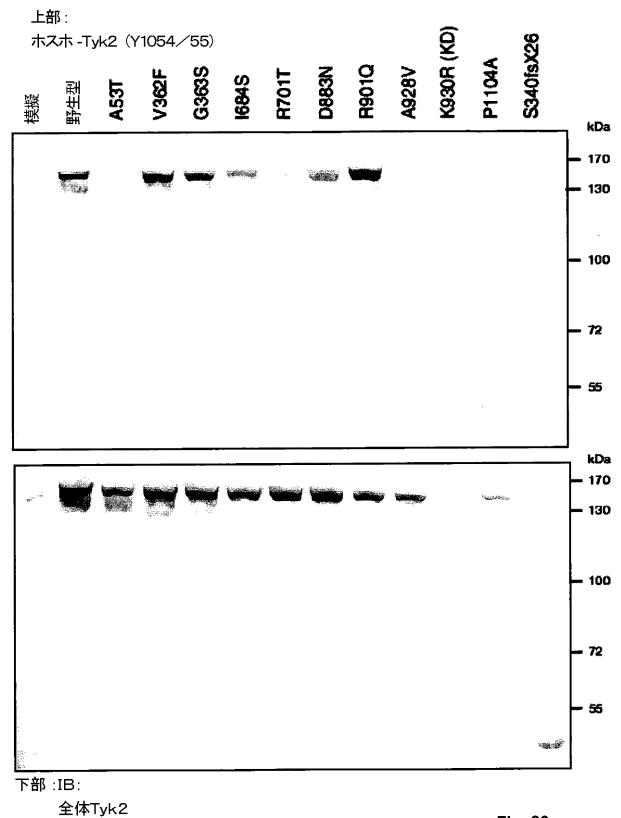
【図 20】



【図 22】



【図 23】



【図 24 - 1】

Fig. 24

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
膀胱			
HT-1376	膀胱癌	CRL-1472	DSMZ
RT-4	膀胱移行細胞乳頭種	HTB-2	DSMZ
SCaBER	膀胱扁平上皮細胞癌	HTB-3	ATCC
T-24	膀胱移行細胞癌	HTB-4	DSMZ
TCCSUP	膀胱移行細胞癌	HTB-5	DSMZ
骨および軟組織			
MG-63	骨肉腫	CRL-1427	アンビオン (Ambion)
RD (*1)	横紋筋肉腫	CCL-136	ATCC
SaOS2	骨肉腫	HTB-85	アンビオン (Ambion)
TE-671 (*1)	横紋筋肉腫	ACC-263	DSMZ
脳			
1321N1	星状腫	CRL-1620	ECACC
A172	膠芽腫		ATCC
CCF-STTG1	星状腫		ECACC
IMR-32	神経芽腫		DSMZ
SF-126	膠芽腫		Rutka等、1987年 脳腫瘍研究センター組織バンク、 UCSF、カリフォルニア、米国
SF-763	膠芽腫		脳腫瘍研究センター組織バンク、 UCSF、カリフォルニア、米国
SF-767	膠芽腫	CRL-2266	ATCC
SH-SY-5Y	神経芽腫		ATCC
SK-N-SH	神経芽腫		ATCC
SW-1088	星状腫		ATCC
T-98 G	膠芽腫		CRL-1690
U-118-MG	膠芽腫		ATCC
U-138-MG	膠芽腫		HTB-16
U-373	膠芽腫		ATCC
U-1240	膠芽腫		Nister等、1988年
U-1242	膠芽腫		Nister等、1988年

(次頁へ続く)

【図 24 - 2】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
乳房			
BT-20	乳癌	HTB-19	ATCC
BT-474	乳管癌	HTB-20	ATCC
BT-483	乳管癌	HTB-121	ATCC
BT-549	乳管癌	HTB-122	ATCC
DAL	乳癌		Pier Giorgio Natali Regina Elena 癌研 究所、ローマ、イタリア
DU-44-75	乳癌	HTB-123	ATCC
HBL-100	タンデムにSV40ウイルスゲノム を組み込んだ、乳房上皮細胞株	HTB-124	ATCC
Hs-578T	乳管癌	HTB-126	ECACC
MCF-7	乳癌	HTB-22	ATCC
MDA-MB-157	乳腫瘍癌	HTB-24	ECACC
MDA-MB-175VII	乳管癌	HTB-25	ATCC
MDA-MB-231	乳癌	HTB-26	ATCC
MDA-MB-361	乳癌	HTB-27	ATCC
MDA-MB-415	乳癌	HTB-128	DKFZ
MDA-MB-435S	乳管癌	HTB-129	ATCC
MDA-MB-436	乳癌	HTB-130	ATCC
MDA-MB-453	乳癌	HTB-131	ATCC
MDA-MB-468	乳癌	HTB-132	ATCC
SK-BR-3	乳癌	HTB-30	ATCC
T-47D	乳管癌	HTB-133	ATCC
ZR-75-1	乳管癌	CRL-1500	ATCC
ZR-75-30	乳管癌	CRL-1504	ATCC
子宮頸部および外陰部			
A-431	外陰部類表皮癌	CRL-1555	ATCC
C-33A	子宮頸癌	HTB-31	ATCC
C-4II	子宮頸癌	CRL-1595	ATCC
Ca Ski	子宮頸癌	CRL-1550	ATCC
HeLa S3	子宮頸癌	CCL-2.2	ATCC
HT3	子宮頸癌	HTB-32	ATCC
ME-180	子宮頸部扁平上皮細胞癌	HTB-33	ATCC
MES-SA	子宮肉腫	CRL-1976	アンビオン (Ambion)
MS 751	子宮頸部扁平上皮細胞癌	HTB-34	ATCC
SiHa	子宮頸癌	HTB-35	ATCC
SW-954	外陰部部扁平上皮細胞癌	HTB-117	ATCC

(次頁へ続く)

【図 24 - 3】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
大腸			
CaCo2	大腸癌	HTB-37	ATCC
COLO 320DM	大腸癌	CCL-220	ATCC
DLD-1 (*2)	大腸癌	CCL-221	ATCC
HCT-15 (*2)	大腸癌	CCL-225	ATCC
HCT-116	大腸癌	CCL-247	ATCC
LoVo	大腸癌	CCL-229	ATCC
LS-123	大腸癌	CCL-255	ATCC
LS-174T (*3)	大腸癌	CL-188	ATCC
LS-180 (*3)	大腸癌	CL-187	ATCC
NCI-H498	回腸 - 盲腸癌	CCL-254	ATCC
SK-CO-1	大腸癌	HTB-39	ATCC
SNU-C2B	盲腸癌	CCL-250	ATCC
SW-48	大腸癌	CCL-231	ATCC
SW-403	大腸癌	CCL-230	ATCC
SW-480 (*4)	大腸癌	CCL-228	ATCC
SW-620 (*4)	大腸癌	CCL-227	ATCC
SW-837	直腸癌	CCL-235	ATCC
SW-948	大腸癌	CCL-237	ATCC
SW-1116	大腸癌	CCL-233	ATCC
SW-1417	大腸癌	CCL-238	ATCC
SW-1463	直腸癌	CCL-249	ATCC
T-84	大腸癌	CCL-248	ATCC
WiDr	大腸癌	CCL-218	ATCC
子宮内膜および胎盤			
JAR	胎盤絨毛癌	HTB-144	ATCC
KLE	子宮内膜癌	CRL-1622	ATCC
RL95-2	子宮内膜腺癌	CRL-1671	ATCC
頭部および頸部			
FaDu	咽頭扁平上皮細胞癌	HTB-43	ATCC
HLaC-78	喉頭扁平上皮細胞癌	Zenner等、1979年 Zenner等、1979年	ATCC
HLaC-79	喉頭扁平上皮細胞癌		
SCC-4	舌扁平上皮細胞癌	CRL-1624	ATCC
SCC-9	舌扁平上皮細胞癌	CRL-1629	ATCC
SCC-15	舌扁平上皮細胞癌	CRL-1623	ATCC
SCC-25	舌扁平上皮細胞癌	CRL-1628	ATCC
UM-SCC-10A (*5)	咽頭扁平上皮細胞癌	Vlock等、1989年 Vlock等、1989年	ATCC
UM-SCC-10B (*5)	咽頭扁平上皮細胞癌		

(次頁へ続く)

【図 24 - 4】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
頭部および頸部 (続き)			
UM-SCC-17A (*6)	喉頭扁平上皮細胞癌		Vlock等、1989年 Vlock等、1989年 Vlock等、1989年 Vlock等、1989年
UM-SCC-17B (*6)	喉頭扁平上皮細胞癌		
UM-SCC-22A (*7)	咽頭扁平上皮細胞癌		
UM-SCC-22B (*7)	咽頭扁平上皮細胞癌		
造血およびリンパ系			
Daudi	バーキットリンパ腫	CCL-213	ATCC
EM-2	慢性骨髄性白血病	ACC-135	DSMZ
HL-60	急性前骨髄球性白血病	CCL-240	DSMZ
IM-9	EBV-不活化リンパ芽 球様細胞	CCL-159	ATCC
Jurkat	T細胞白血病	ACC-282	アンビオン (Ambion)
K-562	慢性骨髄性白血病	CCL-243	ATCC
KASUMI-1	急性骨髄性白血病	ACC-220	DSMZ
KG 1	急性骨髄性白血病	CRL-8031	ATCC
M-07e	急性巨核芽球性白血病	ACC-104	DSMZ
MEG-01	慢性骨髄性白血病、 巨核芽球性急性発症	CRL-2021	ATCC
MOLM1	慢性骨髄性白血病、 巨核芽球性急性発症		マツオカ等、1997年
Mono-Mac-1 (*8)	急性単球性白血病	ACC-252	DSMZ
Mono-Mac-6 (*8)	急性単球性白血病	ACC-124	DSMZ
MV4-11	急性骨髄単球性白血病	CRL-9591 (HTB-189)	DSMZ
NB-4	急性前骨髄球性白血病	ACC-207	DSMZ
OCI-AML5	急性骨髄性白血病	ACC-247	DSMZ
PLB-985	急性前骨髄球性白血病 (HL-60由来)	ACC-139	DSMZ
Raji	バーキットリンパ腫	CCL-86	ATCC
RF-1 (*9)	B細胞リンパ腫	Ji等、2002年 Ji等、2002年	ATCC
RF-48 (*9)	B細胞リンパ腫		
TF-1	急性赤白血病	CRL-2003	ATCC
THP-1	急性単球性白血病	TIB-202	DSMZ
U-266	多発性骨髄腫 (IgE分泌)	ACC-9	DSMZ
U-937	リンパ性白血病	CRL-1593	ATCC

(次頁へ続く)

【図 2 4 - 5】

23/306

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
腎臓および副腎			
769-p	腎癌	CRL-1923	ATCC
786-0	腎癌	CRL-1933	ATCC
A-498	腎癌	HTB-44	ATCC
A-704	腎癌	HTB-45	ATCC
ACHN	腎癌	CRL-1611	ATCC
CaKi-1	腎明細胞癌	HTB-46	ATCC
CaKi-2	腎明細胞癌	HTB-47	ATCC
G401	ウィルムス腫瘍	CRL-1441	アンビオン (Ambion)
SW-13	副腎皮質腺癌	CCL-105	ATCC
肝臓			
HepG-2	肝細胞癌	HB-8065	ATCC
Hs 817. T	肝細胞癌	CRL-7549	ATCC
Hu-H7	肝細胞癌		ナカバヤシ等、1982年
SK-HEP-1	肝細胞癌	ACC-141	DSMZ
肺			
A-427	肺癌	ACC-234	DSMZ
A-549	肺癌	CCL185	DKFZ
Calu-1	肺類表皮癌	HTB-54	ATCC
Calu-3	肺腺癌	HTB-55	ATCC
Calu-6	未分化癌	HTB-56	ATCC
	おそく肺		
NCI-H69	肺小細胞癌	HTB-119	ATCC
NCI-H82	肺小細胞癌	HTB-175	ATCC
NCI-H128	肺小細胞癌	HTB-120	ATCC
NCI-H146	肺小細胞癌	HTB-173	ATCC
NCI-H209	肺小細胞癌	HTB-172	ATCC
NCI-H292	肺粘膜表皮性癌	CRL-1848	ATCC
NCI-H345	肺小細胞癌	HTB-180	ATCC
NCI-H441	肺乳頭腺癌	HTB-174	ATCC
NCI-H446	肺小細胞癌	HTB-171	ATCC
NCI-H460	肺大細胞癌	HTB-177	ATCC
NCI-H510A	肺小細胞癌	HTB-184	ATCC
NCI-H520	肺扁平上皮細胞癌	HTB-182	ATCC
NCI-H596	肺扁平上皮細胞腺癌	HTB-178	ATCC
NCI-H661	肺大細胞癌	HTB-183	ATCC
SK-LU-1	肺腺癌	HTB-57	ATCC
SK-MES-1	肺扁平上皮細胞癌	HTB-58	ATCC
SW-900	肺扁平上皮細胞癌	HTB-59	ATCC

(次頁へ続く)

【図 2 4 - 7】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
前立腺 (続き)			
PC-3	前立腺腺癌	CRL-1435	ATCC
PPC-1	前立腺腺癌		Chen等、1993年
TSU-PR1	前立腺腺癌		Issacs博士、ジョン・ホプキンス癌センター、ボルチモア、米国
皮膚			
A-375	悪性黒色腫	CRL-1619	ATCC
BOW-G	メラノ肉腫 (melanosarcoma)		DKFZ
C-32	無色素性悪性黒色腫	CRL-1585	ATCC
C-8161	無色素性悪性黒色腫		Welch等、1991年
Colo-16	皮膚扁平上皮細胞癌		Moore等、1975年
Colo-829	悪性黒色腫	CRL-1974	ATCC
F-01	メラノ芽腫 (melanoblastoma)		DKFZ
G-361	悪性黒色腫	CRL-1424	ATCC
Hs-294T	悪性黒色腫	HTB-140	ATCC
Hs-695T	無色素性悪性黒色腫	HTB-137	ATCC
HT-144	悪性黒色腫	HTB-63	ATCC
IGR-39	悪性黒色腫		DSMZ
KA-II	悪性黒色腫		Soruri等、1998年
Malme 3M	悪性黒色腫	HTB-64	ATCC
MeI Gerl	悪性黒色腫		L. Ziegler
MeI JUSO	悪性黒色腫		DSMZ
MeWo	悪性黒色腫	HTB-65	ATCC
MM-031-I	悪性黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-194-G	悪性黒色腫		Schulten等、2002年
MM-195-H	悪性黒色腫		Schulten等、2003年
MM-201-B	悪性黒色腫		Schulten等、2004年
MM-232-E	悪性黒色腫		Schulten等、2005年
MM-254-C	悪性黒色腫		Schulten等、2006年
MM-358-A	悪性黒色腫		Schulten等、2007年
MM-Alb	悪性黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-AIt	悪性黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-Am	悪性黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-Du	悪性黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-Leh	悪性黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-Lo	悪性拡大型黒色腫		Koerner等、投稿中
MM-Su	表在拡大型黒色腫		Koerner等、投稿中

(次頁へ続く)

【図 2 4 - 6】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
卵巣			
A2780	卵巣腺癌		ECACC 93112519
CaOv-3	卵巣乳頭腺癌	HTB-75	ATCC
CaOv-4	卵巣腺癌	HTB-76	ATCC
IGROV-1	卵巣腺癌		Benard等、1985年
MDAH-2774	卵巣腺癌	CRL-10303	ATCC
OAW-42	卵巣癌		DKFZ
OVCAR-3	卵巣腺癌	HTB-161	ATTC
PA-1	卵巣腺癌	CRL-1572	ATCC
Sk-OV-3	卵巣腺癌	HTB-77	ATCC
Sk-OV-6	卵巣腺癌		Ludwig癌研究所、Sloan Kettering 記念癌センター、ニューヨーク、米国
			Provencher等、1993年
Sk-OV-8	卵巣腺癌		
脾臓			
818-4	脾臓癌		Schniegger等、1993年
818-7	脾臓腺癌		Schniegger等、1993年
AsPC-1	脾臓腺癌	CRL-1682	ATCC
BxPC-3	脾臓腺癌	CRL-1687	ATCC
Capan-1	脾臓腺癌	HTB-79	DKFZ
Capan-2	脾臓腺癌	HTB-80	DKFZ
CFPAC-1	脾臓腺癌	CRL-1918	ATCC
Colo-357	脾臓癌		Kalthoff等、1991年
DANG-G	脾臓癌	ACC-249	DSMZ
Hs 766T	脾臓癌	HTB-134	ATCC
Mia-PaCa2	脾臓癌	CRL-1420	ATCC
PANC-1	脾臓類上皮癌	CRL-1469	ATCC
PANC TU1	脾臓癌		Kalthoff等、1991年
PaTu 8902	脾臓癌	ACC-179	DSMZ
PaTu 8988t	脾臓癌	ACC-162	DSMZ
PT-45P1	脾臓癌		Kalthoff等、1991年
SW 850	脾臓癌		Kalthoff等、1991年
前立腺			
BM-1604 (*10)	前立腺腺癌	ACC-298	DSMZ
DU-145 (*10)	前立腺癌	HTB-81	ATCC
LnCaP.FGC	前立腺腺癌	CRL-1740	ATCC

(次頁へ続く)

【図 2 4 - 8】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
皮膚 (続き)			
MRI-H221	悪性黒色腫		DKFZ
RPMI 7951	悪性黒色腫	HTB-66	ATCC
SBCL 2	悪性黒色腫		Wistar研究所、フィラデルフィア
SK-MEL-1	悪性黒色腫	HTB-67	ATCC
SK-MEL-2	悪性黒色腫	HTB-68	ATCC
SK-MEL-3	悪性黒色腫	HTB-69	ATCC
SK-MEL-5	悪性黒色腫	HTB-70	ATCC
SK-MEL-24	悪性黒色腫	HTB-71	ATCC
SK-MEL-28	悪性黒色腫	HTB-72	ATCC
SK-MEL-31	悪性黒色腫	HTB-73	ATCC
WM-35	悪性黒色腫	CRL-2807	ATCC
WM-115 (*11)	原発性黒色腫	CRL-1675	ATCC
WM-239A (*11)	原発性黒色腫		Wistar 研究所、フィラデルフィア、ペンシルバニア、米国
WM-266-4 (*11)	原発性黒色腫	CRL-1676	ATCC
WM-1617	原発性黒色腫	CRL-2809	ATCC
WM-793	悪性黒色腫	CRL-2806	ATCC
WM-852	悪性黒色腫		Wistar研究所、フィラデルフィア
WM-902B	原発性黒色腫		Wistar 研究所、フィラデルフィア、ペンシルバニア、米国
WM-983A (*12)	原発性黒色腫		Wistar 研究所、フィラデルフィア、ペンシルバニア、米国
WM-983B (*12)	原発性黒色腫		Wistar 研究所、フィラデルフィア、ペンシルバニア、米国
WM-1205	悪性黒色腫		Wistar研究所、フィラデルフィア
WM-1341D	原発性黒色腫		Wistar 研究所、フィラデルフィア、ペンシルバニア、米国
胃			
AGS	胃腺癌	CRL-1739	ATCC
Hs746T	胃癌	HTB-135	ATCC
KATO III	胃癌、印環細胞型	HTB-103	ATCC
MKN-1	胃癌		Wallasch等、2002年
MKN-28	胃癌		Wallasch等、2003年

(次頁へ続く)

【図 24 - 9】

Fig. 24 (前頁からの続き)

名前 精巣	起源	ATCC/DSMZ 番号	獲得由来
Cates 1B	胚性精巣癌	HTB-104	ATCC
NT2	奇形癌	CRL-1973	ATCC
Tera-2	胚性癌	HTB-106	ATCC
甲状腺			
FTC-133 (*13)	甲状腺癌		ECACC 94060901
FTC-238 (*13)	甲状腺癌		ECACC 94060902
TT	甲状腺癌、髄質型		ECACC 92050721
非癌細胞株および一次細胞			
As-745	乳房上皮細胞		Martha R Stampfer, , Lawrence Berkely 国立 図書館ライフサイエンス科、 カルフォルニア、米国
BPH-1	前立腺過形成	ACC-143	DSMZ
HaCaT	角化細胞		Boukamp等、1988年
HEK-293	腎臓胚性	CRL-1573	ATCC
Hs 1.Li	肝臓細胞	CRL-7821	ATCC
HuVeC	小胞内皮細胞	CRL-1730	ATCC
MCF-10A	乳房上皮細胞	CRL-10317	ATCC
正常組織			
膀胱			アンビオン (Ambion)
脳			アンビオン (Ambion)
大腸			アンビオン (Ambion)
子宮頸部			アンビオン (Ambion)
腎臓			アンビオン (Ambion)
肝臓			アンビオン (Ambion)
肺			アンビオン (Ambion)
卵巣			アンビオン (Ambion)
脾臓			アンビオン (Ambion)
胎盤			アンビオン (Ambion)
前立腺			アンビオン (Ambion)
骨格筋			アンビオン (Ambion)
脾臓			アンビオン (Ambion)
胃			アンビオン (Ambion)
精巣			アンビオン (Ambion)

【図 25 - 1】

Fig. 25

腎臓癌	前立腺癌	乳癌
2t	4t	4992-92t
4t	7t	5296-92t
6t	8t	5382-92t
8t	10t	6177-92t
10t	14t	6735-92t
12t	16t	8074-92t
14t	18t	9456-92t
16t	19t	9519-92t
18t	20t	9633-92t
20t	21t	9994-92t
22t	22t	10555-92t
24t	23t	10670-92t
26t	24t	10681-92t
28t	25t	10781-92t
30t	26t	10808-92t
32t	29t	11189-92t
34t	31t	11526-92t
36t	32t	11697-92t
38t	34t	11808-92t
40t	35t	11820-92t
42t	37t	12015-92t
44t	38t	12120-92t
46t	39t	12166-92t
48t	40t	13932-92t
52t	42t	14002-92t
54t	43t	16353-92t
64t	45t	8335-93t
70t	48t	8481-93t
74t	51t	8566-93t
76t	52t	8786-93t
78t	53t	9145-93t
83t	55t	9354-93t
85t	56t	10150-93t
87t	57t	11218-93t
88t	59t	13232-93t
90t	60t	14879-93t
92t	65t	14t
93t	68t	16t
94t	69t	38t
97t	70t	72t
99t	71t	97t

(次頁へ続く)

【図 25 - 2】

Fig. 25 (前頁からの続き)

腎臓癌	前立腺癌	乳癌
100t	72t	145t
101t	73t	148t
102t	76t	161t
103t	80t	177t
104t	81t	181t
105t	88t	23t
106t	91t	25t
107t	101t	3433t
108t	102t	3539t
109t	103t	3631t
110t	107t	3632t
111t	108t	3637t
112t	109t	3638t
113t	111t	3640t

55の一次腎臓癌、前立腺癌および乳癌サンプルの識別子がリストされている。

【図 26 - 1】

Fig. 26

遺伝子	オリゴ名	配列
受容体チロシンキナーゼ		
ALK ファミリー		
ALK	ALK-1	AGCAGTGTAACGGCCTCCTC
	ALK-2	CTCTGGGCATCTCCTTAGAACG
	ALK-3	AGTATTCCCTCCACTGCATGA
	ALK-4	AACCTGTCTCAGACACATCGAGGA
	ALK-5	CTATGAAGGCTTGAGCCTGTGG
	ALK-6	GTCTCCACCCCACTTCTT
	ALK-7	GTGGAGGTGGCTGGAATGATA
	ALK-8	GTCTCTCGGAGGAAGGACTTGA
	ALK-9	AGCAAATCAACCAACAGAAC
	ALK-10	AGAGGAGGTGGTAGGCAGAGGT
	ALK-11	CCTGAAGACAGGCCCACTTT
	ALK-12	TTGGTCTCTGGTTTGTGAAGGA
LTK	LTK-1	TGGCAAAATGAGCTGTCAACTT
	LTK-2	GGATACTCCATCTTCCCATCA
	LTK-3	CCCCGAGAACTGGAGAACC
	LTK-4	CCAGACATCAGTTCCAGCAGAA
	LTK-5	CTCAGGATGAGCTGGATTTCCT
	LTK-6	CTCAGTGCCTCAGTCTTACCC

(次頁へ続く)

【図 26 - 2】

Fig. 26 (前頁からの続き)

(次頁へ続く)

遺伝子	オリゴ名	配列
AXL ファミリー		
AXL	AXL-1	AAGTCTGGGAGTGAGGGAAGG
	AXL-2	CTCAGGTTGAAGGGGTGTT
	AXL-3	TGAGGATGAACAGGATGACTGG
	AXL-4	GATAAGGGGTGTGAGGATGGAG
	AXL-5	CGGAGCTGGAGGTGGCTTGG
	AXL-6	GCCTTCCATCACAGCTCCAAA
	AXL-7	AAGCTGCGGGATGTGATGGTGG
	AXL-8	AAATCTCTGTTCTCCACGCCG
	AXL-9	TCGCCAAGATGCCAGTCAAGTG
	AXL-10	GCTGCAAGTGGGGATAAGGC
MER	MER-1	ATCCGTCCGGAGAGAAATTACA
	MER-2	GAGGGAATTGCTTTGATGTTGA
	MER-3	GGGCTGACCGTGTCCC
	MER-4	CCTCACTGASCTCCCAAGC
	MER-5	CCTTGCCATCAGAAAAGAGT
	MER-6	GTGGCCATGGAGAAAGATAGTCA
	MER-7	ATGACTGTCTGTGTGCGGACT
	MER-8	CAGCAGAAAGATTGCGTTGATTT
TYRO3	TYRO3-1	CTCCCTCCCGCTCCCTTC
	TYRO3-2	CGCACCTGAGGCTGTAGTT
	TYRO3-3	CCTGTGCCCCCTTTACCTGC
	TYRO3-4	GGCCACGTGTGGATGGTCAAAC
	TYRO3-5	CCGGTCTTCAATCGAGAAAG
	TYRO3-6	GTGTCATGATCTCCACATGGT
	TYRO3-7	TGACAGTGTGTGGCTGACTT
	TYRO3-8	CTTGGAGGACTACACAGGAG
DDR ファミリー		
DDR1	DDR1-1	CCTGCAGAGATGCTGCCCCACC
	DDR1-2	GGAAGCGACATTCACCCCGCC
	DDR1-3	GAGCTCTATGGCTGCCTCTGGA
	DDR1-4	AGAGGTGAACCGTCAGCTCCTT
	DDR1-5	ATCATTGCCCTCATGCTCTGG
	DDR1-6	GAGGTGCGCGTTCTCCATGT
	DDR1-7	AAGAATGCCAGCTTCTCCTTGTCT
	DDR1-8	CACCTGCAGTCTCACTGCCTCTATT
DDR2	DDR2-1	AAGTCCAAGGTTTGTGGCTGAAT
	DDR2-2	TGCTGTATCCAACAGCTCCATCATA
	DDR2-3	CGACCACTCCATGAATGTGTATG
	DDR2-4	ATGCTAGAATCACTTGGCAGGGAAA
	DDR2-5	CATCTTTATCCTCCTGGCCATCATT
	DDR2-6	GGTGTAACTGACAGTGCCTACATCG
	DDR2-7	CAAGGACCCAAACATCATCCATCTA
	DDR2-8	TATATGAGTCAGGGTAGGGAGTGG

【図 26 - 3】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
EGFR ファミリー		
EGFR	EGFR-1	CTCCGTCCAGTATTGATCG
	EGFR-2	CGCAGGTGGCACCACAAAGC
	EGFR-3	GCTCTACAACCCACCACG
	EGFR-4	CTGTGCAGGTGATGTTTCATGG
	EGFR-5	GTGCCACCCAGTAGTCCCTG
	EGFR-6	CCGCACCCAGCAGTTTGGC
	EGFR-7	CCTGGCAGCCAGGAACG
	EGFR-8	GGGCTCATACTATCTCCG
HER2	HER2-1	CTCCGACCGGGTCCAGCC
	HER2-2	GCATGGACTCAACCTGTCTGTG
	HER2-3	CCTGCCTCCACTTCAACCACAG
	HER2-4	CGGCATTCTCCACGCACTCC
	HER2-5	GAGGACGAGTGTGGGCGAG
	HER2-6	AGAGGCAGCCATAGGGCATAAG
	HER2-7	GAAGCATACGTGATGGCTGGTG
	HER2-8	CAGGTCCCCACGCCACTCC
	HER2-9	GTGGATGCTGAGGAGTATCTGG
	HER2-10	CCCACCTCTTGATGCCAGCAG
HER3	HER3-1	CTCTTGCTCGATGCTCTAGCC
	HER3-2	GGATGTTTGATCCACCACAAAGTTA
	HER3-3	GTACCTCGCTGTCCACAGCCTC
	HER3-4	GCCCGAGCCATTGCTATGTGGC
	HER3-5	GCCCATGAGGCCGAATGCTTC
	HER3-6	GCCACCTGAACCTGACTGG
	HER3-7	GCATAGAAACCTGGCTGCC
	HER3-8	GGAAATGGTAGGCGCTATCTCCG
	HER3-9	GGAGAAAGTGTCAATGTGTAG
	HER3-10	CCTCTAAAGGCACCTAGCTGCC
HER4	HER4-1	CACGGGATCTGAGACTTCCAA
	HER4-2	CCAGTTGAAAGGTGGTTGGATTGTA
	HER4-3	GCATGAATTTCAATGACAGTGGAG
	HER4-4	GAGAGCACTTTGTACAGTTGTGAGG
	HER4-5	GTGAATTTGGGAGTTTGAAGATG
	HER4-6	TTTTTCATCTCTTCCAGAGTCTG
	HER4-7	GGGCTAGCCAGACTCTTTGGAA
	HER4-8	GTTTCTGACATGGGGGTGTA
	HER4-9	TTCCAGAGCAAGAATTGACTCG
	HER4-10	AGGAAGACCACCAGAGAAAGAGAG

(次頁へ続く)

【図 26 - 4】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
EPH ファミリー		
EPAH1	EPAH1-1	GCCACTGTCCAGGTCCCG
	EPAH1-2	CGTGAGACAATGGGGTGTG
	EPAH1-3	CTGTCGGGTCTTCTACCAG
	EPAH1-4	CAGCCCTGACACTCCATTTT
	EPAH1-5	TGAGGTGTTCCAGTGTGAG
	EPAH1-6	CCTCAGGGTCCCTCGATAC
	EPAH1-7	CCTGCCCTCTGTATGAGC
	EPAH1-8	GGGAGTGACCATGAGCGACC
EPAH2	EPAH2-1	GGATCGGACCGAGAGCGAG
	EPAH2-2	CAGGGCACTCCAAGCAGGG
	EPAH2-3	CCATTGGGCACTGCCTGTGCG
	EPAH2-4	GCACCGAAGCAGGACCAACC
	EPAH2-5	CGCTGTCCCCGAGGGATCTGG
	EPAH2-6	GCTCCACACGTGCTGGC
	EPAH2-7	CAAGATCCCCATCCGCTGGAC
	EPAH2-8	GCATGGCACAGCAGGGAGG
EPAH3	EPAH3-1	GCGAGCGGAGCATGGTAACCTC
	EPAH3-2	CTCTTTCTTCATAGCCAGCATTCG
	EPAH3-3	CAGTCCCCTGGTGAGGTTAG
	EPAH3-4	AGGCTTGAGGCTACTGATGG
	EPAH3-5	AAATCCGAGCCCGAACAGCC
	EPAH3-6	TCAAGATGTTCCGAGCAGCGAG
	EPAH3-7	CCACCCCAATATCATTGAC
	EPAH3-8	CACCTCCGTCAGAGCACT
EPAH4	EPAH4-1	ATAGAAGCGGCAGGAGCAG
	EPAH4-2	TGCTTAATGGCCCTACATCC
	EPAH4-3	ACCAATTGCTGCTGATGAGA
	EPAH4-4	CAAGTTCACAGATGTCTGTTG
	EPAH4-5	CTCTATGCCCTGCACCCGCTCC
	EPAH4-6	CGCCCACTGCATACCTCACC
	EPAH4-7	CCAAGCAGTGCGAGAGTTTGCC
	EPAH4-8	CCACATAACGATTCCATAGCTCC
	EPAH4-9	CAACTTGGTCTGCAAAGTGTCTG
	EPAH4-10	ATTAAAGTGCATGGATGAGGTAAAC
EPAH5	EPAH5-1	CTCGGACAGCGGCACC
	EPAH5-2	AACACGGTCAACCAAGATCAA
	EPAH5-3	GAGTGGGACCTGTAAAGGAA
	EPAH5-4	GAGATGGCATTCCGAGGAG
	EPAH5-5	TGAGGAAGCTTCAACCTCTTG
	EPAH5-6	GGGGTGGTTTCAAACTCAA
	EPAH5-7	TACAGCAGCAGGCTATGGTG
	EPAH5-8	GTGAACCTGCCATCGTTTTT

(次頁へ続く)

【図 26 - 5】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
EPH ファミリー (続き)		
EPAH6	EPAH6-1	CCAATCGGGACAAGAAGAAG
	EPAH6-2	TGTCAGCAGAGGCAAGAAGA
	EPAH6-3	CCATCTACCCAGAACACCT
	EPAH6-4	AACCAAGCAATCTCCATCAG
	EPAH6-5	ACGGGGTCTTGTGTGAAGA
	EPAH6-6	AAGGATGGCAGCATAAGTGG
	EPAH6-7	CGGGGTCTTGTGTGAAGAG
	EPAH6-8	TGGAGGGAAGCATTTCATCT
EPAH7	EPAH7-1	ACTTGACGGCAGCAACAC
	EPAH7-2	CCTCTGCATGCTGACACAT
	EPAH7-3	TGCTGGTCCATTATTGAGAACTT
	EPAH7-4	GTTCCCTTTGATCTTCTCGT
	EPAH7-5	AGCGGAGTGTGAGAGTTTC
	EPAH7-6	GCATTCTCTACTAACTGAATGACTG
	EPAH7-7	TCATGGAAAATGGAGCCCTA
	EPAH7-8	AGGACCCAGGACATCACTTG
EPAH8	EPAH8-1	CTGCGCTCTGGGTCTGCAC
	EPAH8-2	TGTGTCCCGCTCCTCTGAGT
	EPAH8-3	CTACCTGGCCTTCCAGGAC
	EPAH8-4	GCCTCGATCCAGAAGGAGTA
	EPAH8-5	GCCCATGAACTACTCCTCT
	EPAH8-6	GAGAGCCGTCTCCATGTACTC
	EPAH8-7	CATCAAGGCCCTCAAAGC
	EPAH8-8	ACCATGCCAGAGAGGAGTAT
EPAH10	EPAH10-1	GGACTGACAGCTCGGTCTGC
	EPAH10-2	ACAGGCTTCGACAGAGTCAC
	EPAH10-3	TTCTCCACACTGGTGAAGTG
	EPAH10-4	ATCTGAAAGACGTAGCGGGTAG
	EPAH10-5	CCGATACTACGAGAAGGGTCAG
	EPAH10-6	AAGTGGCCAACTGAAGTGTCT
	EPAH10-7	TATCTGTACAGATGGGCTACG
	EPAH10-8	AGTTAGCCAAAGCGTTCAGACT
EPHB1	EPHB1-1	CGCGAAAGGATACCGAGAAG
	EPHB1-2	CTCATAGCCAGGCTTGCAGGT
	EPHB1-3	CCCATAAACTCTACTGCAACG
	EPHB1-4	GAAGCACACTTGGCACTGAAC
	EPHB1-5	AGACCAACACAGCAAGGATTGA
	EPHB1-6	GACACCTTGACACACAGGTTAC
	EPHB1-7	AATTATGTGCATCGGACCTG
	EPHB1-8	AGGTCCGGTGTATTCTCACTG

(次頁へ続く)

【図 26 - 6】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
EPH ファミリー (続き)		
EPHB2	EPHB2-1	CGTGAAGAAACGCTAATGGAC
	EPHB2-2	ACTCCAGCATGAGGGAGGTCT
	EPHB2-3	GTCAATGAGACCTCCCTCATGC
	EPHB2-4	CAGGTGTGGCTCTTGGTCACGAC
	EPHB2-5	GGCTACACGGAGAAGCAGCGC
	EPHB2-6	GAGAAATGCTCCATCATCTG
	EPHB2-7	GCCAAATTGTCAACACGCTAGA
	EPHB2-8	ATTGGACACATCGCATGAATCT
EPHB3	EPHB3-1	CCCTCCTCTCTCCTGGATCTCCT
	EPHB3-2	CTTGAGTGGCACCACACCT
	EPHB3-3	CGCGCCTTCTACAAGAAAGTGT
	EPHB3-4	TGCCCTCGCTCTTCTCAAGTA
	EPHB3-5	CAGCAGCCTCACCTTCTCTG
	EPHB3-6	AGTTTATCTCGGACAGGTACTTC
	EPHB3-7	AGTTTATGGAAGTGGCGCTG
	EPHB3-8	AGTCCAGAGTCCGAAAGTCCAG
EPHB4	EPHB4-1	GCCAGGGAGAGTCAGACC
	EPHB4-2	CACCTTGGTGTCCCTCAGC
	EPHB4-3	AGCTGACTGTGAACCTGACTCG
	EPHB4-4	GCCCTTCTCATGGTATTTGACC
	EPHB4-5	CCGGGTGACGCGGTCTCTAC
	EPHB4-6	CGTAGCTCATCTCGGCAAGGT
	EPHB4-7	AGTTTATGGAAGTGGCGCTG
	EPHB4-8	ACTGCGGGGCGGTCTCTCTG
EPHB6	EPHB6-1	GAAGATGTCCCATGGCTACTG
	EPHB6-2	GCACAGCTACCATCCATTGCT
	EPHB6-3	CCTTTGCTTCTTCCAGAGAC
	EPHB6-4	GTGAAGGAGTGGGATTCGTCTT
	EPHB6-5	GACCAGACCAATGGGAACATC
	EPHB6-6	CTTGACACCAAGTGGCTATTC
	EPHB6-7	CTGACGGAGTTTCTGGAGCTT
	EPHB6-8	ACGTCCACATGTCCCTTCT
FGFR ファミリー		
FGFR1	FGFR1-1	GAGCCTTGTACCAACCTCTAACTG
	FGFR1-2	AGCATCTGAAACATTGACGGAGAAG
	FGFR1-3	ACCTGCTGCAGCTTCTGCTGT
	FGFR1-4	ACCTTGTAGCCTTCAATTTCTGGT
	FGFR1-5	CCCAGAAAAGATGGAAGAAAT
	FGFR1-6	AGAGTGATGGGAGAGTCCGATAG
	FGFR1-7	GTACGGCAGCATCAACCACATAC

(次頁へ続く)

【図 26 - 7】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
FGFR ファミリー (続き)		
FGFR1	FGFR1-8	TCCTCGGGAAGCTCATACTCAGAGA
	FGFR1-9	TGGAGATCATCATCTATTGCACAGG
	FGFR1-10	AGGCCAAAGTCTGCTATCTTCATCA
	FGFR1-11	GAGTATCTGCGCTCCAGAAAGTGC
	FGFR1-12	GCAGGGGCTGTGGGTGAGGG
FGFR2	FGFR2-1	GGCCCTCCTTCAGTTTGTGGA
	FGFR2-2	CATCCAGGTGGTACGTGTGATT
	FGFR2-3	GAAGAGAGGGAGAGTTTAAGCAG
	FGFR2-4	TGAAGAGAGGCGTGTGTTATCCTC
	FGFR2-5	AGCTCCTCATGAACCTCAAC
	FGFR2-6	CAAAACATTTCTGGCTGCTAAAT
	FGFR2-7	TCCTATGACATTAACCGTGTTC
	FGFR2-8	AACTGCTTGAACGTTGGTCTCT
	FGFR2-9	GGAACCTTTTAAGCTGCTGAAGG
	FGFR2-10	AAGTGGAGACAACAAGCTCTGG
FGFR3	FGFR3-1	GAGCCACTGGATGTGGG
	FGFR3-2	GAGCCACTGGAATGTGGG
	FGFR3-3	CCAGACGGCGGTGCTGGG
	FGFR3-4	CCGAGGTTACCTTGGC
	FGFR3-5	CGGACCTGGTGTCTGAGATGG
	FGFR3-6	CGGGAGATGGCTGTGCACC
FGFR4	FGFR4-1	GGCAGTTGGTGGGAAGTCCAGC
	FGFR4-2	GTGGGGCTGGGCATCGC
	FGFR4-3	GTGGGACGATCCGCTATAACTAC
	FGFR4-4	AACTCCCATAGTGGGTGAGAGGTA
	FGFR4-5	AGTTTCTCCCTGGAAGTCAAGGCTT
	FGFR4-6	GGCCGTTGCTGGTTCCTATAGTA
	FGFR4-7	GGTGTCTGCACCCAGGAAGG
	FGFR4-8	CCAGCCTATGTGCTGTGCACAG
INSR ファミリー		
IGF1R	IGF1R-1	AAAGGGAATTTATCCCAATAAAAG
	IGF1R-2	GCACCTGCGCTGCTGGATCAC
	IGF1R-3	CTATGCCGGTGTCTGTGTGC
	IGF1R-4	CAGGGCTTACGCCCATGTAG
	IGF1R-5	CAGAGTATGATGGGCAGGATGC
	IGF1R-6	CTTCTCAGCCTCGTGGTTGC
	IGF1R-7	GAGAAGTGTCTATTCTAACCTCG
	IGF1R-8	CTCTGTGGACGAAGTTATTGGCG
	IGF1R-9	ACCTCCAGCCTGAGCAAGATGATT
	IGF1R-10	GGAGGCTTGTGAATGGAATTGT

(次頁へ続く)

【図 26 - 8】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
INSR ファミリー (続き)		
INSR	INSR-1	CAGCGCCGCGCGCTGATC
	INSR-2	GTTCTTGCAATTTGTGGTGCAGG
	INSR-3	CGTACTACCACTCCAGGACTG
	INSR-4	GTCTACCACCGTCCAAGTGTG
	INSR-5	CCCCTTATCAGAATGTGACGGAG
	INSR-6	TGCCACACTGCACCGTTCTCT
	INSR-7	CGACACTTCACGGGCTATCGC
	INSR-8	CAGAGAACGGAGGTAGCTCTTC
	INSR-9	GCCTCCTGGGAGTGGTGCC
	INSR-10	AACCAGAGGAAAGCGAAAATGGG
IRR	IRR-1	CAGAGTCACCGGAGGAGAGC
	IRR-2	CAGGACTCATACTGGTAGGTGC
	IRR-3	AGTGCTGCCACACCGAATGC
	IRR-4	ACGTGCTCTGTGGCGTTCTGG
	IRR-5	AGACCGCATCTCTGCTACGCTG
	IRR-6	GTGGTTGCAGGCATGGATGTCG
	IRR-7	CGAGATCCAGGAGGACAAGGTG
	IRR-8	CATGGTGACACTTGAAGGCTTTC
	IRR-9	CTGAAGACGGTGAATGAGCTGGC
	IRR-10	TCAGTGCCCTGGACCCCATTTTG
MET ファミリー		
MET	MET-1	CCACTGGTCTCTGGGCACCG
	MET-2	GCAATCCAGAGTTTATGG
	MET-3	CTTCTTGACGGTCCAAAG
	MET-4	CCTTGATAGATTGCAGGC
	MET-5	CGGAGGAATGCCTGAGC
	MET-6	GCAGATTACGCTGTTGC
	MET-7	GGCATGTCAACATCGC
	MET-8	GCCCTCTCTCTGACTTC
	MET-9	CCAGTAGCCTGATTGTGC
	MET-10	GTGTGGACTGTTGC
RON	RON-1	GGATCCTCTAGGGTCCAGCTC
	RON-2	GCCGGCTGTACAGTCAGGAAGTAT
	RON-3	GCCCAAGCATCTTGTCTCTACAGT
	RON-4	ACTGTCAACCCAGTGAGAAAGTGGAC
	RON-5	GACAACGTCAAGTGGCACACAT
	RON-6	GGGGTGTGGCACATAAAGCTG
	RON-7	CTGATAGCAGTGAACCCCTCTTT
	RON-8	CAGGGGGCAGACAACCATGT

(次頁へ続く)

【図 26 - 9】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
MET ファミリー (続き)		
RON	RON-9	GCCAACTAGTTCACG
	RON-10	GCTGATGAGTCTCTCACG
	RON-11	CTATATGTGCCACGGTGACCT
	RON-12	CCATTTACCTATTGCCTCTGAAA
MUSK ファミリー		
MUSK	MUSK-1	CCAGAAGGAACCTCGTCC
	MUSK-2	GGCAGTACTGAACCTCTCC
	MUSK-3	CAGGACTCTACATGCATAGC
	MUSK-4	CCCTTGGATCTCCAGGCTGAG
	MUSK-5	CCAGAGGATGCCGCTCTCTC
	MUSK-6	CCTTAGACACTCACAGTTCCTCTC
PDGFR ファミリー		
CSF1R	CSF1R-1	CCAGTGCAGAGGAGAGGAAC
	CSF1R-2	TGAGGGTCAGGACTTTTGG
	CSF1R-3	AGCCAGCAGCGTGTGATGATGTTA
	CSF1R-4	TGGTACTTGGGCTTCTGCTT
	CSF1R-5	GGGCCCTCATACCCATCTCT
	CSF1R-6	ATCTTGGCCACATGACCATT
	CSF1R-7	GCTTCACTTCTCCAGCCAAG
	CSF1R-8	CCTCACCTTCCCAAGTTTCA
FLT3	FLT3-1	TTTTCTGCAATGATATTTGGGACT
	FLT3-2	TGCCACTGATGATACAAAAGCA
	FLT3-3	CAAACTCCTCAGACCACATTGC
	FLT3-4	AGGGGCTGGAGAGTTTAAAG
	FLT3-5	AAGCCATAAAGGGTCTCTGGT
	FLT3-6	CGAGCCAATCCAAAGTCACATA
	FLT3-7	TCCAATCACATCCAAATCCAG
	FLT3-8	TTAGGGATAGGTGGAGGGATGA
KIT	KIT-1	GATCCCATCGCAGCTACC
	KIT-2	TGGCATAACACATGAACACTCC
	KIT-3	CTGTTGTCTGTGTCCAAAGC
	KIT-4	CAATCAGCAAGGAGTGAACAG
	KIT-5	CCAGTGGATGTGCAGACACTAA
	KIT-6	TTCTAAGTCTAGGGCCCACTCG
	KIT-7	AGCAGGAAGATCATGCAGAAAG
	KIT-8	CCCCTACTCTGGAGTTGGA

(次頁へ続く)

【図 26-10】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
PDGFR ファミリー (続き)		
PDGFRA	PDGFRA-1	CGGAGGAGAAAGTTTCCAG
	PDGFRA-2	GGTAGCCTGGCGGGCAGC
	PDGFRA-3	GCCACGGTGAAGACAGTGGAG
	PDGFRA-4	GGCAGCTGCATCGGGTC
	PDGFRA-5	CCGAGGTATGAAATTCGCTG
	PDGFRA-6	CACGGGCAGAAAGGTACTG
	PDGFRA-7	GGCTGGCCAGACATCATGC
	PDGFRA-8	GGATCCAGAGGTGGCCCCAG
PDGFRB	PDGFRB-1	GCCCACACCAGAAGCCATCAG
	PDGFRB-2	CTCCGTACATTGCGAGG
	PDGFRB-3	CCTTACCACATCCGCTCCATC
	PDGFRB-4	GGCCGTGAGAGCTCAGAGAC
	PDGFRB-5	CATCTCATCATGCTTTGGC
	PDGFRB-6	CGAGTCCCGCATGATGTCTC
	PDGFRB-7	CCTGGCGGCTAGGAACGTGC
	PDGFRB-8	CAGGCCAGGCCAGGAGATGC
PTK7 ファミリー		
CKK4	CKK4-1	CGGGGACTCGGAGGTACT
	CKK4-2	GACCTGCCTCAATCCATTTG
	CKK4-3	GTCTCCAGGATGCACTGC
	CKK4-4	GCGGTAGTATGATGGGAGTC
	CKK4-5	CCATTGCCAGTTCTCAGCCC
	CKK4-6	GCCAGCGTCATCTCGAGTC
	CKK4-7	GCCGAGAGAAGCCCACTAATAAG
	CKK4-8	AGTAGAATGAGGCCAGCA
	CKK4-9	GATTCAGTGGAAAGGCAAGGAC
	CKK4-10	AGATCCACATATTCAGCACCAT
	CKK4-11	CCTGGCAAGGCTCAGGGCTTGG
	CKK4-12	GCCCATCATGCTGTGAGCTTC
RET ファミリー		
RET	RET-1	CTAGCCGAGTCCCTCCAG
	RET-2	GTCTCTCTCCGCTTGAATCTC
	RET-3	GTGACCGGTACGACGAGGA
	RET-4	AGTCCTGAGGGCAAATGTTGAT
	RET-5	GGATCACCAGGAATTTCTCCAC
	RET-6	CAGATACTGCATCCCTGTGAG
	RET-7	CTACCATGGGCGACCTC
	RET-8	AGCTGCTGAGACTTCCCAAA

(次頁へ続く)

【図 26-11】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
ROR ファミリー		
ROR1	ROR1-1	AGGGAGCAGGTTAGAGGGACA
	ROR1-2	CAGTTTCAGCCTCATCAGAATCA
	ROR1-3	CTGTGCCACTATGCCTTCCCG
	ROR1-4	AGGCTTCTTGTGAAATTCATCC
	ROR1-5	GAGTGTGCCCTTTGAAAAATCTA
	ROR1-6	GAGCTTGTGTGACTTGAGAGTCC
	ROR1-7	AGCTCTTACCATGCTCTGAAGAC
	ROR1-8	GCGATGTCTGCTAAATGAGAACC
ROR2	ROR2-1	GGGAGAAGGAGGAGCGGACG
	ROR2-2	CTCTCCAGCACCTCGCACTCG
	ROR2-3	ATCTTCTGCCACTTCGTGTTT
	ROR2-4	CGTGCGAACAGTAGCTGAAGAT
	ROR2-5	AGCTGGTCTGCGTGGTGTTC
	ROR2-6	AGCTGGTCTGCGTGGTGTTC
	ROR2-7	CATGATCGAGTCTGGAACGAG
	ROR2-8	CTGAGTATGGTGTCTTCTCAAAGG
ROS ファミリー		
ROS1	ROS1-1	CAAAACAAAGCAAAATCCATCAGC
	ROS1-2	TCTGCTTCTGGACCCCTCACC
	ROS1-3	TGCAGGGACACAGAGAACCA
	ROS1-4	CAGGTACATCCACGATGA
	ROS1-5	TCCTACCTCGCATCCCTTT
	ROS1-6	TCCACCACTGAATCCACCA
	ROS1-7	TTTGTGTGGCTGCTGAATGG
	ROS1-8	TTGCAGCATTTTCCACTTGGT
	ROS1-9	GGGCCCAAAACATCTCTGT
	ROS1-10	TGCAGAAATTCGGTGCAAGGT
	ROS1-11	TGACTGGATTTCAGGCACTC
	ROS1-12	ATGAGCTGCACTGCCTCTGG
	ROS1-13	CAGGAAAAACAGCTCTGACTTGAA
	ROS1-14	TTGGACTTCCATGTGCAAAACA
	ROS1-15	GCATCTCAAATAATTTACAGAACCAGA
	ROS1-16	TGCATCCGTTTCCAAAGTAGACA
	ROS1-17	CCTTGGTTGACCTGTGAGACCTG
	ROS1-18	TTTGAGATTATAGACCACCATGACA
RYK ファミリー		
RYK	RYK-1	CGGCCGACGCTCTCTTTC
	RYK-2	CGTCTCTCTATCCGCAAGGT
	RYK-3	CAGACGACTCAGTATCTGAGAGCA
	RYK-4	TGGAGAGGAGTACAGCTAGGC

