

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6913459号
(P6913459)

(45) 発行日 令和3年8月4日(2021.8.4)

(24) 登録日 令和3年7月14日(2021.7.14)

(51) Int.Cl.

C 12 Q 1/68 (2018.01)
C 12 N 15/00 (2006.01)

F 1

C 12 Q 1/68
C 12 N 15/00 Z N A

請求項の数 10 (全 67 頁)

(21) 出願番号 特願2016-531859 (P2016-531859)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月30日 (2014.7.30)
 (65) 公表番号 特表2016-526908 (P2016-526908A)
 (43) 公表日 平成28年9月8日 (2016.9.8)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/048905
 (87) 國際公開番号 WO2015/017545
 (87) 國際公開日 平成27年2月5日 (2015.2.5)
 審査請求日 平成29年7月31日 (2017.7.31)
 審判番号 不服2019-12077 (P2019-12077/J1)
 審判請求日 令和1年9月12日 (2019.9.12)
 (31) 優先権主張番号 13/957,720
 (32) 優先日 平成25年8月2日 (2013.8.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 515274055
タクティカル セラピューティクス イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
05 ニューヨーク ウォール ストリ
ト 44 スイート 2003
(74) 代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人 100103610
弁理士 ▲吉▼田 和彦
(74) 代理人 100109070
弁理士 須田 洋之
(74) 代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】オロト酸カルボキシアミドトリアゾール応答における多種多様なシグナリング経路に関する方法
及び分子薬力学バイオマーカー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数のシグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーについてオロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)への応答を定量する方法であって、以下の工程、

a) 対象から得られた細胞サンプルを入手し、該細胞サンプルを様々な用量のCTOに種々の時間暴露する工程、

b) 該処置細胞サンプルからmRNAを単離し、前記mRNAから代表的なcDNAを調製し、CTO暴露から生じた該細胞サンプルの発現における転写変化を測定する工程、

c) 精巧経路分析(IPA)システムを用いて複数のシグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーの各々についてシグナチャースコアを計算し、様々な用量のCTO暴露に対する応答を定量し、以下、

プローブ セットID	Entrez 遺伝子 記号	遺伝子 記号	遺伝子タイトル
222450_at	56937	PMEPA1	前立腺トランスメンブレンタンパク質、アンドロゲン誘発1
233565_s_at	100528031 /// 27111	FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	FKBP1A-SDCBP2リードスルー(非タンパク質コード) /// シンデカン結合タンパク質(シンテニン)
242832_at	5187	PER1	ペリオドホモローグ1 (ショウジョウバエ)
240463_at	—	—	—
213039_at	23370	ARHGEF18	Rho/Racグアニンヌクレオチド交換因子(GEF) 18
235072_s_at	63971	KIF13A	キネシングアミリーメンバー13A
208926_at	4758	NEU1	シリダーゼ1(リソソームシリダーゼ)
237444_at	—	—	—
239451_at	—	—	—
222288_at	—	—	—
227579_at	2241	FER	fer(fps/fes関連)チロシンキナーゼ
212717_at	9842	PLEKHM1	プレックストリンホモジードメイン含有、ファミリーM(RUNDメイン保有)メンバー1
226853_at	55589	BMP2K	BMP2誘導性キナーゼ
214112_s_at	541578 /// 91966	CXorf40A /// CXorf40B	染色体Xオープンリーディングフレーム40A /// 染色体Xオープンリーディングフレーム40B
209012_at	7204	TRIO	三重機能ドメイン(PTPRF作用性)
219476_at	79098	C1orf116	染色体1オープンリーディングフレーム116
238086_at	100129617	LOC100129617	特徴不明LOC100129617
230721_at	730094	C16orf52	染色体16オープンリーディングフレーム52
1566079_at	647190	RPS16P5	リボソームタンパク質S16偽遺伝子5
223839_s_at	6319	SCD	ステアロイル-CoAデサチュラーゼ(デルタ-9-デサチュラーゼ)
225671_at	124976	SPNS2	スピンスターホモローグ2(ショウジョウバエ)
212961_x_at	541578	CXorf40B	染色体Xオープンリーディングフレーム40B
223659_at	84000	TMPRSS13	トランスメンブレンプロテアーゼ、セリン13

10

20

30

229909_at	283358	B4GALNT3	ベータ-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニル トランスフェラーゼ3
223467_at	51655	RASD1	RAS、デキサメタゾン誘発1
235146_at	57458	TMCC3	トランスメンブレン&コイルドコイルドメイ ンファミリー-3
235548_at	164284	APCDD1L	腺腫症ポリープ症コリ (coli) ダウンレギュレ ート様-1
206816_s_at	26206	SPAG8	精子付随抗原8
242323_at	81579	PLA2G12A	ホスホリバーゼA2、グルーブXIIA
224579_at	81539	SLC38A1	溶質担体ファミリー38、メンバー1
213315_x_at	91966	CXorf40A	染色体Xオープンリーディングフレーム40A
227314_at	3673	ITGA2	インテグリン、アルファ2 (CD49B、VLA-2受 容体のアルファ2サブユニット)
227093_at	57602	USP36	ユビキチン特異的ペプチダーゼ36
200760_s_at	10550	ARL6IP5	ADP-リボシル化様因子6相互作用タンパク質 5
201790_s_at	1717	DHCR7	7-デヒドロコレステロールレダクターゼ
1554980_a_at	467	ATF3	アクチベーティング転写因子3
242255_at	22884	WDR37	WDリピートドメイン37
219267_at	51228	GLTP	糖脂質転移タンパク質
1555786_s_at	645687	LINC00520	長遺伝子間非タンパク質コードRNA520
229734_at	283174	LOC283174	特徴不明LOC283174
242856_at	—	—	—
201037_at	5214	PFKP	ホスホフルクトキナーゼ、血小板
1562970_at	—	—	—
201465_s_at	3725	JUN	Junプロトオンコジーン
202067_s_at	3949	LDLR	低密度リポタンパク質受容体
223679_at	1499	CTNNB1	カテニン (カドヘリン付随タンパク質) 、ベ ータ1、88kDa
201235_s_at	7832	BTG2	BTGファミリー、メンバー2
225662_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含 有キナーゼAZK
204401_at	3783	KCNN4	カリウム中間体/小コンダクタンスカルシ ウム活性化チャネル、サブファミリーN、メン バー
222906_at	28982	FLVCR1	ネコ白血病ウイルスサブグループC細胞受容 体1
238613_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含 有キナーゼAZK
206414_s_at	8853	ASAP2	SH3ドメイン、アンキリンリピート&PHドメ イン保有ArfGAP
210794_s_at	55384	MEG3	母系発現3 (非タンパク質コード)

10

20

30

40

226621_at	9180	OSMR	オンコスタチンM受容体	
230682_x_at	8714	ABCC3	ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR /MRP) 、メンバー3	
235668_at	639	PRDM1	PRドメイン含有1、ZNFドメイン保有	
205483_s_at	9636	ISG15	ISG15ユビキチン様モティファイア	
215808_at	5655	KLK10	カリクレイン関連ペプチダーゼ10	10
212281_s_at	27346	TMEM97	トランスメンブレンタンパク質97	
212282_at	27346	TMEM97	トランスメンブレンタンパク質97	
226287_at	91057	CCDC34	コイルドコイルドメイン含有34	
213618_at	116984	ARAP2	RhoGAPドメイン、アンキリンリピート&PHドメイン2保有 ArfGAP	
231089_at	100505664	LOC100505664	特徴不明LOC100505664	
227140_at	3624	INHBA	インヒビン、ベータA	
231467_at	—	—	—	
202967_at	2941	GSTA4	グルタチオンS-トランスフェラーゼアルファ4	
230323_s_at	120224	TMEM45B	トランスメンブレンタンパク質45B	
224471_s_at	8945	BTRC	ベータトランスジュンクションリピート含有E3ユビキチンタンパク質リガーゼ	
202708_s_at	8349	HIST2H2BE	ヒストンクラスター2、H2be	20
242871_at	54852	PAQR5	プロゲスチン&アジポQ受容体ファミリーメンバーV	
205627_at	978	CDA	シチジンデアミナーゼ	
235542_at	200424	TET3	tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ3	
240410_at	—	—	—	
236656_s_at	100288911	LOC100288911	特徴不明LOC100288911	
206164_at	9635	CLCA2	塩素チャネル付属物2	
203159_at	2744	GLS	グルタミナーゼ	
224991_at	80790	CMIP	c-Maf誘導タンパク質	
204258_at	1105	CHD1	クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質1	30
228249_at	119710	C11orf74	染色体11オープンリーディングフレーム74	
229013_at	145783	LOC145783	特徴不明LOC145783	
211547_s_at	5048	PAFAH1B1	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ1b、調節性サブユニット1 (45kDa)	
226863_at	642273	FAM110C	配列類似性保有ファミリー110、メンバーC	
208161_s_at	8714	ABCC3	ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR /MRP) 、メンバー3	
214805_at	1973	EIF4A1	真核細胞翻訳開始因子4A1	
229429_x_at	728855 /// 728875	LOC728855 /// LOC728875	特徴不明LOC728855 ///特徴不明LOC728875	40
202720_at	26136	TES	精巢由来転写物 (3LIMドメイン)	

224995_at	56907	SPIRE1	スパイア (spire) ホモローグ1 (ショウジョウバエ)	
214771_x_at	23164	MPRIP	ミオシンホスファターゼRho相互作用タンパク質	
201939_at	10769	PLK2	ポロ様キナーゼ2	
238587_at	84959	UBASH3B	ユビキチン付隨&SH3ドメイン含有B	
232113_at	—	—	—	
208690_s_at	9124	PDLM1	PDZ&LIMドメイン1	10
201464_x_at	3725	JUN	Junプロトオンコジーン	
236657_at	100288911	LOC100288911	特徴不明LOC100288911	
215541_s_at	1729	DIAPH1	透明 (diaphanous) ホモローグ1 (ショウジョウバエ)	
238028_at	647024	C6orf132	染色体6オープンリーディングフレーム132	
226893_at	27	ABL2	v-ablアベルソンネズミ白血病ウイルスオンコジーンホモローグ2	
237576_x_at	100506480	LOC100506480	特徴不明LOC100506480	
1552256_a_at	949	SCARB1	スカベンジャー受容体クラスB、メンバー1	
215255_at	22997	IGSF9B	免役グロブリンスーパーファミリー、メンバー9B	
1557258_a_at	8915	BCL10	B-細胞 CLL/リンパ腫10	20
240623_at	—	—	—	
228754_at	6533	SLC6A6	溶質担体ファミリー6 (神経伝達物質トランスポーター、タウリン) 、メンバー6	
217257_at	6452	SH3BP2	SH3-ドメイン結合タンパク質2	
241036_at	—	—	—	
242553_at	8714	ABCC3	ATP-結合カセット、サブファミリーC (CFTR /MRP) 、メンバー3	
239358_at	—	—	—	
210868_s_at	79071	ELOVL6	ELOVL脂肪酸エロンガーゼ6	
200815_s_at	5048	PAFAH1B1	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ1b、調節性サブユニット1 (45kDa)	30
208436_s_at	3665	IRF7	インターフェロン調節因子7	
208138_at	2520	GAST	ガストリン	
241780_at	—	—	—	
200730_s_at	7803	PTP4A1	タンパク質チロシンホスファターゼIVA型、メンバー1	
219697_at	9956	HS3ST2	硫酸ヘパラン (グルコサミン) 3-O-スルホトランスフェラーゼ2	
201693_s_at	1958	EGR1	初期成長応答1	
218847_at	10644	IGF2BP2	インスリン様成長因子2 mRNA結合タンパク質2	40
230469_at	219790	RTKN2	ローテキン (rhotekin) 2	

209917_s_at	11257	TP53TG1	TP53標的1 (非タンパク質コード)
224329_s_at	84518	CNFN	コルニフェリン (cornifelin)
212253_x_at	100652766 /// 667	DST /// LOC1 00652766	ジストニン///ジストニン様
238058_at	150381	LOC150381	特徴不明LOC150381
239334_at	57488	ESYT2	伸長シナプトタグミン様タンパク質2
222271_at	—	—	—
216718_at	388699	LINC00302	長遺伝子間非タンパク質コードRNA_302
219076_s_at	5827	PXMP2	ペルオキシソームメンブレンタンパク質2、22 kDa
204475_at	4312	MMP1	マトリックスマクロペプチダーゼ1 (間質コレーザー)
221185_s_at	84223	IQCG	IQモチーフ含有G
203586_s_at	379	ARL4D	ADP-リボシル化因子様4D
217802_s_at	64710	NUCKS1	核カゼインキナーゼ&サイクリン依存キナーゼ基質1
205767_at	2069	EREG	エピレグリン
228360_at	130576	LYPD6B	LY6/PLAURドメイン含有6B
228917_at	—	—	—
228748_at	966	CD59	CD59分子、補体調節タンパク質
219632_s_at	23729 /// 7442	SHPK /// TRP V1	セドヘプツロキナーゼ///一過性受容体潜在性陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー
238715_at	646014	LOC646014	特徴不明LOC646014
218810_at	80149	ZC3H12A	zincフィンガーCCCH型含有12A
225177_at	80223	RAB11FIP1	RAB11ファミリー相互作用タンパク質1 (クラスI)
224454_at	55500	ETNK1	エタノールアミンキナーゼ1
209498_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
1557257_at	8915	BCL10	B-細胞CLL/リンパ腫10
225133_at	51274	KLF3	クルッペル様因子3 (塩基性)
202340_x_at	3164	NR4A1	各受容体サブファミリー4、グループA、メンバー
1556545_at	—	—	—
212474_at	23080	AVL9	AVL9ホモローグ (S.セレビシアエ (S. cerevisiae))
210241_s_at	11257	TP53TG1	TP53標的1 (非タンパク質コード)
243543_at	—	—	—
239132_at	4842	NOS1	一酸化窒素シンターゼ1 (ニューロン)
222757_s_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK
201194_at	6415	SEPW1	セレノプロテインW、1
229874_x_at	100506687	LOC100506687	特徴不明LOC100506687

10

20

30

40

202557_at	6782	HSPA13	熱ショックタンパク質70kDaファミリー、メンバーアー13	
239669_at	—	—	—	
231907_at	27	ABL2	v-ablアベルソンネズミ白血病ウイルスオノコジーンホモローグ2	
229074_at	30844	EHD4	EHドメイン含有4	
205428_s_at	794	CALB2	カルビンジン2	
205822_s_at	3157	HMGCS1	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル-CoAシンターゼ1(可溶性)	10
210869_s_at	4162	MCAM	メラノーマ細胞接着分子	
225665_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK	
212781_at	5930	RBBP6	網膜芽細胞腫結合タンパク質6	
232355_at	767579	SNORD114-3	小核内RNA、C/Dボックス114-3	
213288_at	129642	MBOAT2	膜結合O-アセチルトランスフェラーゼドメイン含有2	
221666_s_at	29108	PYCARD	PYD&CARDドメイン含有	
203072_at	4643	MYO1E	ミオシンE	
215465_at	26154	ABCA12	ATP結合カセット、サブファミリーA(ABC1)、メンバーアー12	20
224453_s_at	55500	ETNK1	エタノールアミンキナーゼ1	
216935_at	388699	LJNC00302	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 302	
209086_x_at	4162	MCAM	メラノーマ細胞接着分子	
218833_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK	
209377_s_at	9324	HMGN3	高可動性グループヌクレオソーム結合ドメイン3	
223519_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK	
210138_at	8601	RGS20	G-タンパク質シグナリング20の調節因子	30
1558845_at	100506089	LOC100506089	特徴不明LOC100506089	
201819_at	949	SCARB1	スカベンジャー受容体クラスB、メンバーアー1	
204310_s_at	4882	NPR2	ナトリウム利尿ペプチド受容体B/グアニレートシクラーゼB(心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体B)	
239377_at	84285	EIF1AD	真核細胞翻訳開始因子1Aドメイン含有	
224611_s_at	80331	DNAJC5	DnaJ(Hsp40)ホモローグ、サブファミリーC、メンバーアー5	
219155_at	26207	PITPNC1	ホスファチジルイノシトール転移タンパク質、シグナ細胞質性1	
227163_at	119391	GSTO2	グルタチオンS-トランスフェラーゼオメガ2	40

209633_at	5523	PPP2R3A	タンパク質ホスファターゼ2、調節性サブユニットB”、アルファ	
219681_s_at	80223	RAB11FIP1	RAB11ファミリー相互作用タンパク質1 (クラスI)	10
221860_at	3191	HNRNPL	異種核内リボ核タンパク質L	
243296_at	10135	NAMPT	ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ	
237133_at	—	—	—	
1556000_s_at	55727	BTBD7	BTB (POZ) ドメイン含有7	
204681_s_at	9771	RAPGEF5	Rapグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 5	
215726_s_at	1528	CYB5A	チトクロームb5タイプA (ミクロソーム)	
210886_x_at	11257	TP53TG1	TP53標的1 (非タンパク質コード)	
226597_at	92840	REEP6	受容体付属タンパク質6	
204995_at	8851	CDK5R1	サイクリン依存キナーゼ5、調節性サブユニット1 (p35)	
236119_s_at	6706	SPRR2G	小プロリンリッチタンパク質2G	
219228_at	55422	ZNF331	ジンクフィンガータンパク質331	
234971_x_at	113026	PLCD3	ホスホリバーゼC、デルタ3	
201127_s_at	47	ACLY	ATPクエン酸リアーゼ	20
226880_at	64710	NUCKS1	核カゼインキナーゼ&サイクリン依存キナーゼ基質1	
209383_at	1649	DDIT3	DNA損傷誘導性転写物3	
204168_at	4258	MGST2	ミクロソーム性グルタチオンS-トランスフェラーゼ2	
239670_at	65268	WNK2	WNKリジン欠損タンパク質キナーゼ2	
208512_s_at	4301	MLLT4	骨髓性/リンパ系又は混合系統白血病 (トライソラックスホモローグ、ショウジョウバエ); 転座	
213281_at	3725	JUN	Junプロトオンコジーン	
218310_at	154881 /// 27342	KCTD7 /// RA BGEF1	カリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有7/// RAPグアニンヌクレオチド交換	30
205151_s_at	9865	TRIL	ロイシンリッチリピートとのTLR4 相互作用因子	
218217_at	59342	SCPEP1	セリンカルボキシペプチダーゼ1	
205055_at	3682	ITGAE	インテグリン、アルファE (抗原CD103) 、ヒト粘膜リンパ球抗原1; アルファポリペプチド	
215009_s_at	100499177	THAP9-AS1	THAP9アンチセンスRNA 1 (非タンパク質コード)	
227484_at	57522	SRGAP1	SLIT-ROBO Rho GTPase活性化タンパク質1	40

239769_at	1009	CDH11	カドヘリン11、タイプ2、OB-カドヘリン（骨芽細胞）
230360_at	342035	GLDN	グリオメジン
227112_at	23023	TMCC1	トランスマンプレン&コイルドコイルドメイシンファミリー1
201482_at	5768	QSOX1	クイエシンQ6 スルフヒドリルオキシダーゼ1
210337_s_at	47	ACLY	ATPクエン酸リアーゼ
203911_at	5909	RAP1GAP	RAP1 GTPase活性化タンパク質
206683_at	7718	ZNF165	ジングルフィンガータンパク質165
202935_s_at	6662	SOX9	SRY（性決定領域）-ボックス9
218951_s_at	55344	PLCXD1	ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリバーゼC、Xドメイン含有1
233488_at	84659	RNASE7	リボヌクレアーゼ、RNase Aファミリー、7
202562_s_at	11161	C14orf1	染色体14オープンリーディングフレーム1
208745_at	10632	ATP5L	ATPシンターゼ、H ⁺ 輸送、ミトコンドリアFo複合体、サブユニットG
236078_at	57707	KIAA1609	KIAA1609
226226_at	120224	TMEM45B	トランスマンプレンタンパク質45B
213854_at	9145	SYNGR1	シナプトギリン1
243955_at	—	—	—
222111_at	54629	FAM63B	配列類似性保有ファミリー63、メンバーB
1560296_at	—	—	—
240038_at	—	—	—
211372_s_at	7850	IL1R2	インターロイキン1受容体、タイプII
202672_s_at	467	ATF3	転写活性化因子3
218717_s_at	55214	LEPREL1	レプレカン様1
228366_at	—	—	—
230516_at	115416	MALSU1	リボソーム大サブユニット1のミトコンドリアアッセンブリー
201920_at	6574	SLC20A1	溶質担体ファミリー20（リン酸輸送因子）、メンバー1
209632_at	5523	PPP2R3A	タンパク質ホスファターゼ2、調節性サブユニットB ^α 、アルファ
207367_at	479	ATP12A	ATPase、H ⁺ /K ⁺ 輸送、非胃系、アルファアペチド
1557256_a_at	—	—	—
200811_at	1153	CIRBP	冷誘導性(cold inducible) RNA結合タンパク質
205201_at	2737	GLI3	GLIファミリージングルフィンガー3
227724_at	728190	LOC728190	特徴不明LOC728190

