(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-542977
(P2024-542977A)
(43)公表日　令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｑ	*1/6813(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6813	Ｚ	４Ｂ０２９
Ｃ１２Ｑ	*1/6869(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6869	Ｚ ＺＮＡ	４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/6876(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6876	Ｚ	４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｑ	*1/686(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/686	Ｚ	４Ｃ０８４
Ｃ０７Ｋ	*16/18 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/18		４Ｃ０８６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全381頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-524983(P2024-524983)
(86)(22)出願日　令和4年10月28日(2022.10.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月14日(2024.6.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/078934
(87)国際公開番号　WO2023/077104
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　63/273,794
(32)優先日　令和3年10月29日(2021.10.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　517192663
ファウンデーション・メディシン・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， サマー ストリート ４００
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　リー， ジェシカ ケー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， サマー ストリート ４００， シー／オー ファウンデーション メディシン， インコーポレイテッド
(72)発明者　シュロック， アレクサ ビー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　液体生検によって検出される新規キナーゼ融合

(57)【要約】
キナーゼ融合核酸分子及びポリペプチド、がんにおけるキナーゼ融合核酸分子及びポリペプチドの検出に関連する方法、並びにそれらに関連する治療方法及び使用が、本明細書で提供される。キナーゼ融合核酸分子又はポリペプチドの検出は、抗がん療法での治療から利益を得ることができる個体を特定するために使用され得る。
【選択図】図２Ｂ

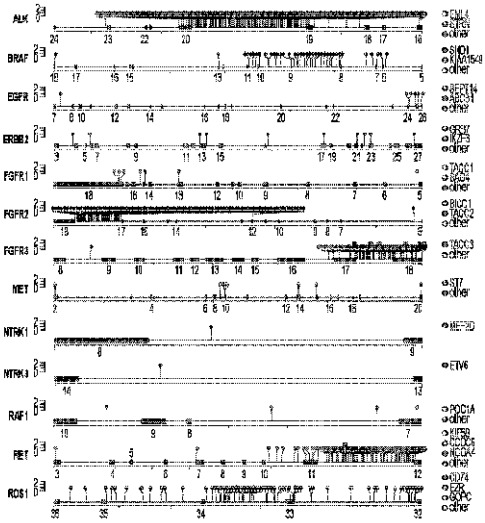


FIG. 2B

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗がん療法を含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を特定する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含み、
前記試料における前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの検出が、前記個体を、前記抗がん療法を含む前記治療から利益を得ることができる個体として特定する、方法。
【請求項２】
がんを有する個体のための治療を選択する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含み、
前記試料における前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの検出が、前記個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、方法。
【請求項３】
がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定する方法であって、
（ａ）前記個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、
（ｂ）前記試料における前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの検出に少なくとも部分的に基づいて前記個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することであって、前記１つ以上の治療選択肢が、抗がん療法を含む、生成することと、を含む、方法。
【請求項４】
がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定する方法であって、
（ａ）前記個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコード

された融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することと、
（ｂ）前記知識に少なくとも部分的に基づいて、前記個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することであって、前記１つ以上の治療選択肢が抗がん療法を含む、レポートを生成することと、を含む、方法。
【請求項５】
がんを有する個体のための治療を選択する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、
前記知識の前記取得に応答して、（ｉ）前記個体が、抗がん療法を含む治療を受容する候補として分類され、かつ／又は（ｉｉ）前記個体が、抗がん療法を含む治療に応答する可能性が高いとして特定される、方法。
【請求項６】
がんを有する個体の生存を予測する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、
前記知識の前記取得に応答して、前記個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測される、方法。
【請求項７】
抗がん療法を含む治療で治療されたがんを有する個体の生存を予測する方法であって、前記方法が、前記個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、

前記知識の前記取得に応答して、前記個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドを示さないがんを有する個体と比較してより長い生存を有すると予測される、方法。

【請求項８】

がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、

（ａ）がんを有する個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、

（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することと、

（ｂ）前記知識に応答して、有効量の抗がん療法を含む治療を前記個体に投与することと、を含む、方法。

【請求項９】

がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、前記方法が、がんを有する個体に、有効量の抗がん療法を含む治療を投与することを含み、前記抗がん療法が、前記個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することに応答して投与され、

（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法。

【請求項１０】

がんを有する個体を監視、評価、又はスクリーニングする方法であって、前記方法が、前記個体からの試料における融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、

（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、

前記知識の前記取得に応答して、前記個体が、前記個体に投与された以前の抗がん療法に対する獲得抵抗性を有すると予測され、前記個体が、抗がん療法に応答すると予測され、かつ／又は前記個体が、前記融合核酸分子若しくは前記融合核酸分子によってコードさ

れた前記融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体と比較して予後不良を有すると予測される、方法。
【請求項１１】
個体におけるがんにおける融合核酸分子又は融合ポリペプチドを評価する方法であって、
（ａ）前記個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、
（ｂ）前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの評価を提供することと、を含む、方法。
【請求項１２】
融合核酸分子又は融合ポリペプチドを検出する方法であって、がんを有する個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含む、方法。
【請求項１３】
個体におけるがんの存在又は非存在を検出する方法であって、前記方法が、
（ａ）前記個体からの試料における前記がんの存在又は非存在を検出することと、
（ｂ）前記個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することであって、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、を含む、方法。
【請求項１４】
前記個体からの試料における前記がんの存在を検出することを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記個体からの試料において、前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの存在を検出することを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】

個体におけるがんの進行又は再発を監視するための方法であって、前記方法が、
（ａ）第１の時点で前記個体から得られた第１の試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、
（ｂ）前記第１の時点後の第２の時点で前記個体から得られた第２の試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、
（ｃ）前記第１の試料及び／又は前記第２の試料における前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの存在又は非存在に少なくとも部分的に基づく前記個体におけるがん進行又はがん再発の評価を提供することと、を含み、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法。

【請求項１７】

前記第１の試料及び／又は前記第２の試料における前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの存在が、前記個体を、がん進行又はがん再発の増加したリスクを有するとして特定する、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

前記方法が、前記第１の試料及び／又は前記第２の試料における前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、前記個体のための治療を選択すること、前記個体に治療を投与すること、前記個体のための治療を調整すること、前記個体のための治療の用量を調整すること、又は前記個体に治療を適用することを更に含み、前記治療が、抗がん療法を含む、請求項１６に記載の方法。

【請求項１９】

融合核酸分子を検出する方法であって、
（ａ）がんを有する個体からの試料から得られた複数の核酸分子を提供することであって、前記複数の核酸分子が、融合核酸分子に対応する核酸分子を含み、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、提供することと、
（ｂ）任意選択的に、１つ以上のアダプターを、前記複数の核酸分子からの１つ以上の核酸分子上に連結することと、
（ｃ）任意選択的に、前記複数の核酸分子からの１つ以上の連結された核酸分子を増幅することと、
（ｄ）任意選択的に、増幅された核酸分子から前記増幅された核酸分子を捕捉することと、
（ｅ）シーケンサーによって、前記捕捉された核酸分子を配列決定して、前記捕捉された核酸分子を表す複数の配列リードを得ることであって、前記複数の配列リードのうちの１つ以上が、前記融合核酸分子に対応する、得ることと、
（ｆ）前記複数の配列リードを分析することと、

（ｇ）前記分析に基づいて、前記試料における前記融合核酸分子の存在又は非存在を検出することと、を含む、方法。
【請求項２０】
１つ以上のプロセッサにおいて、前記複数の配列リードについての配列リードデータを受信することを更に含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記複数の配列リードを前記分析することが、前記１つ以上のプロセッサを使用して、前記融合核酸分子に対応する配列リードの存在又は非存在を特定することを含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記増幅された核酸分子が、１つ以上のベイト分子とのハイブリダイゼーションによって捕捉される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２３】
融合核酸分子を検出する方法であって、
（ａ）がんを有する個体からの試料を提供することであって、前記試料が、複数の核酸分子を含む、提供すること、
（ｂ）前記試料における前記複数の核酸分子から核酸配列決定ライブラリを調製すること、
（ｃ）前記ライブラリを増幅すること、
（ｄ）前記ライブラリにおける融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸分子を選択的に濃縮して、濃縮された試料を産生することであって、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、産生すること、
（ｅ）前記濃縮された試料を配列決定し、それによって、複数の配列リードを生成すること、
（ｆ）前記複数の配列リードを前記融合核酸分子の存在について分析すること、
（ｇ）分析ステップに基づいて、前記個体からの前記試料における前記融合核酸分子の存在又は非存在を検出すること、を含む、方法。
【請求項２４】
前記複数の核酸分子が、がん核酸分子と非がん核酸分子との混合物を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２５】
前記がん核酸分子が、不均一組織生検試料の腫瘍部分に由来し、前記非がん核酸分子が、前記不均一組織生検試料の正常部分に由来する、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記試料が、液体生検試料を含み、前記がん核酸分子が、前記液体生検試料の循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）画分に由来し、前記非がん核酸分子が、前記液体生検試料の非腫瘍及び／又はセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）画分に由来する、請求項２４に記載の方法。
【請求項２７】
前記１つ以上のアダプターが、増幅プライマー、フローセルアダプター配列、基質アダプター配列、又は試料インデックス配列を含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２８】
前記選択的に濃縮することが、（ａ）１つ以上のベイト分子を前記ライブラリと組み合わせ、それによって、前記１つ以上のベイト分子を、前記融合核酸分子に対応するヌクレ

オチド配列を含む１つ以上の核酸分子にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）前記核酸ハイブリッドを単離して、前記濃縮された試料を産生することと、を含む、請求項２３に記載の方法。

【請求項２９】

前記捕捉された核酸分子が、１つ以上のベイト分子へのハイブリダイゼーションによって前記増幅された核酸分子から捕捉される、請求項１９に記載の方法。

【請求項３０】

前記増幅することが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅技法、非ＰＣＲ増幅技法、又は等温増幅技法を実行することを含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項３１】

前記配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項３２】

前記配列決定が、超並列配列決定技法を含み、前記超並列配列決定技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

前記シーケンサーが、次世代シーケンサーを含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項３４】

前記融合核酸分子の存在又は非存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、前記個体についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項３５】

前記個体についての前記ゲノムプロファイルが、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記個体についての前記ゲノムプロファイルが、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３７】

前記方法が、前記生成されたゲノムプロファイルに基づいて、前記個体のための治療を選択すること、前記個体に治療を投与すること、又は前記個体に治療を適用することを更に含み、前記治療が、抗がん療法を含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３８】

前記試料における前記融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項３９】

前記１つ以上のプロセッサによって、前記試料における前記融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む、請求項２１に記載の方法。

【請求項４０】

前記レポートを医療提供者に送信することを更に含む、請求項３８に記載の方法。

【請求項４１】

前記レポートが、コンピュータネットワーク又はピアツーピア接続を介して送信される、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

がんのための候補治療を特定することを必要としている個体においてそれを行う方法であって、前記方法が、前記個体から得られた試料においてＤＮＡ配列決定を実行して、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１のうちの１つ以上、又はそれらの任

意の組み合わせを含む遺伝子の群における配列決定変異プロファイルを決定することを含み、前記配列決定変異プロファイルが、融合核酸分子の存在又は非存在を特定し、
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法。

【請求項４３】
前記候補治療が、抗がん療法を含む、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】
前記試料における前記融合核酸分子の存在が、前記個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】
前記試料における前記融合核酸分子の存在が、前記個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、前記融合核酸分子を含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測する、請求項４３に記載の方法。

【請求項４６】
前記配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む、請求項４２に記載の方法。

【請求項４７】
前記配列決定が、超並列配列決定技法を含み、前記超並列配列決定技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】
前記配列決定変異プロファイルが、切断点又は融合接合部を含む前記融合核酸分子の断片の存在又は非存在を特定する、請求項４２に記載の方法。

【請求項４９】
がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、
（ａ）がんを有する個体からの試料において、融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ｉ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、
（ｂ）有効量の抗がん療法を含む治療を前記個体に投与することと、を含む、方法。

【請求項５０】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子が、表３に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、請求項１に記載の方

法。
【請求項５１】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である、請求項１に記載の方法。
【請求項５２】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、固形腫瘍である、請求項１に記載の方法。
【請求項５３】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、血液悪性腫瘍である、請求項１に記載の方法。
【請求項５４】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、Ｂ細胞がん、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｇｌａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である、請求項１に記載の方法。
【請求項５５】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能（ＮＯＳ）乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺が

ん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである、請求項１に記載の方法。

【請求項５６】

前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表４に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、請求項１に記載の方法。

【請求項５７】

前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表５に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、前記融合核酸分子が、表５に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、請求項１に記載の方法。

【請求項５８】

請求項１に記載の方法であって、

（ｉ）前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、

（ｉｉ）前記融合核酸分子が、表６に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、請求項１に記載の方法。

【請求項５９】

前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項１に記載の方法。

【請求項６０】

前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項１に記載の方法。

【請求項６１】

前記抗がん療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、前記融合核酸分子若しくは前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドを含むがんのための治療、臨床治験において試験されているがんのための治療、標的療法、前記融合核酸分子若しくは前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドを含むがんのための臨床治験において試験されている治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１に記載の方法。

【請求項６２】

前記抗がん療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項１に記載の方法。

【請求項６３】

前記キナーゼ阻害剤が、マルチキナーゼ阻害剤、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥ

Ｔ、若しくはＲＯＳ１特異的阻害剤である、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項６１に記載の方法。
【請求項６５】
前記核酸が、前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項６１に記載の方法。
【請求項６６】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、請求項６１に記載の方法。
【請求項６７】
前記個体からの試料において、１つ以上の遺伝子における塩基置換、短い挿入／欠失（インデル）、コピー数変化、又はゲノム再編成の知識を取得すること、又はそれを検出することを更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６８】
前記個体が、以前の抗がん治療を受容したことがあるか、又は抗がん治療で治療されている、請求項１に記載の方法。
【請求項６９】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、前記抗がん治療に対する前記がんの抵抗性を付与する、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記抗がん治療が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、臨床治験において試験されているがんのための治療、免疫療法、化学療法、標的療法、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項６８に記載の方法。
【請求項７１】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、請求項７０に記載の方法。
【請求項７３】
前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項７４】
前記ＡＬＫ融合核酸分子が、ＡＬＫ融合ポリペプチドをコードする、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、ＡＬＫキナーゼドメイン、又はＡＬＫキナーゼ活性を有するＡＬＫキナーゼドメインの断片を含む、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、ＡＬＫキナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＡＬＫキナーゼ活性が、構成的である、請求項７４に記載の方法。
【請求項７７】

前記コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項７４に記載の方法。
【請求項７８】
前記コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項７４に記載の方法。
【請求項７９】
前記個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｒ７４８Ｋ、Ｔ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、及び／若しくはＤ７６１Ｎアミノ酸置換をもたらす変異、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はそれらの任意の組み合わせである、変異；
（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；
（ｃ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；
（ｄ）ＭＥＴ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＭＥＴ遺伝子増幅、コードされたＭＥＴポリペプチドにおけるＤ１２２８Ｈアミノ酸置換をもたらす変異、又は両方である、変異；
（ｅ）ＮＦ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＮＦ１トランケーションである、変異；
（ｆ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／若しくはＡ１４６Ｐアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｇ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＩ１０３＿Ｋ１０４ｄｅｌ変異をもたらす変異である、変異；
（ｈ）ＡＬＫ変異であって、任意選択的に、前記ＡＬＫ変異が、ＡＬＫ抵抗性変異であり、任意選択的に、前記ＡＬＫ抵抗性変異が、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＧ１２６９Ａ、Ｇ１２０２Ｒ、Ｉ１１７１Ｓ、Ｉ１１７１Ｔ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｔ１１５１Ｍ、Ｓ１２０６Ｙ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｄ１２０３Ｎ、Ｆ１１７４Ｃ、Ｌ１１５２Ｒ、Ｆ１１７４Ｌ、Ｌ１１９８Ｆ、Ｃ１１５６Ｙ、Ｔ１１５１＿Ｌ１１５２ｉｎｓＴ、Ｖ１１８０Ｌ、Ｇ１２０２Ｌ、及び／若しくはＳ１２０６Ａアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、ＡＬＫ変異；あるいは
（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項８０】
前記方法が、前記個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、前記ＡＬＫ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＡＬＫ－ＰＬＥＫＨＡ７融合核酸分子である、請求項７３に記載の方法。
【請求項８１】
前記がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項８０に記載の方法。
【請求項８２】
前記個体が、エルロチニブ、アファチニブ、及び／又はオシメルチニブでのがんの治療を以前に受容していた、請求項８０に記載の方法。
【請求項８３】
前記個体が、エルロチニブでの治療の部分奏効を示し、かつ／又は前記個体が、オシメルチニブでの治療の部分奏効を示した、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項７３に記載の方法。

【請求項８５】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、請求項７３に記載の方法。

【請求項８６】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＮＦ１標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与する、請求項７３に記載の方法。

【請求項８７】

前記方法が、前記個体からの試料において、

（ａ）ＡＬＫ抵抗性変異であって、任意選択的に、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｄ１２０３Ｎ、若しくはＩ１１７１Ｔアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、ＡＬＫ抵抗性変異；及び／あるいは

（ｂ）ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、

前記ＡＬＫ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＡＬＫ－ＨＩＰ１融合核酸分子である、請求項７３に記載の方法。

【請求項８８】

前記試料が、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ及びＩ１１７１Ｎアミノ酸置換、又はコードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＤ１２０３Ｎ及びＩ１１７１Ｔアミノ酸置換をもたらす１つ以上のＡＬＫ遺伝子変異を含む、請求項８７に記載の方法。

【請求項８９】

前記試料が、ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異を含む、請求項８８に記載の方法。

【請求項９０】

前記がんが、原発不明がん腫である、請求項８７に記載の方法。

【請求項９１】

前記抗がん療法が、ＡＬＫ標的療法である、請求項７３に記載の方法。

【請求項９２】

前記ＡＬＫ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＡＬＫ標的療法、臨床治験において試験されているＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項９１に記載の方法。

【請求項９３】

前記ＡＬＫ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項９１に記載の方法。

【請求項９４】
前記ＡＬＫ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項９１に記載の方法。
【請求項９５】
前記ＡＬＫ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＡＬＫ特異的阻害剤である、請求項９３に記載の方法。
【請求項９６】
前記キナーゼ阻害剤が、ＡＬＫポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項９３に記載の方法。
【請求項９７】
前記ＡＬＫ標的療法が、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブ、エンサルチニブ（Ｘ－３９６）、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－００５）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ＡＺＤ３４６３、ＣＥＰ－３７４４０、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ＡＳＰ３０２６、ＫＲＣＡ－０００８、ＴＱ－Ｂ３１３９、ＴＰＸ－０１３１、ＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）、ＣＴ－７０７、ＷＸ－０５９３、アルコチニブ、ＳＩＭ１８０３－１Ａ、ＰＬＢ１００３、ＳＡＦ－１８９ｓ、ＰＦ０３４４６９６２、ＴＱ－Ｂ３１０１、ＡＰＧ－２４４９、Ｘ－３７６、ＣＥＰ－２８１２２、及びＧＳＫ１８３８７０５Ａのうちの１つ以上を含む、請求項９１に記載の方法。
【請求項９８】
前記核酸が、前記ＡＬＫ融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項９２に記載の方法。
【請求項９９】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項９２に記載の方法。
【請求項１００】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項９２に記載の方法。
【請求項１０１】
前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項１０２】
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドをコードする、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
前記コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、ＢＲＡＦキナーゼドメイン、又はＢＲＡＦキナーゼ活性を有するＢＲＡＦキナーゼドメインの断片を含む、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、ＢＲＡＦキナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＢＲＡＦキナーゼ活性が、構成的である、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０５】
前記コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０６】
前記コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０７】
前記個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、並

びに／又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ、Ｓ４９２Ｒ、及び／若しくはＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；
（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＭＥＴ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＭＥＴ遺伝子増幅である、変異；
（ｅ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ若しくはＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異、及び／又はＩ１１１Ｔ若しくはＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｆ）ＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｇ）ＮＦ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、Ｆ９４５ｆｓ＊９変異である、変異；
（ｈ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは
（ｉ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０８】
前記方法が、前記個体からの試料において、
ＥＧＦＲ遺伝子増幅；並びに
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＳＮＤ１融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０９】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；並びに
ＭＥＴ遺伝子増幅の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＺＣ３ＨＡＶ１融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１１０】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；

コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ変異及び／又はＩ１１１Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異；並びに
ＮＦ１遺伝子におけるＦ９４５ｆｓ＊９変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＭＫＲＮ１融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１１１】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＤＥＮＮＤ２Ａ融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１１２】
前記がんが、フォリン酸、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）；５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）；並びに／又はレゴラフェニブで以前に治療されていた、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１３】
前記方法が、前記個体からの試料において、
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；及び
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＴＲＩＭ２４融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１１４】
前記がんが、結腸直腸がんである、請求項１０８に記載の方法。
【請求項１１５】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；
コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ－ＧＯＬＧＡ３融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１１６】
前記がんが、結腸直腸がんである、請求項１１５に記載の方法。
【請求項１１７】
前記がんが、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリ

ン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた、請求項１１５に記載の方法。

【請求項１１８】

前記方法が、前記個体からの試料において、

コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；

コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに

コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、

前記ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＡＫＡＰ９融合核酸分子である、請求項１０１に記載の方法。

【請求項１１９】

前記がんが、結腸直腸がんである、請求項１１８に記載の方法。

【請求項１２０】

前記がんが、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた、請求項１１８に記載の方法。

【請求項１２１】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項１０１に記載の方法。

【請求項１２２】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、請求項１０１に記載の方法。

【請求項１２３】

前記抗がん療法が、ＢＲＡＦ標的療法である、請求項１０１に記載の方法。

【請求項１２４】

前記ＢＲＡＦ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＢＲＡＦ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ標的療法、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２５】

前記ＢＲＡＦ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２６】

前記ＢＲＡＦ標的療法が、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２７】

前記ＢＲＡＦ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＢＲＡＦ特異的阻害剤である、請求項１２３に記載の方法。

【請求項１２８】
前記キナーゼ阻害剤が、ＢＲＡＦポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項１２５に記載の方法。
【請求項１２９】
前記ＢＲＡＦ標的療法が、ソラフェニブ、ＰＬＸ４７２０、ＰＬＸ－３６０３、ダブラフェニブ（ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＧＤＣ－０８７９、ＲＡＦ２６５、ＸＬ２８１、ＡＲＱ７３６、ＢＡＹ７３－４５０６、ベムラフェニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、レゴラフェニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、又はＢＡＹ　４３－９００６のうちの１つ以上を含む、請求項１２３に記載の方法。
【請求項１３０】
前記核酸が、前記ＢＲＡＦ融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項１２４に記載の方法。
【請求項１３１】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１２４に記載の方法。
【請求項１３２】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項１２４に記載の方法。
【請求項１３３】
前記融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＥＧＦＲ融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項１３４】
前記ＥＧＦＲ融合核酸分子が、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドをコードする、請求項１３３に記載の方法。
【請求項１３５】
前記コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲキナーゼドメイン、又はＥＧＦＲキナーゼ活性を有するＥＧＦＲキナーゼドメインの断片を含む、請求項１３４に記載の方法。
【請求項１３６】
前記コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲキナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲキナーゼ活性が、構成的である、請求項１３４に記載の方法。
【請求項１３７】
前記コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項１３４に記載の方法。
【請求項１３８】
前記コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項１３４に記載の方法。
【請求項１３９】
前記個体からの試料において、
（ａ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｂ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは
（ｃ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項１３３に記載の方法。

【請求項１４０】
前記方法が、前記個体からの試料において、
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；並びに／あるいは
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＥＧＦＲ－ＰＤＥ７Ａ融合核酸分子である、請求項１３３に記載の方法。
【請求項１４１】
前記抗がん療法が、ＥＧＦＲ標的療法である、請求項１３３に記載の方法。
【請求項１４２】
前記ＥＧＦＲ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＧＦＲ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ標的療法、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４３】
前記ＥＧＦＲ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４４】
前記ＥＧＦＲ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４５】
前記ＥＧＦＲ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＥＧＦＲ特異的阻害剤である、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４６】
前記キナーゼ阻害剤が、ＥＧＦＲポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項１４３に記載の方法。
【請求項１４７】
前記ＥＧＦＲ標的療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ、又はエルロチニブのうちの１つ以上を含む、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４８】
前記核酸が、前記ＥＧＦＲ融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項１４２に記載の方法。
【請求項１４９】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１４２に記載の方法。
【請求項１５０】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項１４２に記載の方法。
【請求項１５１】

前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＥＲＢＢ２融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項１５２】
前記ＥＲＢＢ２融合核酸分子が、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドをコードする、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５３】
前記コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、ＥＲＢＢ２キナーゼドメイン、又はＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有するＥＲＢＢ２キナーゼドメインの断片を含む、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５４】
前記コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、ＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＥＲＢＢ２キナーゼ活性が、構成的である、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５５】
前記コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５６】
前記コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５７】
前記抗がん療法が、ＥＲＢＢ２標的療法である、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５８】
前記ＥＲＢＢ２標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２標的療法、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１５９】
前記ＥＲＢＢ２標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１６０】
前記ＥＲＢＢ２標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１６１】
前記ＥＲＢＢ２標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＥＲＢＢ２特異的阻害剤である、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１６２】
前記キナーゼ阻害剤が、ＥＲＢＢ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項１５９に記載の方法。
【請求項１６３】
前記ＥＲＢＢ２標的療法が、アファチニブ、ＴＡＫ－２８５、ネラチニブ、ダコミチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、ＢＭＳ－５９９６２６、ペリチニブ、ＣＰ－７２４７１４、ラパチニブ、ＴＡＫ－１６５、ＡＲＲＹ－３８０、ＡＺＤ８９３１、ＡＶ－２０３、ＡＭＧ－８８８、ＭＭ－１１１、ＭＭ－１２１、ＭＭ－１４１、ＬＪＭ７１６、ＲＥＧＮ１４００、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、ＲＧ７１１６、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン（Ｔ－ＤＭ１）、ペルツズマブ、又はＡＰＣ　８０２４のうちの１つ以上を含む、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１６４】
前記核酸が、前記ＥＲＢＢ２融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項１５８に記載の方法。

【請求項１６５】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６６】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６７】
前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ１融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項１６８】
前記ＦＧＦＲ１融合核酸分子が、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドをコードする、請求項１６７に記載の方法。
【請求項１６９】
前記コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ１キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ１キナーゼドメインの断片を含む、請求項１６８に記載の方法。
【請求項１７０】
前記コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＦＧＦＲ１キナーゼ活性が、構成的である、請求項１６８に記載の方法。
【請求項１７１】
前記コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項１６８に記載の方法。
【請求項１７２】
前記コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項１６８に記載の方法。
【請求項１７３】
前記抗がん療法が、ＦＧＦＲ１標的療法である、請求項１６７に記載の方法。
【請求項１７４】
前記ＦＧＦＲ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１７３に記載の方法。
【請求項１７５】
前記ＦＧＦＲ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項１７３に記載の方法。
【請求項１７６】
前記ＦＧＦＲ１標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項１７３に記載の方法。
【請求項１７７】
前記ＦＧＦＲ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ１特異的阻害剤である、請求項１７３に記載の方法。
【請求項１７８】
前記キナーゼ阻害剤が、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項１７５に記載の方法。
【請求項１７９】
前記ＦＧＦＲ１標的療法が、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ

（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３）、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、パゾパニブ、レゴラフェニブ、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む、請求項１７３に記載の方法。

【請求項１８０】

前記核酸が、前記ＦＧＦＲ１融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項１７４に記載の方法。

【請求項１８１】

前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１７４に記載の方法。

【請求項１８２】

前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項１７４に記載の方法。

【請求項１８３】

前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ２融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。

【請求項１８４】

前記ＦＧＦＲ２融合核酸分子が、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドをコードする、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１８５】

前記コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ２キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ２キナーゼドメインの断片を含む、請求項１８４に記載の方法。

【請求項１８６】

前記コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＦＧＦＲ２キナーゼ活性が、構成的である、請求項１８４に記載の方法。

【請求項１８７】

前記コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項１８４に記載の方法。

【請求項１８８】

前記コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項１８４に記載の方法。

【請求項１８９】

前記個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｌ８３３Ｖ、及び／又はＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらす、ＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９０】

前記個体が、エルロチニブでのがんの治療を以前に受容したことがある、請求項１８９に記載の方法。

【請求項１９１】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプ

チドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９２】

前記融合核酸分子及び／又は前記コードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９３】

前記抗がん療法が、ＦＧＦＲ２標的療法である、請求項１８３に記載の方法。

【請求項１９４】

前記ＦＧＦＲ２標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９５】

前記ＦＧＦＲ２標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９６】

前記ＦＧＦＲ２標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９７】

前記ＦＧＦＲ２標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ２特異的阻害剤である、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９８】

前記キナーゼ阻害剤が、ＦＧＦＲ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項１９５に記載の方法。

【請求項１９９】

前記ＦＧＦＲ２標的療法が、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ホルモノネチン、ＲＯ４３８３５９６、Ｋｉ２３０５７、ＳＵ５４０２、ＲＬＹ－４００８、パゾパニブ、レゴラフェニブ、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む、請求項１９３に記載の方法。

【請求項２００】

前記核酸が、前記ＦＧＦＲ２融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項１９４に記載の方法。

【請求項２０１】

前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１９４に記載の方法。

【請求項２０２】

前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項１９４に記載の方法。

【請求項２０３】

前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ３融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。

【請求項２０４】

前記ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドをコードする、請求項２０３に記載の方法。

【請求項２０５】

前記コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ３キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ３キナーゼドメインの断片を含む、請求項２０４に記載の方法。

【請求項２０６】

前記コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＦＧＦＲ３キナーゼ活性が、構成的である、請求項２０４に記載の方法。

【請求項２０７】

前記コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項２０４に記載の方法。

【請求項２０８】

前記コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項２０４に記載の方法。

【請求項２０９】

前記個体からの試料において、

（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｇ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；

（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；

（ｃ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；

（ｄ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；

（ｅ）ＡＫＴ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは

（ａ）～（ｅ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項２０３に記載の方法。

【請求項２１０】

前記方法が、前記個体からの試料において、

（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；

（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ

６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＡＫＴ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｆ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｇ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｈ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２１１】
前記がんが、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、又は乳がんである、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１２】
前記試料が、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失を含む、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１３】
前記試料が、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ及び／又はＥ７０９Ｋアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異を含む、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１４】
前記個体が、アファチニブ及び／又はセツキシマブでのがんの治療を以前に受容していた、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１５】
前記個体が、アファチニブ及び／又はセツキシマブでの治療中に又はその後に、安定した疾患を経験した、請求項２１４に記載の方法。
【請求項２１６】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；
コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２１７】

前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２１６に記載の方法。
【請求項２１８】
前記がんが、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた、請求項２１６に記載の方法。
【請求項２１９】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２２０】
前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２１９に記載の方法。
【請求項２２１】
前記がんが、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた、請求項２１９に記載の方法。
【請求項２２２】
前記試料が、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異を含み、前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２１１に記載の方法。
【請求項２２３】
前記試料が、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子を含み、前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２１１に記載の方法。
【請求項２２４】
前記個体が、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブでのがんの治療を以前に受容していた、請求項２２２に記載の方法。
【請求項２２５】
前記個体からの試料において、ＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、請求項２２２に記載の方法。
【請求項２２６】
前記試料が、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異、並びにコードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらすＡＫＴ１遺伝子変異を含み、前記がんが、乳がんである、請求項２１１に記載の方法。
【請求項２２７】
前記がんが、エストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）及び／又はプロゲステロン受容体陽性（ＰＲ＋）である、請求項２２６に記載の方法。
【請求項２２８】
前記がんが、エベロリムス、デノスマブ、及び／又はフルベストラントで以前に治療されていた、請求項２２６に記載の方法。

【請求項２２９】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ホルモン抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与する、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２３０】
前記方法が、前記個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／若しくはＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；
（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）及び（ｂ）の両方の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＡＤＤ１融合核酸分子である、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２３１】
前記がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項２３０に記載の方法。
【請求項２３２】
前記試料が、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／又はＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子変異を含む、請求項２３１に記載の方法。
【請求項２３３】
前記個体が、オシメルチニブでのがんの治療を以前に受容していた、請求項２３２に記載の方法。
【請求項２３４】
前記個体が、オシメルチニブでの治療中に又はその後に、安定した疾患を経験した、請求項２３３に記載の方法。
【請求項２３５】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２３６】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２３７】
前記抗がん療法が、ＦＧＦＲ３標的療法である、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２３８】
前記ＦＧＦＲ３標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３標的療法、臨床治験において試験されて

いるＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項２３７に記載の方法。
【請求項２３９】
前記ＦＧＦＲ３標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項２３７に記載の方法。
【請求項２４０】
前記ＦＧＦＲ３標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項２３７に記載の方法。
【請求項２４１】
前記ＦＧＦＲ３標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ３特異的阻害剤である、請求項２３７に記載の方法。
【請求項２４２】
前記キナーゼ阻害剤が、ＦＧＦＲ３ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項２３９に記載の方法。
【請求項２４３】
前記ＦＧＦＲ３標的療法が、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ＰＫＣ４１２、ボファタマブ（Ｂ－７０）、パゾパニブ、又はＭＦＧＲ１８７７Ｓのうちの１つ以上を含む、請求項２３７に記載の方法。
【請求項２４４】
前記核酸が、前記ＦＧＦＲ３融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項２３８に記載の方法。
【請求項２４５】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項２３８に記載の方法。
【請求項２４６】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項２３８に記載の方法。
【請求項２４７】
前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項２４８】
前記ＭＥＴ融合核酸分子が、ＭＥＴ融合ポリペプチドをコードする、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２４９】
前記コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、ＭＥＴキナーゼドメイン、又はＭＥＴキナーゼ活性を有するＭＥＴキナーゼドメインの断片を含む、請求項２４８に記載の方法。
【請求項２５０】
前記コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、ＭＥＴキナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＭＥＴキナーゼ活性が、構成的である、請求項２４８に記載の方法。
【請求項２５１】
前記コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項２４８に記載の方法。

【請求項２５２】
前記コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項２４８に記載の方法。
【請求項２５３】
前記個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／若しくはＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；並びに／あるいは
（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２５４】
前記方法が、前記個体からの試料において、
ＥＧＦＲ遺伝子増幅；コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異；並びに
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＭＥＴ融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ－ＳＮＲＮＰ７０融合核酸分子である、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２５５】
前記個体からの試料において、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５６】
前記個体が、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブでのがんの治療を以前に受容していた、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５７】
前記方法が、前記個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子増幅；及び野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、前記ＭＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＭＥＴ－ＣＡＰＺＡ２融合核酸分子である、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２５８】
前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５９】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２６０】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブ

である、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２６１】
前記抗がん療法が、ＭＥＴ標的療法である、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２６２】
前記ＭＥＴ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＭＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＭＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＭＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項２６１に記載の方法。
【請求項２６３】
前記ＭＥＴ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項２６１に記載の方法。
【請求項２６４】
前記ＭＥＴ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項２６１に記載の方法。
【請求項２６５】
前記ＭＥＴ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＭＥＴ特異的阻害剤である、請求項２６１に記載の方法。
【請求項２６６】
前記キナーゼ阻害剤が、ＭＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２６７】
前記ＭＥＴ標的療法が、ＰＨＡ－６６５７５２、クリゾチニブ、カボザンチニブ、又はカプマチニブ（ＩＮＣ２８０）を含む、請求項２６１に記載の方法。
【請求項２６８】
前記核酸が、前記ＭＥＴ融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項２６２に記載の方法。
【請求項２６９】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項２６２に記載の方法。
【請求項２７０】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項２６２に記載の方法。
【請求項２７１】
前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項２７２】
前記ＲＡＦ１融合核酸分子が、ＲＡＦ１融合ポリペプチドをコードする、請求項２７１に記載の方法。
【請求項２７３】
前記コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、ＲＡＦ１キナーゼドメイン、又はＲＡＦ１キナーゼ活性を有するＲＡＦ１キナーゼドメインの断片を含む、請求項２７２に記載の方法。
【請求項２７４】
前記コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、ＲＡＦ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＲＡＦ１キナーゼ活性が、構成的である、請求項２７２に記載の方法。
【請求項２７５】
前記コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項２７２に記載の方法。

【請求項２７６】
前記コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項２７２に記載の方法。
【請求項２７７】
前記個体からの試料において、
（ａ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｂ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／若しくはＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは
（ｆ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項２７１に記載の方法。
【請求項２７８】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；
コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
前記ＲＡＦ１融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１－ＳＹＮ２融合核酸分子である、請求項２７７に記載の方法。
【請求項２７９】
前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２７８に記載の方法。
【請求項２８０】
前記がんが、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた、請求項２７８に記載の方法。
【請求項２８１】
前記方法が、前記個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに

コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、

前記ＲＡＦ１融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１融合核酸分子である、請求項２７７に記載の方法。

【請求項２８２】

前記がんが、結腸直腸がんである、請求項２８１に記載の方法。

【請求項２８３】

前記がんが、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた、請求項２８１に記載の方法。

【請求項２８４】

前記抗がん療法が、ＲＡＦ１標的療法である、請求項２７１に記載の方法。

【請求項２８５】

前記ＲＡＦ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＡＦ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＡＦ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＡＦ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項２８４に記載の方法。

【請求項２８６】

前記ＲＡＦ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項２８４に記載の方法。

【請求項２８７】

前記ＲＡＦ１標的療法が、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である、請求項２８４に記載の方法。

【請求項２８８】

前記ＲＡＦ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＡＦ１特異的阻害剤である、請求項２８４に記載の方法。

【請求項２８９】

前記キナーゼ阻害剤が、ＲＡＦ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項２８６に記載の方法。

【請求項２９０】

前記ＲＡＦ１標的療法が、ソラフェニブ（ＢＡＹ４９－９００６）、ビニメチニブ、コビメチニブ、レゴラフェニブ、トラメチニブ、又はＲＡＦ２６５のうちの１つ以上を含む、請求項２８４に記載の方法。

【請求項２９１】

前記核酸が、前記ＲＡＦ１融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項２８５に記載の方法。

【請求項２９２】

前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項２８５に記載の方法。

【請求項２９３】

前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項２８５に記載の方法。

【請求項２９４】

前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。

【請求項２９５】

前記ＲＥＴ融合核酸分子が、ＲＥＴ融合ポリペプチドをコードする、請求項２９４に記

載の方法。
【請求項２９６】
前記コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、ＲＥＴキナーゼドメイン、又はＲＥＴキナーゼ活性を有するＲＥＴキナーゼドメインの断片を含む、請求項２９５に記載の方法。
【請求項２９７】
前記コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、ＲＥＴキナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＲＥＴキナーゼ活性が、構成的である、請求項２９５に記載の方法。
【請求項２９８】
前記コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項２９５に記載の方法。
【請求項２９９】
前記コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項２９５に記載の方法。
【請求項３００】
前記個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらす変異、あるいは両方である、変異；
（ｂ）ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＰＴＥＮ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）～（ｅ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、請求項２９４に記載の方法。
【請求項３０１】
前記方法が、前記個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、前記ＲＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＥＲＣ１融合核酸分子である、請求項２９４に記載の方法。
【請求項３０２】
前記方法が、前記個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、及びコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、前記ＲＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＮＣＯＡ４融合核酸分子である、請求項２９４に記載の方法。
【請求項３０３】
前記個体が、オシメルチニブで以前に治療されていた、請求項３０２に記載の方法。
【請求項３０４】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項２９４に記載の方法。
【請求項３０５】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する前記がんの抵抗性を付与し、任意選択的に、前

記ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、請求項２９４に記載の方法。

【請求項３０６】

前記方法が、前記個体からの試料において、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異；コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異；コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；並びにコードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらすＰＴＥＮ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、前記ＲＥＴ融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１融合核酸分子である、請求項２９４に記載の方法。

【請求項３０７】

前記がんが、乳がんである、請求項３０６に記載の方法。

【請求項３０８】

前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＰＩ３Ｋ標的療法に対する前記がんの抵抗性を付与する、請求項２９４に記載の方法。

【請求項３０９】

前記方法が、前記個体からの試料において、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／又はＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、前記ＲＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＣＣＤＣ６融合核酸分子である、請求項２９４に記載の方法。

【請求項３１０】

前記抗がん療法が、ＲＥＴ標的療法である、請求項２９４に記載の方法。

【請求項３１１】

前記ＲＥＴ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＲＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項３１０に記載の方法。

【請求項３１２】

前記ＲＥＴ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項３１０に記載の方法。

【請求項３１３】

前記ＲＥＴ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項３１０に記載の方法。

【請求項３１４】

前記ＲＥＴ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＥＴ特異的阻害剤である、請求項３１０に記載の方法。

【請求項３１５】

前記キナーゼ阻害剤が、ＲＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項３１２に記載の方法。

【請求項３１６】

前記ＲＥＴ標的療法が、セルペルカチニブ、プラルセチニブ、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、又は

バンデタニブのうちの１つ以上を含む、請求項３１０に記載の方法。
【請求項３１７】
前記核酸が、前記ＲＥＴ融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項３１１に記載の方法。
【請求項３１８】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項３１１に記載の方法。
【請求項３１９】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項３１１に記載の方法。
【請求項３２０】
前記融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＯＳ１融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。
【請求項３２１】
前記ＲＯＳ１融合核酸分子が、ＲＯＳ１融合ポリペプチドをコードする、請求項３２０に記載の方法。
【請求項３２２】
前記コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、ＲＯＳ１キナーゼドメイン、又はＲＯＳ１キナーゼ活性を有するＲＯＳ１キナーゼドメインの断片を含む、請求項３２１に記載の方法。
【請求項３２３】
前記コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、ＲＯＳ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＲＯＳ１キナーゼ活性が、構成的である、請求項３２１に記載の方法。
【請求項３２４】
前記コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項３２１に記載の方法。
【請求項３２５】
前記コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項３２１に記載の方法。
【請求項３２６】
前記個体からの試料において、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異であって、任意選択的に、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、請求項３２０に記載の方法。
【請求項３２７】
前記ＲＯＳ１融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＯＳ１－ＧＯＰＣ融合核酸分子であり、前記試料が、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異を含む、請求項３２６に記載の方法。
【請求項３２８】
前記融合核酸分子及び／又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドが、ＰＩ３Ｋ標的療法に対する前記がんの抵抗性を付与する、請求項３２０に記載の方法。
【請求項３２９】
前記抗がん療法が、ＲＯＳ１標的療法である、請求項３２０に記載の方法。
【請求項３３０】
前記ＲＯＳ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＯＳ１再編成がんのための治療、

臨床治験において試験されているＲＯＳ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＯＳ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項３２９に記載の方法。

【請求項３３１】

前記ＲＯＳ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項３２９に記載の方法。

【請求項３３２】

前記ＲＯＳ１標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項３２９に記載の方法。

【請求項３３３】

前記ＲＯＳ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＯＳ１特異的阻害剤である、請求項３２９に記載の方法。

【請求項３３４】

前記キナーゼ阻害剤が、ＲＯＳ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項３３１に記載の方法。

【請求項３３５】

前記ＲＯＳ１標的療法が、クリゾチニブ、ロルラチニブ、ＴＱ－Ｂ３１３９、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、ブリグチニブ、カボザンチニブ、セリチニブ、又はエヌトレクチニブのうちの１つ以上を含む、請求項３２９に記載の方法。

【請求項３３６】

前記核酸が、前記ＲＯＳ１融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項３３０に記載の方法。

【請求項３３７】

前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項３３０に記載の方法。

【請求項３３８】

前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項３３０に記載の方法。

【請求項３３９】

前記融合核酸分子が、表２及び６のうちのいずれかに列挙されるＮＴＲＫ１融合核酸分子である、請求項１に記載の方法。

【請求項３４０】

前記ＮＴＲＫ１融合核酸分子が、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドをコードする、請求項３３９に記載の方法。

【請求項３４１】

前記コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、ＮＴＲＫ１キナーゼドメイン、又はＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有するＮＴＲＫ１キナーゼドメインの断片を含む、請求項３４０に記載の方法。

【請求項３４２】

前記コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、ＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、前記ＮＴＲＫ１キナーゼ活性が、構成的である、請求項３４０に記載の方法。

【請求項３４３】

前記コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、発がん性である、請求項３４０に記載の方法。

【請求項３４４】

前記コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、請求項３４０に記載の方法。

【請求項３４５】

前記抗がん療法が、ＮＴＲＫ１標的療法である、請求項３３９に記載の方法。
【請求項３４６】
前記ＮＴＲＫ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１標的療法、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項３４５に記載の方法。
【請求項３４７】
前記ＮＴＲＫ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、請求項３４５に記載の方法。
【請求項３４８】
前記ＮＴＲＫ１標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項３４５に記載の方法。
【請求項３４９】
前記ＮＴＲＫ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＮＴＲＫ１特異的阻害剤である、請求項３４５に記載の方法。
【請求項３５０】
前記キナーゼ阻害剤が、ＮＴＲＫ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、請求項３４７に記載の方法。
【請求項３５１】
前記ＮＴＲＫ１標的療法が、アルチラチニブ（ＤＣＣ－２７０１）、ＡＧ　８７９（チロホスチンＡＧ　８７９）、抗ＴｒＫ抗体、ＡＲＲＹ　９５４、ＡＲ５２３、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ベンゾトリアゾール、ＣＥＰ－２５６３、ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）、エヌトレクチニブ、ＤＳ－６０５１、ＧＮＦ　５８３７、ＧＷ　４４１７５６、インデノピロロカルボアゾール１２ａ、イソチアゾール５ｎ、ラロトレクチニブ、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、セリトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１９５）、大環状化合物、ＯＮＯ－５３９０５５６、オキシインドール３、ペグカントラチニブ（ＳＮＡ－１２０）、ＰＨＡ－８４８１２５、ＰＬＸ７４８６、ピラゾール誘導体、ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、ピリドカルバゾール、ピリドキナゾリニル、ピリドトリアゾール、ピロリジニルチオ尿素、ピロリジニル尿素、ピロロ［２；３－ｄ］ピリミジン、キナゾリニル、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、Ｒｏ　０８－２７５０、置換ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ＳＮＡ－１２５、タビレルミド、チアゾール２０ｈ、Ｆ１７７５２、カボザンチニブ（ＸＬ１８４）、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ドビチニブ、ＯＮＯ－７５７９、又はＶＭＤ－９２８のうちの１つ以上を含む、請求項３４５に記載の方法。
【請求項３５２】
前記核酸が、前記ＮＴＲＫ１融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの発現を阻害する、請求項３４６に記載の方法。
【請求項３５３】
前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項３４６に記載の方法。
【請求項３５４】
前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項３４６に記載の方法。
【請求項３５５】
前記治療又は前記１つ以上の治療選択肢が、追加の抗がん療法を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３５６】

前記追加の抗がん療法が、小分子阻害剤、化学療法剤、がん免疫療法、抗体、細胞療法、核酸、手術、放射線療法、抗血管新生療法、抗ＤＮＡ修復療法、抗炎症療法、抗腫瘍剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、ワクチン、小分子アゴニスト、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を含む、請求項３５５に記載の方法。

【請求項３５７】

前記細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、請求項３５６に記載の方法。

【請求項３５８】

前記核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、請求項３５６に記載の方法。

【請求項３５９】

前記個体からの前記試料を得ることを更に含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３６０】

前記試料が、前記がんから得られる、請求項１に記載の方法。

【請求項３６１】

前記試料が、組織生検試料、液体生検試料、又は正常対照を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３６２】

前記試料が、腫瘍生検、腫瘍検体、又は循環腫瘍細胞からのものである、請求項３６１に記載の方法。

【請求項３６３】

前記試料が、液体生検試料であり、かつ血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３６４】

前記試料が、前記がんからの細胞及び／又は核酸を含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３６５】

前記試料が、前記がんからのｍＲＮＡ、ＤＮＡ、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、セルフリーＤＮＡ、又はセルフリーＲＮＡを含む、請求項３６４に記載の方法。

【請求項３６６】

前記試料が、液体生検試料であり、かつ循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含む、請求項３６３に記載の方法。

【請求項３６７】

前記試料が、液体生検試料であり、かつセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項３６３に記載の方法。

【請求項３６８】

前記個体からの組織生検試料、液体生検試料、又は組織生検試料及び液体生検試料の両方において、前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３６９】

前記知識を取得することが、前記試料において、前記融合核酸分子又は前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドを検出することを含む、請求項４に記載の方法。

【請求項３７０】

前記検出することが、切断点又は融合接合部を含む前記融合核酸分子の断片を検出する

ことを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３７１】
前記融合核酸分子が、前記試料において、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応制限断片長多型（ＰＣＲ－ＲＦＬＰ）アッセイ、リアルタイムＰＣＲ、スクリーニング分析、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、スペクトル核型決定、多色ＦＩＳＨ（ｍＦＩＳＨ）、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、配列特異的プライミング（ＳＳＰ）ＰＣＲ、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、質量分析遺伝子型決定、又は配列決定のうちの１つ以上によって検出される、請求項１に記載の方法。
【請求項３７２】
前記配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法を含み、任意選択的に、前記超並列配列決定（ＭＰＳ）技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、請求項３７１に記載の方法。
【請求項３７３】
前記融合核酸分子によってコードされた前記融合ポリペプチドを検出することが、切断点又は融合接合部を含む前記融合核酸分子の断片によってコードされた前記融合ポリペプチドの一部分を検出することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３７４】
前記融合ポリペプチドが、前記試料において、イムノブロッティング、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫組織化学、又は質量分析のうちの１つ以上によって検出される、請求項１に記載の方法。
【請求項３７５】
前記方法が、前記融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む前記試料における１つ以上の核酸を選択的に濃縮することを更に含み、前記選択的に濃縮することが、濃縮された試料を産生する、請求項１に記載の方法。
【請求項３７６】
前記選択的に濃縮することが、（ａ）１つ以上のベイト分子を前記試料と組み合わせ、それによって、前記１つ以上のベイト分子を、前記融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む前記試料における１つ以上の核酸にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）前記核酸ハイブリッドを単離して、前記濃縮された試料を産生することと、を含む、請求項３７５に記載の方法。
【請求項３７７】
前記１つ以上のベイト分子が、前記融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列にハイブリダイズするように構成された捕捉核酸分子を含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項３７８】
前記捕捉核酸分子が、約１０～約３０個のヌクレオチド、約５０～約１０００個のヌクレオチド、約１００～約５００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、又は約１００～約２００個のヌクレオチドを含む、請求項３７７に記載の方法。
【請求項３７９】
前記１つ以上のベイト分子が、アフィニティー試薬又は検出試薬にコンジュゲートしている、請求項２２に記載の方法。
【請求項３８０】
前記アフィニティー試薬が、抗体、抗体断片、若しくはビオチンであるか、又は前記検出試薬が、蛍光性マーカーである、請求項３７９に記載の方法。
【請求項３８１】
前記捕捉核酸分子が、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又は混合ＤＮＡ／ＲＮＡ分子を含む、請求項３７７に記載の方法。
【請求項３８２】
前記選択的に濃縮することが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を使用して、前記融合

核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む前記１つ以上の核酸を増幅して、濃縮された試料を産生することを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項３８３】
前記濃縮された試料を配列決定することを更に含む、請求項３７５に記載の方法。
【請求項３８４】
前記個体が、ヒトである、請求項１に記載の方法。
【請求項３８５】
（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは
（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するためのプローブ又はベイトを含む、キット。
【請求項３８６】
表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を含む、核酸分子。
【請求項３８７】
請求項３８６に記載の核酸分子を含む、ベクター。
【請求項３８８】
請求項３８７に記載のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項３８９】
表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分に特異的に結合する、抗体又は抗体断片。
【請求項３９０】
（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分、あるいは
（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分を、表２又は６に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための抗体又は抗体断片を含む、キット。
【請求項３９１】
（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは
（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの

試料において検出するための１つ以上のオリゴヌクレオチドのインビトロ使用。
【請求項３９２】
（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは
（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための１つ以上のオリゴヌクレオチドを含む、キット。
【請求項３９３】
システムであって、
１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、
前記１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、を備え、前記１つ以上のプログラム命令が、前記１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、
（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、前記１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）前記複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である、分析することと、
（ｃ）前記分析に基づいて、前記試料において前記融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている、システム。
【請求項３９４】
方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、前記方法が、
（ａ）前記１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、前記１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）前記１つ以上のプロセッサを使用して、前記複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である、分析することと、
（ｃ）前記１つ以上のプロセッサを使用して、前記分析に基づいて、前記試料において前記融合核酸分子を検出することと、を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項３９５】
前記試料が、がんを有する個体からのものである、請求項３９３に記載のシステム。
【請求項３９６】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子が、表３に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、請求項３９３に記載のシステム。
【請求項３９７】
前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、Ｆ

ＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である、請求項３９５に記載のシステム。

【請求項３９８】

前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、固形腫瘍である、請求項３９５に記載のシステム。

【請求項３９９】

前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、血液悪性腫瘍である、請求項３９５に記載のシステム。

【請求項４００】

前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、Ｂ細胞がん（多発性骨髄腫）、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｇｌａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である、請求項３９５に記載のシステム。

【請求項４０１】

前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）

、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである、請求項３９５に記載のシステム。
【請求項４０２】
（ａ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表４に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであるか、又は
（ｂ）前記融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表５に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、前記融合核酸分子が、表５に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／若しくは切断点２を含むか、若しくはそれらからもたらされる、請求項３９５に記載のシステム。
【請求項４０３】
システムであって、
１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、
前記１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、
を備え、前記１つ以上のプログラム命令が、前記１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、
（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、前記１つ以上の核酸分子が、がんを有する個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）前記複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、分析することと、
（ｃ）前記分析に基づいて、前記試料において前記融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている、システム。
【請求項４０４】
方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、前記方法が、
（ａ）前記１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、前記１つ以上の核酸分子が、がんを有する個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）前記１つ以上のプロセッサを使用して、前記複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、前記融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、前記がんが、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、分析することと、
（ｃ）前記１つ以上のプロセッサを使用して、前記分析に基づいて、前記試料において前記融合核酸分子を検出することと、を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項４０５】
前記融合核酸分子が、表６に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融

合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、請求項４０３に記載のシステム。
【請求項４０６】
前記複数の配列リードが、配列決定によって得られ、任意選択的に、前記配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含み、任意選択的に、前記超並列配列決定技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、請求項３９３に記載のシステム。
【請求項４０７】
前記１つ以上のプログラム命令が、前記１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、前記検出に少なくとも部分的に基づいて、前記試料についてのゲノムプロファイルを生成するように更に構成されている、請求項３９３に記載のシステム。
【請求項４０８】
前記方法が、前記検出に少なくとも部分的に基づいて、前記試料についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む、請求項３９４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項４０９】
前記個体が、前記ゲノムプロファイルに少なくとも部分的に基づく治療を投与される、請求項４０７に記載のシステム。
【請求項４１０】
前記ゲノムプロファイルが、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む、請求項４０７に記載のシステム。
【請求項４１１】
前記ゲノムプロファイルが、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む、請求項４０７に記載のシステム。
【請求項４１２】
がんを治療する又はその進行を遅らせる方法における使用のための抗がん療法であって、前記方法が、個体に前記抗がん療法を投与することを含み、
（ａ）表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、前記個体から得られた試料において検出されるか、あるいは
（ｂ）表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、前記個体から得られた試料において検出され、前記個体が、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する、抗がん療法。
【請求項４１３】
がんを治療する又はその進行を遅らせるための医薬の製造における使用のための抗がん療法であって、前記医薬が、個体に投与され、
（ａ）表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、前記個体から得られた試料において検出されるか、あるいは
（ｂ）表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又

は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は前記融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、前記個体から得られた試料において検出され、前記個体が、表２に列挙される前記ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する、抗がん療法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年１０月２９日に出願された米国特許仮出願第６３／２７３，７９４号の利益を主張し、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

電子配列表の参照

電子配列表の内容（１９７１０２００７６４０ｓｅｑｌｉｓｔ．ｘｍｌ；サイズ：７８，６８０バイト；及び作成日：２０２２年１０月２６日）は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００３】

キナーゼ融合核酸分子及びポリペプチド、そのようなキナーゼ融合核酸分子及びポリペプチドの検出に関連する方法、並びにそれらに関連する診断／治療方法及び使用が、本明細書で提供される。

【背景技術】

【０００４】

遺伝子融合によって活性化されるキナーゼは、確立された発がん性ドライバー及び治療標的であり、造血器悪性腫瘍及び固形腫瘍の両方に関連している。例えば、いくつかのチロシンキナーゼ遺伝子融合（例えば、ＮＴＲＫファミリーのもの）は、いくつかのがんにわたって特定されている。最近、ＮＴＲＫ阻害剤の認可は、多くのがんタイプにわたるＮＴＲＫ融合のための常用診断試験をもたらしている（Ｃｏｃｃｏ ｅｔ ａｌ．（２０１８）Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ，１５：７３１－７４７）。

【０００５】

キナーゼ融合はまた、標的療法での初期治療後の患者において観察されており、これは、キナーゼ融合が、獲得抵抗性（ＡＲ）機構であり得、そのような融合を有する患者が、獲得キナーゼ融合を標的とする戦略から利益を得ることができることを示唆する。例えば、Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｍａｎａｇ Ｒｅｓ（２０１９）１１：６３４３－５１、Ｐｉｏｔｒｏｗｓｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ（２０１８）８（１２）：１５２９－３９、Ｓｃｈｒｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｏｎｃｏｌ（２０１８）１３（９）：１３１２－２３、及びＳｃｈｒｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｏｎｃｏｌ ２０１９；１４（２）：２５５－６４）を参照されたい。

【０００６】

ゲノムプロファイリングのための液体生検は、腫瘍不均一性への洞察を潜在的にもたらしつつ、従来の組織生検よりも侵襲的でないという利点を有する（Ｂｅｔｔｅｇｏｗｄａ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ，６：２２４ｒａ２４、Ｇｅｒｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３６６：８８３－８９２、Ｐｉｏｔｒｏｗｓｋａ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ，５：７１３－７２２、Ｄｉａｚ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｎａｔｕｒｅ，４８６：５３７－５４０、Ｋｗａｋ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ，５：１２７１－１２８１、及びＲｕｓｓｏ ｅｔ ａｌ．（２０１６）Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ，６：１４７－１５３）。しかしながら、キナーゼ融合は、液体生検、例えば、循環腫瘍（ｃｔＤＮＡ）において検出することが困難であり得、組織及び液体の一致が広範に変動する（例えば、Ｐａｗｅｌｅｔｚ ｅｔ ａｌ．（２０１６）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２２：９１５－９２２、Ｍｕｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｊ Ｔ

ｈｏｒａｃ Ｏｎｃｏｌ，１２：１５０３－１５１１、Ｓｕｐｐｌｅｅ ｅｔ ａｌ．（２０１９）Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，１３４：９６－９９、及びＧｕｐｔａ ｅｔ ａｌ．（２０２０）Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ，２５：２３５－２４３を参照されたい）。

【０００７】

したがって、当該技術分野では、キナーゼ融合の汎がんランドスケープを特徴付ける必要性があり、そのような融合、例えば、液体生検（例えば、ｃｔＤＮＡにおいて）及び／又は組織生検を介して検出される融合を有する患者を評価及び治療するための方法、組成物、及びアッセイを開発する必要性がある。

【０００８】

特許、特許出願、及び刊行物を含む本明細書で引用される全ての参照文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。参照により援用される参考文献が本開示と矛盾する限り、本開示が優先するものとする。

【発明の概要】

【０００９】

一部の態様では、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を特定する方法であって、方法が、個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含み、試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出が、個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、方法が、本明細書で提供される。

【００１０】

別の態様では、がんを有する個体のための治療を選択する方法であって、方法が、個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含み、試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出が、個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、方法が、本明細書で提供される。

【００１１】

別の態様では、がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定する方法であって、（ａ）個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子

に対応するがんである、検出することと、（ｂ）試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することであって、１つ以上の治療選択肢が、抗がん療法を含む、生成することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。

【００１２】

別の態様では、がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定する方法であって、（ａ）個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することと、（ｂ）当該知識に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することであって、１つ以上の治療選択肢が、抗がん療法を含む、生成することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。

【００１３】

別の態様では、がんを有する個体のための治療を選択する方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、当該知識の取得に応答して、（ｉ）個体が、抗がん療法を含む治療を受容する候補として分類され、かつ／又は（ｉｉ）個体が、抗がん療法を含む治療に応答する可能性が高いとして特定される、方法が、本明細書で提供される。

【００１４】

別の態様では、がんを有する個体の生存を予測する方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、当該知識の取得に応答して、個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測される、方法が、本明細書で提供される。

【００１５】

別の態様では、抗がん療法を含む治療で治療されたがんを有する個体の生存を予測する方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、（ａ）融合核酸分子が、

表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、当該知識の取得に応答して、個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを示さないがんを有する個体と比較してより長い生存を有すると予測される、方法が、本明細書で提供される。

【００１６】

別の態様では、がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、（ａ）がんを有する個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することと、（ｂ）当該知識に応答して、個体に、有効量の抗がん療法を含む治療を投与することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。

【００１７】

別の態様では、がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、方法が、がんを有する個体に、有効量の抗がん療法を含む治療を投与することを含み、抗がん療法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することに応答して投与され、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法が、本明細書で提供される。

【００１８】

別の態様では、がんを有する個体を監視、評価、又はスクリーニングする方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、当該知識の取得に応答して、個体が、個体に投与された以前の抗がん療法に対する獲得抵抗性を有すると予測され、個体が、抗がん療法に応答すると予測され、かつ／又は個体が、融合核酸分子若しくは融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体と比較して予後不良を有すると予測される、方法が、本明細書で提供される。

【００１９】

別の態様では、個体におけるがんにおける融合核酸分子又は融合ポリペプチドを評価する方法であって、（ａ）個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、（ｂ）融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの評価を提供することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。

【００２０】

別の態様では、融合核酸分子又は融合ポリペプチドを検出する方法であって、がんを有する個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含む、方法が、本明細書で提供される。

【００２１】

別の態様では、個体におけるがんの存在又は非存在を検出する方法であって、（ａ）個体からの試料におけるがんの存在又は非存在を検出することと、（ｂ）個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるがんの存在を検出することを含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在を検出することを含む。

【００２２】

別の態様では、個体におけるがんの進行又は再発を監視するための方法であって、方法が、（ａ）第１の時点で個体から得られた第１の試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、（ｂ）第１の時点後の第２の時点で個体から得られた第２の試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、（ｃ）第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在に少なくとも部分的に基づく個体におけるがん進行又はがん再発の評価を提供することと、を含み、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、

ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在は、個体を、がん進行又はがん再発の増加したリスクを有するとして特定する。一部の実施形態では、方法は、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、個体のための治療を選択すること、個体に治療を投与すること、個体のための治療を調整すること、個体のための治療の用量を調整すること、又は個体に治療を適用することを更に含み、治療は、抗がん療法を含む。

【００２３】

別の態様では、融合核酸分子を検出する方法であって、（ａ）がんを有する個体からの試料から得られた複数の核酸分子を提供することであって、複数の核酸分子が、融合核酸分子に対応する核酸分子を含み、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、提供することと、（ｂ）任意選択的に、１つ以上のアダプターを、複数の核酸分子からの１つ以上の核酸分子上に連結することと、（ｃ）任意選択的に、複数の核酸分子からの１つ以上の連結された核酸分子を増幅することと、（ｄ）任意選択的に、当該増幅された核酸分子から増幅された核酸分子を捕捉することと、（ｅ）シーケンサーによって、捕捉された核酸分子を配列決定して、捕捉された核酸分子を表す複数の配列リードを得ることであって、複数の配列リードのうちの１つ以上が、融合核酸分子に対応する、得ることと、（ｆ）複数の配列リードを分析することと、（ｇ）分析に基づいて、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を検出することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、方法は、１つ以上のプロセッサにおいて、複数の配列リードについての配列リードデータを受信することを更に含む。一部の実施形態では、複数の配列リードを分析することは、１つ以上のプロセッサを使用して、融合核酸分子に対応する配列リードの存在又は非存在を特定することを含む。一部の実施形態では、増幅された核酸分子は、１つ以上のベイト分子とのハイブリダイゼーションによって捕捉される。

【００２４】

別の態様では、融合核酸分子を検出する方法であって、（ａ）がんを有する個体からの試料を提供することであって、試料が、複数の核酸分子を含む、提供すること、（ｂ）試料における複数の核酸分子から核酸配列決定ライブラリを調製すること、（ｃ）当該ライブラリを増幅すること、（ｄ）当該ライブラリにおける融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸分子を選択的に濃縮して、濃縮された試料を産生することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、産生すること、（ｅ）濃縮された試料を配列決定し、それによって、複数の配列リードを生成すること、（ｆ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析すること、（ｇ）分析ステップに基づいて、個体からの試料における融合核酸分子の存在又は非存在を検出するこ

と、を含む、方法が、本明細書で提供される。

【００２５】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、複数の核酸分子は、がん核酸分子と非がん核酸分子との混合物を含む。一部の実施形態では、がん核酸分子は、不均一組織生検試料の腫瘍部分に由来し、非がん核酸分子は、不均一組織生検試料の正常部分に由来する。一部の実施形態では、試料は、液体生検試料を含み、がん核酸分子は、液体生検試料の循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）画分に由来し、非がん核酸分子は、液体生検試料の非腫瘍及び／又はセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）画分に由来する。いくつかの実施形態では、１つ以上のアダプターは、増幅プライマー、フローセルアダプター配列、基質アダプター配列、又は試料インデックス配列を含む。一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、（ａ）１つ以上のベイト分子をライブラリと組み合わせ、それによって、１つ以上のベイト分子を、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸分子にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）核酸ハイブリッドを単離して、濃縮された試料を産生することと、を含む。いくつかの実施形態では、捕捉された核酸分子は、１つ以上のベイト分子へのハイブリダイゼーションによって増幅された核酸分子から捕捉される。一部の実施形態では、増幅することは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅技法、非ＰＣＲ増幅技法、又は等温増幅技法を実行することを含む。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定技法を含み、超並列配列決定技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。いくつかの実施形態では、配列決定は、次世代シーケンサーを含む。一部の実施形態では、方法は、融合核酸分子の存在又は非存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、個体についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む。一部の実施形態では、個体についてのゲノムプロファイルは、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む。一部の実施形態では、個体についてのゲノムプロファイルは、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む。一部の実施形態では、方法は、生成されたゲノムプロファイルに基づいて、個体のための治療を選択すること、個体に治療を投与すること、又は個体に治療を適用することを更に含み、治療は、抗がん療法を含む。一部の実施形態では、方法は、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、１つ以上のプロセッサによって、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む。いくつかの実施形態では、方法は、レポートを医療提供者に送信することを更に含む。いくつかの実施形態では、レポートは、コンピュータネットワーク又はピアツーピア接続を介して送信される。

【００２６】

別の態様では、がんのための候補治療を特定することを必要としている個体においてそれを行う方法であって、方法が、個体から得られた試料においてＤＮＡ配列決定を実行して、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１のうちの１つ以上、又はそれらの任意の組み合わせを含む遺伝子の群における配列決定変異プロファイルを決定することを含み、配列決定変異プロファイルが、融合核酸分子の存在又は非存在を特定し、（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法が、本明細書で提供され

る。一部の実施形態では、候補治療は、抗がん療法を含む。一部の実施形態では、試料における融合核酸分子の存在は、個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する。一部の実施形態では、試料における融合核酸分子の存在は、個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子を含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測する。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定技法を含み、超並列配列決定技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。一部の実施形態では、配列決定変異プロファイルは、切断点又は融合接合部を含む融合核酸分子の断片の存在又は非存在を特定する。

【００２７】

別の態様では、がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、（ａ）がんを有する個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、（ｂ）個体に、有効量の抗がん療法を含む治療を投与することと、を含む、方法が、本明細書で提供される。

【００２８】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、表３に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【００２９】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である。

【００３０】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、固形腫瘍である。

【００３１】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、血液悪性腫瘍である。

【００３２】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１

、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、Ｂ細胞がん、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｇｌａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である。

【００３３】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能（ＮＯＳ）乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである。

【００３４】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである。

【００３５】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であ

り、がんは、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子は、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【００３６】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子は、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【００３７】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、発がん性である。上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【００３８】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、抗がん療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、融合核酸分子若しくは融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含むがんのための治療、臨床治験において試験されているがんのための治療、標的療法、融合核酸分子若しくは融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含むがんのための臨床治験において試験されている治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。一部の実施形態では、核酸は、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む。

【００３９】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、抗がん療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、マルチキナーゼ阻害剤、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１特異的阻害剤である。

【００４０】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、１つ以上の遺伝子における塩基置換、短い挿入／欠失（インデル）、コピー数変化、又はゲノム再編成の知識を取得すること、又はそれを検出することを更に含む。

【００４１】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、個体は、以前の抗がん治療を受容したことがあるか、又は抗がん治療で治療されている。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、抗がん治療に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん治療は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、臨床治験において試験されているがんのための治療、免疫療法、化学療法、標的療法、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む。

【００４２】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＡＬＫ融合核酸分子は、ＡＬＫ融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドは、ＡＬＫキナーゼドメイン、又はＡＬＫキナーゼ活性を有するＡＬＫキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドは、ＡＬＫキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＡＬＫキナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｒ７４８Ｋ、Ｔ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、及び／若しくはＤ７６１Ｎアミノ酸置換をもたらす変異、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はそれらの任意の組み合わせである、変異；（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；（ｃ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；（ｄ）ＭＥＴ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＭＥＴ遺伝子増幅、コードされたＭＥＴポリペプチドにおけるＤ１２２８Ｈアミノ酸置換をもたらす変異、又は両方である、変異；（ｅ）ＮＦ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＮＦ１トランケーションである、変異；（ｆ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／若しくはＡ１４６Ｐアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｇ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＩ１０３＿Ｋ１０４ｄｅｌ変異をもたらす変異である、変異；（ｈ）ＡＬＫ変異であって、任意選択的に、ＡＬＫ変異が、ＡＬＫ抵抗性変異であり、任意選択的に、ＡＬＫ抵抗性変異が、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＧ１２６９Ａ、Ｇ１２０２Ｒ、Ｉ１１７１Ｓ、Ｉ１１７１Ｔ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｔ１１５１Ｍ、Ｓ１２０６Ｙ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｄ１２０３Ｎ、Ｆ１１７４Ｃ、Ｌ１１５２Ｒ、Ｆ１１７４Ｌ、Ｌ１１９８Ｆ、Ｃ１１５６Ｙ、Ｔ１１５１＿Ｌ１１５２ｉｎｓＴ、Ｖ１１８０Ｌ、Ｇ１２０２Ｌ、及び／若しくはＳ１２０６Ａアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、ＡＬＫ変異；あるいは（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又は

その存在を検出することを更に含み、ＡＬＫ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＡＬＫ－ＰＬＥＫＨＡ７融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、個体は、エルロチニブ、アファチニブ、及び／又はオシメルチニブでのがんの治療を以前に受容していた。一部の実施形態では、個体は、エルロチニブでの治療の部分奏効を示し、かつ／又は個体は、オシメルチニブでの治療の部分奏効を示した。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＮＦ１標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＡＬＫ抵抗性変異であって、任意選択的に、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｄ１２０３Ｎ、若しくはＩ１１７１Ｔアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、ＡＬＫ抵抗性変異；及び／あるいは（ｂ）ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＡＬＫ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＡＬＫ－ＨＩＰ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、試料は、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ及びＩ１１７１Ｎアミノ酸置換、又はコードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＤ１２０３Ｎ及びＩ１１７１Ｔアミノ酸置換をもたらす１つ以上のＡＬＫ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、試料は、ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異を含む。一部の実施形態では、がんは、原発不明がん腫である。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＡＬＫ標的療法である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＡＬＫ標的療法、臨床治験において試験されているＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＡＬＫ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＡＬＫポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブ、エンサルチニブ（Ｘ－３９６）、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－００５）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ＡＺＤ３４６３、ＣＥＰ－３７４４０、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ＡＳＰ３０２６、ＫＲＣＡ－０００８、ＴＱ－Ｂ３１３９、ＴＰＸ－０１３１、ＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）、ＣＴ－７０７、ＷＸ－０５９３、アルコチニブ、ＳＩＭ１８０３－１Ａ、ＰＬＢ１００３、ＳＡＦ－１８９ｓ、ＰＦ０３４４６９６２、ＴＱ－Ｂ３１０１、ＡＰＧ－２４４９、Ｘ－３７６、ＣＥＰ－２８１２２、及びＧＳＫ１８３８７０５Ａのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＡＬＫ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部

の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４３】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、ＢＲＡＦキナーゼドメイン、又はＢＲＡＦキナーゼ活性を有するＢＲＡＦキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、ＢＲＡＦキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＢＲＡＦキナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、並びに／又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ、Ｓ４９２Ｒ、及び／若しくはＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｃ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｄ）ＭＥＴ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＭＥＴ遺伝子増幅である、変異；（ｅ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ若しくはＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異、及び／又はＩ１１１Ｔ若しくはＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｆ）ＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｇ）ＮＦ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、Ｆ９４５ｆｓ＊９変異である、変異；（ｈ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは（ｉ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子増幅；並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＳＮＤ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；並びにＭＥＴ遺伝子増幅の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＺＣ３ＨＡＶ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変

異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ変異及び／又はＩ１１１Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異；並びにＮＦ１遺伝子におけるＦ９４５ｆｓ＊９変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＭＫＲＮ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＤＥＮＮＤ２Ａ融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、フォリン酸、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）；５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）；並びに／又はレゴラフェニブで以前に治療されていた。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子；及びコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＴＲＩＭ２４融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；野生型ＫＲＡＳ遺伝子；コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びにコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ－ＧＯＬＧＡ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びにコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＡＫＡＰ９融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イ

コチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＢＲＡＦ標的療法である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＢＲＡＦ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ標的療法、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＢＲＡＦ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＲＡＦポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、ソラフェニブ、ＰＬＸ４７２０、ＰＬＸ－３６０３、ダブラフェニブ（ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＧＤＣ－０８７９、ＲＡＦ２６５、ＸＬ２８１、ＡＲＱ７３６、ＢＡＹ７３－４５０６、ベムラフェニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、レゴラフェニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、又はＢＡＹ　４３－９００６のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＢＲＡＦ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４４】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＥＧＦＲ融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合核酸分子は、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲキナーゼドメイン、又はＥＧＦＲキナーゼ活性を有するＥＧＦＲキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＥＧＦＲキナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｂ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは（ｃ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；並びに／あるいはコードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出すること

を更に含み、融合核酸分子は、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＥＧＦＲ－ＰＤＥ７Ａ融合核酸分子である。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＥＧＦＲ標的療法である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＧＦＲ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ標的療法、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＥＧＦＲ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ、又はエルロチニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＥＧＦＲ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４５】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合核酸分子は、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、ＥＲＢＢ２キナーゼドメイン、又はＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有するＥＲＢＢ２キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、ＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＥＲＢＢ２キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＥＲＢＢ２標的療法である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２標的療法、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＥＲＢＢ２特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＲＢＢ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、アファチニブ、ＴＡＫ－２８５、ネラチニブ、ダコミチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、ＢＭＳ－５９９６２６、ペリチニブ、ＣＰ－７２４７１４、ラパチニブ、ＴＡＫ－１６５、ＡＲＲＹ－３８０、ＡＺＤ８９３１、ＡＶ－２０３、ＡＭＧ－８８８、ＭＭ－１１１、ＭＭ－１２１、ＭＭ－１４１、ＬＪＭ７１６、ＲＥＧＮ１４００、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、ＲＧ７１１６、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン（Ｔ－ＤＭ１）、ペルツズ

マブ、又はＡＰＣ　８０２４のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＥＲＢＢ２融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４６】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合核酸分子は、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ１キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＦＧＦＲ１キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＦＧＦＲ１標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３）、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、パゾパニブ、レゴラフェニブ、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＦＧＦＲ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４７】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合核酸分子は、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ２キ

ナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ２キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＦＧＦＲ２キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｌ８３３Ｖ、及び／又はＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらす、ＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、個体は、エルロチニブでのがんの治療を以前に受容したことがある。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又はコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＦＧＦＲ２標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ２特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ホルモノネチン、ＲＯ４３８３５９６、Ｋｉ２３０５７、ＳＵ５４０２、ＲＬＹ－４００８、パゾパニブ、レゴラフェニブ、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＦＧＦＲ２融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４８】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ３融合核酸分子である。

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ３キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ３キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＦＧＦＲ３キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｇ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｃ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｄ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｅ）ＡＫＴ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは（ａ）～（ｅ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｃ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｄ）ＡＫＴ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｅ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｆ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｇ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｈ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、又は乳がんである。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失を含む。一部の実施形態では、試料は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ及び／又はＥ７０９Ｋアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、個体は、アファチニブ及び／又はセツキシマブでのがんの治療を以前に受容していた。一部の実施形態では、個体は、アファチニブ及び／又はセツキシマブでの治療中に又はその後に、安定した疾患を経験した。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；コードされたＥＧＦＲポリペプ

チドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；野生型ＫＲＡＳ遺伝子；コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びにコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びにコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異を含み、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子を含み、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、個体は、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブでのがんの治療を以前に受容していた。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、試料は、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異、並びにコードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらすＡＫＴ１遺伝子変異を含み、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、がんは、エストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）及び／又はプロゲステロン受容体陽性（ＰＲ＋）である。一部の実施形態では、がんは、エベロリムス、デノスマブ、及び／又はフルベストラントで以前に治療されていた。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ホルモン抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／若しくはＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは（ａ）及び（ｂ）の両方の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＡＤＤ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ

及び／又はＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、個体は、オシメルチニブでのがんの治療を以前に受容していた。一部の実施形態では、個体は、オシメルチニブでの治療中に又はその後に、安定した疾患を経験した。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＦＧＦＲ３標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ３特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ３ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ＰＫＣ４１２、ボファタマブ（Ｂ－７０）、パゾパニブ、又はＭＦＧＲ１８７７Ｓのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＦＧＦＲ３融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００４９】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＭＥＴ融合核酸分子は、ＭＥＴ融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドは、ＭＥＴキナーゼドメイン、又はＭＥＴキナーゼ活性を有するＭＥＴキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドは、ＭＥＴキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＭＥＴキナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＭＥＴ融合ポリペプ

チドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／若しくはＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；並びに／あるいは（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子増幅；コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異；並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＭＥＴ融合核酸分子は、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ－ＳＮＲＮＰ７０融合核酸分子である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、個体は、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブでのがんの治療を以前に受容していた。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子増幅；及び野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＭＥＴ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＭＥＴ－ＣＡＰＺＡ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＭＥＴ標的療法である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＭＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＭＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＭＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＭＥＴ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＭＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、ＰＨＡ－６６５７５２、クリゾチニブ、カボザンチニブ、又はカプマチニブ（ＩＮＣ２８０）を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＭＥＴ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの

療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００５０】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合核酸分子は、ＲＡＦ１融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドは、ＲＡＦ１キナーゼドメイン、又はＲＡＦ１キナーゼ活性を有するＲＡＦ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドは、ＲＡＦ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＲＡＦ１キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｂ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｃ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／若しくはＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｄ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｅ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは（ｆ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；野生型ＫＲＡＳ遺伝子；コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びにコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＲＡＦ１融合核酸分子は、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１－ＳＹＮ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びにコードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＲＡＦ１融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＲＡＦ１標的療法である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウ

イルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＡＦ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＡＦ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＡＦ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＡＦ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＡＦ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、ソラフェニブ（ＢＡＹ４９－９００６）、ビニメチニブ、コビメチニブ、レゴラフェニブ、トラメチニブ、又はＲＡＦ２６５のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＲＡＦ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００５１】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＲＥＴ融合核酸分子は、ＲＥＴ融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドは、ＲＥＴキナーゼドメイン、又はＲＥＴキナーゼ活性を有するＲＥＴキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドは、ＲＥＴキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＲＥＴキナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらす変異、あるいは両方である、変異；（ｂ）ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｃ）ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｄ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらす、変異；（ｅ）ＰＴＥＮ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは（ａ）～（ｅ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＥＲＣ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、及びコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＮＣＯＡ４融合核酸分子である。一部の実施形態では、個体は、オシメルチニブで以前に治療されていた。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧ

ＦＲ標的抗がん療法は、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異；コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異；コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；並びにコードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらすＰＴＥＮ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子は、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、がんは、乳がんである。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＰＩ３Ｋ標的療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／又はＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＣＣＤＣ６融合核酸分子である。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＲＥＴ標的療法である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＲＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＥＴ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、セルペルカチニブ、プラルセチニブ、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、又はバンデタニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＲＥＴ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００５２】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合核酸分子は、ＲＯＳ１融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドは、ＲＯＳ１キナーゼドメイン、又はＲＯＳ１キナーゼ活性を有するＲＯＳ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドは、ＲＯＳ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＲＯＳ１キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードさ

れたＲＯＳ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異であって、任意選択的に、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合核酸分子は、表２又は６に列挙されるＲＯＳ１－ＧＯＰＣ融合核酸分子であり、試料は、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドは、ＰＩ３Ｋ標的療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＲＯＳ１標的療法である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＯＳ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＯＳ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＯＳ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＯＳ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＯＳ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、クリゾチニブ、ロルラチニブ、ＴＱ－Ｂ３１３９、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、ブリグチニブ、カボザンチニブ、セリチニブ、又はエヌトレクチニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＲＯＳ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００５３】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表２及び６のうちのいずれかに列挙されるＮＴＲＫ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合核酸分子は、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、ＮＴＲＫ１キナーゼドメイン、又はＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有するＮＴＲＫ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、ＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＮＴＲＫ１キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。一部の実施形態では、抗がん療法は、ＮＴＲＫ１標的療法である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１標的療法、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、キナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、マルチキナーゼ阻害剤又はＮＴＲＫ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＮＴＲＫ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法

は、アルチラチニブ（ＤＣＣ－２７０１）、ＡＧ　８７９（チロホスチンＡＧ　８７９）、抗ＴｒＫ抗体、ＡＲＲＹ　９５４、ＡＲ５２３、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ベンゾトリアゾール、ＣＥＰ－２５６３、ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）、エヌトレクチニブ、ＤＳ－６０５１、ＧＮＦ　５８３７、ＧＷ　４４１７５６、インデノピロロカルボアゾール１２ａ、イソチアゾール５ｎ、ラロトレクチニブ、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、セリトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１９５）、大環状化合物、ＯＮＯ－５３９０５５６、オキシインドール３、ペグカントラチニブ（ＳＮＡ－１２０）、ＰＨＡ－８４８１２５、ＰＬＸ７４８６、ピラゾール誘導体、ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、ピリドカルバゾール、ピリドキナゾリニル、ピリドトリアゾール、ピロリジニルチオ尿素、ピロリジニル尿素、ピロロ［２；３－ｄ］ピリミジン、キナゾリニル、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、Ｒｏ　０８－２７５０、置換ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ＳＮＡ－１２５、タビレルミド、チアゾール２０ｈ、Ｆ１７７５２、カボザンチニブ（ＸＬ１８４）、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ドビチニブ、ＯＮＯ－７５７９、又はＶＭＤ－９２８のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＮＴＲＫ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。

【００５４】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、治療又は１つ以上の治療選択肢は、追加の抗がん療法を更に含む。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、小分子阻害剤、化学療法剤、がん免疫療法、抗体、細胞療法、核酸、手術、放射線療法、抗血管新生療法、抗ＤＮＡ修復療法、抗炎症療法、抗腫瘍剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、ワクチン、小分子アゴニスト、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む。

【００５５】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、方法は、個体からの試料を得ることを更に含む。上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、試料は、がんから得られる。上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、試料は、組織生検試料、液体生検試料、又は正常対照を含む。一部の実施形態では、試料は、腫瘍生検、腫瘍検体、又は循環腫瘍細胞からのものである。いくつかの実施形態では、試料が、液体生検試料であり、かつ血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液を含む。一部の実施形態では、試料は、がんからの細胞及び／又は核酸を含む。一部の実施形態では、試料は、がんからのｍＲＮＡ、ＤＮＡ、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、セルフリーＤＮＡ、又はセルフリーＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、試料が、液体生検試料であり、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含む。いくつかの実施形態では、試料が、液体生検試料であり、かつセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【００５６】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、方法は、個体からの組織生検試料、液体生検試料、又は組織生検試料及び液体生検試料の両方において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。
【００５７】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、知識を取得することは、試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することを含む。
【００５８】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、検出することは、切断点又は融合接合部を含む融合核酸分子の断片を検出することを含む。
【００５９】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、試料において、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応制限断片長多型（ＰＣＲ－ＲＦＬＰ）アッセイ、リアルタイムＰＣＲ、スクリーニング分析、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、スペクトル核型決定、多色ＦＩＳＨ（ｍＦＩＳＨ）、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、配列特異的プライミング（ＳＳＰ）ＰＣＲ、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、質量分析遺伝子型決定、又は配列決定のうちの１つ以上によって検出される。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法を含み、任意選択的に、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。
【００６０】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することは、切断点又は融合接合部を含む融合核酸分子の断片によってコードされた融合ポリペプチドの一部分を検出することを含む。
【００６１】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、試料において、イムノブロッティング、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫組織化学、又は質量分析のうちの１つ以上によって検出される。
【００６２】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、方法は、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む試料における１つ以上の核酸を選択的に濃縮することを更に含み、選択的に濃縮することは、濃縮された試料を産生する。一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、（ａ）１つ以上のベイト分子を試料と組み合わせ、それによって、１つ以上のベイト分子を、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む試料における１つ以上の核酸にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）核酸ハイブリッドを単離して、濃縮された試料を産生することと、を含む。
【００６３】
上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、１つ以上のベイト分子は、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列にハイブリダイズするように構成された捕捉核酸分子を含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１０～約３０個のヌクレオチド、約５０～約１０００個のヌクレオチド、約１００～約５００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、又は約１００～約２００個のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、１つ以上のベイト分子は、アフィニティー試薬又は検出試薬にコンジュゲートしている。一部の実施形態では、アフィニティー試薬は、

抗体、抗体断片、若しくはビオチンであるか、又は検出試薬は、蛍光マーカーである。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又は混合されたＤＮＡ／ＲＮＡ分子を含む。

【００６４】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を使用して、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸を増幅して、濃縮された試料を産生することを含む。

【００６５】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、方法は、濃縮された試料を配列決定することを更に含む。

【００６６】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、個体は、ヒトである。

【００６７】

別の態様では、（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するためのプローブ又はベイトを含む、キットが、本明細書で提供される。

【００６８】

別の態様では、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を含む、核酸分子が、本明細書で提供される。

【００６９】

別の態様では、本明細書に記載される核酸を含む、ベクターが、本明細書で提供される。

【００７０】

別の態様では、本明細書で提供されるベクターを含む、宿主細胞が、本明細書で提供される。

【００７１】

別の態様では、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分に特異的に結合する、抗体又は抗体断片が、本明細書で提供される。

【００７２】

別の態様では、（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分、あるいは（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分を

、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための抗体又は抗体断片を含む、キットが、本明細書で提供される。

【００７３】

別の態様では、（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための１つ以上のオリゴヌクレオチドのインビトロ使用が、本明細書で提供される。

【００７４】

別の態様では、（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための１つ以上のオリゴヌクレオチドを含む、キットが、本明細書で提供される。

【００７５】

別の態様では、１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、を備える、システムあって、１つ以上のプログラム命令が、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、（ｂ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である、分析することと、（ｃ）分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている、システムが、本明細書で提供される。

【００７６】

別の態様では、方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、方法が、（ａ）１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、（ｂ）１つ以上のプロセッサを使用して、複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である、分析することと、（ｃ）１つ以上のプロセッサを使用して、分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体が、本明細書で提供される。

【００７７】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、試

料は、がんを有する個体からのものである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、表３に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、固形腫瘍である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、血液悪性腫瘍である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、Ｂ細胞がん（多発性骨髄腫）、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ ｇｌａｎｄ ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房

腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである。一部の実施形態では、（ａ）融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであるか、又は（ｂ）融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子は、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／若しくは切断点２を含むか、若しくはそれらからもたらされる。

【００７８】

別の態様では、１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、を備える、システムあって、１つ以上のプログラム命令が、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、がんを有する個体から得られた試料に由来する、得ることと、（ｂ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、分析することと、（ｃ）分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている、システムが、本明細書で提供される。

【００７９】

別の態様では、方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、方法が、（ａ）１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、がんを有する個体から得られた試料に由来する、得ることと、（ｂ）１つ以上のプロセッサを使用して、複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、分析することと、（ｃ）１つ以上のプロセッサを使用して、分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体が、本明細書で提供される。

【００８０】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、融合核酸分子は、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【００８１】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、複数の配列リードは、配列決定によって得られ、任意選択的に、配列決定は、超並列配列決

定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含み、任意選択的に、超並列配列決定技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。

【００８２】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、１つ以上のプログラム命令は、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、検出に少なくとも部分的に基づいて、試料についてのゲノムプロファイルを生成するように更に構成されている。

【００８３】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、方法は、検出に少なくとも部分的に基づいて、試料についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む。

【００８４】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、個体は、ゲノムプロファイルに少なくとも部分的に基づく治療を投与される。

【００８５】

上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む。上記の態様又は実施形態のうちのいずれかと組み合わされ得る一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む。

【００８６】

別の態様では、がんを治療する又はその進行を遅らせる方法における使用のための抗がん療法であって、方法が、個体に抗がん療法を投与することを含み、（ａ）表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出されるか、あるいは（ｂ）表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出され、個体が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する、抗がん療法が、本明細書で提供される。

【００８７】

別の態様では、がんを治療する又はその進行を遅らせるための医薬の製造における使用のための抗がん療法であって、医薬が、個体に投与され、（ａ）表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出されるか、あるいは（ｂ）表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出され、個体が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する、抗がん療法が、本明細書で提供される。

【００８８】

本明細書に記載の様々な実施形態の特性の１つ、いくつか、又は全てを組み合わせて、

本発明の他の実施形態を形成することができることを理解されたい。本発明のこれら及び他の態様は、当業者に明らかになるであろう。本発明のこれら及び他の実施形態は、以下の詳細な説明によって更に説明される。

【図面の簡単な説明】

【００８９】

【図１Ａ－１Ｂ】実施例１～３に記載される、多様ながんタイプにわたる循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）におけるキナーゼ融合を検出するためのハイブリッド捕捉ベースの包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）アッセイの結果を示す。図１Ａは、ｙ軸に示されるがんタイプの各々におけるｃｔＤＮＡにおいて検出されたキナーゼ融合の頻度（ｘ軸に示される百分率）を示す。各々のバーにおける数は、この腫瘍タイプにおけるキナーゼ融合を有する固有の試料の総数を示す。図１Ｂは、示されるがんタイプにおいて検出されたキナーゼ融合のヒートマップを示す。右側の図レジェンドにおける陰影（「融合カウント」）は、横軸のがんタイプにおいて特定された縦軸のキナーゼの各々についての融合の数を示す。胆管＝胆管がん；ＮＳＣＬＣ＝非小細胞肺がん；ＣＵＰ＝原発不明のがん腫；ＣＲＣ＝結腸直腸がん；ＮＯＳ＝特定不能。

【図２Ａ－２Ｂ】多様ながんタイプにわたるｃｔＤＮＡにおいて特定された最も頻繁なキナーゼ融合パートナーの概要、及び特定された融合切断点位置を提供する。図２Ａは、示されるがんタイプの各々において特定された最も頻繁な融合を表す円グラフを示す。図２Ｂは、示されるキナーゼにおいて特定された融合切断点位置のロリポッププロットを示す。

【図３】ＮＳＣＬＣにおける組織生検（ｙ軸に示される百分率）及び液体生検（ｘ軸に示される百分率）において特定された、示されるキナーゼ（ＦＧＦＲ２、ＢＲＡＦ、ＦＧＦＲ３、ＲＯＳ１、ＲＥＴ、及びＡＬＫ）を含むキナーゼ融合の頻度を示す。矢印は、統計的有意性を示す（ｐ≦０．０５）。

【図４】実施例２に記載される、ｃｔＤＮＡ（液体生検；ｎ＝５７１）及び組織（組織生検；ｎ＝７，５９９）において特定されたキナーゼ融合間の一致の分析の概要を提供する。

【図５】ｘ軸の群の各々についての組織及び液体生検結果の両方を有する症例におけるキナーゼ融合の検出についての感度（陽性一致率［ＰＰＡ］）（ｙ軸）を示す。４，７２２個の組織－ｃｔＤＮＡ一致対のうち、１６９個の対が、組織又は液体検体のいずれかにおいて融合を保有した。少なくとも２０個の対を有する疾患及びキナーゼ特異的サブセットについてのＰＰＡが示される。ＢＢＬＢ１＝血液ベースの液体生検アッセイ＃１。

【図６】液体及び組織生検において特定されたキナーゼ融合の一致へのｃｔＤＮＡ画分の影響を示す。ｙ軸は、ｘ軸に記載される群の各々についての推定ｃｔＤＮＡ画分（百分率として；実施例２に記載されるように計算されたもの）を示す。「一致」とは、同じキナーゼ融合が液体及び組織生検の両方において特定された症例を指す。「組織陰性」とは、キナーゼ融合が液体生検のみにおいて特定された（組織生検において特定されなかった）症例を指す。「液体陰性」とは、キナーゼ融合が組織生検のみにおいて特定された（液体生検において特定されなかった）症例を指す。矢印は、ｃｔＤＮＡ画分中央値を示す。

【図７Ａ－７Ｂ】組織及び液体生検ＣＧＰ結果の両方を有する症例におけるキナーゼ融合検出についての感度（陽性一致率［ＰＰＡ］）を示す。図７Ａは、いずれかのがんタイプ（「全ての対」；ｎ＝１６９）又はＮＳＣＬＣ（ｎ＝１０３）におけるｘ軸に示される液体生検における各々の推定ｃｔＤＮＡ画分におけるｃｔＤＮＡにおけるキナーゼ融合の検出についての感度（ＰＰＡ）（ｙ軸）を示す。各々のバーの上部の数は、組織又は液体生検において特定された融合を有する組織及び液体生検対の数を示す。図７Ｂは、いずれかのがんタイプ（「全ての対」；ｎ＝１０６）又はＮＳＣＬＣ（ｎ＝５９）におけるｘ軸に示される組織及び液体検体収集間の各々の時間枠（１年未満又は１年以上の組織及び液体生検試料の収集間の時間枠）におけるｃｔＤＮＡにおけるキナーゼ融合の検出についての感度（ＰＰＡ）（ｙ軸）を示す。各々のバーの上部の数は、組織又は液体生検において特定された融合を有する組織及び液体生検対の数を示す。

【図８】液体及び組織生検において特定されたキナーゼ融合間の一致への検体収集間の時間の影響を示す。ｙ軸は、ｘ軸に記載される群の各々についての、実施例２に記載されるように計算された液体及び組織生検検体収集間の日数を示す。「一致」とは、同じキナーゼ融合が液体及び組織生検の両方において特定された症例を指す。「組織陰性」とは、キナーゼ融合が液体生検のみにおいて特定された（組織生検において特定されなかった）症例を指す。「液体陰性」とは、キナーゼ融合が組織生検のみにおいて特定された（液体生検において特定されなかった）症例を指す。矢印は、検体収集間の日数中央値を示す。
【図９】既知のＡＬＫ抵抗性変異を有する液体生検検体において特定されたＡＬＫ融合を示す。レジェンド及び図の上部は、遺伝子融合パートナーを示す（例えば、「ＥＭＬ４」は、ＡＬＫ－ＥＭＬ４キナーゼ融合を示す）。示されるＡＬＫ融合の各々を含む試料において特定されたＡＬＫ変異は、陰影ボックスとして示される。星印は、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異の存在を示す。
【図１０】一部の実施形態による例示的なデバイスを示す。
【図１１】一部の実施形態による例示的なシステムを示す。
【図１２】一部の実施形態による、融合核酸分子を検出するための例示的なプロセスのブロック図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００９０】
本開示は、概して、がんにおけるキナーゼ融合の検出、並びにそれに関連する治療方法及び使用に関する。
【００９１】
キナーゼ融合は、重要なクラスの標的可能な発がん性ドライバーバリアントである。本開示は、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）試料及び腫瘍組織試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１／２／３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１／２／３、ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１キナーゼを含むキナーゼ融合の汎がんランドスケープを特徴付けた高品質な確証されたハイブリッド捕捉ベースの次世代配列決定（ＮＧＳ）結果を含む実世界のデータセットの研究を記載する。本明細書に記載されるように、本出願人らは、多様ながんタイプ、がん遺伝子、及び切断点にわたる多数のキナーゼ融合を発見し、予想外にも、ｃｔＤＮＡ試料において少なくとも５７１個のキナーゼ融合を見出した。例えば、実施例１を参照されたい。有利にも、ｃｔＤＮＡのゲノムプロファイリングは、組織ベースの試験の結果を精密に再現し、組織及びｃｔＤＮＡ結果間の不一致の大部分は、生物学的及び／又は分析的因子の組み合わせに起因した。例えば、実施例２を参照されたい。本出願人は、予想外にも、ｃｔＤＮＡの分析、例えば、液体生検によるｃｔＤＮＡの分析が、抗がん療法に対する獲得抵抗性に関連する標的可能なキナーゼ融合を特定したことを更に発見した。例えば、実施例３を参照されたい。したがって、理論によって拘束されることを望むことなく、がんを有する個体からの試料、例えば、ｃｔＤＮＡを含む液体生検試料、及び／又は組織試料、例えば、腫瘍生検における本明細書に記載されるキナーゼ融合の存在は、抗がん療法、例えば、標的抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものでの治療に応答する可能性が高いがん患者を特定し得ることが考えられる。
【００９２】
Ｉ．一般的な技法
本明細書に記載又は参照される技法及び手順は、概して、従来の方法論、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　３ｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ　ａｌ．編集，（２００３））、シリーズ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）：ＰＣＲ　２：Ａ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｍ．Ｊ．ＭａｃＰｈｅ

rson，B．D．Hames and G．R．Taylor編集（１９９５））、Harlow and Lane編集（１９８８）Antibodies，A Laboratory Manual、及びAnimal Cell Culture（R．I．Freshney編集（１９８７））、Oligonucleotide Synthesis（M．J．Gait編集，１９８４）、Methods in Molecular Biology，Humana Press、Cell Biology：A Laboratory Notebook（J．E．Cellis編集，１９９８）Academic Press、Animal Cell Culture（R．I．Freshney）編集，１９８７）、Introduction to Cell and Tissue Culture（J．P．Mather and P．E．Roberts，１９９８）Plenum Press、Cell and Tissue Culture：Laboratory Procedures（A．Doyle，J．B．Griffiths，and D．G．Newell編集，１９９３－８）J．Wiley and Sons、Handbook of Experimental Immunology（D．M．Weir and C．C．Blackwell編集）、Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells（J．M．Miller and M．P．Calos編集，１９８７）、PCR：The Polymerase Chain Reaction，（Mullis et al．編集，１９９４）、Current Protocols in Immunology（J．E．Coligan et al．編集，１９９１）、Short Protocols in Molecular Biology（Wiley and Sons，１９９９）、Immunobiology（C．A．Janeway and P．Travers，１９９７）、Antibodies（P．Finch，１９９７）、Antibodies：A Practical Approach（D．Catty．編集，IRL Press，１９８８－１９８９）、Monoclonal Antibodies：A Practical Approach（P．Shepherd and C．Dean編集，Oxford University Press，２０００）、Using Antibodies：A Laboratory Manual（E．Harlow and D．Lane（Cold Spring Harbor Laboratory Press，１９９９）、The Antibodies（M．Zanetti and J．D．Capra編集，Harwood Academic Publishers，１９９５）、並びにCancer：Principles and Practice of Oncology（V．T．DeVita et al．編集，J．B．Lippincott Company，１９９３）に記載されている広範に使用されている方法論を使用して、当業者によって十分に理解され、一般に使用される。

【００９３】

ＩＩ．定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば、「１つの分子（ａ ｍｏｌｅｃｕｌｅ）」との言及は、任意選択的に、２つ以上のそのような分子の組み合わせなどを含む。

【００９４】

本明細書に記載される「約」という用語は、当該技術分野で当業者にとって容易に知られるそれぞれの値についての通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」値又はパラメータとの言及は、その値又はパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（及び説明する）。

【００９５】

本明細書に記載される本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「を含む」、「からなる」及び／又は「から本質的になる」を含むことが理解される。

【００９６】

「がん」及び「がん性」という用語は、典型的には、未調節の細胞成長によって特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指すか、又はそれを記載する。この定義には、良性及び悪性のがんが含まれる。

【００９７】

本明細書で使用される場合、「腫瘍」という用語は、悪性又は良性にかかわらず、全ての新生物性細胞成長及び増殖、並びに全ての前がん性及びがん性細胞及び組織を指す。「がん」、「がん性」及び「腫瘍」という用語は、本明細書について言及される場合、相互に排他的なものではない。

【００９８】

本明細書で互換的に使用される場合、「ポリヌクレオチド」、「核酸」、又は「核酸分子」とは、いずれかの長さのヌクレオチドのポリマーを指し、ＤＮＡ及びＲＮＡを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチド若しくは塩基、及び／又はそれらの類似体、あるいはＤＮＡ若しくはＲＮＡポリメラーゼによって、又は合成反応によってポリマーに組み込まれ得る任意の基質であり得る。したがって、例えば、本明細書で定義されるポリヌクレオチドとしては、限定されないが、一本鎖及び二本鎖ＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡ、一本鎖及び二本鎖領域を含むＲＮＡ、一本鎖であってもよく、又は典型的には二本鎖であってもよいか、又は一本鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ及びＲＮＡを含むハイブリッド分子が挙げられる。加えて、本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、ＲＮＡ又はＤＮＡ、又はＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域を指す。そのような領域中の鎖は、同じ分子由来であってもよく、又は異なる分子由来であってもよい。領域は、分子のうちの１つ以上の全てを含んでもよいが、より典型的には、分子のいくつかの領域のみを伴ってもよい。三重らせん領域の分子の一方は、多くの場合、オリゴヌクレオチドである。「ポリヌクレオチド」という用語は、具体的には、ｃＤＮＡを含む。

【００９９】

ポリヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド、例えば、メチル化ヌクレオチド、及びそれらの類似体を含み得る。ヌクレオチド構造に対する修飾は、存在する場合、ポリマーの組み立て前又は組み立て後に付与され得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって中断されていてもよい。ポリヌクレオチドは、合成後に、例えば、標識とのコンジュゲーションによって、更に修飾され得る。他のタイプの修飾としては、例えば、「キャップ」、類似体、ヌクレオチド間修飾による、天然に存在するヌクレオチドのうちの１つ以上の置換、例えば、帯電していない結合（例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメートなど）を有するもの、及び帯電した結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエーテオなど）を有するもの、ペンダント部分、例えば、タンパク質（例えば、ヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ－Ｌ－リジンなど）を含有するもの、インターカレーター（例えば、アクリジン、ソラレンなど）を有するもの、キレーター（例えば、金属、放射性金属、ホウ素、酸化金属など）を含有するもの、アルキレーターを含有するもの、修飾結合を有するもの（例えば、アルファアノマー性核酸）、並びにポリヌクレオチドの非修飾形態が挙げられる。更に、糖内に通常存在するヒドロキシル基のいずれかが、例えば、ホスホネート基、ホスフェート基によって置き換えられ、標準的な保護基によって保護され、又は追加のヌクレオチドに対する追加の結合を調製するために活性化されてもよく、又は固体若しくは半固体の支持体にコンジュゲートされてもよい。５’末端及び３’末端のＯＨは、リン酸化されてもよく、又は１～２０個の炭素原子のアミン又は有機キャッピング基部分で置換されてもよい。他のヒドロキシルもまた、標準的な保護基へと誘導体化されてもよい。ポリヌクレオチドはまた、例えば、２’－０－メチル－、２’－０－アリル－、２’－フルオロ－、又は２’－アジド－リボース、炭素環糖類似体、ａ－アノマー性糖、エピマー性糖、例えば、アラビノース、キシロース又はリキソース、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、非環状類似体、及びメチルリボシドなどの脱塩基ヌクレオシド類似体を含む、当該技術分野で一般に既知のリボース又はデオキシリボース糖の類似形態を含有し得る。１つ以上のホス

ホジエステル結合は、代替的な結合基によって置き換えられてもよい。これらの代替的な結合基は、ホスフェートが、Ｐ（０）Ｓ（「チオエート」）、Ｐ（Ｓ）Ｓ（「ジチオエート」）、「（０）NR_2（「アミデート」）、Ｐ（０）Ｒ、Ｐ（０）ＯＲ’、ＣＯ又はCH_2（「ホルムアセタール」）によって置き換えられており、式中、各々のＲ又はＲ’が、独立して、Ｈ、又は任意選択的に、エーテル（－０－）結合、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、若しくはアラルジル（ａｒａｌｄｙｌ）を含有する置換若しくは非置換アルキル（１～２０Ｃ）である、実施形態を含むが、これらに限定されない。ポリヌクレオチド中の全ての結合が同一である必要はない。ポリヌクレオチドは、本明細書に記載の１つ以上の異なるタイプの修飾及び／又は同じタイプの複数の修飾を含有し得る。前の記載は、ＲＮＡ及びＤＮＡを含む、本明細書で言及される全てのポリヌクレオチドに適用される。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」とは、概して、短い一本鎖ポリヌクレオチドであって、必ずしもではないが、約２５０ヌクレオチド長未満である、ポリヌクレオチドを指す。オリゴヌクレオチドは、合成であってもよい。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、相互に排他的なものではない。ポリヌクレオチドについての上の記載は、オリゴヌクレオチドと等しく、かつ完全に適用可能である。

【０１０１】

本明細書での「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、様々な抗体構造を包含し、抗体構造は、所望の抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を含むが、これらに限定されない。

【０１０２】

「単離された」抗体は、その自然環境の構成要素から特定及び分離され、かつ／又は回収されたものである。その天然環境の汚染成分は、抗体の研究、診断、及び／又は治療的使用を妨害し得る材料であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を含み得る。一部の実施形態では、抗体は、（１）例えば、Ｌｏｗｒｙ方法によって決定される場合、抗体の９５重量％より多く、一部の実施形態では、９９重量％より多くなるまで、（２）例えば、スピニングカップ配列決定装置の使用によって、Ｎ末端又は内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るのに十分な程度まで、あるいは（３）例えば、クマシーブルー又は銀染色を使用して、還元又は非還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥによって均一性になるまで、精製される。単離された抗体は、抗体の天然環境の少なくとも１つの成分が存在しないため、組換え細胞内にインサイツで抗体を含む。しかしながら、通常は、単離された抗体は、少なくとも１つの精製ステップによって調製される。

【０１０３】

「天然抗体」は、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖から構成された約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は、１つの共有ジスルフィド結合によって重鎖に結合し、一方、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖によって変化する。各々の重鎖及び軽鎖はまた、規則的に離間された鎖内ジスルフィド架橋を有する。各重鎖は、一方の末端に可変ドメイン（ＶＨ）を有し、その後に、いくつかの数の定常ドメインを有する。各軽鎖は、一方の末端に可変ドメイン（ＶＬ）と、その他方の末端に定常ドメインと、を有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。特定のアミノ酸残基は、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインと間の界面を形成すると考えられる。

【０１０４】

いずれかの哺乳類種からの抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（「κ」）及びラムダ（「λ」）と称される２つの明確に異なるタイプのうちの１つに割り当てられ得る。

【０１０５】

「定常ドメイン」という用語は、抗原結合部位を含有する免疫グロブリンの他の部分である可変ドメインに対してより保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の一部分を指す。定常ドメインは、重鎖のＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３ドメイン（まとめてＣＨ）と、軽鎖のＣＨＬ（又はＣＬ）ドメインと、を含有する。

【０１０６】

抗体の「可変領域」又は「可変ドメイン」とは、抗体の重又は軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖の可変ドメインは、「ＶＨ」と称されてもよい。軽鎖の可変ドメインは、「ＶＬ」と称されてもよい。これらのドメインは、一般に、抗体の最も可変性の部分であり、抗原結合部位を含有する。

【０１０７】

「可変」という用語は、可変ドメインのある特定の部分が、抗体のうち配列において広範囲に異なり、各々の特定の抗体の特定の抗原へのその結合及び特異性において使用されることを指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメイン全体に均一に分布しているわけではない。軽鎖及び重鎖の可変ドメインの両方において、超可変領域（ＨＶＲ）と呼ばれる３つのセグメントに集中する。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。ネイティブ重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、各々、大部分がベータシートの構成を採用し、接続するループを形成する３つのＨＶＲによって接続され、一部の場合では、ベータシート構造の一部を形成する、４つのＦＲ領域を含む。各鎖内のＨＶＲは、ＦＲ領域に近接して一緒に保持され、他の鎖からのＨＶＲとともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。定常ドメインは、抗原に対する抗体の結合に直接的には関与しないが、例えば、抗体依存性細胞傷害性への抗体の関与など、様々なエフェクター機能を示す。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」、「ＨＶＲ」、又は「ＨＶ」という用語は、配列において超可変であり、かつ／又は構造的に画定されたループを形成する、抗体可変ドメインの領域を指す。概して、抗体は、６つのＨＶＲを含み、ＶＨにおける３つのＨＶＲ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）、及びＶＬにおける３つのＨＶＲ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）を含む。ネイティブ抗体では、Ｈ３及びＬ３は、６個のＨＶＲのうちで最大の多様性を示し、特に、Ｈ３は、抗体に対する精密な特異性を与える際に固有の役割を果たすと考えられる。例えば、Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：３７－４５（２０００）、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１－２５におけるＪｏｈｎｓｏｎ ａｎｄ Ｗｕ（Ｌｏ編集，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００３）を参照されたい。実際に、重鎖のみからなる天然に存在するラクダ抗体は、機能的であり、軽鎖の非存在下で安定である。例えば、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６３：４４６－４４８（１ ９９３）、Ｓｈｅｒｉｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．３：７３３－７３６（１９９６）を参照されたい。

【０１０９】

ＨＶＲの数の概要説明を使用し、これは本明細書に包含される。Ｋａｂａｔ相補性決定領域（ＣＤＲ）は、配列多様性に基づき、最も一般に使用される（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１ ９９１））。Ｃｈｏｔｈｉａとは、代わりに、構造的ループの位置を指す（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。ＡｂＭ ＨＶＲは、Ｋａｂａｔ ＨＶＲとＣｈｏｔｈｉａ構造ループとの間を補完するものを表し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフ

トウェアによって使用される。「コンタクト（ｃｏｎｔａｃｔ）」ＨＶＲは、利用可能な複雑な結晶構造の分析に基づく。これらのＨＶＲの各々からの残基を以下に示す。

【表１】

ループ	Kabat	AbM	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B(Kabatナンバリング)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35(Chothiaナンバリング)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【０１１０】

ＨＶＲは、以下のように「伸長されたＨＶＲ」を含み得る。ＶＬ内に、２４－３６若しくは２４－３４（Ｌ１）、４６－５６若しくは５０－５６（Ｌ２）、及び８９－９７若しくは８９－９６（Ｌ３）、並びにＶＨ内に、２６－３５（Ｈ１）、５０－６５若しくは４９－６５（Ｈ２）、及び９３－１０２、９４－１０２、若しくは９５－１０２（Ｈ３）。可変ドメイン残基は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．上記に従って、これらの定義の各々についてナンバリングされる。

【０１１１】

「フレームワーク」又は「ＦＲ」残基は、本明細書で定義されるＨＶＲ残基以外の可変ドメイン残基である。

【０１１２】

「Ｋａｂａｔにおける可変ドメイン残基ナンバリング」、又は「Ｋａｂａｔにおけるアミノ酸位置ナンバリング」、及びそれらの変形は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．上記における抗体の集録の重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインのために使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用して、実際の線形アミノ酸配列は、可変ドメインの短縮、又は可変ドメインのＦＲ若しくはＨＶＲへの挿入に対応して、それより少ないアミノ酸又は追加のアミノ酸を含有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２後の単一アミノ酸挿入（Ｋａｂａｔに従って残基５２ａ）、及び重鎖ＦＲ残基８２後に挿入された残基（例えば、Ｋａｂａｔに従って残基８２ａ、８２ｂ、及び８２ｃなど）を含み得る。残基のＫａｂａｔナンバリングは、抗体の配列の相同性の領域で、「標準的な」Ｋａｂａｔナンバリングされた配列とのアラインメントによって、所与の抗体について決定され得る。

【０１１３】

Ｋａｂａｔナンバリングシステムは、概して、可変ドメイン内の残基（軽鎖のおよそ残基１～１０７、及び重鎖の残基１～１１３）を指すときに使用される（例えば、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。「ＥＵナンバリングシステム」又は「ＥＵインデックス」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域中の残基を参照する際に使用される（例えば、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（前出）に報告されるＥＵインデックス）。「Ｋａｂａｔと同様のＥＵインデックス」は、ヒトｌｇＧ１　ＥＵ抗体の残基ナンバリングを指す。

【０１１４】

「完全長抗体」、「インタクト抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書で互換的に使用され、以下に定義される抗体断片でなく、実質的にインタクトな形態での抗体を指す。この用語は、特に、Ｆｃ領域を含有する重鎖を有する抗体を指す。

【０１１５】

「抗体断片」は、その抗原結合領域を含むインタクト抗体の一部分を含む。一実施形態

では、本明細書に記載の抗体断片は、抗原結合断片である。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、及びＦｖ断片；ダイアボディ；線形抗体；単鎖抗体分子；並びに抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体集団から得られる抗体を指し、例えば、集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能性変異、例えば、自然発生の変異を除いて同一である。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、別個の抗体の混合物ではない抗体の特徴を示す。ある特定の実施形態では、そのようなモノクローナル抗体は、典型的には、標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体を含み、標的結合ポリペプチド配列は、複数のポリペプチド配列からの単一の標的結合ポリペプチド配列の選択を含むプロセスによって得られた。例えば、選択プロセスは、複数のクローン、例えば、ハイブリドーマクローン、ファージクローン、又は組換えＤＮＡクローンのプールからの固有のクローンの選択であり得る。選択された標的結合配列は、更に変化し、例えば、標的に対する親和性を改善し、標的結合配列をヒト化し、細胞培養物におけるその産生を改善し、インビボでのその免疫原性を低減し、多重特異性抗体を作成することなどができること、また、変化した標的結合配列を含む抗体も、本発明のモノクローナル抗体であることを理解すべきである。典型的には異なる決定因子（エピトープ）に対して指向する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定因子に対して指向する。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体調製物は、それらが典型的には他の免疫グロブリンによって汚染されていないという点で有利である。

【０１１７】

「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られるものとしての抗体の特徴を示し、いずれかの特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきでない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ方法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－９７（１９７５）、Ｈｏｎｇｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ １４（３）：２５３－２６０（１９９５）、Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．１９８８）、Ｈａｍｍｅｒｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１））、組換えＤＮＡ方法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）、Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）、Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）を参照されたい）、及びヒト免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子座又は遺伝子の部分又は全てを有する動物においてヒト又はヒト様抗体を産生するための技術（例えば、ＷＯ１９９８／２４８９３、ＷＯ１９９６／３４０９６、ＷＯ１９９６／３３７３５、ＷＯ１９９１／１０７４１、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：２５５１（１９９３）、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８（１９９３）、Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．７：３３（１ ９９３）、米国特許第５，５４５，８０７号、同第５，５４５，８０６号、同第５，５６９，８２５号、同第５，６２５，１２６号、同第５，６３３，４２５号、及び同第５，６６１，０１６号、Ｍａｒｋｓ ｅ

ｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９－７８３（１９９２）、Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９（１９９４）、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８１２－８１３（１９９４）、Ｆｉｓｈｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８４５－８５１（１９９６）、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８２６（１９９６）、及びＬｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３（１９９５）を参照されたい）を含む、様々な技術によって作製され得る。

【０１１８】

「ヒト抗体」は、ヒト若しくはヒト細胞によって産生される抗体、又はヒト抗体レパートリー若しくは他のヒト抗体コード配列を使用する非ヒト供給源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するものである。このヒト抗体の定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特定的に排除する。

【０１１９】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトＨＶＲからのアミノ酸残基、及びヒトフレームワーク領域（ＦＲ）からのアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ＨＶＲ（例えば、ＣＤＲ）の全て又は実質的に全てが、非ヒト抗体のものに対応し、ＦＲの全て又は実質的に全てが、ヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は、任意選択的に、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部分を含み得る。

【０１２０】

抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化形態」とは、ヒト化に供された抗体を指す。

【０１２１】

「遮断」抗体又は「アンタゴニスト」抗体は、これが結合する抗原の生物学的活性を阻害又は低減するものである。例えば、ブロッキング抗体又はアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的又は完全に阻害する。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、「結合する」、「に特異的に結合する」、又は「に特異的」であるという用語は、測定可能及び再現可能な相互作用、例えば、標的及び抗体間の結合であって、生物学的分子を含む分子の不均一集団の存在下で、標的の存在を決定する、結合を指す。例えば、標的（エピトープであってもよい）に結合するか、又は特異的に結合する抗体は、より容易には、より大きな親和性、アビディティを有し、かつ／又は他の標的に結合するよりも大きな持続時間で、この標的に結合する抗体である。一実施形態では、無関係の標的への抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって測定された場合、標的への抗体の結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、１μＭ未満、１００ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、１ｎＭ未満、又は０．１ｎＭ未満の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態では、抗体は、異なる種からのタンパク質間で保存されているタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的な結合は、排他的な結合を含み得るが、必須ではない。