(次頁へ続く)

【図 26-12】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
TIE ファミリー		
TEK1	TEK1-1	CAAACCGCTGGGTTTTTGAA
	TEK1-2	CCCATAGGGGTGAGGAGAC
	TEK1-3	TGCACACGTTTGGCAGAACT
	TEK1-4	CGAGCTTGAAATATTGGTTGC
	TEK1-5	ATCGGACTCCCTCCTCCAAAG
	TEK1-6	GCATCCATCCGTAACCCATC
	TEK1-7	GTGATTGGGGAGGGCAATT
	TEK1-8	TCCTTTGGCAGAGGCATGTT
TIE	TIE-1	CAGTCAGGCCACAGCATCT
	TIE-2	ATAGGGGTCTGGGAGGCAGA
	TIE-3	TGAACAGGCCTGCAGAGAGG
	TIE-4	ACAGGCCGAGCAGGAAAC
	TIE-5	CTGCGAGTGAGCTGGTCTT
	TIE-6	TTCTCCCGCAAGTCAAGAT
	TIE-7	GATCAAGAAGGACGGGTGA
	TIE-8	CAGCAGAGCCAGTTCTGG
TRK ファミリー		
NTRK1	NTRK1-1	AGCTGGGAGCGCACAGAC
	NTRK1-2	CGTTGACCTGAACAGAGACCT
	NTRK1-3	CTGGGAGGAGGAGGACT
	NTRK1-4	CAAGGAGCAGCGTAGAAAGG
	NTRK1-5	GTCACCAACGGCAACTACAC
	NTRK1-6	CCACATCTCCCAACAC
	NTRK1-7	AGATGCTGGTGGCTGTCAA
	NTRK1-8	CTATGGGGATGCTGAGG
NTRK2	NTRK2-1	GAGTTAAGAGAGCCGAAGC
	NTRK2-2	GGTCTGAGGTTGGAGATTG
	NTRK2-3	TGTAGTGTGGCAGGTGATCG
	NTRK2-4	TGGAGATGTGATGGAGTGG
	NTRK2-5	TCTCGGTCTATGCTGTGGTG
	NTRK2-6	ACATCCCAAGTCCCGATT
	NTRK2-7	GTGAAGACCTGAAGGATGC
	NTRK2-8	TGAGGAGTACGTTGGGAAGG
NTRK3	NTRK3-1	AGACGCTGAAGGATTTTGC
	NTRK3-2	AAGCCATTGCTCTCACTCGT
	NTRK3-3	ACGAGAGGTTGACAATGCTG
	NTRK3-4	CAATGACAGGATGCGAGT
	NTRK3-5	GCTTTTGCCTGTGTCTGTT
	NTRK3-6	CTGTAATAATCCGTGCTGAGA
	NTRK3-7	CGACCAAGGACAAAGATGCT
	NTRK3-8	GAGGTGGAAGGAGATGTGA

(次頁へ続く)

【図 26-13】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
VEGFR ファミリー		
VEGFR1	VEGFR1-1	GATTACCCGGGGAAGTGGTT
	VEGFR1-2	CGCCTTACGGAAGCTCTCTAT
	VEGFR1-3	CCACGCCCAAGTCAAAATCTTA
	VEGFR1-4	TTCTTCCCAAGTCCCAACTTT
	VEGFR1-5	GCAACATGGGAACAGAAATTGA
	VEGFR1-6	CACACTGTCTATCCAAAGGAAC
	VEGFR1-7	GCGACTCTCTTCTGGCTCTAT
	VEGFR1-8	TGGAGACCCACCTAAGGAGAAG
	VEGFR1-9	CCCGATTATGTGAGAAAAGGA
	VEGFR1-10	TGGCTCCCATGGAAAGATAAAG
VEGFR2	VEGFR2-1	CTGTGCGCTCAACTGTCTCT
	VEGFR2-2	TGGGTTTTTAGGTCTCGGTTT
	VEGFR2-3	TTGTGCTGTAGGGTATAGGATTT
	VEGFR2-4	CTCTCTCCGACTTTGTG
	VEGFR2-5	GAGGACTTCCAGGGAGGAAA
	VEGFR2-6	CATGACGATGGACAAGTAGCC
	VEGFR2-7	CCAGGAAAAGACGAACTTG
	VEGFR2-8	AAATTGTTTCTGGGGCCATC
	VEGFR2-9	GAAGAAGCTGGTTAAATCTGTGA
	VEGFR2-10	CTCATGTGATGTCGGGAGT
VEGFR3	VEGFR3-1	GACGGCCTGGTGAGTGACTACT
	VEGFR3-2	GTGTGTGGCCTTGACACATAC
	VEGFR3-3	CCAACAGACCCACAGAACTC
	VEGFR3-4	CGTACTGTAGCTGTGCGCTTG
	VEGFR3-5	TCTGCCATGTACAAGTGTGG
	VEGFR3-6	GCTGGCATCGTAGGACAGGTAT
	VEGFR3-7	GGTCTCTCTCTCTCATCTTC
	VEGFR3-8	CCCAGAGAGAAGATCTCCACGA
	VEGFR3-9	CTGAAAGCATCTTCGACAAGGT
	VEGFR3-10	AGTCTGCAGAGAGGAAGAGGA
AATYK ファミリー		
AATYK	AATYK-1	GACGTGTACGCTCTGCCACTC
	AATYK-2	CACACAGGTAGGACAGCAGCAG
	AATYK-3	CTGGTACGAGGTGATGCAATTCT
	AATYK-4	CTCGAAGAGGCGAGGACAGAA
	AATYK-5	ACTACCTCCGAGAAGCTTGG
	AATYK-6	CTGACGTGTGCGTGAAGAT
	AATYK-7	AGCAGTGAGGATGAGGACACG
	AATYK-8	AACTCAGAGCTGTTGCCCTCTGAT
	AATYK-9	CTCCAGATTTTCTGCTGAC
	AATYK-10	ACCTTCTCGGTCAACATCCTC

(次頁へ続く)

【図 26-14】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
ROR ファミリー		
LMTK2	LMTK2-1	GTTTGGCAGAAGCAACGTGT
	LMTK2-2	TTCCAGGTACCCCAAGTCACA
	LMTK2-3	GCGATTCCCTACCTCCTGGT
	LMTK2-4	TTCCGGTCACGGTGAGGACTT
	LMTK2-5	GCCGAACACAAACAGCAGAG
	LMTK2-6	GGATCAAAATTATCTTGGTGCATAA
	LMTK2-7	AAGCCCCGTAAGATTTTGGACA
	LMTK2-8	AGTCCGAGGAGAGGGCAGAC
	LMTK2-9	CCAGCAGGGTGAGTGTAGGG
	LMTK2-10	AGGCAAGGAGTTCTGTTCTGTG
	LMTK2-11	CTTAGCAGCGGCGATGACTT
	LMTK2-12	AGCAAAATGGCGAGTGGATGT
LMTK3	LMTK3-1	GCGCGTTTTGGTGGAAG
	LMTK3-2	ATTGGCAGGGAGACCTCAG
	LMTK3-3	GTCCGCTTCAAGGAATTTGA
	LMTK3-4	CAGGGACCATGATGTTGCTCT
	LMTK3-5	GCCACAGCAACTACAAGGA
	LMTK3-6	GTCCAGGGGGTCCCACTG
	LMTK3-7	CGAGTACTACATCCGCTTGGG
	LMTK3-8	AGGGACCCCTTCTCCTC
	LMTK3-9	GAGACCGAGACCCCTTTTTC
	LMTK3-10	GTTCCAGCGTCCCGTTCT
	LMTK3-11	GAGAAGACGCCCGAGAGTT
	LMTK3-12	GTGGAAGGAGACCATCTTGC
	LMTK3-13	AACAGCGAGCAGATCAAGC
	LMTK3-14	CCGTATCCACAGAGGATTC
Styk ファミリー		
STYK1	STYK1-1	ACCTGGCTCAGGAAATGCAG
	STYK1-2	AATTCAGCGCCAAAGGAC
	STYK1-3	AGGCTGCTGCACTGAAAGC
	STYK1-4	TTGTGTCCCTGGGAAAGACC
非受容体チロシンキナーゼ		
A6 ファミリー		
PTK-9	PTK9-1	GGAGGAGCAGCCACTTCTCTG
	PTK9-2	CGGCTCTTGCACTAGAAATACA
	PTK9-3	GGGTGTGGACACTAAGCATCAA
	PTK9-4	CGTATGAAAACAGTGTGACAAAA

(次頁へ続く)

【図 26-15】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
ABL ファミリー		
ABL1	ABL1-1	TTTCAGCATCCCCCTGTGAAT
	ABL1-2	AGGGCTTCATGTTCCACAAA
	ABL1-3	CAGGGAAGAAGGAATCATCG
	ABL1-4	TGGTGTCTCTCTTCAAGGCT
	ABL1-5	GAGGGCTGTGGAAGAAATA
	ABL1-6	CCTGCAGCAAGGTACTCACA
	ABL1-7	GAAATCCACCAAGCCTTTGA
	ABL1-8	AGAGCCGGCTTCTCACTTTT
	ABL1-9	CAGTCCACGGGAAGACAGTT
	ABL1-10	GGGTTTTCCGAAGAGACACTC
	ABL1-11	CAGCTTGCATCAGCATC
	ABL1-12	GGAGCAGGAATCCACAGAT
ARG	ARG-1	AGCCGAGGAGGAATGTGAC
	ARG-2	GGGGGACACCATAGACTG
	ARG-3	GAGCTGTACACCATCACTCCAC
	ARG-4	AATGCTGGAGTCATGGAACATGG
	ARG-5	GTGGGAAATGCTACCTATGGA
	ARG-6	CCCTGAGGACATGGAAGATGTA
	ARG-7	AAACTCTACATCTTCCATGTCTC
	ARG-8	CCTCCAGCTTTCCACT
	ARG-9	CCTCAGAGAGCCAACTGCCC
	ARG-10	TTCCCTCTCCCTCAGAAAT
ACK ファミリー		
ACK1	ACK1-1	AAGGGGACGCAGGATGTAG
	ACK1-2	GTCCAACACGATCCAGAG
	ACK1-3	AACCTCATCCGCTCTACG
	ACK1-4	TGTGGATGAAGCTGTTCTGC
	ACK1-5	CTCGCAACGTGGTGACCT
	ACK1-6	CCTCATGCACTCTGCTGTA
	ACK1-7	GCCGAGGATGAGGATGACT
	ACK1-8	GCTCGGGCAGCAAGTAATAG
	ACK1-9	CTGCCTGTGCTCTGCTG
	ACK1-10	TGGTTCTCTCCAGTCTGTC
TNK1	TNK1-1	TAGGGCTGCCCTGAGC
	TNK1-2	ACCCCAACATCCACAGC
	TNK1-3	CCATCAAGGTGGCTGACTTCGGGC
	TNK1-4	GGGCTCCAGGCATTCCTATGGGGTG
	TNK1-5	CAGCCCTCTAGGGAGAGGC
	TNK1-6	GGGACCTAGGCTTTTCATGC

(次頁へ続く)

【図 26-16】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
CSK ファミリー		
CSK	CSK-1	TCTCCTTGCAACCATACTC
	CSK-2	GAGCTGCACCAAGTTGCTAT
	CSK-3	TTACCGAGGGAACAAAGTCG
	CSK-4	ACAGGTGGGTCCAAGAGAGA
MATK	MATK-1	CTGTGACCACTTGCTCAGTGTG
	MATK-2	GATATTCTTACGGCCACCTTT
	MATK-3	GTGGAGCATTACAGCAAGGACA
	MATK-4	GCCGCACCTCTCCACTCTCTC
FAK ファミリー		
FAK	FAK-1	GTGAGGCGTGGGAGGAAG
	FAK-2	ATCCAGCTTGAACCAAGAGC
	FAK-3	ACCCACCAAGGAGTGGAAATA
	FAK-4	AGCCGCGAGTACCATCTATTA
	FAK-5	GAGATCCTGTCTCCAGTCACAG
	FAK-6	CCGAGCAGCAATGTCCC
	FAK-7	CCTGTATGCCTATCAGCTTAG
	FAK-8	CAGCGCTGATCTTCTTCC
	FAK-9	GTTGCCAACCCATCTG
	FAK-10	GCTGGTGAAGGCTAGAG
PYK2	PYK-1	CGGCCGACTTACCTGTACTTG
	PYK-2	TTCCGGAGCTGTTGGTAAAAAT
	PYK-3	GAAGCCGAGTGGAGGTATGA
	PYK-4	CAGCCTCTGCTAGGGATGAG
	PYK-5	CTTCCAGCAGTACGCCTCGC
	PYK-6	CACGCAGTTGATGCTCTCCAGG
	PYK-7	CTCACCCTCGTGTACTAC
	PYK-8	CCATCTGCTTCTGCTGTTGTCC
	PYK-9	CTCCCGTTAACTCACTGCACAC
	PYK-10	ATCTTTGTCAACGTCACCTCTGT
FES ファミリー		
FER	FER-1	GCTGATTAGAAGGCTC
	FER-2	CCACATGATCTCATTTGCC
	FER-3	GAACAACGGCTGCTAAAG
	FER-4	GCCAGTAATTCTCCC
	FER-5	GGTGTAGTTCTGCTGAATCC
	FER-6	CCTGAAGGCTGAGTTTGG

(次頁へ続く)

【図 26-17】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
FES ファミリー (続き)		
FES	FES-1	AGGCGCTCCAGGAGCAG
	FES-2	GCAGGAAGCCTTGGTACTCA
	FES-3	GCAGGAGGAGATGGCTTG
	FES-4	ATCCACAGCAGCAGCAG
	FES-5	AAGTTCTCGCTCCCTCCAC
	FES-6	AGGCTGATAGACCCCATC
	FES-7	TACAGCCACCCCAACATCG
	FES-8	AGGGACACAGAGGACACG
FRK ファミリー		
BRK	BRK-1	CCTGGGCCCCAAGTATGTG
	BRK-2	AACCCGAAGTCCCAACTTT
	BRK-3	ATTGGGATGACTGGGAGAGG
	BRK-4	GTATTGGACGACACTCCAC
FRK	FRK-1	AGGTGGATCGCAGAGCTAAGG
	FRK-2	TCATTTGGATCCATTGAACCTG
	FRK-3	GTGGACCAATGGGAGATAGACC
	FRK-4	AAACTGATTGTGCAGTTGGTTGA
SRMS	SRMS-1	GCCCAGCGTGGTGACCCC
	SRMS-2	CACAGGCTCCCGCCGAGCAC
	SRMS-3	GAAGGGCTCGGGCAGAGCGG
	SRMS-4	GAGGACTCAGGGTGGCATCTG
JAK ファミリー		
JAK1	JAK1-1	AACACTGGACAGCTGAATAATG
	JAK1-2	TCGTAGTAGAGAACGTTTCCACC
	JAK1-3	ACTTCCATGTTACTGATTTCACAGA
	JAK1-4	GATCACTTTTATCTTCTTCTTCAG
	JAK1-5	CACGAGAACACATCTATTCTGG
	JAK1-6	GCTATGTGTTTACCTCCACTCTC
	JAK1-7	CAGCCAACCTGAAGTGAC
	JAK1-8	TTGATAACTGTGGAATTTAAATG
JAK2	JAK2-1	GCAGGCAACAGGAACAGATGTG
	JAK2-2	ACCACTTCCAGGTTCTTTTACTTC
	JAK2-3	TTTTGACAAGGAAGCGAATAAGG
	JAK2-4	TGGCCAAAGGCTTTCAATTAATA
	JAK2-5	GTACCAACCTCACCACATTACAG
	JAK2-6	CTATCTCATATTTGTAACATGTC
	JAK2-7	CTTTCAGACCATCATACGAGATC
	JAK2-8	ATCTACTTTGGTCTCAGAAATGAGG

(次頁へ続く)

【図 26-18】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
JAK ファミリー (続き)		
JAK3	JAK3-1 JAK3-2 JAK3-3 JAK3-4 JAK3-5 JAK3-6 JAK3-7 JAK3-8 JAK3-9 JAK3-10	CGCCCTTCGAAAGTCCAG GCCTGCTTGATGCTAATGTCTA CAAGGAGCAGGGTGAGTG CAAGGGGGTTCTGGACACA ACTCCCAGCACTTCTTCTGC GGCCTTTGTCTCCAGATAGT TGCTGCTGAAGGTCTAGGATGC GCTGAAAGTCCCTCTGCTGGTC CTGCCAAGACCCACGAT TCACACAGCCAGTCAACAGA
TYK2	TYK2-1 TYK2-2 TYK2-3 TYK2-4 TYK2-5 TYK2-6 TYK2-7 TYK2-8 TYK2-9 TYK2-10	CTGAGGCCAGAAATTGCTAAGT CACTGTCCCGGATGTAGCAG TGCTCATGGTCAATACCTAGCC CATGATGATGAGATTGGAGTTTC GATGACTGCTTCTCTCTGCGTC CGGAGGGAGCTGCGGCTCTGC GGGAGGAGCGGGTGGAGAGG GTCCAGCAGCACGTTGCGGCG ACCAAGGCGAGAAAGTCGCTGC TGGAGCAGGGAGCAGGAGGC
Src-A ファミリー		
FGR	FGR-1 FGR-2 FGR-3 FGR-4	CCCTGTTCATTGCCCTGTAT CGATGAGCAGGTTGCACAG CGAGCACTACATGGAGGTGAAT GGAAGAACAGCTCTGGGGATT
FYN	FYN-1 FYN-2 FYN-3 FYN-4	CCAGTCTGCCTCTGTTGTAGA CGATGAAAACACAAAGGTAAGGTC GATCAAGAGACTGGGAAATGGGC CTCAGTGTACGTTAGACTAGGAC
SRC	SRC-1 SRC-2 SRC-3 SRC-4	CGAGACCCCTGACTCCACACC GCCAGCTTGACCTCCAGCC TGGCCTACTACTCCAAACACG CAGGATCCAAGCCGAGAAG
YES1	YES-1 YES-2 YES-3 YES-4	GATTTGATAATGGGCTGC GCTTCTGGCATCATTTGTACC CATGGAATGGAACACGAAAG GCAACCATATCTGGGATTC

(次頁へ続く)

【図 26-19】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
Src-B ファミリー		
BLK	BLK-1 BLK-2 BLK-3 BLK-4 BLK-5 BLK-6	TGGGACTGGCTTTTGTCTTA GGCACCTTTGTGGTTTCAC TAGATCACAGGGTCGGAAGG TTCATGCGCTCAATGTATGC CGAGTACATGGCCAGAGGAT GCTGTAGAAAAGGGCAGAGG
HCK	HCK-1 HCK-2 HCK-3 HCK-4	ATCAGAGGCTTAGAGGCCAGTG TCTTCTCCAGCTTGAGGGATTC GACGGGCTCTGCCAGAAA GGGAGTAGGAAGGGGGTGTG
LCK	LCK-1 LCK-2 LCK-3 LCK-4	TGGCTGCAGCTCACACC GTTGCAGCTGCTTCATGAGGTT AGGTGTGGATGGGGTACTACAA TCATGTGCAGAGTCCATATGTGC
LYN	LYN-1 LYN-2 LYN-3 LYN-4	TGAACCTAAGTCACCGTGGAGC CAAGCCTTTTCAACACTTGATGG CTTGATTAGTCCCAAGCCACAG GCACATGAAATCATAAGTGAACC
SYK ファミリー		
SYK	SYK-1 SYK-2 SYK-3 SYK-4 SYK-5 SYK-6	GCTGGAGAGCGAGGAGGAG TGAGATTATTCACCCGCTGA GGAGGCCGTCACCACTTCC GCCATAGGAGAAATGCTTCC GGTACGCTCCGGAATGCATC GCTCTGTGATCAAAGGCAGC
ZAP-70	ZAP70-1 ZAP70-2 ZAP70-3 ZAP70-4 ZAP70-5 ZAP70-6	TCAGAACCGGCTCTCCATT AGGCTCCTCTCAGGCAGTA GCCGAGCGCAAACTTTACT CACATTGCTCACAGGGATCT ACCAGCTGGACACCCCTTA GTAAGCAATGCCCTCAGCTC
TEC ファミリー		
BMX	BMX-1 BMX-2 BMX-3 BMX-4 BMX-5 BMX-6	TGGTGCTCAAAGCAGTAAC GCAACATCTTCACTGCTGCT CCCAGCCACCATCTTCAAGTA GTAATTCAAGCAGGCGATTG CCATCCCAAGCTGGTTAAAT TCAGGAGCAGCATAAACAAA

(次頁へ続く)

【図 26-20】

Fig. 26 (前頁からの続き)

遺伝子	オリゴ名	配列
TEC ファミリー		
BTK	BTK-1 BTK-2 BTK-3 BTK-4 BTK-5 BTK-6	TCAATGCATCTGGGAAGCTA GCCATTTTTATCTCGTGCT AAAAGGTTGTGGCCCTTTATGA GTCTCGGTGAAGGAACTGCTTT GGAAATTGATCCAAAGGACCTG GCCTTTGCTCAGAAGCCACTAT
ITK	ITK-3 ITK-4 ITK-5 ITK-6	ACTGCCTGCTGACAGTTCT GCACCACTTTGGGATGAGAG ACCCCTCAGAGCTCACTTTTGT GGTGGCAGCTTCTAATGCTCTA
TEC	TEC-1 TEC-2 TEC-3 TEC-4 TEC-5 TEC-6 TEC-7 TEC-8	AGCCGGTTCAGCCAGAATAC CCCGTTACGTAATTACTTGGGATA CACCCGGATGTGAAAAATACAA CTCACCCTCCAAACAGTCCAC CCAGTCAACCAAGGCTGTACAC CCTCGAGTAACCATGGTTACAC TCCTCCGACAGAGACAAGGT TCAAGTGCCTGAGGAATGAA
TXK	TXK-1 TXK-2 TXK-3 TXK-4	AGTAGAGCACCCGAGAAGAACT TGAAATCCTCTTCAAGCATGGA GGTGAATGGCGGTACATATCC GGGTTGGCATTCTGTTTC

【図 27-1】

Fig. 27

遺伝子	遺伝的変異	オリゴ名	配列
受容体チロシンキナーゼ			
AXL ファミリー			
TYRO3	I346N E489K	TYRO3-2-1 TYRO3-2-2 TYRO3-1-5 TYRO3-1-6	TGTGCCTCTCAGAGCTGTTT GCTTATACTCCAGAGAGTGGAGA GGGAGAGGCAGGTAATGATG CTGATTCTCTGAGCAAAACC

(次頁へ続く)

【図 27-2】

Fig. 27 (前頁からの続き)

遺伝子	遺伝的変異	オリゴ名	配列
EPH ファミリー			
EPHA2	M631T	EPHA2-2-1 EPHA2-2-2	CATCCATCTGTGTCACTCG GACAGAGCCCTGCTAAGTG
EPHA3	W924R	EPHA3-1-1 EPHA3-1-2	TGTCTCCCTTTGGTGTITTT TCATGTCAAGCCAAGAAAGTT
EPHA5	A672T R981L	EPHA5-G-C3 EPHA5-G-C4 EPHA5-G-D1 EPHA5-G-D2	GCTGGTCTTGCAGTTGAAT TCACITTTGAATGCAAGCCAAT CCACGGCCCATAGTTTACATTAG TTCITTTGAGAGCTGCCACACAT
EPHA10	G749E	EPHA10-1-1 EPHA10-1-2	CACAGGAAGCACCTTGATGA GGTGTAGACAGCCTCTGATCG
EPHB2	Q722X	EPHB2-G-C3 EPHB2-G-C4	CCTGTGTTCTCACCACCATCT TAGGTGGGCTCTGAGGTATCGT
EPHB4	I610T	EPHB4-G-C3 EPHB4-G-C4	GGGTTTGGGGCTAAAGCTATG ATTGCCACACAGCTCTCCTTCT
FGFR ファミリー			
FGFR1	V427_T428Del	FGFR1-G-B2-5 FGFR1-G-B2-6	GAGTGACTTCCACAGCCAGATG CCCTGCATCTCTGCATCTGTAA
FGFR4	G388R	FGFR4-G-B1-1 FGFR4-G-B1-2	CTACAGCTTCTCCGTGTGTGT GCAAAAGTGGGAGACTTGGTTCT
MET ファミリー			
MET	T1010I / D981_E1027del	MET-G-D3 MET-G-D4	ATTGTCGTCGATTCTTGTGTGC CCTGGATTGTAAAGAGAGCTCG
RON	R523Q R627fsX23 R813RQ R1335G Y884_Q932del A1022_K1090del	RON-G-C1-3 RON-G-C1-4 RON-G-C1-5 RON-G-C1-6 RON-G-C2-1 RON-G-C2-2 RON-G-E3 RON-G-E4 RON-G-D1 RON-G-D2 RON-G-D5 RON-G-D6	TGTGGGATCACAGACTCTCCAT AGCCTGTCCCACTCTTACCTGT GCATGCATCTAGCCCTGTGTAA CAGACACTCAGTCCCATGACC ACTGCCTCTTTGCCCACTCT ATTAGCCAGGAACCCCACT GGAAGGCAGGACTGGAACAGTA GTTCTGGACGCACATTCTCTC GGTGGCAGGGAATCTGAGTG GCACCACTCTACCCAGGATATG ACCAAGGATTCTCTTCCACAG GTCTGCATCTCTGACCTCAT

(次頁へ続く)

【図 27 - 3】

Fig. 27 (前頁からの続き)

遺伝子	遺伝的変異	オリゴ名	配列
PDGFR ファミリー			
FLT3	M227T	FLT3-G-A1 FLT3-G-A2	TGGGCTTGTTTACCTTTTGACC TGCAATTTACTGTGACCTGAAGGA
ROR ファミリー			
ROR1	M518T	ROR1-G-C1	AGAATTGGGTGAGTGTGCCTTT
ROR2	T245A	ROR1-G-C2 ROR2-G-A3 ROR2-G-A4	TATTCATGCCAGCTGCAATCT CTGCAAATCAGAGCAGGTGATG ACATTTCAAGGGCCCTACACTC
ROS ファミリー			
ROS1	C76fsX D2213N/ K2228Q / S2229C	ROS1-G-A3 ROS1-G-A4 ROS1-G-I3 ROS1-G-I4	CCTGCAGTGAGCCACAAGACT CCTTCCTGACCTCTAGTCACAT AAAATGACCCTACCTGGGTTATCA CTTGAGGTCCAACTGGTGTGT
TRK ファミリー			
NTRK1	L585fsX82 H604Y/ G613V	NTRK1-G-D3 NTRK1-G-D4 NTRK1-G-D5 NTRK1-G-D6	GGTGGCTGTCAAGGTGAGAC CCTTCCTGATCTTTCTGGTGT CATCTGGAGTTCAAGGAGCTG GTGCTGTAGATATCCCTGCTCA
NTRK3	E402_F410delinsV G466_Y529delinsD R711_V712ins16	NTRK3-G-B1 NTRK3-G-B2 NTRK3-G-C7 NTRK3-G-C8 NTRK3-G-D1 NTRK3-G-D2	ACTGCATCGAGTTTGTGGTG CAGTGTGCCCTAACATGCAC TTGTGATGGGAACAGTAGTTGG TGGCTCAGGCTATTCTTCAAGT AATGATCCTTGTGGATGGACAG GAAGCACGTAAGAACAATGC
VEGFR ファミリー			
VEGFR2	Q472H / C482R	VEGFR2-G-B3 VEGFR2-G-B4	GTAGGCTGCGTTGGAAGTTATT CCATCCTTCCATTAAAGAGAGA
VEGFR3	G890H	VEGFR3-G-D1 VEGFR3-G-D2	CCGTACAGCTCACCTGCAACT TGGAGGGGGAGGGTTACTA
AATYK ファミリー			
AATYK	F1163S	AATYK-G-C3 AATYK-G-C4	CTTCTGTCTGCCTTCTTCG CACTACTGGCTGTCTGTGCCA

(次頁へ続く)

【図 27 - 4】

Fig. 27 (前頁からの続き)

遺伝子	遺伝的変異	オリゴ名	配列
非受容体チロシンキナーゼ			
ABL ファミリー			
ABL1	S991L	ABL1-G-E1 ABL1-G-E2	GAGTCTGGTTGATGCTGTGAAC CAGAACGTGTAGAGTTTTTGC
ACK ファミリー			
TNK1	D472_R473del M598delinsEVRSHX	TNK1-G-B1 TNK1-G-B2 TNK1-G-C1 TNK1-G-C2	GGACAGGACCAGAGTGAAGC AGGATGCCAGCAGACAGAAT AAAGAAAACCCACACAATC GTCGGGACCTTGTTCTGGTT
FAK ファミリー			
FAK	L926PWL	FAK-G-D1 FAK-G-D2	TGGGAATCATTTCTCTCACCA ACCCCAAGCATCCTGGTTTAAT
PYK2	G414V K838T	PYK2-G-B1 PYK2-G-B2 PYK2-G-D3 PYK2-G-D4	CTTCTCCTCTACCCCTTGG GCTCCCTCTGAAGGCTAGGT GCACCCATCTGTGCTCCTTT TCAGGAAAAGGCCATGTAG
FES ファミリー			
FES	S72_K129del E413fsX131	FES-G-A1 FES-G-A2 FES-G-B1 FES-G-B2	TGTATCTGCCTTCTCCTTCTC TCCTCTCCCTGACTCTCAGAAC AGAGGCAAGTGCTGCAAGA GAACTTGGGGCGGAAGAT
FRK ファミリー			
FRK	G122R	FRK-G-A1 FRK-G-A2	TCAGGACCTCTCAGACAGAACA CCTTTTTGGCTTTCACTTTCTC
JAK ファミリー			
TYK2	I684S E971fsX19	TYK2-G-C3 TYK2-G-C4 TYK2-G-D1 TYK2-G-D2	CCCCAACTCACTTTCAACC ACAGGCCACACACCAGGTA GTCTTGGCATCTGGGTGAG AGCCCAAGCTGAAGAGGAAG

(次頁へ続く)

【図 27 - 5】

Fig. 27 (前頁からの続き)

遺伝子	遺伝的変異	オリゴ名	配列
SRC-A ファミリー			
YES-1	K113Q	YES1-G-A1 YES1-G-A2	TTTCCCTCTGATAGGTGGTGTTA ATACGACTGGAAGCAGACCATAA
SYK ファミリー			
ZAP70	K186fsX P296_S301del	ZAP70-G-A1 ZAP70-G-A2 ZAP70-G-B1 ZAP70-G-B2	CCACCATGCACAACCTACCTG CCAACTGCACACTCACGTCT CCCTAGAGTCCACCCCTCATGT CAAACCTGCTGTGAGACAGACATC
TEC ファミリー			
BMX	S251del	BMX-G-B3 BMX-G-B4	GGGCAAATCCAGTCAAGATG CATGGATGCTGGCTAGGAAT
TXK	R336Q Y414fsX15	TXK-G-B1 TXK-G-B2 TXK-G-B7 TXK-G-B8	CAGGAAAGGAAATCTGCTTGA CCTGGCATACACTCAGTAGCA TTGTTTGGGGAGGAAACATT CTCTGCGGAGTGGAAAACCT

【図 28 - 1】

Fig. 28 受容体チロシンキナーゼ

Gene	Gbk-ファイル	Gene	Gbk-ファイル
ALK ファミリー		FGFR ファミリー	
ALK	NM_004304.3	FGFR1	NM_000604.2
LTK	NM_002344.3	FGFR2	NM_023031.1
AXL ファミリー		FGFR3	NM_000142.2
AXL	NM_021913.2	FGFR4	NM_002011.2
MER	NM_006343.1	INSR ファミリー	
TYRO3	NM_006293.2	IGF1R	NM_000875.2
DDR ファミリー		INSR	NM_000208.1
DDR1	NM_013994.1	IRR	NM_014215.1
DDR2	NM_006182.1	MET ファミリー	
EGFR ファミリー		MET	NM_000245.1
EGFR	NM_005228.2	RON	NM_002447.1
HER2	NM_004448.2		
HER3	NM_001982.2		
HER4	NM_005235.1		

(次頁へ続く)

【図 28 - 2】

Fig. 28 (前頁からの続き)

受容体チロシンキナーゼ (続き)

遺伝子	Gbk-ファイル	Gene	Gbk-ファイル
EPH ファミリー		ROR ファミリー	
EPHA1	NM_005232.2	ROR1	NM_005012.1
EPHA2	NM_004431.2	ROR2	NM_004560.2
EPHA3	NM_005233.3	ROS ファミリー	
EPHA4	NM_004438.2	ROS1	NM_002955.2
EPHA5	NM_004439.3	RYK ファミリー	
EPHA6	XM_114973.4	RYK	NM_002958.1
EPHA7	NM_004440.2	TIE ファミリー	
EPHA8	NM_020526.2	TEK1	NM_000459.1
EPHA10	AJ872185.1	TIE	NM_005424.2
EPHB1	NM_004441.2	TRK ファミリー	
EPHB2	NM_017449.1	NTRK1	NM_002529.2
EPHB3	NM_004443.3	NTRK2	NM_006180.2
EPHB4	NM_004444.3	NTRK3	NM_002530.1
EPHB6	NM_004445.1	VEGFR ファミリー	
MUSK ファミリー		VEGFR1	NM_002019.2
MUSK	NM_005592.1	VEGFR2	NM_002253.1
PDGFR ファミリー		VEGFR3	NM_182925.1
CSF1R	NM_005211.2	AATYK ファミリー	
FLT3	Z26652.1	AATYK	XM_290778.1
KIT	NM_000222.1	LMTK2	NM_014916.2
PDGFRA	NM_006206.2	LMTK3	XM_055866.6
PDGFRB	NM_002609.2	STYK ファミリー	
PTK7 ファミリー		STYK1	NM_018423.1
CCK4	NM_002821.3		
RET ファミリー			
RET	NM_020975.2		

非受容体チロシンキナーゼ

遺伝子	Gbk-ファイル	遺伝子	Gbk-ファイル
A6 ファミリー		ACK ファミリー	
PTK-9	NM_002822.3	ACK1	NM_005781.4
		TNK1	NM_003985.1
ABL ファミリー		CSK ファミリー	
ABL1	NM_007313.2	CSK	NM_004383.1
ARG	NM_007314.1	MATK	NM_139355.1

(次頁へ続く)

【図 28 - 3】

Fig. 28 (前頁からの続き)

非受容体チロシンキナーゼ (続き)

遺伝子	Gbk-ファイル	遺伝子	Gbk-ファイル
FAK ファミリー			
FAK	NM_005607.3	FGR	NM_005248.1
PYK2	NM_173174.1	FYN	NM_002037.3
FES ファミリー			
FER	NM_005246.1	SRC	NM_005417.3
FES	NM_002005.2	YES1	NM_005433.3
FRK ファミリー			
BRK	NM_005975.2	SRC-B ファミリー	
FRK	NM_002031.2	BLK	NM_001715.2
SRMS	NM_080823.2	HCK	NM_002110.2
JAK ファミリー			
JAK1	NM_002227.1	LCK	NM_005356.2
JAK2	NM_004972.2	LYN	NM_002350.1
JAK3	NM_000215.2	SYK ファミリー	
TYK2	NM_003331.3	SYK	NM_003177.3
		ZAP-70	NM_001079.3
		TEC ファミリー	
		BMX	NM_001721.4
		BTX	NM_000061.1
		ITK	NM_005546.3
		TEC	NM_003215.1
		TXK	NM_003328.1

【図 29 - 1】

Fig. 29

受容体チロシンキナーゼ

遺伝子	変化	参照
ALK ファミリー		
ALK	I1461V	HO dbSNP:1670283
AXL ファミリー		
MER	G328S	HO
MER	R466K	HO dbSNP:7604639
MER	I518V	HO dbSNP:3811635
MER	H628Q	HO
MER	R794A	HO
MER	P888S	HO dbSNP:1131246

遺伝子	変化	参照
DDR ファミリー		
DDR1	DEL506-542	HE アイソフォーム2
DDR1	DEL666-671	HO
DDR2	S642A	HO
EGFR ファミリー		
HER3	G1064E	HO
EPH ファミリー		
EPHA1	A398G	HO
EPHA5	E232K	HO
EPHA5	F563SV	HE
EPHA5	DEL597-619	HO アイソフォーム2

(次頁へ続く)

【図 29 - 2】

Fig. 29 (前頁からの続き)

受容体チロシンキナーゼ (続き)

遺伝子	変化	参照
FGFR ファミリー		
FGFR1	DEL148-149	HE アイソフォーム14, 15, 18
FGFR2	R497G	HO
INSR ファミリー		
IGF1R	DEL928-929	HE
INSR	H171Y	HO dbSNP:7508518
INSR	T448I	HO (1)
INSR	K492Q	HO (1)
INSR	DEL744-755	HO/HE (1)
MET ファミリー		
MET	DEL755-772	HO
RON	G209A	HO
PDGFR ファミリー		
FLT3	R78G	HO
KIT	DEL509-512	HE
KIT	DEL715	HE
ROS ファミリー		
ROS1	G223GQ	HE
RYK ファミリー		
RYK	N251S	HE
TIE ファミリー		
TEK1	I695T	HO
TEK1	DEL788	HE
TRK ファミリー		
NTRK1	DEL393-398	HO
VEGFR ファミリー		
VEGFR1	L779F	HO
VEGFR3	P745R	HO (2)
VEGFR3	R752K	HO (2)
VEGFR3	P753A	HO (2)
VEGFR3	V1128L	HO (2)
VEGFR3	H1146R	HO dbSNP:1130379

非受容体チロシンキナーゼ

遺伝子	変化	参照
ABL ファミリー		
ARG	DEL53-73	HO
ACK ファミリー		
ACK1	M984MLQ	HO
TNK1	G36E	HO アイソフォーム 1
TNK1	S65R	HO アイソフォーム 1
TNK1	T94S	HO アイソフォーム 1
TNK1	Q252L	HO アイソフォーム 1
TNK1	T288A	HO アイソフォーム 1
TNK1	P325A	HO アイソフォーム 1
TNK1	P347L	HO アイソフォーム 1
TNK1	S348C	HO アイソフォーム 1
TNK1	A391V	HO アイソフォーム 1
TNK1	D424G	HO アイソフォーム 1
TNK1	T443A	HO アイソフォーム 1
TNK1	E561K	HO アイソフォーム 1
TNK1	W604G	HO アイソフォーム 1
TNK1	L635H	HO アイソフォーム 1
TNK1	DEL411-415	HO アイソフォーム 2
FES ファミリー		
FER	V439L	HO
JAK ファミリー		
JAK1	D338H	HO
JAK1	F356Y	HO
JAK1	R846_T852del	HO
JAK1	E886EG	HO
TYK2	S1016A	HO dbSNP:17851123
SRC-B ファミリー		
LCK	P87Q	HO
TEC ファミリー		
TEC	F514V	HO

【図 30 - 1】

Fig. 30

膀胱

HT-1376	
HER2	P1170A
RON	R523Q
RON	R1335G#
FRK	G122R
RT-4	
MER	V870I#
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A
EPHA10	G749E
RON	R523Q#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
RET	G691S#
LMTK2	L780M
ACK1	P725L#
PYK2	K838T#
BRK	<u>W78fsX58#</u>
TYK2	G363S
SCaBER	
ALK	D1529E#
HER2	P1170A#
EPHA5	A957T
FGFR2	M71T#
FGFR4	L136P
RON	R523Q
RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T
RYK	N96S
STYK1	G204S#
TNK1	M598V
FRK	G122R#

T-24	
HER2	I655V
EPHA1	V900M#
FGFR2	M71T#
RON	R523Q#
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
RON	Y884_Q932delI14
RON	R1335G#
ROR1	M518T#
NTRK1	H604Y#
NTRK1	G613V#
TYK2	V362F#
TXK	R336Q#
TCCSUP	
HER2	I655V
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A
EPHA2	G391R
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R
RON	R523Q#
RON	R813delinsRQ#
RON	Y884_Q932delI14
RON	R1335G#
PDGFRA	S478P
ROS1	C76_R77ins9
ROS1	D2213N#
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M#
ACK1	P725L#
FRK	G122R

(次頁へ続く)

【図 30 - 2】

Fig. 30 (続き)

骨および軟組織

MG-63	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
TYRO3	I346N
HER2	P1170A#
FGFR2	H199_Q247delins48
RON	R523Q
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
CCK4	A777V#
ROR1	M518T
ROR2	V819I#
RYK	N96S
LMTK2	L780M
ACK1	P725L#
TYK2	V362F#
TYK2	P1104A#
RD	
TYRO3	I346N
HER2	I655V
HER2	P1170A#
HER2	A1216D#
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	V10I
RET	G691S
ROR1	M518T#
AATYK	T1227M#
ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#
PYK2	D424Y#
PYK2	K838T#
TYK2	V362F

SaOS2	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	L136P#
RON	R1335G
ROR1	M518T
ROR2	T245A
ROR2	V819I
ROS1	C76_R77ins9#
ROS1	D2213N#
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
RYK	N96S#
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M
ACK1	P725L#
PYK2	K838T
TYK2	V362F#
ZAP-70	K186fsX#
TE-671	
TYRO3	I346N
HER2	I655V
HER2	P1170A#
HER2	A1216D#
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	V10I
RET	G691S
ROR1	M518T#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
AATYK	T1227M#
ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#
PYK2	D424Y#
PYK2	K838T#
TYK2	V362F

(次頁へ続く)

【図 30 - 3】

Fig. 30 (続き)

脳

A172	
EGFR	R521K#
HER2	I655V#
HER2	P1170A
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
CSF1R	H362R
ROR1	M518T#
ROS1	S1109L#
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
RYK	N96S
AATYK	G600C#
LMTK2	L780M#
TNK1	M598delinsEVERSHX
PYK2	K838T
CCF-STTG1	
TYRO3	I346N#
HER2	I655V
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
FGFR2	H199_Q247delins48
RON	R523Q
CCK4	T410S#
ROR1	M518T#
ROR2	T245A
ROR2	V819I
ROS1	C76_R77ins9#
ROS1	T145P#
ROS1	I537M#
ROS1	D2213N#
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M#
ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#

1321N1	
TYRO3	I346N
HER3	S1119C#
RON	Y884_Q932delI14
RON	R1335G#
ROR1	M518T
ROR2	V819I
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
LMTK2	L780M#
STYK1	G204S#
ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX
TYK2	V362F
IMR-32	
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A
FGFR2	H199_Q247delins48
MET	T1010I#
RON	R1335G#
PDGFRA	G79D
CCK4	E745D#
ROR1	M518T#
ROR2	V819I
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M
ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#
FAK	T416fsX#
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T#
TXK	Y414fsX15#

(次頁へ続く)

【図 30 - 4】

Fig. 30 (続き)

脳 (続き)

SF-126	
TYRO3	I346N
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
EPHA2	R876H
EPHA3	W924R#
RON	R523Q
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
ROR1	M518T
ROS1	T145P
ROS1	S1109L#
ROS1	D2213N#
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
NTRK3	E402_F410delinsV#
STYK1	G204S
PYK2	K838T#
TYK2	V362F
TYK2	I684S#
SF-763	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
HER2	P1170A#
EPHA3	W924R#
EPHA10	G749E#
EPHB4	<u>V547M#</u>
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
CCK4	A777V
ROR1	M518T#
RYK	N96S
RYK	<u>R504H#</u>
AATYK	G600C#
STYK1	G204S#
ABL1	S991L#
PYK2	<u>E404Q</u>
BMX	S254del#
TXK	Y414fsX15#

SF-767	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
TYRO3	I346N#
EGFR	R521K#
HER2	I655V
HER2	P1170A
HER4	<u>L753V#</u>
RON	R523Q
RON	R813delinsRQ
ROR2	T245A
ROR2	V819I
RYK	N96S
LMTK2	L780M
STYK1	G204S#
ABL1	S991L#
PYK2	K838T
TYK2	V362F
TYK2	I684S
SH-SY-5Y	
ALK	D1529E
HER2	I655V#
HER2	P1170A
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R#
RON	R627fsX5
RON	R1335G#
PDGFRA	S478P#
ROR1	M518T#
ROR2	V819I#
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M
FAK	T416fsX#
PYK2	K838T#
TYK2	I684S#
FYN	D506E#
TXK	Y414fsX15#

(次頁へ続く)

【図 30 - 5】

Fig. 30 (続き)

SK-N-SH		SW-1088	
HER2	P1170A	ALK	K1491R
FGFR2	H199_Q247delins48#	ALK	D1529E#
FGFR4	G388R#	TYRO3	I346N#
PDGFRA	S478P#	HER2	P1170A
ROR1	M518T#	~~EPHB6~~	~~G353_E471del#~~
ROR2	T245A	FGFR2	H199_Q247delins48
ROR2	V819I#	FGFR4	G388R#
ROS1	C76_R77ins9#	ROR2	T245A
NTRK3	E402_F410delinsV#	ROR2	V819I
LMTK2	L780M	ROS1	C76_R77ins9#
ARG	K930R#	ROS1	T145P#
ACK1	G947D#	ROS1	I537M#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	ROS1	D2213N#
FAK	T416fsX#	ROS1	K2228Q#
PYK2	K838T#	ROS1	S2229C#
JAK3	G62fsX44#	RYK	N96S
TYK2	V362F	NTRK3	E402_F410delinsV#
TYK2	I684S#	LMTK2	L780M#
SYK	A353T#	ACK1	P725L#
ZAP-70	K186fsX#	TNK1	M598delinsEVERSHX#
ZAP-70	P296_S301del#	PYK2	K838T#
		TYK2	V362F#
		TYK2	I684S#

T-98 G		U-118-MG	
HER2	P1170A	ALK	D1529E
RON	R523Q	TYRO3	I346N
RON	F574fx23#	RON	R523Q#
ROR1	M518T	RON	R1335G#
ROS1	C76_R77ins9#	ROR1	M518T
RYK	N96S	RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#	NTRK3	402_F410delinsV#
LMTK2	L780M	NTRK3	R711_V712ins15#
STYK1	G204S#	VEGFR2	Q472H
ACK1	P725L#	LMTK2	P30A#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	LMTK2	L780M#
PYK2	K838T	ACK1	P725L#
TYK2	V362F	TNK1	598delinsEVERSHX
TYK2	I684S#	PYK2	K838T#
		TYK2	V362F#
		ZAP-70	P296_S301del#

(次頁へ続く)

【図 30 - 6】

Fig. 30 (続き)

U-138-MG		U-1242	
ALK	K1491R#	ALK	K1491R#
TYRO3	I346N	TYRO3	I346N#
RON	R1335G#	HER2	I655V
ROR1	M518T	EPHA3	R914H#
RYK	N96S	FGFR2	H199_Q247delins48
NTRK3	E402_F410delinsV#	FGFR4	G388R
AATYK	G600C	RON	R1335G
LMTK2	L780M	CCK4	A777V#
STYK1	G204S#	ROR1	M518T
ACK1	P725L#	ROR2	T245A#
TNK1	M598delinsEVERSHX	ROR2	V819I#
TYK2	V362F#	ROS1	C76_R77ins9#
ZAP-70	P296_S301del#	ROS1	T145P
		ROS1	S1109L#
		RYK	N96S
		NTRK3	E402_F410delinsV#
		VEGFR2	Q472H#
		LMTK2	L780M#
		ACK1	P725L#
		TNK1	M598delinsEVERSHX
		PYK2	K838T

U-373		U-1240	
遺伝子変化は 検出されず		EGFR	P332S
		HER2	I655V#
		HER2	P1170A#
		~~EPHA2~~	~~G662S#~~
		EPHA5	A672T
		FGFR2	H199_Q247delins48
		FGFR4	G388R
		RON	R1335G#
		RET	G691S
		ROR1	M518T#
		ROR2	V819I
		RYK	N96S#
		NTRK1	H604Y#
		NTRK1	G613V#
		NTRK3	E402_F410delinsV#
		AATYK	G600C#
		STYK1	G204S
		TNK1	M598delinsEVERSHX#
		PYK2	K838T
		TYK2	V362F

乳房		BT-20	
		TYRO3	E489K
		~~RON~~	~~A1022_K1090del~~
		ROR1	M518T

BT-474		MDA-MB-157	
FGFR4	L136P	HER2	P1170A
RON	Y884_Q932del14	EPHA2	M631T#
RON	R1335G	EPHA3	W924R
ROR1	M518T	FGFR4	L136P
NTRK3	E402_F410delinsV#	FLT3	M227T#
TYK2	E971fsX67#	ROR1	M518T
		NTRK3	E402_F410delinsV#
		LMTK2	L780M#
		TNK1	M598V
		TXK	Y414fsX15#

MDA-MB-175-VII		MDA-MB-415	
HER2	P1170A#	HER2	P1170A
EPHA2	M631T#	EPHA5	R981L
ROR1	M518T	FGFR4	L136P
NTRK3	E402_F410delinsV#	~~MET~~	~~D981_E1027del~~
LMTK2	L780M#	ROR1	M518T
TNK1	M598V	ROS1	C76_R77ins9#
TXK	Y414fsX15#	NTRK3	R711_V712ins15#

MDA-MB-435S		MDA-MB-231	
HER3	S1119C#	HER2	P1170A
EPHA3	W924R#	EPHA1	V900M
EPHA4	M877V#	MET	T1010I#
RON	R523Q	TXK	R336Q#
ROR1	M518T#		
RYK	N96S		
NTRK3	R711_V712ins15#		
VEGFR1	R781Q		
STYK1	G204S#		
TNK1	M598delinsEVERSHX		
FAK	L926delinsPWRL#		
PYK2	K838T#		
FRK	G122R		
TYK2	V362F		
TYK2	I684S#		
TYK2	P1104A#		
FYN	D506E		

MDA-MB-361		MDA-MB-436	
EGFR	T678M#	EGFR	R521K
HER2	P1170A	HER2	P1170A
FGFR4	G388R#	FGFR1	DELTA28_V429#
RON	R523Q	FGFR2	H199_Q247delins48
LMTK2	L780M	RON	R1335G
STYK1	G204S#	RET	G691S#
ACK1	P725L#		
TYK2	E971fsX67#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 7】

Fig. 30 (続き)

BT-483		HBL-100	
HER2	P1170A	ALK	K1491R#
EPHA1	V900M#	ALK	D1529E
FGFR4	L136P#	EGFR	R521K#
RON	R1335G#	HER2	I655V#
NTRK3	E402_F410delinsV#	HER2	P1170A
NTRK3	R711_V712ins15#	EPHA1	V900M#
LMTK2	L780M#	RON	R627fsX5#
STYK1	G204S#	RON	R1335G
JAK2	L393V#	ROR1	M518T#
TYK2	E971fsX67#	ROR2	T245A
TXK	Y414fsX15#	ROR2	V819I
		RYK	N96S
		ROS1	C76_R77ins9#
		NTRK3	E402_F410delinsV#
		~~LMTK2~~	~~M758V#~~
		LMTK2	L780M
		~~JAK2~~	~~N1108S#~~
		TYK2	V362F#

BT-549		Hs-578T	
EPHA5	A672T	HER2	P1170A
ROR1	M518T#	EPHA3	W924R#
NTRK3	E402_F410delinsV#	FGFR4	G388R
NTRK3	G466_Y529delinsD#	RON	R1335G#
LMTK2	L780M	ROR1	M518T#
TYK2	E971fsX67#	ROS1	C76_R77ins9
		NTRK3	E402_F410delinsV#
		NTRK3	G466_Y529delinsD#
		ACK1	P725L#