10

20

30

40

205403_at	7850	IL1R2	インターロイキン1受容体、タイプII
242827_x_at	—	—	—
228084_at	81579	PLA2G12A	ホスホリパーゼA2、グループXIIA
209365_s_at	1893	ECM1	細胞外マトリックスタンパク質1
243279_at	—	—	—
224946_s_at	84317	CCDC115	コイルドコイルドメイン含有115
218708_at	29107	NXT1	NTF2様輸出因子1
1560531_at	353132	LCE1B	後期角化外膜1B
207761_s_at	25840	METTL7A	メチルトランスフェラーゼ様7A
206011_at	834	CASP1	カスパーーゼ1、アポトーシス関連システィンペプチダーゼ
213703_at	150759	LINC00342	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 342
224595_at	23446	SLC44A1	溶質担体ファミリー44、メンバー1
224613_s_at	80331	DNAJC5	DnaJ (Hsp40) ホモローグ、サブファミリーC、メンバー5
212504_at	22982	DIP2C	DIP2ディスコ相互作用タンパク質2ホモローグC (ショウジョウバエ)
213682_at	10762	NUP50	ヌクレオポリン50kDa
205247_at	4855	NOTCH4	notch 4
228235_at	84848	MGC16121	特徴不明タンパク質MGC16121
242873_at	—	—	—
205960_at	5166	PDK4	ピルビン酸デヒドログナーゼキナーゼ、アイソザイム4
230494_at	6574	SLC20A1	溶質担体ファミリー20 (リン酸輸送因子)、メンバー1
221260_s_at	81566	CSRNP2	システィン-セリンリッチ核タンパク質2
224480_s_at	84803	AGPAT9	1-アセチルグリセロール-3-ホスフェート O-アセチルトランスフェラーゼ9
210180_s_at	6434	TRA2B	トランスフォーマー2ベータホモローグ (ショウジョウバエ)
204621_s_at	4929	NR4A2	各受容体サブファミリー4、グループA、メンバー2
217863_at	8554	PIAS1	活性化STAT、1のタンパク質阻害剤
236423_at	—	—	—
223421_at	50626	CYHR1	システィン/ヒスチジン-リッチ 1
220272_at	54796	BNC2	バゾヌクリン2
201791_s_at	1717	DHCR7	7-デヒドロコレステロールレダクターゼ
215574_at	—	—	—
224328_s_at	84648	LCE3D	後期角化外膜3D
211828_s_at	23043	TNIK	TRAF2&NCK相互作用キナーゼ
58367_s_at	79744	ZNF419	ジンクフィンガータンパク質419
218950_at	64411	ARAP3	RhoGAP ドメイン、アンキリンリピート&PH ドメイン3保有ArfGAP

10

20

30

40

1552703_s_at	114769 /// 834	CARD16 /// C ASP1	カスパーゼ補充ドメインファミリー、メンバ ー16///カスパーゼ1、アポトーシス関連シス テイン
219687_at	55733	HHAT	ヘッジホッグアシルトランスフェラーゼ
232127_at	1184	CLCN5	塩素チャネル、電位感受性5
218377_s_at	10069	RWDD2B	RWD ドメイン含有2B
210335_at	9182	RASSF9	Ras随伴 (RalGDS/AF-6) ドメインファミリー domain family (N-末端) メンバー9
227927_at	—	—	—
227224_at	55103	RALGPS2	PH ドメイン&SH3結合モチーフ2保有Ral GEF
224778_s_at	57551	TAOK1	TAOキナーゼ1
229566_at	645638	LOC645638	WDNM1様偽遺伝子
202734_at	9322	TRIP10	甲状腺ホルモン受容体相互作用10
201851_at	6455	SH3GL1	SH3 ドメインGRB2様1
237337_at	—	—	—
37152_at	5467	PPARD	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デル タ
209687_at	6387	CXCL12	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド12
203152_at	64976	MRPL40	ミトコンドリアリボソームタンパク質L40
201627_s_at	3638	INSIG1	インスリン誘導遺伝子1
232593_at	93082	NEURL3	神経化ホモローグ3 (ショウジョウバエ) 偽遺 伝子
224769_at	57551	TAOK1	TAOキナーゼ1
209702_at	79068	FTO	脂肪体&肥満付隨
204546_at	9764	KIAA0513	KIAA0513
232224_at	5648	MASP1	マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ1 (Ra反応性因子のC4/C2活性化成分)
239930_at	2590	GALNT2	UDP-N-アセチル-アルファ-D-ガラクトサミ ン:ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニ ルトランスフェラーゼ2 (Gal
203178_at	2628	GATM	グリシンアミジノトランスフェラーゼ (L-ア ルギニン:グリシンアミジノトランスフェラ ーゼ)
235782_at	—	—	—
218181_s_at	9448	MAP4K4	マイトジエン活性化タンパク質キナーゼキナ ーゼキナーゼ4
233520_s_at	202333	CMYA5	心筋症付隨5
213456_at	25928	SOSTDC1	スクレロスチンドメイン含有1
219528_s_at	64919	BCL11B	B細胞CLL/リンパ腫11B (ジンクフィンガータ ンパク質)
224945_at	55727	BTBD7	BTB (POZ) ドメイン含有7

214866_at	5329	PLAUR	プラスミノーゲンアクチベーター、ウロキナーゼ受容体
209941_at	8737	RIPK1	受容体 (TNFRSF) 相互作用セリンスレオニンキナーゼ1
226029_at	57216	VANGL2	Vang様2 (van gogh、ショウジョウバエ)
212596_s_at	10042	HMGXB4	HMGボックスドメイン含有4
229873_at	283219	KCTD21	カリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有21
226392_at	5922	RASA2	RAS p21タンパク質アクチベーター2
226005_at	7326	UBE2G1	ユビキチン結合酵素E2G 1
214445_at	22936	ELL2	伸長因子、RNAポリメラーゼII、2
227680_at	284695	ZNF326	ジンクフィンガータンパク質326
227786_at	90390	MED30	媒介因子複合体サブユニット30
222067_x_at	3017	HIST1H2BD	ヒストンクラスター1、H2bd
1569106_s_at	55209	SETD5	SETドメイン含有5
231785_at	4909	NTF4	ニューロトロphins4
223937_at	27086	FOXP1	フォークヘッドボックスP1
1558685_a_at	158960	LOC158960	特徴不明タンパク質BC009467
211965_at	677	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3Hタイプ様1
39549_at	4862	NPAS2	ニューロンPASドメインタンパク質2
203800_s_at	63931	MRPS14	ミトコンドリアリボソームタンパク質S14
1556321_a_at	—	—	—
212321_at	8879	SGPL1	スフィンゴシン-1-ホスフェートリニアーゼ1
222154_s_at	26010	SPATS2L	精子形成付随、セリンリッチ2様
218774_at	28960	DCPS	脱キャップ酵素、スカベンジャー
212268_at	1992	SERPINB1	セルピングペプチダーゼ阻害因子、クレードB (オボアルブミン)、メンバー1
213134_x_at	10950	BTG3	BTGファミリー、メンバー3
230669_at	5922	RASA2	RAS p21タンパク質アクチベーター2
1559901_s_at	388815	LINC00478	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 478
225298_at	25953	PNKD	発作性運動起原性運動障害
242558_at	—	—	—
226043_at	26086	GPSM1	G-タンパク質シグナリング調整因子1

10

20

30

210236_at	8500	PPFIA1	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、f ポチペプチド (PTPRF) 、相互作用タンパク質	
214066_x_at	4882	NPR2	ナトリウム利尿ペプチド受容体B/グアニレートシクラーゼB (心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体B)	
240024_at	23541	SEC14L2	SEC14様2 (S.セレビシアエ)	
235462_at	132864	CPEB2	細胞質ポリアデニル化成分結合タンパク質2	
1554015_a_at	1106	CHD2	クロマチンヘリカーゼDNA結合タンパク質2	
235347_at	84859	LRCH3	ロイシンリッチリピート&カロポニンホモジー (CH) ドメイン含有3	10
230847_at	56897	WRNIP1	ワーナー (Werner) ヘリカーゼ相互作用タンパク質1	
201427_s_at	6414	SEPP1	セレノプロテインP、血漿、1	
1557905_s_at	960	CD44	CD44分子 (インデアン血液型)	
219084_at	64324	NSD1	核受容体結合SETドメインタンパク質1	
206176_at	654	BMP6	骨形成タンパク質6	
219826_at	79744	ZNF419	ジンクフィンガータンパク質419	
212356_at	23351	KHYN	KH&NYN ドメイン含有	
218909_at	26750	RPS6KC1	リボソームタンパク質S6キナーゼ、52kDa、ポリペプチド1	20
230555_s_at	90390	MED30	媒介因子複合体サブユニット30	
212687_at	3987	LIMS1	LIM&老化細胞抗原様ドメイン1	
203098_at	9425	CDYL	クロモドメインタンパク質、Y様	
229054_at	677	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3Hタイプ様1	
236039_at	284348	LYPD5	LY6/PLAURドメイン含有5	
209661_at	3801	KIFC3	キネシンファミリーメンバーC3	
209560_s_at	8788	DLK1	デルタ様1ホモローグ (ショウジョウバエ)	
225812_at	619208	C6orf225	染色体6オープンリーディングフレーム225	30
227829_at	120071	GYLTL1B	グリコシルトランスフェラーゼ様1B	
238623_at	—	—	—	
229415_at	54205	CYCS	チトクロームC、体細胞	
209222_s_at	9885	OSBPL2	オキシステロール結合タンパク質様2	
1555809_at	83716	CRISPLD2	システィンリッチ分泌タンパク質LCCL ドメイン含有2	
204567_s_at	9619	ABCG1	ATP結合カセット、サブファミリーG (WHITE) 、メンバー1	
232277_at	64078	SLC28A3	溶質担体ファミリー28 (ナトリウム結合ヌクレオシド輸送因子) 、メンバー3	40

237197_at	—	—	—
225209_s_at	118424	UBE2J2	ユビキチン結合酵素E2、J2
231916_at	4842	NOS1	一酸化窒素シンターゼ1 (ニューロン)
212279_at	27346	TMEM97	トランسفォーマー97
204862_s_at	4832	NME3	NME/NM23ヌクレオシド二リン酸キナーゼ3
230483_at	—	—	—
212856_at	23151	GRAMD4	GRAMドメイン含有4
224650_at	114569	MAL2	Mal、T細胞分化タンパク質2 (遺伝子/偽遺伝子)
202963_at	5993	RFX5	調節因子X、5 (HLAクラスII発現に影響)
225320_at	90550	MCU	ミトコンドリアカルシウムユニポーター
236274_at	8662	EIF3B	真核細胞翻訳開始因子3、サブユニットB
209780_at	57157	PHTF2	推定ホメオドメイン転写因子2
218823_s_at	54793	KCTD9	カリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有9
227787_s_at	90390	MED30	媒介因子複合体サブユニット30
230296_at	730094	C16orf52	染色体16オープンリーディングフレーム52
222892_s_at	55287	TMEM40	トランスメンブレンタンパク質40
210610_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
230031_at	3309	HSPA5	熱ショック70kDaタンパク質5 (グルコース調節タンパク質、78kDa)
238477_at	10749	KIF1C	キネシンファミリーメンバー1C
209409_at	2887	GRB10	成長因子受容体結合タンパク質10
217995_at	58472	SQRDL	硫化キノンレダクターゼ様 (酵母)
226873_at	54629	FAM63B	配列類似性保有ファミリー63、メンバーB
1553722_s_at	220441	RNF152	リングフィンガータンパク質152
204710_s_at	26100	WIPI2	WDリピートドメイン、ホスホイノシチド相互作用2
212653_s_at	23301	EHBP1	EHドメイン結合タンパク質1
203979_at	1593	CYP27A1	チトクロームP450、ファミリー27、サブファミリーA、ポリペプチド1
244350_at	4651	MYO10	ミオシンX
223233_s_at	57530	CGN	シングリン
1555967_at	—	—	—

10

20

30

214355_x_at	100128553 /// 100142659 /// 340307 /// 441294 /// 643854	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P /// CTAGE8 /// CTAGE9	CTAGEファミリー、メンバー15、偽遺伝子/// CTAGEファミリー、メンバー4 /// CTAGEファミリー、メンバー
214469_at	3012 /// 8335	HIST1H2AB /// HIST1H2AE	ヒストンクラスター1、H2ab /// ヒストンクラスター1、H2ae
212472_at	9645	MICAL2	微小管付随モノキシグナーゼ、カルボニン&LIMドメイン含有2
228115_at	64762	FAM59A	配列類似性保有ファミリー59、メンバーA
228964_at	639	PRDM1	PRドメイン含有1、ZNFドメイン保有
230027_s_at	84545	MRPL43	ミトコンドリアリボソームタンパク質L43
207318_s_at	8621	CDK13	サイクリン依存キナーゼ13
221689_s_at	51227	PIGP	ホスファチジルイノシトールグリカンアナカ一生合成、 クラスP
219270_at	79094	CHAC1	ChaC、陽イオン輸送因子調節因子ホモローグ1 (大腸菌)
225299_at	4645	MYO5B	ミオシンVB
239770_at	83850	ESYT3	伸長シナプトタグミン様タンパク質3
226399_at	79982	DNAJB14	DnaJ (HSP40) ホモローグ、サブファミリーB、メンバー 14
226656_at	10491	CRTAP	軟骨付随タンパク質
228852_at	2029	ENSA	エンドスルフィンアルファ
206239_s_at	6690	SPINK1	セリンペプチダーゼインヒビター、Kazalタイプ1
210993_s_at	4086	SMAD1	SMAD ファミリーメンバー1
238462_at	84959	UBASH3B	ユビキチン付随&SH3ドメイン含有 B
211962_s_at	677	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3Hタイプ様1
224666_at	197370	NSMCE1	non-SMC エレメント1 ホモローグ (S. セレビシアエ)
239028_at	130574	LYPD6	LY6/PLAUR ドメイン含有6
213577_at	6713	SQLE	スクアレンエポキシダーゼ
202011_at	7082	TJP1	タイトジャンクションタンパク質1 (ゾナオクルデン 1)
212254_s_at	100652766 /// 667	DST /// LOC100652766	ジストニン//ジストニン様
221701_s_at	64220	STRA6	レチノイン酸刺激遺伝子6 ホモローグ (マウス)
239576_at	57509	MTUS1	微小管付随腫瘍抑制因子 1

10

20

30

234418_x_at	960	CD44	CD44 分子 (インデアン血液型)
227985_at	100506098	LOC100506098	特徴不明LOC100506098
213462_at	4862	NPAS2	ニューロンPASドメインタンパク質2
224975_at	4774	NFIA	核内因子 I/A
225990_at	91653	BOC	Boc ホモローグ (マウス)
240616_at	---	---	---
219911_s_at	28231	SLCO4A1	溶質担体有機アニオン輸送因子ファミリー、メンバー 4A1
224970_at	4774	NFIA	核内因子 I/A
214623_at	26226	FBXW4P1	F-ボックス及びWDリピートドメイン含有4偽遺伝子1
239478_x_at	55668	C14orf18	染色体14オープンリーディングフレーム118
226909_at	85460	ZNF518B	ジンクフィンガータンパク質518B
208670_s_at	23741	EID1	EP300 相互作用分化インヒビター1
206192_at	1041	CDSN	コーネオデスマシン
222173_s_at	55357	TBC1D2	TBC1ドメインファミリー、メンバー2
228450_at	144100	PLEKHA7	プレックストリンホモロジードメイン含有、ファミリーAメンバー7
1558097_at	253143	PRR14L	プロリンリッチ14様
219373_at	54344	DPM3	ドリチルリン酸マンノシルトランスフェラーゼポリペプチド3
230388_s_at	644246	KANSL1-AS1	KANSL1アンチセンスRNA 1 (非タンパク質コード)
207098_s_at	55669	MFN1	ミトフシン1
223484_at	84419	C15orf48	染色体15オープンリーディングフレーム48
244804_at	8878	SQSTM1	シーケストゾーム1
229679_at	400073	C12orf76	染色体12オープンリーディングフレーム76
225826_at	326625	MMAB	メチルマロン酸尿 (コバラミン欠損) cbfB型
213352_at	23023	TMCC1	トランスマンプレン&コイルドコイルドメインファミリー1
211883_x_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
210387_at	8339 // 8343 /// 8344 /// 8346 // 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc //ヒストンクラスター1、H2be //ヒストンクラスター1、H2bf // his

10

20

30

210916_s_at	960	CD44	CD44分子 (インデアン血液型)
221432_s_at	81894	SLC25A28	溶質担体ファミリー25 (ミトコンドリア鉄輸送因子) 、メンバー28
218487_at	210	ALAD	アミノレブリン酸デヒドロゲナーゼ
223264_at	59274	MESDC1	中胚葉発生の候補1
206356_s_at	2774	GNAL	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質) 、アルファ活性化活性ポリペプチド
218097_s_at	79004	CUEDC2	CUEドメイン含有2
228001_at	757	TMEM50B	トランスメンブレンタンパク質50B
212441_at	9778	KIAA0232	KIAA0232
201854_s_at	23300	ATMIN	ATM相互作用因子
121_at	7849	PAX8	ペアードボックス8
222143_s_at	64419	MTMR14	ミオチュプラリン関連タンパク質14
1558002_at	11171	STRAP	セリン/スレオニンキナーゼ受容体付随タンパク質
226040_at	—	—	—
226141_at	91050	CCDC149	コイルドコイルドメイン含有149
1556567_at	4676	NAP1L4	ヌクレオソームアッセンブリータンパク質1様4
226263_at	154007	SNRNP48	小核内リボ核タンパク質48kDa (U11/U12)
212074_at	23353	SUN1	Sad1&UNC84ドメイン含有1
227387_at	54780	NSMCE4A	Non-SMCエレメント4ホモローグA (S.セレビシアエ)
232795_at	—	—	—
203936_s_at	4318	MMP9	マトリックスマタロペプチダーゼ9 (ゼラチナーゼB、92kDaゼラチナーゼ、92kDaタイプ1Vコラグナーゼ)
225033_at	6482	ST3GAL1	ST3ベータガラクトシドアルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ1
209109_s_at	7105	TSPAN6	テトラスパニン6
213351_s_at	23023	TMCC1	トランスメンブレン&コイルドコイルドメインファミリー1
203047_at	6793	STK10	セリン/スレオニンキナーゼ10
220721_at	80110	ZNF614	ジングルフィンガータンパク質614
1556127_at	23181	DIP2A	DIP2ディスコ相互作用タンパク質2ホモローグA (ショウジョウバエ)
215016_x_at	100652766 /// 667	DST /// LOC1 00652766	ジストニン///ジストニン様
206576_s_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
240674_at	3720	JARID2	ジュウモンジ、ATリッチ相互作用性ドメイン2

10

20

30

40

225646_at	1075	CTSC	カテプシンC
1554010_at	3340	NDST1	N-デアセチラーゼ/N-スルホトランスクエラーゼ(ヘパラングルコサミニル)1
204100_at	7067	THRA	甲状腺ホルモン受容体、アルファ
221840_at	5791	PTPRE	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、E
209078_s_at	25828	TXN2	チオレドキシン2
218530_at	29109	FHOD1	フォルミンホモローグ2ドメイン含有
235434_at	—	—	—
230063_at	9422	ZNF264	ジンクフィンガータンパク質264
40420_at	6793	STK10	セリン/スレオニンキナーゼ10
221027_s_at	81579	PLA2G12A	ホスホリパーゼA2、グループXIIA
244202_at	—	—	—
212108_at	23197	FAF2	Fas付随因子ファミリーメンバー2
204294_at	275	AMT	アミノメチルトランスクエラーゼ
225503_at	207063	DHRSX	デヒドロゲナーゼ/レダクター(SDRファミリー) X連関
212810_s_at	6509	SLC1A4	溶質担体ファミリー1(グルタミン酸/中性アミノ酸輸送因子)、メンバー4
214814_at	91746	YTHDC1	YTHドメイン含有1
228468_at	84930	MASTL	微小管付随セリン/スレオニンキナーゼ様
209108_at	7105	TSPAN6	テトラスパニン6
220444_at	79230	ZNF557	ジンクフィンガータンパク質557
206172_at	3598	IL13RA2	インターロイキン13受容体、アルファ2
225002_s_at	25870	SUMF2	スルファターゼ修飾因子2
212205_at	94239	H2AFV	H2Aヒストンファミリー、メンバーV
228851_s_at	2029	ENSA	エンドスルフィンアルファ
209048_s_at	23613	ZMYND8	ジンクフィンガー、MYND型含有8
211846_s_at	5818	PVRL1	ポリオウイルスpoliovirus受容体関連1(ヘルペスウイルス侵入媒介因子C)
238909_at	6281	S100A10	S100カルシウム結合タンパク質A10
205503_at	5784	PTPN14	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体タイプ14
243829_at	673	BRAF	v-rafネズミ肉腫ウイルスオンコジーンホモローグB1
244379_at	—	—	—
223251_s_at	55608	ANKRD10	アンキリンリピートドメイン10
202633_at	11073	TOPBP1	トポイソメラーゼ(DNA) II結合タンパク質1
214502_at	8970	HIST1H2BJ	ヒストンクラスター1、H2bj
221773_at	2004	ELK3	ELK3、ETS-ドメインタンパク質(SRF付属タンパク質2)
41858_at	27315	PGAP2	タンパク質2に対するポスト-GPI結合

10

20

30

40

212850_s_at	4038	LRP4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質4
223408_s_at	—	—	—
214472_at	3013 // 8	HIST1H2AD //	ヒストンクラスター1、H2ad /// ヒストンクラスター1、H3a /// ヒストンクラスター1、H3b /// histo
	350 // 83	/ HIST1H3A //	
	51 // 835	/ HIST1H3B //	
	2 // 8353	/ HIST1H3C //	
	/// 8354	/ HIST1H3D //	
	/// 8355 /	/ HIST1H3E //	
	// 8356 //	/ HIST1H3F //	
	/ 8357 ///	/ HIST1H3G //	
	8358 /	/ HIST1H3H //	
		/ HIST1H3I ///	
		HIST1H3J	
225647_s_at	1075	CTSC	カテプシンC
1559977_a_at	284723	SLC25A34	溶質担体ファミリー25、メンバー34
211347_at	8555	CDC14B	CDC14細胞分裂周期14ホモローグB (S.セレビシアエ)
1558208_at	—	—	—
227570_at	144110	TMEM86A	トランスメンブレンタンパク質86A
227492_at	100506658 /// 647859	LOC647859 /// OCLN	オクルジン偽遺伝子///オクルジン
1558778_s_at	57496	MKL2	MKL/myocardin-like 2
31637_s_at	7067 // 9 572	NR1D1 /// TH RA	各受容体サブファミリー1、グループD、メンバー1///甲状腺ホルモン受容体、アルファ
229190_at	100507376	LOC100507376	特徴不明LOC100507376
236188_s_at	4676	NAP1L4	ヌクレオソームアッセンブリータンパク質1様4
212503_s_at	22982	DIP2C	DIP2ディスコ相互作用タンパク質2ホモローグC (ショウジョウバエ)
204760_s_at	7067 // 9 572	NR1D1 /// TH RA	各受容体サブファミリー1、グループD、メンバー1///甲状腺ホルモン受容体、アルファ
212099_at	388	RHOB	rasホモローグファミリーメンバーB
214873_at	91355	LRP5L	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質5様
228181_at	7779	SLC30A1	溶質担体ファミリー (亜鉛輸送因子) 、メンバー1
212763_at	23271	CAMSAP2	カルモジュリン調節スペクトリン付随タンパク質ファミリー、メンバー2
226285_at	4076	CAPRIN1	細胞周期付随タンパク質1

