

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-543555

(P2022-543555A)

(43)公表日 令和4年10月13日(2022.10.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	1 1 0 Z	4 B 0 6 5
C 1 2 N	5/09 (2010.01)	C 1 2 N	5/09	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/7105(2006.01)	A 6 1 K	31/7105		4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全186頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-505487(P2022-505487)	(71)出願人	513175686		
(86)(22)出願日	令和2年3月6日(2020.3.6)		インタールエヌエー テクノロジーズ		
(85)翻訳文提出日	令和4年3月16日(2022.3.16)		ビー・ ヴィ・		
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/055965		I n t e r N A T e c h n o l o g i		
(87)国際公開番号	WO2021/028081		e s B . V .		
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)		オランダ、 エヌエル - 6 5 3 4 エービ		
(31)優先権主張番号	19191222.9		ー ナイメーヘン、 ヨンケルボスプレイ		
(32)優先日	令和1年8月12日(2019.8.12)		ン 5 2		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100107456		
(31)優先権主張番号	20160235.6		弁理士 池田 成人		
(32)優先日	令和2年2月28日(2020.2.28)	(74)代理人	100162352		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 酒巻 順一郎		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100123995		
	最終頁に続く		弁理士 野田 雅一		
		(72)発明者	イエヒエネジャド、 サナズ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 m i R N A - 1 9 3 a に関する新たな処置

(57)【要約】

本発明は、遺伝子発現を調節するためのm i R N A - 1 9 3 aの使用に関し、詳細には、P T E Nアゴニストとしてのm i R N A - 1 9 3 aの使用に関する。これにより、P T E N欠損のがんの有利な処置が可能になる。本発明は、P T E Nアゴニストとしての使用のためのm i R N Aを含む組成物にさらに関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P T E N 欠損に関連する状態を処置する際の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

【請求項 2】

前記 m i R N A - 1 9 3 a が、P T E N アゴニストである、請求項 1 に記載の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

【請求項 3】

前記 m i R N A - 1 9 3 a が、m i R N A - 1 9 3 a 分子、i s o m i R、又はその模倣体であり、前記 m i R N A - 1 9 3 a が、配列番号 22 によって表されるシード配列の 7 つのヌクレオチドのうちの少なくとも 6 つを含むシード配列を有するオリゴヌクレオチドであることが好ましい、請求項 1 又は 2 に記載の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

10

【請求項 4】

m i R N A のソースが、m i R N A の前駆体であり、少なくとも 50 ヌクレオチド長の核酸である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

【請求項 5】

前記 m i R N A が、配列番号 56、121、若しくは 122 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 70 % の配列同一性を共有する、

20

及び／又は前記 m i R N A が、15 ～ 30 ヌクレオチド長である、

及び／又は m i R N A の前記ソースが、前記 m i R N A の前駆体であり、配列番号 5 又は 13 のいずれか 1 つと少なくとも 70 % の配列同一性を共有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

【請求項 6】

P T E N 欠損に関連する前記状態が、P T E N 欠損がんである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

【請求項 7】

前記 P T E N 欠損のがんが、P T E N 欠損の肉腫、脳がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、肝臓がん、結腸がん、卵巣がん、黒色腫、膵臓がん、甲状腺がん、過誤腫、造血器及びリンパ系の悪性腫瘍の腫瘍、又は前立腺がんである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソース。

30

【請求項 8】

前記 m i R N A - 1 9 3 a が、R P S 6 K B 2、K R A S、P D G F R B、S O S 2、T G F B R 3、C A S P 9、I N P P L 1、P I K 3 R 1、P T K 2、C B L、P D P K 1、C C N D 1、B C A R 1、M A G I 3、M D M 2、Y W H A Z、及び M C L 1 からなる群から、好ましくは R P S 6 K B 2、K R A S、P D G F R B、C A S P 9、I N P P L 1、P I K 3 R 1、P T K 2、C B L、P D P K 1、C C N D 1、B C A R 1、M A G I 3、M D M 2、Y W H A Z、M C L 1 からなる群から選択される、より好ましくは P D P K 1 又は I N P P L 1 から選択される遺伝子の発現をモジュレートする、請求項 1 ～ 7

40

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項において定義された使用のための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項において定義された m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソースを含む組成物。

【請求項 10】

さらなる m i R N A 又はその前駆体をさらに含み、前記さらなる m i R N A が、m i R N A - 3 2 3、m i R N A - 3 4 2、m i R N A - 5 2 0 f、m i R N A - 5 2 0 f - i 3、m i R N A - 3 1 5 7、及び m i R N A - 7、又はその i s o m i R、又はその模倣体からなる群から選択される、請求項 9 に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

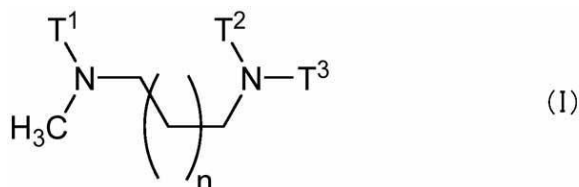
50

好ましくは、PP2Aメチル化剤、肝細胞成長因子（HGF）の阻害剤、抗体、PI3K阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、OX40の結合剤などのT細胞共刺激分子の結合剤、及び化学療法剤からなる群から選択される追加の薬学的に活性な化合物をさらに含む、請求項9又は10に記載の使用のための組成物。

【請求項12】

請求項1～8のいずれか一項において定義された使用のためのナノ粒子組成物であって、前記ナノ粒子が、ジアミノ脂質及び請求項1～8のいずれか一項において定義されたmiRNA-193a又はそのソースを含み、前記ジアミノ脂質が、一般式（I）

【化1】



10

（式中、

nが、0、1、又は2であり、

T¹、T²、及びT³が、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は4つの置換基を有するC₁₀～C₁₈鎖であり、置換基が、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルケニル、及びC₁～C₄アルコキシからなる群から選択される）
のものである、ナノ粒子組成物。

20

【請求項13】

前記ナノ粒子が、

i) 20～60モル%のジアミノ脂質、及び

ii) 0～40モル%のリン脂質、及び

iii) 30～70モル%のステロール、及び

iv) 0～10%の水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲート

を含む、請求項12に記載の使用のためのナノ粒子組成物。

【請求項14】

PTENを刺激するためのin vivo、in vitro、又はex vivo方法であって、細胞を、請求項1～8のいずれか一項において定義されたmiRNAと、又は請求項9～13のいずれか一項において定義された組成物と接触させるステップを含む、方法。

30

【請求項15】

PTEN欠損がんを処置するための方法であって、対象に、請求項1～8のいずれか一項において定義されたmiRNA-193a、又は請求項9～13のいずれか一項において定義された組成物を投与するステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遺伝子発現を調節するためのmiRNA-193aの使用に関し、詳細には、PTENアゴニストとしてのmiRNA-193aの使用に関する。これにより、様々ながんなどのPTEN欠損の条件の有利な処置が可能になる。本発明は、PTENアゴニストとしての使用のためのmiRNAを含む組成物にさらに関する。

40

【背景技術】

【0002】

マイクロRNA（miRNA）は、標的mRNAにおける相補的配列に結合し、それによって、翻訳を阻害するか又はmRNA分解を誘導することによって遺伝子発現を制御する、天然に存在する、一本鎖の低分子非コードRNAである。miRNAは、近年、発生中の遺伝子発現の重要な調節因子として出現し、ヒトの疾患状態、例えばがんにおいて誤

50

って発現される頻度が高い。実際に、miRNAは、特定のがん遺伝子をサイレンシングさせるために使用することができる。いくつかのmiRNAは、がんの有効なモジュレーターであると報告されている。例えば、miRNA-193aは、黒色腫を処置する際に有効であることが記載されている（国際公開第2012/005572号）。