DAL		MCF-7	
MET	T1010I#	ALK	D1529E
LMTK2	L780M#	RON	R523Q#
ACK1	P725L#	ROR1	M518T
FAK	L926delinsPWRL#	LMTK2	L780M
		FYN	D506E#
		BMX	S254del#

DU-44-75		MCF-7	
HER3	S1119C#	ALK	D1529E
EPHA1	V900M	RON	R523Q#
MET	T1010I	ROR1	M518T
RON	R1335G#	LMTK2	L780M
CCK4	P693L#	FYN	D506E#
FAK	T416fsX#	BMX	S254del#
FAK	926delinsPWRL#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 8】

Fig. 30 (続き)

MDA-MB-157		MDA-MB-415	
HER2	P1170A	HER2	P1170A
EPHA2	M631T#	EPHA5	R981L
EPHA3	W924R	FGFR4	L136P
FGFR4	L136P	~~MET~~	~~D981_E1027del~~
FLT3	M227T#	ROR1	M518T
ROR1	M518T	ROS1	C76_R77ins9#
NTRK3	E402_F410delinsV#	NTRK3	R711_V712ins15#
LMTK2	L780M#	AATYK	G600C
TNK1	M598V	LMTK2	L780M
TXK	Y414fsX15#	TYK2	E971fsX67#
		TXK	Y414fsX15#

MDA-MB-175-VII		MDA-MB-435S	
HER2	P1170A#	HER3	S1119C#
EPHA2	M631T#	EPHA3	W924R#
ROR1	M518T	EPHA4	M877V#
NTRK3	E402_F410delinsV#	RON	R523Q
VEGFR2	R711_V712ins15#	ROR1	M518T#
LMTK2	V297I	RYK	N96S
STYK1	R828Q#	NTRK3	R711_V712ins15#
TNK1	G204S	~~VEGFR1~~	~~R781Q~~
	M598V	STYK1	G204S#
		TNK1	M598delinsEVERSHX
		FAK	L926delinsPWRL#
		PYK2	K838T#
		FRK	G122R
		TYK2	V362F
		TYK2	I684S#
		TYK2	P1104A#
		FYN	D506E

MDA-MB-231		MDA-MB-361	
HER2	P1170A	EGFR	T678M#
EPHA1	V900M	HER2	P1170A
MET	T1010I#	FGFR4	G388R#
TXK	R336Q#	RON	R523Q
		LMTK2	L780M
		STYK1	G204S#
		ACK1	P725L#
		TYK2	E971fsX67#

MDA-MB-361		MDA-MB-436	
EGFR	T678M#	EGFR	R521K
HER2	P1170A	HER2	P1170A
FGFR4	G388R#	FGFR1	DELTA28_V429#
RON	R523Q	FGFR2	H199_Q247delins48
LMTK2	L780M	RON	R1335G
STYK1	G204S#	RET	G691S#
ACK1	P725L#		
TYK2	E971fsX67#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 9】

Fig. 30 (続き)

乳房 (続き)

MDA-MB-436 (続き)		T-47D	
ROR1	M518T	HER2	P1170A
RYK	N96S	RON	R1335G#
NTRK1	H604Y#	ROR2	T245A
NTRK1	G613V#	ROS1	D2213N#
NTRK3	E402_F410delinsV#	ROS1	K2228Q#
NTRK3	R711_V712ins15#	ROS1	S2229C#
VEGFR2	V297I#	AATYK	G600C
VEGFR3	Q890H		
STYK1	G204S#		
PYK2	C395Y		
PYK2	K838T		
YES1	K113Q#		
MDA-MB-453			
FGFR4	Y367C		
FGFR4	G388R		
RON	R1335G#		
ROR1	M518T		
NTRK3	E402_F410delinsV#		
NTRK3	R711_V712ins15#		
LMTK2	L780M#		
ACK1	P725L#		
BMX	S254del#		
MDA-MB-468			
RON	R1335G		
ROR1	M518T#		
VEGFR2	V297I		
TNK1	M598V		
TXK	Y414fsX15#		
SK-BR-3			
MER	V870I#		
FGFR4	G388R		
RON	R1335G		
NTRK3	E402_F410delinsV#		
LMTK2	L780M		
STYK1	G204S#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 10】

Fig. 30 (続き)

子宮頸部

A-431		C-4II	
RON	R1335G	HER2	P1170A#
CCK4	D106N#	HER3	S1119C#
ROR1	M518T	RON	R523Q#
ROS1	C76_R77ins9	RON	R813delinsRQ#
AATYK	G600C	RON	R1335G#
LMTK2	S910#	CCK4	T410S#
STYK1	G204S#	ROR1	M518T
ACK1	P725L#	ROR2	T245A
JAK2	L393V	ROR2	V819I
TNK1	M598V#	LMTK2	L780M
C-33A		STYK1	G204S
TYRO3	I346N#	ACK1	P725L#
DDR1	R248W#	FRK	G122R
HER2	P1170A	TYK2	V362F
HER3	S1119C#	TYK2	I684S
EPHA5	A672T#		
FGFR2	H199_Q247delins48		
RON	R1335G#		
ROR1	M518T		
ROR2	V819I#		
ROS1	S1109L#		
RYK	N96S		
NTRK3	E402_F410delinsV#		
STYK1	G204S#		
ARG	R668C#		
TNK1	A299D		
FAK	S329I#		
PYK2	G414V#		
PYK2	K838T#		
ZAP-70	K186fsX#		
C-4II			
ALK	K1491R#		
ALK	D1529E#		
EGFR	R521K#		
HER2	I655V#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 11】

Fig. 30 (続き)

子宮頸部

HeLa S3 (続き)		ME-180 (続き)	
RON	N440S#	TYK2	V362F
RON	R523Q#	TYK2	I684S#
RON	R627fsX5#		
RON	R813delinsRQ#		
RON	R1335G#		
ROR1	M518T		
ROR2	V819I		
LMTK2	S910I#		
STYK1	G204S#		
ZAP-70	P296_S301del#		
HT3			
ALK	K1491R#		
ALK	D1529E#		
HER2	I655V#		
HER2	P1170A		
RYK	N96S		
AATYK	F1163S#		
LMTK2	P30A#		
LMTK2	L780M#		
STYK1	G204S#		
TNK1	M598V		
PYK2	K838T		
TXK	Y414fsX15#		
ME-180			
TYRO3	I346N#		
HER2	I655V		
HER2	P1170A		
RON	R523Q		
RON	R627fsX5#		
RON	R813delinsRQ#		
ROR2	T245A		
ROR2	V819I		
LMTK2	L780M		
STYK1	G204S#		
ABL1	S991L#		
PYK2	K838T		

(次頁へ続く)

【図 30 - 12】

Fig. 30 (続き)

子宮頸部 (続き)

SiHa		COLO 320DM	
EGFR	R521K#	ALK	D1529E#
HER2	P1170A	TYRO3	I346N#
HER2	R523Q	EGFR	R521K#
RON	R627fsX5#	HER2	P1170A
RON	R813delinsRQ#	EPHA3	R914H#
ROR1	M518T#	EPHA3	W924R
ROR2	V819I	ROR1	M518T
ROS1	R167Q	AATYK	G600C#
TNK1	D472_R473del	LMTK2	L780M#
PYK2	K838T	FAK	L926delinsPWRL#
FRK	G122R	PYK2	K838T
SW-954		JAK1	R494C#
HER2	P1170A#	ZAP-70	P296_S301del#
HER3	S1119C#		
RYK	N96S		
LMTK2	L780M#		
STYK1	G204S		
TNK1	M598V		
FES	DELS72_K129		
TYK2	G363S#		
ZAP-70	K186fsX#		
ZAP-70	P296_S301del#		
大腸 CaCo2			
EGFR	R521K#		
FGFR4	G388R		
RON	R813delinsRQ#		
RON	R1335G		
ROR2	V819I		
NTRK1	R780Q#		
AATYK	G600C		
LMTK2	L780M		
STYK1	G204S#		
ACK1	P725L#		
PYK2	K838T		
JAK1	I363V		
ZAP-70	P296_S301del#		

(次頁へ続く)

【図 30-13】

Fig. 30 (続き)

大腸 (続き)

DLD-1 (続き)		HCT-116	
CSK	Q26X#	AXL	M589K
FER	I240T#	TYRO3	I346N#
FES	L690M#	DDR2	M117H#
FRK	G122R	HER2	P1170A
FYN	E521K#	EPHB6	A647V#
LCK	F151S#	FGFR3	T311_Q422del11
SYK	A353T#	FGFR4	L136P#
HCT-15		RON	R813delinsRQ#
ALK	K1491R	ROR1	M518T#
ALK	D1529E	ROR2	R302H#
TYRO3	P822L#	NTRK3	E402_F410delinsV
EGFR	R521K#	NTRK3	A631fsX33#
HER2	P1170A#	VEGFR2	Q472H#
HER3	N126K#	LMTK2	L780M#
HER3	R667H#	ACK1	M393T#
HER3	P1142H#	TNK1	D472_R473del#
EPHA2	R876H#	FES	E413fsX131
FGFR1	A268S	FRK	G122R#
RON	R813delinsRQ#	TYK2	V362F#
RON	R1335G#	TYK2	G363S#
ROR1	M518T	TYK2	E971fsX67#
ROR1	S870I#	LCK	R484W#
RYK	N96S	ZAP-70	P296_S301del#
NTRK3	E402_F410delinsV#	TXK	Y414fsX15#
AATYK	G600C	LoVo	
LMTK2	L780M	ALK	G1580V#
STYK1	G204S#	DDR1	V100A#
ARG	Q994H#	EGFR	R521K#
CSK	Q26X#	HER2	P1170A
FER	I240T#	EPHA1	A160V#
FRK	G122R	EPHA3	W924R
JAK2	L383P#	EPHA6	G513E#
FYN	E521K#	FGFR2	H199_Q247delins48#
SYK	A353T#	FGFR4	L136P
		RON	R813delinsRQ#

(次頁へ続く)

【図 30-14】

Fig. 30 (続き)

大腸 (続き)

LoVo (続き)		LS-174T (続き)	
ROR1	M518T	TEK1	V600L
ROS1	C76_R77ins9	AATYK	G600C#
TEK1	V600L	LMTK2	L780M#
LMTK2	L780M#	ABL1	G883fsX12#
FAK	926delinsPWRL#	FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T	PYK2	K838T
FRK	G122R	TYK2	V362F#
TYK2	V362F#	LYN	F130V#
TYK2	P1104A#	SYK	M34fsX3#
ZAP-70	P296_S301del#	ZAP-70	P296_S301del#
LS-123		LS-180	
ALK	K1491R	ALK	K1491R#
ALK	D1529E	ALK	D1529E#
FGFR4	L136P#	EGFR	R521K#
MET	T1010I	HER2	P1170A
RON	R813delinsRQ#	EPHB3	P6del
FLT3	M227T	EPHB6	S309A#
CKK4	T410S#	FGFR2	H199_Q247delins48#
ROR1	M518T	FGFR4	V101#
RYK	N96S	FGFR4	L136P#
AATYK	G600C	RON	R523Q
LMTK2	L780M	RON	R627fsX5#
PYK2	K838T	RON	R813delinsRQ#
FES	E413fsX131	ROR1	R185H#
ZAP-70	P296_S301del#	ROR1	M518T
LS-174T		RYK	N96S#
ALK	K1491R#	TEK1	V600L
ALK	D1529E#	TEK1	A615T#
EGFR	R521K#	AATYK	G600C#
HER2	P1170A	LMTK2	L780M#
EPHB3	P6del	ABL1	G883fsX12#
EPHB6	S309A#	FAK	L926delinsPWRL#
FGFR4	V101#	PYK2	K838T
FGFR4	L136P#	TYK2	V362F#
RON	R523Q#	LYN	F130V#
RON	R627fsX5#	SYK	M34fsX3#
RON	R813delinsRQ#		
ROR1	M518T		
RYK	N96S#		

(次頁へ続く)

【図 30-15】

Fig. 30 (続き)

大腸 (続き)

NCI-H498		SW-48 (続き)	
EGFR	R521K#	RON	R1335G#
HER2	I655V	ROR1	M518T#
HER2	P1170A	NTRK1	L585fsX73#
EPHA2	H333R#	AATYK	G600C#
RON	R627fsX5#	LMTK2	L780M
RON	R813insRQ#	STYK1	G204S#
ROR1	M518T	ACK1	R127H#
AATYK	F1163S	ZAP-70	P296_S301Ddel#
LMTK2	L780M#	SW-403	
FAK	L926delinsPWRL#	ALK	K1491R#
PYK2	K838T	TYRO3	I346N#
FRK	G122R#	HER2	P1170A#
JAK2	N1108S#	FGFR4	G388R#
TYK2	V362F#	RON	R813insRQ#
TXK	R336Q#	RON	R1335G
SK-CO-1		AATYK	G600C#
ALK	D1529E	LMTK2	L780M#
EGFR	R521K#	PYK2	K838T
HER2	P1170A#	SW-480	
RON	R813insRQ#	ALK	D1529E
ROR1	M518T	HER2	P1170A
ROS1	R167Q	RON	R813insRQ#
LMTK2	P30A#	RON	R1335G
LMTK2	A1008V#	ROR1	M518T
TNK1	D472_R473del#	ROR2	T245A
FAK	L926delinsPWRL#	ROR2	V819I#
PYK2	K838T	LMTK2	L780M
SNU-C2B		ACK1	P725L
ALK	K1491R	FAK	L926delinsPWRL#
ALK	D1529E	PYK2	G414V
EGFR	R521K#	FRK	G122R
ROR1	M518T	ZAP-70	P296_S301del#
TEK1	V600L	SW-620	
SW-48		ALK	D1529E
TYRO3	I346N#	HER2	P1170A
EGFR	G719S#	RON	R813insRQ#
HER2	I655V#	RON	R1335G#
EPHB4	I610T#	ROR1	M518T
RON	R813insRQ#		

(次頁へ続く)

【図 30-16】

Fig. 30 (続き)

大腸 (続き)

SW-620 (続き)		SW-1417	
LMTK2	L780M#	ALK	D1529E
ACK1	P725L	HER2	P1170A
FAK	L926delinsPWRL#	HER3	S1119C#
PYK2	G414V	RON	R1335G#
FRK	G122R	FLT3	M227T
ZAP-70	P296_S301del#	ROR1	M518T#
SW-837		TXK	Y414fsX15#
ALK	K1491R	SW-1463	
ALK	D1529E	HER2	I655V#
EGFR	R521K#	HER2	P1170A
HER2	P1170A	EPHA10	G749E#
FGFR4	L136P	RON	R523Q
LMTK2	L780M	RON	R813insRQ#
PYK2	K838T	RON	R1335G
FER	Q526L#	CKK4	A777V#
TYK2	I684S	ROR1	M518T#
TYK2	E971fsX67#	STYK1	G204S
YES1	K113Q	ACK1	P725L#
TXK	R336Q#	TNK1	M598V
SW-948		PYK2	K838T
ALK	K1491R#	FRK	G122R#
EGFR	R521K#	T-84	
HER2	I655V	HER2	P1170A
HER2	P1170A	ROS1	D709fsX16#
EPHB6	S785R	NTRK2	A647fsX54#
RON	R813insRQ#	LMTK2	L780M
ROR1	M518T	STYK1	G204S#
TNK1	M598V	FRK	G122R
FAK	926delinsPWRL#	WiDr	
PYK2	K838T	EPHA2	E911K#
FRK	G122R#	RON	R523Q#
FRK	R406H#	RON	Y884_Q932del14
SW-1116		RON	R1335G
遺伝子変化は 検出されず		ROR1	M518T#
		ROS1	Q865fsX90#
		LMTK2	L780M#
		STYK1	G204S#
		FAK	L926delinsPWRL#
		TYK2	E971fsX67#
		TXK	R336Q#

(次頁へ続く)

【図 30-17】

Fig. 30 (続き)

子宮内膜および胎盤

JAR		RL95-2	
TYRO3	I346N#	HER2	P1170A
HER2	P1170A#	<u>EPHA2</u>	<u>R950W#</u>
HER3	S1119C#	RON	R813delinsRQ#
EPHA1	V900M#	RON	R1335G
FGFR4	V101#	FLT3	M227T#
RON	R523Q#	RET	G691S#
RON	R627fsX5#	ROR1	M518T
RON	R813delinsRQ#	LMTK2	L780M
RON	R1335G#	STYK1	G204S#
PDGFRB	T464M#	PYK2	K838T#
ROR1	M518T#	FRK	G122R#
ROR2	T245A	<u>JAK2</u>	<u>F85S#</u>
ROR2	P548S#	<u>BTK</u>	<u>M489I</u>
ROR2	V819I	頭部および頸部	
VEGFR3	Q890H#	FaDu	
LMTK2	L780M#	EGFR	R521K#
TNK1	M598V	HER2	P1170A
FAK	L926delinsPWRL#	AATYK	G600C
TYK2	E971fsX67#	STYK1	G204S#
FYN	D506E#	TNK1	M598V#
KLE		HLA-C-78	
TYRO3	I346N	EGFR	R521K#
HER2	I655V	HER2	P1170A#
EPHA3	W924R	ROR1	M518T
FGFR2	H199_Q247delins48	ROR2	T245A
RON	R813delinsRQ#	ROR2	V819I
RON	R1335G	LMTK2	L780M#
FLT3	M227T	<u>LMTK2</u>	<u>D793G#</u>
ROR1	M518T	ACK1	P725L#
RYK	N96S	PYK2	K838T#
VEGFR2	Q472H#	HLA-C-79	
LMTK2	L780M#	HER2	P1170A#
TYK2	I684S	<u>INSR</u>	<u>L991I</u>
ZAP-70	P296_S301del#	RON	N440S
RL95-2		RON	R813delinsRQ#
MER	V870I#	RON	R1335G#
TYRO3	I346N#	ROR1	M518T#
EGFR	<u>A289V#</u>	(次頁へ続く)	
EGFR	R521K#		
HER2	G518E#		

【図 30-18】

Fig. 30 (続き)

頭部および頸部 (続き)

HLA-C-79 (続き)		SCC-15 (続き)	
ROR2	V819I	AATYK	G600C#
LMTK2	S910I#	LMTK2	L780M#
STYK1	G204S#	FRK	G122R#
SCC-4		SCC-25	
ALK	K1491R#	ALK	D1529E#
ALK	D1529E#	TYRO3	I346N
EGFR	R521K#	EGFR	R521K#
EPHB4	E890D#	HER2	P1170A#
FGFR4	G388R	RON	R627fsX5#
RON	R1335G	RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T	RON	R1335G
ROS1	C76_R77ins9#	ROR1	M518T
SCC-9		LMTK2	L780M#
ALK	D1529E#	STYK1	G204S#
HER2	P1170A	ACK1	P725L#
EPHA5	N81T#	FRK	G122R#
ROS1	C76_R77ins9#	UM-SCC-10A	
NTRK1	R780Q#	ALK	K1491R#
AATYK	G600C#	HER2	P1170A
STYK1	G204S#	EPHA3	W924R#
PYK2	K838T	<u>EPHB2</u>	<u>R270Q#</u>
FRK	G122R	RET	G691S#
BMX	S254del#	ROR1	M518T
SCC-15		NTRK3	E402_F410delinsV#
ALK	D1529E	ROS1	S1109L#
EGFR	R521K#	LMTK2	L780M
HER2	P1170A	PYK2	K838T
EPHA3	R914H#	FRK	G122R#
EPHA3	W924R#	JAK3	V722I#
EPHA7	I138V#	TXK	R336Q#
MET	N375S#	UM-SCC-10B	
RON	R813delinsRQ#	ALK	K1491R#
RON	R1335G	HER2	P1170A
CCK4	T410S	EPHA3	W924R
ROR1	M518T	<u>EPHB2</u>	<u>R270Q#</u>
ROS1	D2213N#	RET	G691S
ROS1	K2228Q#	ROR1	M518T
ROS1	S2229C#	NTRK3	E402_F410delinsV#

(次頁へ続く)

【図 30-19】

Fig. 30 (続き)

頭部および頸部 (続き)

UM-SCC-10B (続き)		UM-SCC-22A	
NTRK3	R711_V712 ins14#	TYRO3	I346N#
ROS1	S1109L#	EGFR	R521K#
LMTK2	L780M	HER2	P1170A#
PYK2	K838T	EPHA5	N81T#
FRK	G122R#	FGFR4	G388-R
JAK3	V722I#	RON	R813delinsRQ#
TXK	R336Q#	RET	G691S#
UM-SCC-17A		ROR2	V819I
EGFR	R521K#	ROS1	C76_R77ins9
HER2	P1170A	AATYK	G600C#
HER3	L1177I#	LMTK2	L780M
<u>EPHB2</u>	<u>S98R#</u>	PYK2	K838T
RON	R813delinsRQ#	TXK	R336Q#
RON	Y884_Q932del#	UM-SCC-22B	
RON	R1335G#	TYRO3	I346N#
RET	G691S#	EGFR	R521K#
AATYK	G600C#	HER2	P1170A#
LMTK2	L780M	EPHA5	N81T#
STYK1	G204S#	FGFR4	G388R
ACK1	P725L#	RON	R813delinsRQ#
PYK2	K838T#	RET	G691S#
FRK	G122R#	ROR2	V819I
UM-SCC-17B		AATYK	G600C#
EGFR	<u>N115K#</u>	LMTK2	L780M
EGFR	R521K#	PYK2	K838T
HER2	P1170A	TXK	R336Q#
HER3	L1177I#	造血およびリンパ系	
EPHA5	N81T	Daudi	
<u>EPHB2</u>	<u>S98R#</u>	ALK	D1529E
RON	R627fsX5#	MER	V870I#
RON	Y884_Q932del#	HER2	R1161Q#
RON	R1335G#	EPHA3	W924R
RET	G691S#	RON	R523Q
AATYK	G600C	RON	R813delinsRQ#
LMTK2	L780M	FLT3	M227T
STYK1	G204S#	<u>FLT3</u>	<u>G757E</u>
ACK1	P725L	造血およびリンパ系	
FRK	G122R#	Daudi	

(次頁へ続く)

【図 30-20】

Fig. 30 (続き)

造血およびリンパ系

Daudi (続き)		IM-9	
RET	G691S#	TYRO3	I346N#
ROR1	M518T	HER2	P1170A
NTRK3	E402_F410delinsV#	EPHA3	R914H#
LMTK2	L780M#	EPHA3	W924R#
ABL1	S991L#	RON	R523Q
TNK1	M598V#	RON	R813delinsRQ#
FAK	L926delinsPWRL#	RON	R1335G#
PYK2	K838T#	FLT3	M227T#
<u>JAK3</u>	<u>G62fsX44#</u>	ROR1	M518T
ZAP-70	K186fsX#	<u>NTRK2</u>	<u>A647fsX54#</u>
ZAP-70	P296_S301del#	NTRK3	E402_F410delinsV
EM-2		NTRK3	R711_V712ins14#
ALK	D1529E	LMTK2	P30A#
MER	V870I#	ACK1	P725L#
TYRO3	I346N#	ACK1	R1038H#
HER2	P1170A#	TNK1	M598delinsEVERSHX#
EPHB4	E890D#	PYK2	V739_R780del
FGFR4	G388R	FRK	G122R#
RON	R523Q#	TYK2	V362F#
RON	R1335G#	TYK2	P1104A#
FLT3	M227T	Jurkat	
ROS1	C76_R77ins9#	ALK	K1491R
LMTK2	L780M#	ALK	D1529E
STYK1	G204S#	MER	V870I#
ACK1	P725L#	HER2	P1170A
PYK2	V739_R780del	EPHA5	N81T#
TYK2	V362F#	<u>EPHB6</u>	<u>A369T</u>
<u>ZAP-70</u>	<u>M549V#</u>	<u>CCK4</u>	<u>Q913H#</u>
TXK	Y414fsX15#	RYK	N96S
HL-60		NTRK3	E402_F410delinsV#
ALK	D1529E	<u>VEGFR1</u>	<u>A673V#</u>
HER2	P1170A#	VEGFR1	M938V#
FGFR4	L136P	LMTK2	L780M#
RYK	N96S	ACK1	S699N#
LMTK2	L780M#	ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	V739_R780del	PYK2	V739_R780del#
PYK2	K838T#	PYK2	K838T#
TYK2	V362F#	<u>FES</u>	<u>V724M#</u>
TYK2	I684S#	SYK	M34fsX3
TXK	Y414fsX15#	(次頁へ続く)	

【図 30 - 2 1】

Fig. 30 (続き)

造血およびリンパ系

Jurkat (続き)		KG 1	
ZAP-70	T155M#	ALK	D1529E
ITK	R448H#	TYRO3	I346N#
TEC	W531R	EPHA2	V747I#
K-562		EPHB6	S309A
HER3	R611W#	FGFR1	V427_T428del#
EPHA1	V900M#	FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	L136P#	RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#	FLT3	M227T
ROR1	M518T#	FLT3	V557I
ROS1	S1109L	ROR1	M518T
RYK	N96S	ROS1	S1109L
NTRK3	402_F410delinsV#	RYK	N96S
NTRK3	R711_V712ins14#	STYK1	G204S
LMTK2	L780M	FAK	L926delinsPWRL#
LMTK2	D793G#	PYK2	V739_R780del#
STYK1	G204S	SYK	I262L#
PYK2	K838T#	ZAP-70	P296_S301del#
TYK2	V362F#	M-07e	
TXK	Y414fsX15#	ALK	K1491R#
KASUMI-1		TYRO3	I346N#
HER2	P1170A#	HER2	P1170A#
IGF1R	T104M#	RON	R1335G#
RON	R523Q#	CSF1R	H362R#
RON	R627fsX5#	STYK1	G204S#
RON	R813delinsRQ#	ACK1	P725L#
CSF1R	H362R#	TNK1	M598V
FLT3	M227T	TNK1	M598delinsEVERSHX
KIT	N822K#	PYK2	K838T#
RET	D489N#	FES	M323V#
RYK	N96S#	TYK2	G363S#
PYK2	K838T#	ZAP-70	P296_S301del#
TYK2	V362F	TXK	Y414fsX15#
TYK2	R701T#	MEG-01	
ZAP-70	P296_S301#	CSF1R	H362R
TXK	Y414fsX15#	NTRK3	E402_F410delinsV
		VEGFR2	Q472H
		VEGFR3	Q890H
		TNK1	M598delinsEVERSHX
		FAK	L926delinsPWRL#

(次頁へ続く)

【図 30 - 2 2】

Fig. 30 (続き)

造血およびリンパ系 (続き)

MEG-01 (続き)		Mono-Mac-6 (続き)	
PYK2	K838T#	FLT3	M227T
FRK	G122R#	FLT3	V592A
TYK2	V362F	ROR2	T245A
TXK	Y414fsX15#	ROR2	V819I
MOLM1		ROS1	C76_R77ins9#
HER2	P1170A#	TEK1	V600L#
CSF1R	H362R	AATYK	G600C#
ROR1	M518T	LMTK2	L780M
AATYK	G600C#	ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	TNK1	M598delinsEVERSHX#
PYK2	V739_R780del#	PYK2	V739_R780del#
TXK	Y414fsX15#	PYK2	K838T#
Mono-Mac-1		TYK2	V362F
TYRO3	I346N#	TYK2	G363S#
HER2	P1170A	TYK2	P1104A#
FGFR4	G388R#	ZAP-70	K186fsX#
RON	R813delinsRQ#	MV4-11	
CSF1R	H362R#	HER2	P1170A#
FLT3	V194M#	RON	R627fsX5#
FLT3	M227T	FLT3	M227T
FLT3	V592A#	RET	G691S#
ROR2	T245A	NTRK3	E402_F410delinsV#
ROR2	V819I	NTRK3	R711_V712ins14#
TEK1	V600L#	STYK1	G204S#
LMTK2	L780M#	ACK1	P725L#
ACK1	P725L#	TNK1	M598delinsEVERSHX#
PYK2	V739_R780del	FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T#	PYK2	V739_R780del
TYK2	V362F	PYK2	K838T#
TYK2	G363S#	NB-4	
TYK2	P1104A#	MER	V870I#
ZAP-70	K186fsX#	HER2	P1170A
Mono-Mac-6		ROR2	V819I#
TYRO3	I346N#	ROS1	T145P
HER2	P1170A	ROS1	S1109L
FGFR4	G388R#	LMTK2	L780M#
RON	R813delinsRQ#	STYK1	G204S#
CSF1R	H362R#	ACK1	P725L#
		TNK1	M598delinsEVERSHX
		PYK2	V739_R780del#

(次頁へ続く)

【図 30 - 2 3】

Fig. 30 (続き)

造血およびリンパ系 (続き)

NB-4 (続き)		Raji	
PYK2	K838T#	HER2	P1170A
TYK2	V362F#	EPHA1	A160V#
TXK	Y414fsX15#	EPHA1	V900M#
OCI-AML5		EPHB4	E890D#
TYRO3	I346N	RON	R1335G#
HER2	P1170A	FLT3	M227T
FGFR4	V10I#	RYK	N96S
RON	R1335G#	NTRK3	R711_V712ins14#
ROR1	M518T	LMTK2	L780M
ROR2	V819I	ACK1	R1038H#
ROS1	T145P	TNK1	598delinsEVERSHX
ROS1	S1109L#	PYK2	S9I
ROS1	D2213N#	PYK2	V739_R780del#
ROS1	K2228Q#	PYK2	K838T
ROS1	S2229C#	FES	S72_K129del
RYK	N96S	JAK3	M511I#
NTRK3	E402_F410delinsV#	TYK2	V362F#
NTRK3	R711_V712ins14#	TYK2	P1104A#
AATYK	F1163S	ZAP-70	K186fsX#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	ZAP-70	P296_S301del#
PYK2	V739_R780del	RF-1	
TYK2	V362F#	ALK	K1491R#
TYK2	P1104A#	HER2	P1170A#
PLB-985		FGFR1	G539_K540del#
ALK	D1529E	RON	R1335G#
HER2	P1170A#	FLT3	M227T#
FGFR4	L136P	ROR1	M518T
RYK	N96S	ROS1	T145P
NTRK3	R711_V712ins14	ROS1	I537M#
AATYK	G600C#	ROS1	D2213N#
LMTK2	L780M#	ROS1	K2228Q#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	ROS1	S2229C#
PYK2	V739_R780del#	LMTK2	L780M
PYK2	K838T#	FAK	L926delinsPWRL
TYK2	V362F#	PYK2	V739_R780del
TYK2	I684S#	TYK2	V362F#
TXK	Y414fsX15#	TYK2	I684S#
		ZAP-70	P296_S301del#

(次頁へ続く)

【図 30 - 2 4】

Fig. 30 (続き)

造血およびリンパ系 (続き)

RF-48		U-266	
ALK	K1491R#	EPHA3	W924R
HER2	P1170A#	FGFR4	L136P
FGFR1	G539_K540del#	MET	T1010I
FLT3	M227T#	RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T	RON	R1335G#
ROS1	I537M#	ROR2	V819I
ROS1	D2213N#	AATYK	G600C
ROS1	K2228Q#	LMTK2	L780M
ROS1	S2229C#	ACK1	P725L#
LMTK2	L780M	PYK2	V739_R780del#
TNK1	M598delinsEVERSHX#	PYK2	K838T
FAK	L926delinsPWRL	FES	E413fsX131#
PYK2	V739_R780del	FRK	G122R#
TYK2	V362F#	TYK2	G363S#
TYK2	I684S#	ZAP-70	K186fsX#
TF-1		ZAP-70	P296_S301del#
HER2	P1170A#	U-937	
EPHA7	I138V#	EPHA1	V900M#
RON	R523Q	FGFR2	M71T#
RON	R627fsX5#	RON	R523Q#
ROR1	M518T#	CKK4	P693L#
ROR2	V819I	NTRK3 4	02_F410delinsV#
RYK	A559T#	STYK1	G204S#
NTRK3	E402_F410delinsV#	ACK1	R1038H#
NTRK3	R711_V712ins14#	PYK2	K838T#
LMTK2	P30A#	腎臓	
STYK1	G204S#	769-p	
TNK1	M598delinsEVERSHX#	EGFR	R521K#
PYK2	K838T#	HER2	P1170A#
ZAP-70	P296_S301del#	FGFR2	H199_Q247delins48
THP-1		FGFR4	L136P
ALK	K1491R#	FLT3	M227T
ALK	D1529E	ROR1	M518T#
TYRO3	N788T#	ROS1	R187M
PDGFRB	P345S#	NTRK3	R711_V712ins14
TNK1	M598V	LMTK2	L780M
PYK2	V739_R780del	TNK1	M598delinsEVERSHX#
PYK2	K838T#	FAK	L926delinsPWRL#
FES	S72_K129del	PYK2	K838T#
JAK3	G62fsX44#	TYK2	V362F#

(次頁へ続く)

【図 30 - 25】

Fig. 30 (続き)

腎臓 (続き)

769-p (続き)	
TYK2	G363S#
YES1	K113Q#
TXK	Y414fsX15#
786-0	
HER2	I655V#
HER2	P1170A
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	V10I
RON	R523Q
ROR1	M518T
ROR2	T245A
ROR2	V819I
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	G600C#
LMTK2	L780M
STYK1	G204S
TNK1	M598delinsEVERSHX#
PYK2	K838T
TYK2	V362F#
TYK2	I684S#
TXK	Y414fsX15DEL#
A-498	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
TYRO3	I346N#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
EPHA3	W924R
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR2	I526T#
RON	R523Q
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T
ROS1	C76_R77ins9
RYK	N96S
NTRK3	R711_V712ins14#

A-498 (続き)	
AATYK	G600C
LMTK2	L780M#
ACK1	S985N
TNK1	D472_R473DEL#
FAK	L926delinsPWRL#
FES	E413fsX131
FRK	G122R
TYK2	V362F#
TYK2	P1104A#
SYK	R520S#
ZAP-70	P296_S301DEL#
A-704	
TYRO3	I346N#
EGFR	R521K#
HER2	I655V#
HER3	S1119C#
EPHA3	W924R#
EPHB4	I610T#
FGFR4	G388R#
RON	R523Q#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
ROR1	M518T#
ROR2	T245A
ROR2	V819I#
ROS1	C76_R77ins9
NTRK1	L585fsX73#
AATYK	G600C#
LMTK2	L780M#
STYK1	G204S#
ARG	V345A#
FES	E413fsX131#
ZAP-70	P296_S301DEL#
ACHN	
ALK	D1529E#
EGFR	R521K#
HER2	I655V
HER2	P1170A
EPHA1	V900M#

(次頁へ続く)

【図 30 - 26】

Fig. 30 (続き)

腎臓 (続き)

ACHN (続き)	
EPHA2	P460L
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
FLT3	M227T
ROR1	M518T
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR3	Q890H#
LMTK2	L780M
ZAP-70	P296_S301DEL#
Caki-1	
MER	V870I#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A#
FGFR2	199_Q247delins48
FGFR4	L136P#
MET	V1238I
RON	R1335G
ROR1	M518T#
ROS1	C76_R77ins9#
RYK	N96S
TEK1	V600L
NTRK3	R711_V712ins14#
AATYK	G600C#
AATYK	F1163S
LMTK2	L780M
ACK1	P725L#
PYK2	K838T
TYK2	V362F#
ZAP-70	K186fsX#
ZAP-70	P296_S301DEL#
CAKI-2	
ALK	D1529E#
EGFR	R521K
HER2	P1170A
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R#
RON	R627fsX5#

CAKI-2 (続き)	
RON	R1335G
FLT3	M227T
ROR1	M518T
ROR2	T245A
ROR2	V819I
RYK	N96S
TEK1	V600L
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M#
ARG	K450R#
ACK1	P725L
PYK2	K838T
TYK2	V362 F#
ZAP-70	P296_S301DEL#
G401	
DDR1	R60C#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A#
RYK	N96S
NTRK1	H604Y#
NTRK1	G613V#
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	G600C
AATYK	F1163S#
LMTK2	L780M#
ABL1	S991L#
TNK1	M598delinsEVERSHX
PYK2	K838T
FES	S72_K129DEL
TYK2	V362F#
BMX	S254DEL#
SW-13	
MER	V870I#
HER2	P1170A
FGFR4	L136P#
FLT3	M227T
ROR2	T245A
ROR2	V819I
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#

(次頁へ続く)

【図 30 - 27】

Fig. 30 (続き)

SW-13	
VEGFR3	Q890H#
AATYK	G600C#
AATYK	F1163S
LMTK2	L780M
ACK1	P725L
TNK1	M598delinsEVERSHX
ZAP-70	K186fsX#
ZAP-70	P296_S301DEL#
肝臓	
HepG-2	
ALK	K1491R#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A#
EPHB4	P231S#
FGFR4	G388R
ROR1	M518T
AATYK	G600C#
LMTK2	L780M#
TNK1	M598delinsEVERSHX
PYK2	V739_R780DEL
PYK2	K838T#
TYK2	V362F#
TYK2	I684S#
ZAP-70	K186fsX#
HS 817.T	
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A#
EPHA10	L629P#
EPHA10	V645I#
EPHB1	A39V#
IGF1R	Y201H#
RON	R813delinsRQ#
RON	Y884_Q932DEL
RON	R1335G
RYK	N96S
STYK1	G204S
FAK	L926delinsPWRL#
FRK	G122R
TXK	R336Q#

Hu-H7	
ALK	K1491R#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R
RON	R813delinsRQ#
RET	G691S#
AATYK	G600C
LMTK2	P30A#
STYK1	G204S#
TNK1	M598V
PYK2	K838T
ZAP-70	K186fsX#
SK-HEP-1	
ALK	K1491R
ALK	D1529E#
HER2	P1170A#
EPHA10	G749E
FGFR4	L136P
RON	R1335G#
ROR1	M518T#
ROR2	T245A
ROR2	V819I
NTRK1	H604Y#
NTRK1	G613V#
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	G600C#
LMTK2	L780M#
STYK1	G204S#
ACK1	P725L
肺	
A-427	
MER	V870I
TYRO3	S324C#
TYRO3	I346N#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A#
EPHA3	W924R#
RON	R813delinsRQ#
FLT3	M227T

(次頁へ続く)

【図 30 - 28】

Fig. 30 (続き)

肺 (続き)

A-427 (続き)	
RET	G691S#
RYK	N96S
VEGFR3	Q890H#
AATYK	G600C#
AATYK	T1227M#
ACK1	P725L
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T#
A-549	
EGFR	R521K#
HER2	P1170A#
EPHA10	G749E
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
RET	G691S#
ROR1	M518T
ROR2	V819I
ROS1	C76_R77ins9#
ROS1	D2213N#
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR3	Q890H#
AATYK	G600C
AATYK	F1163S
STYK1	G204S
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T#
FRK	G122R#
Calu-1	
HER2	P1170A
RON	R813delinsRQ#
CSF1R	H362R#
PDGFRB	P345S#
ROR1	M518T#
ROR2	V819I
ROS1	C76_R77ins9#

Calu-1 (続き)	
ROS1	T145P
ROS1	S1119L
ROS1	D2213N#
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
RYK	N96S
NTRK1	H604Y#
NTRK1	G613V#
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	G600C
AATYK	F1163S#
ARG	K959R#
ACK1	P725L#
PYK2	K838T
TYK2	V362F#
Calu-3	
AXL	G835V
TYRO3	I346N#
EGFR	R521K
RON	R813delinsRQ#
CCK4	A777V#
ROS1	C76_R77ins9#
LMTK2	L780M
STYK1	G204S#
FAK	L926delinsPWRL#
TYK2	V362F#
TYK2	P1104A#
Calu-6	
ALK	D1529E#
TYRO3	I346N
HER2	P1170A
EPHB6	G107S#
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R
RON	R1335G
RET	G691S#
ROR1	M518T
ROR2	T245A
STYK1	G204S

(次頁へ続く)

【図 30 - 29】

Fig. 30 (続き)

肺 (続き)

Calu-6 (続き)	
ACK1	P725L#
TNK1	M598delinsEVERSHX#
FAK	T416fsX#
FAK	L926delinsPWRL#
NCI-H69	
ALK	D1529E
HER2	P1170A
FGFR4	L136P
MET	R988C#
RON	R813delinsRQ#
RET	G691S
ROR1	M518T
ROR2	C389R#
ROR2	V819I
RYK	N96S
NTRK2	A586V#
AATYK	F1163S#
AATYK	F1195C#
LMTK2	L780M#
TNK1	D472_R473del
PYK2	K838T
NCI-H82	
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	G388R
RON	R1335G#
NTRK1	R748W
NTRK3	E402_F410delinsV
LMTK2	L780M#
STYK1	G204S#
ARG	K930R#
FAK	T416fsX#
FAK	L926delinsPWRL#
FRK	G122R

NCI-H128	
TYRO3	I346N
HER3	S1119C#
FGFR4	L136P
RON	R1335G
ROR1	M518T
ROR2	V819I
ROS	S1109L
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	T1227M
LMTK2	L780M#
TNK1	M598EVERSHins#
FAK	T416fsX#
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T#
JAK2	A377E#
ZAP-70	K186fsX#
NCI-H146	
TYRO3	I346N
EPHA3	W924R#
FGFR4	G388R
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	G600C
AATYK	F1163S
LMTK2	L780M
ACK1	P725L
FAK	T416fsX#
PYK2	K838T#
TYK2	A53T#
TYK2	V362F#
NCI-H209	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
HER2	I655V
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
ROR1	M518T
NTRK1	H604Y
NTRK1	G613V

(次頁へ続く)

【図 30 - 30】

Fig. 30 (続き)

NCI-H209 (続き)	
NTRK3	E402_F410delinsV#
STYK1	G204S#
ACK1	P725L
FAK	T416fsX#
TXK	Y414fsX15#
NCI-H292	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
HER2	P1170A#
EPHA1	A160V#
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
CKK4	A777V#
ROR1	M518T#
RYK	N96S
VEGFR2	V297I#
LMTK2	P30A#
LMTK2	Q238P#
TNK1	M598V#
JAK3	P132T
NCI-H345	
ALK	D1529E#
HER2	I655V
HER2	P1170A
EPHA2	R876H#
EPHB1	I837M
EPHB2	V762L#
FGFR1	G539_K540del#
FGFR4	G388R#
RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T#
NTRK3	402_F410delinsV#
VEGFR3	Q890H#
AATYK	F1163S
LMTK2	L780M#
TNK1	38delinsEVERSHX#
FAK	T416fsX#
FAK	926delinsPWRL#
PYK2	K838T

NCI-H441	
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
HER3	S1119C
EPHA2	R315Q#
EPHA2	Q391R#
EPHA10	G749E
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
FLT3	V592A#
ROR1	M518T
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
RYK	N96S#
VEGFR2	V297I#
VEGFR2	Q472H#
PYK2	K838T#
NCI-H446	
ALK	D1529E
HER2	I655V
HER2	P1170A#
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	L136P
CKK4	E745D#
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR3	Q890H
AATYK	G600C
LMTK2	L780M#
ACK1	P725L#
TNK1	D472_R473del
FAK	T416fsX#
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T
ZAP-70	K186fsX#
BMX	S254DEL#
NCI-H460	
TYRO3	I346N
HER2	I655V#
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
FGFR4	G388R

(次頁へ続く)

【図 30 - 31】

Fig. 30 (続き)

NCI-H460 (続き)	
RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR3	Q890H#
AATYK	G600C
LMTK2	L780M#
PTK-9	K265R#
ARG	K930R#
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T
FRK	G122R
NCI-H510A	
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
EPHA10	G749E#
RON	R627fsX5#
CKK4	E745D#
ROR1	M518T
ROR2	V819I
NTRK1	H604Y#
NTRK1	G613V#
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
LMTK2	L780M#
STYK1	G204S#
FAK	T416fsX#
TYK2	E971fsX67#
NCI-H520	
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
RET	G691S
ROR1	M518T#
ROR2	T245A
ROR2	D390fsX44#
ROS1	C76_R77ins9
ROS1	S1109L
ROS1	A1443S
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
VEGFR2	V297I
VEGFR2	Q472H

NCI-H520 (続き)	
LMTK2	L780M
TYK2	V362F#
FYN	D506E#
NCI-H596	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
HER2	P1170A
FGFR2	99_Q247delins48#
MET	D981_E1027del
RON	R523Q#
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
ROR2	V819I
ROS1	K2228Q#
ROS1	S2229C#
RYK	N96S
VEGFR2	V297I#
PYK2	K838T
FES	S72_K129del
JAK2	N1108S#
TYK2	V362F#
NCI-H661	
ALK	K1491R#
HER2	P1170A#
EPHA10	L629P#
FGFR2	H199_Q247delins48
FGFR4	L136P
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
RET	G691S
ROR1	M518T#
ROR2	T245A
ROR2	D390fsX44#
ROS1	C76_R77ins9
ROS1	S1109L
ROS1	A1443S
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	G600C
AATYK	F1163S#
LMTK2	L780M

(次頁へ続く)

Fig. 30 (続き)

NCI-H661 (続き)	
TNK1	M598delinsEVERSHX#
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	K838T
JAK3	E698K
TYK2	V362F
TEC	P587L
SK-LU-1	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
HER2	P1170A
EPHB6	S309A
RON	R1335G
RET	G691S#
ROR1	M518T
ROR2	V819I
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR2	Q472H
VEGFR3	Q890H#
LMTK2	L780M
PYK2	K838T
FRK	G122R#
TYK2	V362F
LCK	L36fsX8
ZAP-70	K186fsX#
SW-900	
ALK	D1529E
HER2	P1170A
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
ROR1	M518T
ROS1	D2213N#
TIE	S470L#
NTRK3	V530fsX6
LMTK2	L780M
ACK1	P725L
FAK	L926delinsPWRL#
PYK2	G414V
BRK	W78fsX58#
FRK	G122R#
TXK	Y414fsX15#

SK-MES-1	
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A
HER4	G936R#
EPHA5	V891L#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
CKK4	E745D
RET	G691S#
ROR1	M518T
ROS1	S1109L
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
VEGFR2	Q472H#
STYK1	G204S
PYK2	K838T
FRK	G122R#
JAK3	G62fsX44#
TYK2	P1104A
卵巣	
A2780	
ALK	K1491R#
EPHA2	M631T#
EPHA3	W924R
STYK1	G204S
TNK1	M598delinsEVERSHX
PYK2	K838T
ZAP-70	P296_S301del#
CaOv-3	
ALK	D1529E#
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
EPHA5	A672T#
EPHA10	G749E#
RON	R523Q
RON	R627fsX5#
RON	R813delinsRQ#
FLT3	M227T
RET	G691S#
RET	R982C
ROR1	M518T

(次頁へ続く)

【図 3 0 - 3 4】

卵巣（続き）

CaOv-3 (続き)		ALK	D1529E
ROR2	V819I	TYRO3	I346N#
VEGFR3	Q890H	HER2	P1170A
LMTK2	L780M	HER3	S1119C#
STYK1	G204S#	~~EPHB4~~	~~A955V#~~
		~~EPHB6~~	~~G353_F471del#~~
		FGFR2	H199_Q247delins48
		FGFR4	G388R#
ALK	K1491R#	RON	R523Q#
ALK	D1529E#	RON	R627fsX5#
HER2	P1170A	RON	R813delinsRQ#
EPHA3	W924R#	RON	R1335G#
	R813delinsRQ#	RET	~~A750T#~~
RON	R1335G	~~ROR1~~	~~R429Q#~~
FLT3	M227T	ROR1	M518T
ROR1	M518T#	RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV	TIE	M871T#
STYK1	G204S	LMTK2	L780M
ACK1	P725L	G204S	STYK1
FAK	L926delinsPWRL#	ABL1	S991L#
PYK2	K838T#	ACK1	P725L#
FRK	G122R	PYK2	K838T
		JAK1	N849fsX16
		TYK2	R901Q#
		TXK	R336Q#
MDAH-2774			
HER2	P1170A		
EPHA2	~~V936M#~~		
EPHA3	W924R	TYRO3	I346N
EPHA6	~~L622F#~~	HER2	P1170A#
FGFR1	~~G539_K540del#~~	EPHA10	G749E
FGFR2	H199_Q247delins48#	FGFR2	199_Q247delins48
RON	R813delinsRQ#	FGFR4	G388R#
RON	R1335G	RON	R813delinsRQ#
ROR2	T245A	RON	R1335G#
ROR2	V819I#	CKK4	T410S#
NTRK3	E402_F410delinsV#	ROR1	M518T
LMTK2	L780M#	LMTK2	L780M#
ACK1	P725L	ACK1	P725L#
FAK	~~A472V#~~	FAK	926delinsPWRL#
BTX	~~W588C~~	TXK	R336Q#

(次頁へ続く)

【図 30-35】

脾臓（続き）

AsPC-1			
ALK	K1491R	Capan-2	
ALK	D1529E#	FGFR1	V427_T428del#
EGFR	R521K#	RON	R523Q#
HER2	P1170A#	RON	R813delinsRQ#
EPHA10	G749E#	RON	R1335G#
FGFR4	G388R#	AOR1	M518T
RON	R813delinsRQ#	AATYK	G600C
RON	R1335G#	LMTK2	L780M#
CCK4	T410S#	STYK1	G204S#
CCK4	M746L#	ACK1	R1038H#
ROR1	M518T	PYK2	K838T
RYK	N96S	FRK	G122R#
LMTK2	L780M	CFPAC-1	
STYK1	G204S	ALK	K1491R
ACK1	P725L#	ALK	D1529E
FRK	G122R	TYRO3	I346N#
TYK2	V362F	HER2	P1170A#
TYK2	I684S	HER3	S1119C
BxPC-3		EPHA10	G749E#
MER	V870I#	FGFR4	L136P
HER2	P1170A#	RON	R813delinsRQ#
FGFR4	G388R#	RON	R1335G
RON	R1335G	ROR1	M518T
ROR1	M518T	LMTK2	L780M#
AATYK	G600C	ACK1	P725L#
ACK1	P725L#	PYK2	K838T
Capan-1		FRK	G122R#
MER	E831Q#	COLO-357	
MER	V870I#	FLT3	V592A
TYRO3	I346N#	DANG-G	
HER2	P1170A	ALK	K1491R#
RON	R523Q	ALK	D1529E
RON	R813delinsRQ#	EGFR	R521K#
RON	R1335G#	HER2	P1170A
CCK4	P693L#	RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T	RON	Y884_Q932del
ACK1	P725L#	RON	R1335G
FAK	L926delinsPWRL#	ROR1	M518T#
PYK2	K838T#	STYK1	G204S#
FRK	G119A		
FRK	G122R#		

(次頁へ続く)

卵巣（続き）

OVCAR-3		SK-OV-6	
EPHA3	W924R#	EGFR	R521K
FGFR4	L136P	PYK2	K838T
RON	R813delinsRQ#	FRK	G122R#
RON	R1335G		
FLT3	M227T		
ROR1	M518T	EGFR	R521K#
ROR2	V819I	EPHA3	W924R#
LMTK2	L780M#	ROR2	T245A#
PYK2	K838T#	ROR2	V819I
FRK	G122R	NTRK1	R780Q#
JAK2	R1063H	LMTK2	L780M
		STYK1	G204S
PA-1		ACK1	P725L#
EGFR	R521K#	FRK	G122R#
HER2	P1170A#		
EPHA3	W924R		
FGFR2	H199_Q247delins48	脾臟	
RON	R1335G	818-4	
FLT3	M227T	TYRO3	I346N
FLT3	V557I#	EGFR	<u>E922K</u>
RET	G691S#	HER2	P1170A
ROR1	M518T	RON	R813delinsRQ#
ROR2	T245A#	RON	R1335G#
VEGFR2	V297I#	FLT3	M227T
LMTK2	L780M#	ROR1	M518T#
STYK1	G204S#	AATYK	F1163S#
PTK-9	<u>N333S#</u>	TNK1	M598V
TNK1	D472_R473del#	FES	S72_K129del
ZAP-70	P296_S301del#	ZAP-70	P296_S301del#
SK-OV-3		A-818-7	
ALK	K1491R#	TYRO3	I346N#
ALK	D1529E#	HER2	P1170A
EGFR	R521K#	FGFR4	L136P
HER2	P1170A	RON	R627fsX5#
EPHA1	V900M	RON	R813delinsRQ#
EPHA3	W924R	RON	R1335G#
RON	R813delinsRQ#	ROR1	M518T#
RON	R1335G	ROS1	I537M#
ROR1	M518T	TNK1	M598V
LMTK2	L780M		
STYK1	G204S#		
ACK1	P725L		