10

20

30

40

213567_at	3840	KPNA4	カリオフェリンアルファ4(イムポーチンアルファ3)
203927_at	4794	NFKBIE	B細胞内カッパ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核内因子阻害剤、エプシロン
208523_x_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf /// his
219389_at	55061	SUSD4	スシドメイン含有4
202329_at	1445	CSK	c-srcチロシンキナーゼ
238523_at	79786	KLHL36	kelch様36(ショウジョウバエ)
1565016_at	3276	PRMT1	タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ1
226409_at	128637	TBC1D20	TBC1ドメインファミリー、メンバー20
229926_at	100500850	MIR3682	ミクロRNA 3682
208527_x_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf /// his
223598_at	5887	RAD23B	RAD23ホモログB(S.セレビシアエ)
243797_at	9262	STK17B	セリン/スレオニンキナーゼ17b
203317_at	23550	PSD4	プレックストリン&Sec7ドメイン含有4
230965_at	9099	USP2	ユビキチン特異的ペプチダーゼ2
208490_x_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf /// his
235514_at	151516	ASPRV1	アスパラギン酸ペプチダーゼ、レトロウイルス様1
209098_s_at	182	JAG1	ジャグド(jagged) 1
1554229_at	153222	CREBRF	CREB3調節因子
209398_at	3006	HIST1H1C	ヒストンクラスター1、H1c
202629_at	10513	APPBP2	アミロイドベータ前駆体(細胞質テール)結合タンパク質2
203428_s_at	25842	ASF1A	ASF1抗サイレンシング機能1ホモログA(S.セレビシアエ)
238005_s_at	25942	SIN3A	SIN3転写調節因子ホモログA(酵母)

10

20

30

40

214455_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf //his
214073_at	2017	CTTN	コルタクチン
203140_at	604	BCL6	B細胞CLL/リンパ腫6
232150_at	---	---	---
208546_x_at	8345	HIST1H2BH	ヒストンクラスター1、H2bh
243446_at	84962	AJUBA	ajuba LIM タンパク質
236207_at	6744	SSFA2	精子特異的抗原2
212016_s_at	5725	PTBP1	ポリピリミジン管結合タンパク質1
232311_at	567	B2M	ベータ-2-ミクログロブリン
219711_at	54807	ZNF586	ジンクフィンガータンパク質586
208579_x_at	54145 /// 85236	H2BFS /// HIS T1H2BK	H2Bヒストンファミリー、メンバーS(偽遺伝子) ///ヒストンクラスター1、H2bk
239493_at	6129	RPL7	リボソームタンパク質L7
214074_s_at	2017	CTTN	コルタクチン
228091_at	55014	STX17	シンタキシン17
234331_s_at	151354	FAM84A	配列類似性保有ファミリー84、メンバーA
212372_at	4628	MYH10	ミオシン、重鎖10、非筋肉

10

20

からなるリストから、前記計算されたシグナチャースコアに基づき、CTO暴露の8時間及び24時間後に過剰発現するオーバーラップ遺伝子のリストを選択する工程、及びd)工程c)においてリストされている少なくとも3つ以上の遺伝子によって複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を同定し、各々の同定された遺伝子について、IPAによって編集された参照データセットを用いて複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を確認する工程、を含む、方法。

【請求項2】

30

該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み、以下、

ABCC5	CYHR1	HIST3H2A	POU2F3	CORO1C	IFRD1	PFKP
ATP6V1B1	DEPTOR	HOXB13	RAMP1	DLEU2	IMPAD1	PNPT1
ATXN3	DNAL4	ING4	SEMA3G	DPH3	KLK6	PSMC4
BCAS1	EIF4A2	OVGP1	SEPP1	EIF5	KPNA4	RPS6KA3
BCL2L11	EPHX2	PCMTD1	SIDT2	ENO2	LRP8	S100A2
CALCOCO1	ERBB3	PCMTD2	AREG	HN1	MALL	SERPINB5
CAPN13	HIST1H2AC	PDIA4	BTG3	HSP90AA1	MTHFD1L	SERPINB8
CRBN	HIST1H2BD	PLEKHG4	CEBPG	HSPA4L	PADI1	SLC7A1
						SRXN1
						TIPIN

40

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、シグナチャースコアで表されるようにCTOへの応答で阻害され、前記シグナチャー経路が、RAS又はGFSである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーP53が、シグナチャースコアで表されるよ

50

うにCTO暴露への応答において誘発される、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

該シグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み、以下、

MMP2	ESR1	FOS	PCLG2	MAPK6	MAP15	AKT1	MOS3	HSP90B1
JUN	CCND1	PPARI	MAPK1	MAPK7	CASP3	AKT2	HSP90AA 1	Hsp84-2
CEBPA	MAPK3	PCLG1	MAPK4	MAPK12	HSPA8	AKT3	HSP90AB 1	Hsp84-3
								BAG3

10

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、IPAから同定されるカルボキシアミドトリアゾール(CAI)によって誘発される全遺伝子カルシウムシグナリング経路であり、前記遺伝子カルシウムシグナリング経路が、CTO暴露への応答で阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

該シグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み、以下、

AKT2	CASP3	FOS	HSP90AB1	JUN	CEBPA	MAPK3
BAG3	CCND1	HSP90AA1	HSP90B1	AKT1	MAPK1	MAPK7

20

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、ex vivoでCAIによって誘発され、前記シグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーが、CTO暴露への応答で阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

該シグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み、以下、

ARG2	CCNA1	CCND2	CCNE2	TNF	CA9
BDNF	CCNA2	CCNE1	CTF1	BRAF	CALR

30

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、カルシウムシグナリング経路であり、前記カルシウムシグナリング経路が、CTOへの応答で阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

該シグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み、以下、

ARG2	CCND2	TNF	PPP3R 1	CALM3	CAMK 2A	CAMK 4	ORAI3	TRPC3	TRPC7
BDNF	CCNE1	PPP3C A	PPP3R 2	CAMK 1	CAMK 2B	NOS2	STIM1	TRPC4	BRAF
CCNA1	CCNE2	PPP3C B	CALM1	CAMK 1D	CAMK 2D	ORAI1	STIM2	TRPC5	CA9
CCNA2	CTF1	PPP3C C	CALM2	CAMK 1G	CAMK 2G	ORAI2	TRPC1	TRPC6	CALR

40

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、全遺伝子カルシウムシグナリング経路であり、前記遺伝子カルシウムシグナリング経路が、CTO暴露への応答で阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

該シグナチャーリング経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み

50

、以下、

BDNF	CCNE1	PPP3CC	ORAI3	TNF	CAMK1	ORAI1	BRAF
CCNA1	PPP3CB	CAMK2D	CCND2	CALM3	CAMK2G	STIM2	CALR

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、非電位依存カルシウムシグナリング経路であり、前記カルシウムシグナリング経路が、CTO暴露への応答で阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

該シグナチャーリングの薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を更に含み、以下、

10

PPP3CA	CACNA2D4	CHRNB3	HDAC10
PPP3CB	CACNB1	CHRNB4	HDAC11
PPP3CC	CACNB2	CHRND	HDAC2
PPP3R1	CACNB3	CHRNE	HDAC3
PPP3R2	CACNB4	CHRNG	HDAC4
ATP2C1	CACNG1	GRIA1	HDAC5
CACNA1A	CHRFAM7A	GRIA2	HDAC6
CACNA1B	CHRNA1	GRIA3	HDAC7
CACNA1C	CHRNA10	GRIA4	HDAC8
CACNA1D	CHRNA2	GRIK1	HDAC9
CACNA1F	CHRNA3	GRIN1	HTR3A
CACNA1G	CHRNA4	GRIN2A	RYR1
CACNA1H	CHRNA5	GRIN2B	SLC8A1
CACNA1I	CHRNA6	GRIN2C	TNNC1
CACNA1S	CHRNA7	GRIN2D	
CACNA2D1	CHRNA9	GRIN3A	
CACNA2D2	CHRNBT1	GRIN3B	
CACNA2D3	CHRNBT2	HDAC1	

20

からなるリストからの当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが、正規カルシウムシグナリング経路であり、前記正規カルシウムシグナリング経路に関するシグナリング経路が、CTO暴露への応答で阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

該シグナチャーリングの薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための参照データセットに記載される薬力学バイオマーカーが、EGR1、CEACAM1、TGF 及びジストニンを含み、前記EGR1、CEACAM1、TGF 及びジストニンのシグナチャーリングの薬力学バイオマーカーがCTO暴露への応答で刺激される、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、健康な対象又は種々の疾患を有する患者から得られるex vivoヒト発育相毛におけるオロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)応答分子薬力学マーカーの評価に関する。CTOは抗新形成活性を有する経口的に活性な薬剤であり、非電位作動Ca²⁺チャネルを阻害し、細胞内へのCa²⁺流入及び細胞内貯蔵所からのCa²⁺放出の両方を阻止してカルシウム媒介シグナルトランスダクションの崩壊及び血管内皮成長因子(VEGF)シグナリング、多角的チロシンキナーゼシグナリング(AKT、MEK-ERK又はBcr-Ablを含む)の阻害をもたらす。より具体的には、本発明は、患者に投与された或いはex vivo培養ヒト発育相毛にin vitroで添加されたときのCTOに対する応答のトランスクリプトーム査定による、包括的シグナリング発生における分子薬力学バイオマーカーの評価に関する。

50

【背景技術】**【0002】**

新規な癌医薬の開発は今や悪性の駆動に必要な遺伝子の同定及びそれらが乗っ取るシグナルトランスダクション経路の解明をベースにしている。小分子キナーゼ阻害剤の分野で極めて多くの進歩が達成され、腫瘍の成長を駆動する必須分子及びシグナリング経路に干渉するように設計した標的誘導療法が開発されてきた（例えばイマチニブ（Imatinib（商標）、BCR-ABL）、ゲフィトニブ（Gefitinib（商標）、EGFR）、エルロチニブ（Erlotinib（商標）、EGFR）及び前臨床又は臨床開発下の他の多くの薬剤）。標的性能及び分子選択性と同様に薬力学特性及び代謝特性に注意を向けることは、標的誘導療法の効果を最適にするために重要である（Collin, I and Workman, Cancer Signal Transduction Therapy, 1: 3-23, 2006）。キナーゼ阻害剤の臨床開発では、強力でインフォーマティブなバイオマーカーを開発すること、並びに分子依存性を予報ししたがって個々の薬剤の個別化医療から利益を受ける患者及び薬剤耐性の発生の問題を識別するアッセイを開発することが重要である。10

【0003】

分子療法の開発が直面する別の難問は、いくつかの異常によって駆動される癌を克服するためにいくつかの腫瘍原性標的を阻害するだけでなく、薬剤耐性を予防又は無効にするという当然の要求である。いくつかの事例では、薬剤耐性は、当該薬剤の感受性及び有効性に干渉する腫瘍のミクロ環境内の分子（例えばサイトカイン、カルシウムチャネルシグナリング又は分子シグナリング）の生成増加と連関することがある。したがって、極めて合理的に考案された薬剤分子でさえも、その意図された標的より下流の突然変異による変化又は腫瘍の代謝特性（薬剤の標的への到達を不可能にするか又は薬剤に対するフィードバック機構を誘発する）のために不首尾に終わることがある。20

薬剤耐性を克服するために従来いくつかの方法が存在する。1つは、具体的な癌の分子構成にしたがって設計された強い標的誘導薬剤のカクテルの使用である。別のアプローチは、多重標的誘導キナーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ（Sorafenib（商標））の使用である。さらに別の手法は、悪性性において多くの腫瘍原性プレーヤー及び経路を制御するいくつかのキナーゼに対する阻害剤（例えばヒストンデアセチラーゼ（HDAC）及びHSP90分子シャペロンの阻害剤）の使用である（Garon E.B, et al., Mol Cancer Ther., 12: 890-900, 2013；及びWitt O at al, Cancer Letters 277: 8-21, 2009）。30

【0004】

固有の癌を駆動する腫瘍原性マーカーに対する標的誘導薬剤のスクリーニング及び構造依拠設計によって、今や急速に前臨床及び臨床試験のための標的誘導薬剤がデリバリーされつつある。しかしながら、重要な腫瘍サプレッサータンパク質を正常な細胞機能の門番として不首尾に終わらせる因子をより一層理解するためには正常細胞におけるシグナリング経路を調べる必要がある。どのようにしてこれらの腫瘍サプレッサータンパク質は、ストレスシグナルへの応答でそれらの正常なシグナリングの低下を防ぐために調整され得るかをより一層理解する必要がある。

より具体的には、正常細胞の多種多様なシグナリング経路の統合又は成長及び増殖制御の門番としてのそれらの役割の強化を支援することができる薬剤を開発することが重要である。例えば、P53転写因子は主要な腫瘍サプレッサータンパク質であり、多細胞生物では細胞の運命の門番として働く。P53は多様なストレスシグナルに応答して活性化され、P53標的遺伝子のトランスアクチベーションを必要とする経路を介して細胞周期の進行停止、老化又はアポトーシスを開始させる（Stambolic V et al., Mol Cell: 317-325, 2001）。しかしながら遺伝子保全のこの普遍的防御は多くのヒト癌で損なわれる。新規模範例は、正常な細胞周期、成長及び増殖を維持する正確な分子シグナリングを標的とする薬剤の開発である。40

【0005】

したがって、組み合わせ治療の合理的選択及び開発は極めて難問であり、個々の癌における分子の異常に関する知識の他に、与えられた経路の阻止に適合するフィードバックル50

ープの理解とともに正常細胞及び癌細胞でのp53転写因子及びPTENの腫瘍サプレッサー・シグナリング経路の強化の理解に基づく標的誘導薬及び/又は化学療法剤の組合せを開発する必要がある。

オロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)(カルボキシアミドトリアゾール(CAI)のオロト酸塩)は受容体によって作動されるカルシウムチャネル媒介カルシウム流入の阻害剤であり、抗増殖性及び抗侵襲性機能をいくつかのヒト癌細胞株(ヒト神経膠芽腫細胞を含む)で有することが示されている(Ge S et al., Clin Cancer Res 6: 1248-1254, 2000)。第二のメッセンジャーとしてカルシウムの動員を妨害することによって、CAIは以下を含むカルシウム感受性シグナルransduction経路を阻害することができる:アラキドン酸及びその代謝物の放出、酸化窒素の放出、リン酸イノシトールの生成、及びチロシンリン酸化(Kohn E C et al., Cancer Res 52:3208-3212, 1992; Kohn E C et al., Proc Natl Acad Sci 92: 1307-1311, 1995; Felder CF et al., J Pharmacol Exp Ther 257: 967-971, 1990; Hupe DJ et al., J Biol Chem 266: 10136-10142, 1991; Mignen O et al., J Cell Sci 118: 5615-5623, 2005; 及びEnfissi E et al., Cell Calcium 36: 459-467, 2004)。CAIは細胞タンパク質STATS及びCrkLのリン酸化を阻害し、BCR-ABLをダウンレギュレートさせることによってイマチニブメシレート耐性慢性骨髓性白血病細胞でアポトーシスを誘発する(Alessandro et al., PLOS 7:1-13, 2012)。
10

【0006】

臨床試験(NCT01107522)では、単独投与CTOは安全であり、種々の腫瘍タイプを罹患し種々のゲノム変異を有する癌患者で最大耐性用量が決定されない耐性を示し、さらにCTO治療は癌の応答をもたらし、症状の安定又は腫瘍退縮を示す部分的応答を示した。したがって、種々の癌タイプの分子標的に対抗するコンビナトリアルレジメンの設計のために、CTOによるシグナリング発生における分子薬力学バイオマーカーの解明に多大な努力が向けられている。腫瘍で経路の活性化を査定する従来の方法は、薬剤標的、既知のオンコジーン又は既知の腫瘍サプレッサーの測定を必要とする。しかしながら、ある経路は多数のポイントで活性化でき、したがって単に既知の癌随伴遺伝子の評価によって経路の活性化を査定することは適切ではない。
20

したがって、多数のキナーゼ(チロシンキナーゼ)のシグナリング及びカルシウムシグナルtransduction経路におけるCTOの作用という観点からCTOの完全な分子シグナチャを解明することが重要である。本発明は、ヒト細胞又は組織サンプル(例えば健康な対象又は患者から得られた発育相毛)でCTO治療に応答する分子薬力学マーカーのin vivo又はin vitro応答の評価に関する。
30

【0007】

in vivoモデルでは、発育相毛は、患者にCTOを投与する前及び治療量のCTOの日量投与後の種々の時点で入手される。患者の臨床状況及びCAIの血液レベルはこの間ずっと追跡監視される。

in vitroモデルでは、発育相毛は未処置対象から得られ、毛は、治療有効性に必要な用量範囲を示す種々の用量のCTOによりex vivo培養で処理される。

両モデルで、RNAが発育相毛の末端球から抽出され、続いてcDNAが前記RNAから調製され、全転写レベル又は遺伝子発現レベルが、マイクロアレー分析により又は定量PCR(qPCR)により決定される。続いて、バイオインフォーマティクス分析を実施して、発育相毛におけるCTO誘導遺伝子発現変化を識別する。そのようなプロトコルはまた、健康な対象又は患者から入手される発育相毛以外の組織に適用できる。
40

したがって、本発明は、mRNA及びタンパク質発現レベルにおけるCTOの作用をin vitroで調べるために、抜毛バイオマーカーアッセイの使用を極めて詳細に記載する。引き抜かれた頭皮毛はCTO処理への直接応答を測定するための理想的な代用物である。高度に血管が形成された毛包は暴露から数時間以内に応答することができる。この血管形成、それらの上皮性特質及び急速な増殖速度を条件として、抜毛基部の毛球及び外側根鞘中の細胞は、高度に相關性を有する固形腫瘍のための代用マーカー組織である。高度に血管形成された毛包は暴露から数時間以内に薬剤処理に応答することができる。バイオインフォーマテ
50

イクス分析を実施して毛における薬剤誘発変化を識別した。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、*in vivo*又は*in vitro*投与CTOに応答する多種多様なシグナリング経路の分子薬力学バイオマーカーの*ex vivo*培養ヒト発育相毛での評価に関する。市場で入手できる抜毛分子プラットフォームアッセイ(Epistem Ltd, Manchester, UK)を用いて、患者で治療的に達成されるカルボキシアミドトリアゾール(CAI)のレベルと同等な種々のCTO用量による処置に対する直接応答を評価して、腫瘍学及び他の治療領域における細胞内シグナリング経路の標的照準を試験した。

したがって、本発明は対象から抜き取った頭皮毛を用い、発育相毛末端球からRNAを抽出し、当該RNAからcDNAを調製し、マイクロアレー分析又は定量PCR(qPCR)によって遺伝子発現レベルを決定し、バイオインフォーマティクス分析を実施し、CTO及び他の薬剤(例えばタルセバ(商標)(Tarceva(商標))(EGFR阻害剤)又はBEZ235(PI3K阻害剤))による薬剤誘導遺伝子発現変化を同定した。10

本発明は、癌又は他の疾患を罹患する又は罹患していないヒト対象に由来する*ex vivo*培養ヒト発育相毛でのCTO応答トランск립トーム査定による、シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーの解明に関する。CTO暴露に関する分子薬力学バイオマーカーには以下が含まれる:RAS、GFS(PI3K、PI3K/MTOR)、MEK、HDAC、NOTCH、WNT-カテン、HSP90、EGFR、P53、CAIIPA、CAI *ex vivo*カルシウムシグナリング非電位依存、カルシウムシグナリング全遺伝子、カルシウムシグナリング*ex vivo*、正規(Canonical)カルシウムシグナリング、正規カルシウム*ex vivo*、カルシウム全遺伝子非電位依存、EGR1、PTEN、TGF、CEACAM1、又はジストニン。20

【0009】

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でRAS経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でGFS経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でMEK経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でHDAC経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。30

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でNOTCH経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でWNT-カテン経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でHSP90シグナチャーを阻害する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でEGFR経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。

【0010】

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でP53経路シグナチャーを誘発する方法を提供した。40

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答で非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子を阻害する方法を提供した。

特に、本発明は、CTO応答の薬力学マーカーとして、CAI精巧経路(CAI Ingenuity Pathway)分析、CAI *ex vivo*経路、カルシウムシグナリング経路及び正規シグナリング経路のためのシグナチャースコアを提供する。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でEGR1経路シグナチャーをアップレギュレートする方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でPTEN経路シグナチャーをアッ50

プレギュレートする方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でTGF- β 経路シグナチャーを誘発する方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でCEACAM1経路をダウンレギュレートする方法を提供した。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でジストニン経路をダウンレギュレートする方法を提供した。

【0011】

本発明はまたCTO及び別の薬剤を含む医薬組成物に関し、前記別の薬剤は、感受性及び有効性を改善し毒性を低下させ、一方で、処置哺乳動物由来ex vivo培養発育相毛でCTO応答シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーを追跡監視することにより、1つ以上の遺伝子シグナチャー(EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、ジストニン、又は非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子を含む)を調節するために組み合わされる。10

さらにまた別の特徴では、哺乳動物のある症状を治療又は予防する方法を提供し、前記方法では、1つ以上の遺伝子シグナチャー(EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、ジストニン、又は非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子を含む)の調節が当該症状の病変又は症候を予防、阻害又は緩和する。前記方法は、単独療法として又はコンビナトリアル療法として治療的に有効な量のCTOの投与、及び処置哺乳動物由来ex vivo培養発育相毛におけるCTO応答シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーの追跡監視を含む。20

【0012】

別の特徴では、本発明は増殖性症状を対象で予防又は治療する方法を提供し、前記方法は、治療的に有効な量のCTOを単独で又は別の薬剤と組み合わせて投与する工程、及び処置哺乳動物由来ex vivo培養発育相毛でCTO応答シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーを追跡監視する工程を含む。遺伝子発現パターンは、種々の病的状態にある組織間の識別又はある疾患(例えば癌)の1つ以上の治疗方法の応答に対する予後の予想のために同様に他の組織で樹立することができる。別の模範例は、薬力学マーカーのプラットフォームを開発して、遺伝子発現パターンに基づいて固有で注文読みの処方物を設計することである。30