【０１２３】

本明細書で特定されるポリペプチド配列に対する「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」は、比較されているポリペプチドにおけるアミノ酸残基と同一である候補配列におけるアミノ酸残基の百分率であって、配列をアラインメントし、必要な場合、ギャップを導入して、最大パーセント配列同一性を達成した後の百分率であり、いずれもの保存的置換を、配列同一性の一部分として考慮しない、百分率として定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的でのアラインメントは、当該技術分野での技能の範囲内である様々な様式で達成され得、例えば、一般に入手可能なコンピュータソフトウェア、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、ＡＬＩＧＮ－２、又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアを使用して達成され得る。当業者は、比較される配列の

全長にわたって最大アラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含め、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。

【０１２４】

「検出」という用語は、直接的及び間接的検出を含むいずれかの検出手段を含む。本明細書で使用される場合、「バイオマーカー」という用語（例えば、本明細書に記載されるキナーゼ融合、又は融合核酸分子若しくはポリペプチドなどの「バイオマーカー」）は、試料において検出され得る指標、例えば、予測、診断、及び／又は予後指標を指す。バイオマーカーは、ある特定の分子特徴、病的な特徴、組織学的特徴、及び／又は臨床特徴（チェックポイント阻害剤を含む療法に対する応答性）を特徴とする、疾患又は障害（例えば、がん）の特定のサブタイプのインジケータとして機能し得る。一実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子の集合、又は遺伝子の集合における変異／変化（例えば、体細胞変異）の集合数である。バイオマーカーとしては、限定されないが、ポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ及び／又はＲＮＡ）、ポリヌクレオチド変化（例えば、ポリヌクレオチドコピー数変化、例えば、ＤＮＡコピー数変化）、ポリペプチド、ポリペプチド及びポリヌクレオチドの修飾（例えば、翻訳後修飾）、炭水化物、及び／又は糖脂質系の分子マーカーが挙げられる。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、「増幅」とは、概して、所望の配列の複数のコピーを産生するプロセスを指す。「複数のコピー」は、少なくとも２つのコピーを意味する。「コピー」とは、テンプレート配列との完全な配列相補性又は同一性を必ずしも意味しない。例えば、コピーは、デオキシイノシンなどのヌクレオチド類似体、意図的な配列変化（例えば、テンプレートに対してハイブリダイズ可能であるが、テンプレートに対して相補的ではない配列を含むプライマーによって導入される配列変化）、及び／又は増幅中に生じる配列エラーを含み得る。

【０１２６】

本明細書で使用される場合、「ポリメラーゼ連鎖反応」又は「ＰＣＲ」の技法とは、概して、少量の特異的核酸、ＲＮＡ、及び／又はＤＮＡ片が、例えば、米国特許第４，６８３，１９５号に記載されているように増幅される、手順を指す。一般に、目的の領域の末端から、又はそれを超えた配列情報が入手可能である必要があり、その結果、オリゴヌクレオチドプライマーを設計することができ、これらのプライマーは、増幅されるテンプレートの反対側の鎖に対して配列が同一であるか、又は類似している。２つのプライマーの５’末端ヌクレオチドは、増幅された材料の末端と一致していてもよい。ＰＣＲを使用して、特定のＲＮＡ配列を、全ゲノムＤＮＡから特定のＤＮＡ配列を、また、全細胞ＲＮＡ、バクテリオファージ、又はプラスミド配列などから転写されたｃＤＮＡを増幅させることができる。一般に、Ｍｕｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．５１：２６３（１９８７）、及びＥｒｌｉｃｈ編集，ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，１９８９）を参照されたい。本明細書に使用される場合、ＰＣＲは、プライマーとしての既知の核酸（ＤＮＡ又はＲＮＡ）の使用を含み、核酸ポリメラーゼを使用して特定の核酸片を増幅させるか、若しくは生成するか、又は特定の核酸に相補的である特定の核酸片を増幅させるか、若しくは生成する、核酸試験試料を増幅させるための核酸ポリメラーゼ反応方法の唯一の例ではないが、一例であると考えられる。

【０１２７】

「診断」という用語は、分子的又は病理学的状況、疾患、又は状態（例えば、がん）の特定又は分類を指すために本明細書で使用される。例えば、「診断」は、特定のタイプのがんの特定を指し得る。「診断」はまた、例えば、病理組織学的基準によって、又は分子特徴（例えば、バイオマーカーの１つ又は組み合わせ（例えば、特定の遺伝子、又は当該遺伝子によってコードされるタンパク質）の発現を特徴とするサブタイプ）によって、がんの特定のサブタイプの分類を指し得る。

【０１２８】

「診断を援助する」という用語は、疾患又は障害（例えば、がん）の特定のタイプの症状又は状態の存在又は性質に関する臨床的決定を行うことを支援する方法を指すために本明細書で使用される。例えば、疾患又は状態（例えば、がん）の診断を補助する方法は、個体からの生物学的試料においてある特定の体細胞変異を測定することを含み得る。

【０１２９】

本明細書で使用される場合、「試料」という用語は、目的の対象及び／又は個体から得られるか又はそれらに由来する組成物であって、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／又は生理学的特徴に基づいて特徴付けられ、かつ／又は特定される細胞及び／又は他の分子実体を含有する、組成物を指す。例えば、「疾患試料」という語句及びその変形は、特徴付けられる細胞及び／又は分子実体を含有すると予想されるか又はそれらを含有することが既知である目的の対象から得られるいずれかの試料を指す。試料としては、限定されないが、組織試料、初代若しくは培養された細胞若しくは細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血漿、血清、血液由来の細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば、均質化された組織、腫瘍組織、細胞抽出物、及びそれらの組み合わせが挙げられる。場合によっては、試料は、全血試料、血漿試料、血清試料、又はそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、試料は、腫瘍からのもの（例えば、「腫瘍試料」）、例えば、生検からのものである。一部の実施形態では、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）試料である。

【０１３０】

本明細書に使用される「腫瘍細胞」は、腫瘍又はその試料中に存在する任意の腫瘍細胞を指す。腫瘍細胞は、当該技術分野で既知の及び／又は本明細書に記載される方法を使用して、腫瘍試料において存在し得る他の細胞、例えば、間質細胞及び腫瘍浸潤性免疫細胞から区別され得る。

【０１３１】

本明細書で使用される場合、「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、又は「対照組織」とは、比較目的で使用される試料、細胞、組織、標準、又はレベルを指す。

【０１３２】

「相関する」、又は「相関すること」とは、いずれにせよ、第１の分析又はプロトコルの性能及び／又は結果を、第２の分析又はプロトコルの性能及び／又は結果と比較することを意味する。例えば、第２のプロトコルを実行する際に第１の分析又はプロトコルの結果を使用してもよく、かつ／又は第２の分析又はプロトコルを行うべきかどうかを決定するために、第１の分析又はプロトコルの結果を使用してもよい。ポリペプチド分析又はプロトコルの実施形態に関して、ポリペプチド発現分析又はプロトコルの結果を使用して、特定の療法レジメンを行うべきかどうかを決定してもよい。ポリヌクレオチド分析又はプロトコルの実施形態に関して、ポリヌクレオチド発現分析又はプロトコルの結果を使用して、特定の療法レジメンを行うべきかどうかを決定してもよい。

【０１３３】

「個体の応答」又は「応答」は、個体への利益を示すいずれかのエンドポイントを使用して評価され得、エンドポイントは、（１）疾患進行（例えば、がん進行）のある程度までの阻害であって、減速若しくは完全な停止を含む、阻害、（２）腫瘍サイズにおける低減、（３）隣接する末梢器官及び／若しくは組織内へのがん細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速、又は完全な中止）、（４）転移の阻害（すなわち、低減、減速、又は完全な中止）、（５）疾患若しくは障害（例えば、がん）に関連する１つ以上の症状のある程度までの軽減、（６）全生存及び無進行生存を含む生存の長さにおける増加若しくは延長、並びに／又は（７）治療後の所与の時間点での減少した死亡率を含むが、これらに限定されない。

【０１３４】

医薬での治療への患者の「有効応答」又は患者の「応答性」、及び同様の表現は、疾患

又は障害、例えば、がんのリスクがあるか又はそれを患っている患者に付与される臨床的又は治療的利益を指す。一実施形態では、そのような利益は、生存（全生存及び／又は無進行生存を含む）を延長すること；客観的な応答（完全奏効又は部分奏効を含む）をもたらすこと；又はがんの徴候若しくは症状を改善することのうちのいずれか１つ以上を含む。

【０１３５】

「有効量」とは、哺乳動物における疾患又は障害を治療又は予防するための治療剤の量を指す。がんの場合、治療有効量の治療剤は、がん細胞の数を低減し得、原発性腫瘍サイズを低減し得、末梢器官内へのがん細胞浸潤を阻害し得（すなわち、ある程度まで遅くし得、一部の実施形態では、中止し得）、腫瘍転移を阻害し得（すなわち、ある程度まで遅くし得、一部の実施形態では、中止し得）、腫瘍成長をある程度まで阻害し得、かつ／又は障害に関連する症状のうちの１つ以上をある程度まで緩和し得る。薬物が、存在するがん細胞の成長を防止し、かつ／又は死滅させ得る程度まで、薬物は、細胞増殖抑制性及び／又は細胞傷害性であってもよい。がん療法の場合、インビボでの有効性は、例えば、生存持続期間、疾患進行までの時間（ＴＴＰ）、奏功率（例えば、ＣＲ又はＰＲ）、応答の持続期間、及び／又は生活の質を評価することによって測定することができる。

【０１３６】

「薬学的製剤」という用語は、その中に含有された活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、製剤が投与される対象に許容されない毒性がある追加の構成要素を含有しない調製物を指す。

【０１３７】

「薬学的に許容される担体」とは、対象に無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体としては、限定されないが、緩衝液、賦形剤、安定剤、又は防腐剤が挙げられる。

【０１３８】

本明細書で使用される場合、「治療」（及びその文法的な変形、例えば、「治療する」又は「治療すること」）とは、治療されている個体の自然の経過を変化させる試みでの臨床的介入を指し、予防のために実行され得るか、又は臨床病理学の経過中に実行され得るかのいずれかである。治療の望ましい効果は、疾患の発生又は再発の予防、症状の軽減、疾患のいずれかの直接的又は間接的病理学的帰結の減弱、転移の予防、疾患進行の速度の減少、疾患状況の寛解又は緩和、及び緩解又は改善された予後を含むが、これらに限定されない。

【０１３９】

本明細書で使用される場合、「個体」、「患者」、又は「対象」という用語は、互換的に使用され、治療が所望されるいずれかの単一動物、例えば、哺乳動物（非ヒト動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウサギ、動物園の動物、ウシ、ブタ、ヒツジ、及び非ヒト霊長類を含む）を指す。特定の実施形態では、本明細書の患者は、ヒトである。

【０１４０】

本明細書で使用される場合、「投与すること」とは、対象（例えば、患者）に、投薬量の薬剤又は薬学的組成物（例えば、薬剤を含む薬学的組成物）を与える方法を意味する。投与は、非経口、肺内、及び経鼻を含み、及び所望な場合には、局所治療、病変内投与のための任意の好適な手段によるものであってもよい。非経口注入としては、例えば、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が挙げられる。投薬は、一部には投与が一時的であるか長期であるかに応じて、例えば、注射（例えば、静脈内又は皮下注射）による、任意の好適な経路によるものであってもよい。限定されないが、様々な時間点にわたる単回又は複数回の投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含む、様々な投薬スケジュールは、本明細書で企図される。

【０１４１】

「同時に」という用語は、２つ以上の治療剤の投与であって、投与の少なくとも一部分が時間的に重複する、投与を指すために本明細書で使用される。したがって、同時投与は

、１つ以上の薬剤の投与が１つ以上の他の薬剤の投与を中断した後に継続するときの投薬レジメンを含む。

【０１４２】

「添付文書」という用語は、治療製品の市販パッケージ内に通例含まれる説明書であって、そのような治療製品の使用に関する適応症、使用、投薬量、投与、併用療法、禁忌、及び／又は警告についての情報を含む、説明書を指すために使用される。

【０１４３】

「製造物品」は、少なくとも１つの試薬、例えば、疾患若しくは障害（例えば、がん）の治療のための医薬、又は本明細書に記載されるバイオマーカー（例えば、本明細書に記載されるキナーゼ融合、又は融合核酸分子若しくはポリペプチド）を特異的に検出するための試薬を含むいずれかの製造品（例えば、パッケージ又は容器）又はキットである。ある特定の実施形態では、製造物又はキットは、本明細書に記載の方法を行うためのユニットとして販売促進され、配布され、又は販売される。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「に基づく」という語句は、１つ以上のバイオマーカー（例えば、本明細書に記載されるキナーゼ融合、又は融合核酸分子若しくはポリペプチド）についての情報が、治療決定、添付文書上で提供された情報、又はマーケティング／販売促進ガイダンスなどを通知するために使用されることを意味する。

【０１４５】

「アレル頻度」及び「アレル画分」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ゲノム遺伝子座に対する配列リードの総数に対する特定のアレルに対応する配列リードの画分を指す。「バリアントアレル頻度」及び「バリアントアレル画分」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ゲノム遺伝子座の配列リードの総数に対する特定のバリアントアレルに対応する配列リードの画分を指す。

【０１４６】

ＩＩＩ．方法、システム、及びデバイス

ある特定の態様では、がんを有する個体のための治療を選択するための方法；がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定するための方法；がんを有する個体の生存を予測するための方法；がんを治療する又はその進行を遅らせるための方法；がんを有する個体を監視、評価、又はスクリーニングするための方法；個体におけるがんにおけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを評価するための方法；ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出するための方法；個体におけるがんの存在又は非存在を検出するための方法；個体におけるがんの進行又は再発を監視するための方法；がんのための候補治療を特定することを必要としている個体においてそれを行うための方法；抗がん療法を含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を特定するための方法；及び抗がん療法を含む治療で治療されたがんを有する個体の生存を予測するための方法が、本明細書で提供される。

【０１４７】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、個体、例えば、がんを有する個体、がんを有すると疑われる個体、がんの治療を受容している個体、又はがんについて試験されている個体からの試料において、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することを含む。一部の実施形態では、試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出は、個体を、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療から利益を得ることができる個体として特定する。一部の実施形態

では、方法は、例えば、試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出に応答して、抗がん療法を、がんを有する個体のための治療として選択することを含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することを含む。一部の実施形態では、１つ以上の治療選択肢は、本明細書に記載される抗がん療法を含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出に応答して、個体に、有効量の抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療を投与することを含む。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出に応答して、個体は、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測される。一部の実施形態では、方法は、例えば、試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在の検出に応答して、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの評価を提供することを含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるがんの存在若しくは非存在を検出すること、又はその存在若しくは非存在の知識を取得することを含む。一部の実施形態では、方法は、第１の時点で個体から得られた第１の試料において、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、第１の時点後の第２の時点で個体から得られた第２の試料において、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在に少なくとも部分的に基づく個体におけるがん進行又はがん再発の評価を提供することと、を含む。一部の実施形態では、方法は、個体から得られた試料においてＤＮＡ配列決定を実行して、遺伝子における配列決定変異プロファイルを決定することを含み、配列決定変異プロファイルは、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の存在又は非存在を特定する。一部の実施形態では、方法は、遺伝子における配列決定変異プロファイルに少なくとも部分的に基づいて、候補治療を特定することを含む。一部の実施形態では、候補治療は、本明細書に記載される抗がん療法を含む。一部の実施形態では、候補治療は、配列決定変異プロファイルにおいて特定されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の存在に少なくとも部分的に基づいて特定される。

【０１４８】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、個体、例えば、がんを有する個体、がんを有すると疑われる個体、がんの治療を受容している個体、又はがんについて試験

されている個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することを含む。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識は、個体を、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療から利益を得ることができる個体として特定する。一部の実施形態では、方法は、例えば、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識に応答して、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを、がんを有する個体のための治療として選択することを含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することを含む。一部の実施形態では、１つ以上の治療選択肢は、本明細書に記載される抗がん療法を含む。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識の取得に応答して、個体は、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療を受容する候補として分類される。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識の取得に応答して、個体は、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療に応答する可能性が高いとして特定される。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識の取得に応答して、個体は、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、例えば、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測される。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在の知識の取得に応答して、個体は、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを示さないがんを有する個体と比較してより長い生存を有すると予測される。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識の取得に応答して、個体に、有効量の抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む治療を投与することを含む。一部の実施形態では、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識の取得に応答して、個体は、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体と比較して、抗がん療法での治療への改善された応答を有する

と予測される。一部の実施形態では、方法は、例えば、個体からの試料におけるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在の知識の取得に応答して、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの評価を提供することを含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるがんの存在若しくは非存在を検出すること、又はその存在若しくは非存在の知識を取得することを含む。

【０１４９】

他の態様では、システムが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本開示のシステムは、１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、を備える。一部の実施形態では、１つ以上のプログラム命令は、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、（ｂ）複数の配列リードをＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の存在について分析することと、（ｃ）分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている。一部の実施形態では、試料は、がんを有する個体、がんを有すると疑われる個体、がんの治療を受容している個体、又はがんについて試験されている個体からのものである。

【０１５０】

他の態様では、非一時的コンピュータ可読記憶媒体が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本開示の非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む。一部の実施形態では、方法は、（ａ）１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、（ｂ）１つ以上のプロセッサを使用して、複数の配列リードをＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の存在について分析することと、（ｃ）１つ以上のプロセッサを使用して、分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を含む。一部の実施形態では、試料は、がんを有する個体、がんを有すると疑われる個体、がんの治療を受容している個体、又はがんについて試験されている個体からのものである。

【０１５１】

本明細書で提供される方法、システム、又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、表３に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、が

んは、固形腫瘍である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、血液悪性腫瘍である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、Ｂ細胞がん、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｇｌａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能（ＮＯＳ）乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子は、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦ

Ｒ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【０１５２】

本明細書で提供される方法、システム、又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子は、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子は、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【０１５３】

Ａ．キナーゼ融合

本開示のある特定の態様は、キナーゼをコードする遺伝子、例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１遺伝子を含むゲノム再編成に関する。本開示のＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１再編成は、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１遺伝子の遺伝子座を含むいずれかの染色体転座、融合、又は再編成に関連し得る。一部の実施形態では、本開示の再編成は、別の遺伝子の少なくとも一部分に融合したＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１遺伝子の少なくとも一部分を含む融合核酸分子をもたらす。したがって、本開示のある特定の態様は、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子、及びそのような融合核酸分子によってコードされたＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合ポリペプチドに関する。

【０１５４】

一部の態様では、ＡＬＫ遺伝子、並びにＡＬＫ融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、「未分化リンパ腫キナーゼ」又は「ＡＬＫ」とは、ＡＬＫ ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＬＫ遺伝子は、ＡＬＫ受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＡＬＫはまた、ＣＤ２４６、ＮＢＬＳＴ３、未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ、及びＡＬＫ受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＡＬＫ遺伝子は、ヒトＡＬＫ遺伝子である。例示的なＡＬＫ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３８によって表される。例示的なＡＬＫ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４３０４によって表され、これは、配列番号１として以下で提供される。ＡＬＫポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４２９５によって表される。

ＴＣＡＡＧＡＡＡＣＣＴＧＴＴＴＧＡＧＡＧＡＡＡＣＣＣＡＡＡＣＡＡＧＧＡＧＣＴＧＡＡＡＣＣＣＧＧＧＧＡＡＡＡＴＴＣＡＣＣＡＡＧＡＣＡＧＡＣＣＣＣＣＡＴＣＴＴＴＧＡＣＣＣＴＡＣＡＧＴＴＣＡＴＴＧＧＣＴＧＴＴＣＡＣＣＡＣＡＴＧＴＧＧＧＧＣＣＡＧＣ

GGGCCCCATGGCCCCACCCAGGCACAGTGCAACAACGCCT
ACCAGAACTCCAACCCTGAGCGTGGAGGTGGGGAGCGAGGG
CCCCCCTGAAAGGCATCCAGATCTGGAAGGTGCCAGCCACC
GACACCTACAGCATCTCGGGCTACGGAGCTGCTGGCGGGA
AAGGCGGGAAGAACACCATGATGCGGTCCCACGGCGTGTC
TGTGCTGGGCATCTTCAACCTGGAGAAGGATGACATGCTG
TACATCCTGGTTGGGCAGCAGGGAGAGGACGCCTGCCCCA
GTACAAACCAGTTAATCCAGAAAGTCTGCATTGGAGAGAA
CAATGTGATAGAAGAAGAAATCCGTGTGAACAGAAGCGTG
CATGAGTGGGCAGGAGGCGGAGGAGGAGGGGGTGGAGCCA
CCTACGTATTTAAGATGAAGGATGGAGTGCCGGTGCCCCT
GATCATTGCAGCCGGAGGTGGTGGCAGGGCCTACGGGGCC
AAGACAGACACGTTCCACCCAGAGAGACTGGAGAATAACT
CCTCGGTTCTAGGGCTAAACGGCAATTCCGGAGCCGCAGG
TGGTGGAGGTGGCTGGAATGATAACACTTCCTTGCTCTGG
GCCGGAAAATCTTTGCAGGAGGGTGCCACCGGAGGACATT
CCTGCCCCCAGGCCATGAAGAAGTGGGGGGTGGGAGACAAG
AGGGGGTTTCGGAGGGGGGTGGAGGGGGGTGCTCCTCAGGT
GGAGGAGGCGGAGGATATATAGGCGGCAATGCAGCCTCAA
ACAATGACCCCGAAATGGATGGGGAAGATGGGGTTTCCTT
CATCAGTCCACTGGGCATCCTGTACACCCCAGCTTTAAAA
GTGATGGAAGGCCACGGGGAAGTGAATATTAAGCATTATC
TAAACTGCAGTCACTGTGAGGTAGACGAATGTCACACATGGA
CCCTGAAAGCCACAAGGTCATCTGCTTCTGTGACCACGGG
ACGGTGCTGGCTGAGGATGGCGTCTCCTGCATTGTGTCAC
CCACCCCGGAGCCACACCTGCCACTCTCGCTGATCCTCTC
TGTGGTGACCTCTGCCCTCGTGGCCGCCCTGGTCCTGGCT
TTCTCCGGCATCATGATTGTGTACCGCCGGAAGCACCAGG
AGCTGCAAGCCATGCAGATGGAGCTGCAGAGCCCTGAGTA
CAAGCTGAGCAAGCTCCGCACCTCGACCATCATGACCGAC
TACAACCCCAACTACTGCTTTGCTGGCAAGACCTCCTCCA
TCAGTGACCTGAAGGAGGTGCCGCGGAAAAACATCACCCT
CATTCGGGGTCTGGGCCATGGCGCCTTTGGGGAGGTGTAT
GAAGGCCAGGTGTCCGGAATGCCCAACGACCCAAGCCCCC
TGCAAGTGGCTGTGAAGACGCTGCCTGAAGTGTGCTCTGA
ACAGGACGAACTGGATTTCCTCATGGAAGCCCTGATCATC
AGCAAATTCAACCACCAGAACATTGTTCGCTGCATTGGGG
TGAGCCTGCAATCCCTGCCCCGGTTCATCCTGCTGGAGCT
CATGGCGGGGGGGAGACCTCAAGTCCTTCCTCCGAGAGAC
CGCCCTCGCCCGAGCCAGCCCTCCTCCCTGGCCATGCTGG
ACCTTCTGCACGTGGCTCGGGACATTGCCTGTGGCTGTCA
GTATTTGGAGGAAAACCACTTCATCCACCGAGACATTGCT
GCCAGAAACTGCCTCTTGACCTGTCCAGGCCCTGGAAGAG
TGGCCAAGATTGGAGACTTCGGGATGGCCCGAGACATCTA
CAGGGCGAGCTACTATAGAAAGGGAGGCTGTGCCATGCTG
CCAGTTAAGTGGATGCCCCCAGAGGCCTTCATGGAAGGAA
TATTCACTTCTAAAACAGACACATGGTCCTTTGGAGTGCT
GCTATGGGAAATCTTTTCTCTTGGATATATGCCATACCCC
AGCAAAAGCAACCAGGAAGTTCTGGAGTTTGTCACCAGTG
GAGGCCGGATGGACCCACCCAAGAACTGCCCTGGGCCTGT

ATACCGGATAATGACTCAGTGCTGGCAACATCAGCCTGAA
GACAGGCCCAACTTTGCCATCATTTTGGAGAGGATTGAAT
ACTGCACCCAGGACCCGGATGTAATCAACACCGCTTTGCC
GATAGAATATGGTCCACTTGTGGAAGAGGAAGAGAAAGTG
CCTGTGAGGCCCAAGGACCCTGAGGGGGTTCCTCCTCTCC
TGGTCTCTCAACAGGCAAAACGGGAGGAGGAGCGCAGCCC
AGCTGCCCCACCACCTCTGCCTACCACCTCCTCTGGCAAG
GCTGCAAAGAAACCCACAGCTGCAGAGATCTCTGTTCGAG
TCCCTAGAGGGCCGGCCGTGGAAGGGGGACACGTGAATAT
GGCATTCTCTCAGTCCAACCCTCCTTCGGAGTTGCACAAG
GTCCACGGATCCAGAAACAAGCCCACCAGCTTGTGGAACC
CAACGTACGGCTCCTGGTTTACAGAGAAACCCACCAAAAA
GAATAATCCTATAGCAAAGAAGGAGCCACACGACAGGGGT
AACCTGGGGCTGGAGGGAAGCTGTACTGTCCCACCTAACG
TTGCAACTGGGAGACTTCCGGGGGCCTCACTGCTCCTAGA
GCCCTCTTCGCTGACTGCCAATATGAAGGAGGTACCTCTG
TTCAGGCTACGTCACTTCCCTTGTGGGAATGTCAATTACG
GCTACCAGCAACAGGGCTTGCCCTTAGAAGCCGCTACTGC
CCCTGGAGCTGGTCATTACGAGGATACCATTCTGAAAAGC
AAGAATAGCATGAACCAGCCTGGGCCCTGAGCTCGGTCGC
ACACTCACTTCTCTTCCTTGGGATCCCTAAGACCGTGGAG
GAGAGAGAGGCAATGGCTCCTTCACAAACCAGAGACCAAA
TGTCACGTTTTGTTTTGTGCCAACCTATTTTGAAGTACCA
CCAAAAAAGCTGTATTTTGAAAATGCTTTAGAAAGGTTTT
GAGCATGGGTTCATCCTATTCTTTCGAAAGAAGAAAATAT
CATAAAAATGAGTGATAAATACAAGGCCCAGATGTGGTTG
CATAAGGTTTTTATGCATGTTTGTTGTATACTTCCTTATG
CTTCTTTCAAATTGTGTGTGCTCTGCTTCAATGTAGTCAG
AATTAGCTGCTTCTATGTTTCATAGTTGGGGTCATAGATG
TTTCCTTGCCTTGTTGATGTGGACATGAGCCATTTGAGGG
GAGAGGGAACGGAAATAAAGGAGTTATTTGTAATGACTAA

（配列番号１）

【０１５６】

一部の態様では、ＢＲＡＦ遺伝子、並びにＢＲＡＦ融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１５７】

本明細書で使用される場合、「Ｂ－Ｒａｆがん原遺伝子セリン／スレオニンキナーゼ」又は「ＢＲＡＦ」とは、ＢＲＡＦ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＢＲＡＦ遺伝子は、ＢＲＡＦセリン／スレオニンキナーゼをコードする。ＢＲＡＦはまた、ＮＳ７、Ｂ－ｒａｆ、ＢＲＡＦ１、ＲＡＦＢ１、Ｂ－ＲＡＦ１、及びＢ－Ｒａｆがん原遺伝子セリン／スレオニンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ遺伝子は、ヒトＢＲＡＦ遺伝子である。例示的なＢＲＡＦ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６７３によって表される。例示的なＢＲＡＦ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４３３３によって表され、これは、配列番号２として以下で提供される。ＢＲＡＦポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４３２４によって表される。

CTTCCCCCAATCCCCTCAGGCTCGGCTGCGCCCGGGGCCG
CGGGCCGGTACCTGAGGTGGCCCAGGCGCCCTCCGCCCGC
GGCGCCGCCCGGGCCGCTCCTCCCCGCGCCCCCCGCGCCC
CCCGCTCCTCCGCCTCCGCCTCCGCCTCCGCCTCCCCCAG

CTCTCCGCCTCCCTTCCCCCTCCCCGCCCGACAGCGGCCG
CTCGGGCCCCGGCTCTCGGTTATAAGATGGCGGCGCTGAG
CGGTGGCGGTGGTGGCGGCGCGGAGCCGGGCCAGGCTCTG
TTCAACGGGGACATGGAGCCCGAGGCCGGCGCCGGCGCCG
GCGCCGCGGCCTCTTCGGCTGCGGACCCTGCCCATTCCGGA
GGAGGTGTGGAATATCAAACAAATGATTAAGTTGACACAG
GAACATATAGAGGCCCTATTGGACAAATTTGGTGGGGAGC
ATAATCCACCATCAATATATCTGGAGGCCTATGAAGAATA
CACCAGCAAGCTAGATGCACTCCAACAAAGAGAACAACAG
TTATTGGAATCTCTGGGGAACGGAACTGATTTTTCTGTTT
CTAGCTCTGCATCAATGGATACCGTTACATCTTCTTCCTC
TTCTAGCCTTTCAGTGCTACCTTCATCTCTTTCAGTTTTT
CAAAATCCCACAGATGTGGCACGGAGCAACCCCAAGTCAC
CACAAAAACCTATCGTTAGAGTCTTCCTGCCCAACAAACA
GAGGACAGTGGTACCTGCAAGGTGTGGAGTTACAGTCCGA
GACAGTCTAAAGAAAGCACTGATGATGAGAGGTCTAATCC
CAGAGTGCTGTGCTGTTTACAGAATTCAGGATGGAGAGAA
GAAACCAATTGGTTGGGACACTGATATTTCCTGGCTTACT
GGAGAAGAATTGCATGTGGAAGTGTTGGAGAATGTTCCAC
TTACAACACACAACTTTGTACGAAAAAACGTTTTTCACCTT
AGCATTTTGTGACTTTTGTCGAAAGCTGCTTTTCCAGGGT
TTCCGCTGTCAAACATGTGGTTATAAATTTCACCAGCGTT
GTAGTACAGAAGTTCCACTGATGTGTGTTAATTATGACCA
ACTTGATTTGCTGTTTGTCTCCAAGTTCTTTGAACACCAC
CCAATACCACAGGAAGAGGCGTCCTTAGCAGAGACTGCCC
TAACATCTGGATCATCCCCTTCCGCACCCGCCTCGGACTC
TATTGGGCCCCAAATTCTCACCAGTCCGTCTCCTTCAAAA
TCCATTCCAATTCCACAGCCCTTCCGACCAGCAGATGAAG
ATCATCGAAATCAATTTGGGCAACGAGACCGATCCTCATC
AGCTCCCAATGTGCATATAAACACAATAGAACCTGTCAAT
ATTGATGACTTGATTAGAGACCAAGGATTTCGTGGTGATG
GAGGATCAACCACAGGTTTGTCTGCTACCCCCCCTGCCTC
ATTACCTGGCTCACTAACTAACGTGAAAGCCTTACAGAAA
TCTCCAGGACCTCAGCGAGAAAGGAAGTCATCTTCATCCT
CAGAAGACAGGAATCGAATGAAAACACTTGGTAGACGGGA
CTCGAGTGATGATTGGGAGATTCCTGATGGGCAGATTACA
GTGGGACAAAGAATTGGATCTGGATCATTTGGAACAGTCT
ACAAGGGAAAGTGGCATGGTGATGTGGCAGTGAAAATGTT
GAATGTGACAGCACCTACACCTCAGCAGTTACAAGCCTTC
AAAAATGAAGTAGGAGTACTCAGGAAAACACGACATGTGA
ATATCCTACTCTTCATGGGCTATTCCACAAAGCCACAACT
GGCTATTGTTACCCAGTGGTGTGAGGGCTCCAGCTTGTAT
CACCATCTCCATATCATTGAGACCAAATTTGAGATGATCA
AACTTATAGATATTGCACGACAGACTGCACAGGGCATGGA
TTACTTACACGCCAAGTCAATCATCCACAGAGACCTCAAG
AGTAATAATATATTTCTTCATGAAGACCTCACAGTAAAAA
TAGGTGATTTTGGTCTAGCTACAGTGAAATCTCGATGGAG
TGGGTCCCATCAGTTTGAACAGTTGTCTGGATCCATTTTG
TGGATGGCACCAGAAGTCATCAGAATGCAAGATAAAAATC
CATACAGCTTTCAGTCAGATGTATATGCATTTGGAATTGT

TCTGTATGAATTGATGACTGGACAGTTACCTTATTCAAAC
ATCAACAACAGGGACCAGATAATTTTTATGGTGGGACGAG
GATACCTGTCTCCAGATCTCAGTAAGGTACGGAGTAACTG
TCCAAAAGCCATGAAGAGATTAATGGCAGAGTGCCTCAAA
AAGAAAAGAGATGAGAGACCACTCTTTCCCCAAATTCTCG
CCTCTATTGAGCTGCTGGCCCGCTCATTGCCAAAAATTCA
CCGCAGTGCATCAGAACCCTCCTTGAATCGGGCTGGTTTC
CAAACAGAGGATTTTAGTCTATATGCTTGTGCTTCTCCAA
AAACACCCATCCAGGCAGGGGGATATGGTGCGTTTCCTGT
CCACTGAAACAAATGAGTGAGAGAGTTCAGGAGAGTAGCA
ACAAAAGGAAAATAAATGAACATATGTTTGCTTATATGTT
AAATTGAATAAAATACTCTCTTTTTTTTTTAAGGTGAACCA
AAGAACACTTGTGTGGTTAAAGACTAGATATAATTTTTCC
CCAAACTAAAATTTATACTTAACATTGGATTTTTAACATC
CAAGGGTTAAAATACATAGACATTGCTAAAAATTGGCAGA
GCCTCTTCTAGAGGCTTTACTTTCTGTTCCGGGTTTGTAT
CATTCACTTGGTTATTTTAAGTAGTAAACTTCAGTTTCTC
ATGCAACTTTTGTTGCCAGCTATCACATGTCCACTAGGGA
CTCCAGAAGAAGACCCTACCTATGCCTGTGTTTGCAGGTG
AGAAGTTGGCAGTCGGTTAGCCTGGGTTAGATAAGGCAAA
CTGAACAGATCTAATTTAGGAAGTCAGTAGAATTTAATAA
TTCTATTATTATTCTTAATAATTTTTCTATAACTATTTCT
TTTTATAACAATTTGGAAAATGTGGATGTCTTTTATTTCC
TTGAAGCAATAAACTAAGTTTCTTTTTATAAATTTTGAGT
GCAGGTGACCAAAAATATTGCTGAGGAGTGGCACGTTTGA
CATGAGTAAAATGTCTTAACTTCGGATTTTTAGCGGGAAA
ATGTTATAAATTGGAGTTTCTTTTAAATAGCTTTTTTTAA
AATACATTAAGGATGTCTCGCTCATGTAGAAGTCAAATTT
TGTTGCAAACGCATTGCTCCCTTCACACCCAATCTCTCCC
CTGCAAAAAATCTTCACAGAATTCTGTGAGAACTTTTAGG
TGTGTTTTTCTTTGAGATACCTCTGGTTGCCAAACACCAG
GTAATAGATTTTTTAAAGTTGTTATTAGATTATTCTTACC
TCTCATGATGCATATTTTAGCAATCACCTTATCATTGTGT
CTCATGTTCTGTCCTCCTTATATTCTTTGCCCAGCAAGAT
TCTACTTATGATGAATGAATGCTCTTCTCCTTTTTTCATT
CAATGGTATGAAGTATTTGTTAGGGTTCTTTAGTACTTAC
ACTTTGTTGTGTAGAAAATGACTGTAATGTGGTGGTCAGT
GTATTCTTACTGTGATTCAGAGGGAATCAAAAGTAGAAAG
CAACAGCACGTGGTCCTATCAAAGATTTGGCCATCTCTGC
TTCACTGTCAGCCTCTTAACTATATCTTCACTTACTCAAT
TTGGTTTTGTCATGATTTTTAAATGTAGCCAATAGATCAA
GGTTCTTCCAGTAAACACATATCTGCATAAATGCCTCCTT
GAAGTCAATAAAGAAGGAAATTGAGAAGACTTTAAATTAA
TGATAATTTAGTTTTTAAGTACCCACAAATAAATTTTTGA
AACATTTTCTTTATTTGAATACTTAGATGTCATCCAGGAA
AATCACTCAATAATAATTACGGCAAATCTTTAACCCCTCA
TTTGGGTAGCTTAAGATAAGTAATGCCATTATGAATCAGA
ATTGATTCATGACTTTAGTTAAGAAAATGAAAAGGAACAT
TTCACGTATTTTTAAAAATGATACTAAGGAATAAAGAAGT
ACAACTATTGGAAAATATCTAAGTATATGATTTTTAAATC

CTCCAGTGGCATTAAATATGATTATTAGTAATTGTTAG
ATAGGGTTTTATTCATTCACAAATAGAAGACTAGCAAGCA
TGTAACTAACAAAGTTTTTACAAAATTGACTTTGTGGAAT
GCTCCAAATGTTTGGCCATTTTTGAGGCACACAAGGTCAGGGG
TCTCTTTATTGATAGAGCTCCTTCTATAATTTCCCAGCAT
ACCTGCCTCACAGTTATCTTCCTTTCATTGTTCACTCTCT
TTTTCTTCTCAATGCCATCCCTGCCTAGGCTCCCATCATCT
GCATCTGACACCTTTCCTTTCTTTCTTTACTAGTCTCCTT
TGCGATGGGTGTGGCTAAGCTCTGTAGAGCCACTCAGAAA
CTCATTGTTCCCATTCTGTAGCCAGTAAAACATGCCTCCAA
AGTGTCACAGAGTAATTCTACTCTCTCTTTTAAATTAGGT
CCACCGGAAATGTTAGTGAAAGGACATTAAAAATGTGACA
GGTGACATGTTTAGCTAACATGGATCTGGAGAAATAGGAA
GCAGTAGAATTAAATGTTCCCTTTCAGGTTTAATTGTAT
TTGTTCTTGGGTTTTGTTTTATACTGAGTTTTAAATATAT
TCTCCAAATAAAAACATTATTTTTTCTAACCATATGTAGA
GTTAATCTCTTTGACTAAGTAATTGAAACAAAAGAACATT
TGTTCTTTTGTGACTGCTTTTTTCCTAAAACCTGAGCCCT
CTTTTTTTTTTTTTGAAATTAAAGTTGATTTCCTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAG
AGTCTCGCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGGGA
TCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCACGCCA
TTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGC
GCCCGCCACTACGCCCGGCTAATTTTTTTGTATTTTTAGTA
GAGACGGGGTTTCACCGTTTTAGCCGGGATGGTCTCGATC
TCCTGACCTCGTGATCCGCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTG
CTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCTTAAAA
GTTGATTTCCTTCTTCAGTAAGGAAACCTTTTTATAAATT
TGTTTTGCATTTTAAAAGTTTTACTAATCAATGATGAGGA
AAAAGATTTGTCTTCTTGATTTTAAATAGTTTCAGGATCA
CAGGATGTAATCAGATGCTTCCAGTTTATTTATTTTCAGG
TATTACACTAGCCATTTAATCTTTTTTTATTTATTTTTT
CTTCCTGCCCCTCGGATGGCATATACCAGCCATTTAGATA
CTAAACTCTAATAGTTAAACCAATAGTTAAAATTGTCCTC
TCTAAAACATTGGCTATTTAATATACCAGCTTAAATGGCC
TTTCTCTCAAGTGAGTCACTCTTAGTTTAAGAAAATTATG
TGCCTTTTTTAAAAAAATATTATGAAATGGTACTTCATGACA
GAAACATTTTATCAGTTATAGTCTTATTTGATTGAAAATT
GTTGAGCATTTCTGTAAAACTTTTTACTTTACTAAATATT
TCATCTTTCCTGTGACTGTTTTCTCAAAGAATTTAAAAGA
CTCGATGTGTCTATGCCAGAATGTTTCTCATCCTTTTGAA
ACTGCCTGGGCCAGGCGTAGTGGCTCACGCTGTAATCCCA
GCACTTTTGGAGGCCAAGGTGGGCAGATCGCGTGAGCCCA
GGAGTTTGAGACCAGCCTGGACAACATGGCGAAACGGTGT
CTCTACAGAAAAATTTAAAAATTAGCCAAGCATAGTGGTG
CACAACTGTAGCCCCAGCCACTCGGGAGGCTGACGTGGGA
GGATCCCTTGAACCTGGGGGCGGAGGCTGCTGTGAGCCTT
CATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAAGCAAAA
CCCTGTCTCAAAAAAAAGAAAAGAAAAAAAGAAACTGCTTG
AAAGTCATGACGAAGAATGTCAGGAGGGGACTTATTCTGG

ＣＴＧＣＡＧＴＴＧＡＣＴＴＴＣＴＣＣＴＴＡＡＡＴＧＴＣＡＡＧＴＡＧＴＧＡＴＴＧＡ
ＴＴＴＧＧＡＴＡＡＧＡＡＧＴＡＡＡＣＴＧＴＴＡＣＴＴＴＴＣＡＴＡＡＣＡＴＡＣＴＴ
ＴＡＡＧＧＡＡＴＴＴＡＴＣＡＡＡＴＴＣＴＡＴＧＴＡＴＡＡＴＧＣＣＣＡＴＴＡＡＡＡ
ＴＡＴＡＣＴＣＣＡＴＴＣＴＧＧＡＧＴＡＡＡＧＧＧＴＡＡＧＡＧＴＡＡＴＡＴＴＴＴＴ
ＡＡＡＣＴＡＧＴＴＡＡＴＡＡＡＧＴＣＴＴＴＡＧＣＴＴＴＣＡＣＡＴＡＡＡＣＣＡＴＧ
ＡＴＡＴＴＴＧＡＧＧＴＧＴＣＴＡＡＡＡＴＣＡＣＡＧＧＧＴＣＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴ
ＴＴＴＣＡＧＴＣＴＴＣＣＣＡＧＴＴＧＴＴＣＴＣＴＧＣＴＣＴＡＴＴＣＣＴＡＡＡＴＡ
ＡＡＧＴＴＡＡＣＴＴＧＡＡＡＡＴＧＣＡ（配列番号２）

【０１５８】

一部の態様では、ＥＧＦＲ遺伝子、並びにＥＧＦＲ融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、「上皮成長因子受容体」又は「ＥＧＦＲ」とは、ＥＧＦＲｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＧＦＲ遺伝子は、ＥＧＦＲ受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＥＧＦＲはまた、ＥＲＢＢ、ＥＲＲＰ、ＨＥＲ１、ｍＥＮＡ、ＥＲＢＢ１、ＰＩＧ６１、ＮＩＳＢＤ２、上皮成長因子受容体、及びＥＧＦＲ受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ遺伝子は、ヒトＥＧＦＲ遺伝子である。例示的なＥＧＦＲ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１９５６によって表される。例示的なＥＧＦＲ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５２２８によって表され、これは、配列番号３として以下で提供される。ＥＧＦＲポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５２１９によって表される。

ＡＧＡＣＧＴＣＣＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＣＡＧＣＧＣＧＧＣＣＧＣＡＧＣＡＧ
ＣＣＴＣＣＧＣＣＣＣＣＣＧＣＡＣＧＧＴＧＴＧＡＧＣＧＣＣＣＧＡＣＧＣＧＧＣＣＧＡ
ＧＧＣＧＧＣＣＧＧＡＧＴＣＣＣＧＡＧＣＴＡＧＣＣＣＣＧＧＣＧＧＣＣＧＣＣＧＣＣＧ
ＣＣＣＡＧＡＣＣＧＧＡＣＧＡＣＡＧＧＣＣＡＣＣＴＣＧＴＣＧＧＣＧＴＣＣＧＣＣＣＧ
ＡＧＴＣＣＣＣＧＣＣＴＣＧＣＣＧＣＣＡＡＣＧＣＣＡＣＡＡＣＣＡＣＣＧＣＧＣＡＣＧ
ＧＣＣＣＣＣＴＧＡＣＴＣＣＧＴＣＣＡＧＴＡＴＴＧＡＴＣＧＧＧＡＧＡＧＣＣＧＧＡＧ
ＣＧＡＧＣＴＣＴＴＣＧＧＧＧＡＧＣＡＧＣＧＡＴＧＣＧＡＣＣＣＴＣＣＧＧＧＡＣＧＧ
ＣＣＧＧＧＧＣＡＧＣＧＣＴＣＣＴＧＧＣＧＣＴＧＣＴＧＧＣＴＧＣＧＣＴＣＴＧＣＣＣ
ＧＧＣＧＡＧＴＣＧＧＧＣＴＣＴＧＧＡＧＧＡＡＡＡＧＡＡＡＧＴＴＴＧＣＣＡＡＧＧＣ
ＡＣＧＡＧＴＡＡＣＡＡＧＣＴＣＡＣＧＣＡＧＴＴＧＧＧＣＡＣＴＴＴＴＧＡＡＧＡＴＣ
ＡＴＴＴＴＣＴＣＡＧＣＣＴＣＣＡＧＡＧＧＡＴＧＴＴＣＡＡＴＡＡＣＴＧＴＧＡＧＧＴ
ＧＧＴＣＣＴＴＧＧＧＡＡＴＴＴＧＧＡＡＡＴＴＡＣＣＴＡＴＧＴＧＣＡＧＡＧＧＡＡＴ
ＴＡＴＧＡＴＣＴＴＴＣＣＴＴＣＴＴＡＡＡＧＡＣＣＡＴＣＣＡＧＧＡＧＧＴＧＧＣＴＧ
ＧＴＴＡＴＧＴＣＣＴＣＡＴＴＧＣＣＣＴＣＡＡＣＡＣＡＧＴＧＧＡＧＣＧＡＡＴＴＣＣ
ＴＴＴＧＧＡＡＡＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＣＡＴＣＡＧＡＧＧＡＡＡＴＡＴＧＴＡＣＴＡＣ
ＧＡＡＡＡＴＴＣＣＴＡＴＧＣＣＴＴＡＧＣＡＧＴＣＴＴＡＴＣＴＡＡＣＴＡＴＧＡＴＧ
ＣＡＡＡＴＡＡＡＡＣＣＧＧＡＣＴＧＡＡＧＧＡＧＣＴＧＣＣＣＡＴＧＡＧＡＡＡＴＴＴ
ＡＣＡＧＧＡＡＡＴＣＣＴＧＣＡＴＧＧＣＧＣＣＧＴＧＣＧＧＴＴＣＡＧＣＡＡＣＡＡＣ
ＣＣＴＧＣＣＣＴＧＴＧＣＡＡＣＧＴＧＧＡＧＡＧＣＡＴＣＣＡＧＴＧＧＣＧＧＧＡＣＡ
ＴＡＧＴＣＡＧＣＡＧＴＧＡＣＴＴＴＣＴＣＡＧＣＡＡＣＡＴＧＴＣＧＡＴＧＧＡＣＴＴ
ＣＣＡＧＡＡＣＣＡＣＣＴＧＧＧＣＡＧＣＴＧＣＣＡＡＡＡＧＴＧＴＧＡＴＣＣＡＡＧＣ
ＴＧＴＣＣＣＡＡＴＧＧＧＡＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＴＧＣＡＧＧＡＧＡＧＧＡＧＡＡＣＴ
ＧＣＣＡＧＡＡＡＣＴＧＡＣＣＡＡＡＡＴＣＡＴＣＴＧＴＧＣＣＣＡＧＣＡＧＴＧＣＴＣ
ＣＧＧＧＣＧＣＴＧＣＣＧＴＧＧＣＡＡＧＴＣＣＣＣＣＡＧＴＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＡＣ
ＡＡＣＣＡＧＴＧＴＧＣＴＧＣＡＧＧＣＴＧＣＡＣＡＧＧＣＣＣＣＣＧＧＧＡＧＡＧＣＧ
ＡＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＴＧＣＣＧＣＡＡＡＴＴＣＣＧＡＧＡＣＧＡＡＧＣＣＡＣＧＴＧ
ＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＧＣＣＣＣＣＣＡＣＴＣＡＴＧＣＴＣＴＡＣＡＡＣＣＣＣＡＣＣ
ＡＣＧＴＡＣＣＡＧＡＴＧＧＡＴＧＴＧＡＡＣＣＣＣＧＡＧＧＧＣＡＡＡＴＡＣＡＧＣＴ

TTGGTGCCACCTGCGTGAAGAAGTGTCCCCGTAATTATGT
GGTGACAGATCACGGCTCGTGCGTCCGAGCCTGTGGGGCC
GACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTA
AGAAGTGCGAAGGGCCTTGCCGCAAAGTGTGTAACGGAAT
AGGTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCT
ACGAATATTAAACACTTCAAAAACTGCACCTCCATCAGTG
GCGATCTCCACATCCTGCCGGTGGCATTTAGGGGTGACTC
CTTCACACATACTCCTCCTCTGGATCCACAGGAACTGGAT
ATTCTGAAAACCGTAAAGGAAATCACAGGGTTTTTGCTGA
TTCAGGCTTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCCTT
TGAGAACCTAGAAATCATACGCGGCAGGACCAAGCAACAT
GGTCAGTTTTCTCTTGCAGTCGTCAGCCTGAACATAACAT
CCTTGGGATTACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGATGGAGA
TGTGATAATTTCAGGAAACAAAAATTTGTGCTATGCAAAT
ACAATAAACTGGAAAAAACTGTTTGGGACCTCCGGTCAGA
AAACCAAAATTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAA
GGCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCTTGTGCTCCCCCGAG
GGCTGCTGGGGCCCGGAGCCCAGGGACTGCGTCTCTTGCC
GGAATGTCAGCCGAGGCAGGGAATGCGTGGACAAGTGCAA
CCTTCTGGAGGGTGAGCCAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCT
GAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGCCTGCCTCAGGCCA
TGAACATCACCTGCACAGGACGGGGACCAGACAACTGTAT
CCAGTGTGCCCACTACATTGACGGCCCCCACTGCGTCAAG
ACCTGCCCGGCAGGAGTCATGGGAGAAAACAACACCCTGG
TCTGGAAGTACGCAGACGCCGGCCATGTGTGCCACCTGT
CCATCCAAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCCAGGTCTT
GAAGGCTGTCCAACGAATGGGCCTAAGATCCCGTCCATCG
CCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCCTCTTGCTGCTGGTGGT
GGCCCTGGGGATCGGCCTCTTCATGCGAAGGCGCCACATC
GTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGCAGGAGAGGG
AGCTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAA
CCAAGCTCTCTTGAGGATCTTGAAGGAAACTGAATTCAAA
AAGATCAAAGTGCTGGGCTCCGGTGCGTTCGGCACGGTGT
ATAAGGGACTCTGGATCCCAGAAGGTGAGAAAGTTAAAAT
TCCCGTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCG
AAAGCCAACAAGGAAATCCTCGATGAAGCCTACGTGATGG
CCAGCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCCTGCTGGGCAT
CTGCCTCACCTCCACCGTGCAGCTCATCACGCAGCTCATG
CCCTTCGGCTGCCTCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAG
ACAATATTGGCTCCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCA
GATCGCAAAGGGCATGAACTACTTGGAGGACCGTCGCTTG
GTGCACCGCGACCTGGCAGCCAGGAACGTACTGGTGAAAA
CACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAA
ACTGCTGGGTGCGGAAGAGAAAGAATACCATGCAGAAGGA
GGCAAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATTGGAATCAATTT
TACACAGAATCTATACCCACCAGAGTGATGTCTGGAGCTA
CGGGGTGACTGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAG
CCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCCTCCATCC
TGGAGAAAGGAGAACGCCTCCCTCAGCCACCCATATGTAC
CATCGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGCTGGATGATA

GACGCAGATAGTCGCCCAAAGTTCCGTGAGTTGATCATCG
AATTCTCCAAAATGGCCCGAGACCCCCAGCGCTACCTTGT
CATTCAGGGGGATGAAAGAATGCATTTGCCAAGTCCTACA
GACTCCAACTTCTACCGTGCCCTGATGGATGAAGAAGACA
TGGACGACGTGGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCCCACA
GCAGGGCTTCTTCAGCAGCCCCTCCACGTCACGGACTCCC
CTCCTGAGCTCTCTGAGTGCAACCAGCAAACAATTCCACCG
TGGCTTGCATTGATAGAAATGGGCTGCAAAGCTGTCCCAT
CAAGGAAGACAGCTTCTTGCAGCGATACAGCTCAGACCCC
ACAGGCGCCTTGACTGAGGACAGCATAGACGACACCTTCC
TCCCAGTGCCTGAATACATAAACCAGTCCGTTCCCAAAAG
GCCCGCTGGCTCTGTGCAGAATCCTGTCTATCACAATCAG
CCTCTGAACCCCGCGCCCAGCAGAGACCCACACTACCAGG
ACCCCCACAGCACTGCAGTGGGCAACCCCGAGTATCTCAA
CACTGTCCAGCCCACCTGTGTCAACAGCACATTCGACAGC
CCTGCCCACTGGGCCCAGAAAGGCAGCCACCAAATTAGCC
TGGACAACCCTGACTACCAGCAGGACTTCTTTCCCAAGGA
AGCCAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAA
AATGCAGAATACCTAAGGGTCGCGCCACAAAGCAGTGAAT
TTATTGGAGCATGACCACGGAGGATAGTATGAGCCCTAAA
AATCCAGACTCTTTCGATACCCAGGACCAAGCCACAGCAG
GTCCTCCATCCCAACAGCCATGCCCGCATTAGCTCTTAGA
CCCACAGACTGGTTTTGCAACGTTTACACCGACTAGCCAG
GAAGTACTTCCACCTCGGGCACATTTTGGGAAGTTGCATT
CCTTTGTCTTCAAACTGTGAAGCATTTACAGAAACGCATC
CAGCAAGAATATTGTCCCTTTGAGCAGAAATTTATCTTTC
AAAGAGGTATATTTGAAAAAAAAAAAAAAGTATATGTGAGG
ATTTTTATTGATTGGGGATCTTGGAGTTTTTCATTGTCGC
TATTGATTTTTACTTCAATGGGCTCTTCCAACAAGGAAGA
AGCTTGCTGGTAGCACTTGCTACCCTGAGTTCATCCAGGC
CCAACTGTGAGCAAGGAGCACAAGCCACAAGTCTTCCAGA
GGATGCTTGATTCCAGTGGTTCTGCTTCAAGGCTTCCACT
GCAAAACACTAAAGATCCAAGAAGGCCTTCATGGCCCCAG
CAGGCCGGATCGGTACTGTATCAAGTCATGGCAGGTACAG
TAGGATAAGCCACTCTGTCCCTTCCTGGGCAAAGAAGAAA
CGGAGGGGATGGAATTCTTCCTTAGACTTACTTTTGTAAA
AATGTCCCCACGGTACTTACTCCCCACTGATGGACCAGTG
GTTTCCAGTCATGAGCGTTAGACTGACTTGTTTGTCTTCC
ATTCCATTGTTTTGAAACTCAGTATGCTGCCCCTGTCTTG
CTGTCATGAAATCAGCAAGAGAGGATGACACATCAAATAA
TAACTCGGATTCCAGCCCACATTGGATTCATCAGCATTTG
GACCAATAGCCCACAGCTGAGAATGTGGAATACCTAAGGA
TAGCACCGCTTTTGTTCTCGCAAAAACGTATCTCCTAATT
TGAGGCTCAGATGAAATGCATCAGGTCCTTTGGGGCATAG
ATCAGAAGACTACAAAAATGAAGCTGCTCTGAAATCTCCT
TTAGCCATCACCCCAACCCCCCAAAATTAGTTTGTGTTAC
TTATGGAAGATAGTTTTCTCCTTTTACTTCACTTCAAAAG
CTTTTTACTCAAAGAGTATATGTTCCCTCCAGGTCAGCTG
CCCCCAAACCCCCTCCTTACGCTTTGTCACACAAAAAGTG
TCTCTGCCTTGAGTCATCTATTCAAGCACTTACAGCTCTG

GCCACAACAGGGCATTTTACAGGTGCGAATGACAGTAGCA
TTATGAGTAGTGTGGAATTCAGGTAGTAAATATGAAACTA
GGGTTTGAAATTGATAATGCTTTCACAACATTTGCAGATG
TTTTAGAAGGAAAAAAAGTTCCTTCCTAAAATAATTTCTCT
ACAATTGGAAGATTGGAAGATTCAGCTAGTTAGGAGCCCA
CCTTTTTTCCTAATCTGTGTGTGCCCTGTAACCTGACTGG
TTAACAGCAGTCCTTTGTAAACAGTGTTTTAAACTCTCCT
AGTCAATATCCACCCCATCCAATTTATCAAGGAAGAAATG
GTTCAGAAAATATTTTCAGCCTACAGTTATGTTCAGTCAC
ACACACATACAAAATGTTCCTTTTTGCTTTTTAAAGTAATTT
TTGACTCCCAGATCAGTCAGAGCCCCTACAGCATTGTTAA
GAAAGTATTTGATTTTTTGTCTCAATGAAAAATAAAACTATA
TTCATTTCCACTCTATTATGCTCTCAAATACCCCTAAGCA
TCTATACTAGCCTGGTATGGGTATGAAAGATACAAAGATA
AATAAAACATAGTCCCTGATTCTAAGAAATTCACAATTTA
GCAAAGGAAATGGACTCATAGATGCTAACCTTAAAACAAC
GTGACAAATGCCAGACAGGACCCATCAGCCAGGCACTGTG
AGAGCACAGAGCAGGGAGGTTGGGTCCTGCCTGAGGAGAC
CTGGAAGGGAGGCCTCACAGGAGGATGACCAGGTCTCAGT
CAGCGGGGAGGTGGAAAGTGCAGGTGCATCAGGGGCACCC
TGACCGAGGAAACAGCTGCCAGAGGCCTCCACTGCTAAAG
TCCACATAAGGCTGAGGTCAGTCACCCTAAACAACCTGCT
CCCTCTAAGCCAGGGGATGAGCTTGGAGCATCCCACAAGT
TCCCTAAAAGTTGCAGCCCCCAGGGGGATTTTGAGCTATC
ATCTCTGCACATGCTTAGTGAGAAGACTACACAACATTTC
TAAGAATCTGAGATTTTATATTGTCAGTTAACCACTTTCA
TTATTCATTCACCTCAGGACATGCAGAAATATTTCAGTCA
GAACTGGGAAACAGAAGGACCTACATTCTGCTGTCACTTA
TGTGTCAAGAAGCAGATGATCGATGAGGCAGGTCAGTTGT
AAGTGAGTCACATTGTAGCATTAAATTCTAGTATTTTTGT
AGTTTGAAACAGTAACTTAATAAAAGAGCAAAAGCTATTC
TAGCTTTCTTCTTCATATTTTAATTTTCCACCATAAAGTT
TAGTTGCTAAAATTCTATTAATTTTAAGATTGTGCTTCCCA
AAATAGTTCTCACTTCATCTGTCCAGGGAGGCACAGTTCT
GTCTGGTAGAAGCCGCAAAGCCCTTAGCCTCTTCACGGAT
CTGGCGACTGTGATGGGCAGGTCAGGAGAGGAGCTGCCCA
AAGTCCCATGATTTTCACCTAACAGCCCTGATCAGTCAGT
ACTCAAAGCTTGGACTCCATCCCTGAAGGTCTTCCTGATT
GATAGCCTGGCCTTAATACCCTACAGAAAGCCTGTCCATT
GGCTGTTTCTTCCTCAGTCAGTTCCTGGAAGACCTTACCC
CATGACCCCAGCTTCAGATGTGGTCTTTGGAAACAGAGGT
CGAAGGAAAGTAAGGAGCTGAGAGCTCACATTCATAGGTG
CCGCCAGCCTTCGTGCATCTTCTTGCATCATCTCTAAGGA
GCTCCTCTAATTACACCATGCCCGTCACCCCATGAGGGAT
CAGAGAAGGGATGAGTCTTCTAAACTCTATATTCGCTGTG
AGTCCAGGTTGTAAGGGGGAGCACTGTGGATGCATCCTAT
TGCACTCCAGCTGATGACACCAAAGCTTAGGTGTTTGCTG
AAAGTTCTTGATGTTGTGACTTACCACCCCTGCCTCACAA
CTGCAGACATAAGGGGACTATGGATTGCTTAGCAGGAAAG
GCACTGGTTCTCAAGGGCGGCTGCCCTTGGGAATCTTCTG

GTCCCAACCAGAAAGACTGTGGCTTGATTTTCTCAGGTGC
AGCCCAGCCGTAGGGCCTTTTTCAGAGCACCCCCTGGTTAT
TGCAACATTCATCAAAGTTTCTAGAACCTCTGGCCTAAAG
GAAGGGCCTGGTGGGATCTACTTGGCACTCGCTGGGGGGC
CACCCCCCAGTGCCACTCTCACTAGGCCTCTGATTGCACT
TGTGTAGGATGAAGCTGGTGGGTGATGGGAACTCAGCACC
TCCCCTCAGGCAGAAAAGAATCATCTGTGGAGCTTCAAAA
GAAGGGGCCTGGAGTCTCTGCAGACCAATTCAACCCAAAT
CTCGGGGGCTCTTTCATGATTCTAATGGGCAACCAGGGTT
GAAACCCTTATTTCTAGGGTCTTCAGTTGTACAAGACTGT
GGGTCTGTACCAGAGCCCCCGTCAGAGTAGAATAAAAGGC
TGGGTAGGGTAGAGATTCCCATGTGCAGTGGAGAGAACAA
TCTGCAGTCACTGATAAGCCTGAGACTTGGCTCATTTCAA
AAGCGTTCAATTCATCCTCACCAGCAGTTCAGCTGGAAAG
GGGCAAATACCCCCACCTGAGCTTTGAAAACGCCCTGGGA
CCCTCTGCATTCTCTAAGTAAGTTATAGAAACCAGTCTCT
TCCCTCCTTTGTGAGTGAGCTGCTATTCCACGTAGGCAAC
ACCTGTTGAAATTGCCCTCAATGTCTACTCTGCATTTCTT
TCTTGTGATAAGCACACACTTTTATTGCAACATAATGATC
TGCTCACATTTCCTTGCCTGGGGGCTGTAAAACCTTACAG
AACAGAAATCCTTGCCTCTTTCACCAGCCACACCTGCCAT
ACCAGGGGTACAGCTTTGTACTATTGAAGACACAGACAGG
ATTTTTAAATGTAAATCTATTTTTTGTAACTTTGTTGCGGG
ATATAGTTCTCTTTATGTAGCACTGAACTTTGTACAATAT
ATTTTTAGAAACTCATTTTTCTACTAAAACAAACACAGTT
TACTTTAGAGAGACTGCAATAGAATCAAAATTTGAAACTG
AAATCTTTGTTTAAAAGGGTTAAGTTGAGGCAAGAGGAAA
GCCCTTTCTCTCTCTCTTATAAAAAGGCACAACCTCATTGGG
GAGCTAAGCTAGGTCATTGTCATGGTGAAGAAGAGAAGCA
TCGTTTTTATATTTAGGAAATTTTAAAAGATGATGGAAAAG
CACATTTAGCTTGGTCTGAGGCAGGTTCTGTTGGGGCAGT
GTTAATGGAAAGGGCTCACTGTTGTTACTACTAGAAAAAT
CCAGTTGCATGCCATACTCTCATCATCTGCCAGTGTAACC
CTGTACATGTAAGAAAAGCAATAACATAGCACTTTGTTGG
TTTATATATATAATGTGACTTCAATGCAAATTTTATTTTT
ATATTTACAATTGATATGCATTTACCAGTATAAACTAGAC
ATGTCTGGAGAGCCTAATAATGTTCAGCACACTTTGGTTA
GTTCACCAACAGTCTTACCAAGCCTGGGCCCAGCCACCCT
AGAGAAGTTATTCAGCCCTGGCTGCAGTGACATCACCTGA
GGAGCTTTTAAAAGCTTGAAGCCCAGCTACACCTCAGACC
GATTAAACGCAAATCTCTGGGGCTGAAACCCAAGCATTCG
TAGTTTTTAAAGCTCCTGAGGTCATTCCAATGTGCGGCCA
AAGTTGAGAACTACTGGCCTAGGGATTAGCCACAAGGACA
TGGACTTGGAGGCAAATTCTGCAGGTGTATGTGATTCTCA
GGCCTAGAGAGCTAAGACACAAAGACCTCCACATCTGTCG
CTGAGAGTCAAGAACCTGAACAGAGTTTCCATGAAGGTTC
TCCAAGCACTAGAAGGGAGAGTGTCTAAACAATGGTTGAA
AAGCAAAGGAAATATAAAACAGACACCTCTTTCCATTTCC
TAAGGTTTCTCTCTTTATTAAGGGTGGACTAGTAATAAAA
TATAATATTCTTGCTGCTTATGCAGCTGACATTGTTGCCC

TCCCTAAAGCAACCAAGTAGCCTTTATTTCCCACAGTGAA
AGAAAACGCTGGCCTATCAGTTACATTACAAAAGGCAGAT
TTCAAGAGGATTGAGTAAGTAGTTGGATGGCTTTCATAAA
AACAAGAATTCAAGAAGAGGATTCATGCTTTAAGAAACAT
TTGTTATACATTCCTCACAAATTATACCTGGGATAAAAAC
TATGTAGCAGGCAGTGTGTTTTCCTTCCATGTCTCTCTGC
ACTACCTGCAGTGTGTCCTCTGAGGCTGCAAGTCTGTCCT
ATCTGAATTCCCAGCAGAAGCACTAAGAAGCTCCACCCTA
TCACCTAGCAGATAAAACTATGGGGAAAACTTAAATCTGT
GCATACATTTCTGGATGCATTTACTTATCTTTAAAAAAAA
AGGAATCCTATGACCTGATTTGGCCACAAAAATAATCTTG
CTGTACAATACAATCTCTTGGAAATTAAGAGATCCTATGG
ATTTGATGACTGGTATTAGAGGTGACAATGTAACCGATTA
ACAACAGACAGCAATAACTTCGTTTTAGAAACATTCAAGC
AATAGCTTTATAGCTTCAACATATGGTACGTTTTAACCTT
GAAAGTTTTGCAATGATGAAAGCAGTATTTGTACAAATGA
AAAGCAGAATTCTCTTTTATATGGTTTATACTGTTGATCA
GAAATGTTGATTGTGCATTGAGTATTAAAAAATTAGATGT
ATATTATTCATTGTTCTTTACTCCTGAGTACCTTATAATA
ATAATAATGTATTCTTTGTTAACAA（配列番号３）

【０１６０】

一部の態様では、ＥＲＢＢ２遺伝子、並びにＥＲＢＢ２融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、「ｅｒｂ－ｂ２受容体チロシンキナーゼ２」又は「ＥＲＢＢ２」とは、ＥＲＢＢ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＲＢＢ２遺伝子は、ＥＲＢＢ２受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＥＲＢＢ２はまた、ＮＥＵ、ＮＧＬ、ＨＥＲ２、ＴＫＲ１、ＣＤ３４０、ＨＥＲ－２、ＶＳＣＮ２、ＭＬＮ　１９、ＨＥＲ－２／ｎｅｕ、上皮成長因子、及びＥＲＢＢ２受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２遺伝子は、ヒトＥＲＢＢ２遺伝子である。例示的なＥＲＢＢ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２０６４によって表される。例示的なＥＲＢＢ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４４４８によって表され、これは、配列番号４として以下で提供される。ＥＲＢＢ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４４３９によって表される。

CCCCTCCATTGGGACCGGAGAAACCAGGGGAGCCCCCCGG
GCAGCCGCGCGCCCCTTCCCACGGGGCCCTTTACTGCGCC
GCGCGCCCGGCCCCCACCCCTCGCAGCACCCCGCGCCCCG
CGCCCTCCCAGCCGGGTCCAGCCGGAGCCATGGGGCCGGA
GCCGCAGTGAGCACCATGGAGCTGGCGGCCTTGTGCCGCT
GGGGGCTCCTCCTCGCCCTCTTGCCCCCCGGAGCCGCGAG
CACCCAAGTGTGCACCGGCACAGACATGAAGCTGCGGCTC
CCTGCCAGTCCCGAGACCCACCTGGACATGCTCCGCCACC
TCTACCAGGGCTGCCAGGTGGTGCAGGGAAACCTGGAACT
CACCTACCTGCCCACCAATGCCAGCCTGTCCTTCCTGCAG
GATATCCAGGAGGTGCAGGGCTACGTGCTCATCGCTCACA
ACCAAGTGAGGCAGGTCCCACTGCAGAGGCTGCGGATTGT
GCGAGGCACCCAGCTCTTTGAGGACAACTATGCCCTGGCC
GTGCTAGACAATGGAGACCCGCTGAACAATACCACCCCTG
TCACAGGGGCCTCCCCAGGAGGCCTGCGGGAGCTGCAGCT
TCGAAGCCTCACAGAGATCTTGAAAGGAGGGGTCTTGATC

（配列番号４）

CAGCGGAACCCCCAGCTCTGCTACCAGGACACGATTTTGT
GGAAGGACATCTTCCACAAGAAACAACCAGCTGGCTCTCAC
ACTGATAGACACCAACCGCTCTCGGGCCTGCCACCCCTGT
TCTCCGATGTGTAAGGGCTCCCGCTGCTGGGGAGAGAGTT
CTGAGGATTGTCAGAGCCTGACGCGCACTGTCTGTGCCGG
TGGCTGTGCCCGCTGCAAGGGGCCACTGCCCACTGACTGC
TGCCATGAGCAGTGTGCTGCCGGCTGCACGGGCCCCAAGC
ACTCTGACTGCCTGGCCTGCCTCCACTTCAACCACAGTGG
CATCTGTGAGCTGCACTGCCCAGCCCTGGTCACCTACAAC
ACAGACACGTTTGAGTCCATGCCCAATCCCGAGGGCCGGT
ATACATTCGGCGCCAGCTGTGTGACTGCCTGTCCCTACAA
CTACCTTTCTACGGACGTGGGATCCTGCACCCTCGTCTGC
CCCCTGCACAACCCAAGAGGTGACAGCAGAGGATGGAACAC
AGCGGTGTGAGAAGTGCAGCAAGCCCTGTGCCCGAGTGTG
CTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCGAGAGGTGAGGGCA
GTTACCAGTGCCAATATCCAGGAGTTTGCTGGCTGCAAGA
AGATCTTTGGGAGCCTGGCATTTCTGCCGGAGAGCTTTGA
TGGGGACCCAGCCTCCAACACTGCCCCGCTCCAGCCAGAG
CAGCTCCAAGTGTTTGAGACTCTGGAAGAGATCACAGGTT
ACCTATACATCTCAGCATGGCCGGACAGCCTGCCTGACCT
CAGCGTCTTCCAGAACCTGCAAGTAATCCGGGGACGAATT
CTGCACAATGGCGCCTACTCGCTGACCCTGCAAGGGCTGG
GCATCAGCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGGAACTGGG
CAGTGGACTGGCCCTCATCCACCATAACACCCACCTCTGC
TTCGTGCACACGGTGCCCTGGGACCAGCTCTTTCGGAACC
CGCACCAAGCTCTGCTCCACACTGCCAACCGGCCAGAGGA
CGAGTGTGTGGCGAGGGCCTGGCCTGCCACCAGCTGTGC
GCCCGAGGGCACTGCTGGGGTCCAGGGCCCACCCAGTGTG
TCAACTGCAGCCAGTTCCTTCGGGGCCAGGAGTGCGTGGA
GGAATGCCGAGTACTGCAGGGGCTCCCCAGGGAGTATGTG
AATGCCAGGCACTGTTTGCCGTGCCACCCTGAGTGTCAGC
CCCAGAATGGCTCAGTGACCTGTTTTGGACCGGAGGCTGA
CCAGTGTGTGGCCTGTGCCCACTATAAGGACCCTCCCTTC
TGCGTGGCCCCGCTGCCCCAGCGGTGTGAAACCTGACCTCT
CCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCGC
ATGCCAGCCTTGCCCCATCAACTGCACCCACTCCTGTGTG
GACCTGGATGACAAGGGCTGCCCCGCCGAGCAGAGAGCCA
GCCCTCTGACGTCCATCATCTCTGCGGTGGTTGGCATTCT
GCTGGTCGTGGTCTTGGGGGGTGGTCTTTGGGATCCTCATC
AAGCGACGGCAGCAGAAGATCCGGAAGTACACGATGCGGA
GACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGTGGAGCCGCTGACACC
TAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATCCTG
AAAGAGACGGAGCTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTG
GCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGA
TGGGGAGAATGTGAAAATTCCAGTGGCCATCAAAGTGTTG
AGGGAAAACACATCCCCCAAAGCCAACAAAGAAATCTTAG
ACGAAGCATACGTGATGGCTGGTGTGGGCTCCCCATATGT
CTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCCACGGTGCAG
CTGGTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCTCTTAGACC
ATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGACCT

GCTGAACTGGTGTATGCAGATTGCCAAGGGGATGAGCTAC
CTGGAGGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCGCTC
GGAACGTGCTGGTCAAGAGTCCCAACCATGTCAAAATTAC
AGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATTGACGAGACA
GAGTACCATGCAGATGGGGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGA
TGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGGTTCACCCACCA
GAGTGATGTGTGGAGTTATGGTGTGACTGTGTGGGAGCTG
ATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCC
GGGAGATCCCTGACCTGCTGGAAAAGGGGGAGCGGCTGCC
CCAGCCCCCCATCTGCACCATTGATGTCTACATGATCATG 10
GTCAAATGTTGGATGATTGACTCTGAATGTCGGCCAAGAT
TCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCCCGCATGGCCAGGGA
CCCCCAGCGCTTTGTGGTCATCCAGAATGAGGACTTGGGC
CCAGCCAGTCCCTTGGACAGCACCTTCTACCGCTCACTGC
TGGAGGACGATGACATGGGGGACCTGGTGGATGCTGAGGA
GTATCTGGTACCCCAGCAGGGCTTCTTCTGTCCAGACCCT
GCCCCGGGCGCTGGGGGCATGGTCCACCACAGGCACCGCA
GCTCATCTACCAGGAGTGGCGGTGGGGACCTGACACTAGG
GCTGGAGCCCTCTGAAGAGGAGGCCCCCAGGTCTCCACTG
GCACCCTCCGAAGGGGCTGGCTCCGATGTATTTGATGGTG 20
ACCTGGGAATGGGGGCAGCCAAGGGGCTGCAAAGCCTCCC
CACACATGACCCCAGCCCTCTACAGCGGTACAGTGAGGAC
CCCACAGTACCCCTGCCCTCTGAGACTGATGGCTACGTTG
CCCCCCTGACCTGCAGCCCCCAGCCTGAATATGTGAACCA
GCCAGATGTTCGGCCCCAGCCCCCTTCGCCCCGAGAGGGC
CCTCTGCCTGCTGCCCGACCTGCTGGTGCCACTCTGGAAA
GGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGGGGTCGTCAA
AGACGTTTTTGCCTTTGGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCGAG
TACTTGACACCCCAGGGAGGAGCTGCCCCCTCAGCCCCACC
CTCCTCCTGCCTTCAGCCCAGCCTTCGACAACCTCTATTA 30
CTGGGACCAGGACCCACCAGAGCGGGGGGCTCCACCCAGC
ACCTTCAAAGGGACACCTACGGCAGAGAACCCAGAGTACC
TGGGTCTGGACGTGCCAGTGTGAACCAGAAGGCCAAGTCC
GCAGAAGCCCTGATGTGTCCTCAGGGAGCAGGGAAGGCCT
GACTTCTGCTGGCATCAAGAGGTGGGAGGGCCCTCCGACC
ACTTCCAGGGGAACCTGCCATGCCAGGAACCTGTCCTAAG
GAACCTTCCTTCCTGCTTGAGTTCCCAGATGGCTGGAAGG
GGTCCAGCCTCGTTGGAAGAGGAACAGCACTGGGGAGTCT
TTGTGGATTCTGAGGCCCTGCCCAATGAGACTCTAGGGTC
CAGTGGATGCCACAGCCCAGCTTGGCCCTTTCCTTCCAGA 40
TCCTGGGTACTGAAAGCCTTAGGGAAGCTGGCCTGAGAGG
GGAAGCGGCCCTAAGGGAGTGTCTAAGAACAAAAGCGACC
CATTCAGAGACTGTCCCTGAAACCTAGTACTGCCCCCCAT
GAGGAAGGAACAGCAATGGTGTCAGTATCCAGGCTTTGTA
CAGAGTGCTTTTCTGTTTAGTTTTTACTTTTTTTGTTTTG
TTTTTTTTAAAGATGAAATAAAGACCCAGGGGGAGAATGGG
TGTTGTATGGGGAGGCAAGTGTGGGGGGTCCTTCTCCACA
CCCACTTTGTCCATTTGCAAATATATTTTGGAAAACA（配列番号４）

【０１６２】 50

一部の態様では、ＦＧＦＲ１遺伝子、並びにＦＧＦＲ１融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１６３】

本明細書で使用される場合、「線維芽細胞成長因子受容体１」又は「ＦＧＦＲ１」とは、ＦＧＦＲ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＧＦＲ１遺伝子は、ＦＧＦＲ１受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＦＧＦＲ１はまた、ＣＥＫ、ＦＬＧ、ＨＨ２、ＯＧＤ、ＥＣＣＬ、ＦＬＴ２、ＫＡＬ２、ＢＦＧＦＲ、ＣＤ３３１、ＦＧＦＢＲ、ＦＬＴ－２、ＨＢＧＦＲ、Ｎ－ＳＡＭ、ＦＧＦＲ－１、ＨＲＴＦＤＳ、ｂＦＧＦ－Ｒ－１、線維芽細胞成長因子受容体１、及びＦＧＦＲ１受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１遺伝子は、ヒトＦＧＦＲ１遺伝子である。例示的なＦＧＦＲ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２６０によって表される。例示的なＦＧＦＲ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１５８５０によって表され、これは、配列番号５として以下で提供される。ＦＧＦＲ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５６９３４によって表される。

ＡＧＡＴＧＣＡＧＧＧＧＣＧＣＡＡＡＣＧＣＣＡＡＡＧＧＡＧＡＣＣＡＧＧＣＴＧＴＡＧ
ＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧＧＣＡＧＡＧＣＧＣＣＧＧＡＣＡＧＣＴＣＧＧＣＣＣＧＣＴＣＣＣ
ＣＧＴＣＣＴＴＴＧＧＧＧＣＣＧＣＧＧＣＴＧＧＧＧＡＡＣＴＡＣＡＡＧＧＣＣＣＡＧＣ
ＡＧＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＧＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＧＧＧＡＣＣＡＧＣＧＣ
ＧＧＧＴＧＧＧＡＧＴＧＡＧＡＧＡＧＣＧＡＧＣＣＣＴＣＧＣＧＣＣＣＣＧＣＣＧＧＣＧ
ＣＡＴＡＧＣＧＣＴＣＧＧＡＧＣＧＣＴＣＴＴＧＣＧＧＣＣＡＣＡＧＧＣＧＣＧＧＣＧＴ
ＣＣＴＣＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＡＧＣＴＡＧＣＧＧＧＡＧＣＣＧＧＧＡＣＧＣＣＧ
ＧＴＧＣＡＧＣＣＧＣＡＧＣＧＣＧＣＧＧＡＧＧＡＡＣＣＣＧＧＧＴＧＴＧＣＣＧＧＧＡ
ＧＣＴＧＧＧＣＧＧＣＣＡＣＧＴＣＣＧＧＡＣＧＧＧＡＣＣＧＡＧＡＣＣＣＣＴＣＧＴＡ
ＧＣＧＣＡＴＴＧＣＧＧＣＧＡＣＣＴＣＧＣＣＴＴＣＣＣＣＧＧＣＣＧＣＧＡＧＣＧＣＧ
ＣＣＧＣＴＧＣＴＴＧＡＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＴＴＴＴＣＴＣＣ
ＧＧＴＣＣＧＡＧＣＴＣＧＧＧＧＣＧＣＣＣＣＧＣＡＧＧＧＣＧＣＡＣＧＧＴＡＣＣＣＧ
ＴＧＣＴＧＣＡＧＴＣＧＧＧＣＡＣＧＣＣＧＣＧＧＣＧＣＣＧＧＧＧＣＣＴＣＣＧＣＡＧ
ＧＧＣＧＡＴＧＧＡＧＣＣＣＧＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＡＡＡＧＴＧＡＧＧＣＧＣＣＧＣＣ
ＧＣＴＧＣＧＴＴＣＴＧＧＡＧＧＡＧＧＧＧＧＧＧＣＡＣＡＡＧＧＴＣＴＧＧＡＧＡＣＣＣ
ＣＧＧＧＴＧＧＣＧＧＡＣＧＧＧＡＧＣＣＣＴＣＣＣＣＣＣＧＣＣＣＣＧＣＣＴＣＣＧＧ
ＧＧＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣＧＧＣＴＣＣＡＴＴＧＴＴＣＣＣＧＣＣＣＧＧＧＣＴＧＧＡＧ
ＧＣＧＣＣＧＡＧＣＡＣＣＧＡＧＣＧＣＣＧＣＣＧＧＧＡＧＴＣＧＡＧＣＧＣＣＧＧＣＣ
ＧＣＧＧＡＧＣＴＣＴＴＧＣＧＡＣＣＣＣＧＣＣＡＧＧＡＣＣＣＧＡＡＣＡＧＡＧＣＣＣ
ＧＧＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＣＣＧＧＡＧＣＣＧＧＧＧＡＣＧＣＧＧＧＣＡＣＡＣＧＣＣＣ
ＧＣＴＣＧＣＡＣＡＡＧＣＣＡＣＧＧＣＧＧＡＣＴＣＴＣＣＣＧＡＧＧＣＧＧＡＡＣＣＴ
ＣＣＡＣＧＣＣＧＡＧＣＧＡＧＧＧＴＣＡＧＴＴＴＧＡＡＡＡＧＧＡＧＧＡＴＣＧＡＧＣ
ＴＣＡＣＴＧＴＧＧＡＧＴＡＴＣＣＡＴＧＧＡＧＡＴＧＴＧＧＡＧＣＣＴＴＧＴＣＡＣＣ
ＡＡＣＣＴＣＴＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＣＴＧＧＧＡＴＧＴＧＧＡＧＣＴＧＧＡＡＧＴＧＣ
ＣＴＣＣＴＣＴＴＣＴＧＧＧＣＴＧＴＧＣＴＧＧＴＣＡＣＡＧＣＣＡＣＡＣＴＣＴＧＣＡ
ＣＣＧＣＴＡＧＧＣＣＧＴＣＣＣＣＧＡＣＣＴＴＧＣＣＴＧＡＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＣ
ＣＴＧＧＧＧＡＧＣＣＣＣＴＧＴＧＧＡＡＧＴＧＧＡＧＴＣＣＴＴＣＣＴＧＧＴＣＣＡＣ
ＣＣＣＧＧＴＧＡＣＣＴＧＣＴＧＣＡＧＣＴＴＣＧＣＴＧＴＣＧＧＣＴＧＣＧＧＧＡＣＧ
ＡＴＧＴＧＣＡＧＡＧＣＡＴＣＡＡＣＴＧＧＣＴＧＣＧＧＧＡＣＧＧＧＧＴＧＣＡＧＣＴ
ＧＧＣＧＧＡＡＡＧＣＡＡＣＣＧＣＡＣＣＣＧＣＡＴＣＡＣＡＧＧＧＧＡＧＧＡＧＧＴＧ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＧＡＣＴＣＣＧＴＧＣＣＣＧＣＡＧＡＣＴＣＣＧＧＣＣＴＣＴＡＴＧ
ＣＴＴＧＣＧＴＡＡＣＣＡＧＣＡＧＣＣＣＣＴＣＧＧＧＣＡＧＴＧＡＣＡＣＣＡＣＣＴＡ
ＣＴＴＣＴＣＣＧＴＣＡＡＴＧＴＴＴＣＡＧＡＴＧＣＴＣＴＣＣＣＣＴＣＣＴＣＧＧＡＧ
ＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＣＴＣＣＴＣＴＴＣＡＧＡＧＧＡＧＡＡＡＧ
ＡＡＡＣＡＧＡＴＡＡＣＡＣＣＡＡＡＣＣＡＡＡＣＣＣＣＧＴＡＧＣＴＣＣＡＴＡＴＴＧ
ＧＡＣＡＴＣＣＣＣＡＧＡＡＡＡＧＡＴＧＧＡＡＡＡＧＡＡＡＴＴＧＣＡＴＧＣＡＧＴＧ

CCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTG
GGACCCCAAACCCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAA
AGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTC
CGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGC
CCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGA
GTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTG
GAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGC
CCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTT
CATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAG
TGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCC
CAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGG
AGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTA
AGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCT
TGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATG
GTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTG
ATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGATCATCATCTATTGCA
CAGGGGCCTTCCTCATCTCCTGCATGGTGGGGTCGGTCAT
CGTCTACAAGATGAAGAGTGGTACCAAGAAGAGTGACTTC
CACAGCCAGATGGCTGTGCACAAGCTGGCCAAGAGCATCC
CTCTGCGCAGACAGGTAACAGTGTCTGCTGACTCCAGTGC
ATCCATGAACTCTGGGGTTCTTCTGGTTCGGCCATCACGG
CTCTCCTCCAGTGGGACTCCCATGCTAGCAGGGGTCTCTG
AGTATGAGCTTCCCGAAGACCCTCGCTGGGAGCTGCCTCG
GGACAGACTGGTCTTAGGCAAACCCCTGGGAGAGGGCTGC
TTTGGGCAGGTGGTGTTGGCAGAGGCTATCGGGCTGGACA
AGGACAAACCCAACCGTGTGACCAAAGTGGCTGTGAAGAT
GTTGAAGTCGGACGCAACAGAGAAAGACTTGTCAGACCTG
ATCTCAGAAATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAGCATA
AGAATATCATCAACCTGCTGGGGGCCTGCACGCAGGATGG
TCCCTTGTATGTCATCGTGGAGTATGCCTCCAAGGGCAAC
CTGCGGGAGTACCTGCAGGCCCGGAGGCCCCCAGGGCTGG
AATACTGCTACAACCCCAGCCACAACCCAGAGGAGCAGCT
CTCCTCCAAGGACCTGGTGTCCTGCGCCTACCAGGTGGCC
CGAGGCATGGAGTATCTGGCCTCCAAGAAGTGCATACACC
GAGACCTGGCAGCCAGGAATGTCCTGGTGACAGAGGACAA
TGTGATGAAGATAGCAGACTTTGGCCTCGCACGGGACATT
CACCACATCGACTACTATAAAAAGACAACCAACGGCCGAC
TGCCTGTGAAGTGGATGGCACCCGAGGCATTATTTGACCG
GATCTACACCCACCAGAGTGATGTGTGGTCTTTCGGGGTG
CTCCTGTGGGAGATCTTCACTCTGGGCGGCTCCCCATACC
CCGGTGTGCCTGTGGAGGAACTTTTCAAGCTGCTGAAGGA
GGGTCACCGCATGGACAAGCCCAGTAACTGCACCAACGAG
CTGTACATGATGATGCGGGACTGCTGGCATGCAGTGCCCT
CACAGAGACCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAAGACCTGGA
CCGCATCGTGGCCTTGACCTCCAACCAGGAGTACCTGGAC
CTGTCCATGCCCCTGGACCAGTACTCCCCCAGCTTTCCCG
ACACCCGGAGCTCTACGTGCTCCTCAGGGGAGGATTCCGT
CTTCTCTCATGAGCCGCTGCCCGAGGAGCCCTGCCTGCCC
CGACACCCAGCCCAGCTTGCCAATGGCGGACTCAAACGCC
GCTGACTGCCACCCACACGCCCTCCCCAGACTCCACCGTC

10 20 30 40 50

AGCTGTAACCCTCACCCACAGCCCCTGCTGGGCCCACCAC
CTGTCCGTCCCTGTCCCCTTTCCTGCTGGCAGGAGCCGGC
TGCCTACCAGGGGCCTTCCTGTGTGGCCTGCCTTCACCCC
ACTCAGCTCACCTCTCCCTCCACCTCCTCTCCACCTGCTG
GTGAGAGGTGCAAAGAGGCAGATCTTTGCTGCCAGCCACT
TCATCCCCTCCCAGATGTTGGACCAACACCCCTCCCTGCC
ACCAGGCACTGCCTGGAGGGCAGGGAGTGGGAGCCAATGA
ACAGGCATGCAAGTGAGAGCTTCCTGAGCTTTCTCCTGTC
GGTTTGGTCTGTTTTGCCTTCACCCATAAGCCCCTCGCAC
TCTGGTGGCAGGTGCCTTGTCCTCAGGGCTACAGCAGTAG
GGAGGTCAGTGCTTCGTGCCTCGATTGAAGGTGACCTCTG
CCCCAGATAGGTGGTGCCAGTGGCTTATTAATTCCGATAC
TAGTTTGCTTTGCTGACCAAATGCCTGGTACCAGAGGATG
GTGAGGCGAAGGCCAGGTTGGGGGCAGTGTTGTGGCCCTG
GGGCCCAGCCCCAAACTGGGGGCTCTGTATATAGCTATGA
AGAAAACACAAAGTGTATAAATCTGAGTATATTTACATT
GTCTTTTTAAAAGGGTCGTTACCAGAGATTTACCCATCGG
GTAAGATGCTCCTGGTGGCTGGGAGGCATCAGTTGCTATA
TATTAAAAACAAAAAAGAAAAAAAAGGAAAATGTTTTAA
AAAGGTCATATATTTTTTGCTACTTTTGCTGTTTTATTTT
TTTAAATTATGTTCTAAACCTATTTTCAGTTTAGGTCCCT
CAATAAAAATTGCTGCTTCATTTATCTATGGGCTGTA
TGAAAAGGGTGGGAATGTCCACTGGAAAGAAGGGACACCC
ACGGGCCCTGGGGCTAGGTCTGTCCCGAGGGCACCGCATG
CTCCCGGCGCAGGTTCCTTGTAACCTCTTCTTCCTAGGTC
CTGCACCCAGACCTCACGACGCACCTCCTGCCTCTCCGCT
GCTTTTGGAAAGTCAGAAAAAGAAGATGTCTGCTTCGAGG
GCAGGAACCCCATCCATGCAGTAGAGGCGCTGGGCAGAGA
GTCAAGGCCCAGCAGCCATCGACCATGGATGGTTTCCTCC
AAGGAAACCGGTGGGGTTGGGCTGGGGAGGGGGCACCTAC
CTAGGAATAGCCACGGGGTAGAGCTACAGTGATTAAGAGG
AAAGCAAGGGCGCGGTTGCTCACGCCTGTAATCCCAGCAC
TTTGGGACACCGAGGTGGGCAGATCACTTCAGGTCAGGAG
TTTGAGACCAGCCTGGCCAACTTAGTGAAACCCCATCTCT
ACTAAAAATGCAAAAATTATCCAGGCATGGTGGCACACGC
CTGTAATCCCAGCTCCACAGGAGGCTGAGGCAGAATCCCT
TGAAGCTGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGCG
CCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGAAAACAAAAAGG
AAAACAAATGATGAAGGTCTGCAGAAACTGAAACCCAGAC
ATGTGTCTGCCCCCTCTATGTGGGCATGGTTTTGCCAGTG
CTTCTAAGTGCAGGAGAACATGTCACCTGAGGCTAGTTTT
GCATTCAGGTCCCTGGCTTCGTTTCTTGTTGGTATGCCTC
CCCAGATCGTCCTTCCTGTATCCATGTGACCAGACTGTAT
TTGTTGGGACTGTCGCAGATCTTGGCTTCTTACAGTTCTT
CCTGTCCAAACTCCATCCTGTCCCTCAGGAACGGGGGGAA
AATTCTCCGAATGTTTTTGGTTTTTTGGCTGCTTGGAATT
TACTTCTGCCACCTGCTGGTCATCACTGTCCTCACTAAGT
GGATTCTGGCTCCCCCGTACCTCATGGCTCAAACTACCAC
TCCTCAGTCGCTATATTAAAGCTTATATTTTGCTGGATTA
CTGCTAAATACAAAAGAAAGTTCAATATGTTTTCATTTCT

ＧＴＡＧＧＧＡＡＡＡＴＧＧＧＡＴＴＧＣＴＧＣＴＴＴＡＡＡＴＴＴＣＴＧＡＧＣＴＡＧ
ＧＧＡＴＴＴＴＴＴＧＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＴＧＴＴＧＧＣＧＡＣＴＡＴＴＧＴＡＡＡＡ
ＴＴＣＴＣＴＴＴＧＴＴＴＣＴＣＴＣＴＧＴＡＡＡＴＡＧＣＡＣＣＴＧＣＴＡＡＣＡＴＴ
ＡＣＡＡＴＴＴＧＴＡＴＴＴＡＴＧＴＴＴＡＡＡＧＡＡＧＧＣＡＴＣＡＴＴＴＧＧＴＧＡ
ＡＣＡＧＡＡＣＴＡＧＧＡＡＡＴＧＡＡＴＴＴＴＴＴＡＧＣＴＣＴＴＡＡＡＡＧＣＡＴＴＴ
ＧＣＴＴＴＧＡＧＡＣＣＧＣＡＣＡＧＧＡＧＴＧＴＣＴＴＴＣＣＴＴＧＴＡＡＡＡＣＡＧ
ＴＧＡＴＧＡＴＡＡＴＴＴＣＴＧＣＣＴＴＧＧＣＣＣＴＡＣＣＴＴＧＡＡＧＣＡＡＴＧＴ
ＴＧＴＧＴＧＡＡＧＧＧＡＴＧＡＡＧＡＡＴＣＴＡＡＡＡＧＴＣＴＴＣＡＴＡＡＧＴＣＣ
ＴＴＧＧＧＡＧＡＧＧＴＧＣＴＡＧＡＡＡＡＡＴＡＴＡＡＧＧＣＡＣＴＡＴＣＡＴＡＡＴ
ＴＡＣＡＧＴＧＡＴＧＴＣＣＴＴＧＣＴＧＴＴＡＣＴＡＣＴＣＡＡＡＴＣＡＣＣＣＡＣＡ
ＡＡＴＴＴＣＣＣＣＡＡＡＧＡＣＴＧＣＧＣＴＡＧＣＴＧＴＣＡＡＡＴＡＡＡＡＧＡＣＡ
ＧＴＧＡＡＡＴＴＧＡＣＣＴＧＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ（配列番号５）

【０１６４】

一部の態様では、ＦＧＦＲ２遺伝子、並びにＦＧＦＲ２融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１６５】

本明細書で使用される場合、「線維芽細胞成長因子受容体２」又は「ＦＧＦＲ２」とは、ＦＧＦＲ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＧＦＲ２遺伝子は、ＦＧＦＲ２受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＦＧＦＲ２はまた、ＢＢＤＳ、ＢＥＫ、ＢＦＲ－１、ＣＤ３３２、ＣＥＫ３、ＣＦＤ１、ＥＣＴ１、ＪＷＳ、Ｋ－ＳＡＭ、ＫＧＦＲ、ＴＫ１４、ＴＫ２５、線維芽細胞成長因子受容体２、及びＦＧＦＲ２受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２遺伝子は、ヒトＦＧＦＲ２遺伝子である。例示的なＦＧＦＲ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２６３によって表される。例示的なＦＧＦＲ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００１４１によって表され、これは、配列番号６として以下で提供される。ＦＧＦＲ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００１３２によって表される。

ＧＡＧＡＧＣＧＣＧＧＴＧＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧＧＴＧＣ
ＧＧＡＧＣＧＧＧＣＧＡＧＧＧＡＧＣＧＣＧＣＧＧＣＣＧＣＣＡＣＡＡＡＧＣＴＣＧ
ＧＧＣＧＣＣＧＣＧＧＧＧＣＴＧＣＡＴＧＣＧＧＣＧＴＡＣＣＴＧＧＣＣＣＧＧＣＧＣＧ
ＧＣＧＡＣＴＧＣＴＣＴＣＣＧＧＧＣＴＧＧＣＧＧＧＧＧＣＣＧＧＣＣＧＣＧＡＧＣＣＣ
ＣＧＧＧＧＧＣＣＣＣＧＡＧＧＣＣＧＣＡＧＣＴＴＧＣＣＴＧＣＧＣＧＣＴＣＴＧＡＧＣ
ＣＴＴＣＧＣＡＡＣＴＣＧＣＧＡＧＣＡＡＡＧＴＴＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＡＡＣＧＣＣＡ
ＡＧＣＣＴＧＡＧＴＣＣＴＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＣＧＴＴＣＣＣＣＡＡＡＴＣＣＧＡＧＧ
ＧＣＡＧＣＣＣＧＣＧＧＧＣＧＴＣＡＴＧＣＣＣＧＣＧＣＴＣＣＴＣＣＧＣＡＧＣＣＴＧ
ＧＧＧＴＡＣＧＣＧＴＧＡＡＧＣＣＣＧＧＧＡＧＧＣＴＴＧＧＣＧＣＣＧＧＣＧＡＡＧＡ
ＣＣＣＡＡＧＧＡＣＣＡＣＴＣＴＴＣＴＧＣＧＴＴＴＧＧＡＧＴＴＧＣＴＣＣＣＣＧＣＡ
ＡＣＣＣＣＧＧＧＣＴＣＧＴＣＧＣＴＴＴＣＴＣＣＡＴＣＣＣＧＡＣＣＣＡＣＧＣＧＧＧ
ＧＣＧＣＧＧＧＧＡＣＡＡＣＡＣＡＧＧＴＣＧＣＧＧＡＧＧＡＧＣＧＴＴＧＣＣＡＴＴＣ
ＡＡＧＴＧＡＣＴＧＣＡＧＣＡＧＣＡＧＣＧＧＣＡＧＣＧＣＣＴＣＧＧＴＴＣＣＴＧＡＧ
ＣＣＣＡＣＣＧＣＡＧＧＣＴＧＡＡＧＧＣＡＴＴＧＣＧＣＧＴＡＧＴＣＣＡＴＧＣＣＣＧ
ＴＡＧＡＧＧＡＡＧＴＧＴＧＣＡＧＡＴＧＧＧＡＴＴＡＡＣＧＴＣＣＡＣＡＴＧＧＡＧＡ
ＴＡＴＧＧＡＡＧＡＧＧＡＣＣＧＧＧＧＡＴＴＧＧＴＡＣＣＧＴＡＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡ
ＧＣＴＧＧＧＧＴＣＧＴＴＴＣＡＴＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＧＴＧＧＴＣＡＣＣＡＴＧＧＣ
ＡＡＣＣＴＴＧＴＣＣＣＴＧＧＣＣＣＧＧＣＣＣＴＣＣＴＴＣＡＧＴＴＴＡＧＴＴＧＡＧ
ＧＡＴＡＣＣＡＣＡＴＴＡＧＡＧＣＣＡＧＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣＡＡＣＣＡＡＡＴＡＣＣ
ＡＡＡＴＣＴＣＴＣＡＡＣＣＡＧＡＡＧＴＧＴＡＣＧＴＧＧＣＴＧＣＧＣＣＡＧＧＧＧＡ
ＧＴＣＧＣＴＡＧＡＧＧＴＧＣＧＣＴＧＣＣＴＧＴＴＧＡＡＡＧＡＴＧＣＣＧＣＣＧＴＧ
ＡＴＣＡＧＴＴＧＧＡＣＴＡＡＧＧＡＴＧＧＧＧＴＧＣＡＣＴＴＧＧＧＧＣＣＣＡＡＣＡ
ＡＴＡＧＧＡＣＡＧＴＧＣＴＴＡＴＴＧＧＧＧＡＧＴＡＣＴＴＧＣＡＧＡＴＡＡＡＧＧＧ

CGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCC
AGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTCATGGTGA
ATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGA
CACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAAC
AACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGG
AAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAA
GTTTCGCTGCCCAGCCGGGGGGGAACCCAATGCCAACCATG
CGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATC
GCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCT
CATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTAT
ACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACA
CGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCC
CATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTG
GTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTG
ATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAA
GAACGGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTC
AAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTTAACACCACGGACAAAG
AGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGA
CGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGG
ATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGC
CTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCT
GGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCC
TGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACA
CGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCA
CAAGCTGACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACA
GTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCC
CGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGA
CACCCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCA
GAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACAC
TGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGT
CATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAG
GAGGCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATG
CCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTCAGAGATGGA
GATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT
CTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCA
TAGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCT
CCGAGCCCGGAGGCCACCCGGGATGGAGTACTCCTATGAC
ATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACCTTCAAGGACT
TGGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTA
CTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCC
AGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAG
CAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTA
TTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG
ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATC
AGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGAT
CTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTG
GAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGG
ATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGAT
GAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACG
TTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTC

TCACAACCAATGAGGAATACTTGGACCTCAGCCAACCTCT
CGAACAGTATTCACCTAGTTACCCTGACACAAGAAGTTCT
TGTTCTTCAGGAGATGATTCTGTTTTTTCTCCAGACCCCA
TGCCTTACGAACCATGCCTTCCTCAGTATCCACACATAAA
CGGCAGTGTTAAAACATGAATGACTGTGTCTGCCTGTCCC
CAAACAGGACAGCACTGGGAACCTAGCTACACTGAGCAGG
GAGACCATGCCTCCCAGAGCTTGTTGTCTCCACTTGTATA
TATGGATCAGAGGAGTAAATAATTGGAAAAGTAATCAGCA
TATGTGTAAAGATTTATACAGTTGAAAACTTGTAATCTTC
CCCAGGAGGAGAAGAAGGTTTCTGGAGCAGTGGACTGCCA
CAAGCCACCATGTAACCCCTCTCACCTGCCGTGCGTACTG
GCTGTGGACCAGTAGGACTCAAGGTGGACGTGCGTTCTGC
CTTCCTTGTTAATTTTGTAATAATTGGAGAAGATTTATGT
CAGCACACACTTACAGAGCACAAATGCAGTATATAGGTGC
TGGATGTATGTAAATATATTCAAATTATGTATAAATATATT
ATTATATATTTACAAGGAGTTATTTTTTGTATTGATTTTA
AATGGATGTCCCAATGCACCTAGAAAATTGGTCTCTCTTT
TTTTAATAGCTATTTGCTAAATGCTGTTCTTACACATAAT
TTCTTAATTTTCACCGAGCAGAGGTGGAAAAATACTTTTG
CTTTCAGGGAAAATGGTATAACGTTAATTTTATTAATAAAT
TGGTAATATACAAAACAATTAATCATTTATAGTTTTTTTT
GTAATTTAAGTGGCATTTCTATGCAGGCAGCACAGCAGAC
TAGTTAATCTATTGCTTGGACTTAACTAGTTATCAGATCC
TTTGAAAAGAGAATATTTACAATATATGACTAATTTGGGG
AAAATGAAGTTTTGATTTATTTGTGTTTAAATGCTGCTGT
CAGACGATTGTTCTTAGACCTCCTAAATGCCCCATATTAA
AAGAACTCATTCATAGGAAGGTGTTTCATTTTGGTGTGCA
ACCCTGTCATTACGTCAACGCAACGTCTAACTGGACTTCC
CAAGATAAATGGTACCAGCGTCCTCTTAAAAGATGCCTTA
ATCCATTCCTTGAGGACAGACCTTAGTTGAAATGATAGCA
GAATGTGCTTCTCTCTGGCAGCTGGCCTTCTGCTTCTGAG
TTGCACATTAATCAGATTAGCCTGTATTCTCTTCAGTGAA
TTTTGATAATGGCTTCCAGACTCTTTGGCGTTGGAGACGC
CTGTTAGGATCTTCAAGTCCCATCATAGAAAATTGAAACA
CAGAGTTGTTCTGCTGATAGTTTTGGGGATACGTCCATCT
TTTTAAGGGATTGCTTTCATCTAATTCTGGCAGGACCTCA
CCAAAAGATCCAGCCTCATACCTACATCAGACAAAATATC
GCCGTTGTTCCTTCTGTACTAAAGTATTGTGTTTTGCTTT
GGAAACACCCACTCACTTTGCAATAGCCGTGCAAGATGAA
TGCAGATTACACTGATCTTATGTGTTACAAAATTGGAGAA
AGTATTTAATAAAACCTGTTAATTTTTATACTGACAATAA
AAATGTTTCTACAGATATTAATGTTAACAAGACAAAATAA
ATGTCACGCAACTTATTTTTTTAA（配列番号６）

【０１６６】

一部の態様では、ＦＧＦＲ３遺伝子、並びにＦＧＦＲ３融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１６７】

本明細書で使用される場合、「線維芽細胞成長因子受容体３」又は「ＦＧＦＲ３」とは、ＦＧＦＲ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＧＦＲ３遺伝子は、ＦＧＦＲ３受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＦＧＦＲ３はまた、Ａ

ＣＨ、ＣＥＫ２、ＪＴＫ４、ＣＤ３３３、ＨＳＦＧＦＲ３ＥＸ、線維芽細胞成長因子受容体３、及びＦＧＦＲ３受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３遺伝子は、ヒトＦＧＦＲ３遺伝子である。例示的なＦＧＦＲ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２６１によって表される。例示的なＦＧＦＲ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００１４２によって表され、これは、配列番号７として以下で提供される。ＦＧＦＲ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００１３３によって表される。

ＡＧＴＧＣＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＴＣＧＣＧＧＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＣ
ＧＣＧＧＴＣＣＴＧＣＴＣＴＧＣＣＧＧＴＣＧＣＡＣＧＧＡＣＧＣＡＣＣＧＧＣＧＧＧＣ
ＣＧＣＣＧＧＣＣＧＧＡＧＧＧＡＣＧＧＧＧＣＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＣＣＧＣＧＧＡＣ
ＡＧＣＧＡＧＣＣＧＧＡＧＣＧＧＧＡＧＣＣＧＣＧＣＧＴＡＧＣＧＡＧＣＣＧＧＧＣＴＣ
ＣＧＧＣＧＣＴＣＧＣＣＡＧＴＣＴＣＣＣＧＡＧＣＧＧＣＧＣＣＣＧＣＣＴＣＣＣＧＣＣ
ＧＧＴＧＣＣＣＧＣＧＣＣＧＧＧＣＣＧＴＧＧＧＧＧＧＣＡＧＣＡＴＧＣＣＣＧＣＧＣＧ
ＣＧＣＴＧＣＣＴＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＣＧＧＣＣＣＣＣＧＣＣＣＣＣＧＣＣＡＴＧＧＧ
ＣＧＣＣＣＣＴＧＣＣＴＧＣＧＣＣＣＴＣＧＣＧＣＴＣＴＧＣＧＴＧＧＣＣＧＴＧＧＣＣ
ＡＴＣＧＴＧＧＣＣＧＧＣＧＣＣＴＣＣＴＣＧＧＡＧＴＣＣＴＴＧＧＧＧＡＣＧＧＡＧＣ
ＡＧＣＧＣＧＴＣＧＴＧＧＧＧＣＧＡＧＣＧＧＣＡＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＧＣＣＣＡＧＡ
ＧＣＣＣＧＧＣＣＡＧＣＡＧＧＡＧＣＡＧＴＴＧＧＴＣＴＴＣＧＧＣＡＧＣＧＧＧＧＡＴ
ＧＣＴＧＴＧＧＡＧＣＴＧＡＧＣＴＧＴＣＣＣＣＣＧＣＣＣＧＧＧＧＧＴＧＧＴＣＣＣＡ
ＴＧＧＧＧＣＣＣＡＣＴＧＴＣＴＧＧＧＴＣＡＡＧＧＡＴＧＧＣＡＣＡＧＧＧＣＴＧＧＴ
ＧＣＣＣＴＣＧＧＡＧＣＧＴＧＴＣＣＴＧＧＴＧＧＧＧＣＣＣＣＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＧ
ＧＴＧＣＴＧＡＡＴＧＣＣＴＣＣＣＡＣＧＡＧＧＡＣＴＣＣＧＧＧＧＣＣＴＡＣＡＧＣＴ
ＧＣＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＡＣＧＣＡＧＣＧＣＧＴＡＣＴＧＴＧＣＣＡＣＴＴＣＡＧ
ＴＧＴＧＣＧＧＧＴＧＡＣＡＧＡＣＧＣＴＣＣＡＴＣＣＴＣＧＧＧＡＧＡＴＧＡＣＧＡＡ
ＧＡＣＧＧＧＧＡＧＧＡＣＧＡＧＧＣＴＧＡＧＧＡＣＡＣＡＧＧＴＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧ
ＧＧＧＣＣＣＣＴＴＡＣＴＧＧＡＣＡＣＧＧＣＣＣＧＡＧＣＧＧＡＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡ
ＧＣＴＧＣＴＧＧＣＣＧＴＧＣＣＧＧＣＣＧＣＣＡＡＣＡＣＣＧＴＣＣＧＣＴＴＣＣＧＣ
ＴＧＣＣＣＡＧＣＣＧＣＴＧＧＣＡＡＣＣＣＣＡＣＴＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＧＣ
ＴＧＡＡＧＡＡＣＧＧＣＡＧＧＧＡＧＴＴＣＣＧＣＧＧＣＧＡＧＣＡＣＣＧＣＡＴＴＧＧ
ＡＧＧＣＡＴＣＡＡＧＣＴＧＣＧＧＣＡＴＣＡＧＣＡＧＴＧＧＡＧＣＣＴＧＧＴＣＡＴＧ
ＧＡＡＡＧＣＧＴＧＧＴＧＣＣＣＴＣＧＧＡＣＣＧＣＧＧＣＡＡＣＴＡＣＡＣＣＴＧＣＧ
ＴＣＧＴＧＧＡＧＡＡＣＡＡＧＴＴＴＧＧＣＡＧＣＡＴＣＣＧＧＣＡＧＡＣＧＴＡＣＡＣ
ＧＣＴＧＧＡＣＧＴＧＣＴＧＧＡＧＣＧＣＴＣＣＣＣＧＣＡＣＣＧＧＣＣＣＡＴＣＣＴＧ
ＣＡＧＧＣＧＧＧＧＣＴＧＣＣＧＧＣＣＡＡＣＣＡＧＡＣＧＧＣＧＧＴＧＣＴＧＧＧＣＡ
ＧＣＧＡＣＧＴＧＧＡＧＴＴＣＣＡＣＴＧＣＡＡＧＧＴＧＴＡＣＡＧＴＧＡＣＧＣＡＣＡ
ＧＣＣＣＣＡＣＡＴＣＣＡＧＴＧＧＣＴＣＡＡＧＣＡＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＡＡＴＧＧＣ
ＡＧＣＡＡＧＧＴＧＧＧＣＣＣＧＧＡＣＧＧＣＡＣＡＣＣＣＴＡＣＧＴＴＡＣＣＧＴＧＣ
ＴＣＡＡＧＡＣＧＧＣＧＧＧＣＧＣＴＡＡＣＡＣＣＡＣＣＧＡＣＡＡＧＧＡＧＣＴＡＧＡ
ＧＧＴＴＣＴＣＴＣＣＴＴＧＣＡＣＡＡＣＧＴＣＡＣＣＴＴＴＧＡＧＧＡＣＧＣＣＧＧＧ
ＧＡＧＴＡＣＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＣＧＧＧＣＡＡＴＴＣＴＡＴＴＧＧＧＴＴＴＴＣＴＣ
ＡＴＣＡＣＴＣＴＧＣＧＴＧＧＣＴＧＧＴＧＧＴＧＣＴＧＣＣＡＧＣＣＧＡＧＧＡＧＧＡ
ＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＣＧＡＧＧＣＧＧＧＣＡＧＴＧＴＧＴＡＴＧＣＡＧＧＣ
ＡＴＣＣＴＣＡＧＣＴＡＣＧＧＧＧＴＧＧＧＣＴＴＣＴＴＣＣＴＧＴＴＣＡＴＣＣＴＧＧ
ＴＧＧＴＧＧＣＧＧＣＴＧＴＧＡＣＧＣＴＣＴＧＣＣＧＣＣＴＧＣＧＣＡＧＣＣＣＣＣＣ
ＣＡＡＧＡＡＡＧＧＣＣＴＧＧＧＣＴＣＣＣＣＣＡＣＣＧＴＧＣＡＣＡＡＧＡＴＣＴＣＣ
ＣＧＣＴＴＣＣＣＧＣＴＣＡＡＧＣＧＡＣＡＧＧＴＧＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＣＣＡＡＣＧ
ＣＧＴＣＣＡＴＧＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＣＡＣＣＡＣＴＧＧＴＧＣＧＣＡＴＣＧＣＡＡＧ
ＧＣＴＧＴＣＣＴＣＡＧＧＧＧＡＧＧＧＣＣＣＣＡＣＧＣＴＧＧＣＣＡＡＴＧＴＣＴＣＣ
ＧＡＧＣＴＣＧＡＧＣＴＧＣＣＴＧＣＣＧＡＣＣＣＣＡＡＡＴＧＧＧＡＧＣＴＧＴＣＴＣ
ＧＧＧＣＣＣＧＧＣＴＧＡＣＣＣＴＧＧＧＣＡＡＧＣＣＣＣＴＴＧＧＧＧＡＧＧＧＣＴＧ

CTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGAC
AAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGA
TGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCT
GGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACAC
AAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCG
GGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAA
CCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTG
GACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGC
TCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGTGCCTACCAGGTGGC
CCGGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCAC
AGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACA
ACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGT
GCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGG
CTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACC
GAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGT
CCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTAC
CCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGG
AGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGA
CCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCC
TCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGG
ACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACGAGTACCTGGA
CCTGTCGGCGCCTTTCGAGCAGTACTCCCCGGGTGGCCAG
GACACCCCCAGCTCCAGCTCCTCAGGGGACGACTCCGTGT
TTGCCCACGACCTGCTGCCCCCGGCCCCACCCAGCAGTGG
GGCTCGCGGACGTGAAGGGCCACTGGTCCCCAACAATGT
GAGGGGTCCCTAGCAGCCCACCCTGCTGCTGGTGCACAGC
CACTCCCCGGCATGAGACTCAGTGCAGATGGAGAGACAGC
TACACAGAGCTTTGGTCTGTGTGTGTGTGTGCGTGTGT
GTGTGTGTGTGCACATCCGCGTGTGCCTGTGTGCGTGC
GCATCTTGCCTCCAGGTGCAGAGGTACCCTGGGTGTCCCC
GCTGCTGTGCAACGGTCTCCTGACTGGTGCTGCAGCACCG
AGGGGCCTTTGTTCTGGGGGGGACCCAGTGCAGAATGTAAG
TGGGCCCACCCGGTGGGACCCCCGTGGGGGCAGGGAGCTGG
GCCCGACATGGCTCCGGCCTCTGCCTTTGCACCACGGGAC
ATCACAGGGTGGGCCTCGGCCCCTCCCACACCCAAAGCTG
AGCCTGCAGGGAAGCCCCACATGTCCAGCACCTTGTGCCT
GGGGTGTTAGTGGCACCGCCTCCCCACCTCCAGGCTTTCC
CACTTCCCACCCTGCCCCTCAGAGACTGAAATTACGGGTA
CCTGAAGATGGGAGCCTTTACCTTTTATGCAAAAGGTTTA
TTCCGGAAACTAGTGTACATTTCTATAAATAGATGCTGTG
TATATGGTATATATACATATATATATATATAACATATATGGA
AGAGGAAAAGGCTGGTACAACGGAGGCCTGCGACCCTGGG
GGCACAGGAGGCAGGCATGGCCCTGGGCGGGGCGTGGGGG
GGCGTGGAGGGAGGCCCCAGGGGGTCTCACCCATGCAAGC
AGAGGACCAGGGCCTTTTCTGGCACCGCAGTTTTGTTTTA
AAACTGGACCTGTATATTTGTAAAGCTATTTATGGGCCCC
TGGCACTCTTGTTCCCACACCCCAACACTTCCAGCATTTA
GCTGGCCACATGGCGGAGAGTTTTAATTTTTAACTTATTG
ACAACCGAGAAGGTTTATCCCGCCGATAGAGGGACGGCCA
AGAATGTACGTCCAGCCTGCCCCGGAGCTGGAGGATCCCC