【0003】

ホスファターゼ及びテンシンホモログ（PTEN）は、47kDaのタンパク質であり、広範囲の腫瘍型において喪失を示すことが知られる染色体10q23の領域からのポジショナルクローニングの後に、1997年に候補腫瘍サプレッサー遺伝子として最初に特定された。それ以降、乳がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、子宮内膜がん及び前立腺がん、並びに黒色腫を含む種々のヒトのがんにおいて、PTENの突然変異が検出されている。この遺伝子における遺伝性突然変異は、キャリアが、カウデン病、遺伝性がんリスク症候群及びいくつかの関連する条件を発症しやすくもする。PTENは、様々ながんにおいて、欠失、突然変異によって、又はエピジェネティックな変化によってその活性が失われるため、腫瘍サプレッサーとして分類される。PTENの分子の反応機構研究は、腫瘍抑制におけるその関与に関する根拠への洞察を与えた。PTENタンパク質は、タンパク質のホスファターゼ活性と脂質ホスファターゼ活性の両方を有する。PTENの腫瘍抑制機能は、その脂質ホスファターゼ活性に主に起因したが、細胞周期調節及び*in vitro*での細胞侵入の阻害におけるPTENタンパク質のホスファターゼ活性に関する役割も同様に示唆されている。PTEN機能の損失は、PTEN欠損の黒色腫の表現型の特徴の多くの原因であると考えられ、よって、PTENは、薬物開発に対する潜在的な標的としての役割を果たす可能性がある。PTENの突然変異が最小限の作用しか有さない場合でさえ、PTENの突然変異は、他の遺伝子変更に関連して腫瘍形成に寄与することが多い（Aguissaa-Toureaら、Cellular and Molecular Life Sciences 69:1475~1491頁（2012年））。

【0004】

PTENアゴニストは当技術分野において公知であり、がんを処置する際のそれらの使用について記載されている（国際公開第2009126842号）。これらの活性は、mTORの阻害に起因し得る。公知のPTENアゴニストには、ラパマイシン（シロリムス）及びその化学的類似体、例えばCCI-779（テムシロリムス）及びRAD-001（エベロリムス）が含まれる。多くのPTENアゴニストは小分子（すなわち、比較的低分子量、ほとんどの場合、500若しくは600kDa未満、又はラパマイシンなどのマクロライドの場合には約1000kDaを有する化合物）である。他のアゴニストには、PTENに結合し、その転写を活性化するように操作された、モノクローナル抗体、及びジnkフィンガータンパク質又はそれをコードする核酸が含まれる（国際公開第00/00388号）。他のPTENアゴニストは、米国特許出願公開第20070280918号に記載されている。ヒトPTEN及びmTOR（FRAP1）に関する例示的な配列には、UniProtKB/Swiss-Prot受託番号P60484及びP42345が割り当てられている。

【0005】

PTENアゴニストの不利益は、これらがいくつかの有害作用に関連するということがある。例えば、PTENアゴニストであるシロリムスは、一般的に（30%を超える発生率で）、糖尿病様症状に加えて、末梢性浮腫、高コレステロール血症、腹痛、頭痛、吐き気、下痢、疼痛、便秘、高トリグリセリド血症、高血圧、クレアチニン上昇、発熱、尿路感染症、貧血症、関節痛及び血小板減少症、並びにさらに、UV照射への曝露から皮膚がん罹患するリスクの増加と同程度に多様な作用に関連する（「Rapamune Prescribing Information」、United States Food and Drug Administration、Wyeth Pharmaceuticals, Inc. 2015年5月を参照されたい）。PTENアゴニストであるテムシロリムスは、疲労、皮膚発疹、粘膜炎、ヘモグロビン減少及びリンパ球減少に関連する（Bellmuntら、Annals of Oncology、2008 D

O I : 1 0 . 1 0 9 3 / a n n o n c / m d n 0 6 6) 。

【 0 0 0 6 】

したがって、代替の改善された P T E N アゴニストに対する継続的な必要性が存在する。腫瘍に対するマイクロRNA療法を改善するための継続的な必要性、及び処置に関する新たな戦略を切り開くことができる、腫瘍のマイクロRNA処置へのより深い推定機構のための継続的な必要性が存在する。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、P T E N 欠損に関連する状態を処置する際の使用のための m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソースを提供する。好ましくは、m i R N A - 1 9 3 a は P T E N アゴニストである。好ましくは、m i R N A - 1 9 3 a は、m i R N A - 1 9 3 a 分子、i s o m i R、又はその模倣体であり、m i R N A - 1 9 3 a は、配列番号 2 2 によって表されるシード配列の 7 つのヌクレオチドのうちの少なくとも 6 つを含むシード配列を有するオリゴヌクレオチドであることが好ましい。好ましくは、m i R N A のソースは、m i R N A の前駆体であり、少なくとも 5 0 ヌクレオチド長の核酸である。好ましくは、前記 m i R N A は、配列番号 5 6、1 2 1、若しくは 1 2 2 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % の配列同一性を共有する、及び／又は前記 m i R N A は、1 5 ~ 3 0 ヌクレオチド長である、及び／又は m i R N A の前記ソースは、前記 m i R N A の前駆体であり、配列番号 5 又は 1 3 のうちのいずれか 1 つと少なくとも 7 0 % の配列同一性を共有する。好ましくは、P T E N 欠損に関連する条件は、P T E N 欠損のがんである。好ましくは、P T E N 欠損のがんは、P T E N 欠損の肉腫、脳がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、肝臓がん、結腸がん、卵巣がん、黒色腫、膵臓がん、甲状腺がん、過誤腫、造血器及びリンパ系の悪性腫瘍の腫瘍、又は前立腺がんである。好ましくは、m i R N A - 1 9 3 a は、R P S 6 K B 2、K R A S、P D G F R B、S O S 2、T G F B R 3、C A S P 9、I N P P L 1、P I K 3 R 1、P T K 2、C B L、P D P K 1、C C N D 1、B C A R 1、M A G I 3、M D M 2、Y W H A Z、及び M C L 1 からなる群から、好ましくは R P S 6 K B 2、K R A S、P D G F R B、C A S P 9、I N P P L 1、P I K 3 R 1、P T K 2、C B L、P D P K 1、C C N D 1、B C A R 1、M A G I 3、M D M 2、Y W H A Z、M C L 1 からなる群から選択される、より好ましくは P D P K 1 又は I N P P L 1 から選択される遺伝子の発現をモジュレートする。

【 0 0 0 8 】

本発明は、上で定義した使用のための、上で定義された m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソースを含む組成物をさらに提供する。好ましくは、組成物は、さらなる m i R N A 又はその前駆体をさらに含み、さらなる m i R N A は、m i R N A - 3 2 3、m i R N A - 3 4 2、m i R N A - 5 2 0 f、m i R N A - 5 2 0 f - i 3、m i R N A - 3 1 5 7、及び m i R N A - 7、又はその i s o m i R、又はその模倣体からなる群から選択される。組成物は、好ましくは P P 2 A メチル化剤、肝細胞成長因子 (H G F) の阻害剤、抗体、P I 3 K 阻害剤、A k t 阻害剤、m T O R 阻害剤、O X 4 0 の結合剤などの T 細胞共刺激分子の結合剤、及び化学療法剤からなる群から選択される追加の薬学的に活性な化合物をさらに含むことが好ましい。

【 0 0 0 9 】

本発明は、上で定義された使用のためのナノ粒子組成物であって、ジアミノ脂質及び請求項 1 ~ 8 のいずれか一項において定義された m i R N A - 1 9 3 a 又はそのソースを含み、ジアミノ脂質は、一般式 (I)