本発明は、疾患を駆動する分子標的の持続的阻害を維持するため及びいくつかの事例ではサプレッサー遺伝子を誘導して治療成果を最適にするために、組み合わせ治療の合理的な選択及び開発のための模範例を提供する。前記組み合わせ治療は、個々の疾患又は癌の分子異常にに関する知識の他に、当該疾患又は癌の分子構成に対して構築される他の標的誘導薬剤とCTOを組み合わせことができること、当該標的誘導薬剤によって阻止される与えられた経路の阻止に適合するフィードバックループ及びこれらのフィードバックループがどのようにして妨害され得るかに関する理解を土台とする。

【0013】

本発明は、ex vivo培養発育相毛でのトランスクリプトーム査定により、CTO及び慎重に選択された組み合わせ薬剤に応答するシグナリング発生の薬力学バイオマーカーを追跡監視することによって、いくつかの異常により駆動される癌を克服するとともに薬剤耐性の発生を予防又は無効化するために、いくつかの腫瘍原性標的をCTOと一緒に阻害するコンビナトリアル薬剤レジメンを開発する方法におけるシフトを提供する。いくつかの標的誘導薬剤カクテルを用いる従来の多重薬理学的アプローチは不成功に終わり、かつカクテル中の薬剤の累積毒性による新たな問題を提起した。40

本発明の重要な実施態様は、毛サンプルに由来する15-20遺伝子のmRNA発現シグナチャーのパネルの開発であり、このパネルを患者から作製したcDNAサンプル上にアフィメトリクス(Affymetrix)アレーデータによって配置し、未処置及び処置患者の頭皮毛サンプルで弁別的に発現される遺伝子を同定する。

本教示のこれらの特徴及び他の特徴は本明細書で示される。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1a】抜毛バイオマーカープラットフォーム(Epistem, Ltd, Manchester, UK)の種々のステージを示す。前記ステージは以下を含む：頭皮の発育相毛収集；種々の用量のCTOについて8及び24時間、並びに参考用量のBEZ235(PI3K阻害剤)及びタルセバ(商標)(Tarcera(商標))（EGFR阻害剤）について24時間の毛のex vivo培養；RNAの単離及び品質制御；Epistem GentRx cDNA増幅；5HNVについて全品質コントロールを合格するcDNA選別；サンプルの標識及びマイクロアレーのハイブリダイゼーション；参照配列を使用するバイオインフォーマティクス分析。

【図1b】種々の用量のCTO(18時間及び24時間)並びに1用量のBEZ235(PI3K阻害剤)及びタルセバ(商標)(EGFR阻害剤)(24時間のみ)に対する応答で全対比転写応答の結果におけるANOVA分析を示す。

【図2a】最強から最低の阻害を示す11の異なるシグナチャー(EGFRi, MEKi, HSP90i、非電位依存CAI関連カルシウムシグナリング、HDACi, GF及びRASを含む)について、8時間及び24時間の多変量シグナチャーにおける種々の用量のCTOの結果を示す。WNT/-カテニンは24時間で阻害性であり、PI3Ki, PI3K/mTOR、NOTCH/GSIについて活性は認められなかった。重要なことに、P53が誘発され、P53の安定化が特に24時間で認められた。

【図2b】調べた13の異なるシグナチャーを記載する。

【図3a】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるRAS経路のシグナチャースコアを示す。

【図3b】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間における成長因子シグナチャー(GFS)経路のシグナチャースコアを示す。

【図3c】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるPI3K経路のシグナチャースコアを示す。

【図3d】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるPI3K/mTOR経路のシグナチャースコアを示す。

【図3e】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるMEK経路のシグナチャースコアを示す。

【図4a】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるHDAC経路のシグナチャースコアを示す。

【図4b】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるNOTCH経路のシグナチャースコアを示す。

【図4c】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるWNT/-カテニン経路のシグナチャースコアを示す。

【図4d】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるHSP90経路のシグナチャースコアを示す。

【図4e】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるEGFR経路のシグナチャースコアを示す。

【図4f】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるP53経路のシグナチャースコアを示す。

【図5a】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるCAI IPA経路のシグナチャースコアを示す。CAIによって影響される遺伝子について精巧経路分析(Ingenuity Pathways Analysis(IPA); Ingenuity Systems, Redwood City, CA)を用いたとき、10 μMを除きCTO処理への応答でCAIシグナチャーのいくつかの抑制が観察された。インフォーマティブ遺伝子を選別し変化の方向を決定するために、CTOデータセットでFDA < 0.05及び1.5FCについて29遺伝子をIPAでフィルター選別したとき、14遺伝子セットが得られた。

【図5b】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるCAI Ex vivo経路のシグナチャースコアを示す。変化情報の組織

10

20

30

40

50

特異的方向性とともに、IPA CAIリストの強い用量依存抑制が観察された。

【図5c】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるカルシウムシグナリング経路のシグナチャースコアを示す。非電位依存カルシウムシグナリング遺伝子は、調節に関する情報を提供する文献のデータセットから同定された。

【図5d】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間における全遺伝子経路のためのカルシウムシグナリングのシグナチャースコアを示す。全遺伝子のための概算調節方向が同定された。

【図5e】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるカルシウムシグナリング経路のシグナチャースコアを示す。インフォーマティブ遺伝子をフィルター選別するためにANOVAを用いた(FDR < 0.05及び1.5FC)。非電位依存カルシウム遺伝子の強い抑制が、文献決定調節及びANOVA決定セットの両方でCTO処理全体において観察された。10

【図6a】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間におけるカルシウムシグナリングの調節を予報するためにKEGGカルシウムシグナリング及びIPAを用いた正規カルシウムシグナリングのシグナチャースコアを示す。

【図6b】24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間における調節を予報するためにKEGGカルシウムシグナリング及びIPAを用いた正規カルシウムシグナリングex vivoのシグナチャースコアを示す。抑制は6/78正規経路遺伝子のみについて認められた。20

【図7a】CAIシグナチャー(図5b)及び非電位依存(NDV)遺伝子セット(図5c)の両方のANOVAフィルター選別遺伝子セットの合体後の全シグナリング遺伝子のシグナチャースコアを示す。

【図7b】シグナチャーの検分及びPCAの両方によって、種々のCTO用量を区別することができる31のCAI/カルシウム関連遺伝子パネルの結果を示す。

【図8】EGR1シグナリング経路を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、オロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)(抗新形成活性を有する経口的に活性な薬剤)に関する。前記は非電位作動Ca²⁺チャネルを阻害し、細胞内へのCa²⁺流入及び細胞内貯蔵所からのCa²⁺放出の両方を阻止してカルシウム媒介シグナルransダクションの崩壊及び血管内皮成長因子(VEGF)シグナリング、多角的チロシンキナーゼシグナリング(AKT、MEK-ERK又はBCR-ABLを含む)の阻害をもたらす。より具体的には、本発明は、in vivo及びex vivo培養ヒト発育相毛のin vitro培養におけるCTOに対する応答をトランスクリプトーム査定することによって、シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーを評価することに関する。発育相毛は、様々な用量のCTO処理を与えられた対象から種々の時点で入手される。これは、CTOの臨床試験の患者で用いられるアプローチである。また別には、発育相毛は未処置対象から入手され、当該毛は様々な用量のCTOで処理される(このアプローチは吸収及びデリバリーの生理学的条件に支配されず、したがって選択した)。30

【0016】

癌生物学及びヒトゲノムの理解は、腫瘍成長を駆動する必須分子及びシグナリング経路に干渉して成果を確約するように設計された新規クラスの標的誘導療法の開発をもたらした。これは、多数の承認療法、低応答率及び多くの従来治療への耐性、並びに最適で個別化された治療方法の臨床的重要性のために癌治療にとって特に重要である。細胞傷害性化学療法剤の限界を改善するために、腫瘍学における薬剤設計の従来のアプローチは、腫瘍の成長及び生存のために重要な固有の細胞シグナリング経路の調整を目標とする。癌細胞では、これらの経路は調節を脱し、異常なシグナリング、アポトーシスの阻害、転移の増加及び細胞増殖の増加をもたらす。

【0017】

10

20

30

40

50

正常細胞は制御された成長及び増殖のために多種多様なシグナリング経路を統合するが、腫瘍は1つ又は2つのオンコジーン経路の活性化に大いに依存しているように思われる。あいにく、新規な抗癌療法開発の焦点は、制御下にある正常細胞で制御された成長又は増殖を維持する多種多様なシグナリング経路の誘発には存在しない。それどころか、異常なシグナリング経路の成分が新規な抗癌療法のための有望で選択的な標的である。固有の腫瘍原性経路によって駆動される腫瘍を有する患者はそのような経路を標的とする治療薬に応答するだろうということは論理的であるようと思われる。しかしながら、1つの経路は多数のポイントで活性化でき、既知の癌随伴遺伝子の評価によって経路の活性化の査定が実現されることは限らない。例えば、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)経路を介するシグナリングは、受容体チロシンキナーゼを介して多数の成長因子によって活性化され、多種多様なプロセス(細胞の成長及び生存、転移潜在能力、並びに遺伝子増幅及び/又はバイパス又は新規変異を介する薬剤耐性を含む)で作用を有する。多くの製薬企業が1つ以上のシグナリング経路に特異的な阻害剤を開発しつつあり、多数のオンコジーン経路を阻害するためにいくつかの特異的な阻害剤の組合せを提唱している。しかしながら、標的誘導療法の総合利益の主要な限界は薬剤耐性の発達である。耐性は、当該阻害剤に対して薬剤標的を非感受性にさせる変異のために生じるか、又は癌細胞が標的経路へのそれらの依存性を変化させたときに生じ得る。第一の例では、耐性は、ダサチニブ及びノイロチニブの例のように、耐性随伴変異体を効果的に阻害する新規薬剤を開発することによって克服できる(前記薬剤はイマチニブに耐性を付与するBCR-ABL変異体で有効である)。第二のアプローチは、多種多様なシグナリング経路を同時に標的とし、したがって癌が別の重要な経路にその依存性を変更することを妨げることである(例えばマイトジエン活性化タンパク質(MAP)-細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)の阻害剤をPI3キナーゼの阻害剤と組み合わせる)。第三のアプローチは、標的誘導療法の有効性を強化し腫瘍細胞をアポトーシスから防御する下流のタンパク質を同時に標的とすることである。

【0018】

しかしながら、複数の分子(その各々が多種多様な腫瘍原性経路を調節し得る)を開発する新規なアプローチは、薬剤耐性及び重大な毒性の両方を防止するためにより良好なアプローチであろう。これは、該分子の設計のためのはるかに困難なアプローチであろうが、多種多様な腫瘍原性経路を形成できる分子を開発するこのアプローチは非効率的で許容不能な戦法と思われる。しかも、いくつかの分子異常によって駆動される癌の克服とともに薬剤耐性及び毒性の防止のためにいくつかの腫瘍原性標的を阻害する最良の方法はおそらく、多種多様な腫瘍原性経路を調整するか、及び/又は既知の腫瘍サプレッサーを誘発する分子を開発することである。

多数の遺伝子の発現を調整する分子を用いることによって、さらにこれら分子の発現データを統合することによって、遺伝子発現シグナチャーの定量的査定は可能であり得る。経路活性化及び/又は不活化のためのこれら遺伝子発現シグナチャーを、i)腫瘍における薬剤誘発経路阻害の追跡監視のための薬力学バイオマーカー又は代用マーカー(例えば発育相毛)として、ii)高レベルの特定の経路を有する腫瘍を同定する予報バイオマーカー、及び有効性又は予防の初期情報を得るために初期有効性バイオマーカーとして用いることができる。

【0019】

オロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)(カルボキシアミドトリアゾール(CAI)のオロト酸塩)は受容体によって作動されるカルシウムチャネル媒介カルシウム流入の阻害剤であり、抗増殖性及び抗侵襲性機能をいくつかのヒト癌細胞株(ヒト神経膠芽腫細胞を含む)で有することが示されている(Fiorio Pla et al, 2008; Ge et al, 2000)。第二のメッセンジャーとしてカルシウムの動員を妨害することによって、CAIは以下を含むカルシウム感受性シグナルransduction経路を阻害することができる:アラキドン酸及びその代謝物の放出、酸化窒素の放出、リン酸イノシトールの生成、及びチロシンリン酸化(Ge et al, 2000; Kohn et al, 1992)。CAIは細胞タンパク質STATS及びCrkLのリン酸化を阻害し、bcr-ablをダウンレギュレートさせることによってイマチニブメシレ

10

20

30

40

50

ート耐性慢性骨髓性白血病細胞でアポトーシスを誘発する (Alessandro et al, 2008)。

したがって、種々のタイプの癌の分子標的に対抗するコンビナトリアルレジメンを設計するために、多大な努力がCTOのシグナリング発生における分子薬力学バイオマーカーの解明に向けられている。腫瘍の経路活性化を査定するための従来の方法は、薬剤標的、既知のオンコジーン又は既知の腫瘍サプレッサーの測定を必要とする。しかしながら、1つの経路は多数のポイントで活性化でき、単なる既知の癌随伴遺伝子の評価だけでは経路の活性化の査定が実現されることは限らない。抜毛バイオマーカーアッセーは、*in vitro*のmRNA及びタンパク質の発現レベルにおけるCTOの作用の調査に用いられる。引き抜かれた頭皮毛はCTO処理への直接応答を測定するための理想的な代用物である。高度に血管が形成された毛包は暴露から数時間以内に応答することができる。この血管形成、それらの上皮性特質及び急速な増殖速度を条件として、抜毛基部の毛球及び外側根鞘中の細胞は、高度に相関性を有する固形腫瘍のための代用マーカー組織である。バイオインフォーマティクス分析を実施して毛における薬剤誘発変化が同定される。10

【 0 0 2 0 】

本発明は、癌又は他の疾患を罹患する又は罹患していないヒト対象に由来するex vivo培養ヒト発育相毛で、CTOに対する応答をトランск립トーム査定することによってシグナリング発生における分子薬力学バイオマーカーを解明することに関する。

本発明は、オロト酸カルボキシアミドトリアゾール (CTO) に応答する、対象の細胞サンプル（例えば発育相毛）における多種多様なシグナリング経路に関する方法、薬力学バイオマーカーシグナチャーを提供する。臨床試験では、CTOは種々のゲノム変異を有するいくつかの癌の応答を示した。本発明は、CTOに対する応答を追跡監視する診断及び予後アッセイを提供し、該応答は、腫瘍阻害に隨伴するいくつかの転写シグナチャー (EGFR、MEK、HDAC、RAS、GFS、WNT、HSP90又は非電位依存カルシウムシグナリングを含む) で-100倍から+25倍の範囲の弁別的発現を示し、一方、腫瘍サプレッサーシグナチャー（例えばP53又はEGR1）は発育相毛アッセイで誘発された。20

【 0 0 2 1 】

オロト酸カルボキシアミドトリアゾール (CTO) への応答を多種多様なシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーについて定量する方法は以下の工程を含む：

- a) 対象から得られる細胞サンプルを入手し、該細胞サンプルを様々な用量の単独CTO、もう1つの薬剤又は他の複数の薬剤と組み合わせたCTOに種々の時間暴露する工程、30
- b) 該処置細胞サンプルからmRNAを単離し、前記から代表的なcDNAを調製し、CTO暴露から生じた該細胞サンプルの発現における転写変化を測定する工程、
- c) 多種多様なシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々についてシグナチャースコアを計算し、様々な用量のCTO暴露に対する応答を定量し、表1に記載される2つの時間に過剰発現するオーバーラップ遺伝子のリストを選択する工程、及び
- d) 編集リストの少なくとも3つ以上の遺伝子によって多種多様なシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を同定し、参照データセットを用いて多種多様なシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を確認する工程。

【 0 0 2 2 】

RAS、成長因子、PI3Kシグナチャー：

RAS遺伝子生成物は、遺伝子の転写を制御するキナーゼシグナリング経路で必要とされ、前記は続いて細胞の成長及び分化を調節する。プロトオンコジーンからRASの変換は、通常遺伝子の点変異を介して生じ、変異した機能は種々の経路で細胞に影響を与えることができる。なぜならば、RASは細胞分割及び細胞死を制御する多くのシグナリング経路が必要とされるからである。変異体rasが、膵臓、結腸、肺臓、甲状腺、膀胱、卵巣、乳房、皮膚、肝臓、腎臓及びいくつかの白血病を含む多くの起源の癌で同定されている (Song, S et al., PLOS ONE 7: 1-11, 2012)。

GFSはホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 経路の混乱に応答し、ホスファターゼとテンシンホモローグ (PTEN) 分解に関連する (Loboda A et al. Clin Pharm& Therap 1: 92-96, 2009)。50

PI3Kの100 サブユニット(PI3KCAと称される)の変異はしばしばPI3K/AKTの活性化の原因であり、いくつかのヒト癌で報告されている(Janku F et al., J Clin Oncol 30:777-782, 2012)。

【0023】

EGFR経路シグナチャー:

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でEGFR経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。EGF受容体(EGFR)-細胞外ドメイン結合抗体及びチロシンキナーゼ阻害剤を標的とする薬剤は、いくつかの固体腫瘍のための治療選択肢を拡大した。EGFR遺伝子はしばしば乳房、腎臓、卵巣の癌及び扁平上皮細胞癌でアップレギュレートされる。アップレギュレーションは典型的には遺伝子増幅又は過剰発現による。神経膠腫のEGFRアップレギュレーションはEGFR遺伝子の再編成に極めて頻繁に随伴しその転写物の変異をもたらし、したがってそのような神経膠腫は野生型の内因性EGFRとエピソーム系変異体の両方を発現する。EGFR遺伝子は>50%の神経膠芽腫で増幅される。10

EGFR標的に誘導されるモノクローナル抗体、セツキシマブ(Cetuximab(商標))及びパニツムマブ(Panitumumab(商標))は転移性結直腸癌で広範囲に調査された。しかしながらEGFR標的誘導抗体の臨床有効性は、後天的二次性耐性(典型的には治療開始より3から12か月以内に生じる)の発生によって限定される。抗EGFR抗体に対する二次性耐性に関する多数のメカニズムが報告された(例えばEGFRリガンドの発現、HER2増幅及びEGFRリサイクルプロセスの脱調節)。KRAS変異が生じ、それら変異は、最初はセツキシマブ又はパニツムマブに応答する患者の半分で後天的耐性をもたらす(Wang J et al., Mol Cancer Ther 12: 925-936, 2013)。20

ここ数年間にセツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィトニブ、エルロチニブ(タルセバ)を含む4つのEGFR阻害剤が承認され、癌患者で使用される標準治療となっている。しかしながら、非選別患者で報告された活性は極めて限定的であり、典型的には耐性を生じる。EGFR阻害剤に対するこの先天的及び後天的耐性の程度は更なる抗癌剤の開発に大きな余地を残す(Gou H-F et al., PLOS ONE 8: 1-6, 2013)。

【0024】

MEK経路シグナチャー:

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でMEK経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。MAPK経路は一般的にはヒト癌で活性化され、続いてRAF-MEK-ERKキナーゼカスケードを活性化する(前記カスケードは細胞の増殖、生存、形質転換、転写制御及び骨格再編成に必要とされる基質の下流の活性化をもたらす)(Tan N et al., Mol Cancer Ther 12: 853-864, 2013)。この経路を標的とする小分子阻害剤(例えばMEKのアロステリック阻害剤)はin vitro及びin vivoで抗癌効果を示す。30

【0025】

HDAC経路シグナチャー:

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でHDAC経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。ヒストンアセチル化は可逆的な変化であり、脱アセチル化はヒストンデアセチラーゼ(HDAC)によって触媒される。HDACはヒトでは18遺伝子によって表され、4つの別個のクラスに分けられる。HDAC阻害剤のいくつかのクラスが臨床研究で評価中であり、ある種のHDACファミリーメンバーはいくつかの腫瘍で異常に発現することが示された。非選択性HDAC阻害剤は白血病及び固体腫瘍で有望な結果を示している(例えば皮膚T細胞リンパ腫のために承認されたボリノスタート(Vorinostat(商標))(Witt O et al., Cancer Letter 277: 8-21, 2008))。しかしながら、いくつかの汎用HDAC阻害剤は多くの副作用を引き起こすことがあり、したがって癌細胞で腫瘍原性機能を有するHDACを選択的に標的とすることが必要である。40

【0026】

WNT経路シグナチャー:

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でWNT経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。シグナリング分子のWNTファミリーは、動物の発生で数多のプロセス50

を調節し、WNTの機能異常は癌及び変性疾患を含む多様な病型に関係する。正規WNTシグナリング経路は多くのレベルで調節され、WNTシグナリングと腫瘍形成で重要な他の経路（-カテニンに集中する）との混信のために他の経路に由来する証拠が増加している。-カテニンは多機能タンパク質であり、形質膜における細胞接着及び核内転写で別個の分子的役割を有する。多くの研究が、神経膠芽腫（GBM）におけるWNTシグナリングの上昇は、当該疾患の種々の段階で必要ないいくつかの別個のメカニズムによって開始されることを提唱している（De Robertis A et al., Mol Cancer Ther 12: 1180-1189, 2013；及びNusse R, Cell Res 15: 28-32, 2005）。したがって、WNTシグナリングの阻害はGBM治療のための治療法として適切なアプローチであり得る。

【0027】

10

HSP90経路シグナチャー：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でHSP90経路シグナチャーを阻害する方法を提供した。熱ショックタンパク質は、多数のクライアントタンパク質の安定性、翻訳後変化、及び機能のために必要な分子シャペロンとして働く。HSPの発現は生理学的ストレス時に増加し、これらの作用は細胞の生存を支援すると考えられる。HSP90は多くの腫瘍タイプで過剰発現され、癌細胞の生存で役割を果たす可能性があることが示され、そのことはしたがってHSP90を抗癌剤の魅力的な標的にする。HSPの増加は非小細胞肺癌の患者で予後悪化と連関する（Garon E B et al., Mol Cancer Ther 12: 890-900, 2013）。NSCLCはいくつかの駆動変異の結果として生じる。例えばEGF受容体変異は約10%のNSCLCで認められる。HSPは、神経変性疾患（例えばパーキンソン病、アルツハイマー病又はハンチントン病）で重要な役割を果たし、したがってHSP90のダウンレギュレーションは、癌細胞及び変性性疾患で潜在的に有益な作用を有する。