(次頁へ続く)

【図 3 0 - 3 6】

腓臓（続き）

DANG-G (続き)		PANC TU1	
FRK	G122R#	TYRO3	I346N
FYN	D506E#	HER2	<u>G1015E#</u>
		HER2	P1170A
Hs 766T		HER3	S1119C#
TYRO3	I346N#	FGFR4	G388R#
EGFR	R521K#	RON	R813delinsRQ#
HER2	P1170A	RON	R1335G
RON	R813delinsRQ#	ROR1	M518T
RON	R1335G	RYK	N96S
ROR1	M518T#	LMTK2	L780M#
NTRK3	E402_F410delinsV#	TNK1	D472_R473del
LMTK2	L780M#	PKY2	K838T
STYK1	G204S	TXK	Y414fsX15#
PKY2	K838T		
FES	S72_K129del		
		PaTu 8902	
Mia-PaCa2		ALK	D1529E
		TYRO3	I346N
HER2	P1170A	HER2	P1170A
EPHA10	G749E	HER3	S1119C#
EPHB2	<u>R369Q</u>	FGFR1	V427_L248delif#
FGFR2	H199_Q247delins48	FGFR4	L136P
RET	G691S	RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T	RON	R1335G
RYK	N96S	PDGFRA	S478P#
LMTK2	L780M#	NTRK1	<u>P453fsX15#</u>
ABL1	S991L	LMTK2	L780M#
TNK1	M598delinsEVRSHX#	TNK1	D472_R473del
PKY2	K838T	PKY2	K838T
TXK	Y414fsX15#	TYK2	E971fsX67#
		ZAP-70	P296_S301del#
PANC-1			
EGFR	R521K#	PaTu 8988T	
HER2	P1170A	HER2	P1170A
EPHA7	I138V#	EPHA1	V900M#
RON	Y884_Q932del	EPHA3	W924R
RON	R1335G	RON	R813delinsRQ#
ROR1	M518T	TEK1	V600L
LMTK2	L780M#	LMTK2	L780M
PKY2	K838T	ACK1	P725L#
FRK	G122R#	TXK	Y414fsX15#
TYK2	E971fsX67#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 37】

Fig. 30 (続き)

前立腺 (続き)		前立腺 (続き)	
BM-1604		LNCAP.FGC (続き)	
ALK	D1529E	LMTK2	G518V#
EGFR	R521K#	LMTK2	D523Y#
HER2	P1170A#	LMTK2	L780M#
EPHB2	Q722X#	ABL1	N789S#
EPHB6	L580F#	ABL1	S991L#
FLT3	R849H	ACK1	R748W#
FGFR2	K199_D247del#	FER	Q599R#
ROR1	M518T	FYN	D506E#
LMTK2	L780M#	BMX	A150D
PYK2	K838T	ZAP-70	P296_S301del#
PYK2	M885L#	PC-3	E489K#
FRK	G122R#	TYRO3	I655V
SYK	V622A#	HER2	S1119C#
DU-145		HER3	V900M#
EGFR	R521K#	EPHA1	R914H#
HER2	P1170A#	EPHA3	W924R
EPHB2	Q722X#	EPHA10	G749E
EPHB6	L580F#	FGFR4	G388R
FGFR2	K199_D247del#	RON	R523Q#
FGFR4	L136P#	RON	R627fsX5#
RON	R523Q	RON	R813delinsRQ#
RON	R627fsX5#	RON	R1335G#
ROR1	M518T	ROR1	M518T
LMTK2	L780M#	ROS1	C76_R77ins9#
PYK2	K838T#	VEGFR2	Q472H#
PYK2	M885L#	VEGFR2	C482R#
FRK	G122R#	AATYK	G600C#
SYK	V622A#	ACK1	P725L#
LNCAP.FGC		PYK2	K838T
HER2	E930D#	FRK	G122R
HER2	P1170A	PPC-1 (続き)	
HER3	S1119C#	ALK	D1529E#
EPHA1	V900M#	TYRO3	E489K#
EPHA7	I138V	HER2	I655V
EPHA10	G749E#	EPHA1	V900M#
EPHB4	D576G#	EPHA3	R914H#
FGFR1	R78H#	EPHA3	W924R
FLT3	M227T	FGFR4	G388R
FLT3	D358V#	RON	R627fsX5#
NTRK1	H604Y	RON	R1335G#
NTRK1	G613V#	ROR1	M518T

(次頁へ続く)

【図 30 - 38】

Fig. 30 (続き)

前立腺 (続き)		前立腺 (続き)	
LNCAP.FGC (続き)		PPC-1 (続き)	
LMTK2	G518V#	ACK1	P725L
LMTK2	D523Y#	PYK2	K838T
LMTK2	L780M#	FRK	G122R#
ABL1	N789S#	TSU-PR1	
ABL1	S991L#	HER2	I655V
ACK1	R748W#	HER2	P1170A#
FER	Q599R#	HER3	S1119C#
FYN	D506E#	EPHA3	A777G
BMX	A150D	EPHA3	W924R
ZAP-70	P296_S301del#	EPHB2	P273L#
PC-3	E489K#	EPHB2	P273L#
TYRO3	I655V	HER2	I655V
HER2	S1119C#	HER2	P1170A#
HER3	V900M#	HER3	S1119C#
EPHA1	R914H#	EPHA3	A777G
EPHA3	W924R	EPHA3	W924R
EPHA10	G749E	EPHB2	P273L#
FGFR4	G388R	FGFR2	K199_D247del
RON	R523Q#	MET	T1010I#
RON	R627fsX5#	RON	R1335G
RON	R813delinsRQ#	ROR1	M518T#
RON	R1335G#	NTRK1	H604Y
ROR1	M518T	NTRK1	G613V
ROS1	C76_R77ins9#	TNK1	598delinsEVRSHX
VEGFR2	Q472H#	皮膚	
VEGFR2	C482R#	A-375	
AATYK	G600C#	ALK	K1491R#
ACK1	P725L#	ALK	D1529E#
PYK2	K838T	TYRO3	I346N#
FRK	G122R	EGFR	R521K#
PPC-1		HER2	P1170A#
ALK	D1529E#	EPHA3	W924R#
TYRO3	E489K#	EPHA5	E85K
HER2	I655V	CCK4	T410S#
EPHA1	V900M#	ROR1	M518T
EPHA3	R914H#	NTRK3	E402_F410delinsV#
EPHA3	W924R	NTRK3	R711_V712ins14#
FGFR4	G388R	ACK1	P725L#
RON	R627fsX5#	皮膚 (続き)	
RON	R1335G#	G-361 (続き)	
ROR1	M518T	HT-144 (続き)	

(次頁へ続く)

【図 30 - 39】

Fig. 30 (続き)

皮膚 (続き)		皮膚 (続き)	
BOW-G		Colo-829	
TYRO3	I346N#	ALK	D1529E#
HER2	I655V#	TYRO3	I346N
HER2	P1170A	HER2	I655V
FGFR4	G388R	HER2	P1170A#
ROR1	M518T	EPHA2	R876H
TEK1	P346Q	EPHA5	N81T#
VEGFR2	E107K#	MET	N375S#
VEGFR2	V297I#	MET	T1010I#
LMTK2	L780M#	ROR1	M518T#
ARG	M657I#	VEGFR2	V297I#
TYK2	S340fsX26#	VEGFR2	Q472H#
TNK1	M598delinsEVRSHX#	LMTK2	L780M#
PYK2	K838T#	PYK2	K838T#
C-32		F-01	
TYRO3	I346N#	EPHA3	W924R#
EGFR	R521K#	FGFR2	K199_D247del
HER2	P1170A	FGFR4	G388R#
EPHA3	W924R#	RET	G691S
RON	R1335G#	ROR1	M518T#
ROR1	M518T	AATYK	G600C
VEGFR2	Q472H#	AATYK	F1163S
LMTK2	P30A#	LMTK2	L780M
TNK1	M598delinsEVRSHX	TNK1	M598delinsEVRSHX
TYK2	I684S#	FAK	L926delinsPWRL#
C-3161		PYK2	K838T#
TYRO3	I346N#	FRK	G122R#
HER2	P1170A	ZAP-70	P296_S301del#
EPHA2	R876H#	G-361	
RON	R813delinsRQ#	ALK	K1491R#
ROR1	M518T	ALK	D1529E
STYK1	G204S	EGFR	R521K#
TNK1	M598delinsEVRSHX#	HER2	P1170A#
PYK2	K838T	HER3	S1119C#
FES	S72_K129del	EPHA3	W924R#
Colo-16		RON	R1335G#
HER2	P1170A#	ROR1	M518T#
ROR1	M518T#	ROS1	K2228Q#
ROR2	T245A	ROS1	S2229C#
ACK1	P725L#	NTRK3	E402_F410delinsV
PYK2	K838T#	皮膚 (続き)	
FRK	G122R#	G-361 (続き)	

(次頁へ続く)

【図 30 - 40】

Fig. 30 (続き)

皮膚 (続き)		皮膚 (続き)	
G-361 (続き)		HT-144 (続き)	
AATYK	G600C	NTRK3	E402_F410delinsV#
FRK	G122R#	LMTK2	L780M
TYK2	S340fsX26#	STYK1	G204S
HS-294T		TNK1	M598delinsEVRSHX#
HER2	P1170A	PYK2	K838T
HER3	S1119C#	IGR-39	
EPHA3	W924R#	ALK	D1529E
RON	R813delinsRQ#	EGFR	R521K#
ROR1	M518T#	EPHA3	R914H#
ROS1	C76_R77ins9#	EPHA3	W924R
ROS1	T145P	FGFR4	G388R
ROS1	S1109L	RON	R813delinsRQ#
ROS1	D2213N#	ROR1	M518T
NTRK3	E402_F410delinsV#	NTRK3	402_F410delinsV#
NTRK3	R711_V712ins14#	NTRK3	R711_V712ins14#
VEGFR2	Q472H#	VEGFR1	S437L
ACK1	P725L#	LMTK2	L780M
PYK2	K838T	PYK2	K838T#
FRK	G122R#	FRK	G122R#
HS-695T		KA-II	
EPHA3	W924R	HER2	P1170A#
FGFR4	G388R#	FGFR4	G388R#
MET	N375S#	RON	V1070fsX12
RON	R813delinsRQ#	ROR1	M518T#
FLT3	M227T	LMTK2	P30A#
CCK4	T410S	LMTK2	L780M#
ROR1	M518T	PTK-9	D258E#
RYK	N96S	ABL1	S991L
NTRK3	E402_F410delinsV#	FRK	G122R
TNK1	M598delinsEVRSHX#	TXK	R336Q#
PYK2	K838T#	ZAP-70	P296_S301del#
HT-144		Malme-3M	
ALK	D1529E#	HER2	P1170A#
TYRO3	I346N#	EPHA3	R914H#
HER2	P1170A#	EPHA3	W924R#
HER3	S1119C#	RON	R1335G#
FGFR1	V427_T428del#	ROR1	M518T
ROR1	M518T#	NTRK3	E402_F410delinsV
NTRK1	H604Y#	VEGFR2	V297I#
NTRK1	G613V#	STYK1	G204S#

(次頁へ続く)

【図 30 - 4 1】

Fig. 30 (続き)

Malme-3M (続き)		MEWO (続き)	
ACK1	P725L#	AATYK	G600C
FRK	G122R#	LMTK2	L780M#
		ARG	S968F#
Mel- Ger		MM-031-I	
TYRO3	I346N	HER3	L1177I#
HER2	P1170A#	EPHA2	R876H
EPHA3	W924R	EPHA3	W924R#
FGFR4	L136P	RON	R1335G#
ROR1	M518T#	ROR1	M518T
ROS1	S1109L	AATYK	F1163S
TEK1	P346Q	LMTK2	L780M
NTRK3	E402_F410delinsV#	ACK1	P725L#
AATYK	G600C#	TNK1	598delinsEVRSHX
LMTK2	L780M	PYK2	E798Q#
STYK1	G204S#	PYK2	K838T
TNK1	M598delinsEVRSHX#		
PYK2	K838T		
Mel JUSO		MM-194-G	
ALK	K1491R#	HER2	P1170A
HER2	P1170A#	FGFR2	H199_Q247delins48
RON	R1335G	FGFR4	L136P
CCK4	P693L#	RON	R1335G
NTRK1	G595E#	ROR1	V600L
NTRK3	E402_F410delinsV	TEK1	
LMTK2	L780M		
TNK1	M598delinsEVRSHX	MM-195-H	
PYK2	K838T#	HER2	P1170A#
FRK	G122R#	HER2	A1216D#
		EPHA5	A672T#
MEWO		ROR1	M518T
EGFR	R521K#	AATYK	G600C#
HER2	P1170A#	LMTK2	L780M
EPHA2	L836R#	STYK1	G204S#
EPHA3	S46F#	PYK2	K838T#
EPHA3	E53K#		
EPHA3	W924R#	MM-201-B	
EPHB6	E615K#	ALK	K1491R
EPHB6	R811C#	ALK	D1529E
FGFR1	P252S#	HER2	P1170A#
MET	P366S#	FGFR2	H199_Q247delins48
RON	R813delinsRQ#		
ROR1	M518T		
VEGFR2	Q472H#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 4 2】

Fig. 30 (続き)

MM-201-B (続き)		MM-Alb	
ROR1	M518T#	HER2	P1170A
ROS1	I537M#	EPHA3	W924R
NTRK3	E402_F410delinsV#	EPHA5	N81T#
LMTK2	L780M#	RON	R1335G
STYK1	G204S#	PDGFRA	S478P#
TYK2	V362F#	ROR1	M518T#
TYK2	G363S#	LMTK2	L780M
TYK2	P1104A#	ACK1	P725L#
		ACK1	R1038H#
		TYK2	V362F#
MM-232-E		MM-Alt	
HER3	L1177I#	HER2	I655V#
EPHA2	R876H	HER2	P1170A
EPHA3	W924R#	EPHA2	R876H#
AATYK	F1163S	EPHB2	R369Q
LMTK2	L780M	VEGFR2	Q472H#
ACK1	P725L#	AATYK	F1163S
TNK1	M598delinsEVRSHX	LMTK2	L780M
PYK2	E798Q#	PYK2	K838T
PYK2	K838T	TYK2	V362F
MM-254-C		TYK2	A928V#
TYRO3	I346N	ZAP-70	P296_S301del#
HER2	P1170A		
EPHA2	G391R#	MM-Am	
EPHA5	N81T#	ALK	K1491R#
FGFR4	G388R#	ALK	D1529E#
RON	R813delinsRQ#	DDR2	R478C
ROR1	M518T	EGFR	E922K#
NTRK3	E402_F410delinsV	HER2	I655V
STYK1	G204S#	HER2	P1170A
ARG	E332K#	HER3	S1119C
ACK1	H37Y#	FGFR4	G388R
ACK1	E111K#	MET	S691L#
FAK	L926delinsPWRL#	RON	R1335G#
MM-358-A		ROR1	M518T
ALK	K1491R	RYK	N96S
ALK	D1529E	LMTK2	L780M
HER2	P1170A	ACK1	P725L
EPHA2	H609Y#	TNK1	M598delinsEVRSHX#
FGFR4	L136P	PYK2	K838T#
ROR1	M518T#	SYK	A353T#
AATYK	G600C#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 4 3】

Fig. 30 (続き)

MM-Du		MM-Su	
ALK	D1529E#	ALK	D1529E#
TYRO3	I346N	EPHA1	V900M#
ROR1	M518T		
RYK	N96S	MRI-H221	
NTRK1	H604Y#	TYRO3	I346N#
NTRK1	G613V#	HER2	P1170A
VEGFR2	P1280S#	EPHA3	W924R#
LMTK2	L780M#	RON	R813delinsRQ#
TNK1	M598delinsEVRSHX#	RON	R1335G#
PYK2	K838T	CCK4	T410S#
TYK2	V362F	RET	G691S
ZAP-70	T155M#	ROR1	M518T#
		NTRK1	P453fsX15#
MM-Leh		NTRK3	E402_F410delinsV#
HER2	P1170A	NTRK3	R711_V712ins14#
EPHA3	W924R#	TNK1	D472_R473del
EPHB2	E686K#	PYK2	K838T#
FGFR4	L136P	TYK2	I684S#
ROR1	M518T		
ROS1	S1109L	RPMI 7951	
VEGFR1	M938V#	TYRO3	I346N#
STYK1	G204S#	EPHA3	W924R#
ABL1	G417E#	FGFR4	L136P
ACK1	P725L#	MET	T17I
TYK2	I684S#	PDGFRA	S478P
SYK	A353T#	ROR1	M518T
		ROS1	C76_R77ins9
MM-Lo		NTRK3	E402_F410delinsV#
EPHA2	G391R#	AATYK	G600C
EPHA3	W924R#	STYK1	G204S#
ROR1	M518T	ACK1	P725L#
RYK	H250R#	TNK1	M598delinsEVRSHX#
NTRK3	402_F410delinsV#	PYK2	K838T
LMTK2	P30A#	TYK2	S340fsX26#
LMTK2	L780M#	ZAP-70	P296_S301del#
STYK1	G204S		
ACK1	P725L#	SK-MEL-1	
FAK	P901S	ROR1	M518T
TYK2	V362F	AATYK	G600C#
TYK2	I684S#	LMTK2	L780M#
		STYK1	G204S#

(次頁へ続く)

Fig. 30 (続き)

SBCL2		SK-MEL-24	
AXL	M569I#	ALK	K1491R#
TYRO3	I346N	ALK	D1529E#
EGFR	R521K#	HER2	P1170A
HER2	I655V#	HER3	R1077V#
HER2	P1170A	EPHA3	W924R#
EPHA3	W924R#	RON	R1335G
FGFR4	G388R#	TEK1	V600L
RON	R523Q	NTRK1	H604Y#
RON	R627fsX5#	NTRK1	G613V
RON	R813delinsRQ#	NTRK3	E402_F410delinsV#
ROR1	P883S	LMTK2	L780M#
RYK	N96S#	TNK1	M598delinsEVRSHX#
NTRK3	E402_F410delinsV#	PYK2	K838T#
ACK1	P725L#		
TNK1	D472_R473del#	SK-MEL-28	
PYK2	K838T#	EGFR	P753S#
FES	S72_K129del	EPHA3	W924R#
JAK2	L393V	ROR1	M518T
TYK2	V362F#	NTRK3	R711_V712ins14#
		LMTK2	L780M
SK-MEL-2		STYK1	G204S#
HER2	P1170A#	PYK2	K838T#
RON	R1335G	FRK	G122R
ROR1	M518T	JAK2	E592K#
TEK1	A1006T#	JAK3	P693L#
NTRK3	402_F410delinsV#		
LMTK2	P30A#	SK-MEL-31	
LMTK2	L780M#	ALK	D1529E#
STYK1	G204S	TYRO3	I346N#
		HER2	P1170A#
SK-MEL-3		EPHA3	W924R
ALK	D1529E#	RON	R1335G
HER2	P1170A	ROR1	M518T
		TEK1	V600L
SK-MEL-5		NTRK3	E402_F410delinsV#
TYRO3	I346N	LMTK2	L780M
HER2	P1170A#	STYK1	G204S
NTRK1	H604Y#	TYK2	K838T#
NTRK1	G613V#	FRK	G122R#
NTRK3	E402_F410delinsV#		
LMTK2	L780M#		
FAK	L926delinsPWRL#		

(次頁へ続く)

【図 30 - 45】

Fig. 30 (続き)

皮膚 (続き)

WM-35	
MER	V870I#
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
RON	R523Q
ROR1	M518T#
ROS	C76_R77ins9
NTRK2	A647fsX54
NTRK3	402_F410delinsV#
LMTK2	L780M#
PYK2	K838T#
WM-115	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
AXL	G517S#
HER2	I655V
HER2	P1170A#
EGFR1	G539_K540del#
RON	R1335G
PDGFRA	S478P#
ROR1	M518T
ROS1	R167Q
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	R711_V712ins14#
AATYK	T1227M#
LMTK2	L780M#
BMX	N267I
WM-239A	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
AXL	G517S#
HER2	I655V
HER2	P1170A#
EGFR1	G539_K540del#
RON	R1335G
PDGFRA	S478P#
ROR1	M518T
ROS1	R167Q
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	R711_V712ins14#
AATYK	T1227M#
LMTK2	L780M#
BMX	N267I

WM-239A (続き)

LMTK2	L780M#
BMX	N267I
WM-266-4	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
AXL	G517S#
HER2	I655V
HER2	P1170A#
EGFR1	G539_K540del#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
PDGFRA	S478P#
ROR1	M518T
RYK	N96S
AATYK	T1227M#
LMTK2	L780M#
BMX	N267I
WM-793	
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
ROR1	M518T
ROR2	T245A
ROR2	V819I
ROS1	I537M#
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
VEGFR2	V297I#
LMTK2	L780M
STYK1	G204S#
TNK1	M598delinsEVRSX#
PYK2	K838T
TYK2	V362F#
TYK2	G363S#
TXK	Y414fsX15#

(次頁へ続く)

【図 30 - 46】

Fig. 30 (続き)

皮膚 (続き)

WM-852	
HER2	P1170A#
EPHA3	W924R#
EPHA4	V234F#
RON	R1335G#
ROR1	M518T
ROR2	T245A
ROR2	V819I
NTRK3	E402_F410delinsV#
LMTK2	L780M
ACK1	P725L#
TNK1	A299D
PYK2	K838T#
FRK	G122R#
WM-902B	
ALK	K1491R#
TYRO3	I346N#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A
HER3	S1119C#
EPHA3	R914H#
EPHA3	W924R#
PDGFRA	S478P
ROR1	M518T
NTRK3	402_F410delinsV#
AATYK	G600C#
LMTK2	P30A#
LMTK2	L780M#
TNK1	598delinsEVRSX#
PYK2	K838T
ZAP-70	P296_S301del#
WM-983A	
TYRO3	I346N#
TYRO3	S531L#
HER2	P1170A
HER3	L1177I#
EPHA5	A672T#
FGFR4	G388R#
ROR1	M518T
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV
AATYK	F1163S#

WM-983A (続き)

LMTK2	L780M
TNK1	M598delinsEVRSX#
PYK2	T978M#
FES	S72_K129del#
ZAP-70	P296_S301del#
WM-983B	
TYRO3	I346N#
TYRO3	S531L#
HER2	P1170A
HER3	L1177I#
EPHA5	A672T#
FGFR4	G388R#
ROR1	M518T
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	F1163S#
LMTK2	L780M
TNK1	M598delinsEVRSX#
PYK2	T978M#
FES	S72_K129del#
ZAP-70	P296_S301del#
WM-1205	
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
RON	R1335G#
ROR1	M518T
ROS1	I537M#
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G466_Y529delinsD#
VEGFR2	V297I#
LMTK2	L780M
TNK1	M598delinsEVRSX#
PYK2	K838T
WM-1341D	
HER2	P1170A
HER3	S1119C#
EPHA5	A672T#
FGFR4	G388R#
ROR1	M518T
NTRK3	E402_F410delinsV
NTRK3	G608D

(次頁へ続く)

【図 30 - 47】

Fig. 30 (続き)

皮膚 (続き)

WM-1341D (続き)	
STYK1	G204S
ACK1	P725L#
PYK2	K838T
ZAP-70	P296_S301del#
WM-1617	
ALK	K1491R#
TYRO3	I346N#
HER2	P1170A
EPHA3	W924R#
EPHA5	N81T#
ROR1	M518T#
ROR2	V819I
NTRK3	E402_F410delinsV#
NTRK3	G608D
NTRK3	R711_V712ins14
TNK1	M598delinsEVRSX#
ZAP-70	P296_S301del#
胃	
AGS	
HER2	P1170A#
HER3	S1119C#
RON	R813delinsRQ#
NTRK3	E402_F410delinsV
LMTK2	L780M#
STYK1	G204S
TNK1	D472_R473del#
TEC	L89R#
TXK	R336Q#
Hs746T	
ALK	D1529E
HER2	P1170A
EPHA5	R981L
MET	D981_E1027del
RON	R523Q
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G
ROR1	M518T
ROS1	C76_R77ins9#

Hs746T (続き)

NTRK1	P453fsX15#
NTRK3	E402_F410delinsV
AATYK	G600C
LMTK2	L780M
ACK1	R1308H
FRK	G122R
TXK	Y414fsX15#
KATO III	
ALK	K1491R
ALK	D1529E
EGFR	R521K
HER2	P1170A
FGFR4	G388R#
RON	R813delinsRQ#
RON	Y884_Q932del
ROR1	M518T
AATYK	G600C
ACK1	A634T#
TNK1	M598V
FES	S72_K129del
ZAP-70	P296_S301del#
BMX	S254del#
MKN-1	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E#
EGFR	R521K#
HER2	P1170A#
HER3	N126K#
HER3	R667H#
HER3	R1089V#
EPHA2	G391R#
EPHA2	R876H#
EPHA4	S803A#
EPHA6	N291H#
EPHB2	A83V#
EPHB2	V136M#
FGFR1	A268S
IGF1R	N209S#
RON	R813delinsRQ#
RON	R1335G#
ROR1	M518T

(次頁へ続く)

【図 30 - 48】

Fig. 30 (続き)

胃 (続き)

MKN-1 (続き)	
ROR1	S870I#
LMTK2	L780M
STYK1	G204S#
FAK	Q440R#
FRK	G122R
SYK	A353T#
MKN-28	
ROR1	M518T
TNK1	M598V#
FRK	G122R
TXK	Y414fsX15#
精巣	
Cates 1B	
ALK	K1491R#
ALK	D1529E
DDR1	R60C#
HER2	P1170A#
RYK	N96S
NTRK1	H604Y#
NTRK1	G613V#
NTRK3	E402_F410delinsV#
AATYK	F1163S#
LMTK2	L780M#
ABL1	S991L#
PYK2	K838T
TNK1	M598delinsEVRSX#
NT2	
EGFR	R521K#
HER2	I655V
HER3	S1119C
RYK	N96S
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR2	Q472H
VEGFR3	Q890H
PYK2	K838T#
TNK1	D472_R473del

NT2 (続き)

ZAP-70	P296_S301del#
BMX	S254del#
Tera-2	
EGFR	R521K#
HER2	I655V
HER2	P1170A
HER3	S1119C
FGFR2	K199_D247del
RON	R1335G#
ROR1	M518T#
ROR2	T245A#
ROR2	V819I
NTRK3	E402_F410delinsV#
VEGFR2	Q472H
VEGFR3	Q890H
PYK2	K838T#
TNK1	D472_R473del
甲状腺	
FTC-133	
ALK	D1529E#
EGFR	A1118T#
HER2	A830V
HER2	P1170A
HER3	S1119C#
EPHA2	R876H#
ROS1	C76_R77ins9#
ROS1	T145P
ROS1	S1109L
RYK	N96S
TEK1	V600L
NTRK2	V622I
VEGFR2	Q472H
LMTK2	A251T
LMTK2	L780M
ABL1	P829L#
ACK1	P731L
PYK2	K838T
FRK	G122R#
ZAP-70	K186fsX#
TXK	Y414fsX15#

(次頁へ続く)

【図 30 - 49】

Fig. 30 (続き)

甲状腺 (続き)		非癌細胞株	
FTC-238		As-745	
ALK	D1529E#	EGFR	R521K#
EGFR	A1118T#	HER2	P1170A
HER2	A830V	EPHA3	W924R
HER2	P1170A	RON	R627fsX5#
HER3	S1119C#	RON	R813delinsRQ#
EPHA2	R876H	CSF1R	H362R
ROS1	C76_R77ins9	CCK4	A777V#
ROS1	T145P	ROR1	M518T
ROS1	S1109L	ROS1	C76_R77ins9
RYK	N96S	RYK	N96S
TEK1	V600L	LMTK2	L780M
VEGFR2	Q472H	STYK1	G204S#
LMTK2	L780M#	ACK1	P725L
ARG	Q696H#	PYK2	K838T#
ACK1	P731L	FRK	G122R#
PYK2	K838T	TNK1	D472_R473del#
FRK	G122R#		
JAK2	G571S#		
TXK	Y414fsX15#		
TT		BPH-1	
ALK	D1529E#	ALK	K1491R#
HER2	P1170A#	ALK	D1529E#
RET	R982C	TYRO3	I346N#
NTRK1	H604Y#	EPHA2	R876H#
NTRK1	G613V#	CCK4	A777V#
NTRK3	E402_F410delinsV#	ROR1	M518T#
VEGFR2	Q472H#	ROS1	T145P
AATYK	F1163S	ROS1	S1109L
LMTK2	L780M	ROS1	D2213N#
STYK1	G204S	ROS1	K2228Q#
ACK1	P725L#	ROS1	S2229C#
FAK	T416fsX#	LMTK2	L780M
FAK	L926delinsPWRL#	STYK1	G204S#
FRK	G122R	ACK1	P725L#
TYK2	A53T#	PYK2	K838T#
ZAP-70	K186fsX#	FES	S72_K129del
		FRK	G122R
		TYK2	E971fsX67#

(次頁へ続く)

【図 30 - 50】

Fig. 30 (続き)

HaCaT		非癌細胞株 (続き)	
HaCaT		Hs 1.Li	
ALK	D1529E#	ALK	K1491R#
TYRO3	I346N#	ALK	D1529E#
HER2	P1170A	TYRO3	I346N#
EPHA3	W924R	EGFR	R521K#
RON	R627fsX5#	HER2	I655V#
RON	R813delinsRQ#	HER2	P1170A#
RON	R1335G	EPHB3	R514Q#
ROR1	M518T	FGFR4	L136P#
LMTK2	L780M	PDGFR4	S478P#
STYK1	G204S#	RET	D489N#
ACK1	P725L#	RET	G691S#
PYK2	K838T#	ROR1	M518T
		RYK	N96S#
HEK-293		NTRK3	E402_F410delinsV#
MER	E823Q#	NTRK3	G466_Y529delinsD#
EGFR	R521K#	VEGFR1	Y642H#
HER2	P1170A#	VEGFR2	V297I#
FGFR2	K199_D247del	AATYK	G600C#
FGFR4	G388R#	LMTK2	L780M#
RON	R627fsX5#	STYK1	G204S#
RON	R813delinsRQ#	PYK2	K838T#
RON	R1335G	ZAP-70	K186fsX#
ROR1	M518T		
ROR2	T245A	HuVeC	
ROR2	V819I	TYRO3	I346N#
RYK	N96S	HER2	P1170A
RYK	F516L#	FGFR4	L136P
NTRK3	E402_F410delinsV#	MET	R988C#
VEGFR1	P1201L#	RON	R627fsX5
VEGFR3	Q890H#	RON	R1335G#
VEGFR3	R1321Q#	ROR1	M518T#
LMTK2	P30A#	TEK1	P346Q#
LMTK2	L780M	VEGFR2	V297I#
ACK1	P725L#	VEGFR3	Q890H
PYK2	K838T#	LMTK2	L780M#
FES	E413fsX131	ACK1	P725L#
ZAP-70	K186fsX#	TNK1	598delinsEVRSHX#
		PYK2	K838T
		FES	S72_K129del
		TYK2	I684S#

(次頁へ続く)

【図 30 - 51】

Fig. 30 (続き)

MCF-10A		非癌細胞株 (続き)	
EGFR	R521K#	ROS1	C76_R77ins9#
HER2	I655V#	RYK	N96S
HER2	P1170A#	AATYK	G600C#
HER3	S1119C#	LMTK2	L780M#
EPHA1	V900M#	ACK1	P725L
RON	R627fsX5#	ACK1	R1038H#
RON	R813delinsRQ#	TYK2	V362F#
RON	R1335G	TYK2	I684S#
CCK4	S795R#	TXK	R336Q#
ROR1	M518T#		

【図 31 - 1】

Fig. 31

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
受容体チロシンキナーゼ					
ALK ファミリー					
ALK	K1491R	67		SaOS2, R #	SF-763, R #
					SF-767, R #
					SW-1088, R
					U-1242, R #
					U-138, R #
ALK	D1529E	93	SCaBER, E #	MG63, E #	SF-763, E #
				SaOS2, E #	SF-767, E #
					SH-SY-5Y, E
					SW-1088, E #
					U-118, E
ALK	G1580V	1			
略語					
MDA-MB	MB		骨格筋		S. Muscle
UM-SCC	SCC		Mono-Mac		M-Mac
			PA-TU		PT
			Colo 320DM		C. 320DM

(次頁へ続く)

【図 3 1 - 2】

107/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および外陰部	大腸	子宮内膜 および胎盤
受容体チロシンキナーゼ					
ALK ファミリー					
ALK	K1491R	HBL-100, R #	C-4II, R # HT-3, R # Ms 751, R #	DLD-1, R HCT-15, R LS-123, R LS-174T, R # LS-180, R # SNU-C2B, R SW-403, R # SW-837, R SW-948, R #	
ALK	D1529E	HBL-100, E MCF-7, E	C-4II, E # HT-3, E # Ms 751, E #	C. 320DM, E # DLD-1, E HCT-15, E LS-123, E LS-174T, E # LS-180, E # SK-CO-1, E SNU-C2B, E SW-1417, E SW-480, E SW-620, E SW-837, E	
ALK	G1580V	1		LoVo, V #	

【図 3 1 - 3】

108/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および 頸部	造血および リンパ系	腎臓	肝臓
受容体チロシンキナーゼ					
ALK ファミリー					
ALK	K1491R	SCC-4, R # SCC-10A, R # SCC-10B, R #	Jurkat, R M-07e, R # MG63, R # RF-1, R # RF-48, R # THP-1, R #	A-498, R # ACHN, E #	HepG-2, R # Hu-H7, R # SK-HEP-1, R
ALK	D1529E	SCC-15, E SCC-25, E # SCC-4, E # SCC-9, E #	Daudi, E EM-2, E HL-60, E Jurkat, E KG-1, E PLB-985, E THP-1, E	A-498, E # ACHN, E # CaKi-2, E #	SK-HEP-1, E
ALK	G1580V				

【図 3 1 - 4】

109/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
受容体チロシンキナーゼ					
ALK ファミリー					
ALK	K1491R	NCI-H209, R # NCI-H292, R # NCI-H596, R # NCI-H661, R # SK-LU-1, R #	2780, R # CaOV-4, R # SK-OV-3, R #	AsPC-1, R CFPAC-1, R DANG-G, R # PT-45P1, R #	
ALK	D1529E	Calu-6, E # NCI-H209, E NCI-H292, E NCI-H345, E # NCI-H446, E NCI-H596, E NCI-H69, E SK-LU-1, E # SW-900, E	CaOV-3, E # CaOV-4, E # IGROV-1, E SK-OV-3, E #	AsPC-1, E # CFPAC-1, E DANG-G, E PT-8902, E PT-45P1, E # SW-850, E #	BM-1604, E PPC-1, E #
ALK	G1580V				

【図 3 1 - 5】

110/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
受容体チロシンキナーゼ						
ALK ファミリー						
ALK	K1491R	A-375, R # G-361, R # MM-201-B, R MM-358-A, R MM-Arn, R # Mel Juso, R # SK-MEL-24, R # WM-115, R # WM-1617, R # WM-239A, R # WM-266-4, R # WM-902B, R #	KATO III, R MKN-1, R #	Cates 1B, R #		BPH-1, R # Bladder, R # Cervix, R # Colon, R # Gastric, R # Hs 1.Li, R # Placenta, R # Prostate, R #
ALK	D1529E	A-375, E # Colo829, E # G-361, E HT-144, E # IGR-39, E MM-201-B, E MM-358-A, E MM-Arn, E # MM-Du, E # MM-Su, E # SK-MEL-24, E # SK-MEL-3, E # SK-MEL-31, E # WM-115, E WM-239A, E WM-266-4, E	HS-746T, E KATO III, E MKN-1, E #	Cates 1B, E	FTC133, E # FTC238, E # TT, E #	BPH-1, E # Bladder, E Cervix, E Colon, E # Gastric, E # HaCaT, E # Hs 1.Li, E # Ovary, E # Prostate, E
ALK	G1580V					

【図 3 1 - 6】

111/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
AXL ファミリー					
AXL	G517S	4			
AXL	M569I	1			
AXL	M589K	1			
AXL	G835V	1			
MER	E823Q	1			
MER	E831Q	1			
MER	V870I	14	RT-4, I #		
TYRO3	S324C	1			
TYRO3	I346N	85	RT-4, N # TCCSUP, N #	RD, N TE-671, N	1321N1, N CCF-STTG1, N # IMR-32, N # SF-126, N SF-767, N # SW-1088, N # U-118, N U-1242, N # U-138, N
TYRO3	E489K	3			
TYRO3	S531L	2			
TYRO3	N788T	1			
TYRO3	P822L	1			

【図 3 1 - 8】

113/306

Fig. 31(続き)

遺伝子	変化	造血およびリンパ系	腎臓	肝臓	肺
AXL ファミリー					
AXL	G517S				
AXL	M569I				
AXL	M589K				
AXL	G835V				Calu-3, V
MER	E823Q				
MER	E831Q				
MER	V870I	Daudi, I # EM-2, I # Jurkat, I # NB-4, I #	CaKi-1, I # SW13, I #		A-427, I
TYRO3	S324C				A-427, C #
TYRO3	I346N	EM-2, N # IM-9, N # KG-1, N # M-07e, N # MG63, N M-Mac-1, N # M-Mac-6, N # OCI-AML5, N	A-498, N # A-704, N #	Hs 817.T, N #	A-427, N # Calu-3, N # Calu-6, N NCI-H128, N NCI-H146, N NCI-H460, N SK-MES-1, N #
TYRO3	E489K				
TYRO3	S531L				
TYRO3	N788T	THP-1, T #			
TYRO3	P822L				

【図 3 1 - 7】

112/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤	頭部および頸部
AXL ファミリー						
AXL	G517S					
AXL	M569I					
AXL	M589K					
AXL	G835V				HCT-116, K	
MER	E823Q					
MER	E831Q					
MER	V870I	SK-BR-3, I # ZR-75-30, I #			RL95-2, I #	
TYRO3	S324C					
TYRO3	I346N	ZR-75-1, N #	C-33A, N # ME-180, N # MES-SA, N #	C. 320DM, N HCT-116, N # SW-403, N # SW-48, N #	JAR, N # KLE, N RL95-2, N #	SCC-25, N SCC-22A, N # SCC-22B, N #
TYRO3	E489K	BT-20, K				
TYRO3	S531L					
TYRO3	N788T					
TYRO3	P822L				HCT-15, L #	

【図 3 1 - 9】

114/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	卵巣	脾臓	前立腺	皮膚
AXL ファミリー					
AXL	G517S				WM-115, S # WM-239A, S # WM-266-4, S # SBCL2, I #
AXL	M569I				
AXL	M589K				
AXL	G835V				
MER	E823Q				
MER	E831Q			Capan-1, Q #	
MER	V870I			BxPC-3, I # Capan-1, I #	WM-35, I
TYRO3	S324C				
TYRO3	I346N	CaOV-3, N # IGROV-1, N # OAW-42, N	A-818-7, N # A-818-7, N # CFPAC-1, N # Capan-1, N # Hs 766T, N # PT-8902, N Panc TU1, N		A-375, N # BOW-G, N # C-32, N # C-8161, N # Colo829, N HT-144, N # MM-254-C, N MM-Du, N MRI-H221, N # RPMI7951, N # SBCL2, N SK-MEL-31, N # SK-MEL-5, N WM-1617, N # WM-902B, N # WM-983A, N # WM-983B, N #
TYRO3	E489K			PC-3, K # PPC-1, K #	
TYRO3	S531L				WM-983A, L # WM-983B, L #
TYRO3	N788T				
TYRO3	P822L				

【図 3 1 - 1 0】

115/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	胃	精巣	甲状腺	正常組織
AXL ファミリー					
AXL	G517S				卵巣, S #
AXL	M569I				
AXL	M589K				
AXL	G835V				
MER	E823Q				HEK-293, Q #
MER	E831Q				
MER	V870I				
TYRO3	S324C				
TYRO3	I346N				BPH-1, N # Brain, N # Cervix, N # Gastric, N # HaCaT, N # Hs 1.Li, N # HuVeC, N # Lung, N # 卵巣, N # Placenta, N #
TYRO3	E489K				
TYRO3	S531L				
TYRO3	N788T				
TYRO3	P822L				

【図 3 1 - 1 2】

117/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
EGFR ファミリー					
EGFR	N115K	1			
EGFR	A289V	1			
EGFR	P332S	1			U-1240, S #
EGFR	R521K	80		SaOS2, K #	A172, K # SF-126, K # SF-767, K #
EGFR	I646L	1			
EGFR	T678M	1			
EGFR	G719S	1			
EGFR	P753S	1			
EGFR	E922K	2			
EGFR	A1118T	2			
HER2	G518E	1			
HER2	I655V	47	T-24, V TCCSUP, V	RD, V TE-671, V	A172, V # CCF-STTG1, V SF-767, V SH-SY-5Y, V # U-1240, V # U-1242, V

【図 3 1 - 1 1】

116/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤	正常組織
DDR ファミリー									
DDR	R60C	2							G401, C #
DDR1	V100A	1							
DDR1	R248W	1							
DDR2	M117I	1							
DDR2	R478C	1							
DDR1	R60C								
DDR1	V100A								
DDR1	R248W								
DDR2	M117I								
DDR2	R478C								
DDR1	R60C								
DDR1	V100A								
DDR1	R248W								
DDR2	M117I								
DDR2	R478C								

【図 3 1 - 1 3】

118/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
EGFR ファミリー					
EGFR	N115K				
EGFR	A289V				RL95-2, V #
EGFR	P332S				
EGFR	R521K	HBL-100, K # MB-436, K ZR-75-1, K #	C-4II, K # SiHa, K #	Caco2, K # C. 320DM, K # DLD-1, K # HCT-15, K # LS-174T, K # LS-180, K # LoVo, K # NCI-H498, K # SK-CO-1, K # SNU-C2B, K # SW-837, K # SW-948, K #	RL95-2, K #
EGFR	I646L			HeLa S3, L #	
EGFR	T678M	MB-361, M #			
EGFR	G719S				SW-48, S #
EGFR	P753S				
EGFR	E922K				
EGFR	A1118T				
HER2	G518E				RL95-2, E #
HER2	I655V	HBL-100, V #	C-4II, V # Ca Ski, V # HT-3, V # HeLa S3, V # ME-180, V	NCI-H498, V SW-1463, V # SW-48, V # SW-948, V	KLE, V

【図 3 1 - 1 4】

119/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
EGFR ファミリー					
<u>EGFR</u>	<u>N115K</u>	<u>SCC-17B, K #</u>			
<u>EGFR</u>	<u>A289V</u>				
<u>EGFR</u>	<u>P332S</u>				
<u>EGFR</u>	<u>R521K</u>	FaDu, K #		769-P, K #	HepG-2, K #
		HLA-C-78, K #		A-498, K #	Hu-H7, K #
		SCC-15, K #		A-704, K #	
		SCC-25, K #		ACHN, K #	
		SCC-4, K #		CaKi-1, K #	
		SCC-17A, K #		CaKi-2, K	
		SCC-17B, K #		G401, K #	
		SCC-22A, K #			
		SCC-22B, K #			
<u>EGFR</u>	<u>I646L</u>				
<u>EGFR</u>	<u>T678M</u>				
<u>EGFR</u>	<u>G719S</u>				
<u>EGFR</u>	<u>P753S</u>				
<u>EGFR</u>	<u>E922K</u>				
<u>EGFR</u>	<u>A1118T</u>				
<u>HER2</u>	<u>G518E</u>				
<u>HER2</u>	<u>I655V</u>				
				786-0, V #	
				A-704, V #	
				ACHN, V	

【図 3 1 - 1 6】

121/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
EGFR ファミリー						
EGFR N115K						
EGFR A289V						
EGFR	P332S					
EGFR	R521K	A-375, K # C-32, K # G-361, K # IGR-39, K # MeWo, K # SBCL2, K # WM-793, K # WM-902B, K #	KATO III, K MKN-1, K #	NT-2, K # Tera-2, K #		As-745, K # 膀胱, K # 大腸, K # 胃, K HEK-293, K # Hs 1.Li, K # 腎臓, K # MCF-10A, K # 胎盤, K # 前立腺, K 骨格筋, K # 脾臓, K #
EGFR	I646L					
EGFR	T678M					
EGFR	G719S					
EGFR	P753S	SK-MEL-28, S #				
EGFR	E922K	MM-Arn, K #				
EGFR	A1118T				FTC133, T #	
HER2	G518E				FTC238, T #	
HER2	I655V	BOW-G, V # Colo829, V MM-Alt, V # MM-Arn, V SBCL2, V # WM-115, V WM-239A, V WM-266-4, V		NT-2, V Tera-2, V		大腸, V # Hs 1.Li, V # 肺, V # MCF-10A, V # 卵巣, V 精巣, V

【図 3 1 - 1 5】

120/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膀胱	前立腺
EGFR ファミリー					
<u>EGFR</u>	<u>N115K</u>				
<u>EGFR</u>	<u>A289V</u>				
<u>EGFR</u>	<u>P332S</u>				
<u>EGFR</u>	<u>R521K</u>	A-427, K #	PA-1, K #	AsPC-1, K #	BM-1604, K #
		A-549, K #	SK-OV-3, K #	DANG-G, K #	DU-145, K #
		Calu-3, K	SK-OV-6, K	Hs 766T, K #	
		NCI-H441, K #	SK-OV-8, K #	PANC-1, K #	
		NCI-H510A, K #		SW-850, K #	
<u>EGFR</u>	<u>I646L</u>				
<u>EGFR</u>	<u>T678M</u>				
<u>EGFR</u>	<u>G719S</u>				
<u>EGFR</u>	<u>P753S</u>				
<u>EGFR</u>	<u>E922K</u>				
<u>EGFR</u>	<u>A1118T</u>				
<u>HER2</u>	<u>G518E</u>				
<u>HER2</u>	<u>I655V</u>	NCI-H209, V			PC-3, V
		NCI-H345, V			PPC-1, V
		NCI-H446, V			TSU-PR1, V
		NCI-H460, V #			

【図 3 1 - 1 7】

122/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
EGFR ファミリー (続き)					
<u>HER2</u>	<u>A830V</u>	2			
<u>HER2</u>	<u>E930D</u>	1			
<u>HER2</u>	<u>G1015E</u>	1			
<u>HER2</u>	<u>R1161Q</u>	2			
<u>HER2</u>	<u>P1170A</u>	214	HT-1376, A	SaOS2, A	A172, A
			RT-4, A	TE-671, A #	CCF-STTG1, A
			SCaBER, A #	RD, A #	IMR-32, A
			TCCSUP, A		SF-126, A
					SF-763, A #
					SF-767, A
					SH-SY-5Y, A
					SK-N-SH, A
					SW-1088, A
					T-98G, A
					U-1240, A #

【図 31 - 18】

123/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
EGFR ファミリー					
HER2	A830V				
HER2	E930D				
HER2	G1015E				
HER2	R1161Q				
HER2	P1170A	BT-483, A HBL-100, A Hs-578T, A MB-157, A MB-175-VII, A # MB-231, A MB-361, A MB-415, A MB-436, A T-47D, A ZR-75-1, A #	C-33A, A C-4II, A # Ca Ski, A HT-3, A HeLa S3, A # ME-180, A MES-SA, A Ms 751, A SW 954, A # SiHa, A	C. 320DM, A DLD-1, A # HCT-116, A HCT-15, A # LS-174T, A LS-180, A LoVo, A NCI-H498, A SK-CO-1, A # SW-1417, A SW-1463, A SW-403, A # SW-480, A SW-620, A SW-837, A SW-948, A T-84, A	JAR, A # RL95-2, A

【図 31 - 19】

124/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
HER2	A830V				
HER2	E930D				
HER2	G1015E				
HER2	R1161Q		Daudi, Q #		
HER2	P1170A	FaDu, A HLA-C-78, A # HLA-C-79, A # SCC-15, A SCC-25, A # SCC-9, A SCC-10A, A SCC-10B, A SCC-17A, A SCC-17B, A SCC-22A, A # SCC-22B, A #	EM-2, A # HL-60, A # IM-9, A Jurkat, A Kasumi-1, A # M-07e, A # MG63, A # MOLM-1, A # MV4-11, A # M-Mac-1, A M-Mac-6, A NB-4, A OCI-AML5, A PLB-985, A # Raji, A RF-1, A # RF-48, A # TF-1, A #	769-P, A # 786-0, A A-498, A ACHN, A CaKi-1, A # CaKi-2, A G401, A # SW13, A	HepG-2, A # Hs 817.T, A # Hu-H7, A SK-HEP-1, A

【図 31 - 20】

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
HER2	A830V				
HER2	E930D				LNCaP, D #
HER2	G1015E			Panc TU1, E #	
HER2	R1161Q				
HER2	P1170A	A-427, A # A-549, A # Calu-1, A Calu-6, A NCI-H292, A # NCI-H345, A NCI-H441, A NCI-H446, A # NCI-H460, A NCI-H510A, A NCI-H520, A NCI-H596, A NCI-H661, A # NCI-H69, A NCI-H82, A SK-LU-1, A SK-MES-1, A SW-900, A	2774, A CaOV-3, A CaOV-4, A IGROV-1, A OAW-42, A # PA-1, A # SK-OV-3, A Hs 766T, A Mia-PaCa2, A PT-8902, A PANC-1, A PT-45P1, A # PT-8988T, A Panc TU1, A SW-850, A #	818-4, A A-818-7, A AsPC-1, A # BxPC-3, A # CFPAC-1, A # Capan-1, A DANG-G, A Hs 766T, A Mia-PaCa2, A PT-8902, A PANC-1, A PT-45P1, A # PT-8988T, A Panc TU1, A SW-850, A #	BM-1604, A # DU-145, A # LNCaP.FGC, A TSU-PR1, A #

【図 31 - 21】

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
HER2	A830V				FTC133, V FTC238, V	
HER2	E930D					
HER2	G1015E					
HER2	R1161Q					腎臓, Q #
HER2	P1170A	A-375, A # BOW-G, A C-32, A C-8161, A Colo829, A # G-361, A # HT-144, A # Hs-294T, A KA-II, A # MALME-3M, A # MM-194-G, A MM-195-H, A # MM-201-B, A # MM-254-C, A MM-358-A, A MM-Aib, A MM-Ait, A MM-Arn, A MM-Leh, A MRI-H221, A MeWo, A # Mel Ger, A # Mel Juso, A # SBCL2, A SK-MEL-2, A # SK-MEL-24, A SK-MEL-3, A SK-MEL-31, A # SK-MEL-5, A # WM-115, A # WM-1205, A WM-1341D, A WM-1617, A WM-239A, A # WM-266-4, A # WM-35, A WM-793, A WM-852, A # WM-902B, A WM-983A, A WM-983B, A Colo-16, A #	AGS, A # HS-746T, A KATO III, A MKN-1, A #	Cates 1B, A # Tera-2, A	FTC133, A FTC238, A TT, A #	As-745, A 膀胱, A 脳, A 頸部, A # 大腸, A # 胃, A # HEK-293, A # HaCaT, A Hs 1.Li, A # HuVeC, A 肝臓, A 肺, A MCF-10A, A # 卵巣, A # 脾臓, A 胎盤, A # 前立腺, A 骨格筋, A # 精巣, A #