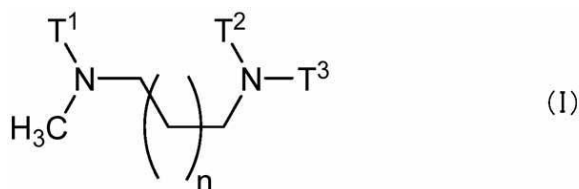
10

20

30

40

【化 1】



(式中、

n は、0、1、又は 2 であり、

T¹、T²、及び T³ は、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は 4 つの置換基を有する C₁₀～C₁₈ 鎖であり、置換基は、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ アルケニル、及び C₁～C₄ アルコキシからなる群から選択される) のものである、ナノ粒子組成物をさらに提供する。

10

【0010】

好ましくは、ナノ粒子は、20～60 mol % のジアミノ脂質、及び 0～40 mol % のリン脂質、及び 30～70 mol % のステロール、及び 0～10 mol % の水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。

【0011】

本発明は、PTEN を刺激するための *in vivo*、*in vitro*、又は *ex vivo* 方法であって、細胞を、上で定義された miRNA と、又は上で定義された組成物と接触させるステップを含む、方法も提供する。

20

【0012】

本発明は、PTEN 欠損のがんを処置するための方法であって、対象に、上に定義された miRNA-193a、又は上に定義された組成物を投与するステップを含む、方法も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

驚くべきことに、本発明者らは、PTEN アゴニストとして miRNA-193a を特定し、PTEN 欠損に関連する疾患又は状態、特に PTEN 欠損の腫瘍を処置するための miRNA-193a の使用を可能にした。したがって、本発明は、PTEN 欠損に関連する状態を処置する際の使用のための、miRNA-193a 又はそのソースを提供する。このような miRNA-193a 又はそのソースは、以降で、本発明による使用のための miRNA、又は本発明による使用のための miRNA-193a と称される。好ましくは、本発明による使用のための miRNA は、PTEN アゴニストである。

30

【0014】

本明細書で使用される場合、「PTEN のアゴニスト」又は「PTEN アゴニスト」は、細胞内で PTEN mRNA の産生を刺激するか、若しくは細胞内で PTEN タンパク質の発現を刺激するか、若しくは PTEN タンパク質の活性を刺激するか、又は例えば、PTEN 経路若しくは PI3K/Akt/mTOR 経路を調節する際に、PTEN の機能の 1 つ又は複数をもたらすことができる薬剤を指す。例えば、PTEN は、Akt の活性を下方調節することによって、mTOR (哺乳動物のラパマイシンの標的) の活性を間接的に低下させることができる。mTOR の阻害剤は、mTOR 活性の PTEN による低下というこの特定の役割を直接的に再現し、よって、このような阻害剤は、本明細書において、PTEN アゴニストであると考えられる。この種の PTEN アゴニストは、変異したか、欠失したか、又は機能不全の PTEN を有する腫瘍細胞において、腫瘍サプレッサー PTEN の機能の必ずしも全てではないが一部を置き換えることになり、したがって、細胞をより正常な、悪性度の低い表現型に戻すことが可能になる。タンパク質が、個体間の自然な対立遺伝子変異によって種内で 2 つ以上の公知の形態を有する限り、阻害剤は、このような公知の対立遺伝子形態に結合し、そのいずれか、又は全てを阻害することができ、好ましくは、野生型であるか、最も一般的であるか、又は最初に公表された対立遺伝子

40

50

形態に結合し、それを阻害する。

【0015】

miRNA、isomiR、模倣体、又はそのソース

マイクロRNA (miRNA) は、17～25ヌクレオチドの小さなRNAであり、真核生物における遺伝子発現のレギュレーターとして機能する。miRNAは、一次miRNA (プリー-miRNA) と呼ばれる長い一次転写産物の一部として、核内で最初に発現される。核の内部では、プリー-miRNAが、酵素Droshaによって部分的に消化され、活性分子であるより短い成熟miRNAへと、Dicerによってさらに処理するために細胞質へと輸送される、65～120ヌクレオチド長のヘアピン前駆体miRNA (プリー-miRNA) を形成する。動物では、これらの短いRNAは、5'の近位「シード」領域 (一般的には、ヌクレオチド2～8) を含み、これは、miRNAの、標的mRNAの3'非翻訳領域 (3'-UTR) への対合特異性の主要な決定因子であると考えられる。

10

【0016】

miRNA分子、miRNA模倣体又はmiRNA isomiR又はそれらのいずれかのソースに関する以下に与えられる定義のそれぞれを、この出願において言及された、特定されたmiRNA、分子若しくは模倣体若しくはisomiR又はそのソース：miRNA-193a、miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157、及びmiRNA-7、若しくはisomiR若しくは模倣体又はそのソースのそれぞれに対して使用するべきである。好ましい成熟配列 (配列番号51～57)、シード配列 (配列番号17～50、ここで、配列番号17～23は、カノニカルなmiRNAのシード配列であり、配列番号24～50は、isomiRに関するシード配列である)、isomiR配列 (配列番号58～125)、又は前記miRNA分子又はその模倣体若しくはisomiRのソースの配列 (配列番号1～8のようなRNA前駆体、又は配列番号9～16のようなRNA前駆体をコードするDNA) は、それぞれ、配列表において特定される。

20

【0017】

本発明の文脈では、miRNA-193aは、miRNA-193a分子 (すなわち、カノニカルなオリゴヌクレオチド) 又はそのisomiR又はその模倣体を指す。好ましくは、miRNA-193aは、miRNA-193a-3p、より好ましくは、miRNA-193a-3p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号22のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。miRNA-193a分子では (すなわち、カノニカルなmiRNAでは)、好ましいシード配列は、配列番号22である。miRNA-193aのisomiRでは、好ましいシード配列は、配列番号22である。

30

【0018】

miRNA-193aの好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号22のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号56、121、122、又は219、好ましくは56又は219、より好ましくは219に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号131、196、197、206、又は218、より好ましくは218に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19

40

50

、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0019】

模倣体は、miRNA分子と類似するか又は同一の活性を有する分子である。この文脈では、類似する活性は、活性の許容されるレベルと同じ意味を与えられる。模倣体は、機能的決定において、antagomirに対抗する。好ましい模倣体は、好ましくは、ロックド核酸モノマーなどの1つ若しくは複数のヌクレオチド類似体を含む合成オリゴヌクレオチド、並びに／又は足場修飾を含むヌクレオチド及び／若しくは塩基修飾を含むヌクレオチドである。模倣体は、miRNAに関するか又はisomirに関する模倣体であってもよい。好ましい模倣体は、miRNAの又はisomirの模倣体である。好ましい模倣体は、二本鎖模倣体である。

10

【0020】

好ましい模倣体は、センス鎖（パッセンジャー鎖とも称される）及びアンチセンス鎖（ガイド鎖とも称される）を含む二本鎖オリゴヌクレオチドである。天然に存在するようなカノニカルなmiRNAは、天然に存在する標的のセンス配列に対して相補的であるため、アンチセンス配列を有するものとして、本明細書において定義される。本発明による使用のための好ましい模倣体である二重鎖模倣体において、一方がセンス鎖として設計され、もう一方がアンチセンス鎖として設計されている二本鎖が存在することになる。アンチセンス鎖は、miRNAと、若しくはmiRNAの前駆体と、若しくはisomirと同じ配列を有してもよく、又はその断片と同じ配列を有するか、若しくは同じ配列を含むか、若しくはその断片と同じ配列を含んでもよい。センス鎖は、アンチセンス鎖に対して少なくとも部分的に逆相補的であり、二重鎖模倣体の形成を可能にする。このセンス鎖は、それ自体必ずしも生物学的に活性ではなく、その重要な機能のうちの1つは、アンチセンス鎖を安定化させること又はその分解を防ぐこと又はその送達を容易にすることである。成熟miRNAに関するセンス鎖の例は、配列番号131である。isomirに関するセンス鎖の例は、配列番号196又は197である。