20

【0028】

20

非電位依存カルシウムシグナリング：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答で非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子を阻害する方法を提供した（Kohn E C et al., Cancer Res 52:3208-3212, 1992；Kohn E C et al., Proc Natl Acad Sci 92: 1307-1311, 1995；Felder CF et al., J Pharmacol Exp Therap 257: 967-971, 1990；Hupe DJ et al., J Biol Chem 266: 10136-10142, 1991；Mignen O et al., J Cell Sc 118: 5615-5623, 2005；及びEnfissi E et al., Cell Calcium 36: 459-467, 2004）。カルシウムシグナリング非電位依存遺伝子が同定され、強い抑制がCTO処理全体で認められた。

30

正規カルシウムシグナリングをKEGGカルシウムシグナリング経路及びIPAを用いて分析し、正規カルシウムシグナリングの調節を予報した。経路の顕著な抑制は認められなかつた。インフォーマティブ遺伝子（FDR < 0.05 & 1.5）のフィルター選別にANOVAを用いたとき、正規カルシウム遺伝子の抑制はCTO処理を通して認められたが、これは7/68正規経路遺伝子を表しただけであった。

【0029】

30

TGF- β 経路シグナチャー：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でTGF- β シグナリング随伴遺伝子を阻害する方法を提供した。TGF- β は構造的に関連するサイトカイン（骨形成タンパク質、成長及び分化因子、アクチビン並びにインヒビンが含まれる）の大きなファミリーの部分である。殆どすべての細胞タイプが、TGF- β を分泌する能力を、細胞表面のTGF- β 受容体の存在を介してTGF- β と応答する能力と同様に有する。したがって、TGF- β 経路の機能及びその成分の獲得又は喪失は多様な疾患（癌を含む）をもたらす。上皮細胞では、TGF- β は腫瘍サプレッサーとして機能し（前記は増殖を阻害する）、アポトーシスを誘発し分化を媒介する。逆に他の環境では、TGF- β は腫瘍細胞の侵襲及び転移の増加を介して腫瘍の進行を促進する（Smith A L et al., Clin Cancer Res 18: 4514-4512, 2012）。

40

【0030】

CEACAM1経路シグナチャー：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でCEACAM1経路をダウンレギュレ

50

ートする方法を提供した。CEACAM1は、Ig様細胞-細胞接着分子の癌胎児性抗原（CEA）遺伝子ファミリーのメンバーである。CEACAM1は上皮癌（例えば前立腺、膀胱及び結腸）でダウンレギュレートされる（Lawson EL et al., PLOS ONE 7: 1-14, 2012）。

【0031】

ジストニン/Bpag1タンパク質シグナチャー：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でジストニン経路をダウンレギュレートする方法を提供した。ジストニン/Bpag1タンパク質は細胞骨格リンカーであり、マウスにおけるその機能の低下は、四肢協調の進行性低下を示す遺伝性感覚神経障害をもたらす（Young K et al., Exp Cell Res 314:2750-2761, 2008）。

【0032】

10

P53経路シグナチャー：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でP53経路シグナチャーを誘発する方法を提供した。正常な細胞は多種多様なシグナリング経路を統合して成長及び増殖を制御する。例えば、p53転写因子は主要な腫瘍サプレッサータンパク質であり、前記は多細胞生物で細胞の運命の門番として働く。P53は多様なストレスシグナルに応答して活性化され、p53標的遺伝子の転写を必要とする経路を介して細胞周期の停止、老化又はアポトーシスを開始させる（Stambolic V et al., Molecular Cell 8:317-325, 2001）。遺伝的統合のこの普遍的な防御はしかしながら多くの癌で障害される。

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でP53経路シグナチャーをアップレギュレートする方法を提供した。PTENの変異は、多様な癌（脳、乳房、子宮内膜、前立腺及び腎臓の腫瘍を含む）でしばしば見出される。PTENは腫瘍サプレッサーであり、PI3K/PKB/AKT-依存細胞生存の負の調節因子である。

20

【0033】

EGR1経路シグナチャー：

さらに別の特徴では、本発明は、CTO処理に対する応答でEGR1経路シグナチャーをアップレギュレートする方法を提供した。初期増殖応答1（EGR1）遺伝子生成物は、分化及び成長で役割を有する転写因子である。転写因子EGR1は、多角的腫瘍サプレッサー（TGF-1、PTEN及びフィブロネクチンを含む）の直接的な調節因子である（Baron V et al., Cancer gene Therapy 13: 115-124, 2006）。ある種のヒト腫瘍細胞及び組織では、EGR1は突出した腫瘍サプレッサー機能を示し、多くのヒト腫瘍細胞株は、それらの正常な対応物と比較してほとんど又は全くEGR1を発現しない。EGR1は、非小細胞肺癌、乳房腫瘍及びヒト神経膠腫では低下するか又は検出不能である。ヒト腫瘍細胞株でのEGR1の再発現は形質転換を阻害する。抑制のメカニズムは、TGF-1（フィブロネクチンの増加をもたらす）及びプラスミノーゲンアクチベーター阻害剤の直接的誘発を必要とする（Liu, C et al Proc Natl Acad Sci 93: 11831-11836, 1996）。

30

EGR1はメラノーマ細胞でP53の調節に関与してアポトーシスをもたらし、前アポトーシス性サプレッサー遺伝子PTENもまたEGR1によって直接的に調節される。

【0034】

本発明はまたCTO及び別の薬剤を含む医薬組成物に関する。前記別の薬剤は、感受性及び有効性を改善しさらに毒性を低下させ、一方、1つ以上の遺伝子シグナチャー（EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、ジストニン、又は非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子を含む）を処置哺乳動物由来のex vivo培養発育相毛でCTO応答シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーを追跡監視することにより調節するために組み合わされる。

40

さらにまた別の特徴では、本発明は、哺乳動物である症状を治療又は予防する方法を提供し、前記方法では、1つ以上の遺伝子シグナチャー（EGFR、MEK、VEGF、HDAC、HSP90、ERK、BCR-ABL、p53、ERG1、CEACAM1、ジストニン、又は非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子を含む）の調節が当該症状の病変又は症候を予防、阻害又は緩和する。前記方法は、単独療法として又はコンビナトリアル療法として治療的に有効な量のCTOの投与、及び処置哺乳動物由来ex vivo培養発育相毛でのCTO応答シグナリング発生の分子薬力学

50

バイオマーカーの追跡監視を含む。

【0035】

別の特徴では、本発明は増殖性症状を対象で予防又は治療する方法を提供し、前記方法は、治療的に有効な量のCTOを単独で又は別の薬剤と組み合わせて投与する工程、及び処置哺乳動物由来ex vivo培養発育相毛でCTO応答シグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーを追跡監視する工程を含む。遺伝子発現パターンは、種々の病的状態にある組織間の識別又はある疾患（例えは癌）の1つ以上の治療方法に対する応答の予後の予想のために同様に他の組織で樹立することができる。別の模範例は、薬力学マーカーのプラットフォームを開発して、遺伝子発現パターンに基づいて固有で注文眺えの処方物を設計することである。

10

本発明は、疾患を駆動する分子標的の持続的阻害を維持するため及びいくつかの事例ではサプレッサー遺伝子を誘導して治療成果を最適にするために、組み合わせ治療の合理的な選択及び開発のための模範例を提供する。前記組み合わせ治療は、個々の疾患又は癌の分子異常にに関する知識の他に、当該疾患又は癌の分子構成に対して構築される他の標的誘導薬剤とCTOを組み合わせことができること、当該標的誘導薬剤によって阻止される与えられた経路の阻止に適合するフィードバックループ及びこれらのフィードバックループがどのようにして妨害され得るかに関する理解を土台とする。

【0036】

本発明は、ex vivo培養発育相毛でのトランスクリプトーム査定により、CTO及び慎重に選択された組み合わせ薬剤に応答するシグナリング発生の薬力学バイオマーカーを追跡監視することによって、いくつかの異常により駆動される癌を克服するとともに薬剤耐性の発生を予防又は無効化するために、いくつかの腫瘍原性標的をCTOと一緒に阻害するコンビナトリアル薬剤レジメンを開発する方法におけるシフトを提供する。いくつかの標的誘導薬剤カクテルを用いる従来の多重薬理学的アプローチは不成功に終わり、かつカクテル中の薬剤の累積毒性による新たな問題を提起した。本発明は、感受性及び有効性を維持するために、薬剤耐性メカニズム故に不成功に終わった標的誘導及び非標的誘導薬剤の組合せについて、最初から又は薬剤耐性が認められた後でもそれら薬剤とCTOを組み合わせることによる救済解決を提供する。

20

本発明の重要な実施態様は、毛サンプルに由来する15 - 20までの遺伝子のmRNA発現シグナチャのパネルの開発であり、これを患者から作製したcDNAサンプル上にアフィメトリクスアレーデータによって配置し、未処置及び処置患者の頭皮毛サンプルで弁別的に発現される遺伝子を同定する。

30

本発明の目的は、対象から得られるex vivoヒト発育相毛でオロト酸カルボキシアミドトリアゾール（CTO）に応答する分子薬力学的バイオマーカーを評価することである。CTOは抗新形成活性を有する経口的に活性な薬剤であり、非電位作動Ca²⁺チャネルを阻害し、細胞内へのCa²⁺流入及び細胞内貯蔵所からのCa²⁺放出の両方を阻止してカルシウム媒介シグナルトランスタクションの崩壊及び血管内皮成長因子（VEGF）シグナリング、多角的チロシンキナーゼシグナリング（AKT、MEK-ERK又はBCR-ABLを含む）の阻害をもたらす。より具体的には、本発明は、ex vivo培養ヒト発育相毛におけるCTO応答のトランスクリプトーム査定によるシグナリング発生の分子薬力学バイオマーカーの評価に関する。

40

【実施例】

【0037】

[実施例1]

エピステム社（Epistem Ltd; Manchester, United Kingdom）が開発した抜毛バイオマーカープラットフォームを用いて、ex vivo培養ヒト発育相毛におけるCTOトランスクリプトーム応答を査定した。図1aは全プロセスの工程を記載する。

抜き取った頭皮毛はCTO処理に対する直接的応答の測定のための理想的な代用物である。前記は非侵襲性であり、CTOで処理された患者由来のサンプル（この事例では毛はex vivoで処理する必要がない）もまた用いることができる。成長期（発育相）の頭皮成長毛（高度に血管が形成され小胞を有する）が適切である。

50

ドナー毛を5人の男性ドナーボランティアから抜き取り、直ちに維持培養液に移し、様々な用量のCTO (2 μM、5 μM及び10 μMのカルボキシアミドトリアゾール (CAI) に相当する) に暴露した。培養は8時間又は24時間維持された。コントロール、例えば1 μMのタルセバ(商標) (EGFR阻害剤) 及び1 μMのBEZ235 (PI3K阻害剤) が24時間についてのみ用いられた。mRNA単離又はタンパク質分析のために指定時間に1度だけ培養毛を収集して品質コントロールを担保した。少量のRNA (約500ngまで) を発育相毛の末端球から調製した。代表的なcDNAを当該RNAから調製し、遺伝子発現レベルをマイクロアレー分析によって決定した。ビオチン標識、断片化及び048アフィメトリクスU133プラス2.0アレーとのハイブリダイゼーションを実施した。バイオインフォーマティクス分析を実施してCTO誘発遺伝子発現変化を同定した。全手順は図1に提供される。

10

得られた結果は全対照について強い転写応答を示す。転写物の高レベル弁別性発現が観察された。タルセバ(商標)は、この閾値のCTO又はBEZ235よりも低弁別プローブを示した。CTOについては、弁別プローブは用量相関性態様で増加した。CTOは、BEZ235又はタルセバ(商標)と比較して全ての用量において発育相毛で転写的に最も強い作用を示した。結果は図1bに詳細に提示される。-100倍から+25倍の範囲の弁別発現を示す毛球トランスクリプトームの生物学的対応変化が臨床対応レベルのCTOで観察された。

【 0 0 3 8 】

[実施例 2]

シグナチャースコアは、成長因子遺伝子のシグナチャーについては下記文献 (Loboda A ., et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics 86:92-96, 2009) により、RAS経路及びPI3Kのシグナチャーについては下記文献 (Loboda A et al, BMC Medical Genomics 3 : 1-11, 2010) により詳細に記載されたように査定した。これらの参考文献は本明細書に含まれる。それら文献は精巧経路分析 (Ingenuity Systems, Redwood City, CA) ; <http://www.ingenuity.com>ソフトウェアツールを記載している (前記は成長因子シグナチャー遺伝子の中で統計的に有意なシグナリング経路を同定する)。PAS経路は一般公開データセット及び文献データセット (例えば<https://array.nci.nih.gov/carray/project/woost-00041>) を用いて分析した。

20

2つの時間で観察されたプローブについて得られた結果は8時間で1440及び24時間で2961であった。高度なオーバーラップが2つのリスト間で観察された (39%、p < 0.0001)。正味の結果は558プローブであった (442の固有のアノテーション付加遺伝子、高用量CTO/24時間で-75から+33倍の範囲)。シグナチャースコアの有意な結果はグラフで表される。プローブリストは表1に提示される。

30

【 0 0 3 9 】

表1 :

プローブ セットID	Entrez 遺伝子 記号	遺伝子 記号	遺伝子タイトル
222450_at	56937	PMEPA1	前立腺トランスメンブレンタンパク質、アンドロゲン誘発1
233565_s_at	100528031 /// 27111	FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2	FKBP1A-SDCBP2リードスルー(非タンパク質コード) /// シンデカン結合タンパク質(シンテニン)
242832_at	5187	PER1	ペリオドホモローグ1 (ショウジョウバエ)
240463_at	—	—	—
213039_at	23370	ARHGEF18	Rho/Racグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)18
235072_s_at	63971	KIF13A	キネシングアミリーメンバー13A
208926_at	4758	NEU1	シリダーゼ1(リソソームシリダーゼ)
237444_at	—	—	—
239451_at	—	—	—
222288_at	—	—	—
227579_at	2241	FER	fer(fps/fes関連)チロシンキナーゼ
212717_at	9842	PLEKHM1	プレックストリンホモジードメイン含有、ファミリーM(RUNDメイン保有)メンバー1
226853_at	55589	BMP2K	BMP2誘導性キナーゼ
214112_s_at	541578 /// 91966	CXorf40A /// CXorf40B	染色体Xオープンリーディングフレーム40A /// 染色体Xオープンリーディングフレーム40B
209012_at	7204	TRIO	三重機能ドメイン(PTPRF作用性)
219476_at	79098	Clorf116	染色体1オープンリーディングフレーム116
238086_at	100129617	LOC100129617	特徴不明LOC100129617
230721_at	730094	C16orf52	染色体16オープンリーディングフレーム52
1566079_at	647190	RPS16P5	リボソームタンパク質S16偽遺伝子5
223839_s_at	6319	SCD	ステアロイル-CoAデサチュラーゼ(デルタ-9-デサチュラーゼ)
225671_at	124976	SPNS2	スピンスターホモローグ2(ショウジョウバエ)
212961_x_at	541578	CXorf40B	染色体Xオープンリーディングフレーム40B
223659_at	84000	TMPRSS13	トランスメンブレンプロテアーゼ、セリン13

10

20

30

229909_at	283358	B4GALNT3	ベータ-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニル トランスフェラーゼ3
223467_at	51655	RASD1	RAS、デキサメタゾン-誘発1
235146_at	57458	TMCC3	トランスメンブレン&コイルドコイルドメイ ンファミリー-3
235548_at	164284	APCDD1L	腺腫症ポリープ症コリ (coli) ダウンレギュレ ート様-1
206816_s_at	26206	SPAG8	精子付随抗原8
242323_at	81579	PLA2G12A	ホスホリパーゼA2、グルーブXIIA
224579_at	81539	SLC38A1	溶質担体ファミリー38、メンバー1
213315_x_at	91966	CXorf40A	染色体Xオープンリーディングフレーム40A
227314_at	3673	ITGA2	インテグリン、アルファ2 (CD49B、VLA-2受 容体のアルファ2サブユニット)
227093_at	57602	USP36	ユビキチン特異的ペプチダーゼ36
200760_s_at	10550	ARL6IP5	ADP-リボシル化様因子6相互作用タンパク質 5
201790_s_at	1717	DHCR7	7-デヒドロコレステロールレダクターゼ
1554980_a_at	467	ATF3	アクチベーティング転写因子3
242255_at	22884	WDR37	WDリピートドメイン37
219267_at	51228	GLTP	糖脂質転移タンパク質
1555786_s_at	645687	LINC00520	長遺伝子間非タンパク質コードRNA520
229734_at	283174	LOC283174	特徴不明LOC283174
242856_at	—	—	—
201037_at	5214	PFKP	ホスホフルクトキナーゼ、血小板
1562970_at	—	—	—
201465_s_at	3725	JUN	Junプロトオンコジーン
202067_s_at	3949	LDLR	低密度リポタンパク質受容体
223679_at	1499	CTNNB1	カテニン (カドヘリン付随タンパク質) 、ベ ータ1、88kDa
201235_s_at	7832	BTG2	BTGファミリー、メンバー2
225662_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含 有キナーゼAZK
204401_at	3783	KCNN4	カリウム中間体/小コンダクタンスカルシ ウム活性化チャネル、サブファミリーN、メン バー
222906_at	28982	FLVCR1	ネコ白血病ウイルスサブグループC細胞受容 体1
238613_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含 有キナーゼAZK
206414_s_at	8853	ASAP2	SH3ドメイン、アンキリンリピート&PHドメ イン保有ArfGAP
210794_s_at	55384	MEG3	母系発現3 (非タンパク質コード)

10

20

30

40

226621_at	9180	OSMR	オンコスタチンM受容体	
230682_x_at	8714	ABCC3	ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR /MRP) 、メンバー3	
235668_at	639	PRDM1	PRドメイン含有1、ZNFドメイン保有	
205483_s_at	9636	ISG15	ISG15ユビキチン様モディファイラー	
215808_at	5655	KLK10	カリクレイン関連ペプチダーゼ10	10
212281_s_at	27346	TMEM97	トランスメンブレンタンパク質97	
212282_at	27346	TMEM97	トランスメンブレンタンパク質97	
226287_at	91057	CCDC34	コイルドコイルドメイン含有34	
213618_at	116984	ARAP2	RhoGAPドメイン、アンキリンリピート&PHドメイン2保有 ArfGAP	
231089_at	100505664	LOC100505664	特徴不明LOC100505664	
227140_at	3624	INHBA	インヒビン、ベータA	
231467_at	—	—	—	
202967_at	2941	GSTA4	グルタチオンS-トランスフェラーゼアルファ4	
230323_s_at	120224	TMEM45B	トランスメンブレンタンパク質45B	
224471_s_at	8945	BTRC	ベータ-トランスジュシングリピート含有E3ユビキチンタンパク質リガーゼ	
202708_s_at	8349	HIST2H2BE	ヒストンクラスター2、H2be	20
242871_at	54852	PAQR5	プロゲスチン&アジポQ受容体ファミリーメンバーV	
205627_at	978	CDA	シチジンデアミナーゼ	
235542_at	200424	TET3	tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ3	
240410_at	—	—	—	
236656_s_at	100288911	LOC100288911	特徴不明LOC100288911	
206164_at	9635	CLCA2	塩素チャネル付属物2	
203159_at	2744	GLS	グルタミナーゼ	
224991_at	80790	CMIP	c-Maf誘導タンパク質	
204258_at	1105	CHD1	クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質1	30
228249_at	119710	C11orf74	染色体11オープンリーディングフレーム74	
229013_at	145783	LOC145783	特徴不明LOC145783	
211547_s_at	5048	PAFAH1B1	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ1b、調節性サブユニット1 (45kDa)	
226863_at	642273	FAM110C	配列類似性保有ファミリー110、メンバーC	
208161_s_at	8714	ABCC3	ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR /MRP) 、メンバー3	
214805_at	1973	EIF4A1	真核細胞翻訳開始因子4A1	
229429_x_at	728855 /// 728875	LOC728855 /// LOC728875	特徴不明LOC728855 ///特徴不明LOC728875	40
202720_at	26136	TES	精巢由来転写物 (3LIMドメイン)	

224995_at	56907	SPIRE1	スパイアー (spire) ホモローグ1 (ショウジョウバエ)
214771_x_at	23164	MPRIP	ミオシンホスファターゼRho相互作用タンパク質
201939_at	10769	PLK2	ポロ様キナーゼ2
238587_at	84959	UBASH3B	ユビキチン付隨&SH3ドメイン含有B
232113_at	—	—	—
208690_s_at	9124	PDLM1	PDZ&LIMドメイン1
201464_x_at	3725	JUN	Junプロトオンコジーン
236657_at	100288911	LOC100288911	特徴不明LOC100288911
215541_s_at	1729	DIAPH1	透明 (diaphanous) ホモローグ1 (ショウジョウバエ)
238028_at	647024	C6orf132	染色体6オープンリーディングフレーム132
226893_at	27	ABL2	v-ablアベルソンネズミ白血病ウイルスオンコジーンホモローグ2
237576_x_at	100506480	LOC100506480	特徴不明LOC100506480
1552256_a_at	949	SCARB1	スカベンジャー受容体クラスB、メンバー1
215255_at	22997	IGSF9B	免役グロブリンスーパーファミリー、メンバー9B
1557258_a_at	8915	BCL10	B-細胞 CLL/リンパ腫10
240623_at	—	—	—
228754_at	6533	SLC6A6	溶質担体ファミリー6 (神経伝達物質トランスポーター、タウリン) 、メンバー6
217257_at	6452	SH3BP2	SH3-ドメイン結合タンパク質2
241036_at	—	—	—
242553_at	8714	ABCC3	ATP-結合カセット、サブファミリーC (CFTR /MRP) 、メンバー3
239358_at	—	—	—
210868_s_at	79071	ELOVL6	ELOVL脂肪酸エロンガーゼ6
200815_s_at	5048	PAFAH1B1	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ1b、調節性サブユニット1 (45kDa)
208436_s_at	3665	IRF7	インターフェロン調節因子7
208138_at	2520	GAST	ガストリン
241780_at	—	—	—
200730_s_at	7803	PTP4A1	タンパク質チロシンホスファターゼIVA型、メンバー1
219697_at	9956	HS3ST2	硫酸ヘパラン (グルコサミン) 3-O-スルホトランスフェラーゼ2
201693_s_at	1958	EGR1	初期成長応答1
218847_at	10644	IGF2BP2	インスリン様成長因子2 mRNA結合タンパク質2
230469_at	219790	RTKN2	ローテキン (rhotekin) 2