ＴＣＣＡＡＧＣＣＴＡＡＡＡＧＧＴＴＧＴＴＡＡＴＡＧＴＴＧＧＡＧＧＴＧＡＴＴＣＣＡ
ＧＴＧＡＡＧＡＴＡＴＴＴＴＡＴＴＴＣＣＴＴＴＧＴＣＣＴＴＴＴＴＴＣＡＧＧＡＧＡＡＴ
ＴＡＧＡＴＴＴＣＴＡＴＡＧＧＡＴＴＴＴＴＣＴＴＴＡＧＧＡＧＡＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴ
ＧＧＡＣＴＴＣＡＡＡＧＣＡＡＧＣＴＧＧＴＡＴＴＴＴＣＡＴＡＣＡＡＡＴＴＣＴＴＣＴ
ＡＡＴＴＧＣＴＧＴＧＴＧＴＣＣＣＡＧＧＣＡＧＧＧＡＧＡＣＧＧＴＴＴＣＣＡＧＧＧＡ
ＧＧＧＧＣＣＧＧＣＣＣＴＧＴＧＴＧＣＡＧＧＴＴＣＣＧＡＴＧＴＴＡＴＴＡＧＡＴＧＴ
ＴＡＣＡＡＧＴＴＴＡＴＡＴＡＴＡＴＣＴＡＴＡＴＡＴＡＴＡＡＴＴＴＡＴＴＧＡＧＴＴ
ＴＴＴＡＣＡＡＧＡＴＧＴＡＴＴＴＧＴＴＧＴＡＧＡＣＴＴＡＡＣＡＣＴＴＣＴＴＡＣＧ
ＣＡＡＴＧＣＴＴＣＴＡＧＡＧＴＴＴＴＡＴＡＧＣＣＴＧＧＡＣＴＧＣＴＡＣＣＴＴＴＣ
ＡＡＡＧＣＴＴＧＧＡＧＧＧＡＡＧＣＣＧＴＧＡＡＴＴＣＡＧＴＴＧＧＴＴＣＧＴＴＣＴ
ＧＴＡＣＴＧＴＴＡＣＴＧＧＧＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＧＧＣＡＧＣＴＧＴＣＣＣＴＴＧ
ＣＴＴＧＣＣＴＧＣＡＧＧＧＣＣＡＴＧＧＣＴＣＡＧＧＧＴＧＧＴＣＴＣＴＴＣＴＴＧＧ
ＧＧＣＣＣＡＧＴＧＣＡＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＡＧＧＴＧＴＣＡＣＣＣＡＡＡＣＣＧＧＣ
ＡＧＧＴＧＣＧＡＴＴＴＴＧＴＴＡＡＣＣＣＡＧＣＧＡＣＧＡＡＣＴＴＴＣＣＧＡＡＡＡ
ＡＴＡＡＡＧＡＣＡＣＣＴＧＧＴＴＧＣＴＡＡ（配列番号７）

【０１６８】

一部の態様では、ＭＥＴ遺伝子、並びにＭＥＴ融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１６９】

本明細書で使用される場合、「間葉上皮移行」又は「ＭＥＴ」とは、ＭＥＴ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＥＴ遺伝子は、ＭＥＴ受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＭＥＴはまた、ＨＧＦＲ、ＡＵＴＳ９、ＲＣＣＰ２、ｃ－Ｍｅｔ、ＤＦＮＢ９７、間葉上皮移行、及びＭＥＴ受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＭＥＴ遺伝子は、ヒトＭＥＴ遺伝子である。例示的なＭＥＴ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４２３３によって表される。例示的なＭＥＴ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００２４５によって表され、これは、配列番号８として以下で提供される。ＭＥＴポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００２３６によって表される。

ＡＧＡＣＡＣＧＴＧＣＴＧＧＧＧＣＧＧＧＣＡＧＧＣＧＡＧＣＧＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧ
ＴＣＧＣＣＴＧＧＣＧＧＴＧＣＣＴＣＣＧＧＣＣＣＣＡＡＣＧＣＧＣＣＣＧＧＧＣＣＧＣ
ＣＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＣＧＡＴＧＣＣＣＧＧＣＴＧＡＧＴＣＡＣＴＧＧＣＡ
ＧＧＧＣＡＧＣＧＣＧＣＧＴＧＴＧＧＧＡＡＧＧＧＧＣＧＧＡＧＧＧＡＧＴＧＣＧＧＣＣ
ＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＧＣＧＣＴＧＧＧＣＴＣＡＧＣＣＣＧＧＣＣＧＣＡＧＧＴ
ＧＡＣＣＣＧＧＡＧＧＣＣＣＴＣＧＣＣＧＣＣＣＧＣＧＧＣＧＣＣＣＣＧＡＧＣＧＣＴＴ
ＴＧＴＧＡＧＣＡＧＡＴＧＣＧＧＡＧＣＣＧＡＧＴＧＧＡＧＧＧＣＧＣＧＡＧＣＣＡＧＡ
ＴＧＣＧＧＧＧＣＧＡＣＡＧＣＴＧＡＣＴＴＧＣＴＧＡＧＡＧＧＡＧＧＣＧＧＧＧＡＧＧ
ＣＧＣＧＧＡＧＣＧＣＧＣＧＴＧＴＧＧＴＣＣＴＴＧＣＧＣＣＧＣＴＧＡＣＴＴＣＴＣＣ
ＡＣＴＧＧＴＴＣＣＴＧＧＧＣＡＣＣＧＡＡＡＧＡＴＡＡＡＣＣＴＣＴＣＡＴＡＡＴＧＡ
ＡＧＧＣＣＣＣＣＧＣＴＧＴＧＣＴＴＧＣＡＣＣＴＧＧＣＡＴＣＣＴＣＧＴＧＣＴＣＣＴ
ＧＴＴＴＡＣＣＴＴＧＧＴＧＣＡＧＡＧＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＧＡＧＴＧＴＡＡＡＧＡＧ
ＧＣＡＣＴＡＧＣＡＡＡＧＴＣＣＧＡＧＡＴＧＡＡＴＧＴＧＡＡＴＡＴＧＡＡＧＴＡＴＣ
ＡＧＣＴＴＣＣＣＡＡＣＴＴＣＡＣＣＧＣＧＧＡＡＡＣＡＣＣＣＡＴＣＣＡＧＡＡＴＧＴ
ＣＡＴＴＣＴＡＣＡＴＧＡＧＣＡＴＣＡＣＡＴＴＴＴＣＣＴＴＧＧＴＧＣＣＡＣＴＡＡＣ
ＴＡＣＡＴＴＴＡＴＧＴＴＴＴＡＡＡＴＧＡＧＧＡＡＧＡＣＣＴＴＣＡＧＡＡＧＧＴＴＧ
ＣＴＧＡＧＴＡＣＡＡＧＡＣＴＧＧＧＣＣＴＧＴＧＣＴＧＧＡＡＣＡＣＣＣＡＧＡＴＴＧ
ＴＴＴＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＣＡＧＣＡＡＡＧＣＣＡＡＴＴＴＡＴＣＡ
ＧＧＡＧＧＴＧＴＴＴＧＧＡＡＡＧＡＴＡＡＣＡＴＣＡＡＣＡＴＧＧＣＴＣＴＡＧＴＴＧ
ＴＣＧＡＣＡＣＣＴＡＣＴＡＴＧＡＴＧＡＴＣＡＡＣＴＣＡＴＴＡＧＣＴＧＴＧＧＣＡＧ
ＣＧＴＣＡＡＣＡＧＡＧＧＧＡＣＣＴＧＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＧＴＣＴＴＴＣＣＣＣＡＣ
ＡＡＴＣＡＴＡＣＴＧＣＴＧＡＣＡＴＡＣＡＧＴＣＧＧＡＧＧＴＴＣＡＣＴＧＣＡＴＡＴ

TCTCCCCACACAGATAGAAGAGCCCAGCCAGTGTCCTGACTG
TGTGGTGAGCGCCCCTGGGAGCCAAAAGTCCTTTCATCTGTA
AAGGACCGGTTCATCAACTTCTTTGTAGGCAATACCATAA
ATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATC
AGTGAGAAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTT
TTGACGGACCAGTCCTACATTGATGTTTTACCTGAGTTCA
GAGATTCTTACCCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAG
CAACAATTTTATTTACTTCTTGACGGTCCAAAGGGAAACT
CTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTCT
GTTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCC
TCTGGAGTGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCC
ACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATG
TCAGCAAGCCTGGGGCCCAGCTTGCTAGACAAATAGGAGC
CAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGTGTTCGCACAA
AGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCA
TGTGTGCATTCCCTATCAAATATGTCAACGACTTCTTCAA
CAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCAT
TTTTACGGACCCAATCATGAGCACTGCTTTAATAGGACAC
TTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCGCCGTGATGA
ATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGAC
TTATTCATGGGTCAATTCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTA
TATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCT
TGGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCT
CGATCAGGACCATCAACCCCTCATGTGAATTTTCTCCTGG
ACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATAC
ATTAAACCAAAATGGCTACACACTGGTTATCACTGGGAAG
AAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTGGGCTGCAGAC
ATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTT
TGTTCAGTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGCGATCG
GAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTC
TGCCTGCAATCTACAAGGTTTTCCCAAATAGTGCACCCCT
TGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGCTGGGACTTT
GGATTTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTA
GAGTTCTCCTTGGAAATGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAG
TGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCT
GCCATGAATAAGCATTTCAATATGTCCATAATTATTTCAA
ATGGCCACGGGACAACACAATACAGTACATTCTCCTATGT
GGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCT
ATGGCTGGTGGCACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACC
TAAACAGTGGGAATTCTAGACACATTTCAATTGGTGGAAA
AACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAA
TGTTATACCCCAGCCCAAACCATTTCAACTGAGTTTGCTG
TTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCAT
CTTCAGTTACCGTGAAGATCCCATTGTCTATGAAATTCAT
CCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCACAATAACAG
GTGTTGGGAAAAACCTGAATTCAGTTAGTGTCCCGAGAAT
GGTCATAAATGTGCATGAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTG
GCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTA
CCACTCCTTCCCTGCAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCT
GAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAGATGGGATCCTTTCC

10 20 30 40 50

AAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTA
AGCCTTTTTGAAAAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGA
AAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCCTGAA
GCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAAGTTGGAAATAAGAGCT
GTGAGAATATACACTTACATTCTGAAGCCGTTTTATGCACC
GGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAAT
ATAGAGTGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAA
AAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCACAGGATTGAT
TGCTGGTGTTGTCTCAATATCAACAGCACTGTTATTACTA
CTTGGGTTTTTCCTGTGGCTGAAAAAGAGAAAGCAAATTA
AAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTACGATGCAAGAGT
ACACACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCGAAGT
GTAAGCCCAACTACAGAAATGGTTTCAAATGAATCTGTAG
ACTACCGAGCTACTTTTCCAGAAGATCAGTTTCCTAATTC
ATCTCAGAACGGTTCATGCCGACAAGTGCAGTATCCTCTG
ACAGACATGTCCCCCATCCTAACTAGTGGGGACTCTGATA
TATCCAGTCCATTACTGCAAAATACTGTCCACATTGACCT
CAGTGCTCTAAATCCAGAGCTGGTCCAGGCAGTGCAGCAT
GTAGTGATTGGGCCCAGTAGCCTGATTGTGCATTTCAATG
AAGTCATAGGAAGAGGGCATTTTGGTTGTGTATATCATGG
GACTTTGTTGGACAATGATGGCAAGAAAATTCACTGTGCT
GTGAAATCCTTGAACAGAATCACTGACATAGGAGAAGTTT
CCCAATTTCTGACCGAGGGAATCATCATGAAAGATTTTAG
TCATCCCAATGTCCTCTCGCTCCTGGGAATCTGCCTGCGA
AGTGAAGGGTCTCCGCTGGTGGTCCTACCATACATGAAAC
ATGGAGATCTTCGAAATTTCATTCGAAATGAGACTCATAA
TCCAACTGTAAAAGATCTTATTGGCTTTGGTCTTCAAGTA
GCCAAAGGCATGAAATATCTTGCAAGCAAAAAAGTTTGTCC
ACAGAGACTTGGCTGCAAGAAACTGTATGCTGGATGAAAA
ATTCACAGTCAAGGTTGCTGATTTTGGTCTTGCCAGAGAC
ATGTATGATAAAGAATACTATAGTGTACACAACAAAACAG
GTGCAAAGCTGCCAGTGAAGTGGATGGCTTTGGAAAGTCT
GCAAACTCAAAAGTTTACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCC
TTTGGCGTGCTCCTCTGGGAGCTGATGACAAGAGGAGCCC
CACCTTATCCTGACGTAAACACCTTTGATATAACTGTTTA
CTTGTTGCAAGGGAGAAGACTCCTACAACCCGAATACTGC
CCAGACCCCTTATATGAAGTAATGCTAAAATGCTGGCACC
CTAAAGCCGAAATGCGCCCATCCTTTTCTGAACTGGTGTC
CCGGATATCAGCGATCTTCTCTACTTTCATTGGGGAGCAC
TATGTCCATGTGAACGCTACTTATGTGAACGTAAAATGTG
TCGCTCCGTATCCTTCTCTGTTGTCATCAGAAGATAACGC
TGATGATGAGGTGGACACACGACCAGCCTCCTTCTGGGAG
ACATCATAGTGCTAGTACTATGTCAAAGCAACAGTCCACA
CTTTGTCCAATGGTTTTTTCACTGCCTGACCTTTAAAAGG
CCATCGATATTCTTTGCTCTTGCCAAAATTGCACTATTAT
AGGACTTGTATTGTTATTTAAATTACTGGATTCTAAGGAA
TTTCTTATCTGACAGAGCATCAGAACCAGAGGCTTGGTCC
CACAGGCCACGGACCAATGGCCTGCAGCCGTGACAACACT
CCTGTCATATTGGAGTCCAAAACTTGAATTCTGGGTTGAA
TTTTTTAAAAATCAGGTACCACTTGATTTCATATGGGAAA

TTGAAGCAGGAAATATTGAGGGCTTCTTGATCACAGAAAA
CTCAGAAGAGATAGTAATGCTCAGGACAGGAGCGGCAGCC
CCAGAACAGGCCACTCATTTAGAATTCTAGTGTTTCAAAA
CACTTTTGTGTGTTGTATGGTCAATAACATTTTTCATTAC
TGATGGTGTCATTCACCCATTAGGTAAACATTCCCTTTTA
AATGTTTGTTTGTTTTTTGAGACAGGATCTCACTCTGTTG
CCAGGGCTGTAGTGCAGTGGTGTGATCATAGCTCACTGCA
ACCTCCACCTCCCAGGCTCAAGCCTCCCGAATAGCTGGGA
CTACAGGCGCACACCACCATCCCCGGCTAATTTTTGTATT
TTTTGTAGAGACGGGGTTTTGCCATGTTGCCAAGGCTGGT
TTCAAACTCCTGGACTCAAGAAATCCACCCACCTCAGCCT
CCCAAAGTGCTAGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCCA
GCCCTTATAAATTTTTGTATAGACATTCCTTTGGTTGGAA
GAATATTTATAGGCAATACAGTCAAAGTTTCAAAATAGCA
TCACACAAAACATGTTTATAAATGAACAGGATGTAATGTA
CATAGATGACATTAAGAAAATTTGTATGAAATAATTTAGT
CATCATGAAATATTTAGTTGTCATATAAAAACCCACTGTT
TGAGAATGATGCTACTCTGATCTAATGAATGTGAACATGT
AGATGTTTTGTGTGTATTTTTTTTAAATGAAAACTCAAAAT
AAGACAAGTAATTTGTTGATAAATATTTTTTAAAGATAACT
CAGCATGTTTGTAAAGCAGGATACATTTTACTAAAAGGTT
CATTGGTTCCAATCACAGCTCATAGGTAGAGCAAAGAAAG
GGTGGATGGATTGAAAAGATTAGCCTCTGTCTCGGTGGCA
GGTTCCCACCTCGCAAGCAATTGGAAACAAAACTTTTGGG
GAGTTTTATTTTGCATTAGGGTGTGTTTTATGTTAAGCAA
AACATACTTTAGAAACAAATGAAAAAGGCAATTGAAAATC
CCAGCTATTTCACCTAGATGGAATAGCCACCCTGAGCAGA
ACTTTGTGATGCTTCATTCTGTGGAATTTTGTGCTTGCTA
CTGTATAGTGCATGTGGTGTAGGTTACTCTAACTGGTTTT
GTCGACGTAAACATTTAAAGTGTTATATTTTTTATAAAAA
TGTTTATTTTTTAATGATATGAGAAAAATTTTGTTAGGCCA
CAAAAACACTGCACTGTGAACATTTTAGAAAAGGTATGTC
AGACTGGGATTAATGACAGCATGATTTTCAATGACTGTAA
ATTGCGATAAGGAAATGTACTGATTGCCAATACACCCCAC
CCTCATTACATCATCAGGACTTGAAGCCAAGGGTTAACCC
AGCAAGCTACAAAGAGGGTGTGTCACACTGAAACTCAATA
GTTGAGTTTGGCTGTTGTTGCAGGAAAATGATTATAACTA
AAAGCTCTCTGATAGTGCAGAGACTTACCAGAAGACACAA
GGAATTGTACTGAAGAGCTATTACAATCCAAATATTGCCG
TTTCATAAATGTAATAAGTAATACTAATTCACAGAGTATT
GTAAATGGTGGATGACAAAAGAAAATCTGCTCTGTGGAAA
GAAAGAACTGTCTCTACCAGGGTCAAGAGCATGAACGCAT
CAATAGAAAGAACTCGGGGAAACATCCCATCAACAGGACT
ACACACTTGTATATACATTCTTGAGAACACTGCAATGTGA
AAATCACGTTTGCTATTTATAAACTTGTCCTTAGATTAAT
GTGTCTGGACAGATTGTGGGAGTAAGTGATTCTTCTAAGA
ATTAGATACTTGTCACTGCCTATACCTGCAGCTGAACTGA
ATGGTACTTCGTATGTTAATAGTTGTTCTGATAAATCATG
CAATTAAAGTAAAGTGATGCAA（配列番号８）

【０１７０】

一部の態様では、ＮＴＲＫ１遺伝子、並びにＮＴＲＫ１融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１７１】

本明細書で使用される場合、「神経栄養受容体チロシンキナーゼ１」又は「ＮＴＲＫ１」とは、ＮＴＲＫ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＮＴＲＫ１遺伝子は、ＮＴＲＫ１チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＮＴＲＫ１はまた、ＭＴＣ、ＴＲＫ、ＴＲＫ１、ＴＲＫＡ、Ｔｒｋ－Ａ、ｐ１４０－ＴｒｋＡ、及び神経栄養受容体チロシンキナーゼ１として既知である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１遺伝子は、ヒトＮＴＲＫ１遺伝子である。例示的なＮＴＲＫ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４９１４によって表される。例示的なＮＴＲＫ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２５２９によって表され、これは、配列番号１２として以下で提供される。ＮＴＲＫ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２５２０によって表される。

ＧＧＡＧＧＣＣＴＧＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＧＧＧＡＧＣＧＣＡＣＡＧＡＣＧＧＣＴＧ
ＣＣＣＣＧＣＣＴＧＡＧＣＧＡＧＧＣＧＧＧＣＧＣＣＧＣＣＧＣＧＡＴＧＣＴＧＣＧＡＧ
ＧＣＧＧＡＣＧＧＣＧＣＧＧＧＣＡＧＣＴＴＧＧＣＴＧＧＣＡＣＡＧＣＴＧＧＧＣＴＧＣ
ＧＧＧＧＣＣＧＧＧＣＡＧＣＣＴＧＣＴＧＧＣＴＴＧＧＣＴＧＡＴＡＣＴＧＧＣＡＴＣＴ
ＧＣＧＧＧＣＧＣＣＧＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＧＡＴＧＣＣＴＧＣＴＧＣＣＣＣＣＡＣＧ
ＧＣＴＣＣＴＣＧＧＧＡＣＴＧＣＧＡＴＧＣＡＣＣＣＧＧＧＡＴＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＡ
ＴＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＧＣＣＣＧＧＣＧＣＡＧＡＧＡＡＣＣＴＧＡＣＴＧＡＧ
ＣＴＣＴＡＣＡＴＣＧＡＧＡＡＣＣＡＧＣＡＧＣＡＴＣＴＧＣＡＧＣＡＴＣＴＧＧＡＧＣ
ＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＡＧＧＧＧＣＣＴＧＧＧＧＧＡＧＣＴＧＡＧＡＡＡＣＣＴＣＡＣ
ＣＡＴＣＧＴＧＡＡＧＡＧＴＧＧＴＣＴＣＣＧＴＴＴＣＧＴＧＧＣＧＣＣＡＧＡＴＧＣＣ
ＴＴＣＣＡＴＴＴＣＡＣＴＣＣＴＣＧＧＣＴＣＡＧＴＣＧＣＣＴＧＡＡＴＣＴＣＴＣＣＴ
ＴＣＡＡＣＧＣＴＣＴＧＧＡＧＴＣＴＣＴＣＴＣＣＴＧＧＡＡＡＡＣＴＧＴＧＣＡＧＧＧ
ＣＣＴＣＴＣＣＴＴＡＣＡＧＧＡＡＣＴＧＧＴＣＣＴＧＴＣＧＧＧＧＡＡＣＣＣＴＣＴＧ
ＣＡＣＴＧＴＴＣＴＴＧＴＧＣＣＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＡＣＡＧＣＧＣＴＧＧＧＡＧＧ
ＡＧＧＡＧＧＧＡＣＴＧＧＧＣＧＧＡＧＴＧＣＣＴＧＡＡＣＡＧＡＡＧＣＴＧＣＡＧＴＧ
ＴＣＡＴＧＧＧＣＡＡＧＧＧＣＣＣＣＴＧＧＣＣＣＡＣＡＴＧＣＣＣＡＡＴＧＣＣＡＧＣ
ＴＧＴＧＧＴＧＴＧＣＣＣＡＣＧＣＴＧＡＡＧＧＴＣＣＡＧＧＴＧＣＣＣＡＡＴＧＣＣＴ
ＣＧＧＴＧＧＡＴＧＴＧＧＧＧＧＡＣＧＡＣＧＴＧＣＴＧＣＴＧＣＧＧＴＧＣＣＡＧＧＴ
ＧＧＡＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＣＴＧＧＡＧＣＡＧＧＣＣＧＧＣＴＧＧＡＴＣＣＴＣＡＣＡ
ＧＡＧＣＴＧＧＡＧＣＡＧＴＣＡＧＣＣＡＣＧＧＴＧＡＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＧＧＧＴＣ
ＴＧＣＣＡＴＣＣＣＴＧＧＧＧＣＴＧＡＣＣＣＴＧＧＣＣＡＡＴＧＴＣＡＣＣＡＧＴＧＡ
ＣＣＴＣＡＡＣＡＧＧＡＡＧＡＡＣＧＴＧＡＣＧＴＧＣＴＧＧＧＣＡＧＡＧＡＡＣＧＡＴ
ＧＴＧＧＧＣＣＧＧＧＣＡＧＡＧＧＴＣＴＣＴＧＴＴＣＡＧＧＴＣＡＡＣＧＴＣＴＣＣＴ
ＴＣＣＣＧＧＣＣＡＧＴＧＴＧＣＡＧＣＴＧＣＡＣＡＣＧＧＣＧＧＴＧＧＡＧＡＴＧＣＡ
ＣＣＡＣＴＧＧＴＧＣＡＴＣＣＣＣＴＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＧＧＣＡ
ＣＣＧＴＣＴＣＴＧＣＧＣＴＧＧＣＴＣＴＴＣＡＡＴＧＧＣＴＣＣＧＴＧＣＴＣＡＡＴＧ
ＡＧＡＣＣＡＧＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＡＣＴＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＧＣＣＧＧＣＡＧＣ
ＣＡＡＴＧＡＧＡＣＣＧＴＧＣＧＧＣＡＣＧＧＧＴＧＴＣＴＧＣＧＣＣＴＣＡＡＣＣＡＧ
ＣＣＣＡＣＣＣＡＣＧＴＣＡＡＣＡＡＣＧＧＣＡＡＣＴＡＣＡＣＧＣＴＧＣＴＧＧＣＴＧ
ＣＣＡＡＣＣＣＣＴＴＣＧＧＣＣＡＧＧＣＣＴＣＣＧＣＣＴＣＣＡＴＣＡＴＧＧＣＴＧＣ
ＣＴＴＣＡＴＧＧＡＣＡＡＣＣＣＴＴＴＣＧＡＧＴＴＣＡＡＣＣＣＣＧＡＧＧＡＣＣＣＣ
ＡＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＣＴＴＣＴＣＧＣＣＧＧＴＧＧＡＣＡＣＴＡＡＣＡＧＣＡＣＡＴ
ＣＴＧＧＡＧＡＣＣＣＧＧＴＧＧＡＧＡＡＧＡＡＧＧＡＣＧＡＡＡＣＡＣＣＴＴＴＴＧＧ
ＧＧＴＣＴＣＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧＧＧＣＣＴＧＧＣＣＧＴＣＴＴＴＧＣＣＴＧＣＣＴＣ
ＴＴＣＣＴＴＴＣＴＡＣＧＣＴＧＣＴＣＣＴＴＧＴＧＣＴＣＡＡＣＡＡＡＴＧＴＧＧＡＣ
ＧＧＡＧＡＡＡＣＡＡＧＴＴＴＧＧＧＡＴＣＡＡＣＣＧＣＣＣＧＧＣＴＧＴＧＣＴＧＧＣ
ＴＣＣＡＧＡＧＧＡＴＧＧＧＣＴＧＧＣＣＡＴＧＴＣＣＣＴＧＣＡＴＴＴＣＡＴＧＡＣＡ

ＴＴＧＧＧＴＧＧＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＴＣＣＣＣＣＡＣＣＧＡＧＧＧＣＡＡＡＧＧＣＴ
ＣＴＧＧＧＣＴＣＣＡＡＧＧＣＣＡＣＡＴＣＡＴＣＧＡＧＡＡＣＣＣＡＣＡＡＴＡＣＴＴ
ＣＡＧＴＧＡＴＧＣＣＴＧＴＧＴＴＣＡＣＣＡＣＡＴＣＡＡＧＣＧＣＣＧＧＧＡＣＡＴＣ
ＧＴＧＣＴＣＡＡＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＧＧＡＧＧＧＣＧＣＣＴＴＴＧＧＧＡＡＧＧ
ＴＣＴＴＣＣＴＴＧＣＴＧＡＧＴＧＣＣＡＣＡＡＣＣＴＣＣＴＧＣＣＴＧＡＧＣＡＧＧＡ
ＣＡＡＧＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＣＴＧＴＣＡＡＧＧＣＡＣＴＧＡＡＧＧＡＧＧＣＧＴＣＣ
ＧＡＧＡＧＴＧＣＴＣＧＧＣＡＧＧＡＣＴＴＣＣＡＧＣＧＴＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣ
ＴＣＡＣＣＡＴＧＣＴＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＧＣＴＴＣＴＴＣＧＧ
ＣＧＴＣＴＧＣＡＣＣＧＡＧＧＧＣＣＧＣＣＣＣＣＴＧＣＴＣＡＴＧＧＴＣＴＴＴＧＡＧ
ＴＡＴＡＴＧＣＧＧＣＡＣＧＧＧＧＡＣＣＴＣＡＡＣＣＧＣＴＴＣＣＴＣＣＧＡＴＣＣＣ
ＡＴＧＧＡＣＣＴＧＡＴＧＣＣＡＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＴＧＧＴＧＧＧＧＡＧＧＡＴＧＴ
ＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＣＣＣＣＴＧＧＧＴＣＴＧＧＧＧＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＣＧＴＧ
ＧＣＴＡＧＣＣＡＧＧＴＣＧＣＴＧＣＧＧＧＧＡＴＧＧＴＧＴＡＣＣＴＧＧＣＧＧＧＴＣ
ＴＧＣＡＴＴＴＴＧＴＧＣＡＣＣＧＧＧＡＣＣＴＧＧＣＣＡＣＡＣＧＣＡＡＣＴＧＴＣＴ
ＡＧＴＧＧＧＣＣＡＧＧＧＡＣＴＧＧＴＧＧＴＣＡＡＧＡＴＴＧＧＴＧＡＴＴＴＴＧＧＣ
ＡＴＧＡＧＣＡＧＧＧＡＴＡＴＣＴＡＣＡＧＣＡＣＣＧＡＣＴＡＴＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧ
ＧＡＧＧＣＣＧＣＡＣＣＡＴＧＣＴＧＣＣＣＡＴＴＣＧＣＴＧＧＡＴＧＣＣＧＣＣＣＧＡ
ＧＡＧＣＡＴＣＣＴＧＴＡＣＣＧＴＡＡＧＴＴＣＡＣＣＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＡＣＧＴＧ
ＴＧＧＡＧＣＴＴＣＧＧＣＧＴＧＧＴＧＣＴＣＴＧＧＧＡＧＡＴＣＴＴＣＡＣＣＴＡＣＧ
ＧＣＡＡＧＣＡＧＣＣＣＴＧＧＴＡＣＣＡＧＣＴＣＴＣＣＡＡＣＡＣＧＧＡＧＧＣＡＡＴ
ＣＧＡＣＴＧＣＡＴＣＡＣＧＣＡＧＧＧＡＣＧＴＧＡＧＴＴＧＧＡＧＣＧＧＣＣＡＣＧＴ
ＧＣＣＴＧＣＣＣＡＣＣＡＧＡＧＧＴＣＴＡＣＧＣＣＡＴＣＡＴＧＣＧＧＧＧＣＴＧＣＴ
ＧＧＣＡＧＣＧＧＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＡＣＧＣＣＡＣＡＧＣＡＴＣＡＡＧＧＡＴＧＴ
ＧＣＡＣＧＣＣＣＧＧＣＴＧＣＡＡＧＣＣＣＴＧＧＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＴＣＣＴＧＴＣ
ＴＡＣＣＴＧＧＡＴＧＴＣＣＴＧＧＧＣＴＡＧＧＧＧＧＣＣＧＧＣＣＣＡＧＧＧＧＣＴＧ
ＧＧＡＧＴＧＧＴＴＡＧＣＣＧＧＡＡＴＡＣＴＧＧＧＧＣＣＴＧＣＣＣＴＣＡＧＣＡＴＣ
ＣＣＣＣＡＴＡＧＣＴＣＣＣＡＧＣＡＧＣＣＣＣＡＧＧＧＴＧＡＴＣＴＣＡＡＡＧＴＡＴ
ＣＴＡＡＴＴＣＡＣＣＣＴＣＡＧＣＡＴＧＴＧＧＧＡＡＧＧＧＡＣＡＧＧＴＧＧＧＧＧＣ
ＴＧＧＧＡＧＴＡＧＡＧＧＡＴＧＴＴＣＣＴＧＣＴＴＣＴＣＴＡＧＧＣＡＡＧＧＴＣＣＣ
ＧＴＣＡＴＡＧＣＡＡＴＴＡＴＡＴＴＴＡＴＴＡＴＣＣＣＴＴＧ（配列番号１２）

【０１７２】

一部の態様では、ＲＡＦ１遺伝子、並びにＲＡＦ１融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、「急速加速線維肉腫」又は「ＲＡＦ１」とは、ＲＡＦ１ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＡＦ１遺伝子は、ＲＡＦ１セリン／スレオニンキナーゼをコードする。ＲＡＦ１はまた、ＮＳ５、ＣＲＡＦ、Ｒａｆ－１、ｃ－Ｒａｆ、ＣＭＤ１ＮＮ、及び急速加速線維肉腫として既知である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１遺伝子は、ヒトＲＡＦ１遺伝子である。例示的なＲＡＦ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５８９４によって表される。例示的なＲＡＦ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２８８０によって表され、これは、配列番号９として以下で提供される。ＲＡＦ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２８７１によって表される。

ＡＡＴＣＧＣＧＧＧＣＧＣＴＴＧＧＧＣＣＧＣＣＡＴＣＴＴＡＧＡＴＧＧＣＧＧＧＡＧＴ
ＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＣＧＡＴＴＧＴＧＡＧＧＣＧＧＧＡＡＣＧＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧ
ＣＣＴＴＴＴＴＴＴＧＧＧＣＣＣＣＧＡＡＡＡＧＧＧＴＣＡＧＣＴＧＧＣＣＧＧＧＧＣＴＴＴ
ＧＧＧＧＣＧＣＧＴＧＣＣＣＴＧＡＧＧＣＧＣＧＧＡＧＣＧＣＧＴＴＴＧＣＴＡＣＧＡＴ
ＧＣＧＧＧＧＧＣＴＧＣＴＣＧＧＧＧＣＴＣＣＧＴＣＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧＧＧＧＡＣＧ
ＣＧＣＣＧＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＣＣＴＣＣＣＧＣＴＣＣＣＴＣＡＣＣＣＧＣＣＧＣＧＧ
ＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＣＧＧＧＣＧＡＧＡＡＧＣＴＧＣＣＧＣＣＧＡＡＣＧＡＣＡＧＧＡ

CGTTGGGGCGGCCTGGCTCCCTCAGGTTTAAGAATTGTTT
AAGCTGCATCAATGGAGCACATACAGGGAGCTTGGAAGAC
GATCAGCAATGGTTTTGGATTCAAAGATGCCGTGTTTGAT
GGCTCCAGCTGCATCTCTCCTACAATAGTTCAGCAGTTTG
GCTATCAGCGCCGGGCATCAGATGATGGCAAACTCACAGA
TCCTTCTAAGACAAGCAACACTATCCGTGTTTTCTTGCCG
AACAAGCAAAGAACAGTGGTCAATGTGCGAAATGGAATGA
GCTTGCATGACTGCCTTATGAAAGCACTCAAGGTGAGGGG
CCTGCAACCAGAGTGCTGTGCAGTGTTCAGACTTCTCCAC
GAACACAAAGGTAAAAAAAGCACGCTTAGATTGGAATACTG
ATGCTGCGTCTTTGATTGGAGAAGAACTTCAAGTAGATTT
CCTGGATCATGTTCCCCTCACACAACACACACAACTTTGCTCGG
AAGACGTTCCTGAAGCTTGCCTTCTGTGACATCTGTCAGA
AATTCCTGCTCAATGGATTTCGATGTCAGACTTGTGGCTA
CAAATTTCATGAGCACTGTAGCACCAAAGTACCTACTATG
TGTGTGGACTGGAGTAACATCAGACAACTCTTATTGTTTC
CAAATTCCACTATTGGTGATAGTGGAGTCCCAGCACTACC
TTCTTTGACTATGCGTCGTATGCGAGAGTCTGTTTCCAGG
ATGCCTGTTAGTTCTCAGCACAGATATTCTACACCTCACG
CCTTCACCTTTAACACCTCCAGTCCCTCATCTGAAGGTTC
CCTCTCCCAGAGGCAGAGGTCGACATCCACACCTAATGTC
CACATGGTCAGCACCACCCTGCCTGTGGACAGCAGGATGA
TTGAGGATGCAATTCGAAGTCACAGCGAAATCAGCCTCACC
TTCAGCCCTGTCCAGTAGCCCCAACAATCTGAGCCCAACA
GGCTGGTCACAGCCGAAAACCCCCGTGCCAGCACAAAGAG
AGCGGGCACCAGTATCTGGGACCCAGGAGAAAAACAAAAT
TAGGCCTCGTGGACAGAGAGATTCAAGCTATTATTGGGAA
ATAGAAGCCAGTGAAGTGATGCTGTCCACTCGGATTGGGT
CAGGCTCTTTTGGAACTGTTTATAAGGGTAAATGGCACGG
AGATGTTGCAGTAAAGATCCTAAAGGTTGTCGACCCAACC
CCAGAGCAATTCCAGGCCTTCAGGAATGAGGTGGCTGTTC
TGCGCAAAACACGGCATGTGAACATTCTGCTTTTCATGGG
GTACATGACAAAGGACAACCTGGCAATTGTGACCCAGTGG
TGCGAGGGCAGCAGCCTCTACAAACACCTGCATGTCCAGG
AGACCAAGTTTCAGATGTTCCAGCTAATTGACATTGCCCG
GCAGACGGCTCAGGGAATGGACTATTTGCATGCAAAGAAC
ATCATCCATAGAGACATGAAATCCAACAATATATTTCTCC
ATGAAGGCTTAACAGTGAAAATTGGAGATTTTGGTTTGGC
AACAGTAAAGTCACGCTGGAGTGGTTCTCAGCAGGTTGAA
CAACCTACTGGCTCTGTCCTCTGGATGGCCCCAGAGGTGA
TCCGAATGCAGGATAACAACCCATTCAGTTTCCAGTCGGA
TGTCTACTCCTATGGCATCGTATTGTATGAACTGATGACG
GGGGAGCTTCCTTATTCTCACATCAACAACCGAGATCAGA
TCATCTTCATGGTGGGCCGAGGATATGCCTCCCCAGATCT
TAGTAAGCTATATAAGAACTGCCCCAAAGCAATGAAGAGG
CTGGTAGCTGACTGTGTGAAGAAAGTAAAGGAAGAGAGGC
CTCTTTTTCCCCAGATCCTGTCTTCCATTGAGCTGCTCCA
ACACTCTCTACCGAAGATCAACCGGAGCGCTTCCGAGCCA
TCCTTGCATCGGGCAGCCCACACTGAGGATATCAATGCTT
GCACGCTGACCACGTCCCCGAGGCTGCCTGTCTTCTAGTT

GACTTTGCACCTGTCTTCAGGCTGCCAGGGGAGGAGGAGA
AGCCAGCAGGCACCACTTTTCTGCTCCCTTTCTCCAGAGG
CAGAACACATGTTTTCAGAGAAGCTGCTGCTAAGGACCTT
CTAGACTGCTCACAGGGCCTTAACTTCATGTTGCCTTCTT
TTCTATCCCTTTGGGCCCTGGGAGAAGGAAGCCATTTGCA
GTGCTGGTGTGTCCTGCTCCCTCCCCACATTCCCCATGCT
CAAGGCCCAGCCTTCTGTAGATGCGCAAGTGGATGTTGAT
GGTAGTACAAAAAGCAGGGGCCCAGCCCCAGCTGTTGGCT
ACATGAGTATTTAGAGGAAGTAAGGTAGCAGGCAGTCCAG
CCCTGATGTGGAGACACATGGGATTTTGGAAATCAGCTTC
TGGAGGAATGCATGTCACAGGCGGGACTTTCTTCAGAGAG
TGGTGCAGCGCCAGACATTTTGCACATAAGGCACCAAACA
GCCCAGGACTGCCGAGACTCTGGCCGCCCGAAGGAGCCTG
CTTTGGTACTATGGAACTTTTCTTAGGGGACACGTCCTCC
TTTCACAGCTTCTAAGGTGTCCAGTGCATTGGGATGGTTT
TCCAGGCAAGGCACTCGGCCAATCCGCATCTCAGCCCTCT
CAGGGAGCAGTCTTCCATCATGCTGAATTTTGTCTTCCAG
GAGCTGCCCCTATGGGGCGGGGCCGCAGGGCCAGCCTTGT
TTCTCTAACAAACAAACAAACAAACAGCCTTGTTTCTCTA
GTCACATCATGTGTATACAAGGAAGCCAGGAATACAGGTT
TTCTTGATGATTTGGGTTTTAATTTTGTTTTTATTGCACC
TGACAAAATACAGTTATCTGATGGTCCCTCAATTATGTTA
TTTTAATAAAATAAATTAAATTTAGGTGTAA（配列番号９）

【０１７４】

一部の態様では、ＲＥＴ遺伝子、並びにＲＥＴ融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１７５】

本明細書で使用される場合、「トランスフェクション中再編成」又は「ＲＥＴ」とは、ＲＥＴ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＥＴ遺伝子は、ＲＥＴ受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＲＥＴはまた、ＰＴＣ、ＭＴＣ１、ＨＳＣＲ１、ＭＥＮ２Ａ、ＭＥＮ２Ｂ、ＣＤＨＦ１２、ＣＤＨＲ１６、ＲＥＴ－ＥＬＥ１、トランスフェクション中再編成、及びＲＥＴ受容体チロシンキナーゼとして既知である。一部の実施形態では、ＲＥＴ遺伝子は、ヒトＲＥＴ遺伝子である。例示的なＲＥＴ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５９７９によって表される。例示的なＲＥＴ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０６３０によって表され、これは、配列番号１０として以下で提供される。ＲＥＴポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５６８１によって表される。

AGTCCCGCGACCGAAGCAGGGCGCGCAGCAGCGCTGAGTG
CCCCGGAACGTGCGTCGCGCCCCCAGTGTCCGTCGCGTCC
GCCGCGCCCCGGGCGGGGATGGGGCGGCCAGACTGAGCGC
CGCACCCGCCATCCAGACCCGCCGGCCCTAGCCGCAGTCC
CTCCAGCCGTGGCCCCAGCGCGCACGGGCGATGGCGAAGG
CGACGTCCGGTGCCGCGGGGCTGCGTCTGCTGTTGCTGCT
GCTGCTGCCGCTGCTAGGCAAAGTGGCATTGGGGCCTCTAC
TTCTCGAGGGATGCTTACTGGGAGAAGCTGTATGTGGACC
AGGCGGCCGGCACGCCCTTGCTGTACGTCCATGCCCTGCG
GGACGCCCCTGAGGAGGTGCCCAGCTTCCGCCTGGGCCAG
CATCTCTACGGCACGTACCGCACACGGCTGCATGAGAACA
ACTGGATCTGCATCCAGGAGGACACCGGCCTCCTCTACCT
TAACCGGAGCCTGGACCATAGCTCCTGGGAGAAGCTCAGT

GTCCGCAACCGCGGCTTTCCCCTGCTCACCGTCTACCTCA
AGGTCTTCCCTGTCACCCCACACATCCCCTTTCGTGAGGGGCGAGTG
CCCAGTGGCCCAGGCCTGTGCCCCGCGTATACTTCTCCCTTTCTTTC
AACACCTCCCTTTTCCCAGCCCTGCAGCTCCCCTCAAGCCCCCGGGG
AGCTCTGCTTCCCCAGAGAGACAAGGCCCCTCCCTTCCCGCATTCGG
GGAGAACCGACCCCCCAGGCACCTTCCACCCAGTTCCGCCCTG
CTGCCCTGTGTGCAGTTCTCTTGTGCCCCCAACACATCAGCGTGGGCCCT
ACAGGCTCCCTGGAGGGGTGAGGGGTCTGCCCCTTCCCGCTGCGC
CCCGGGACAGCCCTGGAGGTGAGCACGCGCGCTGGGGCCCCTGGGACC
CGCGAGCAGCGGGGAGAAGTACGAGCTGGGTGGCCCGTGTGCCA
CCGTGCACGCCCGGCGCGCGCGCGAGGAGGTGGTGATGGTGCCC
CTTCCCCGGTGACCGTGTGTACGACGAGGACGACTCGGGCGCCCC
ACCTTCCCCCGCGGGCGTCGACACCGCCCAGCGCCGTGGTGGGG
AGTTCAAGCGGAAGGAGGACACCGTGGTGGCCACGCTGCGG
TGTCTTCGATGCAGACGTGGTACCTGCATCAGGGGAGCTG
GTGAGGCGGTACACAAGCACGCTGCTCCCCGGGGACACCT
GGGCCCAGCAGACCTTCCGGGTGGAACACTGGCCCAACGA
GACCTCGGTCCAGGCCAACGGCAGCTTCGTGCGGGCGACC
GTACATGACTATAGGCTGGTTCTCAACCGGAACCTCTCCA
TCTCGGAGAACCGCACCATGCAGCTGGCGGTGCTGGTCAA
TGACTCAGACTTCCAGGGCCCCAGGAGCGGGCGTCCTCTTG
CTCCACTTCAACGTGTCGGTGCTGCCGGTCAGCCTGCACC
TGCCCAGTACCTACTCCCTCTCCGTGAGCAGGAGGGCTCG
CCGATTTGCCCAGATCGGGAAAGTCTGTGTGGAAAACTGC
CAGGCATTCAGTGGCATCAACGTCCAGTACAAGCTGCATT
CCTCTGGTGCCAACTGCAGCACGCTAGGGGTGGTCACCTC
AGCCGAGGACACCTCGGGGATCCTGTTTGTGAATGACACC
AAGGCCCTGCGGCGGCCCAAGTGTGCCGAACTTCACTACA
TGGTGGTGGCCACCGACCAGCAGACCTCTAGGCAGGCCCA
GGCCCAGCTGCTTGTAACAGTGGAGGGGTCATATGTGGCC
GAGGAGGCGGGCTGCCCCCTGTCCTGTGCAGTCAGCAAGA
GACGGCTGGAGTGTGAGGAGTGTGGCGGCCTGGGCTCCCC
AACAGGCAGGTGTGAGTGGAGGCAAGGAGATGGCAAAGGG
ATCACCAGGAACTTCTCCACCTGCTCTCCCAGCACCAAGA
CCTGCCCCCGACGGCCACTGCGATGTTGTGGAGACCCAAGA
CATCAACATTTGCCCTCAGGACTGCCTCCGGGGCAGCATT
GTTGGGGGACACGAGCCTGGGGAGCCCCGGGGGATTAAAG
CTGGCTATGGCACCTGCAACTGCTTCCCTGAGGAGGAGAA
GTGCTTCTGCGAGCCCGAAGACATCCAGGATCCACTGTGC
GACGAGCTGTGCCGCACGGTGATCGCAGCCGCTGTCCTCT
TCTCCTTCATCGTCTCGGTGCTGCTGTCTGCCTTCTGCAT
CCACTGCTACCACAAGTTTGCCCACAAGCCACCCATCTCC
TCAGCTGAGATGACCTTCCGGAGGCCCCGCCCAGGCCTTCC
CGGTCAGCTACTCCTCTTCCGGTGCCCGCCGGCCCTCGCT
GGACTCCATGGAGAACCAGGTCTCCGTGGATGCCTTCAAG
ATCCTGGAGGATCCAAAGTGGGAATTCCCTCGGAAGAACT
TGGTTCTTGGAAAAACTCTAGGAGAAGGCGAATTTGGAAA
AGTGGTCAAGGCAACGGCCTTCCATCTGAAAGGCAGAGCA
GGGTACACCACGGTGGCCGTGAAGATGCTGAAAGAGAACG
CCTCCCCGAGTGAGCTTCGAGACCTGCTGTCAGAGTTCAA

10 20 30 40 50

CGTCCTGAAGCAGGTCAACCACCCACATGTCATCAAATTG
TATGGGGCCTGCAGCCAGGATGGCCCGCTCCTCCTCATCG
TGGAGTACGCCAAATACGGCTCCCTGCGGGGCTTCCTCCG
CGAGAGCCGCAAAGTGGGGCCTGGCTACCTGGGCAGTGGA
GGCAGCCGCAACTCCAGCTCCCTGGACCACCCGGATGAGC
GGGCCCTCACCATGGGCGACCTCATCTCATTGCCTGGCA
GATCTCACAGGGGATGCAGTATCTGGCCGAGATGAAGCTC
GTTCATCGGGACTTGGCAGCCAGAAACATCCTGGTAGCTG
AGGGGCGGAAGATGAAGATTTCGGATTTCGGCTTGTCCCG
AGATGTTTATGAAGAGGATTCCTACGTGAAGAGGAGCCAG
GGTCGGATTCCAGTTAAATGGATGGCAATTGAATCCCTTT
TTGATCATATCTACACCACGCAAAGTGATGTATGGTCTTT
TGGTGTCCTGCTGTGGGAGATCGTGACCCTAGGGGGAAAC
CCCTATCCTGGGATTCCTCCTGAGCGGCTCTTCAACCTTC
TGAAGACCGGCCACCGGATGGAGAGGCCAGACAACTGCAG
CGAGGAGATGTACCGCCTGATGCTGCAATGCTGGAAGCAG
GAGCCGGACAAAAGGCCGGTGTTTGCGGACATCAGCAAAG
ACCTGGAGAAGATGATGGTTAAGAGGAGAGACTACTTGGA
CCTTGCGGCGTCCACTCCATCTGACTCCCTGATTTATGAC
GACGGCCTCTCAGAGGAGGAGACACCGCTGGTGGACTGTA
ATAATGCCCCCCTCCCTCGAGCCCTCCCTTCCACATGGAT
TGAAAACAAACTCTATGGTAGAATTTCCCATGCATTTACT
AGATTCTAGCACCGCTGTCCCCTCTGCACTATCCTTCCTC
TCTGTGATGCTTTTTAAAAATGTTTCTGGTCTGAACAAAA
CCAAAGTCTGCTCTGAACCTTTTTTATTTGTAAATGTCTGA
CTTTGCATCCAGTTTACATTTAGGCATTATTGCAACTATG
TTTTTCTAAAAGGAAGTGAAAATAAGTGTAATTACCACAT
TGCCCAGCAACTTAGGATGGTAGAGGAAAAAACAGATCAG
GGCGGAACTCTCAGGGGAGACCAAGAACAGGTTGAATAAG
GCGCTTCTGGGGTGGGAATCAAGTCATAGTACTTCTACTT
TAACTAAGTGGATAAATATACAAATCTGGGGAGGTATTCA
GTTGAGAAAGGAGCCACCAGCACCACTCAGCCTGCACTGG
GAGCACAGCCAGGTTCCCCCAGACCCCTCCTGGGCAGGCA
GGTGCCTCTCAGAGGCCACCCGGCACTGGCGAGCAGCCAC
TGGCCAAGCCTCAGCCCCAGTCCCAGCCACATGTCCTCCA
TCAGGGGTAGCGAGGTTGCAGGAGCTGGCTGGCCCTGGGA
GGACGCACCCCCACTGCTGTTTTCACATCCTTTCCCTTACC
CCACCTTCAGGACGGTTGTCACTTATGAAGTCAGTGCTAA
AGCTGGAGCAGTTGCTTTTTGAAAGAACATGGTCTGTGGT
GCTGTGGTCTTACAATGGACAGTAAATATGGTTCTTGCCA
AAACTCCTTCTTTTGTCTTTGATTAAATACTAGAAATTTA
AAAAAAAAAAAAAAA（配列番号１０）

【０１７６】

一部の態様では、ＲＯＳ１遺伝子、並びにＲＯＳ１融合核酸分子及びポリペプチドを含む再編成が、本明細書で提供される。

【０１７７】

本明細書で使用される場合、「ｃ－ｒｏｓがん遺伝子１」又は「ＲＯＳ１」とは、ＲＯＳ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＯＳ１遺伝子は、ＲＯＳ１受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。ＲＯＳ１はまた、ＲＯＳ、ＭＣＦ３、ｃ－ｒｏｓ－１、ｃ－ｒｏｓがん遺伝子１、及びＲＯＳ１受容体チロシンキナーゼとし

て既知である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１遺伝子は、ヒトＲＯＳ１遺伝子である。例示的なＲＯＳ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６０９８によって表される。例示的なＲＯＳ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２９４４によって表され、これは、配列番号１１として以下で提供される。ＲＯＳ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２９３５によって表される。

ＧＣＡＣＴＴＣＴＡＡＧＡＡＣＴＡＡＣＣＴＴＴＡＧＴＣＡＣＴＧＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡ
ＴＧＧＧＡＧＴＡＡＡＡＧＧＡＡＧＣＴＧＴＴＡＴＧＡＡＡＴＡＧＣＴＣＴＴＡＴＧＧＡ
ＡＣＴＧＴＴＡＣＡＡＧＣＴＴＴＣＡＡＧＣＡＴＴＣＡＡＡＧＧＴＣＴＡＡＡＴＧＡＡＡ
ＡＡＧＧＣＴＡＡＧＴＡＴＴＡＴＴＴＣＡＡＡＡＧＧＣＡＡＧＴＡＴＡＴＣＣＴＡＡＴＡ
ＴＡＧＣＡＡＡＡＣＡＡＡＣＡＡＡＧＣＡＡＡＡＴＣＣＡＴＣＡＧＣＴＡＣＴＣＣＴＣＣ　10
ＡＡＴＴＧＡＡＧＴＧＡＴＧＡＡＧＣＣＣＡＡＡＴＡＡＴＴＣＡＴＡＴＡＧＣＡＡＡＡＴ
ＧＧＡＧＡＡＡＡＴＴＡＧＡＣＣＧＧＣＣＡＴＣＴＡＡＡＡＡＴＣＴＧＣＣＡＴＴＧＧＴ
ＧＡＡＧＴＧＡＴＧＡＡＧＡＡＣＡＴＴＴＡＣＴＧＴＣＴＴＡＴＴＣＣＧＡＡＧＣＴＴＧ
ＴＣＡＡＴＴＴＴＧＣＡＡＣＴＣＴＴＧＧＣＴＧＣＣＴＡＴＧＧＡＴＴＴＣＴＧＴＧＧＴ
ＧＣＡＧＴＧＴＡＣＡＧＴＴＴＴＡＡＡＴＡＧＣＴＧＣＣＴＡＡＡＧＴＣＧＴＧＴＧＴＡ
ＡＣＴＡＡＴＣＴＧＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＡＣＣＴＴＧＧＣＡＣＡＣＣＡＣＡＴＡ
ＡＴＣＴＧＡＧＴＧＡＡＣＣＧＴＧＴＡＴＣＣＡＡＧＧＡＴＧＴＣＡＣＴＴＴＴＧＧＡＡ
ＣＴＣＴＧＴＡＧＡＴＣＡＧＡＡＡＡＡＣＴＧＴＧＣＴＴＴＡＡＡＧＴＧＴＣＧＧＧＡＧ
ＴＣＧＴＧＴＧＡＧＧＴＴＧＧＣＴＧＴＡＧＣＡＧＣＧＣＧＧＡＡＧＧＴＧＣＡＴＡＴＧ
ＡＡＧＡＧＧＡＡＧＴＡＣＴＧＧＡＡＡＡＴＧＣＡＧＡＣＣＴＡＣＣＡＡＣＴＧＣＴＣＣ　20
ＣＴＴＴＧＣＴＴＣＴＴＣＣＡＴＴＧＧＡＡＧＣＣＡＣＡＡＴＡＴＧＡＣＡＴＴＡＣＧＡ
ＴＧＧＡＡＡＴＣＴＧＣＡＡＡＣＴＴＣＴＣＴＧＧＡＧＴＡＡＡＡＴＡＣＡＴＣＡＴＴＣ
ＡＧＴＧＧＡＡＡＴＡＴＧＣＡＣＡＡＣＴＴＣＴＧＧＧＡＡＧＣＴＧＧＡＣＴＴＡＴＡＣ
ＴＡＡＧＡＣＴＧＴＧＴＣＣＡＧＡＣＣＧＴＣＣＴＡＴＧＴＧＧＴＣＡＡＧＣＣＣＣＴＧ
ＣＡＣＣＣＣＴＴＣＡＣＴＧＡＧＴＡＣＡＴＴＴＴＣＣＧＡＧＴＧＧＴＴＴＧＧＡＴＣＴ
ＴＣＡＣＡＧＣＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＣＡＧ
ＴＴＡＣＡＧＧＡＣＴＣＡＴＣＣＴＣＡＴＧＧＡＧＴＴＣＣＴＧＡＡＡＣＴＧＣＡＣＣＴ
ＴＴＧＡＴＴＡＧＧＡＡＴＡＴＴＧＡＧＡＧＣＴＣＡＡＧＴＣＣＣＧＡＣＡＣＴＧＴＧＧ
ＡＡＧＴＣＡＧＣＴＧＧＧＡＴＣＣＡＣＣＴＣＡＡＴＴＣＣＣＡＧＧＴＧＧＡＣＣＴＡＴ
ＴＴＴＧＧＧＴＴＡＴＡＡＣＴＴＡＡＧＧＣＴＧＡＴＣＡＧＣＡＡＡＡＡＴＣＡＡＡＡＡ　30
ＴＴＡＧＡＴＧＣＡＧＧＧＡＣＡＣＡＧＡＧＡＡＣＣＡＧＴＴＴＣＣＡＧＴＴＴＴＡＣＴ
ＣＣＡＣＴＴＴＡＣＣＡＡＡＴＡＣＴＡＴＣＴＡＣＡＧＧＴＴＴＴＣＴＡＴＴＧＣＡＧＣ
ＡＧＴＡＡＡＴＧＡＡＧＴＴＧＧＴＧＡＧＧＧＴＣＣＡＧＡＡＧＣＡＧＡＡＴＣＴＡＧＴ
ＡＴＴＡＣＣＡＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＡＧＣＡＧＴＴＣＡＡＣＡＡＧＡＧＧＡＡＣＡＧＴ
ＧＧＣＴＣＴＴＴＴＴＡＴＣＣＡＧＡＡＡＡＡＣＴＴＣＴＣＴＡＡＧＡＡＡＧＡＧＡＴＣ
ＴＴＴＡＡＡＡＣＡＴＴＴＡＧＴＡＧＡＴＧＡＡＧＣＡＣＡＴＴＧＣＣＴＴＣＧＧＴＴＧ
ＧＡＴＧＣＴＡＴＡＴＡＣＣＡＴＡＡＴＡＴＴＡＣＡＧＧＡＡＴＡＴＣＴＧＴＴＧＡＴＧ
ＴＣＣＡＣＣＡＧＣＡＡＡＴＴＧＴＴＴＡＴＴＴＣＴＣＴＧＡＡＧＧＡＡＣＴＣＴＣＡＴ
ＡＴＧＧＧＣＧＡＡＧＡＡＧＧＣＴＧＣＣＡＡＣＡＴＧＴＣＴＧＡＴＧＴＡＴＣＴＧＡＣ
ＣＴＧＡＧＡＡＴＴＴＴＴＴＡＣＡＧＡＧＧＴＴＣＡＧＧＡＴＴＡＡＴＴＴＣＴＴＣＴＡ　40
ＴＣＴＣＣＡＴＡＧＡＴＴＧＧＣＴＴＴＡＴＣＡＡＡＧＡＡＴＧＴＡＴＴＴＣＡＴＣＡＴ
ＧＧＡＴＧＡＡＣＴＧＧＴＡＴＧＴＧＴＣＴＧＴＧＡＴＴＴＡＧＡＧＡＡＣＴＧＣＴＣＡ
ＡＡＣＡＴＣＧＡＧＧＡＡＡＴＴＡＣＴＣＣＡＣＣＣＴＣＴＡＴＴＡＧＴＧＣＡＣＣＴＣ
ＡＡＡＡＡＡＴＴＧＴＧＧＣＴＧＡＴＴＣＡＴＡＣＡＡＴＧＧＧＴＡＴＧＴＣＴＴＴＴＡ
ＣＣＴＣＣＴＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＴＴＴＡＴＡＧＡＧＣＡＧＡＣＣＴＴＣＣＴＧＴＡ
ＣＣＡＴＣＴＧＧＣＣＧＧＴＧＴＧＣＡＧＡＡＧＣＴＧＴＧＣＧＴＡＴＴＧＴＧＧＡＧＡ
ＧＴＴＧＣＡＣＧＴＴＡＡＡＧＧＡＣＴＴＴＧＣＡＡＴＣＡＡＧＣＣＡＣＡＡＧＣＣＡＡ
ＧＣＧＡＡＴＣＡＴＴＴＡＣＴＴＣＡＡＴＧＡＣＡＣＴＧＣＣＣＡＡＧＴＣＴＴＣＡＴＧ
ＴＣＡＡＣＡＴＴＴＣＴＧＧＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＴＴＣＣＣＡＴＣＴＣＡＴＣＣＴＡＣ
ＣＴＣＧＣＡＴＣＣＣＣＴＴＴＧＣＴＧＡＴＧＴＧＡＡＡＡＧＴＴＴＴＧＣＴＴＧＴＧＡ　50

AAACAATGACTTTCTTGTCACAGATGGCAAGGTCATTTC
CAACAGGATGCTTTGTCTTTTAATGAATTCATCGTGGGAT
GTGACCTGAGTCACATAGAAGAATTTGGGTTTGGTAACTT
GGTCATCTTTGGCTCATCCTCCCAGCTGCACCCTCTGCCA
GGCCGCCCGCAGGAGCTTTCGGTGCTGTTTGGCTCTCACC
AGGCTCTTGTTCAATGGAAGCCTCCTGCCCTTGCCATAGG
AGCCAATGTCATCCTGATCAGTGATATTTATTGAACTCTTT
GAATTAGGCCCTTCTGCCTGGCAGAACTGGACCTATGAGG
TGAAAGTATCCACCCAAGACCCTCCTGAAGTCACTCATAT
TTTCTTGAACATAAGTGGAACCATGCTGAATGTACCTGAG
CTGCAGAGTGCTATGAAATACAAGGTTTCTGTGAGAGCAA
GTTCTCCAAAGAGGCCAGGCCCCTGGTCAGAGCCCTCAGT
GGGTACTACCCTGGTGCCAGCTAGTGAACCACCATTTATC
ATGGCTGTGAAAGAAGATGGGCTTTGGAGTAAACCATTAA
ATAGCTTTGGCCCAGGAGAGTTCTTATCCTCTGATATAGG
AAATGTGTCAGACATGGATTGGTATAACAACAGCCTCTAC
TACAGTGACACGAAAGGCGACGTTTTTGTGTGGCTGCTGA
ATGGGACGGATATCTCAGAGAATTATCACCTACCCAGCAT
TGCAGGAGCAGGGGCTTTAGCTTTTGAGTGGCTGGGTCAC
TTTCTCTACTGGGCTGGAAAGACATATGTGATACAAAGGC
AGTCTGTGTTGACGGGACACACAGACATTGTTACCCACGT
GAAGCTATTGGTGAATGACATGGTGGTGGATTCAGTTGGT
GGATATCTCTACTGGACCACACACTCTATTCAGTGGAAAGCA
CCAGACTAAATGGGGAAAGTTCCCTTGTACTACAGACACA
GCCTTGGTTTTCTGGGAAAAAGGTAATTGCTCTAACTTTA
GACCTCAGTGATGGGCTCCTGTATTGGTTGGTTCAAGACA
GTCAATGTATTCACCTGTACACAGCTGTTCTTCGGGGACA
GAGCACTGGGGATACCACCATCACAGAATTTGCAGCCTGG
AGTACTTCTGAAATTTCCCAGAATGCACTGATGTACTATA
GTGGTCGGCTGTTCTGGATCAATGGCTTTAGGATTATCAC
AACTCAAGAAATAGGTCAGAAAACCAGTGTCTCTGTTTTG
GAACCAGCCAGATTTAATCAGTTCACAATTATTCAGACAT
CCCTTAAGCCCCTGCCAGGGAACTTTTCCTTTACCCCTAA
GGTTATTCCAGATTCTGTTCAAGAGTCTTCATTTAGGATT
GAAGGAAATGCTTCAAGTTTTCAAATCCTGTGGAATGGTC
CCCCTGCGGTAGACTGGGGTGTAGTTTTCTACAGTGTAGA
ATTTAGTGCTCATTCTAAGTTCTTGGCTAGTGAACAACAC
TCTTTACCTGTATTTTACTGTGGAAGGACTGGAACCTTATG
CCTTATTTAATCTTTCTGTCACTCCTTATACCTACTGGGG
AAAGGGCCCCAAAACATCTCTGTCACTTCGAGCACCTGAA
ACAGTTCCATCAGCACCAGAGAACCCCAGAATATTTATAT
TACCAAGTGGAAAATGCTGCAACAAGAATGAAGTTGTGGT
GGAATTTAGGTGGAACAAACCTAAGCATGAAAATGGGGTG
TTAACAAAATTTGAAATTTTCTACAATATATCCAATCAAA
GTATTACAAACAAAACATGTGAAGACTGGATTGCTGTCAA
TGTCACTCCCTCAGTGATGTCTTTTCAACTTGAAGGCATG
AGTCCCAGATGCTTTATTGCCTTCCAGGTTAGGGCCTTTA
CATCTAAGGGGCCAGGACCATATGCTGACGTTGTAAAGTC
TACAACATCAGAAATCAACCCATTTCCTCACCTCATAACT
CTTCTTGGTAACAAGATAGTTTTTTTAGATATGGATCAAA

ATCAAGTTGTGTGGACGTTTTCAGCAGAAAGAGTTATCAG
TGCCGTTTGCTACACAGCTGATAATGAGATGGGATATTAT
GCTGAAGGGGACTCACTCTTTCTTCTGCACTTGCACAATC
GCTCTAGCTCTGAGCTTTTCCAAGATTCACTGGTTTTTGA
TATCACAGTTATTACAATTGACTGGATTTCAAGGCACCTC
TACTTTGCACTGAAAGAATCACAAAATGGAATGCAAGTAT
TTGATGTTTGATCTTGAACACAAGGTGAAATATCCCAGAGA
GGTGAAGATTCACAATAGGAATTCAACAATAATTTCTTTT
TCTGTATATCCTCTTTTAAGTCGCTTGTATTGGACAGAAG
TTTCCAATTTTGGCTACCAGATGTTCTACTACAGTATTAT
CAGTCACACCTTGCACCGAATTCTGCAACCCACAGCTACA
AACCAACAAAACAAAAGGAATCAATGTTCTTGTAATGTGA
CTGAATTTGAGTTAAGTGGAGCAATGGCTATTGATACCTC
TAACCTAGAGAAACCATTGATATACTTTGCCAAAGCACAA
GAGATCTGGGCAATGGATCTGGAAGGCTGTCAGTGTTGGA
GAGTTATCACAGTACCTGCTATGCTCGCAGGAAAAACCCT
TGTTAGCTTAACTGTGGATGGAGATCTTATATACTGGATC
ATCACAGCAAAGGACAGCACACAGATTTATCAGGCAAAGA
AAGGAAATGGGGCCATCGTTTCCCAGGTGAAGGCCCTAAG
GAGTAGGCATATCTTGGCTTACAGTTCAGTTATGCAGCCT
TTTCCAGATAAAGCGTTTCTGTCTCTAGCTTCAGACACTG
TGGAACCAACTATACTTAATGCCACTAACACTAGCCTCAC
AATCAGATTACCTCTGGCCAAGACAAACCTCACATGGTAT
GGCATCACCAGCCCTACTCCAACATACCTGGTTTATTATG
CAGAAGTTAATGACAGGAAAAAACAGCTCTGACTTGAAATA
TAGAATTCTGGAATTTCAGGACAGTATAGCTCTTATTGAA
GATTTACAACCATTTTCAACATACATGATACAGATAGCTG
TAAAAAATTATTATTCAGATCCTTTGGAACATTTACCACC
AGGAAAAGAGATTTGGGGAAAAACTAAAAATGGAGTACCA
GAGGCAGTGCAGCTCATTAATACAACTGTGCGGTCAGACA
CCAGCCTCATTATATCTTGGAGAGAATCTCACAAGCCAAA
TGGACCTAAAGAATCAGTCCGTTATCAGTTGGCAATCTCA
CACCTGGCCCTAATTCCTGAAACTCCTCTAAGACAAAGTG
AATTTCCAAATGGAAGGCTCACTCTCCTTGTTACTAGACT
GTCTGGTGGAAATATTTATGTGTTAAAGGTTCTTGCCTGC
CACTCTGAGGAAATGTGGTGTACAGAGAGTCATCCTGTCA
CTGTGGAAATGTTTAACACACCAGAGAAACCTTATTCCTT
GGTTCCAGAGAACACTAGTTTGCAATTTAATTGGAAGGCT
CCATTGAATGTTAACCTCATCAGATTTTGGGTTGAGCTAC
AGAAGTGGAAATACAATGAGTTTTACCATGTTAAAACTTC
ATGCAGCCAAGGTCCTGCTTATGTCTGTAATATCACAAAT
CTACAACCTTATACTTCATATAATGTCAGAGTAGTGGTGG
TTTATAAGACGGGAGAAAATAGCACCTCACTTCCAGAAAG
CTTTAAGACAAAAGCTGGAGTCCCAAATAAACCAGGCATT
CCCAAATTACTAGAAGGGAGTAAAAATTCAATACAGTGGG
AGAAAGCTGAAGATAATGGATGTAGAATTACATACTATAT
CCTTGAGATAAGAAAGAGCACTTCAAATAATTTACAGAAC
CAGAATTTAAGGTGGAAGATGACATTTAATGGATCCTGCA
GTAGTGTTTGCACATGGAAGTCCAAAAACCTGAAAGGAAT
ATTTCAGTTCAGAGTAGTAGCTGCAAATAATCTAGGGTTT

GGTGAATATAGTGGAATCAGTGAGAATATTATATTAGTTG
GAGATGATTTTTGGATACCAGAAACAAGTTTCATACTTAC
TATTATAGTTGGAATATTTCTGGTTGTTACAATCCCACTG
ACCTTTGTCTGGCATAGAAGATTAAAGAATCAAAAAAGTG
CCAAGGAAGGGGTGACAGTGCTTATAAACGAAGACAAAGA
GTTGGCTGAGCTGCGAGGTCTGGCAGCCGGAGTAGGCCTG
GCTAATGCCTGCTATGCAATACATACTCTTCCAACCCAAG
AGGAGATTGAAAATCTTCCTGCCTTCCCTCGGGAAAAACT
GACTCTGCGTCTCTTGCTGGGAAGTGGAGCCTTTGGAGAA
GTGTATGAAGGAACAGCAGTGGACATCTTAGGAGTTGGAA
GTGGAGAAATCAAAGTAGCAGTGAAGACTTTGAAGAAGGG
TTCCACAGACCAGGAGAAGATTGAATTCCTGAAGGAGGCA
CATCTGATGAGCAAATTTAATCATCCCAACATTCTGAAGC
AGCTTGGAGTTTGTCTGCTGAATGAACCCCAATACATTAT
CCTGGAACTGATGGAGGGAGGAGACCTTCTTACTTATTTG
CGTAAAGCCCGGATGGCAACGTTTTATGGTCCTTTACTCA
CCTTGGTTGACCTTGTAGACCTGTGTGTAGATATTTCAAA
AGGCTGTGTCTACTTGGAACGGATGCATTTCATTCACAGG
GATCTGGCAGCTAGAAATTGCCTTGTTTCCGTGAAAGACT
ATACCAGTCCACGGATAGTGAAGATTGGAGACTTTGGACT
CGCCAGAGACATCTATAAAAATGATTACTATAGAAAGAGA
GGGGAAGGCCTGCTCCCAGTTCGGTGGATGGCTCCAGAAA
GTTTGATGGATGGAATCTTCACTACTCAATCTGATGTATG
GTCTTTTGGAATTCTGATTTGGGAGATTTTAACTCTTGGT
CATCAGCCTTATCCAGCTCATTCCAACCTTGATGTGTTAA
ACTATGTGCAAACAGGAGGGAGACTGGAGCCACCAAGAAA
TTGTCCTGATGATCTGTGGAATTTAATGACCCAGTGCTGG
GCTCAAGAACCCGACCAAAGACCTACTTTTCATAGAATTC
AGGACCAACTTCAGTTATTCAGAAATTTTTTCTTAAATAG
CATTTATAAGTCCAGAGATGAAGCAAACAACAGTGGAGTC
ATAAATGAAAGCTTTGAAGGTGAAGATGGCGATGTGATTT
GTTTGAATTCAGATGACATTATGCCAGTTGCTTTAATGGA
AACGAAGAACCGAGAAGGGTTAAACTATATGGTACTTGCT
ACAGAATGTGGCCAAGGTGAAGAAAAGTCTGAGGGTCCTC
TAGGCTCCCAGGAATCTGAATCTTGTGGTCTGAGGAAAGA
AGAGAAGGAACCACATGCAGACAAAGATTTCTGCCAAGAA
AAACAAGTGGCTTACTGCCCTTCTGGCAAGCCTGAAGGCC
TGAACTATGCCTGTCTCACTCACAGTGGATATGGAGATGG
GTCTGATTAATAGCGTTGTTTGGGAAATAGAGAGTTGAGA
TAAACACTCTCATTCAGTAGTTACTGAAAGAAAACTCTGC
TAGAATGATAAATGTCATGGTGGGTCTATAACTCCAAATAA
ACAATGCAACGTTCCTGATTTCTAATCTTGGTTCTGAGAG
CCATTTGGTTTCAGTTGTAGCAATCCCCATACCAGCTGCC
TGACTTTCAGTAGAATTATGAGATGAACACTAAGCATGTG
GAAAGCTTAGGAAGACTCAGAAGTCTGGAAGGGAAACACT
GCTCTCCCTTCTCCCTTGAGGTGCTTTAGGCTCTTACCCA
CCTTTCAGTTTGGGCTGTAATAAAAATATCTTGGCCACAT
GTTTAGAGACAGAATAGGTGTGTTCAGCGATATAAAGAAG
AGGCTAAGGAGTAGGCTCAGGGGGGTCAACTGAACTACAG
ATAATCTCAAATGGGACCAAGGAAATGAGAAATAATTTCA

ＣＡＣＡＴＡＣＡＧＡＡＧＡＡＡＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＴＧＡＣＴＴＧＡＧＡＡＡＴＣＡ
ＣＴＴＧＧＡＡＡＧＣＴＧＴＴＡＣＴＧＣＡＡＴＧＡＴＡＴＡＴＡＴＴＡＴＣＴＴＴ
ＴＴＴＴＡＡＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＧＡＧＡＣＧＡＡＧＴＣＴＴＧＣＴ
ＣＴＧＴＴＧＣＣＣＡＧＧＣＴＧＧＡＧＴＴＣＡＡＴＧＧＣＡＣＧＡＴＣＴＣＧＧＣＡＣ
ＴＧＣＡＡＡＣＴＣＣＡＣＣＴＣＣＴＧＧＧＴＴＣＡＡＧＣＡＡＴＴＣＴＣＧＴＧＣＣＴ
ＣＡＧＣＣＴＣＣＴＡＡＧＴＡＧＣＴＧＧＧＡＴＴＡＣＡＧＧＣＧＴＧＴＧＣＣＡＣＣＡ
ＣＧＣＣＣＧＧＣＴＡＡＴＴＴＴＴＧＴＡＴＴＴＴＴＡＧＴＡＧＡＧＡＴＧＡＧＧＴＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＡＴＴＧＧＣＣＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡＡＣＴＣＣＴＧＡＣＣＴＣＧＧ
ＧＡＴＣＣＡＣＣＴＧＣＣＴＴＧＧＣＣＴＣＣＣＡＡＡＧＴＧＣＴＧＧＡＴＴＡＣＡＧＧ
ＴＧＴＧＡＧＣＣＡＣＣＡＴＧＣＣＴＡＧＣＣＧＡＴＡＴＡＴＡＴＴＧＴＣＴＴＴＡＡＴ
ＣＡＣＴＡＣＴＧＴＡＡＡＡＴＡＴＴＴＴＧＴＡＧＴＴＴＴＧＡＧＧＣＴＴＡＣＡＡＣＡ
ＧＴＡＧＡＴＴＣＡＧＴＣＡＴＧＴＴＧＡＡＡＡＴＡＡＧＡＣＴＧＴＧＡＡＧＡＴＣＴＴ
ＴＴＡＡＧＴＣＣＴＧＡＡＧＴＴＴＴＧＣＡＴＴＣＴＧＴＡＡＴＣＴＴＣＡＧＴＴＧＴＡ
ＴＡＡＡＡＴＣＡＣＴＣＴＧＡＣＴＴＧＴＧＴＧＣＴＡＴＴＡＴＧＧＡＡＡＴＴＡＡＣＴ
ＡＧＴＡＴＡＡＡＧＡＴＴＧＣＴＡＴＴＴＧＣＣＡＴＡＴＣＴＡＴＴＴＴＡＴＧＴＡＴＡ
ＡＡＡＴＡＣＴＴＡＡＧＡＴＴＡＣＡＴＴＴＴＧＴＡＴＣＡＡＡＴＴＡＴＧＣＴＴＡＡＡ
ＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＡＡＴＧＡＴＴＡＴＡＣＡＡＴＧＴＴＡＡ（配列番号１１）

（ｉ）キナーゼ融合核酸分子

【０１７８】

一部の実施形態では、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１再編成は、遺伝子融合をもたらし、遺伝子融合は、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１遺伝子の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、融合核酸分子をもたらす。

【０１７９】

一部の態様では、ＡＬＫの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＡＬＫ融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０１８０】

一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ融合核酸分子は、ＡＬＫの少なくとも一部分と、ＡＧＡＰ１、ＡＲＨＧＥＦ７、ＢＲＥ、ＥＰＳ８、ＧＰＲ１１３、ＨＤＡＣ９、ＭＩＰＯＬ１、ＰＥＬＩ１、ＳＬＣ３９Ａ１０、ＶＫＯＲＣ１Ｌ１、ＰＬＥＫＨＡ７、ＳＰＩＮＫ５、ＧＣＣ２、ＨＩＰ１、ＫＡＮＫ１、ＫＬＣ１、ＰＰＦＩＢＰ１、ＳＯＲＢＳ１、ＴＦＧ、又はＴＰＭ３の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＡＬＫ融合核酸分子は、ＡＧＡＰ１－ＡＬＫ、ＡＲＨＧＥＦ７－ＡＬＫ、ＢＲＥ－ＡＬＫ、ＥＰＳ８－ＡＬＫ、ＧＰＲ１１３－ＡＬＫ、ＨＤＡＣ９－ＡＬＫ、ＭＩＰＯＬ１－ＡＬＫ、ＰＥＬＩ１－ＡＬＫ、ＳＬＣ３９Ａ１０－ＡＬＫ、ＶＫＯＲＣ１Ｌ１－ＡＬＫ、ＡＬＫ－ＳＯＲＢＳ１、ＡＬＫ－ＳＰＩＮＫ５、ＧＣＣ２－ＡＬＫ、ＨＩＰ１－ＡＬＫ、ＫＡＮＫ１－ＡＬＫ、ＰＬＥＫＨＡ７－ＡＬＫ、ＫＬＣ１－ＡＬＫ、ＴＦＧ－ＡＬＫ、ＴＰＭ３－ＡＬＫ、又はＰＰＦＩＢＰ１－ＡＬＫから選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＡＬＫ融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０１８１】

本明細書で使用される場合、「ＡＧＡＰ１」とは、ＡＧＡＰ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＧＡＰ１遺伝子は、ＧＴＰアーゼ、ＡＮＫリピート、及びＰＨドメイン含有タンパク質１を有するＡｒｆ－ＧＡＰをコードする。ＡＧＡＰ１はまた、ＣＥＮＴＧ２及びＫＩＡＡ１０９９として既知である。一部の実施形態では、ＡＧＡＰ１遺伝子は、ヒトＡＧＡＰ１遺伝子である。例示的なＡＧＡＰ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１１６９８７によって表される。例示的なＡＧＡＰ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４９１４によって表される。ＡＧＡＰ１ポリペプチドの例示

的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５７２９によって表される。
【０１８２】
本明細書で使用される場合、「ＡＲＨＧＥＦ７」とは、ＡＲＨＧＥＦ７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＲＨＧＥＦ７遺伝子は、Ｒｈｏグアニンヌクレオチド交換因子７タンパク質をコードする。ＡＲＨＧＥＦ７はまた、Ｐ５０、Ｐ８５、ＰＡＫ３、ＰＩＸＢ、ＣＯＯＬ１、Ｐ５０ＢＰ、ＣＯＯＬ－１、Ｐ８５ＳＰＲ、ＢＥＴＡ－ＰＩＸ、Ｐ８５ＣＯＯＬ１、及びＮｂｌａ１０３１４として既知である。一部の実施形態では、ＡＲＨＧＥＦ７遺伝子は、ヒトＡＲＨＧＥＦ７遺伝子である。例示的なＡＲＨＧＥＦ７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８８７４によって表される。例示的なＡＲＨＧＥＦ７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４５７３５によって表される。ＡＲＨＧＥＦ７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６６３７８８によって表される。
【０１８３】
本明細書で使用される場合、「ＢＲＥ」とは、ＢＲＥ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＢＲＥ遺伝子は、脳及び生殖器官発現タンパク質をコードする。ＢＲＥはまた、ＢＡＢＡＭ２、ＢＲＣＣ４、及びＢＲＣＣ４５として既知である。一部の実施形態では、ＢＲＥ遺伝子は、ヒトＢＲＥ遺伝子である。例示的なＢＲＥ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９５７７によって表される。例示的なＢＲＥ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４８９９によって表される。ＢＲＥポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４８９０によって表される。
【０１８４】
本明細書で使用される場合、「ＥＰＳ８」とは、ＥＰＳ８　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＰＳ８遺伝子は、上皮成長因子受容体経路基質８タンパク質をコードする。ＥＰＳ８はまた、ＤＦＮＢ１０２として既知である。一部の実施形態では、ＥＰＳ８遺伝子は、ヒトＥＰＳ８遺伝子である。例示的なＥＰＳ８遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２０５９によって表される。例示的なＥＰＳ８　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４４４７によって表される。ＥＰＳ８ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４４３８によって表される。
【０１８５】
本明細書で使用される場合、「ＧＰＲ１１３」とは、ＧＰＲ１１３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＰＲ１１３遺伝子は、Ｇタンパク質共役型受容体１１３タンパク質をコードする。ＧＰＲ１１３はまた、ＡＤＧＲＦ３及びＰＧＲ２３として既知である。一部の実施形態では、ＧＰＲ１１３遺伝子は、ヒトＧＰＲ１１３遺伝子である。例示的なＧＰＲ１１３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１６５０８２によって表される。例示的なＧＰＲ１１３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１５３８３５によって表される。ＧＰＲ１１３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿７２２５７７によって表される。
【０１８６】
本明細書で使用される場合、「ＨＤＡＣ９」とは、ＨＤＡＣ９　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＨＤＡＣ９遺伝子は、ヒストンデアセチラーゼ９タンパク質をコードする。ＨＤＡＣ９はまた、ＨＤ７、ＨＤ９、ＨＤ７ｂ、ＨＤＡＣ、ＨＤＲＰ、ＭＩＴＲ、ＨＤＡＣ７、ＨＤＡＣ７Ｂ、ＨＤＡＣ９Ｂ、及びＨＤＡＣ９ＦＬとして既知である。一部の実施形態では、ＨＤＡＣ９遺伝子は、ヒトＨＤＡＣ９遺伝子である。例示的なＨＤＡＣ９遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９７３４によって表される。例示的なＨＤＡＣ９　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０５８１７６によって表される。ＨＤＡＣ９ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿４７８０５６によって表される。
【０１８７】
本明細書で使用される場合、「ＭＩＰＯＬ１」とは、ＭＩＰＯＬ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＩＰＯＬ１遺伝子は、鏡像多指症１タンパク質を

コードする。ＭＩＰＯＬ１はまた、ＣＣＤＣ１９３として既知である。一部の実施形態では、ＭＩＰＯＬ１遺伝子は、ヒトＭＩＰＯＬ１遺伝子である。例示的なＭＩＰＯＬ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１４５２８２によって表される。例示的なＭＩＰＯＬ１ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１３８７３１によって表される。ＭＩＰＯＬ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６２００５９によって表される。

【０１８８】

本明細書で使用される場合、「ＰＥＬＩ１」とは、ＰＥＬＩ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＥＬＩ１遺伝子は、鏡像多指症１タンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＰＥＬＩ１遺伝子は、ヒトＰＥＬＩ１遺伝子である。例示的なＰＥＬＩ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７１６２によって表される。例示的なＰＥＬＩ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０６５１によって表される。ＰＥＬＩ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５７０２によって表される。

【０１８９】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ３９Ａ１０」とは、ＳＬＣ３９Ａ１０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＬＣ３９Ａ１０遺伝子は、溶質輸送体ファミリー３９メンバー１０タンパク質をコードする。ＳＬＣ３９Ａ１０はまた、ＬＺＴ－Ｈｓ２として既知である。一部の実施形態では、ＳＬＣ３９Ａ１０遺伝子は、ヒトＳＬＣ３９Ａ１０遺伝子である。例示的なＳＬＣ３９Ａ１０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７１８１によって表される。例示的なＳＬＣ３９Ａ１０　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０３４２によって表される。ＳＬＣ３９Ａ１０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５０７５によって表される。

【０１９０】

本明細書で使用される場合、「ＶＫＯＲＣ１Ｌ１」とは、ＶＫＯＲＣ１Ｌ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＶＫＯＲＣ１Ｌ１遺伝子は、ビタミンＫエポキシドレダクターゼ複合体サブユニット１様１タンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＶＫＯＲＣ１Ｌ１遺伝子は、ヒトＶＫＯＲＣ１Ｌ１遺伝子である。例示的なＶＫＯＲＣ１Ｌ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１５４８０７によって表される。例示的なＶＫＯＲＣ１Ｌ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１７３５１７によって表される。ＶＫＯＲＣ１Ｌ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿７７５７８８によって表される。

【０１９１】

本明細書で使用される場合、「ＳＯＲＢＳ１」とは、ＳＯＲＢＳ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＯＲＢＳ１遺伝子は、ソルビン及びＳＨ３ドメイン含有１タンパク質をコードする。ＳＯＲＢＳ１はまた、ＣＡＰ、ＦＬＡＦ２、Ｒ８５ＦＬ、ＳＨ３Ｄ５、ＳＯＲＢ１、及びＳＨ３Ｐ１２として既知である。一部の実施形態では、ＳＯＲＢＳ１遺伝子は、ヒトＳＯＲＢＳ１遺伝子である。例示的なＳＯＲＢＳ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０５８０によって表される。例示的なＳＯＲＢＳ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６４３４によって表される。ＳＯＲＢＳ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６４２５によって表される。

【０１９２】

本明細書で使用される場合、「ＳＰＩＮＫ５」とは、ＳＰＩＮＫ５　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＰＩＮＫ５遺伝子は、セリンペプチダーゼ阻害剤カザール型５タンパク質をコードする。ＳＰＩＮＫ５はまた、ＮＳ、ＮＥＴＳ、ＬＥＫＴＩ、ＬＥＴＫＩ、及びＶＡＫＴＩとして既知である。一部の実施形態では、ＳＰＩＮＫ５遺伝子は、ヒトＳＰＩＮＫ５遺伝子である。例示的なＳＰＩＮＫ５遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１１００５によって表される。例示的なＳＰＩＮＫ５　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６８４６によって表される。ＳＰＩＮＫ５ポリペプチドの例示

的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６８３７によって表される。
【０１９３】
本明細書で使用される場合、「ＧＣＣ２」とは、ＧＣＣ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＣＣ２遺伝子は、ＧＲＩＰ及びコイルドコイルドメイン含有２タンパク質をコードする。ＧＣＣ２はまた、ＲＥＮ５３、ＧＣＣ１８５、及びＲＡＮＢＰ２Ｌ４として既知である。一部の実施形態では、ＧＣＣ２遺伝子は、ヒトＧＣＣ２遺伝子である。例示的なＧＣＣ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９６４８によって表される。例示的なＧＣＣ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１８１４５３によって表される。ＧＣＣ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿８５２１１８によって表される。
【０１９４】
本明細書で使用される場合、「ＨＩＰ１」とは、ＨＩＰ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＨＩＰ１遺伝子は、ハンチンチン相互作用タンパク質１タンパク質をコードする。ＨＩＰ１はまた、ＳＨＯＮ、ＨＩＰ－Ｉ、ＩＬＷＥＱ、ＳＨＯＮベータ、及びＳＨＯＮガンマとして既知である。一部の実施形態では、ＨＩＰ１遺伝子は、ヒトＨＩＰ１遺伝子である。例示的なＨＩＰ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３０９２によって表される。例示的なＨＩＰ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５３３８によって表される。ＨＩＰ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５３２９によって表される。
【０１９５】
本明細書で使用される場合、「ＫＡＮＫ１」とは、ＫＡＮＫ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＡＮＫ１遺伝子は、ＫＮモチーフ及びアンキリンリピートドメイン１タンパク質をコードする。ＫＡＮＫ１はまた、ＫＡＮＫ、ＣＰＳＱ２、及びＡＮＫＲＤ１５として既知である。一部の実施形態では、ＫＡＮＫ１遺伝子は、ヒトＫＡＮＫ１遺伝子である。例示的なＫＡＮＫ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３１８９によって表される。例示的なＫＡＮＫ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１５１５８によって表される。ＫＡＮＫ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５９７３によって表される。
【０１９６】
本明細書で使用される場合、「ＰＬＥＫＨＡ７」とは、ＰＬＥＫＨＡ７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＬＥＫＨＡ７遺伝子は、プレクストリン相同性ドメイン含有Ａ７タンパク質をコードする。ＰＬＥＫＨＡ７はまた、ＤＫＦＺｐ６８６Ｍ２２２４３として既知である。一部の実施形態では、ＰＬＥＫＨＡ７遺伝子は、ヒトＰＬＥＫＨＡ７遺伝子である。例示的なＰＬＥＫＨＡ７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１４４１００によって表される。例示的なＰＬＥＫＨＡ７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１３２９６３０によって表される。ＰＬＥＫＨＡ７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１３１６５５９によって表される。
【０１９７】
本明細書で使用される場合、「ＫＬＣ１」とは、ＫＬＣ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＬＣ１遺伝子は、キネシン軽鎖１タンパク質をコードする。ＫＬＣ１はまた、ＫＬＣ、ＫＮＳ２、及びＫＮＳ２Ａとして既知である。一部の実施形態では、ＫＬＣ１遺伝子は、ヒトＫＬＣ１遺伝子である。例示的なＫＬＣ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３８３１によって表される。例示的なＫＬＣ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５５５２によって表される。ＫＬＣ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５５４３によって表される。
【０１９８】
本明細書で使用される場合、「ＴＦＧ」とは、ＴＦＧ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＦＧ遺伝子は、ＥＲからゴルジへの輸送調節タンパク質をコードする。ＴＦＧはまた、ＴＦ６、ＨＭＳＮＰ、ＳＰＧ５７、及びＴＲＫＴ３として既知である。一部の実施形態では、ＴＦＧ遺伝子は、ヒトＴＦＧ遺伝子である。例示的なＴＦＧ

遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０３４２によって表される。例示的なＴＦＧ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６０７０によって表される。ＴＦＧポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６０６１によって表される。

【０１９９】

本明細書で使用される場合、「ＴＰＭ３」とは、ＴＰＭ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＰＭ３遺伝子は、トロポミオシン３タンパク質をコードする。ＴＰＭ３はまた、ＴＭ３、ＴＭ５、ＴＲＫ、ＣＦＴＤ、ＮＥＭ１、ＴＭ－５、ＴＭ３０、ＣＡＰＭ１、ＴＭ３０ｎｍ、ＴＰＭ３ｎｕ、ＴＰＭｓｋ３、ｈｓｃｐ３０、ＨＥＬ－１８９、ＨＥＬ－Ｓ－８２ｐ、及びＯＫ／ＳＷ－ｃｌ．５として既知である。一部の実施形態では、ＴＰＭ３遺伝子は、ヒトＴＰＭ３遺伝子である。例示的なＴＰＭ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７１７０によって表される。例示的なＴＰＭ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１５２２６３によって表される。ＴＰＭ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６８９４７６によって表される。

【０２００】

本明細書で使用される場合、「ＰＰＦＩＢＰ１」とは、ＰＰＦＩＢＰ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＰＦＩＢＰ１遺伝子は、ＰＰＦＩＡ結合タンパク質１タンパク質をコードする。ＰＰＦＩＢＰ１はまた、Ｌ２、ＳＧＴ２、ｈＳＧＴ２、及びｈＳｇｔ２ｐとして既知である。一部の実施形態では、ＰＰＦＩＢＰ１遺伝子は、ヒトＰＰＦＩＢＰ１遺伝子である。例示的なＰＰＦＩＢＰ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８４９６によって表される。例示的なＰＰＦＩＢＰ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３６２２によって表される。ＰＰＦＩＢＰ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３６１３によって表される。

【０２０１】

一部の態様では、ＢＲＡＦの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＢＲＡＦ融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０２０２】

一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、ＢＲＡＦの少なくとも一部分と、ＣＣＤＣ８８Ｃ、ＣＯＢＬＬ１、ＣＲＥＢ３Ｌ２、ＤＬＣ１、ＧＯＬＧＡ３、ＭＳＩ２、ＴＮＳ３、ＤＯＣＫ４、ＲＡＤ５１、ＡＫＡＰ９、ＡＲＭＣ１０、ＤＥＮＮＤ２Ａ、ＪＨＤＭ１Ｄ、ＫＩＡＡ１５４９、ＭＫＲＮ１、ＮＲＦ１、ＳＬＣ４５Ａ３、ＳＮＤ１、ＺＣ３ＨＡＶ１、ＺＮＦ２７７、又はＴＲＩＭ２４の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合核酸分子は、ＣＣＤＣ８８Ｃ－ＢＲＡＦ、ＣＯＢＬＬ１－ＢＲＡＦ、ＣＲＥＢ３Ｌ２－ＢＲＡＦ、ＤＬＣ１－ＢＲＡＦ、ＧＯＬＧＡ３－ＢＲＡＦ、ＭＳＩ２－ＢＲＡＦ、ＴＮＳ３－ＢＲＡＦ、ＢＲＡＦ－ＤＯＣＫ４、ＢＲＡＦ－ＲＡＤ５１、ＡＫＡＰ９－ＢＲＡＦ、ＡＲＭＣ１０－ＢＲＡＦ、ＤＥＮＮＤ２Ａ－ＢＲＡＦ、ＪＨＤＭ１Ｄ－ＢＲＡＦ、ＫＩＡＡ１５４９－ＢＲＡＦ、ＭＫＲＮ１－ＢＲＡＦ、ＮＲＦ１－ＢＲＡＦ、ＳＬＣ４５Ａ３－ＢＲＡＦ、ＳＮＤ１－ＢＲＡＦ、ＢＲＡＦ－ＴＲＩＭ２４、ＺＣ３ＨＡＶ１－ＢＲＡＦ、又はＺＮＦ２７７－ＢＲＡＦから選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＢＲＡＦ融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０２０３】

本明細書で使用される場合、「ＣＣＤＣ８８Ｃ」とは、ＣＣＤＣ８８Ｃ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＣＤＣ８８Ｃ遺伝子は、コイルドコイルドメイン含有８８Ｃタンパク質をコードする。ＣＣＤＣ８８Ｃはまた、ＨＹＣ１、ＤＡＰＬＥ、ＨＫＲＰ２、ＳＣＡ４０、及びＫＩＡＡ１５０９として既知である。一部の実施形態では、ＣＣＤＣ８８Ｃ遺伝子は、ヒトＣＣＤＣ８８Ｃ遺伝子である。例示的なＣＣＤＣ８８Ｃ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４４０１９３によって表される。例示的なＣＣＤＣ８８Ｃ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０８０４１４によって表される。ＣＣＤＣ８８Ｃポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０７３８８３によって表される。

【０２０４】
本明細書で使用される場合、「ＣＯＢＬＬ１」とは、ＣＯＢＬＬ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＯＢＬＬ１遺伝子は、コルドンブルーＷＨ２リピートタンパク質様１タンパク質をコードする。ＣＯＢＬＬ１はまた、ＣＯＢＬＲ１及びＫＩＡＡ０９７７として既知である。一部の実施形態では、ＣＯＢＬＬ１遺伝子は、ヒトＣＯＢＬＬ１遺伝子である。例示的なＣＯＢＬＬ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２８３７によって表される。例示的なＣＯＢＬＬ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４９００によって表される。ＣＯＢＬＬ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５７１５によって表される。
【０２０５】
本明細書で使用される場合、「ＣＲＥＢ３Ｌ２」とは、ＣＲＥＢ３Ｌ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＲＥＢ３Ｌ２遺伝子は、ｃＡＭＰ応答配列結合タンパク質３様２タンパク質をコードする。ＣＲＥＢ３Ｌ２はまた、ＢＢＦ２Ｈ７及びＴＣＡＧ＿１９５１４３９として既知である。一部の実施形態では、ＣＲＥＢ３Ｌ２遺伝子は、ヒトＣＲＥＢ３Ｌ２遺伝子である。例示的なＣＲＥＢ３Ｌ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６４７６４によって表される。例示的なＣＲＥＢ３Ｌ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１９４０７１によって表される。ＣＲＥＢ３Ｌ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿９１９０４７によって表される。
【０２０６】
本明細書で使用される場合、「ＤＬＣ１」とは、ＤＬＣ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＤＬＣ１遺伝子は、ＤＬＣ１　ＲｈｏＧＴＰアーゼ活性化タンパク質をコードする。ＤＬＣ１はまた、ＨＰ、ＡＲＨＧＡＰ７、ＳＴＡＲＤ１２、及びｐ１２２－ＲｈｏＧＡＰとして既知である。一部の実施形態では、ＤＬＣ１遺伝子は、ヒトＤＬＣ１遺伝子である。例示的なＤＬＣ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０３９５によって表される。例示的なＤＬＣ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２４７６７によって表される。ＤＬＣ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０７９０４３によって表される。
【０２０７】
本明細書で使用される場合、「ＧＯＬＧＡ３」とは、ＧＯＬＧＡ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＯＬＧＡ３遺伝子は、ゴルジンＡ３タンパク質をコードする。ＧＯＬＧＡ３はまた、ＭＥＡ－２及びＧＣＰ１７０として既知である。一部の実施形態では、ＧＯＬＧＡ３遺伝子は、ヒトＧＯＬＧＡ３遺伝子である。例示的なＧＯＬＧＡ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２８０２によって表される。例示的なＧＯＬＧＡ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５８９５によって表される。ＧＯＬＧＡ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５８８６によって表される。
【０２０８】
本明細書で使用される場合、「ＭＳＩ２」とは、ＭＳＩ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＳＩ２遺伝子は、ｍｕｓａｓｈｉ　ＲＮＡ結合タンパク質２タンパク質をコードする。ＭＳＩ２はまた、ＭＳＩ２Ｈとして既知である。一部の実施形態では、ＭＳＩ２遺伝子は、ヒトＭＳＩ２遺伝子である。例示的なＭＳＩ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１２４５４０によって表される。例示的なＭＳＩ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１３８９６２によって表される。ＭＳＩ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６２０４１２によって表される。
【０２０９】
本明細書で使用される場合、「ＴＮＳ３」とは、ＴＮＳ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＮＳ３遺伝子は、テンシン３タンパク質をコードする。ＴＮＳ３はまた、ＴＥＭ６、Ｈ＿ＮＨ０５４９Ｉ２３．２、ＦＬＪ１３７３２、及びＴＥＮＳ１として既知である。一部の実施形態では、ＴＮＳ３遺伝子は、ヒトＴＮＳ３遺伝子である。例示的なＴＮＳ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６４７５９によって表される

。例示的なＴＮＳ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２２７４８によって表される。ＴＮＳ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０７３５８５によって表される。

【０２１０】

本明細書で使用される場合、「ＤＯＣＫ４」とは、ＤＯＣＫ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＤＯＣＫ４遺伝子は、細胞質分裂の献呈者４タンパク質をコードする。ＤＯＣＫ４はまた、ＦＬＪ３４２３８及びＫＩＡＡ０７１６として既知である。一部の実施形態では、ＤＯＣＫ４遺伝子は、ヒトＤＯＣＫ４遺伝子である。例示的なＤＯＣＫ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９７３２によって表される。例示的なＤＯＣＫ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４７０５によって表される。ＤＯＣＫ４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５５２０によって表される。

【０２１１】

本明細書で使用される場合、「ＲＡＤ５１」とは、ＲＡＤ５１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＡＤ５１遺伝子は、ＲＡＤ５１リコンビナーゼタンパク質をコードする。ＲＡＤ５１はまた、ＲＥＣＡ、ＢＲＣＣ５、ＦＡＮＣＲ、ＭＲＭＶ２、ＨＲＡＤ５１、ＲＡＤ５１Ａ、ＨｓＲａｄ５１、及びＨｓＴ１６９３０として既知である。一部の実施形態では、ＲＡＤ５１遺伝子は、ヒトＲＡＤ５１遺伝子である。例示的なＲＡＤ５１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５８８８によって表される。例示的なＲＡＤ５１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２８７５によって表される。ＲＡＤ５１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２８６６によって表される。

【０２１２】

本明細書で使用される場合、「ＡＫＡＰ９」とは、ＡＫＡＰ９　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＫＡＰ９遺伝子は、Ａキナーゼアンカータンパク質９タンパク質をコードする。ＡＫＡＰ９はまた、ＬＱＴ１１、ＰＲＫＡ９、ＡＫＡＰ－９、ＣＧ－ＮＡＰ、ＹＯＴＩＡＯ、ＡＫＡＰ３５０、ＡＫＡＰ４５０、ＰＰＰ１Ｒ４５、ＨＹＰＥＲＩＯＮ、及びＭＵ－ＲＭＳ－４０．１６Ａとして既知である。一部の実施形態では、ＡＫＡＰ９遺伝子は、ヒトＡＫＡＰ９遺伝子である。例示的なＡＫＡＰ９遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０１４２によって表される。例示的なＡＫＡＰ９　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５７５１によって表される。ＡＫＡＰ９ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５７４２によって表される。

【０２１３】

本明細書で使用される場合、「ＡＲＭＣ１０」とは、ＡＲＭＣ１０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＲＭＣ１０遺伝子は、アルマジロリピート含有１０タンパク質をコードする。ＡＲＭＣ１０はまた、ＳＶＨ、ＰＮＡＳ１１２、ＰＮＡＳ－１１２、及びＰＳＥＣ０１９８として既知である。一部の実施形態では、ＡＲＭＣ１０遺伝子は、ヒトＡＲＭＣ１０遺伝子である。例示的なＡＲＭＣ１０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８３７８７によって表される。例示的なＡＲＭＣ１０　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３１９０５によって表される。ＡＲＭＣ１０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１４１１１によって表される。

【０２１４】

本明細書で使用される場合、「ＤＥＮＮＤ２Ａ」とは、ＤＥＮＮＤ２Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＤＥＮＮＤ２Ａ遺伝子は、ＤＥＮＮドメイン含有２Ａタンパク質をコードする。ＤＥＮＮＤ２Ａはまた、ＦＡＭ３１Ｄ及びＫＩＡＡ１２７７として既知である。一部の実施形態では、ＤＥＮＮＤ２Ａ遺伝子は、ヒトＤＥＮＮＤ２Ａ遺伝子である。例示的なＤＥＮＮＤ２Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２７１４７によって表される。例示的なＤＥＮＮＤ２Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１５６８９によって表される。ＤＥＮＮＤ２Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５６５０４によって表される。

【０２１５】
本明細書で使用される場合、「ＪＨＤＭ１Ｄ」とは、ＪＨＤＭ１Ｄ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＪＨＤＭ１Ｄ遺伝子は、十文字Ｃドメイン含有ヒストンデメチラーゼ１相同体Ｄタンパク質をコードする。ＪＨＤＭ１Ｄはまた、ＫＤＭ７Ａとして既知である。一部の実施形態では、ＪＨＤＭ１Ｄ遺伝子は、ヒトＪＨＤＭ１Ｄ遺伝子である。例示的なＪＨＤＭ１Ｄ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８０８５３によって表される。例示的なＪＨＤＭ１Ｄ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３０６４７によって表される。ＪＨＤＭ１Ｄポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０８５１５０によって表される。

【０２１６】
本明細書で使用される場合、「ＫＩＡＡ１５４９」とは、ＫＩＡＡ１５４９　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＩＡＡ１５４９遺伝子は、ＫＩＡＡ１５４９タンパク質をコードする。ＫＩＡＡ１５４９はまた、ＲＰ８６として既知である。一部の実施形態では、ＫＩＡＡ１５４９遺伝子は、ヒトＫＩＡＡ１５４９遺伝子である。例示的なＫＩＡＡ１５４９遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７６７０によって表される。例示的なＫＩＡＡ１５４９　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０９１０によって表される。ＫＩＡＡ１５４９ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５９６１によって表される。

【０２１７】
本明細書で使用される場合、「ＭＫＲＮ１」とは、ＭＫＲＮ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＫＲＮ１遺伝子は、マコリンリングフィンガータンパク質１タンパク質をコードする。ＭＫＲＮ１はまた、ＲＮＦ６１として既知である。一部の実施形態では、ＭＫＲＮ１遺伝子は、ヒトＭＫＲＮ１遺伝子である。例示的なＭＫＲＮ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３６０８によって表される。例示的なＭＫＲＮ１ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１３４４６によって表される。ＭＫＲＮ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３８４７４によって表される。

【０２１８】
本明細書で使用される場合、「ＮＲＦ１」とは、ＮＲＦ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＮＲＦ１遺伝子は、核呼吸因子１タンパク質をコードする。ＮＲＦ１はまた、ＡＬＰＨＡ－ＰＡＬ及びＥＷＧとして既知である。一部の実施形態では、ＮＲＦ１遺伝子は、ヒトＮＲＦ１遺伝子である。例示的なＮＲＦ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４８９９によって表される。例示的なＮＲＦ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５０１１によって表される。ＮＲＦ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５００２によって表される。

【０２１９】
本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ４５Ａ３」とは、ＳＬＣ４５Ａ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＬＣ４５Ａ３遺伝子は、溶質輸送体ファミリー４５メンバー３タンパク質をコードする。ＳＬＣ４５Ａ３はまた、ＰＲＳＴ、ＩＰＣＡ６、ＩＰＣＡ－２、ＩＰＣＡ－６、ＩＰＣＡ－８、ＰＣＡＮＡＰ２、ＰＣＡＮＡＰ６、及びＰＣＡＮＡＰ８として既知である。一部の実施形態では、ＳＬＣ４５Ａ３遺伝子は、ヒトＳＬＣ４５Ａ３遺伝子である。例示的なＳＬＣ４５Ａ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８５４１４によって表される。例示的なＳＬＣ４５Ａ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３３１０２によって表される。ＳＬＣ４５Ａ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１４９０９３によって表される。

【０２２０】
本明細書で使用される場合、「ＳＮＤ１」とは、ＳＮＤ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＮＤ１遺伝子は、ブドウ球菌ヌクレアーゼ及びｔｕｄｏｒドメイン含有１タンパク質をコードする。ＳＮＤ１はまた、ｐ１００、ＴＤＲＤ１１、ｐ１００　ＥＢＮＡ２コアクチベーター、及びＴｕｄｏｒ－ＳＮとして既知である。一部の

実施形態では、ＳＮＤ１遺伝子は、ヒトＳＮＤ１遺伝子である。例示的なＳＮＤ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２７０４４によって表される。例示的なＳＮＤ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４３９０によって表される。ＳＮＤ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５２０５によって表される。

【０２２１】

本明細書で使用される場合、「ＴＲＩＭ２４」とは、ＴＲＩＭ２４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＲＩＭ２４遺伝子は、三要素モチーフ含有２４タンパク質をコードする。ＴＲＩＭ２４はまた、ＰＴＣ６、ＴＦ１Ａ、ＴＩＦ１、ＲＮＦ８２、ＴＩＦ１Ａ、ｈＴＩＦ１、及びＴＩＦ１ＡＬＰＨＡとして既知である。一部の実施形態では、ＴＲＩＭ２４遺伝子は、ヒトＴＲＩＭ２４遺伝子である。例示的なＴＲＩＭ２４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８８０５によって表される。例示的なＴＲＩＭ２４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３８５２によって表される。ＴＲＩＭ２４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３８４３によって表される。

【０２２２】

本明細書で使用される場合、「ＺＣ３ＨＡＶ１」とは、ＺＣ３ＨＡＶ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＺＣ３ＨＡＶ１遺伝子は、亜鉛フィンガーＣＣＣＨ型含有抗ウイルス１タンパク質をコードする。ＺＣ３ＨＡＶ１はまた、ＺＡＰ、ＺＣ３Ｈ２、ＡＲＴＤ１３、ＰＡＲＰ１３、ＦＬＢ６４２１、及びＺＣ３ＨＤＣ２として既知である。一部の実施形態では、ＺＣ３ＨＡＶ１遺伝子は、ヒトＺＣ３ＨＡＶ１遺伝子である。例示的なＺＣ３ＨＡＶ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５６８２９によって表される。例示的なＺＣ３ＨＡＶ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０１１９によって表される。ＺＣ３ＨＡＶ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６４５０４によって表される。

【０２２３】

本明細書で使用される場合、「ＺＮＦ２７７」とは、ＺＮＦ２７７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＺＮＦ２７７遺伝子は、亜鉛フィンガータンパク質２７７タンパク質をコードする。ＺＮＦ２７７はまた、ＮＲＩＦ４及びＺＮＦ２７７Ｐとして既知である。一部の実施形態では、ＺＮＦ２７７遺伝子は、ヒトＺＮＦ２７７遺伝子である。例示的なＺＮＦ２７７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１１１７９によって表される。例示的なＺＮＦ２７７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２１９９４によって表される。ＺＮＦ２７７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６８８３４によって表される。

【０２２４】

一部の態様では、ＥＧＦＲの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＥＧＦＲ融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０２２５】

一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合核酸分子は、ＥＧＦＲの少なくとも一部分と、ＡＢＣＢ１、ＰＤＥ７Ａ、ＥＺＨ２、ＦＬＪ４５９７４、又はＺＮＦ４７９の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合核酸分子は、ＡＢＣＢ１－ＥＧＦＲ、ＰＤＥ７Ａ－ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ－ＥＺＨ２、ＥＧＦＲ－ＦＬＪ４５９７４、又はＥＧＦＲ－ＺＮＦ４７９から選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＥＧＦＲ融合核酸分子は、本明細書、並びに／又は表１及び３～５、並びに／又は本明細書での実施例に記載される。

【０２２６】

本明細書で使用される場合、「ＡＢＣＢ１」とは、ＡＢＣＢ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＢＣＢ１遺伝子は、ＡＴＰ結合カセットサブファミリーＢメンバー１７タンパク質をコードする。ＡＢＣＢ１はまた、ＣＬＣＳ、ＭＤＲ１、Ｐ－ＧＰ、ＰＧＹ１、ＡＢＣ２０、ＣＤ２４３、ＧＰ１７０、及びｐ－１７０として既知である。一部の実施形態では、ＡＢＣＢ１遺伝子は、ヒトＡＢＣＢ１遺伝子である。例示的

なＡＢＣＢ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５２４３によって表される。例示的なＡＢＣＢ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００９２７によって表される。ＡＢＣＢ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００９１８によって表される。

【０２２７】

本明細書で使用される場合、「ＰＤＥ７Ａ」とは、ＰＤＥ７Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＤＥ７Ａ遺伝子は、ホスホジエステラーゼ７Ａタンパク質をコードする。ＰＤＥ７Ａはまた、ＨＣＰ１及びＰＤＥ７として既知である。一部の実施形態では、ＰＤＥ７Ａ遺伝子は、ヒトＰＤＥ７Ａ遺伝子である。例示的なＰＤＥ７Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５１５０によって表される。例示的なＰＤＥ７Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２６０３によって表される。ＰＤＥ７Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２５９４によって表される。

【０２２８】

本明細書で使用される場合、「ＥＺＨ２」とは、ＥＺＨ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＺＨ２遺伝子は、ｚｅｓｔｅ　２ポリコーム抑制複合体２サブユニットのエンハンサータンパク質をコードする。ＥＺＨ２はまた、ＥＺＨ１、ＷＶＳ、ＥＮＸ１、ＫＭＴ６、ＷＶＳ２、ＥＮＸ－１、ＥＺＨ２ｂ、及びＫＭＴ６Ａとして既知である。一部の実施形態では、ＥＺＨ２遺伝子は、ヒトＥＺＨ２遺伝子である。例示的なＥＺＨ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２１４６によって表される。例示的なＥＺＨ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４４５６によって表される。ＥＺＨ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４４４７によって表される。

【０２２９】

本明細書で使用される場合、「ＦＬＪ４５９７４」とは、ＦＬＪ４５９７４　ｎｃＲＮＡをコードする遺伝子を指す。ＦＬＪ４５９７４遺伝子は、長い遺伝子間非タンパク質コードＲＮＡ　１４４６をコードする。ＦＬＪ４５９７４はまた、ＬＩＮＣ０１４４６として既知である。一部の実施形態では、ＦＬＪ４５９７４遺伝子は、ヒトＦＬＪ４５９７４遺伝子である。例示的なＦＬＪ４５９７４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４０１３３７によって表される。例示的なＦＬＪ４５９７４　ｎｃＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＲ＿０３８３７１によって表される。

【０２３０】

本明細書で使用される場合、「ＺＮＦ４７９」とは、ＺＮＦ４７９　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＺＮＦ４７９遺伝子は、亜鉛フィンガータンパク質４７９タンパク質をコードする。ＺＮＦ４７９はまた、ＫＲ１９及びＨＫｒ１９として既知である。一部の実施形態では、ＺＮＦ４７９遺伝子は、ヒトＺＮＦ４７９遺伝子である。例示的なＺＮＦ４７９遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９０８２７によって表される。例示的なＺＮＦ４７９　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３３２７３によって表される。ＺＮＦ４７９ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１５０３７６によって表される。

【０２３１】

一部の態様では、ＥＲＢＢ２の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＥＲＢＢ２融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０２３２】

一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合核酸分子は、ＥＲＢＢ２の少なくとも一部分と、ＦＢＸＬ２０、ＧＲＢ７、ＭＳＩ２、ＲＡＮＢＰ１０、ＳＥＣ１４Ｌ１、ＷＩＰＦ２、ＰＲＫＣＡ、又はＰＰＰ１Ｒ１Ｂの少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合核酸分子は、ＦＢＸＬ２０－ＥＲＢＢ２、ＧＲＢ７－ＥＲＢＢ２、ＭＳＩ２－ＥＲＢＢ２、ＲＡＮＢＰ１０－ＥＲＢＢ２、ＳＥＣ１４Ｌ１－ＥＲＢＢ２、ＷＩＰＦ２－ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ２－ＧＲＢ７、ＥＲＢＢ２－ＰＲＫＣＡ、又はＥＲＢＢ

２－ＰＰＰ１Ｒ１Ｂから選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＥＲＢＢ２融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０２３３】

本明細書で使用される場合、「ＦＢＸＬ２０」とは、ＦＢＸＬ２０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＢＸＬ２０遺伝子は、Ｆボックス及びロイシンリッチリピートタンパク質２０タンパク質をコードする。ＦＢＸＬ２０はまた、Ｆｂｌ２及びＦｂｌ２０として既知である。一部の実施形態では、ＦＢＸＬ２０遺伝子は、ヒトＦＢＸＬ２０遺伝子である。例示的なＦＢＸＬ２０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８４９６１によって表される。例示的なＦＢＸＬ２０　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２８７５によって表される。ＦＢＸＬ２０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１６２６４によって表される。

【０２３４】

本明細書で使用される場合、「ＭＳＩ２」とは、ＭＳＩ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＳＩ２遺伝子は、ｍｕｓａｓｈｉ　ＲＮＡ結合タンパク質２タンパク質をコードする。ＭＳＩ２はまた、ＭＳＩ２Ｈとして既知である。一部の実施形態では、ＭＳＩ２遺伝子は、ヒトＭＳＩ２遺伝子である。例示的なＭＳＩ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１２４５４０によって表される。例示的なＭＳＩ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１３８９６２によって表される。ＭＳＩ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６２０４１２によって表される。

【０２３５】

本明細書で使用される場合、「ＲＡＮＢＰ１０」とは、ＲＡＮＢＰ１０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＡＮＢＰ１０遺伝子は、ＲＡＮ結合タンパク質１０タンパク質をコードする。ＲＡＮＢＰ１０はまた、ＫＩＡＡ１４６４として既知である。一部の実施形態では、ＲＡＮＢＰ１０遺伝子は、ヒトＲＡＮＢＰ１０遺伝子である。例示的なＲＡＮＢＰ１０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７６１０によって表される。例示的なＲＡＮＢＰ１０　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０８５０によって表される。ＲＡＮＢＰ１０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５９０１によって表される。

【０２３６】

本明細書で使用される場合、「ＳＥＣ１４Ｌ１」とは、ＳＥＣ１４Ｌ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＥＣ１４Ｌ１遺伝子は、ＳＥＣ１４様脂質結合１タンパク質をコードする。ＳＥＣ１４Ｌ１はまた、ＳＥＣ１４Ｌ及びＰＲＥＬＩＤ４Ａとして既知である。一部の実施形態では、ＳＥＣ１４Ｌ１遺伝子は、ヒトＳＥＣ１４Ｌ１遺伝子である。例示的なＳＥＣ１４Ｌ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６３９７によって表される。例示的なＳＥＣ１４Ｌ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３００３によって表される。ＳＥＣ１４Ｌ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２９９４によって表される。

【０２３７】

本明細書で使用される場合、「ＷＩＰＦ２」とは、ＷＩＰＦ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＷＩＰＦ２遺伝子は、ＷＡＳ／ＷＡＳＬ相互作用タンパク質ファミリーメンバー２タンパク質をコードする。ＷＩＰＦ２はまた、ＷＩＣＨ及びＷＩＲＥとして既知である。一部の実施形態では、ＷＩＰＦ２遺伝子は、ヒトＷＩＰＦ２遺伝子である。例示的なＷＩＰＦ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１４７１７９によって表される。例示的なＷＩＰＦ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１３３２６４によって表される。ＷＩＰＦ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿５７３５７によって表される。

【０２３８】

本明細書で使用される場合、「ＧＲＢ７」とは、ＧＲＢ７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＲＢ７遺伝子は、成長因子受容体結合タンパク質７タンパ

ク質をコードする。一部の実施形態では、ＧＲＢ７遺伝子は、ヒトＧＲＢ７遺伝子である。例示的なＧＲＢ７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２８８６によって表される。例示的なＧＲＢ７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５３１０によって表される。ＧＲＢ７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５３０１によって表される。

【０２３９】

本明細書で使用される場合、「ＰＲＫＣＡ」とは、ＰＲＫＣＡ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＲＫＣＡ遺伝子は、タンパク質キナーゼＣアルファタンパク質をコードする。ＰＲＫＣＡはまた、ＡＡＧ６、ＰＫＣＡ、ＰＲＫＡＣＡ、ＰＫＣＩ＋／－、ＰＫＣα、及びＰＫＣ－αとして既知である。一部の実施形態では、ＰＲＫＣＡ遺伝子は、ヒトＰＲＫＣＡ遺伝子である。例示的なＰＲＫＣＡ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５７８によって表される。例示的なＰＲＫＣＡ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２７３７によって表される。ＰＲＫＣＡポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２７２８によって表される。