20

【0021】

miRNA-193aの好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号22のシード配列中に存在する7つヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号56、121、122、又は219、好ましくは56、より好ましくは219に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号131、196、197、206、又は218、より好ましくは218に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

30

40

【0022】

好ましい実施形態では、アンチセンス鎖は、好ましくは、架橋核酸ヌクレオチド、例えば、ロックド核酸（LNA）ヌクレオシド、2'-O-アルキルヌクレオシド、例えば、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-フルオロヌクレオシド、及び2'-アジドヌクレオシド、好ましくは2'-O-アルキルヌクレオシド、例えば、2'-O-メチルヌクレオシドからなる群から選択される少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む。このような少なくとも1つの修飾ヌクレオシドによって、1番目若しくは最後のRNAヌクレオシドが置き換えられるか、又は2番目若しくは最後から2番目のRNAヌクレオシドが置き換えられることが好ましい。好ましい実施形態では、少なくとも2つの修飾ヌクレオシドによっ

50

て、最初の2つの又は最後の2つのRNAヌクレオシドが置き換えられる。より好ましくは、1番目と最後のRNAヌクレオシドの両方が置き換えられ、さらにより好ましくは、最初の2つと最後の2つの両方が置き換えられる。修飾ヌクレオシドを置き換えることが、置き換えられるヌクレオシドと同じ対合能を有すること、好ましくは、同じ核酸塩基を有することが理解されるべきである。好ましくは、アンチセンス鎖は、最初の2つ又は最後の2つのRNAヌクレオシドを除いて修飾ヌクレオシドを含まない。好ましい実施形態では、アンチセンス鎖の最後の塩基は、DNAヌクレオシドであり；より好ましくは、アンチセンス鎖の最後の2つの塩基は、DNAヌクレオシドである。好ましくは、アンチセンス鎖がセンス鎖と対を形成する場合、アンチセンス鎖の最後の1つ又は2つの残基がオーバーハングを形成し；より好ましくは、アンチセンス鎖の最後の2つの残基が、このよう

10

【0023】

好ましい実施形態では、センス鎖は、好ましくは、架橋核酸ヌクレオチド、例えば、ロックド核酸(LNA)ヌクレオシド、2'-O-アルキルヌクレオシド、例えば、2'-O-メチルヌクレオシド、2'-フルオロヌクレオシド、及び2'-アジドヌクレオシド、好ましくは2'-O-アルキルヌクレオシド、例えば、2'-O-メチルヌクレオシドからなる群から選択される少なくとも1つの修飾ヌクレオシドを含む。このような少なくとも1つの修飾ヌクレオシドによって、1番目若しくは最後のRNAヌクレオシドが置き換えられるか、又は2番目若しくは最後から2番目のRNAヌクレオシドが置き換えられることが好ましい。好ましい実施形態では、少なくとも2つの修飾ヌクレオシドによって、最初の2つの又は最後の2つのRNAヌクレオシドが置き換えられる。より好ましくは、1番目と最後のRNAヌクレオシドの両方が置き換えられ、さらにより好ましくは、最初の2つと最後の2つの両方が置き換えられる。修飾ヌクレオシドを置き換えることが、置き換えられるヌクレオシドと同じ対合能を有すること、好ましくは、同じ核酸塩基を有することが理解されるべきである。好ましくは、センス鎖は、最初の2つ又は最後の2つのRNAヌクレオシドを除いて修飾ヌクレオシドを含まない。好ましい実施形態では、センス鎖の3'末端はDNAヌクレオシドによって伸長され、より好ましくはセンス鎖の最後の2つの塩基はDNAヌクレオシドであり、さらにより好ましくはDNAヌクレオシドはデオキシチミジンである。好ましくは、センス鎖がアンチセンス鎖と対を形成する場合、センス鎖の最後の1つ又は2つの残基がオーバーハングを形成し；より好ましくは、センス鎖の最後の2つの残基が、このようなオーバーハングを形成する。好ましくは、センス鎖は、最後の2つのヌクレオシドを除いて、又はオーバーハングを除いて、DNAヌクレオシドを含まない。特に好ましい実施形態では、模倣体は、RNAヌクレオシドのみを含むアンチセンス鎖及び上記の修飾を含むセンス鎖を含む。

20

30

【0024】

好ましくは、センス鎖とアンチセンス鎖は、完全には重複せず、3'末端に1、2、3、又は4つの追加の塩基を有し、好ましくは3'末端に2つの追加の塩基を有し、付着末端を形成する。したがって、対応するアンチセンス鎖では、3'末端の1、2、3、又は4つの塩基は、好ましくは、センス鎖に逆相補的塩基を有さず、付着末端も形成し；より好ましくは、センス鎖の最初の2つの塩基は、付着末端を形成し、アンチセンス鎖に相補的塩基を有さない。センス鎖は、必ずしも生物学的に活性ではなく、アンチセンス鎖の安定性を増加させるために主に作用する。模倣体に関するセンス／アンチセンス対の好ましい配列の例は、センス鎖では配列番号206及び218、より好ましくはセンス鎖では配列番号218、並びにアンチセンス鎖では配列番号219である。好ましい対は、配列番号206又は218及び配列番号219、より好ましくは配列番号218及び配列番号219である。

40

【0025】

好ましい実施形態では、模倣体は、センス鎖とアンチセンス鎖を含む二重鎖オリゴヌク

50

レオチドであり、両方の鎖は、15～30ヌクレオチド長、好ましくは17～27ヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、配列番号56、121、又は122のうちのいずれか1つと70、75、80、85、90、95、96、97、98、99、又は100%の配列同一性を有し、センス鎖は、配列番号131、196、又は197、好ましくは131又は196のうちのいずれか1つと70、75、80、85、90、95、96、97、98、99、又は100%の配列同一性を任意選択で有し、センス鎖とアンチセンス鎖は、好ましくはアニーリングして、前記二重鎖オリゴヌクレオチドを形成することができ、任意選択で、オリゴヌクレオチドの一方又は両方の末端は、1、2、3、又は4つの、好ましくは2つのヌクレオチドの重複を有する付着末端であり、センス鎖は、化学修飾されたヌクレオチドを任意選択で含む。好ましくは、二重鎖模倣体の二本鎖は、同じ長さを有するか、又は1、2、3、4、5、若しくは6ヌクレオチド長で異なる。

10

【0026】

別段に指定されていなければ、本出願の全文脈内で、miRNAは、miRNA分子、miR、isomiR、若しくは模倣体、又はそのソース若しくは前駆体と称される場合もある。本明細書で特定される各配列は、本出願の本文で使用される配列番号として、又は配列表における対応する配列番号として特定することができる。この出願において定義される配列番号は、前記miRNA、isomiR、模倣体、又は前駆体などのそのソースの塩基配列を指し得る。すべての配列番号について、一部の塩基が交換可能であることを当業者は認識している。例えば、各例のTは、Uで個々に置換可能であり、その逆も同様である。成熟miRNAに与えられるRNA配列は、例えば、RNAヌクレオチドの代わりにDNAヌクレオチドを使用して、DNAオリゴヌクレオチドとして合成され得る。このような場合には、ウラシル塩基の代わりにチミン塩基が使用され得る。或いは、デオキシリボース足場のチミン塩基が使用され得る。当業者は、塩基対合挙動が正確な配列よりも重要であり、T及びUがこのような目的で一般的に交換可能であることを理解する。したがって、模倣体は、DNA又はRNA分子のいずれかであってもよく、又は本明細書で後に定義されているようにさらに修飾されたオリゴヌクレオチドであってもよい。