【図 3 1 - 2 2】

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
EGFR ファミリー (続き)					
HER2	A1216D	3		RD, D # TE-671, D #	
HER3	N126K	3			
HER3	R611W	1			
HER3	R667H	3			
HER3	R1077W	1			
HER3	R1089W	1			
HER3	S1119C	36			1321N1, C #
HER3	P1142H	2			
HER3	L1177I	6			
HER4	L753V	1			SF-767, V #
HER4	G936R	1			
EPH family					
EPHA1	A160V	4			
EPHA1	V900M	20	T-24, M #		
EPHA1	S936L	1			
EPHA2	R315Q	1			
EPHA2	H333R	1			
EPHA2	G391R	6	TCCSUP, R		

【図 3 1 - 2 4】

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
HER2	A1216D				
HER3	N126K				
HER3	R611W		K-562, W #		
HER3	R667H				
HER3	R1077W				
HER3	R1089W				
HER3	S1119C			A-704, C #	
HER3	P1142H				
HER3	L1177I	SCC-17A, I # SCC-17B, I #			
HER4	L753V				
HER4	G936R				
EPH family					
EPHA1	A160V		Raji, V #		
EPHA1	V900M		K-562, M # Raji, M # U-937, M #	ACHN, M #	
EPHA1	S936L				
EPHA2	R315Q				
EPHA2	H333R				
EPHA2	G391R				

【図 3 1 - 2 3】

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
HER2	A1216D				
HER3	N126K			DLD-1, K # HCT-15, K #	
HER3	R611W				
HER3	R667H			DLD-1, H # HCT-15, H #	
HER3	R1077W				
HER3	R1089W				
HER3	S1119C	DU-44-75, C # MB-435S, C #	C-33A, C # C-4II, C # MES-SA, C # SW 954, C #	DLD-1, C # SW-1417, C #	JAR, C #
HER3	P1142H			DLD-1, H # HCT-15, H #	
HER3	L1177I				
HER4	L753V				
HER4	G936R				
EPH family					
EPHA1	A160V			LoVo, V #	
EPHA1	V900M	BT-483, M # DU-44-75, M HBL-100, M #	Ms 751, M #	JAR, M #	
EPHA1	S936L	MB-231, M			
EPHA2	R315Q				
EPHA2	H333R			NCI-H498, R #	
EPHA2	G391R				

【図 3 1 - 2 5】

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
HER2	A1216D				
HER3	N126K				
HER3	R611W				
HER3	R667H				
HER3	R1077W				
HER3	R1089W				
HER3	S1119C	NCI-H128, C # NCI-H441, C	IGROV-1, C #	CFPAC-1, C PT-8902, C # Panc TU1, C # SW-850, C #	LNCaP.FGC, C # PC-3, C # TSU-PR1, C #
HER3	P1142H				
HER3	L1177I				
HER4	L753V				
HER4	G936R	SK-MES-1, R #			
EPH family					
EPHA1	A160V	NCI-H292, V #			
EPHA1	V900M		SK-OV-3, M	PT-8988T, M #	LNCaP, M # PC-3, M # PPC-1, M #
EPHA1	S936L				
EPHA2	R315Q	NCI-H441, Q #			
EPHA2	H333R				
EPHA2	G391R	NCI-H441, R #		SW-850, R #	

【図 3 1 - 2 6】

131/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
HER2	A1216D	MM-195-H, D #				
HER3	N126K		MKN-1, K #			
HER3	R611W					
HER3	R667H		MKN-1, H #			
HER3	R1077W	SK-MEL-24, W #				
HER3	R1089W		MKN-1, W #			
HER3	S1119C	G-361, C #	AGS, C #	NT-2, C	FTC133, C #	膀胱, C #
		HT-144, C #		Tera-2, C	FTC238, C #	肝臓, C #
		Hs-294T, C #				MCF-10A, C #
		MM-Arn, C				脾臓, C #
		WM-1341D, C #				
		WM-902B, C #				
HER3	P1142H					
HER3	L1177I	MM-031-I, I #				
		MM-232-E, I #				
		WM-983A, I #				
		WM-983B, I #				
HER4	L753V					
HER4	G936R					
EPH family						
EPHA1	A160V					胎盤, V
EPHA1	V900M	MM-Su, M #				頸部, M
						MCF-10A, M #
EPHA1	S936L					胎盤, M #
EPHA2	R315Q					脾臓, L #
EPHA2	H333R					
EPHA2	G391R	MM-254-C, R #	MKN-1, R #			
		MM-Lo, R #				

【図 3 1 - 2 8】

133/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
EPHA2	P460L				
EPHA2	H609Y				
EPHA2	M631T	MB-157, T #			
		MB-175-VII, T #			
EPHA2	G662S				
EPHA2	V747I				
EPHA2	L836R				
EPHA2	R876H			DLD-1, H #	
				HCT-15, H #	
EPHA2	E911K			WiDr, K #	
EPHA2	V936M				
EPHA2	R950W				RL95-2, W #
EPHA3	S46F				
EPHA3	E53K				
EPHA3	I564V				
EPHA3	A777G				
EPHA3	R914H			C. 320DM, H #	
EPHA3	W924R	Hs-578T, R #		C. 320DM, R KLE, R	
		MB-157, R		LoVo, R	
		MB-435S, R #			

【図 3 1 - 2 7】

132/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
EPHA2	P460L	1			
EPHA2	H609Y	1			
EPHA2	M631T	3			
EPHA2	G662S	1			U-1240, S #
EPHA2	V747I	1			
EPHA2	L836R	1			
EPHA2	R876H	16			SF-126, H
EPHA2	E911K	1			
EPHA2	V936M	1			
EPHA2	R950W	1			
EPHA3	S46F	1			
EPHA3	E53K	1			
EPHA3	I564V	1			
EPHA3	A777G	1			
EPHA3	R914H	15			U-1242, H #
EPHA3	W924R	74			CCF-STTG1, R #
					SF-126, R #
					SF-763, R #

【図 3 1 - 2 9】

134/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
EPHA2	P460L				ACHN, L
EPHA2	H609Y				
EPHA2	M631T				
EPHA2	G662S				
EPHA2	V747I		KG-1, I #		
EPHA2	L836R				
EPHA2	R876H				
EPHA2	E911K				
EPHA2	V936M				
EPHA2	R950W				
EPHA3	S46F				
EPHA3	E53K				
EPHA3	I564V				
EPHA3	A777G				
EPHA3	R914H	SCC-15, H #	IM-9, H #		
EPHA3	W924R	SCC-15, R #	Daudi, R	A-498, R	
		SCC-10A, R #	IM-9, R #	A-704, R #	
		SCC-10B, R	U-266, R		

【図 3 1 - 3 0】

135/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
EPHA2	P460L				
EPHA2	H609Y				
EPHA2	M631T		2780, T #		
EPHA2	G662S				
EPHA2	V747I				
EPHA2	L836R				
EPHA2	R876H	NCI-H345, H #		PT-45P1, H #	
EPHA2	E911K				
EPHA2	V936M		2774, M #		
EPHA2	R950W				
EPHA3	S46F				
EPHA3	E53K				
EPHA3	I564V				
EPHA3	A777G				TSU-PR1, G
EPHA3	R914H				PC-3, H # PPC-1, H #
EPHA3	W924R	A-427, R # NCI-H146, R # NCI-H460, R # NCI-H520, R # NCI-H82, R # PA-1, R SK-OV-3, R SK-OV-8, R #	2774, R 2780, R CaOV-3, R # CaOV-4, R # OVCAR-3, R #	PT-8988T, R	PC-3, R PPC-1, R TSU-PR1, R

【図 3 1 - 3 2】

137/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
EPHA4	V234F	1			
EPHA4	S803A	1			
EPHA4	M877V	1			
EPHA5	N81T	9			
EPHA5	E85K	1			
EPHA5	A672T	8			U-1240, T
EPHA5	V891L	1			
EPHA5	A957T	1	SCaBER, T		
EPHA5	R981L	2			
EPHA6	N291H	1			
EPHA6	G513E	1			
EPHA6	L622F	1			
EPHA7	I138V	7			
EPHA10	L629P	2			
EPHA10	V645I	1			
EPHA10	G749E	17	RT-4, E		SF-763, E #
EPHB1	A39V	1			
EPHB1	I837M	1			
EPHB2	A83V	1			

【図 3 1 - 3 1】

136/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
EPHA2	P460L					
EPHA2	H609Y	MM-358-A, Y #				
EPHA2	M631T					
EPHA2	G662S					
EPHA2	V747I					
EPHA2	L836R	MeWo, R #				
EPHA2	R876H	C-8161, H # Colo829, H # MM-031-I, H # MM-232-E, H # MM-Ait, H #	MKN-1, H #		FTC133, H FTC238, H	BPH-1, H # 腎臓, H # 卵巣, H #
EPHA2	E911K					
EPHA2	V936M					
EPHA2	R950W					
EPHA3	S46F	MeWo, F #				
EPHA3	E53K	MeWo, K #				
EPHA3	I564V					
EPHA3	A777G					
EPHA3	R914H	IGR-39, H # MALME-3M, H # WM-902B, H #				骨格筋, V # 膀胱, H # 脳, H # 肝臓, H # 卵巣, H # 骨格筋, H # 精巣, H # As-745, R 膀胱, R # 腎臓, R # 頭部, R # 胃, R # HaCaT, R 肝臓, R # 肺, R # 卵巣, R 胎盤, R # 前立腺, R # 骨格筋, R # 精巣, R #
EPHA3	W924R	A-375, R # C-32, R # F-01, R # G-361, R # Hs-294T, R # Hs-695T, R # IGR-39, R # MALME-3M, R # MM-031-I, R # MM-232-E, R # MM-Aib, R # MM-Leh, R # MM-Lo, R # MRI-H221, R # MeWo, R # Mel Ger, R # RPMI7951, R # SBCL2, R # SK-MEL-24, R # SK-MEL-28, R # SK-MEL-31, R # WM-1205, R # WM-1617, R # WM-35, R # WM-793, R # WM-852, R # WM-902B, R #				

Fig. 31 (続き)

【図 3 1 - 3 3】

138/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
EPHA4	V234F				
EPHA4	S803A				
EPHA4	M877V	MB-435S, V #			
EPHA5	N81T				
EPHA5	E85K				
EPHA5	A672T	BT-549, T	C-33A, T #		
EPHA5	V891L				
EPHA5	A957T				
EPHA5	R981L	MB-415, L			
EPHA6	N291H				
EPHA6	G513E			LoVo, E #	
EPHA6	L622F				
EPHA7	I138V				
EPHA10	L629P				
EPHA10	V645I				
EPHA10	G749E	ZR-75-1, E		DLD-1, E # SW-1463, E #	
EPHB1	A39V				
EPHB1	I837M				
EPHB2	A83V				

【図 3 1 - 3 4】

139/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
<u>EPHA4</u>	<u>V234F</u>				
<u>EPHA4</u>	<u>S803A</u>				
<u>EPHA4</u>	<u>M877V</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>N81T</u>	SCC-9, T #	Jurkat, T #		
		SCC-17B, T			
		SCC-22A, T #			
		SCC-22B, T #			
<u>EPHA5</u>	<u>E85K</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>A672T</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>V891L</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>A957T</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>R981L</u>				
<u>EPHA6</u>	<u>N291H</u>				
<u>EPHA6</u>	<u>G513E</u>				
<u>EPHA6</u>	<u>L622F</u>				
<u>EPHA7</u>	<u>I138V</u>	SCC-15, V #	TF-1, V #		
	<u>L629P</u>				Hs 817.T, P #
	<u>V645I</u>				Hs 817.T, I #
	<u>G749E</u>				SK-HEP-1, E
<u>EPHB1</u>	<u>A39V</u>				
<u>EPHB1</u>	<u>I837M</u>				
<u>EPHB2</u>	<u>A83V</u>				Hs 817.T, V #

【図 3 1 - 3 5】

140/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
<u>EPHA4</u>	<u>V234F</u>				
<u>EPHA4</u>	<u>S803A</u>				
<u>EPHA4</u>	<u>M877V</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>N81T</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>E85K</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>A672T</u>		CaOV-3, T #		
<u>EPHA5</u>	<u>V891L</u>	SK-MES-1, L #			
<u>EPHA5</u>	<u>A957T</u>				
<u>EPHA5</u>	<u>R981L</u>				
<u>EPHA6</u>	<u>N291H</u>				
<u>EPHA6</u>	<u>G513E</u>				
<u>EPHA6</u>	<u>L622F</u>		2774, F #		
<u>EPHA7</u>	<u>I138V</u>			PANC-1, V #	LNCaP, V
				PT-45P1, V #	
<u>EPHA10</u>	<u>L629P</u>	NCI-H661, P #			
<u>EPHA10</u>	<u>V645I</u>				
<u>EPHA10</u>	<u>G749E</u>	A-549, E	CaOV-3, E #	AsPC-1, E #	LNCaP, E #
		NCI-H441, E	OAW-42, E	CFPAC-1, E #	PC-3, E
		NCI-H510A, E #		Mia-PaCa2, E	
<u>EPHB1</u>	<u>A39V</u>				
<u>EPHB1</u>	<u>I837M</u>	NCI-H345, M			
<u>EPHB2</u>	<u>A83V</u>				

【図 3 1 - 3 6】

141/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
<u>EPHA4</u>	<u>V234F</u>	WM-852, F #				
<u>EPHA4</u>	<u>S803A</u>		MKN-1, A #			
<u>EPHA4</u>	<u>M877V</u>					
<u>EPHA5</u>	<u>N81T</u>	Colo829, T #				
		MM-254-C, T #				
		MM-Alb, T				
		WM-1617, T #				
<u>EPHA5</u>	<u>E85K</u>	A-375, K				
<u>EPHA5</u>	<u>A672T</u>	MM-195-H, T #				
		WM-1341D, T #				
		WM-983A, T #				
		WM-983B, T #				
<u>EPHA5</u>	<u>V891L</u>					
<u>EPHA5</u>	<u>A957T</u>					
<u>EPHA5</u>	<u>R981L</u>		HS-746T, L			
<u>EPHA6</u>	<u>N291H</u>		MKN-1, H #			
<u>EPHA6</u>	<u>G513E</u>					
<u>EPHA6</u>	<u>L622F</u>					
<u>EPHA7</u>	<u>I138V</u>					骨格筋, V #
						脾臓, V #
<u>EPHA10</u>	<u>L629P</u>					
<u>EPHA10</u>	<u>V645I</u>					
<u>EPHA10</u>	<u>G749E</u>					精巣, E #
<u>EPHB1</u>	<u>A39V</u>					
<u>EPHB1</u>	<u>I837M</u>					
<u>EPHB2</u>	<u>A83V</u>		MKN-1, V #			

【図 3 1 - 3 7】

142/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
<u>EPHB2</u>	<u>S98R</u>	2			
<u>EPHB2</u>	<u>P128A</u>	1			
<u>EPHB2</u>	<u>V136M</u>	2			
<u>EPHB2</u>	<u>R270Q</u>	2			
<u>EPHB2</u>	<u>P273L</u>	1			
<u>EPHB2</u>	<u>R369Q</u>	2			
<u>EPHB2</u>	<u>E686K</u>	1			
<u>EPHB2</u>	<u>Q722X</u>	2			
<u>EPHB2</u>	<u>V762L</u>	1			
<u>EPHB3</u>	<u>P6del</u>	2			
<u>EPHB3</u>	<u>R514Q</u>	1			
<u>EPHB3</u>	<u>A517V</u>	1			
<u>EPHB4</u>	<u>P231S</u>	1			
<u>EPHB4</u>	<u>V547M</u>	1			SF-763, M #
<u>EPHB4</u>	<u>D576G</u>	1			
<u>EPHB4</u>	<u>I610T</u>	2			
<u>EPHB4</u>	<u>E890D</u>	3			
<u>EPHB4</u>	<u>A995V</u>	1			
<u>EPHB6</u>	<u>G107S</u>	1			
<u>EPHB6</u>	<u>S309A</u>	4			
<u>EPHB6</u>	<u>G353_E471del</u>	3			SW-1088, - #
<u>EPHB6</u>	<u>A369T</u>	1			
<u>EPHB6</u>	<u>L580F</u>	2			
<u>EPHB6</u>	<u>E615K</u>	1			
<u>EPHB6</u>	<u>A647V</u>	1			
<u>EPHB6</u>	<u>S785R</u>	1			
<u>EPHB6</u>	<u>R811C</u>	1			

【図 31 - 38】

143/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
EPHB2	S98R				
EPHB2	P128A				
EPHB2	V136M				
EPHB2	R270Q				
EPHB2	P273L				
EPHB2	R369Q				
EPHB2	E686K				
EPHB2	Q722X				
EPHB2	V762L				
EPHB3	P6del			LS-174T, -	
EPHB3	R514Q			LS-180, -	
EPHB3	A517V			DLD-1, V #	
EPHB4	P231S				
EPHB4	V547M				
EPHB4	D576G				
EPHB4	I610T			SW-48, T #	
EPHB4	E890D				
EPHB4	A995V				
EPHB6	G107S			LS-174T, A #	
EPHB6	S309A			LS-180, A #	
EPHB6	G353_E471del		Ms 751, A #		
EPHB6	A369T				
EPHB6	L580F				
EPHB6	E615K				
EPHB6	A647V			HCT-116, V #	
EPHB6	S785R			SW-948, R	
EPHB6	R811C				

【図 31 - 39】

144/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
EPHB2	S98R	SCC-17A, R #			
		SCC-17B, R #			
EPHB2	P128A				
EPHB2	V136M				
EPHB2	R270Q	SCC-10A, Q #			
		SCC-10B, Q #			
EPHB2	P273L				
EPHB2	R369Q				
EPHB2	E686K				
EPHB2	Q722X				
EPHB2	V762L				
EPHB3	P6del				
EPHB3	R514Q				
EPHB3	A517V				
EPHB4	P231S				HepG-2, S #
EPHB4	V547M				
EPHB4	D576G				
EPHB4	I610T				A-704, T #
EPHB4	E890D	SCC-4, D #	EM-2, D #		
			Raji, D #		
EPHB4	A995V				
EPHB6	G107S				
EPHB6	S309A			KG-1, A	
EPHB6	G353_E471del				
EPHB6	A369T			Jurkat, T	
EPHB6	L580F				
EPHB6	E615K				
EPHB6	A647V				
EPHB6	S785R				
EPHB6	R811C				

【図 31 - 40】

145/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
EPHB2	S98R				
EPHB2	P128A				
EPHB2	V136M				
EPHB2	R270Q				
EPHB2	P273L				TSU-PR1, L #
EPHB2	R369Q			Mia-PaCa2, Q	
EPHB2	E686K				
EPHB2	Q722X				BM-1604, *
EPHB2	V762L				DU-145, *
EPHB3	P6del	NCI-H345, L #			
EPHB3	R514Q				
EPHB3	A517V				
EPHB4	P231S				
EPHB4	V547M				
EPHB4	D576G				LNCaP, G #
EPHB4	I610T				
EPHB4	E890D				
EPHB4	A995V		IGROV-1, V #		
EPHB6	G107S	Calu-6, S #			
EPHB6	S309A	SK-LU-1, A			
EPHB6	G353_E471del		IGROV-1, - #		
EPHB6	A369T				
EPHB6	L580F				BM-1604, F #
					DU-145, F #
EPHB6	E615K				
EPHB6	A647V				
EPHB6	S785R				
EPHB6	R811C				

【図 31 - 41】

146/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
EPHB2	S98R					
EPHB2	P128A					腎臓, A #
EPHB2	V136M		MKN-1, M #			
EPHB2	R270Q					
EPHB2	P273L	MM-Ait, Q				
EPHB2	R369Q	MM-Leh, K #				
EPHB2	E686K					
EPHB2	Q722X					
EPHB2	V762L					
EPHB3	P6del					
EPHB3	R514Q					Hs 1.Li, Q #
EPHB3	A517V					
EPHB4	P231S					
EPHB4	V547M					
EPHB4	D576G					
EPHB4	I610T					
EPHB4	E890D					
EPHB4	A995V					
EPHB6	G107S					
EPHB6	S309A					
EPHB6	G353_E471del					
EPHB6	A369T					
EPHB6	L580F					
EPHB6	E615K	MeWo, K #				
EPHB6	A647V					
EPHB6	S785R					
EPHB6	R811C	MeWo, C #				

【図 3 1 - 4 2】

147/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
FGFR ファミリー					
FGFR1	R78H	1			
FGFR1	P252S	1			
FGFR1	A268S	3			
FGFR1	T428_V429del	5			
FGFR1	G539_K540del	7			
FGFR2	M71T	3	SCaBER, T #		
			T-24, T #		
FGFR2	H199_Q247delins48	54	TCCSUP, -	MG63, - RD, - SaOS2, - TE-671, -	CCF-STTG1, - IMR-32, - SH-SY-5Y, - SK-N-SH, - # SW-1088, - U-1240, - U-1242, -
FGFR2	I526T	1			
FGFR3	T311_Q422del	1			
FGFR4	V10I	8		RD, I TE-671, I	
FGFR4	L136P	37	SCaBER, P	SaOS2, P #	

【図 3 1 - 4 4】

149/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および頸部	造血およびリンパ系	腎臓	肝臓
FGFR1	R78H				
FGFR1	P252S				
FGFR1	A268S				
FGFR1	T428_V429del		KG-1, - #		
FGFR1	G539_K540del		RF-1, - # RF-48, - #		
FGFR2	M71T		U-937, T #		
FGFR2	H199_Q247delins48		KG-1, - 769-P, - 786-0, - A-498, - ACHN, - CaKi-1, - CaKi-2, -	769-P, - 786-0, - A-498, - ACHN, - CaKi-1, - CaKi-2, -	Hu-H7, -
FGFR2	I526T			A-498, T #	
FGFR3	T311_Q422del				
FGFR4	V10I		OCI-AML5, I #	786-0, I	
FGFR4	L136P		HL-60, P K-562, P # PLB-985, P U-266, P	769-P, P CaKi-1, P # SW13, P #	SK-HEP-1, P

【図 3 1 - 4 3】

148/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
FGFR1	R78H				
FGFR1	P252S				
FGFR1	A268S			DLD-1, S HCT-15, S	
FGFR1	T428_V429del	MB-436, - #			
FGFR1	G539_K540del				
FGFR2	M71T				
FGFR2	H199_Q247delins48	MB-436, -	C-33A, - MES-SA, -	LS-180, - # LoVo, - #	KLE, -
FGFR2	I526T				
FGFR3	T311_Q422del			HCT-116, -	
FGFR4	V10I			LS-174T, I # LS-180, I #	JAR, I #
FGFR4	L136P	BT-474, P BT-483, P # MB-157, P MB-415, P		HCT-116, P # LS-123, P # LS-174T, P # LS-180, P # LoVo, P SW-837, P	

【図 3 1 - 4 5】

150/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
FGFR1	R78H				LNCaP, H #
FGFR1	P252S				
FGFR1	A268S				
FGFR1	T428_V429del			Capan-2, - # PT-8902, - #	
FGFR1	G539_K540del	NCI-H345, - #	2774, - #		
FGFR2	M71T				
FGFR2	H199_Q247delins48	A-549, - Calu-6, - NCI-H446, - NCI-H596, - # NCI-H661, - NCI-H82, -	2774, - # IGROV-1, - OAW-42, - PA-1, -	Mia-PaCa2, - DU-145, - # TSU-PR1, -	BM-1604, - #
FGFR2	I526T				
FGFR3	T311_Q422del				
FGFR4	V10I				
FGFR4	L136P	NCI-H128, P NCI-H446, P NCI-H661, P NCI-H69, P	OVCAR-3, P	A-818-7, P CFPAC-1, P PT-8902, P	

【図 3 1 - 4 6】

151/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
FGFR1	R78H					
FGFR1	P252S	MeWo, S #				
FGFR1	A268S		MKN-1, S			
FGFR1	T428_V429del	HT-144, - #				
FGFR1	G539_K540del	WM-115, - #				
		WM-239A, - #				
		WM-266-4, - #				
FGFR2	M71T					
FGFR2	H199_Q247delins48	F-01, - MM-194-G, - MM-201-B, -		Tera-2, -		膀胱, - # 脳, - 頸部, - 大腸, - 胃, - # HEK-293, - 腎臓, - 肝臓, - # 卵巣, - 精巣, -
FGFR2	I526T					
FGFR3	T311_Q422del					
FGFR4	V10I					大腸, I #
FGFR4	L136P	MM-194-G, P MM-358-A, P MM-Leh, P Mel Ger, P RPMI7951, P				Hs 1.Li, P # HuVeC, P 腎臓, P

【図 3 1 - 4 7】

152/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
FGFR4	Y367C	1			
FGFR4	G388R	58	TCCSUP, R		SH-SY-5Y, R # SK-N-SH, R # SW-1088, R # U-1240, R U-1242, R
INSR family					
IGF1R	T104M	1			
IGF1R	Y201H	1			
IGF1R	N209S	1			
INSR	L991I	2			
MET family					
MET	T17I	1			
MET	P366S	1			
MET	N375S	4			
MET	S691L	1			
MET	D981_F1027del	3			
MET	R988C	2			
MET	T1010I	8			IMR-32, I #
MET	V1238I	1			
RON	N440S	2			
RON	Q473_D515del	1			
RON	R523Q	57	HT-1376, Q RT-4, Q # SCaBER, Q T-24, Q # TCCSUP, Q #	MG63, Q	CCF-STTG1, Q SF-126, Q SF-767, Q T-98G, Q U-118, Q #

【図 3 1 - 4 8】

153/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
FGFR4	Y367C	MB-453, C			
FGFR4	G388R	Hs-578T, R MB-361, R # MB-453, R SK-BR-3, R	Ms 751, R	Caco2, R SW-403, R #	
INSR family					
IGF1R	T104M				
IGF1R	Y201H				
IGF1R	N209S				
INSR	L991I		HeLa S3, I		
MET family					
MET	T17I				
MET	P366S				
MET	N375S				
MET	S691L				
MET	D981_F1027del	MB-415			
MET	R988C				
MET	T1010I	DAL, I # DU-44-75, I MB-231, I #		LS-123, I	
MET	V1238I				
RON	N440S		HeLa S3, S #		
RON	Q473_D515del				
RON	R523Q	MCF-7, Q # MB-361, Q MB-435S, Q ZR-75-1, Q #	C-4II, Q # Ca Ski, Q HeLa S3, Q # ME-180, Q Ms 751, Q SiHa, Q	LS-174T, Q # LS-180, Q SW-1463, Q WiDr, Q #	JAR, Q #

【図 3 1 - 4 9】

154/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
FGFR4	Y367C				
FGFR4	G388R	SCC-4, R SCC-22B, R SCC-22A, R	EM-2, R M-Mac-1, R # M-Mac-6, R # CaKi-2, R #	A-704, R # ACHN, R CaKi-2, R #	HepG-2, R Hu-H7, R
INSR family					
IGF1R	T104M		Kasumi-1, M #		
IGF1R	Y201H				Hs 817.T, H #
IGF1R	N209S				
INSR	L991I	HLaC-79, I			
MET family					
MET	T17I				
MET	P366S				
MET	N375S	SCC-15, S #			
MET	S691L				
MET	D981_F1027del				
MET	R988C				
MET	T1010I		U-266, I		
MET	V1238I			CaKi-1, I	
RON	N440S	HLaC-79, S			
RON	Q473_D515del				
RON	R523Q		Daudi, Q EM-2, Q # IM-9, Q Kasumi-1, Q # TF-1, Q U-937, Q #	786-0, Q A-498, Q A-704, Q #	

【図 3 1 - 5 0】

Fig. 31 (続き)

155/306

遺伝子	変化	肺	卵巣	膀胱	前立腺
FGFR4	Y367C				
FGFR4	G388R	A-549, R # Calu-6, R NCI-H146, R NCI-H345, R # NCI-H460, R NCI-H82, R	IGROV-1, R # OAW-42, R #	AsPC-1, R # BxPC-3, R # Panc TU1, R # SW-850, R #	PC-3, R PPC-1, R
INSR family					
IGF1R	T104M				
IGF1R	Y201H				
IGF1R	N209S				
INSR	L991I				
MET family					
MET	T17I				
MET	P366S				
MET	N375S				
MET	S691L				
MET	D981_F1027del	NCI-H596, -			
MET	R988C	NCI-H69, C #			
MET	T1010I				TSU-PR1, I #
MET	V1238I				
RON	N440S				
RON	Q473_D515del				
RON	R523Q	NCI-H596, Q #	CaOV-3, Q IGROV-1, Q #	Capan-1, Q Capan-2, Q # PT-45P1, Q # SW-850, Q #	DU-145, Q PC-3, Q #

【図 3 1 - 5 2】

Fig. 31 (続き)

157/306

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
RON	F574fsX23	1			T-98G, #
RON	R627fsX5	38	T-24, #	MG63, #	SF-763, # SH-SY-5Y, #
RON	R813delinsRQ	115	RT-4, # SCaBER, # T-24, # TCCSUP, #	MG63, #	A172, # SF-126, # SF-763, # SF-767, #
RON	Y884_Q932del	12	T-24, - TCCSUP, -		1321N1, -
RON	A1022_K1090del	1			
RON	V1070fsX12	1			
RON	R1335G	128	HT-1376, G # RT-4, G # T-24, G # TCCSUP, G #	SaOS2, G	1321N1, G # A172, G # IMR-32, G # SF-126, G # SH-SY-5Y, G # U-118, G # U-1240, G # U-1242, G # U-138, G #

【図 3 1 - 5 1】

Fig. 31 (続き)

156/306

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
FGFR4	Y367C					
FGFR4	G388R	BOW-G, R F-01, R # Hs-695T, R # IGR-39, R KA-II, R # MM-254-C, R # MM-Arn, R SBCL2, R # WM-1341D, R # WM-983A, R # WM-983B, R #	KATO III, R #			膀胱, R 大腸, R # 胃, R # HEK-293, R # 肝臓, R # 肺, R # 卵巣, R # 骨格筋, R
INSR ファミリー						
IGF1R	T104M					
IGF1R	Y201H					
IGF1R	N209S		MKN-1, S #			
INSR	L991I					
MET ファミリー						
MET	T17I	RPMI7951, I				
MET	P366S	MeWo, S #				
MET	N375S	Colo829, S # Hs-695T, S # MM-Arn, L #				大腸, S #
MET	S691L					
MET	D981_F1027del		HS-746T, -			
MET	R988C					
MET	T1010I	Colo829, I #				HuVeC, C #
MET	V1238I					
RON	N440S					
RON	Q473_D515del					
RON	R523Q	SBCL2, Q # WM-35, Q	HS-746T, Q			膀胱, - # 膀胱, Q 頸部, Q 大腸, Q 胃, Q # 腎臓, Q # 肝臓, Q # 肺, Q 卵巣, Q 前立腺, Q 精巣, Q #

【図 3 1 - 5 3】

Fig. 31 (続き)

158/306

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
RON	F574fsX23				
RON	R627fsX5	HL-100, # ZR-75-1, #	HeLa S3, # ME-180, # Ms 751, # SiHa, #	LS-174T, # LS-180, # NCI-H498, #	JAR, #
RON	R813delinsRQ	ZR-75-1, # ZR-75-30, #	C-4II, # Ca Ski, # HeLa S3, # ME-180, # MES-SA, # Ms 751, # SiHa, #	Caco2, # DLD-1, # HCT-116, # HCT-15, # LS-123, # LS-174T, # LS-180, # LoVo, # NCI-H498, # SK-CO-1, # SW-1463, # SW-403, # SW-48, # SW-480, # SW-620, # SW-948, # WIDr, -	JAR, # KLE, # RL95-2, #
RON	Y884_Q932del	BT-474, -			
RON	A1022_K1090del	BT-20, -			
RON	V1070fsX12				
RON	R1335G	BT-474, G BT-483, G # DU-44-75, G # HL-100, G Hs-578T, G # MB-436, G MB-453, G # MB-468, G SK-BR-3, G T-47D, G # ZR-75-1, G # ZR-75-30, G	C-33A, G # C-4II, G # HeLa S3, G # A-431, G	Caco2, G DLD-1, G # HCT-15, G # SW-1417, G # SW-1463, G SW-403, G SW-48, G # SW-480, G SW-620, G WIDr, G	JAR, G # KLE, G RL95-2, G

【図 3 1 - 5 4】

159/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頭部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
RON	F574fsX23				
RON	R627fsX5	SCC-25, # SCC-17B, #	KG-1, # Kasumi-1, # MV4-11, # TF-1, #	A-498, # CaKi-2, #	
RON	R813delinsRQ	HLaC-79, # SCC-15, # SCC-25, # SCC-17A, # SCC-22A, # SCC-22B, #	Daudi, # IM-9, # K-562, # Kasumi-1, # M-Mac-1, # M-Mac-6, # U-266, #	A-498, # A-704, # ACHN, #	Hs 817.T, # Hu-H7, #
RON	Y884_Q932del	SCC-17A, # SCC-17B, #			Hs 817.T, -
RON	A1022_K1090del				
RON	V1070fsX12				
RON	R1335G	HLaC-79, G # SCC-15, G SCC-25, G SCC-4, G SCC-17A, G # SCC-17B, G #	EM-2, G # IM-9, G # M-07e, G # OCI-AML5, G Raji, G # RF-1, G # U-266, G #	A-704, G # ACHN, G CaKi-1, G CaKi-2, G	Hs 817.T, G SK-HEP-1, G

【図 3 1 - 5 6】

161/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
RON	F574fsX23					
RON	R627fsX5	SBCL2, # WM-266-4, #				As-745, # HEK-293, # HaCaT, # HuVeC, #
RON	R813delinsRQ	C-8161, # Hs-294T, # Hs-695T, # IGR-39, # MM-254-C, # MRI-H221, # MeWo, # SBCL2, # WM-266-4, # WM-793, #		AGS, # HS-746T, # KATO III, # MKN-1, #		As-745, # 膀胱, # 大腸, # 胃, # HEK-293, # HaCaT, # 腎臓, # 肝臓, # MCF-10A, # 骨格筋, # 精巣, #
RON	Y884_Q932del				KATO III, -	
RON	A1022_K1090del					
RON	V1070fsX12		KA-II,			
RON	R1335G	PC-3, G # PPC-1, G # TSU-PR1, G	C-32, G # G-361, G # MALME-3M, G # MM-031-I, G # MM-194-G, G MM-Alb, G MM-Am, G # MRI-H221, G # Mel Juso, G SK-MEL-2, G SK-MEL-24, G SK-MEL-31, G WM-115, G WM-1205, G # WM-239A, G WM-266-4, G WM-793, G # WM-852, G #	HS-746T, G MKN-1, G #	Tera-2, G #	胃, G # HEK-293, G HaCaT, G HuVeC, G # 腎臓, G # 肝臓, G # MCF-10A, G 胎盤, G # 精巣, G #

【図 3 1 - 5 5】

160/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膀胱	前立腺
RON	F574fsX23				
RON	R627fsX5	NCI-H292, # NCI-H510A, # NCI-H596, #	CaOV-3, # IGROV-1, #	A-818-7, # SW-850, #	DU-145, # PC-3, # PPC-1, # PC-3, #
RON	R813delinsRQ	A-427, # A-549, # Calu-1, # Calu-3, # NCI-H209, # NCI-H292, # NCI-H345, # NCI-H441, # NCI-H480, # NCI-H520, # NCI-H596, # NCI-H661, # NCI-H69, # SK-MES-1, # SW-900, #	2774, # CaOV-3, # CaOV-4, # IGROV-1, # OAW-42, # OVCAR-3, # SK-OV-3, #	818-4, # A-818-7, # AsPC-1, # CFPAC-1, # Capan-1, # Capan-2, # DANG-G, # Hs 766T, # PT-8902, # PT-45P1, # PT-8988T, # Panc TU1, #	
RON	Y884_Q932del	DANG-G, - PANC-1, - PT-45P1, -			
RON	A1022_K1090del				
RON	V1070fsX12				
RON	R1335G	A-549, G Calu-6, G NCI-H128, G NCI-H209, G NCI-H292, G # NCI-H441, G NCI-H520, G NCI-H661, G NCI-H82, G # SK-LU-1, G SK-MES-1, G SW-900, G	2774, G CaOV-4, G IGROV-1, G # OAW-42, G # OVCAR-3, G PA-1, G SK-OV-3, G	818-4, G # A-818-7, G # AsPC-1, G # BxPC-3, G CFPAC-1, G Capan-1, G # Capan-2, G # DANG-G, G Hs 766T, G PT-8902, G PANC-1, G PT-45P1, G # Panc TU1, G SW-850, G #	

【図 3 1 - 5 7】

162/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
PDGFR ファミリー					
CSF1R	H362R	11			A172, R
FLT3	V194M	1			
FLT3	M227T	36			
FLT3	D358V	1			
FLT3	V557I	2			
FLT3	V592A	4			
FLT3	G757E	1			
FLT3	R849H	1			
KIT	N822K	1			
PDGFRA	G79D	1			IMR-32, D
PDGFRA	L221F	1			

【図 3 1 - 5 8】

163/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
CSF1R	H362R				
FLT3	V194M				
FLT3	M227T	MB-157, T #		LS-123, T SW-1417, T	KLE, T RL95-2, T #
FLT3	D358V				
FLT3	V557I				
FLT3	V592A				
FLT3	G757E				
FLT3	R849H				
KIT	N822K				
PDGFRA	G79D				
PDGFRA	L221F				

【図 3 1 - 6 0】

165/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
CSF1R	H362R	Calu-1, R #			
FLT3	V194M				
FLT3	M227T	A-427, T	CaOV-3, T CaOV-4, T OVCAR-3, T PA-1, T	818-4, T	LNCaP, T
FLT3	D358V				LNCaP, V #
FLT3	V557I		PA-1, I #		
FLT3	V592A	NCI-H441, A #		Colo-357, A	
FLT3	G757E				
FLT3	R849H				BM-1604, H
KIT	N822K				
PDGFRA	G79D				
PDGFRA	L221F				

【図 3 1 - 5 9】

164/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
CSF1R	H362R		Kasumi-1, R # M-07e, R # MEG-01, R MOLM-1, R M-Mac-1, R # M-Mac-6, R #		
FLT3	V194M		M-Mac-1, M #		
FLT3	M227T		Daudi, T EM-2, T IM-9, T # KG-1, T Kasumi-1, T MV4-11, T M-Mac-1, T M-Mac-6, T Raji, T RF-1, T # RF-48, T #	769-P, T ACHN, T CaKi-2, T SW13, T	
FLT3	D358V				
FLT3	V557I		KG-1, I		
FLT3	V592A		M-Mac-1, A # M-Mac-6, A Daudi, E		
FLT3	G757E				
FLT3	R849H				
KIT	N822K		Kasumi-1, K #		
PDGFRA	G79D				
PDGFRA	L221F				

【図 3 1 - 6 1】

166/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
CSF1R	H362R					As-745, R 胃, R # 腎臓, R #
FLT3	V194M					
FLT3	M227T	Hs-695T, T				膀胱, T # 頭部, T # 胃, T # 腎臓, T # 肝臓, T # 前立腺, T 脾臓, T 精巣, T #
FLT3	D358V					
FLT3	V557I					
FLT3	V592A					
FLT3	G757E					
FLT3	R849H					
KIT	N822K					
PDGFRA	G79D					
PDGFRA	L221F					胎盤, F

【図 3 1 - 6 2】

167/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
PDGFRA	S478P	13	TCCSUP, P		SH-SY-5Y, P # SK-N-SH, P #
PDGFRB	P345S	2			
PDGFRB	T464M	2			
PTK7 ファミリー					
CCK4	D106N	1			
CCK4	T410S	10			CCF-STTG1, S #
CCK4	P693L	4			
CCK4	E745D	6			IMR-32, D #
CCK4	M746L	2			
CCK4	A777V	10		MG63, V #	SF-763, V U-1242, V #
CCK4	S795R	1			
CCK4	Q913H	1			
RET ファミリー					
RET	D489N	2			
RET	G691S	33	RT-4, S #	RD, S TE-671, S	U-1240, S

【図 3 1 - 6 3】

168/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
PDGFRA	S478P				
PDGFRB	P345S				
PDGFRB	T464M				JAR, M #
PTK7 ファミリー					
CCK4	D106N		A-431, N #		
CCK4	T410S		C-4II, S #	LS-123, S #	
CCK4	P693L	DU-44-75, L #			
CCK4	E745D	ZR-75-1, D	Ms 751, D #		
CCK4	M746L				
CCK4	A777V			SW-1463, V #	
CCK4	S795R				
CCK4	Q913H				
RET ファミリー					
RET	D489N				
RET	G691S	MB-436, S #			RL95-2, S #

【図 3 1 - 6 4】

169/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および頭部	造血およびリンパ系	腎臓	肝臓
PDGFRA	S478P				
PDGFRB	P345S		THP-1, S #		
PDGFRB	T464M				
PTK7 ファミリー					
CCK4	D106N				
CCK4	T410S	SCC-15, S			
CCK4	P693L		U-937, L #		
CCK4	E745D				
CCK4	M746L				
CCK4	A777V				
CCK4	S795R				
CCK4	Q913H		Jurkat, H #		
RET ファミリー					
RET	D489N		Kasumi-1, N #		
RET	G691S	SCC-10A, S #	Daudi, S #		Hu-H7, S #
		SCC-10B, S	MV4-11, S #		
		SCC-17A, S #			
		SCC-17B, S #			
		SCC-22A, S #			
		SCC-22B, S #			

【図 3 1 - 6 5】

170/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
PDGFRA	S478P			PT-8902, P #	
PDGFRB	P345S	Calu-1, S #			
PDGFRB	T464M				
PTK7 ファミリー					
CCK4	D106N				
CCK4	T410S		OAW-42, S #	AsPC-1, S # SW-850, S #	
CCK4	P693L			Capan-1, L #	
CCK4	E745D	NCI-H446, D # NCI-H510A, D # SK-MES-1, D			
CCK4	M746L			AsPC-1, L # SW-850, L #	
CCK4	A777V	Calu-3, V # NCI-H292, V # NCI-H520, V			
CCK4	S795R				
CCK4	Q913H				
RET ファミリー					
RET	D489N				
RET	G691S	A-427, S # A-549, S # Calu-6, S # NCI-H520, S # NCI-H661, S NCI-H69, S SK-LU-1, S # SK-MES-1, S #	CaOV-3, S # PA-1, S #	Mia-PaCa2, S	

【図 3 1 - 6 6】

171/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
PDGFRA	S478P	MM-Aib, P # RPMI7951, P WM-115, P # WM-239A, P # WM-266-4, P # WM-902B, P				Hs 1.Li, P # 腎臓, P # 胎盤, P
PDGFRB	P345S					
PDGFRB	T464M					腎臓, M #
PTK7 ファミリー						
CCK4	D106N					
CCK4	T410S	A-375, S # Hs-695T, S MRI-H221, S #				
CCK4	P693L	Mel Juso, L #				
CCK4	E745D					
CCK4	M746L					
CCK4	A777V					As-745, V # BPH-1, V # 脾臓, V # MCF-10A, R #
CCK4	S795R					
CCK4	Q913H					
RET ファミリー						
RET	D489N					Hs 1.Li, N # 頸部, S # 大腸, S 胃, S # Hs 1.Li, S # 脾臓, S #
RET	G691S	F-01, S MRI-H221, S				

【図 3 1 - 6 8】

173/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
RET	A750T				
RET	R982C				
ROR ファミリー					
ROR1	R185H			LS-180, H #	
ROR1	R429Q				
ROR1	M518T	BT-20, T BT-474, T BT-549, T # HBL-100, T # Hs-578T, T # MCF-7, T MB-157, T MB-175-VII, T MB-415, T MB-435S, T # MB-436, T MB-453, T MB-468, T # ZR-75-30, T	C-33A, T C-4II, T Ca Ski, T HeLa S3, T MES-SA, T Ms 751, T SiHa, T # A-431, T	C. 320DM, T DLD-1, T HCT-116, T # HCT-15, T LS-123, T LS-174T, T LS-180, T LoVo, T NCI-H498, T SK-CO-1, T SNU-C2B, T SW-1417, T # SW-1463, T # SW-48, T # SW-480, T SW-620, T SW-948, T WiDr, T #	JAR, T # KLE, T RL95-2, T

【図 3 1 - 6 7】

172/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
RET	A750T	1			
RET	R982C	3			
ROR ファミリー					
ROR1	R185H	1			
ROR1	R429Q	1			
ROR1	M518T	198	SCaBER, T T-24, T #	SaOS2, T RD, T # TE-671, T # MG63, T	1321N1, T A172, T # CCF-STTG1, T # IMR-32, T # SF-126, T SF-763, T # SH-SY-5Y, T # SK-N-SH, T # T-98G, T U-118, T U-1240, T # U-1242, T U-138, T

【図 3 1 - 6 9】

174/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
RET	A750T				
RET	R982C				
ROR ファミリー					
ROR1	R185H				
ROR1	R429Q				
ROR1	M518T	HLaC-78, T HLaC-79, T # SCC-15, T SCC-25, T SCC-4, T SCC-10A, T SCC-10B, T	Daudi, T IM-9, T K-562, T # KG-1, T MOLM-1, T OCI-AML5, T RF-1, T RF-48, T TF-1, T #	769-P, T # 786-0, T A-498, T A-704, T # ACHN, T CaKi-1, T # CaKi-2, T	HepG-2, T SK-HEP-1, T

【図 3 1 - 7 0】

175/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
RET	A750T		IGROV-1, T #		
RET	R982C		CaOV-3, C		
ROR ファミリー					
ROR1	R185H				
ROR1	R429Q		IGROV-1, Q #		
ROR1	M518T	A-549, T Calu-1, T # Calu-6, T NCI-H128, T NCI-H209, T NCI-H292, T # NCI-H345, T # NCI-H441, T NCI-H460, T NCI-H510A, T NCI-H661, T # NCI-H69, T SK-LU-1, T SK-MES-1, T SW-900, T	CaOV-3, T CaOV-4, T # IGROV-1, T OAW-42, T OVCAR-3, T PA-1, T SK-OV-3, T Capan-1, T Capan-2, T DANG-G, T # Hs 766T, T # Mia-PaCa2, T PANC-1, T PT-45P1, T # Panc TU1, T SW-850, T	818-4, T # A-818-7, T # AsPC-1, T BxPC-3, T CFPAC-1, T TSU-PR1, T # Capan-1, T Capan-2, T DANG-G, T # Hs 766T, T # Mia-PaCa2, T PANC-1, T PT-45P1, T # Panc TU1, T SW-850, T	BM-1604, T DU-145, T PC-3, T PPC-1, T TSU-PR1, T # Capan-1, T Capan-2, T DANG-G, T # Hs 766T, T # Mia-PaCa2, T PANC-1, T PT-45P1, T # Panc TU1, T SW-850, T

【図 3 1 - 7 2】

177/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
ROR1	S870I	3			
ROR1	P883S	1			
ROR2	T245A	34		SaOS2, A	CCF-STTG1, A SF-767, A SK-N-SH, A SW-1088, A U-1242, A #
ROR2	R302H	1			
ROR2	C389R	1			
ROR2	D390fsX44	1			
ROR2	P548S	1			
ROR2	V819I	65		SaOS2, I # MG63, I #	1321N1, I CCF-STTG1, I IMR-32, I SF-767, I SH-SY-5Y, I # SK-N-SH, I # SW-1088, I U-1240, I U-1242, I #
ROS ファミリー					
ROS1	C76_R77ins9	41	TCCSUP, -	SaOS2, - #	CCF-STTG1, - # SK-N-SH, - # SW-1088, - # T-98G, - # U-1242, - #

【図 3 1 - 7 1】

176/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
RET	A750T					
RET	R982C				TT, C	大腸, C
ROR ファミリー						
ROR1	R185H					
ROR1	R429Q					
ROR1	M518T	A-375, T BOW-G, T C-32, T C-8161, T Colo829, T # F-01, T # G-361, T # HT-144, T # Hs-294T, T # Hs-695T, T IGR-39, T KA-II, T # MALME-3M, T MM-031-I, T MM-195-H, T MM-201-B, T # MM-254-C, T MM-358-A, T # MM-Aib, T # MM-Arm, T MM-Du, T MM-Leh, T MM-Lo, T MRI-H221, T # MeWo, T # Mel Ger, T # RPMI7951, T SK-MEL-1, T SK-MEL-2, T SK-MEL-28, T SK-MEL-31, T WM-115, T WM-1205, T WM-1341D, T WM-1617, T # WM-239A, T WM-266-4, T WM-35, T # WM-793, T WM-852, T WM-902B, T WM-983A, T WM-983B, T Colo-16, T #	HS-746T, T KATO III, T MKN-1, T MKN-28, T	Tera-2, T #		As-745, T BPH-1, T # 膀胱, T # 脳, T 頭部, T # 大腸, T 胃, T # HEK-293, T HaCaT, T Hs 1.Li, T HuVeC, T # 腎臓, T # 肝臓, T # 肺, T MCF-10A, T # 卵巣, T # 膵臓, T # 胎盤, T # 骨格筋, T # 脾臓, T # 精巣, T #

【図 3 1 - 7 3】

178/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
ROR1	S870I			DLD-1, I # HCT-15, I #	
ROR1	P883S				
ROR2	T245A	HL-100, A T-47D, A	C-4II, A Ca Ski, A ME-180, A	SW-480, A	JAR, A
ROR2	R302H			HCT-116, H #	
ROR2	C389R				
ROR2	D390fsX44				
ROR2	P548S				JAR, S #
ROR2	V819I	HL-100, I ZR-75-1, I	C-33A, I # C-4II, I Ca Ski, I HeLa S3, I ME-180, I SiHa, I	Caco2, I SW-480, I #	JAR, I
ROS ファミリー					
ROS1	C76_R77ins9	HL-100, - # Hs-578T, - # MB-415, - #	MES-SA, - A-431, -	LoVo, -	

【図 3 1 - 7 4】

179/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頭部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
<u>ROR1</u>	<u>S870I</u>				
<u>ROR1</u>	<u>P883S</u>				
<u>ROR2</u>	<u>T245A</u>	HLA-C-78, A	M-Mac-1, A M-Mac-6, A	786-0, A A-704, A CaKi-2, A SW13, A	SK-HEP-1, A
<u>ROR2</u>	<u>R302H</u>				
<u>ROR2</u>	<u>C389R</u>				
<u>ROR2</u>	<u>D390fsX44</u>				
<u>ROR2</u>	<u>P548S</u>				
<u>ROR2</u>	<u>V819I</u>	HLA-C-78, I HLA-C-79, I SCC-22A, I SCC-22B, I	M-Mac-1, I M-Mac-6, I NB-4, I # OCI-AML5, I TF-1, I U-266, I	786-0, I A-704, I # CaKi-2, I SW13, I	SK-HEP-1, I
ROS ファミリー					
<u>ROS1</u>	<u>C76_R77ins9</u>	SCC-4, - # SCC-9, - # SCC-22A, -	EM-2, - # M-Mac-6, - #	A-498, - A-704, - CaKi-1, - #	

【図 3 1 - 7 5】

180/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
<u>ROR1</u>	<u>S870I</u>				
<u>ROR1</u>	<u>P883S</u>				
<u>ROR2</u>	<u>T245A</u>	Calu-6, A NCI-H661, A	2774, A PA-1, A # SK-OV-8, A #	SW-850, A	
<u>ROR2</u>	<u>R302H</u>				
<u>ROR2</u>	<u>C389R</u>	NCI-H69, R #			
<u>ROR2</u>	<u>D390fsX44</u>	NCI-H661 #			
<u>ROR2</u>	<u>P548S</u>				
<u>ROR2</u>	<u>V819I</u>	A-549, I Calu-1, I NCI-H128, I NCI-H510A, I NCI-H520, I NCI-H596, I NCI-H69, I SK-LU-1, I	2774, I # CaOV-3, I OVCAR-3, I SK-OV-8, I	PT-45P1, I	
ROS ファミリー					
<u>ROS1</u>	<u>C76_R77ins9</u>	A-549, - # Calu-1, - # Calu-3, - # NCI-H661, -			PC-3, - #