【０２４０】

本明細書で使用される場合、「ＰＰＰ１Ｒ１Ｂ」とは、ＰＰＰ１Ｒ１Ｂ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＰＰ１Ｒ１Ｂ遺伝子は、タンパク質ホスファターゼ１調節阻害剤サブユニット１Ｂタンパク質をコードする。ＰＰＰ１Ｒ１Ｂはまた、ＤＡＲＰＰ３２、ＤＡＲＰＰ－３２、及びＦＬＪ２０９４０として既知である。一部の実施形態では、ＰＰＰ１Ｒ１Ｂ遺伝子は、ヒトＰＰＰ１Ｒ１Ｂ遺伝子である。例示的なＰＰＰ１Ｒ１Ｂ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８４１５２によって表される。例示的なＰＰＰ１Ｒ１Ｂ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２１９２によって表される。ＰＰＰ１Ｒ１Ｂポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１５５６８によって表される。

【０２４１】

一部の態様では、ＦＧＦＲ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０２４２】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合核酸分子は、ＦＧＦＲ１の少なくとも一部分と、ＡＤＡＭ３２、ＳＬＣ１２Ａ８、ＡＤＡＭ１８、ＢＡＧ４、又はＴＡＣＣ１の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合核酸分子は、ＦＧＦＲ１－ＡＤＡＭ３２、ＦＧＦＲ１－ＳＬＣ１２Ａ８、ＡＤＡＭ１８－ＦＧＦＲ１、ＢＡＧ４－ＦＧＦＲ１、又はＦＧＦＲ１－ＴＡＣＣ１から選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＦＧＦＲ１融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０２４３】

本明細書で使用される場合、「ＡＤＡＭ３２」とは、ＡＤＡＭ３２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＤＡＭ３２遺伝子は、ＡＤＡＭメタロペプチダーゼドメイン３２タンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＡＤＡＭ３２遺伝子は、ヒトＡＤＡＭ３２遺伝子である。例示的なＡＤＡＭ３２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２０３１０２によって表される。例示的なＡＤＡＭ３２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４５００４によって表される。ＡＤＡＭ３２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６５９４４１によって表される。

【０２４４】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ１２Ａ８」とは、ＳＬＣ１２Ａ８　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＬＣ１２Ａ８遺伝子は、溶質輸送体ファミリー１２メンバー８タンパク質をコードする。ＳＬＣ１２Ａ８はまた、ＣＣＣ９として既知である。一部の実施形態では、ＳＬＣ１２Ａ８遺伝子は、ヒトＳＬＣ１２Ａ８である。例示的なＳＬＣ１２Ａ８遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８４５６１によって表される。例示的なＳＬＣ１２Ａ８　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２４６２８によっ

て表される。ＳＬＣ１２Ａ８ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿７８９０４によって表される。

【０２４５】

本明細書で使用される場合、「ＡＤＡＭ１８」とは、ＡＤＡＭ１８　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＤＡＭ１８遺伝子は、ＡＤＡＭメタロペプチダーゼドメイン１８タンパク質をコードする。ＡＤＡＭ１８はまた、ＡＤＡＭ２７及びｔＭＤＣＩＩＩとして既知である。一部の実施形態では、ＡＤＡＭ１８遺伝子は、ヒトＡＤＡＭ１８である。例示的なＡＤＡＭ１８遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８７４９によって表される。例示的なＡＤＡＭ１８　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４２３７によって表される。ＡＤＡＭ１８ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５０５２によって表される。

【０２４６】

本明細書で使用される場合、「ＢＡＧ４」とは、ＢＡＧ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＢＡＧ４遺伝子は、ＢＡＧコシャペロン４タンパク質をコードする。ＢＡＧ４はまた、ＳＯＤＤ及びＢＡＧ－４として既知である。一部の実施形態では、ＢＡＧ４遺伝子は、ヒトＢＡＧ４である。例示的なＢＡＧ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９５３０によって表される。例示的なＢＡＧ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４８７４によって表される。ＢＡＧ４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４８６５によって表される。

【０２４７】

本明細書で使用される場合、「ＴＡＣＣ１」とは、ＴＡＣＣ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＡＣＣ１遺伝子は、形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質１タンパク質をコードする。ＴＡＣＣ１はまた、Ｇａ５５として既知である。一部の実施形態では、ＴＡＣＣ１遺伝子は、ヒトＴＡＣＣ１である。例示的なＴＡＣＣ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６８６７によって表される。例示的なＴＡＣＣ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６２８３によって表される。ＴＡＣＣ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６２７４によって表される。

【０２４８】

一部の態様では、ＦＧＦＲ２の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ２融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０２４９】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合核酸分子は、ＦＧＦＲ２の少なくとも一部分と、ＡＡＲＳＤ１、ＡＲＭＳ２、ＡＴＦ７、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＣＣＡＲ１、ＣＣＳＥＲ２、ＣＧＮＬ１、ＥＢＦ１、ＦＡＮＫ１、ＦＯＸＰ１、ＣＡＭＫ２Ｇ、ＦＬＪ４０２８８、ＧＵＣＹ２Ｄ、ＩＱＧＡＰ２、ＰＡＷＲ、ＦＬＮＢ、ＩＫＺＦ２、ＫＨＤＲＢＳ１、ＭＹＯＺ１、ＰＣＤＨ１５、ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＰＲＲＣ２Ａ、ＲＡＢＧＡＰ１、ＳＣＩＮ、ＳＴＡＵ１、ＳＴＫ４、ＴＩＦＡ、ＴＬＫ１、ＴＲＩＭ５４、ＡＰＩＰ、ＡＴＥ１、ＢＩＣＣ１、ＴＦＥＣ、ＧＲＢ２、ＫＩＡＡ１２１７、ＫＩＡＡ１５９８、ＭＡＣＦ１、ＭＹＨ９、ＮＲＡＰ、ＲＢＭ２０、ＳＰＩＣＥ１、ＴＡＣＣ２、ＶＴＩ１Ａ、ＷＡＣ、ＷＡＲＳ、又はＺＭＹＭ４の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合核酸分子は、ＦＧＦＲ２－ＡＡＲＳＤ１、ＦＧＦＲ２－ＡＲＭＳ２、ＦＧＦＲ２－ＡＴＦ７、ＦＧＦＲ２－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＣＣＡＲ１、ＦＧＦＲ２－ＣＣＳＥＲ２、ＦＧＦＲ２－ＣＧＮＬ１、ＦＧＦＲ２－ＥＢＦ１、ＦＧＦＲ２－ＦＡＮＫ１、ＣＡＭＫ２Ｇ－ＦＧＦＲ２、ＦＬＪ４０２８８－ＦＧＦＲ２、ＧＵＣＹ２Ｄ－ＦＧＦＲ２、ＩＱＧＡＰ２－ＦＧＦＲ２、ＰＡＷＲ－ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ２－ＦＬＮＢ、ＦＧＦＲ２－ＦＯＸＰ１、ＦＧＦＲ２－ＩＫＺＦ２、ＦＧＦＲ２－ＫＨＤＲＢＳ１、ＦＧＦＲ２－ＭＹＯＺ１、ＦＧＦＲ２－ＰＣＤＨ１５、ＦＧＦＲ２－ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＦＧＦＲ２－ＰＲＲＣ２Ａ、ＦＧＦＲ２－ＲＡＢＧＡＰ１、ＦＧＦＲ２－ＳＣＩＮ、ＦＧＦＲ２－ＳＴＡＵ１、ＦＧＦＲ２－ＳＴＫ４、ＦＧＦＲ２－ＴＩＦＡ、ＦＧＦＲ２－ＴＬＫ１、ＦＧＦＲ

２－ＴＲＩＭ５４、ＦＧＦＲ２－ＡＰＩＰ、ＦＧＦＲ２－ＡＴＥ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＴＦＥＣ－ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ２－ＧＲＢ２、ＦＧＦＲ２－ＫＩＡＡ１２１７、ＦＧＦＲ２－ＫＩＡＡ１５９８、ＦＧＦＲ２－ＭＡＣＦ１、ＦＧＦＲ２－ＭＹＨ９、ＦＧＦＲ２－ＮＲＡＰ、ＦＧＦＲ２－ＲＢＭ２０、ＦＧＦＲ２－ＳＰＩＣＥ１、ＦＧＦＲ２－ＴＡＣＣ２、ＦＧＦＲ２－ＶＴＩ１Ａ、ＦＧＦＲ２－ＷＡＣ、ＦＧＦＲ２－ＷＡＲＳ、又はＦＧＦＲ２－ＺＭＹＭ４から選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＦＧＦＲ２融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０２５０】

本明細書で使用される場合、「ＡＡＲＳＤ１」とは、ＡＡＲＳＤ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＡＲＳＤ１遺伝子は、アラニル－ｔＲＮＡシンテターゼドメイン含有１タンパク質をコードする。ＡＡＲＳＤ１はまた、ＭＧＣ２７４４及びＡｌａＸｐとして既知である。一部の実施形態では、ＡＡＲＳＤ１遺伝子は、ヒトＡＡＲＳＤ１である。例示的なＡＡＲＳＤ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８０７５５によって表される。例示的なＡＡＲＳＤ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２６１４３４によって表される。ＡＡＲＳＤ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２４８３６３によって表される。

【０２５１】

本明細書で使用される場合、「ＡＲＭＳ２」とは、ＡＲＭＳ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＲＭＳ２遺伝子は、加齢黄斑症感受性２タンパク質をコードする。ＡＲＭＳ２はまた、ＡＲＭＤ８及びＬＯＣ３８７７１５として既知である。一部の実施形態では、ＡＲＭＳ２遺伝子は、ヒトＡＲＭＳ２である。例示的なＡＲＭＳ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３８７７１５によって表される。例示的なＡＲＭＳ２ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０９９６６７によって表される。ＡＲＭＳ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０９３１３７によって表される。

【０２５２】

本明細書で使用される場合、「ＡＴＦ７」とは、ＡＴＦ７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＴＦ７遺伝子は、活性化転写因子７タンパク質をコードする。ＡＴＦ７はまた、ＡＴＦＡとして既知である。一部の実施形態では、ＡＴＦ７遺伝子は、ヒトＡＴＦ７である。例示的なＡＴＦ７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１１０１６によって表される。例示的なＡＴＦ７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６８５６によって表される。ＡＴＦ７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６８４７によって表される。

【０２５３】

本明細書で使用される場合、「ＢＡＩＡＰ２Ｌ１」とは、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＢＡＩＡＰ２Ｌ１遺伝子は、ＢＡＲ／ＩＭＤドメイン含有アダプタータンパク質２様１タンパク質をコードする。ＢＡＩＡＰ２Ｌ１はまた、ＩＲＴＫＳとして既知である。一部の実施形態では、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１遺伝子は、ヒトＢＡＩＡＰ２Ｌ１である。例示的なＢＡＩＡＰ２Ｌ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５９７１によって表される。例示的なＢＡＩＡＰ２Ｌ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８８４２によって表される。ＢＡＩＡＰ２Ｌ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６１３３０によって表される。

【０２５４】

本明細書で使用される場合、「ＣＣＡＲ１」とは、ＣＣＡＲ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＣＡＲ１遺伝子は、細胞分裂周期及びアポトーシス調節１タンパク質をコードする。ＣＣＡＲ１はまた、ＦＬＪ１０５９０、ＣＡＲＰ－１、及びＣＡＲＰ１として既知である。一部の実施形態では、ＣＣＡＲ１遺伝子は、ヒトＣＣＡＲ１である。例示的なＣＣＡＲ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５７４９によって表される。例示的なＣＣＡＲ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８２３７

によって表される。ＣＣＡＲ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６０７０７によって表される。

【０２５５】

本明細書で使用される場合、「ＣＣＳＥＲ２」とは、ＣＣＳＥＲ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＣＳＥＲ２遺伝子は、コイルドコイルセリンリッチタンパク質２タンパク質をコードする。ＣＣＳＥＲ２はまた、Ｇｃａｐ１４、ＦＡＭ１９０Ｂ、ＫＩＡＡ１１２８、及びｂＡ４８６Ｏ２２．１として既知である。一部の実施形態では、ＣＣＳＥＲ２遺伝子は、ヒトＣＣＳＥＲ２である。例示的なＣＣＳＥＲ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５４４６２によって表される。例示的なＣＣＳＥＲ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８９９９によって表される。ＣＣＳＥＲ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６１８７２によって表される。

【０２５６】

本明細書で使用される場合、「ＣＧＮＬ１」とは、ＣＧＮＬ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＧＮＬ１遺伝子は、シングリン様１タンパク質をコードする。ＣＧＮＬ１はまた、ＪＡＣＯＰ、ＦＬＪ１４９５７、ＫＩＡＡ１７４９、及びＰＣＩＮＧとして既知である。一部の実施形態では、ＣＧＮＬ１遺伝子は、ヒトＣＧＮＬ１である。例示的なＣＧＮＬ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８４９５２によって表される。例示的なＣＧＮＬ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２８６６によって表される。ＣＧＮＬ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１６２５５によって表される。

【０２５７】

本明細書で使用される場合、「ＥＢＦ１」とは、ＥＢＦ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＢＦ１遺伝子は、ＥＢＦ転写因子１タンパク質をコードする。ＥＢＦ１はまた、ＥＢＦ、ＣＯＥ１、ＯＬＦ１、及びＯ／Ｅ－１として既知である。一部の実施形態では、ＥＢＦ１遺伝子は、ヒトＥＢＦ１である。例示的なＥＢＦ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１８７９によって表される。例示的なＥＢＦ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２４００７によって表される。ＥＢＦ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０７６８７０によって表される。

【０２５８】

本明細書で使用される場合、「ＦＡＮＫ１」とは、ＦＡＮＫ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＡＮＫ１遺伝子は、フィブロネクチンＩＩＩ型及びアンキリンリピートドメイン１タンパク質をコードする。ＦＡＮＫ１はまた、ＨＳＤ１３として既知である。一部の実施形態では、ＦＡＮＫ１遺伝子は、ヒトＦＡＮＫ１である。例示的なＦＡＮＫ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９２５６５によって表される。例示的なＦＡＮＫ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４５２３５によって表される。ＦＡＮＫ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６６０２７８によって表される。

【０２５９】

本明細書で使用される場合、「ＦＯＸＰ１」とは、ＦＯＸＰ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＯＸＰ１遺伝子は、フォークヘッドボックスＰ１タンパク質をコードする。ＦＯＸＰ１はまた、ＭＦＨ、ＱＲＦ１、１２ＣＣ４、ｈＦＫＨ１Ｂ、及びＨＳＰＣ２１５として既知である。一部の実施形態では、ＦＯＸＰ１遺伝子は、ヒトＦＯＸＰ１である。例示的なＦＯＸＰ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２７０８６によって表される。例示的なＦＯＸＰ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２６８２によって表される。ＦＯＸＰ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１６０７１によって表される。

【０２６０】

本明細書で使用される場合、「ＣＡＭＫ２Ｇ」とは、ＣＡＭＫ２Ｇ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＡＭＫ２Ｇ遺伝子は、カルシウム／カルモジュリ

ン依存性タンパク質キナーゼＩＩガンマタンパク質をコードする。ＣＡＭＫ２Ｇはまた、ＣＡＭＫ、ＣＡＭＫＧ、ＭＲＤ５９、及びＣＡＭＫ－ＩＩとして既知である。一部の実施形態では、ＣＡＭＫ２Ｇ遺伝子は、ヒトＣＡＭＫ２Ｇである。例示的なＣＡＭＫ２Ｇ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８１８によって表される。例示的なＣＡＭＫ２Ｇ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２２２によって表される。ＣＡＭＫ２Ｇポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２１３によって表される。

【０２６１】

本明細書で使用される場合、「ＦＬＪ４０２８８」とは、ＦＬＪ４０２８８　ｎｃＲＮＡをコードする遺伝子を指す。一部の実施形態では、ＦＬＪ４０２８８遺伝子は、ヒトＦＬＪ４０２８８遺伝子である。例示的なＦＬＪ４０２８８遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２８６０２３によって表される。例示的なＦＬＪ４０２８８　ｎｃＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＲ＿０４６３２３によって表される。

【０２６２】

本明細書で使用される場合、「ＧＵＣＹ２Ｄ」とは、ＧＵＣＹ２Ｄ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＵＣＹ２Ｄ遺伝子は、グアニル酸シクラーゼ２Ｄタンパク質をコードする。ＧＵＣＹ２Ｄはまた、ＬＣＡ、ＣＧ－Ｅ、ＣＹＧＤ、ＬＣＡ１、ＲＣＤ２、ＣＡＣＤ１、ＣＯＲＤ５、ＣＯＲＤ６、ＧＵＣ２Ｄ、ＲＯＳＧＣ、ｒｅｔＧＣ、ＣＳＮＢ１Ｉ、ＧＵＣ１Ａ４、ＲＥＴＧＣ－１、及びＲＯＳ－ＧＣ１として既知である。一部の実施形態では、ＧＵＣＹ２Ｄ遺伝子は、ヒトＧＵＣＹ２Ｄである。例示的なＧＵＣＹ２Ｄ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３０００によって表される。例示的なＧＵＣＹ２Ｄ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００１８０によって表される。ＧＵＣＹ２Ｄポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００１７１によって表される。

【０２６３】

本明細書で使用される場合、「ＩＱＧＡＰ２」とは、ＩＱＧＡＰ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＩＱＧＡＰ２遺伝子は、ＩＱモチーフ含有ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質２タンパク質をコードする。ＩＱＧＡＰ２はまた、ＬＣＡ、ＣＧ－Ｅ、ＣＹＧＤ、ＬＣＡ１、ＲＣＤ２、ＣＡＣＤ１、ＣＯＲＤ５、ＣＯＲＤ６、ＧＵＣ２Ｄ、ＲＯＳＧＣ、ｒｅｔＧＣ、ＣＳＮＢ１Ｉ、ＧＵＣ１Ａ４、ＲＥＴＧＣ－１、及びＲＯＳ－ＧＣ１として既知である。一部の実施形態では、ＩＱＧＡＰ２遺伝子は、ヒトＩＱＧＡＰ２である。例示的なＩＱＧＡＰ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０７８８によって表される。例示的なＩＱＧＡＰ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６６３３によって表される。ＩＱＧＡＰ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６６２４によって表される。

【０２６４】

本明細書で使用される場合、「ＰＡＷＲ」とは、ＰＡＷＲ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＡＷＲ遺伝子は、アポトーシス促進ＷＴ１調節タンパク質をコードする。ＰＡＷＲはまた、ＰＡＲ４及びＰａｒ－４として既知である。一部の実施形態では、ＰＡＷＲ遺伝子は、ヒトＰＡＷＲである。例示的なＰＡＷＲ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５０７４によって表される。例示的なＰＡＷＲ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２５８３によって表される。ＰＡＷＲポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２５７４によって表される。

【０２６５】

本明細書で使用される場合、「ＦＬＮＢ」とは、ＦＬＮＢ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＦＬＮＢ遺伝子は、フィラミンＢタンパク質をコードする。ＦＬＮＢはまた、ＡＯＩ、ＦＨ１、ＳＣＴ、ＴＡＰ、ＬＲＳ１、ＴＡＢＰ、ＦＬＮ－Ｂ、ＦＬＮ１Ｌ、ＡＢＰ－２７８、及びＡＢＰ－２８０として既知である。一部の実施形態では、ＦＬＮＢ遺伝子は、ヒトＦＬＮＢである。例示的なＦＬＮＢ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３１７によって表される。例示的なＦＬＮＢ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参

照配列ＮＭ＿００１４５７によって表される。ＦＬＮＢポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１４４８によって表される。

【０２６６】

本明細書で使用される場合、「ＩＫＺＦ２」とは、ＩＫＺＦ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＩＫＺＦ２遺伝子は、ＩＫＡＲＯＳファミリー亜鉛フィンガー２タンパク質をコードする。ＩＫＺＦ２はまた、ＡＮＦ１Ａ２、ＨＥＬＩＯＳ、ＺＮＦ１Ａ２、及びＺＮＦＮ１Ａ２として既知である。一部の実施形態では、ＩＫＺＦ２遺伝子は、ヒトＩＫＺＦ２である。例示的なＩＫＺＦ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２８０７によって表される。例示的なＩＫＺＦ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０７９５２６によって表される。ＩＫＺＦ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０７２９９４によって表される。

【０２６７】

本明細書で使用される場合、「ＫＨＤＲＢＳ１」とは、ＫＨＤＲＢＳ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＨＤＲＢＳ１遺伝子は、ＫＨ　ＲＮＡ結合ドメイン含有シグナルトランスダクション関連１タンパク質をコードする。ＫＨＤＲＢＳ１はまた、ｐ６２、ｐ６８、及びＳａｍ６８として既知である。一部の実施形態では、ＫＨＤＲＢＳ１遺伝子は、ヒトＫＨＤＲＢＳ１である。例示的なＫＨＤＲＢＳ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０６５７によって表される。例示的なＫＨＤＲＢＳ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６５５９によって表される。ＫＨＤＲＢＳ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６５５０によって表される。

【０２６８】

本明細書で使用される場合、「ＭＹＯＺ１」とは、ＭＹＯＺ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＹＯＺ１遺伝子は、ミオゼニン１タンパク質をコードする。ＭＹＯＺ１はまた、ｐ６２、ｐ６８、及びＳａｍ６８として既知である。一部の実施形態では、ＭＹＯＺ１遺伝子は、ヒトＭＹＯＺ１である。例示的なＭＹＯＺ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５８５２９によって表される。例示的なＭＹＯＺ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２１２４５によって表される。ＭＹＯＺ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６７０６８によって表される。

【０２６９】

本明細書で使用される場合、「ＰＣＤＨ１５」とは、ＰＣＤＨ１５　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＣＤＨ１５遺伝子は、プロトカドヘリン関連１５タンパク質をコードする。ＰＣＤＨ１５はまた、ＵＳＨ１Ｆ、ＣＤＨＲ１５、及びＤＦＮＢ２３として既知である。一部の実施形態では、ＰＣＤＨ１５遺伝子は、ヒトＰＣＤＨ１５である。例示的なＰＣＤＨ１５遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６５２１７によって表される。例示的なＰＣＤＨ１５　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３３０５６によって表される。ＰＣＤＨ１５ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１４９０４５によって表される。

【０２７０】

本明細書で使用される場合、「ＰＲＫＡＲ１Ａ」とは、ＰＲＫＡＲ１Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＲＫＡＲ１Ａ遺伝子は、タンパク質キナーゼｃＡＭＰ依存性Ｉ型調節サブユニットアルファタンパク質をコードする。ＰＲＫＡＲ１Ａはまた、ＣＡＲ、ＣＮＣ、ＣＮＣ１、ＰＫＲ１、ＴＳＥ１、ＡＤＯＨＲ、ＰＰＮＡＤ１、ＰＲＫＡＲ１、及びＡＣＲＤＹＳ１として既知である。一部の実施形態では、ＰＲＫＡＲ１Ａ遺伝子は、ヒトＰＲＫＡＲ１Ａである。例示的なＰＲＫＡＲ１Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５７３によって表される。例示的なＰＲＫＡＲ１Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２７８４３３によって表される。ＰＲＫＡＲ１Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２６５３６２によって表される。

【０２７１】

本明細書で使用される場合、「ＰＲＲＣ２Ａ」とは、ＰＲＲＣ２Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＲＲＣ２Ａ遺伝子は、プロリンリッチコイルドコイル２Ａタンパク質をコードする。ＰＲＲＣ２Ａはまた、ＣＡＲ、ＣＮＣ、ＣＮＣ１、ＰＫＲ１、ＴＳＥ１、ＡＤＯＨＲ、ＰＰＮＡＤ１、ＰＲＫＡＲ１、及びＡＣＲＤＹＳ１として既知である。一部の実施形態では、ＰＲＲＣ２Ａ遺伝子は、ヒトＰＲＲＣ２Ａである。例示的なＰＲＲＣ２Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７９１６によって表される。例示的なＰＲＲＣ２Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４６３８によって表される。ＰＲＲＣ２Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４６２９によって表される。

【０２７２】

本明細書で使用される場合、「ＲＡＢＧＡＰ１」とは、ＲＡＢＧＡＰ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＡＢＧＡＰ１遺伝子は、ＲＡＢ　ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質１タンパク質をコードする。ＲＡＢＧＡＰ１はまた、ＧＡＰＣＥＮＡ及びＴＢＣ１Ｄ１１として既知である。一部の実施形態では、ＲＡＢＧＡＰ１遺伝子は、ヒトＲＡＢＧＡＰ１である。例示的なＲＡＢＧＡＰ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３６３７によって表される。例示的なＲＡＢＧＡＰ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２１９７によって表される。ＲＡＢＧＡＰ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６３２９によって表される。

【０２７３】

本明細書で使用される場合、「ＳＣＩＮ」とは、ＳＣＩＮ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＣＩＮ遺伝子は、シンデリンタンパク質をコードする。ＳＣＩＮはまた、ＫＩＡＡ１９０５として既知である。一部の実施形態では、ＳＣＩＮ遺伝子は、ヒトＳＣＩＮである。例示的なＳＣＩＮ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８５４７７によって表される。例示的なＳＣＩＮ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３３１２８によって表される。ＳＣＩＮポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１４９１１９によって表される。

【０２７４】

本明細書で使用される場合、「ＳＴＡＵ１」とは、ＳＴＡＵ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＴＡＵ１遺伝子は、スタウフェン二重鎖ＲＮＡ結合タンパク質１タンパク質をコードする。ＳＴＡＵ１はまた、ＳＴＡＵ及びＰＰＰ１Ｒ１５０として既知である。一部の実施形態では、ＳＴＡＵ１遺伝子は、ヒトＳＴＡＵ１である。例示的なＳＴＡＵ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６７８０によって表される。例示的なＳＴＡＵ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４６０２によって表される。ＳＴＡＵ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４５９３によって表される。

【０２７５】

本明細書で使用される場合、「ＳＴＫ４」とは、ＳＴＫ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＴＫ４遺伝子は、セリン／スレオニンキナーゼ４タンパク質をコードする。ＳＴＫ４はまた、ＫＲＳ２、ＭＳＴ１、及びＹＳＫ３として既知である。一部の実施形態では、ＳＴＫ４遺伝子は、ヒトＳＴＫ４である。例示的なＳＴＫ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６７８９によって表される。例示的なＳＴＫ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６２８２によって表される。ＳＴＫ４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６２７３によって表される。

【０２７６】

本明細書で使用される場合、「ＴＩＦＡ」とは、ＴＩＦＡ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＩＦＡ遺伝子は、フォークヘッド関連ドメインを有するＴＲＡＦ相互作用タンパク質タンパク質をコードする。ＴＩＦＡはまた、Ｔ２ＢＰ、Ｔ６ＢＰ、及びＴＩＦＡＡとして既知である。一部の実施形態では、ＴＩＦＡ遺伝子は、ヒトＴＩＦＡである。例示的なＴＩＦＡ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９２６１０によって表される。例示的なＴＩＦＡ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０５２８６４に

よって表される。ＴＩＦＡポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿４４３０９６によって表される。

【０２７７】

本明細書で使用される場合、「ＴＬＫ１」とは、ＴＬＫ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＬＫ１遺伝子は、ｔｏｕｓｌｅｄ様キナーゼ１タンパク質をコードする。ＴＬＫ１はまた、ＰＫＵ－ベータとして既知である。一部の実施形態では、ＴＬＫ１遺伝子は、ヒトＴＬＫ１である。例示的なＴＬＫ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９８７４によって表される。例示的なＴＬＫ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２２９０によって表される。ＴＬＫ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６４２２によって表される。

【０２７８】

本明細書で使用される場合、「ＴＲＩＭ５４」とは、ＴＲＩＭ５４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＲＩＭ５４遺伝子は、三要素モチーフ含有５４タンパク質をコードする。ＴＲＩＭ５４はまた、ＭＵＲＦ、ＭＵＲＦ－３、ＲＮＦ３０、及びｍｕＲＦ３として既知である。一部の実施形態では、ＴＲＩＭ５４遺伝子は、ヒトＴＲＩＭ５４である。例示的なＴＲＩＭ５４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７１５９によって表される。例示的なＴＲＩＭ５４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２５４６によって表される。ＴＲＩＭ５４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１５９３５によって表される。

【０２７９】

本明細書で使用される場合、「ＡＰＩＰ」とは、ＡＰＩＰ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＰＩＰ遺伝子は、ＡＰＡＦ１相互作用タンパク質タンパク質をコードする。ＡＰＩＰはまた、ＡＰＩＰ２、ＣＧＩ－２９、ＣＧＩ２９、ＭＭＲＰ１９、及びｈＡＰＩＰとして既知である。一部の実施形態では、ＡＰＩＰ遺伝子は、ヒトＡＰＩＰである。例示的なＡＰＩＰ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５１０７４によって表される。例示的なＡＰＩＰ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１５９５７によって表される。ＡＰＩＰポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５７０４１によって表される。

【０２８０】

本明細書で使用される場合、「ＡＴＥ１」とは、ＡＴＥ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＴＥ１遺伝子は、アルギニントランスフェラーゼ１タンパク質をコードする。ＡＴＥ１はまた、ＡＰＩＰ２、ＣＧＩ－２９、ＣＧＩ２９、ＭＭＲＰ１９、及びｈＡＰＩＰとして既知である。一部の実施形態では、ＡＴＥ１遺伝子は、ヒトＡＴＥ１である。例示的なＡＴＥ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１１１０１によって表される。例示的なＡＴＥ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００７０４１によって表される。ＡＴＥ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００８９７２によって表される。

【０２８１】

本明細書で使用される場合、「ＢＩＣＣ１」とは、ＢＩＣＣ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＢＩＣＣ１遺伝子は、ＢｉｃＣファミリーＲＮＡ結合タンパク質１タンパク質をコードする。ＢＩＣＣ１はまた、ＢＩＣＣ及びＣＹＳＲＤとして既知である。一部の実施形態では、ＢＩＣＣ１遺伝子は、ヒトＢＩＣＣ１である。例示的なＢＩＣＣ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８０１１４によって表される。例示的なＢＩＣＣ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０８０５１２によって表される。ＢＩＣＣ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０７３９８１によって表される。

【０２８２】

本明細書で使用される場合、「ＴＦＥＣ」とは、ＴＦＥＣ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＦＥＣ遺伝子は、転写因子ＥＣタンパク質をコードする。ＴＦＥＣはまた、ＴＣＦＥＣ、ＴＦＥ－Ｃ、ＴＦＥＣ－Ｌ、ＴＦＥＣＬ、ｂＨＬＨｅ３４

、及びｈＴＦＥＣ－Ｌとして既知である。一部の実施形態ではまた、ＴＦＥＣ遺伝子は、ヒトＴＦＥＣである。例示的なＴＦＥＣ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２７９７によって表される。例示的なＴＦＥＣ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２２５２によって表される。ＴＦＥＣポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６３８４によって表される。

【０２８３】

本明細書で使用される場合、「ＧＲＢ２」とは、ＧＲＢ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＲＢ２遺伝子は、成長因子受容体結合タンパク質２タンパク質をコードする。ＧＲＢ２はまた、ＡＳＨ、ＥＧＦＲＢＰ－ＧＲＢ２、Ｇｒｂ３－３、ＭＳＴ０８４、ＭＳＴＰ０８４、及びＮＣＫＡＰ２として既知である。一部の実施形態では、ＧＲＢ２遺伝子は、ヒトＧＲＢ２である。例示的なＧＲＢ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２８８５によって表される。例示的なＧＲＢ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２０８６によって表される。ＧＲＢ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２０７７によって表される。

【０２８４】

本明細書で使用される場合、「ＫＩＡＡ１２１７」とは、ＫＩＡＡ１２１７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＩＡＡ１２１７遺伝子は、ＫＩＡＡ１２１７タンパク質をコードする。ＫＩＡＡ１２１７はまた、ＥＴＬ４及びＳＫＴとして既知である。一部の実施形態では、ＫＩＡＡ１２１７遺伝子は、ヒトＫＩＡＡ１２１７である。例示的なＫＩＡＡ１２１７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５６２４３によって表される。例示的なＫＩＡＡ１２１７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１９５９０によって表される。ＫＩＡＡ１２１７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６２５３６によって表される。

【０２８５】

本明細書で使用される場合、「ＫＩＡＡ１５９８」とは、ＫＩＡＡ１５９８　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＩＡＡ１５９８遺伝子は、ＫＩＡＡ１５９８タンパク質をコードする。ＫＩＡＡ１５９８はまた、ｓｈｏｏｔｉｎ－１及びＳＨＴＮ１として既知である。一部の実施形態では、ＫＩＡＡ１５９８遺伝子は、ヒトＫＩＡＡ１５９８である。例示的なＫＩＡＡ１５９８遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７６９８によって表される。例示的なＫＩＡＡ１５９８　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８３３０によって表される。ＫＩＡＡ１５９８ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６０８００によって表される。

【０２８６】

本明細書で使用される場合、「ＭＡＣＦ１」とは、ＭＡＣＦ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＡＣＦ１遺伝子は、微小管アクチン架橋因子１タンパク質をコードする。ＭＡＣＦ１はまた、ＡＢＰ６２０、ＡＣＦ７、ＬＩＳ９、Ｌｎｃ－ＰＭＩＦ、ＭＡＣＦ、及びＯＦＣ４として既知である。一部の実施形態では、ＭＡＣＦ１遺伝子は、ヒトＭＡＣＦ１である。例示的なＭＡＣＦ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３４９９によって表される。例示的なＭＡＣＦ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２０９０によって表される。ＭＡＣＦ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６２２２によって表される。

【０２８７】

本明細書で使用される場合、「ＭＹＨ９」とは、ＭＹＨ９　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＹＨ９遺伝子は、ミオシン重鎖９タンパク質をコードする。ＭＹＨ９はまた、ＢＤＰＬＴ６、ＤＦＮＡ１７、ＥＰＳＴＳ、ＦＴＮＳ、ＭＡＴＩＮＳ、ＭＨＡ、ＮＭＨＣ－ＩＩ－Ａ、ＮＭＭＨＣ－ＩＩＡ、及びＮＭＭＨＣＡとして既知である。一部の実施形態では、ＭＹＨ９遺伝子は、ヒトＭＹＨ９である。例示的なＭＹＨ９遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４６２７によって表される。例示的なＭＹＨ９　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２４７３によって表される。ＭＹＨ９ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２４６４によって表される。

【０２８８】
本明細書で使用される場合、「ＮＲＡＰ」とは、ＮＲＡＰ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＮＲＡＰ遺伝子は、ネブリン関連アンカータンパク質タンパク質をコードする。ＮＲＡＰはまた、Ｎ－ＲＡＰとして既知である。一部の実施形態では、ＮＲＡＰ遺伝子は、ヒトＮＲＡＰである。例示的なＮＲＡＰ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４８９２によって表される。例示的なＮＲＡＰ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６１７５によって表される。ＮＲＡＰポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６１６６によって表される。
【０２８９】
本明細書で使用される場合、「ＲＢＭ２０」とは、ＲＢＭ２０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＢＭ２０遺伝子は、ＲＮＡ結合モチーフタンパク質２０タンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＲＢＭ２０遺伝子は、ヒトＲＢＭ２０である。例示的なＲＢＭ２０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２８２９９６によって表される。例示的なＲＢＭ２０　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１３４３６３によって表される。ＲＢＭ２０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１２７８３５によって表される。
【０２９０】
本明細書で使用される場合、「ＳＰＩＣＥ１」とは、ＳＰＩＣＥ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＰＩＣＥ１遺伝子は、紡錘体及び中心小体関連タンパク質１タンパク質をコードする。ＳＰＩＣＥ１はまた、ＣＣＤＣ５２及びＳＰＩＣＥとして既知である。一部の実施形態では、ＳＰＩＣＥ１遺伝子は、ヒトＳＰＩＣＥ１である。例示的なＳＰＩＣＥ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１５２１８５によって表される。例示的なＳＰＩＣＥ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４４７１８によって表される。ＳＰＩＣＥ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６５３３１９によって表される。
【０２９１】
本明細書で使用される場合、「ＴＡＣＣ２」とは、ＴＡＣＣ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＡＣＣ２遺伝子は、形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質２タンパク質をコードする。ＴＡＣＣ２はまた、ＡＺＵ－１及びＥＣＴＡＣＣとして既知である。一部の実施形態では、ＴＡＣＣ２遺伝子は、ヒトＴＡＣＣ２である。例示的なＴＡＣＣ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０５７９によって表される。例示的なＴＡＣＣ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６９９７によって表される。ＴＡＣＣ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００８９２８によって表される。
【０２９２】
本明細書で使用される場合、「ＶＴＩ１Ａ」とは、ＶＴＩ１Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＶＴＩ１Ａ遺伝子は、ｔ－ＳＮＡＲＥとの相互作用を介する小胞輸送１Ａタンパク質をコードする。ＶＴＩ１Ａはまた、ＭＭＤＳ３、ＭＶｔｉ１、ＶＴＩ１ＲＰ２、及びＶｔｉ１－ｒｐ２として既知である。一部の実施形態では、ＶＴＩ１Ａ遺伝子は、ヒトＶＴＩ１Ａである。例示的なＶＴＩ１Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１４３１８７によって表される。例示的なＶＴＩ１Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４５２０６によって表される。ＶＴＩ１Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６６０２０７によって表される。
【０２９３】
本明細書で使用される場合、「ＷＡＣ」とは、ＷＡＣ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＷＡＣ遺伝子は、コイルドコイルを有するＷＷドメイン含有アダプタータンパク質をコードする。ＷＡＣはまた、ＢＭ－０１６、ＤＥＳＳＨ、ＰＲＯ１７４１、及びＷｗｐ４として既知である。一部の実施形態では、ＷＡＣ遺伝子は、ヒトＷＡＣである。例示的なＷＡＣ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５１３２２によって表される。例示的なＷＡＣ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１６６２８によって表

される。ＷＡＣポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５７７１２によって表される。

【０２９４】

本明細書で使用される場合、「ＷＡＲＳ」とは、ＷＡＲＳ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＷＡＲＳ遺伝子は、トリプトファニルｔＲＮＡシンテターゼタンパク質をコードする。ＷＡＲＳはまた、ＴｒｐＲＳ、ＷＲＳ、及びＷａｒｓ１として既知である。一部の実施形態では、ＷＡＲＳ遺伝子は、ヒトＷＡＲＳである。例示的なＷＡＲＳ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７４５３によって表される。例示的なＷＡＲＳ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４１８４によって表される。ＷＡＲＳポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４１７５によって表される。

【０２９５】

本明細書で使用される場合、「ＺＭＹＭ４」とは、ＺＭＹＭ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＺＭＹＭ４遺伝子は、亜鉛フィンガーＭＹＭ型含有４タンパク質をコードする。ＺＭＹＭ４はまた、ＣＤＩＲ、ＭＹＭ、ＺＮＦ１９８Ｌ３、及びＺＮＦ２６２として既知である。一部の実施形態では、ＺＭＹＭ４遺伝子は、ヒトＺＭＹＭ４である。例示的なＺＭＹＭ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９２０２によって表される。例示的なＺＭＹＭ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５０９５によって表される。ＺＭＹＭ４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５０８６によって表される。

【０２９６】

一部の態様では、ＦＧＦＲ３の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０２９７】

一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、ＦＧＦＲ３の少なくとも一部分と、ＣＣＴ５、ＣＮＯＴ４、ＴＮＩＰ２、ＩＧＨ、ＴＡＣＣ３、ＡＤＤ１、又はＷＨＳＣ１の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３融合核酸分子は、ＦＧＦＲ３－ＣＣＴ５、ＦＧＦＲ３－ＣＮＯＴ４、ＦＧＦＲ３－ＴＮＩＰ２、ＦＧＦＲ３－ＡＤＤ１、ＦＧＦＲ３－ＩＧＨ、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、又はＦＧＦＲ３－ＷＨＳＣ１から選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＦＧＦＲ３融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０２９８】

本明細書で使用される場合、「ＣＣＴ５」とは、ＣＣＴ５　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＣＴ５遺伝子は、シャペロニン含有ＴＣＰ１サブユニット５タンパク質をコードする。ＣＣＴ５はまた、ＣＣＴ－イプシロン、ＣＣＴＥ、ＨＥＬ－Ｓ－６９、ＰＮＡＳ－１０２、及びＴＣＰ－１－イプシロンとして既知である。一部の実施形態では、ＣＣＴ５遺伝子は、ヒトＣＣＴ５である。例示的なＣＣＴ５遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２９４８によって表される。例示的なＣＣＴ５　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２０７３によって表される。ＣＣＴ５ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６２０５によって表される。

【０２９９】

本明細書で使用される場合、「ＣＮＯＴ４」とは、ＣＮＯＴ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＮＯＴ４遺伝子は、ＣＣＲ４－ＮＯＴ転写複合体サブユニット４タンパク質をコードする。ＣＮＯＴ４はまた、ＣＬＯＮＥ２４３、ＮＯＴ４、及びＮＯＴ４Ｈとして既知である。一部の実施形態では、ＣＮＯＴ４遺伝子は、ヒトＣＮＯＴ４である。例示的なＣＮＯＴ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４８５０によって表される。例示的なＣＮＯＴ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１３３１６によって表される。ＣＮＯＴ４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３７４４８によって表される。

【０３００】
本明細書で使用される場合、「ＴＮＩＰ２」とは、ＴＮＩＰ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＮＩＰ２遺伝子は、ＴＮＦＡＩＰ３相互作用タンパク質２タンパク質をコードする。ＴＮＩＰ２はまた、ＡＢＩＮ２、ＦＬＩＰ１、及びＫＬＩＰとして既知である。一部の実施形態では、ＴＮＩＰ２遺伝子は、ヒトＴＮＩＰ２である。例示的なＴＮＩＰ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７９１５５によって表される。例示的なＴＮＩＰ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２４３０９によって表される。ＴＮＩＰ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０７７２８５によって表される。
【０３０１】
本明細書で使用される場合、「ＩＧＨ」とは、ＩＧＨ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＩＧＨ遺伝子は、免疫グロブリン重鎖遺伝子座タンパク質をコードする。ＩＧＨはまた、ＩＧＤ１、ＩＧＨとして既知である。１＠、ＩＧＨ＠、ＩＧＨＤ＠、ＩＧＨＤＹ１、ＩＧＨＪ、ＩＧＨＪ＠、ＩＧＨＶ、及びＩＧＨＶ＠として既知である。一部の実施形態では、ＩＧＨ遺伝子は、ヒトＩＧＨである。例示的なＩＧＨ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３４９２によって表される。例示的なＩＧＨ　ＤＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＧ＿００１０１９によって表される。
【０３０２】
本明細書で使用される場合、「ＴＡＣＣ３」とは、ＴＡＣＣ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＡＣＣ３遺伝子は、形質転換酸性コイルドコイル含有タンパク質３タンパク質をコードする。ＴＡＣＣ３はまた、ＥＲＩＣ－１、ＥＲＩＣ１、Ｔａｃｃ４、及びｍａｓｋｉｎとして既知である。一部の実施形態では、ＴＡＣＣ３遺伝子は、ヒトＴＡＣＣ３である。例示的なＴＡＣＣ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０４６０によって表される。例示的なＴＡＣＣ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６３４２によって表される。ＴＡＣＣ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６３３３によって表される。
【０３０３】
本明細書で使用される場合、「ＡＤＤ１」とは、ＡＤＤ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＤＤ１遺伝子は、アデュシング１タンパク質をコードする。ＡＤＤ１はまた、ＡＤＤＡとして既知である。一部の実施形態では、ＡＤＤ１遺伝子は、ヒトＡＤＤ１である。例示的なＡＤＤ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１１８によって表される。例示的なＡＤＤ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１９によって表される。ＡＤＤ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１１０によって表される。
【０３０４】
本明細書で使用される場合、「ＷＨＳＣ１」とは、ＷＨＳＣ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＷＨＳＣ１遺伝子は、ウォルフ－ヒルショルン症候群候補１タンパク質をコードする。ＷＨＳＣ１はまた、ＫＭＴ３Ｆ、ＫＭＴ３Ｇ、ＭＭＳＥＴ、ＲＥＩＩＢＰ、ＴＲＸ５、ＷＨＳ、及びＮＳＤ２として既知である。一部の実施形態では、ＷＨＳＣ１遺伝子は、ヒトＷＨＳＣ１である。例示的なＷＨＳＣ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７４６８によって表される。例示的なＷＨＳＣ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１３３３３０によって表される。ＷＨＳＣ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿５７９８７７によって表される。
【０３０５】
一部の態様では、ＭＥＴの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＭＥＴ融合核酸分子が、本明細書で提供される。
【０３０６】
一部の実施形態では、ＭＥＴ融合核酸分子は、ＭＥＴの少なくとも一部分と、ＬＤＨＡ、ＣＮＴＮＡＰ２、ＨＢＰ１、ＳＮＲＮＰ７０、ＣＡＰＺＡ２、又はＳＴ７の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＭＥＴ融合核酸分子は、ＭＥＴ－ＬＤ

ＨＡ、ＣＮＴＮＡＰ２－ＭＥＴ、ＨＢＰ１－ＭＥＴ、ＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ、ＭＥＴ－ＣＡＰＺＡ２、又はＳＴ７－ＭＥＴから選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＭＥＴ融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０３０７】

本明細書で使用される場合、「ＬＤＨＡ」とは、ＬＤＨＡ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＬＤＨＡ遺伝子は、乳酸デヒドロゲナーゼＡタンパク質をコードする。ＬＤＨＡはまた、ＧＳＤ１１、ＨＥＬ－Ｓ－１３３Ｐ、ＬＤＨＭ、及びＰＩＧ１９として既知である。一部の実施形態では、ＬＤＨＡ遺伝子は、ヒトＬＤＨＡである。例示的なＬＤＨＡ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３９３９によって表される。例示的なＬＤＨＡ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５５６６によって表される。ＬＤＨＡポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５５５７によって表される。

【０３０８】

本明細書で使用される場合、「ＣＮＴＮＡＰ２」とは、ＣＮＴＮＡＰ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＮＴＮＡＰ２遺伝子は、コンタクチン関連タンパク質２タンパク質をコードする。ＣＮＴＮＡＰ２はまた、ＡＵＴＳ１５、ＣＡＳＰＲ２、ＣＤＦＥ、ＮＲＸＮ４、及びＰＴＨＳＬ１として既知である。一部の実施形態では、ＣＮＴＮＡＰ２遺伝子は、ヒトＣＮＴＮＡＰ２である。例示的なＣＮＴＮＡＰ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２６０４７によって表される。例示的なＣＮＴＮＡＰ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４１４１によって表される。ＣＮＴＮＡＰ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５４８６０によって表される。

【０３０９】

本明細書で使用される場合、「ＨＢＰ１」とは、ＨＢＰ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＨＢＰ１遺伝子は、ＨＭＧボックス転写因子１タンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＨＢＰ１遺伝子は、ヒトＨＢＰ１である。例示的なＨＢＰ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２６９５９によって表される。例示的なＨＢＰ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２２５７によって表される。ＨＢＰ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６３８９によって表される。

【０３１０】

本明細書で使用される場合、「ＳＮＲＮＰ７０」とは、ＳＮＲＮＰ７０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＮＲＮＰ７０遺伝子は、核内低分子リボ核タンパク質Ｕ１サブユニット７０タンパク質をコードする。ＳＮＲＮＰ７０はまた、ＲＮＰＵ１Ｚ、ＲＰＵ１、ＳＮＲＰ７０、Ｓｎｐ１、Ｕ１－７０Ｋ、Ｕ１７０Ｋ、Ｕ１ＡＰ、及びＵ１ＲＮＰとして既知である。一部の実施形態では、ＳＮＲＮＰ７０遺伝子は、ヒトＳＮＲＮＰ７０である。例示的なＳＮＲＮＰ７０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６６２５によって表される。例示的なＳＮＲＮＰ７０　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３０８９によって表される。ＳＮＲＮＰ７０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３０８０によって表される。

【０３１１】

本明細書で使用される場合、「ＣＡＰＺＡ２」とは、ＣＡＰＺＡ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＡＰＺＡ２遺伝子は、筋肉Ｚ線のキャッピングアクチンタンパク質サブユニットアルファ２タンパク質をコードする。ＣＡＰＺＡ２はまた、ＣＡＰＰＡ２及びＣＡＰＺとして既知である。一部の実施形態では、ＣＡＰＺＡ２遺伝子は、ヒトＣＡＰＺＡ２である。例示的なＣＡＰＺＡ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８３０によって表される。例示的なＣＡＰＺＡ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６１３６によって表される。ＣＡＰＺＡ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６１２７によって表される。

【０３１２】
本明細書で使用される場合、「ＳＴ７」とは、ＳＴ７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＴ７遺伝子は、腫瘍形成能の抑制７タンパク質をコードする。ＳＴ７はまた、ＥＴＳ７ｑ、ＦＡＭ４Ａ、ＦＡＭ４Ａ１、ＨＥＬＧ、ＲＡＹ１、ＳＥＮ４、及びＴＳＧ７として既知である。一部の実施形態では、ＳＴ７遺伝子は、ヒトＳＴ７である。例示的なＳＴ７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７９８２によって表される。例示的なＳＴ７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８４１２によって表される。ＳＴ７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６０８８２によって表される。
【０３１３】
一部の態様では、ＮＴＲＫ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＮＴＲＫ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。
【０３１４】
一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合核酸分子は、ＮＴＲＫ１の少なくとも一部分と、ＭＥＦ２Ｄの少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合核酸分子は、ＮＴＲＫ１－ＭＥＦ２Ｄ融合核酸分子であり、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＮＴＲＫ１融合核酸分子は、本明細書、並びに／又は表２及び６、並びに／又は本明細書での実施例に記載される。
【０３１５】
本明細書で使用される場合、「ＭＥＦ２Ｄ」とは、ＭＥＦ２Ｄ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＥＦ２Ｄ遺伝子は、筋細胞エンハンサー因子２Ｄタンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＭＥＦ２Ｄ遺伝子は、ヒトＭＥＦ２Ｄである。例示的なＭＥＦ２Ｄ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号４２０９によって表される。例示的なＭＥＦ２Ｄ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５９２０によって表される。ＭＥＦ２Ｄポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５９１１によって表される。
【０３１６】
一部の態様では、ＲＡＦ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＲＡＦ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。
【０３１７】
一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合核酸分子は、ＲＡＦ１の少なくとも一部分と、ＰＯＣ１Ａ、ＳＹＮ２、ＴＲＡＫ１、又はＺＦＹＶＥ２０の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合核酸分子は、ＰＯＣ１Ａ－ＲＡＦ１、ＳＹＮ２－ＲＡＦ１、ＺＦＹＶＥ２０－ＲＡＦ１、又はＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１から選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＲＡＦ１融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。
【０３１８】
本明細書で使用される場合、「ＰＯＣ１Ａ」とは、ＰＯＣ１Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＯＣ１Ａ遺伝子は、ＰＯＣ１中心子タンパク質Ａタンパク質をコードする。ＰＯＣ１Ａはまた、ＰＩＸ２、ＳＯＦＴ、及びＷＤＲ５１Ａとして既知である。一部の実施形態では、ＰＯＣ１Ａ遺伝子は、ヒトＰＯＣ１Ａである。例示的なＰＯＣ１Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２５８８６によって表される。例示的なＰＯＣ１Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１５４２６によって表される。ＰＯＣ１Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５６２４１によって表される。
【０３１９】
本明細書で使用される場合、「ＳＹＮ２」とは、ＳＹＮ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＹＮ２遺伝子は、シナプシンＩＩタンパク質をコードする。ＳＹＮ２はまた、ＳＹＮＩＩとして既知である。一部の実施形態では、ＳＹＮ２遺伝子は、ヒトＳＹＮ２である。例示的なＳＹＮ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６８５４

によって表される。例示的なＳＹＮ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３１７８によって表される。ＳＹＮ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３１６９によって表される。

【０３２０】

本明細書で使用される場合、「ＴＲＡＫ１」とは、ＴＲＡＫ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＲＡＫ１遺伝子は、輸送キネシンタンパク質１タンパク質をコードする。ＴＲＡＫ１はまた、ＤＥＥ６８、ＥＩＥＥ６８、ＭＩＬＴ１、及びＯＩＰ１０６として既知である。一部の実施形態では、ＴＲＡＫ１遺伝子は、ヒトＴＲＡＫ１である。例示的なＴＲＡＫ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２９０６によって表される。例示的なＴＲＡＫ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４９６５によって表される。ＴＲＡＫ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５７８０によって表される。

【０３２１】

本明細書で使用される場合、「ＺＦＹＶＥ２０」とは、ＺＦＹＶＥ２０　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＺＦＹＶＥ２０遺伝子は、ラベノシン－５タンパク質をコードする。ＺＦＹＶＥ２０はまた、ラベノシン－５及びＲＢＳＮとして既知である。一部の実施形態では、ＺＦＹＶＥ２０遺伝子は、ヒトＺＦＹＶＥ２０である。例示的なＺＦＹＶＥ２０遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６４１４５によって表される。例示的なＺＦＹＶＥ２０　ｍＲＮＡ配列はＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２２３４０によって表される。ＺＦＹＶＥ２０ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０７１７３５によって表される。

【０３２２】

一部の態様では、ＲＥＴの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＲＥＴ融合核酸分子が、本明細書で提供される。

【０３２３】

一部の実施形態では、ＲＥＴ融合核酸分子は、ＲＥＴの少なくとも一部分と、ＡＤＣＹ１、ＮＰＹ４Ｒ、ＰＡＷＲ、ＡＬＯＸ５、ＡＲＩＤ５Ｂ、ＤＨＸ３２、ＰＤＥ５Ａ、ＺＮＦ３６５、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２、ＧＰＨＮ、ＮＣＯＡ４、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ、ＫＩＡＡ１２１７、ＣＣＤＣ６、ＥＲＣ１、ＫＩＦ５Ｂ、ＴＲＩＭ２４、又はＶＣＬの少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＲＥＴ融合核酸分子は、ＲＥＴ－ＡＤＣＹ１、ＲＥＴ－ＮＰＹ４Ｒ、ＲＥＴ－ＰＡＷＲ、ＡＬＯＸ５－ＲＥＴ、ＡＲＩＤ５Ｂ－ＲＥＴ、ＤＨＸ３２－ＲＥＴ、ＰＤＥ５Ａ－ＲＥＴ、ＺＮＦ３６５－ＲＥＴ、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２、ＲＥＴ－ＧＰＨＮ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＲＡＳＧＥＦ１Ａ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ、又はＶＣＬ－ＲＥＴから選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＲＥＴ融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。

【０３２４】

本明細書で使用される場合、「ＡＤＣＹ１」とは、ＡＤＣＹ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＤＣＹ１遺伝子は、アデニル酸シクラーゼ１タンパク質をコードする。ＡＤＣＹ１はまた、ＡＣ１及びＤＦＮＢ４４として既知である。一部の実施形態では、ＡＤＣＹ１遺伝子は、ヒトＡＤＣＹ１である。例示的なＡＤＣＹ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０７によって表される。例示的なＡＤＣＹ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２１１１６によって表される。ＡＤＣＹ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６６９３９によって表される。

【０３２５】

本明細書で使用される場合、「ＮＰＹ４Ｒ」とは、ＮＰＹ４Ｒ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＮＰＹ４Ｒ遺伝子は、ニューロペプチドＹ受容体Ｙ４タンパク質をコードする。ＮＰＹ４Ｒはまた、ＮＰＹ４－Ｒ、ＰＰ１、ＰＰＹＲ１、及びＹ

４として既知である。一部の実施形態では、ＮＰＹ４Ｒ遺伝子は、ヒトＮＰＹ４Ｒである。例示的なＮＰＹ４Ｒ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５４０によって表される。例示的なＮＰＹ４Ｒ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５９７２によって表される。ＮＰＹ４Ｒポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５９６３によって表される。

【０３２６】

本明細書で使用される場合、「ＰＡＷＲ」とは、ＰＡＷＲ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＡＷＲ遺伝子は、アポトーシス促進ＷＴ１調節タンパク質をコードする。ＰＡＷＲはまた、ＰＡＲ４及びＰａｒ－４として既知である。一部の実施形態では、ＰＡＷＲ遺伝子は、ヒトＰＡＷＲである。例示的なＰＡＷＲ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５０７４によって表される。例示的なＰＡＷＲ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２５８３によって表される。ＰＡＷＲポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２５７４によって表される。

【０３２７】

本明細書で使用される場合、「ＡＬＯＸ５」とは、ＡＬＯＸ５　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＬＯＸ５遺伝子は、アラキドン酸５－リポキシゲナーゼタンパク質をコードする。ＡＬＯＸ５はまた、５－ＬＯ、５－ＬＯＸ、５ＬＰＧ、及びＬＯＧ５として既知である。一部の実施形態では、ＡＬＯＸ５遺伝子は、ヒトＡＬＯＸ５である。例示的なＡＬＯＸ５遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２４０によって表される。例示的なＡＬＯＸ５　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００６９８によって表される。ＡＬＯＸ５ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００６８９によって表される。

【０３２８】

本明細書で使用される場合、「ＡＲＩＤ５Ｂ」とは、ＡＲＩＤ５Ｂ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＲＩＤ５Ｂ遺伝子は、ＡＴリッチ相互作用ドメイン５Ｂタンパク質をコードする。ＡＲＩＤ５Ｂはまた、５　ＤＥＳＲＴ、ＭＲＦ－２、及びＭＲＦ２として既知である。一部の実施形態では、ＡＲＩＤ５Ｂ遺伝子は、ヒトＡＲＩＤ５Ｂである。例示的なＡＲＩＤ５Ｂ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８４１５９によって表される。例示的なＡＲＩＤ５Ｂ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２１９９によって表される。ＡＲＩＤ５Ｂポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿１１５５７５によって表される。

【０３２９】

本明細書で使用される場合、「ＤＨＸ３２」とは、ＤＨＸ３２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＤＨＸ３２遺伝子は、ＤＥＡＨボックスヘリカーゼ３２タンパク質をコードする。ＤＨＸ３２はまた、ＤＤＸ３２及びＤＨＬＰ１として既知である。一部の実施形態では、ＤＨＸ３２遺伝子は、ヒトＤＨＸ３２である。例示的なＤＨＸ３２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５７６０によって表される。例示的なＤＨＸ３２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８１８０によって表される。ＤＨＸ３２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６０６５０によって表される。

【０３３０】

本明細書で使用される場合、「ＰＤＥ５Ａ」とは、ＰＤＥ５Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＰＤＥ５Ａ遺伝子は、ホスホジエステラーゼ５Ａタンパク質をコードする。ＰＤＥ５Ａはまた、ＣＧＢ－ＰＤＥ、ＣＮ５Ａ、及びＰＤＥ５として既知である。一部の実施形態では、ＰＤＥ５Ａ遺伝子は、ヒトＰＤＥ５Ａである。例示的なＰＤＥ５Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８６５４によって表される。例示的なＰＤＥ５Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０８３によって表される。ＰＤＥ５Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０７４によって表される。

【０３３１】

本明細書で使用される場合、「ＺＮＦ３６５」とは、ＺＮＦ３６５　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＺＮＦ３６５遺伝子は、亜鉛フィンガータンパク質３６５タンパク質をコードする。ＺＮＦ３６５はまた、Ｓｕ４８、ＵＡＮ、及びＺＮＦ３６５Ｄとして既知である。一部の実施形態では、ＺＮＦ３６５遺伝子は、ヒトＺＮＦ３６５である。例示的なＺＮＦ３６５遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２８９１によって表される。例示的なＺＮＦ３６５　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１４９５１によって表される。ＺＮＦ３６５ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０５５７６６によって表される。

【０３３２】

本明細書で使用される場合、「ＢＡＩＡＰ２Ｌ１」とは、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＢＡＩＡＰ２Ｌ１遺伝子は、ＢＡＲ／ＩＭＤドメイン含有アダプタータンパク質２様１タンパク質をコードする。ＢＡＩＡＰ２Ｌ１はまた、ＩＲＴＫＳとして既知である。一部の実施形態では、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１遺伝子は、ヒトＢＡＩＡＰ２Ｌ１である。例示的なＢＡＩＡＰ２Ｌ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５９７１によって表される。例示的なＢＡＩＡＰ２Ｌ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８８４２によって表される。ＢＡＩＡＰ２Ｌ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６１３３０によって表される。

【０３３３】

本明細書で使用される場合、「ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２」とは、ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２遺伝子は、コンドロイチン硫酸Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ２タンパク質をコードする。ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２はまた、ＣＨＧＮ２、ＣｈＧｎ－２、ＧＡＬＮＡＣＴ－２、ＧＡＬＮＡＣＴ２、ＰＲＯ００８２、及びベータ４ＧａｌＮＡｃＴとして既知である。一部の実施形態では、ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２遺伝子は、ヒトＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２である。例示的なＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５４５４によって表される。例示的なＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８５９０によって表される。ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６１０６０によって表される。

【０３３４】

本明細書で使用される場合、「ＧＰＨＮ」とは、ＧＰＨＮ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＰＨＮ遺伝子は、ゲフィリンタンパク質をコードする。ＧＰＨＮはまた、ＧＥＰＨ、ＧＰＨ、ＧＰＨＲＹＮ、ＨＫＰＸ１、及びＭＯＣＯＤＣとして既知である。一部の実施形態では、ＧＰＨＮ遺伝子は、ヒトＧＰＨＮである。例示的なＧＰＨＮ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０２４３によって表される。例示的なＧＰＨＮ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０８０６によって表される。ＧＰＨＮポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５８５７によって表される。

【０３３５】

本明細書で使用される場合、「ＮＣＯＡ４」とは、ＮＣＯＡ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＮＣＯＡ４遺伝子は、核内受容体コアクチベーター４タンパク質をコードする。ＮＣＯＡ４はまた、ＡＲＡ７０、ＥＬＥ１、ＰＴＣ３、及びＲＦＧとして既知である。一部の実施形態では、ＮＣＯＡ４遺伝子は、ヒトＮＣＯＡ４である。例示的なＮＣＯＡ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８０３１によって表される。例示的なＮＣＯＡ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５４３７によって表される。ＮＣＯＡ４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５４２８によって表される。

【０３３６】

本明細書で使用される場合、「ＲＡＳＧＥＦ１Ａ」とは、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＡＳＧＥＦ１Ａ遺伝子は、ＲａｓＧＥＦドメインファミリーメンバー１Ａタンパク質をコードする。ＲＡＳＧＥＦ１Ａはまた、Ｃ

Ｇ４８５３として既知である。一部の実施形態では、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ遺伝子は、ヒトＲＡＳＧＥＦ１Ａである。例示的なＲＡＳＧＥＦ１Ａ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２２１００２によって表される。例示的なＲＡＳＧＥＦ１Ａ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４５３１３によって表される。ＲＡＳＧＥＦ１Ａポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６６０３５６によって表される。

【０３３７】

本明細書で使用される場合、「ＣＣＤＣ６」とは、ＣＣＤＣ６　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＣＣＤＣ６遺伝子は、コイルドコイルドメイン含有６タンパク質をコードする。ＣＣＤＣ６はまた、Ｄ１０Ｓ１７０、Ｈ４、ＰＴＣ、ＴＰＣ、及びＴＳＴ１として既知である。一部の実施形態では、ＣＣＤＣ６遺伝子は、ヒトＣＣＤＣ６である。例示的なＣＣＤＣ６遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８０３０によって表される。例示的なＣＣＤＣ６　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５４３６によって表される。ＣＣＤＣ６ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００５４２７によって表される。

【０３３８】

本明細書で使用される場合、「ＥＲＣ１」とは、ＥＲＣ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＲＣ１遺伝子は、コイルドコイルドメイン含有６タンパク質をコードする。ＥＲＣ１はまた、Ｃａｓｔ２、ＥＬＫＳ、ＥＲＣ－１、及びＲＡＢ６ＩＰ２として既知である。一部の実施形態では、ＥＲＣ１遺伝子は、ヒトＥＲＣ１である。例示的なＥＲＣ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２３０８５によって表される。例示的なＥＲＣ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１７８０３９によって表される。ＥＲＣ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿８２９８８３によって表される。

【０３３９】

本明細書で使用される場合、「ＫＩＡＡ１２１７」とは、ＫＩＡＡ１２１７　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＩＡＡ１２１７遺伝子は、ＫＩＡＡ１２１７タンパク質をコードする。ＫＩＡＡ１２１７はまた、ＥＴＬ４及びＳＫＴとして既知である。一部の実施形態では、ＫＩＡＡ１２１７遺伝子は、ヒトＫＩＡＡ１２１７である。例示的なＫＩＡＡ１２１７遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５６２４３によって表される。例示的なＫＩＡＡ１２１７　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１９５９０によって表される。ＫＩＡＡ１２１７ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６２５３６によって表される。

【０３４０】

本明細書で使用される場合、「ＫＩＦ５Ｂ」とは、ＫＩＦ５Ｂ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＫＩＦ５Ｂ遺伝子は、キネシンファミリーメンバー５Ｂタンパク質をコードする。ＫＩＦ５Ｂはまた、ＨＥＬ－Ｓ－６１、ＫＩＮＨ、ＫＮＳ、ＫＮＳ１、及びＵＫＨＣとして既知である。一部の実施形態では、ＫＩＦ５Ｂ遺伝子は、ヒトＫＩＦ５Ｂである。例示的なＫＩＦ５Ｂ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号３７９９によって表される。例示的なＫＩＦ５Ｂ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４５２１によって表される。ＫＩＦ５Ｂポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４５１２によって表される。

【０３４１】

本明細書で使用される場合、「ＴＲＩＭ２４」とは、ＴＲＩＭ２４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＲＩＭ２４遺伝子は、三要素モチーフ含有２４タンパク質をコードする。ＴＲＩＭ２４はまた、ＰＴＣ６、ＴＦ１Ａ、ＴＩＦ１、ＲＮＦ８２、ＴＩＦ１Ａ、ｈＴＩＦ１、及びＴＩＦ１ＡＬＰＨＡとして既知である。一部の実施形態では、ＴＲＩＭ２４遺伝子は、ヒトＴＲＩＭ２４遺伝子である。例示的なＴＲＩＭ２４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号８８０５によって表される。例示的なＴＲＩＭ２４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３８５２によって表される。ＴＲＩＭ２４ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３８４３によって

表される。
【０３４２】
本明細書で使用される場合、「ＶＣＬ」とは、ＶＣＬ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＶＣＬ遺伝子は、ビンキュリンタンパク質をコードする。ＶＣＬはまた、ＣＭＤ１Ｗ、ＣＭＨ１５、ＨＥＬ１１４、ＭＶ、及びＭＶＣＬとして既知である。一部の実施形態では、ＶＣＬ遺伝子は、ヒトＶＣＬ遺伝子である。例示的なＶＣＬ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７４１４によって表される。例示的なＶＣＬ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３３７３によって表される。ＶＣＬポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３３６４によって表される。
【０３４３】
一部の態様では、ＲＯＳ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＲＯＳ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。
【０３４４】
一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合核酸分子は、ＲＯＳ１の少なくとも一部分と、ＡＢＲ、ＡＳＣＣ３、ＥＬＯＶＬ４、ＱＫＩ、ＲＥＶ３Ｌ、ＭＥＤ２３、ＳＬＣ３０Ａ８、ＳＬＣ３８Ａ１１、ＴＬＮ１、ＳＬＣ２６Ａ２、ＳＹＮＧＲ１、ＥＺＲ、ＧＯＰＣ、ＭＹＯ５Ｃ、ＴＰＤ５２Ｌ１、又はＴＲＰＣ６の少なくとも一部分と、を含む。例えば、一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合核酸分子は、ＲＯＳ１－ＡＢＲ、ＲＯＳ１－ＡＳＣＣ３、ＲＯＳ１－ＥＬＯＶＬ４、ＲＯＳ１－ＱＫＩ、ＲＯＳ１－ＲＥＶ３Ｌ、ＭＥＤ２３－ＲＯＳ１、ＳＬＣ３０Ａ８－ＲＯＳ１、ＳＬＣ３８Ａ１１－ＲＯＳ１、ＴＬＮ１－ＲＯＳ１、ＲＯＳ１－ＳＬＣ２６Ａ２、ＲＯＳ１－ＳＹＮＧＲ１、ＲＯＳ１－ＴＲＰＣ６、ＥＺＲ－ＲＯＳ１、ＧＯＰＣ－ＲＯＳ１、ＭＹＯ５Ｃ－ＲＯＳ１、又はＲＯＳ１－ＴＰＤ５２Ｌ１から選択され、遺伝子の順序は、５’から３’方向である。例示的かつ非限定的なＲＯＳ１融合核酸分子は、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載される。
【０３４５】
本明細書で使用される場合、「ＡＢＲ」とは、ＡＢＲ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＢＲ遺伝子は、ＲｈｏＧＥＦ及びＧＴＰアーゼのＡＢＲアクチベータータンパク質をコードする。ＡＢＲはまた、ＭＤＢとして既知である。一部の実施形態では、ＡＢＲ遺伝子は、ヒトＡＢＲ遺伝子である。例示的なＡＢＲ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号２９によって表される。例示的なＡＢＲ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０９２によって表される。ＡＢＲポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０８３によって表される。
【０３４６】
本明細書で使用される場合、「ＡＳＣＣ３」とは、ＡＳＣＣ３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＡＳＣＣ３遺伝子は、活性化シグナルコインテグレータ１複合体サブユニット３タンパク質をコードする。ＡＳＣＣ３はまた、ＡＳＣ１ｐ２００、ＨＥＬＩＣ１、及びＲＮＡＨとして既知である。一部の実施形態では、ＡＳＣＣ３遺伝子は、ヒトＡＳＣＣ３遺伝子である。例示的なＡＳＣＣ３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１０９７３によって表される。例示的なＡＳＣＣ３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６８２８によって表される。ＡＳＣＣ３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６８１９によって表される。
【０３４７】
本明細書で使用される場合、「ＥＬＯＶＬ４」とは、ＥＬＯＶＬ４　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＬＯＶＬ４遺伝子は、ＥＬＯＶＬ脂肪酸エロンガーゼ４タンパク質をコードする。ＥＬＯＶＬ４はまた、ＡＤＭＤ、ＣＴ１１８、ＩＳＱＭＲ、ＳＣＡ３４、ＳＴＧＤ２、及びＳＴＧＤ３として既知である。一部の実施形態では、ＥＬＯＶＬ４遺伝子は、ヒトＥＬＯＶＬ４遺伝子である。例示的なＥＬＯＶＬ４遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号６７８５によって表される。例示的なＥＬＯＶＬ４　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２２７２６によって表される。ＥＬＯＶＬ４ポリペプ

チドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０７３５６３によって表される。

【０３４８】

本明細書で使用される場合、「ＱＫＩ」とは、ＱＫＩ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＱＫＩ遺伝子は、ＱＫＩ　ＫＨドメイン含有ＲＮＡ結合タンパク質をコードする。ＱＫＩはまた、Ｈｑｋ、ＱＫ、ＱＫ１、ＱＫ３、及びｈｑｋＩとして既知である。一部の実施形態では、ＱＫＩ遺伝子は、ヒトＱＫＩ遺伝子である。例示的なＱＫＩ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９４４４によって表される。例示的なＱＫＩ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６７７５によって表される。ＱＫＩポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６７６６によって表される。

【０３４９】

本明細書で使用される場合、「ＲＥＶ３Ｌ」とは、ＲＥＶ３Ｌ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＲＥＶ３Ｌ遺伝子は、ＲＥＶ３様ＤＮＡ指向性ポリメラーゼゼータ触媒サブユニットタンパク質をコードする。ＲＥＶ３Ｌはまた、ＰＯＬＺ及びＲＥＶ３として既知である。一部の実施形態では、ＲＥＶ３Ｌ遺伝子は、ヒトＲＥＶ３Ｌ遺伝子である。例示的なＲＥＶ３Ｌ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５９８０によって表される。例示的なＲＥＶ３Ｌ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００２９１２によって表される。ＲＥＶ３Ｌポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２９０３によって表される。

【０３５０】

本明細書で使用される場合、「ＭＥＤ２３」とは、ＭＥＤ２３　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＥＤ２３遺伝子は、ＭＥＤ２３様ＤＮＡ指向性ポリメラーゼゼータ触媒サブユニットタンパク質をコードする。ＭＥＤ２３はまた、ＡＲＣ１３０、ＣＲＳＰ１３０、ＣＲＳＰ１３３、ＣＲＳＰ３、ＤＲＩＰ１３０、ＭＲＴ１８、ＳＵＲ－２、及びＳＵＲ２として既知である。一部の実施形態では、ＭＥＤ２３遺伝子は、ヒトＭＥＤ２３遺伝子である。例示的なＭＥＤ２３遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９４３９によって表される。例示的なＭＥＤ２３　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４８３０によって表される。ＭＥＤ２３ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４８２１によって表される。

【０３５１】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ３０Ａ８」とは、ＳＬＣ３０Ａ８　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＬＣ３０Ａ８遺伝子は、溶質輸送体ファミリー３０メンバー８タンパク質をコードする。ＳＬＣ３０Ａ８はまた、ＺＮＴ８及びＺｎＴ－８として既知である。一部の実施形態では、ＳＬＣ３０Ａ８遺伝子は、ヒトＳＬＣ３０Ａ８遺伝子である。例示的なＳＬＣ３０Ａ８遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１６９０２６によって表される。例示的なＳＬＣ３０Ａ８　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１７２８１１によって表される。ＳＬＣ３０Ａ８ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１６６２８２によって表される。

【０３５２】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ３８Ａ１１」とは、ＳＬＣ３８Ａ１１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＬＣ３８Ａ１１遺伝子は、溶質輸送体ファミリー３８メンバー１１タンパク質をコードする。ＳＬＣ３８Ａ１１はまた、ＡＶＴ２として既知である。一部の実施形態では、ＳＬＣ３８Ａ１１遺伝子は、ヒトＳＬＣ３８Ａ１１遺伝子である。例示的なＳＬＣ３８Ａ１１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１５１２５８によって表される。例示的なＳＬＣ３８Ａ１１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１７３５１２によって表される。ＳＬＣ３８Ａ１１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿７７５７８３によって表される。

【０３５３】

本明細書で使用される場合、「ＴＬＮ１」とは、ＴＬＮ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチド

をコードする遺伝子を指す。ＴＬＮ１遺伝子は、タリン１タンパク質をコードする。ＴＬＮ１はまた、ＩＬＷＥＱ、ＴＬＮ、及びタリン－１として既知である。一部の実施形態では、ＴＬＮ１遺伝子は、ヒトＴＬＮ１遺伝子である。例示的なＴＬＮ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７０９４によって表される。例示的なＴＬＮ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００６２８９によって表される。ＴＬＮ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６２８０によって表される。

【０３５４】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ２６Ａ２」とは、ＳＬＣ２６Ａ２　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＬＣ２６Ａ２遺伝子は、溶質輸送体ファミリー２６メンバー２タンパク質をコードする。ＳＬＣ２６Ａ２はまた、Ｄ５Ｓ１７０８、ＤＴＤ、ＤＴＤＳＴ、ＥＤＭ４、ＭＳＴ１５３、及びＭＳＴＰ１５７として既知である。一部の実施形態では、ＳＬＣ２６Ａ２遺伝子は、ヒトＳＬＣ２６Ａ２遺伝子である。例示的なＳＬＣ２６Ａ２遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号１８３６によって表される。例示的なＳＬＣ２６Ａ２　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００１１２によって表される。ＳＬＣ２６Ａ２ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００１０３によって表される。

【０３５５】

本明細書で使用される場合、「ＳＹＮＧＲ１」とは、ＳＹＮＧＲ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＳＹＮＧＲ１遺伝子は、シナプトギリン１タンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＳＹＮＧＲ１遺伝子は、ヒトＳＹＮＧＲ１遺伝子である。例示的なＳＹＮＧＲ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号９１４５によって表される。例示的なＳＹＮＧＲ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４７１１によって表される。ＳＹＮＧＲ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４７０２によって表される。

【０３５６】

本明細書で使用される場合、「ＥＺＲ」とは、ＥＺＲ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＥＺＲ遺伝子は、シナプトギリン１タンパク質をコードする。ＥＺＲはまた、ＣＶＩＬ、ＣＶＬ、ＨＥＬ－Ｓ－１０５、及びＶＩＬ２として既知である。一部の実施形態では、ＥＺＲ遺伝子は、ヒトＥＺＲ遺伝子である。例示的なＥＺＲ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７４３０によって表される。例示的なＥＺＲ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３３７９によって表される。ＥＺＲポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３３７０によって表される。

【０３５７】

本明細書で使用される場合、「ＧＯＰＣ」とは、ＧＯＰＣ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＧＯＰＣ遺伝子は、ゴルジ関連ＰＤＺ及びコイルドコイルモチーフ含有タンパク質をコードする。ＧＯＰＣはまた、ＣＡＬ、ＦＩＧ、ＧＯＰＣ１、ＰＩＳＴ、及びｄＪ９４Ｇ１６．２として既知である。一部の実施形態では、ＧＯＰＣ遺伝子は、ヒトＧＯＰＣ遺伝子である。例示的なＧＯＰＣ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５７１２０によって表される。例示的なＧＯＰＣ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０３９９によって表される。ＧＯＰＣポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６５１３２によって表される。

【０３５８】

本明細書で使用される場合、「ＭＹＯ５Ｃ」とは、ＭＹＯ５Ｃ　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＭＹＯ５Ｃ遺伝子は、ミオシンＶＣタンパク質をコードする。一部の実施形態では、ＭＹＯ５Ｃ遺伝子は、ヒトＭＹＯ５Ｃ遺伝子である。例示的なＭＹＯ５Ｃ遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号５５９３０によって表される。例示的なＭＹＯ５Ｃ　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１８７２８によって表される。ＭＹＯ５Ｃポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０６１１９８によって表される。

【０３５９】

本明細書で使用される場合、「ＴＰＤ５２Ｌ１」とは、ＴＰＤ５２Ｌ１　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＰＤ５２Ｌ１遺伝子は、ＴＰＤ５２様１タンパク質をコードする。ＴＰＤ５２Ｌ１はまた、Ｄ５３及びＴＰＤ５３として既知である。一部の実施形態では、ＴＰＤ５２Ｌ１遺伝子は、ヒトＴＰＤ５２Ｌ１遺伝子である。例示的なＴＰＤ５２Ｌ１遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７１６４によって表される。例示的なＴＰＤ５２Ｌ１　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３２８７によって表される。ＴＰＤ５２Ｌ１ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３２７８によって表される。

【０３６０】

本明細書で使用される場合、「ＴＲＰＣ６」とは、ＴＲＰＣ６　ｍＲＮＡ又はポリペプチドをコードする遺伝子を指す。ＴＲＰＣ６遺伝子は、一過性受容体電位カチオンチャネルサブファミリーＣメンバー６タンパク質をコードする。ＴＲＰＣ６はまた、ＦＳＧＳ２及びＴＲＰ６として既知である。一部の実施形態では、ＴＲＰＣ６遺伝子は、ヒトＴＲＰＣ６遺伝子である。例示的なＴＲＰＣ６遺伝子は、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ番号７２２５によって表される。例示的なＴＲＰＣ６　ｍＲＮＡ配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４６２１によって表される。ＴＲＰＣ６ポリペプチドの例示的なアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４６１２によって表される。

【０３６１】

例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子は、以下の表１及び２で提供される。

【表２－１】

表１：例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子

ALK 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
ALK-AGAP1	AGAP1	ALK
ALK-ARHGEF7	ARHGEF7	ALK
ALK-BRE	BRE	ALK
ALK-EPS8	EPS8	ALK
ALK-GPR113	GPR113	ALK
ALK-HDAC9	HDAC9	ALK
ALK-MIPOL1	MIPOL1	ALK
ALK-PELI1	PELI1	ALK
ALK-SLC39A10	SLC39A10	ALK
ALK-VKORC1L1	VKORC1L1	ALK
ALK-SORBS1	ALK	SORBS1
ALK-SPINK5	ALK	SPINK5
BRAF 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
BRAF-CCDC88C	CCDC88C	BRAF
BRAF-COBLL1	COBLL1	BRAF
BRAF-CREB3L2	CREB3L2	BRAF
BRAF-DLC1	DLC1	BRAF
BRAF-GOLGA3	GOLGA3	BRAF
BRAF-MSI2	MSI2	BRAF
BRAF-TNS3	TNS3	BRAF
BRAF-DOCK4	BRAF	DOCK4
BRAF-RAD51	BRAF	RAD51
EGFR 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
EGFR-ABCB1	ABCB1	EGFR
EGFR-PDE7A	PDE7A	EGFR
EGFR-EZH2	EGFR	EZH2
EGFR-FLJ45974	EGFR	FLJ45974
EGFR-ZNF479	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
ERBB2-FBXL20	FBXL20	ERBB2
ERBB2-GRB7	GRB7	ERBB2
ERBB2-MSI2	MSI2	ERBB2
ERBB2-RANBP10	RANBP10	ERBB2
ERBB2-SEC14L1	SEC14L1	ERBB2
ERBB2-WIPF2	WIPF2	ERBB2
ERBB2-GRB7	ERBB2	GRB7
ERBB2-PRKCA	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子

【表２－２】

FGFR1-ADAM32	FGFR1	ADAM32
FGFR1-SLC12A8	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR2-AARSD1	FGFR2	AARSD1
FGFR2-ARMS2	FGFR2	ARMS2
FGFR2-ATF7	FGFR2	ATF7
FGFR2-BAIAP2L1	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2-CCAR1	FGFR2	CCAR1
FGFR2-CCSER2	FGFR2	CCSER2
FGFR2-CGNL1	FGFR2	CGNL1
FGFR2-EBF1	FGFR2	EBF1
FGFR2-FANK1	FGFR2	FANK1
FGFR2-FOXP1	FGFR2	FOXP1
FGFR2-CAMK2G	CAMK2G	FGFR2
FGFR2-FLJ40288	FLJ40288	FGFR2
FGFR2-GUCY2D	GUCY2D	FGFR2
FGFR2-IQGAP2	IQGAP2	FGFR2
FGFR2-PAWR	PAWR	FGFR2
FGFR2-FLNB	FGFR2	FLNB
FGFR2-FOXP1	FGFR2	FOXP1
FGFR2-IKZF2	FGFR2	IKZF2
FGFR2-KHDRBS1	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2-MYOZ1	FGFR2	MYOZ1
FGFR2-PCDH15	FGFR2	PCDH15
FGFR2-PRKAR1A	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2-PRRC2A	FGFR2	PRRC2A
FGFR2-RABGAP1	FGFR2	RABGAP1
FGFR2-SCIN	FGFR2	SCIN
FGFR2-STAU1	FGFR2	STAU1
FGFR2-STK4	FGFR2	STK4
FGFR2-TIFA	FGFR2	TIFA
FGFR2-TLK1	FGFR2	TLK1
FGFR2-TRIM54	FGFR2	TRIM54
FGFR3 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR3-CCT5	FGFR3	CCT5
FGFR3-CNOT4	FGFR3	CNOT4
FGFR3-TNIP2	FGFR3	TNIP2
MET 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
MET-LDHA	MET	LDHA
MET-CNTNAP2	CNTNAP2	MET
MET-HBP1	HBP1	MET

【表２－３】

MET-SNRNP70	SNRNP70	MET
RAF1 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
RAF1-POC1A	POC1A	RAF1
RAF1-SYN2	SYN2	RAF1
RAF1-ZFYVE20	ZFYVE20	RAF1
RET 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
RET-ADCY1	RET	ADCY1
RET-BAIAP2L1	BAIAP2L1	RET
RET-NPY4R	RET	NPY4R
RET-PAWR	RET	PAWR
RET-ALOX5	ALOX5	RET
RET-ARID5B	ARID5B	RET
RET-DHX32	DHX32	RET
RET-PDE5A	PDE5A	RET
RET-ZNF365	ZNF365	RET
ROS1 融合核酸分子	5’遺伝子	3’遺伝子
ROS1-ABR	ROS1	ABR
ROS1-ASCC3	ROS1	ASCC3
ROS1-ELOVL4	ROS1	ELOVL4
ROS1-QKI	ROS1	QKI
ROS1-REV3L	ROS1	REV3L
ROS1-MED23	MED23	ROS1
ROS1-SLC30A8	SLC30A8	ROS1
ROS1-SLC38A11	SLC38A11	ROS1
ROS1-TLN1	TLN1	ROS1
ROS1-SLC26A2	ROS1	SLC26A2
ROS1-SYNGR1	ROS1	SYNGR1
ROS1-TRPC6	ROS1	TRPC6

【表３－１】

表２：示されるがんにおいて特定される例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子

ALK 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
ALK-GCC2	肺扁平上皮がん(SCC)	GCC2	ALK
ALK-HIP1	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	HIP1	ALK
ALK-KANK1	膵臓(NOS)	KANK1	ALK
ALK-KLC1	原発不明腺がん	KLC1	ALK
ALK-PPFIBP1	原発不明(NOS)	PPFIBP1	ALK
ALK-PLEKHA7	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	PLEKHA7	ALK
ALK-TFG	乳がん(NOS)	TFG	ALK
ALK-TPM3	膵管腺がん	TPM3	ALK
BRAF 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
BRAF-AKAP9	結腸腺がん(CRC)	AKAP9	BRAF
BRAF-ARMC10	食道腺がん	ARMC10	BRAF
BRAF-DENND2A	結腸腺がん(CRC)	DENND2A	BRAF
BRAF-JHDM1D	前立腺腺房腺がん	JHDM1D	BRAF
BRAF-KIAA1549	前立腺腺房腺がん	KIAA1549	BRAF
BRAF-MKRN1	直腸腺がん(CRC)	MKRN1	BRAF
BRAF-NRF1	結腸腺がん(CRC)	NRF1	BRAF
BRAF-SLC45A3	前立腺腺房腺がん	SLC45A3	BRAF
BRAF-SND1	前立腺腺房腺がん	SND1	BRAF
	前立腺管腺がん		
	結腸腺がん(CRC)		
BRAF-TRIM24	直腸腺がん(CRC)	BRAF	TRIM24
BRAF-ZC3HAV1	結腸腺がん(CRC)	ZC3HAV1	BRAF
BRAF-ZNF277	肺腺がん	ZNF277	BRAF
ERBB2 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子

【表３－２】

ERBB2-PPP1R1B	結腸腺がん(CRC)	ERBB2	PPP1R1B
FGFR1 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR1-ADAM18	子宮頸部扁平上皮がん(SCC)	ADAM18	FGFR1
FGFR1-BAG4	乳房(NOS)	BAG4	FGFR1
FGFR1-TACC1	乳房浸潤性小葉がん(ILC)	FGFR1	TACC1
FGFR2 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR2-APIP	肺大細胞がん	FGFR2	APIP
FGFR2-ATE1	胃腺がん(NOS)	FGFR2	ATE1
FGFR2-BICC1	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	FGFR2	BICC1
	膵胆がん		
	肺腺がん		
FGFR2-TFEC	前立腺(NOS)	TFEC	FGFR2
FGFR2-GRB2	肝内胆管がん	FGFR2	GRB2
	浸潤性乳管がん(IDC)		
FGFR2-KIAA1217	胆嚢腺がん	FGFR2	KIAA1217
FGFR2-KIAA1598	肺腺がん	FGFR2	KIAA1598
FGFR2-MACF1	膵胆がん	FGFR2	MACF1
FGFR2-MYH9	原発不明腺がん	FGFR2	MYH9
FGFR2-NRAP	肺扁平上皮がん(SCC)	FGFR2	NRAP
FGFR2-RBM20	乳がん(NOS)	FGFR2	RBM20
FGFR2-SPICE1	肝内胆管がん	FGFR2	SPICE1
FGFR2-TACC2	膵胆がん	FGFR2	TACC2
	原発不明腺がん		
	肺小細胞未分化がん		
	浸潤性乳管がん(IDC)		
FGFR2-VTI1A	胃腺がん(NOS)	FGFR2	VTI1A
FGFR2-WAC	肺腺がん	FGFR2	WAC
FGFR2-WARS	肝内胆管がん	FGFR2	WARS
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)		
FGFR2-ZMYM4	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	FGFR2	ZMYM4
FGFR3 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子

【表３－３】

FGFR3-ADD1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	FGFR3	ADD1
FGFR3-IGH	膵臓(NOS)	FGFR3	IGH
FGFR3-TACC3	小腸腺がん	FGFR3	TACC3
	前立腺腺房腺がん		
	結腸腺がん(CRC)		
	原発不明扁平上皮がん(SCC)		
	乳房浸潤性小葉がん(ILC)		
	眼球内黒色腫		
	膀胱腺がん		
	肺小細胞未分化がん		
	腎臓(NOS)		
FGFR3-WHSC1	前立腺腺房腺がん	FGFR3	WHSC1
MET融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
MET-CAPZA2	結腸腺がん(CRC)	MET	CAPZA2
MET-ST7	結腸腺がん(CRC)	ST7	MET
	皮膚黒色腫		
NTRK1融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
NTRK1-MEF2D	前立腺(NOS)	NTRK1	MEF2D
RAF1融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
RAF1-TRAK1	結腸腺がん(CRC)	RAF1	TRAK1
RET融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
RET-CSGALNACT2	食道扁平上皮がん(SCC)	RET	CSGALNACT2
RET-GPHN	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	RET	GPHN
RET-NCOA4	膀胱尿路上皮(移行上皮)がん	NCOA4	RET
	原発不明がん腫(CUP)(NOS)		
RET-RASGEF1A	結腸腺がん(CRC)	RET	RASGEF1A
RET-CCDC6	結腸腺がん(CRC)	CCDC6	RET
	直腸腺がん(CRC)		
RET-ERC1	軟部組織肉腫(NOS)	ERC1	RET
RET-KIAA1217	結腸腺がん(CRC)	KIAA1217	RET
	食道腺がん		
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)		

【表３－４】

RET-KIF5B	乳房(NOS)	KIF5B	RET
	肺扁平上皮がん(SCC)		
	原発不明腺がん		
RET-TRIM24	肺腺がん	TRIM24	RET
RET-VCL	肺腺がん	VCL	RET
ROS1 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
ROS1-EZR	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	EZR	ROS1
ROS1-GOPC	虫垂腺がん	GOPC	ROS1
	肝臓肝細胞がん(HCC)		
	直腸腺がん(CRC)		
	原発不明神経内分泌腫瘍		
ROS1-MYO5C	肺腺がん	MYO5C	ROS1
ROS1-TPD52L1	前立腺腺房腺がん	ROS1	TPD52L1
SCC:扁平上皮がん;CUP:原発不明のがん腫;NOS:特定不能;NSCLC:非小細胞肺がん;CRC:結腸直腸がん;ILC:浸潤性小葉乳がん;IDC:浸潤性腺管がん;HCC:肝細胞がん			

【０３６２】

一部の態様では、ＡＬＫの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＡＬＫ融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４６３２０及び／又はｃｈｒ２：２３６９８４４１０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＧＡＰ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８１９２及び／又はｃｈｒ１３：１１１７９６６９０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＲＨＧＥＦ７－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８０９４～２９４４８２３９及び／又はｃｈｒ２：２８４３１６５６～２８４３１７９０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＢＲＥ－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８０３３及び／又はｃｈｒ１２：１５８１１７７９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＰＳ８－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８３４４及び／又はｃｈｒ２：２６５４６６６４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＰＲ１１３－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４２０５９３及び／又はｃｈｒ７：１８９０８７８３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＨＤＡＣ９－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４６６６９及び／又はｃｈｒ１４：３７９０６３６６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＩＰＯＬ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８１１６及び／又はｃｈｒ２：６４３６０６２９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＥＬＩ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８

０４７及び／又はｃｈｒ２：１９６５８３３９３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＬＣ３９Ａ１０－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４７３６０～２９４４７４７７及び／又はｃｈｒ７：６５３８６５３９～６５３８６７４１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＶＫＯＲＣ１Ｌ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４７８４０及び／又はｃｈｒ１０：９７２８７１２８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＬＫ－ＳＯＲＢＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８６９８及び／又はｃｈｒ５：１４７５１３０１４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＬＫ－ＳＰＩＮＫ５融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４７１５７及び／又はｃｈｒ２：１０９１１０６４０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＣＣ２－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４７９３８～２９４４８１３８及び／又はｃｈｒ７：７５１７１６１９～７５１７１７５０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＨＩＰ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４９４８６～２９４４９６７４及び／又はｃｈｒ９：７２３０９３～７２３２８５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＡＮＫ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８０２０～２９４４８２３０及び／又はｃｈｒ１４：１０４１４１４５８～１０４１４１６２６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされる、ＫＬＣ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４７３５８～２９４４７６２５及び／又はｃｈｒ１２：２７８１３４２９～２７８１３６８５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＰＦＩＢＰ１－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８４３７～２９４４８７６５及び／又はｃｈｒ１１：１６８０３２１６～１６８０３５１６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＬＥＫＨＡ７－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４９０９７及び／又はｃｈｒ３：１００４５０５３８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＴＦＧ－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ２：２９４４８１９６及び／又はｃｈｒ１：１５４１３５４７７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＴＰＭ３－ＡＬＫ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＡＬＫ融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ融合核酸分子である。

【０３６３】

一部の態様では、ＢＲＡＦの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＢＲＡＦ融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８９２３７及び／又はｃｈｒ１４：９１７４２４５５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＣＤＣ８８Ｃ－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８９１９５及び／又はｃｈｒ２：１６５５４２４９３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＯＢＬＬ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態で

は、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８２５１５及び／又はｃｈｒ７：１３７６５５４８７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＲＥＢ３Ｌ２－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４３４５７３及び／又はｃｈｒ８：１３２４２７５８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＤＬＣ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４９４１５７及び／又はｃｈｒ１２：１３３３６０９８８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＯＬＧＡ３－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８４３１４及び／又はｃｈｒ１７：５５７２７３９４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＳＩ２－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８３０７０及び／又はｃｈｒ７：４７４０７６４９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＴＮＳ３－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８２１６５及び／又はｃｈｒ７：１１１３７９６４５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＢＲＡＦ－ＤＯＣＫ４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１５：４１０２３１２７及び／又はｃｈｒ７：１４０５０１６９４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＢＲＡＦ－ＲＡＤ５１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４９３４５７及び／又はｃｈｒ７：９１７０１２２０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＫＡＰ９－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８１６４３及び／又はｃｈｒ７：１０２７３０７６７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＲＭＣ１０－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８７３０４及び／又はｃｈｒ７：１４０２４３０１５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＤＥＮＮＤ２Ａ－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８８０７２及び／又はｃｈｒ７：１３９８００７５３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＪＨＤＭ１Ｄ－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８５３１１及び／又はｃｈｒ７：１３８５６４０６１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＡＡ１５４９－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８１６０５及び／又はｃｈｒ７：１４０１５７８７１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＫＲＮ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８５１１３及び／又はｃｈｒ７：１２９３７３０３７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＮＲＦ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４９９６２８及び／又はｃｈｒ１：２０５６３９５５９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＬＣ４５Ａ３－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８７６８０及び／又はｃｈｒ７：１２７７１５９４３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＮＤ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４９１２９５及び／又はｃ

ｈｒ７：１２７３９９３８０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＮＤ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８１４５８～１４０４８１７５７及び／又はｃｈｒ７：１２７３５６９７８～１２７３５７０１５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＮＤ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４９０５２１及び／又はｃｈｒ７：１３８２２４１７５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＢＲＡＦ－ＴＲＩＭ２４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８５９４２及び／又はｃｈｒ７：１３８７６５８９８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＺＣ３ＨＡＶ１－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１４０４８１４９５及び／又はｃｈｒ７：１１１９２９３４１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＺＮＦ２７７－ＢＲＡＦ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＢＲＡＦ融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ融合核酸分子である。

【０３６４】

一部の態様では、ＥＧＦＲの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＥＧＦＲ融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＧＦＲ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：５５２６９０２７及び／又はｃｈｒ７：８７２２６０７０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＢＣＢ１－ＥＧＦＲ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＧＦＲ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：５５２２２３４６及び／又はｃｈｒ８：６６６５６４５５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＤＥ７Ａ－ＥＧＦＲ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＧＦＲ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：５５２６８１７６及び／又はｃｈｒ７：１４８５６５９７８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＧＦＲ－ＥＺＨ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＧＦＲ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：５５２６８１３８及び／又はｃｈｒ７：５３８３０７４７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＧＦＲ－ＦＬＪ４５９７４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＧＦＲ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：５５２６９３９４及び／又はｃｈｒ７：５７２０２７７０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＧＦＲ－ＺＮＦ４７９融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＧＦＲ融合核酸分子は、表３又は５のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３又は５に列挙されるＥＧＦＲ融合核酸分子である。

【０３６５】

一部の態様では、ＥＲＢＢ２の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＥＲＢＢ２融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８７６１４５～３７８７６２４７及び／又はｃｈｒ１７：３７４７２０８２～３７４７２２１３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＢＸＬ２０－ＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８８１８６１～３７８８２１８２及び／又はｃｈｒ１７：３７８９６４１０～３７８９６５６７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＲＢ７－ＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈ

ｒ１７：３７８７２５２８及び／又はｃｈｒ１７：５５７２５８６８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＳＩ２－ＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８６５４７５及び／又はｃｈｒ１６：６７７９０６３１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＡＮＢＰ１０－ＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８７９７７０及び／又はｃｈｒ１７：７５１８１４６６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＥＣ１４Ｌ１－ＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８８１７５０及び／又はｃｈｒ１７：３８４１９０９４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＷＩＰＦ２－ＥＲＢＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８８１３７３～３７８８１４８５及び／又はｃｈｒ１７：３７９０２９６６～３７９０３０８１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＲＢＢ２－ＧＲＢ７融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８７２８８３及び／又はｃｈｒ１７：６４５８８７８８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＲＢＢ２－ＰＲＫＣＡ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１７：３７８８３９３６及び／又はｃｈｒ１７：３７７８９５５０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＲＢＢ２－ＰＰＰ１Ｒ１Ｂ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＥＲＢＢ２融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＥＲＢＢ２融合核酸分子である。

【０３６６】

一部の態様では、ＦＧＦＲ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ８：３８２７１１８５及び／又はｃｈｒ８：３９０３１１９５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ１－ＡＤＡＭ３２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ８：３８２８５３４１及び／又はｃｈｒ３：１２４８９７２３６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ１－ＳＬＣ１２Ａ８融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ８：３８２７１２４１及び／又はｃｈｒ８：３９５３７６６１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＤＡＭ１８－ＦＧＦＲ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ８：３８２７２０８５～３８２７２２５８及び／又はｃｈｒ８：３８０３６４６０～３８０３６５７８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＢＡＧ４－ＦＧＦＲ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ８：３８２７３４４０及び／又はｃｈｒ８：３８６２２８２５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ１－ＴＡＣＣ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ１融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ１融合核酸分子である。

【０３６７】

一部の態様では、ＦＧＦＲ２の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ２融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本

明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４００８８及び／又はｃｈｒ１７：４１１１４４８２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＡＡＲＳＤ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４００２８及び／又はｃｈｒ１０：１２４２１５０８５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＡＲＭＳ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１９９９及び／又はｃｈｒ１２：５３９５１７２７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＡＴＦ７融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４３０１６～１２３２４３３４９及び／又はｃｈｒ７：９８０２５５６４～９８０２５７０３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０１９１及び／又はｃｈｒ１０：７０４９９６９６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＣＣＡＲ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１０４３及び／又はｃｈｒ１０：８６１６５１４０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＣＣＳＥＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２８６８及び／又はｃｈｒ１５：５７８２４１３８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＣＧＮＬ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９９２３～１２３２４０１１６及び／又はｃｈｒ５：１５８５１８９３０～１５８５１９１３０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＥＢＦ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１１８９及び／又はｃｈｒ１０：１２７５８７８３３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＦＡＮＫ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ３：７１１８９０３６～７１１８９１２１及び／又はｃｈｒ１０：１２３２４２１５１～１２３２４２２７４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＦＯＸＰ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１８７８～１２３２４１９８７及び／又はｃｈｒ１０：７５６０３５２６～７５６０３６２６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＡＭＫ２Ｇ－ＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２１９２及び／又はｃｈｒ７：１３２３８９８８０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＬＪ４０２８８－ＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２０５０～１２３２４２２６２及び／又はｃｈｒ１７：７９１０７８２～７９１１００４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＵＣＹ２Ｄ－ＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１２５８及び／又はｃｈｒ５：７５９７７３１５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＩＱＧＡＰ２－ＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１２０５及び／又はｃｈｒ１２：８００８０７７０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＡＷＲ－ＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ

１０：１２３２４２７０７～１２３２４２９１５及び／又はｃｈｒ３：５８１２１０７５～５８１２１２７６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＦＬＮＢ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０８０１及び／又はｃｈｒ３：５８１４３７２０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＦＬＮＢ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２１５１～１２３２４２２７４及び／又はｃｈｒ３：７１１８９０３６～７１１８９１２１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＦＯＸＰ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１８８４及び／又はｃｈｒ２：２１４０１６０２３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＩＫＺＦ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２６２６及び／又はｃｈｒ１：３２４９７１１７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＫＨＤＲＢＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２９０１及び／又はｃｈｒ１０：７５４００３３８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＭＹＯＺ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２５７９９２～１２３２５８１７１及び／又はｃｈｒ１０：５５６６８４３７～５５６６８６００内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＰＣＤＨ１５融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０９３７及び／又はｃｈｒ１７：６６４９６７０３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＰＲＫＡＲ１Ａ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２６９４及び／又はｃｈｒ６：３１５９５３６９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＰＲＲＣ２Ａ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１８９２及び／又はｃｈｒ９：１２５８５０３４８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＲＡＢＧＡＰ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９２９１及び／又はｃｈｒ７：１２６４０２９９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＳＣＩＮ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０７６４及び／又はｃｈｒ２０：４７７６２８０３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＳＴＡＵ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９７８４及び／又はｃｈｒ２０：４３７０２２６２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＳＴＫ４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２２２２及び／又はｃｈｒ４：１１３２００６９３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＩＦＡ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９４６４及び／又はｃｈｒ２：１７１９３１１００内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＬＫ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０７１７及び／又はｃｈｒ２：２７５１６９１７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＲＩＭ５４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本

明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０８３９及び／又はｃｈｒ１１：３４９２１４７５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＡＰＩＰ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１６７６及び／又はｃｈｒ１０：１２３５５１２３４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＡＴＥ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１３８３及び／又はｃｈｒ１０：６０４１０１０３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１７０８及び／又はｃｈｒ１０：６０４２８８０１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９７０２及び／又はｃｈｒ１０：６０４２９６９５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０３２９及び／又はｃｈｒ７：１１５６０６０１４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＴＦＥＣ－ＦＧＦＲ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１８７５及び／又はｃｈｒ１７：７３３８４３２２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＧＲＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２１５９及び／又はｃｈｒ１７：７３３６５００８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－
ＧＲＢ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１１８０及び／又はｃｈｒ１０：２４６０５２４１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＫＩＡＡ１２１７融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２７５８～１２３２４２９２９及び／又はｃｈｒ１０：１１８７０８９００～１１８７０９０４５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＫＩＡＡ１５９８融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１２８５及び／又はｃｈｒ１：３９９１８１０４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＭＡＣＦ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４０４７４～１２３２４０６４９及び／又はｃｈｒ２２：３６６９５７９６～３６６９５９２３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＭＹＨ９融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１６３５及び／又はｃｈｒ１０：１１５３８０７８０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＮＲＡＰ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１２９３及び／又はｃｈｒ１０：１１２５８０７７３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＲＢＭ２０融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９８４０～１２３２３９９９５及び／又はｃｈｒ３：１１３２０７８４８～１１３２０７９５８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＳＰＩＣＥ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１

０：１２３２３９６７５～１２３２３９７９６及び／又はｃｈｒ１０：１２３９８８４４１～１２３９８８５４６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＡＣＣ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１６５４～１２３２４１７８８及び／又はｃｈｒ１０：１２３９８９５６１～１２３９８９６５５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＡＣＣ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９６３１及び／又はｃｈｒ１０：１２３９８８７３４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＡＣＣ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１７４２及び／又はｃｈｒ１０：１２３９８７９５３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＴＡＣＣ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９８４５及び／又はｃｈｒ１０：１１４５４３８３９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＶＴＩ１Ａ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２１５１～１２３２４２３３１及び／又はｃｈｒ１０：２８９０５６７３～２８９０５８５２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＷＡＣ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２３９９６８及び／又はｃｈｒ１４：１００８３４５９０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＷＡＲＳ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４２０２７～１２３２４２１４７及び／又はｃｈｒ１４：１００８２９０９０～１００８２９１８１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＷＡＲＳ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：１２３２４１８４６及び／又はｃｈｒ１：３５８５１７２５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ２－ＺＭＹＭ４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ２融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ２融合核酸分子である。

【０３６８】

一部の態様では、ＦＧＦＲ３の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８８０１及び／又はｃｈｒ４：２８８２８２６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＡＤＤ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８５７５～１８０８７９６及び／又はｃｈｒ５：１０２５２７４４～１０２５２９００内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＣＣＴ５融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０５８２７～１８０５９６２及び／又はｃｈｒ７：１３５０７９９６９～１３５０８０３００内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＣＮＯＴ４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８８４５及び／又はｃｈｒ４：２７５４７７５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＮＩＰ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８５５

１及び／又はｃｈｒ１４：１０６００５４４４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＩＧＨ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８５６３～１８０８７１１及び／又はｃｈｒ４：１７３０１５６～１７３０２８８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８８４５及び／又はｃｈｒ４：１７３９１６５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８７５１及び／又はｃｈｒ４：１７３９６６７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８７１０及び／又はｃｈｒ４：１７４０７５５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８７２９及び／又はｃｈｒ４：１７３９０４３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８７０５及び／又はｃｈｒ４：１７３９２６１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８６７８及び／又はｃｈｒ４：１７３８９９８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８９１１及び／又はｃｈｒ４：１７３９８８６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８６７１及び／又はｃｈｒ４：１７４１１４４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ４：１８０８４４２～１８０８７０９及び／又はｃｈｒ４：１９４９１７６～１９４９４４５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＦＧＦＲ３－ＷＨＳＣ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＦＧＦＲ３融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ３融合核酸分子である。

【０３６９】

一部の態様では、ＭＥＴの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＭＥＴ融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６４１１８３２～１１６４１１９１５及び／又はｃｈｒ１１：１８４２９１７５～１８４２９２５４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＥＴ－ＬＤＨＡ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６３９８５１９及び／又はｃｈｒ７：１４５９６３９８９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＮＴＮＡＰ２－ＭＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６３３９４６９～１１６３３９６１０及び／又はｃｈｒ７：１０６８１４７０２～１０６８１４８３３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＨＢＰ１－ＭＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６４１２０４４

～１１６４１２２４５及び／又はｃｈｒ１９：４９５９８４５９～４９５９８５７４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６４３５９５５及び／又はｃｈｒ７：１１６５０６１０９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＥＴ－ＣＡＰＺＡ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６３９９４３１及び／又はｃｈｒ７：１１６７２６６８７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＴ７－ＭＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ７：１１６３９９３７３及び／又はｃｈｒ７：１１６８０３０９０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＴ７－ＭＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＭＥＴ融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ融合核酸分子である。

【０３７０】

一部の態様では、ＮＴＲＫ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＮＴＲＫ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＮＴＲＫ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１：１５６８４３８５３及び／又はｃｈｒ１：１５６４４１６０２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＮＴＲＫ１－ＭＥＦ２Ｄ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＮＴＲＫ１融合核酸分子は、表６に列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表６に列挙されるＮＴＲＫ１融合核酸分子である。

【０３７１】

一部の態様では、ＲＡＦ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＲＡＦ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＡＦ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ３：１２６４２７９３及び／又はｃｈｒ３：５２１７５９２８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＯＣ１Ａ－ＲＡＦ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＡＦ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ３：１２６４５７５６及び／又はｃｈｒ３：１２２１０７１７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＹＮ２－ＲＡＦ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＡＦ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ３：１２６４１４６７及び／又はｃｈｒ３：１５１１２１０３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＺＦＹＶＥ２０－ＲＡＦ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＡＦ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ３：１２６４５４８３及び／又はｃｈｒ３：４２２３１９６７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＡＦ１融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１融合核酸分子である。

【０３７２】

一部の態様では、ＲＥＴの少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＲＥＴ融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０９００～４３６１１０３８及び／又はｃｈｒ７：４５７２４５０１～４５７２４７５８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＥＴ－ＡＤＣＹ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１００４０～４３６１０２５８及び／又はｃｈｒ７：９

７９４３７６９～９７９４３９５７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＢＡＩＡＰ２Ｌ１－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１６９４及び／又はｃｈｒ１０：４７０８４４０９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＥＴ－ＮＰＹ４Ｒ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１００４９～４３６１０１４２及び／又はｃｈｒ１２：８０００１１５２～８０００１２９９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＥＴ－ＰＡＷＲ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０１１５及び／又はｃｈｒ１０：４５８８４３０９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＬＯＸ５－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０６９９及び／又はｃｈｒ１０：６３８４３９２２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＡＲＩＤ５Ｂ－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０８１４～４３６１０９１８及び／又はｃｈｒ１０：１２７５５４１０２～１２７５５４２２１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＤＨＸ３２－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１７１６及び／又はｃｈｒ４：１２０４５８６４６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＰＤＥ５Ａ－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０４０４及び／又はｃｈｒ１０：６４３３７７２７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＺＮＦ３６５－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６０９６１５～４３６０９８６２及び／又はｃｈｒ１０：４３６５１９３７～４３６５２２５０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＥＴ－ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１４８１及び／又はｃｈｒ１４：６７５８５４９６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＥＴ－ＧＰＨＮ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１６０５～４３６１１７２９及び／又はｃｈｒ１０：５１５８６０５５～５１５８６１２１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＮＣＯＡ４－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１５１５及び／又はｃｈｒ１０：５１５８８３９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＮＣＯＡ４－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３５９７８７４及び／又はｃｈｒ１０：４３７０５２４２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＥＴ－ＲＡＳＧＥＦ１Ａ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０１２１及び／又はｃｈｒ１０：２４８１６８４１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０７２１及び／又はｃｈｒ１０：６１６５３６２７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＣＤＣ６－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０９３１及び／又はｃｈｒ１０：６１６３９０７９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＣＣＤＣ６－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０８７９及び／又はｃｈｒ１２：

１３４６５５７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＲＣ１－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０５１３～４３６１０８１５及び／又はｃｈｒ１０：２４８１３５５７～２４８１３８３３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１４０７及び／又はｃｈｒ１０：２４８１６２５６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１０５１４～４３６１０６５９及び／又はｃｈｒ１０：３２３１３５４９～３２３１３７０７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６０９４１８及び／又はｃｈｒ１０：３２３０４６３４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１１３２～４３６１１４７３及び／又はｃｈｒ１０：３２３１２４０９～３２３１２７２９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１３７６～４３６１１５４３及び／又はｃｈｒ７：１３８２５０８１２～１３８２５１０５２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ１０：４３６１１１１２～４３６１１３１６及び／又はｃｈｒ１０：７５８６１５１５～７５８６１７１６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＶＣＬ－ＲＥＴ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＥＴ融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ融合核酸分子である。

【０３７３】

一部の態様では、ＲＯＳ１の少なくとも一部分と、別の遺伝子の少なくとも一部分と、を含む、ＲＯＳ１融合核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６５０３５７～１１７６５０５７１及び／又はｃｈｒ１７：９３９７１４～９３９９０２内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＡＢＲ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４８９３４及び／又はｃｈｒ６：１０１１３９９６０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＡＳＣＣ３融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４７９９１及び／又はｃｈｒ６：８０６３４３６７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＥＬＯＶＬ４融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４６３２２及び／又はｃｈｒ６：１６３８９４８４０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＱＫＩ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４７１２２及び／又はｃｈｒ６：１１１７７００１０内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＲＥＶ３Ｌ融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４４４９５及び／又はｃｈｒ６：１３１９１４１７５内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＥＤ２３－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から

３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４５８２５及び／又はｃｈｒ８：１１８１２６６９１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＬＣ３０Ａ８－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４４６７５及び／又はｃｈｒ２：１６５７７７４８９内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＳＬＣ３８Ａ１１－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４２５４９及び／又はｃｈｒ９：３５６９８４１６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＴＬＮ１－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４６０９０及び／又はｃｈｒ５：１４９３４０７１６内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＳＬＣ２６Ａ２融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４９５６１及び／又はｃｈｒ２２：３９７７６０８８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＳＹＮＧＲ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４７９８１及び／又はｃｈｒ１１：１０１４４４１２４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＴＲＰＣ６融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４５９２０～１１７６４６１３３及び／又はｃｈｒ６：１５９１９１０１９～１５９１９１１２４内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＥＺＲ－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４３１４４及び／又はｃｈｒ６：１１７８８６５３３内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＯＰＣ－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４３８０７及び／又はｃｈｒ６：１１７８８５０８１内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＯＰＣ－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４１９７２及び／又はｃｈｒ６：１１７８９４９７７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＯＰＣ－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４５１２１及び／又はｃｈｒ６：１１７８８５９１７内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＧＯＰＣ－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４２７０９～１１７６４２９５９及び／又はｃｈｒ１５：５２５１２１６６～５２５１２３２８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＭＹＯ５Ｃ－ＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、５’から３’方向に、染色体座標ｃｈｒ６：１１７６４７４９３及び／又はｃｈｒ６：１２５５６８３５８内の切断点を含むか、又はそれからもたらされるＲＯＳ１－ＴＰＤ５２Ｌ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるＲＯＳ１融合核酸分子は、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙される対応する染色体座標内の切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、表３、５、又は６のうちのいずれかに列挙されるＲＯＳ１融合核酸分子である。

【表４－１】

表３：例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子、並びに対応する切断点

ALK融合核酸分子	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
ALK-AGAP1	chr2:29446320	chr2:236984410	AGAP1	ALK
ALK-ARHGEF7	chr2:29448192	chr13:111796690	ARHGEF7	ALK
ALK-BRE	chr2:29448094~29448239	chr2:28431656~28431790	BRE	ALK
ALK-EPS8	chr2:29448033	chr12:15811779	EPS8	ALK
ALK-GPR113	chr2:29448344	chr2:26546664	GPR113	ALK
ALK-HDAC9	chr2:29420593	chr7:18908783	HDAC9	ALK
ALK-MIPOL1	chr2:29446669	chr14:37906366	MIPOL1	ALK
ALK-PELI1	chr2:29448116	chr2:64360629	PELI1	ALK
ALK-SLC39A10	chr2:29448047	chr2:196583393	SLC39A10	ALK
ALK-VKORC1L1	chr2:29447360~29447477	chr7:65386539~65386741	VKORC1L1	ALK
ALK-SORBS1	chr2:29447840	chr10:97287128	ALK	SORBS1
ALK-SPINK5	chr2:29448698	chr5:147513014	ALK	SPINK5
BRAF融合核酸分子	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
BRAF-CCDC88C	chr7:140489237	chr14:91742455	CCDC88C	BRAF
BRAF-COBLL1	chr7:140489195	chr2:165542493	COBLL1	BRAF
BRAF-CREB3L2	chr7:140482515	chr7:137655487	CREB3L2	BRAF
BRAF-DLC1	chr7:140434573	chr8:13242758	DLC1	BRAF
BRAF-GOLGA3	chr7:140494157	chr12:133360988	GOLGA3	BRAF
BRAF-MSI2	chr7:140484314	chr17:55727394	MSI2	BRAF
BRAF-TNS3	chr7:140483070	chr7:47407649	TNS3	BRAF
BRAF-DOCK4	chr7:140482165	chr7:111379645	BRAF	DOCK4
BRAF-RAD51	chr15:41023127	chr7:140501694	BRAF	RAD51

【表４－２】

EGFR融合核酸分子	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
EGFR-ABCB1	chr7:55269027	chr7:87226070	ABCB1	EGFR
EGFR-PDE7A	chr7:55222346	chr8:66656455	PDE7A	EGFR
EGFR-EZH2	chr7:55268176	chr7:148565978	EGFR	EZH2
EGFR-FLJ45974	chr7:55268138	chr7:53830747	EGFR	FLJ45974
EGFR-ZNF479	chr7:55269394	chr7:57202770	EGFR	ZNF479
ERBB2融合核酸分子	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
ERBB2-FBXL20	chr17:37876145~37876247	chr17:37472082~37472213	FBXL20	ERBB2
ERBB2-GRB7	chr17:37881861~37882182	chr17:37896410~37896567	GRB7	ERBB2
ERBB2-MSI2	chr17:37872528	chr17:55725868	MSI2	ERBB2
ERBB2-RANBP10	chr17:37865475	chr16:67790631	RANBP10	ERBB2
ERBB2-SEC14L1	chr17:37879770	chr17:75181466	SEC14L1	ERBB2
ERBB2-WIPF2	chr17:37881750	chr17:38419094	WIPF2	ERBB2
ERBB2-GRB7	chr17:37881373~37881485	chr17:37902966~37903081	ERBB2	GRB7
ERBB2-PRKCA	chr17:37872883	chr17:64588788	ERBB2	PRKCA
FGFR1融合核酸分子	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
FGFR1-ADAM32	chr8:38271185	chr8:39031195	FGFR1	ADAM32
FGFR1-SLC12A8	chr8:38285341	chr3:124897236	FGFR1	SLC12A8
FGFR2融合核酸分子	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
FGFR2-AARSD1	chr10:123240088	chr17:41114482	FGFR2	AARSD1
FGFR2-ARMS2	chr10:123240028	chr10:124215085	FGFR2	ARMS2
FGFR2-ATF7	chr10:123241999	chr12:53951727	FGFR2	ATF7
FGFR2-BAIAP2L1	chr10:123243016~123243349	chr7:98025564~98025703	FGFR2	BAIAP2L1