20

【0027】

本発明の文脈では、miRNA分子又は模倣体又はisomiRは、一般的定義に掲げられた部分においてさらに定義されているように、合成であるか又は天然であるか又は組換えであるか又は成熟しているか又は成熟miRNA若しくはヒトmiRNAの一部であってもよく、又はヒトmiRNAから導出されてもよい。ヒトmiRNA分子は、ヒトの細胞、組織、器官又は体液中に見られるmiRNA分子である（すなわち、内因性ヒトmiRNA分子）。ヒトmiRNA分子は、ヌクレオチドの置換、欠失及び／又は付加によって内因性ヒトmiRNA分子から導出されるヒトmiRNA分子でもあり得る。miRNA分子又は模倣体又はisomiRは、一本鎖又は二本鎖RNA分子であり得る。

30

【0028】

好ましくは、miRNA分子又はその模倣体若しくはisomiRは、6～30ヌクレオチド長、好ましくは12～30ヌクレオチド長、好ましくは15～28ヌクレオチド長であり、より好ましくは、前記分子は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

40

【0029】

好ましい実施形態では、miRNA分子又は模倣体又はisomiRは、前記miRNA分子若しくはその模倣体若しくはisomiR（配列番号17～50）のシード配列に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む。好ましくは、この実施形態では、miRNA分子又は模倣体又はisomiRは、6～30ヌクレオチド長であり、より好ましくは、前記miRNA分子若しくは模倣体若しくはisomiRのシード配列に存在する、7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む。さらにより好ましくは、miRNA分子又は模倣体又はisomiRは、15～28ヌクレオチド長であり、より好ましくは、シード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、さらによ

50

り好ましくは、miRNA分子は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0030】

この文脈では、シード配列に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含むことは、最大1つの位置でシード配列と異なる7ヌクレオチドの連続ストレッチを指すことを意図する。或いは、これは、単一ヌクレオチドの脱落によってのみシード配列と異なる6ヌクレオチドの連続ストレッチを指し得る。本出願全体を通して、より好ましいmiRNA分子、isomiR、模倣体、若しくはその前駆体は、示されたシード配列に存在する7ヌクレオチドのうちの7つすべてを含むか、又は、言い換えれば、前記シード配列と100%の配列同一性を有する。好ましくは、miRNA、isomiR、又は模倣体中に含まれる場合、シード配列は、ヌクレオチド番号1、2、又は3で始まり、ヌクレオチド番号7、8、9、10、又は11で終わり；最も好ましくは、このようなシード配列は、ヌクレオチド番号2で始まり、ヌクレオチド番号8で終わる。

【0031】

本発明による使用のためのmiRNA-193aは、miRNA-323、miRNA-342、miRNA-520f、miRNA-520f-i3、miRNA-3157、及びmiRNA-7、又はそのisomiR、又はその模倣体からなる群から選択されるさらなるmiRNAと組み合わせることができる。

【0032】

好ましいmiRNA-323は、miRNA-323-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号17又は24～28のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0033】

miRNA-323の好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号17又は24～28のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号51、58～68、又は209に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号126、133～143、201、又は208に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0034】

好ましいmiRNA-342は、miRNA-342-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号18又は29～42のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0035】

miRNA-342の好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号18又は29～42のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのう

10

20

30

40

50

ちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号52、69～113、又は211に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号127、144～188、202、又は210に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

10

【0036】

好ましいmiRNA-520fは、miRNA-520f-3p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号19又は43～44のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0037】

miRNA-520fの好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号19又は43～44のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号53、114、115、又は213に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号128、189、190、203、又は212に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

20

30

【0038】

さらに好ましいmiRNA-520fは、miRNA-520f-3p-i3分子又はその模倣体であり、配列番号20のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0039】

miRNA-520f-3p-i3の好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号20のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号54又は215に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号129、204、又は214に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21

40

50

、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0040】

好ましいmiRNA-3157は、miRNA-3157-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号21又は45～48のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0041】

miRNA-3157の好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号21又は45～48のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号55、116～120、又は217に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号130、191～195、205、又は216に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0042】

好ましいmiRNA-7は、miRNA-7-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号23又は50のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、より好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0043】

miRNA-7の好ましい模倣体は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有し、アンチセンス鎖は、配列番号23又は50のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、アンチセンス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、アンチセンス鎖は、好ましくは、配列番号57、123～125、又は221に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、配列番号132、198～200、207、又は220に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、センス鎖は、好ましくは、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

【0044】

好ましくは、miRNA分子、isomiR、又はその模倣体は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、配列番号17～50のうちのいずれか1つの所与のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、配列番号51～125のうちのいずれか1つの成熟配列全体に対して少なくとも70%の同一性を有する。好ましく

10

20

30

40

50

は、同一性は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%である。

【0045】

或いは、好ましくは、miRNA分子、isomiR、又はその模倣体は、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド以下の長さを有し、配列番号17～50のうちのいずれか1つの所与のシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含み、配列番号51～125のうちのいずれか1つの成熟配列全体に対して少なくとも70%の同一性を有する。好ましくは、同一性は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%である。

10

【0046】

別の好ましい実施形態では、miRNA分子のisomiRは、配列番号58～125のうちのいずれか1つのisomiR配列全体に対して少なくとも70%の同一性を有する。好ましくは、同一性は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超える。好ましくは、この実施形態では、miRNA分子のisomiR又はその模倣体は、少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有する。

20

【0047】

したがって、好ましいmiRNA-323分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-323-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号17、24～28として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号51、58～68に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

30

【0048】

したがって、好ましいmiRNA-323分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-323-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号17、24～28として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号51、58～68に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

40

【0049】

したがって、好ましいmiRNA-342分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-342-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号18、29～42として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号52、69～113に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

50

【0050】

したがって、好ましいmiRNA-520f分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-520f-3p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号19、43～44として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号53、114～115に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。さらに好ましいmiRNA 520f分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-520f-3p-i3分子又はその模倣体であり、配列番号20として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号54に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

10

【0051】

したがって、好ましいmiRNA-3157分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-3157-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号21、45～48として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号55、116～120に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

20

【0052】

したがって、好ましいmiRNA-193a分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-193a-3p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号22として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号56、121～122に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

30

【0053】

したがって、好ましいmiRNA-7分子、isomiR、又はその模倣体は、miRNA-7-5p分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号23又は50として特定されるシード配列中に存在する7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを含む及び／又は配列番号57、123～125に対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%若しくは100%の同一性を有する及び／又は少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40ヌクレオチド長若しくはそれより長いヌクレオチド長を有する。

40

【0054】

別の好ましいmiRNA分子、isomiR、又はその模倣体は、配列番号17～50のうちのいずれか1つのシード配列と、又は配列番号51～57のいずれか1つの成熟配

50

列と、又は配列番号 1～16 のいずれか 1 つ、好ましくは配列番号 1～8 のいずれか 1 つの前駆体配列と、又は配列番号 9～16 のいずれか 1 つの RNA 前駆体をコードする DNA と、又は配列番号 58～125 のいずれか 1 つの *isomiR* 配列と、少なくとも 60 % の同一性を有する。同一性は、少なくとも 65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 % 又は 100 % であり得る。同一性は、所与の配列番号で特定されるように、配列番号全体に関して評価されるのが好ましい。しかし、同一性はまた、所与の配列番号の一部に関して評価されてもよい。一部とは、その配列番号の長さの少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、70 %、80 %、90 % 又は 100 % を意味し得る。