【図 3 1 - 7 6】

181/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
<u>ROR1</u>	<u>S870I</u>		MKN-1, I #			
<u>ROR1</u>	<u>P883S</u>	SBC12, S				
<u>ROR2</u>	<u>T245A</u>	WM-793, A WM-852, A Colo-16, A		Tera-2, A #		HEK-293, A 卵巣, A 精巣, A
<u>ROR2</u>	<u>R302H</u>					
<u>ROR2</u>	<u>C389R</u>					
<u>ROR2</u>	<u>D390fsX44</u>					
<u>ROR2</u>	<u>P548S</u>					
<u>ROR2</u>	<u>V819I</u>	WM-1617, I WM-793, I WM-852, I		Tera-2, I		膀胱, I 大腸, I 胃, I # HEK-293, I 腎臓, I # 肝臓, I 肺, I 卵巣, I 胎盤, I 前立腺, I # 精巣, I
ROS ファミリー						
<u>ROS1</u>	<u>C76_R77ins9</u>	Hs-294T, - # RPMI7951, - WM-239A, - WM-35, -	HS-746T, - #		FTC133, - # FTC238, -	As-745, - As-745, - # 胃, - # 肺, - # MCF-10A, - # 胎盤, - 前立腺, - # 精巣, - #

【図 3 1 - 7 7】

182/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
<u>ROS1</u>	<u>T145P</u>	13			CCF-STTG1, P # SF-126, P # SW-1088, P # U-1242, P #
<u>ROS1</u>	<u>R167Q</u>	3			
<u>ROS1</u>	<u>R187M</u>	1			
<u>ROS1</u>	<u>I537M</u>	8			CCF-STTG1, M # SW-1088, M #
<u>ROS1</u>	<u>D709fsX16</u>	1			
<u>ROS1</u>	<u>Q865fsX90</u>	1			
<u>ROS1</u>	<u>S1109L</u>	21			A172, L # SF-126, L # U-1242, L #
<u>ROS1</u>	<u>A1443S</u>	1			
<u>ROS1</u>	<u>D2213N</u>	20	TCCSUP, N #	SaOS2, N #	CCF-STTG1, N # SF-126, N # SW-1088, N #
<u>ROS1</u>	<u>K2228Q</u>	22		SaOS2, Q #	A172, Q # CCF-STTG1, Q # SF-126, Q # SW-1088, Q #
<u>ROS1</u>	<u>S2229C</u>	22		SaOS2, C #	A172, C # CCF-STTG1, C # SF-126, C # SW-1088, C #

【図 31 - 78】

183/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
ROS1	T145P				
ROS1	R167Q		SiHa, Q	SK-CO-1, Q	
ROS1	R187M				
ROS1	I537M				
ROS1	D709fsX16			T-84#	
ROS1	Q865fsX90			WIDr	
ROS1	S1109L		C-33A, L #		
ROS1	A1443S				
ROS1	D2213N	T-47D, N #	Ca Ski, N #		
ROS1	K2228Q	T-47D, Q #	Ca Ski, Q #		
ROS1	S2229C	T-47D, Q #	Ca Ski, C #		

【図 31 - 79】

184/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
ROS1	T145P		NB-4, P # OCI-AML5, P RF-1, P		
ROS1	R167Q				
ROS1	R187M			769-P, M	
ROS1	I537M		RF-1, M # RF-48, M #		
ROS1	D709fsX16				
ROS1	Q865fsX90				
ROS1	S1109L	SCC-10A, L	K-562, L		
		SCC-10B, L	KG-1, L NB-4, L OCI-AML5, L		
ROS1	A1443S				
ROS1	D2213N	SCC-15, N #	OCI-AML5, N # RF-48, N # RF-1, N #		
ROS1	K2228Q	SCC-15, Q #	OCI-AML5, Q # RF-48, Q # RF-1, Q #		
ROS1	S2229C	SCC-15, C #	OCI-AML5, C # RF-48, C # RF-1, C #		

【図 31 - 80】

185/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
ROS1	T145P	Calu-1, P			
ROS1	R167Q				
ROS1	R187M				
ROS1	I537M			A-818-7, M #	
ROS1	D709fsX16				
ROS1	Q865fsX90				
ROS1	S1109L	Calu-1, L NCI-H128, L NCI-H661, L SK-MES-1, L			
ROS1	A1443S	NCI-H661, S			
ROS1	D2213N	A-549, N # Calu-1, N # SW-900, N #			
ROS1	K2228Q	A-549, Q # Calu-1, Q # NCI-H441, Q # NCI-H596, Q #			
ROS1	S2229C	A-549, C # Calu-1, C # CCI-H441, C # CCI-H596, C #			

【図 31 - 81】

186/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
ROS1	T145P	Hs-294T, P			FTC133, P FTC238, P	BPH-1, P Brain, P
ROS1	R167Q	WM-115, Q				
ROS1	R187M					
ROS1	I537M	MM-201-B, M # WM-1205, M # WM-793, M #				
ROS1	D709fsX16					
ROS1	Q865fsX90					
ROS1	S1109L	Hs-294T, L			FTC133, L	脳, L #
		MM-Leh, L Mel Ger, L			FTC238, L	BPH-1, L
ROS1	A1443S					
ROS1	D2213N	Hs-294T, N #				BPH-1, N # 膀胱, N # 脳, N # 肺, N # 前立腺, N # BPH-1, Q # 膀胱, Q # 脳, Q # 肺, Q # 前立腺, Q # 脾臓, Q # BPH-1, Q # 膀胱, Q # BraIC, Q # LuCg, Q # 前立腺, Q # SpleeC, Q #
ROS1	K2228Q	G-361, N #				
ROS1	S2229C	G-361, C #				

【図 3 1 - 8 2】

187/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
RYK ファミリー					
RYK	N96S	83	SCaBER, S	SaOS2, S # MG63, S	1321N1, S A172, S SF-763, S SF-767, S SH-SY-5Y, S SW-1088, S T-98G, S U-118, S U-1240, S # U-1242, S U-138, S
RYK	H250R	1			
RYK	R504H	1			SF-763, H #
RYK	F516L	1			
RYK	A559T	1			
TIE ファミリー					
TEK1	P346Q	4			
TEK1	V486I	2			
TEK1	V600L	15			
TEK1	A615T	1			
TEK1	A1006T	1			
TIE	S470L	1			
TIE	M871T	1			

【図 3 1 - 8 4】

189/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および頸部	造血およびリンパ系	腎臓	肝臓
RYK ファミリー					
RYK	N96S		HL-60, S Jurkat, S K-562, S KG-1, S Kasumi-1, S OCI-AML5, S PLB-985, S Raji, S	786-0, S A-498, S ACHN, S CaKi-1, S	Hs 817.T, S
RYK	H250R				
RYK	R504H				
RYK	F516L				
RYK	A559T		TF-1, T #		
TIE ファミリー					
TEK1	P346Q				
TEK1	V486I				
TEK1	V600L		M-Mac-1, L # M-Mac-6, L #	CaKi-1, L CaKi-2, L	
TEK1	A615T				
TEK1	A1006T				
TIE	S470L				
TIE	M871T				

【図 3 1 - 8 3】

188/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
RYK ファミリー					
RYK	N96S	HL-100, S MB-435S, S MB-436, S ZR-75-1, S	C-33A, S Ca Ski, S HT-3, S Ms 751, S # SW 954, S	DLD-1, S HCT-15, S LS-123, S LS-174T, S # LS-180, S #	KLE, S
RYK	H250R				
RYK	R504H				
RYK	F516L				
RYK	A559T				
TIE ファミリー					
TEK1	P346Q				
TEK1	V486I		MES-SA, I		
TEK1	V600L			LS-174T, L LS-180, L LoVo, L SNU-C2B, L LS-180, T #	
TEK1	A615T				
TEK1	A1006T				
TIE	S470L				
TIE	M871T				

【図 3 1 - 8 5】

190/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
RYK ファミリー					
RYK	N96S	A-427, S A-549, S Calu-1, S NCI-H146, S NCI-H292, S NCI-H441, S # NCI-H446, S NCI-H460, S NCI-H520, S NCI-H596, S NCI-H661, S NCI-H69, S	IGROV-1, S	AsPC-1, S Mia-PaCa2, S Panc TU1, S	
RYK	H250R				
RYK	R504H				
RYK	F516L				
RYK	A559T				
TIE ファミリー					
TEK1	P346Q				
TEK1	V486I				
TEK1	V600L				PT-8988T, L
TEK1	A615T				
TEK1	A1006T				
TIE	S470L	SW-900, L #			
TIE	M871T	IGROV-1, T #			

【図 3 1 - 8 6】

191/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
RYK ファミリー						
RYK	N96S	Hs-695T, S MM-Arn, S MM-Du, S SBCL2, S # WM-115, S WM-239A, S WM-266-4, S WM-983A, S WM-983B, S		NT-2, S Cates 1B, S	FTC133, S FTC238, S	As-745, S Gastric, S HEK-293, S Hs 1.Li, S # 腎臓, S 肝臓, S MCF-10A, S 卵巣, S 精巣, S
RYK	H250R	MM-Lo, R #				
RYK	R504H					
RYK	F516L					HEK-293, L #
RYK	A559T					
TIE ファミリー						
TEK1	P346Q	BOW-G, Q Mel Ger, Q				脳, Q # HuVeC, Q # 腎臓, I #
TEK1	V486I					
TEK1	V600L	MM-194-G, L SK-MEL-24, L SK-MEL-31, L			FTC133, L FTC238, L	骨格筋, L #
TEK1	A615T					
TEK1	A1006T	SK-MEL-2, T #				
TIE	S470L					
TIE	M871T					

【図 3 1 - 8 8】

193/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
TRK ファミリー					
NTRK1	P453fsX15				
NTRK1	L585fsX73				SW-48, #
NTRK1	G595E				
NTRK1	H604Y	MB-436, Y #			
NTRK1	G613V	MB-436, V #			
NTRK1	R748W				
NTRK1	R780Q			Caco2, Q #	
NTRK2	A586V				
NTRK2	V622I				
NTRK2	A647fsX54				T-84, #
NTRK3	E402_F410delinsV	BT-474, V # BT-483, V # BT-549, V # HBL-100, V # Hs-578T, V # MB-157, V # MB-175-VII, V # MB-436, V # MB-453, V # SK-BR-3, V # ZR-75-1, V #	C-33A, V #	DLD-1, V # HCT-116, V # HCT-15, V #	
NTRK3	G466_Y529delinsD	BT-549, D # Hs-578T, D #			

【図 3 1 - 8 7】

192/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
TRK ファミリー					
NTRK1	P453fsX15	3			
NTRK1	L585fsX73	2			
NTRK1	G595E	1			
NTRK1	H604Y	18	T-24, Y #		U-1240, V #
NTRK1	G613V	18	T-24, V #		U-1240, V #
NTRK1	R748W	1			
NTRK1	R780Q	3			
NTRK2	A586V	1			
NTRK2	V622I	1			
NTRK2	A647fsX54	3			
NTRK3	E402_F410delinsV	115	TCCSUP, V #	SaOS2, V #	1321N1, V # CCF-STTG1, V # IMR-32, V # SF-126, V # SH-SY-5Y, V # SK-N-SH, V # SW-1088, V # T-98G, V # U-118, V # U-1240, V # U-1242, V # U-138, V #
NTRK3	G466_Y529delinsD	10		TE-671, D #	1321N1, D #

【図 3 1 - 8 9】

194/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
TRK ファミリー					
NTRK1	P453fsX15				
NTRK1	L585fsX73			A-704, #	
NTRK1	G595E				
NTRK1	H604Y			G401, Y #	SK-HEP-1, V
NTRK1	G613V			G401, Y #	SK-HEP-1, V
NTRK1	R748W				
NTRK1	R780Q	SCC-9, Q #			
NTRK2	A586V				
NTRK2	V622I				
NTRK2	A647fsX54		IM-9, #		
NTRK3	E402_F410delinsV	SCC-10A, V # SCC-10B, V #	Daudi, V # IM-9, V # Jurkat, V # K-562, V # MEG-01, V # MV4-11, V # OCI-AML5, V # TF-1, V # U-937, V #	786-0, V # ACHN, V # CaKi-2, V # G401, V # SW13, V #	SK-HEP-1, V
NTRK3	G466_Y529delinsD				

【図 3 1 - 9 0】

195/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
NTRK1	P453fsX15			PT-8902, #	
NTRK1	L585fsX73				
NTRK1	G595E				
NTRK1	H604Y	Calu-1, Y # NCI-H209, Y NCI-H510A, Y #			LNCaP, Y TSU-PR1, Y
NTRK1	G613V	Calu-1, Y # NCI-H209, Y NCI-H510A, Y #			LNCaP, Y TSU-PR1, Y
NTRK1	R748W	NCI-H82, W			
NTRK1	R780Q		SK-OV-8, Q #		
NTRK2	A586V	NCI-H69, V #			
NTRK2	V622I				
NTRK2	A647fsX54				
NTRK3	E402_F410delinsV	A-549, V # Calu-1, V # NCI-H128, V # NCI-H146, V # NCI-H209, V # NCI-H345, V # NCI-H446, V # NCI-H460, V # NCI-H510A, V # NCI-H520, V # NCI-H661, V # NCI-H82, V SK-LU-1, V # SK-MES-1, V #	2774, V # CaOV-4, V	Hs 766T, V #	
NTRK3	G466_Y529delinsD	NCI-H510A, D # NCI-H520, D # SK-MES-1, D #			

【図 3 1 - 9 2】

197/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
NTRK3	V530fsX6	1			
NTRK3	G608D	2			
NTRK3	A631fsX33	2			
NTRK3	R711_V712ins14	31			U-118, #
VEGFR ファミリー					
VEGFR1	G203W	1			
VEGFR1	S437L	1			
VEGFR1	Y642H	1			
VEGFR1	A673V	1			
VEGFR1	R781Q	1			
VEGFR1	M938V	2			
VEGFR1	E982A	1			
VEGFR1	P1201L	1			
VEGFR2	E107K	1			
VEGFR2	V297I	16			
VEGFR2	Q472H	24			U-118, H U-1242, H #
VEGFR2	C482R	2			
VEGFR2	P1147S	1			

【図 3 1 - 9 1】

196/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
NTRK1	P453fsX15	MRI-H221#	HS-746T#			
NTRK1	L585fsX73					
NTRK1	G595E	Mel Juso, E #				
NTRK1	H604Y	HT-144, Y # MM-Du, Y # SK-MEL-24, Y # SK-MEL-5, Y #		Cates 1B, Y #	TT, Y #	大腸, Y # 胃, Y #
NTRK1	G613V	HT-144, Y # MM-Du, Y # SK-MEL-24, Y # SK-MEL-5, Y #		Cates 1B, V #	TT, V #	大腸, V # 胃, V #
NTRK1	R748W					
NTRK1	R780Q					
NTRK2	A586V					
NTRK2	V622I				FTC133, I	
NTRK2	A647fsX54	WM-35				
NTRK3	E402_F410delinsV	A-375, V # G-361, V HT-144, V # Hs-294T, V # Hs-695T, V # IGR-39, V # MALME-3M, V MM-201-B, V # MM-254-C, V MM-Lo, V # MRI-H221, V # Mel Ger, V # Mel Juso, V RPMI7951, V # SBCL2, V # SK-MEL-2, V # SK-MEL-24, V # SK-MEL-31, V # SK-MEL-5, V # WM-115, V # WM-1205, V # WM-1341D, V WM-1617, V # WM-239A, V # WM-35, V # WM-793, V # WM-852, V # WM-902B, V # WM-983A, V WM-983B, V # WM-1205, D # WM-793, D #	AGS, V HS-746T, V Tera-2, V #	NT-2, V # Cates 1B, V #	TT, V #	膀胱, V # 脳, V # 頸部, V # 大腸, V # 胃, V # HEK-293, V # Hs 1.Li, V # 腎臓, V # 肝臓, V # 肺, V # 卵巣, V # 脾臓, V # 前立腺, V # 骨格筋, V # 脾臓, V # 精巣, V #
NTRK3	G466_Y529delinsD					Hs 1.Li, D #

【図 3 1 - 9 3】

198/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
NTRK3	V530fsX6				
NTRK3	G608D				
NTRK3	A631fsX33			HCT-116	
NTRK3	R711_V712ins14	BT-483, # MB-175-VII, # MB-415, # MB-435S, # MB-436, # MB-453, #			
VEGFR ファミリー					
VEGFR1	G203W			DLD-1, W	
VEGFR1	S437L				
VEGFR1	Y642H				
VEGFR1	A673V				
VEGFR1	R781Q	MB-435S, Q			
VEGFR1	M938V				
VEGFR1	E982A				
VEGFR1	P1201L				
VEGFR2	E107K				
VEGFR2	V297I	MB-175-VII, I MB-436, I # MB-468, I			
VEGFR2	Q472H			HCT-116, H #KLE, H #	
VEGFR2	C482R				
VEGFR2	P1147S				

【図 3 1 - 9 4】

199/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
<u>NTRK3</u>	<u>V530fsX6</u>				
<u>NTRK3</u>	<u>G608D</u>				
<u>NTRK3</u>	<u>A631fsX33</u>				
<u>NTRK3</u>	<u>R711_V712ins14</u>	SCC-10B #	IM-9, # K-562, # MV4-11, # OCI-AML5, # PLB-985, - Raji, # TF-1, #	769-P, - A-498, # CaKi-1, #	
VEGFR ファミリー					
<u>VEGFR1</u>	<u>G203W</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>S437L</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>Y642H</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>A673V</u>		Jurkat, V #		
<u>VEGFR1</u>	<u>R781Q</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>M938V</u>		Jurkat, V #		
<u>VEGFR1</u>	<u>E982A</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>P1201L</u>				
<u>VEGFR2</u>	<u>E107K</u>				
<u>VEGFR2</u>	<u>V297I</u>				
<u>VEGFR2</u>	<u>Q472H</u>		MEG-01, H		
<u>VEGFR2</u>	<u>C482R</u>				
<u>VEGFR2</u>	<u>P1147S</u>				

【図 3 1 - 9 5】

200/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
<u>NTRK3</u>	<u>V530fsX6</u>	SW-900			
<u>NTRK3</u>	<u>G608D</u>				
<u>NTRK3</u>	<u>A631fsX33</u>				
<u>NTRK3</u>	<u>R711_V712ins14</u>				
VEGFR ファミリー					
<u>VEGFR1</u>	<u>G203W</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>S437L</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>Y642H</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>A673V</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>R781Q</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>M938V</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>E982A</u>				
<u>VEGFR1</u>	<u>P1201L</u>				
<u>VEGFR2</u>	<u>E107K</u>				
<u>VEGFR2</u>	<u>V297I</u>	NCI-H292, I # NCI-H441, I # NCI-H520, I NCI-H596, I #	PA-1, I #		
<u>VEGFR2</u>	<u>Q472H</u>	NCI-H441, H # NCI-H520, H SK-LU-1, H SK-MES-1, H #			PC-3, H #
<u>VEGFR2</u>	<u>C482R</u>				PC-3, R #
<u>VEGFR2</u>	<u>P1147S</u>				

【図 3 1 - 9 6】

201/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
<u>NTRK3</u>	<u>V530fsX6</u>					
<u>NTRK3</u>	<u>G608D</u>	WM-1341D, D WM-1617, D				
<u>NTRK3</u>	<u>A631fsX33</u>					
<u>NTRK3</u>	<u>R711_V712ins14</u>	A-375, # Hs-294T, # IGR-39, # MRI-H221, # SK-MEL-28, # WM-115, # WM-1617				膀胱, # 脳, # 頭部, # 胃, # 肺, # 骨格筋, #
VEGFR ファミリー						
<u>VEGFR1</u>	<u>G203W</u>					
<u>VEGFR1</u>	<u>S437L</u>	IGR-39, L				
<u>VEGFR1</u>	<u>Y642H</u>					Hs 1.Li, H #
<u>VEGFR1</u>	<u>A673V</u>					
<u>VEGFR1</u>	<u>R781Q</u>					
<u>VEGFR1</u>	<u>M938V</u>	MM-Leh, V #				
<u>VEGFR1</u>	<u>E982A</u>					腎臓, A # HEK-293, L #
<u>VEGFR1</u>	<u>P1201L</u>					
<u>VEGFR2</u>	<u>E107K</u>	BOW-G, K #				
<u>VEGFR2</u>	<u>V297I</u>	BOW-G, I # Colo829, I # MALME-3M, I # WM-1205, I # WM-793, I #				Hs 1.Li, I # HuVeC, I # 卵巣, I
<u>VEGFR2</u>	<u>Q472H</u>	C-32, H # Colo829, H # Hs-294T, H # MM-AIt, H # MeWo, H #	NT-2, H Tera-2, H	FTC133, H FTC238, H TT, H #		頸部, H # 卵巣, H 前立腺, H 精巣, H # 前立腺, R # 骨格筋, S #
<u>VEGFR2</u>	<u>C482R</u>					
<u>VEGFR2</u>	<u>P1147S</u>					

【図 3 1 - 9 7】

202/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
<u>VEGFR2</u>	<u>P1280S</u>	1			
<u>VEGFR3</u>	<u>Q890H</u>	20			
<u>VEGFR3</u>	<u>R1321Q</u>	1			
AATYK ファミリー					
<u>AATYK</u>	<u>G600C</u>	64			A172, C # SF-763, C # U-1240, C # U-138, C
<u>AATYK</u>	<u>G641S</u>	1			
<u>AATYK</u>	<u>F1163S</u>	26			
<u>AATYK</u>	<u>F1195C</u>	1			
<u>AATYK</u>	<u>T1227M</u>	9		RD, M # TE-671, M #	

【図 31 - 98】

203/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
VEGFR2	P1280S				
VEGFR3	Q890H	MB-436, H			JAR, H #
VEGFR3	R1321Q				
AATYK ファミリー					
AATYK	G600C	MB-415, C T-47D, C ZR-75-1, C	A-431, C	Caco2, C C. 320DM, C # DLD-1, C HCT-15, C LS-123, C LS-174T, C # LS-180, C # SW-403, C # SW-48, C #	
AATYK	G641S				
AATYK	F1163S		HT-3, S # Ms 751, S #	NCI-H498, S	
AATYK	F1195C				
AATYK	T1227M				

【図 31 - 100】

205/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
VEGFR2	P1280S				
VEGFR3	Q890H	A-427, H # A-549, H # NCI-H345, H # NCI-H446, H NCI-H460, H # SK-LU-1, H #	CaOV-3, H		
VEGFR3	R1321Q				
AATYK ファミリー					
AATYK	G600C	A-427, C # A-549, C Calu-1, C NCI-H146, C NCI-H446, C NCI-H460, C NCI-H661, C		BxPC-3, C Capan-2, C	PC-3, C #
AATYK	G641S				
AATYK	F1163S	A-549, S Calu-1, S # NCI-H146, S NCI-H345, S NCI-H661, S # NCI-H69, S #		818-4, S	
AATYK	F1195C	NCI-H69, C #			
AATYK	T1227M	A-427, M # NCI-H128, M			

【図 31 - 99】

204/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
VEGFR2	P1280S				
VEGFR3	Q890H		MEG-01, H	ACHN, H # SW13, H #	
VEGFR3	R1321Q				
AATYK ファミリー					
AATYK	G600C	FaDu, C SCC-15, C # SCC-9, C # SCC-17A, C # SCC-17B, C SCC-22A, C # SCC-22B, C #	MOLM-1, C # M-Mac-6, C # PLB-985, C # U-266, C A-704, C # CaKi-1, C # G401, C SW13, C #	786-0, C # A-498, C SK-HEP-1, C	HepG-2, C # Hu-H7, C
AATYK	G641S				
AATYK	F1163S		OCI-AML5, S	CaKi-1, S G401, S # SW13, S	
AATYK	F1195C				
AATYK	T1227M				

【図 31 - 101】

206/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
VEGFR2	P1280S	MM-Du, S #				
VEGFR3	Q890H			NT-2, H # Tera-2, H		HEK-293, H # HuVeC, H 腎臓, H 卵巣, H # 骨格筋, H # 精巣, H # HEK-293, Q #
VEGFR3	R1321Q					
AATYK ファミリー						
AATYK	G600C	F-01, C G-361, C MM-195-H, C # MM-358-A, C # MeWo, C Mel Ger, C # RPMI7951, C SK-MEL-1, C # WM-902B, C #	HS-746T, C KATO III, C			脳, C # 大腸, C # 胃, C # Hs 1.1i, C # MCF-10A, C # 骨格筋, C #
AATYK	G641S					胃, S #
AATYK	F1163S	F-01, S MM-031-I, S MM-232-E, S MM-AIT, S WM-983A, S # WM-983B, S #	NT-2, S Cates 1B, S #	TT, S		肝臓, S # 前立腺, S # 精巣, S #
AATYK	F1195C					
AATYK	T1227M	WM-115, M # WM-239A, M # WM-266-4, M #				肺, M # 前立腺, M #

【図 3 1 - 1 0 2】

207/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
LMTK2	P30A	13			U-118, A #
LMTK2	Q238P	1			
LMTK2	A251T	1			
LMTK2	G518V	1			
LMTK2	D523Y	1			
LMTK2	M758V	1			
LMTK2	L780M	180	RT-4, M TCCSUP, M #	MG63, M SaOS2, M	1321N1, M # A172, M # CCF-STTG1, M # IMR-32, M SF-767, M SH-SY-SY, M SK-N-SH, M SW-1088, M # T-98G, M U-118, M # U-1242, M # U-138, M
LMTK2	D793G	2			
LMTK2	R828Q	1			
LMTK2	L879M	1			
LMTK2	S910I	6			

【図 3 1 - 1 0 3】

208/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
LMTK2	P30A		HT-3, A #	SK-CO-1, A #	
LMTK2	Q238P				
LMTK2	A251T				
LMTK2	G518V				
LMTK2	D523Y				
LMTK2	M758V	HBL-100, V #			
LMTK2	L780M	BT-483, M # BT-549, M DAL, M # HBL-100, M MCF-7, M MB-157, M # MB-361, M MB-415, M MB-453, M SK-BR-3, M ZR-75-1, M #	C-4II, M HT-3, M # ME-180, M Ms 751, M # SW 954, M #	Caco2, M C. 320DM, M DLD-1, M HCT-116, M # HCT-15, M LS-123, M LS-174T, M # LS-180, M # LoVo, M # NCI-H498, M # SW-403, M # SW-48, M SW-480, M SW-620, M # SW-837, M T-84, M WiDr, M #	JAR, M # KLE, M # RL95-2, M
LMTK2	D793G				
LMTK2	R828Q	MB-175-VII, Q #			
LMTK2	L879M			DLD-1, M #	
LMTK2	S910I		HeLa S3, I # A-431, I #		

【図 3 1 - 1 0 4】

209/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
LMTK2	P30A		IM-9, A # TF-1, A #		Hu-H7, A #
LMTK2	Q238P				
LMTK2	A251T				
LMTK2	G518V				
LMTK2	D523Y				
LMTK2	M758V				
LMTK2	L780M	HLaC-78, M # SCC-15, M # SCC-25, M # SCC-10A, M SCC-10B, M SCC-17A, M SCC-17B, M SCC-22A, M SCC-22B, M	Daudi, M # EM-2, M # HL-60, M # Jurkat, M # K-562, M M-Mac-1, M # M-Mac-6, M NB-4, M # PLB-985, M # Raji, M RF-1, M RF-48, M U-266, M	769-P, M 786-0, M A-498, M # A-704, M # ACHN, M CaKi-1, M CaKi-2, M # G401, M # SW13, M	HepG-2, M # SK-HEP-1, M
LMTK2	D793G	HLaC-78, G #	K-562, G #		
LMTK2	R828Q				
LMTK2	L879M				
LMTK2	S910I	HLaC-79, I #			

【図 3 1 - 1 0 5】

210/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
LMTK2	P30A	NCI-H292, A #			
LMTK2	Q238P	NCI-H292, P #			
LMTK2	A251T				
LMTK2	G518V				LNCaP, V #
LMTK2	D523Y				LNCaP, Y #
LMTK2	M758V				
LMTK2	L780M	Calu-3, M NCI-H128, M # NCI-H146, M NCI-H345, M # NCI-H446, M # NCI-H460, M # NCI-H510A, M # NCI-H520, M NCI-H661, M NCI-H69, M # NCI-H82, M # SK-LU-1, M SW-900, M	2774, M # CaOV-3, M IGROV-1, M OAW-42, M # OVCAR-3, M # PA-1, M # SK-OV-3, M SK-OV-8, M	AsPC-1, M CFPAC-1, M # Capan-2, M # Hs 766T, M # Mia-PaCa2, M # PT-8902, M # PANC-1, M # PT-45P1, M # PT-8988T, M Panc TU1, M # SW-850, M	BM-1604, M # DU-145, M # LNCaP.FGC, M
LMTK2	D793G				
LMTK2	R828Q				
LMTK2	L879M				
LMTK2	S910I				

【図 31 - 106】

Fig. 31 (続き) 211/306

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
LMTK2	P30A	C-32, A # KA-II, A # MM-Lo, A # SK-MEL-2, A # WM-902B, A #				HEK-293, A #
LMTK2	Q238P					
LMTK2	A251T				FTC133, T	
LMTK2	G518V					
LMTK2	D523Y					
LMTK2	M758V					
LMTK2	L780M	BOW-G, M # Colo829, M # F-01, M HT-144, M IGR-39, M KA-II, M # MM-031-I, M MM-195-H, M MM-201-B, M # MM-232-E, M MM-Alb, M MM-Ait, M MM-Arn, M MM-Du, M # MM-Lo, M # MeWo, M # Mel Ger, M Mel Juso, M SK-MEL-1, M # SK-MEL-2, M # SK-MEL-24, M # SK-MEL-28, M SK-MEL-31, M SK-MEL-5, M # WM-115, M # WM-1205, M WM-239A, M # WM-266-4, M # WM-35, M # WM-793, M WM-852, M WM-902B, M # WM-983A, M WM-983B, M	AGS, M # HS-746T, M MKN-1, M	Cates 1B, M #	FTC133, M FTC238, M # TT, M	As-745, M BPH-1, M 膀胱, M # 脳, M # 頸部, M # 大腸, M 胃, M # HEK-293, M HaCaT, M Hs 1.Li, M # HuVeC, M # 肝臓, M 肺, M # MCF-10A, M # 膵臓, M # 前立腺, M # 骨格筋, M 脾臓, M 精巣, M #
LMTK2	D793G					
LMTK2	R828Q					
LMTK2	L879M					大腸, I 腎臓, I # 骨格筋, I
LMTK2	S910I					

【図 31 - 108】

Fig. 31 (続き) 213/306

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
LMTK2	A1008V			SK-CO-1, V #	
STYK ファミリー					
STYK1	G204S	BT-483, S # MB-175-VII, S MB-361, S # MB-435S, S # MB-436, S # SK-BR-3, S # ZR-75-1, S # ZR-75-30, S	C-33A, S # C-4II, S HT-3, S # HeLa S3, S # ME-180, S # Ms 751, S # SW 954, S A-431, S #	Caco2, S # DLD-1, S # HCT-15, S # SW-1463, S SW-48, S # T-84, S # WiDr, S #	RL95-2, S #
非受容体チロシンキナーゼ					
A6 ファミリー					
PTK-9	E195_V196insRSEDHIG				
PTK-9	D258E				
PTK-9	K265R				
PTK-9	N333S				

【図 31 - 107】

Fig. 31 (続き) 212/306

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
LMTK2	A1008V	1			
STYK ファミリー					
STYK1	G204S	99	SCaBER, S #		1321N1, S # SF-126, S SF-763, S # SF-767, S # T-98G, S # U-1240, S U-138, S #
非受容体チロシンキナーゼ					
A6 ファミリー					
PTK-9	E195_V196insRSEDHIG	1			
PTK-9	D258E	1			
PTK-9	K265R	1			
PTK-9	N333S	1			

【図 31 - 109】

Fig. 31 (続き) 214/306

遺伝子	変化	頭部および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
LMTK2	A1008V				
STYK ファミリー					
STYK1	G204S	FaDu, S # HLA-C-79, S # SCC-25, S # SCC-9, S # SCC-17A, S # SCC-17B, S #	EM-2, S # K-562, S KG-1, S M-07e, S # MV4-11, S # NB-4, S # TF-1, S # U-937, S #	786-0, S A-704, S #	Hs 817.T, S Hu-H7, S # SK-HEP-1, S
非受容体チロシンキナーゼ					
A6 ファミリー					
PTK-9	E195_V196insRSEDHIG				
PTK-9	D258E				
PTK-9	K265R				
PTK-9	N333S				

【図 3 1 - 1 1 0】

215/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
LMTK2 A1008V					
STYK ファミリー					
STYK1	G204S	A-549, S Calu-3, S # Calu-6, S NCI-H209, S # NCI-H510A, S # NCI-H82, S # SK-MES-1, S	2780, S CaOV-3, S # CaOV-4, S IGROV-1, S PA-1, S # SK-OV-3, S # SK-OV-8, S	AsPC-1, S Capan-2, S # DANG-G, S # Hs 766T, S SW-850, S	
非受容体チロシンキナーゼ					
A6 ファミリー					
PTK-9	E195_V196insRSEDHIG				
PTK-9	D258E				
PTK-9	K265R		NCI-H460, R #		
PTK-9	N333S		PA-1, S #		

【図 3 1 - 1 1 2】

217/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
ABL ファミリー					
ABL1	G417E	1			
ABL1	N789S	1			
ABL1	P829L	1			
ABL1	G883fsX12	2			
ABL1	S991L	14			SF-763, L # SF-767, L #
ARG	E332K	1			
ARG	V345A	1			
ARG	K450R	1			
ARG	M657I	1			
ARG	P665T	1			
ARG	R668C	1			
ARG	Q696H	1			
ARG	K930R	3			SK-N-SH, R #
ARG	K959R	1			
ARG	S968F	1			
ARG	Q994H	1			
ACK ファミリー					
ACK1	H37Y	1			
ACK1	E111K	1			
ACK1	R127H	1			
ACK1	M393T	1			
ACK1	A634T	1			
ACK1	S699N	1			

【図 3 1 - 1 1 1】

216/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
LMTK2 A1008V						
STYK ファミリー						
STYK1	G204S	C-8161, S HT-144, S MALME-3M, S # MM-195-H, S # MM-201-B, S # MM-254-C, S # MM-Leh, S # MM-Lo, S Mel Ger, S # RPMI7951, S # SK-MEL-1, S # SK-MEL-2, S SK-MEL-28, S # SK-MEL-31, S WM-1341D, S WM-793, S #	AGS, S MKN-1, S #	NT-2, S	TT, S	As-745, S # BPH-1, S # 頸部, S 大腸, S # HaCaT, S # Hs 1.Li, S # 肺, S # 卵巣, S # 胎盤, S #
非受容体チロシンキナーゼ						
A6 ファミリー						
PTK-9	E195_V196insRSEDHIG					脳, #
PTK-9	D258E	KA-II, E #				
PTK-9	K265R					
PTK-9	N333S					

【図 3 1 - 1 1 3】

218/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
ABL ファミリー					
ABL1	G417E				
ABL1	N789S				
ABL1	P829L				
ABL1	G883fsX12			LS-174T, # LS-180, #	
ABL1	S991L		ME-180, L # MES-SA, L #		
ARG	E332K				
ARG	V345A				
ARG	K450R				
ARG	M657I				
ARG	P665T		Ms 751, T #		
ARG	R668C		C-33A, C #		
ARG	Q696H				
ARG	K930R				
ARG	K959R				
ARG	S968F				
ARG	Q994H			HCT-15, H #	
ACK ファミリー					
ACK1	H37Y				
ACK1	E111K				
ACK1	R127H			SW-48, H #	
ACK1	M393T	DAL, L #		HCT-116, T #	
ACK1	A634T				
ACK1	S699N				

【図 3 1 - 1 1 4】

219/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頭部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
ABL ファミリー					
ABL1	G417E				
ABL1	N789S				
ABL1	P829L				
ABL1	G883fsX12				
ABL1	S991L		Daudi, L #	G401, L #	
ARG	E332K				
ARG	V345A			A-704, A #	
ARG	K450R			CaKi-2, R #	
ARG	M657I				
ARG	P665T				
ARG	R668C				
ARG	Q696H				
ARG	K930R				
ARG	K959R				
ARG	S968F				
ARG	Q994H				
ACK ファミリー					
ACK1	H37Y				
ACK1	E111K				
ACK1	R127H				
ACK1	M393T				
ACK1	A634T				
ACK1	S699N		Jurkat, N #		

【図 3 1 - 1 1 5】

220/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
ABL ファミリー					
ABL1	G417E				
ABL1	N789S				LNCaP, S #
ABL1	P829L				
ABL1	G883fsX12				
ABL1	S991L		IGROV-1, L #	Mia-PaCa2, L	LNCaP, L #
ARG	E332K				
ARG	V345A				
ARG	K450R				
ARG	M657I				
ARG	P665T				
ARG	R668C				
ARG	Q696H				
ARG	K930R	NCI-H460, R #			
		NCI-H82, R #			
ARG	K959R	Calu-1, R #			
ARG	S968F				
ARG	Q994H				
ACK ファミリー					
ACK1	H37Y				
ACK1	E111K				
ACK1	R127H				
ACK1	M393T				
ACK1	A634T				
ACK1	S699N				

【図 3 1 - 1 1 6】

221/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
ABL ファミリー						
ABL1	G417E	MM-Leh, E #				
ABL1	N789S					
ABL1	P829L				FTC133, L #	
ABL1	G883fsX12					
ABL1	S991L	KA-II, L		Cates1B, L #		肺, L # 卵巣, L # 前立腺, L #
ARG	E332K	MM-254-C, K #				
ARG	V345A					
ARG	K450R					
ARG	M657I	BOW-G, I #				
ARG	P665T					
ARG	R668C					
ARG	Q696H				FTC238, H #	
ARG	K930R					
ARG	K959R					
ARG	S968F	MeWo, F #				
ARG	Q994H					
ACK ファミリー						
ACK1	H37Y	MM-254-C, Y #				
ACK1	E111K	MM-254-C, K #				
ACK1	R127H					
ACK1	M393T					
ACK1	A634T		KATOIII, T #			
ACK1	S699N					

【図 3 1 - 1 1 7】

222/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
ACK1	P725L	89	RT-4, L # TCCSUP, L #	MG63, L # SaOS2, L # RD, L # TE-671, L #	1321N1, L # CCF-STTG1, L # IMR-32, L # SW-1088, L # T-98G, L # U-118, L # U-1242, L # U-138, L #
ACK1	P731L	2			
ACK1	R748W	1			
ACK1	G947D	1			SK-N-SH, D #
ACK1	S985N	1			
ACK1	R1038H	10			
TNK1	A299D	2			
TNK1	D472_R473del	15			
TNK1	M598V	23	SCaBER, V		

【図 31 - 118】

223/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
ACK1	P725L	DAL, L # Hs-578T, L # MB-361, L # MB-453, L # ZR-75-1, L #	C-4II, L # Ca Ski, L # A-431, L #	Caco2, L # SW-1463, L # SW-480, L # SW-620, L #	
ACK1	P731L				
ACK1	R748W				
ACK1	G947D				
ACK1	S985N				
ACK1	R1038H				
TNK1	A299D		C-33A, D		
TNK1	D472_R473del		SiHa, -	HCT-116, - # SK-CO-1, - #	
TNK1	M598V	MB-157, V MB-175-VII, V MB-468, V	HT-3, V SW 954, V A-431, V #	SW-1463, V SW-948, V	JAR, V

【図 31 - 120】

225/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
ACK1	P725L	A-427, L Calu-1, L # Calu-6, L # NCI-H146, L NCI-H209, L NCI-H446, L # SW-900, L	2774, L CaOV-4, L IGROV-1, L # OAW-42, L # SK-OV-3, L SK-OV-8, L #	AsPC-1, L # BxPC-3, L # CFPAC-1, L # Capan-1, L # PT-45P1, L # PT-8988T, L # SW-850, L #	PC-3, L # PPC-1, L #
ACK1	P731L				
ACK1	R748W				LNCaP, W #
ACK1	G947D				
ACK1	S985N				
ACK1	R1038H			Capan-2, H #	
TNK1	A299D				
TNK1	D472_R473del	NCI-H446, - NCI-H69, -	PA-1, - #	PT-8902, - Panc TU1, - 818-4, V A-818-7, V	
TNK1	M598V	NCI-H292, V #			

【図 31 - 119】

224/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
ACK1	P725L	HLaC-78, L # SCC-25, L # SCC-17A, L # SCC-17B, L	EM-2, L # IM-9, L # Jurkat, L # M-07e, L # MV4-11, L # M-Mac-1, L # M-Mac-6, L # NB-4, L # U-266, L #	CaKi-1, L # CaKi-2, L SW13, L	SK-HEP-1, L
ACK1	P731L				
ACK1	R748W				
ACK1	G947D				
ACK1	S985N			A-498, N	
ACK1	R1038H		IM-9, H # Raji, H # U-937, H #		
TNK1	A299D				
TNK1	D472_R473del			A-498, - #	
TNK1	M598V	FaDu, V #	Daudi, V # M-07e, V THP-1, V		Hu-H7, V

【図 31 - 121】

226/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
ACK1	P725L	A-375, L # Hs-294T, L # MALME-3M, L # MM-031-I, L # MM-232-E, L # MM-Alb, L # MM-Arn, L # MM-Leh, L # MM-Lo, L # RPMI7951, L # SBCL2, L # WM-1341D, L # WM-852, L # Colo-16, L #			TT, L #	As-745, L BPH-1, L # 大腸, L # 胃, L # HEK-293, L # HaCaT, L # HuVeC, L # 肝臓, L # MCF-10A, L
ACK1	P731L					FTC133, L FTC238, L
ACK1	R748W					
ACK1	G947D					
ACK1	S985N					
ACK1	R1038H	MM-Alb, H #	HS-746T, H			腎臓, H MCF-10A, H # 胎盤, H # 脾臓, H #
TNK1	A299D	WM-852, D				
TNK1	D472_R473del	MRI-H221, - SBCL2, - #	AGS, - # KATO III, V MKN-28, V #	NT-2, - Tera-2, -		As-745, - #
TNK1	M598V					腎臓, V 骨格筋, V # 脾臓, V #

【図 3 1 - 1 2 2】

227/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
TNK1	M598delinsEVRSHX	64		RD, # TE-671, #	1321N1, A172, CCF-STTG1, # IMR-32, # SK-N-SH, # SW-1088, # T-98G, # T-98G, U-118, U-1240, # U-1242, U-138,
CSK ファミリー					
CSK	Q26X	2			
MATK	A496T	3			
FAK ファミリー					
FAK	S329I	1			
FAK	T416fsX	13			IMR-32, E # SH-SY-5Y, E # SK-N-SH, E #
FAK	Q440R	1			
FAK	A472V	1			
FAK	P901S	1			

【図 3 1 - 1 2 4】

229/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および頸部	造血およびリンパ系	腎臓	肝臓
TNK1	M598delinsEVRSHX		HL-60, # IM-9, # M-07e, MEG-01, MOLM-1, # MV4-11, # M-Mac-6, # NB-4, OCI-AML5, # PLB-985, # Raji, RF-48, # TF-1, #	769-P, # 786-0, # G401, SW13,	HepG-2,
CSK ファミリー					
CSK	Q26X				
MATK	A496T				
FAK ファミリー					
FAK	S329I				
FAK	T416fsX				
FAK	Q440R				
FAK	A472V				
FAK	P901S				

【図 3 1 - 1 2 3】

228/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
TNK1	M598delinsEVRSHX	MB-435S,	MES-SA,		
CSK ファミリー					
CSK	Q26X				DLD-1, * HCT-15, *
MATK	A496T				
FAK ファミリー					
FAK	S329I				C-33A, I #
FAK	T416fsX	DU-44-75, E #			
FAK	Q440R				
FAK	A472V				
FAK	P901S				

【図 3 1 - 1 2 5】

230/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
TNK1	M598delinsEVRSHX	Calu-6, # NCI-H128, # NCI-H345, # NCI-H661, #	2780,	Mia-PaCa2, #	TSU-PR1,
CSK ファミリー					
CSK	Q26X				
MATK	A496T				
FAK ファミリー					
FAK	S329I				
FAK	T416fsX	Calu-6, E # NCI-H128, E # NCI-H146, E # NCI-H209, E # NCI-H345, E # NCI-H446, E # NCI-H510A, E # NCI-H82, E #			
FAK	Q440R				
FAK	A472V		2774, V #		
FAK	P901S				

【図 3 1 - 1 2 6】

231/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
TNK1	M598delinsEVRSHX	BOW-G, # C-32, C-8161, # F-01, HT-144, # Hs-695T, # MM-031-I, MM-232-E, MM-Arn, # MM-Du, # MeWo, # Mel Ger, # Mel Juso, RPMI7951, # SK-MEL-24, # WM-1205, # WM-1617, WM-793, WM-902B, # WM-983A, # WM-983B, #		Cates 1B,		HuVeC, #
CSK ファミリー						
CSK	Q26X					
MATK	A496T					膀胱, T # 大腸, T # 骨格筋, T #
FAK ファミリー						
FAK	S329I					
FAK	T416fsX				TT, E #	
FAK	Q440R		MKN-1, R #			
FAK	A472V					
FAK	P901S	MM-Lo, S				

【図 3 1 - 1 2 8】

233/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
FAK	L926delinsPWRL	DAL, # DU-44-75, # MB-435S, # ZR-75-30, #		C. 320DM, # LS-174T, # LS-180, # LoVo, # NCI-H498, # SK-CO-1, # SW-480, # SW-620, # SW-948, # WiDr, #	JAR, #
PYK2	S9I				
PYK2	C395Y	MB-436, Y			
PYK2	E404Q				
PYK2	G414V	ZR-75-1, V	C-33A, V #	SW-480, V SW-620, V	
PYK2	D424Y				
PYK2	V739_R780del				
PYK2	E798Q				

【図 3 1 - 1 2 7】

232/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
FAK	L926delinsPWRL	52			IMR-32, #
PYK2	S9I	1			
PYK2	C395Y	1			
PYK2	E404Q	1		SF-763, Q	
PYK2	G414V	6			
PYK2	D424Y	2		RD, Y # TE-671, Y #	
PYK2	V739_R780del	21			
PYK2	E798Q	2			

【図 3 1 - 1 2 9】

234/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
FAK	L926delinsPWRL		Daudi, # Jurkat, # KG-1, # MEG-01, # MV4-11, # RF-1, RF-48, Raji, I	769-P, # A-498, #	Hs 817.T, #
PYK2	S9I				
PYK2	C395Y				
PYK2	E404Q				
PYK2	G414V				
PYK2	D424Y				
PYK2	V739_R780del		EM-2, - HL-60, - IM-9, - Jurkat, - # KG-1, - # MOLM-1, - # MV4-11, - M-Mac-1, - M-Mac-6, - # NB-4, - # OCI-AML5, - PLB-985, - # Raji, - # RF-1, - RF-48, - THP-1, - U-266, - #		HepG-2, -
PYK2	E798Q				

【図 3 1 - 1 3 0】

235/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
FAK	L926delinsPWRL	A-427, #	CaOV-4, #	Capan-1, #	
		A-549, #	OAW-42, #		
		Calu-3, #			
		Calu-6, #			
		NCI-H128, #			
		NCI-H345, #			
		NCI-H446, #			
		NCI-H460, #			
		NCI-H661, #			
		NCI-H82, #			
		SW-900, #			
PYK2	S9I				
PYK2	C395Y				
PYK2	E404Q				
PYK2	G414V	SW-900, V			
PYK2	D424Y				
PYK2	V739_R780del				
PYK2	E798Q				

【図 3 1 - 1 3 2】

237/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
PYK2	K838T	149	RT-4, T #	SaOS2, T	A172, T
				RD, T #	IMR-32, T #
				TE-671, T #	SF-126, T #
					SF-767, T
					SH-SY-5Y, T #
					SK-N-SH, T #
					SW-1088, T #
					T-98G, T
					U-118, T #
					U-1240, T
					U-1242, T
PYK2	M885L	2			
PYK2	T978M	3			

【図 3 1 - 1 3 1】

236/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
FAK	L926delinsPWRL	F-01, #			TT, #	脳, #
		MM-254-C, #				大腸, #
		SK-MEL-5, #				胃, #
						腎臓, #
						肝臓, #
						前立腺, #
						骨格筋, #
						精巣, #
PYK2	S9I					
PYK2	C395Y					
PYK2	E404Q					
PYK2	G414V					脳, V #
PYK2	D424Y					
PYK2	V739_R780del					肺, - #
						胎盤, - #
						脾臓, -
PYK2	E798Q	MM-031-I, Q #				
		MM-232-E, Q #				

【図 3 1 - 1 3 3】

238/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
PYK2	K838T	MB-435S, T # MB-436, T	C-33A, T #	Caco2, T	RL95-2, T #
			HT-3, T	C. 320DM, T	
			ME-180, T	LS-123, T	
			MES-SA, T #	LS-174T, T	
			Ms 751, T	LS-180, T	
			SiHa, T	LoVo, T	
				NCI-H498, T	
				SK-CO-1, T	
				SW-1463, T	
				SW-403, T	
				SW-837, T	
				SW-948, T	
PYK2	M885L				
PYK2	T978M				

【图 3 1 - 1 3 5】

240/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巢	膀胱	前立腺
PYK2	K838T	A-427, T #	2780, T	CFPAC-1, T	BM-1604, T
		A-549, T #	CaOV-4, T #	Capan-1, T #	DU-145, T #
		Calu-1, T	IGROV-1, T	Capan-2, T	PC-3, T
		NCI-H128, T #	OVCAR-3, T #	Hs 766T, T	PPC-1, T
		NCI-H146, T #	SK-OV-6, T	Mia-PaCa2, T	
		NCI-H345, T		PT-8902, T	
		NCI-H441, T #		PANC-1, T	
		NCI-H446, T		Panc TU1, T	
		NCI-H460, T			
		NCI-H596, T			
		NCI-H661, T			
		NCI-H69, T			
		SK-LU-1, T			
		SK-MES-1, T			
PYK2	M885L				BM-1604, L #
					DU-145, L #
PYK2	T978M				

【図 3 1 - 1 3 7】

242/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
FES ファミリー					
FER	I240T	2			
FER	Q526L	1			
FER	Q599R	1			
FES	S72_K129del	17			
FES	M323V	1			
FES	P397R	1			
FES	E413fsX131	8			
FES	L690M	1			
FES	V724M	1			
FRK ファミリー					
BRK	W78fsX58	2	RT-4, #		
FRK	R64Q	1			
FRK	G119A	1			
FRK	G122R	74	HT-1376, R SCaBER, R # TCCSUP, R		

【図 31 - 138】

243/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
FER	<u>I240T</u>			DLD-1, T # HCT-15, T # SW-837, L #	
FER	<u>Q526L</u>				
FER	<u>Q599R</u>				
FES	<u>S72_K129del</u>		SW 954, -		
FES	<u>M323V</u>				
FES	<u>P397R</u>				
FES	<u>E413fsX131</u>			HCT-116, LS-123, DLD-1, M #	
FES	<u>L690M</u>				
FES	<u>V724M</u>				
FRK ファミリー					
BRK	<u>W78fsX58</u>				
FRK	<u>R64Q</u>		Ca Ski, Q #		
FRK	<u>G119A</u>				
FRK	<u>G122R</u>	MB-435S, R	C-4II, R SiHa, R	DLD-1, R HCT-116, R # HCT-15, R LoVo, R NCI-H498, R # SW-1463, R # SW-480, R SW-620, R SW-948, R # T-84, R	RL95-2, R