【表４－３】

FGFR2-CCAR1	chr10:123240191	chr10:70499696	FGFR2	CCAR1
FGFR2-CCSER2	chr10:123241043	chr10:86165140	FGFR2	CCSER2
FGFR2-CGNL1	chr10:123242868	chr15:57824138	FGFR2	CGNL1
FGFR2-EBF1	chr10:123239923~123240116	chr5:158518930~158519130	FGFR2	EBF1
FGFR2-FANK1	chr10:123241189	chr10:127587833	FGFR2	FANK1
FGFR2-FOXP1	chr3:71189036~71189121	chr10:123242151~123242274	FGFR2	FOXP1
FGFR2-CAMK2G	chr10:123241878~123241987	chr10:75603526~75603626	CAMK2G	FGFR2
FGFR2-FLJ40288	chr10:123242192	chr7:132389880	FLJ40288	FGFR2
FGFR2-GUCY2D	chr10:123242050~123242262	chr17:7910782~7911004	GUCY2D	FGFR2
FGFR2-IQGAP2	chr10:123241258	chr5:75977315	IQGAP2	FGFR2
FGFR2-PAWR	chr10:123241205	chr12:80080770	PAWR	FGFR2
FGFR2-FLNB	chr10:123242707~123242915	chr3:58121075~58121276	FGFR2	FLNB
	chr10:123240801	chr3:58143720		
FGFR2-FOXP1	chr10:123242151~123242274	chr3:71189036~71189121	FGFR2	FOXP1
FGFR2-IKZF2	chr10:123241884	chr2:214016023	FGFR2	IKZF2
FGFR2-KHDRBS1	chr10:123242626	chr1:32497117	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2-MYOZ1	chr10:123242901	chr10:75400338	FGFR2	MYOZ1
FGFR2-PCDH15	chr10:123257992~123258171	chr10:55668437~55668600	FGFR2	PCDH15
FGFR2-PRKAR1A	chr10:123240937	chr17:66496703	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2-PRRC2A	chr10:123242694	chr6:31595369	FGFR2	PRRC2A
FGFR2-RABGAP1	chr10:123241892	chr9:125850348	FGFR2	RABGAP1
FGFR2-SCIN	chr10:123239291	chr7:12640299	FGFR2	SCIN
FGFR2-STAU1	chr10:123240764	chr20:47762803	FGFR2	STAU1
FGFR2-STK4	chr10:123239784	chr20:43702262	FGFR2	STK4
FGFR2-TIFA	chr10:123242222	chr4:113200693	FGFR2	TIFA
FGFR2-TLK1	chr10:123239464	chr2:171931100	FGFR2	TLK1
FGFR2-TRIM54	chr10:123240717	chr2:27516917	FGFR2	TRIM54

【表４－４】

FGFR3融合核酸分子	切断点1	切断点2	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR3-CCT5	chr4:1808575~1808796	chr5:10252744~10252900	FGFR3	CCT5
FGFR3-CNOT4	chr4:1805827~1805962	chr7:135079969~135080300	FGFR3	CNOT4
FGFR3-TNIP2	chr4:1808845	chr4:2754775	FGFR3	TNIP2
MET融合核酸分子	切断点1	切断点2	5’遺伝子	3’遺伝子
MET-LDHA	chr7:116411832~116411915	chr11:18429175~18429254	MET	LDHA
MET-CNTNAP2	chr7:116398519	chr7:145963989	CNTNAP2	MET
MET-HBP1	chr7:116339469~116339610	chr7:106814702~106814833	HBP1	MET
MET-SNRNP70	chr7:116412044~116412245	chr19:49598459~49598574	SNRNP70	MET
RAF1融合核酸分子	切断点1	切断点2	5’遺伝子	3’遺伝子
RAF1-POC1A	chr3:12642793	chr3:52175928	POC1A	RAF1
RAF1-SYN2	chr3:12645756	chr3:12210717	SYN2	RAF1
RAF1-ZFYVE20	chr3:12641467	chr3:15112103	ZFYVE20	RAF1
RET融合核酸分子	切断点1	切断点2	5’遺伝子	3’遺伝子
RET-ADCY1	chr10:43610900~43611038	chr7:45724501~45724758	RET	ADCY1
RET-BAIAP2L1	chr10:43610040~43610258	chr7:97943769~97943957v	BAIAP2L1	RET
RET-NPY4R	chr10:43611694	chr10:47084409	RET	NPY4R
RET-PAWR	chr10:43610049~43610142	chr12:80001152~80001299	RET	PAWR
RET-ALOX5	chr10:43610115	chr10:45884309	ALOX5	RET
RET-ARID5B	chr10:43610699	chr10:63843922	ARID5B	RET
RET-DHX32	chr10:43610814~43610918	chr10:127554102~127554221	DHX32	RET
RET-PDE5A	chr10:43611716	chr4:120458646	PDE5A	RET
RET-ZNF365	chr10:43610404	chr10:64337727	ZNF365	RET
ROS1融合核酸分子	切断点1	切断点2	5’遺伝子	3’遺伝子

【表４－５】

ROS1-ABR	chr6:117650357~117650571	chr17:939714~939902	ROS1	ABR
ROS1-ASCC3	chr6:117648934	chr6:101139960	ROS1	ASCC3
ROS1-ELOVL4	chr6:117647991	chr6:80634367	ROS1	ELOVL4
ROS1-QKI	chr6:117646322	chr6:163894840	ROS1	QKI
ROS1-REV3L	chr6:117647122	chr6:111770010	ROS1	REV3L
ROS1-MED23	chr6:117644495	chr6:131914175	MED23	ROS1
ROS1-SLC30A8	chr6:117645825	chr8:118126691	SLC30A8	ROS1
ROS1-SLC38A11	chr6:117644675	chr2:165777489	SLC38A11	ROS1
ROS1-TLN1	chr6:117642549	chr9:35698416	TLN1	ROS1
ROS1-SLC26A2	chr6:117646090	chr5:149340716	ROS1	SLC26A2
ROS1-SYNGR1	chr6:117649561	chr22:39776088	ROS1	SYNGR1
ROS1-TRPC6	chr6:117647981	chr11:101444124	ROS1	TRPC6

【表５－１】

表４：示されるがんにおいて特定される例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子

ALK 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
ALK-AGAP1	前立腺腺房腺がん	AGAP1	ALK
ALK-ARHGEF7	食道がん(NOS)	ARHGEF7	ALK
ALK-BRE	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	BRE	ALK
ALK-EPS8	肺腺がん	EPS8	ALK
ALK-GPR113	前立腺腺房腺がん	GPR113	ALK
ALK-HDAC9	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	HDAC9	ALK
ALK-MIPOL1	結腸腺がん(CRC)	MIPOL1	ALK
ALK-PELI1	乳房(NOS)	PELI1	ALK
ALK-SLC39A10	乳房(NOS)	SLC39A10	ALK
ALK-VKORC1L1	肺(NOS)	VKORC1L1	ALK
ALK-SORBS1	肺腺がん	ALK	SORBS1
ALK-SPINK5	前立腺(NOS)	ALK	SPINK5
BRAF 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
BRAF-CCDC88C	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	CCDC88C	BRAF
BRAF-COBLL1	膵管腺がん	COBLL1	BRAF
BRAF-CREB3L2	前立腺(NOS)	CREB3L2	BRAF
BRAF-DLC1	結腸腺がん(CRC)	DLC1	BRAF
BRAF-GOLGA3	結腸腺がん(CRC)	GOLGA3	BRAF
BRAF-MSI2	乳房(NOS)	MSI2	BRAF
BRAF-TNS3	軟部組織肉腫(NOS)	TNS3	BRAF
BRAF-DOCK4	前立腺腺房腺がん	BRAF	DOCK4
BRAF-RAD51	前立腺腺房腺がん	BRAF	RAD51
EGFR 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
EGFR-ABCB1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	ABCB1	EGFR
EGFR-PDE7A	結腸腺がん(CRC)	PDE7A	EGFR
EGFR-EZH2	肺腺がん	EGFR	EZH2
EGFR-FLJ45974	結腸腺がん(CRC)	EGFR	FLJ45974
EGFR-ZNF479	肺腺がん	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合核酸分子	がん	5’遺伝子	3’遺伝子
ERBB2-FBXL20	子宮内膜腺がん(NOS)	FBXL20	ERBB2
ERBB2-GRB7	浸潤性乳管がん(IDC)	GRB7	ERBB2
ERBB2-MSI2	胃食道接合部腺がん	MSI2	ERBB2
ERBB2-RANBP10	膵管腺がん	RANBP10	ERBB2
ERBB2-SEC14L1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	SEC14L1	ERBB2

【表５－２】

ERBB2-WIPF2	卵巣(NOS)	WIPF2	ERBB2
ERBB2-GRB7	乳房(NOS)	ERBB2	GRB7
ERBB2-PRKCA	乳がん(NOS)	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
FGFR1-ADAM32	乳房(NOS)	FGFR1	ADAM32
FGFR1-SLC12A8	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
FGFR2-AARSD1	肝内胆管がん	FGFR2	AARSD1
FGFR2-ARMS2	胃腺がん(NOS)	FGFR2	ARMS2
FGFR2-ATF7	乳房(NOS)	FGFR2	ATF7
FGFR2-BAIAP2L1	食道扁平上皮がん(SCC)	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2-CCAR1	肝内胆管がん	FGFR2	CCAR1
FGFR2-CCSER2	浸潤性乳管がん(IDC)	FGFR2	CCSER2
FGFR2-CGNL1	肝内胆管がん	FGFR2	CGNL1
FGFR2-EBF1	浸潤性乳管がん(IDC)	FGFR2	EBF1
FGFR2-FANK1	胃腺がん(NOS)	FGFR2	FANK1
FGFR2-FOXP1	卵巣(NOS)	FGFR2	FOXP1
FGFR2-CAMK2G	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	CAMK2G	FGFR2
FGFR2-FLJ40288	胃食道接合部腺がん	FLJ40288	FGFR2
FGFR2-GUCY2D	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	GUCY2D	FGFR2
FGFR2-IQGAP2	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	IQGAP2	FGFR2
FGFR2-PAWR	原発不明がん腫(CUP)(NOS);原発不明腺がん	PAWR	FGFR2
FGFR2-FLNB	膵胆がん	FGFR2	FLNB
	肝内胆管がん		
FGFR2-FOXP1	卵巣(NOS)	FGFR2	FOXP1
FGFR2-IKZF2	肝内胆管がん	FGFR2	IKZF2
FGFR2-KHDRBS1	肝内胆管がん	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2-MYOZ1	卵巣(NOS)	FGFR2	MYOZ1
FGFR2-PCDH15	前立腺(NOS)	FGFR2	PCDH15
FGFR2-PRKAR1A	肝内胆管がん	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2-PRRC2A	乳がん(NOS)	FGFR2	PRRC2A
FGFR2-RABGAP1	原発不明腺がん	FGFR2	RABGAP1
FGFR2-SCIN	乳房(NOS)	FGFR2	SCIN
FGFR2-STAU1	肝内胆管がん	FGFR2	STAU1
FGFR2-STK4	結腸腺がん(CRC)	FGFR2	STK4
FGFR2-TIFA	浸潤性乳管がん(IDC)	FGFR2	TIFA
FGFR2-TLK1	乳がん(NOS)	FGFR2	TLK1
FGFR2-TRIM54	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	FGFR2	TRIM54
FGFR3 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
FGFR3-CCT5	乳房(NOS)	FGFR3	CCT5

【表５－３】

FGFR3-CNOT4	乳がん(NOS)	FGFR3	CNOT4
FGFR3-TNIP2	肺(NOS)	FGFR3	TNIP2
MET 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
MET-LDHA	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	MET	LDHA
MET-CNTNAP2	結腸腺がん(CRC)	CNTNAP2	MET
MET-HBP1	前立腺(NOS)	HBP1	MET
MET-SNRNP70	結腸腺がん(CRC)	SNRNP70	MET
RAF1 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
RAF1-POC1A	前立腺腺房腺がん	POC1A	RAF1
RAF1-SYN2	結腸腺がん(CRC)	SYN2	RAF1
RAF1-ZFYVE20	前立腺腺房腺がん	ZFYVE20	RAF1
RET 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
RET-ADCY1	乳がん(NOS)	RET	ADCY1
RET-BAIAP2L1	乳房(NOS)	BAIAP2L1	RET
RET-NPY4R	結腸腺がん(CRC)	RET	NPY4R
RET-PAWR	前立腺(NOS)	RET	PAWR
RET-ALOX5	前立腺腺房腺がん	ALOX5	RET
RET-ARID5B	前立腺(NOS)	ARID5B	RET
RET-DHX32	肺腺がん	DHX32	RET
RET-PDE5A	肝内胆管がん	PDE5A	RET
RET-ZNF365	肺(NOS)	ZNF365	RET
ROS1 融合核酸分子	がん	5'遺伝子	3'遺伝子
ROS1-ABR	原発不明神経内分泌腫瘍	ROS1	ABR
ROS1-ASCC3	乳房(NOS)	ROS1	ASCC3
ROS1-ELOVL4	前立腺(NOS)	ROS1	ELOVL4
ROS1-QKI	肺腺がん	ROS1	QKI
ROS1-REV3L	前立腺腺房腺がん	ROS1	REV3L
ROS1-MED23	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	MED23	ROS1
ROS1-SLC30A8	肺腺がん	SLC30A8	ROS1
ROS1-SLC38A11	前立腺(NOS)	SLC38A11	ROS1
ROS1-TLN1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	TLN1	ROS1
ROS1-SLC26A2	肺腺がん	ROS1	SLC26A2
ROS1-SYNGR1	肺腺がん	ROS1	SYNGR1
ROS1-TRPC6	前立腺腺房腺がん	ROS1	TRPC6
SCC:扁平上皮がん;CUP:原発不明のがん腫;NOS:特定不能;NSCLC:非小細胞肺がん;CRC:結腸直腸がん;IDC:浸潤性腺管がん			

【表６－１】

表５：示されるがんにおいて特定される、例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子、並びに対応する切断点。

ALK 融合					
ALK 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
ALK-AGAP1	前立腺腺房腺がん	chr2:29446320	chr2:236984410	AGAP1	ALK
ALK-ARHGEF7	食道がん(NOS)	chr2:29448192	chr13:111796690	ARHGEF7	ALK
ALK-BRE	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr2:29448094~29448239	chr2:28431656~28431790	BRE	ALK
ALK-EPS8	肺腺がん	chr2:29448033	chr12:15811779	EPS8	ALK
ALK-GPR113	前立腺腺房腺がん	chr2:29448344	chr2:26546664	GPR113	ALK
ALK-HDAC9	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr2:29420593	chr7:18908783	HDAC9	ALK
ALK-MIPOL1	結腸腺がん(CRC)	chr2:29446669	chr14:37906366	MIPOL1	ALK
ALK-PELI1	乳房(NOS)	chr2:29448116	chr2:64360629	PELI1	ALK
ALK-SLC39A10	乳房(NOS)	chr2:29448047	chr2:196583393	SLC39A10	ALK
ALK-VKORC1L1	肺(NOS)	chr2:29447360~29447477	chr7:65386539~65386741	VKORC1L1	ALK
ALK-SORBS1	肺腺がん	chr2:29447840	chr10:97287128	ALK	SORBS1
ALK-SPINK5	前立腺(NOS)	chr2:29448698	chr5:147513014	ALK	SPINK5
BRAF 融合					
BRAF 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
BRAF-CCDC88C	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr7:140489237	chr14:91742455	CCDC88C	BRAF

【表６－２】

BRAF-COBLL1	膵管腺がん	chr7:140489195	chr2:165542493	COBLL1	BRAF
BRAF-CREB3L2	前立腺(NOS)	chr7:140482515	chr7:137655487	CREB3L2	BRAF
BRAF-DLC1	結腸腺がん(CRC)	chr7:140434573	chr8:13242758	DLC1	BRAF
BRAF-GOLGA3	結腸腺がん(CRC)	chr7:140494157	chr12:133360988	GOLGA3	BRAF
BRAF-MSI2	乳房(NOS)	chr7:140484314	chr17:55727394	MSI2	BRAF
BRAF-TNS3	軟部組織肉腫(NOS)	chr7:140483070	chr7:47407649	TNS3	BRAF
BRAF-DOCK4	前立腺腺房腺がん	chr7:140482165	chr7:111379645	BRAF	DOCK4
BRAF-RAD51	前立腺腺房腺がん	chr15:41023127	chr7:140501694	BRAF	RAD51
EGFR 融合					
EGFR 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
EGFR-ABCB1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr7:55269027	chr7:87226070	ABCB1	EGFR
EGFR-PDE7A	結腸腺がん(CRC)	chr7:55222346	chr8:66656455	PDE7A	EGFR
EGFR-EZH2	肺腺がん	chr7:55268176	chr7:148565978	EGFR	EZH2
EGFR-FLJ45974	結腸腺がん(CRC)	chr7:55268138	chr7:53830747	EGFR	FLJ45974
EGFR-ZNF479	肺腺がん	chr7:55269394	chr7:57202770	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合					
ERBB2 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
ERBB2-FBXL20	子宮内膜腺がん(NOS)	chr17:37876145~37876247	chr17:37472082~37472213	FBXL20	ERBB2
ERBB2-GRB7	浸潤性乳管がん(IDC)	chr17:37881861~37882182	chr17:37896410~37896567	GRB7	ERBB2
ERBB2-MSI2	胃食道接合部腺がん	chr17:37872528	chr17:55725868	MSI2	ERBB2

【表６－３】

ERBB2-RANBP10	膵管腺がん	chr17:37865475	chr16:67790631	RANBP10	ERBB2
ERBB2-SEC14L1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr17:37879770	chr17:75181466	SEC14L1	ERBB2
ERBB2-WIPF2	卵巣(NOS)	chr17:37881750	chr17:38419094	WIPF2	ERBB2
ERBB2-GRB7	乳房(NOS)	chr17:37881373~37881485	chr17:37902966~37903081	ERBB2	GRB7
ERBB2-PRKCA	乳がん(NOS)	chr17:37872883	chr17:64588788	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合					
FGFR1 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR1-ADAM32	乳房(NOS)	chr8:38271185	chr8:39031195	FGFR1	ADAM32
FGFR1-SLC12A8	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr8:38285341	chr3:124897236	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合					
FGFR2 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR2-AARSD1	肝内胆管がん	chr10:123240088	chr17:41114482	FGFR2	AARSD1
FGFR2-ARMS2	胃腺がん(NOS)	chr10:123240028	chr10:124215085	FGFR2	ARMS2
FGFR2-ATF7	乳房(NOS)	chr10:123241999	chr12:53951727	FGFR2	ATF7
FGFR2-BAIAP2L1	食道扁平上皮がん(SCC)	chr10:123243016~123243349	chr7:98025564~98025703	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2-CCAR1	肝内胆管がん	chr10:123240191	chr10:70499696	FGFR2	CCAR1
FGFR2-CCSER2	浸潤性乳管がん(IDC)	chr10:123241043	chr10:86165140	FGFR2	CCSER2
FGFR2-CGNL1	肝内胆管がん	chr10:123242868	chr15:57824138	FGFR2	CGNL1
FGFR2-EBF1	浸潤性乳管がん(IDC)	chr10:123239923~123240116	chr5:158518930~158519130	FGFR2	EBF1
FGFR2-FANK1	胃腺がん(NOS)	chr10:123241189	chr10:127587833	FGFR2	FANK1

【表６－４】

FGFR2-FOXP1	卵巣(NOS)	chr3:71189036~71189121	chr10:123242151~123242274	FGFR2	FOXP1
FGFR2-CAMK2G	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr10:123241878~123241987	chr10:75603526~75603626	CAMK2G	FGFR2
FGFR2-FLJ40288	胃食道接合部腺がん	chr10:123242192	chr7:132389880	FLJ40288	FGFR2
FGFR2-GUCY2D	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr10:123242050~123242262	chr17:7910782~7911004	GUCY2D	FGFR2
FGFR2-IQGAP2	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr10:123241258	chr5:75977315	IQGAP2	FGFR2
FGFR2-PAWR	原発不明がん腫(CUP)(NOS);原発不明腺がん	chr10:123241205	chr12:80080770	PAWR	FGFR2
FGFR2-FLNB	膵胆がん	chr10:123242707~123242915	chr3:58121075~58121276	FGFR2	FLNB
	肝内胆管がん	chr10:123240801	chr3:58143720		
FGFR2-FOXP1	卵巣(NOS)	chr10:123242151~123242274	chr3:71189036~71189121	FGFR2	FOXP1
FGFR2-IKZF2	肝内胆管がん	chr10:123241884	chr2:214016023	FGFR2	IKZF2
FGFR2-KHDRBS1	肝内胆管がん	chr10:123242626	chr1:32497117	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2-MYOZ1	卵巣(NOS)	chr10:123242901	chr10:75400338	FGFR2	MYOZ1
FGFR2-PCDH15	前立腺(NOS)	chr10:123257992~123258171	chr10:55668437~55668600	FGFR2	PCDH15
FGFR2-PRKAR1A	肝内胆管がん	chr10:123240937	chr17:66496703	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2-PRRC2A	乳がん(NOS)	chr10:123242694	chr6:31595369	FGFR2	PRRC2A
FGFR2-RABGAP1	原発不明腺がん	chr10:123241892	chr9:125850348	FGFR2	RABGAP1
FGFR2-SCIN	乳房(NOS)	chr10:123239291	chr7:12640299	FGFR2	SCIN
FGFR2-STAU1	肝内胆管がん	chr10:123240764	chr20:47762803	FGFR2	STAU1

【表６－５】

FGFR2-STK4	結腸腺がん(CRC)	chr10:123239784	chr20:43702262	FGFR2	STK4
FGFR2-TIFA	浸潤性乳管がん(IDC)	chr10:123242222	chr4:113200693	FGFR2	TIFA
FGFR2-TLK1	乳がん(NOS)	chr10:123239464	chr2:171931100	FGFR2	TLK1
FGFR2-TRIM54	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr10:123240717	chr2:27516917	FGFR2	TRIM54
FGFR3融合					
FGFR3融合核酸分子	がん	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
FGFR3-CCT5	乳房(NOS)	chr4:1808575~1808796	chr5:10252744~10252900	FGFR3	CCT5
FGFR3-CNOT4	乳がん(NOS)	chr4:1805827~1805962	chr7:135079969~135080300	FGFR3	CNOT4
FGFR3-TNIP2	肺(NOS)	chr4:1808845	chr4:2754775	FGFR3	TNIP2
MET融合					
MET融合核酸分子	がん	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
MET-LDHA	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr7:116411832~116411915	chr11:18429175~18429254	MET	LDHA
MET-CNTNAP2	結腸腺がん(CRC)	chr7:116398519	chr7:145963989	CNTNAP2	MET
MET-HBP1	前立腺(NOS)	chr7:116339469~116339610	chr7:106814702~106814833	HBP1	MET
MET-SNRNP70	結腸腺がん(CRC)	chr7:116412044~116412245	chr19:49598459~49598574	SNRNP70	MET
RAF1融合					
RAF1融合核酸分子	がん	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
RAF1-POC1A	前立腺腺房腺がん	chr3:12642793	chr3:52175928	POC1A	RAF1
RAF1-SYN2	結腸腺がん(CRC)	chr3:12645756	chr3:12210717	SYN2	RAF1
RAF1-ZFYVE20	前立腺腺房腺がん	chr3:12641467	chr3:15112103	ZFYVE20	RAF1
RET融合					

【表６－６】

RET融合核酸分子	がん	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
RET-ADCY1	乳がん(NOS)	chr10:43610900~43611038	chr7:45724501~45724758	RET	ADCY1
RET-BAIAP2L1	乳房(NOS)	chr10:43610040~43610258	chr7:97943769~97943957	BAIAP2L1	RET
RET-NPY4R	結腸腺がん(CRC)	chr10:43611694	chr10:47084409	RET	NPY4R
RET-PAWR	前立腺(NOS)	chr10:43610049~43610142	chr12:80001152~80001299	RET	PAWR
RET-ALOX5	前立腺腺房腺がん	chr10:43610115	chr10:45884309	ALOX5	RET
RET-ARID5B	前立腺(NOS)	chr10:43610699	chr10:63843922	ARID5B	RET
RET-DHX32	肺腺がん	chr10:43610814~43610918	chr10:127554102~127554221	DHX32	RET
RET-PDE5A	肝内胆管がん	chr10:43611716	chr4:120458646	PDE5A	RET
RET-ZNF365	肺(NOS)	chr10:43610404	chr10:64337727	ZNF365	RET
ROS1融合					
ROS1融合核酸分子	がん	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
ROS1-ABR	原発不明神経内分泌腫瘍	chr6:117650357~117650571	chr17:939714~939902	ROS1	ABR
ROS1-ASCC3	乳房(NOS)	chr6:117648934	chr6:101139960	ROS1	ASCC3
ROS1-ELOVL4	前立腺(NOS)	chr6:117647991	chr6:80634367	ROS1	ELOVL4
ROS1-QKI	肺腺がん	chr6:117646322	chr6:163894840	ROS1	QKI
ROS1-REV3L	前立腺腺房腺がん	chr6:117647122	chr6:111770010	ROS1	REV3L
ROS1-MED23	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr6:117644495	chr6:131914175	MED23	ROS1
ROS1-SLC30A8	肺腺がん	chr6:117645825	chr8:118126691	SLC30A8	ROS1
ROS1-SLC38A11	前立腺(NOS)	chr6:117644675	chr2:165777489	SLC38A11	ROS1
ROS1-TLN1	肺非小細胞肺がん	chr6:117642549	chr9:35698416	TLN1	ROS1

【表６－７】

	(NSCLC)(NOS)				
ROS1-SLC26A2	肺腺がん	chr6:117646090	chr5:149340716	ROS1	SLC26A2
ROS1-SYNGR1	肺腺がん	chr6:117649561	chr22:39776088	ROS1	SYNGR1
ROS1-TRPC6	前立腺腺房腺がん	chr6:117647981	chr11:101444124	ROS1	TRPC6
SCC:扁平上皮がん;CUP:原発不明のがん腫;NOS:特定不能;NSCLC:非小細胞肺がん;CRC:結腸直腸がん;IDC:浸潤性腺管がん					

【表７－１】

表６：示されるがんタイプにおいて特定される、例示的なＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１融合核酸分子、並びに対応する切断点

ALK 融合					
ALK 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
ALK-GCC2	肺扁平上皮がん(SCC)	chr2:29447157	chr2:109110640	GCC2	ALK
ALK-HIP1	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr2:29447938~29448138	chr7:75171619~75171750	HIP1	ALK
ALK-KANK1	膵臓(NOS)	chr2:29449486~29449674	chr9:723093~723285	KANK1	ALK
ALK-KLC1	原発不明腺がん	chr2:29448020~29448230	chr14:104141458~104141626	KLC1	ALK
ALK-PPFIBP1	原発不明(NOS)	chr2:29447358~29447625	chr12:27813429~27813685	PPFIBP1	ALK
ALK-PLEKHA7	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr2:29448437~29448765	chr11:16803216~16803516	PLEKHA7	ALK
ALK-TFG	乳がん(NOS)	chr2:29449097	chr3:100450538	TFG	ALK
ALK-TPM3	膵管腺がん	chr2:29448196	chr1:154135477	TPM3	ALK
BRAF 融合					
BRAF 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
BRAF-AKAP9	結腸腺がん(CRC)	chr7:140493457	chr7:91701220	AKAP9	BRAF
BRAF-ARMC10	食道腺がん	chr7:140481643	chr7:102730767	ARMC10	BRAF
BRAF-DENND2A	結腸腺がん(CRC)	chr7:140487304	chr7:140243015	DENND2A	BRAF
BRAF-JHDM1D	前立腺腺房腺がん	chr7:140488072	chr7:139800753	JHDM1D	BRAF
BRAF-KIAA1549	前立腺腺房腺がん	chr7:140485311	chr7:138564061	KIAA1549	BRAF
BRAF-MKRN1	直腸腺がん(CRC)	chr7:140481605	chr7:140157871	MKRN1	BRAF
BRAF-NRF1	結腸腺がん(CRC)	chr7:140485113	chr7:129373037	NRF1	BRAF

【表７－２】

BRAF-SLC45A3	前立腺腺房腺がん	chr7:140499628	chr1:205639559	SLC45A3	BRAF
BRAF-SND1	前立腺腺房腺がん	chr7:140487680	chr7:127715943	SND1	BRAF
	前立腺管腺がん	chr7:140491295	chr7:127399380		
	結腸腺がん(CRC)	chr7:140481458~140481757	chr7:127356978~127357015		
BRAF-TRIM24	直腸腺がん(CRC)	chr7:140490521	chr7:138224175	BRAF	TRIM24
BRAF-ZC3HAV1	結腸腺がん(CRC)	chr7:140485942	chr7:138765898	ZC3HAV1	BRAF
BRAF-ZNF277	肺腺がん	chr7:140481495	chr7:111929341	ZNF277	BRAF
ERBB2 融合					
ERBB2 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
ERBB2-PPP1R1B	結腸腺がん(CRC)	chr17:37883936	chr17:37789550	ERBB2	PPP1R1B
FGFR1 融合					
FGFR1 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR1-ADAM18	子宮頸部扁平上皮がん(SCC)	chr8:38271241	chr8:39537661	ADAM18	FGFR1
FGFR1-BAG4	乳房(NOS)	chr8:38272085~38272258	chr8:38036460~38036578	BAG4	FGFR1
FGFR1-TACC1	乳房浸潤性小葉がん(ILC)	chr8:38273440	chr8:38622825	FGFR1	TACC1
FGFR2 融合					
FGFR2 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR2-APIP	肺大細胞がん	chr10:123240839	chr11:34921475	FGFR2	APIP
FGFR2-ATE1	胃腺がん(NOS)	chr10:123241676	chr10:123551234	FGFR2	ATE1
FGFR2-BICC1	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr10:123241383	chr10:60410103	FGFR2	BICC1
	膵胆がん	chr10:123241708	chr10:60428801		
	肺腺がん	chr10:123239702	chr10:60429695		

【表７－３】

FGFR2-TFEC	前立腺(NOS)	chr10:123240329	chr7:115606014	TFEC	FGFR2
FGFR2-GRB2	肝内胆管がん	chr10:123241875	chr17:73384322	FGFR2	GRB2
	浸潤性乳管がん(IDC)	chr10:123242159	chr17:73365008		
FGFR2-KIAA1217	胆嚢腺がん	chr10:123241180	chr10:24605241	FGFR2	KIAA1217
FGFR2-KIAA1598	肺腺がん	chr10:123242758~123242929	chr10:118708900~118709045	FGFR2	KIAA1598
FGFR2-MACF1	膵胆がん	chr10:123241285	chr1:39918104	FGFR2	MACF1
FGFR2-MYH9	原発不明腺がん	chr10:123240474~123240649	chr22:36695796~36695923	FGFR2	MYH9
FGFR2-NRAP	肺扁平上皮がん(SCC)	chr10:123241635	chr10:115380780	FGFR2	NRAP
FGFR2-RBM20	乳がん(NOS)	chr10:123241293	chr10:112580773	FGFR2	RBM20
FGFR2-SPICE1	肝内胆管がん	chr10:123239840~123239995	chr3:113207848~113207958	FGFR2	SPICE1
FGFR2-TACC2	膵胆がん	chr10:123239675~123239796	chr10:123988441~123988546	FGFR2	TACC2
	原発不明腺がん	chr10:123241654~123241788	chr10:123989561~123989655		
	肺小細胞未分化がん	chr10:123239631	chr10:123988734		
	浸潤性乳管がん(IDC)	chr10:123241742	chr10:123987953		
FGFR2-VTI1A	胃腺がん(NOS)	chr10:123239845	chr10:114543839	FGFR2	VTI1A
FGFR2-WAC	肺腺がん	chr10:123242151~123242331	chr10:28905673~28905852	FGFR2	WAC
FGFR2-WARS	肝内胆管がん	chr10:123239968	chr14:100834590	FGFR2	WARS
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr10:123242027~123242147	chr14:100829090~100829181		
FGFR2-ZMYM4	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr10:123241846	chr1:35851725	FGFR2	ZMYM4
FGFR3融合					

【表７－４】

FGFR3 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
FGFR3-ADD1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr4:1808801	chr4:2882826	FGFR3	ADD1
FGFR3-IGH	膵臓(NOS)	chr4:1808551	chr14:106005444	FGFR3	IGH
FGFR3-TACC3	小腸腺がん	chr4:1808563~1808711	chr4:1730156~1730288	FGFR3	TACC3
	前立腺腺房腺がん	chr4:1808845	chr4:1739165		
	結腸腺がん(CRC)	chr4:1808751	chr4:1739667		
	原発不明扁平上皮がん(SCC)	chr4:1808710	chr4:1740755		
	乳房浸潤性小葉がん(ILC)	chr4:1808729	chr4:1739043		
	眼球内黒色腫	chr4:1808705	chr4:1739261		
	膀胱腺がん	chr4:1808678	chr4:1738998		
	肺小細胞未分化がん	chr4:1808911	chr4:1739886		
	腎臓(NOS)	chr4:1808671	chr4:1741144		
FGFR3-WHSC1	前立腺腺房腺がん	chr4:1808442~1808709	chr4:1949176~1949445	FGFR3	WHSC1
MET 融合					
MET 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
MET-CAPZA2	結腸腺がん(CRC)	chr7:116435955	chr7:116506109	MET	CAPZA2
MET-ST7	結腸腺がん(CRC)	chr7:116399431	chr7:116726687	ST7	MET
	皮膚黒色腫	chr7:116399373	chr7:116803090		
NTRK1 融合					
NTRK1 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
NTRK1-MEF2D	前立腺(NOS)	chr1:156843853	chr1:156441602	NTRK1	MEF2D

【表７－５】

RAF1 融合					
RAF1 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
RAF1-TRAK1	結腸腺がん(CRC)	chr3:12645483	chr3:42231967	RAF1	TRAK1
RET 融合					
RET 融合核酸分子	がん	切断点 1	切断点 2	5’遺伝子	3’遺伝子
RET-CSGALNACT2	食道扁平上皮がん(SCC)	chr10:43609615~43609862	chr10:43651937~43652250	RET	CSGALNACT2
RET-GPHN	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr10:43611481	chr14:67585496	RET	GPHN
RET-NCOA4	膀胱尿路上皮(移行上皮)がん	chr10:43611605~43611729	chr10:51586055~51586121	NCOA4	RET
	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr10:43611515	chr10:51588839		
RET-RASGEF1A	結腸腺がん(CRC)	chr10:43597874	chr10:43705242	RET	RASGEF1A
RET-CCDC6	結腸腺がん(CRC)	chr10:43610721	chr10:61653627	CCDC6	RET
	直腸腺がん(CRC)	chr10:43610931	chr10:61639079		
RET-ERC1	軟部組織肉腫(NOS)	chr10:43610879	chr12:1346557	ERC1	RET
RET-KIAA1217	結腸腺がん(CRC)	chr10:43610513~43610815	chr10:24813557~24813833	KIAA1217	RET
	食道腺がん	chr10:43611407	chr10:24816256		
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)	chr10:43610121	chr10:24816841		
RET-KIF5B	乳房(NOS)	chr10:43610514~43610659	chr10:32313549~32313707	KIF5B	RET
	肺扁平上皮がん(SCC)	chr10:43609418	chr10:32304634		

【表７－６】

	原発不明腺がん	chr10:43611132~43611473	chr10:32312409~32312729		
RET-TRIM24	肺腺がん	chr10:43611376~43611543	chr7:138250812~138251052	TRIM24	RET
RET-VCL	肺腺がん	chr10:43611112~43611316	chr10:75861515~75861716	VCL	RET
ROS1融合					
ROS1融合核酸分子	がん	切断点1	切断点2	5'遺伝子	3'遺伝子
ROS1-EZR	原発不明がん腫(CUP)(NOS)	chr6:117645920~117646133	chr6:159191019~159191124	EZR	ROS1
ROS1-GOPC	虫垂腺がん	chr6:117643144	chr6:117886533	GOPC	ROS1
	肝臓肝細胞がん(HCC)	chr6:117643807	chr6:117885081		
	直腸腺がん(CRC)	chr6:117641972	chr6:117894977		
	原発不明神経内分泌腫瘍	chr6:117645121	chr6:117885917		
ROS1-MYO5C	肺腺がん	chr6:117642709~117642959	chr15:52512166~52512328	MYO5C	ROS1
ROS1-TPD52L1	前立腺腺房腺がん	chr6:117647493	chr6:125568358	ROS1	TPD52L1
SCC:扁平上皮がん;CUP:原発不明のがん腫;NOS:特定不能;NSCLC:非小細胞肺がん;CRC:結腸直腸がん;ILC:浸潤性小葉乳がん;IDC:浸潤性腺管がん;HCC:肝細胞がん					

【０３７４】

本明細書で提供される融合核酸分子のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子は、ゲノム核酸分子（すなわち、ゲノムＤＮＡ又はその断片）、あるいは転写核酸分子、例えば、ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ、若しくはｃＤＮＡ、又はその断片である。

【０３７５】

本明細書で提供される融合核酸分子のうちのいずれかの一部の実施形態では、本明細書に記載される切断点のうちのいずれかに対応する染色体座標は、Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）ゲノムアセンブリＧＲＣｈ３７（ｈｇ１９）に対応する。

【０３７６】

（ｉｉ）キナーゼ融合ポリペプチド

ある特定の態様では、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本開示の融合ポリペプチドは、本明細書で提供されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチド、又はその一部分である。

【０３７７】

一部の態様では、ＡＬＫポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＡＧＡＰ１、ＡＲＨＧＥＦ７、ＢＲＥ、ＥＰＳ８、ＧＰＲ１１３、ＨＤＡＣ９、ＭＩＰＯＬ１、ＰＥＬＩ１、ＳＬＣ３９Ａ１０、ＶＫＯＲＣ１Ｌ１、ＰＬＥＫＨＡ７、ＳＰＩＮＫ５、ＧＣＣ２、ＨＩＰ１、ＫＡＮＫ１、ＫＬＣ１、ＰＰＦＩＢＰ１、ＳＯＲＢＳ１、ＴＦＧ、又はＴＰＭ３ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＡＬＫ融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＡＧＡＰ１－ＡＬＫ、ＡＲＨＧＥＦ７－ＡＬＫ、ＢＲＥ－ＡＬＫ、ＥＰＳ８－ＡＬＫ、ＧＰＲ１１３－ＡＬＫ、ＨＤＡＣ９－ＡＬＫ、ＭＩＰＯＬ１－ＡＬＫ、ＰＥＬＩ１－ＡＬＫ、ＳＬＣ３９Ａ１０－ＡＬＫ、ＶＫＯＲＣ１Ｌ１－ＡＬＫ、ＡＬＫ－ＳＯＲＢＳ１、ＡＬＫ－ＳＰＩＮＫ５、ＧＣＣ２－ＡＬＫ、ＨＩＰ１－ＡＬＫ、ＫＡＮＫ１－ＡＬＫ、ＰＬＥＫＨＡ７－ＡＬＫ、ＫＬＣ１－ＡＬＫ、ＴＦＧ－ＡＬＫ、ＴＰＭ３－ＡＬＫ、又はＰＰＦＩＢＰ１－ＡＬＫ融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＡＬＫ融合ポリペプチドは、ＡＬＫキナーゼドメイン、又はＡＬＫキナーゼ活性を有するＡＬＫキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ融合ポリペプチドは、ＡＬＫキナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＡＬＫ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＡＬＫ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３７８】

一部の態様では、ＢＲＡＦポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＣＣＤＣ８８Ｃ、ＣＯＢＬＬ１、ＣＲＥＢ３Ｌ２、ＤＬＣ１、ＧＯＬＧＡ３、ＭＳＩ２、ＴＮＳ３、ＤＯＣＫ４、ＲＡＤ５１、ＡＫＡＰ９、ＡＲＭＣ１０、ＤＥＮＮＤ２Ａ、ＪＨＤＭ１Ｄ、ＫＩＡＡ１５４９、ＭＫＲＮ１、ＮＲＦ１、ＳＬＣ４５Ａ３、ＳＮＤ１、ＺＣ３ＨＡＶ１、ＺＮＦ２７７、又はＴＲＩＭ２４ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＣＣＤＣ８８Ｃ－ＢＲＡＦ、ＣＯＢＬＬ１－ＢＲＡＦ、ＣＲＥＢ３Ｌ２－ＢＲＡＦ、ＤＬＣ１－ＢＲＡＦ、ＧＯＬＧＡ３－ＢＲＡＦ、ＭＳＩ２－ＢＲＡＦ、ＴＮＳ３－ＢＲＡＦ、ＢＲＡＦ－ＤＯＣＫ４、ＢＲＡＦ－ＲＡＤ５１、ＡＫＡＰ９－ＢＲＡＦ、ＡＲＭＣ１０－ＢＲＡＦ、ＤＥＮＮＤ２Ａ－ＢＲＡＦ、ＪＨＤＭ１Ｄ－ＢＲＡＦ、ＫＩＡＡ１５４９－ＢＲＡＦ、ＭＫＲＮ１－ＢＲＡＦ、ＮＲＦ１－ＢＲＡＦ、ＳＬＣ４５Ａ３－ＢＲＡＦ、ＳＮＤ１－ＢＲＡＦ、ＢＲＡＦ－ＴＲＩＭ２４、ＺＣ３ＨＡＶ１－ＢＲＡＦ、又はＺＮＦ２７７－ＢＲＡＦ融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＢＲＡＦ融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、ＢＲＡＦキナーゼドメイン、又はＢＲＡＦキナーゼ活性を有するＢＲＡＦキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、ＢＲＡＦキナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３７９】

一部の態様では、ＥＧＦＲポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＡＢＣＢ１、ＰＤＥ７Ａ、ＥＺＨ２、ＦＬＪ４５９７４、又はＺＮＦ４７９ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＥＧＦＲ融合ポリペ

プチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＡＢＣＢ１－ＥＧＦＲ、ＰＤＥ７Ａ－ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ－ＥＺＨ２、ＥＧＦＲ－ＦＬＪ４５９７４、又はＥＧＦＲ－ＺＮＦ４７９融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、並びに／又は表１及び３～５のうちのいずれか、並びに／又は本明細書での実施例に記載されるＥＧＦＲ融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲキナーゼドメイン、又はＥＧＦＲキナーゼ活性を有するＥＧＦＲキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲキナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８０】

一部の態様では、ＥＲＢＢ２ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＦＢＸＬ２０、ＧＲＢ７、ＭＳＩ２、ＲＡＮＢＰ１０、ＳＥＣ１４Ｌ１、ＷＩＰＦ２、ＰＲＫＣＡ、又はＰＰＰ１Ｒ１Ｂポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＦＢＸＬ２０－ＥＲＢＢ２、ＧＲＢ７－ＥＲＢＢ２、ＭＳＩ２－ＥＲＢＢ２、ＲＡＮＢＰ１０－ＥＲＢＢ２、ＳＥＣ１４Ｌ１－ＥＲＢＢ２、ＷＩＰＦ２－ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ２－ＧＲＢ７、ＥＲＢＢ２－ＰＲＫＣＡ、又はＥＲＢＢ２－ＰＰＰ１Ｒ１Ｂ融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＥＲＢＢ２融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、ＥＲＢＢ２キナーゼドメイン、又はＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有するＥＲＢＢ２キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、ＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８１】

一部の態様では、ＦＧＦＲ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＡＤＡＭ３２、ＳＬＣ１２Ａ８、ＡＤＡＭ１８、ＢＡＧ４、又はＴＡＣＣ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＦＧＦＲ１－ＡＤＡＭ３２、ＦＧＦＲ１－ＳＬＣ１２Ａ８、ＡＤＡＭ１８－ＦＧＦＲ１、ＢＡＧ４－ＦＧＦＲ１、又はＦＧＦＲ１－ＴＡＣＣ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＦＧＦＲ１融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ１キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８２】

一部の態様では、ＦＧＦＲ２ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＡＡＲＳＤ１、ＡＲＭＳ２、ＡＴＦ７、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＣＣＡＲ１、ＣＣＳＥＲ２、ＣＧＮＬ１、ＥＢＦ１、ＦＡＮＫ１、ＦＯＸＰ１、ＣＡＭＫ２Ｇ、ＦＬＪ４０２８８、ＧＵＣＹ２Ｄ、ＩＱＧＡＰ２、ＰＡＷＲ、ＦＬＮＢ、ＩＫＺＦ２、ＫＨＤＲＢＳ１、ＭＹＯＺ１、ＰＣＤＨ１５、ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＰＲＲＣ２Ａ、ＲＡＢＧＡＰ１、ＳＣＩＮ、ＳＴＡＵ１、ＳＴＫ４、ＴＩＦＡ、ＴＬＫ１、ＴＲＩＭ５４、ＡＰＩＰ、ＡＴＥ１、ＢＩＣＣ１、ＴＦＥＣ、ＧＲＢ２、ＫＩＡＡ１２１７、ＫＩＡＡ１５９８、ＭＡＣＦ１、ＭＹＨ９、ＮＲＡＰ、ＲＢＭ２０、ＳＰＩＣＥ１、ＴＡＣＣ２、ＶＴＩ１Ａ、ＷＡＣ、ＷＡＲＳ、又はＺＭＹＭ４ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＦＧＦＲ２－ＡＡＲＳＤ１、ＦＧＦＲ２－ＡＲＭＳ２、ＦＧＦＲ２－ＡＴＦ７、ＦＧＦＲ２－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＦＧＦＲ２－ＣＣＡＲ１、ＦＧＦＲ２－ＣＣＳＥＲ２、ＦＧＦＲ２－ＣＧＮＬ１、ＦＧＦＲ２－ＥＢＦ１、ＦＧＦＲ２－ＦＡＮＫ１、ＦＧＦＲ２－ＦＯＸＰ１、ＣＡＭＫ２Ｇ－ＦＧＦＲ２、ＦＬＪ４０２８８－ＦＧＦＲ２、ＧＵＣＹ２Ｄ－ＦＧＦＲ２、ＩＱＧＡＰ２－ＦＧＦＲ２、ＰＡＷＲ－ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ２－ＦＬＮＢ、ＦＧＦＲ２－ＩＫＺＦ２、ＦＧＦＲ２－ＫＨＤＲＢＳ１、ＦＧＦＲ２－ＭＹＯＺ１、ＦＧＦＲ２－ＰＣＤＨ１５、ＦＧＦＲ２－ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＦＧＦＲ２－ＰＲＲＣ２Ａ、ＦＧＦＲ２－ＲＡＢＧＡＰ１、ＦＧＦＲ２－ＳＣＩＮ、ＦＧＦＲ２－ＳＴＡＵ１、ＦＧＦＲ２－ＳＴＫ４、ＦＧＦＲ２－ＴＩＦＡ、ＦＧＦＲ２－ＴＬＫ１、ＦＧＦＲ２－ＴＲＩＭ５４、ＦＧＦＲ２－ＡＰＩＰ、ＦＧＦＲ２－ＡＴＥ１、ＦＧＦＲ２－ＢＩＣＣ１、ＴＦＥＣ－ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ２－ＧＲＢ２、ＦＧＦＲ２－ＫＩＡＡ１２１７、ＦＧＦＲ２－ＫＩＡＡ１５９８、ＦＧＦＲ２－ＭＡＣＦ１、ＦＧＦＲ２－ＭＹＨ９、ＦＧＦＲ２－ＮＲＡＰ、ＦＧＦＲ２－ＲＢＭ２０、ＦＧＦＲ２－ＳＰＩＣＥ１、ＦＧＦＲ２－ＴＡＣＣ２、ＦＧＦＲ２－ＶＴＩ１Ａ、ＦＧＦＲ２－ＷＡＣ、ＦＧＦＲ２－ＷＡＲＳ、又はＦＧＦＲ２－ＺＭＹＭ４融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＦＧＦＲ２融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ２キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ２キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８３】

一部の態様では、ＦＧＦＲ３ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＣＣＴ５、ＣＮＯＴ４、ＴＮＩＰ２、ＩＧＨ、ＴＡＣＣ３、ＡＤＤ１、又はＷＨＳＣ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＦＧＦＲ３－ＣＣＴ５、ＦＧＦＲ３－ＣＮＯＴ４、ＦＧＦＲ３－ＴＮＩＰ２、ＦＧＦＲ３－ＡＤＤ１、ＦＧＦＲ３－ＩＧＨ、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３、又はＦＧＦＲ３－ＷＨＳＣ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＦＧＦＲ３融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ３キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ３キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、ＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実

施形態では、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８４】

一部の態様では、ＭＥＴポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＬＤＨＡ、ＣＮＴＮＡＰ２、ＨＢＰ１、ＳＮＲＮＰ７０、ＣＡＰＺＡ２、又はＳＴ７ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＭＥＴ融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＭＥＴ－ＬＤＨＡ、ＣＮＴＮＡＰ２－ＭＥＴ、ＨＢＰ１－ＭＥＴ、ＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ、ＭＥＴ－ＣＡＰＺＡ２、又はＳＴ７－ＭＥＴ融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＭＥＴ融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＭＥＴ融合ポリペプチドは、ＭＥＴキナーゼドメイン、又はＭＥＴキナーゼ活性を有するＭＥＴキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＭＥＴ融合ポリペプチドは、ＭＥＴキナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＭＥＴ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＭＥＴ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８５】

一部の態様では、ＮＴＲＫ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＭＥＦ２Ｄポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＮＴＲＫ１－ＭＥＦ２Ｄ融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、並びに／又は表２及び６のうちのいずれか、並びに／又は本明細書での実施例に記載されるＮＴＲＫ１融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、ＮＴＲＫ１キナーゼドメイン、又はＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有するＮＴＲＫ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、ＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。

【０３８６】

一部の態様では、ＲＡＦ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＰＯＣ１Ａ、ＳＹＮ２、ＴＲＡＫ１、又はＺＦＹＶＥ２０ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＲＡＦ１融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＰＯＣ１Ａ－ＲＡＦ１、ＳＹＮ２－ＲＡＦ１、ＺＦＹＶＥ２０－ＲＡＦ１、又はＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＲＡＦ１融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合ポリペプチドは、ＲＡＦ１キナーゼドメイン、又はＲＡＦ１キナーゼ活性を有するＲＡＦ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合ポリペプチドは、ＲＡＦ１キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１融合ポリペプチドは、がん細胞生

存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。
【０３８７】
一部の態様では、ＲＥＴポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＡＤＣＹ１、ＮＰＹ４Ｒ、ＰＡＷＲ、ＡＬＯＸ５、ＡＲＩＤ５Ｂ、ＤＨＸ３２、ＰＤＥ５Ａ、ＺＮＦ３６５、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１、ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２、ＧＰＨＮ、ＮＣＯＡ４、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ、ＫＩＡＡ１２１７、ＣＣＤＣ６、ＥＲＣ１、ＫＩＦ５Ｂ、ＴＲＩＭ２４、又はＶＣＬポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＲＥＴ融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、ＲＥＴ－ＡＤＣＹ１、ＲＥＴ－ＮＰＹ４Ｒ、ＲＥＴ－ＰＡＷＲ、ＡＬＯＸ５－ＲＥＴ、ＡＲＩＤ５Ｂ－ＲＥＴ、ＤＨＸ３２－ＲＥＴ、ＰＤＥ５Ａ－ＲＥＴ、ＺＮＦ３６５－ＲＥＴ、ＢＡＩＡＰ２Ｌ１－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＣＳＧＡＬＮＡＣＴ２、ＲＥＴ－ＧＰＨＮ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＲＡＳＧＥＦ１Ａ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２４－ＲＥＴ、又はＶＣＬ－ＲＥＴ融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＲＥＴ融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＲＥＴ融合ポリペプチドは、ＲＥＴキナーゼドメイン、又はＲＥＴキナーゼ活性を有するＲＥＴキナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＲＥＴ融合ポリペプチドは、ＲＥＴキナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＲＥＴ融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＲＥＴ融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。
【０３８８】
一部の態様では、ＲＯＳ１ポリペプチドの少なくとも一部分と、別の遺伝子によってコードされたポリペプチド、例えば、ＡＢＲ、ＡＳＣＣ３、ＥＬＯＶＬ４、ＱＫＩ、ＲＥＶ３Ｌ、ＭＥＤ２３、ＳＬＣ３０Ａ８、ＳＬＣ３８Ａ１１、ＴＬＮ１、ＳＬＣ２６Ａ２、ＳＹＮＧＲ１、ＥＺＲ、ＧＯＰＣ、ＭＹＯ５Ｃ、ＴＰＤ５２Ｌ１、又はＴＲＰＣ６ポリペプチドの少なくとも一部分と、を含む、ＲＯＳ１融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。例えば、一部の実施形態では、本開示のＲＯＳ１－ＡＢＲ、ＲＯＳ１－ＡＳＣＣ３、ＲＯＳ１－ＥＬＯＶＬ４、ＲＯＳ１－ＱＫＩ、ＲＯＳ１－ＲＥＶ３Ｌ、ＭＥＤ２３－ＲＯＳ１、ＳＬＣ３０Ａ８－ＲＯＳ１、ＳＬＣ３８Ａ１１－ＲＯＳ１、ＴＬＮ１－ＲＯＳ１、ＲＯＳ１－ＳＬＣ２６Ａ２、ＲＯＳ１－ＳＹＮＧＲ１、ＲＯＳ１－ＴＲＰＣ６、ＥＺＲ－ＲＯＳ１、ＧＯＰＣ－ＲＯＳ１、ＭＹＯ５Ｃ－ＲＯＳ１、又はＲＯＳ１－ＴＰＤ５２Ｌ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドであって、遺伝子の順序が、５’から３’方向である、融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書、及び／又は表１～６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＲＯＳ１融合核酸分子のうちのいずれかによってコードされた融合ポリペプチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合ポリペプチドは、ＲＯＳ１キナーゼドメイン、又はＲＯＳ１キナーゼ活性を有するＲＯＳ１キナーゼドメインの断片を含む。一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合ポリペプチドは、ＲＯＳ１キナーゼ活性を有する。一部の実施形態では、キナーゼ活性は、構成的である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合ポリペプチドは、発がん性である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１融合ポリペプチドは、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する。
【０３８９】
（ｉｉｉ）がん及びそれらに関連する方法
本開示のある特定の態様は、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を特定するための方法、がんを有する個体のための治療を選択するための方法、がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定するための方法、がんを有する

個体の生存を予測するための方法、がんを治療する若しくはその進行を遅らせるための方法、がんを有する個体を監視、評価、若しくはスクリーニングするための方法、個体におけるがんにおける融合核酸分子若しくはポリペプチドを評価するための方法、個体におけるがんの存在若しくは非存在を検出するための方法、個体におけるがんの進行若しくは再発を監視するための方法、又はがんのための候補治療を特定することを必要としている個体においてそれを行うための方法に関する。

【０３９０】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちのいずれかのうち、方法は、がんを有する個体からの試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。他の実施形態では、方法は、がんを有する個体からの試料において、本開示の融合ポリペプチド、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。

【０３９１】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の検出は、個体を、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する。

【０３９２】

一部の実施形態では、方法は、第１の時点で個体から得られた第１の試料において、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の存在又は非存在を検出することを含む。一部の実施形態では、方法は、第１の時点後の第２の時点で個体から得られた第２の試料において、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の存在又は非存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又はポリペプチドの存在又は非存在に少なくとも部分的に基づく個体におけるがん進行又はがん再発の評価を提供することを更に含む。一部の実施形態では、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又はポリペプチドの存在は、個体を、がん進行又はがん再発の増加したリスクを有するとして特定する。一部の実施形態では、方法は、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又はポリペプチドの存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、個体のための治療を選択すること、個体に治療を投与すること、個体のための治療を調整すること、個体のための治療の用量を調整すること、又は個体に治療を適用することを更に含み、治療は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む。

【０３９３】

一部の実施形態では、方法は、個体から得られた試料においてＤＮＡ配列決定を実行して、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、

ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１のうちの１つ以上、又はそれらの任意の組み合わせを含む遺伝子の群における配列決定変異プロファイルを決定することを含み、配列決定変異プロファイルは、本開示の融合核酸分子（例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子）の存在又は非存在を特定する。一部の実施形態では、方法は、配列決定変異プロファイルに少なくとも部分的に基づいて、個体におけるがんのための候補治療を特定することを更に含む。一部の実施形態では、候補治療は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む。一部の実施形態では、配列決定変異プロファイルは、切断点又は融合接合部、例えば、本明細書に記載される対応する切断点のうちの１つ以上を含む融合核酸分子の断片の存在又は非存在を特定する。一部の実施形態では、試料における融合核酸分子の存在は、個体を、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する。一部の実施形態では、試料における融合核酸分子の存在は、個体が、抗がん療法（例えば、本明細書で提供される抗がん療法）を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子を含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測する。

【０３９４】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、試料における融合核酸分子又はポリペプチドの検出に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することを更に含み、１つ以上の治療選択肢は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む。

【０３９５】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、個体からの試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の知識の取得に応答して、（ｉ）個体は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む治療を受容する候補として分類され、かつ／又は（ｉｉ）個体は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む治療に応答する可能性が高いとして特定される。一部の実施形態では、個体からの試料における融合核酸分子又はポリペプチドの知識の取得に応答して、個体は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又はポリペプチドを含まない又は示さないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測される。一部の実施形態では、個体からの試料における融合核酸分子又はポリペプチドの知識の取得に応答して、個体は、個体に投与された以前の抗がん療法に対する獲得抵抗性を有すると予測され、個体は、抗がん療法（例えば、本明細書で提供される抗がん療法）に応答すると予測され、かつ／又は個体は、融合核酸分子若しくはポリペプチドを含まないがんを有する個体と比較して予後不良を有すると予測される。

【０３９６】

一部の実施形態では、個体からの試料における融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の知識の取得に応答して、方法は、個体に、有効量の抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む治療を投与することを含む。

【０３９７】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、個体からの試料における融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１

～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の知識に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することを更に含み、１つ以上の治療選択肢は、抗がん療法、例えば、本明細書で提供される抗がん療法を含む。

【０３９８】

一部の実施形態では、試料における本開示の融合核酸分子又ポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の知識を取得することは、試料において融合核酸分子又ポリペプチドを検出することを含む。

【０３９９】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子を検出することは、切断点又は融合接合部、例えば、本明細書に記載される対応する切断点のうちの１つ以上を含む融合核酸分子の断片を検出することを含む。

【０４００】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、本開示の融合ポリペプチドを検出することは、切断点又は融合接合部、例えば、本明細書に記載される対応する切断点のうちの１つ以上を含む融合核酸分子の断片によってコードされた融合ポリペプチドの一部分を検出することを含む。

【０４０１】

一部の実施形態では、方法は、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の評価を提供することを更に含む。

【０４０２】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、抗がん療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、融合核酸分子若しくはポリペプチドを含むがんのための治療、臨床治験において試験されているがんのための治療、標的療法、融合核酸分子若しくはポリペプチドを含むがんのための臨床治験において試験されている治療、又はそれらの任意の組み合わせ、例えば、更に詳細に以下に記載されるものである。一部の実施形態では、抗がん療法は、キナーゼ阻害剤、例えば、本明細書に記載される又は当該技術分野で既知のキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、細胞療法は、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である。一部の実施形態では、核酸は、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の発現を阻害する。一部の実施形態では、核酸は、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ

）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、例えば、本明細書に記載されるものを含む。

【０４０３】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、１つ以上の遺伝子における塩基置換、短い挿入／欠失（インデル）、コピー数変化、又はゲノム再編成の知識を取得すること、又はそれを検出することを更に含む。

【０４０４】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＡＬＫ融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｒ７４８Ｋ、Ｔ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、及び／又はＤ７６１Ｎアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＢＲＡＦ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＲＡＳ変異は、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＥＴ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＥＴ変異は、ＭＥＴ遺伝子増幅である。一部の実施形態では、ＭＥＴ変異は、コードされたＭＥＴポリペプチドにおけるＤ１２２８Ｈアミノ酸置換をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＦ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＦ１変異は、ＮＦ１トランケーションである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／又はＡ１４６Ｐアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＡＰ２Ｋ１変異は、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＩ１０３＿Ｋ１０４ｄｅｌ変異をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＡＬＫ変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ変異は、ＡＬＫ抵抗性変異である。一部の実施形態では、ＡＬＫ抵抗性変異は、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＧ１２６９Ａ、Ｇ１２０２Ｒ、Ｉ１１７１Ｓ、Ｉ１１７１Ｔ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｔ１１５１Ｍ、Ｓ１２０６Ｙ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｄ１２０３Ｎ、Ｆ１１７４Ｃ、Ｌ１１５２Ｒ、Ｆ１１７４Ｌ、Ｌ１１９８Ｆ、Ｃ１１５６Ｙ、Ｔ１１５１＿Ｌ１１５２ｉｎｓＴ、Ｖ１１８０Ｌ、Ｇ１２０２Ｌ、及び／若しくはＳ１２０６Ａアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす。一部の実施形態では、ＡＬＫ抵抗性変異は、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｄ１２０３Ｎ、若しくはＩ１１７１Ｔアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＡＬＫポ

リペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ及びＩ１１７１Ｎアミノ酸置換をもたらす１つ以上のＡＬＫ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＤ１２０３Ｎ及びＩ１１７１Ｔアミノ酸置換の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ融合核酸分子又はポリペプチドは、ＮＦ１標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、フォリン酸、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）、カペシタビン、ｌｏｎｓｕｒｆ、ラムシルマブ、ベバシズマブ、並びに／又はパニツムマブに対するがんの抵抗性を付与する。本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、抗がん療法は、ＡＬＫ標的療法、例えば、本明細書に記載される又は当該技術分野で既知のものである。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＡＬＫ標的療法、臨床治験において試験されているＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＡＬＫ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＡＬＫポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブ、エンサルチニブ（Ｘ－３９６）、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－００５）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ＡＺＤ３４６３、ＣＥＰ－３７４４０、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ＡＳＰ３０２６、ＫＲＣＡ－０００８、ＴＱ－Ｂ３１３９、ＴＰＸ－０１３１、ＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）、ＣＴ－７０７、ＷＸ－０５９３、アルコチニブ、ＳＩＭ１８０３－１Ａ、ＰＬＢ１００３、ＳＡＦ－１８９ｓ、ＰＦ０３４４６９６２、ＴＱ－Ｂ３１０１、ＡＰＧ－２４４９、Ｘ－３７６、ＣＥＰ－２８１２２、及びＧＳＫ１８３８７０５Ａのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＡＬＫ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、がんは、原発不明がん腫である。一部の実施形態では、がんは、エルロチニブ、アファチニブ、及び／又はオシメルチニブで以前に治療されていた。

【０４０５】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＢＲＡＦ融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅である。一部の実施形態

では、ＥＧＦＲ変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ、Ｓ４９２Ｒ、及び／又はＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／又はＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＲＡＳ遺伝子における変異は、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＥＴ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＥＴ遺伝子における変異は、ＭＥＴ遺伝子増幅である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異は、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ若しくはＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異、及び／又はＩ１１１Ｔ若しくはＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異は、コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＦ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＦ１遺伝子変異は、Ｆ９４５ｆｓ＊９変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＢＲＡＦ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ遺伝子変異は、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＨＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＨＲＡＳ遺伝子変異は、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又はコードされた融合ポリペプチドは、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はコードされた融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）と、例えば、ベバシズマブとの組み合わせ；ベバシズマブ；又はレゴラフェニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＩＲＩと、例えば、セツキシマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、フォリン酸、５－

ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）と、例えば、ベバシズマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ペムブロリズマブと、例えば、レゴラフェニブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ及び／又はセツキシマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ及び／又はセツキシマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、フォリン酸、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）；５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）；並びに／又はレゴラフェニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＩＲＩとベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ、又はアダグラシブと、例えば、セツキシマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＢＲＡＦ標的療法である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＢＲＡＦ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ標的療法、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＢＲＡＦ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＲＡＦポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、ソラフェニブ、ＰＬＸ４７２０、ＰＬＸ－３６０３、ダブラフェニブ（ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＧＤＣ－０８７９、ＲＡＦ２６５、ＸＬ２８１、ＡＲＱ７３６、ＢＡＹ７３－４５０６、ベムラフェニブ（例えば、Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標））、コビメチニブ（例えば、Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））、ビニメチニブ（例えば、Ｍｅｋｔｏｖｉ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、セルメチニブ（例えば、Ｋｏｓｅｌｕｇｏ（登録商標））、トラメチニブ（例えば、Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標））、又はＢＡＹ　４３－９００６のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＢＲＡＦ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、フォリン酸、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）；５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）；並びに／又はレゴラフェニブで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた。

【０４０６】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＥＧＦＲ融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１、３～５のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／又はＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＲＡＳ遺伝子における変異は、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異は、Ｅ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらす。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＥＧＦＲ標的療法である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＧＦＲ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ標的療法、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＥＧＦＲ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＥＧＦＲ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０４０７】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＥＲＢＢ２融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＥＲＢＢ２標的療法である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２標的療法、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＥＲＢＢ２特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＲＢＢ２ポリペ

プチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、アファチニブ、ＴＡＫ－２８５、ネラチニブ、ダコミチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、ＢＭＳ－５９９６２６、ペリチニブ、ＣＰ－７２４７１４、ラパチニブ、ＴＡＫ－１６５、ＡＲＲＹ－３８０、ＡＺＤ８９３１、ＡＶ－２０３、ＡＭＧ－８８８、ＭＭ－１１１、ＭＭ－１２１、ＭＭ－１４１、ＬＪＭ７１６、ＲＥＧＮ１４００、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、ＲＧ７１１６、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン（Ｔ－ＤＭ１）、ペルツズマブ、又はＡＰＣ　８０２４のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＥＲＢＢ２融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０４０８】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＦＧＦＲ１融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＦＧＦＲ１標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ（例えば、Ｐｅｍａｚｙｒｅ（登録商標）、ＩＮＣＢ０５４８２８）、エルダフィチニブ（例えば、ＪＮＪ－４２７５６４９３、Ｂａｌｖｅｒｓａ（登録商標））、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、パゾパニブ（例えば、Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＦＧＦＲ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０４０９】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＦＧＦＲ２融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ遺伝子変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｌ８３３Ｖ、及び／又はＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルム

チニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブに対する抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＦＧＦＲ２標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ２特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ（例えば、Ｐｅｍａｚｙｒｅ（登録商標）、ＩＮＣＢ０５４８２８）、エルダフィチニブ（例えば、ＪＮＪ－４２７５６４９３、Ｂａｌｖｅｒｓａ（登録商標））、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ホルモノネチン、ＲＯ４３８３５９６、Ｋｉ２３０５７、ＳＵ５４０２、ＲＬＹ－４００８、パゾパニブ（例えば、Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＦＧＦＲ２融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、エルロチニブで以前に治療されていた。

【０４１０】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＦＧＦＲ３融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｇ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、Ｓ４９２Ｒ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＢＲＡＦ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び

／又はＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＨＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＨＲＡＳ変異は、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＲＡＳ変異は、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＳＲ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＳＲ１変異は、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＡＫＴ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＡＫＴ１変異は、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失を含む。一部の実施形態では、試料は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ及び／又はＥ７０９Ｋアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子を含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＭＡＰ２Ｋ１変異は、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、試料は、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異、並びにコードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらすＡＫＴ１遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、試料は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／又はＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ホルモン抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、エベロリムス、デノスマブ、及び／又はフルベストラントに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ及び／又はセツキシマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）と、例えば、ベバシズマブとの組み合わせ；ベバシズマブ；又はレゴラフェニブに対する

がんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＩＲＩと、例えば、セツキシマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）と、例えば、ベバシズマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ペムブロリズマブと、例えば、レゴラフェニブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ及び／又はセツキシマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＦＧＦＲ３標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ３特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ３ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ（例えば、Ｐｅｍａｚｙｒｅ（登録商標）、ＩＮＣＢ０５４８２８）、エルダフィチニブ（例えば、ＪＮＪ－４２７５６４９３、Ｂａｌｖｅｒｓａ（登録商標））、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ＰＫＣ４１２、ボファタマブ（Ｂ－７０）、パゾパニブ（例えば、Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、又はＭＦＧＲ１８７７Ｓのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＦＧＦＲ３融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、アファチニブ及び／又はセツキシマブで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、乳がん、例えば、ＥＲ＋及び／又はＰＲ＋乳がんである。一部の実施形態では、がんは、エベロリムス、デノスマブ、及び／又はフルベストラントで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、がんは、オシメルチニブで以前に治療されていた。

【０４１１】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＭＥＴ融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲ遺伝子増幅である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、融合核酸分子又は融合ポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＭＥＴ標的療法である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＭＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＭＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＭＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＭＥＴ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＭＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、ＰＨＡ－６６５７５２、クリゾチニブ、カボザンチニブ、及び／又はカプマチニブ（ＩＮＣ２８０）を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＭＥＴ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブで以前に治療されていた。

【０４１２】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＮＴＲＫ１融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／あるいは表２若しくは６のうちのいずれか、及び／又は本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＮＴＲＫ１標的療法である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、

臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１標的療法、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＮＴＲＫ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＮＴＲＫ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、アルチラチニブ（ＤＣＣ－２７０１）、ＡＧ　８７９（チロホスチンＡＧ　８７９）、抗ＴｒＫ抗体、ＡＲＲＹ　９５４、ＡＲ５２３、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ベンゾトリアゾール、ＣＥＰ－２５６３、ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１又はＮＭＳ－Ｅ６２８としても既知）、ＤＳ－６０５１、ＧＮＦ　５８３７、ＧＷ　４４１７５６、インデノピロロカルボアゾール１２ａ、イソチアゾール５ｎ、ラロトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１０１又はＡＲＲＹ－４７０として以前に既知）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、セリトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１９５）、大環状化合物、ＯＮＯ－５３９０５５６、オキシインドール３、ペグカントラチニブ（ＳＮＡ－１２０）、ＰＨＡ－８４８１２５、ＰＬＸ７４８６、ピラゾール誘導体、ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、ピリドカルバゾール、ピリドキナゾリニル、ピリドトリアゾール、ピロリジニルチオ尿素、ピロリジニル尿素、ピロロ［２；３－ｄ］ピリミジン、キナゾリニル、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、Ｒｏ　０８－２７５０、置換ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ＳＮＡ－１２５、タビレルミド、チアゾール２０ｈ、Ｆ１７７５２、カボザンチニブ（ＸＬ１８４）、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ドビチニブ、ＯＮＯ－７５７９、及び／又はＶＭＤ－９２８のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＮＴＲＫ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０４１３】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＲＡＦ１融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ若しくはＶ４４１Ｇアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＢＲＡＦ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ変異は、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、野生型ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＨＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＨＲＡＳ変異は、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＮＲＡＳ変異は、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態

では、ＭＡＰ２Ｋ１変異は、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ及び／又はセツキシマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）と、例えば、ベバシズマブとの組み合わせ；ベバシズマブ；又はレゴラフェニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＩＲＩと、例えば、セツキシマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）と、例えば、ベバシズマブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ペムブロリズマブと、例えば、レゴラフェニブとの組み合わせに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、アダグラシブ及び／又はセツキシマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＲＡＦ１標的療法である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＡＦ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＡＦ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＡＦ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＲＡＦ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＡＦ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、ソラフェニブ（ＢＡＹ４９－９００６）、ビニメチニブ（例えば、Ｍｅｋｔｏｖｉ（登録商標））、コビメチニブ（例えば、Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、トラメチニブ（例えば、Ｍｅｋｉｎｉｔ（登録商標））、又はＲＡＦ２６５のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＲＡＦ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた。

【０４１４】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＲＥＴ融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ変異は、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／又はＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異である。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子における変異の

存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＰＩＫ３ＣＡ変異は、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ変異は、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＳＲ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＥＳＲ１変異は、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＰＴＥＮ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＰＴＥＮ変異は、コードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、及びコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＥＧＦＲ標的抗がん療法、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブに対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異；コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異；コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；並びにコードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらすＰＴＥＮ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＰＩ３Ｋ標的療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＲＥＴ標的療法である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＲＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＲＥＴ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、セルペルカチニブ（例えば、Ｒｅｔｅｖｍｏ（登録商標））、プラルセチニブ（例えば、Ｇａｖｒｅｔｏ（登録商標））、アレクチニブ（例えば、Ａｌｅｃｅｎｓａ（登録商標））、カボザンチニブ（例えば、Ｃａｂｏｍｅｔｙｘ（登録商標））、レンバチニブ（例えば、Ｌｅｎｖｉｍａ（登録商標））、ポナチニブ（例えば、Ｉｃｌｕｓｉｇ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、ソラフェニブ（例えば、Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））、スニチニブ

（例えば、Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、又はバンデタニブ（例えば、Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＲＥＴ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、がんは、オシメルチニブで以前に治療されていた。一部の実施形態では、がんは、乳がんである。

【０４１５】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、本開示のＲＯＳ１融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に記載されるもの、並びに／又は表１～６のうちのいずれか及び／若しくは本明細書での実施例に列挙されるものである。一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、ＰＩＫ３ＣＡ変異は、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらす。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、ＰＩ３Ｋ標的療法に対するがんの抵抗性を付与する。一部の実施形態では、抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＲＯＳ１標的療法である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＯＳ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＯＳ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＯＳ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＲＯＳ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＯＳ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、クリゾチニブ（例えば、Ｘａｌｋｏｒｉ（登録商標））、ロルラチニブ（例えば、Ｌｏｒｂｒｅｎａ（登録商標））、ＴＱ－Ｂ３１３９、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、ブリグチニブ（例えば、Ａｌｕｎｂｒｉｇ（登録商標））、カボザンチニブ（例えば、Ｃａｂｏｍｅｔｙｘ（登録商標））、セリチニブ（例えば、Ｚｙｋａｄｉａ（登録商標））、又はエヌトレクチニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、ＲＯＳ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０４１６】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、治療又は１つ以上の治療選択肢は、追加の抗がん療法を更に含む。本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、治療又は１つ以上の治療選択肢は、個体に、追加の抗がん療法を投与することを更に含む。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるいずれかの抗がん療法である。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、小分子阻害剤、化学療法剤、がん免疫療法、抗体、細胞療法、核酸、手術、放射線療法、抗血管新生療法、抗ＤＮＡ修復療法、抗炎症療法、抗腫瘍剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、ワクチン、小分子アゴニスト、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を含む。

【０４１７】

一部の実施形態では、個体は、がんのための治療、例えば、本明細書に記載される抗がん療法、又は当該技術分野で既知のいずれかの他の抗がん療法若しくは治療でのがんの治療を以前に受容したことがあるか、又はそれを受容している。一部の実施形態では、融合核酸分子及び／又は融合ポリペプチドは、がんのための治療に対するがんの抵抗性を付与する。

【０４１８】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である。一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、Ｂ細胞がん、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、赤血球増加症Ｖｅｒａ、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ血管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭状がん、乳頭状腺がん、髄様がん、気管支原性がん、腎細胞がん、肝がん、胆管がん、絨毛がん、精上皮がん、胎児性がん、ウィルムス腫瘍、膀胱がん、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体細胞腫、神経膠芽腫、聴神経芽腫、乏突起膠腫、髄膜腫、神経芽腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん、胃がん、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、無形成性骨髄化生、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である。

【０４１９】

一部の実施形態では、がんは、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能（ＮＯＳ）乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである。

【０４２０】

一部の実施形態では、方法は、個体からの試料におけるがんの存在又は非存在を検出することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、個体に、有効量の抗がん療法、例えば、本明細書に記載される抗がん療法を投与することを更に含む。

【０４２１】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるがんのうちのいずれかは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子のうちのいずれかを含む。他の実施形態では、本明細書に記載されるがんのうちのいずれかは、本開示の融合ポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドのうちのいずれかを含む。

【０４２２】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、当該技術分野で既知のいずれかのがん又は本明細書に記載されるがんのうちのいずれかを有する個体からの試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子のうちのいずれかの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、当該技術分野で既知のいずれかのがん又は本明細書に記載されるがんのうちのいずれかを有する個体からの試料において、本開示の融合ポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドのうちのいずれかの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。

【０４２３】

一部の実施形態では、表２で提供されるがんは、表２に列挙される対応するＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含む。

【０４２４】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。

【０４２５】

一部の実施形態では、表６で提供されるがんは、表６に列挙される対応するＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含む。

【０４２６】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。

【０４２７】

一部の実施形態では、表４で提供されるがんは、表４に列挙される対応するＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含む。

【０４２８】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような

融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。

【０４２９】

一部の実施形態では、表５で提供されるがんは、表５に列挙される対応するＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含む。

【０４３０】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む。

【０４３１】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、試料は、以下に記載される試料である。一部の実施形態では、試料は、個体又はがんから得られる。一部の実施形態では、方法は、試料、例えば、個体又はがんからの試料を得ることを更に含む。一部の実施形態では、試料は、組織生検試料、液体生検試料、又は正常対照を含む。一部の実施形態では、試料は、腫瘍生検、腫瘍検体、又は循環腫瘍細胞からのものである。一部の実施形態では、試料は、液体生検試料であり、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液を含む。一部の実施形態では、試料は、がんからの細胞及び／又は核酸を含む。一部の実施形態では、試料は、がんからのｍＲＮＡ、ＤＮＡ、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、セルフリーＤＮＡ、又はセルフリーＲＮＡを含む。一部の実施形態では、試料は、液体生検試料であり、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含む。一部の実施形態では、試料は、液体生検試料であり、セルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含む。一部の実施形態では、融合核酸分子又はポリペプチドは、個体からの組織生検試料、液体生検試料、又は組織生検試料及び液体生検試料の両方において検出される。

【０４３２】

Ｂ．融合核酸分子及びポリペプチドの検出

本開示のある特定の態様は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子、例えば、患者試料の検出に関する。一部の実施形態では、融合核酸分子は、インビトロで検出される。

【０４３３】

本開示の他の態様は、本開示の融合ポリペプチド、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド、例えば、患者試料の検出に関する。一部の実施形態では、融合ポリペプチドは、インビトロで検出される。

【０４３４】

（ｉ）融合核酸分子の検出

本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を検出するための方法は、当該技術分野で既知である。例えば、一部の実施形態では、融合核酸分子は、融合核酸分子に関与する遺伝子、例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子の一部分若しくは全て、

及び／又は本明細書に記載される対応する融合パートナー遺伝子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）を、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はｃＤＮＡの次世代又は他の配列決定によって配列決定することによって検出される。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はｃＤＮＡのＰＣＲ増幅によって検出される。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、融合核酸分子に関与する遺伝子座、例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子座、及び／又は本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載される対応する融合パートナー遺伝子遺伝子座にハイブリダイズする１つ以上のポリヌクレオチドを使用するインサイツハイブリダイゼーションによって、例えば、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）を使用して検出される。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、がん若しくは腫瘍細胞において、例えば、腫瘍組織、例えば、腫瘍生検若しくは他の腫瘍検体からのものを使用して検出されるか、循環がん若しくは腫瘍細胞において、例えば、液体生検、例えば、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、若しくは唾液からのものを使用して検出されるか、又は循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）において、例えば、液体生検、例えば、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、若しくは唾液からのものを使用して検出される。

【０４３５】

本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を検出するための例示的かつ非限定的な方法が、以下で提供される。

【０４３６】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、当該技術分野で既知のいずれかの好適な方法、例えば、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応、ＰＣＲ）、ＰＣＲ－ＲＦＬＰアッセイ、リアルタイムＰＣＲ、配列決定（例えば、サンガー配列決定又は次世代配列決定）、スクリーニング分析（例えば、核型方法を使用して）、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、分離ＦＩＳＨ、スペクトル核型決定、多重ＦＩＳＨ、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、単一特異的プライマー－ポリメラーゼ連鎖反応（ＳＳＰ－ＰＣＲ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、又は質量分析遺伝子型決定を使用して検出される。試料を分析して、例えば、核酸分子を検出する方法は、米国特許第９，３４０，８３０号及びＷＯ２０１２／０９２４２６Ａ１に記載されており、これらは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、配列決定によって検出される。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法を含む。一部の実施形態では、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。

【０４３７】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、

ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、インサイツハイブリダイゼーション方法、例えば、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）方法を使用して検出される。

【０４３８】

一部の実施形態では、ＦＩＳＨ分析は、本明細書に記載される融合核酸分子をもたらす染色体再編成を特定するために使用される。一部の実施形態では、ＦＩＳＨ分析は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を含むか、又はそれをコードするＲＮＡ分子を特定するために使用される。ＦＩＳＨを行うための方法は、当該技術分野で既知であり、ほぼあらゆるタイプの組織で使用することができる。ＦＩＳＨ分析において、検出可能に標識された核酸プローブ、例えば、蛍光標識された核酸プローブは、ＤＮＡの特異的領域、例えば、染色体、又はＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡに結合することが可能にされ、次いで、例えば、顕微鏡を介して調査される。例えば、米国特許第５，７７６，６８８号を参照されたい。まず、ＤＮＡ又はＲＮＡ分子をスライド上に固定し、次いで、標識されたプローブをＤＮＡ又はＲＮＡ分子にハイブリダイズし、次いで、例えば、当該技術分野で既知の酵素結合した標識ベースの検出方法を使用して、視覚化が達成される。一般に、ＦＩＳＨ分析の解像度は、おおよそ、ＤＮＡの６０～１０００００個のヌクレオチド、例えば、６０個の塩基対（ｂｐ）から最大１００キロベース対までの検出である。ＦＩＳＨ分析で使用される核酸プローブは、一本鎖核酸を含む。そのようなプローブは、典型的には、少なくとも約５０個のヌクレオチド長である。一部の実施形態では、プローブは、約１００～約５００個のヌクレオチドを含む。セントロメアＤＮＡ、及び遺伝子座特異的ＤＮＡ又はＲＮＡとハイブリダイズするプローブは、例えば、Ｖｙｓｉｓ，Ｉｎｃ．（Ｄｏｗｎｅｒｓ Ｇｒｏｖｅ，Ｉｌｌ．）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）、又はＣｙｔｏｃｅｌｌ（Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ）から市販されている。あるいは、プローブは、染色体若しくはゲノムＤＮＡ又は核酸の他の供給源から、標準的な技法によって非商業的に作製され得る。プローブ、標識化及びハイブリダイゼーション方法の例は、当該技術分野で既知である。

【０４３９】

ＦＩＳＨ方法のいくつかの変形は、当該技術分野で既知であり、本開示の方法による使用に好適であり、単一分子ＲＮＡ ＦＩＳＨ、ファイバーＦＩＳＨ、Ｑ－ＦＩＳＨ、フローＦＩＳＨ、ＭＡ－ＦＩＳＨ、分離ＦＩＳＨ、ハイブリッド融合ＦＩＳＨ、及び多蛍光ＦＩＳＨ又はｍＦＩＳＨを含む。一部の実施形態では、「分離ＦＩＳＨ」は、本明細書で提供される方法において使用される。分離ＦＩＳＨにおいて、融合接合部又は切断点を標的とする少なくとも１つのプローブ、並びに融合の個々の遺伝子、例えば、遺伝子の１つ以上のエクソン及び又はイントロンを標的とする少なくとも１つのプローブが使用される。正常細胞（すなわち、本明細書に記載される融合核酸分子を有さない細胞）において、両方のプローブが観察され（又は、二次色が、遺伝子融合の２つの遺伝子の密接な近接に起因して観察され）、本明細書に記載される融合核酸分子を有する細胞において、単一遺伝子プローブのみが、融合核酸分子をもたらす再編成の存在に起因して観察される。

【０４４０】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、アレイベースの方法、例えば、アレイベースの比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）方法を使用して検出される。アレイベースのＣＧＨ方法において、核酸の第１の試料（例えば、試料からのもの、例えば、腫瘍、又は組織若しくは液体生検からのもの）は、第１の標識で標識され、核酸の第２の試料（例えば、対照、例えば、健常な細胞／組織からのもの）は、第２の標識で標識される。一部の実施形態では、等量のこの２つの試料を混合し、数千の均一に空間が

あけられたクローンＤＮＡ断片又はオリゴヌクレオチドのＤＮＡマイクロアレイに共ハイブリダイズし、このアレイに三重でスポッティングされた。ハイブリダイゼーションの後、デジタル撮像システムを使用して、ハイブリダイズされたフルオロフォアの各々の相対蛍光強度を捕捉し、定量化する。得られた蛍光強度の比は、この２つの試料におけるＤＮＡ配列のコピー数の比に比例する。一部の実施形態では、染色体の欠失又は重複が存在する場合、２つの標識からのシグナルの比の差を検出し、その比は、コピー数の尺度を提供する。アレイベースのＣＧＨは、単色標識化により行うこともできる。単色ＣＧＨにおいて、対照（例えば、対照核酸試料、例えば、健常な細胞／組織からのもの）は、標識され、１つのアレイにハイブリダイズし、絶対シグナルが読み取られ、試験試料（例えば、個体、又は腫瘍、又は組織若しくは液体生検から得られた核酸試料）は、標識され、（同一の含有物を有する）第２のアレイにハイブリダイズし、絶対シグナルが読み取られる。コピー数の差は、２つのアレイからの絶対シグナルに基づいて計算される。

【０４４１】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、増幅ベースの方法を使用して検出される。当該技術分野で既知であるように、そのような増幅ベースの方法において、核酸の試料、例えば、個体、腫瘍、又は組織若しくは液体生検から得られた試料は、１つ以上のオリゴヌクレオチド又はプライマー、例えば、本明細書で提供される１つ以上のオリゴヌクレオチド又はプライマーを使用する増幅反応（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ））におけるテンプレートとして使用される。試料における本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の存在は、増幅産物の存在又は非存在に基づいて決定され得る。定量的増幅方法も、当該技術分野で既知であり、本明細書で提供される方法に従って使用され得る。定量的ＰＣＲ分析を使用する、マイクロサテライト遺伝子座におけるＤＮＡコピー数の測定方法は、当該技術分野で既知である。遺伝子の既知のヌクレオチド配列は、当業者が、遺伝子の任意の部分を増幅するためのプライマーを一般的に選択することが可能なほど十分である。蛍光原性定量的ＰＣＲも使用することができる。蛍光原性定量的ＰＣＲでは、定量化は、例えば、ＴａｑＭａｎ及びＳｙｂｒグリーンなどの蛍光シグナルの量に基づく。

【０４４２】

本明細書で提供される方法に従って使用するのに好適な他の増幅方法としては、例えば、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）、転写増幅、自家持続配列複製、ドットＰＣＲ、及びリンカーアダプターＰＣＲが挙げられる。

【０４４３】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、配列決定方法を使用して検出される。当該技術分野で既知のいずれかの配列決定方法が、本明細書で提供される融合核酸分子を検出するために用いられ得る。本明細書で提供される融合核酸分子を検出するために使用され得る例示的な配列決定方法は、マクサム及びギルバート、又はサンガーによって開発された技法に基づくものを含む。例えば、質量分析による配列決定を含む、自動化された配列決定手順も使用可能である。

【０４４４】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、例えば、アダプター連結ベースのライブラリを使用するハイブリッド捕捉ベースの配列決定（ハイブリッド捕捉ベースのＮＧＳ）を使用して検出される。例えば、Ｆｒａｍｐｔｏｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．（２０１３）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．３１：１０２３－１０３１を参照されたく、これは

、参照により本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を使用して検出される。次世代配列決定は、個々の核酸分子、又は個々の核酸分子についてのクローン的に伸長したプロキシのいずれかのヌクレオチド配列を、高度に並列な様式で決定する（例えば、10^5個超の分子が、同時に配列決定され得る）いずれかの配列決定方法を含む。本明細書で提供される発明に従って使用するのに好適な次世代配列決定方法は、当該技術分野で既知であり、限定されないが、超並列処理ショートリード配列決定、テンプレートベースの配列決定、パイロシーケンシング、ＤＮＡ合成中に色素標識ヌクレオチドの連続組み込みの撮像を含むリアルタイム配列決定、ナノポア配列決定、ハイブリダイゼーションによる配列決定、ナノトランジスタアレイベースの配列決定、ポロニー配列決定、走査型トンネル顕微鏡（ＳＴＭ）ベースの配列決定、又はナノワイヤ分子センサベースの配列決定が挙げられる。例えば、Ｍｅｔｚｋｅｒ，Ｍ．（２０１０）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ １１：３１－４６を参照されたく、これは、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で提供される融合核酸分子を検出するために使用され得る例示的なＮＧＳ方法及びプラットフォームは、Ｈｅｌｉｃｏｓ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ．，ＵＳＡ）からのＨｅｌｉＳｃｏｐｅ遺伝子配列決定システム、Ｐａｃｉｆｉｃ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ，ＣＡ，ＵＳＡ）からのＰａｃＢｉｏ ＲＳシステム、超並列短リード配列決定、例えば、Ｉｌｌｕｍｉｎａ Ｉｎｃ．（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）からのＳｏｌｅｘａシーケンサー、並びに他の方法及びプラットフォーム、４５４ ＬｉｆｅＳｃｉｅｎｃｅｓ（Ｂｒａｎｆｏｒｄ，ＣＴ，ＵＳＡ）からの４５４配列決定、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ（Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ，ＵＳＡ）からのＩｏｎ Ｔｏｒｒｅｎｔ配列決定、又はＡｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ，ＵＳＡ）からのＳＯＬｉＤシーケンサーを含むが、これらに限定されない。本明細書で提供される融合核酸分子を検出するために使用され得る追加の例示的な方法及びプラットフォームは、Ｒｏｃｈｅ（Ｂａｓｅｌ，ＣＨＥ）からのＧｅｎｏｍｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｒ（ＧＳ）ＦＬＸ Ｓｙｓｔｅｍ、Ｇ．００７ ｐｏｌｏｎａｔｏｒシステム、Ｉｌｌｕｍｉｎａ Ｉｎｃ．（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）からのＳｏｌｅｘａ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｎａｌｙｚｅｒ、ＨｉＳｅｑ ２５００、ＨｉＳｅｑ３０００、ＨｉＳｅｑ ４０００、及びＮｏｖａＳｅｑ ６０００プラットフォームを含むが、これらに限定されない。

【０４４５】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、（ｉ）個体（例えば、がんを有すると疑われる又は決定された個体）からの試料を得るステップと、（ｉｉ）核酸分子（例えば、腫瘍又はがん核酸分子と非腫瘍又は非がん核酸分子との混合物）を試料から抽出するステップと、（ｉｉｉ）１つ以上のアダプター（例えば、１つ以上の増幅プライマー、フローセルアダプター配列、基質アダプター配列、又は試料インデックス配列）を、試料から抽出された核酸分子に連結するステップと、（ｉｖ）核酸分子を（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅技法、非ＰＣＲ増幅技法、又は等温増幅技法を使用して）増幅するステップと、（ｖ）増幅された核酸分子から核酸分子を（例えば、１つ以上のベイト分子へのハイブリダイゼーションであって、ベイト分子が各々、１つ以上の核酸分子（例えば、捕捉核酸分子）を含み、１つ以上の核酸分子が各々、捕捉された核酸分子の領域と相補的である領域を含む、ハイブリダイゼーションによって）捕捉するステップと、（ｖｉ）試料から抽出された核酸分子（又はそれらに由来するライブラリプロキシ）を、例えば、次世代（超並列）配列決定技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）技法、全エクソーム配列決定技法、標的配列決定技法、直接配列決定技法、又はサンガー配列決定技法）を使用して、例えば、次世代（超並列）シーケンサーを使用して配列決定するステップと、（ｖｉｉ）レポート（例えば、電子レポート、ウェブベースのレポート、又は紙レポート）を、個体（又は患者）、介護者、医療提供者、医師、腫瘍学者、電子診療記録システム、病院、診療所、第三支払者、保険会社、又は官庁に生成、表示、送信、及び／又は送達するステップとのうちの１つ以上を含み得る。いくつかの例では、

レポートは、本明細書に記載の方法からの出力を含む。一部の事例では、レポートの全て又は一部分は、オンライン又はウェブベースの医療ポータルのグラフィカルユーザインターフェースにおいて表示され得る。いくつかの例では、レポートは、コンピュータネットワーク又はピアツーピア接続を介して送信される。

【０４４６】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、（ａ）個体（例えば、がんを有すると疑われる又は決定された個体）からの試料から得られた複数の核酸分子を提供するステップであって、複数の核酸分子が、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する核酸分子を含む、提供するステップと、（ｂ）１つ以上のアダプターを、複数の核酸分子からの１つ以上の核酸分子上に連結するステップと、（ｃ）複数の核酸分子からの１つ以上の連結された核酸分子を増幅するステップと、（ｄ）当該増幅された核酸分子から増幅された核酸分子を捕捉するステップと（ｅ）シーケンサーによって、捕捉された核酸分子を配列決定して、捕捉された核酸分子を表す複数の配列リードを得るステップであって、複数の配列リードのうちの１つ以上が、融合核酸分子に対応する、得るステップと、（ｆ）複数の配列リードを分析するステップと、（ｇ）分析に基づいて、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を検出するステップとのうちの１つ以上を含み得る。一部の実施形態では、方法は、１つ以上のプロセッサにおいて、複数の配列リードについての配列リードデータを受信することを更に含む。一部の実施形態では、複数の配列リードを分析することは、１つ以上のプロセッサを使用して、融合核酸分子に対応する配列リードの存在又は非存在を特定することを含む。一部の実施形態では、増幅された核酸分子は、１つ以上のベイト分子とのハイブリダイゼーションによって捕捉される。

【０４４７】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、（ａ）個体（例えば、がんを有すると疑われる又は決定された個体）からの試料を提供するステップであって、試料が、複数の核酸分子を含む、提供するステップと、（ｂ）試料における複数の核酸分子から核酸配列決定ライブラリを調製するステップと、（ｃ）当該ライブラリを増幅するステップと、（ｄ）当該ライブラリにおける本開示の融合核酸分子（例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子）に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸を選択的に濃縮して、濃縮された試料を産生するステップと、（ｅ）濃縮された試料を配列決定し、それによって、複数の配列リードを生成するステップと、（ｆ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析するステップと、（ｇ）分析ステップに基づいて、個体からの試料における融合核酸分子の存在又は非存在を検出するステップとのうちの１つ以上を含み得る。

【０４４８】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、複数の核酸分子は、がん核酸分子と非がん核酸分子との混合物を含む。一部の実施形態では、がん核酸分子は、不均一組織生検試料の腫瘍部分に由来し、非がん核酸分子は、不均一組織生検試料の正常部分に由来する。一部の実施形態では、試料は、液体生検試料を含み、がん核酸分子は、液体生検試料の循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）画分に由来し、非がん核酸分子は、液体生検試料の非腫瘍画分、又は液体生検試料のセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）画分に由来する。

【０４４９】

方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、１つ以上のアダプターは、増幅プライマー、フローセルアダプター配列、基質アダプター配列、又は試料インデックス配列を含む。一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、（ａ）１つ以上のベイト分子をライブ

ラリと組み合わせ、それによって、１つ以上のベイト分子を、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸分子にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）核酸ハイブリッドを単離して、濃縮された試料を産生することと、を含む。一部の実施形態では、捕捉された核酸分子は、１つ以上のベイト分子へのハイブリダイゼーションによって、増幅された核酸分子から捕捉される。一部の実施形態では、増幅することは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅技法、非ＰＣＲ増幅技法、又は等温増幅技法を実行することを含む。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定技法を含み、超並列配列決定技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。一部の実施形態では、シーケンサーは、次世代シーケンサーを含む。

【０４５０】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、本開示の融合核酸分子（例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子）に対応するヌクレオチド配列を含む試料における１つ以上の核酸を選択的に濃縮することを更に含む。一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、濃縮された試料を産生する。一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、（ａ）１つ以上のベイト分子を試料と組み合わせ、それによって、１つ以上のベイト分子を、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む試料における１つ以上の核酸にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）核酸ハイブリッドを単離して、濃縮された試料を産生することと、を含む。一部の実施形態では、選択的に濃縮することは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を使用して、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸を増幅して、濃縮された試料を産生することを含む。一部の実施形態では、方法は、濃縮された試料を配列決定することを更に含む。

【０４５１】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、融合核酸分子の存在又は非存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、個体又は試料についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む。一部の実施形態では、個体又は試料についてのゲノムプロファイルは、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む。

【０４５２】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、生成されたゲノムプロファイルに基づいて、個体のための治療を選択すること、個体に治療を投与すること、又は個体に治療を適用することを更に含み、治療は、抗がん療法、例えば、本明細書に記載されるものを含む。

【０４５３】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、１つ以上のプロセッサによって、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む。一部の実施形態では、方法は、レポートを医療提供者に送信することを更に含む。一部の実施形態では、レポートは、コンピュータネットワーク又はピアツーピア接続を介して送信される。

【０４５４】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、個体からの試料において、１つ以上の遺伝子における塩基置換、短い挿入／欠失（インデル）、コ

ピー数変化、又はゲノム再編成の知識を取得すること、又はそれを検出することを更に含む。

【０４５５】

開示される方法は、様々な試料のうちのいずれか、例えば、更に詳細に以下に記載されるものとともに使用され得る。例えば、いくつかの例では、試料は、組織生検試料、液体生検試料、又は正常対照を含み得る。いくつかの例では、試料は、液体生検試料であり得、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液を含み得る。いくつかの例では、試料は、液体生検試料であり得、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含み得る。いくつかの例では、試料は、液体生検試料であり得、セルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【０４５６】

一部の事例では、試料から抽出された核酸分子は、腫瘍又はがん核酸分子と非腫瘍又は非がん核酸分子との混合物を含み得る。いくつかの例では、腫瘍核酸分子は、不均一組織生検試料の腫瘍部分に由来することができ、非腫瘍核酸分子は、不均一組織生検試料の正常部分に由来することができる。一部の事例では、試料は、液体生検試料を含み得、腫瘍又はがん核酸分子は、液体生検試料の循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）画分に由来し得、非腫瘍又は非がん核酸分子は、液体生検試料の非腫瘍又は非がんセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）画分に由来し得る。

【０４５７】

本明細書で提供される方法のうちのいずれかの一部の実施形態では、方法は、液体生検試料、例えば、本明細書に実施例１に記載されるものの循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）画分を決定することを更に含む。

【０４５８】

（ｉｉ）融合ポリペプチドの検出

また、本開示の融合ポリペプチド又はその断片、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）によってコードされた融合ポリペプチド、又はその断片を検出する方法が、本明細書で提供される。

【０４５９】

本明細書で提供される融合ポリペプチド又はその断片は、例えば、個体から得られた試料において、当該技術分野で既知のいずれかの方法、例えば、抗体（例えば、本明細書に記載される抗体）、質量分析（例えば、タンデム質量分析）、レポーターアッセイ（例えば、蛍光ベースのアッセイ）、イムノブロット、例えば、ウエスタンブロット、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫組織化学、他の免疫学的アッセイ（例えば、流体又はゲル沈降反応、免疫拡散、免疫電気泳動、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、免疫蛍光アッセイ）、及び分析生化学的方法（例えば、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、超拡散クロマトグラフィー）を使用して検出又は測定され得る。

【０４６０】

一部の実施形態では、本明細書で提供される融合ポリペプチド又はその断片は、参照ポリペプチド、例えば、非変異型又は野生型タンパク質又はポリペプチドと区別され得、抗体又は抗体断片は、参照タンパク質又はポリペプチドと比較して、変異型タンパク質又はポリペプチド（例えば、本明細書で提供される融合ポリペプチド又はその断片）と異なって反応する。一部の実施形態では、本開示の融合ポリペプチド又はその断片は、検出試薬、例えば、基質、例えば、触媒活性のための基質、例えば、リン酸化のための基質との反応によって、参照ポリペプチド、例えば、非変異型又は野生型タンパク質又はポリペプチドと区別され得る。

【０４６１】

一部の態様では、本開示の融合ポリペプチド（例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子、例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるものによってコードされた融合ポリペプチド）又はその断片の検出方法であって、試料、例えば、本明細書に記載される融合ポリペプチドを含む本明細書に記載される試料を、本明細書で提供される検出試薬（例えば、本開示の抗体）と接触させることと、融合ポリペプチドが試料において存在するかを決定することと、を含む、方法が提供される。

【０４６２】

（ｉｉｉ）検出試薬

一部の態様では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片を、例えば、本明細書で提供される検出方法により検出するための試薬が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供される検出試薬は、標的核酸分子、例えば、本明細書に記載される融合核酸分子、又はその断片若しくは一部分であるか、又はそれを含む核酸分子上のヌクレオチド配列と相補的であるヌクレオチド配列を含む核酸分子、例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又は混合ＤＮＡ／ＲＮＡ分子を含む。

【０４６３】

他の態様では、本開示の融合ポリペプチド又はその断片、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）によってコードされた融合ポリペプチド、又はその断片を、例えば、本明細書で提供される検出方法により検出するための試薬が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供される検出試薬は、本開示の融合ポリペプチド又はその断片に特異的に結合する抗体又は抗体断片を含む。

【０４６４】

ベイト

一部の実施形態では、本明細書に記載される融合核酸分子に関与する遺伝子、例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子、及び／又は本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載される対応する遺伝子融合パートナーに対応する核酸は、ベイト分子とのハイブリダイゼーションによって（例えば、増幅された核酸から）捕捉される。本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の検出に好適なベイト分子が、本明細書で提供される。

【０４６５】

一部の実施形態では、ベイト分子は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片若しくは一部分を含む標的核酸分子にハイブリダイズするように構成された捕捉核酸分子を含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、標的核酸分子のＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子にハイブリダイズするように構成されている。

【０４６６】

一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の断片にハイブ

リダイズするように構成されている。一部の実施形態では、断片は、約５～約２５個のヌクレオチド、約５～約３００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、約１３０～約２３０個のヌクレオチド、又は約１５０～約２００個のヌクレオチドを含む（か、又はそれらである）。一部の実施形態では、断片は、約１００個のヌクレオチド、約１２５個のヌクレオチド、約１５０個のヌクレオチド、約１７５個のヌクレオチド、約２００個のヌクレオチド、約２２５個のヌクレオチド、約２５０個のヌクレオチド、約２７５個のヌクレオチド、又は約３００個のヌクレオチドの長さを含む（か、又はその長さである）。一部の実施形態では、断片は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の切断点又は融合接合部を含む。

【０４６７】

一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約５～約２５個のヌクレオチド、約５～約３００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、約１３０～約２３０個のヌクレオチド、又は約１５０～約２００個のヌクレオチドを含む（か、又はそれらである）。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１００個のヌクレオチド、約１２５個のヌクレオチド、約１５０個のヌクレオチド、約１７５個のヌクレオチド、約２００個のヌクレオチド、約２２５個のヌクレオチド、約２５０個のヌクレオチド、約２７５個のヌクレオチド、又は約３００個のヌクレオチドの長さを含む（か、又はその長さである）。

【０４６８】

一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の切断点にハイブリダイズするように構成されており、切断点のいずれかの側に隣接する約１０～約１００個又はそれ以上のヌクレオチド、例えば、約１０～約２０個、約２０～約３０個、約３０～約４０個、約４０～約５０個、約５０～約６０個、約６０～約７０個、約７０～約８０個、約８０～約９０個、若しくは約９０～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれかに更にハイブリダイズし得る。

【０４６９】

一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子のイントロン若しくはエクソンにおけるヌクレオチド配列、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子のイントロン若しくはエクソンを別の遺伝子（例えば、本明細書、例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に記載される対応する遺伝子融合パートナー）のイントロン若しくはエクソンに接合する切断点におけるヌクレオチド配列（例えば、プラス又はマイナス約１０～約２０個、約２０～約３０個、約３０～約４０個、約４０～約５０個、約５０～約６０個、約６０～約７０個、約７０～約８０個、約８０～約９０個、若しくは約９０～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれか）にハイブリダイズするように構成されている。

【０４７０】

一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はＤＮＡ／ＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約５０～約１０００個のヌクレオチド、約５０～約５００個のヌクレオチド、約１００～約５００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、約１３０～約２３０個のヌクレオチド、又は約１５０～２００個のヌクレオチドのうちのいずれかを含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約５０個のヌクレオチド～約１００個のヌクレオチド、約１００個のヌクレオチド～約１５０個のヌクレオチド、約１５０個のヌクレオチド～約２００個のヌクレオチド、約２００個のヌクレオチド～約２５０個のヌクレオチド、約２５０個のヌクレオチド～約３００個のヌクレオチド、約３００個のヌクレオチド～約３５０個のヌクレオチド、約３５０個のヌク

レオチド～約４００個のヌクレオチド、約４００個のヌクレオチド～約４５０個のヌクレオチド、約４５０個のヌクレオチド～約５００個のヌクレオチド、約５００個のヌクレオチド～約５５０個のヌクレオチド、約５５０個のヌクレオチド～約６００個のヌクレオチド、約６００個のヌクレオチド～約６５０個のヌクレオチド、約６５０個のヌクレオチド～約７００個のヌクレオチド、約７００個のヌクレオチド～約７５０個のヌクレオチド、約７５０個のヌクレオチド～約８００個のヌクレオチド、約８００個のヌクレオチド～約８５０個のヌクレオチド、約８５０個のヌクレオチド～約９００個のヌクレオチド、約９００個のヌクレオチド～約９５０個のヌクレオチド、又は約９５０個のヌクレオチド～約１０００個のヌクレオチドのうちのいずれかを含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１０～約３０個のヌクレオチド、約５０～約１０００個のヌクレオチド、約１００～約５００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、又は約１００～約２００個のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１５０個のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１５０個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１７０個のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、捕捉核酸分子は、約１７０個のヌクレオチドである。

【０４７１】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はＤＮＡ／ＲＮＡ分子を含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、標識、タグ、又は検出試薬を含む。一部の実施形態では、標識、タグ、又は検出試薬は、放射性標識、蛍光性標識、酵素標識、配列タグ、ビオチン、又は別のリガンドである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、蛍光性マーカーなどの検出試薬を含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、アフィニティータグ又は試薬、例えば、ベイトとベイトにハイブリダイズする核酸分子とによって形成されたハイブリッドの捕捉及び単離を可能にするアフィニティータグ又は試薬を含む（例えば、それにコンジュゲートしている）。一部の実施形態では、アフィニティータグ又は試薬は、抗体、抗体断片、ビオチン、又は当該技術分野で既知のいずれかの他の好適なアフィニティータグ又は試薬である。一部の実施形態では、ベイトは、溶液相ハイブリダイゼーションに好適である。

【０４７２】

ベイトは、当該技術分野で既知の方法、例えば、ＷＯ２０１２／０９２４２６Ａ１、及び／又はＦｒａｍｐｔｏｎ ｅｔ ａｌ（２０１３）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，３１：１０２３－１０３１に記載されている方法により産生及び使用され得、これらの文献は、参照により本明細書に組み込まれる。例えば、ビオチン化ベイト（例えば、ＲＮＡベイト）は、マイクロアレイ上で最初に合成された、合成された長いオリゴヌクレオチドのプールを得て、オリゴヌクレオチドを増幅してベイト配列を生成することによって生成することができる。一部の実施形態では、ベイトは、ベイト配列の一端にＲＮＡポリメラーゼプロモーター配列を付加し、ＲＮＡポリメラーゼを使用してＲＮＡ配列を合成することによって生成される。一実施形態では、合成オリゴデオキシヌクレオチドのライブラリを、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．などの商業的供給業者から入手し、既知の核酸増幅方法を用いて増幅することができる。

【０４７３】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、約１００個のヌクレオチド～約３００個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、約１３０個のヌクレオチド～約２３０個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、約１５０個のヌクレオチド～約２００個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、標的特異的ベイト配列（例えば、本明細書に記載の捕捉核酸分子）と、各末端にユニバーサルテールと、を含む。一部の実施形態では、標的特異的配列、例えば、本明細書に記載される捕捉核酸分子は、約４０個のヌクレオチド～約３００個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、標的特異的配列、例えば、本明細書に記載される捕捉核酸分子は、約１００個のヌクレオチド～約２００個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、標的特異的配列、例えば、本明

細書に記載される捕捉核酸分子は、約１２０個のヌクレオチド～約１７０個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、標的特異的配列、例えば、本明細書に記載される捕捉核酸分子は、約１５０個のヌクレオチド又は約１７０個のヌクレオチドである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、約２００個のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを含み、そのうちの約１５０個のヌクレオチド又は約１７０個のヌクレオチドは、標的特異的であり（例えば、本明細書に記載の捕捉核酸分子）、他の５０個のヌクレオチド又は３０個のヌクレオチド（例えば、ベイトの各末端の２５個又は１５個のヌクレオチド）は、例えば、ＰＣＲ増幅に好適な、汎用的な任意のテール部である。

【０４７４】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるベイトは、本明細書に記載される融合分子の他の遺伝子（例えば、本明細書、例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載される対応する遺伝子融合パートナー）のイントロン若しくはエクソン、並びに／又はイントロン及び／若しくはエクソンを接合する切断点における、本明細書に記載される融合分子の１つの遺伝子（例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１遺伝子）のイントロン又はエクソンに対応するヌクレオチド配列にハイブリダイズする。

【０４７５】

本明細書に記載のベイトは、エクソン及び短い標的配列の選択に使用することができる。

【０４７６】

一部の実施形態では、本開示のベイトは、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるものを有する核酸分子、例えば、ゲノム又は転写核酸分子、例えば、ｃＤＮＡ又はＲＮＡを、参照ヌクレオチド配列、例えば、切断点を有さないヌクレオチド配列と区別する。

【０４７７】

一部の実施形態では、ベイトは、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの、及び切断点のいずれかの側における配列（例えば、切断点のいずれかの側における１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０個のヌクレオチドのうちのいずれか、あるいは切断点のいずれかの側における１～約５つ、約５つ～約１０個、約１０～約１５個、約１５～約２０個、約２０～約２５個、約２５～約３０個、約３０～約３５個、約３５～約４０個、約４０～約４５個、約４５～約５０個、約５０～約５５個、約５５～約６０個、約６０～約６５個、約７０～約７５個、約７５～約８０個、約８０～約８５個、約８５～約９０個、約９０～約９５個、若しくは約９５～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれか）にハイブリダイズする。

【０４７８】

プローブ

また、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の検出に好適なプローブ、例えば、核酸分子が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片若しくは一部分であるか、又はそれを含む標的核酸分子にハイブリダイズするように構成された核酸配列を含む。一部の実施形態では、プローブは、標的核酸分子の本開示の融合核酸分子、又はその断片若しくは一部分にハイブリダイズするように構成された核酸配列を含む。一部の実施形態では、プローブは、標的核酸分子の融合核酸分子の断片又は一部分にハイブリダイズするように構成された核酸配列を含む。一部の実施形態で

は、断片又はその一部分は、約５～約２５個のヌクレオチド、約５～約３００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、約１３０～約２３０個のヌクレオチド、又は約１５０～約２００個のヌクレオチドを含む。

【０４７９】

一部の実施形態では、プローブは、本開示の融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるものにハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含み、切断点のいずれかの側に隣接する約１０～約１００個又はそれ以上のヌクレオチド、例えば、約１０～約２０個、約２０～約３０個、約３０～約４０個、約４０～約５０個、約５０～約６０個、約６０～約７０個、約７０～約８０個、約８０～約９０個、若しくは約９０～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれかにハイブリダイズするように更に構成され得る。

【０４８０】

一部の実施形態では、プローブは、本明細書に記載される融合核酸分子に関与する遺伝子、例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子のイントロン若しくはエクソンにおけるヌクレオチド配列、又は遺伝子のイントロン若しくはエクソンを別の遺伝子（例えば、本明細書、例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載される対応する遺伝子融合パートナー）のイントロン若しくはエクソンに接合する切断点におけるヌクレオチド配列（例えば、プラス又はマイナス約１０～約２０個、約２０～約３０個、約３０～約４０個、約４０～約５０個、約５０～約６０個、約６０～約７０個、約７０～約８０個、約８０～約９０個、若しくは約９０～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれか）にハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含む。

【０４８１】

一部の実施形態では、プローブは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はＤＮＡ／ＲＮＡ分子である核酸分子を含む。一部の実施形態では、プローブは、約１０～約２０個のヌクレオチド、約１２～約２０個のヌクレオチド、約１０～約１０００個のヌクレオチド、約５０～約５００個のヌクレオチド、約１００～約５００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、約１３０～約２３０個のヌクレオチド、又は約１５０～約２００個のヌクレオチドのうちのいずれかを含む核酸分子を含む。一部の実施形態では、プローブは、１０個のヌクレオチド、１１個のヌクレオチド、１２個のヌクレオチド、１３個のヌクレオチド、１４個のヌクレオチド、１５個のヌクレオチド、１６個のヌクレオチド、１７個のヌクレオチド、１８個のヌクレオチド、１９個のヌクレオチド、２０個のヌクレオチド、２１個のヌクレオチド、２２個のヌクレオチド、２３個のヌクレオチド、２４個のヌクレオチド、２５個のヌクレオチド、２６個のヌクレオチド、２７個のヌクレオチド、２８個のヌクレオチド、２９個のヌクレオチド、又は３０個のヌクレオチドのうちのいずれかを含む核酸分子を含む。一部の実施形態では、プローブは、約４０個のヌクレオチド～約５０個のヌクレオチド、約５０個のヌクレオチド～約１００個のヌクレオチド、約１００個のヌクレオチド～約１５０個のヌクレオチド、約１５０個のヌクレオチド～約２００個のヌクレオチド、約２００個のヌクレオチド～約２５０個のヌクレオチド、約２５０個のヌクレオチド～約３００個のヌクレオチド、約３００個のヌクレオチド～約３５０個のヌクレオチド、約３５０個のヌクレオチド～約４００個のヌクレオチド、約４００個のヌクレオチド～約４５０個のヌクレオチド、約４５０個のヌクレオチド～約５００個のヌクレオチド、約５００個のヌクレオチド～約５５０個のヌクレオチド、約５５０個のヌクレオチド～約６００個のヌクレオチド、約６００個のヌクレオチド～約６５０個のヌクレオチド、約６５０個のヌクレオチド～約７００個のヌクレオチド、約７００個のヌクレオチド～約７５０個のヌクレオチド、約７５０個のヌクレオチド～約８００個のヌクレオチド、約８００個のヌクレオチド～約８５０個のヌクレオチド、約８５０個のヌクレオチド～約９００個のヌクレオチド、約９００個のヌクレオチド～約９５０個のヌクレオチド、又は約９５０個のヌクレオチド～約１０００個のヌクレオチドのうちのいずれかを含む核酸分子を

含む。一部の実施形態では、プローブは、約１２～約２０個のヌクレオチドを含む核酸分子を含む。

【０４８２】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又はＤＮＡ／ＲＮＡ分子を含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、標識又はタグを含む。一部の実施形態では、標識又はタグは、放射性標識（例えば、放射性同位体）、蛍光性標識（例えば、蛍光性化合物）、酵素標識、酵素補因子、配列タグ、ビオチン、又は別のリガンドである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、蛍光性マーカーなどの検出試薬を含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、アフィニティータグ、例えば、プローブとプローブにハイブリダイズする核酸分子とによって形成されたハイブリッドの捕捉及び単離を可能にするアフィニティータグを含む（例えば、それにコンジュゲートしている）。一部の実施形態では、アフィニティータグは、抗体、抗体断片、ビオチン、又は当該技術分野で既知の任意の他の好適なアフィニティータグ又は試薬である。一部の実施形態では、プローブは、溶液相ハイブリダイゼーションに好適である。

【０４８３】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、本明細書で提供される融合核酸分子の検出方法により使用され得る。例えば、本明細書で提供されるプローブは、試料、例えば、個体から得られた試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を検出するために使用され得る。一部の実施形態では、プローブは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を発現する細胞又は組織を、例えば、融合核酸分子のレベルを測定することによって特定するために使用され得る。一部の実施形態では、プローブは、個体からの細胞の試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子のレベル、例えば、ｍＲＮＡレベルを検出するために使用され得る。

【０４８４】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるプローブは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子をもたらす再編成（例えば、欠失、逆位、挿入、重複、又は他の再編成）含む核酸分子に特異的にハイブリダイズする。

【０４８５】

一部の実施形態では、本開示のプローブは、本開示の融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるものを有する核酸、例えば、ゲノム又は転写核酸、例えば、ｃＤＮＡ又はＲＮＡを、参照ヌクレオチド配列、例えば、切断点を有さないヌクレオチド配列と区別する。

【０４８６】

また、アレル特異的プローブの単離対であって、例えば、対の第１のプローブが、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に特異的にハイブリダイズし、対の第２のプローブが、対応する野生型配列（例えば、野生型ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１核酸分子、並びに／又は本明細書、例えば、表１～６及び／若しくは本明細書での実施例に記載される遺伝子融合パートナーに対応する野生型核酸分子）に特異的にハイブリダイズ

する、アレル特異的プローブの単離対が、本明細書で提供される。プローブ対は、本明細書に記載される融合核酸分子のうちのいずれかのために設計及び産生され得、試料における体細胞変異の検出において有用である。一部の実施形態では、対の第１のプローブは、変異（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子をもたらす変化、再編成、逆位、重複、欠失、挿入、又は転座の切断点）に特異的にハイブリダイズし、対の第２のプローブは、変異の上流又は下流の配列に特異的にハイブリダイズする。