【0055】

前駆体配列は、成熟プロセスに応じて 2 つ以上の *isomiR* 配列を生じる場合がある。例えば、ある特定の組織において、複数の *isomiR* が特定されている（配列番号 58～68）*miRNA-323*（成熟配列の配列番号 51）を参照されたい。*miRNA* 分子の *isomiR* は同じ前駆体に由来し、逆に、前駆体は複数の *miRNA* 分子をもたらす可能性があり、そのうちの 1 つはカノニカルな *miRNA* と称され（例えば、*miRNA-323-5p*、配列番号 51）、その他は *isomiR* と称される（例えば、配列番号 58～68 によって表されるオリゴヌクレオチド）。カノニカルな *miRNA* とその *isomiR* の間の差は、それらの蔓延度においてのみ存在すると考えられるが、一般的には、最も蔓延している分子がカノニカルな *miRNA* と呼ばれ、一方、その他は *isomiR* である。種類、環境、生活環における位置、又は細胞の病理学的状態に応じて、個々の *isomiR* 又は *miRNA* は異なるレベルで発現される可能性があり；発現は、人種又は性別間でさらに異なる可能性がある（Lohererら、*Oncotarget*（2014年）DOI：10.18632/oncotarget.2405頁）。

【0056】

miRNA 分子若しくは模倣体又はそのソースの、或いは *miRNA* の又は *isomiR* の模倣体におけるセンス鎖又はアンチセンス鎖のヌクレオチドの化学構造を修飾して、安定性、結合親和性及び／又は特異性を増加させてもよい。前記センス鎖又はアンチセンス鎖は、RNA 分子又は好ましくは修飾された RNA 分子を含むか又はそれからなってもよい。好ましい修飾された RNA 分子は、修飾された糖を含んでもよい。このような修飾の 1 つの例は、ヌクレアーゼ耐性及び RNA に対する結合親和性を改善するための、核酸における 2'-O-メチル又は 2'-O-メトキシエチル基若しくは 2'-フルオリド基の導入である。このような修飾の別の例は、立体構造をロックし（ロックド核酸（LNA））、相補的一本鎖 RNA への親和性を改善するための、2'-O 原子と核酸の 4'-C 原子を接続するメチレン架橋の導入である。第 3 の例は、ヌクレアーゼの攻撃に対する安定性を改善するための、RNA 鎖における核酸間のリンカーとしてのホスホロチオエート基の導入である。第 4 の修飾は、安定性及び細胞内送達を改善するための、コレステロールなどの分子の 3' 末端における親油性部分のコンジュゲーションである。

【0057】

好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最初の 2 塩基は、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有する。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最後の 4 塩基のうちの最初の 2 塩基は、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有する。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最初の 2 塩基と最後の 4 塩基のうちの最初の 2 塩基とは、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有する。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最後の 2 塩基は、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有する。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最初の 2 塩基と最後の 2 塩基とは、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有する。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最後の 2 塩基は、DNA 塩基である。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最初の 2 塩基と最後の 4 塩基のうちの最初の 2 塩基は、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有し、前記センス鎖の最後の 2 塩基は、DNA 塩基である。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖の最初の 2 塩基は、修飾糖、好ましくは 2'-O-メチル修飾を有し、前記センス鎖の最後の 2 塩基は、DNA 塩基である。好ましい実施形態では、模倣体のセンス鎖

の最後の4塩基のうちの最初の2塩基は、修飾糖、好ましくは2'-O-メチル修飾を有し、前記センス鎖の最後の2塩基は、DNA塩基である。

【0058】

miRNAのソース又は模倣体若しくはisomiRのソースは、本明細書において特定されるmiRNA分子の又は模倣体若しくはisomiRの産生を誘導することができ、好ましくはヘアピン様構造及び／若しくは二本鎖核酸分子を含む任意の分子であってもよい。ヘアピン様構造の存在は、80、100及び120nt又はそれを超えるスライディングウィンドウを使用するRNAshapesプログラム(Steffen Pら 2006年)を使用して評価することができる。ヘアピン様構造は、miRNA分子の天然又は内因性ソースに通常存在するが、二本鎖核酸分子は、miRNA分子の又はisomiR若しくはその模倣体の組換え又は合成ソースに通常存在する。

10

【0059】

miRNA分子の又は模倣体若しくはisomiRのソースは、一本鎖、二本鎖RNA又は部分的に二本鎖のRNAであってもよく、又は三本鎖を含んでもよく、その例は、国際公開第2008/10558号に記載されている。本明細書で使用される場合、部分的に二本鎖とは、5'及び／又は3'末端に、一本鎖構造も含む二本鎖構造を指す。miRNA分子の各鎖が同じ長さを有さない場合も生じ得る。一般的に、このような部分的に二本鎖のmiRNA分子は、75%未満の二本鎖構造及び25%を超える一本鎖構造、又は50%未満の二本鎖構造及び50%を超える一本鎖構造、又はより好ましくは、25%、20%若しくは15%未満の二本鎖構造及び75%、80%、85%を超える一本鎖構造を有してもよい。

20

【0060】

或いは、miRNA分子の又はその模倣体模倣体若しくはisomiRのソースは、miRNA分子又はその模倣体若しくはisomiRの前駆体をコードするDNA分子である。この文脈では、好ましいDNA分子は、配列番号9~16である。本発明による使用のためのmiRNAとして、配列番号13が好ましい。本発明は、前記配列番号13と少なくとも70%の同一性を有するmiRNA分子の前駆体をコードするDNA分子の使用を包含する。好ましくは、同一性は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%である。好ましくは、この実施形態では、DNA分子は、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、配列番号13のDNA配列と少なくとも70%の同一性を有する。

30

【0061】

所与のmiRNA分子の又は模倣体若しくはisomiRの産生の誘導は、前記ソースが、以下に定義されているように、1つのアッセイを使用して細胞中に導入される場合に得られることが好ましい。本発明に包含される細胞は、後で定義される。

【0062】

miRNA分子の又はその模倣体若しくはisomiRの好ましいソースは、その前駆体、より好ましくは前記miRNA分子又はその模倣体若しくはisomiRをコードする核酸である。好ましい前駆体は、天然に存在する前駆体である。前駆体は、合成又は組換え前駆体であってもよい。合成又は組換え前駆体は、天然に存在する前駆体を発現することができるベクターであってもよい。好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのmiRNAであって、miRNAのソースが、miRNAの前駆体であり、少なくとも50ヌクレオチド長の核酸である、miRNAを提供する。好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNA-193a又はそのソースであって、前記miRNAが、配列番号56、121、若しくは122のうちのいずれか1つと少なくとも70%の配列同一性を共有する、及び／又は前記miRNAが、15~30ヌクレオチド長である、及び／又はmiRNAの前記ソースが、前記miRNAの前駆体であり、配列番号5又は13のいずれか1つと少なくとも70%の配列同一性を共有する、miRNA

40

50

A-193a又はそのソースが提供される。より好ましくは、本発明による使用のためのmiRNA-193aは、配列番号56、121、又は122のうちのいずれか1つと少なくとも70%の配列同一性を共有し、15~30ヌクレオチド長である；より好ましくは、miRNA-193aの前記ソースが、前記miRNA-193aの前駆体であり、配列番号5又は13のいずれか1つと少なくとも70%の配列同一性を共有する。

【0063】

所与のmiRNA分子の好ましい前駆体は、配列番号1~16のうちのいずれか1つで表される配列を有する。本発明は、前記配列と少なくとも70%の同一性を有する、miRNA分子の又はそのisomiR若しくは模倣体の前駆体の使用を包含する。好ましくは、同一性は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%である。好ましくは、この実施形態では、DNA分子は、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、配列番号1~16のうちのいずれか1つで表される配列と少なくとも70%の同一性を有する。好ましくは、この実施形態では、前駆体は、配列番号17~50によって表される群から選択されるシード配列と、7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を含む。より好ましくは、前駆体は、配列番号17~50によって表される群から選択されるシード配列を含む。所与のmiRNA分子のより好ましい前駆体は、配列番号1~8のうちのいずれか1つで表される配列を有する。本発明は、前記配列と少なくとも70%の同一性を有する、miRNA分子の又はそのisomiR若しくは模倣体の前駆体の使用を包含する。好ましくは、同一性は、少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%である。好ましくは、この実施形態では、DNA分子は、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し、配列番号1~8のうちのいずれか1つで表される配列と少なくとも70%の同一性を有する。好ましくは、この実施形態では、前駆体は、配列番号17~50によって表される群から選択されるシード配列と、7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を含む。より好ましくは、前駆体は、配列番号17~50によって表される群から選択されるシード配列を含む。