10

20

30

40

209917_s_at	11257	TP53TG1	TP53標的1 (非タンパク質コード)
224329_s_at	84518	CNFN	コルニフェリン (cornifelin)
212253_x_at	100652766 /// 667	DST /// LOC1 00652766	ジストニン///ジストニン様
238058_at	150381	LOC150381	特徴不明LOC150381
239334_at	57488	ESYT2	伸長シナプトタグミン様タンパク質2
222271_at	—	—	—
216718_at	388699	LINC00302	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 302
219076_s_at	5827	PXMP2	ペルオキシソームメンブレンタンパク質2、22 kDa
204475_at	4312	MMP1	マトリックスマクロペプチダーゼ1 (間質コレーザー)
221185_s_at	84223	IQCG	IQモチーフ含有G
203586_s_at	379	ARL4D	ADP-リボシル化因子様4D
217802_s_at	64710	NUCKS1	核カゼインキナーゼ&サイクリン依存キナーゼ基質1
205767_at	2069	EREG	エピレグリン
228360_at	130576	LYPD6B	LY6/PLAURドメイン含有6B
228917_at	—	—	—
228748_at	966	CD59	CD59分子、補体調節タンパク質
219632_s_at	23729 /// 7442	SHPK /// TRP V1	セドヘプツロキナーゼ///一過性受容体潜在性陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー
238715_at	646014	LOC646014	特徴不明LOC646014
218810_at	80149	ZC3H12A	zincフィンガーCCCH型含有12A
225177_at	80223	RAB11FIP1	RAB11ファミリー相互作用タンパク質1 (クラスI)
224454_at	55500	ETNK1	エタノールアミンキナーゼ1
209498_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
1557257_at	8915	BCL10	B-細胞CLL/リンパ腫10
225133_at	51274	KLF3	クルッペル様因子3 (塩基性)
202340_x_at	3164	NR4A1	各受容体サブファミリー4、グループA、メンバー
1556545_at	—	—	—
212474_at	23080	AVL9	AVL9ホモローグ (S.セレビシアエ (S. cerevisiae))
210241_s_at	11257	TP53TG1	TP53標的1 (非タンパク質コード)
243543_at	—	—	—
239132_at	4842	NOS1	一酸化窒素シンターゼ1 (ニューロン)
222757_s_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK
201194_at	6415	SEPW1	セレノプロテインW、1
229874_x_at	100506687	LOC100506687	特徴不明LOC100506687

10

20

30

40

202557_at	6782	HSPA13	熱ショックタンパク質70kDaファミリー、メンバーアー13
239669_at	—	—	—
231907_at	27	ABL2	v-ablアベルソンネズミ白血病ウイルスオノコジーンホモローグ2
229074_at	30844	EHD4	EHドメイン含有4
205428_s_at	794	CALB2	カルビンシン2
205822_s_at	3157	HMGCS1	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル-CoAシンターゼ1(可溶性)
210869_s_at	4162	MCAM	メラノーマ細胞接着分子
225665_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK
212781_at	5930	RBBP6	網膜芽細胞腫結合タンパク質6
232355_at	767579	SNORD114-3	小核内RNA、C/Dボックス114-3
213288_at	129642	MBOAT2	膜結合O-アセチルトランスフェラーゼドメイン含有2
221666_s_at	29108	PYCARD	PYD&CARDドメイン含有
203072_at	4643	MYO1E	ミオシンIE
215465_at	26154	ABCA12	ATP結合カセット、サブファミリーA(ABC1)、メンバーアー12
224453_s_at	55500	ETNK1	エタノールアミンキナーゼ1
216935_at	388699	LINC00302	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 302
209086_x_at	4162	MCAM	メラノーマ細胞接着分子
218833_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK
209377_s_at	9324	HMGN3	高可動性グループヌクレオソーム結合ドメイン3
223519_at	51776	ZAK	不妊アルファモチーフ&ロイシンジッパー含有キナーゼAZK
210138_at	8601	RGS20	G-タンパク質シグナリング20の調節因子
1558845_at	100506089	LOC100506089	特徴不明LOC100506089
201819_at	949	SCARB1	スカベンジャー受容体クラスB、メンバーアー1
204310_s_at	4882	NPR2	ナトリウム利尿ペプチド受容体B/グアニレートシクラーゼB(心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体B)
239377_at	84285	EIF1AD	真核細胞翻訳開始因子1Aドメイン含有
224611_s_at	80331	DNAJC5	DnaJ(Hsp40)ホモローグ、サブファミリーC、メンバーアー5
219155_at	26207	PITPNM1	ホスファチジルイノシトール転移タンパク質、シグナ細胞質性1
227163_at	119391	GSTO2	グルタチオンS-トランスフェラーゼオメガ2

10

20

30

40

209633_at	5523	PPP2R3A	タンパク質ホスファターゼ2、調節性サブユニットB”、アルファ
219681_s_at	80223	RAB11FIP1	RAB11ファミリー相互作用タンパク質1 (クラスI)
221860_at	3191	HNRNPL	異種核内リボ核タンパク質L
243296_at	10135	NAMPT	ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ
237133_at	—	—	—
1556000_s_at	55727	BTBD7	BTB (POZ) ドメイン含有7
204681_s_at	9771	RAPGEF5	Rapグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 5
215726_s_at	1528	CYB5A	チトクロームb5タイプA (ミクロソーム)
210886_x_at	11257	TP53TG1	TP53標的1 (非タンパク質コード)
226597_at	92840	REEP6	受容体付属タンパク質6
204995_at	8851	CDK5R1	サイクリン依存キナーゼ5、調節性サブユニット1 (p35)
236119_s_at	6706	SPRR2G	小プロリンリッチタンパク質2G
219228_at	55422	ZNF331	ジンクフィンガータンパク質331
234971_x_at	113026	PLCD3	ホスホリバーゼC、デルタ3
201127_s_at	47	ACLY	ATPクエン酸リアーゼ
226880_at	64710	NUCKS1	核カゼインキナーゼ&サイクリン依存キナーゼ基質1
209383_at	1649	DDIT3	DNA損傷誘導性転写物3
204168_at	4258	MGST2	ミクロソーム性グルタチオンS-トランスフェラーゼ2
239670_at	65268	WNK2	WNKリジン欠損タンパク質キナーゼ2
208512_s_at	4301	MLLT4	骨髓性/リンパ系又は混合系統白血病 (トライソラックスホモローグ、ショウジョウバエ) ; 転座
213281_at	3725	JUN	Junプロトオンコジーン
218310_at	154881 /// 27342	KCTD7 /// RA BGEF1	カリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有7/// RABグアニンヌクレオチド交換
205151_s_at	9865	TRIL	ロイシンリッチリピートとのTLR4 相互作用因子
218217_at	59342	SCPEP1	セリンカルボキシペプチダーゼ1
205055_at	3682	ITGAE	インテグリン、アルファE (抗原CD103) 、ヒト粘膜リンパ球抗原1; アルファポリペプチド
215009_s_at	100499177	THAP9-AS1	THAP9アンチセンスRNA 1 (非タンパク質コード)
227484_at	57522	SRGAP1	SLIT-ROBO Rho GTPase活性化タンパク質1

10

20

30

40

239769_at	1009	CDH11	カドヘリン11、タイプ2、OB-カドヘリン（骨芽細胞）
230360_at	342035	GLDN	グリオメジン
227112_at	23023	TMCC1	トランスマンプレン&コイルドコイルドメイシンファミリー1
201482_at	5768	QSOX1	クイエシンQ6 スルフヒドリルオキシダーゼ1
210337_s_at	47	ACLY	ATPクエン酸リアーゼ
203911_at	5909	RAP1GAP	RAP1 GTPase活性化タンパク質
206683_at	7718	ZNF165	ジンクフィンガータンパク質165
202935_s_at	6662	SOX9	SRY（性決定領域）-ボックス9
218951_s_at	55344	PLCXD1	ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリバーゼC、Xドメイン含有1
233488_at	84659	RNASE7	リボヌクレアーゼ、RNase Aファミリー、7
202562_s_at	11161	C14orf1	染色体14オープンリーディングフレーム1
208745_at	10632	ATP5L	ATPシンターゼ、H ⁺ 輸送、ミトコンドリアFo複合体、サブユニットG
236078_at	57707	KIAA1609	KIAA1609
226226_at	120224	TMEM45B	トランスマンプレンタンパク質45B
213854_at	9145	SYNGR1	シナプトギリン1
243955_at	—	—	—
222111_at	54629	FAM63B	配列類似性保有ファミリー63、メンバーB
1560296_at	—	—	—
240038_at	—	—	—
211372_s_at	7850	IL1R2	インターロイキン1受容体、タイプII
202672_s_at	467	ATF3	転写活性化因子3
218717_s_at	55214	LEPREL1	レプレカン様1
228366_at	—	—	—
230516_at	115416	MALSU1	リボソーム大サブユニット1のミトコンドリアアッセンブリー
201920_at	6574	SLC20A1	溶質担体ファミリー20（リン酸輸送因子）、メンバー1
209632_at	5523	PPP2R3A	タンパク質ホスファターゼ2、調節性サブユニットB ^α 、アルファ
207367_at	479	ATP12A	ATPase、H ⁺ /K ⁺ 輸送、非胃系、アルファアペプチド
1557256_a_at	—	—	—
200811_at	1153	CIRBP	冷誘導性（cold inducible）RNA結合タンパク質
205201_at	2737	GLI3	GLIファミリージンクフィンガー3
227724_at	728190	LOC728190	特徴不明LOC728190

10

20

30

40

205403_at	7850	IL1R2	インターロイキン1受容体、タイプII
242827_x_at	—	—	—
228084_at	81579	PLA2G12A	ホスホリパーゼA2、グループXIIA
209365_s_at	1893	ECM1	細胞外マトリックスタンパク質1
243279_at	—	—	—
224946_s_at	84317	CCDC115	コイルドコイルドメイン含有115
218708_at	29107	NXT1	NTF2様輸出因子1
1560531_at	353132	LCE1B	後期角化外膜1B
207761_s_at	25840	METTL7A	メチルトランスフェラーゼ様7A
206011_at	834	CASP1	カスパーゼ1、アポトーシス関連システィンペプチダーゼ
213703_at	150759	LINC00342	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 342
224595_at	23446	SLC44A1	溶質担体ファミリー44、メンバー1
224613_s_at	80331	DNAJC5	DnaJ (Hsp40) ホモローグ、サブファミリーC、メンバー5
212504_at	22982	DIP2C	DIP2ディスコ相互作用タンパク質2ホモローグC (ショウジョウバエ)
213682_at	10762	NUP50	ヌクレオポリン50kDa
205247_at	4855	NOTCH4	notch 4
228235_at	84848	MGC16121	特徴不明タンパク質MGC16121
242873_at	—	—	—
205960_at	5166	PDK4	ピルビン酸デヒドログナーゼキナーゼ、アイソザイム4
230494_at	6574	SLC20A1	溶質担体ファミリー20 (リン酸輸送因子)、メンバー1
221260_s_at	81566	CSRNP2	システィン-セリンリッチ核タンパク質2
224480_s_at	84803	AGPAT9	1-アセチルグリセロール-3-ホスフェート O-アセチルトランスフェラーゼ9
210180_s_at	6434	TRA2B	トランスフォーマー2ベータホモローグ (ショウジョウバエ)
204621_s_at	4929	NR4A2	各受容体サブファミリー4、グループA、メンバー2
217863_at	8554	PIAS1	活性化STAT、1のタンパク質阻害剤
236423_at	—	—	—
223421_at	50626	CYHR1	システィン/ヒスチジン-リッチ 1
220272_at	54796	BNC2	バゾヌクリン2
201791_s_at	1717	DHCR7	7-デヒドロコレステロールレダクターゼ
215574_at	—	—	—
224328_s_at	84648	LCE3D	後期角化外膜3D
211828_s_at	23043	TNIK	TRAF2&NCK相互作用キナーゼ
58367_s_at	79744	ZNF419	ジンクフィンガータンパク質419
218950_at	64411	ARAP3	RhoGAP ドメイン、アンキリンリピート&PH ドメイン3保有ArfGAP

10

20

30

40

1552703_s_at	114769 /// 834	CARD16 /// C ASP1	カスパーーゼ補充ドメインファミリー、メンバ-16///カスパーーゼ1、アポトーシス関連システム
219687_at	55733	HHAT	ヘッジホッグアシルトランスフェラーゼ
232127_at	1184	CLCN5	塩素チャネル、電位感受性5
218377_s_at	10069	RWDD2B	RWD ドメイン含有2B
210335_at	9182	RASSF9	Ras随伴 (RalGDS/AF-6) ドメインファミリードメイン family (N末端) メンバー9
227927_at	—	—	—
227224_at	55103	RALGPS2	PH ドメイン&SH3結合モチーフ2保有Ral GEF
224778_s_at	57551	TAOK1	TAOキナーゼ1
229566_at	645638	LOC645638	WDNM1様偽遺伝子
202734_at	9322	TRIP10	甲状腺ホルモン受容体相互作用10
201851_at	6455	SH3GL1	SH3 ドメインGRB2様1
237337_at	—	—	—
37152_at	5467	PPARD	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デルタ
209687_at	6387	CXCL12	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド12
203152_at	64976	MRPL40	ミトコンドリアリボソームタンパク質L40
201627_s_at	3638	INSIG1	インスリン誘導遺伝子1
232593_at	93082	NEURL3	神経化ホモローグ3 (ショウジョウバエ) 偽遺伝子
224769_at	57551	TAOK1	TAOキナーゼ1
209702_at	79068	FTO	脂肪体&肥満付隨
204546_at	9764	KIAA0513	KIAA0513
232224_at	5648	MASP1	マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ1 (Ra反応性因子のC4/C2活性化成分)
239930_at	2590	GALNT2	UDP-N-アセチル-アルファ-D-ガラクトサミン: ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ2 (Gal
203178_at	2628	GATM	グリシンアミジノトランスフェラーゼ (L-アルギニン: グリシンアミジノトランスフェラーゼ)
235782_at	—	—	—
218181_s_at	9448	MAP4K4	マイトジエン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ4
233520_s_at	202333	CMYA5	心筋症付隨5
213456_at	25928	SOSTDC1	スクレロスチンドメイン含有1
219528_s_at	64919	BCL11B	B細胞CLL/リンパ腫11B (ジンクフィンガータンパク質)
224945_at	55727	BTBD7	BTB (POZ) ドメイン含有7

10

20

30

40

214866_at	5329	PLAUR	プラスミノーゲンアクチベーター、ウロキナーゼ受容体
209941_at	8737	RIPK1	受容体 (TNFRSF) 相互作用セリンスレオニンキナーゼ1
226029_at	57216	VANGL2	Vang様2 (van gogh、ショウジョウバエ)
212596_s_at	10042	HMGXB4	HMGボックスドメイン含有4
229873_at	283219	KCTD21	カリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有21
226392_at	5922	RASA2	RAS p21タンパク質アクチベーター2
226005_at	7326	UBE2G1	ユビキチン結合酵素E2G 1
214445_at	22936	ELL2	伸長因子、RNAポリメラーゼII、2
227680_at	284695	ZNF326	ジングルフィンガータンパク質326
227786_at	90390	MED30	媒介因子複合体サブユニット30
222067_x_at	3017	HIST1H2BD	ヒストンクラスター1、H2bd
1569106_s_at	55209	SETD5	SETドメイン含有5
231785_at	4909	NTF4	ニューロトロフィン4
223937_at	27086	FOXP1	フォークヘッドボックスP1
1558685_a_at	158960	LOC158960	特徴不明タンパク質BC009467
211965_at	677	ZFP36L1	ジングルフィンガータンパク質36、C3Hタイプ様1
39549_at	4862	NPAS2	ニューロンPASドメインタンパク質2
203800_s_at	63931	MRPS14	ミトコンドリアリボソームタンパク質S14
1556321_a_at	—	—	—
212321_at	8879	SGPL1	スフィンゴシン-1-ホスフェートリーゼ1
222154_s_at	26010	SPATS2L	精子形成付随、セリンリッチ2様
218774_at	28960	DCPS	脱キャップ酵素、スカベンジャー
212268_at	1992	SERPINB1	セルピンペプチダーゼ阻害因子、クレードB (オボアルブミン)、メンバー1
213134_x_at	10950	BTG3	BTGファミリー、メンバー3
230669_at	5922	RASA2	RAS p21タンパク質アクチベーター2
1559901_s_at	388815	LINC00478	長遺伝子間非タンパク質コードRNA 478
225298_at	25953	PNKD	発作性運動起原性運動障害
242558_at	—	—	—
226043_at	26086	GPSM1	G-タンパク質シグナリング調整因子1

10

20

30

210236_at	8500	PPFIA1	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、f ポチペプチド (PTPRF) 、相互作用タンパク質	
214066_x_at	4882	NPR2	ナトリウム利尿ペプチド受容体B/グアニレートシクラーゼB (心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体B)	
240024_at	23541	SEC14L2	SEC14様2 (S.セレビシアエ)	
235462_at	132864	CPEB2	細胞質ポリアデニル化成分結合タンパク質2	
1554015_a_at	1106	CHD2	クロマチンヘリカーゼDNA結合タンパク質2	
235347_at	84859	LRCH3	ロイシンリッチリピート&カロポニンホモジー (CH) ドメイン含有3	10
230847_at	56897	WRNIP1	ワーナー (Werner) ヘリカーゼ相互作用タンパク質1	
201427_s_at	6414	SEPP1	セレノプロテインP、血漿、1	
1557905_s_at	960	CD44	CD44分子 (インデアン血液型)	
219084_at	64324	NSD1	核受容体結合SETドメインタンパク質1	
206176_at	654	BMP6	骨形成タンパク質6	
219826_at	79744	ZNF419	ジンクフィンガータンパク質419	
212356_at	23351	KHYN	KH&NYN ドメイン含有	
218909_at	26750	RPS6KC1	リボソームタンパク質S6キナーゼ、52kDa、ポリペプチド1	20
230555_s_at	90390	MED30	媒介因子複合体サブユニット30	
212687_at	3987	LIMS1	LIM&老化細胞抗原様ドメイン1	
203098_at	9425	CDYL	クロモドメインタンパク質、Y様	
229054_at	677	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3Hタイプ様 1	
236039_at	284348	LYPD5	LY6/PLAUR ドメイン含有5	
209661_at	3801	KIFC3	キネシンファミリーメンバーC3	
209560_s_at	8788	DLK1	デルタ様1ホモローグ (ショウジョウバエ)	
225812_at	619208	C6orf225	染色体6オーブンリーディングフレーム225	30
227829_at	120071	GYLTL1B	グリコシルトランスフェラーゼ様1B	
238623_at	—	—	—	
229415_at	54205	CYCS	チトクロームC、体細胞	
209222_s_at	9885	OSBPL2	オキシステロール結合タンパク質様2	
1555809_at	83716	CRISPLD2	システィンリッチ分泌タンパク質LCCL ドメイン含有2	
204567_s_at	9619	ABCG1	ATP結合カセット、サブファミリーG (WHITE) 、メンバー1	
232277_at	64078	SLC28A3	溶質担体ファミリー28 (ナトリウム結合ヌクレオシド輸送因子) 、メンバー3	40

237197_at	—	—	—
225209_s_at	118424	UBE2J2	ユビキチン結合酵素E2、J2
231916_at	4842	NOS1	一酸化窒素シンターゼ1 (ニューロン)
212279_at	27346	TMEM97	トランスフォーマー97
204862_s_at	4832	NME3	NME/NM23ヌクレオシド二リン酸キナーゼ3
230483_at	—	—	—
212856_at	23151	GRAMD4	GRAMドメイン含有4
224650_at	114569	MAL2	Mal、T細胞分化タンパク質2 (遺伝子/偽遺伝子)
202963_at	5993	RFX5	調節因子X、5 (HLAクラスII発現に影響)
225320_at	90550	MCU	ミトコンドリアカルシウムユニポーター
236274_at	8662	EIF3B	真核細胞翻訳開始因子3、サブユニットB
209780_at	57157	PHTF2	推定ホメオドメイン転写因子2
218823_s_at	54793	KCTD9	カリウムチャネルテトラマー化ドメイン含有9
227787_s_at	90390	MED30	媒介因子複合体サブユニット30
230296_at	730094	C16orf52	染色体16オープンリーディングフレーム52
222892_s_at	55287	TMEM40	トランスメンブレンタンパク質40
210610_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
230031_at	3309	HSPA5	熱ショック70kDaタンパク質5 (グルコース調節タンパク質、78kDa)
238477_at	10749	KIF1C	キネシンファミリーメンバー1C
209409_at	2887	GRB10	成長因子受容体結合タンパク質10
217995_at	58472	SQRDL	硫化キノンレダクターゼ様 (酵母)
226873_at	54629	FAM63B	配列類似性保有ファミリー63、メンバーB
1553722_s_at	220441	RNF152	リングフィンガータンパク質152
204710_s_at	26100	WIPI2	WDリピートドメイン、ホスホイノシチド相互作用2
212653_s_at	23301	EHBP1	EHドメイン結合タンパク質1
203979_at	1593	CYP27A1	チトクロームP450、ファミリー27、サブファミリーA、ポリペプチド1
244350_at	4651	MYO10	ミオシンX
223233_s_at	57530	CGN	シングリン
1555967_at	—	—	—