【０４８７】

一部の実施形態では、本明細書で提供される１つ以上のプローブは、インサイツハイブリダイゼーション方法、例えば、上記のもの、例えば、ＦＩＳＨにおける使用に好適である。

【０４８８】

（例えば、本明細書に記載のＦＩＳＨ方法で使用するための）染色体プローブは、典型的には、約５０～約10^5個のヌクレオチド長である。より長いプローブは、典型的には、約１００～約５００個のヌクレオチドのより小さな断片を含む。セントロメアＤＮＡ及び遺伝子座特異的ＤＮＡとハイブリダイズするプローブは、例えば、Ｖｙｓｉｓ，Ｉｎｃ．（Ｄｏｗｎｅｒｓ　Ｇｒｏｖｅ，Ｉｌｌ．）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）、又はＣｙｔｏｃｅｌｌ（Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ）から市販されている。あるいは、プローブは、染色体若しくはゲノムＤＮＡから、標準的な技法によって非商業的に作製され得る。例えば、使用可能なＤＮＡの供給源としては、ゲノムＤＮＡ、クローンＤＮＡ配列、宿主の正常な染色体補体とともに１つの染色体、又は１つの染色体（例えば、ヒト染色体）の一部分を含有する体細胞ハイブリッド、並びにフローサイトメトリー若しくはマイクロダイセクションによって精製された染色体が挙げられる。目的の領域は、クローニングによって、又はポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）による部位特異的増幅によって、単離され得る。本開示のプローブはまた、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又はそれを含むＲＮＡ分子、例えば、ｍＲＮＡ、例えば、ＲＮＡにハイブリダイズし得る。

【０４８９】

一部の実施形態では、プローブ、例えば、本明細書に記載されるＦＩＳＨ方法における使用のためのプローブは、細胞遺伝学的異常が、１つ以上の細胞において、例えば、本明細書で提供される１つ以上のプローブが結合した染色体又はＲＮＡの領域において存在するかを決定するために使用される。細胞遺伝学的異常は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子をもたらす細胞遺伝学的異常であり得る。そのような細胞遺伝学的異常の例としては、欠失（例えば、染色体全体の欠失、又は１つ以上の染色体の断片の欠失）、重複（例えば、染色体全体の重複、又は染色体全体よりも小さい領域の重複）、転座（例えば、非相互転座、均衡転座、相互転座）、染色体内逆位、点変異、欠失、遺伝子コピー数変化、生殖細胞系列変異、及び遺伝子発現レベル変化が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４９０】

一部の実施形態では、プローブ、例えば、本明細書に記載されるＦＩＳＨ方法における使用のためのプローブは、プローブがハイブリダイズする染色体領域又はＲＮＡ上の領域が検出され得るように標識される。プローブは、典型的には、フルオロフォアで直接的に標識され、二次検出分子がなくてもプローブを可視化することが可能になる。プローブは、ニック翻訳、ランダムプライマー標識化、又はＰＣＲ標識化によって標識化することもできる。標識化は、蛍光性（直接）又はハプテン（間接的）標識化されたヌクレオチドを使用して達成され得る。標識の代表的で非限定的な例としては、ＡＭＣＡ－６－ｄＵＴＰ、ＣａｓｃａｄｅＢｌｕｅ－４－ｄＵＴＰ、フルオレセイン－１２－ｄＵＴＰ、ローダミン－６－ｄＵＴＰ、ＴｅｘａｓＲｅｄ－６－ｄＵＴＰ、Ｃｙ３－６－ｄＵＴＰ、Ｃｙ５－

ｄＵＴＰ、ビオチン（ＢＩＯ）－１１－ｄＵＴＰ、ジゴキシゲニン（ＤＩＧ）－１１－ｄＵＴＰ、及びジニトロフェニル（ＤＮＰ）－１１－ｄＵＴＰが挙げられる。プローブはまた、プローブを可視化するために、ビオチン若しくはジゴキシゲニンで間接的に標識されてもよく、又は放射性同位体、例えば、^{32}Ｐ及び^{3}Ｈで標識されてもよく、二次検出分子が使用されてもよく、又は更なる処理が実行されてもよい。例えば、ビオチンで標識されたプローブは、検出可能なマーカーにコンジュゲートされたアビジンによって検出することができ、例えば、アビジンを、アルカリホスファターゼ又はセイヨウワサビペルオキシダーゼなどの酵素マーカーにコンジュゲートしてもよい。酵素マーカーは、酵素の基質及び／又は触媒を使用して、標準的な比色反応で検出されてもよい。アルカリホスファターゼの触媒としては、５－ブロモ－４－クロロ－３－インドリルホスフェート及びニトロブルーテトラゾリウムが挙げられる。ジアミノベンゾエートを、セイヨウワサビペルオキシダーゼの触媒として使用することができる。プローブはまた、プローブをその標的にハイブリダイゼーションした後に、蛍光性標識又は他の標識が添加され、そのプローブが標的にハイブリダイズされたことを検出するように、調製され得る。例えば、ヌクレオチド配列に組み込まれた抗原性分子を有するプローブを使用することができる。ハイブリダイゼーションの後、これらの抗原性分子を、例えば、抗原性分子と反応性の特異的抗体を使用して、検出する。そのような抗体は、例えば、それ自身が蛍光色素を組み込んでいてもよく、又は結合した蛍光色素を有する第２の抗体を使用して検出することができる。蛍光性プローブの場合（例えば、ＦＩＳＨ技法に使用される）、各フルオロフォアに適したフィルタを備えた蛍光顕微鏡を用いて、又は複数のフルオロフォアを観察するために二重若しくは三重のバンドパスフィルタセットを使用することによって、蛍光を見ることができる。あるいは、フローサイトメトリーなどの技法を使用して、染色体プローブのハイブリダイゼーションパターンを試験することができる。

【０４９１】

一部の実施形態では、プローブは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）、及び切断点のいずれかの側における配列（例えば、切断点のいずれかの側における１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０個のヌクレオチドのうちのいずれか、あるいは切断点のいずれかの側における１～約５つ、約５つ～約１０個、約１０～約１５個、約１５～約２０個、約２０～約２５個、約２５～約３０個、約３０～約３５個、約３５～約４０個、約４０～約４５個、約４５～約５０個、約５０～約５５個、約５５～約６０個、約６０～約６５個、約７０～約７５個、約７５～約８０個、約８０～約８５個、約８５～約９０個、約９０～約９５個、若しくは約９５～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれか）にハイブリダイズする。

【０４９２】

オリゴヌクレオチド

一部の態様では、オリゴヌクレオチド、例えば、プライマーとして有用なオリゴヌクレオチドが、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド、例えば、プライマーは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片若しくは一部分であるか、又はそれを含む標的核酸分子にハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸分子の融合核酸分子にハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸分子の融合核酸分子の断片又は一部分にハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含む。

【０４９３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、例えば、プライマーは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）にハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含み、切断点のいずれかの側に隣接する約１０～約１２個、約１２～約１５個、約１５～約１７個、約１７～約２０個、約２０～約２５個、若しくは約２５～約３０個、又はそれ以上のヌクレオチドにハイブリダイズするように更に構成され得る。

【０４９４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、例えば、プライマーは、本開示の融合核酸モルに関与する遺伝子（例えば、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１遺伝子）のイントロン若しくはエクソンにおけるヌクレオチド配列、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）、及び／又は別の遺伝子（例えば、本明細書、例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載される対応する遺伝子融合パートナー）のイントロン若しくはエクソンにハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含む。

【０４９５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、融合核酸分子の断片又は一部分に対応するヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、断片又はその一部分は、約１０～約３０個のヌクレオチド、約１２～約２０個のヌクレオチド、又は約１２～約１７個のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で提供される融合核酸分子と相補的なヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で提供される融合核酸分子の断片又は一部分と相補的なヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、断片又はその一部分は、約１０～約３０個のヌクレオチド、約１２～約２０個のヌクレオチド、又は約１２～約１７個のヌクレオチドを含む。

【０４９６】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、プライマー）は、例えば、高ストリンジェンシー条件下で、オリゴヌクレオチドが、標的ヌクレオチド配列を含む核酸分子に特異的にハイブリダイズするように、その標的ヌクレオチド配列に十分に相補的であるヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、プライマー）は、重合反応（例えば、ＰＣＲ）を行うことを可能にする条件下で、オリゴヌクレオチドが、標的ヌクレオチド配列を含む核酸分子に特異的にハイブリダイズするように、その標的ヌクレオチド配列に十分に相補的であるヌクレオチド配列を含む。

【０４９７】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、プライマー）は、ＰＣＲ（ポリメラーゼ連鎖反応）又は配列決定方法によってＤＮＡ合成を開始するのに有用であり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片であるか、又はそれを含む核酸分子を、例えば、ＰＣＲを使用して増幅するために使用され得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で提供される融合核酸分子又はその断片であるか、又はそれを含む核酸分子を配列決定するために

使用され得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）を含む核酸分子を、例えば、ＰＣＲを使用して増幅するために使用され得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）を含む核酸分子を配列決定するために使用され得る。

【０４９８】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）、又はその断片であるか、又はそれを含む核酸分子にハイブリダイズするように構成されている、オリゴヌクレオチドの対、例えば、プライマーの対が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドの対は、融合核酸分子又はその断片の増幅、例えば、ＰＣＲ反応を使用するその増幅を指示するために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）を含む核酸分子にハイブリダイズするように構成されているオリゴヌクレオチドの対、例えば、プライマーの対であって、例えば、対応する融合核酸分子又はその断片の増幅、例えば、ＰＣＲ反応を使用するその増幅の指示における使用のためのオリゴヌクレオチドの対が、本明細書で提供される。

【０４９９】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、プライマー）は、例えば、配列決定又は増幅方法において使用するための、一本鎖核酸分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、二本鎖核酸分子である。一部の実施形態では、二本鎖オリゴヌクレオチドは、例えば、配列決定又は増幅方法において使用する前に、処理され、例えば、変性され、その２つの鎖を分離する。本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、ＰＣＲ又は配列決定中に、それらの標的、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）、又はその断片にハイブリダイズし、伸長産物の合成をプライミングするのに十分な長さのヌクレオチド配列を含む。

【０５００】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、プライマー）は、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００個、又はそれより多くのデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも約８個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも約１０個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも約１２個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも約１５個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも約２０個のデオキシリボヌクレ

オチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも約３０個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～約３０個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～約２５個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～約２０個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、約１０～約１５個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、約１２～約２０個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドは、約１７～約２０個のデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドの長さ及びヌクレオチオド配列は、例えば、特定の用途（例えば、ＰＣＲ、配列決定ライブラリ調製、配列決定）、反応条件（例えば、緩衝液、温度）、及びオリゴヌクレオチドのヌクレオチド配列又はその標的相補配列のヌクレオチド組成などの因子に基づいて、当該技術分野で既知の方法に従って決定される。

【０５０１】

一部の実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチド、例えば、プライマーは、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点（例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）を有する核酸、例えば、ゲノム又は転写核酸、例えば、ｃＤＮＡ又はＲＮＡを、参照ヌクレオチド配列、例えば、切断点を有さないヌクレオチド配列と区別する。

【０５０２】

一態様では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）をもたらす細胞遺伝学的異常、例えば、変化、再編成、染色体逆位、欠失、転座、重複、又は他の再編成を含む核酸分子を増幅するためのプライマー又はプライマーセットが、本明細書で提供される。別の態様では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）をもたらす変化、再編成、染色体逆位、挿入、欠失、転座、重複、又は他の再編成を含む核酸分子を増幅するためのプライマー又はプライマーセットが、本明細書で提供される。ある特定の態様では、アレル特異的オリゴヌクレオチド、例えば、アレル特異的プライマーであって、対の第１のオリゴヌクレオチドが、変異（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）に特異的にハイブリダイズし、対の第２のオリゴヌクレオチドが、変異の上流又は下流の配列に特異的にハイブリダイズする、アレル特異的オリゴヌクレオチドが、本明細書で提供される。ある特定の態様では、オリゴヌクレオチドの対、例えば、プライマーの対であって、対の第１のオリゴヌクレオチドが、変異（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの）の上流の配列に特異的にハイブリダイズし、対の第２のオリゴヌクレオチドが、変異の下流の配列に特異的にハイブリダイズする、オリゴヌクレオチドの対が、本明細書で提供される。

【０５０３】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド、例えば、プライマーは、本明細書に記載される融合核酸分子の切断点、例えば、表３又は５～６のうちのいずれかに記載されるもの、及び切断点のいずれかの側における配列（例えば、切断点のいずれかの側における１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又は１０個のヌクレオチドのうち

のいずれか、あるいは切断点のいずれかの側における１～約５つ、約５つ～約１０個、約１０～約１５個、約１５～約２０個、約２０～約２５個、約２５～約３０個、約３０～約３５個、約３５～約４０個、約４０～約４５個、約４５～約５０個、約５０～約５５個、約５５～約６０個、約６０～約６５個、約７０～約７５個、約７５～約８０個、約８０～約８５個、約８５～約９０個、約９０～約９５個、若しくは約９５～約１００個、又はそれ以上のヌクレオチドのうちのいずれか）にハイブリダイズする。

【０５０４】

抗体

本開示の融合ポリペプチド又はその断片、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）によってコードされた融合ポリペプチド、又はその断片に特異的に結合する、抗体又は抗体断片が、本明細書で提供される。

【０５０５】

抗体は、いずれかの好適なタイプの抗体のものあり得、好適なタイプの抗体は、抗体又は抗体断片が、特異的抗原結合活性、例えば、本開示の融合ポリペプチド又はその断片、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）によってコードされた融合ポリペプチド、又はその断片に結合する特異的抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、又は抗体断片を含むが、これらに限定されない。

【０５０６】

一部の実施形態では、本開示の融合ポリペプチド又はその断片、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）によってコードされた融合ポリペプチド、又はその断片は、本開示の１つ以上の抗体を、例えば、ポリクローナル及びモノクローナル抗体調製のための標準的な技法を使用して生成するための免疫原として使用される。一部の実施形態では、本明細書で提供される融合ポリペプチドは、本開示の１つ以上の抗体を、ポリクローナル及びモノクローナル抗体調製のための標準的な技法を使用して生成するための免疫原としての使用のための抗原ペプチド断片（例えば、少なくとも約８つ、少なくとも約１０個、少なくとも約１５個、少なくとも約２０個、少なくとも約３０個、又はそれ以上のアミノ酸のうちのいずれかを含むもの）を提供するために使用される。当該技術分野で既知であるように、本開示の抗体は、好適な（すなわち、免疫適格性）対象、例えば、ウサギ、ヤギ、マウス、又は他の哺乳動物若しくは脊椎動物を免疫化することによって調製され得る。適切な免疫原性調製物は、例えば、組換え発現又は化学合成ポリペプチド、例えば、本開示の融合ポリペプチド又はその断片、例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子（例えば、表１～６のうちのいずれか及び／又は本明細書での実施例に記載されるもの）によってコードされた融合ポリペプチド、又はその断片を含有することができる。調製物は、アジュバント、例えば、完全若しくは不完全フロイントアジュバント、又は同様の免疫刺激剤を更に含み得る。

【０５０７】

一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、ポリクローナル抗体である。ポリクローナル抗体を産生する方法は、当該技術分野で既知である。一部の実施形態では、本

明細書で提供される抗体は、モノクローナル抗体であり、抗体分子の集団は、特定のエピトープ、例えば、本明細書で提供される融合ポリペプチド上のエピトープと免疫反応又は結合することが可能である１種の抗原結合部位のみを含有する。モノクローナル抗体の調製方法は、当該技術分野で既知であり、例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７によって最初に記載された標準的なハイブリドーマ技法、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技法（Ｋｏｚｂｏｒ ｅｔ ａｌ．，１９８３，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ ４：７２を参照されたい）、ＥＢＶ－ハイブリドーマ技法（Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，ｐｐ．７７－９６ Ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，１９８５を参照されたい）、又はトリオーマ技法を使用する。ハイブリドーマを産生するための技術は、周知である（概して、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．編集，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４を参照されたい）。本開示のモノクローナル抗体はまた、目的のポリペプチド、例えば、本明細書で提供される融合ポリペプチド又はその断片を有する組換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリ（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリ）をスクリーニングすることによって特定及び単離され得る。ファージディスプレイライブラリを生成及びスクリーニングするためのキットは、市販されている（例えば、Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｐｈａｇｅ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｓｙｓｔｅｍ、カタログ番号２７－９４００－０１、及びＳｔｒａｔａｇｅｎｅ ＳｕｒｆＺＡＰ Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ Ｋｉｔ、カタログ番号２４０６１２）。加えて、抗体ディスプレイライブラリの生成及びスクリーニングにおける使用に特に適した方法及び試薬の例は、例えば、米国特許第５，２２３，４０９号、国際公開第９２／１８６１９号、国際公開第９１／１７２７１号、国際公開第９２／２０７９１号、国際公開第９２／１５６７９号、国際公開第９３／０１２８８号、国際公開第９２／０１０４７号、国際公開第９２／０９６９０号、国際公開第９０／０２８０９号、Ｆｕｃｈｓ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：１３７０－１３７２、Ｈａｙ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｈｕｍ．Ａｎｔｉｂｏｄ．Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ３：８１－８５、Ｈｕｓｅ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１、及びＧｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．（１９９３）ＥＭＢＯ Ｊ．１２：７２５－７３４に見出され得る。一実施形態では、本開示のモノクローナル抗体は、ヒト部分及び非ヒト部分の両方を含む、組換え抗体、例えば、キメラ及びヒト化モノクローナル抗体である。そのようなキメラ及び／又はヒト化モノクローナル抗体は、当該技術分野で既知の組換えＤＮＡ技法によって、例えば、国際公開第８７／０２６７１号、欧州特許出願第１８４，１８７号、欧州特許出願第１７１，４９６号、欧州特許出願第１７３，４９４号、国際公開第８６／０１５３３号、米国特許第４，８１６，５６７号、欧州特許出願第１２５，０２３号、Ｂｅｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０：１０４１－１０４３、Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：３４３９－３４４３、Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．（１９８７）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：３５２１－３５２６、Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：２１４－２１８、Ｎｉｓｈｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．（１９８７）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４７：９９９－１００５、Ｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１４：４４６－４４９、Ｓｈａｗ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８０：１５５３－１５５９、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２－１２０７、Ｏｉ ｅｔ ａｌ．（１９８６）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４：２１４、米国特許第５，２２５，５３９号、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５５２－５２５、Ｖｅｒｈｏｅｙａｎ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４、及びＢｅｉｄｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９８８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４１：４０５３－４０６０に記載されている方法を使用して産生され得る。一部の実施形態では、本開示のモノクローナル抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。一実施形

態では、ヒト化モノクローナル抗体は、当該技術分野で既知の方法を使用して、例えば、外因性免疫グロブリンの重鎖及び軽鎖遺伝子を発現することはできないが、ヒト重鎖及び軽鎖遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用して、調製される。ヒト抗体を産生するためのこの技術の概要について、Ｌｏｎｂｅｒｇ　ａｎｄ　Ｈｕｓｚａｒ（１９９５）Ｉｎｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３を参照されたい。ヒト抗体及びヒトモノクローナル抗体を産生するためのこの技術、並びにそのような抗体を産生するためのプロトコルの詳細な考察について、例えば、米国特許第５，６２５，１２６号、米国特許第５，６３３，４２５号、米国特許第５，５６９，８２５号、米国特許第５，６６１，０１６号、及び米国特許第５，５４５，８０６号を参照されたい。

【０５０８】

一部の実施形態では、本開示の抗体又は抗体断片は、単離された抗体又は抗体断片であり、その天然環境又は抗体若しくは抗体断片を産生するために使用される細胞培養物の成分から分離されている。一部の実施形態では、本開示の抗体は、例えば、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）、又はクロマトグラフィー（例えば、イオン交換又は逆相ＨＰＬＣ）方法によって決定される場合、９５％又は９９％を超える純度まで精製される。

【０５０９】

一部の実施形態では、本開示の抗体は、標準的な技法、本明細書で提供される融合ポリペプチド又はその断片を、標準的な技法、例えば、アフィニティークロマトグラフィー又は免疫沈降によって単離するために使用され得る。一部の実施形態では、本開示の抗体は、例えば、組織試料、細胞可溶化物、又は細胞上清において、本明細書で提供される融合ポリペプチド又はその断片を検出して、融合ポリペプチドの発現のレベル及び／又はパターンを評価するために使用され得る。検出は、検出可能な基質に抗体をカップリングすることによって促進することができる。したがって、一部の実施形態では、本開示の抗体を、検出可能な基質、例えば、酵素、補欠分子族、蛍光性材料、発光性材料、生物発光性材料、及び放射性材料にカップリングする。好適な酵素の非限定的な例としては、例えば、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼが挙げられ、好適な補欠分子族複合体の例としては、例えば、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンが挙げられ、好適な蛍光性材料の例としては、例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、又はフィコエリトリンが挙げられ、発光性材料の例としては、ルミノールが挙げられるが、これに限定されず、生物発光性材料の例としては、例えば、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンが挙げられ、好適な放射性材料の例としては、例えば、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓ、又は^{3}Ｈが挙げられる。

【０５１０】

本開示の抗体又は抗体断片はまた、診断的に使用され得、例えば、組織又は体液において（例えば、腫瘍細胞含有組織又は体液において）、タンパク質レベル（例えば、本明細書で提供される融合ポリペプチドのタンパク質レベル）を、例えば、本明細書で提供される方法により検出及び／又は監視するため使用され得る。

【０５１１】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、１μＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、１ｎＭ以下、０．１ｎＭ以下、０．０１ｎＭ以下、又は０．００１ｎＭ以下（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。抗体親和性（例えば、Ｋｄ）を測定する方法は、当該技術分野で既知であり、放射性標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）及びＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを含む、これらに限定されない。一部の実施形態では、抗体親和性（例えば、Ｋｄ）は、本開示の抗体のＦａｂバージョン及びその抗原（例えば、本明細書で提供される融合ポリペプチド）を使用して決定される。一部の実施形態では、ＲＩＡは、本開示の抗体のＦａｂバージョン及びその抗原（例えば、

本明細書で提供される融合ポリペプチド）で実行され得る。

【０５１２】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、抗体断片である。抗体断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、及び単鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）断片、並びに本明細書に記載される又は当該技術分野で既知の他の断片を含むが、これらに限定されない。

【０５１３】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、ダイアボディである。ダイアボディは、二価又は二重特異性であり得る２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、トリアボディ又はテトラボディである。

【０５１４】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、シングルドメイン抗体である。シングルドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て若しくは一部分、又は軽鎖可変ドメインの全て若しくは一部分を含む抗体断片である。ある特定の実施形態では、シングルドメイン抗体は、ヒトシングルドメイン抗体である。

【０５１５】

抗体断片は、当該技術分野で既知であり、また、本明細書に記載されるように、限定されないが、インタクト抗体のタンパク質分解消化、及び組換え宿主細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ又はファージ）による産生を含む、様々な技法によって作製され得る。

【０５１６】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、キメラ抗体である。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、又は非ヒト霊長類、例えば、サルに由来する可変領域）と、ヒト定常領域と、を含む。更なる例では、キメラ抗体は、「クラススイッチした」抗体であり、抗体のクラス又はサブクラスが、親抗体のクラス又はサブクラスから変化している。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

【０５１７】

ある特定の実施形態では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、親非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しつつ、ヒトに対する免疫原性を低減するようにヒト化されている。一般に、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えばＣＤＲ（又はその一部分）が非ヒト抗体に由来し、フレームワーク領域（ＦＲ）（又はその一部分）がヒト抗体配列に由来する、１つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体はまた、任意選択的に、ヒト定常領域の少なくとも一部分を含む。一部の実施形態では、ヒト化抗体中の一部のＦＲ残基は、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基の由来となる抗体）からの対応する残基で置換され、例えば、抗体特異性又は親和性を回復するか、又は改善する。ヒト化抗体、及びそれを作製する方法は、当該技術分野で既知である。ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域としては、限定されないが、「ベストフィット（ｂｅｓｔ－ｆｉｔ）」方法を使用して選択されたフレームワーク領域、軽鎖若しくは重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域、ヒト成熟（体細胞変異した）フレームワーク領域、又はヒト生殖細胞系列フレームワーク領域、及びＦＲライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域が挙げられる。

【０５１８】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の様々な技法を使用して産生され得る。例えば、ヒト抗体は、抗原曝露に応答してインタクトなヒト抗体、又はヒト可変領域を有するインタクトな抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に、免疫原を投与することによって調製され得る。そのような動物は、典型的には、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全て若しくは一部分を含有し、それらは内因性免疫グロブリン遺伝子座を置き換えているか、又は染色体外で存在するか、又は動物の染色体に無作為に組み込まれ得る。そのようなトランスジ

ェニック動物（例えば、マウス）では、内因性免疫グロブリン遺伝子座は、一般に、不活性化されている。そのような動物によって生成されるインタクト抗体からのヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって、更に修飾され得る。ヒト抗体はまた、当該技術分野で既知のハイブリドーマベースの方法によって、例えば、ヒトモノクローナル抗体の産生のための既知のヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞株を使用して作製され得る。ヒト抗体はまた、ヒト由来のファージディスプレイライブラリから選択されるＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成され得る。次いで、そのような可変ドメイン配列を、所望のヒト定常ドメインと組み合わせてもよい。ヒト抗体を抗体ライブラリから選択するための技法は、当該技術分野で既知であり、本明細書に記載される。

【０５１９】

本開示の抗体は、所望の１つ以上の活性を有する抗体について、コンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって単離され得る。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、所望の結合特徴を保有する抗体について、そのようなライブラリをスクリーニングするための様々な方法が、当該技術分野で既知である。ある特定のファージディスプレイ方法では、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーをポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって別個にクローニングし、ファージライブラリにおいて無作為に組み合わせ、次いで、抗原結合ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは、典型的には、一本鎖Ｆｃ（ｓｃＦｖ）断片として、又はＦａｂ断片として、抗体断片を提示する。免疫付与された供給源からのライブラリは、ハイブリドーマを構築する必要なく、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。あるいは、天然抗体のレパートリーは、単一の抗体源から多種多様な非自己、また自己の抗原を免疫付与することなく提供するように（例えば、ヒトから）クローン化され得る。天然ライブラリはまた、幹細胞から再配列されていないＶ－遺伝子セグメントをクローニングし、ランダム配列を含有するＰＣＲプライマーを使用して、高度に可変性のＣＤＲ３領域を増幅させ、インビトロでの再配列を達成することによって、合成的に作製され得る。ヒト抗体ライブラリから単離された抗体又は抗体断片は、本明細書のヒト抗体又はヒト抗体断片とみなされる。

【０５２０】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位又は少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。例えば、結合特異性のうちの１つは、本開示の融合ポリペプチドへの結合特異性であることができ、他の結合特異性は、いずれかの他の抗原への結合特異性であることができる。多重特異性抗体は、完全長抗体として、又は抗体断片として、調製され得る。多重特異性抗体を作製するための技法は、当該技術分野で既知であり、限定されないが、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え共発現、及び「ノブインホール（ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ）」操作が挙げられる。多重特異性抗体はまた、ヘテロダイマーＦｃを作製するために静電的ステアリング効果を操作すること（例えば、定常領域内に変異を導入することによって）、２つ以上の抗体又は断片を架橋させること、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を生成すること、二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術を使用すること、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ダイマーを使用すること、及び三重特異性抗体を調製することによって、作製され得る。「オクトパス抗体」を含む、３つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体も、本開示に含まれる。本開示の抗体又は抗体断片はまた、「二重作用性ＦＡｂ」又は「ＤＡＦ」、例えば、本開示の融合ポリペプチド及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含むＤＡＦを含む。

【０５２１】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列バリアントが企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／又は他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。本開示の抗体のアミノ酸配列バリアントは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによって、又はペプチド合成によって、調製され得る

。そのような修飾としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失、及び／又は挿入、及び／又は置換が挙げられる。最終的な抗体に到達するように、欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせを作製することができるが、最終抗体が所望な特徴（例えば、抗原結合）を有する場合に限る。

【０５２２】

ある特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体バリアントが提供される。置換変異のための目的の部位としては、ＨＶＲ及びＦＲが挙げられる。アミノ酸置換は、目的の抗体に導入されてもよく、産物を、所望の活性、例えば、保持／改善された抗原結合、減少した免疫原性、又は改善若しくは低減した抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）、及び／又は補体依存性細胞傷害性（ＣＤＣ）についてスクリーニングし得る。

【０５２３】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体を、抗体がグリコシル化される程度を増加又は減少するように変化させる。抗体へのグリコシル化部位の付加又は欠失は、抗体のアミノ酸配列を変化させることによって簡便に達成されてもよく、その結果、１つ以上のグリコシル化部位が作成されるか、又は除去される。二等分オリゴ糖を有する抗体バリアントが更に提供され、例えば、抗体のＦｃ領域に接続した二分岐オリゴ糖が、ＧｌｃＮＡｃによって二等分される。一部の実施形態では、本開示の抗体バリアントは、増加したフコシル化を有し得る。一部の実施形態では、本開示の抗体バリアントは、低減したフコシル化を有し得る。一部の実施形態では、本開示の抗体バリアントは、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。一部の実施形態では、本開示の抗体バリアントは、減少したＡＤＣＣ機能を有し得る。Ｆｃ領域に接続したオリゴ糖内に少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体バリアントも提供される。そのような抗体バリアントは、改善されたＣＤＣ機能を有し得る。一部の実施形態では、本開示の抗体バリアントは、増加したＣＤＣ機能を有し得る。一部の実施形態では、本開示の抗体バリアントは、減少したＣＤＣ機能を有し得る。

【０５２４】

ある特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸修飾は、本開示の抗体のＦｃ領域に導入されてもよく、それによって、Ｆｃ領域バリアントが生成する。Ｆｃ領域バリアントは、１つ以上のアミノ酸位置におけるアミノ酸修飾（例えば、置換）を含むヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４　Ｆｃ領域）を含み得る。

【０５２５】

ある特定の実施形態では、本開示は、一部ではあるが全てではないエフェクター機能を保有し、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、特定のエフェクター機能（例えば、ＣＤＣ及びＡＤＣＣ）は不必要であるか、又は有害である用途にとって望ましい候補になる、抗体バリアントを企図する。インビトロ及び／インビボでの細胞傷害性アッセイを行い、ＣＤＣ及びＡＤＣＣ活性の低減／喪失を確認することができる。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを行い、抗体が、Ｆｃ－ガンマ－Ｒ結合を欠く（したがって、ＡＤＣＣ活性を欠く可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力を保持することを確実にし得る。ＡＤＣＣを媒介する初代細胞（例えば、ＮＫ細胞）は、Ｆｃ－ガンマ－ＲＩＩＩのみを発現し、一方、単球は、Ｆｃ－ガンマ－ＲＩ、Ｆｃ－ガンマ－ＲＩＩ及びＦｃ－ガンマ－ＲＩＩＩを発現する。低減したエフェクター機能を有する抗体としては、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７及び３２９のうちの１つ以上の置換を有するものが挙げられる。そのようなＦｃ変異体は、アミノ酸位置２６５、２６９、２７０、２９７、及び３２７のうちの２つ以上における置換を有するＦｃ変異体を含み、これらのＦｃ変異体は、アラニンへの残基２６５及び２９７の置換を有するいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体を含む。ＦｃＲへの改善又は低減した結合を有する抗体バリアントも、本開示に含まれる。ある特定の実施形態では、抗体バリアントは、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換（例えば、Ｆｃ領域の位置２９８、３３３、及び／又は３３４での置換）を有するＦｃ領域を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域残基のナンバリングは、残基のＥＵナンバリングに従う。一部の実施形態では、変化した（例えば、改善又は低減した）

Ｃ１ｑ結合及び／又はＣＤＣを生じる変化が、Ｆｃ領域において作製される。一部の実施形態では、本開示の抗体は、例えば、ＲｃＲｎに対するＦｃ領域の結合を改善する１つ以上の置換を含む、増加した半減期、及び新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）に対する改善された結合を有する抗体を含む。そのようなＦｃバリアントとしては、Ｆｃ領域残基２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、又は４３４のうちの１つ以上における置換、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するものを含む。また、Ｆｃ領域バリアントの他の例について、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ　３２２：７３８－４０（１９８８）、米国特許第５，６４８，２６０号、米国特許第５，６２４，８２１号、及びＷＯ９４／２９３５１を参照されたい。

【０５２６】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、抗体の１つ以上の残基がシステイン残基で置換されている、システイン操作された抗体、例えば、「チオＭＡｂ」である。一部の実施形態では、置換された残基は、抗体のアクセス可能な部位で起こる。これらの残基をシステインで置換することによって、反応性チオール基は、それによって抗体のアクセス可能な部位に配置され、これを使用して、他の部分（例えば、薬物部分又はリンカー－薬物部分）に抗体をコンジュゲートし、例えば、本明細書に更に記載されるように、免疫コンジュゲートを作成し得る。ある特定の実施形態では、以下の残基のうちの任意の１つ以上が、システインで置換されてもよい。軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔナンバリング）、重鎖のＡ１１８（ＥＵナンバリング）、及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵナンバリング）。システイン操作された抗体は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法を使用して生成され得る。

【０５２７】

一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体又は抗体断片は、標識又はタグを含む。一部の実施形態では、標識又はタグは、放射性標識、蛍光性標識、酵素標識、配列タグ、ビオチン、又は他のリガンドである。標識又はタグの例としては、６ｘＨｉｓタグ、ビオチンタグ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）タグ、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）タグ、ｃ－ｍｙｃタグ、ＦＬＡＧタグ、チオレドキシンタグ、Ｇｌｕタグ、Ｎｕｓタグ、Ｖ５タグ、カルモジュリン結合タンパク質（ＣＢＰ）タグ、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）タグ、キチンタグ、アルカリホスファターゼ（ＡＰ）タグ、ＨＲＰタグ、ビオチンカボキシルキャリアータンパク質（ＢＣＣＰ）タグ、カルモジュリンタグ、Ｓタグ、Ｓｔｒｅｐタグ、ヘムオグルチニン（ＨＡ）タグ、ジゴキシゲニン（ＤＩＧ）タグ、ＤｓＲｅｄ、ＲＦＰ、ルシフェラーゼ、短いテトラシステインタグ、Ｈａｌｏ－ｔａｇ、及びＮｕｓタグが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、標識又はタグは、検出剤、例えば、蛍光性分子、又はアフィニティー試薬若しくはタグを含む。

【０５２８】

一部の実施形態では、本明細書で提供される抗体又は抗体断片は、薬物分子、例えば、本明細書に記載の抗がん剤、又はメルタンシン若しくはモノメチルアウリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）などの細胞傷害性剤にコンジュゲートされる。

【０５２９】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体又は抗体断片は、更なる非タンパク質性部分を含有するように更に修飾され得る。そのような部分は、抗体の誘導体化に好適なものであってもよく、例えば、限定されないが、水溶性ポリマーを含む。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、限定されないが、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマー又はランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストラン又はポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（ｐｒｏｐｒｏｐｙ

ｌｅｎｅ）グリコールホモポリマー、プロイルプロピレンオキシド（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ　ｏｘｉｄｅ）／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒド、及びそれらの混合物が挙げられる。ポリマーは、任意の分子量のものであってもよく、分枝又は非分枝であってもよい。抗体に接続したポリマーの数は、変化してもよく、１つより多いポリマーが接続する場合、ポリマーは、同じ又は異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び／又はタイプは、限定されないが、改善される抗体の特定の特性若しくは機能、又は抗体誘導体が、定義された条件下で療法に使用されるかどうかを含む考慮事項に基づいて決定され得る。一部の実施形態では、例えば、抗体に近接する細胞が死滅される温度までの放射線を使用して、抗体を選択的に加熱するための方法で使用するために、カーボンナノチューブにコンジュゲートされた抗体が本明細書で提供される。

（ｉｖ）試料

【０５３０】

様々な材料が、本開示の方法のうちのいずれか、例えば、本開示の融合核酸分子若しくは融合ポリペプチド、又はその断片の検出方法における使用のための試料の供給源であってもよく、又はこれらの試料として機能してもよい。

【０５３１】

例えば、試料は、固形組織、例えば、新鮮、凍結、及び／若しくは保存器官、組織試料、生検（例えば、腫瘍、組織、又は液体生検）、切除、スメア、又は吸引液からの固形組織；擦過物；骨髄又は骨髄検体；骨髄吸引液；血液又はいずれかの血液構成物；血液細胞；体液、例えば、脳脊髄液、羊水、尿、唾液、痰、腹膜液、又は間質液；胸水；腹水；組織又は細針生検試料；手術検体；細胞含有体液；浮動核酸；便；リンパ液；婦人科学的流体；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻腔スワブ；洗液又は洗浄液、例えば、管洗浄液又は気管支肺胞洗浄液；個体の妊娠又は発達におけるいずれかの時点からの細胞；がん又は腫瘍からの細胞；他の体液、分泌物、及び／若しくは排泄物、並びに／又はそれらからの細胞であってもよく、又はそれらに由来してもよい。一部の実施形態では、試料は、個体から得られた細胞であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、試料は、血液又は血液構成物、例えば、液体生検から得られたものであるか、又はそれに由来する。一部の実施形態では、試料は、腫瘍試料であるか、又はそれに由来する。一部の実施形態では、試料は、生体組織若しくは生体液であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、試料は、自然における試料の供給源と自然に混合されない化合物、例えば、保存剤、抗凝固剤、緩衝液、固定剤、栄養剤、又は抗生物質などを含有することができる。一部の実施形態では、試料は、凍結試料として、又はホルムアルデヒド若しくはパラホルムアルデヒド固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）組織調製物として保存される。一部の実施形態では、試料は、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含む。

【０５３２】

一実施形態では、試料は、腫瘍に関連する１つ以上の細胞、例えば、腫瘍細胞又は腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を含む。一実施形態では、試料は、１つ以上の前悪性細胞又は悪性細胞を含む。一実施形態では、試料は、血液悪性腫瘍（又は前悪性腫瘍）、例えば本明細書に記載の血液悪性腫瘍（又は前悪性腫瘍）から取得される。一実施形態では、試料は、がん、例えば、本明細書に記載のがんから取得される。一部の実施形態では、試料は、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、又は転移性病変から取得される。他の実施形態では、試料は、手術縁からの組織又は細胞を含む。一実施形態では、試料は、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液であるか、又はそれの液体生検から取得される。一部の実施形態では、試料は、セルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）及び／又は循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、例えば、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液の生検からのものを含む。別の実施形態では、試料は、１つ以上の循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）（例えば、血液試料から取得されたＣＴＣ）を含む。一実施形態では、試料は、腫瘍又はがんに関連しない細胞、例えば、非腫瘍若しくは非がん細胞、又は末梢血リンパ球である。

【０５３３】
一部の実施形態では、試料は、いずれかの適切な手段によって目的の供給源から直接得られた一次試料である。例えば、一部の実施形態では、一次生物学的試料は、生検（例えば、細針吸引若しくは組織生検）、手術、又は体液の採取（例えば、血液、リンパ液若しくは糞便）などから選択される方法によって得られる。一部の実施形態では、文脈から明らかなように、「試料」という用語は、一次試料を処理（例えば、１つ以上の成分を除去することによって、及び／又は１つ以上の薬剤を添加することによって）することによって得られる調製物を指す。そのような処理された試料は、例えば、試料から抽出された核酸（例えば、本明細書で提供される融合核酸分子の検出方法のうちのいずれかにおける使用のためのもの）又はタンパク質（例えば、本明細書で提供される融合ポリペプチドの検出方法のうちのいずれかにおける使用のためのもの）、あるいは一次試料を、増幅方法、ｍＲＮＡの逆転写、又はある特定の構成要素、例えば、核酸及び／若しくはタンパク質の単離及び／若しくは精製などの技法に供することによって得られた核酸又はタンパク質を含み得る。

【０５３４】
一部の実施形態では、試料は、核酸、例えばゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、又はｍＲＮＡを含む。一部の実施形態では、試料は、セルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）を含む。一部の実施形態では、試料は、セルフリーＲＮＡ（ｃｆＲＮＡ）を含む。一部の実施形態では、試料は、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を含む。ある特定の実施形態では、核酸は、精製又は単離される（例えば、それらの自然状態から除去される）。一部の実施形態では、試料は、腫瘍又はがん核酸、例えば、腫瘍若しくはがん試料からの核酸、例えば、ゲノムＤＮＡ、ＲＮＡ、若しくはＲＮＡに由来するｃＤＮＡ、又は液体生検からの核酸、例えば、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、若しくは唾液からのｃｔＤＮＡを含む。ある特定の実施形態では、腫瘍若しくはがん核酸試料、又はｃｔＤＮＡ試料は、精製又は単離される（例えば、それは、その自然状態から除去される）。

【０５３５】
一部の実施形態では、試料は、腫瘍又はがんタンパク質又はポリペプチド、例えば、腫瘍若しくはがん試料からのタンパク質若しくはポリペプチド、又は液体生検、例えば、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、若しくは唾液からのタンパク質若しくはポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、タンパク質又はポリペプチドは、精製又は単離される（例えば、それらの自然状態から除去される）。

【０５３６】
一部の実施形態では、試料は、がん（例えば、本明細書に記載のがん）を有する個体から得られる。一部の実施形態では、試料は、本開示の融合核酸分子又は融合ポリペプチドを含む。

【０５３７】
一部の実施形態では、試料は、対照試料又は参照試料、例えば、本明細書に記載される融合核酸分子又は融合ポリペプチドを含有しないものである。ある特定の実施形態では、参照試料は、精製又は単離される（例えば、それは、その自然状態から除去される）。ある特定の実施形態では、参照又は対照試料は、本明細書に記載される融合核酸分子又は融合ポリペプチドのうちのいずれかの野生型又は非変異型核酸分子又はポリペプチド対応物を含む。他の実施形態では、参照試料は、同じ又は異なる個体からの非腫瘍又はがん試料、例えば、血液対照、正常隣接腫瘍（ＮＡＴ）、又はいずれかの他の非がん試料からのものである。

【０５３８】
一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子は、個体から得られた試料、例えば、腫瘍若しくはがん試料、正常隣接組織（ＮＡＴ）試料、組織試料、又は血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、若しくは唾液試料から単離されたゲノム若しくはサブゲノムＤＮＡ断片、又はＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）を含む試料において検出される。一部の実施形態では、試料は、ｍＲＮＡ試料に由来するか、又はｍＲＮＡを含む試料に由来するｃＤＮＡを含む

。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子は、セルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、セルフリーＲＮＡ、及び／又は循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を含む試料において検出される。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子は、セルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）及び／又は循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を含む試料において検出される。一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子は、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を含む試料において検出される。

【０５３９】

Ｃ．抗がん療法

本開示のある特定の態様は、抗がん療法、及び抗がん療法を含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を特定するための方法、がんを有する個体のための治療を選択するための方法、がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定するための方法、がんを有する個体の生存を予測するための方法、がんを治療する若しくはその進行を遅らせるための方法、がんを有する個体を監視、評価、若しくはスクリーニングするための方法、個体におけるがんの存在若しくは非存在を検出するための方法、個体におけるがんの進行若しくは再発を監視するための方法、又はがんのための候補治療を特定することを必要としている個体においてそれを行うための方法に関する。本開示はまた、抗がん療法のための使用（例えば、個体におけるがんを治療する若しくはその進行を遅らせる方法、又はがんを治療する若しくはその進行を遅らせるための医薬を製造するための方法におけるそれらのための使用）を提供する。一部の事例では、本開示の方法は、生成されたゲノム及び／又は配列決定変異プロファイルに基づいて、個体に抗がん療法を投与すること又は抗がん療法を適用することを含むことができる。抗がん療法とは、がん細胞の治療において有効である化合物を指し得る。抗がん剤又は抗がん療法の例としては、アルキル化剤、代謝拮抗薬、自然産物、ホルモン、化学療法、放射線療法、免疫療法、手術、又は特異的細胞シグナル伝達経路における欠陥、例えば、ＤＮＡミスマッチ修復（ＭＭＲ）経路における欠陥を標的とするように構成された療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５４０】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、本開示の融合核酸分子若しくはポリペプチドを含むがんのための治療、臨床治験において試験されているがんのための治療、標的療法、本開示の融合核酸分子若しくはポリペプチドを含むがんのための臨床治験において試験されている治療、又はそれらの任意の組み合わせ、例えば、更に詳細に以下に記載されるものである。一部の実施形態では、抗がん療法は、キナーゼ阻害剤、例えば、本明細書に記載される又は当該技術分野で既知のキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、核酸は、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド（例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド）の発現を阻害する。

【０５４１】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、ＡＬＫ標的療法、例えば、本明細書に記載される又は当該技術分野で既知のものである。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＡＬＫ標的療法、臨床治験において試験されているＡＬＫ陽性若

しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＡＬＫ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＡＬＫポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、クリゾチニブ、アレクチニブ（ＡＦ８０２、ＣＨ５４２４８０２）、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブ、エンサルチニブ（Ｘ－３９６）、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－００５）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ＡＺＤ３４６３、ＣＥＰ－３７４４０、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ＡＳＰ３０２６、ＫＲＣＡ－０００８、ＴＱ－Ｂ３１３９、ＴＰＸ－０１３１、ＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）、ＣＴ－７０７、ＷＸ－０５９３、アルコチニブ、ＳＩＭ１８０３－１Ａ、ＰＬＢ１００３、ＳＡＦ－１８９ｓ、ＰＦ０３４４６９６２、ＴＱ－Ｂ３１０１、ＡＰＧ－２４４９、Ｘ－３７６、ＣＥＰ－２８１２２、及びＧＳＫ１８３８７０５Ａのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＡＬＫ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。一部の実施形態では、ＡＬＫ標的療法は、ＡＬＫキナーゼ阻害剤、例えば、ＷＯ２００５／０１６８９４の実施例３～３９に記載されているものであり、この文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０５４２】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＢＲＡＦ標的療法である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＢＲＡＦ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ標的療法、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＢＲＡＦ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＲＡＦポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＢＲＡＦ標的療法は、ソラフェニブ、ＰＬＸ４７２０、ＰＬＸ－３６０３、ダブラフェニブ（ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＧＤＣ－０８７９、ＲＡＦ２６５、ＸＬ２８１、ＡＲＱ７３６、ＢＡＹ７３－４５０６、ベムラフェニブ（例えば、Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標））、コビメチニブ（例えば、Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））、ビニメチニブ（例えば、Ｍｅｋｔｏｖｉ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、セルメチニブ（例えば、Ｋｏｓｅｌｕｇｏ（登録商標））、トラメチニブ（例えば、Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標））、又はＢＡＹ　４３－９００６のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＢＲＡＦ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４３】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＥＧＦＲ標的療法である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＧＦＲ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ標的療法、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻

害剤である。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＥＧＦＲ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＧＦＲポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ標的療法は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＥＧＦＲ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４４】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＥＲＢＢ２標的療法である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２標的療法、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＥＲＢＢ２特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＥＲＢＢ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＥＲＢＢ２標的療法は、アファチニブ、ＴＡＫ－２８５、ネラチニブ、ダコミチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、ＢＭＳ－５９９６２６、ペリチニブ、ＣＰ－７２４７１４、ラパチニブ、ＴＡＫ－１６５、ＡＲＲＹ－３８０、ＡＺＤ８９３１、ＡＶ－２０３、ＡＭＧ－８８８、ＭＭ－１１１、ＭＭ－１２１、ＭＭ－１４１、ＬＪＭ７１６、ＲＥＧＮ１４００、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、ＲＧ７１１６、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン（Ｔ－ＤＭ１）、ペルツズマブ、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３）、又はＡＰＣ　８０２４のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＥＲＢＢ２融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４５】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＦＧＦＲ１標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ１標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、

ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ（例えば、Ｐｅｍａｚｙｒｅ（登録商標）、ＩＮＣＢ０５４８２８）、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３、例えば、Ｂａｌｖｅｒｓａ（登録商標））、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、パゾパニブ（例えば、Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＦＧＦＲ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４６】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＦＧＦＲ２標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ２特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ２標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ（例えば、Ｐｅｍａｚｙｒｅ（登録商標）、ＩＮＣＢ０５４８２８）、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３、例えば、Ｂａｌｖｅｒｓａ（登録商標））、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ホルモノネチン、ＲＯ４３８３５９６、Ｋｉ２３０５７、ＳＵ５４０２、ＲＬＹ－４００８、パゾパニブ（例えば、Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＦＧＦＲ２融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４７】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＦＧＦＲ３標的療法である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ３特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＦＧＦＲ３ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＦＧＦＲ３標的療法は、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ

０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ（例えば、Ｐｅｍａｚｙｒｅ（登録商標）、ＩＮＣＢ０５４８２８）、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３、例えば、Ｂａｌｖｅｒｓａ（登録商標））、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ＰＫＣ４１２、ボファタマブ（Ｂ－７０）、パゾパニブ（例えば、Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、又はＭＦＧＲ１８７７Ｓのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＦＧＦＲ３融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４８】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＭＥＴ標的療法である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＭＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＭＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＭＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＭＥＴ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＭＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＭＥＴ標的療法は、チバンチニブ、カボザンチニブ、クリゾチニブ、ＰＨＡ－６６５７５２、及び／又はカプマチニブ（ＩＮＣ２８０）を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＭＥＴ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５４９】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＮＴＲＫ１標的療法である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１標的療法、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＮＴＲＫ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＮＴＲＫ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、アルチラチニブ（ＤＣＣ－２７０１）を含む。一部の実施形態では、ＮＴＲＫ１標的療法は、アルチラチニブ（ＤＣＣ－２７０１）、ＡＧ　８７９（チロホスチンＡＧ　８７９）、抗ＴｒＫ抗体、ＡＲＲＹ９５４、ＡＲ５２３、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ベンゾトリアゾール、ＣＥＰ－２５６３、ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１又はＮＭＳ－Ｅ６２８としても既知）、ＤＳ－６０５１、ＧＮＦ　５８３７、ＧＷ　４４１７５６、インデノピロロカルボアゾール１２ａ、イソチアゾール５ｎ、ラロトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１０１又はＡＲＲＹ－４７０として以前に既知）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、セリトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１９５）、大環状化合物、ＯＮＯ－５３９０５５６、オキシインドール３、ペグカントラチニブ（ＳＮＡ－１２０）、ＰＨＡ－８４８１

２５、ＰＬＸ７４８６、ピラゾール誘導体、ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、ピリドカルバゾール、ピリドキナゾリニル、ピリドトリアゾール、ピロリジニルチオ尿素、ピロリジニル尿素、ピロロ［２；３－ｄ］ピリミジン、キナゾリニル、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、Ｒｏ　０８－２７５０、置換ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ＳＮＡ－１２５、タビレルミド、チアゾール２０ｈ、Ｆ１７７５２、カボザンチニブ（ＸＬ１８４）、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ドビチニブ、ＯＮＯ－７５７９、及び／又はＶＭＤ－９２８のうちの１つ以上を含む。

【０５５０】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＲＡＦ１標的療法である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＡＦ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＡＦ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＡＦ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＲＡＦ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＡＦ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＡＦ１標的療法は、ソラフェニブ（ＢＡＹ４９－９００６）、ビニメチニブ（例えば、Ｍｅｋｔｏｖｉ（登録商標））、コビメチニブ（例えば、Ｃｏｔｅｌｌｉｃ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、トラメチニブ（例えば、Ｍｅｋｉｎｉｔ（登録商標））、又はＲＡＦ２６５のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＲＡＦ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５５１】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＲＥＴ標的療法である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＲＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＲＥＴ特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＥＴ標的療法は、セルペルカチニブ（例えば、Ｒｅｔｅｖｍｏ（登録商標））、プラルセチニブ（例えば、Ｇａｖｒｅｔｏ（登録商標））、アレクチニブ（例えば、Ａｌｅｃｅｎｓａ（登録商標））、カボザンチニブ（例えば、Ｃａｂｏｍｅｔｙｘ（登録商標））、レンバチニブ（例えば、Ｌｅｎｖｉｍａ（登録商標））、ポナチニブ（例えば、Ｉｃｌｕｓｉｇ（登録商標））、レゴラフェニブ（例えば、Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、ソラフェニブ（例えば、Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））、スニチニブ（例えば、Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、又はバンデタニブ（例えば、Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））のうちの１つ以上を含む。

【０５５２】

一部の実施形態では、核酸は、本開示のＲＥＴ融合核酸分子又はポリペプチドの発現を

阻害する。

【０５５３】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるＲＯＳ１標的療法である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＯＳ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＯＳ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＯＳ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるチロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるマルチキナーゼ阻害剤又はＲＯＳ１特異的阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＲＯＳ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する。一部の実施形態では、ＲＯＳ１標的療法は、クリゾチニブ（例えば、Ｘａｌｋｏｒｉ（登録商標））、ロルラチニブ（例えば、Ｌｏｒｂｒｅｎａ（登録商標））、ＴＱ－Ｂ３１３９、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、ブリグチニブ（例えば、Ａｌｕｎｂｒｉｇ（登録商標））、カボザンチニブ（例えば、Ｃａｂｏｍｅｔｙｘ（登録商標））、セリチニブ（例えば、Ｚｙｋａｄｉａ（登録商標））、又はエヌトレクチニブのうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、核酸は、本開示のＲＯＳ１融合核酸分子又はポリペプチドの発現を阻害する。

【０５５４】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、追加の抗がん療法との組み合わせで投与される。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるいずれかの抗がん療法である。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、小分子阻害剤、化学療法剤、がん免疫療法、抗体、細胞療法、核酸、手術、放射線療法、抗血管新生療法、抗ＤＮＡ修復療法、抗炎症療法、抗腫瘍剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、ワクチン、小分子アゴニスト、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を含む。

【０５５５】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４を阻害する。一部の実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、サイクリンＤ／ＣＤＫ４を阻害する。一部の実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、（ａ）ＣＤＫ４の１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）ＣＤＫ４の１つ以上の活性を（例えば、ＣＤＫ４に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、ＣＤＫ４に結合し、その発現を阻害すること、及び／又はＣＤＫ４を発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）ＣＤＫ４の発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４及びＣＤＫ６を阻害する。一部の実施形態では、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４の小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。ＣＤＫ阻害剤の非限定的な例としては、パルボシクリブ、リボシクリブ、及びアベマシクリブ、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０５５６】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、マウス二重微小２相同体（ＭＤＭ２）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、

ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、（ａ）（例えば、ｐ５３に結合する）ＭＤＭ２の１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）ＭＤＭ２の１つ以上の活性を（例えば、ＭＤＭ２に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、ＭＤＭ２に結合し、その発現を阻害すること、及び／又はＭＤＭ２を発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）ＭＤＭ２の発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ＭＤＭ２の小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。ＭＤＭ２阻害剤の非限定的な例としては、ヌトリン－３ａ、ＲＧ７１１２、イダサヌトリン（ＲＧ７３８８）、ＡＭＧ－２３２、ＭＩ－６３、ＭＩ－２９１、ＭＩ－３９１、ＭＩ－７７３０１（ＳＡＲ４０５８３８）、ＡＰＧ－１１５、ＤＳ－３０３２ｂ、ＮＶＰ－ＣＧＭ０９７、及びＨＤＭ－２０１（シレマドリン（ｓｉｒｅｍａｄｌｉｎ））、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。一部の実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ＭＤＭ２とｐ５３との間の相互作用を阻害するか、又は破壊する。

【０５５７】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、代謝拮抗薬、ＤＮＡ損傷剤、若しくは白金含有治療薬（例えば、５－アザシタジン、５－フルオロウラシル、アカデシン、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、クロラムブシル、ＣＰＴ－１１、シタラビン、ダウノルビシン、デシタビン、ドキソルビシン、エトポシド、フルダラビン、ゲムシタビン、イダルビシン、放射線、オキサリプラチン、テモゾロミド、トポテカン、トラベクテジン、ＧＳＫ２８３０３７１、又はルカパリブ）；アポトーシス促進剤（例えば、ＢＣＬ２阻害剤若しくは下方調節因子、ＳＭＡＣ模倣物、あるいはＴＲＡＩＬアゴニスト、例えば、ＡＢＴ－２６３、ＡＢＴ－７３７、オリドニン、ベネトクラクス、ベネトクラクスと抗ＣＤ２０抗体、例えば、オビヌツズマブ若しくはリツキシマブとの組み合わせ、１３９６－１１、ＡＢＴ－１０、ＳＭ－１６４、Ｄ２６９Ｈ／Ｅ１９５Ｒ、又はｒｈＴＲＡＩＬ）；チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるもの）；ＲＡＳ、ＲＡＦ、ＭＥＫ、若しくはＭＡＰＫ経路の阻害剤（例えば、ＡＺＤ６２４４、ダブラフェニブ、ＬＧＸ８１８、ＰＤ０３２５９０１、ピマセルチブ、トラメチニブ、又はベムラフェニブ）；ＰＩ３Ｋ、ｍＴＯＲ、若しくはＡｋｔの阻害剤（例えば、本明細書に記載されるもの）；ＣＤＫ阻害剤（例えば、本明細書に記載されるもの）；ＰＫＣ阻害剤（例えば、ＬＸＳ１９６又はソトラスタウリン）；抗体ベースの治療薬（例えば、抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤＬ１抗体、例えば、アテゾリズマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、若しくはスパルタリズマブ；抗ＣＤ２０抗体、例えば、オビヌツズマブ若しくはリツキシマブ；又は抗ＤＲ５抗体、例えば、ドロジツマブ）；プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、又はＭＧ－１３２）；ＨＤＡＣ阻害剤（例えば、ＳＡＨＡ又はＶＰＡ）；抗生物質（例えば、アクチノマイシンＤ）；亜鉛含有治療薬（例えば、亜鉛又はＺＭＣ１）；ＨＳＰ阻害剤（例えば、ゲルダナマイシン）；ＡＴＰアーゼ阻害剤（例えば、アルカゾリド）；有糸分裂阻害剤（例えば、パクリタキセル又はビンクリスチン）；メトホルミン；メトトレキサート；タンシノンＩＩＡ；及び／又はＰ５０９１のうちの１つ以上を（単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで）含む。

【０５５８】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、チロシンキナーゼ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、（ａ）チロシンキナーゼの１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）チロシンキナーゼの１つ以上の活性を（例

えば、チロシンキナーゼに結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、チロシンキナーゼに結合し、その発現、例えば、その細胞表面発現を阻害すること、及び／又はチロシンキナーゼを発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）チロシンキナーゼの発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼの小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。チロシンキナーゼ阻害剤の非限定的な例としては、イマチニブ、クレノラニブ、リニファニブ、ニネテダニブ（ｎｉｎｅｔｅｄａｎｉｂ）、アキシチニブ、ダサチニブ、イメテルスタット、ミドスタウリン、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、モテサニブ、マシチニブ、バタラニブ、カボザニチニブ（ｃａｂｏｚａｎｉｔｉｎｉｂ）、チボザニブ、ＯＳＩ－９３０、Ｋｉ８７５１、テラチニブ、ドビチニブ、チルホスチンＡＧ　１２９６、及びアムバチニブ、並びにその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０５５９】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、ＭＥＫ１及び／又はＭＥＫ２の１つ以上の活性を阻害する。一部の実施形態では、抗がん療法／ＭＥＫ阻害剤は、（ａ）ＭＥＫの１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）ＭＥＫの１つ以上の活性を（例えば、ＭＥＫに結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、ＭＥＫに結合し、その発現を阻害すること、及び／又はＭＥＫを発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）ＭＥＫの発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、ＭＥＫの小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。ＭＥＫ阻害剤の非限定的な例としては、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３２５９０１、セルメチニブ、ＡＺＤ８３３０、ＴＡＫ－７３３、ＧＤＣ－０６２３、レファメチニブ、ピマセルチブ、ＲＯ４９８７６５５、ＲＯ５１２６７６６、ＷＸ－５４４、及びＨＬ－０８５、並びにその薬学的に許容される塩が挙げられる。一部の実施形態では、抗がん療法は、Ｒａｆ、ＭＥＫ、及び／又はＥＲＫの阻害剤を含む、Ｒａｆ／ＭＥＫ／ＥＲＫ経路の１つ以上の活性を阻害する。

【０５６０】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（ｍＴＯＲ）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤は、（ａ）ｍＴＯＲの１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）ｍＴＯＲの１つ以上の活性を（例えば、ｍＴＯＲに結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、ｍＴＯＲに結合し、その発現を阻害すること、及び／又はｍＴＯＲを発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）ｍＴＯＲの発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲの小分子阻害剤（例えば、競合的阻害剤、例えば、ＡＴＰ競合的阻害剤、又は非競合的阻害剤、例えば、ラパマイシン類似体）である。ｍＴＯＲ阻害剤の非限定的な例としては、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、ダクトリシブ、ＧＳＫ２１２６４５８、ＸＬ７６５、ＡＺＤ８０５５、ＡＺＤ２０１４、ＭＬＮ１２

８、ＰＰ２４２、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５、ＬＹ３０２３４１４、ＰＱＲ３０９、ＰＫＩ５８７、及びＯＳＩ０２７、並びにその薬学的に許容される塩が挙げられる。一部の実施形態では、抗がん療法は、Ａｋｔ及び／又はｍＴＯＲの阻害剤を含む、Ａｋｔ／ｍＴＯＲ経路の１つ以上の活性を阻害する。

【０５６１】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、ＰＩ３Ｋ阻害剤又はＡｋｔ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＩ３Ｋの１つ以上の活性を阻害する。一部の実施形態では、抗がん療法／ＰＩ３Ｋ阻害剤は、（ａ）ＰＩ３Ｋの１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）ＰＩ３Ｋの１つ以上の活性を（例えば、ＰＩ３Ｋに結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、ＰＩ３Ｋに結合し、その発現を阻害すること、及び／又はＰＩ３Ｋを発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）ＰＩ３Ｋの発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＩ３Ｋの小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。ＰＩ３Ｋ阻害剤の非限定的な例としては、ＧＳＫ２６３６７７１、ブパリシブ（ＢＫＭ１２０）、ＡＺＤ８１８６、コパンリシブ（ＢＡＹ８０－６９４６）、ＬＹ２９４００２、ＰＸ－８６６、ＴＧＸ１１５、ＴＧＸ１２６、ＢＥＺ２３５、ＳＦ１１２６、イデラリシブ（ＧＳ－１１０１、ＣＡＬ－１０１）、ピクチリシブ（ＧＤＣ－０９４）、ＧＤＣ００３２、ＩＰＩ１４５、ＩＮＫ１１１７（ＭＬＮ１１１７）、ＳＡＲ２６０３０１、ＫＩＮ－１９３（ＡＺＤ６４８２）、デュベリシブ、ＧＳ－９８２０、ＧＳＫ２６３６７７１、ＧＤＣ－０９８０、ＡＭＧ３１９、パゾバニブ、及びアルペリシブ（ＢＹＬ７１９、Ｐｉｑｒａｙ）、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。一部の実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、ＡＫＴ（例えば、ＡＫＴ１）の１つ以上の活性を阻害する。一部の実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、（ａ）ＡＫＴ１の１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）ＡＫＴ１の１つ以上の活性を（例えば、ＡＫＴ１に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、ＡＫＴ１に結合し、その発現を阻害すること、及び／又はＡＫＴ１を発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害する抗体、又は（ｃ）ＡＫＴ１の発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、ＡＫＴ１阻害剤は、ＡＫＴ１の小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。ＡＫＴ１阻害剤の非限定的な例としては、ＧＳＫ６９０６９３、ＧＳＫ２１４１７９５（ウプロセルチブ）、ＧＳＫ２１１０１８３（アフレセルチブ）、ＡＺＤ５３６３、ＧＤＣ－００６８（イパタセルチブ）、ＡＴ７８６７、ＣＣＴ１２８９３０、ＭＫ－２２０６、ＢＡＹ　１１２５９７６、ＡＫＴ１及びＡＫＴ２－ＩＮ－１、ペリフォシン、及びＶＩＩＩ、並びにその薬学的に許容される塩が挙げられる。一部の実施形態では、ＡＫＴ１阻害剤は、汎Ａｋｔ阻害剤である。

【０５６２】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、ヘッジホッグ（Ｈｈ）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、Ｈｈ阻害剤は、（ａ）Ｈｈの１つ以上の酵素活性を阻害する小分子、（ｂ）Ｈｈの１つ以上の活性を（例えば、Ｈｈに結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、Ｈｈに結合し、その発現を阻害すること、及び／又はＨｈを発現する細胞に結合し、その１つ以上の活性を阻害すること、例えば、抗体依存性細胞性細胞傷害性ＡＤＣＣ若しくは抗体依存性細胞性食作用ＡＤＣＰを誘導することによって）阻害

する抗体、又は（ｃ）Ｈｈの発現を阻害する核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、モルホリノ、及びＣＲＩＳＰＲベースの治療薬など）である。一部の実施形態では、Ｈｈ阻害剤は、Ｈｈの小分子阻害剤（例えば、競合的又は非競合的阻害剤）である。Ｈｈ阻害剤の非限定的な例としては、ソニデジブ、ビスモデギブ、エリスモデギブ、サリデギブ、ＢＭＳ８３３９２３、ＰＦ－０４４４９９１３、及びＬＹ２９４０６８０、並びにその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０５６３】

一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）阻害剤、ＭＹＣ阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、免疫療法、ネオ抗原、ワクチン、又は細胞療法を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。

【０５６４】

一部の実施形態では、抗がん療法は、免疫チェックポイント阻害剤、化学療法、ＶＥＧＦ阻害剤、インテグリンβ３阻害剤、スタチン、ＥＧＦＲ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＭＡＰＫ阻害剤、又はＣＤＫ４／６阻害剤のうちの１つ以上を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。

【０５６５】

一部の実施形態では、抗がん療法は、キナーゼ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブ、エンサルチニブ（Ｘ－３９６）、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－００５）、エントレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ＡＺＤ３４６３、ＣＥＰ－３７４４０、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ＡＳＰ３０２６、ＫＲＣＡ－０００８、ＴＱ－Ｂ３１３９、ＴＰＸ－０１３１、又はＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２００５０１６８９４の実施例３～３９に記載されるような、ＡＬＫキナーゼ阻害剤である。

【０５６６】

一部の実施形態では、抗がん療法は、熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＨＳＰ阻害剤は、ＫＮＫ４２３などの汎ＨＳＰ阻害剤である。一部の実施形態では、ＨＳＰ阻害剤は、ｃｍＨｓｐ７０．１、ケルセチン、ＶＥＲ１５５００８、又は１７－ＡＡＤなどのＨＳＰ７０阻害剤である。一部の実施形態では、ＨＳＰ阻害剤は、ＨＳＰ９０阻害剤である。一部の実施形態では、ＨＳＰ９０阻害剤は、１７－ＡＡＤ、Ｄｅｂｉｏ０９３２、ガネテスピブ（ＳＴＡ－９０９０）、レタスピマイシン塩酸塩（レタスピマイシン、ＩＰＩ－５０４）、ＡＵＹ９２２、アルベスピマイシン（ＫＯＳ－１０２２、１７－ＤＭＡＧ）、タネスピマイシン（ＫＯＳ－９５３、１７－ＡＡＧ）、ＤＳ　２２４８、又はＡＴ１３３８７（オナレスピブ）である。一部の実施形態では、ＨＳＰ阻害剤は、アパトルセン（ＯＧＸ－４２７）などのＨＳＰ２７阻害剤である。

【０５６７】

一部の実施形態では、抗がん療法は、ＭＹＣ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＭＹＣ阻害剤は、ＭＹＣｉ３６１（ＮＵＣＣ－０１９６３６１）、ＭＹＣｉ９７５（ＮＵＣＣ－０２００９７５）、Ｏｍｏｍｙｃ（ドミナントネガティブペプチド）

、ＺＩＮＣ１６２９３１５３（Ｍｉｎ９）、１００５８－Ｆ４、ＪＫＹ－２－１６９、７５９４－００３５、又はＭＹＣ／ＭＡＸ二量体化及び／若しくはＭＹＣ／ＭＡＸ／ＤＮＡ複合体形成の阻害剤である。

【０５６８】

一部の実施形態では、抗がん療法は、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤は、ベリノスタット（ＰＸＤ１０１、例えば、Ｂｅｌｅｏｄａｑ（登録商標））、ＳＡＨＡ（ボリノスタット、スベロイルアニリドヒドロキサミン、例えば、Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））、パノビノスタット（ＬＢＨ５８９、ＬＡＱ－８２４）、ＡＣＹ１２１５（Ｒｏｃｉｌｉｎｏｓｔａｔ）、キシノスタット（ＪＮＪ－２６４８１５８５）、アベキシノスタット（ＰＣＩ－２４７８１）、プラシノスタット（ＳＢ９３９）、ギビノスタット（ＩＴＦ２３５７）、レスミノスタット（４ＳＣ－２０１）、トリコスタチンＡ（ＴＳＡ）、ＭＳ－２７５（エチノスタット）、ロミデプシン（デプシペプチド、ＦＫ２２８）、ＭＧＣＤ０１０３（モセチノスタット）、ＢＭＬ－２１０、ＣＡＹ１０６０３、バルプロ酸、ＭＣ１５６８、ＣＵＤＣ－９０７、ＣＩ－９９４（タセジナリン）、Ｐｉｖａｎｅｘ（ＡＮ－９）、ＡＲ－４２、チダミド（ＣＳ０５５、ＨＢＩ－８０００）、ＣＵＤＣ－１０１、ＣＨＲ－３９９６、ＭＰＴ０Ｅ０２８、ＢＲＤ８４３０、ＭＲＬＢ－２２３、アピシジン、ＲＧＦＰ９６６、ＢＧ４５、ＰＣＩ－３４０５１、Ｃ１４９（ＮＣＣ１４９）、ＴＭＰ２６９、Ｃｐｄ２、Ｔ２４７、Ｔ３２６、ＬＭＫ２３５、Ｃ１Ａ、ＨＰＯＢ、Ｎｅｘｔｕｒａｓｔａｔ Ａ、ベフェキサマク、ＣＢＨＡ、フェニルブチレート、ＭＣ１５６８、ＳＮＤＸ２７５、スクリプタイド、Ｍｅｒｃｋ６０、ＰＸ０８９３４４、ＰＸ１０５６８４、ＰＸ１１７７３５、ＰＸ１１７７９２、ＰＸ１１７２４５、ＰＸ１０５８４４、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ Ｍｅｄ（２０１６）６（１０）：ａ０２６８３１によって記載されている化合物１２、又はＰＸ１１７４４５である。

【０５６９】

一部の実施形態では、抗がん療法は、ＶＥＧＦ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＶＥＧＦ阻害剤は、ベバシズマブ（例えば、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、ＢＭＳ－６９０５１４、ラムシルマブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ゴルバチニブ、バンデタニブ、カボザンチニブ、レバンチニブ、アキシチニブ、セジラニブ、チボザニブ、ルシタニブ、セマキサニブ、ニンデンタニブ、レゴラフィニブ、又はアフリベルセプトである。

【０５７０】

一部の実施形態では、抗がん療法は、インテグリンβ３阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、インテグリンβ３阻害剤は、抗ａｖｂ３（クローンＬＭ６０９）、シレンギチド（ＥＭＤ１２１９７４、ＮＳＣ、７０７５４４）、ｓｉＲＮＡ、ＧＬＰＧ０１８７、ＭＫ－０４２９、ＣＮＴＯ９５、ＴＮ－１６１、エタラシズマブ（ＭＥＤＩ－５２２）、インテツムマブ（ＣＮＴＯ９５）（抗アルファＶサブユニット抗体）、アビツズマブ（ＥＭＤ ５２５７９７／ＤＩ１７Ｅ６）（抗アルファＶサブユニット抗体）、ＪＳＭ６４２７、ＳＪ７４９、ＢＣＨ－１５０４６、ＳＣＨ２２１１５３、又はＳＣ５６６３１である。一部の実施形態では、抗がん療法は、αＩＩｂβ３インテグリン阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、αＩＩｂβ３インテグリン阻害剤は、アブシキシマブ、エプチフィバチド（例えば、Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（登録商標））、又はチロ

フィバン（例えば、Ａｇｇｒａｓｔａｔ（登録商標））である。
【０５７１】
一部の実施形態では、抗がん療法は、ｍＴＯＲ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤は、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、ＫＵ－００６３７９、ＰＰ２４２、トリン１、トリン２、ＩＣＳＮ３２５０、ラパリンク－１、ＣＣ－２２３、シロリムス（ラパマイシン）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ダクトシリブ（ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５）、ＧＳＫ２１２６４５８、ＷＡＹ－００１、ＷＡＹ－６００、ＷＹＥ－６８７、ＷＹＥ－３５４、ＳＦ１１２６、ＸＬ７６５、ＩＮＫ１２８（ＭＬＮ０１２）、ＡＺＤ８０５５、ＯＳＩ０２７、ＡＺＤ２０１４、又はＡＰ－２３５７３である。
【０５７２】
一部の実施形態では、抗がん療法は、スタチン又はスタチンベースの薬剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、スタチン又はスタチンベースの薬剤は、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、又はセリバスタチンである。
【０５７３】
一部の実施形態では、抗がん療法は、ＭＡＰＫ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＭＡＰＫ阻害剤は、ＳＢ２０３５８０、ＳＫＦ－８６００２、ＢＩＲＢ－７９６、ＳＣ－４０９、ＲＪＷ－６７６５７、ＢＩＲＢ－７９６、ＶＸ－７４５、ＲＯ３２０１１９５、ＳＢ－２４２２３５、又はＭＷ１８１である。
【０５７４】
一部の実施形態では、抗がん療法は、ＥＧＦＲ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ（例えば、Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（登録商標））、又はエルロチニブである。一部の実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、ゲフィチニブ又はセツキシマブである。
【０５７５】
一部の実施形態では、抗がん療法は、がん免疫療法、例えば、チェックポイント阻害剤、がんワクチン、細胞ベースの療法、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）ベースの療法、アジュバント免疫療法、サイトカイン免疫療法、及び腫瘍溶解性ウイルス療法を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、がん免疫療法は、小分子、核酸、ポリペプチド、炭水化物、毒素、細胞ベースの薬剤、又は細胞結合剤を含む。がん免疫療法の例は、本明細書により詳細に記載されているが、限定することを意図するものではない。一部の実施形態では、がん免疫療法は、免疫系の１つ以上の態様を活性化して、ネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原を発現する細胞（例えば、腫瘍細胞）を攻撃する。本開示のがん免疫療法は、医学的判断の対象となる、単剤療法としての使用、又は任意の組み合わせ若しくは数の２つ以上を含む組み合わせアプローチでの使用が企図される。がん免疫療法のいずれも（任意選択的に、単独療法として、又は本明細書に記載の

別のがん免疫療法又は他の治療剤と組み合わせて）、本明細書に記載の方法のうちのいずれにも使用することができる。

【０５７６】

一部の実施形態では、がん免疫療法は、がんワクチンを、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。がんに対する免疫応答を促進するための異なるアプローチを用いた様々ながんワクチンが試験されている（例えば、Ｅｍｅｎｓ Ｌ Ａ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｅｍｅｒｇ Ｄｒｕｇｓ １３（２）：２９５－３０８（２００８）及びＵＳ２０１９０３６７６１３を参照されたい）。アプローチは、腫瘍に対するＢ細胞、Ｔ細胞、又は専門的な抗原提示細胞の応答を増強するように設計されてきた。がんワクチンの例示的なタイプとしては、ＤＮＡベースのワクチン、ＲＮＡベースのワクチン、ウイルス形質導入ワクチン、ペプチドベースのワクチン、樹状細胞ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、全腫瘍細胞ワクチン、腫瘍抗原ワクチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、がんワクチンは、予防的又は治療的であり得る。一部の実施形態では、がんワクチンは、ペプチドベースのワクチン、核酸ベースのワクチン、抗体ベースのワクチン、又は細胞ベースのワクチンとして製剤化される。例えば、ワクチン組成物は、カチオン性脂質製剤中のネイキッドｃＤＮＡ、リポペプチド（例えば、Ｖｉｔｉｅｌｌｏ，Ａ．ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９５：３４１，１９９５）、例えば、ポリ（ＤＬ－ラクチド－コ－グリコリド）（「ＰＬＧ」）マイクロスフェアに封入された裸のｃＤＮＡ若しくはペプチド（例えば、Ｅｌｄｒｉｄｇｅ，ｅｔ ａｈ，Ｍｏｌｅｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：２８７－２９４，１９９１：Ａｌｏｎｓｏ ｅｔ ａｌ，Ｖａｃｃｉｎｅ １２：２９９－ ３０６，１９９４、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ，Ｖａｃｃｉｎｅ １３：６７５－６８１，１９９５を参照）、免疫刺激複合体（ＩＳＣＯＭ）中に含有されるペプチド組成物（例えば、Ｔａｋａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ ３４４：８７３－８７５，１９９０、Ｈｕ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１３：２３５－２４３，１９９８）、又は多重抗原ペプチドシステム（ＭＡＰ）（例えば、Ｔａｍ，Ｊ．Ｐ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：５４０９－５４１３，１９８８、Ｔａｍ，Ｊ．Ｐ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ １９６：１７－３２，１９９６を参照されたい）を含むことができる。一部の実施形態では、がんワクチンは、ペプチドベースのワクチン又は核酸ベースのワクチン（核酸がポリペプチドをコードする）として製剤化される。一部の実施形態では、がんワクチンは、抗体ベースのワクチンとして製剤化される。一部の実施形態では、がんワクチンは、細胞ベースのワクチンとして製剤化される。一部の実施形態では、がんワクチンは、ペプチドがんワクチンであり、一部の実施形態では個別化ペプチドワクチンである。一部の実施形態では、がんワクチンは、多価長鎖ペプチド、複数ペプチド、ペプチド混合物、ハイブリッドペプチド、又はペプチドパルス樹状細胞ワクチンである（例えば、Ｙａｍａｄａ ｅｔ ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｉ，１０４：１４－２１，２０１３を参照されたい）。一部の実施形態では、そのようながんワクチンは、抗がん応答を増強する。

【０５７７】

一部の実施形態では、がんワクチンは、ネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、がんワクチンは、ネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原をコードするＤＮＡを含む。一部の実施形態では、がんワクチンは、ネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原をコードするＲＮＡを含む。一部の実施形態では、がんワクチンは、ネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、がんワクチンは、抗原提示及び／又は免疫応答を促進する１つ以上の追加の抗原、ネオ抗原、又は他の配列を更に含む。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、リポソーム又はリポプレックスなどの１つ以上の追加の薬剤と複合体を形成する。

一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗原提示細胞（ＡＰＣ）によって取り込まれて翻訳され、次いで、ＡＰＣ細胞表面上のＭＨＣクラスＩを介してネオ抗原を提示する。

【０５７８】

一部の実施形態では、がんワクチンは、無症候性又は最小症候性転移性去勢抵抗性（ホルモン不応性）前立腺がんの治療のために認可されているシプロイセルＴ（例えば、Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（登録商標）、Ｄｅｎｄｒｅｏｎ／Ｖａｌｅａｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、並びに黒色腫における切除不能な皮膚、皮下、及び結節病変の治療のために認可された遺伝子改変腫瘍溶解性ウイルス療法であるタリモジーンラハーパレプベック（例えば、Ｉｍｌｙｇｉｃ（登録商標）、Ｔ－ＶＥＣとして以前に既知のＢｉｏＶｅｘ／Ａｍｇｅｎ）から選択される。一部の実施形態では、がんワクチンは、腫瘍溶解性ウイルス療法、例えば、肝細胞がん（ＮＣＴ０２５６２７５５）及び黒色腫（ＮＣＴ００４２９３１２）のための、ＧＭ－ＣＳＦを発現するように操作されたチミジンキナーゼ（ＴＫ）欠損ワクシニアウイルスであるペキサスチモジンデバシレプベク（ＰｅｘａＶｅｃ／ＪＸ－５９４、ＳｉｌｌａＪｅｎ／以前にＪｅｎｎｅｒｅｘ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；結腸直腸がん（ＮＣＴ０１６２２５４３）、前立腺がん（ＮＣＴ０１６１９８１３）、頭頸部扁平上皮がん（ＮＣＴ０１１６６５４２）、膵臓腺がん（ＮＣＴ００９９８３２２）、及び非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）（ＮＣＴ ００８６１６２７）を含む多数のがんにおける、ＲＡＳ活性化されない細胞において複製しない呼吸器腸管オーファンウイルス（レオウイルス）のバリアントであるペラレオレプ（例えば、Ｒｅｏｌｙｓｉｎ（登録商標）、Ｏｎｃｏｌｙｔｉｃｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ）；卵巣がん（ＮＣＴ０２０２８１１７）、転移性若しくは進行上皮性腫瘍、例えば、結腸直腸がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮がん、及び唾液腺がん（ＮＣＴ０２６３６０３６）における、完全長ＣＤ８０及びＴ細胞受容体ＣＤ３タンパク質に特異的な抗体断片を発現するように操作されたアデノウイルスであるエナデノツシレフ（ＮＧ－３４８、ＣｏｌｏＡｄｌとして以前に既知のＰｓｉＯｘｕｓ）；黒色腫（ＮＣＴ０３００３６７６）、及び腹膜疾患、結腸直腸がん、若しくは卵巣がん（ＮＣＴ０２９６３８３１）における、ＧＭ－ＣＳＦを発現するように操作されたアデノウイルスであるＯＮＣＯＳ－１０２（Ｔａｒｇｏｖａｘ／以前にＯｎｃｏｓ）；腹膜がん腫症（ＮＣＴ０１４４３２６０）、卵管がん、卵巣がん（ＮＣＴ ０２７５９５８８）において研究された、ベータガラクトシダーゼ（ベータｇａｌ）／ベータグルコロニダーゼ、若しくはベータｇａｌ／ヒトナトリウムヨウ素共輸送体（ｈＮＩＳ）をそれぞれ発現するように操作されたワクシニアウイルスであるＧＬ－ＯＮＣ１（ＧＬＶ－１ｈ６８／ＧＬＶ－１ｈ１５３、Ｇｅｎｅｌｕｘ ＧｍｂＨ）；又は膀胱がん（ＮＣＴ０２３６５８１８）における、ＧＭ－ＣＳＦを発現するように操作されたアデノウイルスであるＣＧ００７０（Ｃｏｌｄ Ｇｅｎｅｓｙｓ）；抗ｇｐ１００；ＳＴＩＮＧＶＡＸ；ＧＶＡＸ；ＤＣＶａｘＬ；並びにＤＮＸ－２４０１から選択される。一部の実施形態では、がんワクチンは、ＪＸ－９２９（ＳｉｌｌａＪｅｎ／以前のＪｅｎｎｅｒｅｘ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）（プロドラッグ５－フルオロシトシンを細胞傷害性薬物５－フルオロウラシルに変換することができるシトシンデアミナーゼを発現するように設計されたＴＫ欠損及びワクシニア増殖因子欠損ワクシニアウイルスである）、ＴＧＯ１及びＴＧ０２（Ｔａｒｇｏｖａｘ／旧Ｏｎｃｏｓ）（治療が困難なＲＡＳ変異を標的とするペプチドベースの免疫療法剤である）、ＴＩＬＴ－１２３（ＴＩＬＴ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）Ａｄ５／３－Ｅ２Ｆ－デルタ２４－ｈＴＮＦα－ＩＲＥＳ－ｈＩＬ２０と称される操作されたアデノウイルス；並びにリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）の糖タンパク質（ＧＰ）を発現するように操作されており、抗原特異的ＣＤ８＋ Ｔ細胞応答をもたらすように設計された抗原を発現するように更に操作され得る水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）であるＶＳＶ－ＧＰ（ＶｉｒａＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）から選択される。一部の実施形態では、がんワクチンは、ベクターベースの腫瘍抗原ワクチンを含む。ベクターベースの腫瘍抗原ワクチンは、抗腫瘍免疫応答を刺激するための抗原の安定した供給を提供する方法として使用することができる。一部の実施形態では、腫瘍抗原をコードするベクターを個体に注射し（おそらく、炎症促進剤又はＧＭ－ＣＳＦなどの他の誘引剤物質と

ともに）、インビボで細胞に取り込まれて特定の抗原を生成し、次いで、所望の免疫応答を誘発する。一部の実施形態では、ベクターを使用して一度に１つより多い腫瘍抗原を送達して、免疫応答を増加させることができる。更に、組換えウイルス、細菌、又は酵母ベクターは、それ自体免疫応答を引き起こす可能性があり、これが全体的な免疫応答を増強する可能性もある。

【０５７９】

一部の実施形態では、がんワクチンは、ＤＮＡベースのワクチンを含む。一部の実施形態では、ＤＮＡベースのワクチンを用いて、抗腫瘍応答を刺激することができる。抗原タンパク質をコードするＤＮＡを直接注射して防御免疫応答を誘発する能力は、多数の実験系で実証されている。抗原タンパク質をコードするＤＮＡを直接注射して防御免疫応答を誘発することによるワクチン接種は、多くの場合、細胞性応答と体液性応答の両方を引き起こす。また、様々な抗原をコードするＤＮＡへの再現性のある免疫応答が、マウスにおいて報告されており、これは、本質的に動物の生涯にわたって持続する（例えば、Ｙａｎｋａｕｃｋａｓ ｅｔ ａｌ．（１９９３）ＤＮＡ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．，１２：７７１－７７６を参照されたい）。一部の実施形態では、遺伝子発現に必要とされる調節エレメントに動作可能に結合したタンパク質をコードする配列を含むプラスミド（又は他のベクター）ＤＮＡが、個体（例えば、ヒト患者、非ヒト哺乳動物など）に投与される。一部の実施形態では、個体の細胞が、投与されたＤＮＡを取り込み、コード配列が発現される。一部の実施形態では、そのように産生された抗原は、免疫応答の対象となる標的になる。

【０５８０】

一部の実施形態では、がんワクチンは、ＲＮＡベースのワクチンを含む。一部の実施形態では、ＲＮＡベースのワクチンは、抗腫瘍応答を刺激するために使用され得る。一部の実施形態では、ＲＮＡベースのワクチンは、自己複製ＲＮＡ分子を含む。一部の実施形態では、自己複製ＲＮＡ分子は、アルファウイルス由来のＲＮＡレプリコンであり得る。自己複製ＲＮＡ（又は「ＳＡＭ」）分子は、当該技術分野で周知であり、例えば、アルファウイルスに由来する複製要素を使用し、構造ウイルスタンパク質を、目的のタンパク質をコードするヌクレオチド配列で置き換えることによって生成することができる。自己複製ＲＮＡ分子は、典型的には、細胞への送達後に直接翻訳され得る＋鎖分子であり、この翻訳により、送達されたＲＮＡからアンチセンス転写物とセンス転写物の両方を生成するＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼが提供される。したがって、送達されたＲＮＡは、複数の娘ＲＮＡの生産つながる。これらの娘ＲＮＡ、並びに同一鎖上の（ｃｏｌｌｉｎｅａｒ）サブゲノム転写物は、それ自体翻訳されて、コードされたポリペプチドのインサイツ発現を提供するか、又は転写されて、送達されたＲＮＡと同じセンス鎖の更なる転写物（翻訳されて抗原のインサイツ発現を提供する）を提供することができる。

【０５８１】

一部の実施形態では、がん免疫療法は、細胞ベースの療法を含む。一部の実施形態では、がん免疫療法は、Ｔ細胞ベースの療法を含む。一部の実施形態では、がん免疫療法は、養子療法（例えば、養子Ｔ細胞ベースの療法）を含む。一部の実施形態では、Ｔ細胞は、レシピエントに対して自己又は同種である。一部の実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ８＋Ｔ細胞である。一部の実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である。養子免疫療法とは、がん又は感染症を治療するための治療的アプローチを指し、細胞ががん細胞に対して直接的又は間接的な特異的免疫を媒介する（すなわち、それに対する免疫応答を開始する）ことを目的として、免疫細胞が宿主に投与される。一部の実施形態では、免疫応答は、腫瘍細胞及び／又は転移細胞の成長及び／又は増殖の阻害をもたらし、関連する実施形態では、腫瘍細胞の死及び／又は再吸収をもたらす。免疫細胞は、異なる生物／宿主に由来し得るか（外因性免疫細胞）、又は対象生物から得られた細胞であり得る（自己免疫細胞）。一部の実施形態では、免疫細胞（例えば、自己又は同種Ｔ細胞（例えば、制御性Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、又はガンマデルタＴ細胞）、ＮＫ細胞、インバリアントＮＫ細胞、又はＮＫＴ細胞）は、操作されたＴＣＲ及び／又はキメラ抗原受容体（Ｃ

ＡＲ）などの抗原受容体を発現するように遺伝子操作され得る。例えば、宿主細胞（例えば、自己又は同種Ｔ細胞）は、がん抗原に対する抗原特異性を有するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するように改変される。一部の実施形態では、ＮＫ細胞は、ＴＣＲを発現するように操作される。ＮＫ細胞は、ＣＡＲを発現するように更に操作され得る。異なる抗原などに対する複数のＣＡＲ及び／又はＴＣＲを、Ｔ細胞又はＮＫ細胞などの単一の細胞型に加えることができる。一部の実施形態では、細胞は、１つ以上の抗原受容体をコードする遺伝子工学を介して導入された１つ以上の核酸／発現構築物／ベクター、及びそのような核酸の遺伝子操作された産物を含む。一部の実施形態では、核酸は、異種である。すなわち、別の生物又は細胞から得られたものなど、細胞又は細胞から得られる試料には通常存在せず、例えば、操作される細胞及び／又はそのような細胞が由来する生物には通常見出されない。一部の実施形態では、核酸は、自然発生せず、例えば、自然において見出されない核酸（例えば、キメラ）である。一部の実施形態では、免疫細胞の集団は、療法を必要としている対象、又は免疫細胞の活性の低減に関連する疾患に罹患している対象から得ることができる。したがって、細胞は、療法を必要としている対象にとって自己由来である。一部の実施形態では、ドナー（例えば、組織適合性が一致したドナー）から免疫細胞の集団を得ることができる。一部の実施形態では、免疫細胞集団は、当該対象又はドナーにおいて免疫細胞が存在する末梢血、臍帯血、骨髄、脾臓、又は任意の他の臓器／組織から採取することができる。一部の実施形態では、免疫細胞は、対象及び／又はドナーのプール（例えば、プールされた臍帯血）から単離することができる。一部の実施形態では、免疫細胞の集団が対象とは異なるドナーから得られる場合、得られた細胞が対象に導入され得るという点で対象適合性である限り、ドナーは同種であり得る。一部の実施形態では、同種ドナー細胞は、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）適合性であってもなくてもよい。一部の実施形態では、対象適合性にするために、同種細胞を処理して免疫原性を低減することができる。

【０５８２】

一部の実施形態では、細胞ベースの治療は、Ｔ細胞ベースの療法を含み、自己細胞、例えば、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）；自己ＤＣ、リンパ球、人工抗原提示細胞（ＡＰＣ）若しくはＴ細胞リガンド及び活性化抗体でコーティングされたビーズ、又は標的細胞膜を捕捉することによって単離された細胞を使用してエクスビボで活性化されたＴ細胞；抗宿主腫瘍Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を自然に発現する同種細胞；並びに腫瘍反応性ＴＣＲ若しくはキメラＴＣＲ分子（「Ｔボディ」として知られ、抗体様腫瘍認識能を示す）を発現するように遺伝的に再プログラム若しくは「リダイレクト」された非腫瘍特異的自己又は同種細胞などを含む。機能的な抗腫瘍エフェクター細胞の単離、誘導、操作又は改変、活性化、及び増殖のためのいくつかのアプローチが過去２０年間に記載されており、本明細書に提供される方法のうちのいずれかに従って使用することができる。一部の実施形態では、Ｔ細胞は、血液、骨髄、リンパ、臍帯、又はリンパ器官に由来する。一部の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。一部の実施形態では、細胞は、対象から直接単離された細胞及び／又は対象から単離されて凍結された細胞などの初代細胞である。一部の実施形態では、細胞は、Ｔ細胞又は他の細胞型、例えば、全Ｔ細胞集団、ＣＤ４＋細胞、ＣＤ８＋細胞、並びにそれらの亜集団、例えば、機能、活性化状態、成熟度、分化への潜在性、増殖、再循環、局在化、及び／若しくは持続性能力、抗原特異性、抗原受容体のタイプ、特定の器官若しくは区画における存在、マーカー若しくはサイトカイン分泌プロファイル、並びに／又は分化の程度によって定義されるものの１つ以上のサブセットを含む。一部の実施形態では、細胞は、同種及び／又は自己であり得る。既製の技術などの一部の実施形態では、細胞は、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）などの幹細胞など、多能性（ｐｌｕｒｉｐｏｔｅｎｔ）及び／又は多能性（ｍｕｌｔｉｐｏｔｅｎｔ）である。

【０５８３】

一部の実施形態では、Ｔ細胞ベースの療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）－Ｔ細胞ベースの療法を含む。このアプローチには、ＣＡＲの操作が含まれる。ＣＡＲは、目的の抗原に特異的に結合し、Ｔ細胞活性化のための１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインを含

む。ＣＡＲは、次いで、操作されたＴ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）の表面に発現され、患者に投与され、抗原を発現するがん細胞に対するＴ細胞特異的な免疫応答をもたらす。一部の実施形態では、ＣＡＲは、ネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原に特異的に結合する

【０５８４】

一部の実施形態では、Ｔ細胞ベースの療法は、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を発現するＴ細胞を含む。このアプローチには、目的の抗原に特異的に結合するＴＣＲの特定が含まれる。次いで、これを使用して、操作されたＴ細胞の表面の内在性又は天然のＴＣＲを置き換える。これを患者に投与すると、抗原を発現しているがん細胞に対して、Ｔ細胞特異的な免疫応答がもたらされる。一部の実施形態では、組換えＴＣＲは、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原に特異的に結合する。

【０５８５】

一部の実施形態では、Ｔ細胞ベースの療法は、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を含む。例えば、ＴＩＬは、本開示の腫瘍又はがんから単離することができ、次いで、単離し、インビトロで増殖させることができる。これらのＴＩＬの一部又は全部は、本開示の腫瘍又はがんによって発現される抗原を特異的に認識することができる。一部の実施形態では、ＴＩＬは、１つ以上のネオ抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原、例えば、単離後のインビトロでのネオ抗原に曝露される。次いで、ＴＩＬが患者に投与される（任意選択的に、１つ以上のサイトカイン又は他の免疫刺激物質と組み合わせて）。

【０５８６】

一部の実施形態では、細胞ベースの療法は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法を含む。ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞は、様々な腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、並びに骨髄及び胸腺の一部の正常細胞に対して自発的な細胞傷害性を有するリンパ球の亜集団である。ＮＫ細胞は、形質転換細胞及びウイルス感染細胞に対する初期の自然免疫応答の重要なエフェクターである。ＮＫ細胞は、ヒトのＣＤ１６、ＣＤ５６、ＣＤ８などの特定の表面マーカーによって検出することができる。ＮＫ細胞は、Ｔ細胞抗原受容体、汎Ｔマーカー ＣＤ３、又は表面免疫グロブリンＢ細胞受容体を発現しない。一部の実施形態では、ＮＫ細胞は、当該技術分野で周知の方法によって、ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、未刺激白血球除去産物（ＰＢＳＣ）、ヒト胚性幹細胞（ｈＥＳＣ）、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、骨髄、又は臍帯血から得られる。

【０５８７】

一部の実施形態では、細胞ベースの治療は、樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法（例えば、樹状細胞ワクチン）を含む。一部の実施形態では、ＤＣワクチンは、患者又はドナーから採取される、特異的Ｔ細胞免疫を誘導することができる抗原提示細胞を含む。一部の実施形態では、次いで、ＤＣワクチンをインビトロでペプチド抗原に曝露することができ、そのためのＴ細胞が患者において生成される。一部の実施形態では、抗原が負荷された樹状細胞は、次いで、患者に注射して戻される。一部の実施形態では、必要に応じて、免疫化を複数回繰り返すことができる。樹状細胞を、採取、増殖、及び投与する方法は、当該技術分野で既知である（例えば、ＷＯ２０１９／１７８０８１を参照されたい）。樹状細胞ワクチン（例えば、ＡＰＣ８０１５及びＰＲＯＶＥＮＧＥ（登録商標）としても知られているＳｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ）は、患者の免疫系に１つ以上のがん特異的抗原を提示するＡＰＣとして機能する樹状細胞の投与を伴うワクチンである。一部の実施形態では、樹状細胞は、レシピエントにとって自己又は同種である。

【０５８８】

一部の実施形態では、がん免疫療法は、ＴＣＲベースの療法を含む。一部の実施形態では、がん免疫療法は、本開示のがんによって発現される抗原、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドに対応するネオ抗原に特異的に結合する１つ以上のＴＣＲ又はＴＣＲベースの治療薬の投与を含む。一部の実施形態では、ＴＣＲベースの治療薬は、Ｔ細胞表面タンパク質又は受容体に特異的に結合する抗体若しくは抗体断片（例えば、抗ＣＤ３

抗体若しくは抗体断片）などの、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞）に結合する部分を更に含み得る。

【０５８９】

一部の実施形態では、免疫療法は、アジュバント免疫療法を含む。アジュバント免疫療法は、自然免疫系の構成要素を活性化する１つ以上の薬剤、例えば、ＴＬＲ７経路を標的とするＨＩＬＴＯＮＯＬ（登録商標）（イミキモド）の使用を含む。

【０５９０】

一部の実施形態では、免疫療法は、サイトカイン免疫療法を含む。サイトカイン免疫療法は、免疫系の構成要素を活性化する１つ以上のサイトカインの使用を含む。例としては、アルデスロイキン（例えば、ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）；インターロイキン－２）、インターフェロンアルファ－２ａ（例えば、ＲＯＦＥＲＯＮ（登録商標）－Ａ）、インターフェロンアルファ－２ｂ（例えば、ＩＮＴＲＯＮ（登録商標）－Ａ）、及びペグインターフェロンアルファ－２ｂ（例えば、ＰＥＧＩＮＴＲＯＮ（登録商標））が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５９１】

一部の実施形態では、免疫療法は、腫瘍溶解性ウイルス療法を含む。腫瘍溶解性ウイルス療法では、遺伝子改変ウイルスを使用してがん細胞で複製し、それを殺傷して、免疫応答を刺激する抗原を放出する。一部の実施形態では、腫瘍抗原を発現する複製可能な腫瘍溶解性ウイルスは、任意の天然に存在する（例えば、「フィールドソース」からの）又は改変された複製可能な腫瘍溶解性ウイルスを含む。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍抗原を発現することに加えて、がん細胞に対するウイルスの選択性を高めるために改変され得る。一部の実施形態では、複製能力のある腫瘍溶解性ウイルスには、ミオウイルス科、サイフォウイルス科、ポドウイルス科、テシウイルス科、コルチコウイルス科、プラズマウイルス科、リポスリクスウイルス科、フセロウイルス科、ポキシイリダ科、イリドウイルス科、フィコドナウイルス科、バキュロウイルス科、ヘルペスウイルス科、アドノウイルス科、パポバウイルス科、ポリドナウイルス科、イノウイルス科、ミクロウイルス科、ジェミニウイルス科、サーコウイルス科、パルボウイルス科、ヘパドナウイルス科、レトロウイルス科、サイトウイルス科、レオウイルス科、ビルナウイルス科、パラミクソウイルス科、ラブドウイルス科、フィロウイルス科、オルソミクソウイルス科、ブニヤウイルス科、アレナウイルス科、レビウイルス科、ピコルナウイルス科、セキウイルス科、コモウイルス科、ポティウイルス科、カリシウイルス科、アストロウイルス科、ノダウイルス科、テトラウイルス科、トンブスウイルス科、コロナウイルス科、グラビウイルス科、トガウイルス科、及びバルナウイルス科のメンバーである腫瘍溶解性ウイルスが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、複製能力のある腫瘍崩壊ウイルスには、アデノウイルス、レトロウイルス、レオウイルス、ラブドウイルス、ニューカッスル病ウイルス（ＮＤＶ）、ポリオーマウイルス、ワクシニアウイルス（ＶａｃＶ）、単純ヘルペスウイルス、ピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、及びパルボウイルスが含まれる。一部の実施形態では、腫瘍抗原を発現する複製性の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、ウイルスのがん選択性を高めるために、１つ以上の機能的な遺伝子を欠くように操作され得る。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、チミジンキナーゼ（ＴＫ）活性を欠くように操作される。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、ワクシニアウイルス増殖因子（ＶＧＦ）を欠くように操作され得る。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、ＶＧＦ及びＴＫ活性の両方を欠くように操作され得る。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、Ｅ３Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｂ１８Ｒ、又はＢ８Ｒなどの宿主インターフェロン（ＩＦＮ）応答の回避に関与する１つ以上の遺伝子を欠くように操作され得る。一部の実施形態では、複製性の腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ株、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株、Ｌｉｓｔｅｒ株、又はＷｙｅｔｈ株であり、機能的なＴＫ遺伝子を欠いている。一部の実施形態では、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、機能的なＢ１８Ｒ及び／又はＢ８Ｒ遺伝子を欠くＷｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ株、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株、Ｌｉｓｔｅ

ｒ株、又はＷｙｅｔｈ株である。一部の実施形態では、腫瘍抗原を発現する複製腫瘍溶解性ワクシニアウイルスは、対象に、例えば、腫瘍内、腹腔内、静脈内、動脈内、筋肉内、皮内、頭蓋内、皮下、又は鼻腔内投与を介して局所的又は全身的に投与され得る。

【０５９２】

一部の実施形態では、抗がん療法は、免疫チェックポイント阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、有効量の免疫チェックポイント阻害剤を個体に投与することを含む。当該技術分野で既知であるように、チェックポイント阻害剤は、少なくとも１つの免疫チェックポイントタンパク質を標的として、免疫応答の調節を変化させる。免疫チェックポイントタンパク質は、例えば、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ２、ＶＩＳＴＡ、Ｂ７－Ｈ２、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｂ７－Ｈ６、２Ｂ４、ＩＣＯＳ、ＨＶＥＭ、ＣＥＡＣＡＭ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ２７６、ＶＴＣＮ１、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬＳ、アデノシン、ＴＧＦＲ、ＣＳＦ１Ｒ、ＭＩＣＡ／Ｂ、アルギナーゼ、ＣＤ１６０、ｇｐ４９Ｂ、ＰＩＲ－Ｂ、ＫＩＲファミリー受容体、ＴＩＭ－１、ＴＩＭ－３、ＴＩＭ－４、ＬＡＧ－３、ＢＴＬＡ、ＳＩＲＰアルファ（ＣＤ４７）、ＣＤ４８、２Ｂ４（ＣＤ２４４）、Ｂ７．１、Ｂ７．２、ＩＬＴ－２、ＩＬＴ－４、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ－３、ＢＴＬＡ、ＩＤＯ、ＯＸ４０、及びＡ２ａＲを含む。一部の実施形態では、免疫チェックポイントの調節に関与する分子には、以下が含まれるが、これらに限定されない：ＰＤ－１（ＣＤ２７９）、ＰＤ－Ｌ１（Ｂ７－Ｈ１、ＣＤ２７４）、ＰＤ－Ｌ２（Ｂ７－ＣＤ、ＣＤ２７３）、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）、ＨＶＥＭ、ＢＴＬＡ（ＣＤ２７２）、キラー細胞免疫グロブリン様受容体（ＫＩＲ）、ＬＡＧ－３（ＣＤ２２３）、ＴＩＭ－３（ＨＡＶＣＲ２）、ＣＥＡＣＡＭ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ－５、ＧＡＬ９、ＶＩＳＴＡ（ＰＤ－１Ｈ）、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦＲベータ、Ａ２ＡＲ、ＧＩＴＲ（ＣＤ３５７）、ＣＤ８０（Ｂ７－１）、ＣＤ８６（Ｂ７－２）、ＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３）、ＶＴＣＮＩ（Ｂ７－Ｈ４）、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬＳ、アデノシン、ＴＧＦＲ、Ｂ７－Ｈ１、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＣＤ９４（ＫＬＲＤ１）、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ１３７Ｌ（４－１ＢＢＬ）、ＣＤ４０、ＩＤＯ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４７、ＣＤ７０（ＣＤ２７Ｌ）、ＣＤ２２６、ＨＨＬＡ２、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、ＩＣＯＳＬ（ＣＤ２７５）、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ１４、ＣＤ２５８）、ＮＫＧ２ａ、ＮＫＧ２ｄ、ＯＸ４０Ｌ（ＣＤ１３４Ｌ）、ＰＶＲ（ＮＥＣＬ５、ＣＤ１５５）、ＳＩＲＰａ、ＭＩＣＡ／Ｂ、及び／又はアルギナーゼ。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤（すなわち、チェックポイント阻害剤）は、例えば、Ｔ細胞活性化及び／又は抗がん免疫応答を増強するために、免疫細胞機能を負に調節するチェックポイントタンパク質の活性を減少させる。他の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、例えば、Ｔ細胞活性化及び／又は抗がん免疫応答を増強するために、免疫細胞機能を正に調節するチェックポイントタンパク質の活性を増加させる。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗体である。チェックポイント阻害剤の例としては、限定されないが、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））、共抑制分子に対するアンタゴニスト（例えば、ＣＴＬＡ４アンタゴニスト（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体）、ＴＩＭ－３アンタゴニスト（例えば、抗ＴＩＭ－３抗体）、若しくはＬＡＧ－３アンタゴニスト（例えば、抗ＬＡＧ－３抗体））、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、小分子、組換え形態のリガンド若しくは受容体、又は抗体（例えば、ヒト抗体）などの薬物を含む（例えば、国際特許公開第ＷＯ２０１５／０１６７１８号、Ｐａｒｄｏｌｌ，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ，１２（４）：２５２－６４，２０１２を参照されたい。両方とも参照により本明細書に組み込まれる）。一部の実施形態では、免疫チェックポイントタンパク質又はその類似体の既知の阻害剤を使用することができ、特に、キメラ化、ヒト化、又は

ヒト形態の抗体を使用することができる。
【０５９３】
一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストである。ＰＤ－１（プログラム死１）は、当該技術分野では「プログラム細胞死１」、「ＰＤＣＤ１」、「ＣＤ２７９」、及び「ＳＬＥＢ２」とも称される。例示的なヒトＰＤ－１は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ１５１１６に示されている。ＰＤ－Ｌ１（プログラム死リガンド１）は、当該技術分野では「プログラム細胞死１リガンド１」、「ＰＤＣＤ　１ＬＧ１」、「ＣＤ２７４」、「Ｂ７－Ｈ」、及び「ＰＤＬ１」とも称される。例示的なヒトＰＤ－Ｌ１は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７．１に示されている。ＰＤ－Ｌ２（プログラム死リガンド２）は、当該技術分野では「プログラム細胞死１リガンド２」、「ＰＤＣＤ１　ＬＧ２」、「ＣＤ２７３」、「Ｂ７－ＤＣ」、「Ｂｔｄｃ」、及び「ＰＤＬ２」とも称される。例示的なヒトＰＤ－Ｌ２は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＢＱ５１に示されている。場合によっては、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２は、ヒトのＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２である。
【０５９４】
場合によっては、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態では、ＰＤ－１リガンド結合パートナーは、ＰＤ－Ｌ１及び／又はＰＤ－Ｌ２である。別の例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のその結合リガンドへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合パートナーは、ＰＤ－１及び／又はＢ７－１である。別の例では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合リガンドパートナーは、ＰＤ－１である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、又はオリゴペプチドであり得る。一部の実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、又は毒素である。
【０５９５】
場合によっては、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、例えば、下記の抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体）である。一部の事例では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１　１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペムブロリズマブ、例えば、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、ＭＧＡ－０１２、ＪＮＪ－６３７２３２８３、ＢＩ　７５４０９１、又はＢＧＢ－１０８のうちの１つ以上である。他の実施例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域）に融合されたＰＤ－Ｌ１又はＰＤ－Ｌ２の細胞外又はＰＤ－１結合部分を含むイムノアドヘシンである）。場合によっては、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４である。抗ＰＤ－１抗体の他の例としては、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＰＤＲ００１（ＣＡＳ登録番号１８５９０７２－５３－９；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＲＥＧＮ２８１０（例えば、ＬＩＢＴＡＹＯ（登録商標）又はセミプリマブ－ｒｗｌｃ；Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）、ＢＧＢ－１０８（ＢｅｉＧｅｎｅ）、ＢＧＢ－Ａ３１７（ＢｅｉＧｅｎｅ）、ＢＩ　７５４０９１、ＪＳ－００１（Ｓｈａｎｇｈａｉ　Ｊｕｎｓｈｉ）、ＳＴＩ－Ａ１１１０（Ｓｏｒｒｅｎｔｏ）、ＩＮＣＳＨＲ－１２１０（Ｉｎｃｙｔｅ）、ＰＦ－０６８０１５９１（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＴＳＲ－０４２（ＡＮＢ０１１としても既知である；Ｔｅｓａｒｏ／ＡｎａｐｔｙｓＢｉｏ）、ＡＭ０００１（ＡＲＭＯ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＥＮＵＭ　２４４Ｃ８（Ｅｎｕｍｅｒａｌ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｈｏｌｄｉｎｇｓ）、又はＥＮＵＭ　３８８Ｄ４（Ｅｎｕｍｅｒａｌ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｈｏｌｄｉｎｇｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）、ＢＧＢ－１０８、ＳＴＩ－Ａ１１１０、ＡＭ０００１、ＢＩ　７５４０９１、シン

チリマブ（ＩＢＩ３０８）、セトレリマブ（ＪＮＪ－６３７２３２８３）、トリパリマブ（ＪＳ－００１）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０、ＩＮＣＳＨＲ－１２１０、ＨＲ－３０１２１０）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＭＧＡ－０１２（ＩＮＣＭＧＡ　００１２）、ニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８、ＭＤＸ１１０６、ＯＮＯ－４５３８）、スパルタリズマブ（ＰＤＲ００ｌ）、ペムブロリズマブ（ＭＫ－３４７５、ＳＣＨ　９００４７５、例えば、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ＰＦ－０６８０１５９１、セミプリマブ（ＲＥＧＮ－２８１０、ＲＥＧＥＮ２８１０）、ドスタルリマブ（ＴＳＲ－０４２、ＡＮＢ０１１）、ＦＩＴＣ－ＹＴ－１６（ＰＤ－１結合ペプチド）、ＡＰＬ－５０１若しくはＣＢＴ－５０１若しくはジェノリムズマブ（ＧＢ－２２６）、ＡＢ－１２２、ＡＫ１０５、ＡＭＧ　４０４、ＢＣＤ－１００、Ｆ５２０、ＨＬＸ１０、ＨＸ００８、ＪＴＸ－４０１４、ＬＺＭ００９、Ｓｙｍ０２１、ＰＳＢ２０５、ＡＭＰ－２２４（ＰＤ－１を標的とする融合タンパク質）、ＣＸ－１８８（ＰＤ－１　ｐｒｏｂｏｄｙ）、ＡＧＥＮ－２０３４、ＧＬＳ－０１０、ブディガリマブ（ＡＢＢＶ－１８１）、ＡＫ－１０３、ＢＡＴ－１３０６、ＣＳ－１００３、ＡＭ－０００１、ＴＩＬＴ－１２３、ＢＨ－２９２２、ＢＨ－２９４１、ＢＨ－２９５０、ＥＮＵＭ－２４４Ｃ８、ＥＮＵＭ－３８８Ｄ４、ＨＡＢ－２１、Ｈ　ＥＩＳＣＯＩ　１１－００３、ＩＫＴ－２０２、ＭＣＬＡ－１３４、ＭＴ－１７０００、ＰＥＧＭＰ－７、ＰＲＳ－３３２、ＲＸＩ－７６２、ＳＴＩ－１１１０、ＶＸＭ－１０、ＸｍＡｂ－２３１０４、ＡＫ－１１２、ＨＬＸ－２０、ＳＳＩ－３６１、ＡＴ－１６２０１、ＳＮＡ－０１、ＡＢ１２２、ＰＤ１－ＰＩＫ、ＰＦ－０６９３６３０８、ＲＧ－７７６９、ＣＡＢ　ＰＤ－１　Ａｂｓ、ＡＫ－１２３、ＭＥＤＩ－３３８７、ＭＥＤＩ－５７７１、４Ｈ１１２８Ｚ－Ｅ２７、ＲＥＭＤ－２８８、ＳＧ－００１、ＢＹ－２４．３、ＣＢ－２０１、ＩＢＩ－３１９、ＯＮＣＲ－１７７、Ｍａｘ－１、ＣＳ－４１００、ＪＢＩ－４２６、ＣＣＣ－０７０１、又はＣＣＸ－４５０３、あるいはそれらの誘導体を含む。

【０５９６】

一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１を阻害する小分子である。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１を阻害する小分子である。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１及びＶＩＳＴＡ又はＰＤ－Ｌ１及びＴＩＭ３を阻害する小分子である。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＣＡ－１７０（ＡＵＰＭ－１７０としても知られている）である。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。一部の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９ＮＺＱ７．１に示されるヒトＰＤ－Ｌ１）又はそのバリアントに結合することができる。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、又は毒素である。

【０５９７】

場合によっては、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、例えば、下記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。場合によっては、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１との間の結合、及び／又はＰＤ－Ｌ１とＢ７－１との間の結合を阻害することができる。場合によっては、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、モノクローナル抗体である。場合によっては、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、又は（Ｆａｂ’）２断片から選択される抗体断片である。場合によっては、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト化抗体である。場合によっては、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト抗体である。場合によっては、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＭＤＸ－１　１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、又はＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）から選択される。一部の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストは、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ（ｉｍｆｉｎｚｉ）、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＳＨＲ－１３１６（ＨＴＩ－１０８８）、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９３６５５９、エンバフォリマブ（ＫＮ０３５、ＡＳＣ２２）、ＣＳ１００１、ＭＤＸ－１１０５（ＢＭＳ－９３６５５９）、Ｌ

Ｙ３３０００５４、ＳＴＩ－Ａ１０１４、ＦＡＺ０５３、ＣＸ－０７２、ＩＮＣＢ０８６５５０、ＧＮＳ－１４８０、ＣＡ－１７０、ＣＫ－３０１、Ｍ－７８２４、ＨＴＩ－１０８８（ＨＴＩ－１３１、ＳＨＲ－１３１６）、ＭＳＢ－２３１１、ＡＫ－１０６、ＡＶＡ－００４、ＢＢＩ－８０１、ＣＡ－３２７、ＣＢＡ－０７１０、ＣＢＴ－５０２、ＦＰＴ－１５５、ＩＫＴ－２０１、ＩＫＴ－７０３、１０－１０３、ＪＳ－００３、ＫＤ－０３３、ＫＹ－１００３、ＭＣＬＡ－１４５、ＭＴ－５０５０、ＳＮＡ－０２、ＢＣＤ－１３５、ＡＰＬ－５０２（ＣＢＴ－４０２又はＴＱＢ２４５０）、ＩＭＣ－００１、ＫＤ－０４５、ＩＮＢＲＸ－１０５、ＫＮ－０４６、ＩＭＣ－２１０２、ＩＭＣ－２１０１、ＫＤ－００５、ＩＭＭ－２５０２、８９Ｚｒ－ＣＸ－０７２、８９Ｚｒ－ＤＦＯ－６Ｅ１１、ＫＹ－１０５５、ＭＥＤＩ－１１０９、ＭＴ－５５９４、ＳＬ－２７９２５２、ＤＳＰ－１０６、Ｇｅｎｓｃｉ－０４７、ＲＥＭＤ－２９０、Ｎ－８０９、ＰＲＳ－３４４、ＦＳ－２２２、ＧＥＮ－１０４６、ＢＨ－２９ｘｘ、若しくはＦＳ－１１８、又はそれらの誘導体を含む。

【０５９８】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ４のアンタゴニストである。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ４の小分子アンタゴニストである。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ４抗体である。ＣＴＬＡ４は、Ｔ細胞活性化、特に、ＣＤ２８依存性Ｔ細胞応答を負に調節するように作用する、免疫チェックポイント分子のＣＤ２８－Ｂ７免疫グロブリンスーパーファミリーの一部分である。ＣＴＬＡ４は、ＣＤ８０（Ｂ７－１）及びＣＤ８６（Ｂ７－２）などのＣＤ２８と共通のリガンドへの結合に対して競合し、ＣＤ２８よりも高い親和性でこれらのリガンドに結合する。ＣＴＬＡ４活性を（例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体を使用して）遮断することは、ＣＤ２８媒介性共刺激を増強し（増加したＴ細胞活性化／プライミングをもたらし）、Ｔ細胞発生に影響し、かつ／又はＴｒｅｇ、例えば、腫瘍内Ｔｒｅｇを枯渇させると考えられる。一部の実施形態では、ＣＴＬＡ４アンタゴニストは、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、又は毒素である。一部の実施形態では、ＣＴＬＡ－４阻害剤は、イピリムマブ（ＩＢＩ３１０、ＢＭＳ－７３４０１６、ＭＤＸ０１０、ＭＤＸ－ＣＴＬＡ４、ＭＥＤＩ４７３６）、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５、ＣＰ－６７５、２０６）、ＡＰＬ－５０９、ＡＧＥＮ１８８４、ＣＳ１００２、ＡＧＥＮ１１８１、アバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ、ＢＭＳ－１８８６６７、ＲＧ２０７７）、ＢＣＤ－１４５、ＯＮＣ－３９２、ＡＤＵ－１６０４、ＲＥＧＮ４６５９、ＡＤＧ１１６、ＫＮ０４４、ＫＮ０４６、又はその誘導体を含む。