【図 31 - 140】

245/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
FES ファミリー					
FER	<u>I240T</u>				
FER	<u>Q526L</u>				
FER	<u>Q599R</u>				LNCaP, R #
FES	<u>S72_K129del</u>	NCI-H596, -		818-4, - Hs 766T, -	
FES	<u>M323V</u>				
FES	<u>P397R</u>				
FES	<u>E413fsX131</u>				
FES	<u>L690M</u>				
FES	<u>V724M</u>				
FRK ファミリー					
BRK	<u>W78fsX58</u>	SW-900, #			
FRK	<u>R64Q</u>				
FRK	<u>G119A</u>			Capan-1, A	
FRK	<u>G122R</u>	A-549, R # NCI-H460, R NCI-H82, R SK-LU-1, R # SK-MES-1, R # SW-900, R #	CaOV-4, R OVCAR-3, R SK-OV-6, R # SK-OV-8, R #	AsPC-1, R CFPAC-1, R # Capan-1, R # Capan-2, R DANG-G, R # PANC-1, R # SW-850, R	BM-1604, R # DU-145, R # PC-3, R PPC-1, R #

【図 31 - 139】

244/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
FES ファミリー					
FER	<u>I240T</u>				
FER	<u>Q526L</u>				
FER	<u>Q599R</u>				
FES	<u>S72_K129del</u>		Raji, - M-07e, V #		G401, -
FES	<u>M323V</u>				
FES	<u>P397R</u>				
FES	<u>E413fsX131</u>		U-266,		A-498, A-704,
FES	<u>L690M</u>				
FES	<u>V724M</u>		Jurkat, M #		
FRK ファミリー					
BRK	<u>W78fsX58</u>				
FRK	<u>R64Q</u>				
FRK	<u>G119A</u>				
FRK	<u>G122R</u>	SCC-15, R # SCC-25, R # SCC-9, R SCC-10A, R # SCC-10B, R # SCC-17A, R # SCC-17B, R #	IM-9, R # MEG-01, R # U-266, R #	A-498, R	Hs 817.T, R

【図 31 - 141】

246/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
FER	<u>I240T</u>					
FER	<u>Q526L</u>					
FER	<u>Q599R</u>					
FES	<u>S72_K129del</u>	C-8161, - MeWo, - SBCL2, - WM-983A, - # WM-983B, - #	KATO III, -			大腸, - HuVeC, - 骨格筋, - BPH-1, -
FES	<u>M323V</u>					
FES	<u>P397R</u>					大腸, R # HEK-293, 頭部, 前立腺,
FES	<u>E413fsX131</u>					
FES	<u>L690M</u>					
FES	<u>V724M</u>					
FRK ファミリー						
BRK	<u>W78fsX58</u>					
FRK	<u>R64Q</u>					
FRK	<u>G119A</u>					
FRK	<u>G122R</u>	F-01, R # G-361, R # Hs-294T, R # IGR-39, R # KA-II, R MALME-3M, R # Mel Juso, R # SK-MEL-28, R SK-MEL-31, R # WM-852, R # Colo-16, R #	HS-746T, R MKN-1, R MKN-28, R		FTC133, R # FTC238, R # TT, R	As-745, R # BPH-1, R 胃, R # 肝臓, R # 卵巣, R 骨格筋, R # 精巣, R #

【図 3 1 - 1 4 2】

247/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
<u>FRK</u>	<u>R406H</u>	<u>1</u>			
JAK ファミリー					
<u>JAK1</u>	<u>I363V</u>	<u>1</u>			
<u>JAK1</u>	<u>R494C</u>	<u>1</u>			
<u>JAK1</u>	<u>N849fsX16</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>F85S</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>A377E</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>L383P</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>L393V</u>	<u>3</u>			
<u>JAK2</u>	<u>E592K</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>G571S</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>R1063H</u>	<u>1</u>			
<u>JAK2</u>	<u>N1108S</u>	<u>3</u>			
<u>JAK3</u>	<u>G62fsX44</u>	<u>4</u>			<u>SK-N-SH #</u>
<u>JAK3</u>	<u>P132T</u>	<u>1</u>			
<u>JAK3</u>	<u>P151R</u>	<u>1</u>			
<u>JAK3</u>	<u>M511I</u>	<u>1</u>			
<u>JAK3</u>	<u>P693L</u>	<u>1</u>			
<u>JAK3</u>	<u>E698K</u>	<u>1</u>			
<u>JAK3</u>	<u>V722I</u>	<u>2</u>			
<u>TYK2</u>	<u>A53T</u>	<u>2</u>			
<u>TYK2</u>	<u>S340fsX26</u>	<u>3</u>			

【図 3 1 - 1 4 4】

249/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
<u>FRK</u>	<u>R406H</u>				
JAK ファミリー					
<u>JAK1</u>	<u>I363V</u>				
<u>JAK1</u>	<u>R494C</u>				
<u>JAK1</u>	<u>N849fsX16</u>				
<u>JAK2</u>	<u>F85S</u>				
<u>JAK2</u>	<u>A377E</u>				
<u>JAK2</u>	<u>L383P</u>				
<u>JAK2</u>	<u>L393V</u>				
<u>JAK2</u>	<u>E592K</u>				
<u>JAK2</u>	<u>G571S</u>				
<u>JAK2</u>	<u>R1063H</u>				
<u>JAK2</u>	<u>N1108S</u>				
<u>JAK3</u>	<u>G62fsX44</u>		<u>Daudi #</u>		
			<u>THP-1 #</u>		
<u>JAK3</u>	<u>P132T</u>				
<u>JAK3</u>	<u>P151R</u>				
<u>JAK3</u>	<u>M511I</u>		<u>Raji, I #</u>		
<u>JAK3</u>	<u>P693L</u>				
<u>JAK3</u>	<u>E698K</u>				
<u>JAK3</u>	<u>V722I</u>	<u>SCC-10A, I #</u>			
		<u>SCC-10B, I #</u>			
<u>TYK2</u>	<u>A53T</u>				
<u>TYK2</u>	<u>S340fsX26</u>				

【図 3 1 - 1 4 3】

248/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
<u>FRK</u>	<u>R406H</u>			<u>SW-948, H #</u>	
JAK ファミリー					
<u>JAK1</u>	<u>I363V</u>		<u>Caco2, V</u>		
<u>JAK1</u>	<u>R494C</u>		<u>C. 320DM, C #</u>		
<u>JAK1</u>	<u>N849fsX16</u>				
<u>JAK2</u>	<u>F85S</u>				<u>RL95-2, S #</u>
<u>JAK2</u>	<u>A377E</u>				
<u>JAK2</u>	<u>L383P</u>			<u>HCT-15, P #</u>	
<u>JAK2</u>	<u>L393V</u>	<u>BT-483, V #</u>	<u>A-431, V</u>		
<u>JAK2</u>	<u>E592K</u>				
<u>JAK2</u>	<u>G571S</u>				
<u>JAK2</u>	<u>R1063H</u>				
<u>JAK2</u>	<u>N1108S</u>	<u>HBL-100, S #</u>		<u>NCI-H498, S #</u>	
<u>JAK3</u>	<u>G62fsX44</u>				
<u>JAK3</u>	<u>P132T</u>				
<u>JAK3</u>	<u>P151R</u>				
<u>JAK3</u>	<u>M511I</u>				
<u>JAK3</u>	<u>P693L</u>				
<u>JAK3</u>	<u>E698K</u>				
<u>JAK3</u>	<u>V722I</u>				
<u>TYK2</u>	<u>A53T</u>				
<u>TYK2</u>	<u>S340fsX26</u>				

【図 3 1 - 1 4 5】

250/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
<u>FRK</u>	<u>R406H</u>				
JAK ファミリー					
<u>JAK1</u>	<u>I363V</u>				
<u>JAK1</u>	<u>R494C</u>				
<u>JAK1</u>	<u>N849fsX16</u>		<u>IGROV-1</u>		
<u>JAK2</u>	<u>F85S</u>				
<u>JAK2</u>	<u>A377E</u>	<u>NCI-H128, E #</u>			
<u>JAK2</u>	<u>L383P</u>				
<u>JAK2</u>	<u>L393V</u>				
<u>JAK2</u>	<u>E592K</u>				
<u>JAK2</u>	<u>G571S</u>				
<u>JAK2</u>	<u>R1063H</u>		<u>OVCAR-3, H</u>		
<u>JAK2</u>	<u>N1108S</u>	<u>NCI-H596, S #</u>			
<u>JAK3</u>	<u>G62fsX44</u>	<u>SK-MES-1 #</u>			
<u>JAK3</u>	<u>P132T</u>	<u>NCI-H292, T</u>			
<u>JAK3</u>	<u>P151R</u>				
<u>JAK3</u>	<u>M511I</u>				
<u>JAK3</u>	<u>P693L</u>				
<u>JAK3</u>	<u>E698K</u>	<u>NCI-H661, K</u>			
<u>JAK3</u>	<u>V722I</u>				
<u>TYK2</u>	<u>A53T</u>	<u>NCI-H146, T #</u>			
<u>TYK2</u>	<u>S340fsX26</u>				

【図 3 1 - 1 4 6】

251/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
FRK	R406H					
JAK ファミリー						
JAK1	I363V					
JAK1	R494C					
JAK1	N849fsX16					
JAK2	F85S					
JAK2	A377E					
JAK2	L383P					
JAK2	L393V	SBCL2, V				
JAK2	E592K	SK-MEL-28, K #				
JAK2	G571S				FTC238, S #	
JAK2	R1063H					
JAK2	N1108S					
JAK3	G62fsX44					
JAK3	P132T					
JAK3	P151R					精巣, R #
JAK3	M511I					
JAK3	P693L	SK-MEL-28, L #				
JAK3	E698K					
JAK3	V722I					
TYK2	A53T				TT, T #	
TYK2	S340fsX26	G-361, #				
		BOW-G, #				
		RPMI7951, #				

【図 3 1 - 1 4 7】

252/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
TYK2	V362F	64	T-24, F #	MG63, F # SaOS2, F # RD, F TE-671, F	1321N1, F SF-126, F SF-767, F SK-N-SH, F SW-1088, F # T-98G, F U-118, F # U-1240, F U-138, F #
TYK2	G363S	10	RT-4, S #		
TYK2	I684S	26			SF-126, S # SF-767, S SH-SY-5Y, S # SK-N-SH, S # SW-1088, S # T-98G, S #
TYK2	R701T	1			
TYK2	D883N	1			
TYK2	R901Q	1			
TYK2	A928V	1			
TYK2	E971fsX67	15			
TYK2	P1104A	13		MG63, A #	

【図 3 1 - 1 4 8】

253/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
TYK2	V362F	HL-100, F # MB-435S, F	C-4II, F ME-180, F	HCT-116, F # LS-174T, F # LS-180, F # LoVo, F # NCI-H498, F #	
TYK2	G363S		SW 954, S #	HCT-116, S #	
TYK2	I684S	MB-435S, S #	C-4II, S ME-180, S #	SW-837, S	KLE, S
TYK2	R701T				
TYK2	D883N				
TYK2	R901Q				
TYK2	A928V				
TYK2	E971fsX67	BT-474 # BT-483 # BT-549 # MB-415 # MB-361 #	Ms 751 #	SW-837 # WiDr # HCT-116 #	JAR #
TYK2	P1104A	MB-435S, A #		LoVo, A #	

【図 3 1 - 1 4 9】

254/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部および頸部	造血およびリンパ系	腎臓	肝臓
TYK2	V362F		EM-2, F # HL-60, F # IM-9, F # K-562, F # Kasumi-1, F MEG-01, F M-Mac-1, F # M-Mac-6, F # NB-4, F # OCI-AML5, F # PLB-985, F # Raji, F # RF-1, F # RF-48, F #	769-P, F # 786-0, F # A-498, F # CaKi-1, F # CaKi-2, F # G401, F #	HepG-2, F #
TYK2	G363S		M-07e, S # M-Mac-1, S # M-Mac-6, S # U-266, S #	769-P, S #	
TYK2	I684S		HL-60, S # PLB-985, S # RF-1, S # RF-48, S #	786-0, S #	HepG-2, S #
TYK2	R701T		Kasumi-1, T #		
TYK2	D883N				
TYK2	R901Q				
TYK2	A928V				
TYK2	E971fsX67				
TYK2	P1104A		IM-9, A # M-Mac-1, A # M-Mac-6, A # OCI-AML5, A # Raji, A #	A-498, A #	

【図 3 1 - 1 5 0】

255/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	膵臓	前立腺
TYK2	V362F	Calu-1, F # Calu-3, F # NCI-H146, F # NCI-H520, F # NCI-H596, F # NCI-H661, F SK-LU-1, F		AsPC-1, F PT-45P1, F	
TYK2	G363S				
TYK2	I684S			AsPC-1, S SW-850, S	
TYK2	R701T				
TYK2	D883N				
TYK2	R901Q		IGROV-1, Q #		
TYK2	A928V				
TYK2	E971fsX67	NCI-H510A #		PT-8902 # PANC-1 #	
TYK2	P1104A	Calu-3, A # SK-MES-1, A		PT-45P1, A #	

【図 3 1 - 1 5 2】

257/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および軟組織	脳
SRC-A ファミリー					
FYN	D506E	7			SH-SY-5Y, E #
FYN	E521K	2			
YES1	K113Q	3			
SRC-B ファミリー					
LCK	L36fsX8	1			
LCK	F151S	1			
LCK	R484W	1			
LYN	F130V	2			
SYK ファミリー					
SYK	M34fsX3	3			
SYK	I262L	1			
SYK	E315K	1			
SYK	A353T	7			SK-N-SH, T #
SYK	R520S	1			
SYK	V622A	2			
ZAP-70	T155M	2			
ZAP-70	K186fsX	20		SaOS2, - #	SK-N-SH, - #

【図 3 1 - 1 5 1】

256/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
TYK2	V362F	MM-201-B, F # MM-Alb, F # MM-Alt, F MM-Du, F MM-Lo, F SBCL2, F # WM-793, F #				大腸, F 胃, F # 肝臓, F # MCF-10A, F #
TYK2	G363S	MM-201-B, S # WM-793, S #				
TYK2	I684S	C-32, S # MM-Leh, S # MM-Lo, S # MRI-H221, S #				HuVeC, S # MCF-10A, S # 胎盤, S #
TYK2	R701T					
TYK2	D883N	MeWo, N #				
TYK2	R901Q					
TYK2	A928V	MM-Alt, V #				
TYK2	E971fsX67			NT-2 #		BPH-1 #
TYK2	P1104A	MM-201-B, A #				

【図 3 1 - 1 5 3】

258/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部および外陰部	大腸	子宮内膜および胎盤
SRC-A ファミリー					
FYN	D506E	MCF-7, E # MB-435S, E			JAR, E #
FYN	E521K			DLD-1, K # HCT-15, K #	
YES1	K113Q	MB-436, Q #		SW-837, Q	
SRC-B ファミリー					
LCK	L36fsX8				
LCK	F151S			DLD-1, S #	
LCK	R484W			HCT-116, W #	
LYN	F130V			LS-174T, V # LS-180, V #	
SYK ファミリー					
SYK	M34fsX3			LS-174T, # LS-180, #	
SYK	I262L				
SYK	E315K				
SYK	A353T		MES-SA, T #	DLD-1, T #	
SYK	R520S				
SYK	V622A				
ZAP-70	T155M				
ZAP-70	K186fsX			C-33A, - # SW 954, - #	

【図 3 1 - 1 5 4】

259/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
SRC-A ファミリー					
FYN	D506E				
FYN	E521K				
YES1	K113Q			769-P, Q #	
SRC-B ファミリー					
LCK	L36fsX8				
LCK	F151S				
LCK	R484W				
LYN	F130V				
SYK ファミリー					
SYK	M34fsX3		Jurkat, -		
SYK	I262L		KG-1, L #		
SYK	E315K				
SYK	A353T				
SYK	R520S			A-498, S #	
SYK	V622A				
ZAP-70	T155M		Jurkat, M #		
ZAP-70	K186fsX		Daudi, - # M-Mac-1, - # M-Mac-6, - # Raji, - # U-266, - #	CaKi-1, - #	HepG-2, - # Hu-H7, - #

【図 3 1 - 1 5 5】

260/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
SRC-A ファミリー					
FYN	D506E	NCI-H520, E #		DANG-G, E #	LNCaP, E #
FYN	E521K				
YES1	K113Q				
SRC-B ファミリー					
LCK	L36fsX8	SK-LU-1			
LCK	F151S				
LCK	R484W				
LYN	F130V				
SYK ファミリー					
SYK	M34fsX3				
SYK	I262L				
SYK	E315K				
SYK	A353T				
SYK	R520S				
SYK	V622A				BM-1604, A DU-145, A #
ZAP-70	T155M				
ZAP-70	K186fsX	NCI-H128, - # NCI-H446, - # SK-LU-1, - #			

【図 3 1 - 1 5 6】

261/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
SRC-A ファミリー						
FYN	D506E					
FYN	E521K					
YES1	K113Q					
SRC-B ファミリー						
LCK	L36fsX8					
LCK	F151S					
LCK	R484W					
LYN	F130V					
SYK ファミリー						
SYK	M34fsX3					
SYK	I262L					
SYK	E315K	MeWo, K				
SYK	A353T	MM-Arn, T # MM-Leh, T #	MKN-1, T #			
SYK	R520S					
SYK	V622A					
ZAP-70	T155M	MM-Du, M #				
ZAP-70	K186fsX				FTC133, - # TT, - #	HEK-293, - # Hs 1.Li, - #

【図 3 1 - 1 5 7】

262/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	全体数	膀胱	骨および 軟組織	脳
ZAP-70	P296_S301del	55			SK-N-SH, - # U-118, - # U-138, - #
ZAP-70	M549V	1			
TEC ファミリー					
BMX	A150D	1			
BMX	S254del	10			SF-763, - #
BMX	N267I	3			
BTK	M489I	1			
BTK	W588C	1			
ITK	R448H	1			
TEC	L89R	1			
TEC	W531R	1			
TEC	P587L	1			
TXK	R63C	1			
TXK	R336Q	16	T-24, Q #		
TXK	Y414fsX15	33			IMR-32, # SF-763, # SH-SY-5Y, #

【図 31 - 158】

263/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	乳房	子宮頸部 および 外陰部	大腸	子宮内膜 および 胎盤
ZAP-70	P296_S301del		Ca Ski, - # HeLa S3, - # MES-SA, - # SW 954, - #	Caco2, - # C. 320DM, - # HCT-116, - # LS-123, - # LS-174T, - # LoVo, - # SW-48, - # SW-480, - # SW-620, - #	KLE, - #
ZAP-70	M549V				
TEC ファミリー					
BMX	A150D				
BMX	S254del	MCF-7, - # MB-453, - #			
BMX	N267I				
BTK	M489I				RL95-2, I
BTK	W588C				
ITK	R448H				
TEC	L89R				
TEC	W531R				
TEC	P587L				
TXK	R63C				
TXK	R336Q	MB-231, Q #		NCI-H498, Q # SW-837, Q # WiDr, Q #	
TXK	Y414fsX15	BT-483, # MB-157, # MB-415, # MB-468, #	HT-3, #	HCT-116, # SW-1417, #	

【図 31 - 160】

265/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	肺	卵巣	脾臓	前立腺
ZAP-70	P296_S301del		2780, - # PA-1, - #	818-4, - # PT-8902, - # PT-45P1, - #	LNCaP.FGC, -
ZAP-70	M549V				
TEC ファミリー					
BMX	A150D				LNCaP, D
BMX	S254del	NCI-H446, - #			
BMX	N267I				
BTK	M489I				
BTK	W588C		2774, C		
ITK	R448H				
TEC	L89R				
TEC	W531R				
TEC	P587L	NCI-H661, L			
TXK	R63C				
TXK	R336Q		IGROV-1, Q # OAW-42, Q #		
TXK	Y414fsX15	NCI-H209, # SW-900, #		Mia-PaCa2, # PT-8988T, # Panc TU1, #	

【図 31 - 159】

264/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	頭部 および 頸部	造血 および リンパ系	腎臓	肝臓
ZAP-70	P296_S301del		Daudi, - # KG-1, - # Kasumi-1, - # M-07e, - # Raji, - # TF-1, - # U-266, - #	A-498, - # A-704, - # ACHN, - # CaKi-1, - # CaKi-2, - # SW13, - #	
ZAP-70	M549V		EM-2, V #		
TEC ファミリー					
BMX	A150D				
BMX	S254del	SCC-9, - #		G401, - #	
BMX	N267I				
BTK	M489I				
BTK	W588C				
ITK	R448H	Jurkat, H #			
TEC	L89R				
TEC	W531R	Jurkat, R			
TEC	P587L				
TXK	R63C				
TXK	R336Q	SCC-10A, Q # SCC-10B, Q # SCC-22A, Q # SCC-22B, Q #			Hs 817.T, Q #
TXK	Y414fsX15		EM-2, # HL-60, # K-562, # Kasumi-1, # M-07e, # MEG-01, # MOLM-1, # NB-4, # PLB-985, #	769-P, # 786-0, #	

【図 31 - 161】

266/306

Fig. 31 (続き)

遺伝子	変化	皮膚	胃	精巣	甲状腺	正常組織
ZAP-70	P296_S301del	F-01, - # KA-II, - # MM-AIt, - # RPMI7951, - # WM-1341D, - # WM-1617, - # WM-902B, - # WM-983A, - # WM-983B, - #	KATO III, - # RF-1, - #	NT-2, - #		頭部, - # 大腸, - # 胃, - # 腎臓, - # 肝臓, - # 卵巣, - # 前立腺, - #
ZAP-70	M549V					
TEC ファミリー						
BMX	A150D					
BMX	S254del		KATO III, - #	NT-2, - #		肝臓, - # 前立腺, - #
BMX	N267I	WM-115, I WM-239A, I WM-266-4, I				
BTK	M489I					
BTK	W588C					
ITK	R448H					
TEC	L89R		AGS, R #			
TEC	W531R					
TEC	P587L					
TXK	R63C					
TXK	R336Q	KA-II, Q # MeWo, Q #	AGS, Q #			脾臓, C # MCF-10A, Q #
TXK	Y414fsX15		HS-746T, # MKN-28, #		FTC133, # FTC238, #	卵巣, # 骨格筋, #

【図 3 2 - 1】

267/306

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
AATK	F1195C	T3751G	1	270
ABL1	G417E	G1689A	2	271
ABL1	N789S	A2805G	3	272
ABL1	G883fsX12	nt3083DEL	4	273
ACK1	H37Y	C652T	5	274
ACK1	E111K	G874A	6	275
ACK1	R127H	G923A	7	276
ACK1	M393T	T1721C	8	277
ACK1	A634T	G2443A	9	278
ACK1	S699N	G2639A	10	279
ACK1	P731L	C2735T	11	280
ACK1	R748W	C2785T	12	281
ACK1	G947D	G3383A	13	282
ACK1	S985N	G3497A	14	283
ALK	G1580V	G5646T	15	284
ARG	E332K	G1198A	16	285
ARG	V345A	T1238C	17	286
ARG	K450R	A1553G	18	287
ARG	M657I	G2175A	19	288
ARG	P665T	C2197A	20	289
ARG	R668C	C2206T	21	290
ARG	Q696H	G2292C	22	291
ARG	K930R	A2993G	23	292
ARG	S968F	C3107T	24	293
ARG	Q994H	G3186T	25	294
AXL	M569I	G2165A	26	295
AXL	M589K	T2224A	27	296
AXL	G835V	G2962T	28	297
BMX	A150D	C550A	29	298
BMX	S254del	nt863-865del	30	299
BMX	N267I	A901T	31	300
BRK	W78fsX58	nt1271-392DEL	32	301
BTk	M489I	G1630A	33	302
BTk	W588C	G1927T	34	303
CARK	L259F		35	304
CARK	S591fsX74		36	305
CARK	N627fsX24		37	306
CARK	N627fsX19		38	307
CARK	N627fsX29		39	308
CARK	E662K		40	309
CARK	G708fsX24		41	310
CARK	G708fsX19		42	311
CARK	R752L		43	312
CARK	S784fsX6		44	313

(次頁に続く)

【図 3 2 - 2】

268/306

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
CARK	S784fsX5		45	314
CARK	S784fsX18		46	315
CARK	G811fsX5		47	316
CCK4	D106N	G514A	48	317
CCK4	T410S	A1426T	49	318
CCK4	M746L	A2434C	50	319
CCK4	Q913H	G2937T	51	320
CSK	Q26X	C488T	52	321
DDR1	R60C	C514T	53	322
DDR1	V100A	T635C	54	323
DDR1	R248W	C1078T	55	324
DDR2	M117I	G704A	56	325
DDR2	R478C	C1785T	57	326
EGFR	N115K	T511A	58	327
EGFR	A289V	C1032T	59	328
EGFR	P332S	C1160T	60	329
EGFR	I646L	A2102C	61	330
EGFR	T678M	C2199T	62	331
EGFR	P753S	C2423T	63	332
EGFR	E922K	G2930A	64	333
EGFR	A1118T	G3518A	65	334
EPHA2	R315Q	G1081A	66	335
EPHA2	H333R	A1135G	67	336
EPHA2	G391R	G1308A	68	337
EPHA2	P460L	C1516T	69	338
EPHA2	H609Y	C1962T	70	339
EPHA2	M631T	T2029C	71	340
EPHA2	G662S	G2121A	72	341
EPHA2	V747I	G2376A	73	342
EPHA2	L836R	T2644G	74	343
EPHA2	E911K	G2868A	75	344
EPHA2	V936M	G2943A	76	345
EPHA2	R950W	C2985T	77	346
EPHA3	S46F	C362T	78	347
EPHA3	E53K	G382A	79	348
EPHA3	A777G	C2555G	80	349
EPHA4	V234F	G742T	81	350
EPHA4	S803A	T2449G	82	351
EPHA4	M877V	A2671G	83	352
EPHA5	N81T	A291C	84	353
EPHA5	E85K	G302A	85	354
EPHA5	A672T	G2063A	86	355
EPHA5	V891L	G2720T	87	356

(次頁に続く)

【図 3 2 - 3】

269/306

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
EPHA5	A957T	G2918A	88	357
EPHA5	R981L	G2991T	89	358
EPHA6	N291H	A871C	90	359
EPHA6	G513E	G1538A	91	360
EPHA6	L622F	C1864T	92	361
EPHB1	A39V	C330T	93	362
EPHB1	I837M	C2725G	94	363
EPHB2	A83V	C266T	95	364
EPHB2	S98R	C312A	96	365
EPHB2	V136M	G424A	97	366
EPHB2	R270Q	G827A	98	367
EPHB2	P273L	C836T	99	368
EPHB2	R369Q	G1124A	100	369
EPHB2	E686K	G2074A	101	370
EPHB2	V762L	G2302T	102	371
EPHB3	P6del	nt455-457del	103	372
EPHB3	A517V	C1987T	104	373
EPHB4	P231S	C1066T	105	374
EPHB4	V547M	G2014A	106	375
EPHB4	D576G	A2102G	107	376
EPHB4	I610T	T2204C	108	377
EPHB4	E890D	G3045T	109	378
EPHB4	A955V	C3239T	110	379
EPHB6	G353_E471del	nt1856-2212del	111	380
EPHB6	A369T	G1903A	112	381
EPHB6	L580F	G2538T	113	382
EPHB6	E615K	G2641A	114	383
EPHB6	A647V	C2738T	115	384
EPHB6	S785R	C3153A	116	385
EPHB6	R811C	C3229T	117	386
FAK	S329I	G1139T	118	387
FAK	Q440R	A1472G	119	388
FAK	A472V	C1568T	120	389
FAK	P901S	C2854T	121	390
FER	I240T	T1103C	122	391
FER	Q526L	A1961T	123	392
FER	Q599R	A2180G	124	393
FES	M323V	A1042G	125	394
FES	L690M	C2143A	126	395
FES	V724M	G2245A	127	396
FGFR1	R78H	G959A	128	397
FGFR1	P252S	C1480T	129	398
FGFR1	A268S	G1528T	130	399
FGFR1	G539_K540del	nt2341-2346del	131	400

(次頁に続く)

【図 3 2 - 4】

270/306

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
FGFR2	I526T	T2162C	132	401
FGFR4	Y367C	A1256G	133	402
FLT3	V194M	G580A	134	403
FLT3	D358V	A1073T	135	404
FLT3	V557I	G1669A	136	405
FLT3	G757E	G2270A	137	406
FLT3	R849H	G2546A	138	407
FRK	R64Q	G638A	139	408
FRK	G119A	G803C	140	409
FRK	R406H	G1664A	141	410
FYN	E521K	G2140A	142	411
HER2	G518E	G1791A	143	412
HER2	A830V	C2727T	144	413
HER2	E930D	G3028T	145	414
HER2	G1015E	G3282A	146	415
HER2	A1216D	C3885A	147	416
HER3	N126K	C571A	148	417
HER3	R611W	C2024T	149	418
HER3	R667H	G2193A	150	419
HER3	R1077W	C3422T	151	420
HER3	R1089W	C3458T	152	421
HER3	P1142H	C3618A	153	422
HER3	L1177I	C3722A	154	423
HER4	L753V	C2290G	155	424
HER4	G936R	G2839A	156	425
IGF1R	T104M	C356T	157	426
IGF1R	Y201H	T646C	158	427
IGF1R	N209S	A671G	159	428
INSR	L991I	C3077A	160	429
ITK	R448H	G1425A	161	430
JAK1	I363V	A1162G	162	431
JAK1	R494C	C1555T	163	432
JAK1	N849fsX16	nt2614DEL	164	433
JAK2	F85S	T748C	165	434
JAK2	A377E	C1624A	166	435
JAK2	L383P	T1642C	167	436
JAK2	G571S	G2205A	168	437
JAK2	E592K	G2268A	169	438
JAK2	R1063H	G3682A	170	439
JAK2	N1108S	A3817G	171	440
JAK3	G62fsX44	nt244-367DEL	172	441
JAK3	M511I	G1592A	173	442
JAK3	P693L	C2137T	174	443
JAK3	E698K	G2151A	175	444

(次頁に続く)

【図 3 2 - 5】

271/306

Fig. 32 (続き)

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
LCK	L36fsX8	nt155(CAGGCGACGGGCTTTGGGA GGGTAAGAATGCAACCAAGAAGATG ACCGCCTACAGCCTTGAAAGAAGAG TGGCCTCTCCCTGAAATACAAAGGA AAACCCAGAGAGGGGAAGGAATCT CCTAAGATCCA)INS	176	445
LCK	F151S	T503C	177	446
LCK	R484W	C1501T	178	447
LMTK2	Q238P	A1006C	179	448
LMTK2	A251T	G1044A	180	449
LMTK2	G518V	G1846T	181	450
LMTK2	D523Y	G1860T	182	451
LMTK2	M758V	A2565G	183	452
LMTK2	D793G	A2671G	184	453
LMTK2	R828Q	G2776A	185	454
LMTK2	L879M	C2928A	186	455
LMTK2	A1008V	C3316T	187	456
LYN	F130V	T685G	188	457
MER	E831Q	G2628C	189	458
MET	T17I	C238T	190	459
MET	P366S	C1284T	191	460
MET	S691L	C2260T	192	461
NTRK1	P453fsX15	nt1355-1632DEL	193	462
NTRK1	L585fsX73	nt1753DEL	194	463
NTRK1	G595E	G1784A	195	464
NTRK1	R748W	C2242T	196	465
NTRK2	A586V	C2239T	197	466
NTRK2	V622I	G2346A	198	467
NTRK2	A647fsX54	nt2421-2655DEL	199	468
NTRK3	V530fsX6	nt1741(ACTCAGCACACATGTAG AAAACTGGGTTATAGTGTGATCA GAAGCTTTTAAAGAAGATCAAGCA GGATGTGTTCTGCAACCAACCCACTT CTTATATCAAGAAACCAACCAACCC AGCACGCTACCCAGCTCTAGGCTCA GCCCTCACTTCTGCCTTCTACGTAG AGTCAGAAAAATTCTGGTTGCTGA TGGATAGACACTTGTGAAGATCA GGAAACCTTCGCTGTGATATCTCAG AAGAAATGA)INS	200	469
NTRK3	G608D	G1978A	201	470
NTRK3	A631fsX33	nt2046-2289DEL	202	471
PDGFRA	G79D	G630A	203	472
ptk9	D258E	T802G	204	473

(次頁に続く)

【図 3 2 - 7】

273/306

Fig. 32 (続き)

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
TYK2	S340fsX26	nt1354-1708DEL	249	518
TYK2	R701T	G2443C	250	519
TYK2	D883N	G2988A	251	520
TYK2	R901Q	G3043A	252	521
TYK2	A928V	C3124T	253	522
TYK2	P1104A	C3651G	254	523
TYRO3	S324C	A1194T	255	524
TYRO3	E489K	G1689A	256	525
TYRO3	S531L	C1816T	257	526
TYRO3	N788T	A2587C	258	527
TYRO3	P822L	C2689T	259	528
VEGFR1	G203W	G856T	260	529
VEGFR1	S437L	C1559T	261	530
VEGFR1	A673V	C2267T	262	531
VEGFR1	R781Q	G2591A	263	532
VEGFR1	M938V	A3061G	264	533
VEGFR2	E107K	G622A	265	534
VEGFR2	P1280S	C4141T	266	535
YES1	K113Q	A558C	267	536
ZAP70	T155M	C671T	268	537
ZAP70	M549V	A1852G	269	538

(次頁に続く)

【図 3 2 - 6】

272/306

Fig. 32 (続き)

遺伝子	体細胞変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
ptk9	K265R	A822G	205	474
ptk9	N333S	A1026G	206	475
PYK2	S9I	G834T	207	476
PYK2	C395Y	G1992A	208	477
PYK2	E404Q	G2018C	209	478
PYK2	D424Y	G2078T	210	479
PYK2	E798Q	G3200C	211	480
PYK2	M885L	A3461T	212	481
PYK2	T978M	C3741T	213	482
RET	A750T	G2443A	214	483
RON	F574fsX23	nt1748-2073DEL	215	484
RON	Q955H	G2893T	216	485
RON	A1022_K1090del	nt3093-3299del	217	486
RON	V1070fsX12	nt3234-3297DEL	218	487
ROR1	R185H	G929A	219	488
ROR1	R429Q	G1661A	220	489
ROR1	S870I	G2984T	221	490
ROR1	P883S	C3022T	222	491
ROR2	R302H	G1104A	223	492
ROR2	C389R	T1364C	224	493
ROR2	D390fsX44	nt1369-1402DEL	225	494
ROR2	P548S	C1841T	226	495
ROS	R187M	G759T	227	496
ROS	D709fsX16	nt2322-2343DEL	228	497
ROS	Q865fsX90	nt2793-3168DEL	229	498
ROS	A1443S	G4526T	230	499
RYK	H250R	A852G	231	500
RYK	R504H	G1614A	232	501
RYK	A559T	G1778A	233	502
SYK	M34fsX3	nt242(GG)INS	234	503
SYK	I262L	A931C	235	504
SYK	E315K	G1090A	236	505
SYK	A353T	G1204A	237	506
SYK	R520S	C1705A	238	507
SYK	V622A	T2012C	239	508
TEC	L89R	T383G	240	509
TEC	W531R	T1708C	241	510
TEC	P587L	C1877T	242	511
TEK	A615T	G1991A	243	512
TEK	A1006T	G3164A	244	513
TIE	S470L	C1488T	245	514
TIE	M871T	T2691C	246	515
TNK1	A299D	C1012A	247	516
TYK2	A53T	G498A	248	517

(次頁に続く)

【図 3 3 - 1】

Fig. 33

遺伝子	生殖細胞系変異		配列リスト #	
	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	nt
AATYK	G600C	G1965T	539	667
AATYK	G641S	G2088A	540	668
AATYK	F1163S	T3655C	541	669
AATYK	T1227M	C3847T	542	670
ABL1	P829L	C2925T	543	671
ABL1	S991L	C3411T	544	672
ACK1	P725L	C2717T	545	673
ACK1	R1038H	G3656A	546	674
ALK	K1491R	A5379G	547	675
ALK	D1529E	C5494G	548	676
ARG	K959R	A3080G	549	677
AXL	G517S	G2007A	550	678
CCK4	P693L	C2276T	551	679

(次頁に続く)

【図 3 3 - 2】

Fig. 33 (続き)

274/306

生殖細胞系変異

遺伝子	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	配列リスト #	nt
CCK4	E745D	G2433C	552	680	
CCK4	A777V	C2528T	553	681	
CCK4	S795R	C2583G	554	682	
CSF1R	H362R	A1377G	555	683	
EGFR	R521K	G1728A	556	684	
EPHA1	A160V	C566T	557	685	
EPHA1	V900M	G2785A	558	686	
EPHA1	S936L	C2894T	559	687	
EPHA10	L629P	T1972C	560	688	
EPHA10	V645I	G2019A	561	689	
EPHA10	G749E	G2332A	562	690	
EPHA2	R876H	G2764A	563	691	
EPHA3	I564V	A1915G	564	692	
EPHA3	R914H	G2966A	565	693	
EPHA3	W924R	T2995C	566	694	
EPHA7	I138V	A625G	567	695	
EPHB2	P128A	C400G	568	696	
EPHB3	R514Q	G1978A	569	697	
EPHB6	G107S	G1117A	570	698	
EPHB6	S309A	T1723G	571	699	
FAK	T416fsX	nt1398(ATGAAATTAGTGGGGACGA)INS	572	700	
FAK	L926delinsPWRL	nt2929(CCATGGAGGC)INS	573	701	
FES	S72_K129del	nt289-462del	574	702	
FES	P397R	C1265G	575	703	
FES	E413fsX131	nt1311(GCCTGGCCACCCGCTGACGTCTGTCCCTGGCCTCAG)INS	576	704	
FGFR1	V427_T428del	nt2007-2012del	577	705	
FGFR2	M71T	T797C	578	706	
FGFR2	H199_Q247del	nt1179-1325del	579	707	
FGFR4	V10I	G184A	580	708	
FGFR4	L136P	T563C	581	709	
FGFR4	G388R	G1318A	582	710	
FLT3	M227T	T680C	583	711	
FRK	G122R	G811A	584	712	
FYN	D506E	C2097G	585	713	
HER2	I655V	A2201G	586	714	
HER2	R1161Q	G3720A	587	715	
HER2	P1170A	C3746G	588	716	
HER3	S1119C	A3548T	589	717	
JAK2	L393V	C1671G	590	718	
JAK3	P132T	C453A	591	719	
JAK3	P151R	C511G	592	720	
JAK3	V722I	G2223A	593	721	
LMTK2	P30A	C381G	594	722	

(次頁に続く)

【図 3 3 - 3】

Fig. 33

275/306

生殖細胞系変異

遺伝子	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	配列リスト #	nt
LMTK2	L780M	T2631A	595	723	
LMTK2	S910I	G3022T	596	724	
MATK	A496T	G1885A	597	725	
MER	E823Q	G2604C	598	726	
MER	V870I	G2745A	599	727	
MET	N375S	A1312G	600	728	
MET	R988C	C3150T	601	729	
MET	T1010I	C3217T	602	730	
MET	V1238I	G3900A	603	731	
NTRK1	H604Y	C1810T	604	732	
NTRK1	G613V	G1838T	605	733	
NTRK1	R780Q	G2339A	606	734	
NTRK3	E402_F410delinsV	nt1360-1383del	607	735	
NTRK3	G466_Y529delinsD	nt1552-1740del	608	736	
NTRK3	R711_V712ins16	nt2288(GCTCTTTAATCCATCTGGAATGATTTTGTATATGGTGTGAG)INS	609	737	
PDGFRA	L221F	C1055T	610	738	
PDGFRA	S478P	T1826C	611	739	
PDGFRB	P345S	C1389T	612	740	
PDGFRB	T464M	C1747T	613	741	
ptk9	E195_V196ins	nt612(AGAGACCAGAGGATCATATTGG)INS	614	742	
RPEDHIG					
PYK2	G414V	G2049T	615	743	
PYK2	V739_R780del	nt3024-3149del	616	744	
PYK2	K838T	A3321C	617	745	
RET	D489N	G1660A	618	746	
RET	G691S	G2266A	619	747	
RET	R982C	C3139T	620	748	
RON	N440S	A1347G	621	749	
RON	Q473_D515del	nt1445-1573del	622	750	
RON	R523Q	G1596A	623	751	
RON	R627fsX23	nt1907-2073DEL	624	752	
RON	R813_C814insQ	nt2467(GCAG)INS	625	753	
RON	Y884_Q932del	nt2678-2824del	626	754	
RON	R1335G	A4031G	627	755	
ROR1	M518T	T1928C	628	756	
ROR2	T245A	A932G	629	757	
ROR2	V819I	G2654A	630	758	
ROS	C76fsX	nt427(GAATGATACCTATGCCACCGTTTGTGAG)INS	631	759	
ROS	T145P	A632C	632	760	
ROS	R167Q	G699A	633	761	
ROS	I537M	A1810G	634	762	
ROS	S1109L	C3525T	635	763	

(次頁に続く)

【図 3 3 - 4】

Fig. 33

276/306

生殖細胞系変異

遺伝子	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	配列リスト #	nt
ROS	D2213N	G6836A	636	764	
ROS	K2228Q	A6881C	637	765	
ROS	S2229C	C6885G	638	766	
RYK	N96S	A390G	639	767	
RYK	F516L	C1651G	640	768	
Styk	G204S	G879A	641	769	
TEK	P346Q	C1185A	642	770	
TEK	V486I	G1604A	643	771	
TEK	V600L	G1946T	644	772	
TNK1	D472_R473del	nt1529-1534del	645	773	
TNK1	M598V	A1908G	646	774	
TNK1	M598fsX5	nt1906(AGGTGAGGCTCACTGAAATGGCCTGGTGTCCAGAAAGGCTACAGGCAAGGGCAAGGCCCTGAGTGAGGCTTTGTGTGTCCTCA)INS	647	775	
TXK	R63C	C273T	648	776	
TXK	R336Q	G1093A	649	777	
TXK	Y414fsX15	nt1326-1444DEL	650	778	
TYK2	V362F	G1425T	651	779	
TYK2	G363S	G1428A	652	780	
TYK2	I684S	T2392G	653	781	
TYK2	E971fsX67	nt3251-3369DEL	654	782	
TYRO3	I346N	T1261A	655	783	
VEGFR1	Y642H	T2173C	656	784	
VEGFR1	E982A	A3194C	657	785	
VEGFR1	P1201L	C3851T	658	786	
VEGFR2	V297I	G1192A	659	787	
VEGFR2	Q472H	A1719T	660	788	
VEGFR2	C482R	T1747C	661	789	
VEGFR2	P1147S	C3742T	662	790	
VEGFR3	Q890H	G2690C	663	791	
VEGFR3	R1321Q	G3982A	664	792	
ZAP70	K186fsX	nt1763-772DEL	665	793	
ZAP70	P296_S301del	nt1095-1112del	666	794	

【図 3 4】

277/306

生殖細胞系変異

遺伝子	アミノ酸	ヌクレオチド	タンパク質	配列リスト #	nt
RON	F574fsX23	del F574GASADSSATPLWPTGRRHLHS*			
RON	V1070fsX12	del V1070ATLELSTENT*			
ROR2	D390fsX44	del D390EWGFCISWSPASQFHWSSLAFFSSWFCAGISRRHLRPHRSGDS*			
ROS1	D709fsX16	del D709ASSTTVTRKATFLCGC*			
ROS1	Q865fsX90	del Q865fsX90			
ROS1	A453fsX15	del A453fsX15			
NTRK1	L585fsX73	del L585CSWSSSGTGTGTSTSSDPMPQSWLWGRMWLQAPWGWGCPWLRSLRGWCTWRVCLTGTWPHATV			
NTRK2	A647fsX54	del A647SVATQCCFCAGCLQRASCTGNSRRKATSGAWGSCGCR*SPMANSPTGSCQTM*			
NTRK3	V530fsX6	ins V530SAHTC*			
NTRK3	A631fsX33	del A631WEDTPCSPFAGCLLKASCTGSSLRQVMYGAS*			
ABL1	G883fsX12	del G883APARAPESPE*			
BRK	W78fsX58	del W78AGHAGCAALQDLAACRGPAPERGGVLPQPARACELPQGPPEVPRPAAAGRALPEAR*			
JAK1	N649fsX16	del N649TSQKWTTHILRSAS*			
JAK3	G62fsX44	del G62AFSPILGWRSATASGYARWVLSLTCQSWSTSLPSTAVTW*			
LYK	S340fsX26	del S340HLCPSCGPRTACTSTGTGAPATPTA*			
LCK	L36fsX8	ins L36GDGPLGG*			
SYK	M34fsX3	ins M34HE*			

Fig. 34

【図 35-1】

278/306

Fig. 35

遺伝子	生殖細胞 系列変化	組織起源									
		BL	BS	BA	BE	CV	CO	EP	HN	HL	
		(5)	(4)	(16)	(22)	(11)	(23)	(3)	(13)	(24)	
キナーゼドメイン											
MER	E823Q										
EPHA2	M631T				2/22						
EPHA3	A777G										
EPHA10	V645I										
EPHA10	G749E	1/2		1/2	1/2		2/12				
EPHB4	E890D								1/13	2/20	
MET	V1238I (3)										
RON	R1335G	4/5	1/4	9/12	12/19	4/8	10/21	3/3	6/12	7/21	
RET	R982C										
ROR1	M518T	2/4	4/4	13/15	14/15	8/9	18/23	3/3	7/10	9/10	
ROR2	P548S							1/1			
ROS1	D2213N	1/2	1/1	3/7	1/7	1/3			1/5	3/6	
RYK	F516L										
NTRK1	H604Y (4)	1/2		1/15	1/5						
NTRK1	G613V (5)	1/2		1/15	1/5						
NTRK1	R780Q (5)						1/18		1/12		
VEGFR1	M938V									1/13	
VEGFR1	E982A										
VEGFR2	P1147S (6)										
VEGFR3	Q890H				1/1			1/2		1/5	
STYK	G204S	1/5		7/9	8/10	8/10	7/17	1/3	6/12	8/16	
JAK2	R1063H										
JAK3	V722I (7) (ps)								2/7		
TYK2	I684S (ps)			6/16	1/8	2/11	1/20	1/3		4/24	
TYK2	A928V										
TYK2	E971fsX67*				5/17	1/11	3/21	1/3			
TYK2	P1104A		1/4		1/19		1/21			5/24	
FYN	D506E			1/14	2/22			1/2			
TXK	R336Q	1/5			1/20		3/23		4/10		
TXK	Y414fsX15*			3/10	4/19	1/9	2/22			9/24	

(次頁に続く)

【図 35-3】

Fig. 35 (続き)

280/306

		組織起源									
遺伝子	生殖細胞 系列変化	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
膜貫通ドメイン											
HER2	I655V (8)	2/5	2/4	6/13	1/14	5/7	4/21	1/3			3/8
EPHA3	I564V										
FLT3	V557I									1/17	
FGFR4	G388R (9)	1/4		5/14	4/11	1/8	2/13		3/12	3/13	3/8
組織起源											
遺伝子	生殖細胞 系列変化	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)
膜貫通ドメイン											
HER2	I655V (8)		4/21			3/6	8/39		2/3		6/19
EPHA3	I564V										1/18
FLT3	V557I			1/8							
FGFR4	G388R (9)	2/3	6/17	2/5	4/9	2/6	11/45	1/1			8/19
組織起源											
遺伝子	生殖細胞 系列変化	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	
膜近傍ドメイン											
AXL	G517S										
DDR2	R478C										
EPHA10	L629P										
EPHA5	A672T				1/10	1/8	1/4				
EPHB6	A647V							1/16			
FGFR1	V427_T428del					1/5					1/14
MET	R988C (10)										
MET	T1010I (11)				1/15	3/21		1/22			1/13
CCK4	E745D				1/16	1/13	1/6				
CCK4	A777V				2/16			1/20		1/14	
CCK4	S795R										
RET	G691S (12)	1/2	2/2	1/7	1/2				1/1	6/10	2/12
NTRK3	G466_Y529delinsD*		1/2	1/11	2/9						

(次頁に続く)

【図 35-2】

279/306

Fig. 35 (続き)

遺伝子	生殖細胞 系列変化	キナーゼドメイン									
		KI (9)	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)
MER	E823Q			1/11							1/19
EPHA2	M631T					1/4					
EPHA3	A777G		1/2								
EPHA10	V645I	1/3	3/18	2/4	3/8	2/5					1/6
EPHA10	G749E										
EPHB4	E890D										
MET	V1238I (3)	1/6									
RON	R1335G	4/6	2/4	12/21	7/10	14/16	3/4	18/41	2/5	1/2	9/14
RET	R982C			1/5						1/3	1/15
ROR1	M518T	7/8	2/3	15/21	7/10	14/16	5/6	44/51	4/5	1/3	21/22
ROR2	P548S			3/4				1/3			5/10
ROS1		1/22									
RYK	F516L	1/8	1/2	3/22			2/6	4/38	1/3	1/3	2/17
H604Y (4)							2/6	4/38	1/3	1/3	2/17
G613V (5)		1/8	1/2	3/22	1/11						
NTRK1	R780Q (5)						1/36				
VEGFR1	M938V										1/20
VEGFR1	E982A										1/17
VEGFR2	P1147S (6)										6/14
VEGFR3	Q890H	2/3	6/8	1/1					2/2	1/1	9/18
STYK	G204S	2/6	3/3	7/19	7/10	5/12	16/32	2/4	1/1	1/2	
JAK2	R1063H				1/11						
JAK3	V722I (7) (ps)										
TYK2	I684S (ps)	1/9	1/4			2/14		4/47	3/21		
TYK2	A928V							1/48			
TYK2	E971fsX67*										1/21
TYK2	P1104A	1/9		1/22	2/14	1/2		1/48			
FYN	D506E		2/20	1/6				1/52			
TXK	R336Q		1/22	1/15	1/15	1/6					
TXK	Y414fsX15*	2/4	1/4	2/16	3/15	3/15	1/39	2/4	2/3	2/19	

(次頁に続く)

【図 35-4】

281/306

遺伝子	生殖細胞 系列変化	KI (9)	LI (4)	LU (4)	OV (22)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)	組織起源										
膜近傍ドメイン																							
AXL	G517S							3/33				1/18											
DDR2	R478C							1/29															
EPHA10	L629P			1/3	1/4	1/3		4/34															
EPHA5	A672T																						
EPHB6	A647V																						
FGFR1	V427_T428del					2/4		1/39				1/19											
MET	R988C (10)				1/20																		
MET	T1010I (11)						1/6	1/50															
CCK4	E745D				3/21							3/19											
CCK4	A777V				3/22							1/20											
CCK4	S795R											5/17											
RET	G691S (12)		1/3	8/12	2/6	1/2		2/17				1/16											
NTRK3	G466_Y529delinsD*				3/14			2/19															
組織起源																							
遺伝子	生殖細胞 系列変化	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)	組織起源	
II型フィブロネクチンドメイン																							
TYRO3	I346N	2/4	3/4	9/15	1/9	3/8	4/16	3/3	3/12	7/23	2/8	1/4	7/22	3/6	7/12		18/46						12/25
EPHA2	G391R	1/4											1/14				2/21	1/5					1/11
EPHB3	R514Q																						2/2
ROS1	T145P																						2/2
ROS1	R167Q	4/5																					1/7
ROS1	S1109L	3/9				1/11		1/3		2/10	4/15		4/18										2/2
TEK	V486I					1/8																	1/1
TEK	V600L							4/15			2/6	2/8				1/2							2/3
(次頁に)																							

