

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【公表番号】特表2017-506072(P2017-506072A)
 【公表日】平成29年3月2日(2017.3.2)
 【年通号数】公開・登録公報2017-009
 【出願番号】特願2016-549788(P2016-549788)
 【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2018.01)
 C 1 2 N 15/113 (2010.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/04 (2006.01)
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/577 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 C 1 2 Q 1/68 A
 C 1 2 N 15/00 G
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 Q 1/04
 C 0 7 K 16/18
 G 0 1 N 33/53 D
 G 0 1 N 33/53 M
 G 0 1 N 33/577 B
 C 0 7 K 14/47

【手続補正書】
 【提出日】平成30年8月13日(2018.8.13)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0394
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0394】

いくつかの実施形態では、1以上の変異はサプレッサー融合状態であり、細胞はサプレッサー融合(SuFu又はSUFU)機能喪失を有する。いくつかの実施形態では、これはSuFu活性における機能喪失をもたらす。いくつかの実施形態では、SuFu変異は、髄芽腫、髄膜腫、腺様嚢胞癌、基底細胞癌及び横紋筋肉腫癌細胞内にある。いくつかの実施形態では、SuFu変異は、Brugieres外, 2012, JCO, 30(17): 2087-2093に記載の突然変異のいずれかである。この文献はその全体が本明

細書で援用される。いくつかの実施形態では、S u F u 変異は、表 2 A 若しくは 表 2 B に記載の変異のいずれか又は Br u g i e r e s 外，2 0 1 2，J C O，3 0 (1 7)：2 0 8 7 - 2 0 9 3 に記載の突然変異のいずれかである。この文献はその全体が本明細書で援用される。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 9 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 9 5】

【表 2 A】

表 2 A. 生殖細胞系列SUFU変異

<u>MBの診断時の年齢</u>	<u>組織学的サブタイプ</u>	<u>関連する症状</u>	<u>変異の承継</u>	<u>変異</u>
4年	線維形成	発育遅延 前頭隆起、隔離症	NA	10qでの隣接遺伝子の欠失 IVS1-1A→T
NA	線維形成	なし	NA	143insA
NA	線維形成	放射線場での髄膜腫	NA	
8ヶ月	MBEN	大頭症、手掌及び足底のくぼみ	継承	c.1022+1G>A
<1ヶ月	MBEN	なし	継承	c.72delC
<3ヶ月	MBEN	なし	継承	c.72delC
<1ヶ月	MBEN	なし	継承	c.72insC
6-12ヶ月	線維形成/結節	なし	継承	c.72insC
<6ヶ月	線維形成/結節	なし	継承	c.72insC
12-24ヶ月	MB NOS	なし	継承	c.72insC
22ヶ月	線維形成/結節	なし	NA	c.846insC
23ヶ月	線維形成/結節	なし	NA	c.1022 + 1G>A

略語：MB、髄芽腫；MBEN、広範な小結節形成を有するMB；NA、利用できず；NOS、特定されず。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 9 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 9 6】

【表 2 B】

表 2 B. 生殖細胞病原性 S U F U 変異

エクソン/イントロン	変異の種類	ヌクレオチド変化 (配列番号9)	結果 (配列番号8)	腫瘍分析
1 インtron1	スプライス→フレームシフト	c.182+3A>T	p.Thr55fs	利用できず
2 エクソン2	フレームシフト	c.294_295dupCT	p.Tyr99fs	利用できず
3 インtron2	スプライス→フレームシフト	c.318-10delT	p.Phe107fs	野生型対立遺伝子の欠失
4 エクソン3	大きな重複	c.318-?_454+?dup	p.Glu106-?_Glu152+?dup	UV (c.1022+5G>A)
5 エクソン3	ミスセンス	c.422T>G	p.Met141Arg	利用できず
6 エクソン9	ナンセンス	c.1123C>T	p.Gln375X	利用できず
7 エクソン9	フレームシフト	c.1149_1150dupCT	p.Cys384fs	野生型対立遺伝子の欠失
8 インtron10	スプライス→フレームシフト	c.1297-1G>C	p.?	利用できず

略称：UV、未知の変異体。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0407

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0407】

いくつかの実施形態では、ここに開示された方法のいずれかで処理された細胞は、活性化をもたらす又はヘッジホッグシグナル伝達を増加させる遺伝子内に1以上の変異を含み、ここで、該変異は上記のとおりである。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0408

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0409

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0410

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0411
 【補正方法】削除
 【補正の内容】
 【手続補正9】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0412
 【補正方法】削除
 【補正の内容】
 【手続補正10】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0413
 【補正方法】削除
 【補正の内容】
 【手続補正11】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0414
 【補正方法】削除
 【補正の内容】
 【手続補正12】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0474
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0474】
 【表3】

表3

患者	発癌ドライバー	見込まれる耐性機構
MG	PTCH1.spc1504 (生殖細胞系列)	SMO.W535L
JT	SMO.W535L (体細胞)	未知
KL	PTCH1.P1387S,PTCH1.Q853*	未知
*PT20764	PTCH1.Fs1017 (フレームシフト (生殖細胞系列)及びLOH)	SMO.W281C (G>T)
*PT20741	PTCH1.A1380V	SUFU.Fs241
*PT20849	PTCH1.S616G (スプライシング及びLOH)	Het.SUFU欠失,Het.PTEN欠失
*PT20840	PTCH1.Q501H (スプライシング及びLOH)	SMO.A459V (C>T)
*PT20842	PTCH1.Fs108 (フレームシフト及びLOH)	SMO.A459V (C>T)