【０５９９】

一部の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体又は抗体断片は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペムブロリズマブ、例えば、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、ＭＧＡ－０１２、ＪＮＪ－６３７２３２８３、ＢＩ　７５４０９１、ＢＧＢ－１０８、ＢＧＢ－Ａ３１７、ＪＳ－００１、ＳＴＩ－Ａ１１１０、ＩＮＣＳＨＲ－１２１０、ＰＦ－０６８０１５９１、ＴＳＲ－０４２、ＡＭ０００１、ＥＮＵＭ　２４４Ｃ８、又はＥＮＵＭ　３８８Ｄ４である。一部の実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１イムノアドヘシンである。一部の実施形態では、抗ＰＤ－１イムノアドヘシンは、ＡＭＰ－２２４である。一部の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体又は抗体断片は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）、ＬＹ３３０００５４、ＳＴＩ－Ａ１０１４、ＫＮ０３５、ＦＡＺ０５３、又はＣＸ－０７２である。

【０６００】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＬＡＧ－３阻害剤（例えば、抗体、抗体コンジュゲート、又はその抗原結合断片）を含む。一部の実施形態では、ＬＡＧ－３阻害剤は、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、又は毒素を含む。一部の実施形態では、ＬＡＧ－３阻害剤は、小分子を含む。一部の実施

形態では、ＬＡＧ－３阻害剤は、ＬＡＧ－３結合剤を含む。一部の実施形態では、ＬＡＧ－３阻害剤は、抗体、抗体コンジュゲート、又はその抗原結合断片を含む。一部の実施形態では、ＬＡＧ－３阻害剤は、エフチラギモドアルファ（ＩＭＰ３２１、ＩＭＰ－３２１、ＥＤＤＰ－２０２、ＥＯＣ－２０２）、レラトリマブ（ＢＭＳ－９８６０１６）、ＧＳＫ２８３１７８１（ＩＭＰ－７３１）、ＬＡＧ５２５（ＩＭＰ７０１）、ＴＳＲ－０３３、ＥＶＩＰ３２１（可溶性ＬＡＧ－３タンパク質）、ＢＩ７５４１１１、ＩＭＰ７６１、ＲＥＧＮ３７６７、ＭＫ－４２８０、ＭＧＤ－０１３、ＸｍＡｂ２２８４１、ＩＮＣＡＧＮ－２３８５、ＥＮＵＭ－００６、ＡＶＡ－０１７、ＡＭ－０００３、ｉＯｎｃｔｕｒａ抗ＬＡＧ－３抗体、Ａｒｃｕｓ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ ＬＡＧ－３抗体、Ｓｙｍ０２２、その誘導体、又は前述のいずれかと競合する抗体を含む。

【０６０１】

一部の実施形態では、抗がん療法は、免疫調節分子又はサイトカインを、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。免疫調節プロファイルは、効率的な免疫応答を誘発し、対象の免疫のバランスをとるために必要である。好適な免疫調節サイトカインの例としては、インターフェロン（例えば、ＩＦＮα、ＩＦＮβ、及びＩＦＮγ）、インターロイキン（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、及びＩＬ－２０）、腫瘍壊死因子（例えば、ＴＮＦα及びＴＮＦβ）、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、ＦＬＴ－３リガンド、ｇＩｐ１０、ＴＣＡ－３、ＭＣＰ－１、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、Ｒａｎｔｅｓ、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、並びにそれらの機能的断片が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ケモカイン受容体（すなわち、ＣＸＣ、ＣＣ、Ｃ、又はＣＸ３Ｃケモカイン受容体）に結合する任意の免疫調節性ケモカインを、本開示との関連で使用することができる。ケモカインの例としては、ＭＩＰ－３α（Ｌａｘ）、ＭＩＰ－３β、Ｈｃｃ－１、ＭＰＩＦ－１、ＭＰＩＦ－２、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－３、ＭＣＰ－４、ＭＣＰ－５、エオタキシン、Ｔａｒｃ、Ｅｌｃ、Ｉ３０９、ＩＬ－８、ＧＣＰ－２ Ｇｒｏα、Ｇｒｏ－β、Ｎａｐ－２、Ｅｎａ－７８、Ｉｐ－１０、ＭＩＧ、Ｉ－Ｔａｃ、ＳＤＦ－１、又はＢＣＡ－１（Ｂｌｃ）、並びにそれらの機能的断片が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、免疫調節分子は、本明細書に提供される治療のいずれかに含まれる。

【０６０２】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、一価及び／又は単一特異性である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、多価及び／又は多特異性である。

【０６０３】

一部の実施形態では、抗がん療法は、本開示の融合核酸分子若しくはその一部分、又は本開示の融合ポリペプチド若しくはその一部分を含むか、又はそれをコードする核酸の発現を阻害する抗がん剤を含む。一部の実施形態では、抗がん療法は、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、又はｓｈＲＮＡなどの核酸分子を含む。当該技術分野で既知であるように、二本鎖構造を有するｄｓＲＮＡは、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）を誘導するときに効果的である。一部の実施形態では、抗がん療法は、低分子干渉ＲＮＡ分子（ｓｉＲＮＡ）を含む。ｄｓＲＮＡ及びｓｉＲＮＡを使用して、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞）における遺伝子発現をサイレンシングすることができる。一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡは、約５～約１０個の塩基対、約１０～約１２個の塩基対、約１２～約１５個の塩基対、約１５～約２０個の塩基対、約２０～２３個の塩基対、約２３～約２５個の塩基対、約２５～約２７個の塩基対、又は約２７～約３０個の塩基対のうちのいずれかを含む。当該技術分野で既知であるように、ｓｉＲＮＡは、任意選択的にオーバーハングを含む低分子ｄｓＲＮＡである。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡの二本鎖領域は、約１８～２５個のヌクレオチ

ド（例えば、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個のヌクレオチドのうちのいずれか）である。ｓｉＲＮＡはまた、短ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、例えば、およそ２９塩基対のステムと、２－ヌクレオチドの３’オーバーハングとを有するものである。一部の実施形態では、本開示のｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、又はｓｈＲＮＡは、本開示の融合核酸分子、又は切断点を含むその一部分を含むか、又はそれをコードする核酸にハイブリダイズするように構成されたヌクレオチド配列を含む。ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、又はｓｈＲＮＡを設計し、最適化し、産生し、使用するための方法は、当該技術分野で既知である。

【０６０４】

一部の実施形態では、抗がん療法は、化学療法を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。化学療法剤の例としては、アルキル化剤（例えば、チオテパ及びシクロホスファミド）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン、インプロスルファン、ピポスルファン）、アジリジン（例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパ）、エチレンイミン及びメチルアメラミン（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロールメラミンを含む）、アセトゲニン（特に、ブラタシン及びブラタシノン）、カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）、ブリオスタチン、カリスタチン、ＣＣ－１０６５（アドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）、クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）、ドラスタチン、デュオカルマイシン（合成類似体ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）、エリュテロビン、パンクラチスタチン、サルコディクチン、スポンジスタチン、ナイトロジェンマスタード（例えば、クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、及びウラシルマスタード）、ニトロソウレア（カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン）、抗生物質（例えば、エンジイン抗生物質（カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンガンマｌｌ及びカリケアマイシンオメガｌｌなど）、ダイネミシン（例えば、ダイネミシンＡを含む）、ビスホスホネート（例えば、クロドロネート）、エスペラミシン、並びにネオカルジノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン（モルホリノドキソルビシン、シアノモルホリノドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン（例えば、マイトマイシンＣ）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、及びゾルビシン））、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ））、葉酸類似体（例えば、デノプテリン、プテロプテリン、トリメトレキサート）、プリン類似体（例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）、ピリミジン類似体（例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、及びフロクスウリジン）、アンドロゲン（例えば、カルステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、エピチオスタノール、メピチオスタン、及びテストラクトン）、抗副腎剤（例えば、ミトタン及びトリロスタン）、葉酸補充剤（例えば、葉酸）、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ビサントレン、エダトラキサート、デフォアミン、デメコルシン、ジアジコン

、エルホルミチン、酢酸エリプチニウム、エポチロン、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、マイタンシノイド（例えば、マイタンシン及びアンサマイトシン）、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ロソキサントロン、ポドフィリン酸、２－エチルヒドラジド、プロカルバジン、ＰＳＫ多糖複合体、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン、トリコテセン（特に、Ｔ－２トキシン、ベラクリンＡ、ロリジンＡ、及びアンギジン）、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、ガシトシン、アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）、シクロホスファミド、タキソイド（例えば、パクリタキセル及びドセタキセル）、ゲムシタビン）、６－チオグアニン、メルカプトプリン、白金配位錯体（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン）、ビンブラスチン、白金、エトポシド（ＶＰ－１６）、イホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、イリノテカン（例えば、ＣＰＴ－ｌ　ｌ）、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００、ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）、レチノイド（例えば、レチノイン酸）、カペシタビン、カルボプラチン、プロカルバジン、プリコマイシン、ゲムシタビン、ナベルビン、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、トランスプラチナム、並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。

【０６０５】

本開示の抗がん療法と組み合わせることができる化学療法薬のいくつかの非限定的な例は、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ）、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ、Ｐｌａｔｉｎｏｌ－ＡＱ）、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ、Ｎｅｏｓａｒ）、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）、ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ）、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）、エトポシド（ＶｅＰｅｓｉｄ）、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、ゲムシタビン（Ｇｅｍｚａｒ）、メシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ）、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ）、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ、Ｍｅｘａｔｅ、Ａｍｅｔｈｏｐｔｅｒｉｎ）、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ、Ａｂｒａｘａｎｅ）、ソラフィニブ（Ｎｅｘａｖａｒ）、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ）、トポテカン（Ｈｙｃａｍｔｉｎ）、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ、Ｖｉｎｃａｓａｒ　ＰＦＳ）、及びビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ）である。

【０６０６】

一部の実施形態では、抗がん療法は、キナーゼ阻害剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。キナーゼ阻害剤の例としては、１つ以上の受容体チロシンキナーゼ、例えば、ＢＣＲ－ＡＢＬ、Ｂ－Ｒａｆ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ－２／ＥｒｂＢ２、ＩＧＦ－ＩＲ、ＰＤＧＦＲ－ａ、ＰＤＧＦＲ－β、ｃＫｉｔ、Ｆｌｔ－４、Ｆｌｔ３、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ＣＳＦ１Ｒ、ｃ－Ｍｅｔ、ＲＯＳ１、ＲＯＮ、ｃ－Ｒｅｔ、若しくはＡＬＫ；１つ以上の細胞質チロシンキナーゼ、例えば、ｃ－ＳＲＣ、ｃ－ＹＥＳ、Ａｂｌ、若しくはＪＡＫ－２；１つ以上のセリン／スレオニンキナーゼ、例えば、ＡＴＭ、オーロラＡ及びＢ、ＣＤＫ、ｍＴＯＲ、ＰＫＣｉ、ＰＬＫ、ｂ－Ｒａｆ、ｃ－Ｒａｆ、Ｓ６Ｋ、若しくはＳＴＫ１１／ＬＫＢ１；又は１つ以上の脂質キナーゼ、例えば、ＰＩ３Ｋ若しくはＳＫＩを標的とするものが挙げられる。小分子キナーゼ阻害剤には、ＰＨＡ－７３９３５８、ニロチニブ、ダサチニブ、ＰＤ１６６３２６、ＮＳＣ７４３４１１、ラパチニブ（ＧＷ－５７２０１６）、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３）、セマキシニブ（ＳＵ５４１６）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４）、スーテント（ＳＵ１　１２４８）、ソラフェニブ（ＢＡＹ４３－９００６）、又はレフルノミド（ＳＵ１０１）が含まれる。チロシンキナーゼ阻害剤の追加の非限定的な例としては、イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ／Ｇ

ｌｉｖｅｃ）及びゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ）が挙げられる。

【０６０７】

一部の実施形態では、抗がん療法は、抗血管新生剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。血管新生阻害剤は、腫瘍が生存するために必要な血管の広範な増殖（血管新生）を防ぐ。本開示の方法で使用され得る血管新生媒介分子又は血管新生阻害剤の非限定的な例としては、可溶性ＶＥＧＦ（例えば、ＶＥＧＦアイソフォーム、例えば、ＶＥＧＦ１２１及びＶＥＧＦ１６５；ＶＥＧＦ受容体、例えば、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ２；並びに共受容体、例えば、ニューロピリン１及びニューロピリン２）、ＮＲＰ－１、アンジオポエチン２、ＴＳＰ－１及びＴＳＰ－２、アンジオスタチン及び関連分子、エンドスタチン、バソスタチン、カルレティキュリン、血小板因子４、ＴＩＭＰ及びＣＤＡＩ、Ｍｅｔｈ－１及びＭｅｔｈ－２、ＩＦＮα、ＩＦＮ－β及びＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ１０、ＩＬ－４、ＩＬ－１２、及びＩＬ－１８、プロトロンビン（クリングルドメイン２）、アンチトロンビンＩＩＩ断片、プロラクチン、ＶＥＧＩ、ＳＰＡＲＣ、オステオポンチン、マスピン、カンスタチン、プロリフェリン関連タンパク質、レスチン、並びに薬物、例えばベバシズマブ、イトラコナゾール、カルボキシアミドトリアゾール、ＴＮＰ－４７０、ＣＭ１０１、ＩＦＮ－ａ血小板因子４、スラミン、ＳＵ５４１６、トロンボスポンジン、ＶＥＧＦＲアンタゴニスト、抗血管新生ステロイド、及びヘパリン、軟骨由来血管新生阻害因子、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、２－メトキシエストラジオール、テコガラン、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、プロラクチナｖ　β３阻害剤、リノミド、又はタスキニモドが挙げられる。一部の実施形態では、本開示の方法に従って使用され得る既知の治療薬候補としては、天然に存在する血管新生阻害剤が挙げられ、アンジオスタチン、エンドスタチン、又は血小板因子－４が含まれるが、これらに限定されない。別の実施形態では、本開示の方法に従って使用され得る治療薬候補には、ＴＮＰ－４７０、サリドマイド、及びインターロイキン－１２などの内皮細胞の増殖の特異的阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。本開示の方法に従って使用され得る更に他の抗血管新生剤としては、血管新生分子を中和するものが挙げられ、線維芽細胞増殖因子に対する抗体、血管内皮増殖因子に対する抗体、血小板由来増殖因子に対する抗体、あるいはＥＧＦ、ＶＥＧＦ、若しくはＰＤＧＦの受容体の抗体又は他のタイプの阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、本開示の方法に従って使用され得る抗血管新生剤には、スラミン及びその類似体、並びにテコガランが含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、本開示の方法に従って使用され得る抗血管新生剤としては、限定されないが、血管新生因子の受容体を中和する薬剤、又は血管基底膜及び細胞外マトリックスを妨害する薬剤が挙げられ、限定されないが、メタロプロテアーゼ阻害剤及び血管新生抑制ステロイドが含まれる。本開示の方法に従って使用され得る抗血管新生化合物の別の群には、インテグリンアルファｖベータ３に対する抗体などの抗接着分子が含まれるが、これらに限定されない。本開示の方法に従って使用され得る更に他の抗血管新生化合物又は組成物には、キナーゼ阻害剤、サリドマイド、イトラコナゾール、カルボキシアミドトリアゾール、ＣＭ１０１、ＩＦＮ－α、ＩＬ－１２、ＳＵ５４１６、トロンボスポンジン、軟骨由来血管新生抑制因子、２－メトキシエストラジオール、テトラチオモリブデート、トロンボスポンジン、プロラクチン、及びリノミドが含まれる。１つの特定の実施形態では、本開示の方法に従って使用され得る抗血管新生化合物は、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）／ベバシズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）などのＶＥＧＦに対する抗体である。

【０６０８】

一部の実施形態では、抗がん療法は、抗ＤＮＡ修復療法を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、抗ＤＮＡ修復療法は、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、タラゾパリブ、ルカパリブ、オラパリブ）、ＲＡＤ５１阻害剤（例えば、ＲＩ－１）、又はＤＮＡ損傷応答キナ

ーゼの阻害剤（例えば、ＣＨＣＫ１（例えば、ＡＺＤ７７６２）、ＡＴＭ（例えば、ＫＵ－５５９３３、ＫＵ－６００１９、ＮＵ７０２６、若しくはＶＥ－８２１）、及びＡＴＲ（例えば、ＮＵ７０２６））である。

【０６０９】

一部の実施形態では、抗がん療法は、放射線増感剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。例示的な放射線増感剤には、低酸素放射線増感剤（例えば、ミソニダゾール、メトロニダゾール）、及び低酸素腫瘍組織への酸素の拡散を増加させるのに役立つ化合物であるトランス－クロセチン酸ナトリウムが含まれる。放射線増感剤はまた、相同組換え（ＨＲ）及び非相同末端結合（ＮＨＥＪ）及び直接修復機構を含む、塩基除去修復（ＢＥＲ）、ヌクレオチド除去修復（ＮＥＲ）、ミスマッチ修復（ＭＭＲ）を妨害するＤＮＡ損傷応答阻害剤であり得る。一本鎖切断（ＳＳＢ）修復メカニズムには、ＢＥＲ、ＮＥＲ、又はＭＭＲ経路が含まれるが、二本鎖切断（ＤＳＢ）修復メカニズムは、ＨＲ及びＮＨＥＪ経路で構成される。放射線は、修復されなければ致命的なＤＮＡ切断を引き起こす。ＳＳＢは、インタクトのＤＮＡ鎖をテンプレートとして使用して、ＢＥＲ、ＮＥＲ、及びＭＭＲメカニズムの組み合わせを介して修復される。ＳＳＢ修復の主な経路はＢＥＲであり、ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）と呼ばれる関連酵素のファミリーを利用する。したがって、放射線増感剤は、ＰＡＲＰ阻害剤などのＤＮＡ損傷応答阻害剤を含むことができる。

【０６１０】

一部の実施形態では、抗がん療法は、抗炎症剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。一部の実施形態では、抗炎症剤は、炎症又は炎症性シグナル伝達経路からのシグナル伝達を遮断、阻害、又は低減する薬剤である。一部の実施形態では、抗炎症剤は、以下のいずれかの１つ以上の活性を阻害又は低減する：ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２３、インターフェロン（ＩＦＮ）（例えば、ＩＦＮα、ＩＦＮβ、ＩＦＮγ、ＩＦＮ－γ）誘導因子（ＩＧＩＦ）、形質転換増殖因子－β（ＴＧＦ－β）、形質転換増殖因子－α（ＴＧＦ－α）、腫瘍壊死因子（例えば、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－β、ＴＮＦ－ＲＩ、ＴＮＦ－ＲＩＩ）、ＣＤ２３、ＣＤ３０、ＣＤ４０Ｌ、ＥＧＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＤＮＦ、ＰＤＧＦ－ＢＢ、ＲＡＮＴＥＳ／ＣＣＬ５、ＩＫＫ、ＮＦ－κＢ、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、及び／又はそれらの同族受容体。一部の実施形態では、抗炎症剤は、ＩＬ－１若しくはＩＬ－１受容体アンタゴニスト、例えば、アナキンラ（例えば、Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標））、リロナセプト、又はカナキヌマブである。一部の実施形態では、抗炎症剤は、ＩＬ－６若しくはＩＬ－６受容体アンタゴニスト、例えば、抗ＩＬ－６抗体若しくは抗ＩＬ－６受容体抗体、例えば、トシリズマブ（例えば、ＡＣＴＥＭＲＡ（登録商標））、オロキズマブ、クラザキズマブ、サリルマブ、シルクマブ、シルツキシマブ、又はＡＬＸ－００６１である。一部の実施形態では、抗炎症剤は、ＴＮＦ－αアンタゴニスト、例えば、抗ＴＮＦα抗体、例えば、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標））、アダリムマブ（例えば、Ｈｕｍｉｒａ（登録商標））、セルトリズマブペゴル（例えば、Ｃｉｍｚｉａ（登録商標））、又はエタネルセプトである。一部の実施形態では、抗炎症剤は、コルチコステロイドである。例示的なコルチコステロイドは、コルチゾン（ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、例えば、Ａｌａ－Ｃｏｒｔ（登録商標）、Ｈｙｄｒｏｃｏｒｔ　Ａｃｅｔａｔｅ（登録商標）、リン酸ヒドロコルトンＬａｎａｃｏｒｔ（登録商標）、Ｓｏｌｕ－Ｃｏｒｔｅｆ（登録商標））、デカドロン（デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、例えば、Ｄｅｘａｓｏｎｅ（登録商標）、Ｄｉｏｄｅｘ（登録商標）、Ｈｅｘａｄｒｏｌ（登録商標）、Ｍａｘ

ｉｄｅｘ（登録商標））、メチルプレドニゾロン（６－メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、例えば、Ｄｕｒａｌｏｎｅ（登録商標）、Ｍｅｄｒａｌｏｎｅ（登録商標）、Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）、Ｍ－Ｐｒｅｄｎｉｓｏｌ（登録商標）、Ｓｏｌｕ－Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標））、プレドニゾロン（例えば、Ｄｅｌｔａ－Ｃｏｒｔｅｆ（登録商標）、ＯＲＡＰＲＥＤ（登録商標）、Ｐｅｄｉａｐｒｅｄ（登録商標）、Ｐｒｅｚｏｎｅ（登録商標））、及びプレドニゾン（例えば、Ｄｅｌｔａｓｏｎｅ（登録商標）、Ｌｉｑｕｉｄ　Ｐｒｅｄ（登録商標）、Ｍｅｔｉｃｏｒｔｅｎ（登録商標）、Ｏｒａｓｏｎｅ（登録商標））、及びビスホスホネート（例えば、パミドロネート（Ａｒｅｄｉａ（登録商標））、及びゾレドロン酸（例えば、Ｚｏｍｅｔａｃ（登録商標））を含むが、これらに限定されない。

【０６１１】

一部の実施形態では、抗がん療法は、抗ホルモン剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。抗ホルモン剤は、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する薬剤である。抗ホルモン剤の例としては、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節薬（ＳＥＲＭ）、例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）トレミフェンを含む抗エストロゲン及びＳＥＲＭ；副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＣＥ（登録商標）酢酸メゲストロール、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）エキセメスタン、フォルメスタニ、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）ボロゾール、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）レトロゾール、及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）（アナストロゾール）；抗アンドロゲン薬、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド、及びゴセレリン；トロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、及び上皮成長因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）；ワクチン、例えば、遺伝子療法ワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、及びＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチン；ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）ｒＩＬ－２；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；並びに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。

【０６１２】

一部の実施形態では、抗がん療法は、代謝拮抗化学療法剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。代謝拮抗化学療法剤は、代謝産物に構造的に類似しているが、体内で生産的に使用することができない薬剤である。多くの代謝拮抗化学療法剤は、ＲＮＡ又はＤＮＡの生成を妨げる。代謝拮抗化学療法剤の例としては、ゲムシタビン（例えば、ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン（例えば、ＸＥＬＯＤＡ（商標））、６－メルカプトプリン、メトトレキサート、６－チオグアニン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、アラビノシルシトシンＡＲＡ－Ｃシタラビン（例えば、ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－ＤＯＭＥＤ）、アゾシトシン、デオキシシトシン、ピリドミデン、フルダラビン（例えば、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、クラドラビン、及び２－デオキシ－Ｄ－グルコースが挙げられる。一部の実施形態では、代謝拮抗化学療法剤は、ゲムシタビンである。ゲムシタビンＨＣｌは、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙによって商標ＧＥＭＺＡＲ（登録商標）で販売されている。

【０６１３】

一部の実施形態では、抗がん療法は、白金ベースの化学療法剤を、例えば、単独で、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１標的療法との組み合わせで含む。白金ベースの化学療法剤は、分子の不可欠な部分として白金を含有する有機化合物を含む化学療法剤である。一部の実施形態では、化学療法剤は、白金剤である。一部のそのような実施形態では、白金剤は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、四硝酸トリプラチン、フェナントリプラチン、ピコプラチン、又はサトラプラチンから選択される。

【０６１４】

一部の態様では、本明細書で提供される抗がん療法と、薬学的に許容される担体、賦形剤、又は安定剤と、を含む、治療用製剤が本明細書で提供される。本明細書で提供される製剤は、１つより多い活性化合物、例えば、本明細書で提供される抗がん療法及び１つ以上の追加の薬剤（例えば、抗がん剤）を含有し得る。

【０６１５】

許容される担体、賦形剤、又は安定剤は、用いられる投薬量及び濃度で、レシピエントに対して非毒性であり、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、又は他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤、例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ヘキサメトニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、フェノール、ブチル又はベンジルアルコール、アルキルパラベン、例えば、メチル又はプロピルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、又はｍ－クレゾール；低分子量ポリペプチド（例えば、約１０個未満の残基）；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジン；グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む、単糖、二糖、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート化剤；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、又はソルビトール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；界面活性剤、例えば、非イオン性界面活性剤；又はポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が挙げられる。

【０６１６】

活性成分は、マイクロカプセルに包まれていてもよい。そのようなマイクロカプセルは、例えば、コアセルベーション技法によって、又は例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロース若しくはゼラチン－マイクロカプセル、及びポリ（メタクリル酸メチル）マイクロカプセルの界面重合によって；コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミン微小球、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）で；又はマクロエマルションで、調製され得る。そのような技法は、当該技術分野で既知である。

【０６１７】

持続放出組成物を調製してもよい。持続放出組成物の好適な例としては、本開示の抗がん療法を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられる。そのようなマトリックスは、成形された物品、例えば、膜、又はマイクロカプセルの形態であってもよい。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸とγ　エチル－Ｌ－グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えば、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射可能な微小球）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【０６１８】

本明細書で提供される製剤はまた、１つより多い活性化合物、例えば、互いに有害な影響を与えない相補的な活性を有するものを含有し得る。そのような医薬のタイプ及び有効量は、例えば、製剤中に存在する活性化合物の量及びタイプ、並びに対象の臨床パラメー

タに依存する。
【０６１９】
製剤に関する全般的な情報について、例えば、Ｇｉｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．（編集）Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｅｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９９０、Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ（編集），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ，１９９０、Ａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．（編集）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（編集）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（編集），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０、及びＷａｌｔｅｒｓ（編集）Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ（Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ），Ｖｏｌ １１９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，２００２を参照されたい。
【０６２０】
インビボ投与に使用される製剤は、滅菌である。このことは、滅菌濾過膜による濾過、又は当該技術分野で既知の他の方法によって容易に達成される。
【０６２１】
一部の実施形態では、本開示の抗がん療法は、単独療法として投与される。一部の実施形態では、抗がん療法は、１つ以上の追加の抗がん療法又は治療、例えば、本明細書に記載されるものとの組み合わせで投与される。一部の実施形態では、１つ以上の追加の抗がん療法又は治療は、本明細書に記載の１つ以上の抗がん療法を含む。一部の実施形態では、本開示の方法は、本明細書で提供される抗がん療法のうちのいずれかの任意の組み合わせの投与を含む。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、手術、放射線療法、化学療法、抗血管新生療法、抗ＤＮＡ修復療法、及び抗炎症療法のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、追加の抗がん療法は、抗腫瘍剤、化学療法剤、成長阻害剤、抗血管新生療法、放射線療法、細胞傷害性剤、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、抗がん療法は、化学療法又は化学療法剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態では、化学療法又は化学療法剤は、白金ベースの薬剤（限定されないが、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、及びスタラプラチンを含む）である。一部の実施形態では、抗がん療法は、放射線療法と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法のうちのいずれかにおいて使用するための抗がん療法（例えば、単剤療法として、又は別の療法若しくは治療と組み合わせて）は、参照により本明細書に組み込まれるＰｉｅｔｒａｎｔｏｎｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ（２０１７）１０９（１２）及び／又はＷａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒｓ（２０２０）１２（２）：４２６によって記載される抗がん療法又は治療である。
【０６２２】
Ｄ．報告
一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、レポートを生成すること、及び／又はレポートを当事者に提供することを含む。
【０６２３】
一部の実施形態では、本開示によるレポートは、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド；本開示のがん、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドを含むがん；あるいはがん、例えば、本開示のがん（例え

ば、本明細書に記載される融合核酸分子又はポリペプチドを含むがん）を有する個体のための治療、療法、又は１つ以上の治療選択肢のうちの１つ以上についての情報を含む。

【０６２４】

一部の実施形態では、本開示によるレポートは、個体、例えば、がんを有する個体、例えば、本明細書で提供されるがんを有する個体から得られた試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在についての情報を含む。一実施形態では、本開示によるレポートは、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドが、個体から得られた試料において存在することを示す。一実施形態では、本開示によるレポートは、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドが、個体から得られた試料において存在しないことを示す。一実施形態では、本開示によるレポートは、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドが、個体から得られた試料において検出されていることを示す。一実施形態では、本開示によるレポートは、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドが、個体から得られた試料において検出されていないことを示す。一部の実施形態では、レポートは、試料が得られた個体についての識別子を含む。

【０６２５】

一部の実施形態では、レポートは、疾患、例えば、がんにおける本開示の融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチド、あるいはその野生型対応物の役割についての情報を含む。そのような情報は、がん、例えば、本明細書で提供されるがん、例えば、本明細書に記載される融合核酸分子若しくはポリペプチドを含むがんの予後についての情報；１つ以上の治療に対するがん、例えば、本明細書で提供されるがん、例えば、本明細書に記載される融合核酸分子若しくはポリペプチドを含むがんの抵抗性についての情報；潜在的若しくは示唆される治療選択肢（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法により選択若しくは特定される治療）についての情報；又は回避されるべき治療選択肢についての情報のうちの１つ以上を含むことができる。一部の実施形態では、レポートは、がん、例えば、本明細書で提供されるがん、例えば、本明細書に記載される融合核酸分子又はポリペプチドを含み、レポートにおいて特定されるがんを有する個体への治療選択肢（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法により選択若しくは特定される治療）の適用の高い可能性がある有効性、許容性、及び／又は得策についての情報を含む。一部の実施形態では、レポートは、治療（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法に従って選択又は特定された治療）の投与に対する情報又は推奨を含む。一部の実施形態では、情報又は推奨は、治療の投薬量及び／又は治療計画（例えば、第２の治療薬剤などの他の治療と組み合わせた）を含む。一部の実施形態では、レポートは、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、又はそれより多くの治療についての情報又は推奨を含む。

【０６２６】

また、本開示に従ってレポートを生成する方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、本開示によるレポートは、以下のステップ、個体、例えば、がんを有する個体、例えば、本明細書で提供されるがんを有する個体からの試料、例えば、本明細書に記載される試料を得るステップと、試料において、本開示の融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核

酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出するステップ、あるいは試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチドの存在の知識を取得するステップと、レポートを生成するステップとのうちの１つ以上を含む方法によって生成される。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法により生成されたレポートは、試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチド、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はそのような融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在についての情報；試料が得られた個体についての識別子；疾患（例えば、がん）における本開示の融合核酸分子若しくはポリペプチド、又はその野生型対応物の役割についての情報；予後、抵抗性、又は潜在的若しくは示唆される治療選択肢（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法により選択若しくは特定される治療）についての情報；個体への治療選択肢（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法により選択若しくは特定される治療）の適用の高い可能性がある有効性、許容性、又は得策についての情報；治療（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法により選択若しくは特定される治療）の投与についての推奨又は情報；あるいは治療（例えば、本明細書で提供される抗がん療法、又は本明細書で提供される方法により選択若しくは特定される治療）と、例えば、他の治療（例えば、第２の治療剤）との組み合わせの投薬又は治療レジメンについての推奨又は情報のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、生成されるレポートは、個人に合わせたがんレポートである。

【０６２７】

本開示によるレポートは、電子形態、ウェブベースの形態、又は紙形態であってもよい。レポートは、個体若しくは患者（例えば、がん、例えば、本明細書で提供されるがん、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドを含むがんを有する個体又は患者）、あるいは個体、又は個体若しくは患者以外の実体（例えば、がんを有する個体又は患者以外の実体）、例えば、介護者、医師、腫瘍学者、病院、診療所、第三支払者、保険会社、又は官庁のうちの１つ以上に提供され得る。一部の実施形態では、レポートは、個体（例えば、がんを有する個体）から試料を得てから約１日以上、約７日以上、約１４日以上、約２１日以上、約３０日以上、約４５日以上、又は約６０日以上のうちのいずれかの間に個体又は事業体に提供されるか、又は届けられる。一部の実施形態では、レポートは、個体（例えば、がんを有する個体）から得られた試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチドの検出から約１日以上、約７日以上、約１４日以上、約２１日以上、約３０日以上、約４５日以上、又は約６０日以上のうちのいずれか内に、個体又は実体に提供又は送達される。一部の実施形態では、レポートは、個体（例えば、がんを有する個体）から得られた試料における本開示の融合核酸分子又はポリペプチドの存在の知識の取得から約１日以上、約７日以上、約１４日以上、約２１日以上、約３０日以上、約４５日以上、又は約６０日以上のうちのいずれか内に、個体又は実体に提供又は送達される。

【０６２８】

Ｅ．ソフトウェア、システム、及びデバイス

一部の他の態様では、非一時的コンピュータ可読記憶媒体が本明細書に提供される。一部の実施形態では、非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、デバイスの１つ以上のプロセッサによって実行される１つ以上のプログラムを含み、１つ以上のプログラムが、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる方法をデバイスに実行させる命令を含む。

【０６２９】

図図１０は、一実施形態によるコンピューティングデバイス又はシステムの例を例示する。デバイス９００は、ネットワークに接続されたホストコンピュータとすることができる。デバイス９００は、クライアントコンピュータ又はサーバとすることができる。図１０に示されるように、デバイス９００は、パーソナルコンピュータ、ワークステーション

、サーバ、又はハンドヘルド計算デバイス（携帯電子デバイス、例えば、電話又はタブレット）などの任意の好適なタイプのマイクロプロセッサベースのデバイスであり得る。デバイスは、例えば、１つ以上のプロセッサ９１０、入力デバイス９２０、出力デバイス９３０、メモリ又は記憶デバイス９４０、通信デバイス９６０、及び核酸シーケンサー９７０を含み得る。メモリ又は記憶デバイス９４０内に存在するソフトウェア９５０は、例えば、オペレーティングシステムと、本明細書に記載される方法を実行するためのソフトウェア、例えば、本開示の融合核酸分子を検出するためのソフトウェアと、を含み得る。入力デバイス９２０及び出力デバイス９３０は、一般に、本明細書に記載のものに対応していてもよく、コンピュータと接続可能であってもよく、又はコンピュータと一体化していてもよい。

【０６３０】

入力デバイス９２０は、タッチスクリーン、キーボード若しくはキーパッド、マウス、又は音声認識デバイスなどの入力を提供する任意の好適なデバイスであってもよい。出力デバイス９３０は、タッチスクリーン、触覚デバイス、又はスピーカなど、出力を提供する任意の好適なデバイスであってもよい。

【０６３１】

記憶装置９４０は、記憶装置（例えば、ＲＡＭ（揮発性及び不揮発性）、キャッシュ、ハードドライブ、又はリムーバブル記憶ディスクを含む電気、磁気、又は光学メモリ）を提供するいずれかの好適なデバイスであることができる。通信デバイス９６０は、ネットワークインターフェースチップ又はデバイスなどのネットワークを介してシグナルを送受信し得る任意の好適なデバイスを含み得る。コンピュータの構成要素は、いずれかの好適な様式で、例えば、有線媒体（例えば、物理システムバス９８０、イーサネット接続、又はいずれかの他の有線伝達技術）を介して、又は無線（例えば、Ｂｌｕｅｔｏｏｔｈ（登録商標）、Ｗｉ－Ｆｉ（登録商標）、又はいずれかの他の無線技術）で接続され得る。

【０６３２】

記憶装置９４０内に実行可能な命令として記憶され得、プロセッサ９１０によって実行され得るソフトウェアモジュール９５０は、例えば、オペレーティングシステム、及び／又は本開示の方法、例えば、本開示の融合核酸分子を検出するための方法の機能（例えば、本明細書に記載されるデバイスにおいて具現化されるもの）を具現化するプロセスを含むことができる。

【０６３３】

ソフトウェアモジュール９５０はまた、命令実行システム、デバイス、若しくはデバイス（例えば、本明細書に記載のもの）によって、又はそれらと接続して使用するための任意の非一時的コンピュータ可読記憶媒体内に記憶及び／又は転送することができ、命令実行システム、デバイス、若しくはデバイスからの、ソフトウェアに関連付けられた命令をフェッチし、命令を実行することができる。本開示の文脈において、コンピュータ可読記憶媒体は、ストレージ９４０などの任意の媒体であり得、命令実行システム、装置、若しくはデバイスによって、又はそれらと接続して使用するためのプロセスを含む若しくは記憶することができる。コンピュータ可読記憶媒体の例としては、単一の機能ユニットとして動作するハードドライブ、フラッシュドライブ、及び配信モジュールなどのメモリユニットを挙げることができる。また、本明細書に記載の様々なプロセスは、上記の実施形態及び技法に従って動作するように構成されたモジュールとして具現化され得る。更に、プロセスは別個に示され、かつ／又は説明され得るが、当業者は、上記のプロセスが他のプロセス内のルーチン又はモジュールであり得ることを理解するであろう。

【０６３４】

ソフトウェアモジュール９５０はまた、命令実行システム、装置、若しくは上述したものなどのデバイスによって、又はそれらと接続して使用するための任意の伝送媒体内に伝播され得、命令実行システム、装置、若しくはデバイスからの、ソフトウェアに関連付けられた命令をフェッチし、命令を実行し得る。本開示の文脈において、伝送媒体は、任意の媒体とし得、命令実行システム、装置、若しくはデバイスによって、又はそれらと接続

して使用するための伝送プログラミングを通信、伝播、又は伝送し得る。伝送可読媒体は、電子、磁気、光学、電磁気、若しくは赤外線の有線又は無線伝播媒体を含み得るが、これらに限定されない。

【０６３５】

デバイス９００は、ネットワーク（例えば、図１１に示され以下に記載されるネットワーク１００４）に接続され得、ネットワークは、いずれかの好適なタイプの相互接続された通信システムであることができる。ネットワークは、任意の好適な通信プロトコルを実装し得、任意の好適なセキュリティプロトコルによって保護され得る。ネットワークは、無線ネットワーク接続（Ｔ１若しくはＴ３回線）、ケーブルネットワーク、ＤＳＬ、又は電話回線などの、ネットワークシグナルの送受信を実装し得る任意の好適な配置のネットワークリンクを含み得る。

【０６３６】

デバイス９００は、いずれかのオペレーティングシステム、例えば、ネットワーク上で動作するのに好適なオペレーティングシステムを使用して実装され得る。ソフトウェアモジュール９５０は、Ｃ、Ｃ＋＋、Ｊａｖａ、又はＰｙｔｈｏｎなどの任意の好適なプログラミング言語で書くことができる。様々な実施形態では、本開示の機能を具現化するアプリケーションソフトウェアは、異なる構成で（例えば、クライアント／サーバ配置で、又はウェブベースのアプリケーション若しくはウェブサービスとしてのウェブブラウザを介して）展開され得る。一部の実施形態では、オペレーティングシステムは、１つ以上のプロセッサ、例えば、プロセッサ９１０によって実行される。

【０６３７】

デバイス９００は、任意の適切な核酸配列決定機器とすることができるシーケンサー９７０を更に含むことができる。例示的なシーケンサーは、限定されないが、Ｒｏｃｈｅ／４５４のＧｅｎｏｍｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｒ（ＧＳ）ＦＬＸ Ｓｙｓｔｅｍ、Ｉｌｌｕｍｉｎａ／ＳｏｌｅｘａのＧｅｎｏｍｅ Ａｎａｌｙｚｅｒ（ＧＡ）、ＩｌｌｕｍｉｎａのＨｉＳｅｑ ２５００、ＨｉＳｅｑ ３０００、ＨｉＳｅｑ ４０００、及びＮｏｖａＳｅｑ ６０００配列決定システム、Ｌｉｆｅ／ＡＰＧのＳｕｐｐｏｒｔ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｌｉｇａｔｉｏｎ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ（ＳＯＬｉＤ）システム、ＰｏｌｏｎａｔｏｒのＧ．００７システム、Ｈｅｌｉｃｏｓ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓのＨｅｌｉＳｃｏｐｅ Ｇｅｎｅ配列決定システム、又はＰａｃｉｆｉｃ ＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓのＰａｃＢｉｏ ＲＳシステムを含む。

【０６３８】

図図１１は、一実施形態によるコンピューティングシステムの例を例示する。コンピューティングシステム１０００において、デバイス９００（例えば、図１０に示される上記のデバイス）は、ネットワーク１００４に接続されており、ネットワーク１００４はまた、デバイス１００６に接続されている。いくつかの実施形態では、デバイス１００６は、シーケンサーである。例示的なシーケンサーは、限定されないが、Ｒｏｃｈｅ／４５４のＧｅｎｏｍｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｒ（ＧＳ）ＦＬＸ Ｓｙｓｔｅｍ、Ｉｌｌｕｍｉｎａ／ＳｏｌｅｘａのＧｅｎｏｍｅ Ａｎａｌｙｚｅｒ（ＧＡ）、ＩｌｌｕｍｉｎａのＨｉＳｅｑ ２５００、ＨｉＳｅｑ ３０００、ＨｉＳｅｑ ４０００、及びＮｏｖａＳｅｑ ６０００配列決定システム、Ｌｉｆｅ／ＡＰＧのＳｕｐｐｏｒｔ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｌｉｇａｔｉｏｎ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ（ＳＯＬｉＤ）システム、ＰｏｌｏｎａｔｏｒのＧ．００７システム、Ｈｅｌｉｃｏｓ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓのＨｅｌｉＳｃｏｐｅ Ｇｅｎｅ配列決定システム、又はＰａｃｉｆｉｃ ＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓのＰａｃＢｉｏ ＲＳシステムを含む。

【０６３９】

デバイス９００及び１００６は、例えば、好適な通信インターフェースを使用して、ネットワーク１００４、例えば、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）、仮想プライベートネットワーク（ＶＰＮ）、又はインターネットを介して通信し得る。いくつかの実施形態では、ネットワーク１００４は、例えば、インターネット、イントラネット、仮想プラ

イベートネットワーク、クラウドネットワーク、有線ネットワーク、又は無線ネットワークとすることができる。デバイス９００及び１００６は、イーサネット、ＩＥＥＥ８０２．１１ｂ無線などの無線又は有線通信を介して、部分的又は全体的に通信することができる。加えて、デバイス９００及び１００６は、例えば、好適な通信インターフェースを使用して、第２のネットワーク、例えば、移動通信／移動体通信ネットワークを介して通信し得る。デバイス９００と１００６との間の通信は、メールサーバ、モバイルサーバ、メディアサーバ、電話サーバなどの様々なサーバを更に含むか、それらと通信することができる。一部の実施形態では、デバイス９００及び１００６は、（ネットワーク１００４を介する通信の代わりに又はそれに加えて）、例えば、無線又はハードワイヤード通信、例えば、イーサネット又はＩＥＥＥ　８０２．１１ｂ無線などを介して直接通信することができる。一部の実施形態では、デバイス９００及び１００６は、通信１００８を介して通信し、通信１００８は、直接接続であってもよく、又はネットワーク（例えば、ネットワーク１００４）を介して発生してもよい。

【０６４０】

デバイス９００及び１００６のうちの一方又は全ては、概して、ローカル若しくはリモートのデータベース、又はデータ及びコンテンツの他のソースからアクセスされて、本明細書に記載される様々な例によりネットワーク１００４を介して情報を提供及び／又は受信するためのロジック（例えば、ｈｔｔｐウェブサーバロジック）を含むか、又はそのようなデータをフォーマットするようにプログラムされている。

【０６４１】

図１２は、本開示の一部の実施形態による、試料において本開示の融合核酸分子を検出するための例示的なプロセス１２００を示す。プロセス１２００は、例えば、ソフトウェアプログラムを実装する１つ以上の電子デバイスを使用して実行される。一部の実施例では、プロセス１２００は、クライアント－サーバシステムを使用して実行され、プロセス１２００のブロックは、サーバとクライアントデバイスとの間で、任意の方法で分割される。他の実施例では、プロセス１２００のブロックは、サーバと複数のクライアントデバイスとの間で分割される。したがって、プロセス１２００の一部は、クライアント－サーバシステムの特定のデバイスによって実行されるものとして本明細書に記載されているが、プロセス１２００はそのように限定されないことを理解されたい。一部の実施形態では、実行されるステップは、多くのシステムにわたって、例えば、クラウド環境において実行され得る。他の実施例では、プロセス１２００は、クライアントデバイスのみ、又は複数のクライアントデバイスのみを使用して実行される。プロセス１２００では、いくつかのブロックが、任意選択的に結合され、いくつかのブロックの順序が、任意選択的に変更され、いくつかのブロックが、任意選択的に省略される。一部の実施例では、プロセス１２００と組み合わせて追加のステップを実行することができる。したがって、図示されている（及び以下により詳細に説明されている）動作は、本質的に例示的なものであり、したがって、限定するものとみなされるべきではない。

【０６４２】

ブロック１２０２において、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードが得られ、１つ以上の核酸分子は、個体、例えば、本明細書に記載される個体から得られた試料に由来する。一部の実施形態では、試料は、がん（例えば、本明細書に記載のがん）を有する個体から得られる。一部の実施形態では、配列リードは、シーケンサー、例えば、本明細書に記載されるもの又は当該技術分野で既知の他のものを使用して得られる。一部の実施形態では、核酸分子は、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は本開示の融合核酸分子に関与する遺伝子、あるいはその断片に対応する１つ以上の核酸分子を含む。任意選択的に、配列リードを得る前に、試料は、精製され、濃縮され（例えば、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢ

Ｂ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は本開示の融合核酸分子に関与する遺伝子、あるいはその断片に対応する核酸が濃縮され）、かつ／又はＰＣＲ増幅に供される。ブロック１２０４において、例示的なシステム（例えば、１つ以上の電子デバイス）は、複数の配列リードを、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片の存在について分析する。ブロック１２０６において、システムは、（例えば、分析に基づいて）試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書に（例えば、表１～６及び／又は本明細書での実施例に）記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又はその断片を検出する。

【０６４３】

一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子は、表３に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。一部の実施形態では、がんは、本明細書に記載されるがん、例えば、上記のがんのうちのいずれかである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子は、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【０６４４】

一部の実施形態では、融合核酸分子は、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんは、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである。一部の実施形態では、融合核酸分子は、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる。

【０６４５】

本開示の方法、システム、デバイス、非一時的コンピュータ可読記憶媒体、又はプロセスのうちのいずれかの一部の実施形態では、複数の配列リードは、本明細書に記載される試料のうちのいずれか、例えば、組織及び／又は液体生検などから得られた核酸を配列決定することによって得られる。一部の実施形態では、試料は、がんから得られる。いくつ

かの実施形態では、試料が、組織生検試料、液体生検試料、又は正常対照を含む。一部の実施形態では、試料は、腫瘍生検、腫瘍検体、又は循環腫瘍細胞からのものである。いくつかの実施形態では、試料が、液体生検試料であり、かつ血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液を含む。一部の実施形態では、試料は、がんからの細胞及び／又は核酸を含む。一部の実施形態では、試料は、がんからのｍＲＮＡ、ＤＮＡ、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、セルフリーＤＮＡ、又はセルフリーＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、試料が、液体生検試料であり、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含む。いくつかの実施形態では、試料が、液体生検試料であり、かつセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０６４６】

本開示の方法、システム、デバイス、非一時的コンピュータ可読記憶媒体、又はプロセスのうちのいずれかの一部の実施形態では、複数の配列リードは、配列決定によって得られる。一部の実施形態では、配列決定は、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む。一部の実施形態では、超並列配列決定技法は、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む。

【０６４７】

本開示の方法、システム、デバイス、非一時的コンピュータ可読記憶媒体、又はプロセスのうちのいずれかの一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子の存在又は非存在を決定するための開示される方法は、個体に由来する試料における１つ以上の遺伝子座におけるバリアント配列の存在の特定を、特定の疾患、例えば、がんの検出、その監視、そのリスク因子の予測、又はそのための治療の選択の一部分として含むゲノムプロファイリングプロセスの一部分として実装され得る。いくつかの例では、ゲノムプロファイリングのために選択されるバリアントパネルは、選択された遺伝子座セットにおけるバリアント配列の検出を含み得る。いくつかの例では、ゲノムプロファイリングのために選択されるバリアントパネルは、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）、単一のアッセイで数百の遺伝子（関連するがんバイオマーカーを含む）を評価するために使用される次世代配列決定（ＮＧＳ）アプローチを介して、いくつかの遺伝子座でのバリアント配列の検出を含み得る。本開示の融合核酸分子の存在又は非存在を決定するための開示される方法をゲノムプロファイリングプロセスの一部分として含めることは、ゲノムプロファイルに基づいて、例えば、所与の患者試料における本開示の融合核酸分子の存在を独立して確認することによって行われる妥当性、例えば、疾患検出コールの妥当性を改善することができる。

【０６４８】

いくつかの例では、いくつかの例では、ゲノムプロファイルは、個人のゲノム及び／又はプロテオームにおける遺伝子（又はそのバリアント配列）、コピー数変異、エピジェネティック形質、タンパク質（又はその改変）、及び／又は他のバイオマーカーの存在に関する情報、並びに個人の対応する表現型形質、並びに遺伝的又はゲノム形質、表現型形質、及び環境因子の間の相互作用に関する情報を含み得る。

【０６４９】

一部の事例では、個体についてのゲノムプロファイルは、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、核酸配列決定ベースの試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を含み得る。

【０６５０】

したがって、本開示の方法、システム、デバイス、非一時的コンピュータ可読記憶媒体、又はプロセスのうちのいずれかの一部の実施形態では、試料又は個体についてのゲノムプロファイルは、試料における本開示の融合核酸分子又はその断片の検出に少なくとも部分的に基づいて生成される。一部の実施形態では、個体は、ゲノムプロファイルに少なくとも部分的に基づく治療、例えば、本明細書に記載される治療を投与される。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝

子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、１つ以上の追加の遺伝子、例えば、既知のがん遺伝子及び／又は腫瘍抑制因子のパネルにおける変異の存在又は非存在についての情報を更に含む／示す／含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、ゲノムプロファイリングアッセイ（例えば、がん又は腫瘍関連ゲノムプロファイリングアッセイ）から得られ、例えば、本明細書に記載される配列決定方法論のうちのいずれかを使用して得られる。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、全ゲノム又は全エクソーム配列決定からの情報を含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、標的配列決定からの情報を含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、ＮＧＳからの情報を含む。一部の実施形態では、ゲノムプロファイルは、１つ以上の遺伝子、例えば、既知のがん遺伝子及び／又は腫瘍抑制因子のパネルの変異、例えば、短いバリアント変化（例えば、塩基置換、挿入、又は欠失）、コピー数変化（例えば、増幅又はホモ接合型欠失）、及び／又は再編成（例えば、遺伝子融合、又は他のゲノム若しくは染色体再編成）の存在又は非存在についての情報を含む／示す／含む。

【０６５１】

本明細書に記載の本方法の方法ステップは、異なる意味が明示的に提供されるか、又は文脈から明らかでない限り、１つ以上の他の当事者又は事業体にステップを実行させる任意の好適な方法を含むことを意図している。そのような当事者又は事業体は、他の当事者又は事業体の指示又は管理下にある必要はなく、特定の管轄区域内に位置する必要はない。したがって、例えば、「第１の数を第２の数に足す」という記述又は列挙は、１つ以上の当事者又は事業体に２つの数を一緒に加えさせることを含む。例えば、人Ｘが人Ｙと対等な取引を行って、２つの数を足し、人Ｙが実際に２つの数を足した場合、人Ｘ及び人Ｙの両者は、人Ｙが、実際に数を足したという事実によって、人Ｘが、人Ｙに数を加えさせたという事実によって、示されたステップを実行する。更に、人Ｘが米国内に位置し、人Ｙが米国外に位置する場合、方法は、人Ｘがステップを実行させることに関与することによって米国において実行される。

【０６５２】

ＩＶ．製造物品又はキット

試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は本開示の融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出するための１つ以上の試薬を含む、キット又は製造物品が、本明細書で提供される。

【０６５３】

一部の実施形態では、キット又は製造物品は、試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を、例えば、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるいずれかの検出方法により検出するための本開示の１つ以上のプローブを含む。一部の実施形態では、キット又は製造物品は、試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を、例えば、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるいずれかの検出方法により検出するための本開示の１つ以上のベイト（例えば、１つ以上のベイト分子）を含む。一部の実施形態では、キット又は製造物品は、試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、

ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を、例えば、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるいずれかの検出方法により検出するための本開示の１つ以上のオリゴヌクレオチド（例えば、１つ以上のプライマー）を含む。本明細書で提供されるキット又は製造物品のうちのいずれかの一部の実施形態では、キット又は製造物品は、本開示の融合核酸分子の野生型対応物（例えば、野生型ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子、並びに／又は本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載される野生型融合パートナー遺伝子）を検出するための試薬（例えば、本開示の１つ以上のオリゴヌクレオチド、プライマー、プローブ、又はベイト）を含む。一部の実施形態では、１つ以上のオリゴヌクレオチド、プライマー、プローブ、又はベイトは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は融合核酸分子の野生型対応物（例えば、野生型ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子、並びに／又は本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載される野生型融合パートナー遺伝子）にハイブリダイズすることが可能である。一部の実施形態では、本開示の１つ以上のオリゴヌクレオチド、プライマー、プローブ、又はベイトは、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子を、融合核酸分子の野生型対応物（例えば、野生型ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１遺伝子、並びに／又は本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載される野生型融合パートナー遺伝子）から区別することが可能である。一部の実施形態では、キットは、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載される融合核酸分子を検出するいずれかの方法、例えば、配列決定、ＰＣＲ、インサイツハイブリダイゼーション方法、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、ＰＣＲ－ＲＦＬＰアッセイ、リアルタイムＰＣＲ、配列決定、次世代配列決定、スクリーニング分析、ＦＩＳＨ、スペクトル核型決定、ＭＦＩＳＨ、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、配列特異的プライミング（ＳＳＰ）ＰＣＲ、ＨＰＬＣ、及び質量分析遺伝子型決定による使用のためのものである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるキットは、本開示の融合核酸分子を、例えば、本開示の１つ以上のオリゴヌクレオチド、プライマー、プローブ、又はベイトを使用して検出することについての説明書を更に含む。

【０６５４】

一部の実施形態では、キット又は製造物品は、試料において、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／又は表１～６、及び／又は本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを、例えば、当該技術分野で既知の又は本明細書に記載されるいずれかの検出方法により検出するための本開示の１つ以上の抗体又は抗体断片を含む。一部の実施形態では、キット又は製造物品は、本明細書で提供される融合ポリペプチドの野生型対応物（例えば、野生型ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１ポリペプチド、並びに／又は本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載される融合パートナー遺伝子によってコードされた野生型ポリペプチド）を検出するための試薬（例えば、本開示の１つ以上の抗体）を含む。一部の実施形態では、キット又

は製造物品は、本明細書で提供される融合ポリペプチド、又は本明細書で提供される融合ポリペプチドの野生型対応物（例えば、野生型ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１ポリペプチド、並びに／又は本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載される融合パートナー遺伝子によってコードされた野生型ポリペプチド）に結合することが可能である本開示の１つ以上の抗体を含む。一部の実施形態では、キットは、当該技術分野で既知であるか、又は本明細書に記載の任意のタンパク質又はポリペプチド検出アッセイ、例えば、質量分析法（例えば、タンデム質量分析法）、レポーターアッセイ（例えば、蛍光ベースのアッセイ）、ウエスタンブロットなどのイムノブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などのイムノアッセイ、免疫組織化学、他の免疫学的アッセイ（例えば、流体若しくはゲルの沈降素反応、免疫拡散、免疫電気泳動、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、免疫蛍光アッセイ）、及び分析生物化学的方法（例えば、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、超拡散クロマトグラフィー）に従って使用するためのものである。一部の実施形態では、キットは、本開示の融合ポリペプチドを、例えば、本開示の１つ以上の抗体を使用して検出することについての説明書を更に含む。

【０６５５】

抗がん療法、例えば、本明細書に記載される抗がん療法と、例えば、本開示の融合核酸分子又はポリペプチドを含む試料が得られた個体への投与によってがんを治療する又はその進行を遅らせる方法における抗がん療法の使用についての説明書を含む添付文書と、を含む、キット又は製造物品が、本明細書で更に提供される。一部の実施形態では、抗がん療法は、本開示のがんを治療する又はその進行を遅らせるための方法のうちのいずれかにおける使用のための本明細書に記載される抗がん療法のうちのいずれかである。

【０６５６】

キット又は製造物品は、例えば、容器と、容器上の又はそれに付随した標識又は添付文書と、を含み得る。好適な容器としては、例えば、瓶、バイアル、シリンジなどが挙げられる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器は、本開示の融合核酸分子若しくはポリペプチドを検出するための１つ以上の試薬（例えば、本開示の１つ以上のオリゴヌクレオチド、プライマー、プローブ、ベイト、抗体、又は抗体断片）、又は本開示の１つ以上の抗がん療法を含む組成物を保持又は収容する。一部の実施形態では、容器は、本開示の１つ以上の抗がん療法を含む組成物を保持又は収容し、滅菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって穿孔可能なストッパを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであり得る）。

【０６５７】

キット又は製造物品は、第２の容器を更に含み得、第２の容器は、希釈剤又は緩衝液、例えば、薬学的に許容される希釈剤緩衝液、例えば、静菌性注射用水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル溶液、及び／又はデキストロース溶液を収容する。製造物品は、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的観点及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含んでいてもよい。

【０６５８】

本開示のキット又は製造物品はまた、１つ以上の試薬及び／又は抗がん療法が、本開示の融合核酸分子若しくはポリペプチドを検出するために、又は本明細書に記載されるがんを治療するために使用されることを示す情報又は説明書を、例えば、添付文書の形態で含む。文書又はラベルは、紙又は電子媒体、例えば、磁気記録媒体（例えば、フロッピーディスク）、ＣＤ－ＲＯＭ、ユニバーサルシリアルバス（ＵＳＢ）フラッシュドライブなどの任意の形態をとっていてもよい。文書又はラベルはまた、キット又は製造物品において、薬学的組成物及び剤形に関する他の情報を含んでいてもよい。

【０６５９】

Ｖ．発現ベクター、宿主細胞、及び組換え細胞

本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は本明細書に記載されるベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、あるいはその断片を含むか、又はそれをコードする、ベクターが、本明細書で提供される。

【０６６０】

一部の実施形態では、本開示の融合核酸分子、例えば、本明細書、及び／若しくは表１～６、及び／若しくは本明細書での実施例に記載されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は本明細書に記載される融合ポリペプチドをコードする核酸分子を含むか、又はそれをコードする、ベクターが、本明細書で提供される。

【０６６１】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるベクターは、それが結合した別の核酸（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子、ベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、又はその断片）を輸送することが可能である核酸分子である。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミド、コスミド、又はウイルスベクターである。ベクターは、自律複製が可能であってもよく、又は宿主ＤＮＡに組み込まれてもよい。また、ウイルスベクター（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子、ベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、又はその断片を含むもの）が、本明細書で企図され、例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルスを含む。

【０６６２】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるベクターは、本開示の融合核酸分子、ベイト、プローブ、又はオリゴヌクレオチドを、宿主細胞におけるその発現に好適な形態で含む。一部の実施形態では、ベクターは、発現されるヌクレオチド配列に作動的に結合される１つ以上の調節配列を含む。一部の実施形態では、１つ以上の調節配列は、プロモーター（例えば、ポリオーマ、アデノウイルス２、サイトメガロウイルス、及びサルウイルス４０に由来するプロモーター）、エンハンサー、及び他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含む。一部の実施形態では、調節配列は、ヌクレオチド配列（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子、ベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、又はその断片）の構成的発現を指示する。一部の実施形態では、調節配列は、ヌクレオチド配列（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子、ベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、又はその断片）の組織特異的発現を指示する。一部の実施形態では、調節配列は、ヌクレオチド配列（例えば、本明細書に記載される融合核酸分子、ベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、又はその断片）の誘導性発現を指示する。誘導性調節配列の例としては、限定されないが、ステロイドホルモンによって、ポリペプチドホルモンによって、又は異種ポリペプチドによって調節されるプロモーター、例えば、テトラサイクリン誘導性プロモーターが挙げられる。組織又は細胞のタイプに特異的な調節配列の例としては、限定されないが、アルブミンプロモーター、リンパ球特異的プロモーター、Ｔ細胞受容体若しくは免疫グロブリンのプロモーター、ニューロン特異的プロモーター、膵臓特異的プロモーター、乳腺特異的プロモーター、及び発生学的に調節されているプロモーターが挙げられる。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベクターは、センス又はアンチセンス配向で、本開示の融合核酸分子、ベイト、プローブ、又はオリゴヌクレオチドを含むか、又はそれをコードする。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベクター（例えば、発現ベクター）は、宿主細胞内に導入され、それによって、ポリペプチド、例えば、本明細書に記載される融合ポリペプチド、又はその断片若しくは変異型を産生する。

【０６６３】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択、所望な発現のレベルなどの因子に依存する。一部の実施形態では、発現ベクタ

ーは、原核若しくは真核細胞、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ細胞、昆虫細胞（例えば、バキュロウイルス発現ベクターを使用する）、酵母細胞、又は哺乳類細胞における本明細書に記載される融合核酸分子、ベイト、プローブ、若しくはオリゴヌクレオチド、又はその断片の発現のために設計されている。一部の実施形態では、本明細書に記載されるベクターは、例えば、Ｔ７プロモーター調節配列及びＴ７ポリメラーゼを使用してインビトロで転写及び翻訳される。一部の実施形態では、本明細書で提供されるベクター（例えば、発現ベクター）は、本明細書に記載される融合核酸分子を含むか、又はそれをコードし、本明細書に記載される融合核酸分子のヌクレオチド配列は、各々のコードされたアミノ酸についての個々のコドンが、宿主細胞において優先的に使用されるものであるように変化している（例えば、コドン最適化されている）。

【０６６４】

宿主細胞であって、例えば、本開示の融合核酸分子、融合ポリペプチド、ベイト、プローブ、ベクター、又はオリゴヌクレオチドを含む、宿主細胞が、本明細書で提供される。一部の実施形態では、宿主細胞（例えば、組換え宿主細胞又は組換え細胞）は、本明細書に記載のベクター（例えば、本明細書に記載の発現ベクター）を含む。一部の実施形態では、本明細書で提供される融合核酸分子、ベイト、プローブ、ベクター、又はオリゴヌクレオチドは、それが宿主細胞のゲノム内に（例えば、特異的部位における相同組換えを介して）組み込まれるのを可能にする配列を更に含む。一部の実施形態では、本明細書で提供される宿主細胞は、原核生物細胞又は真核生物細胞である。宿主細胞の非限定的な例としては、細菌細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）、昆虫細胞、酵母細胞、又は哺乳類細胞（例えば、ヒト細胞、げっ歯類細胞、マウス細胞、ウサギ細胞、ブタ細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）、又はＣＯＳ細胞、例えば、ＣＯＳ－７細胞、ＣＶ－１起源ＳＶ４０細胞）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の宿主細胞には、特定の宿主細胞、及びそのような細胞の子孫が含まれる。ある特定の修飾は、変異又は環境的影響のいずれかに起因して、後の世代で生じる場合があるため、そのような子孫は、実際に、親宿主細胞と同一ではない可能性がある。

【０６６５】

本開示の融合核酸分子、ベイト、プローブ、ベクター、又はオリゴヌクレオチドは、当該技法分野で既知のいずれかの好適な方法、例えば、従来の形質転換又はトランスフェクション技法を使用して（例えば、リン酸カルシウム又は塩化カルシウム共沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介性トランスフェクション、リポフェクション、又はエレクトロポレーションを使用して）宿主細胞内に導入され得る。

【０６６６】

また、本開示の融合ポリペプチドを産生する方法であって、例えば、本明細書に記載される宿主細胞（例えば、ポリペプチドをコードする組換え発現ベクターが導入されている宿主細胞）を好適な培地中で培養し、これにより、融合ポリペプチドを産生することによる、方法が、本明細書で提供される。別の実施形態では、方法は、融合ポリペプチドを培地又は宿主細胞から単離することを更に含む。

【０６６７】

ＶＩ．例示的な条項

以下の例示的な条項は、本発明の一部の態様の代表的なものである。

例示的な条項１：抗がん療法を含む治療から利益を得ることができるがんを有する個体を特定する方法であって、方法が、個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、

（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ

１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含み、
試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出が、個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、方法。

【０６６８】

例示的な条項２：がんを有する個体のための治療を選択する方法であって、方法が、個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含み、
試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出が、個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、方法。

【０６６９】

例示的な条項３：がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定する方法であって、
（ａ）個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、
（ｂ）試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの検出に少なくとも部分的に基づいて個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することであって、１つ以上の治療選択肢が、抗がん療法を含む、生成することと、を含む、方法。

【０６７０】

例示的な条項４：がんを有する個体のための１つ以上の治療選択肢を特定する方法であって、
（ａ）個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することと、

（ｂ）当該知識に少なくとも部分的に基づいて、個体について特定された１つ以上の治療選択肢を含むレポートを生成することであって、１つ以上の治療選択肢が抗がん療法を含む、レポートを生成することと、を含む、方法。

【０６７１】

例示的な条項５：がんを有する個体のための治療を選択する方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、

（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、

当該知識の取得に応答して、（ｉ）個体が、抗がん療法を含む治療を受容する候補として分類され、かつ／又は（ｉｉ）個体が、抗がん療法を含む治療に応答する可能性が高いとして特定される、方法。

【０６７２】

例示的な条項６：がんを有する個体の生存を予測する方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、

（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、

当該知識の取得に応答して、個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測される、方法。

【０６７３】

例示的な条項７：抗がん療法を含む治療で治療されたがんを有する個体の生存を予測する方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、

（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、

当該知識の取得に応答して、個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを示さないがんを有する個体と比較してより長い生存を有すると予測される、方法。

【０６７４】

例示的な条項８：がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、

（ａ）がんを有する個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することと、
（ｂ）当該知識に応答して、有効量の抗がん療法を含む治療を個体に投与することと、を含む、方法。

【０６７５】

例示的な条項９：がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、方法が、がんを有する個体に、有効量の抗がん療法を含む治療を投与することを含み、抗がん療法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することに応答して投与され、
（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法。

【０６７６】

例示的な条項１０：がんを有する個体を監視、評価、又はスクリーニングする方法であって、方法が、個体からの試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得することであって、
（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、取得することを含み、
当該知識の取得に応答して、個体が、個体に投与された以前の抗がん療法に対する獲得抵抗性を有すると予測され、個体が、抗がん療法に応答すると予測され、かつ／又は個体が、融合核酸分子若しくは融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含まないがんを有する個体と比較して予後不良を有すると予測される、方法。

【０６７７】

例示的な条項１１：個体におけるがんにおける融合核酸分子又は融合ポリペプチドを評価する方法であって、
（ａ）個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１

、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、
（ｂ）融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの評価を提供することと、を含む、方法。
【０６７８】
例示的な条項１２：融合核酸分子又は融合ポリペプチドを検出する方法であって、がんを有する個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、
（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することを含む、方法。
【０６７９】
例示的な条項１３：個体におけるがんの存在又は非存在を検出する方法であって、方法が、
（ａ）個体からの試料におけるがんの存在又は非存在を検出することと、
（ｂ）個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することであって、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、を含む、方法。
【０６８０】
例示的な条項１４：個体からの試料におけるがんの存在を検出することを含む、条項１３に記載の方法。
【０６８１】
例示的な条項１５：個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在を検出することを含む、条項１３又は１４に記載の方法。
【０６８２】
例示的な条項１６：個体におけるがんの進行又は再発を監視するための方法であって、方法が、
（ａ）第１の時点で個体から得られた第１の試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、
（ｂ）第１の時点後の第２の時点で個体から得られた第２の試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在を検出することと、
（ｃ）第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在又は非存在に少なくとも部分的に基づく個体におけるがん進行又はがん再発の評価を提供することと、を含み、

（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法。

【０６８３】

例示的な条項１７：第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在が、個体を、がん進行又はがん再発の増加したリスクを有するとして特定する、条項１６に記載の方法。

【０６８４】

例示的な条項１８：方法が、第１の試料及び／又は第２の試料における融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、個体のための治療を選択すること、個体に治療を投与すること、個体のための治療を調整すること、個体のための治療の用量を調整すること、又は個体に治療を適用することを更に含み、治療が、抗がん療法を含む、条項１６又は１７に記載の方法。

【０６８５】

例示的な条項１９：融合核酸分子を検出する方法であって、
（ａ）がんを有する個体からの試料から得られた複数の核酸分子を提供することであって、複数の核酸分子が、融合核酸分子に対応する核酸分子を含み、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、提供することと、
（ｂ）任意選択的に、１つ以上のアダプターを、複数の核酸分子からの１つ以上の核酸分子上に連結することと、
（ｃ）任意選択的に、複数の核酸分子からの１つ以上の連結された核酸分子を増幅することと、
（ｄ）任意選択的に、当該増幅された核酸分子から増幅された核酸分子を捕捉することと、
（ｅ）シーケンサーによって、捕捉された核酸分子を配列決定して、捕捉された核酸分子を表す複数の配列リードを得ることであって、複数の配列リードのうちの１つ以上が、融合核酸分子に対応する、得ることと、
（ｆ）複数の配列リードを分析することと、
（ｇ）分析に基づいて、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を検出することと、を含む、方法。

【０６８６】

例示的な条項２０：１つ以上のプロセッサにおいて、複数の配列リードについての配列リードデータを受信することを更に含む、条項１９に記載の方法。

【０６８７】

例示的な条項２１：複数の配列リードを分析することが、１つ以上のプロセッサを使用して、融合核酸分子に対応する配列リードの存在又は非存在を特定することを含む、条項２０に記載の方法。

【０６８８】
例示的な条項２２：増幅された核酸分子が、１つ以上のベイト分子とのハイブリダイゼーションによって捕捉される、条項１９～２１のいずれか一項に記載の方法。
【０６８９】
例示的な条項２３：融合核酸分子を検出する方法であって、
（ａ）がんを有する個体からの試料を提供することであって、試料が、複数の核酸分子を含む、提供すること、
（ｂ）試料における複数の核酸分子から核酸配列決定ライブラリを調製すること、
（ｃ）当該ライブラリを増幅すること、
（ｄ）当該ライブラリにおける融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸分子を選択的に濃縮して、濃縮された試料を産生することであって、
（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、産生すること、
（ｅ）濃縮された試料を配列決定し、それによって、複数の配列リードを生成すること、
（ｆ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析すること、
（ｇ）分析ステップに基づいて、個体からの試料における融合核酸分子の存在又は非存在を検出すること、を含む、方法。
【０６９０】
例示的な条項２４：複数の核酸分子が、がん核酸分子と非がん核酸分子との混合物を含む、条項１９～２３のいずれか一項に記載の方法。
【０６９１】
例示的な条項２５：がん核酸分子が、不均一組織生検試料の腫瘍部分に由来し、非がん核酸分子が、不均一組織生検試料の正常部分に由来する、条項２４に記載の方法。
【０６９２】
例示的な条項２６：試料が、液体生検試料を含み、がん核酸分子が、液体生検試料の循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）画分に由来し、非がん核酸分子が、液体生検試料の非腫瘍及び／又はセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）画分に由来する、条項２４に記載の方法。
【０６９３】
例示的な条項２７：１つ以上のアダプターが、増幅プライマー、フローセルアダプター配列、基質アダプター配列、又は試料インデックス配列を含む、条項１９～２２及び２４～２６のいずれか一項に記載の方法。
【０６９４】
例示的な条項２８：選択的に濃縮することが、（ａ）１つ以上のベイト分子をライブラリと組み合わせ、それによって、１つ以上のベイト分子を、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸分子にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）核酸ハイブリッドを単離して、濃縮された試料を産生することと、を含む、条項２３～２７のいずれか一項に記載の方法。
【０６９５】
例示的な条項２９：捕捉された核酸分子が、１つ以上のベイト分子へのハイブリダイゼーションによって、増幅された核酸分子から捕捉される、条項１９～２２及び２４～２７のいずれか一項に記載の方法。
【０６９６】
例示的な条項３０：増幅することが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅技法、非ＰＣＲ増幅技法、又は等温増幅技法を実行することを含む、条項１９～２９のいずれか一項

に記載の方法。
【０６９７】
例示的な条項３１：配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む、条項１９～３０のいずれか一項に記載の方法。
【０６９８】
例示的な条項３２：配列決定が、超並列配列決定技法を含み、超並列配列決定技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、条項３１に記載の方法。
【０６９９】
例示的な条項３３：シーケンサーが、次世代シーケンサーを含む、条項１９～２２及び２４～３２のいずれか一項に記載の方法。
【０７００】
例示的な条項３４：融合核酸分子の存在又は非存在を検出することに少なくとも部分的に基づいて、個体についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む、条項１９～３３のいずれか一項に記載の方法。
【０７０１】
例示的な条項３５：個体についてのゲノムプロファイルが、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む、条項３４に記載の方法。
【０７０２】
例示的な条項３６：個体についてのゲノムプロファイルが、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む、条項３４又は３５に記載の方法。
【０７０３】
例示的な条項３７：方法が、生成されたゲノムプロファイルに基づいて、個体のための治療を選択すること、個体に治療を投与すること、又は個体に治療を適用することを更に含み、治療が、抗がん療法を含む、条項３４～３６のいずれか一項に記載の方法。
【０７０４】
例示的な条項３８：試料における融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む、条項１９～３７のいずれか一項に記載の方法。
【０７０５】
例示的な条項３９：１つ以上のプロセッサによって、試料における融合核酸分子の存在又は非存在を示すレポートを生成することを更に含む、条項２１又は２２に記載の方法。
【０７０６】
例示的な条項４０：レポートを医療提供者に送信することを更に含む、条項３８又は３９に記載の方法。
【０７０７】
例示的な条項４１：レポートが、コンピュータネットワーク又はピアツーピア接続を介して送信される、条項４０に記載の方法。
【０７０８】
例示的な条項４２：がんのための候補治療を特定することを必要としている個体においてそれを行う方法であって、方法が、個体から得られた試料においてＤＮＡ配列決定を実行して、ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１のうちの１つ以上、又はそれらの任意の組み合わせを含む遺伝子の群における配列決定変異プロファイルを決定することを含み、配列決定変異プロファイルが、融合核酸分子の存在又は非存在を特定し、
（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は
（ｂ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、

ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、方法。

【０７０９】

例示的な条項４３：候補治療が、抗がん療法を含む、条項４２に記載の方法。

【０７１０】

例示的な条項４４：試料における融合核酸分子の存在が、個体を、抗がん療法を含む治療から利益を得ることができる個体として特定する、条項４３に記載の方法。

【０７１１】

例示的な条項４５：試料における融合核酸分子の存在が、個体が、抗がん療法を含む治療で治療されたときに、融合核酸分子を含まないがんを有する個体の生存と比較してより長い生存を有すると予測する、条項４３又は４４に記載の方法。

【０７１２】

例示的な条項４６：配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含む、条項４２～４５のいずれか一項に記載の方法。

【０７１３】

例示的な条項４７：配列決定が、超並列配列決定技法を含み、超並列配列決定技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、条項４６に記載の方法。

【０７１４】

例示的な条項４８：配列決定変異プロファイルが、切断点又は融合接合部を含む融合核酸分子の断片の存在又は非存在を特定する、条項４２～４７のいずれか一項に記載の方法。

【０７１５】

例示的な条項４９：がんを治療する又はその進行を遅らせる方法であって、

（ａ）がんを有する個体からの試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することであって、

（ｉ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であるか、又は

（ｉｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、検出することと、

（ｂ）有効量の抗がん療法を含む治療を個体に投与することと、を含む、方法。

【０７１６】

例示的な条項５０：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子が、表３に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、条項１～４９のいずれか一項に記載の方法。

【０７１７】

例示的な条項５１：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞

がん、又は芽細胞腫である、条項１～５０のいずれか一項に記載の方法。

【０７１８】

例示的な条項５２：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、固形腫瘍である、条項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０７１９】

例示的な条項５３：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、血液悪性腫瘍である、条項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０７２０】

例示的な条項５４：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、Ｂ細胞がん、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｇｌａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である、条項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０７２１】

例示的な条項５５：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能（ＮＯＳ）乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明

腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである、条項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０７２２】

例示的な条項５６：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、条項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０７２３】

例示的な条項５７：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子が、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、条項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０７２４】

例示的な条項５８：

（ｉ）融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、

（ｉｉ）融合核酸分子が、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、条項１～４９のいずれか一項に記載の方法。

【０７２５】

例示的な条項５９：融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、発がん性である、条項１～５８のいずれか一項に記載の方法。

【０７２６】

例示的な条項６０：融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項１～５９のいずれか一項に記載の方法。

【０７２７】

例示的な条項６１：抗がん療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、融合核酸分子若しくは融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含むがんのための治療、臨床治験において試験されているがんのための治療、標的療法、融合核酸分子若しくは融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを含むがんのための臨床治験において試験されている治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項１～１０、１８、３７～４１、及び４３～６０のいずれか一項に記載の方法。

【０７２８】

例示的な条項６２：抗がん療法が、キナーゼ阻害剤である、条項１～１０、１８、３７～４１、及び４３～６１のいずれか一項に記載の方法。

【０７２９】

例示的な条項６３：キナーゼ阻害剤が、マルチキナーゼ阻害剤、又はＡＬＫ、ＢＲＡＦ

、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＮＴＲＫ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１特異的阻害剤である、条項６２に記載の方法。

【０７３０】

例示的な条項６４：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項６１～６３のいずれか一項に記載の方法。

【０７３１】

例示的な条項６５：核酸が、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項６１～６４のいずれか一項に記載の方法。

【０７３２】

例示的な条項６６：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、条項６１～６５のいずれか一項に記載の方法。

【０７３３】

例示的な条項６７：個体からの試料において、１つ以上の遺伝子における塩基置換、短い挿入／欠失（インデル）、コピー数変化、又はゲノム再編成の知識を取得すること、又はそれを検出することを更に含む、条項１～６６のいずれか一項に記載の方法。

【０７３４】

例示的な条項６８：個体が、以前の抗がん治療を受容したことがあるか、又は抗がん治療で治療されている、条項１～６７のいずれか一項に記載の方法。

【０７３５】

例示的な条項６９：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、抗がん治療に対するがんの抵抗性を付与する、条項６８に記載の方法。

【０７３６】

例示的な条項７０：抗がん治療が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、臨床治験において試験されているがんのための治療、免疫療法、化学療法、標的療法、又はそれらの任意の組み合わせである、条項６８又は６９に記載の方法。

【０７３７】

例示的な条項７１：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項７０に記載の方法。

【０７３８】

例示的な条項７２：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、条項７０に記載の方法。

【０７３９】

例示的な条項７３：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。

【０７４０】

例示的な条項７４：ＡＬＫ融合核酸分子が、ＡＬＫ融合ポリペプチドをコードする、条項７３に記載の方法。

【０７４１】

例示的な条項７５：コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、ＡＬＫキナーゼドメイン、又はＡＬＫキナーゼ活性を有するＡＬＫキナーゼドメインの断片を含む、条項７４に記載の方法。

【０７４２】
例示的な条項７６：コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、ＡＬＫキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＡＬＫキナーゼ活性が、構成的である、条項７４又は７５に記載の方法。
【０７４３】
例示的な条項７７：コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、発がん性である、条項７４～７６のいずれか一項に記載の方法。
【０７４４】
例示的な条項７８：コードされたＡＬＫ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項７４～７７のいずれか一項に記載の方法。
【０７４５】
例示的な条項７９：個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｒ７４８Ｋ、Ｔ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｓ、及び／若しくはＤ７６１Ｎアミノ酸置換をもたらす変異、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はそれらの任意の組み合わせである、変異；
（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；
（ｃ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；
（ｄ）ＭＥＴ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＭＥＴ遺伝子増幅、コードされたＭＥＴポリペプチドにおけるＤ１２２８Ｈアミノ酸置換をもたらす変異、又は両方である、変異；
（ｅ）ＮＦ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＮＦ１トランケーションである、変異；
（ｆ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／若しくはＡ１４６Ｐアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｇ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＩ１０３＿Ｋ１０４ｄｅｌ変異をもたらす変異である、変異；
（ｈ）ＡＬＫ変異であって、任意選択的に、ＡＬＫ変異が、ＡＬＫ抵抗性変異であり、任意選択的に、ＡＬＫ抵抗性変異が、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＧ１２６９Ａ、Ｇ１２０２Ｒ、Ｉ１１７１Ｓ、Ｉ１１７１Ｔ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｔ１１５１Ｍ、Ｓ１２０６Ｙ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｄ１２０３Ｎ、Ｆ１１７４Ｃ、Ｌ１１５２Ｒ、Ｆ１１７４Ｌ、Ｌ１１９８Ｆ、Ｃ１１５６Ｙ、Ｔ１１５１＿Ｌ１１５２ｉｎｓＴ、Ｖ１１８０Ｌ、Ｇ１２０２Ｌ、及び／若しくはＳ１２０６Ａアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、ＡＬＫ変異；あるいは
（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項７３～７８のいずれか一項に記載の方法。
【０７４６】
例示的な条項８０：方法が、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、ＡＬＫ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＡＬＫ－ＰＬＥＫＨＡ７融合核酸分子である、条項７３～７８のいずれか一項に記載の方法。
【０７４７】
例示的な条項８１：がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、条項８０に記載の方法。
【０７４８】

例示的な条項８２：個体が、エルロチニブ、アファチニブ、及び／又はオシメルチニブでのがんの治療を以前に受容していた、条項８０又は８１に記載の方法。

【０７４９】

例示的な条項８３：個体が、エルロチニブでの治療の部分奏効を示し、かつ／又は個体が、オシメルチニブでの治療の部分奏効を示した、条項８２に記載の方法。

【０７５０】

例示的な条項８４：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、条項７３～８３のいずれか一項に記載の方法。

【０７５１】

例示的な条項８５：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、条項７３～８３のいずれか一項に記載の方法。

【０７５２】

例示的な条項８６：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＮＦ１標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与する、条項７３～８５のいずれか一項に記載の方法。

【０７５３】

例示的な条項８７：方法が、個体からの試料において、

（ａ）ＡＬＫ抵抗性変異であって、任意選択的に、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ、Ｉ１１７１Ｎ、Ｌ１１９６Ｍ、Ｄ１２０３Ｎ、若しくはＩ１１７１Ｔアミノ酸置換、又はそれらの任意の組み合わせをもたらす、ＡＬＫ抵抗性変異；及び／あるいは

（ｂ）ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、

ＡＬＫ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＡＬＫ－ＨＩＰ１融合核酸分子である、条項７３～７８のいずれか一項に記載の方法。

【０７５４】

例示的な条項８８：試料が、コードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＶ１１８０Ｌ及びＩ１１７１Ｎアミノ酸置換、又はコードされたＡＬＫポリペプチドにおけるＤ１２０３Ｎ及びＩ１１７１Ｔアミノ酸置換をもたらす１つ以上のＡＬＫ遺伝子変異を含む、条項８７に記載の方法。

【０７５５】

例示的な条項８９：試料が、ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異を含む、条項８８に記載の方法。

【０７５６】

例示的な条項９０：がんが、原発不明がん腫である、条項８７～８９のいずれか一項に記載の方法。

【０７５７】

例示的な条項９１：抗がん療法が、ＡＬＫ標的療法である、条項７３～９０のいずれか一項に記載の方法。

【０７５８】

例示的な条項９２：ＡＬＫ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＡＬＫ標的療法、臨床治験において試験されているＡＬＫ陽性若しくはＡＬＫ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項９１に記載の方法。

【０７５９】

例示的な条項９３：ＡＬＫ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項９１又は９２に記載の方法。

【０７６０】

例示的な条項９４：ＡＬＫ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項９１～９３のいずれか一項に記載の方法。

【０７６１】

例示的な条項９５：ＡＬＫ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＡＬＫ特異的阻害剤である、条項９３又は９４に記載の方法。

【０７６２】

例示的な条項９６：キナーゼ阻害剤が、ＡＬＫポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項９３～９５のいずれか一項に記載の方法。

【０７６３】

例示的な条項９７：ＡＬＫ標的療法が、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブ、エンサルチニブ（Ｘ－３９６）、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－００５）、エヌトレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）、ＡＺＤ３４６３、ＣＥＰ－３７４４０、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ＡＳＰ３０２６、ＫＲＣＡ－０００８、ＴＱ－Ｂ３１３９、ＴＰＸ－０１３１、ＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）、ＣＴ－７０７、ＷＸ－０５９３、アルコチニブ、ＳＩＭ１８０３－１Ａ、ＰＬＢ１００３、ＳＡＦ－１８９ｓ、ＰＦ０３４４６９６２、ＴＱ－Ｂ３１０１、ＡＰＧ－２４４９、Ｘ－３７６、ＣＥＰ－２８１２２、及びＧＳＫ１８３８７０５Ａのうちの１つ以上を含む、条項９１～９６のいずれか一項に記載の方法。

【０７６４】

例示的な条項９８：核酸が、ＡＬＫ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項９２～９７のいずれか一項に記載の方法。

【０７６５】

例示的な条項９９：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項９２～９８のいずれか一項に記載の方法。

【０７６６】

例示的な条項１００：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項９２～９９のいずれか一項に記載の方法。

【０７６７】

例示的な条項１０１：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。

【０７６８】

例示的な条項１０２：ＢＲＡＦ融合核酸分子が、ＢＲＡＦ融合ポリペプチドをコードする、条項１０１に記載の方法。

【０７６９】

例示的な条項１０３：コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、ＢＲＡＦキナーゼドメイン、又はＢＲＡＦキナーゼ活性を有するＢＲＡＦキナーゼドメインの断片を含む、条

項１０２に記載の方法。
【０７７０】
例示的な条項１０４：コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、ＢＲＡＦキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＢＲＡＦキナーゼ活性が、構成的である、条項１０２又は１０３に記載の方法。
【０７７１】
例示的な条項１０５：コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、発がん性である、条項１０２～１０４のいずれか一項に記載の方法。
【０７７２】
例示的な条項１０６：コードされたＢＲＡＦ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項１０２～１０５のいずれか一項に記載の方法。
【０７７３】
例示的な条項１０７：個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、並びに／又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ、Ｓ４９２Ｒ、及び／若しくはＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらす変異である、変異；
（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＭＥＴ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＭＥＴ遺伝子増幅である、変異；
（ｅ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ若しくはＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異、及び／又はＩ１１１Ｔ若しくはＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｆ）ＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｇ）ＮＦ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、Ｆ９４５ｆｓ＊９変異である、変異；
（ｈ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは
（ｉ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【０７７４】
例示的な条項１０８：方法が、個体からの試料において、
ＥＧＦＲ遺伝子増幅；並びに
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｆ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＳＮＤ１融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【０７７５】
例示的な条項１０９：方法が、個体からの試料において、
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｅ／Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ

酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；並びに
ＭＥＴ遺伝子増幅の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＺＣ３ＨＡＶ１融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【０７７６】
例示的な条項１１０：方法が、個体からの試料において、
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｖ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋ／Ｌアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＱ５８ｄｅｌ変異及び／又はＩ１１１Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ２ポリペプチドにおけるＦ５７Ｖアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ２遺伝子における変異；並びに
ＮＦ１遺伝子におけるＦ９４５ｆｓ＊９変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＭＫＲＮ１融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【０７７７】
例示的な条項１１１：方法が、個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＤＥＮＮＤ２Ａ融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【０７７８】
例示的な条項１１２：がんが、フォリン酸、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）；５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）；並びに／又はレゴラフェニブで以前に治療されていた、条項１１１に記載の方法。
【０７７９】
例示的な条項１１３：方法が、個体からの試料において、
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；及び
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＴＲＩＭ２４融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【０７８０】
例示的な条項１１４：がんが、結腸直腸がんである、条項１０８～１１３のいずれか一項に記載の方法。
【０７８１】
例示的な条項１１５：方法が、個体からの試料において、
コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ

遺伝子における変異；
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；
コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＢＲＡＦ－ＧＯＬＧＡ３融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。

【０７８２】

例示的な条項１１６：がんが、結腸直腸がんである、条項１１５に記載の方法。

【０７８３】

例示的な条項１１７：がんが、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた、条項１１５又は１１６に記載の方法。

【０７８４】

例示的な条項１１８：方法が、個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＢＲＡＦ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＢＲＡＦ－ＡＫＡＰ９融合核酸分子である、条項１０１～１０６のいずれか一項に記載の方法。

【０７８５】

例示的な条項１１９：がんが、結腸直腸がんである、条項１１８に記載の方法。

【０７８６】

例示的な条項１２０：がんが、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた、条項１１８又は１１９に記載の方法。

【０７８７】

例示的な条項１２１：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、条項１０１～１２０のいずれか一項に記載の方法。

【０７８８】

例示的な条項１２２：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブ

である、条項１０１～１２０のいずれか一項に記載の方法。
【０７８９】
例示的な条項１２３：抗がん療法が、ＢＲＡＦ標的療法である、条項１０１～１２２のいずれか一項に記載の方法。
【０７９０】
例示的な条項１２４：ＢＲＡＦ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＢＲＡＦ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ標的療法、臨床治験において試験されているＢＲＡＦ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項１２３に記載の方法。
【０７９１】
例示的な条項１２５：ＢＲＡＦ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項１２３又は１２４に記載の方法。
【０７９２】
例示的な条項１２６：ＢＲＡＦ標的療法が、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である、条項１２３～１２５のいずれか一項に記載の方法。
【０７９３】
例示的な条項１２７：ＢＲＡＦ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＢＲＡＦ特異的阻害剤である、条項１２３～１２６のいずれか一項に記載の方法。
【０７９４】
例示的な条項１２８：キナーゼ阻害剤が、ＢＲＡＦポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項１２５～１２７のいずれか一項に記載の方法。
【０７９５】
例示的な条項１２９：ＢＲＡＦ標的療法が、ソラフェニブ、ＰＬＸ４７２０、ＰＬＸ－３６０３、ダブラフェニブ（ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＧＤＣ－０８７９、ＲＡＦ２６５、ＸＬ２８１、ＡＲＱ７３６、ＢＡＹ７３－４５０６、ベムラフェニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、レゴラフェニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、又はＢＡＹ　４３－９００６のうちの１つ以上を含む、条項１２３～１２８のいずれか一項に記載の方法。
【０７９６】
例示的な条項１３０：核酸が、ＢＲＡＦ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項１２４～１２９のいずれか一項に記載の方法。
【０７９７】
例示的な条項１３１：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項１２４～１３０のいずれか一項に記載の方法。
【０７９８】
例示的な条項１３２：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項１２４～１３１のいずれか一項に記載の方法。
【０７９９】
例示的な条項１３３：融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＥＧＦＲ融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０８００】
例示的な条項１３４：ＥＧＦＲ融合核酸分子が、ＥＧＦＲ融合ポリペプチドをコードする、条項１３３に記載の方法。

【０８０１】
例示的な条項１３５：コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲキナーゼドメイン、又はＥＧＦＲキナーゼ活性を有するＥＧＦＲキナーゼドメインの断片を含む、条項１３４に記載の方法。
【０８０２】
例示的な条項１３６：コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＥＧＦＲキナーゼ活性が、構成的である、条項１３４又は１３５に記載の方法。
【０８０３】
例示的な条項１３７：コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、発がん性である、条項１３４～１３６のいずれか一項に記載の方法。
【０８０４】
例示的な条項１３８：コードされたＥＧＦＲ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項１３４～１３７のいずれか一項に記載の方法。
【０８０５】
例示的な条項１３９：個体からの試料において、
（ａ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｂ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは
（ｃ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項１３３～１３８のいずれか一項に記載の方法。
【０８０６】
例示的な条項１４０：方法が、個体からの試料において、
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ａ及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｄアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異；並びに／あるいは
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＥＧＦＲ－ＰＤＥ７Ａ融合核酸分子である、条項１３３～１３８のいずれか一項に記載の方法。
【０８０７】
例示的な条項１４１：抗がん療法が、ＥＧＦＲ標的療法である、条項１３３～１４０のいずれか一項に記載の方法。
【０８０８】
例示的な条項１４２：ＥＧＦＲ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＧＦＲ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ標的療法、臨床治験において試験されているＥＧＦＲ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項１４１に記載の方法。
【０８０９】
例示的な条項１４３：ＥＧＦＲ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項１４１又は１４２に記載の方法。

【０８１０】
例示的な条項１４４：ＥＧＦＲ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項１４１～１４３のいずれか一項に記載の方法。
【０８１１】
例示的な条項１４５：ＥＧＦＲ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＥＧＦＲ特異的阻害剤である、条項１４１～１４４のいずれか一項に記載の方法。
【０８１２】
例示的な条項１４６：キナーゼ阻害剤が、ＥＧＦＲポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項１４３～１４５のいずれか一項に記載の方法。
【０８１３】
例示的な条項１４７：ＥＧＦＲ標的療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、ネシツムマブ、又はエルロチニブのうちの１つ以上を含む、条項１４１～１４６のいずれか一項に記載の方法。
【０８１４】
例示的な条項１４８：核酸が、ＥＧＦＲ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項１４２～１４７のいずれか一項に記載の方法。
【０８１５】
例示的な条項１４９：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項１４２～１４８のいずれか一項に記載の方法。
【０８１６】
例示的な条項１５０：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項１４２～１４９のいずれか一項に記載の方法。
【０８１７】
例示的な条項１５１：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＥＲＢＢ２融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０８１８】
例示的な条項１５２：ＥＲＢＢ２融合核酸分子が、ＥＲＢＢ２融合ポリペプチドをコードする、条項１５１に記載の方法。
【０８１９】
例示的な条項１５３：コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、ＥＲＢＢ２キナーゼドメイン、又はＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有するＥＲＢＢ２キナーゼドメインの断片を含む、条項１５２に記載の方法。
【０８２０】
例示的な条項１５４：コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、ＥＲＢＢ２キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＥＲＢＢ２キナーゼ活性が、構成的である、条項１５２又は１５３に記載の方法。
【０８２１】
例示的な条項１５５：コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、発がん性である、条項１５２～１５４のいずれか一項に記載の方法。
【０８２２】
例示的な条項１５６：コードされたＥＲＢＢ２融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血

管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項１５２～１５５のいずれか一項に記載の方法。

【０８２３】

例示的な条項１５７：抗がん療法が、ＥＲＢＢ２標的療法である、条項１５１～１５６のいずれか一項に記載の方法。

【０８２４】

例示的な条項１５８：ＥＲＢＢ２標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２標的療法、臨床治験において試験されているＥＲＢＢ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項１５７に記載の方法。

【０８２５】

例示的な条項１５９：ＥＲＢＢ２標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項１５７又は１５８に記載の方法。

【０８２６】

例示的な条項１６０：ＥＲＢＢ２標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項１５７～１５９のいずれか一項に記載の方法。

【０８２７】

例示的な条項１６１：ＥＲＢＢ２標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＥＲＢＢ２特異的阻害剤である、条項１５７～１６０のいずれか一項に記載の方法。

【０８２８】

例示的な条項１６２：キナーゼ阻害剤が、ＥＲＢＢ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項１５９～１６１のいずれか一項に記載の方法。

【０８２９】

例示的な条項１６３：ＥＲＢＢ２標的療法が、アファチニブ、ＴＡＫ－２８５、ネラチニブ、ダコミチニブ、ＢＭＳ－６９０５１４、ＢＭＳ－５９９６２６、ペリチニブ、ＣＰ－７２４７１４、ラパチニブ、ＴＡＫ－１６５、ＡＲＲＹ－３８０、ＡＺＤ８９３１、ＡＶ－２０３、ＡＭＧ－８８８、ＭＭ－１１１、ＭＭ－１２１、ＭＭ－１４１、ＬＪＭ７１６、ＲＥＧＮ１４００、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、ＲＧ７１１６、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン（Ｔ－ＤＭ１）、ペルツズマブ、又はＡＰＣ　８０２４のうちの１つ以上を含む、条項１５７～１６２のいずれか一項に記載の方法。

【０８３０】

例示的な条項１６４：核酸が、ＥＲＢＢ２融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項１５８～１６３のいずれか一項に記載の方法。

【０８３１】

例示的な条項１６５：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項１５８～１６４のいずれか一項に記載の方法。

【０８３２】

例示的な条項１６６：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項１５８～１６５のいずれか一項に記載の方法。

【０８３３】

例示的な条項１６７：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ１融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。

【０８３４】

例示的な条項１６８：ＦＧＦＲ１融合核酸分子が、ＦＧＦＲ１融合ポリペプチドをコードする、条項１６７に記載の方法。

【０８３５】

例示的な条項１６９：コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ１キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ１キナーゼドメインの断片を含む、条項１６８に記載の方法。

【０８３６】

例示的な条項１７０：コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＦＧＦＲ１キナーゼ活性が、構成的である、条項１６８又は１６９に記載の方法。

【０８３７】

例示的な条項１７１：コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、発がん性である、条項１６８～１７０のいずれか一項に記載の方法。

【０８３８】

例示的な条項１７２：コードされたＦＧＦＲ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項１６８～１７１のいずれか一項に記載の方法。

【０８３９】

例示的な条項１７３：抗がん療法が、ＦＧＦＲ１標的療法である、条項１６７～１７２のいずれか一項に記載の方法。

【０８４０】

例示的な条項１７４：ＦＧＦＲ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項１７３に記載の方法。

【０８４１】

例示的な条項１７５：ＦＧＦＲ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項１７３又は１７４に記載の方法。

【０８４２】

例示的な条項１７６：ＦＧＦＲ１標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項１７３～１７５のいずれか一項に記載の方法。

【０８４３】

例示的な条項１７７：ＦＧＦＲ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ１特異的阻害剤である、条項１７３～１７６のいずれか一項に記載の方法。

【０８４４】

例示的な条項１７８：キナーゼ阻害剤が、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項１７５～１７７のいずれか一項に記載の方法。

【０８４５】

例示的な条項１７９：ＦＧＦＲ１標的療法が、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ（ＪＮＪ－４２７５６４９３）、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、パゾパニブ、レゴラフェニブ、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む、条項１７３～１７８のいずれか一項に記載の方法。

【０８４６】
例示的な条項１８０：核酸が、ＦＧＦＲ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項１７４～１７９のいずれか一項に記載の方法。
【０８４７】
例示的な条項１８１：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項１７４～１８０のいずれか一項に記載の方法。
【０８４８】
例示的な条項１８２：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項１７４～１８１のいずれか一項に記載の方法。
【０８４９】
例示的な条項１８３：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ２融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０８５０】
例示的な条項１８４：ＦＧＦＲ２融合核酸分子が、ＦＧＦＲ２融合ポリペプチドをコードする、条項１８３に記載の方法。
【０８５１】
例示的な条項１８５：コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ２キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ２キナーゼドメインの断片を含む、条項１８４に記載の方法。
【０８５２】
例示的な条項１８６：コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ２キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＦＧＦＲ２キナーゼ活性が、構成的である、条項１８４又は１８５に記載の方法。
【０８５３】
例示的な条項１８７：コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、発がん性である、条項１８４～１８６のいずれか一項に記載の方法。
【０８５４】
例示的な条項１８８：コードされたＦＧＦＲ２融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項１８４～１８７のいずれか一項に記載の方法。
【０８５５】
例示的な条項１８９：個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ、Ｌ８３３Ｖ、及び／又はＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらす、ＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、条項１８３～１８８のいずれか一項に記載の方法。
【０８５６】
例示的な条項１９０：個体が、エルロチニブでのがんの治療を以前に受容したことがある、条項１８９に記載の方法。
【０８５７】
例示的な条項１９１：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、条項１８３～１９０のいずれか一項に記載の方法。
【０８５８】

例示的な条項１９２：融合核酸分子及び／又はコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、条項１８３～１９０のいずれか一項に記載の方法。

【０８５９】

例示的な条項１９３：抗がん療法が、ＦＧＦＲ２標的療法である、条項１８３～１９２のいずれか一項に記載の方法。

【０８６０】

例示的な条項１９４：ＦＧＦＲ２標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ２再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項１９３に記載の方法。

【０８６１】

例示的な条項１９５：ＦＧＦＲ２標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項１９３又は１９４に記載の方法。

【０８６２】

例示的な条項１９６：ＦＧＦＲ２標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項１９３～１９５のいずれか一項に記載の方法。

【０８６３】

例示的な条項１９７：ＦＧＦＲ２標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ２特異的阻害剤である、条項１９３～１９６のいずれか一項に記載の方法。

【０８６４】

例示的な条項１９８：キナーゼ阻害剤が、ＦＧＦＲ２ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項１９５～１９７のいずれか一項に記載の方法。

【０８６５】

例示的な条項１９９：ＦＧＦＲ２標的療法が、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ホルモノネチン、ＲＯ４３８３５９６、Ｋｉ２３０５７、ＳＵ５４０２、ＲＬＹ－４００８、パゾパニブ、レゴラフェニブ、又はＰＫＣ４１２のうちの１つ以上を含む、条項１９３～１９８のいずれか一項に記載の方法。

【０８６６】

例示的な条項２００：核酸が、ＦＧＦＲ２融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項１９４～１９９のいずれか一項に記載の方法。

【０８６７】

例示的な条項２０１：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項１９４～２００のいずれか一項に記載の方法。

【０８６８】
例示的な条項２０２：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項１９４～２０１のいずれか一項に記載の方法。
【０８６９】
例示的な条項２０３：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＦＧＦＲ３融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０８７０】
例示的な条項２０４：ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、ＦＧＦＲ３融合ポリペプチドをコードする、条項２０３に記載の方法。
【０８７１】
例示的な条項２０５：コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ３キナーゼドメイン、又はＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有するＦＧＦＲ３キナーゼドメインの断片を含む、条項２０４に記載の方法。
【０８７２】
例示的な条項２０６：コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、ＦＧＦＲ３キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＦＧＦＲ３キナーゼ活性が、構成的である、条項２０４又は２０５に記載の方法。
【０８７３】
例示的な条項２０７：コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、発がん性である、条項２０４～２０６のいずれか一項に記載の方法。
【０８７４】
例示的な条項２０８：コードされたＦＧＦＲ３融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項２０４～２０７のいずれか一項に記載の方法。
【０８７５】
例示的な条項２０９：個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ、Ｃ７９７Ｇ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；
（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＡＫＴ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）～（ｅ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項２０３～２０８のいずれか一項に記載の方法。
【０８７６】
例示的な条項２１０：方法が、個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ、Ｖ４４１Ｇ、Ｇ４６５Ｒ、Ｅ７０９Ｋ、若しくはＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；
（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に

、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＡＫＴ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｆ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｇ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｈ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である、条項２０３～２０８のいずれか一項に記載の方法。

【０８７７】

例示的な条項２１１：がんが、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、又は乳がんである、条項２１０に記載の方法。

【０８７８】

例示的な条項２１２：試料が、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失を含む、条項２１０又は２１１に記載の方法。

【０８７９】

例示的な条項２１３：試料が、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＬ８５８Ｒ及び／又はＥ７０９Ｋアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異を含む、条項２１０又は２１１に記載の方法。

【０８８０】

例示的な条項２１４：個体が、アファチニブ及び／又はセツキシマブでのがんの治療を以前に受容していた、条項２１０～２１３のいずれか一項に記載の方法。

【０８８１】

例示的な条項２１５：個体が、アファチニブ及び／又はセツキシマブでの治療中に又はその後に、安定した疾患を経験した、条項２１４に記載の方法。

【０８８２】

例示的な条項２１６：方法が、個体からの試料において、
コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；
コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分

子である、条項２０３～２０８のいずれか一項に記載の方法。
【０８８３】
例示的な条項２１７：がんが、結腸直腸がんである、条項２１６に記載の方法。
【０８８４】
例示的な条項２１８：がんが、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた、条項２１６又は２１７に記載の方法。
【０８８５】
例示的な条項２１９：方法が、個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３融合核酸分子である、条項２０３～２０８のいずれか一項に記載の方法。
【０８８６】
例示的な条項２２０：がんが、結腸直腸がんである、条項２１９に記載の方法。
【０８８７】
例示的な条項２２１：がんが、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた、条項２１９又は２２０に記載の方法。
【０８８８】
例示的な条項２２２：試料が、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異を含み、がんが、結腸直腸がんである、条項２１１に記載の方法。
【０８８９】
例示的な条項２２３：試料が、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びに野生型ＫＲＡＳ遺伝子を含み、がんが、結腸直腸がんである、条項２１１に記載の方法。
【０８９０】
例示的な条項２２４：個体が、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブでのがんの治療を以前に受容していた、条項２２２又は２２３に記載の方法。
【０８９１】
例示的な条項２２５：個体からの試料において、ＳＮＲＮＰ７０－ＭＥＴ遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、条項２２２～２２４のいずれか一項に記載の方法。
【０８９２】
例示的な条項２２６：試料が、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＹ５３７Ｎ及び／又はＤ５３８Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異、並びにコードされたＡＫＴ１ポリペプチドにおけるＥ１７Ｋアミノ酸置換をもたらすＡＫＴ１遺伝子変異を含み、がんが、乳がんである、条項２１１に記載の方法。
【０８９３】
例示的な条項２２７：がんが、エストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）及び／又はプロゲス

テロン受容体陽性（ＰＲ＋）である、条項２２６に記載の方法。
【０８９４】
例示的な条項２２８：がんが、エベロリムス、デノスマブ、及び／又はフルベストラントで以前に治療されていた、条項２２６又は２２７に記載の方法。
【０８９５】
例示的な条項２２９：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ホルモン抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与する、条項２０３～２２８のいずれか一項に記載の方法。
【０８９６】
例示的な条項２３０：方法が、個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０M及び／若しくはＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；
（ｂ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）及び（ｂ）の両方の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＦＧＦＲ３融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＦＧＦＲ３－ＡＤＤ１融合核酸分子である、条項２０３～２０８のいずれか一項に記載の方法。
【０８９７】
例示的な条項２３１：がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、条項２３０に記載の方法。
【０８９８】
例示的な条項２３２：試料が、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０M及び／又はＣ７９７Ｇアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異、並びにコードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子変異を含む、条項２３１に記載の方法。
【０８９９】
例示的な条項２３３：個体が、オシメルチニブでのがんの治療を以前に受容していた、条項２３２に記載の方法。
【０９００】
例示的な条項２３４：個体が、オシメルチニブでの治療中に又はその後に、安定した疾患を経験した、条項２３３に記載の方法。
【０９０１】
例示的な条項２３５：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対する抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、条項２０３～２３４のいずれか一項に記載の方法。
【０９０２】
例示的な条項２３６：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、条項２０３～２３４のいずれか一項に記載の方法。
【０９０３】
例示的な条項２３７：抗がん療法が、ＦＧＦＲ３標的療法である、条項２０３～２３６

のいずれか一項に記載の方法。

【０９０４】

例示的な条項２３８：ＦＧＦＲ３標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３標的療法、臨床治験において試験されているＦＧＦＲ３再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項２３７に記載の方法。

【０９０５】

例示的な条項２３９：ＦＧＦＲ３標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項２３７又は２３８に記載の方法。

【０９０６】

例示的な条項２４０：ＦＧＦＲ３標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項２３７～２３９のいずれか一項に記載の方法。

【０９０７】

例示的な条項２４１：ＦＧＦＲ３標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＦＧＦＲ３特異的阻害剤である、条項２３７～２４０のいずれか一項に記載の方法。

【０９０８】

例示的な条項２４２：キナーゼ阻害剤が、ＦＧＦＲ３ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項２３９～２４１のいずれか一項に記載の方法。

【０９０９】

例示的な条項２４３：ＦＧＦＲ３標的療法が、Ｅ３８１０（ルシタニブ）、ＡＺＤ４５４７、ドビチニブ（ＴＫＩ２５８）、ポナチニブ、デラザンチニブ（ＡＲＱ　０８７）、ニンテンダニブ（ＢＩＢＦ１１２０）、ロガラチニブ（ＢＡＹ　１１６３８７７）、３Ｄ１８５、ＳＯＭＣＬ－０８５、ブリバニブ（ＢＭＳ５８２６６４）、レンバチニブ（Ｅ７０８０）、オランチニブ（ＴＳＵ－６８）、ＰＲＮ１３７１、ＸＬ－２２８、ＡＺ１２９０８０１０（ＡＺ８０１０）、デビオ－１３４７（ＣＨ５１８３２８４）、ＦＩＩＮ－２、ＬＹ２８７４４５５、インフィグラチニブ（ＢＧＪ３９８、ＮＶＰ－ＢＧＪ３９８）、ペミガチニブ、エルダフィチニブ、ＡＳＰ５８７８、ＴＡＳ－１２０、ＰＲＮ１３７１、ＰＫＣ４１２、ボファタマブ（Ｂ－７０）、パゾパニブ、又はＭＦＧＲ１８７７Ｓのうちの１つ以上を含む、条項２３７～２４２のいずれか一項に記載の方法。

【０９１０】

例示的な条項２４４：核酸が、ＦＧＦＲ３融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項２３８～２４３のいずれか一項に記載の方法。

【０９１１】

例示的な条項２４５：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項２３８～２４４のいずれか一項に記載の方法。

【０９１２】

例示的な条項２４６：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項２３８～２４５のいずれか一項に記載の方法。

【０９１３】

例示的な条項２４７：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。

【０９１４】

例示的な条項２４８：ＭＥＴ融合核酸分子が、ＭＥＴ融合ポリペプチドをコードする、

条項２４７に記載の方法。
【０９１５】
例示的な条項２４９：コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、ＭＥＴキナーゼドメイン、又はＭＥＴキナーゼ活性を有するＭＥＴキナーゼドメインの断片を含む、条項２４８に記載の方法。
【０９１６】
例示的な条項２５０：コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、ＭＥＴキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＭＥＴキナーゼ活性が、構成的である、条項２４８又は２４９に記載の方法。
【０９１７】
例示的な条項２５１：コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、発がん性である、条項２４８～２５０のいずれか一項に記載の方法。
【０９１８】
例示的な条項２５２：コードされたＭＥＴ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項２４８～２５１のいずれか一項に記載の方法。
【０９１９】
例示的な条項２５３：個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲ遺伝子増幅、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／若しくはＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらす変異、あるいはそれらの任意の組み合わせである、変異；並びに／あるいは
（ｂ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項２４７～２５２のいずれか一項に記載の方法。
【０９２０】
例示的な条項２５４：方法が、個体からの試料において、
ＥＧＦＲ遺伝子増幅；コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＶ４４１Ｇ及び／又はＧ４６５Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異；並びに
野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＭＥＴ融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＭＥＴ－ＳＮＲＮＰ７０融合核酸分子である、条項２４７～２５２のいずれか一項に記載の方法。
【０９２１】
例示的な条項２５５：個体からの試料において、ＦＧＦＲ３－ＴＡＣＣ３遺伝子融合の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、条項２５４に記載の方法。
【０９２２】
例示的な条項２５６：個体が、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩ（フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、及びイリノテカン）、ベバシズマブ、及び／又はパニツムマブでのがんの治療を以前に受容していた、条項２５４又は２５５に記載の方法。
【０９２３】
例示的な条項２５７：方法が、個体からの試料において、ＥＧＦＲ遺伝子増幅；及び野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はコードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｈアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＭＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＭＥＴ－ＣＡＰＺＡ２融合核酸分子である、条項２４７～２５２のいずれか一項に記載の方法。
【０９２４】

例示的な条項２５８：がんが、結腸直腸がんである、条項２５４～２５７のいずれか一項に記載の方法。

【０９２５】

例示的な条項２５９：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、条項２４７～２５８のいずれか一項に記載の方法。

【０９２６】

例示的な条項２６０：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、条項２４７～２５８のいずれか一項に記載の方法。

【０９２７】

例示的な条項２６１：抗がん療法が、ＭＥＴ標的療法である、条項２４７～２６０のいずれか一項に記載の方法。

【０９２８】

例示的な条項２６２：ＭＥＴ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＭＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＭＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＭＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項２６１に記載の方法。

【０９２９】

例示的な条項２６３：ＭＥＴ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項２６１又は２６２に記載の方法。

【０９３０】

例示的な条項２６４：ＭＥＴ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項２６１～２６３のいずれか一項に記載の方法。

【０９３１】

例示的な条項２６５：ＭＥＴ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＭＥＴ特異的阻害剤である、条項２６１～２６４のいずれか一項に記載の方法。

【０９３２】

例示的な条項２６６：キナーゼ阻害剤が、ＭＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項２６３～２６５のいずれか一項に記載の方法。

【０９３３】

例示的な条項２６７：ＭＥＴ標的療法が、ＰＨＡ－６６５７５２、クリゾチニブ、カボザンチニブ、又はカプマチニブ（ＩＮＣ２８０）を含む、条項２６１～２６６のいずれか一項に記載の方法。

【０９３４】

例示的な条項２６８：核酸が、ＭＥＴ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項２６２～２６７のいずれか一項に記載の方法。

【０９３５】

例示的な条項２６９：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項２６２～２６８のいずれか一項に記載の方法。

【０９３６】
例示的な条項２７０：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項２６２～２６９のいずれか一項に記載の方法。
【０９３７】
例示的な条項２７１：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０９３８】
例示的な条項２７２：ＲＡＦ１融合核酸分子が、ＲＡＦ１融合ポリペプチドをコードする、条項２７１に記載の方法。
【０９３９】
例示的な条項２７３：コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、ＲＡＦ１キナーゼドメイン、又はＲＡＦ１キナーゼ活性を有するＲＡＦ１キナーゼドメインの断片を含む、条項２７２に記載の方法。
【０９４０】
例示的な条項２７４：コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、ＲＡＦ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＲＡＦ１キナーゼ活性が、構成的である、条項２７２又は２７３に記載の方法。
【０９４１】
例示的な条項２７５：コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、発がん性である、条項２７２～２７４のいずれか一項に記載の方法。
【０９４２】
例示的な条項２７６：コードされたＲＡＦ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項２７２～２７５のいずれか一項に記載の方法。
【０９４３】
例示的な条項２７７：個体からの試料において、
（ａ）ＢＲＡＦ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｂ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）野生型ＫＲＡＳ遺伝子、又はＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／若しくはＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＨＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらす、変異；並びに／あるいは
（ｆ）ＮＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項２７１～２７６のいずれか一項に記載の方法。
【０９４４】
例示的な条項２７８：方法が、個体からの試料において、
コードされたＢＲＡＦポリペプチドにおけるＶ６００Ｅアミノ酸置換をもたらすＢＲＡＦ遺伝子における変異；
コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＳ４９２Ｒ及び／又はＶ４４１Ｇアミノ酸置

換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子における変異；
野生型ＫＲＡＳ遺伝子；
コードされたＨＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｌアミノ酸置換をもたらすＨＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異及び／又はＫ５７Ｔアミノ酸置換をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＲＡＦ１融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＲＡＦ１－ＳＹＮ２融合核酸分子である、条項２７７に記載の方法。

【０９４５】

例示的な条項２７９：がんが、結腸直腸がんである、条項２７８に記載の方法。

【０９４６】

例示的な条項２８０：がんが、５－ＦＵ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びイリノテカン（ＦＯＬＦＩＲＩ）とベバシズマブとの組み合わせ；ＦＯＬＦＩＲＩとセツキシマブとの組み合わせ；フォリン酸、５－ＦＵ、及びオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ）とベバシズマブとの組み合わせ；並びに／又はペムブロリズマブとレゴラフェニブとの組み合わせで以前に治療されていた、条項２７８又は２７９に記載の方法。

【０９４７】

例示的な条項２８１：方法が、個体からの試料において、
コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃ及び／又はＧ１３Ｄアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子における変異；
コードされたＭＡＰ２Ｋ１ポリペプチドにおけるＥ１０２＿Ｉ１０３ｄｅｌ変異をもたらすＭＡＰ２Ｋ１遺伝子における変異；並びに
コードされたＮＲＡＳポリペプチドにおけるＱ６１Ｋアミノ酸置換をもたらすＮＲＡＳ遺伝子における変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、
ＲＡＦ１融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＡＦ１－ＴＲＡＫ１融合核酸分子である、条項２７７に記載の方法。

【０９４８】

例示的な条項２８２：がんが、結腸直腸がんである、条項２８１に記載の方法。

【０９４９】

例示的な条項２８３：がんが、アダグラシブ、又はアダグラシブとセツキシマブとの組み合わせで以前に治療されていた、条項２８１又は２８２に記載の方法。

【０９５０】

例示的な条項２８４：抗がん療法が、ＲＡＦ１標的療法である、条項２７１～２８３のいずれか一項に記載の方法。

【０９５１】

例示的な条項２８５：ＲＡＦ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＡＦ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＡＦ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＡＦ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項２８４に記載の方法。

【０９５２】

例示的な条項２８６：ＲＡＦ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項２８４又は２８５に記載の方法。