【0064】

したがって、miRNA-323分子の好ましいソースは、配列番号1又は9、好ましくは配列番号1と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を任意選択で有し、配列番号17又は24~28のうちのいずれか1つの7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を任意選択で含む。このようなソースは、miRNA-323分子の及びmiRNA-323 isomiRの前駆体である。

【0065】

したがって、miRNA-342分子の好ましいソースは、配列番号2又は10、好ましくは配列番号2と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有し、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を任意選択で有し、配列番号18又は29~42のうちのいずれか1つの7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を任意選択で含む。このようなソースは、miRNA-342分子の及びmiRNA-342 isomiRの前駆体である。

【0066】

したがって、miRNA-520f分子の好ましいソースは、配列番号3又は11、好ましくは配列番号3と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、9

10

20

30

40

50

7 %、98 %、99 %又は100 %の同一性を有し、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を任意選択で有し、配列番号19、20、43、又は44のうちのいずれか1つの7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を任意選択で含む。このようなソースは、miRNA-520f分子の及びmiRNA-520f-3p-i3などのmiRNA-520f isomirの前駆体である。

【0067】

したがって、miRNA-3157分子の好ましいソースは、配列番号4又は12、好ましくは配列番号4と少なくとも70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、97 %、98 %、99 %又は100 %の同一性を有し、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を任意選択で有し、配列番号21又は45～48のうちのいずれか1つの7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を任意選択で含む。このようなソースは、miRNA-3157分子の及びmiRNA-3157 isomirの前駆体である。

【0068】

したがって、miRNA-193a分子の好ましいソースは、配列番号5又は13、好ましくは配列番号5と少なくとも70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、97 %、98 %、99 %又は100 %の同一性を有し、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を任意選択で有し、配列番号22のうちのいずれか1つの7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を任意選択で含む。このようなソースは、miRNA-193a分子の及びmiRNA-193a isomirの前駆体である。

【0069】

したがって、miRNA-7分子の好ましいソースは、配列番号6～8又は14～16、好ましくは配列番号6～8と少なくとも70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、97 %、98 %、99 %又は100 %の同一性を有し、少なくとも50、55、60、70、75、80、85、90、95、100、130、150、200、250、300、350、400ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を任意選択で有し、配列番号23又は50のうちのいずれか1つの7ヌクレオチドのうちの少なくとも6つを共有するシード配列を任意選択で含む。このようなソースは、miRNA-7分子の及びmiRNA-7 isomirの前駆体である。

【0070】

この文脈では、所与の成熟miRNA分子のいくつかの前駆体が同一のmiRNA分子をもたらす場合があることが指摘される。例えば、miRNA-7は、前駆体miRNA-7-1、miRNA-7-2又はmiRNA-7-3（好ましくは、それぞれ、配列番号6、7、又は8として特定される）に由来してもよい。また、この文脈では、所与の成熟miRNA分子のいくつかのisomirが同一のシード配列を有するmiRNA分子をもたらす場合があることが指摘される。例えば、成熟miRNA-323-5p（配列番号51）及び配列番号58又は59を少なくとも有するisomirはすべて、同じシード配列（好ましくは、配列番号17として特定される）を共有する。

【0071】

好ましいソース又は前駆体は、本明細書の他の箇所で定義されている。好ましいソースは、前記miRNAの前記前駆体をコードする、核酸、すなわち、DNAを含む発現構築物を含むか（include）又は含み（comprise）、より好ましくは、前記発現構築物は、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV）、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス及びレトロウイルスに基づいて、遺伝子療法ベクターから選択されるウイルス性遺伝子療法ベクターである。好ましいウイルス遺伝子療法ベクターは、AAV又はレ

10

20

30

40

50

ンチウイルスベクターである。他の好ましいベクターは、腫瘍溶解性ウイルスベクターである。このようなベクターについては、本明細書の以下においてさらに記載される。或いは、ソースは、一般的定義に掲げられた部分でさらに定義されているように、合成miRNA分子又は化学的模倣体であってもよい。

【0072】

P T E N 欠損に関連する状態

本発明による使用は、P T E N 欠損に関連する状態を処置する際の使用である。このような状態、又は疾患は、P T E N 欠損の状態と、本明細書において称される。本発明は、miRNA-193aのこの新規医学的使用を提供する。この使用は医薬品の製造における、組成物又はmiRNAの使用であってもよい。組成物は後の項目において定義される。処置は、好ましくは、状態を防止する、軽快させる、回復させる、治癒させる及び／又は遅延させることを指す。P T E N 欠損の状態がP T E N 欠損の腫瘍である場合、好ましい処置は、抗腫瘍効果を得ることであり得る。

10

【0073】

用語「処置すること (treating)」及びその派生語は、本明細書で使用される場合、治療的療法を意味する。特定の条件に関して、処置すること (treating) は：(1) 状態、又は状態の生物学的兆候のうちの1つ若しくは複数を軽快させること；(2) (a) 状態を引き起こすか若しくは状態の原因である生物学的カスケードにおける1つ若しくは複数のポイント又は (b) 状態の生物学的兆候のうちの1つ若しくは複数を干渉すること；(3) 状態に関連する症状、影響若しくは副作用のうちの1つ若しくは複数を、又は状態若しくはその処置に関連する症状、影響若しくは副作用のうちの1つ若しくは複数を軽減すること；(4) 状態、又は状態の生物学的兆候のうちの1つ若しくは複数の進行を遅滞させること；及び／或いは (5) 状態の生物学的兆候のうちの1つ又は複数を、寛解期間にわたって追加の処置をせずにその兆候が寛解の状態にあると考えられる期間、排除するか又は低減させる (好ましくは、検出不能なレベルまで) ことによって、前記状態又は状態の生物学的兆候のうちの1つ又は複数を治癒させることを意味する。当業者であれば、特定の疾患又は状態に対して寛解と考えられる期間を理解するであろう。予防的治療も企図される。当業者は、「防止」が常に絶対的用語であるとは限らないことを認識するであろう。医学では、「防止」は、状態若しくはその生物学的兆候の可能性若しくは重症度を実質的に消失させるか、又はこのような状態若しくはその生物学的兆候の発症を遅延させる、薬物の予防的投与を指すことが理解される。予防的治療は、例えば、対象ががんを発症する高いリスクを有すると考えられる場合、例えば対象が強力ながんの家族歴を有するか若しくは対象が発癌物質に曝露された場合、又はP T E N 欠損が患者において診断される場合に、適当である。

20

30

【0074】

T細胞媒介免疫療法は、有望ながん処置である。しかし、多くの患者は、依然としてこれらの治療に対して応答することができない。免疫耐性の分子決定因子はあまり理解されていない。黒色腫の前臨床モデルにおいて、腫瘍細胞におけるP T E Nの損失は、T細胞に媒介される腫瘍殺滅を阻害し、腫瘍におけるT細胞トラフィッキングを低下させる。患者 (例えば、対象) において、P T E Nの損失は、腫瘍部位におけるT細胞浸潤の減少、切除された腫瘍からのT細胞拡大の成功の可能性の低下、及びPD-1阻害剤治療の劣った結果と相関する。腫瘍細胞におけるP T E Nの損失は、免疫抑制サイトカインの発現を増加させ、腫瘍におけるT細胞浸潤の低下、及びオートファジーの阻害をもたらし、T細胞に媒介させる細胞死を減少させた。選択的R I 3 K b (P I 3 K b) 阻害剤による処置によって、マウスモデルにおいて、抗PD-1と抗C T L A - 4抗体の両方の有効性を改善することができる。これらの知見は、P T E Nの損失によって免疫耐性が促進されることを実証し、免疫治療とP I 3 K - A K T経路阻害剤の組合せを調査するための理論的根拠を支持する。Pengら、Cancer Discovery 6: 202~216頁 (2016) を参照されたい。