【手続補正13】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0491
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0491】

表4：ピスモデギブ及びLY2940680の両方の4.5オングストローム内の原子に

よる SMO 残基の同定

【表 4 - 1】

表 4 : ビスモデギブ及びLY2940680の両方の4.5オングストローム内の原子によるSMO残基の同定

AA位置	AA	コドン	非同義一塩基変化	AA変化	C/G>T/A変化	変異コメント
219	N	AAC	TAC、GAC、CAC、ATC、AGC、ACC、AAA、AAG	Y、D、H、I、S、T、K、K	なし	N219Dはビスモデギブ及びLDE225に対する感受性を減少させた(この研究及びBuonamici外. 2010)
221	L	CTC	ATC、TTC、GTC、CAC、CGC、CCC	I、F、V、H、R、P	F	L221RはLDE225に対する感受性を減少させた(Buonamici外. 2010)
230	M	ATG	TTG、GTG、CTG、AAG、AGG、ACG、ATA、ATT、ATC	L、V、L、K、R、T、I、I、I	I	
281	W	TGG	AGG、GGG、CGG、TAG、TTG、TCG、TGA、TGT、TGC	R、G、R、*、L、S、*、C、C	*	W281C、この研究及びBrinkhuizen外. 2014
325	L	CTG	ATG、GTG、CAG、CGG、CCG	M、V、Q、R、P	なし	
384	D	GAC	AAC、TAC、CAC、GTC、GGC、GCC、GAA、AAG	N、Y、H、V、G、A、E、E	N	D384Nはビスモデギブ及びLDE225に対する感受性を減少させた(この研究及びBuonamici外. 2010)
389	I	ATT	TTT、GTT、CTT、AAT、AGT、ACT、ATG	F、V、L、N、S、T、M	なし	
391	F	TTT	ATT、GTT、CTT、TAT、TGT、TCT、TTA、TTG	I、V、L、Y、C、S、L、L	なし	
394	Y	TAC	AAC、GAC、CAC、TTC、TGC、TCC、TAA、TAG	N、D、H、F、C、S、*、*	なし	
400	R	CGT	AGT、TGT、GGT、CAT、CTT、CCT	S、C、G、H、L、P	C	R400A、部分的に機能性(Dijkgraaf外. 2011)
408	I	ATC	TTC、GTC、CTC、AAC、AGC、ACC、ATG	F、V、L、N、S、T、M	なし	I408V、この研究
470	H	CAC	AAC、TAC、GAC、CTC、CGC、CCC、CAA、CAG	N、Y、D、L、R、P、Q、Q	Y	H470A発現せず(Dijkgraaf外. 2011)
477	Q	CAG	AAG、TAG、GAG、CTG、CGG、CCG、CAT、CAC	K、*、E、L、R、P、H、H	E	

【表 4 - 2】

AA位置	AA	コドン	非同義一塩基変化	AA変化	C/G>T/A変化	変異コメント
480	W	TGG	AGG、GGG、CGG、TAG、TTG、TCG、TGA、TGT、TGC	R、G、R、*、L、S、*、C、C	*	W480A発現せず(Dijkgraaf外. 2011)
481	E	GAG	AAG、TAG、CAG、GTG、GGG、GCG、GAT、GAC	K、*、Q、V、G、A、D、D	K	
484	F	TTC	ATC、GTC、CTC、TAC、TGC、TCC、TTA、TTG	I、V、L、Y、C、S、L、L	なし	
515	L	CTT	ATT、TTT、GTT、CAT、CGT、CCT	I、F、V、H、R、P	F	L515Aは発現し、活性化し、ビスモデギブによる1mM阻害に対して感受性である(Dijkgraaf外. 2011)
518	E	GAG	AAG、TAG、CAG、GTG、GGG、GCG、GAT、GAC	K、*、Q、V、G、A、D、D	K	E518K及びE518Aはビスモデギブに対する感受性を減少させた(Dijkgraaf外. 2011)
521	N	AAC	TAC、GAC、CAC、ATC、AGC、ACC、AAA、AAG	Y、D、H、I、S、T、K、K	なし	N521A発現せず(Dijkgraaf外. 2011)
522	L	CTG	ATG、GTG、CAG、CGG、CCG	M、V、Q、R、P	なし	
525	M	ATG	TTG、GTG、CTG、AAG、AGG、ACG、ATA、ATT、ATC	L、V、L、K、R、T、I、I、I	I	
321	V	GTG	ATG、TTG、CTG、GAG、GGG、GCG	M、L、L、E、G、A	M	V321M、この研究及びBrinkhuizen外. 2014
387	S	AGT	TGT、GGT、CGT、AAT、ATT、ACT、AGA、AGG	C、G、R、N、I、T、R、R	N	S387Nはビスモデギブ及びLDE225に対する感受性を減少させた(この研究及びBuonamici外. 2010)
459	A	GCC	ACC、TCC、CCC、GAC、GTC、GGC	T、S、P、D、V、G	V	A459V、この研究
473	D	GAC	AAC、TAC、CAC、GTC、GGC、GCC、GAA、GAG	N、Y、H、V、G、A、E、E	N	D473H(Yauch外. 2009)Pを除く全てaaはビスモデギブに対する感受性を減少させた(Dijkgraaf外. 2011)