【０９５３】

例示的な条項２８７：ＲＡＦ１標的療法が、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤である

、条項２８４～２８６のいずれか一項に記載の方法。
【０９５４】
例示的な条項２８８：ＲＡＦ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＡＦ１特異的阻害剤である、条項２８４～２８７のいずれか一項に記載の方法。
【０９５５】
例示的な条項２８９：キナーゼ阻害剤が、ＲＡＦ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項２８６～２８８のいずれか一項に記載の方法。
【０９５６】
例示的な条項２９０：ＲＡＦ１標的療法が、ソラフェニブ（ＢＡＹ４９－９００６）、ビニメチニブ、コビメチニブ、レゴラフェニブ、トラメチニブ、又はＲＡＦ２６５のうちの１つ以上を含む、条項２８４～２８９のいずれか一項に記載の方法。
【０９５７】
例示的な条項２９１：核酸が、ＲＡＦ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項２８５～２９０のいずれか一項に記載の方法。
【０９５８】
例示的な条項２９２：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項２８５～２９１のいずれか一項に記載の方法。
【０９５９】
例示的な条項２９３：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項２８５～２９２のいずれか一項に記載の方法。
【０９６０】
例示的な条項２９４：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【０９６１】
例示的な条項２９５：ＲＥＴ融合核酸分子が、ＲＥＴ融合ポリペプチドをコードする、条項２９４に記載の方法。
【０９６２】
例示的な条項２９６：コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、ＲＥＴキナーゼドメイン、又はＲＥＴキナーゼ活性を有するＲＥＴキナーゼドメインの断片を含む、条項２９５に記載の方法。
【０９６３】
例示的な条項２９７：コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、ＲＥＴキナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＲＥＴキナーゼ活性が、構成的である、条項２９５又は２９６に記載の方法。
【０９６４】
例示的な条項２９８：コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、発がん性である、条項２９５～２９７のいずれか一項に記載の方法。
【０９６５】
例示的な条項２９９：コードされたＲＥＴ融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項２９５～２９８のいずれか一項に記載の方法。
【０９６６】
例示的な条項３００：個体からの試料において、
（ａ）ＥＧＦＲ遺伝子における変異であって、任意選択的に、ＥＧＦＲのエクソン１９若しくはその一部分の欠失、又はコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍア

ミノ酸置換をもたらす変異、あるいは両方である、変異；
（ｂ）ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｃ）ＫＲＡＳ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｄ）ＥＳＲ１遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらす、変異；
（ｅ）ＰＴＥＮ遺伝子における変異であって、任意選択的に、コードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらす、変異；あるいは
（ａ）～（ｅ）の任意の組み合わせの存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含む、条項２９４～２９９のいずれか一項に記載の方法。
【０９６７】
例示的な条項３０１：方法が、個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＥＲＣ１融合核酸分子である、条項２９４～２９９のいずれか一項に記載の方法。
【０９６８】
例示的な条項３０２：方法が、個体からの試料において、ＥＧＦＲのエクソン１９又はその一部分の欠失、及びコードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＮＣＯＡ４融合核酸分子である、条項２９４～２９９のいずれか一項に記載の方法。
【０９６９】
例示的な条項３０３：個体が、オシメルチニブで以前に治療されていた、条項３０２に記載の方法。
【０９７０】
例示的な条項３０４：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤である、条項２９４～３０３のいずれか一項に記載の方法。
【０９７１】
例示的な条項３０５：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＥＧＦＲ標的抗がん療法に対するがんの抵抗性を付与し、任意選択的に、ＥＧＦＲ標的抗がん療法が、セツキシマブ、パニツムマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、ダコミチニブ、イコチニブ、オシメルチニブ（ＡＺＤ９２９１）、アファタニブ、オルムチニブ、ＥＧＦ８１６（ナザルチニブ）、アビチニブ（ＡＣ００１０）、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、ＢＭＳ－６９０５１４、ＹＨ５４４８、ＰＦ－０６７４７７７５、ＡＳＰ８２７３、ＰＦ２９９８０４、ＡＰ２６１１３、又はエルロチニブである、条項２９４～３０３のいずれか一項に記載の方法。
【０９７２】
例示的な条項３０６：方法が、個体からの試料において、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４２Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異；コードされたＥＳＲ１ポリペプチドにおけるＥ３８０Ｑアミノ酸置換をもたらすＥＳＲ１遺伝子変異；コードされたＫＲＡＳポリペプチドにおけるＧ１２Ｃアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳ遺伝子変異；並びにコードされたＰＴＥＮポリペプチドにおけるＳ５９＊及び／又はＭ１３４Ｉアミノ酸置換をもたらすＰＴＥＮ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はそれらの存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子が、表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＲＥＴ－ＢＡＩＡＰ２Ｌ１融合核酸分子である、条項２９４～２９９のいずれか一項に記載の方法。

【０９７３】
例示的な条項３０７：がんが、乳がんである、条項３０６に記載の方法。
【０９７４】
例示的な条項３０８：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＰＩ３Ｋ標的療法に対するがんの抵抗性を付与する、条項２９４～３０７のいずれか一項に記載の方法。
【０９７５】
例示的な条項３０９：方法が、個体からの試料において、コードされたＥＧＦＲポリペプチドにおけるＴ７９０Ｍ及び／又はＬ８５８Ｒアミノ酸置換をもたらすＥＧＦＲ遺伝子変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含み、ＲＥＴ融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＥＴ－ＣＣＤＣ６融合核酸分子である、条項２９４～２９９のいずれか一項に記載の方法。
【０９７６】
例示的な条項３１０：抗がん療法が、ＲＥＴ標的療法である、条項２９４～３０９のいずれか一項に記載の方法。
【０９７７】
例示的な条項３１１：ＲＥＴ標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＥＴ再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＥＴ標的療法、臨床治験において試験されているＲＥＴ再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項３１０に記載の方法。
【０９７８】
例示的な条項３１２：ＲＥＴ標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項３１０又は３１１に記載の方法。
【０９７９】
例示的な条項３１３：ＲＥＴ標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項３１０～３１２のいずれか一項に記載の方法。
【０９８０】
例示的な条項３１４：ＲＥＴ標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＥＴ特異的阻害剤である、条項３１０～３１３のいずれか一項に記載の方法。
【０９８１】
例示的な条項３１５：キナーゼ阻害剤が、ＲＥＴポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項３１２～３１４のいずれか一項に記載の方法。
【０９８２】
例示的な条項３１６：ＲＥＴ標的療法が、セルペルカチニブ、プラルセチニブ、アレクチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、又はバンデタニブのうちの１つ以上を含む、条項３１０～３１５のいずれか一項に記載の方法。
【０９８３】
例示的な条項３１７：核酸が、ＲＥＴ融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項３１１～３１６のいずれか一項に記載の方法。
【０９８４】
例示的な条項３１８：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項３１１～３１７のいずれか一項に記載の方法。
【０９８５】
例示的な条項３１９：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容

体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項３１１～３１８のいずれか一項に記載の方法。

【０９８６】

例示的な条項３２０：融合核酸分子が、表１～６のうちのいずれかに列挙されるＲＯＳ１融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。

【０９８７】

例示的な条項３２１：ＲＯＳ１融合核酸分子が、ＲＯＳ１融合ポリペプチドをコードする、条項３２０に記載の方法。

【０９８８】

例示的な条項３２２：コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、ＲＯＳ１キナーゼドメイン、又はＲＯＳ１キナーゼ活性を有するＲＯＳ１キナーゼドメインの断片を含む、条項３２１に記載の方法。

【０９８９】

例示的な条項３２３：コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、ＲＯＳ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＲＯＳ１キナーゼ活性が、構成的である、条項３２１又は３２２に記載の方法。

【０９９０】

例示的な条項３２４：コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、発がん性である、条項３２１～３２３のいずれか一項に記載の方法。

【０９９１】

例示的な条項３２５：コードされたＲＯＳ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項３２１～３２４のいずれか一項に記載の方法。

【０９９２】

例示的な条項３２６：個体からの試料において、ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異であって、任意選択的に、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらす、変異の存在の知識を取得すること、又はその存在を検出することを更に含む、条項３２０～３２５のいずれか一項に記載の方法。

【０９９３】

例示的な条項３２７：ＲＯＳ１融合核酸分子が、表２又は６に列挙されるＲＯＳ１－ＧＯＰＣ融合核酸分子であり、試料が、コードされたＰＩＫ３ＣＡポリペプチドにおけるＥ５４５Ｋアミノ酸置換をもたらすＰＩＫ３ＣＡ遺伝子変異を含む、条項３２６に記載の方法。

【０９９４】

例示的な条項３２８：融合核酸分子及び／又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、ＰＩ３Ｋ標的療法に対するがんの抵抗性を付与する、条項３２０～３２７のいずれか一項に記載の方法。

【０９９５】

例示的な条項３２９：抗がん療法が、ＲＯＳ１標的療法である、条項３２０～３２８のいずれか一項に記載の方法。

【０９９６】

例示的な条項３３０：ＲＯＳ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＲＯＳ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＲＯＳ１標的療法、臨床治験において試験されているＲＯＳ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項３２９に記載の方法。

【０９９７】

例示的な条項３３１：ＲＯＳ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項３２９又は３

３０に記載の方法。
【０９９８】
例示的な条項３３２：ＲＯＳ１標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項３２９～３３１のいずれか一項に記載の方法。
【０９９９】
例示的な条項３３３：ＲＯＳ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＲＯＳ１特異的阻害剤である、条項３２９～３３２のいずれか一項に記載の方法。
【１０００】
例示的な条項３３４：キナーゼ阻害剤が、ＲＯＳ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項３３１～３３３のいずれか一項に記載の方法。
【１００１】
例示的な条項３３５：ＲＯＳ１標的療法が、クリゾチニブ、ロルラチニブ、ＴＱ－Ｂ３１３９、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、ブリグチニブ、カボザンチニブ、セリチニブ、又はエヌトレクチニブのうちの１つ以上を含む、条項３２９～３３４のいずれか一項に記載の方法。
【１００２】
例示的な条項３３６：核酸が、ＲＯＳ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項３３０～３３５のいずれか一項に記載の方法。
【１００３】
例示的な条項３３７：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項３３０～３３６のいずれか一項に記載の方法。
【１００４】
例示的な条項３３８：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項３３０～３３７のいずれか一項に記載の方法。
【１００５】
例示的な条項３３９：融合核酸分子が、表２及び６のうちのいずれかに列挙されるＮＴＲＫ１融合核酸分子である、条項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【１００６】
例示的な条項３４０：ＮＴＲＫ１融合核酸分子が、ＮＴＲＫ１融合ポリペプチドをコードする、条項３３９に記載の方法。
【１００７】
例示的な条項３４１：コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、ＮＴＲＫ１キナーゼドメイン、又はＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有するＮＴＲＫ１キナーゼドメインの断片を含む、条項３４０に記載の方法。
【１００８】
例示的な条項３４２：コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、ＮＴＲＫ１キナーゼ活性を有し、任意選択的に、ＮＴＲＫ１キナーゼ活性が、構成的である、条項３４０又は３４１に記載の方法。
【１００９】
例示的な条項３４３：コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、発がん性である、条項３４０～３４２のいずれか一項に記載の方法。
【１０１０】
例示的な条項３４４：コードされたＮＴＲＫ１融合ポリペプチドが、がん細胞生存、血管新生、がん細胞増殖、及びそれらの任意の組み合わせを促進する、条項３４０～３４３のいずれか一項に記載の方法。

【１０１１】
例示的な条項３４５：抗がん療法が、ＮＴＲＫ１標的療法である、条項３３９～３４４のいずれか一項に記載の方法。
【１０１２】
例示的な条項３４６：ＮＴＲＫ１標的療法が、小分子阻害剤、抗体、細胞療法、核酸、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、ＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１標的療法、臨床治験において試験されているＮＴＲＫ１再編成がんのための治療、又はそれらの任意の組み合わせである、条項３４５に記載の方法。
【１０１３】
例示的な条項３４７：ＮＴＲＫ１標的療法が、キナーゼ阻害剤である、条項３４５又は３４６に記載の方法。
【１０１４】
例示的な条項３４８：ＮＴＲＫ１標的療法が、チロシンキナーゼ阻害剤である、条項３４５～３４７のいずれか一項に記載の方法。
【１０１５】
例示的な条項３４９：ＮＴＲＫ１標的療法が、マルチキナーゼ阻害剤又はＮＴＲＫ１特異的阻害剤である、条項３４５～３４８のいずれか一項に記載の方法。
【１０１６】
例示的な条項３５０：キナーゼ阻害剤が、ＮＴＲＫ１ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する、条項３４７～３４９のいずれか一項に記載の方法。
【１０１７】
例示的な条項３５１：ＮＴＲＫ１標的療法が、アルチラチニブ（ＤＣＣ－２７０１）、ＡＧ　８７９（チロホスチンＡＧ　８７９）、抗ＴｒＫ抗体、ＡＲＲＹ　９５４、ＡＲ５２３、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ベンゾトリアゾール、ＣＥＰ－２５６３、ダヌセルチブ（ＰＨＡ－７３９３５８）、エヌトレクチニブ、ＤＳ－６０５１、ＧＮＦ　５８３７、ＧＷ　４４１７５６、インデノピロロカルボアゾール１２ａ、イソチアゾール５ｎ、ラロトレクチニブ、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、セリトレクチニブ（ＬＯＸＯ－１９５）、大環状化合物、ＯＮＯ－５３９０５５６、オキシインドール３、ペグカントラチニブ（ＳＮＡ－１２０）、ＰＨＡ－８４８１２５、ＰＬＸ７４８６、ピラゾール誘導体、ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、ピリドカルバゾール、ピリドキナゾリニル、ピリドトリアゾール、ピロリジニルチオ尿素、ピロリジニル尿素、ピロロ［２；３－ｄ］ピリミジン、キナゾリニル、レポトレクチニブ（ＴＰＸ－０００５）、Ｒｏ　０８－２７５０、置換ピラゾロ［１；５ａ］ピリミジン、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、ＳＮＡ－１２５、タビレルミド、チアゾール２０ｈ、Ｆ１７７５２、カボザンチニブ（ＸＬ１８４）、メレスチニブ（ＬＹ２８０１６５３）、ベリザチニブ（ＴＳＲ－０１１）、ドビチニブ、ＯＮＯ－７５７９、又はＶＭＤ－９２８のうちの１つ以上を含む、条項３４５～３５０のいずれか一項に記載の方法。
【１０１８】
例示的な条項３５２：核酸が、ＮＴＲＫ１融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの発現を阻害する、条項３４６～３５１のいずれか一項に記載の方法。
【１０１９】
例示的な条項３５３：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、条項３４６～３５２のいずれか一項に記載の方法。
【１０２０】
例示的な条項３５４：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容

体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項３４６～３５３のいずれか一項に記載の方法。

【１０２１】

例示的な条項３５５：治療又は１つ以上の治療選択肢が、追加の抗がん療法を更に含む、条項１～９、１８、３７、３８、及び４０～３５４のいずれか一項に記載の方法。

【１０２２】

例示的な条項３５６：追加の抗がん療法が、小分子阻害剤、化学療法剤、がん免疫療法、抗体、細胞療法、核酸、手術、放射線療法、抗血管新生療法、抗ＤＮＡ修復療法、抗炎症療法、抗腫瘍剤、成長阻害剤、細胞傷害性剤、ワクチン、小分子アゴニスト、ウイルスベースの療法、抗体－薬物コンジュゲート、組換えタンパク質、融合タンパク質、自然化合物、ペプチド、標的タンパク質分解キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）、又はそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上を含む、条項３５５に記載の方法。

【１０２３】

例示的な条項３５７：細胞療法が、養子療法、Ｔ細胞ベースの療法、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞ベースの療法、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、組換えＴ細胞受容体（ＴＣＲ）Ｔ細胞療法、マクロファージベースの療法、誘導多能性幹細胞ベースの療法、Ｂ細胞ベースの療法、又は樹状細胞（ＤＣ）ベースの療法である、条項３５６に記載の方法。

【１０２４】

例示的な条項３５８：核酸が、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、又は低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）を含む、条項３５６に記載の方法。

【１０２５】

例示的な条項３５９：個体からの試料を得ることを更に含む、条項１～３５８のいずれか一項に記載の方法。

【１０２６】

例示的な条項３６０：試料が、がんから得られる、条項１～３５９のいずれか一項に記載の方法。

【１０２７】

例示的な条項３６１：試料が、組織生検試料、液体生検試料、又は正常対照を含む、条項１～３６０のいずれか一項に記載の方法。

【１０２８】

例示的な条項３６２：試料が、腫瘍生検、腫瘍検体、又は循環腫瘍細胞からのものである、条項３６１に記載の方法。

【１０２９】

例示的な条項３６３：試料が、液体生検試料であり、血液、血漿、脳脊髄液、痰、便、尿、又は唾液を含む、条項１～３６１のいずれか一項に記載の方法。

【１０３０】

例示的な条項３６４：試料が、がんからの細胞及び／又は核酸を含む、条項１～３６３のいずれか一項に記載の方法。

【１０３１】

例示的な条項３６５：試料が、がんからのｍＲＮＡ、ＤＮＡ、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、セルフリーＤＮＡ、又はセルフリーＲＮＡを含む、条項３６４に記載の方法。

【１０３２】

例示的な条項３６６：試料が、液体生検試料であり、かつ循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）を含む、条項３６３に記載の方法。

【１０３３】

例示的な条項３６７：試料が、液体生検試料であり、かつセルフリーＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）、又はそれらの任意の組み合わせを含む、条項３６

３に記載の方法。
【１０３４】
例示的な条項３６８：個体からの組織生検試料、液体生検試料、又は組織生検試料及び液体生検試料の両方において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドの知識を取得すること、又はそれを検出することを含む、条項１～３６７のいずれか一項に記載の方法。
【１０３５】
例示的な条項３６９：知識を取得することが、試料において、融合核酸分子又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することを含む、条項４～１０及び５０～３６８のいずれか一項に記載の方法。
【１０３６】
例示的な条項３７０：検出することが、切断点又は融合接合部を含む融合核酸分子の断片を検出することを含む、条項１～３、１１～４１、及び４９～３６９のいずれか一項に記載の方法。
【１０３７】
例示的な条項３７１：融合核酸分子が、試料において、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、増幅ベースのアッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応制限断片長多型（ＰＣＲ－ＲＦＬＰ）アッセイ、リアルタイムＰＣＲ、スクリーニング分析、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、スペクトル核型決定、多色ＦＩＳＨ（ｍＦＩＳＨ）、比較ゲノムハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、配列特異的プライミング（ＳＳＰ）ＰＣＲ、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、質量分析遺伝子型決定、又は配列決定のうちの１つ以上によって検出される、条項１～３、１１～４１、及び４９～３７０のいずれか一項に記載の方法。
【１０３８】
例示的な条項３７２：配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法を含み、任意選択的に、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、条項３７１に記載の方法。
【１０３９】
例示的な条項３７３：融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドを検出することが、切断点又は融合接合部を含む融合核酸分子の断片によってコードされた融合ポリペプチドの一部分を検出することを含む、条項１～３、１１～４１、及び４９～３６９のいずれか一項に記載の方法。
【１０４０】
例示的な条項３７４：融合ポリペプチドが、試料において、イムノブロッティング、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫組織化学、又は質量分析のうちの１つ以上によって検出される、条項１～３、１１～４１、４９～３６９、及び３７３のいずれか一項に記載の方法。
【１０４１】
例示的な条項３７５：方法が、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む試料における１つ以上の核酸を選択的に濃縮することを更に含み、選択的に濃縮することが、濃縮された試料を産生する、条項１～３、１１～１８、及び４２～３７２のいずれか一項に記載の方法。
【１０４２】
例示的な条項３７６：選択的に濃縮することが、（ａ）１つ以上のベイト分子を試料と組み合わせ、それによって、１つ以上のベイト分子を、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む試料における１つ以上の核酸にハイブリダイズさせ、核酸ハイブリッドを産生することと、（ｂ）核酸ハイブリッドを単離して、濃縮された試料を産生することと、を含む、条項３７５に記載の方法。
【１０４３】

例示的な条項３７７：１つ以上のベイト分子が、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列にハイブリダイズするように構成された捕捉核酸分子を含む、条項２２、２８～４１、及び３７６のいずれか一項に記載の方法。

【１０４４】

例示的な条項３７８：捕捉核酸分子が、約１０～約３０個のヌクレオチド、約５０～約１０００個のヌクレオチド、約１００～約５００個のヌクレオチド、約１００～約３００個のヌクレオチド、又は約１００～約２００個のヌクレオチドを含む、条項３７７に記載の方法。

【１０４５】

例示的な条項３７９：１つ以上のベイト分子が、アフィニティー試薬又は検出試薬にコンジュゲートしている、条項２２、２８～４１、及び３７６～３７８のいずれか一項に記載の方法。

【１０４６】

例示的な条項３８０：アフィニティー試薬が、抗体、抗体断片、若しくはビオチンであるか、又は検出試薬が、蛍光マーカーである、条項３７９に記載の方法。

【１０４７】

例示的な条項３８１：捕捉核酸分子が、ＤＮＡ、ＲＮＡ、又は混合ＤＮＡ／ＲＮＡ分子を含む、条項３７７～３８０のいずれか一項に記載の方法。

【１０４８】

例示的な条項３８２：選択的に濃縮することが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を使用して、融合核酸分子に対応するヌクレオチド配列を含む１つ以上の核酸を増幅して、濃縮された試料を産生することを含む、条項２３～２７、３０～４１、及び５０～３７５のいずれか一項に記載の方法。

【１０４９】

例示的な条項３８３：濃縮された試料を配列決定することを更に含む、条項３７５～３８２のいずれか一項に記載の方法。

【１０５０】

例示的な条項３８４：個体が、ヒトである、条項１～３８３のいずれか一項に記載の方法。

【１０５１】

例示的な条項３８５：

（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは

（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するためのプローブ又はベイトを含む、キット。

【１０５２】

例示的な条項３８６：表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を含む、核酸分子。

【１０５３】

例示的な条項３８７：条項３８６に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【１０５４】

例示的な条項３８８：条項３８７に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【１０５５】

例示的な条項３８９：表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分に特異的に結合する、抗体又は抗体断片。

【１０５６】

例示的な条項３９０：

（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分、あるいは

（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片によってコードされた融合ポリペプチド又はその一部分を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための抗体又は抗体断片を含む、キット。

【１０５７】

例示的な条項３９１：

（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは

（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための１つ以上のオリゴヌクレオチドのインビトロ使用。

【１０５８】

例示的な条項３９２：

（ｉ）表１及び３～５のうちのいずれかに列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、あるいは

（ｉｉ）表２若しくは６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片を、表２又は６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する個体からの試料において検出するための１つ以上のオリゴヌクレオチドを含む、キット。

【１０５９】

例示的な条項３９３：システムであって、

１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、

１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、を備え、１つ以上のプログラム命令が、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、

（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、

（ｂ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である、分

析することと、
（ｃ）分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている、システム。
【１０６０】
例示的な条項３９４：方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、方法が、
（ａ）１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）１つ以上のプロセッサを使用して、複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子である、分析することと、
（ｃ）１つ以上のプロセッサを使用して、分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０６１】
例示的な条項３９５：試料が、がんを有する個体からのものである、条項３９３に記載のシステム、又は条項３９４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０６２】
例示的な条項３９６：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子が、表３に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、条項３９３若しくは３９５に記載のシステム、又は条項３９４若しくは３９５に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０６３】
例示的な条項３９７：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、骨髄腫、胚細胞がん、又は芽細胞腫である、条項３９５又は３９６に記載のシステム又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０６４】
例示的な条項３９８：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、固形腫瘍である、条項３９５～３９７のいずれか一項に記載のシステム又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０６５】
例示的な条項３９９：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、血液悪性腫瘍である、条項３９５～３９７のいずれか一項に記載のシステム又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０６６】
例示的な条項４００：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、Ｂ細胞がん（多発性骨髄腫）、黒色腫、乳がん、肺がん、気管支がん、結腸直腸がん、前立腺がん、膵がん、胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ ｃａｎｃｅｒ）、卵巣がん、膀胱がん（ｕｒｉｎａｒｙ ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）

、脳がん、中枢神経系がん、末梢神経系がん、食道がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、口腔のがん、咽頭のがん、肝臓がん、腎臓がん、精巣がん、胆道がん、小腸がん、虫垂がん、唾液腺がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｇｌａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ）、副腎がん、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織のがん、腺がん、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、結腸がん、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、真性多血症、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、軟部組織肉腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、髄様がん、気管支原性肺がん、腎細胞がん、肝細胞腫、胆管がん、絨毛がん、精上皮腫、胚性がん腫、ウィルムス腫瘍、膀胱がん（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、上皮がん、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、肝細胞がん、甲状腺がん（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｃａｎｃｅｒ）、胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、頭頸部がん、小細胞がん、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、好酸球増加症候群、全身性肥満細胞症、家族性過好酸球増加症、慢性好酸球性白血病、神経内分泌がん、又はカルチノイド腫瘍である、条項３９５～３９７のいずれか一項に記載のシステム又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【１０６７】

例示的な条項４０１：融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、虫垂腺がん、膀胱腺がん、膀胱尿路上皮（移行上皮）がん、特定不能ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、ＮＯＳ乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、浸潤性乳管がん（ＩＤＣ）、乳房浸潤性小葉がん（ＩＬＣ）、子宮頸部扁平上皮がん（ＳＣＣ）、結腸腺がん（ＣＲＣ）、食道腺がん、ＮＯＳ食道がん、食道扁平上皮がん（ＳＣＣ）、眼球内黒色腫、胆嚢腺がん、胃食道接合部腺がん、肝内胆管がん、ＮＯＳ腎臓がん、肝臓肝細胞がん（ＨＣＣ）、ＮＯＳ肺がん、肺腺がん、肺大細胞がん、ＮＯＳ肺非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、肺未分化小細胞がん、肺扁平上皮がん（ＳＣＣ）、ＮＯＳ卵巣がん、ＮＯＳ膵がん、膵管腺がん、膵胆管がん、ＮＯＳ前立腺がん、前立腺腺房腺がん、前立腺管腺がん、直腸腺がん（ＣＲＣ）、皮膚黒色腫、小腸腺がん、ＮＯＳ軟部組織肉腫、ＮＯＳ胃腺がん、ＮＯＳ原発不明がん、原発不明腺がん、ＮＯＳ原発不明がん腫（ＣＵＰ）、原発不明神経内分泌腫瘍、原発不明扁平上皮がん（ＳＣＣ）、又はＮＯＳ子宮内膜腺がんである、条項３９５～３９７のいずれか一項に記載のシステム又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【１０６８】

例示的な条項４０２：

（ａ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表４に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであるか、又は

（ｂ）融合核酸分子が、表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんであり、融合核酸分子が、表５に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／若しくは切断点２を含む

か、若しくはそれらからもたらされる、条項３９５～３９７のいずれか一項に記載のシステム又は非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【１０６９】

例示的な条項４０３：システムであって、
１つ以上のプログラム命令を記憶するように構成されたメモリと、
１つ以上のプログラム命令を実行するように構成された１つ以上のプロセッサと、を備え、１つ以上のプログラム命令が、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、
（ａ）１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、がんを有する個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、分析することと、
（ｃ）分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を行うように構成されている、システム。

【１０７０】

例示的な条項４０４：方法を実行するための１つ以上のコンピュータプロセッサによって実行可能な１つ以上のプログラムを含む非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、方法が、
（ａ）１つ以上のプロセッサを使用して、１つ以上の核酸分子の複数の配列リードを得ることであって、１つ以上の核酸分子が、がんを有する個体から得られた試料に由来する、得ることと、
（ｂ）１つ以上のプロセッサを使用して、複数の配列リードを融合核酸分子の存在について分析することであって、融合核酸分子が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子であり、がんが、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんである、分析することと、
（ｃ）１つ以上のプロセッサを使用して、分析に基づいて、試料において融合核酸分子を検出することと、を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【１０７１】

例示的な条項４０５：融合核酸分子が、表６に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応する切断点１及び／又は切断点２を含むか、又はそれらからもたらされる、条項４０３に記載のシステム、又は条項４０４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【１０７２】

例示的な条項４０６：複数の配列リードが、配列決定によって得られ、任意選択的に、配列決定が、超並列配列決定（ＭＰＳ）技法、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、全エクソーム配列決定、標的配列決定、直接配列決定、又はサンガー配列決定技法の使用を含み、任意選択的に、超並列配列決定技法が、次世代配列決定（ＮＧＳ）を含む、条項３９３、３９５～４０３、及び４０５のいずれか一項に記載のシステム、又は条項３９４～４０２、４０４、及び４０５のいずれか一項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【１０７３】

例示的な条項４０７：１つ以上のプログラム命令が、１つ以上のプロセッサによって実行されたときに、検出に少なくとも部分的に基づいて、試料についてのゲノムプロファイルを生成するように更に構成されている、条項３９３、３９５～４０３、４０５、及び４０６のいずれか一項に記載のシステム。

【１０７４】
例示的な条項４０８：方法が、検出に少なくとも部分的に基づいて、試料についてのゲノムプロファイルを生成することを更に含む、条項３９４～４０２及び４０４～４０６のいずれか一項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０７５】
例示的な条項４０９：個体が、ゲノムプロファイルに少なくとも部分的に基づく治療を投与される、条項４０７に記載のシステム、又は条項４０８に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０７６】
例示的な条項４１０：ゲノムプロファイルが、包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）試験、遺伝子発現プロファイリング試験、がんホットスポットパネル試験、ＤＮＡメチル化試験、ＤＮＡ断片化試験、ＲＮＡ断片化試験、又はそれらの任意の組み合わせからの結果を更に含む、条項４０７若しくは４０９に記載のシステム、又は条項４０８若しくは４０９に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０７７】
例示的な条項４１１：ゲノムプロファイルが、核酸配列決定ベースの試験からの結果を更に含む、条項４０７、４０９、及び４１０のいずれか一項に記載のシステム、又は条項４０８～４１０のいずれか一項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【１０７８】
例示的な条項４１２：がんを治療する又はその進行を遅らせる方法における使用のための抗がん療法であって、方法が、個体に抗がん療法を投与することを含み、
（ａ）表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出されるか、あるいは
（ｂ）表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出され、個体が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する、抗がん療法。
【１０７９】
例示的な条項４１３：がんを治療する又はその進行を遅らせるための医薬の製造における使用のための抗がん療法であって、医薬が、個体に投与され、
（ａ）表１に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出されるか、あるいは
（ｂ）表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、若しくはＲＯＳ１融合核酸分子、又は切断点若しくは融合接合部を含むその断片、又は融合核酸分子によってコードされた融合ポリペプチドが、個体から得られた試料において検出され、個体が、表２に列挙されるＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、又はＲＯＳ１融合核酸分子に対応するがんを有する、抗がん療法。
【１０８０】
本明細書に記載の本発明の方法ステップは、異なる意味が明示的に提供されるか、又は文脈から明らかでない限り、１つ以上の他の当事者又は事業体にステップを実行させる任意の好適な方法を含むことを意図している。そのような当事者又は事業体は、他の当事者

又は事業体の指示又は管理下にある必要はなく、特定の管轄区域内に位置する必要はない。したがって、例えば、「第１の数を第２の数に足す」という記述又は列挙は、１つ以上の当事者又は事業体に２つの数を一緒に加えさせることを含む。例えば、人Ｘが人Ｙと対等な取引を行って、２つの数を足し、人Ｙが実際に２つの数を足した場合、人Ｘ及び人Ｙの両者は、人Ｙが、実際に数を足したという事実によって、人Ｘが、人Ｙに数を加えさせたという事実によって、示されたステップを実行する。更に、人Ｘが米国内に位置し、人Ｙが米国外に位置する場合、方法は、人Ｘがステップを実行させることに関与することによって米国において実行される。

【１０８１】

本明細書で説明される様々な実施形態の説明で使用される用語は、特定の実施形態を説明することだけを目的としており、限定することを意図していない。説明される様々な実施形態及び添付の特許請求の範囲の説明で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、複数形も含むことを意図している。本明細書で使用される「及び／ま又は」という用語は、関連する列挙された項目のうち１つ以上のあらゆる可能な組み合わせを指し、包含することも理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び／又は「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、記載された特徴、整数、ステップ、操作、要素、及び／又は成分の存在を明示するが、１つ以上の他の特徴、整数、ステップ、操作、要素、成分、及び／又はそれらの群の存在又は追加を排除しないことが更に理解されるであろう。

【１０８２】

本明細書は、当業者が本発明を実施することが可能なほど十分なものであると考えられる。本明細書に示され、記載されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の記載から当業者には明らかなものとなり、添付の特許請求の範囲に入る。本明細書で引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。参照により援用される参考文献が本開示と矛盾する限り、本開示が優先するものとする。

【実施例】

【１０８３】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されるであろう。しかしながら、それらは本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書に記載された例及び実施形態は、例示のみを目的としており、それに照らして様々な修正又は変更が当業者に提案され、本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれることが理解される。

【１０８４】

実施例１：多様な範囲のがんタイプからの循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）において検出されたキナーゼ融合

キナーゼ融合は、重要なクラスの標的可能な発がん性ドライバーバリアントであり、また、標的療法に対する獲得抵抗性（ＡＲ）を媒介することができる。キナーゼ融合は、ハイブリッド捕捉ＤＮＡ配列決定を使用して検出可能であるが、循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）において検出することが困難であり得る。この実施例において、ｃｔＤＮＡの次世代配列決定（ＮＧＳ）を使用して、キナーゼ融合の汎がんランドスケープを特徴付けた。

【１０８５】

方法

ハイブリッド捕捉ベースのＮＧＳを、臨床ケアの経過において４０５，８４７人の患者から前向きに収集されたホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍組織又は血液／血漿試料（すなわち、それぞれ、組織生検又は液体生検）において実行した。腫瘍組織試料について、ＤＮＡを、ＦＦＰＥ検体から抽出し、ＮＧＳを、ハイブリダイゼーション捕捉アダプター連結ベースのライブラリによって、最大３２４個のがん関連遺伝子の全てのコードエクソン及び選択されたイントロンについて高い均一のカバレッジ（５００×超）

まで実行した（例えば、Ｆｒａｍｐｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１３）Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ，３１：１０２３－１０３１を参照されたい）。ｃｔＤＮＡのＮＧＳを、血漿から抽出された２０ｎｇ以上のｃｔＤＮＡにおいて実行して、適応した配列決定ライブラリを作成し、その後、ハイブリッド捕捉及び試料多重配列決定を、最大３２４個の遺伝子について６，０００×超の固有エクソンカバレッジ深度中央値まで行った（例えば、Ｃｌａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．（２０１８）Ｊ　Ｍｏｌ　Ｄｉａｇｎ　２０：６８６－７０２；Ｗｏｏｄｈｏｕｓｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０２０）ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　１５：ｅ０２３７８０２を参照されたい）。塩基置換、短い挿入及び欠失（インデル）、コピー数変化、及び再編成を評価した。発がん性融合に関与する１６個のキナーゼ（ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１／２／３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１／２／３、ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１）の全てのエクソン及び選択されたイントロンを配列決定して、融合を捕捉した。

【１０８６】

血漿セルフリーＤＮＡにおけるｃｔＤＮＡ画分を、２つの相補的方法を使用して推定した。ｃｔＤＮＡ画分が十分であるときに、腫瘍画分（ＴＦ）推定値を、所与の試料についてのゲノムにわたるカバレッジにおける観察された偏差を組み込んだ腫瘍異数性の尺度に基づいて計算した。このメトリックについての計算値を、明確に定義されたＴＦを有する試料に基づいて訓練セットに対して較正して、ＴＦの推定値が生成した。ｃｔＤＮＡ含有量がより低いときに、最大体細胞アレル頻度（ＭＳＡＦ）を、ある特定のコモン及びレア生殖系列バリアントを除いて、全ての既知の体細胞塩基置換、高い可能性がある体細胞塩基置換、及び意義不明のバリアント（ＶＵＳ）塩基置換についてのアレル画分を計算することによって決定した。推定ｃｔＤＮＡ画分は、入手可能なときにＴＦ推定値に基づき、推定ｃｔＤＮＡ画分を、腫瘍異数性の欠如が情報価値のあるＴＦ推定値を返す能力を制限したときにＭＳＡＦから生成した。

【１０８７】

フィッシャー正確確率検定を使用して、カテゴリー関係の有意性を評価し、ベンジャミン－ホッホバーグ手順を使用して、偽発見率について制御した。連続変数間の差を、マン－ホイットニーＵ検定によって評価した。

【１０８８】

ｃｔＤＮＡバリアントの証拠を有さない液体生検結果を、本明細書に記載される研究から除外した。

【１０８９】

融合産物が、標的がん遺伝子（ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＦＧＦＲ１／２／３、ＭＥＴ、ＮＴＲＫ１／２／３、ＰＤＧＦＲＡ／Ｂ、ＲＡＦ１、ＲＥＴ、及びＲＯＳ１）の完全キナーゼドメインを含み、予測されたキメラタンパク質が、Ｎ末端及びＣ末端の両方を含む場合、検出されたキナーゼ融合を、本明細書に記載される研究において考慮した。

【１０９０】

結果

３６，９１６個の血漿試料のうち、３２，４９２個（８８％）が、検出可能なｃｔＤＮＡを有した。全体的に、これらの試料のうちの５７１個（１．８％）が、ｃｔＤＮＡにおいて検出されたキナーゼ融合を特徴とした（循環腫瘍ＤＮＡについての血液ベースのアッセイ［ＢＢＡＣＴＤ］を使用して１３１個、血液ベースの液体生検アッセイ＃１［ＢＢＬＢ１］を使用して２０３個、血液ベースの液体生検アッセイ＃２［ＢＢＬＢ２］を使用して２３７個；表７及び１０）。胆管がん試料は、最も高いキナーゼ融合頻度（４．２％）を示し、膀胱がん（３．６％）及び非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ、３．１％）が続いた（図１Ａ及び表８）。２９６件のＮＳＣＬＣ症例において検出された２９７個の融合のうち、最も頻繁に再編成されたキナーゼは、ＡＬＫ（１７１、５８％）、ＲＥＴ（５４、１８％）、及びＲＯＳ１（３８、１３％）であった（図１Ｂ）。胆管がんにおいて、ＦＧＦＲ２（８５％、２８／３３）が、最も一般に再編成されたキナーゼであり、膀胱がんにおい

て、ＦＧＦＲ３が、最も一般に再編成されたキナーゼであった（９２％、１２／１３）（図１Ｂ）。

【１０９１】

ＮＳＣＬＣにおいて、キナーゼ融合は、多様なパートナーを含み、ＥＭＬ４－ＡＬＫ（ｎ＝１５９）、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ（ｎ＝３４）、及びＣＤ７４－ＲＯＳ１（ｎ＝２２）を最も一般に含み、膀胱がんにおいて、ＦＧＦＲ３が、ＴＡＣＣ３と排他的にパートナーになった（図２Ａ）。胆管がんにおいて、ＦＧＦＲ２が、ＢＩＣＣ１（ｎ＝８）と最も一般に融合した（図２Ａ）。ＥＭＬ４－ＡＬＫを含むＡＬＫ融合は、多数の腫瘍タイプにおいて特定されている（例えば、Ｌｉｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｎａｔ Ｍｅｄ １８：３８２－３８４、Ｐｅｒｏｔ ｅｔ ａｌ．（２０１４）ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ９：ｅ８７１７０、Ｄｅｂｅｌｅｎｋｏ ｅｔ ａｌ．（２０１１）Ｍｏｄ Ｐａｔｈｏｌ ２４：４３０－４４２、Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．（２００９）Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ７：１４６６－１４７６を参照されたい）。表９に示されるように、ＡＬＫ融合陽性症例の９．６％（２０／２０９）が、非肺であり、ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を有する１件の胆管がん症例を含んだ。２１０個のＡＬＫ融合のうち、１８８個（９０％）が、イントロン１９における切断点を有して発生した。切断点はまた、エクソン２０（４．８％）、イントロン１８（１．９％）、エクソン１９（１．９％）において観察された（図２Ｂ）。

【１０９２】

ＮＳＣＬＣを有する患者（ｎ＝２９６）からのｃｔＤＮＡ試料において検出された１６個のキナーゼ融合の頻度を、一致する疾患オントロジーを有する患者の組織において検出された同じ融合の頻度と比較した。いくつかのキナーゼについて、キナーゼ融合の全体的な発生率は、組織試料において、ｃｔＤＮＡ試料における発生率と比較してわずかに上昇し、いくつかのキナーゼは、ＡＬＫ（２．４％対１．８％、ｐ＝０．００３）、ＲＥＴ（０．８３％対０．５６％、ｐ＝０．０２）、ＢＲＡＦ（０．１４％対０．０３％、ｐ＝０．０２）、及びＮＴＲＫ１（０．０７％対０％、ｐ＝０．０２）を含んだ（図３）。これは、アッセイバージョン間のイントロンベイティングにおける差に部分的に起因し得る。この実施例において使用されたｃｔＤＮＡアッセイは、９つの遺伝子（ＡＬＫ、ＲＥＴ、ＲＯＳ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＥＧＦＲ、ＮＴＲＫ１、ＮＴＲＫ２、及びＰＤＧＦＲＡ）についてのイントロンベイティングを含んだことにより、他のイントロン、又はイントロンベイティングを有さない関与する遺伝子における非標準切断点を有する再編成が過小評価され得る。

【表８－１】

表７：様々ながんタイプにおけるｃｔＤＮＡにおいて特定されたキナーゼ融合

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
ALK-AGAP1	前立腺腺房腺がん
ALK-ARHGEF7	食道がん(特定不能:NOS)
ALK-BRE	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
ALK-EML4	肺腺がん
	肺腺扁平上皮がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	結腸腺がん(結腸直腸がん:CRC)
	肝内胆管がん
	肺扁平上皮がん(SCC)
	結腸直腸(CRC)(NOS)
	肺(NOS)
	原発不明がん腫(原発不明のがん腫:CUP)(NOS)
	乳腺がん(NOS)
	乳房(NOS)
ALK-EPS8	肺腺がん
ALK-GCC2	肺扁平上皮がん(SCC)
ALK-GPR113	前立腺腺房腺がん
ALK-HDAC9	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
ALK-HIP1	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	肺腺がん
ALK-KANK1	膵臓(NOS)
ALK-KIF5B	肺(NOS)
ALK-KLC1	原発不明腺がん
ALK-MIPOL1	結腸腺がん(CRC)
ALK-PELI1	乳房(NOS)
ALK-PPFIBP1	原発不明(NOS)
ALK-SLC39A10	乳房(NOS)
ALK-PLEKHA7	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
ALK-STRN	肺腺がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	結腸腺がん(CRC)
ALK-TFG	乳腺がん(NOS)
ALK-TPM3	軟部組織肉腫未分化
	膵管腺がん
ALK-VKORC1L1	肺(NOS)
ALK-SORBS1	肺腺がん
ALK-SPINK5	前立腺(NOS)
BRAF-AGK	前立腺(NOS)
BRAF-AKAP9	結腸腺がん(CRC)
BRAF-ARMC10	食道腺がん
BRAF-CCDC88C	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
BRAF-COBLL1	膵管腺がん

【表８－２】

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
BRAF-CREB3L2	前立腺(NOS)
BRAF-CUL1	膵管腺がん
BRAF-CUX1	膵臓(NOS)
BRAF-DENND2A	結腸腺がん(CRC)
BRAF-DLC1	結腸腺がん(CRC)
BRAF-GOLGA3	結腸腺がん(CRC)
BRAF-JHDM1D	前立腺腺房腺がん
BRAF-KIAA1549	前立腺腺房腺がん
	乳腺がん(NOS)
	前立腺(NOS)
	皮膚黒色腫
BRAF-MKRN1	直腸腺がん(CRC)
BRAF-MSI2	乳房(NOS)
BRAF-NRF1	結腸腺がん(CRC)
BRAF-SLC45A3	前立腺腺房腺がん
	前立腺(NOS)
BRAF-SND1	前立腺腺房腺がん
	前立腺(NOS)
	前立腺導管腺がん
	膵臓(NOS)
	結腸腺がん(CRC)
BRAF-TNS3	軟部組織肉腫(NOS)
BRAF-TRIM24	肺腺がん
	直腸腺がん(CRC)
BRAF-ZC3HAV1	結腸腺がん(CRC)
BRAF-ZNF277	肺腺がん
BRAF-DOCK4	前立腺腺房腺がん
EGFR-SEPT14	結腸腺がん(CRC)
EGFR-ABCB1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
EGFR-PDE7A	結腸腺がん(CRC)
EGFR-EZH2	肺腺がん
EGFR-FLJ45974	結腸腺がん(CRC)
EGFR-ZNF479	肺腺がん
ERBB2-FBXL20	子宮内膜腺がん(NOS)
ERBB2-GRB7	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
ERBB2-IKZF3	乳房(NOS)
ERBB2-MSI2	胃食道接合部腺がん
ERBB2-RANBP10	膵管腺がん
ERBB2-SEC14L1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
ERBB2-WIPF2	卵巣(NOS)
ERBB2-GRB7	乳房(NOS)
ERBB2-PPP1R1B	結腸腺がん(CRC)

【表８－３】

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
ERBB2-PRKCA	乳腺がん(NOS)
FGFR1-ADAM32	乳房(NOS)
FGFR1-ADAM18	子宮頸部扁平上皮がん(SCC)
FGFR1-BAG4	乳房(NOS)
	結腸腺がん(CRC)
FGFR1-SLC12A8	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
FGFR1-TACC1	乳房浸潤性小葉がん(ILC)
	乳腺がん(NOS)
FGFR2-AARSD1	肝内胆管がん
FGFR2-APIP	肺大細胞がん
FGFR2-ARMS2	胃腺がん(NOS)
FGFR2-ATE1	乳腺がん(NOS)
	胃腺がん(NOS)
FGFR2-ATF7	乳房(NOS)
FGFR2-BAIAP2L1	食道扁平上皮がん(SCC)
FGFR2-BICC1	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
	肝内胆管がん
	肝細胞がん(HCC)
	膵胆がん
	肺腺がん
FGFR2-CCAR1	肝内胆管がん
FGFR2-CCDC6	乳房(NOS)
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
FGFR2-CCSER2	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
FGFR2-CGNL1	肝内胆管がん
FGFR2-CTNNA3	肝内胆管がん
FGFR2-EBF1	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
FGFR2-ERC1	肝外胆管がん
FGFR2-FANK1	胃腺がん(NOS)
FGFR2-CAMK2G	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
FGFR2-FLJ40288	胃食道接合部腺がん
FGFR2-GUCY2D	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
FGFR2-IQGAP2	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
FGFR2-PAWR	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
	原発不明腺がん
FGFR2-TFEC	前立腺(NOS)
FGFR2-FLNB	膵胆がん
	肝内胆管がん
FGFR2-FOXP1	卵巣(NOS)
FGFR2-GRB2	肝内胆管がん
	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
FGFR2-IKZF2	肝内胆管がん

【表８－４】

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
FGFR2-KCTD1	肝内胆管がん
FGFR2-KHDRBS1	肝内胆管がん
FGFR2-KIAA1217	胆嚢腺がん
	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
FGFR2-KIAA1598	肺腺がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
FGFR2-MACF1	膵胆がん
FGFR2-MYH9	原発不明腺がん
FGFR2-MYOZ1	卵巣(NOS)
FGFR2-NOL4	肝内胆管がん
FGFR2-NRAP	乳房(NOS)
	肺扁平上皮がん(SCC)
FGFR2-NRBF2	肝内胆管がん
FGFR2-PCDH15	前立腺(NOS)
FGFR2-PRKAR1A	肝内胆管がん
FGFR2-PRRC2A	乳腺がん(NOS)
FGFR2-RABGAP1	原発不明腺がん
FGFR2-RBM20	乳腺がん(NOS)
FGFR2-SCIN	乳房(NOS)
FGFR2-SORBS1	肝内胆管がん
FGFR2-SPICE1	肝内胆管がん
FGFR2-STAU1	肝内胆管がん
FGFR2-STK4	結腸腺がん(CRC)
FGFR2-TACC2	肝内胆管がん
	膵胆がん
	原発不明腺がん
	肺小細胞未分化がん
	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
	結腸腺がん(CRC)
FGFR2-TIFA	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
FGFR2-TLK1	乳腺がん(NOS)
FGFR2-TRIM54	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
FGFR2-TRIM8	肝内胆管がん
FGFR2-VTI1A	胃腺がん(NOS)
FGFR2-WAC	肺腺がん
FGFR2-WARS	肝内胆管がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
FGFR2-ZMYM4	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
FGFR3-ADD1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
FGFR3-CCT5	乳房(NOS)
FGFR3-CNOT4	乳腺がん(NOS)
FGFR3-IGH	膵臓(NOS)
FGFR3-TACC3	膀胱尿路上皮(移行細胞)がん

【表８－５】

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
	子宮頸部扁平上皮がん(SCC)
	食道腺がん
	肺腺がん
	小腸腺がん
	肝外胆管がん
	結腸直腸(CRC)(NOS)
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	乳房(NOS)
	膀胱がん(NOS)
	前立腺腺房腺がん
	肺扁平上皮がん(SCC)
	結腸腺がん(CRC)
	前立腺(NOS)
	子宮頸部腺がん
	原発不明扁平上皮がん(SCC)
	乳房浸潤性小葉がん(ILC)眼球内黒色腫
	頭頸部(NOS)
	膀胱腺がん
	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
	肺小細胞未分化がん
	結腸直腸(CRC)(NOS)
	頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)
	乳腺がん(NOS)
	肝内胆管がん
	腎臓(NOS)
FGFR3-TNIP2	肺(NOS)
FGFR3-WHSC1	前立腺腺房腺がん
FOXP1-FGFR2	卵巣(NOS)
MET-CAPZA2	肝内胆管がん
	結腸腺がん(CRC)
MET-LDHA	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
MET-CNTNAP2	結腸腺がん(CRC)
MET-HBP1	前立腺(NOS)
MET-SPECC1L	肺腺がん
MET-SNRNP70	結腸腺がん(CRC)
MET-ST7	結腸腺がん(CRC)
	皮膚黒色腫
NTRK1-MEF2D	前立腺(NOS)
NTRK3-ETV6	甲状腺がん
RAD51-BRAF	前立腺腺房腺がん
RAF1-POC1A	前立腺腺房腺がん
RAF1-SYN2	結腸腺がん(CRC)
RAF1-ZFYVE20	前立腺腺房腺がん

【表８－６】

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
RAF1-TRAK1	結腸腺がん(CRC)
RET-ADCY1	乳腺がん(NOS)
RET-BAIAP2L1	乳房(NOS)
RET-CSGALNACT2	食道扁平上皮がん(SCC)
RET-GPHN	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
RET-NCOA4	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	結腸腺がん(CRC)
	膀胱尿路上皮(移行細胞)がん
	乳房(NOS)
	肺腺がん
	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
	原発不明腺がん
RET-NPY4R	結腸腺がん(CRC)
RET-PAWR	前立腺(NOS)
RET-RASGEF1A	結腸腺がん(CRC)
RET-ALOX5	前立腺腺房腺がん
RET-ARID5B	前立腺(NOS)
RET-CCDC6	肺腺がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	結腸腺がん(CRC)
	直腸腺がん(CRC)
RET-DHX32	肺腺がん
RET-ERC1	軟部組織肉腫(NOS)
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
RET-KIAA1217	結腸腺がん(CRC)
	食道腺がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
RET-KIAA1468	肺(NOS)
RET-KIF5B	肺腺がん
	肺(NOS) 肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	乳房(NOS)
	肺扁平上皮がん(SCC)
	原発不明腺がん
RET-PDE5A	肝内胆管がん
RET-TRIM24	肺腺がん
RET-VCL	肺腺がん
RET-ZNF365	肺(NOS)
ROS1-ABR	原発不明神経内分泌腫瘍
ROS1-ASCC3	乳房(NOS)
ROS1-CD74	肺腺がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
ROS1-ELOVL4	前立腺(NOS)

【表８－７】

キナーゼ融合	がんﾀｲﾌﾟ
ROS1-QKI	肺腺がん
ROS1-REV3L	前立腺腺房腺がん
ROS1-DCBLD1	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
ROS1-EZR	肺腺がん
	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
	肺(NOS)
	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
ROS1-GOPC	結腸腺がん(CRC)
	虫垂腺がん
	卵巣漿液性がん
	肝細胞がん(HCC) 直腸腺がん(CRC)
	原発不明神経内分泌腫瘍
	乳房浸潤性乳管がん(IDC)
	黒色腫
ROS1-MED23	原発不明がん腫(CUP)(NOS)
ROS1-MSN	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
ROS1-MYO5C	肺腺がん
ROS1-SLC30A8	肺腺がん
ROS1-SLC38A11	前立腺(NOS)
ROS1-TLN1	肺非小細胞肺がん(NSCLC)(NOS)
ROS1-SLC26A2	肺腺がん
ROS1-SYNGR1	肺腺がん
ROS1-TPD52L1	前立腺腺房腺がん
ROS1-TRPC6	前立腺腺房腺がん

【表９】

表８：本明細書に記載される研究における患者の臨床ゲノム特徴

	全てのctDNA症例	NSCLC	乳房	CRC	CUP	胆管がん	他のがんタイプ
総症例	36,916	10,754	5,148	2,742	1,918	901	15,453
年齢中央値(年数)	68	70	64	63	69	67	69
性別(M:F)	50%:50%	47%:53%	0.84%:99%	57%:43%	50%:50%	50%:50%	66%:34%
ctDNA画分中央値	1.6%	1.5%	2.2%	3.3%	1.6%	0.96%	1.5%
0個超のctDNA画分を有する症例(%)	32,492(88%)	9,604(89%)	4,617(90%)	2,471(90%)	1,667(87%)	767(85%)	13,366(86%)
1つ以上のGAを有する症例(%)	30,348(93%)	8,907(93%)	4,413(96%)	2,388(97%)	1,569(94%)	702(92%)	12,369(93%)
Avg GA/症例	3.3	3.0	3.8	4.2	3.1	2.9	3.2
融合陽性症例	571(1.8%)	296(3.1%)	44(0.95%)	37(1.5%)	29(1.7%)	32(4.2%)	133(1.0%)
GA:ゲノム変化;Avg:平均;NSCLC:非小細胞肺がん;CRC:結腸直腸がん;CUP:原発不明のがん腫。							

【表１０】

表９：肺がん以外のがんタイプからのｃｔＤＮＡにおいて検出されたＡＬＫ融合

検体	疾患	ALK融合
1	乳房	EML4-ALK
2	乳房	EML4-ALK
3	乳房	PELI1-ALK
4	乳房	SLC39A10-ALK
5	乳房	TFG-ALK
6	胆管がん	EML4-ALK
7	CRC	EML4-ALK
8	CRC	EML4-ALK
9	CRC	EML4-ALK
10	CRC	EML4-ALK
11	CRC	EML4-ALK
12	CRC	MIPOL1-ALK
13	CRC	STRN-ALK
14	食道	ARHGEF7-ALK
15	膵臓	ALK-TPM3
16	膵臓	KANK1-ALK
17	前立腺	AGAP1-ALK
18	前立腺	ALK-SPINK5
19	前立腺	GPR113-ALK
20	肉腫	TPM3-ALK
CRC:結腸直腸。		

【１０９３】

結論

この実施例に記載される結果は、ｃｔＤＮＡアッセイが、がんタイプにわたる標的可能なキナーゼ融合を確実に特定したことを示す。したがって、ｃｔＤＮＡのゲノムプロファ

イリングは、原発性腫瘍の分子ドライバーを定義するために、かつ療法に対する獲得抵抗性（ＡＲ）の機構を検出するために使用され得る。

【１０９４】

ｃｔＤＮＡの分析は、非常に多様な融合パートナーを特定し、これは、多様なキナーゼ融合をｃｔＤＮＡにおけるＤＮＡ配列決定で検出する能力を強調した。加えて、多様なキナーゼ融合が、これらが一般に見出されないいくつかの腫瘍タイプにおいて検出され、したがって、これは、まれながんドライバーを、例えば、ｃｔＤＮＡにおけるキナーゼ融合のプロファイリングによって特定するためのゲノムプロファイリングの重要性を実証した。重要なことに、標的療法への応答が、キナーゼ融合をこれらが以前に観察されていない腫瘍タイプにおいて有する患者において実証されており、これは、一部のキナーゼ融合が汎腫瘍適応症について評価され得ることを示唆する（例えば、Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ　２２：７６８－７７３、Ｓｉｎｇｈｉ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）Ｊ　Ｎａｔｌ　Ｃｏｍｐｒ　Ｃａｎｃ　Ｎｅｔｗ　１５：５５５－５６２、Ｒｏｓｓ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ　２２：１４４４－１４５０を参照されたい）。

【１０９５】

実施例２：同じ患者からの組織及び液体生検検体において特定されたキナーゼ融合についての高い一致

この実施例は、ｃｔＤＮＡ及び組織生検において特定されたキナーゼ融合間の一致を決定するために使用された分析の結果を記載する。

【１０９６】

方法

ハイブリッド捕捉ベースのＮＧＳを、ＦＦＰＥ腫瘍組織又は血液試料において、実施例１に記載されるように実行した。

【１０９７】

キナーゼ融合一致分析のために、同じ疾患における（循環腫瘍ＤＮＡについての血液ベースのアッセイ［ＢＢＡＣＴＤ］、血液ベースの液体生検アッセイ＃１［ＢＢＬＢ１］、又は同じ疾患における血液ベースの液体生検アッセイ＃２［ＢＢＬＢ２］を使用する；表１０）少なくとも１つの腫瘍ＮＧＳ結果及び少なくとも１つの液体生検ＮＧＳ結果を有する患者を特定し、両方は、十分な腫瘍含有量及びカバレッジを有した。組織アッセイでカバーされた遺伝子及びエクソン、並びに液体アッセイにおける同じエクソン及び遺伝子を含む融合のみを、一致分析に含めた。１つ超の液体検体が一致分析のために入手可能である患者について、最も高い推定ｃｔＤＮＡ画分を有する液体試料を選択した。１つ超の組織検体が入手可能である患者について、液体検体の収集の時間の最も近くに収集された組織検体を選択した。また、提出された病理学レポートのマニュアル再調査を実行して、患者治療歴を、入手可能な場合、収集した。

【１０９８】

組織及び液体生検間のキナーゼ融合検出の感度のために、陽性一致率（ＰＰＡ）を、組織包括的ゲノムプロファイリング（ＣＧＰ）を参照として使用して、真陽性／真陽性＋偽陰性として計算した。陰性一致率（ＮＰＡ）を、真陰性／真陰性＋偽陽性として計算した。

【表１１】

表１０：この研究に含まれた液体生検ＮＧＳアッセイ

	血液ベースの液体生検アッセイ#1(BBLB1)[a]	血液ベースの液体生検アッセイ#2(BBLB2)	循環腫瘍DNAについての血液ベースのアッセイ(BBACTD)[b]
検体	末梢全血	末梢全血	末梢全血
腫瘍タイプ	全ての固形腫瘍	全ての固形腫瘍	全ての固形腫瘍
アッセイされた遺伝子の数	324	70	62
融合/REについて調べられた遺伝子の数	324	7	6
ゲノムカバレッジ	0.8Mb	0.14Mb	0.14Mb
シーケンサー	NovaSeq 6000	HiSeq	HiSeq
特定されたバリアントタイプ/バイオマーカー	SV、CNA、RE、bTMB、MSI-高	SV、CNA、RE、MSI-高	SV、CNA、RE

SV:短いバリアント点変異及び挿入/欠失;CNA:コピー数変化;RE:再編成;bTMB:血液腫瘍遺伝子変異量;MSI:マイクロサテライト不安定性。
[a]例えば、Woodhouse et al.,PLoS One.2020;15(9):e0237802を参照されたい。
[b]例えば、Clark et al.,J Mol Diagn.2018;20(5):686-702を参照されたい。

【１０９９】

結果

ｃｔＤＮＡの液体生検配列決定が組織試料において特定されたキナーゼ融合をどの程度精密に再現したかを決定するために、組織及び液体結果の両方が入手可能であり、結果において、少なくとも１つの試料がキナーゼ融合を保有した１６９件の症例を調査した（図４）。組織において検出された融合を有する１３７件の症例のうち、融合はまた、９６件の症例におけるｃｔＤＮＡにおいて検出された（ＰＰＡ＝７０％）。

【１１００】

ＡＬＫ及びＲＥＴ融合検出についての感度は、それぞれ、７３％及び７１％であった。図５及び表１１を参照されたい。

【１１０１】

ＲＯＳ１融合は、歴史的に、ｃｔＤＮＡにおいて検出することが困難であったが、この分析において、組織試料において特定された１３個のＲＯＳ１融合のうちの１０個はまた、液体生検において検出された。加えて、組織試料において特定された５つのＲＯＳ１融合のうちの５つはまた、液体生検において検出され、１％超の推定ｃｔＤＮＡ画分を有した。

【１１０２】

可変ｃｔＤＮＡシェッドは、ｃｔＤＮＡ遺伝子型決定の感度に影響することが既知であるため（例えば、Ｂｉｅｇ－Ｂｏｕｒｎｅ ｅｔ ａｌ．（２０２０）Ｍｏｌ Ｏｎｃｏｌ １４：１２４２－１２５１、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．（２０１９）Ｊ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ Ｏｎｃｏｌ １０：８３１－８４０を参照されたい）、ｃｔＤＮＡ画分の推定が感度に影響するかを評価した。ｃｔＤＮＡ画分中央値は、一致するｃｔＤＮＡ試料（２．２％）において、不一致のｃｔＤＮＡ試料（０．３７％、ｐ＜０．００１）よりも高かった（図６）。組織において特定された融合との対において、ｃｔＤＮＡ検出が改善され、ｃｔＤＮＡ画分がより高かった。また、液体生検検体のＰＰＡ及びｃｔＤＮＡ画分間の直接的な関係が観察された。１％未満の推定ｃｔＤＮＡ画分を有する液体検体において、融合は、１％以上のｃｔＤＮＡ画分を有するｃｔＤＮＡ検体についての６４／７５個の試料（ＰＰＡ＝８５％）と比較して、組織において検出された融合が有する３２／６２個の試料（ＰＰＡ＝５２％）において検出された（ｐ＜０．００１）（図７Ａ）。

【１１０３】

また、ＣＧＰ分析間の延長した時間は、アッセイ一致に影響する潜在性を有する（例えば、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．（２０１９）Ｊ　Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ　Ｏｎｃｏｌ　１０：８３１－８４０を参照されたい）。組織及び液体試料収集間の時間中央値は、２０６日であった（四分位範囲：２６～６９６日）。推定血漿ｃｔＤＮＡ画分が１％超であった対のうち、１年未満の間隔で収集された対についてのＰＰＡは、１年以上の間隔で収集された対よりも高く（９２％対７１％、ｐ＝０．０３）（図７Ｂ）、一致する対及び不一致の対のための検体収集間の時間中央値は、それぞれ、１１０日及び４２６日であった（ｐ＜０．００１）（図８）。一致する組織及び液体結果が、組織及び液体検体の収集間の時間がより短い事例においてより頻繁に観察された。１年未満の間隔で収集され１％超のｃｔＤＮＡ画分を有する時間的に一致する対のうち、融合は、４７／５１個の試料において検出され、組織における融合であった（ＰＰＡ＝９２％）（図５、表１１）。

【表１２】

表１１：対の組織検体及び液体検体における融合検出の一致

対のコホート	全ての対		1年未満の間隔で収集され1%超のctDNA画分を有する対の試料	
	PPA	NPA	PPA	NPA
全ての融合	70% (96/137)	99% (4,553/4,585)	92% (47/51)	99% (1,837/1,849)
ALK融合+	73% (49/67)	99% (4,553/4,561)	96% (23/24)	99% (1,837/1,841)
RET融合+	71% (17/24)	99% (4,553/4,557)	100% (8/8)	99% (1,837/1,838)
NSCLCのみ	71% (65/91)	99% (1,286/1,298)	94% (31/33)	99% (618/623)
BBLB1のみ	73% (22/30)	99% (978/990)	100% (9/9)	99% (396/401)
PPA:陽性一致率;NPA:陰性一致率;NSCLC:非小細胞肺がん;BBLB1:血液ベースの液体生検アッセイ#1。 20個超の対の検体を有する疾患及びキナーゼ特異的サブセットが示される。				

【１１０４】

次に、組織において検出されたが、液体において検出されなかった融合を有する４１件の症例を更に分析した（図４）。３０／４１個の融合（７３％）は、融合検出についての感度が損なわれていた可能性が高く、推定腫瘍画分は、１％未満であった。５／４１個の融合（１２％）は、より古いアッセイの使用又は可能性クローン性造血の存在に起因して、１％超の疑い偽陽性推定腫瘍画分を有する試料において存在しなかった。４／４１個の不一致の融合（９．８％）は、腫瘍内又は時間的不均一性に起因する可能性が高かった。これらの融合のうちの３つは、高い腫瘍含有量の組織検体（５０％超の腫瘍）において低いリードカウント（７０個未満のリード）で検出された。したがって、これらの３つは、液体生検における検出の限界未満のサブクローン事象であり得る。更に、２つの融合は、一次組織生検の３年超後に収集された液体検体において検出されなかった。２／４１個の融合（４．９％）は、一次ＥＧＦＲ変異型液体検体後に組織において検出された推定獲得抵抗性（ＡＲ）機構であった（表１２）。

【表１３】

表１２：獲得抵抗性機構である可能性が高いとして組織生検においてのみ検出された融合

患者	疾患	検体収集間の日数	一次液体生検	二次組織生検	組織生検前治療及び応答
1	NSCLC	732	EGFR ex19del	EGFR ex19del	オシメルチニブ
			EGFR T790M	EGFR T790M	
				EML4-ALK 融合	
2	NSCLC	1,702	EGFR L858R	EGFR L858R	NA
			EGFR T790M	EGFR T790M	
				CCDC6-RET 融合	

NA:入手不可能;NSCLC:非小細胞肺がん。

【１１０５】

キナーゼ融合についての偽陰性結果のリスクをより良好に理解するために、結果を、ドライバーＡＬＫ融合の存在下で不変に検出されるべきＡＬＫ抵抗性変異を保有する症例についてクエリーした。文献におけるいくつかの報告は、キナーゼ融合の非存在下でｃｔＤＮＡにおいて検出されたＡＬＫ抵抗性変異を有する再発症例を記載しており、これは、必要とされる事前ドライバー融合事象の検出におけるギャップを示唆する（例えば、Ａｇｇａｒｗａｌ ｅｔ ａｌ．（２０１９）ＪＡＭＡ Ｏｎｃｏｌ ５：１７３－１８０、Ｏｄｅｇａａｒｄ ｅｔ ａｌ．（２０１８）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２４：３５３９－３５４９；ＭｃＣｏａｃｈ ｅｔ ａｌ．（２０１８）Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２４：２７５８－２５７０を参照されたい）。疑いＡＬＫ抵抗性変異（バリアントアレル頻度（ＶＡＦ）０．１０％～９７％）が検出された５０件の症例が特定され、４８件（９６％）において、対応するＡＬＫキナーゼ融合もまた特定された（図９及び表１３）。融合が検出されなかった１件の症例において、ＥＧＦＲドライバー変異が検出され、これは、サブクローンＡＬＫ再編成事象を潜在的に示唆した。

【表１４－１】

表１３：既知のＡＬＫ抵抗性変異を保有するｃｔＤＮＡ検体において特定されたＡＬＫ融合

検体	アッセイ	推定腫瘍画分	ALK 融合	ALK 抵抗性変異(VAF)	存在する他のドライバー(VAF)
1	BBLB1	0.28%	EML4-ALK	G1202R(0.28%)	
2	BBLB2	0.40%	EML4-ALK	G1269A(0.28%)	
3	BBLB2	0.45%	EML4-ALK	G1202R(0.45%)	
4	BBACTD	0.50%	EML4-ALK	I1171S(0.24%)	
5	BBLB1	0.56%	ALK-N/A	G1202R(0.15%)	
6	BBLB1	0.59%	EML4-ALK	D1203N(0.26%) I1171N(0.24%)	
7	BBLB2	0.72%	EML4-ALK	G1202R(0.72%) G1269A(0.70%)	
8	BBACTD	0.78%	SMC5-ALK	I1171T(0.53%)	
9	BBLB1	0.85%	EML4-ALK	G1202R(0.63%)	
10	BBACTD	1.0%	EML4-ALK	G1202R(0.42%) L1196M(0.24%)	
11	BBACTD	1.0%	EML4-ALK	G1202R(0.68%)	
12	BBACTD	1.2%	EML4-ALK	G1202R(0.38%)	
13	BBLB1	1.3%	EML4-ALK	V1180L(0.53%)	
14	BBLB2	1.4%	EML4-ALK	G1202R(1.3%)	
15	BBACTD	1.4%	EML4-ALK	G1202R(0.25%)	
16	BBLB1	1.8%	EML4-ALK	F1174L(0.30%)	
17	BBLB1	2.6%	EML4-ALK	G1202R(1.1%)	
18	BBLB1	3.1%	EPS8-ALK	V1180L(1.8%) G1202R(0.28%)	
19	BBLB1	3.2%	EML4-ALK	I1171S(3.2%)	
20	BBLB2	3.2%	EML4-ALK	S1206Y(0.34%) G1202R(0.19%)	
21	BBLB1	3.4%	EML4-ALK	G1202R(0.21%) S1206Y(0.19%)	
22	BBLB2	3.9%	EML4-ALK	G1202R(0.19%)	
23	BBACTD	4.0%	EML4-ALK	G1202R(0.64%)	
24	BBACTD	4.6%	-	T1151M(4.6%)	
25	BBLB2	5.3%	EML4-ALK	S1206Y(0.49%) G1202R(0.39%)	
26	BBLB2	5.9%	EML4-ALK	G1202R(3.7%) G1269A(3.4%)	
27	BBLB1	6.1%	ALK-SLC4A5	G1202R(2.5%) L1196M(1.9%) F1174C(0.23%)	
28	BBACTD	6.5%	EML4-ALK	T1151M(2.9%)	
29	BBLB1	7.7%	EML4-ALK	L1152R(4.1%) I1171T(0.20%)	KRAS A146P(7.7%)
30	BBACTD	10%	EML4-ALK	G1202R(3.2%)	
31	BBLB1	11%	EML4-ALK	I1171S(5.0%)	
32	BBACTD	11%	EML4-ALK	I1171N(1.9%) G1202R(0.88%)	
33	BBACTD	11%	EML4-ALK	D1203N(1.7%)	EGFR R748K(1.2%)
34	BBLB1	11%	EML4-ALK	G1269A(2.4%)	

【表１４－２】

検体	アッセイ	推定腫瘍画分	ALK 融合	ALK 抵抗性変異(VAF)	存在する他のドライバー(VAF)
				I1171S(2.4%) G1202R(2.0%) D1203N(1.7%)	
35	BBLB2	14%	HIP1-ALK	V1180L(2.4%) I1171N(0.63%)	
36	BBLB2	14%	HIP1-ALK	I1171T(0.58%) D1203N(0.42%)	KRAS G12V(0.23%)
37	BBLB2	15%	EML4-ALK	V1180L(1.4%) G1202L(0.94%) I1171N(0.22%)	
38	BBACTD	15%	SMC5-ALK	I1171T(6.9%)	
39	BBLB2	16%	EML4-ALK	L1196M(0.10%)	
40	BBLB2	17%	EML4-ALK	V1180L(6.8%)	EGFR D761N(3.5%)
41	BBACTD	18%	EML4-ALK	I1171N(2.7%)	
42	BBLB2	19%	EML4-ALK	G1202L(6.9%) S1206A(2.9%) G1202R(2.9%)	
43	BBLB1	21%	ALK-ALK	G1202R(3.9%) I1171T(3.1%) G1202L(1.1%) L1198F(1.0%) G1269A(0.61%) G1202R(0.59%) F1174C(0.36%) L1196M(0.32%) C1156Y(0.29%) T1151_L1152insT(0.16%) D1203N(0.15%)	
44	BBLB2	23%	EML4-ALK STRN-ALK	G1202R(9.9%)	
45	BBLB2	25%	-	T1151M(0.22)	EGFR L858R(25%)
46	BBACTD	33%	EML4-ALK	I1171N(11%) D1203N(6.0%) G1269A(4.8%) G1202R(1.0%)	
47	BBLB2	61%	ALK-N/A	G1202R(0.73%)	
48	BBACTD	89%	EML4-ALK	G1202R(89%)	
49	BBACTD	95%	HIP1-ALK	L1196M(45%)	
50	BBACTD	97%	EML4-ALK	G1202R(97%)	

VAF:バリアントアレル頻度;BBACTD:循環腫瘍 DNA についての血液ベースのアッセイ;BBLB2:血液ベースの液体生検アッセイ#2;BBLB1:血液ベースの液体生検アッセイ#1。

【１１０６】

結論

ｃｔＤＮＡ画分は、腫瘍ＤＮＡシェディングに影響する因子によって影響され得、因子は、腫瘍タイプ、位置、サイズ、ステージ、又は血管分布を含み、これらは、循環への腫瘍の到達性に影響し得る（例えば、Ｂｅｔｔｅｇｏｗｄａ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ ６：２２４ｒａ２４、Ｊａｈｒ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ６１：１６５９－１６６５、Ｉｇｎａｔｉａｄｉｓ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ ２５：２３０４－２３１３を参照されたい）。これらの生物学的因子は、血液内への腫瘍ＤＮＡの放出に影響し、これは、ｃｔＤＮＡにおけるキナーゼ融合の提示及び検出可能性に潜在的に影響する（例えば、Ｇｒａｓｓｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ ６：１２９４－１３０１、Ｂａｎｄｏ ｅｔ ａｌ．（２０１９）Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １０：９８２－９８６を参照されたい）。しかしながら、この実施例に記載される結果は、ｃｔＤＮＡのゲノムプロファイリングが、組織ベースの試験の結果を精密に再現し、不一致の大部分が、生物学的及び／又は分析的因子（例えば、低いｃｔＤＮＡ画分、時間的因子、獲得抵抗性（ＡＲ）の発

展、サブクローン変異、及び多発性原発性腫瘍）の組み合わせに起因し得たことを示した。

【１１０７】

実施例３：ｃｔＤＮＡにおける獲得キナーゼ融合は、薬物抵抗性を媒介し得る

この実施例は、同じ患者からのｃｔＤＮＡにおいてのみ検出され、組織生検において検出されなかったキナーゼ融合の分析を記載する。

【１１０８】

方法

ハイブリッド捕捉ベースのＮＧＳを、ＦＦＰＥ腫瘍組織又は血液試料において、実施例１に記載されるように実行した。

【１１０９】

結果

キナーゼ融合が液体生検において排他的に検出された患者からの３２個の検体を評価した（図４）。これらの症例のうちの６／３２件（１９％）において、組織及び液体結果の比較は、不一致についての潜在的な機構として多発性原発性腫瘍の可能性をもたらした。例えば、会陰肉腫の臨床診断を有する１人の対象は、明細胞肉腫に強く関連するドライバー事象であるＥＷＳＲ１－ＡＴＦ１融合を明らかにした組織試験を有し、液体試験は、ＮＳＣＬＣにおいて最も頻繁に見出される高信頼度ＥＭＬ４－ＡＬＫ融合を示した。

【１１１０】

３２個の融合のうちの４つ（１３％）は、低いリードカウント（１０個未満のリード）で観察された。これらの４つは、液体生検によって捕捉された腫瘍内不均一性を表し得る。１／３２個の融合（３．１％）は、一次組織検体の２年超後に収集された前立腺がん液体検体におけるＲＥＴ融合であり、時間的不均一性及び神経内分泌前立腺がんへの発展を表し得た（例えば、ＶａｎＤｅｕｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０２０）Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　１８：１１７６－１１８８を参照されたい）。

【１１１１】

残りの２１／３２件の症例（６６％）において、同時発生のＥＧＦＲ（ｎ＝１０）、又は他のドライバー変異（ｎ＝３）、又は他の同時発生の確立された抵抗性機構（ｎ＝８）の検出に基づいて、融合が推定獲得抵抗性を表したという証拠があった（表１４）。そのような獲得キナーゼ融合は、ＥＧＦＲドライバー変異を保有するＮＣＳＬＣ患者におけるＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤を含む標的療法に対する抵抗性機構として記載されている（例えば、Ｘｕ　ｅｔ　ａｌ．（２０１９）Ｃａｎｃｅｒ　Ｍａｎａｇ　Ｒｅｓ　１１：６３４３－６３５１、Ｐｉｏｔｒｏｗｓｋａ　ｅｔ　ａｌ．（２０１８）Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖ　８：１５２９－１５３９、Ｓｃｈｒｏｃｋ　ｅｔ　ａｌ．（２０１８）Ｊ　Ｔｈｏｒａｃ　Ｏｎｃｏｌ　１３：１３１２－１３２３、Ｓｃｈｒｏｃｋ　ｅｔ　ａｌ．（２０１９）Ｊ　Ｔｈｏｒａｃ　Ｏｎｃｏｌ　１４：２５５－２６４を参照されたい）。

【１１１２】

表１４（１～５、７、８、１０、１１、及び１３～２１行目）に示されるように、これらの症例のうちの１８／２１件において、組織生検は、ｃｔＤＮＡ検体収集日に先立った（８１３日の差中央値、７５～２，９５９日の範囲）。残りの３／２１件の症例は、対の組織生検前に収集された液体検体を有し（表１４；６、９、及び１２行目）、組織及び液体ＣＧＰの両方によって検出された活性化ドライバー変化と同時発生したキナーゼ融合を保有した。これらの融合は全て、低いリードカウント（３つ～６２個の範囲）で検出された。これらの融合は全て、組織ＣＧＰによって検出不可能であったサブクローン獲得抵抗性を表し得る。

【１１１３】

表１４（１～１０行目）に示されるように、１０／２１件の症例が、ＮＳＣＬＣ検体であり、ＮＳＣＬＣ検体において、活性化ＥＧＦＲ変異が、一連のｃｔＤＮＡ検出キナーゼ融合と同時発生し、ｃｔＤＮＡ検出キナーゼ融合は、ＡＬＫ（ｎ＝４）、ＦＧＦＲ３（ｎ＝３）、ＲＥＴ（ｎ＝２）、及びＦＧＦＲ２（ｎ＝１）を含んだ（例えば、Ｓｃｈｒｏｃ

ｋ ｅ ｔ ａ ｌ．（２０１８）Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｏｎｃｏｌ １３：１３１２－１３２３、Ｌｅｏｎｅｔｔｉ ｅ ｔ ａ ｌ．（２０１９）Ｂｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １２１：７２５－７３７を参照されたい）。重要なことに、これらの獲得融合のうちの一部が、第１、第２、又は第３世代のＥＧＦＲ ＴＫＩでの治療後に検出された（Ｓｃｈｒｏｃｋ ｅ ｔ ａｌ．Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｆｕｓｉｏｎｓ ａｎｄ ＢＲＡＦ Ｋｉｎａｓｅ Ｆｕｓｉｏｎｓ ａｒｅ Ｒａｒｅ ｂｕｔ Ａｃｔｉｏｎａｂｌｅ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｔｏ ＥＧＦＲ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｊ Ｔｈｏｒａｃ Ｏｎｃｏｌ．２０１８）。また、これらの融合は、他の抵抗性機構と頻繁に同時発生した。例えば、２人の患者は、Ｃ７９７Ｇを有する及び有さない十分に特徴付けられたＥＧＦＲ抵抗性変異Ｔ７９０Ｍを保有し、これらは、それぞれ、ＦＧＦＲ３及びＦＧＦＲ２融合と同時発生した。１つの試料は、加えて、治療後の試料においてＦＧＦＲ３融合と同時発生したＢＲＡＦ Ｖ６００Ｅ変異を獲得した。これらの症例のうちの７／２１件は、ＫＲＡＳ野生型（ＷＴ）結腸直腸がん（ＣＲＣ）試料であった。ＡＬＫ、ＢＲＡＦ、ＥＧＦＲ、ＦＧＦＲ３、ＭＥＴ、及びＲＡＦ１融合は、抗ＥＧＦＲ療法に対する可能性獲得抵抗性として特定され、ＥＧＦＲ変化及びＲＡＳ変異を含む他の推定抵抗性変化とともに発生した（表１４；１１～１３、１５～１７、及び１９行目）（例えば、Ｃｌｉｆｔｏｎ ｅ ｔ ａｌ．（２０１９）ＪＣＯ Ｐｒｅｃｉｓ Ｏｎｃｏｌ ３、Ｓｔａｎｇｌ ｅ ｔ ａｌ．（２０２０）Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １８：５３７－５４８、Ｚｈａｏ ｅ ｔ ａｌ．（２０１７）Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ ８：３９８０－４０００を参照されたい）。２１個の検体のうちの２つは、レゴラフェニブ及びアダグラシブに対する抵抗性を媒介し得る可能性獲得ＢＲＡＦ、ＦＧＦＲ３、及びＲＡＦ１融合を有するＫＲＡＳ変異型ＣＲＣ試料であった（表１４；１４、１８行目）。２１個の検体のうちの２つは、獲得ＲＥＴ及びＦＧＦＲ３融合を有する乳房試料であった。（表１４、２０～２１行目）。ＦＧＦＲ３融合は、ホルモン受容体陽性検体において存在し、２つのＥＳＲ１変異とともに見出された。ＦＧＦＲ３融合は、ホルモン療法に対する不均一獲得抵抗性を表し得る（例えば、Ｌｉｕ ｅ ｔ ａｌ．（２０２０）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ８０：５２８０を参照されたい）。ＲＥＴ融合は、活性化ＰＩＫ３ＣＡ変異とともに観察された。ＲＥＴ融合は、同様に、ＰＩ３Ｋ標的療法に対する抵抗性を付与し得る。加えて、ｃｔＤＮＡのみの融合を有する６件の症例において、キナーゼ融合は、別個の原発性の可能性を示し、これは、ｃｔＤＮＡ試験が、単一の患者において共存する多発性原発性腫瘍を検出するための組織試験を超える付加価値を提供し得ることを強調した（図４）。

【１１１４】

総括して、これらの知見は、ＡＲの潜在的に標的可能な機構を特定するための液体生検ＣＧＰの臨床的妥当性が強調する。

【表１５－１】

表１４：ｃｔＤＮＡにおいて検出されたが、組織において検出されなかった融合は、獲得抵抗性機構を表し得る

症例	疾患	検体収集間の日数	組織生検	液体生検	液体生検前治療及び応答
1	NSCLC	75	EGFR ex19del、C797S	EGFR ex19del EML4-ALK 融合	ゲフィチニブ
2	NSCLC	196	EGFR L858R	EGFR L858R EML4-ALK 融合	NA
3	NSCLC	775	EGFR ex19del	EGFR ex19del EML4-ALK 融合	NA
4	NSCLC	894	EGFR L858R	EGFR L858R PLEKHA7-ALK 融合	エルロチニブ(12 か月)-PR アファチニブ(2 か月) オシメルチニブ(12 か月)-PR*
5	NSCLC	454	EGFR L858R、L833V	EGFR L858R、L833V、T790M FGFR2-CCDC6 融合	エルロチニブ
6#	NSCLC	133	EGFR ex19del	EGFR ex19del FGFR3-TACC3 融合	NA
7	NSCLC	426	EGFR L858R、E709K	EGFR L858R FGFR3-TACC3 融合	アファチニブ+セツキシマブ(10 か月)-SD*
8	NSCLC	464	EGFR ex19del、T790M	EGFR ex19del、T790M、C797G BRAF V600E FGFR3-ADD1 融合	オシメルチニブ(7 か月)-SD
9#	NSCLC	13	EGFR ex19del	EGFR ex19del ERC1-RET 融合	NA
10	NSCLC	686	EGFR ex19del、T790M	EGFR ex19del NCOA4-RET 融合	オシメルチニブ(8 か月)
11	CRC	850	KRAS WT	EGFR amp MAP2K1 I103_K104del NF1 トランケーション EML4-ALK 融合	FOLFOX、カペシタビン、Lonsurf、ラムシルマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ
12#	CRC	31	KRAS WT MET amp	EGFR V441G、G465E/R NRAS G13D、Q61K	NA

【表１５－２】

				KRAS G12C	
				ZC3HAV1-BRAF 融合	
13	CRC	615	KRAS WT	EGFR S492R	NA
				KRAS G12V、Q61H	
				NRAS Q61K/L	
				MAP2K1 Q58del、I111T	
				MAP2K2 F57V	
				NF1 F945fs*9	
				MKRN1-BRAF 融合	
14	CRC	1,014	KRAS G13D	KRAS G13D	FOLFOX、5FU 維持、FOLFIRI、レゴラフェニブ
				DENND2A-BRAF 融合	
15	CRC	2,959	KRAS WT	NRAS Q61K	NA
				TRIM24-BRAF 融合	
16	CRC	150	KRAS WT	KRAS G12A、Q61H	NA
				NRAS G12D	
				MAP2K1 E102_I103del	
				PDE7A-EGFR 融合	
17	CRC	854	KRAS WT	BRAF V600E	FOLFIRI+ベバシズマブ(4 か月) FOLFIRI+セツキシマブ(6 か月) FOLFOX+ベバシズマブ(11 か月) ペムブロリズマブ+レゴラフェニブ
				EGFR V441G、S492R	
				HRAS Q61L	
				MAP2K1 K57T、E102_I103del	
				NRAS Q61K	
				FGFR3-TACC3 融合	
				GOLGA3-BRAF 融合	
				SYN2-RAF1 融合	
18^	CRC	1,912	KRAS G12C	KRAS G12C、G13D	アダグラシブ アダグラシブ+セツキシマブ
				MAP2K1 E102_I103del	
				NRAS Q61K	
				AKAP9-BRAF 融合	
				FGFR3-TACC3 融合	
				RAF1-TRAK1 融合	
				RAF1-CCDC176 融合	
19	CRC	1,236	KRAS WT	KRAS Q61H	NA

【表１５－３】

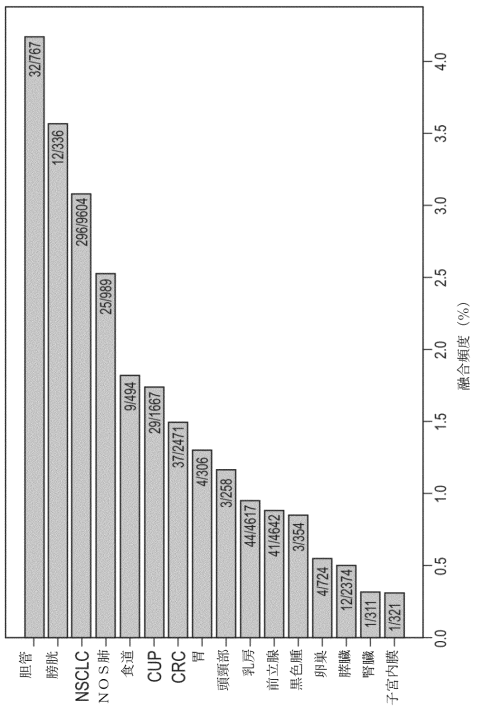
				EGFR amp MET-CAPZA2 融合	
20	乳房	1,269	ER+/PR+	ESR1 Y537N、D538G AKT1 E17K FGFR3-TACC3 融合	エベロリムス、デノスマブ、フルベストラント
21	乳房	1,591	PIK3CA E542K	PIK3CA E542K ESR1 E380Q KRAS G12C PTEN S59*、M134I BAIAP2L1-RET 融合	NA

NA:入手不可能;PR:部分奏効;SD:安定した疾患;amp:増幅;WT:野生型;ER+/PR+:エストロゲン受容体陽性/プロゲステロン受容体陽性;NSCLC:非小細胞肺がん;CRC:結腸直腸。
#これらの患者は、組織検体前に収集された液体検体を有した。融合は、後続の組織生検において捕捉されなかったサブクローン抵抗性を表し得る。全ての他の患者対は、融合陰性組織が最初に収集された。
*Schrock et al.Receptor Tyrosine Kinase Fusions and BRAF Kinase Fusions are Rare but Actionable Resistance Mechanisms to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors.J Thorac Oncol.2018。
^Awad et al.Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer.New England Journal of Medicine,2021

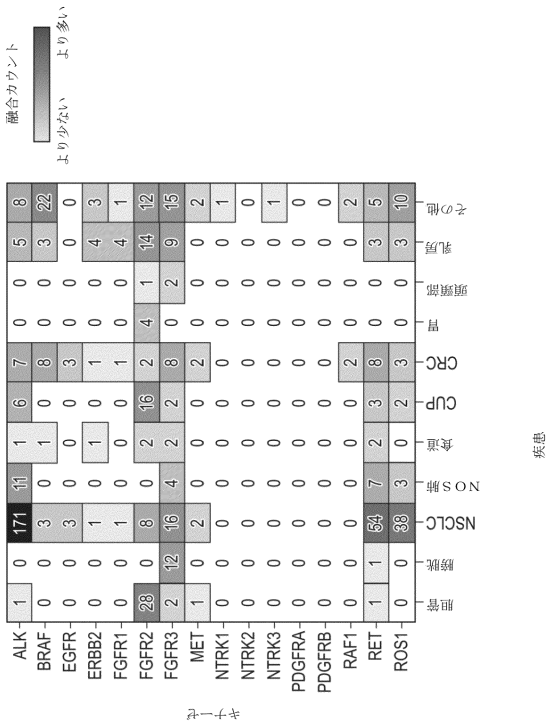
【１１１５】
結論
液体生検によってのみ見出され、組織試験において見出されなかったキナーゼ融合は、しばしば、獲得抵抗性に関連した。したがって、液体生検は、患者の腫瘍における経時的な動的変化を正確に捕捉することができ、標的療法に対する抵抗性を克服する課題を解明することができる。まとめると、これらの結果は、原発性及び再発性腫瘍の両方についてのｃｔＤＮＡプロファイリングの臨床的妥当性を支持する。

【図面】

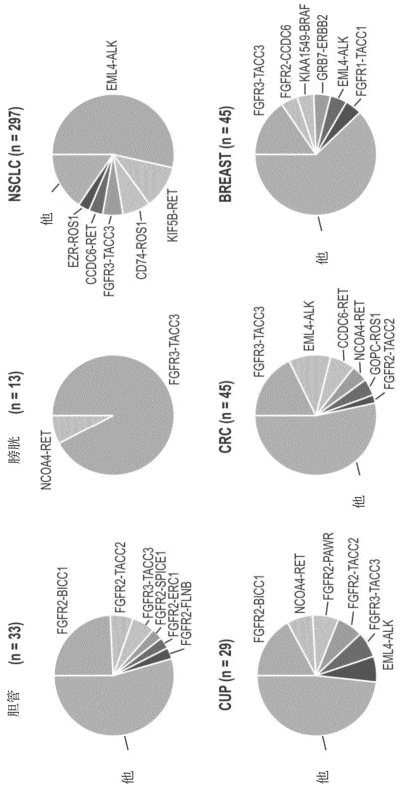
【図１Ａ】



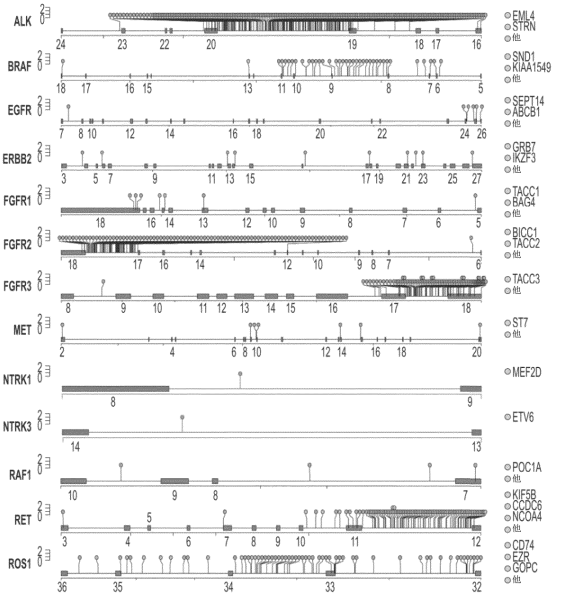
【図１Ｂ】



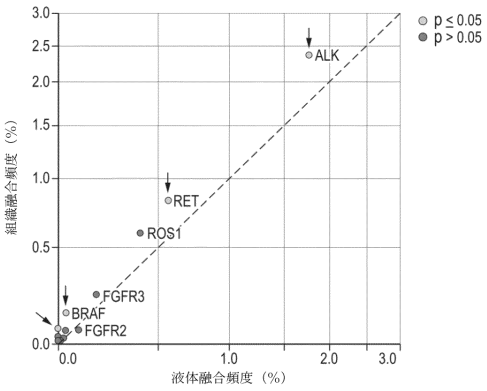
【図２Ａ】



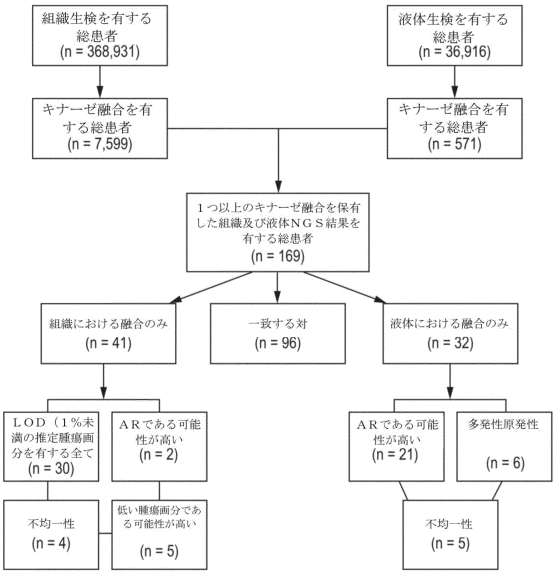
【図２Ｂ】



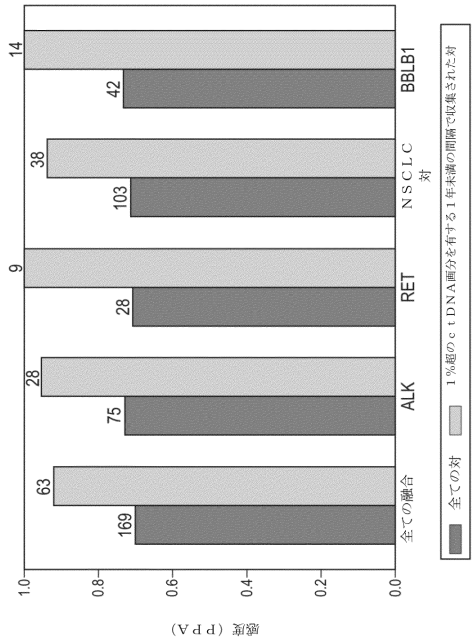
【図３】


p ≤ 0.05
p > 0.05
ALK
RET
ROS1
FGFR3
BRAF
FGFR2
組織融合頻度（%）
液体融合頻度（%）
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0

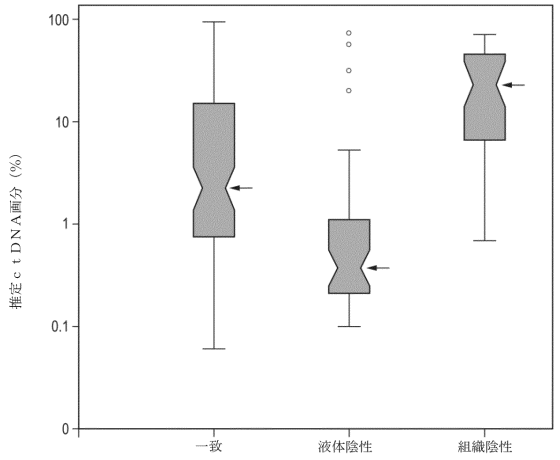
【図４】


組織生検を有する総患者 (n = 368,931)
液体生検を有する総患者 (n = 36,916)
キナーゼ融合を有する総患者 (n = 7,599)
キナーゼ融合を有する総患者 (n = 571)
1つ以上のキナーゼ融合を保有した組織及び液体NGS結果を有する総患者 (n = 169)
組織における融合のみ (n = 41)
一致する対 (n = 96)
液体における融合のみ (n = 32)
LOD（1%未満の推定腫瘍画分を有する全て (n = 30)
ARである可能性が高い (n = 2)
ARである可能性が高い (n = 21)
多発性原発性 (n = 6)
不均一性 (n = 4)
低い腫瘍画分である可能性が高い (n = 5)
不均一性 (n = 5)

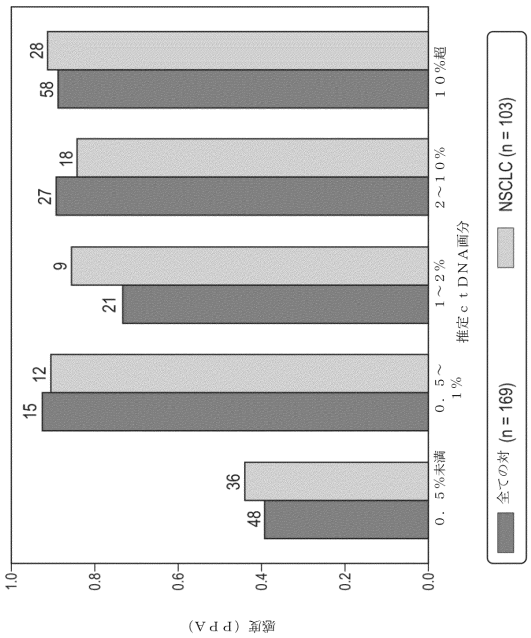
【図５】


BBLB1
NSCLC対
RET
ALK
全ての融合
全ての対
1%超のctDNA画分を有する1年未満の間隔で収集された対
14
42
38
103
9
28
28
75
63
169
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
感度（PPA）

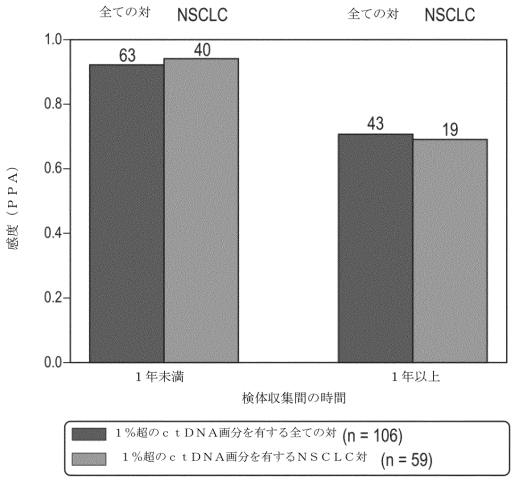
【図６】


推定ctDNA画分（%）
100
10
1
0.1
0
一致
液体陰性
組織陰性

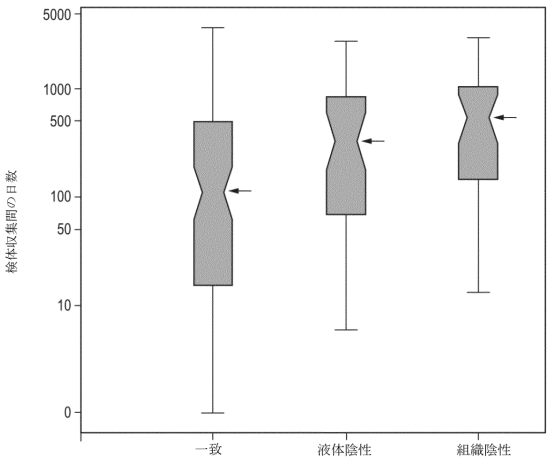
【図７Ａ】


感度（ＰＰＡ）
推定ｃｔＤＮＡ画分
０．５％未満
０．５～１％
１～２％
２～１０％
１０％超
全ての対 (n = 169)
NSCLC (n = 103)
36
48
12
15
9
21
18
27
28
58
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0

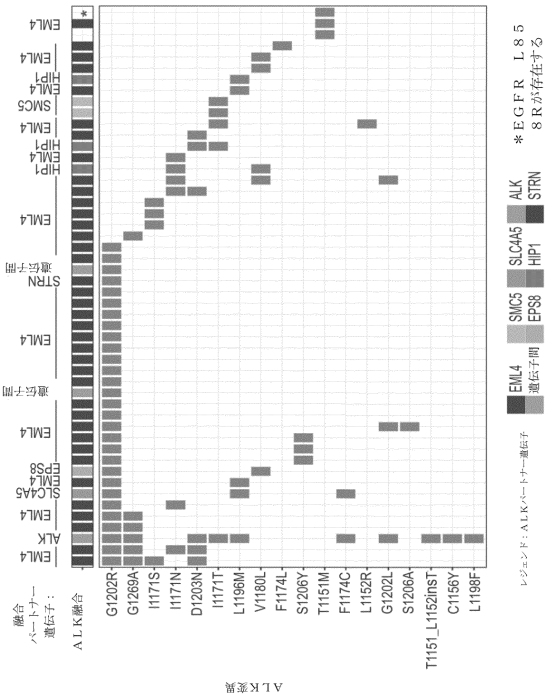
【図７Ｂ】


全ての対
NSCLC
全ての対
NSCLC
感度（ＰＰＡ）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
63
40
43
19
１年未満
１年以上
検体収集間の時間
１％超のｃｔＤＮＡ画分を有する全ての対 (n = 106)
１％超のｃｔＤＮＡ画分を有するＮＳＣＬＣ対 (n = 59)

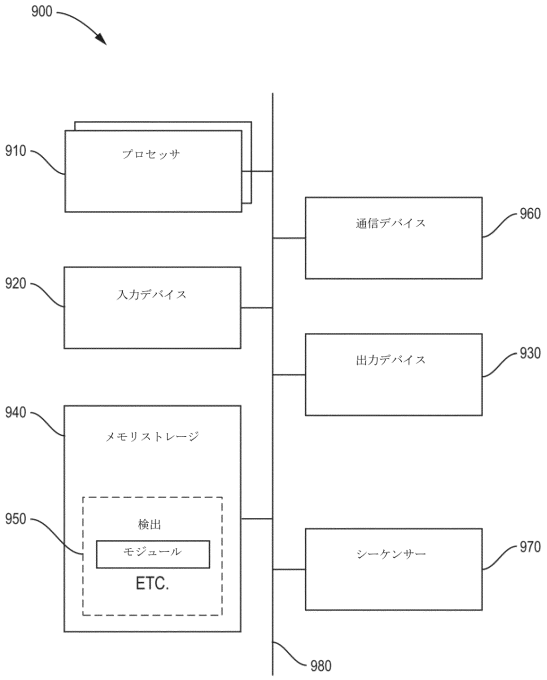
【図８】


検体収集間の日数
5000
1000
500
100
50
10
0
一致
液体陰性
組織陰性

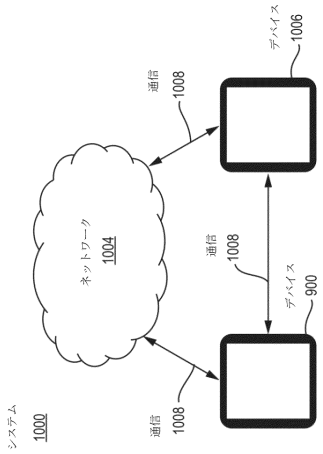
【図９】


ＡＬＫ変異
融合パートナー遺伝子：
ＡＬＫ融合
EML4
ALK
EML4
SLC4A5
EML4
EPS8
EML4
STRN
遺伝子間
EML4
遺伝子間
EML4
EML4
HIP1
EML4
SMC5
EML4
HIP1
EML4
HIP1
EML4
G1202R
G1269A
I1171S
I1171N
D1203N
I1171T
L1196M
V1180L
F1174L
S1206Y
T1151M
F1174C
L1152R
G1202L
S1206A
T1151_L1152insT
C1156Y
L1198F
＊ＥＧＦＲ Ｌ８５８Ｒが存在する
ALK
STRN
SLC4A5
HIP1
SMC5
EPS8
EML4
遺伝子間
レジェンド：ＡＬＫパートナー遺伝子

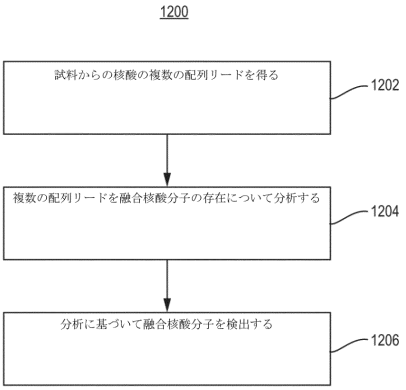
【図１０】



【図１１】



【図１２】



【配列表】

2024542977000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/78934

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/78934

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.: 2, 3, 5-18, 20-22, 24-41, 43-48, 61-319, 339-354, 377-381, 385-413
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:
Claims 2, 3, 5-18, 20-22, 24-41, 43-48, 61-319, 339-354, 377-381, 385-413 have been held unsearchable due to lack of clarity as detailed in the Form PCT/ISA/224 mailed on 07 February 2023.

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:
---Please see continuation in first extra sheet ----------

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.:

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.:
1, 4, 19, 23, 42, 49, 50-60, 355-376, 382-384, limited to ALK-AGAP1 fusion

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/US 22/78934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C12Q 1/6886, C12Q 1/48 (2023.01)
ADD. C12Q 1/6809, G16B 20/00 (2023.01)

CPC - INV. C12Q 1/6886, C12Q 1/485

ADD. C12Q 2600/158, C12Q 2600/16

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/0346992 A1 (FOUNDATION MEDICINE, INC.) 6 December 2018 (06.12.2018) Claim 41; Claim 104; para [0007]; [0049-0050]; [0052]; [0100]; [0129]; [0131]; [0144]; [0148]; [0151]; [0155]; [0162]-[0165]; [0174]; [0307]; [0311]; [0316]; [0359]; [0414-0416]; [0428]; [0431]; [0433]; [0455-0456]; [0469]; [0471]; [0493]	1, 4, 19, 23, 42, 49-60, 355-376, 382-384
Y	JIANG et al., GCC2-ALK as a targetable fusion in lung adenocarcinoma and its enduring clinical responses to ALK inhibitors. Lung Cancer, January 2018, Volume 115, Pages 5-11, Abstract	1, 4, 19, 23, 42, 49-60, 355-376, 382-384
Y	WONG et al., Whole genome, transcriptome and methylome profiling enhances actionable target discovery in high-risk pediatric cancer. Nature Medicine, 5 Oct. 2020, Volume 26, pages1742–1753, Fig. 2 legend; p2, col 2, para 1	50-57
Y	NOH et al., Molecular breakdown: a comprehensive view of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. J Pathol. Nov. 2017, Vol. 243, No. 3, p 307-319. Abstract; Fig. 2 legend; p313, col 2, last para	50, 57-58
Y	US 2017/0204372 A1 (JUNO THERAPEUTICS, INC.) 20 July 2017 (20.07.2017) Abstract; para [0271]	357

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 May 2023	JUN 23 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/78934

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+, Claims 1, 4, 19, 23, 42, 49-60, 320-338, 355-376, 382-384, directed to a method of identifying an individual having a cancer who may benefit from a treatment comprising an anti-cancer therapy, identifying one or more treatment options for an individual having a cancer, detecting a fusion nucleic acid molecule, and treating or delaying progression of cancer. The method will be searched to the extent that the method encompasses wherein:
(a) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, fusion nucleic acid molecule listed in Table 1, comprising ALK - AGAP1 (note, this is the first claimed fusion nucleic acid molecule for the inventive method). The first named invention was determined based on the first claimed fusion nucleic acid molecule from Table 1 (claim 1) for the inventive method embodiment. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1, 4, 19, 23, 42, 49, 50-60, 355-376, 382-384 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the method encompasses wherein:
(a) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, fusion nucleic acid molecule listed in Table 1, comprising ALK - AGAP1.
Additional method(s) comprising additional fusion nucleic acid molecule(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method(s) comprising additional fusion nucleic acid molecule(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a method comprising (a) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, fusion nucleic acid molecule listed in Table 1, comprising ALK - ARHGEF7 (claims 1, 4, 19, 23, 42, 49, 50-60, 355-376, 382-384).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features
The inventions of Groups I+ each include the special technical feature of a unique fusion nucleic acid molecule. Each fusion nucleic acid molecule encodes a unique peptide, and is considered a distinct technical feature.

Common technical features

Group I+ inventions share the technical features of including:
a method of identifying an individual having a cancer who may benefit from a treatment comprising an anti-cancer therapy, the method comprising detecting in a sample from the individual a fusion nucleic acid molecule, or a fusion polypeptide encoded by the fusion nucleic acid molecule, wherein:
(a) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 1, or
(b) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 2, and the cancer is the cancer corresponding to the ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule as listed in Table 2;
wherein detection of the fusion nucleic acid molecule or fusion polypeptide encoded by the fusion nucleic acid molecule in the sample identifies the individual as one who may benefit from the treatment comprising the anti-cancer therapy;

a method of identifying one or more treatment options for an individual having a cancer,
the method comprising:
(a) acquiring knowledge of a fusion nucleic acid molecule, or a fusion polypeptide encoded by the fusion nucleic acid molecule, in a sample from the individual, wherein:
(i) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 1,
or
(ii) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 2,
and the cancer is the cancer corresponding to the ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule as listed in Table 2; and
(b) generating a report comprising one or more treatment options identified for the individual based at least in part on said knowledge, wherein the one or more treatment options comprise an anticancer therapy;

—please see continuation on next sheet ————

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/78934

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

——continued from previous sheet ——————

a method of detecting a fusion nucleic acid molecule, the method comprising:
(a) providing a plurality of nucleic acid molecules obtained from a sample from an individual having a cancer, wherein the plurality of nucleic acid molecules comprises nucleic acid molecules corresponding to a fusion nucleic acid molecule, wherein:
(i) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 1, or
(ii) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 2, and the cancer is the cancer corresponding to the ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule as listed in Table 2;
(b) optionally, ligating one or more adapters onto one or more nucleic acid molecules from the plurality of nucleic acid molecules;
(c) optionally, amplifying the one or more ligated nucleic acid molecules from the plurality of nucleic acid molecules;
(d) optionally, capturing amplified nucleic acid molecules from the amplified nucleic acid molecules;
(e) sequencing, by a sequencer, the captured nucleic acid molecules to obtain a plurality of sequence reads that represent the captured nucleic acid molecules, wherein one or more of the plurality of sequence reads correspond to the fusion nucleic acid molecule;
(f) analyzing the plurality of sequence reads; and
(g) based on the analysis, detecting the presence or absence of the fusion nucleic acid molecule in the sample.

However, these shared technical features are obvious over US 2018/0346992 A1 to Foundation Medicine, Inc. (hereinafter 'Foundation'), and the article entitled 'GCC2-ALK as a targetable fusion in lung adenocarcinoma and its enduring clinical responses to ALK inhibitors' by Jiang et al., (Lung Cancer, January 2018, Volume 115, Pages 5-11) (hereinafter 'Jiang'), in view of US 2011/0045999 A1 to Willman et al. (hereinafter 'Willman').

Foundation teaches a method of identifying an individual having a cancer who may benefit from a treatment comprising an anti-cancer therapy, the method comprising detecting in a sample from the individual a fusion nucleic acid molecule, or a fusion polypeptide encoded by the fusion nucleic acid molecule (para [0162]-[0164] - "In certain embodiments, responsive to a determination of the presence of the DCTN1-ALK fusion, the method further includes one or more of:... (2) identifying or selecting the subject as likely or unlikely to respond to a treatment, e.g., a kinase inhibitor treatment as described herein"), wherein:
(a) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule (para [0162]-[0164] - "In certain embodiments, responsive to a determination of the presence of the DCTN1-ALK fusion, the method further includes one or more of:... (2) identifying or selecting the subject as likely or unlikely to respond to a treatment, e.g., a kinase inhibitor treatment as described herein"),
wherein detection of the fusion nucleic acid molecule or fusion polypeptide encoded by the fusion nucleic acid molecule in the sample identifies the individual as one who may benefit from the treatment comprising the anti-cancer therapy (para [0174] - "In another embodiment, a subject identified has having a DCTN1-ALK fusion is identified or selected as likely or unlikely to respond to a treatment, e.g., a kinase inhibitor treatment as described herein"), but does not explicitly teach the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 1, or
(b) the fusion nucleic acid molecule is an ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule listed in Table 2, and the cancer is the cancer corresponding to the ALK, BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, RAF1, RET, or ROS1 fusion nucleic acid molecule as listed in Table 2.

Jiang teaches GCC2-ALK fusions (Abstract - 'Here we identified a rare fusion of ALK (GCC2-ALK) in a patient with advanced lung adenocarcinoma and monitored the treatment efficacy of ALK inhibitors on this patient. We further performed in vitro functional studies of this fusion protein for evaluating its oncogenic potential.'; Note, GCC2 is fusion nucleic acid molecule listed in Table 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to add detection of GCC2-ALK fusion of Jiang to the method of Foundation, to increase the utility of the diagnostic method of Foundation.

Willman teaches the detection of AGAP1 in cancer samples as a predictor of therapeutic response (para [0012] - ""Prognostic genes which are indicative of therapeutic success in high risk B-ALL include the following: AGAP1 (ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 1, referred to as CENTG2 herein)). Since Foundation teaches ALK fusion proteins as predictive of therapeutic resposne (para [0129] - "In other embodiments, the subject has been previously identified as being likely or unlikely to respond to treatment with a protein kinase inhibitor, based on the presence of the DCTN1-ALK fusion"), and Foundation teaches discovery of novel translocation events that involve ALK, and further teaches ALK receptor tyrosine kinase domains have been associated with cancerous phenotypes across a variety of cancers (para [0007] - 'ALK and NTRK1 receptor tyrosine kinase domains have been associated with cancerous phenotypes, including lung, thyroid, non-Hodgkin's lymphoma, neuroblastoma, among others. Expression of the fusion molecules described herein in Spitz tumors and histiocytosis suggests a further association with neoplastic growth (including benign, pre-malignant, or malignant and/or metastatic growth (e.g., a cancer), including, for example, melanocytic neoplasms, melanoma and metastatic disease.'), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to also consider detection of any potential additional translocations involving ALK-fusion in cancer that would involve fusion with AGAP1 of Willman, to provide a novel predictor of therapeutic response to cancer therapy.

Foundation further teaches (b) generating a report comprising one or more treatment options identified for the individual based at least in part on said knowledge, wherein the one or more treatment options comprise an anticancer therapy (para [0180] - "In another aspect, the invention features a method for generating a report, e.g., a personalized cancer treatment report, by obtaining a sample, e.g., a tumor sample, from a subject, detecting a DCTN1-ALK fusion as described herein in the sample, and selecting a treatment based on the mutation identified. In one embodiment, a report is generated that annotates the selected treatment, or that lists, e.g., in order of preference, two or more treatment options based on the mutation identified").

---please see continuation on next sheet ——————

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/78934

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

——continued from previous sheet ————

Foundation further teaches (e) sequencing, by a sequencer, the captured nucleic acid molecules to obtain a plurality of sequence reads that represent the captured nucleic acid molecules, wherein one or more of the plurality of sequence reads correspond to the fusion nucleic acid molecule (para [0127] - "In one embodiment, the determination of the presence of the DCTN1-ALK fusion is carried out using one or more of the methods, e.g., the sequencing methods, described herein"; para [0433] - "Platforms for next-generation sequencing include, but are not limited to, Roche/454's Genome Sequencer");
(f) analyzing the plurality of sequence reads (para [0254] - "The amplified segment can then be further analyzed for the presence of the mutation such as by a sequencing method"); and
(g) based on the analysis, detecting the presence or absence of the fusion nucleic acid molecule in the sample (para [0170]).

Foundation further teaches (b) administering to the individual an effective amount of a treatment that comprises an anticancer therapy (para [0170] - "In yet another embodiment, responsive to the determination of the presence of the DCTN1-ALK fusion, the method includes administering a kinase inhibitor, e.g., a kinase inhibitor as described herein, to the subject").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

Note,
Claims 2, 3, 5-18, 20-22, 24-41, 43-48, 61-319, 339-354, 377-381, 385-413 have been held unsearchable due to lack of clarity as detailed in the Form PCT/ISA/224 mailed on 07 February 2023.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12Q	*1/6841(2018.01)*	C12Q	1/6841	Z	4C087
C12N	*15/12 (2006.01)*	C12N	15/12		4H045
C12N	*15/63 (2006.01)*	C12N	15/63	Z	
C12N	*1/15 (2006.01)*	C12N	1/15		
C12N	*1/19 (2006.01)*	C12N	1/19		
C12N	*1/21 (2006.01)*	C12N	1/21		
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10		
C12M	*1/34 (2006.01)*	C12M	1/34	Z	
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00	101	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*35/02 (2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K	*35/17 (2015.01)*	A61K	35/17		
A61K	*35/15 (2015.01)*	A61K	35/15		
A61K	*31/7105(2006.01)*	A61K	31/7105		
A61K	*31/713(2006.01)*	A61K	31/713		
G01N	*33/53 (2006.01)*	G01N	33/53	M	
G01N	*33/574(2006.01)*	G01N	33/574	A	
C40B	*40/06 (2006.01)*	C40B	40/06		
C12N	*15/113 (2010.01)*	C12N	15/113	Z	
C12N	*5/0783(2010.01)*	C12N	5/0783		
C12N	*5/0786(2010.01)*	C12N	5/0786		
C12N	*5/0781(2010.01)*	C12N	5/0781		
C12N	*5/0784(2010.01)*	C12N	5/0784		
C12N	*15/62 (2006.01)*	C12N	15/62	Z	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＪＡＶＡ

２．ＰＹＴＨＯＮ

２１０， ボストン， サマー ストリート ４００， シー／オー ファウンデーション メディシン， インコーポレイテッド

(72)発明者 ハザー－レシナム， メリカ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， サマー ストリート ４００， シー／オー ファウンデーション メディシン， インコーポレイテッド

(72)発明者 オックスナード， ジェフリー アール．

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１０， ボストン， サマー ストリート ４００， シー／オー ファウンデーション メディシン， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4B029 AA07 BB20 FA12

4B063 QA01 QA13 QA19 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35 QR55 QR62 QS25 QS34

4B065 AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA46

4C084 AA17 NA14 NA20 ZB261 ZB271 ZC202

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27

4C087 AA01 AA02 BB63 NA14 ZB26 ZB27

Fターム（参考）

4H045　AA10 AA30 AA40 BA41 CA40 DA75 EA50 FA72 FA74