(次頁に続く)

【図 3 5 - 5】

Fig. 35 (續左)

[illegible]

【図 3 5 - 7】

Fig. 35 (続き)

284/306

Fig. 35 (続き)

遺伝子 生殖細胞 系列変化		組織起源								
		BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)
他のドメイン										
ALK	K1491R		2/3	5/13	1/19	3/11	9/20		3/9	5/11
ALK	D1529E	1/5	2/3	5/13	2/18	3/8	12/19		6/10	7/9
MER	V870I	1/3			2/20			1/3		4/22
DDR1	V100A						1/12			
EGFR	R521K (15)		1/2	3/16	3/22	2/11	12/23	1/3	9/13	
HER2	P1161Q									1/24
HER2	P1170A	4/5	4/5	11/15	11/19	10/11	17/21	2/3	12/14	17/21
HER2	A1216D		2/3							
HER3	S1119C			1/5	2/18	4/11	2/20	1/3		
HER3	L1177I								2/13	
EPHA1	A160V						1/12			1/4
EPHA1	V900M	1/4			4/19	1/7		1/3		3/22
EPHA2	R876H			1/16			2/22			
EPHA5	N81T								4/9	1/4
EPHA7	I138V								1/10	1/3
EPHB2	P128A									
EPHB6	G107S									
FGFR4	L136P	1/1	1/3		4/5		6/14			4/11
RON	R523Q	5/5	1/1	5/7	4/6	6/6	4/7	1/2		6/10
RON	R813delinsRQ	4/4	1/1	4/5	2/2	7/8	16/18	3/3	6/8	7/10
RON	Y884_Q932del (16)*	2/4		1/4	1/5		1/9		2/14	
FLT3	M227T				1/5		2/9	2/2		11/18
FLT3	D358V									
PDGFRA	S478P	1/1		2/3						
PDGFRB	P345S									1/5
PDGFRB	T464M							1/2		
CCR4	T410S			1/16		1/9	1/23		1/14	
CCR4	P693L				1/9					1/18
RET	D489N									1/6
ROS1	C76_R777ins9	1/1	1/1	5/5	3/3	2/3	1/3		3/4	2/6
ROS1	I537M			2/8						2/13
ROS1	K2228Q		1/1	4/8	1/7	1/3			1/5	3/6
ROS1	S2229C		1/1	4/8	1/7	1/3			1/5	3/6
TEK	P346Q									
NTRK3	E402_F410delinsV*	1/1	1/2	12/13	11/14	1/2	3/8		2/7	9/12
NTRK3	R711_V712 ins14			1/12	6/11				1/2	7/10
VEGFR1	P1201L									
VEGFR3	R1321Q									
AATYK	G600C			4/7	3/6	1/3	9/10		7/13	4/11
AATYK	G641S									
AATYK	F1163S					2/3	1/7			1/7
AATYK	T1227M		2/3							
LMTK2	P30A			1/11		1/10	1/19			2/18

(次頁に続く)

【図 3 5 - 6】

Fig. 35 (続き)

Fig. 35 (続き)

		組織起源									
遺伝子	生殖細胞 系列変化	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
プロリンーリッチ ドメイン											
ROR2	V819I		2/3	9/10	2/2	6/6	2/5	1/1	4/5	6/7	4/4
ABL1	P829L										
ABL1	S991L			2/14	2/10					1/21	1/9
ARG	K930R			1/15							
ARG	K959R										
ACK1	P725L	2/4	4/4	8/15	5/19	3/11	4/21		4/12	9/23	3/9
FAK	L926delinsPWRL			1/14	4/22		10/19	1/3		7/11	2/9
PYK2	V739_R780del*									17/24	
PYK2	K838T	1/4	3/4	11/15	2/5	6/10	12/20	1/3	7/14	17/24	5/9
組織起源											
遺伝子	生殖細胞 系列変化	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)
プロリンーリッチ ドメイン											
ROR2	V819I	1/1	8/13	4/5	1/1		3/3		1/1		11/13
ABL1	P829L									1/3	
ABL1	S991L			1/4	1/11	1/5	1/38		1/2		3/18
ARG	K930R		2/22								
ARG	K959R		1/21								
ACK1	P725L	1/4	7/22	6/11	7/17	2/6	14/50			1/3	9/20
FAK	L926delinsPWRL	1/2	11/22	2/11	1/13		3/52			1/3	8/20
PYK2	V739_R780del*	1/4									
PYK2	K838T	2/4	14/22	5/11	8/15	4/6	29/45		3/3	2/3	17/21
組織起源											
遺伝子	生殖細胞 系列変化	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
SH2-ドメイン											
FER	Q526L				1/22						
ZAP70	K186fsX		1/1	1/4		2/2				5/15	2/7
FRK	G122R	3/5			1/4	2/9	10/18	1/3	7/13	3/6	1/7
組織起源											
遺伝子	生殖細胞 系列変化	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)
SH2-ドメイン											
FER	Q526L										
ZAP70	K186fsX	2/2	3/7							2/2	2/13
FRK	G122R	1/3	6/16	4/10	7/12	4/5	11/32	3/5		3/3	7/13

(次頁に続く)

【図 3 5 - 8】

Fig. 35 (続き)

Fig. 35 (続き)		285/306										
遺伝子 生殖細胞 系列変化		組織起源										
		KI (9)	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)
他のドメイン												
ALK	K1491R	1/9	3/5	5/19	3/8	4/15		12/43	2/3	1/3		8/21
ALK	D1529E	3/9	1/4	9/19	4/8	6/16	2/5	16/37	3/3	1/3	3/4	9/19
MER	V870I	2/9		1/21		2/17		1/48				
DDR1	V100A											
EGFR	R521K (15)	7/9	2/4	5/22	4/11	5/17	2/6	8/52	2/6	2/2		12/22
HER2	R1161Q											1/22
HER2		8/9	4/4	18/22	7/11	15/16	4/6	42/52	4/5	2/3	3/3	19/22
HER2	A1216D							1/50				
HER3	S1119C	1/8		2/17	1/10	4/15	3/5	6/47	1/7	2/3	2/3	4/17
HER3	L1177I							4/49				
EPHA1	A160V			1/7								1/3
EPHA1	V900M	1/6			1/10	1/15	3/5	1/22				3/22
EPHA2	R876H			1/21		1/18		5/52	1/5		2/3	3/22
EPHA5	N81T							4/39				
EPHA7	I138V					2/6	1/5					2/15
EPHB2	P128A											1/22
EPHB6	G107S			1/19								
FGFR4	L136P	3/8	1/3	4/15	2/3	3/5		5/12				3/5
RON	R523Q	3/6		1/2	2/3	4/6	2/3	2/3	1/1			10/15
RON	R813delinsRQ	3/4	2/2	15/18	7/9	12/13	1/1	10/17	4/4			11/14
RON	Y884_Q932del (16)*		1/1			3/13			1/4			
FLT3	M227T	4/4		1/2	4/8	1/2	1/3	1/4				8/11
FLT3	D358V						1/3					
PDGFRA	S478P					1/4		6/38				3/15
PDGFRB	P345S			1/6								
PDGFRB	T464M											1/13
CCK4	T410S				1/11	2/18		3/36				
CCK4	P693L					1/14		1/32				
RET	D489N											1/7
ROS1	C76_R77ins9	3/3		4/5			1/1	4/7	1/1		2/2	8/10
ROS1	I537M					1/11		3/24				
ROS1	K2228Q			4/6				1/3				6/7
ROS1	S2229C			4/6				1/3				6/7
TEK	P346Q							2/34				2/19
NTRK3	E402_F410delinsV	5/5	1/1	14/15	2/5	1/1		30/34	2/2	3/3	1/3	16/16
NTRK3	R711_V712 ins14	3/6						7/24				6/17
VEGFR1	P1201L											1/17
VEGFR3	R1321Q											1/5
AATYK	G600C	6/8	3/4	7/16		2/10	1/1	9/16	2/2			6/7
AATYK	G641S											1/8
AATYK	F1163S	3/4		6/17		1/2		6/10		2/2	1/1	3/8
AATYK	T1227M			2/9				3/11				2/8
LMTK2	P30A		1/3	1/20				5/15				1/12

(次頁に続く)

【図 35 - 9】

286/306

Fig. 35 (続き)

遺伝子	生殖細胞 系列変化	組織起源									
		BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
		他のドメイン									
LMTK2	L780M	2/5	2/4	12/15	11/21	5/10	17/20	3/3	9/15	13/21	9/9
LMTK2	S910I					2/11			1/11		
PTK9	E195_V196insRSEDHIG										
ACK1	R1038H									3/23	
TNK1	D472_R473del					1/9	2/19				1/7
TNK1	M598V	1/5			3/22	3/11	2/22	1/3	1/13	3/22	
TNK1	M598delinsEVRSHX		2/2	12/15	1/22	1/10				13/21	4/9
MATK	A496T										
FAK	T416fsX			3/15	1/17		2/19				
PYK2	G414V				1/9	1/11					
FES	S72_K129del*					1/2				2/15	1/1
FES	M323V									1/19	
FES	P397R						2/3				
FES	E413fsX131									1/18	2/3
JAK2	A377E										
JAK2	L393V				1/21	1/11					
JAK3	P132T (7)										
JAK3	P151R										
TYK2	V362F	1/4	4/4	9/12	2/4	2/9	5/12			14/21	6/9
TYK2	G363S	1/4				1/9	1/12			4/20	1/9
SYK	E315K										
ZAP70	P296_S301del			3/4	4/4	9/9	1/1			8/13	6/6
BMX	S254del			1/7	2/5				1/12		1/8
TXK	R63C										

(次頁に続く)

【図 35 - 10】

287/306

Fig. 35 (続き)

Fig. 35 (続き)

組織起源

遺伝子	生殖細胞 系列変化	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	NO (22)
				他のドメイン							
LMTK2	L780M	2/4	13/22	8/9	11/16	3/6	34/49	3/5	1/3	3/3	19/21
LMTK2	S910I										3/20
PTK9	E195_V196insRSEDHIG										1/22
ACK1	R1038H				1/14		1/49	1/6			4/16
TNK1	D472_R473del		2/21	1/10	2/14		2/30	1/5	2/3		1/19
TNK1	M598V	1/3	1/20		2/16			2/4			3/21
TNK1	M598delinsEVRSHX	1/4	4/20	1/10	1/17	1/6	21/38		1/3		1/21
MATK	A496T									1/3	3/15
FAK	T416fsX		8/22								
PYK2	G414V		1/22								1/20
FES	S72_K129del*		1/4		2/4		5/10	1/2			4/15
FES	M323V										
FES	P397R										1/17
FES	E413fsX131										3/17
JAK2	A377E		1/22								
JAK2	L393V						1/52				
JAK3	P132T (7)		1/8								
JAK3	P151R										1/17
TYK2	V362F	1/4	7/20		2/9		7/24				4/13
TYK2	G363S						2/25				
SYK	E315K						1/18				
ZAP70	P296_S301del			2/3	3/5	1/2	9/13	1/1	1/2		7/11
BMX	S254del		1/15					1/3	1/1		2/5
TXK	R63C										1/13

【図 36 - 1】

288/306

Fig. 36

確定した変化

遺伝子	変化	乳房	前立腺	腎臓	血液
TYRO3	I346N	18	19	15	48
EPHA3	W924R	8	13	19	30
EPHA10	G749E	1	5	7	25
FGFR1	T428_V429del	7	2	0	n.a.
FGFR4	G388R	10	16	29	46
MET	T1010I	0	1	1	4
RON	R523Q	30	34	35	67
RON	R627fsX23	3	5	4	n.a.
RON	R813delinsRQ	20	40	41	n.a.
RON	Y884_Q932del	34	48	40	n.a.
RON	R1335G	32	31	34	66
FLT3	M227T	13	28	38	n.a.
ROR1	M518T	17	39	47	41
ROR2	T245A	17	29	28	55
ROS1	C76_R77ins9	10	40	30	n.a.
ROS1	D2213N	0	13	7	n.a.
ROS1	K2228Q	0	15	6	n.a.
ROS1	S2229C	0	15	6	n.a.
NTRK1	H604Y	5	3	4	n.a.
NTRK1	G613V	5	3	4	n.a.
NTRK3	E402_F410del	37	48	53	n.a.
NTRK3	R711_V712ins14	9	1	5	n.a.
VEGFR2	Q472H	10	20	23	35
VEGFR2	C482R	3	4	3	10
VEGFR3	G890H	8	26	36	n.a.
AATYK	F1163S	4	24	22	n.a.
ABL1	S991L	0	0	3	n.a.
TNK1	M598delinsEVRSHX	4	0	0	n.a.
FAK	T416fsX	1	1	0	n.a.
FAK	L926delinsPWRL	3	32	29	n.a.
PYK2	G414V	1	0	0	1
PYK2	K838T	17	20	31	75
FES	S72_K129del	3	25	30	n.a.
FES	E413fsX131	15	30	35	n.a.
FRK	G122R	5	25	33	n.a.
TYK2	I684S	6	5	4	n.a.
TYK2	E971fsX67	15	17	1	n.a.
YES	K113Q*	0	1	0	1
ZAP-70	K186fsX	5	0	2	n.a.
ZAP-70	P296_S301	12	26	22	n.a.
BMX	S254del	3	1	1	n.a.
TXK	R336Q	5	2	4	19
TXK	Y414fsX15	5	7	13	n.a.

(次頁に続く)

【図 36 - 2】

289/306

Fig. 36 (続き)

確定していない変化

遺伝子	変化				
EPHA5	R981L	0	0	0	0
EPHB2	Q722X	0	0	0	0
EPHB4	I610T	0	0	0	0
MET	D981_E1027del	0	0	0	n.a.
NTRK1	L585fsX73	0	0	0	n.a.
TYRO3	E489K*	0	0	0	1
EPHA2	M631T	0	0	0	1
EPHA5	A672T	0	0	0	7
NTRK3	G466_Y529delinsD	0	0	0	n.a.
TNK1	D472_R473	0	0	0	n.a.

【図 37-1】

Fig. 37

Fig. 57

遺伝子	体細胞 変異	組織起源										
		BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)	LI (4)
キナーゼドメイン												
AXL	M569I											
AXL	M589K						1/10					
MER	E831Q											
TYRO3	S531L											
TYRO3	N788T									1/24		
EGFR	G719S (P)(17)						1/21					
EGFR	P753S											
EGFR	E922K											
HER2	A830V											
HER2	E930D							1/6				
HER4	L753V			1/2								
HER4	G936R											
EPHA2	G662S			1/15								
EPHA2	V747I									1/2		
EPHA2	L836R											
EPHA4	S803A											
EPHA4	M877V				1/22							
EPHA5	V891L											
EPHB1	I837M											
EPHB2	E686K											
EPHB2	Q722X (18)											
EPHB2	V762L											
EPHB6	S785R(c)						1/20					

(次頁に続く)

【図 37-2】

Fig. 37 (続き)

290/306

Fig. 37 (続き)

遺伝子	体細胞変異	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)
キナーゼドメイン									
AXL	M569I					1/41			
AXL	M589K								
MER	E831Q			1/16					
TYRO3	S531L					2/45			
TYRO3	N788T								
EGFR	G719S (P)(17)								
EGFR	P753S					1/37			
EGFR	E922K			1/16		1/33			
HER2	A830V						2/3		
HER2	E930D								
HER4	L753V								
HER4	G936R	1/19							
EPHA2	G662S								
EPHA2	V747I								
EPHA2	L836R					1/49			
EPHA4	S803A						1/4		
EPHA4	M877V								
EPHA5	V891L	1/14							
EPHB1	I837M	1/18							
EPHB2	E686K					1/39			
EPHB2	Q722X (18)				2/6				
EPHB2	V762L	1/22							
EPHB6	S785R(c)								

		組織起源										
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)	
キナーゼドメイン												
EPHB6	R811C (a)											
FGFR1	G539_K540del									2/13		
FGFR2	I526T										1/3	
KIT	N822K (a)(19)									1/13		
FLT3	G757E									1/18		
FLT3	R849H (a)											
CCK4	Q913H									1/12		
RYK	R504H (a)			1/15								
RYK	A559T									1/23		
TEK	A1006T (a)											
TIE	M871T											
NTRK1	L585fsX73						1/17				1/7	
NTRK1	G595E											
												(次頁に続く)

(次頁に続く)

【図 37-3】

Fig. 37 (続き)

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
キナーゼドメイン											
EPHB6	R811C (a)						1/30				
FGFR1	G539_K540del		1/21	1/10			3/42				
FGFR2	I526T										
KIT	N822K (a)(19)										
FLT3	G757E										
FLT3	R849H (a)					1/2					
CCK4	Q913H										
RYK	R504H (a)										
RYK	A559T										
TEK	A1006T (a)						1/31				
TIE	M871T			1/9							
NTRK1	L585fsX73										
NTRK1	G595E						1/32				
組織起源											
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
キナーゼドメイン											
NTRK1	R748W										
NTRK2	A586V										
NTRK2	V622I										
NTRK2	A647fsX54						1/11			1/1	
NTRK3	G608D										
LMTK2	Q238P										
LMTK2	A251T										
ABL1	G417E (a)										
ARG	E332K										
ARG	V345A										1/9
ARG	K450R (a)										1/9
ACK1	R127H						1/21				
TNK1	A299D					1/8					
FAK	A472V										
FER	Q599R										
FES	L690M						1/21				
FES	V724M									1/24	
FRK	R406H						1/19				
JAK2	G571S (ps)										
JAK2	E592K (ps)										
JAK2	N1108S				1/23		1/21				
JAK3	P693L (ps)										

(次頁に続く)

【図 37-4】

Fig. 37 (続き)

292/306												
Fig. 37 (続き)												
組織起源												
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)		
キナーゼドメイン												
NTRK1	R748W		1/22									
NTRK2	A586V		1/11									
NTRK2	V622I										1/2	
NTRK2	A647fsX54						1/23					
NTRK3	G608D						2/25					
LMTK2	Q238P		1/22									
LMTK2	A251T										1/3	
ABL1	G417E (a)						1/51					
ARG	E332K						1/49					
ARG	V345A											
ARG	K450R (a)											
ACK1	R127H											
TNK1	A299D						1/25					
FAK	A472V			1/11								
FER	Q599R					1/6						
FES	L690M											
FES	V724M											
FRK	R406H											
JAK2	G571S (ps)										1/3	
JAK2	E592K (ps)							1/53				
JAK2	N1108S		1/22									
JAK3	P693L (ps)						1/34					
組織起源												
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)	
キナーゼドメイン												
JAK3	E698K (ps)											
TYK2	R701T (ps)									1/24		
TYK2	R901Q											
FYN	E521K						2/21					
LCK	R484W						1/4					
SYK	R520S (a)										1/5	
SYK	V622A											
ZAP70	M549V									1/22		
BTk	M489I							1/3				
BTk	W588C											
ITK	R448H									1/3		
TEC	W531R (a)									1/24		
TEC	P587L											

【図 37-5】

293/306

Fig. 37 (続き)

		組織起源										
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)		
キナーゼドメイン												
JAK3	E698K (ps)		1/19									
TYK2	R701T (ps)											
TYK2	R901Q		1/10									
FYN	E521K											
LCK	R484W											
SYK	R520S (a)											
SYK	V622A					2/4						
ZAP70	M549V											
BTK	M489I											
BTK	W588C		1/10									
ITK	R448H											
TEC	W531R (a)											
TEC	P587L		1/22									
組織起源												
遺伝子	体細胞 変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	TI (3)	TY (3)
膜貫通ドメイン												
EGFR	I646L					1/9						
EPHB4	V547M			1/14								
EPHB6	L580F								2/5			
RYK	H250R									1/27		
組織起源												
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)	
Ⅲ型フィブロネクチンドメイン												
TYRO3	S324C											
EPHA2	H333R						1/22					
EPHA2	P460L										1/7	
EPHA6	L622F											
EPHB2	R369Q											
EPHB3	A517V						1/19					
EPHB6	A369T									1/11		
ROS1	R187M										1/4	
TEK	A615T						1/16					
TIE	S470L											

(次頁に続く)

【図 37-7】

295/306

Fig. 37 (続き)

組織起源

遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
膜近傍ドメイン											
TYRO3	E489K					1/8					
EGFR	T678M					1/19					
HER3	R667H						2/23				
EPHA2	H609Y										
EPHB4	D576G										
EPHB4	I610T						1/20				1/9
EPHB6	E615K										
INSR	L991I					1/6			1/12		
MET	D981_E1027del (20)*				1/22						
RON	A1022_K1090del*				1/17						
RON	V1070fsX12										
FLT3	V592A (21)									2/22	
CCK4	M746L										
RET	A750T										
ROR1	R429Q										
NTRK1	P453fsX15*										
VEGFR1	R781Q				1/5						

組織起源

遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)
膜近傍ドメイン										
TYRO3	E489K					2/5				
EGFR	T678M									
HER3	R667H							1/6		
EPHA2	H609Y						1/52			
EPHB4	D576G					1/5				
EPHB4	I610T									
EPHB6	E615K						1/22			
INSR	L991I									
MET	D981_E1027del (20)*		1/22						1/5	
RON	A1022_K1090del*									
RON	V1070fsX12						1/20			
FLT3	V592A (21)		1/15		1/9					
CCK4	M746L				2/13					
RET	A750T			1/3						
ROR1	R429Q			1/10						
NTRK1	P453fsX15*				1/7		1/19	1/2		
VEGFR1	R781Q									

(次頁に続く)

(次頁に続く)

【図 37-6】

294/306

Fig. 37 (続き)

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
Ⅲ型フィブロネクチンドメイン											
TYRO3	S324C		1/20								
EPHA2	H333R										
EPHA2	P460L										
EPHA6	L622F			1/10							
EPHB2	R369Q				1/15		1/26				
EPHB3	A517V										
EPHB6	A369T										
ROS1	R187M										
TEK	A615T										
TIE	S470L		1/5								

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
SAMドメイン											
EPHA2	E911K						1/21				
EPHA2	V936M										
EPHA2	R950W							1/3			
EPHA5	R981L				1/7						
EPHB4	A955V										

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
SAMドメイン											
EPHA2	E911K										
EPHA2	V936M			1/11							
EPHA2	R950W										
EPHA5	R981L								1/3		
EPHB4	A955V			1/11							

(次頁に続く)

(次頁に続く)

【図 37-8】

296/306

組織起源

Fig. 37 (続き)

遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
システイン - リッチ ドメイン											
EPHA2	R315Q										
EPHA4	V234F										
EPHA6	G513E						1/6				
EPHB2	R270Q								2/13		
EPHB2	P273L										
EPHB4	P231S										

組織起源											
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
システイン - リッチ ドメイン											
EPHA2	R315Q		1/14								
EPHA4	V234F						1/45				
EPHA6	G513E										
EPHB2	R270Q										
EPHB2	P273L					1/6					
EPHB4	P231S	1/4									

組織起源											
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
Ig-様 ドメイン											
FGFR1	R78H										
FGFR1	A268S						2/14				
CCK4	D106N					1/9					
VEGFR1	G203W						1/7				
VEGFR1	S437L										
VEGFR1	A673V									1/9	
VEGFR2	E107K										

組織起源											
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
Ig-様 ドメイン											
FGFR1	R78H						1/5				
FGFR1	A268S							1/5			
CCK4	D106N										
VEGFR1	G203W										
VEGFR1	S437L							1/35			
VEGFR1	A673V										
VEGFR2	E107K							1/29			

(次頁に続く)

(次頁に続く)

【図 37 - 13】

301/306

Fig. 37 (続き)

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
他のドメイン											
ROR1	R185H										
ROR1	S870I							1/7			
ROR1	P883S						1/49				
ROR2	R302H										
ROR2	C389R		1/10								
ROR2	D390fsX44		1/11								
ROS1	D709fsX16										
ROS1	Q865fsX90*										
ROS1	A1443S		1/9								
NTRK3	V530fsX6										
NTRK3	A631fsX33*										
VEGFR2	P1280S						1/32				
AATYK	F1195C		1/8								
LMTK2	G518V					1/6					
LMTK2	D523Y					1/6					
LMTK2	M758V										
LMTK2	D793G										
LMTK2	R828Q										
LMTK2	L879M										
LMTK2	A1008V										
PTK-9	D258E							1/51			
PTK-9	K265R		1/21								
PTK-9	N333S		1/11								
ABL1	N789S							1/5			
組織起源											
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
他のドメイン											
ARG	M657I										
ARG	P665T						1/10				
ARG	R668C						1/9				
ARG	Q696H										
ACK1	H37Y										
ACK1	E111K										
ACK1	S985N									1/8	
CSK	Q26X						2/18				
FAK	S329I						1/11				
FAK	Q440R										
PYK2	S9I									1/24	

(次頁に続く)

【図 37 - 15】

303/306

Fig. 37 (続き)

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
他のドメイン											
PYK2	C395Y										
PYK2	E404Q										
PYK2	D424Y										
PYK2	E798Q						2/48				
PYK2	M885L						2/6				
PYK2	T978M						2/49				
FER	I240T										
BRK	W78fsX58*		1/9								
JAK1	I363V										
JAK1	N849fsX16			1/1							
JAK2	F85S										
JAK2	L383P										
JAK3	G62fsX44*		1/10								
JAK3	M511I										
TYK2	A53T		1/21							1/3	
TYK2	S340fsX26*						3/16				
TYK2	D883N						1/48				
LCK	L36fsX8		1/18								
SYK	I262L										
SYK	M34fsX3										
SYK	A353T						2/15	1/7			
ZAP70	T155M						1/3				
BMX	A150D					1/6					
BMX	N267I						3/47				
TEC	L89R							1/7			

【図 37 - 14】

302/306

Fig. 37 (続き)

		組織起源									
遺伝子	体細胞変異	LI (4)	LU (22)	OV (11)	PA (17)	PR (6)	SK (53)	ST (5)	TE (3)	TY (3)	
他のドメイン											
ARG	M657I						1/50				
ARG	P665T										
ARG	R668C										
ARG	Q696H									1/3	
ACK1	H37Y						1/48				
ACK1	E111K						1/48				
ACK1	S985N										
CSK	Q26X										
FAK	S329I										
FAK	Q440R							1/6			
PYK2	S9I										
組織起源											
遺伝子	体細胞変異	BL (5)	BS (4)	BA (16)	BE (22)	CV (11)	CO (23)	EP (3)	HN (13)	HL (24)	KI (9)
他のドメイン											
PYK2	C395Y					1/8					
PYK2	E404Q				1/14						
PYK2	D424Y		2/3								
PYK2	E798Q										
PYK2	M885L										
PYK2	T978M										
FER	I240T							2/20			
BRK	W78fsX58*	1/3									
JAK1	I363V							1/18			
JAK1	N849fsX16										
JAK2	F85S							1/3			
JAK2	L383P						1/22				
JAK3	G62fsX44*			1/6						2/18	
JAK3	M511I									1/17	
TYK2	A53T										
TYK2	S340fsX26*										
TYK2	D883N										
LCK	L36fsX8										
SYK	I262L									1/22	
SYK	M34fsX3									1/23	
SYK	A353T			1/11	1/6	2/21					
ZAP70	T155M									1/11	
BMX	A150D										
BMX	N267I										
TEC	L89R										

(次頁に続く)

【図 38 - 1】

Fig. 38

受容体チロシンキナーゼ

遺伝子	変異	遺伝子	変異	遺伝子	変異
ALK ファミリー		DDR ファミリー		EPH ファミリー	
ALK	1	DDR1	3	EPHA1	0
LTK	0	DDR2	1	EPHA2	10
AXL ファミリー		EGFR ファミリー		EPHA3	2
AXL	3	EGFR	10	EPHA4	3
MER	1	HER2	4	EPHA5	5
TYRO3	4	HER3	8	EPHA6	3
		HER4	2	EPHA7	0
				EPHA8	0
				EPHA10	0

(次頁に続く)

【図 38-2】

Fig. 38 (続き)

304/306

受容体チロシンキナーゼ (続き)

遺伝子	変異	遺伝子	変異	遺伝子	変異
EPH ファミリー (続き)		PDGFR ファミリー		TIE ファミリー	
EPHB1	2	CSF1R	0	TEK1	2
EPHB2	10	FLT3	6	TIE	2
EPHB3	2	KIT	1	TRK ファミリー	
EPHB4	6	PDGFRA	0	NTRK1	7
EPHB6	8	PDGFRB	0	NTRK2	5
FGFR ファミリー		PTK7 ファミリー		NTRK3	5
FGFR1	8	CCK4	4	VEGFR ファミリー	
FGFR2	1	RET ファミリー		VEGFR1	4
FGFR3	0	RET	1	VEGFR2	2
FGFR4	1	ROR ファミリー		VEGFR3	0
INSR ファミリー		ROR1	5	AATYK ファミリー	
IGF1R	3	ROR2	3	AATYK	1
INSR	2	ROS ファミリー		LMTK2	10
IRR	-	ROS1	4	LMTK3	0
MET ファミリー		RYK ファミリー		STYK ファミリー	
MET	6	RYK	3	STYK1	0
RON	3				
MUSK ファミリー					
MUSK	-				
非受容体チロシンキナーゼ					
遺伝子	変異	遺伝子	変異	遺伝子	変異
A6 ファミリー		FES ファミリー		SRC-B ファミリー	
PTK-9	3	FER	2	BLK	0
ABL ファミリー		FES	2	HCK	0
ABL1	3	FRK ファミリー		LCK	3
ARG	9	BRK	2	LYN	1
ACK ファミリー		FRK	3	SYK ファミリー	
ACK1	10	SRMS	-	SYK	11
TNK1	2	JAK ファミリー		ZAP-70	3
CSK ファミリー		JAK1	3	TEC ファミリー	
CSK	1	JAK2	7	BMX	2
MATK	0	JAK3	7	BTK	2
FAK ファミリー		TYK2	8	ITK	1
FAK	4	SRC-A ファミリー		TEC	3
PYK2	8	FGR	0	TXK	0
		FYN	1		
		SRC	0		
		YES1	0		

【図 39-2】

306/306

Fig. 39 (続き)

非受容体チロシンキナーゼ

遺伝子	変異/Mb	遺伝子	変異/Mb	遺伝子	変異/Mb
A6 ファミリー		FES ファミリー		SRC-B ファミリー	
PTK-9	8.3	FER	3.2	BLK	0.0
ABL ファミリー		FES	7.4	HCK	0.0
ABL1	6.2	FRK ファミリー		LCK	8.5
ARG	10.0	BRK	10.7	LYN	2.7
ACK ファミリー		FRK	9.9	SYK ファミリー	
ACK1	11.6	SRMS	-	SYK	30.5
TNK1	6.1	JAK ファミリー		ZAP-70	8.5
CSK ファミリー		JAK1	3.4	TEC ファミリー	
CSK	3.3	JAK2	7.5	BMX	5.4
MATK	0.0	JAK3	15.3	BTK	4.3
FAK ファミリー		TYK2	8.9	ITK	6.3
FAK	4.1	SRC-A ファミリー		TEC	3.9
PYK2	8.6	FGR	0.0	TXK	0.0
		FYN	2.2		
		SRC	0.0		
		YES1	0.0		

【図 39-1】

Fig. 39

305/306

受容体チロシンキナーゼ

遺伝子	変異/Mb	遺伝子	変異/Mb	遺伝子	変異/Mb
ALK ファミリー		FGFR ファミリー		ROR ファミリー	
ALK	3.3	FGFR1	13.3	ROR1	7.6
LTK	0.0	FGFR2	2.2	ROR2	13.6
AXL ファミリー		FGFR3	0.0	ROS ファミリー	
AXL	5.3	FGFR4	2.3	ROS1	5.1
MER	1.7	INSR ファミリー		RYK ファミリー	
TYRO3	6.6	IGF1R	5.1	RYK	11.4
DDR ファミリー		INSR	2.3	TIE ファミリー	
DDR1	11.9	IRR	-	TEK1	14.5
DDR2	2.6	MET ファミリー		TIE	11.7
EGFR ファミリー		MET	6.3	TRK ファミリー	
EGFR	11.6	RON	4.9	NTRK1	24.9
HER2	4.2	MUSK ファミリー		NTRK2	15.8
HER3	9.4	MUSK	-	NTRK3	9.4
HER4	9.6	PDGFR ファミリー		VEGFR ファミリー	
EPH ファミリー		CSF1R	0.0	VEGFR1	7.1
EPHA1	0.0	FLT3	16.2	VEGFR2	4.6
EPHA2	16.9	KIT	2.8	VEGFR3	0.0
EPHA3	4.4	PDGFRA	0.0	AATYK ファミリー	
EPHA4	5.3	PDGFRB	0.0	AATYK	4.0
EPHA5	12.2	PTK7 ファミリー		LMTK2	13.0
EPHA6	8.9	CCK4	5.2	LMTK3	0.0
EPHA7	0.0	RET ファミリー		STYK ファミリー	
EPHA8	0.0	RET	4.0	STYK1	0.0
EPHA10	0.0				
EPHB1	10.0				
EPHB2	13.0				
EPHB3	4.0				
EPHB4	11.2				
EPHB6	16.0				

(次頁に続く)

【配列表】

2010511382000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SG2007/000412
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.		
<i>C12N 15/52</i> (2006.01)	<i>C07K 16/00</i> (2006.01)	<i>C07K 16/40</i> (2006.01)
<i>C07K 14/47</i> (2006.01)	<i>C07K 16/28</i> (2006.01)	<i>C12N 9/00</i> (2006.01)
<i>C07K 14/71</i> (2006.01)	<i>C07K 16/30</i> (2006.01)	<i>C12N 15/12</i> (2006.01))
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Chemical Abstracts Registry File - Sequences corresponding to mutants ACK1 H37Y, ACK1 E111K, ACK1 R127H, ACK1 M393T, ACK1 A634T, ACK1 S699N, ACK1 P725L, ACK1 P731L, ACK1 R748W, ACK1 G947D, ACK1 S985N, ACK1 R1038H, CSK Q26X, FGFR1 R78H, FGFR1 P252S, FGFR1 A268S, FGFR1 V427_T428del, FGFR1 G539_K540del, FGFR4 V10I, FGFR4 L136P, FGFR4 Y367C, FGFR4 G388R, TEC L89R, TEC W531R, TEC P587L, TYRO3 S324C, TYRO3 I346N, TYRO3 E489K, TYRO3 S531L, TYRO3 N788T, TYRO3 P822L GenomeQuest Protein databases - Sequence corresponding to TYRO3 with keywords tumour, cancer, malignant		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/074485 A1 (RESEARCH ASSOCIATION FOR BIOTECHNOLOGY and ZOEGENE CORPORATION), 2 September 2004 See SEQ ID NO: 22 & Chemical Abstracts Abstract Number AN 141:237775 & Chemical Abstracts Registry Number RN 680966-95-4 & GenPept Accession Number BAD18675 & GenBank Accession Number AK131539	15-23, 26-37, 41-46, 49-54, 57-58, 61-62
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 31 March 2008		Date of mailing of the international search report 14 APR 2008
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer ANDREW BRYCE AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : (02) 6283 3132

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SG2007/000412

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/031001 A2 (CHIRON CORPORATION), 7 April 2005 See Abstract; SEQ ID NOs: 433, 435, 439 and 443; Claims 45, 49 and 50 & Chemical Abstracts Registry Number RN 848962-96-9 & Chemical Abstracts Registry Number RN 848962-98-1 & Chemical Abstracts Registry Number RN 848963-02-0 & Chemical Abstracts Registry Number RN 848963-06-4	57-58, 61-62, 65-66, 70-74
X	US 2006/0194265 A1 (Morris et al.), 31 August 2006 See Abstract; SEQ ID NOs: 433, 435, 439 and 443; Claims 57, 61 and 62 & Chemical Abstract Registry Number RN 906028-18-0 & Chemical Abstract Registry Number RN 906028-21-5 & Chemical Abstract Registry Number RN 906028-25-9 & Chemical Abstract Registry Number RN 906028-30-6	57-58, 61-62, 65-66, 70-74
X	Ezzat S. et al. "Targeted expression of a human pituitary tumor-derived isoform of FGF receptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis" Journal of Clinical Investigation (2002) 109 (1): 69-78 See page 77, column 1, paragraphs 1 and 4; Figure 1 & Chemical Abstract Registry Number RN 402909-69-7 & GenPept Accession Number AAK51435 & GenBank Accession Number AF359246.	57-58, 61-62, 65-66, 70-74
X	Ron D. et al. "Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Is a High Affinity Receptor for Both Acidic and Basic Fibroblast Growth Factor but Not for Keratinocyte Growth Factor" Journal of Biological Chemistry (1993) 268 (8): 5388-5394 See page 5394, column 1; Figures 1 and 2	57-58, 61-62, 65-66, 70-74
X	WO 2002/031198 A2 (AVALON PHARMACEUTICALS), 18 April 2002 See SEQ ID NOs: 13 and 14; Claim 9	6
X	WO 2003/065006 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.), 7 August 2003 See Gene ID 1686 on page 16	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SG2007/000412

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-198640 A (BIOMARKER SCIENCE CO. LTD.), 28 July 2005 See SEQ ID NO: 15 & Chemical Abstracts Abstract Number AN 143:166667 & Chemical Abstracts Registry Number RN 483593-57-3	57-58, 61-62, 65-66, 70-74
A	Kostrzewa M. and Müller U. "Genomic structure and complete sequence of the human FGFR4 gene" Mammalian Genome (1998) 9 (2): 131-135 See page 134, column 1, paragraph 1; Figure 4	57-58, 61-62, 65-66, 70-74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SG2007/000412

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
Claims 1-74 as far as they relate to ACK1, CSK, FGFR1, FGFR4, TEC and TYRO3.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SG2007/000412

Supplemental Box

(To be used when the space in any of Boxes I to IV is not sufficient)

Continuation of Box No: III

The International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

In assessing whether there is more than one invention claimed, consideration has been given to those features which can potentially distinguish the claimed combination of features from the prior art. Where different claims have different distinguishing features they define different inventions.

This International Searching Authority has found that there are different inventions as follows:

1. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **FGFR4**. It is considered that the isolated, enriched or purified nucleic acid molecules encoding a mutant/variant of FGFR4 protein kinase polypeptide and the associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant FGFR4 polypeptides, and the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a first distinguishing feature.
2. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **FGFR1**. It is considered that the isolated, enriched or purified nucleic acid molecule encoding a mutant/variant FGFR1 protein kinase polypeptide and the associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant FGFR1 polypeptides, and the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a second distinguishing feature.
3. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **Tyro3**. It is considered that the isolated, enriched or purified nucleic acid molecule encoding a mutant/variant Tyro3 protein kinase polypeptide and the associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant Tyro3 polypeptides, and the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a third distinguishing feature.
4. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **TEC**. It is considered that the isolated, enriched or purified nucleic acid molecule encoding a mutant/variant TEC protein kinase polypeptide and the associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant TEC polypeptides, and the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a fourth distinguishing feature.
5. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **CSK**. It is considered that the isolated, enriched or purified nucleic acid molecule encoding a mutant/variant CSK protein kinase polypeptide and the associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant CSK polypeptides, and the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a fifth distinguishing feature.
6. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **ACK1**. It is considered that the isolated, enriched or purified nucleic acid molecule encoding a mutant/variant ACK1 protein kinase polypeptide and the associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant ACK1 polypeptides, and the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a sixth distinguishing feature.
- 7-81. Claims 1-74 (partially), insofar as they relate to **each and every one of the additional protein kinases** identified in the claims. It is considered that each additional isolated, enriched or purified nucleic acid molecule encoding a mutant/variant protein kinase polypeptide and associated recombinant cell or tissue, the isolated, enriched or purified mutant/variant protein kinase polypeptides, the associated probes, antibodies, kits, methods of use, and methods of treatment and diagnosis, comprise a further distinguishing feature.

(Continued on next sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SG2007/000412

Supplemental Box

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

Continuation of Box No: III

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

The only feature common to the inventions identified above is that they all relate to a mutant/variant protein kinase. However this concept is not novel in the light of a large number of documents, including the following:

- Schmidt, L. *et al* (1997) *Nature Genetics* 16: 68-73
- Mulligan, L. M. *et al* (1993) *Nature* 363: 458-460
- Cappellen, D. *et al* (1999) *Nature Genetics* 23: 18-20
- Stadler, C. R. *et al* (June 2006) *Cellular Signalling* 18: 783-794
- Neumann, H. P. H. *et al* (2002) *New England Journal of Medicine* 19: 1459-1466
- Baumgartner-Parzer, S. M. *et al* (2005) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(11): 6232-36
- Satiroglu-Tufan, N. L. *et al* (May 2006) *World Journal of Gastroenterology* 12(20): 3283-3287
- James, M. R. *et al* (2005) *Journal of Investigative Dermatology* 125(6): 1252-1258
- Schnittger, S. *et al* (April 2006) *Genes Chromosomes and Cancer* 45(4): 332-337
- Stephens, L. A. *et al* (2005) *Thyroid* 15(2): 100-104
- Lo, Y. L. *et al* (2005) *International Journal of Cancer* 115(2): 276-283
- Bange, J. *et al* (2002) *Cancer Research* 62: 840-847

Note also that all of the above relate to the variant/mutant protein kinase in the context of cancer.

This means that the common feature cannot constitute a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since it makes no contribution over the prior art.

Because the common feature does not satisfy the requirement for being a special technical feature it follows that it cannot provide the necessary technical relationship between the identified inventions. Therefore the claims do not satisfy the requirement of unity of invention *a posteriori*.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/SG2007/000412

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member					
WO	2004074485	JP	2006174701				
WO	2005031001	AU	2002337943	AU	2002364052	AU	2002364708
		AU	2002367390	AU	2003218331	AU	2003219959
		AU	2003220178	AU	2003224641	AU	2003225750
		AU	2003225826	AU	2003230669	AU	2003299645
		AU	2003299646	AU	2003299897	AU	2003303638
		AU	2004213432	AU	2004213452	AU	2004276821
		CA	2465921	CA	2468316	CA	2470844
		CA	2471840	CA	2477225	CA	2477974
		CA	2479719	CA	2479721	CA	2479723
		CA	2479727	CA	2479731	CA	2508944
		CA	2510311	CA	2511817	CA	2513137
		CA	2516128	CA	2516138	CA	2539709
		EP	1469769	EP	1469870	EP	1476067
		EP	1490388	EP	1490500	EP	1490688
		EP	1490689	EP	1490690	EP	1509539
		EP	1558623	EP	1581244	EP	1581542
		EP	1583501	EP	1587405	EP	1587476
		EP	1592708	EP	1594893	EP	1685157
		US	2002182586	US	2003022255	US	2003064383
		US	2003087252	US	2003099963	US	2003165878
		US	2003194702	US	2003216558	US	2003232334
		US	2004072154	US	2004072264	US	2004126762
		US	2004166490	US	2004170982	US	2004180344
		US	2004197778	US	2004219528	US	2005090434
		US	2005202442	US	2006040262	US	2006121454
		US	2006134623	US	2006154250	US	2006166213
		US	2006177861	US	2006194265	US	2006204982
		US	2006211015	US	2006228710	US	2007037145
		US	2007071757	US	2007149449	US	2007212351
		US	2007218071	US	2007237770	US	2007274990
		WO	03008583	WO	03035837	WO	03039484

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International application No.	
Information on patent family members						PCT/SG2007/000412	
		WO	03045230	WO	03053224	WO	03057146
		WO	03071933	WO	03073826	WO	03079977
		WO	03080639	WO	03080853	WO	03081250
		WO	03081251	WO	2004058146	WO	2004058288
		WO	2004060301	WO	2004060304	WO	2004074320
		WO	2004074321				
US	2006194265	AU	2002337943	AU	2002364052	AU	2002364708
		AU	2002367390	AU	2003218331	AU	2003219959
		AU	2003220178	AU	2003224641	AU	2003225750
		AU	2003225826	AU	2003230669	AU	2003299645
		AU	2003299646	AU	2003299897	AU	2003303638
		AU	2004213432	AU	2004213452	AU	2004276821
		CA	2465921	CA	2468316	CA	2470844
		CA	2471840	CA	2477225	CA	2477974
		CA	2479719	CA	2479721	CA	2479723
		CA	2479727	CA	2479731	CA	2508944
		CA	2510311	CA	2511817	CA	2513137
		CA	2516128	CA	2516138	CA	2539709
		EP	1469769	EP	1469870	EP	1476067
		EP	1490388	EP	1490500	EP	1490688
		EP	1490689	EP	1490690	EP	1509539
		EP	1558623	EP	1581244	EP	1581542
		EP	1583501	EP	1587405	EP	1587476
		EP	1592708	EP	1594893	EP	1685157
		US	2002182586	US	2003022255	US	2003064383
		US	2003087252	US	2003099963	US	2003165878
		US	2003194702	US	2003216558	US	2003232334
		US	2004072154	US	2004072264	US	2004126762
		US	2004166490	US	2004170982	US	2004180344
		US	2004197778	US	2004219528	US	2005090434
		US	2005202442	US	2006040262	US	2006121454
		US	2006134623	US	2006154250	US	2006166213
		US	2006177861	US	2006204982	US	2006211015
		US	2006228710	US	2007037145	US	2007071757
		US	2007149449	US	2007212351	US	2007218071
		US	2007237770	US	2007274990	WO	03008583
			WO	03035837	WO	03039484	WO

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No. PCT/SG2007/000412	
Information on patent family members					
	WO	03053224		WO	03057146
	WO	03073826		WO	03079977
	WO	03080853		WO	03081250
	WO	2004058146		WO	2004058288
	WO	2004060304		WO	2004074320
	WO	2005031001		WO	2004074321
WO	0231198	AU	13084/02	CA	2425643
		US	2004072192	EP	1399584
WO	03065006	AU	2003225535	EP	1468118
		US	2005080343	US	2007078088
JP	2005198640	NONE			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.					
END OF ANNEX					

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 B 0 6 5
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 C 0 8 4
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 H 0 4 5
C 1 2 N 9/12 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 1 0 1	
C 0 7 K 16/40 (2006.01)	C 1 2 N 9/12	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	C 0 7 K 16/40	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 M	
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 N	
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	G 0 1 N 33/50 Z	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 37/00 1 0 2	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	G 0 1 N 33/574 A	
	G 0 1 N 33/15 Z	
	C 1 2 P 21/08	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 リューエ、 ジェンス
シンガポール国 1 0 9 2 5 8 シンガポール テロク ブランガー ドライブ 2 1 ナンバー 1 9-0 6
- (72)発明者 ハート、 ステファン
シンガポール国 5 9 7 1 5 2 シンガポール サンセット ウェイ 1 3 5 ナンバー 0 6-1 5
- (72)発明者 ストレイト、 シルビア
シンガポール国 1 0 9 2 5 8 シンガポール テロク ブランガー ドライブ 2 1 ナンバー 1 9-0 6
- (72)発明者 ウォン、 チー ホン
シンガポール国 1 4 1 0 5 2 シンガポール ストラスモア アベニュー ブロック 5 2 ナンバー 3 8-2 3 7
- (72)発明者 チュア、 ブーン ティン
シンガポール国 6 1 0 1 5 1 シンガポール ユン ホ ロード ブロック 1 5 1 ナンバー 1 0-8 5
- (72)発明者 ホー、 ハン キアット
シンガポール国 6 8 9 1 0 5 シンガポール コア チュ カン ストリート 6 4 ナンバー 1 7-1 9

Fターム(参考) 2G045 AA26 DA13 DA14 DA20 DA36 FB01 FB02 FB03
4B024 AA01 AA12 BA10 CA03 CA04 DA02 EA04 FA02 GA11 HA12
4B050 CC01 CC03 DD11 LL01 LL03
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ08 QQ13 QQ27 QQ44 QQ58 QR55 QR59
QR62 QR77 QR80 QR82 QS24 QS25 QS28 QS34
4B064 AG27 CA10 CA20 CC24 DA01 DA14

4B065 AA93Y AB01 AC14 AC20 BA02 CA46
4C084 AA02 BA01 BA22 CA18 ZB26
4H045 AA11 AA20 AA30 CA40 CA41 DA76 DA86 DA89 EA28 EA51
FA74

【要約の続き】

ペプチドおよびキナーゼ変異体をコードする核酸配列、ならびに新規タンパク質キナーゼ修飾因子の選別および同定を含む、種々のキナーゼ関連する疾患および状態の、診断および治療に有用な、種々の産生物および方法に関連する。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2010511382A5	公开(公告)日	2011-01-27
申请号	JP2009539218	申请日	2007-12-03
[标]申请(专利权)人(译)	新加坡科技研究局		
申请(专利权)人(译)	机构科学，技术和研究		
[标]发明人	ウーリッヒアクセル リューエジェンス ハートステファン ストレイトシルビア ウォンチーホン チュアブーンティン ホーハンキアット		
发明人	ウーリッヒ、アクセル リューエ、ジェンス ハート、ステファン ストレイト、シルビア ウォン、チーホン チュア、ブーンティン ホー、ハンキアット		
IPC分类号	C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/48 C12Q1/68 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N9/12 C07K16/40 A61K38/00 A61P35/00 G01N33/53 G01N33/50 G01N37/00 G01N33/574 G01N33/15 C12P21/08		
CPC分类号	G01N33/57407 C12N9/1205 G01N33/57438		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C12Q1/02 C12Q1/48.Z C12Q1/68.A C12N15/00.F C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.101 C12N9/12 C07K16/40 A61K37/02 A61P35/00 G01N33/53.M G01N33/53.N G01N33/50. Z G01N37/00.102 G01N33/574.A G01N33/15.Z C12P21/08		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/ /FB03 4B024/AA01 4B024/AA12 4B024/BA10 4B024/CA03 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/GA11 4B024/HA12 4B050/CC01 4B050/CC03 4B050/DD11 4B050/LL01 4B050/ /LL03 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ13 4B063/QQ27 4B063/QQ44 4B063/QQ58 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QR82 4B063/ /QS24 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA14 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/AC20 4B065/BA02 4B065/ /CA46 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/BA22 4C084/CA18 4C084/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/CA41 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/DA89 4H045/EA28 4H045/ /EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	三好秀 伊藤雅一 原 裕子		
优先权	60/868173 2006-12-01 US		
其他公开文献	JP2010511382A		
摘要(译)			

本发明涉及选自AATYK (AATK) , ABL1 , ACK1 , ALK , ARG , AXL , BMX , BRK , BTK , CCK4 , CSFR1 , CSK , DDR1 , DDR2 , EGFR的突变激酶多肽和激酶变体 , EPHA1 , EPHA2 , EPHA3 , EPHA4 , EPHA5 , EPHA6 , EPHA7 , EPHA10 , EPHB1 , EPHB2 , EPHB3 , EPHB4 , EPHB6 , FAK , FER , FES , FGFR1 , FGFR2 , FGFR4 , FLT3 , FRK , FYN , HER2 , HER3 , HER4 , IGF1R , INSR , ITK , JAK1 , JAK2 , JAK3 , LCK , LMTK2 (AATYK2 / BREK) , LYN , MATK , MER , MET , NTRK1 , NTRK2 , NTRK3 , PDGRFA , PDGFRB , PTK-9 , PYK2 , RET , RON , ROR1 , ROR2 , ROS , RYK , STYK , SYK , TEC , TEK , TIE , TNK1 , TXK , TYK2 , TYRO3 , VEGFR1 , VEGFR2 , VEGFR3 , YES1和ZAP70 , 编码突变激酶多肽和激酶变体的核苷酸序列 , 以及用于诊断和治疗各种激酶相关疾病和病症的各种产品和方法 , 包括筛选和鉴定新型蛋白激酶调节剂。