10

20

30

214355_x_at	<u>100128553</u> /// <u>100142659</u> /// <u>340307</u> /// <u>441294</u> /// <u>643854</u>	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P /// CTAGE8 /// CTAGE9	CTAGEファミリー、メンバー15、偽遺伝子/// CTAGEファミリー、メンバー <u>4</u> /// CTAGEファミリー、メンバー
214469_at	<u>3012</u> /// <u>8335</u>	HIST1H2AB /// HIST1H2AE	ヒストンクラスター1、H2ab /// ヒストンクラスター1、H2ae
212472_at	<u>9645</u>	MICAL2	微小管付随モノキシグナーゼ、カルボニン&LIMドメイン含有2
228115_at	<u>64762</u>	FAM59A	配列類似性保有ファミリー59、メンバーA
228964_at	<u>639</u>	PRDM1	PRドメイン含有1、ZNFドメイン保有
230027_s_at	<u>84545</u>	MRPL43	ミトコンドリアリボソームタンパク質L43
207318_s_at	<u>8621</u>	CDK13	サイクリン依存キナーゼ13
221689_s_at	<u>51227</u>	PIGP	ホスファチジルイノシトールグリカンアナカ一生合成、クラスP
219270_at	<u>79094</u>	CHAC1	ChaC、陽イオン輸送因子調節因子ホモローグ1 (大腸菌)
225299_at	<u>4645</u>	MYO5B	ミオシンVB
239770_at	<u>83850</u>	ESYT3	伸長シナプトタグミン様タンパク質3
226399_at	<u>79982</u>	DNAJB14	DnaJ (HSP40) ホモローグ、サブファミリーB、メンバー14
226656_at	<u>10491</u>	CRTAP	軟骨付随タンパク質
228852_at	<u>2029</u>	ENSA	エンドスルフィンアルファ
206239_s_at	<u>6690</u>	SPINK1	セリンペプチダーゼインヒビター、Kazalタイプ1
210993_s_at	<u>4086</u>	SMAD1	SMADファミリーメンバー1
238462_at	<u>84959</u>	UBASH3B	ユビキチン付隨&SH3ドメイン含有B
211962_s_at	<u>677</u>	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3Hタイプ様1
224666_at	<u>197370</u>	NSMCE1	non-SMC エレメント1 ホモローグ (S. セレビシアニ)
239028_at	<u>130574</u>	LYPD6	LY6/PLAUR ドメイン含有6
213577_at	<u>6713</u>	SQLE	スクアレンエポキシダーゼ
202011_at	<u>7082</u>	TJP1	タイトジャンクションタンパク質1 (ゾナオクルデン1)
212254_s_at	<u>100652766</u> /// <u>667</u>	DST /// LOC100652766	ジストニン//ジストニン様
221701_s_at	<u>64220</u>	STRA6	レチノイン酸刺激遺伝子6 ホモローグ (マウス)
239576_at	<u>57509</u>	MTUS1	微小管付随腫瘍抑制因子1

10

20

30

234418_x_at	<u>960</u>	<u>CD44</u>	<u>CD44 分子(インデアン血液型)</u>
227985_at	<u>100506098</u>	<u>LOC100506098</u>	<u>特徴不明LOC100506098</u>
213462_at	<u>4862</u>	<u>NPAS2</u>	<u>ニューロンPASドメインタンパク質2</u>
224975_at	<u>4774</u>	<u>NFIA</u>	<u>核内因子 I/A</u>
225990_at	<u>91653</u>	<u>BOC</u>	<u>Boc ホモローグ(マウス)</u>
240616_at	---	---	---
219911_s_at	<u>28231</u>	<u>SLCO4A1</u>	<u>溶質担体有機アニオン輸送因子ファミリー、メンバー 4A1</u>
224970_at	<u>4774</u>	<u>NFIA</u>	<u>核内因子 I/A</u>
214623_at	<u>26226</u>	<u>FBXW4P1</u>	<u>F-ボックス及びWDリピートドメイン含有4偽遺伝子1</u>
239478_x_at	<u>55668</u>	<u>C14orf18</u>	<u>染色体14オープンリーディングフレーム118</u>
226909_at	<u>85460</u>	<u>ZNF518B</u>	<u>シンクフィンガータンパク質518B</u>
208670_s_at	<u>23741</u>	<u>EID1</u>	<u>EP300 相互作用分化インヒビター1</u>
206192_at	<u>1041</u>	<u>CDSN</u>	<u>コーネオデスマシン</u>
222173_s_at	<u>55357</u>	<u>TBC1D2</u>	<u>TBC1ドメインファミリー、メンバー2</u>
228450_at	<u>144100</u>	<u>PLEKHA7</u>	<u>プレックストリンホモジードメイン含有、ファミリーAメンバー7</u>
1558097_at	<u>253143</u>	<u>PRR14L</u>	<u>プロリンリッチ14様</u>
219373_at	<u>54344</u>	<u>DPM3</u>	<u>ドリチルリン酸マンノシルトランスフェラーゼポリペプチド3</u>
230388_s_at	<u>644246</u>	<u>KANSL1-AS1</u>	<u>KANSL1アンチセンスRNA 1(非タンパク質コード)</u>
207098_s_at	<u>55669</u>	<u>MFN1</u>	<u>ミトフシン1</u>
223484_at	<u>84419</u>	<u>C15orf48</u>	<u>染色体15オープンリーディングフレーム48</u>
244804_at	<u>8878</u>	<u>SQSTM1</u>	<u>シーケストソーム1</u>
229679_at	<u>400073</u>	<u>C12orf76</u>	<u>染色体12オープンリーディングフレーム76</u>
225826_at	<u>326625</u>	<u>MMAB</u>	<u>メチルマロン酸尿(コバラミン欠損) cblB型</u>
213352_at	<u>23023</u>	<u>TMCC1</u>	<u>トランスマンプレン&コイルドコイルドメインファミリー1</u>
211883_x_at	<u>634</u>	<u>CEACAM1</u>	<u>癌胎児性抗原関連細胞接着分子1(胆汁糖タンパク質)</u>
210387_at	<u>8339 // 8343 /// 8344 // 8346 // 8347</u>	<u>HIST1H2BC // HIST1H2BE // HIST1H2BF // HIST1H2BG // HIST1H2BI</u>	<u>ヒストンクラスター1、H2bc //ヒストンクラスター1、H2be //ヒストンクラスター1、H2bf // his</u>

10

20

30

210916_s_at	960	CD44	CD44分子 (インデアン血液型)
221432_s_at	81894	SLC25A28	溶質担体ファミリー25 (ミトコンドリア鉄輸送因子) 、メンバー28
218487_at	210	ALAD	アミノレブリン酸デヒドロゲナーゼ
223264_at	59274	MESDC1	中枢葉発生の候補1
206356_s_at	2774	GNAL	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質) 、アルファ活性化活性ポリペプチド
218097_s_at	79004	CUEDC2	CUEドメイン含有2
228001_at	757	TMEM50B	トランスメンブレンタンパク質50B
212441_at	9778	KIAA0232	KIAA0232
201854_s_at	23300	ATMIN	ATM相互作用因子
121_at	7849	PAX8	ペアードボックス8
222143_s_at	64419	MTMR14	ミオチュプラリン関連タンパク質14
1558002_at	11171	STRAP	セリン/スレオニンキナーゼ受容体付随タンパク質
226040_at	—	—	—
226141_at	91050	CCDC149	コイルドコイルドメイン含有149
1556567_at	4676	NAP1L4	ヌクレオソームアッセンブリータンパク質1様4
226263_at	154007	SNRNP48	小核内リボ核タンパク質48kDa (U11/U12)
212074_at	23353	SUN1	Sad1&UNC84ドメイン含有1
227387_at	54780	NSMCE4A	Non-SMCエレメント4ホモローグA (S.セレビシアエ)
232795_at	—	—	—
203936_s_at	4318	MMP9	マトリックスメタロペプチダーゼ9 (ゼラチナーゼB、92kDaゼラチナーゼ、92kDaタイプ1Vコラグナーゼ)
225033_at	6482	ST3GAL1	ST3ベータガラクトシドアルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ1
209109_s_at	7105	TSPAN6	テトラスペニン6
213351_s_at	23023	TMCC1	トランスメンブレン&コイルドコイルドメインファミリー1
203047_at	6793	STK10	セリン/スレオニンキナーゼ10
220721_at	80110	ZNF614	ジンクフィンガータンパク質614
1556127_at	23181	DIP2A	DIP2ディスコ相互作用タンパク質2ホモローグA (ショウジョウバエ)
215016_x_at	100652766 /// 667	DST /// LOC1 00652766	ジストニン///ジストニン様
206576_s_at	634	CEACAM1	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (胆汁糖タンパク質)
240674_at	3720	JARID2	ジュウモンジ、ATリッチ相互作用性ドメイン2

10

20

30

40

225646_at	1075	CTSC	カテプシンC	
1554010_at	3340	NDST1	N-デアセチラーゼ/N-スルホトランスクエラーゼ(ヘパラングルコサミニル)1	
204100_at	7067	THRA	甲状腺ホルモン受容体、アルファ	
221840_at	5791	PTPRE	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、E	
209078_s_at	25828	TXN2	チオレドキシン2	
218530_at	29109	FHOD1	フォルミンホモローグ2ドメイン含有	
235434_at	—	—	—	10
230063_at	9422	ZNF264	ジンクフィンガータンパク質264	
40420_at	6793	STK10	セリン/スレオニンキナーゼ10	
221027_s_at	81579	PLA2G12A	ホスホリパーゼA2、グループXIIA	
244202_at	—	—	—	
212108_at	23197	FAF2	Fas付随因子ファミリーメンバー2	
204294_at	275	AMT	アミノメチルトランスクエラーゼ	
225503_at	207063	DHRSX	デヒドロゲナーゼ/レダクター(SDRファミリー) X連関	
212810_s_at	6509	SLC1A4	溶質担体ファミリー1(グルタミン酸/中性アミノ酸輸送因子)、メンバー4	
214814_at	91746	YTHDC1	YTHドメイン含有1	20
228468_at	84930	MASTL	微小管付随セリン/スレオニンキナーゼ様	
209108_at	7105	TSPAN6	テトラスパニン6	
220444_at	79230	ZNF557	ジンクフィンガータンパク質557	
206172_at	3598	IL13RA2	インターロイキン13受容体、アルファ2	
225002_s_at	25870	SUMF2	スルファターゼ修飾因子2	
212205_at	94239	H2AFV	H2Aヒストンファミリー、メンバーV	
228851_s_at	2029	ENSA	エンドスルフィンアルファ	
209048_s_at	23613	ZMYND8	ジンクフィンガー、MYND型含有8	
211846_s_at	5818	PVRL1	ポリオウイルスpoliovirus受容体関連1(ヘルペスウイルス侵入媒介因子C)	30
238909_at	6281	S100A10	S100カルシウム結合タンパク質A10	
205503_at	5784	PTPN14	タンパク質チロシンホスファターゼ、非受容体タイプ14	
243829_at	673	BRAF	v-rafネズミ肉腫ウイルスオンコジーンホモローグB1	
244379_at	—	—	—	
223251_s_at	55608	ANKRD10	アンキリンリピートドメイン10	
202633_at	11073	TOPBP1	トポイソメラーゼ(DNA)II結合タンパク質1	
214502_at	8970	HIST1H2BJ	ヒストンクラスター1、H2bj	
221773_at	2004	ELK3	ELK3、ETS-ドメインタンパク質(SRF付属タンパク質2)	40
41858_at	27315	PGAP2	タンパク質2に対するポスト-GPI結合	

212850_s_at	4038	LRP4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質4
223408_s_at	—	—	—
214472_at	3013 // 8	HIST1H2AD //	ヒストンクラスター1、H2ad /// ヒストンクラスター1、H3a /// ヒストンクラスター1、H3b /// histo
	350 // 83	/ HIST1H3A //	
	51 // 835	/ HIST1H3B //	
	2 // 8353	/ HIST1H3C //	
	/// 8354	/ HIST1H3D //	
	/// 8355 /	/ HIST1H3E //	
	// 8356 //	/ HIST1H3F //	
	/ 8357 ///	/ HIST1H3G //	
	8358 /	/ HIST1H3H //	
		/ HIST1H3I ///	
		HIST1H3J	
225647_s_at	1075	CTSC	カテプシンC
1559977_a_at	284723	SLC25A34	溶質担体ファミリー25、メンバー34
211347_at	8555	CDC14B	CDC14細胞分裂周期14ホモローグB (S.セレビシアエ)
1558208_at	—	—	—
227570_at	144110	TMEM86A	トランスメンブレンタンパク質86A
227492_at	100506658 /// 647859	LOC647859 /// OCLN	オクルジン偽遺伝子///オクルジン
1558778_s_at	57496	MKL2	MKL/myocardin-like 2
31637_s_at	7067 // 9 572	NR1D1 /// TH RA	各受容体サブファミリー1、グループD、メンバー1///甲状腺ホルモン受容体、アルファ
229190_at	100507376	LOC100507376	特徴不明LOC100507376
236188_s_at	4676	NAP1L4	ヌクレオソームアッセンブリータンパク質1様4
212503_s_at	22982	DIP2C	DIP2ディスコ相互作用タンパク質2ホモローグC (ショウジョウバエ)
204760_s_at	7067 // 9 572	NR1D1 /// TH RA	各受容体サブファミリー1、グループD、メンバー1///甲状腺ホルモン受容体、アルファ
212099_at	388	RHOB	rasホモローグファミリーメンバーB
214873_at	91355	LRP5L	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質5様
228181_at	7779	SLC30A1	溶質担体ファミリー (亜鉛輸送因子) 、メンバー1
212763_at	23271	CAMSAP2	カルモジュリン調節スペクトリン付随タンパク質ファミリー、メンバー2
226285_at	4076	CAPRIN1	細胞周期付随タンパク質1

10

20

30

40

213567_at	3840	KPNA4	カリオフェリンアルファ4(イムポーチンアルファ3)
203927_at	4794	NFKBIE	B細胞内カッパ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核内因子阻害剤、エプシロン
208523_x_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf /// his
219389_at	55061	SUSD4	スシドメイン含有4
202329_at	1445	CSK	c-srcチロシンキナーゼ
238523_at	79786	KLHL36	kelch様36(ショウジョウバエ)
1565016_at	3276	PRMT1	タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ1
226409_at	128637	TBC1D20	TBC1ドメインファミリー、メンバー20
229926_at	100500850	MIR3682	ミクロRNA 3682
208527_x_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf /// his
223598_at	5887	RAD23B	RAD23ホモローグB(S.セレビシアエ)
243797_at	9262	STK17B	セリン/スレオニンキナーゼ17b
203317_at	23550	PSD4	プレックストリン&Sec7ドメイン含有4
230965_at	9099	USP2	ユビキチン特異的ペプチダーゼ2
208490_x_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / // HIST1H2BG /// HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be///ヒストンクラスター1、H2bf /// his
235514_at	151516	ASPRV1	アスパラギン酸ペプチダーゼ、レトロウイルス様1
209098_s_at	182	JAG1	ジャグド(jagged) 1
1554229_at	153222	CREBRF	CREB3調節因子
209398_at	3006	HIST1H1C	ヒストンクラスター1、H1c
202629_at	10513	APPBP2	アミロイドベータ前駆体(細胞質テール)結合タンパク質2
203428_s_at	25842	ASF1A	ASF1抗サイレンシング機能1ホモローグA(S.セレビシアエ)
238005_s_at	25942	SIN3A	SIN3転写調節因子ホモローグA(酵母)

10

20

30

40

214455_at	8339 /// 8 343 /// 83 44 /// 834 6 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE // / HIST1H2BF / / HIST1H2BG / / HIST1H2BI	ヒストンクラスター1、H2bc///ヒストンクラスター1、H2be//ヒストンクラスター1、H2bf //his
214073_at	2017	CTTN	コルタクチン
203140_at	604	BCL6	B細胞CLL/リンパ腫6
232150_at	—	—	—
208546_x_at	8345	HIST1H2BH	ヒストンクラスター1、H2bh
243446_at	84962	AJUBA	ajuba LIM タンパク質
236207_at	6744	SSFA2	精子特異的抗原2
212016_s_at	5725	PTBP1	ポリピリミジン管結合タンパク質1
232311_at	567	B2M	ベータ-2-ミクログロブリン
219711_at	54807	ZNF586	ジンクフィンガータンパク質586
208579_x_at	54145 /// 85236	H2BFS /// HIS T1H2BK	H2Bヒストンファミリー、メンバーS(偽遺伝子) ///ヒストンクラスター1、H2bk
239493_at	6129	RPL7	リボソームタンパク質L7
214074_s_at	2017	CTTN	コルタクチン
228091_at	55014	STX17	シンタキシン17
234331_s_at	151354	FAM84A	配列類似性保有ファミリー84、メンバーA
212372_at	4628	MYH10	ミオシン、重鎖10、非筋肉

【 0 0 4 0 】

表1のプローブリストを利用して、以下のシグナチャーを構築するために入手可能な参照を用いて種々のシグナチャーの多変量解析を実施して、種々の用量のCTO (2 μM、5 μM及び10 μMのCAIに相当する) の8時間及び24時間における結果を分析した：RASシグナチャー；成長因子シグナチャー；PI3K/mTOR阻害；PI3K阻害；MEK阻害；HSP90阻害；HDAC阻害；EGFR阻害；P53安定化；WNT/-カテニン阻害；カルシウムシグナリング；CAI阻害；正規カルシウム阻害；及び非電位シグナリング。

上記分析について得られた結果は図2bに詳細にまとめられている。EGFR、MEK及びHDAC経路はVTOに応答して強力に抑制された。

対照的に、P53随伴経路はCTOに応答して安定化された。

加えて、非電位依存カルシウムシグナリング随伴遺伝子は強力に抑制された。これらの結果は下記で詳細に考察される。

【 0 0 4 1 】

[実施例 3]

図3aは、RAS及び成長因子シグナチャーについての多変量シグナチャーの結果を示す。略記すれば、RAS及び成長因子(GFS)で控えめなダウンレギュレーションが観察され、前記阻害は8時間でもっとも明白であった。表2はRAS及びGFSシグナチャーのリストを提供する。

【 0 0 4 2 】

表2：GFS及びRAS：記号

10

20

30

40

ABCC5	CYHRI	HIST3H2A	POU2F3	CORO1C	IFRD1	PFKP
ATP6V1B1	DEPTOR	HOXB13	RAMP1	DLEU2	IMPAD1	PNPT1
ATXN3	DNAL4	ING4	SEMA3G	DPH3	KLK6	PSMC4
BCAS1	EIF4A2	OVGP1	SEPP1	EIF5	KPNA4	RPS6KA3
BCL2L11	EPHX2	PCMTD1	SIDT2	ENO2	LRP8	S100A2
CALCOCO1	ERBB3	PCMTD2	AREG	HN1	MALL	SERPINB5
CAPN13	HIST1H2AC	PDIA4	BTG3	HSP90AA1	MTHFD1L	SERPINB8
CRBN	HIST1H2BD	PLEKHG4	CEBPG	HSPA4L	PADI1	SLC7A1
						SRXN1
						TIPIN

10

図3cはPI3KのCT0応答の結果を示す。PI3Kシグナチャの強い抑制がコントロールBEZ235で観察されたが、CT0では観察されなかった。

図3dはPI3K/mTORシグナチャの結果を示す。PI3K/mTORシグナチャの強い抑制がコントロールBEZ235で観察されたが、CT0では観察されなかった。

図3eは、8時間及び24時間の全CT0処理におけるMEKiシグナチャの強い阻害を示す。

【 0 0 4 3 】

[実施例 4]

図4aは、CT0処理に対する応答でHDACシグナチャの弱い抑制を示す結果を提供する。種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるHDAC経路のためのシグナチャースコアが24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較される。

図4bは、CT0処理に対する応答でノッチシグナチャの抑制はないことを示す。種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるNOTCH経路のためのシグナチャースコアが24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較される。

図4cは、WNT - カテニンシグナチャはCT0への24時間暴露で控えめな抑制を示すことを提示する結果を記載する。種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるWNT - カテニン経路のためのシグナチャースコアが24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較される。

図4dは、CT0処理によるHSP90シグナチャの強い抑制を示す(前記抑制は用量依存である)。種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるHSP90経路のためのシグナチャースコアが24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較される。

図4eはCT0処理によるEGFRシグナチャの非常に強い抑制を示し、重要なことに、これは全CT0用量及び時間でタルセバ(商標)の抑制よりも強い。種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるEGFR経路のためのシグナチャースコアが24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較される。

図4fは、全用量のCT0処理によるP53シグナチャの誘発を示し、前記誘発は24時間の時点より高い。種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるP53経路のためのシグナチャースコアが24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較される。

【 0 0 4 4 】

[実施例 5]

図5aは、24時間におけるBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間のCAI IPA経路のためのシグナチャースコアを示す。CAIによって影響される遺伝子について精巧経路分析 (Ingenuity Pathways Analysis (IPA)) (Ingenuity Systems, Redwood City, CA) を用いたとき、10 μMを除きCT0処理への応答でCAIシグナチャのいくつかの抑制が観察された。インフォーマティブ遺伝子を選別し変化の方向を決定するために、CT0データセットでFDA < 0.05及び1.5FCについて29遺伝子をIPAでフィルター選別したとき、14遺伝子セットが得られた。表3はCAI IPAを列挙する。

20

30

40

50

MMP2	ESR1	FOS	PCLG2	MAPK6	MAP15	AKT1	MOS3	HSP90B1
JUN	CCND1	PPARI	MAPK1	MAPK7	CASP3	AKT2	HSP90AA1	Hsp84-2
CEBPA	MAPK3	PCLG1	MAPK4	MAPK12	HSPA8	AKT3	HSP90AB1	Hsp84-3
								BAG3

図5bは、24時間におけるBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間のCAI ex vivo経路のためのシグナチャースコアを示す。変化情報の組織特異的方向性とともに、IPA CAIリストの強い用量依存抑制が観察された。表4は14遺伝子セットを列挙する。

【 0 0 4 5 】

表4：記号

AKT2	CASP3	FOS	HSP90AB1	JUN	CEBPA	MAPK3
BAG3	CCND1	HSP90AA1	HSP90B1	AKT1	MAPK1	MAPK7

図5cは、24時間におけるBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間のカルシウムシグナリング経路のためのシグナチャースコアを示す。非電位依存カルシウムシグナリング遺伝子が、調節に関する情報を提供する文献のデータセットから同定された。このリストは表5に示される。

表5：

ARG2	CCNA1	CCND2	CCNE2	TNF	CA9
BDNF	CCNA2	CCNE1	CTF1	BRAF	CALR

図5dは、24時間におけるBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間の全遺伝子カルシウムシグナリング経路のためのシグナチャースコアを示す。全遺伝子に対する概算調節方向性が同定された。このリストは表6に提供される。

表6：記号

ARG2	CCND2	TNF	PPP3R1	CALM3	CAMK2A	CAMK4	ORAI3	TRPC3	TRPC7
BDNF	CCNE1	PPP3CA	PPP3R2	CAMK1	CAMK2B	NOS2	STIM1	TRPC4	BRAF
CCNA1	CCNE2	PPP3CB	CALM1	CAMK1D	CAMK2D	ORAI1	STIM2	TRPC5	CA9
CCNA2	CTF1	PPP3CC	CALM2	CAMK1G	CAMK2G	ORAI2	TRPC1	TRPC6	CALR

図5eは、24時間におけるBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した、種々の用量のCTOに応答する8時間及び24時間のカルシウムシグナリング経路のためのシグナチャースコアを示す。インフォーマティブ遺伝子をフィルター選別するためにANOVAを用いた(FDR < 0.05及び1.5FC)。

非電位依存カルシウム遺伝子の強い抑制が、文献決定調節及びANOVA決定セツトの両方でCTO処理を通して認められた。

表7：記号

BDNF	CCNE1	PPP3CC	ORAI3	TNF	CAMK1	ORAI1	BRAF
CCNA1	PPP3CB	CAMK2D	CCND2	CALM3	CAMK2G	STIM2	CALR

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

図6aは、24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間におけるカルシウムシグナリングの調節を予報するためにKEGGカルシウムシグナリング及びIPAを用いた正規カルシウムシグナリングのシグナチャースコアを示す。

【 0 0 4 7 】

表8：記号

PPP3CA	CACNA2D4	CHRNB3	HDAC10
PPP3CB	CACNB1	CHRNB4	HDAC11
PPP3CC	CACNB2	CHRND	HDAC2
PPP3R1	CACNB3	CHRNE	HDAC3
PPP3R2	CACNB4	CHRNG	HDAC4
ATP2C1	CACNG1	GRIA1	HDAC5
CACNA1A	CHRFAM7A	GRIA2	HDAC6
CACNA1B	CHRNA1	GRIA3	HDAC7
CACNA1C	CHRNA10	GRIA4	HDAC8
CACNA1D	CHRNA2	GRIK1	HDAC9
CACNA1F	CHRNA3	GRIN1	HTR3A
CACNA1G	CHRNA4	GRIN2A	RYR1
CACNA1H	CHRNA5	GRIN2B	SLC8A1
CACNA1I	CHRNA6	GRIN2C	TNNC1
CACNA1S	CHRNA7	GRIN2D	
CACNA2D1	CHRNA9	GRIN3A	
CACNA2D2	CHRNB1	GRIN3B	
CACNA2D3	CHRNB2	HDAC1	

10

20

図6bは、24時間のBEZ235及びタルセバ(商標)と比較した種々の用量のCT0に応答する8時間及び24時間における調節を予報するためにKEGGカルシウムシグナリング及びIPAを用いた正規カルシウムシグナリングex vivoのシグナチャースコアを示す。抑制は6/78正規経路遺伝子のみについて認められた。

表9：遺伝子記号

30

HDAC3	HDAC4	PPP3CC	GRIA3	CACNB3	HDAC8	PPP3CC
HDAC4	PPP3CB	ATP2C1	GRIA3	GRIA3	PPP3CC	PPP3CC

【 0 0 4 8 】

[実施例 7]

図7aは、CA1シグナチャー(図5b)及び非電位依存(NDV)遺伝子セット(図5c)の両方のANOVAフィルター選別遺伝子セットの合体後の全シグナリング遺伝子のシグナチャースコアを示す。

図7bは、シグナチャーの検分及びPCAの両方によって、種々のCT0用量を区別することができる31のCA1/カルシウム関連遺伝子パネルの結果を示す。

表10は31遺伝子のリストを提供する。

【 0 0 4 9 】

表10：

40

遺伝子記号	起源
AKT1	CAI
AKT2	CAI
BAG3	CAI
CASP3	CAI
CCND1	CAI
CEBPA	CAI
FOS	CAI
HSP90AA1	CAI
HSP90AB1	CAI
HSP90B1	CAI
JUN	CAI
MAPK1	CAI
MAPK3	CAI
MAPK7	CAI
BDNF	非電位
BRAF	非電位
CALM3	非電位
CALR	非電位
CAMK1	非電位
CAMK2D	非電位
CAMK2G	非電位
CCNA1	非電位
CCND2	非電位
CCNE1	非電位
ORAI1	非電位
ORAI3	非電位
PPP3CB	非電位
PPP3CC	非電位
STIM2	非電位
TNF	非電位
ATP2C1	KEGG
CACNB3	KEGG
GRIA3	KEGG
HDAC3	KEGG
HDAC4	KEGG

10

20

30

様々な用量のCT0への8時間及び24時間における応答で得られたデータのバイオインフォマティクス分析の結果は、初期成長応答1遺伝子生成物（EGR1）はCT0処理によって6倍アップレギュレートされたことを示している。対照的に、EGR1はBEZ235及びタルセバ(商標)によって抑制された。EGR1のアップレギュレーションは、一般的には多数の腫瘍サブレッサー経路を調節し下流のアポトーシス事象を誘発する (Liu, C et al Proc Natl Acad Sci 93: 11831-11836, 1996)。

40

図8はEGR1シグナリング経路を図解する。

【0050】

[実施例8]

癌胎児性抗原関連細胞接着分子（CEACAM1）（CD66aとしても知られている）は、CT0及びタルセバ(商標)処理の両応答でダウンレギュレートされた。

ジストニンはCT0処理への応答で60倍ダウンレギュレートされた。

TGF- シグナリングはCT0処理への応答で阻害された。

50

本発明は本実施例に開示された実施態様によって範囲が限定されるべきではない。当該実施例は本発明の1つの特徴の例示として意図され、機能的に等価のいずれの方法も本発明の範囲内にある。実際、本明細書に提示及び記載した方法に加えて、本発明の多様な改変が前述の記載から当業者には明らかとなろう。そのような改変は添付の特許請求の範囲内に包含されることが意図される。

当業者は、本明細書に記載した具体的な実施態様と等価のいずれの実施態様も日常的実験を超えない実験を用いて理解又は確認することができよう。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

[1] 複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーについてオロト酸カルボキシアミドトリアゾール (CTO)への応答を定量する方法であって、以下の工程、

a) 対象から得られる細胞サンプルを入手し、該細胞サンプルを様々な用量の単独CTO、別の薬剤と組み合わせたCTO又は他の複数の薬剤に種々の時間暴露する工程、

b) 該処置細胞サンプルからmRNAを単離し、前記mRNAから代表的なcDNAを調製し、CTO暴露から生じた該細胞サンプルの発現における転写変化を測定する工程、

c) 複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々についてシグナチャースコアを計算し、様々な用量のCTO暴露に対する応答を定量し、表1に記載される2つの時間に過剰発現するオーバーラップ遺伝子のリストを選択する工程、及び

d) 表1に記載される少なくとも3つ以上の遺伝子によって複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を同定し、参照データセットを用いて複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を確認する工程、
を含む、方法。

[2] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表2に記載される、前記〔1〕に記載の方法。

[3] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがRASである、前記〔2〕に記載の方法。

[4] RASについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔3〕に記載の方法。

[5] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがGFSである、前記〔2〕に記載の方法。

[6] GFSについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔5〕に記載の方法。

[7] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがMEKiである、前記〔1〕に記載の方法。

[8] MEKiについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔5〕に記載の方法。

[9] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがHDACである、前記〔1〕に記載の方法。

[10] HDACについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔9〕に記載の方法。

[11] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがNOTCHである、前記〔1〕に記載の方法。

[12] NOTCHについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔11〕に記載の方法。

[13] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがWNT - カテニンである、前記〔1〕に記載の方法。

[14] WNT - カテニンについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔13〕に記載の方法。

[15] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがHSP90である、前記〔1〕に記載の方法。

10

20

30

40

50

[1 6] HSP90についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔15〕に記載の方法。

[1 7] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがEGFRである、前記〔1〕に記載の方法。

[1 8] EGFRについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔17〕に記載の方法。

[1 9] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがP53である、前記〔1〕に記載の方法。

[2 0] P53についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で誘発される、前記〔19〕に記載の方法。 10

[2 1] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表3に記載される、前記〔1〕に記載の方法。

[2 2] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが、IPAから同定されるカルボキシアミドトリアゾール(CAI)誘発シグナチャーである、前記〔21〕に記載の方法。

[2 3] CAIによって誘発されるシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔22〕に記載の方法。

[2 4] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表4に記載される、前記〔1〕に記載の方法。 20

[2 5] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがex vivo でCAIによって誘発される、前記〔24〕に記載の方法。

[2 6] CAIについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔25〕に記載の方法。

[2 7] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表5に記載される、前記〔1〕に記載の方法。

[2 8] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがカルシウムシグナリング経路である、前記〔27〕に記載の方法。

[2 9] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがカルシウムシグナリング経路であり、CTO暴露への応答で阻害される、前記〔28〕に記載の方法。 30

[3 0] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表6に記載される、前記〔1〕に記載の方法。

[3 1] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが全遺伝子カルシウムシグナリング経路である、前記〔30〕に記載の方法。

[3 2] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアが全遺伝子カルシウムシグナリング経路であり、CTO暴露への応答で阻害される、前記〔31〕に記載の方法。

[3 3] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表7に記載される、前記〔1〕に記載の方法。 40

[3 4] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが非電位依存カルシウムシグナリング経路である、前記〔33〕に記載の方法。

[3 5] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアが非電位依存カルシウムシグナリング経路であり、CTO暴露への応答で阻害される、前記〔34〕に記載の方法。

[3 6] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表8に記載される、前記〔1〕に記載の方法。 50

[3 7] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが正規カルシウムシグナリング経路である、前記〔36〕に記載の方法。

[3 8] 正規カルシウムシグナリング経路についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔37〕に記載の方法。

[3 9] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが表8に記載される、前記〔1〕に記載の方法。

[4 0] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが正規カルシウムシグナリング経路である、前記〔39〕に記載の方法。 10

[4 1] 正規カルシウムシグナリング経路についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で阻害される、前記〔40〕に記載の方法。

[4 2] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが参照データセットに記載され、該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがEGR1である、前記〔1〕に記載の方法。

[4 3] EGR1についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で刺激される、前記〔43〕に記載の方法。

[4 4] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが参照データセットに記載され、該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがCEACAM1である、前記〔1〕に記載の方法。 20

[4 5] CEACAM1についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で刺激される、前記〔45〕に記載の方法。

[4 6] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが参照データセットに記載され、該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがTGF α である、前記〔1〕に記載の方法。

[4 7] TGF α についてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で刺激される、前記〔47〕に記載の方法。

[4 8] 該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーが少なくとも3つ以上の遺伝子を含み、当該遺伝子のための薬力学バイオマーカーが参照データセットに記載され、該シグナチャー経路の薬力学バイオマーカーがジストニンである、前記〔1〕に記載の方法。 30

[4 9] ジストニンについてのシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーのシグナリングスコアがCTO暴露への応答で刺激される、前記〔49〕に記載の方法。

[5 0] 非電位依存カルシウムシグナリング経路の薬力学バイオマーカーについてオロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)への応答を定量する方法であって、以下の工程

a) 様々な用量の単独CTO、別の薬剤又は他の複数の薬剤と組み合わせたCTOで種々の時間処置された対象から得られる細胞サンプルを入手する工程、

b) 該処置細胞サンプルからmRNAを単離し、前記mRNAから代表的なcDNAを調製し、CTO暴露から生じた該細胞サンプルの発現における転写の変化を測定する工程、 40

c) 複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々についてシグナチャースコアを計算し、種々の用量のCTOのin vivo暴露への応答を、様々な用量の単独CTO、別の薬剤と組み合わせたCTO又は他の複数の薬剤に対して定量し、種々の時間に過剰発現するオーバーラップ遺伝子のリストを選択する工程、及び

d) 表10に記載される少なくとも3つ以上の遺伝子によって複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を同定し、複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々における種々の用量のCTOのin vivo暴露への応答を、様々な用量の単独CTO、別の薬剤又は他の複数の薬剤と組み合わせたCTOに対して定量する工程、

を含む、方法。

[5 1] EGFR、MEK、HDAC、HSP90、WNT β -カテニン、P53、EGR1、PTEN、TGF β 、RAS、GFS

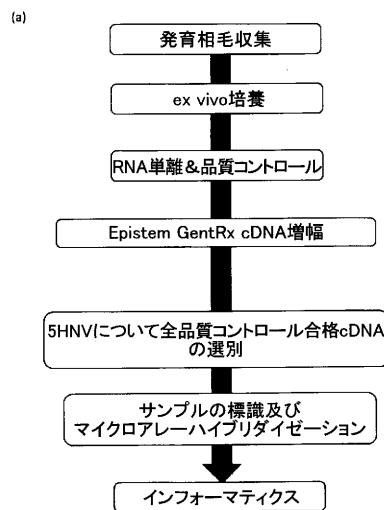
、CEACAM1及びジストニンから成る群から選択される転写シグナチャの薬力学バイオマーカーについてオロト酸カルボキシアミドトリアゾール(CTO)への応答を定量する方法であって、以下の工程、

- a) 様々な用量の単独CTO、別の薬剤又は他の複数の薬剤と組み合わせたCTOで種々の時間処置された対象から得られる細胞サンプルを入手する工程、
 b) 該処置細胞サンプルからmRNAを単離し、前記mRNAから代表的なcDNAを調製し、CTO暴露から生じた該細胞サンプルの発現における転写の変化を測定する工程、
 c) 複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々についてシグナチャースコアを計算し、種々の用量のCTOのin vivo暴露への応答を、様々な用量の単独CTO、別の薬剤と組み合わせたCTO又は他の複数の薬剤に対して定量し、種々の時間に過剰発現するオーバーラップ遺伝子のリストを選択する工程、及び
 d) 表1又は参照データセットに記載される少なくとも3つ以上の遺伝子によって複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々を同定し、複数のシグナチャー経路の薬力学バイオマーカーの各々における種々の用量のCTOのin vivo暴露への応答を、様々な用量の単独CTO、別の薬剤又は他の複数の薬剤と組み合わせたCTOに対して定量する工程、
 を含む、方法。

10

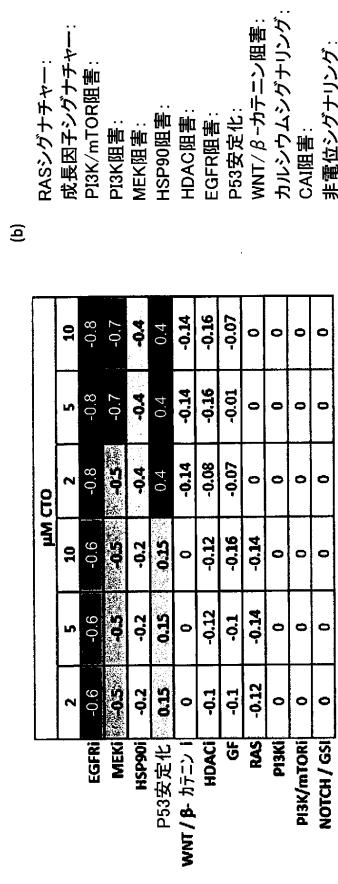
【図1】

FIG. 1



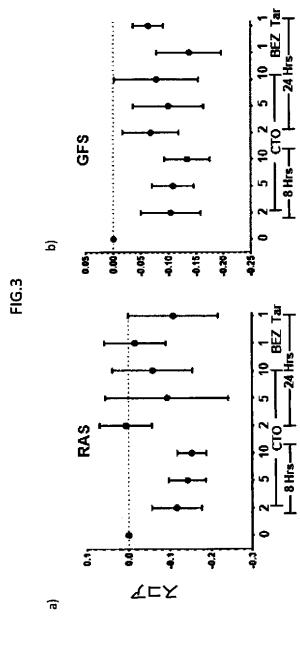
【図2】

FIG. 2

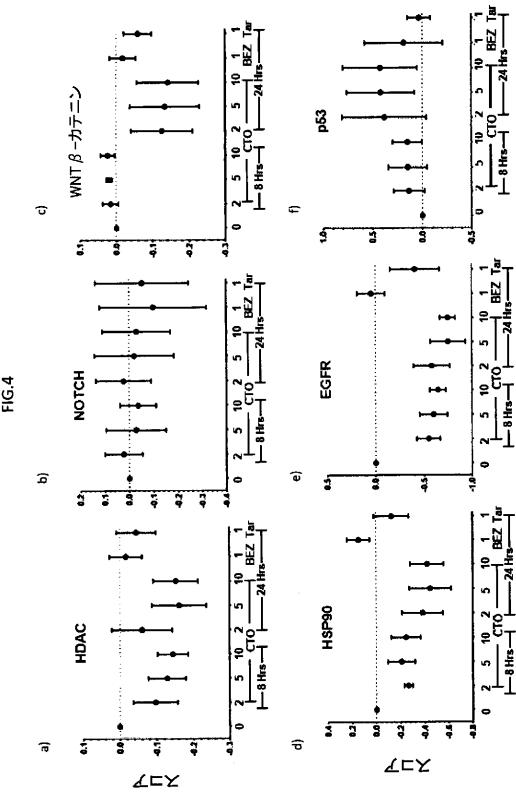


(a)

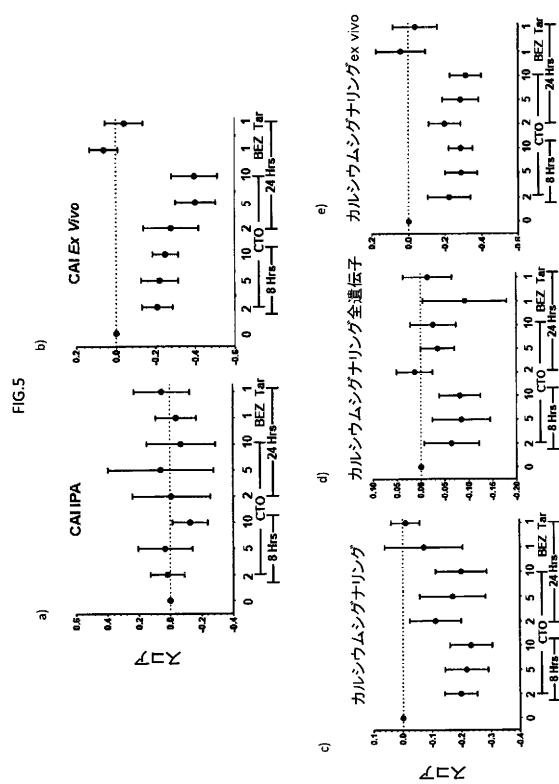
【図3】



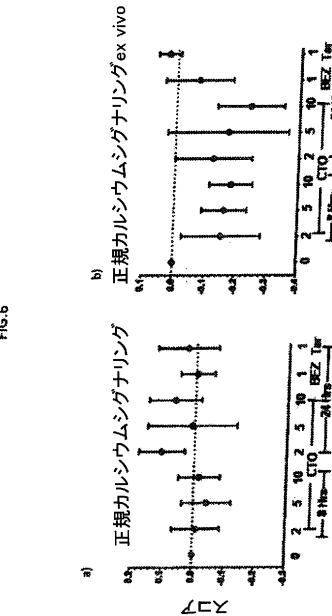
【図4】



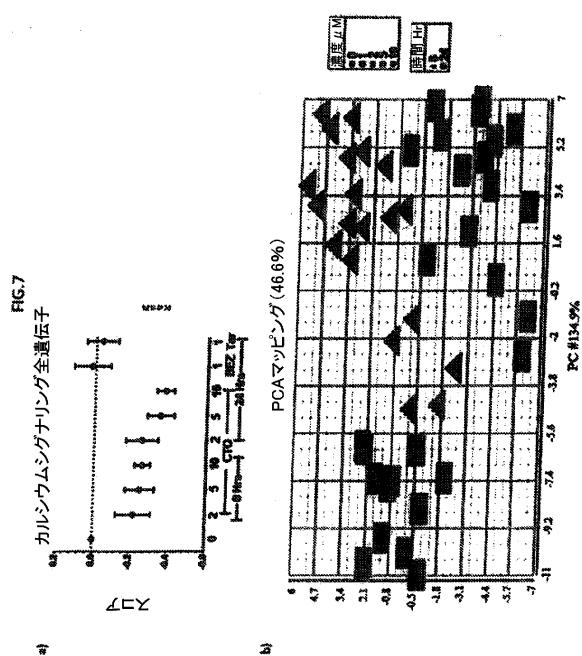
【図5】



【図6】

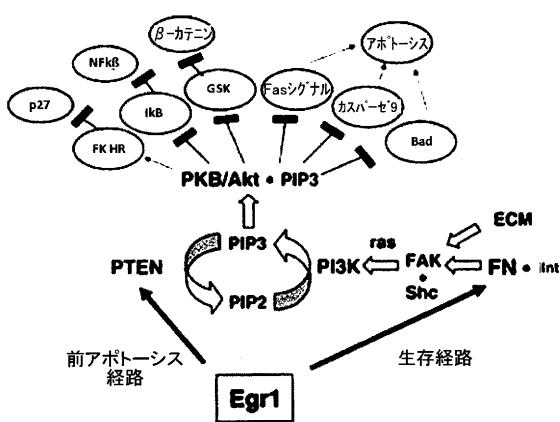


【図7】



【図8】

FIG.8



フロントページの続き

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100183379
弁理士 藤代 昌彦
(72)発明者 カルマリ ラシダ エイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11201 ブルックリン リヴィングストン ストリート
110

合議体

審判長 田村 聖子
審判官 小暮 道明
審判官 安居 拓哉

(56)参考文献 特表2013-503861(JP,A)

Proceedings of the American Association for
Cancer Research, 2013年4月, Vol. 54, pp. 818, #335
0
DDT, 2001年, Vol. 6, No. 4, pp. 180 - 185
Am. J. Transl. Res., 2011年, Vol. 3, No. 4, pp. 374
- 382
PLOS ONE, 2012年, Vol. 7, No. 11, e48398

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N15/
C12Q
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)
CAPlus / MEDLINE / WPIDS / BIOSIS (STN)