40

【0075】

50

PI3K経路は、増殖及び生存を含むいくつかの重要な細胞プロセスを調節することによって、がんにおいて重要な役割を果たす。この経路ががんにおいて活性化される最も一般的な方法の1つは、PI3Kシグナル伝達の活性化を衰えさせる脂質ホスファターゼである、腫瘍抑制因子PTENの発現の損失によるものである。PTENの損失は、複数の腫瘍型のPI3K-AKT経路の活性化の増加と対応する。PTENの損失は、がんにおいて普遍的ではないが、例えば、黒色腫の最大30%において生じる。

【0076】

本明細書で使用される場合、「PTEN欠損の」又は「PTEN欠損」は、好ましくは、PTENの腫瘍抑制機能の欠損、例えば、PTEN腫瘍抑制因子の発現の損失によって引き起こされるか、又は悪化する状態を指す。このような欠損には、好ましくは、PTEN遺伝子における突然変異、PTEN野生型と比較した場合のPTENタンパク質の低下若しくは非存在、又はPTEN機能の抑制を引き起こす他の遺伝子の突然変異若しくは非存在が含まれる。より好ましくは、欠失、突然変異によって、又はエピジェネティックな変化によって失われたPTENの活性又は発現が含まれる。転写、mRNAの安定性、miRNAの標的化、翻訳、及びタンパク質の安定性を含む複数のメカニズムが、PTENの調節のために存在している。PTENは、PTEN欠損の子宮内膜、胃、肺、甲状腺、乳房及び卵巣の腫瘍、並びに神経膠芽腫において、プロモーターメチル化によって転写サイレンシングされる。PTENの機能喪失又はレベルの低下、及びPTENの欠失又は変更をもたらす突然変異は、いくつかの散発性腫瘍において見られる。Agui et al., *Cellular and Molecular Life Sciences* 69: 1475~1491頁 (2012) を参照されたい。当業者は、がんなどの状態がPTEN欠損であるかどうかを決定する方法を知っている。PTEN欠損は、Q-PCR又はELISA又は免疫組織化学などの方法によって決定することができる。ヒトPTEN qPCRプライマー対は、例えば、Sino Biological及びGenecopoeiaから市販されている。PTEN (ヒト) ELISAキットは、例えば、BioVision及びAbeamから市販されている。免疫組織化学プロトコールは、例えば、Sakrら、*Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 18: 371~374頁 (2010) において提供されている。PTEN抗体は、例えば、Abeam及びSino Biologicalから市販されている。参照として、ヒトPTEN mRNA配列は、NCBI受託番号NM_000314.4であり、タンパク質配列は、NCBI受託番号AAH05821.1である。

【0077】

PTEN欠損の状態は当技術分野で公知であり、上に記載された通り、状態のPTEN欠損の性質は、日常的アッセイを使用して容易に確立することができる。PTEN欠損のバリエーションが存在する状態の例は、がん、自閉症、大頭症、良性腫瘍、及び非がん性新生物である。PTEN欠損のバリエーションが存在する好ましい状態は、がん、良性腫瘍、及び非がん性新生物であり、本明細書において、PTEN欠損の腫瘍と総称される。非がん性新生物の例は、Bannayan-Zonana症候群、Bannayan-Riley-Ruvallcaba症候群、プロテウス症候群、プロテウス様症候群、カウデン病、PTEN過誤腫腫瘍症候群 (PHTS)、及びレルミットデューク口病において生じるものなどの過誤腫である。最も非常に好ましいPTEN欠損の腫瘍は、PTEN欠損のがんである。

【0078】

好ましいPTEN欠損の状態は、腫瘍であり、言い換えれば、本発明による好ましい使用は、PTEN欠損の腫瘍、より好ましくは、PTEN欠損のがんを処置することにおけるものである。一般に、本明細書で使用される場合、がんの処置への言及は、PTEN欠損のがんの処置を指すことを意図する。別段に指定されていなければ、抗腫瘍効果は、処置前に及び処置された対象において少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月又はそれより長い期間後に、評価又は検出さ

れることが好ましい。抗腫瘍効果は：

増殖の阻害又は腫瘍細胞の増殖の検出可能な低下又は腫瘍細胞若しくはメラニン形成細胞の細胞生存率の低下、並びに／或いは

腫瘍細胞の分化能の増加、並びに／或いは

腫瘍細胞の生存の低下と等しい、腫瘍細胞死の増加、並びに／或いは

転移及び／又は腫瘍細胞の移動の発生の遅延、並びに／或いは

腫瘍重量又は成長の増加の阻害又は防止又は遅延、並びに／又は

少なくとも1カ月、数カ月又はそれより長い期間の患者の生存の延長（処置されていないか若しくは対照で処置されたものと比較して、又は処置の開始時の対象と比較して）、並びに／或いは

10

腫瘍サイズ又は体積の減少

として対象において特定されるのが好ましい。

【0079】

本発明の文脈では、患者は、生存していてもよく、疾患を有しないとみなされてもよい。或いは、疾患又は状態が、停止又は遅延又は消失していてもよい。腫瘍細胞の増殖の阻害は、少なくとも20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%又はそれより高い割合であってもよい。細胞の増殖は、公知の技法を使用して評価することができる。腫瘍細胞又はメラニン形成細胞の細胞生存率の低下は、少なくとも20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%又はそれより高い割合の低下であってもよい。このような低下は、所与のmiRNA分子、その等価物又はソースによるトランスフェクションの4日後に評価されてもよい。細胞生存率は、MTSアッセイなどの公知の技法によって評価することができる。

20

【0080】

腫瘍又はがんの処置は、腫瘍体積の低減又は腫瘍細胞生存率の低下であり得る。腫瘍体積の低減は、カリパスを使用して評価することができる。腫瘍体積又は細胞生存率又は生存の低下は、少なくとも、少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合の低下であり得る。腫瘍細胞におけるアポトーシスの誘導又は腫瘍細胞死の誘導は、少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合であり得る。腫瘍細胞生存率又は生存又は死滅は、当業者に公知の技法を使用して評価することができる。腫瘍細胞生存率及び死滅は、MRI、CT若しくはPETなどの通常の撮像法、及びその派生法、又は生検を使用して評価することができる。腫瘍細胞生存率は、いくつかの時点で、病変の拡大を可視化することによって評価されてもよい。少なくとも一度に観察される病変の10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合の低下が、腫瘍細胞生存率の低下と考えられることになる。

30

【0081】

腫瘍細胞の増殖の阻害は、少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合であり得る。細胞の増殖は、標準的な増殖アッセイのような公知の技法を使用して評価することができる。このような増殖アッセイは、Cell Titer Blue (Promega)などの生体染色を使用してよい。これには、代謝酵素によって蛍光分子へと変換される基質分子が含まれる。その後、蛍光のレベルが、生きている、代謝的に活性な細胞の数を反映する。或いは、このような増殖アッセイは、有糸分裂指数を決定し得る。有糸分裂指数は、全腫瘍細胞数と比較した、増殖段階にある腫瘍細胞数に基づく。増殖細胞の標識化は、抗体Ki-67及び免疫組織化学染色を使用して実施することができる。腫瘍細胞の増殖の阻害は、有糸分裂指数が少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%又はそれより高い割合で低減する場合に見ることができる（Kearnsley J. Hら、1990年、PMID：2372483頁に記載されているように）。

40

50

【0082】

転移及び／又は腫瘍細胞の移動の発生の遅延は、少なくとも1週間、1カ月、数カ月、1年又はそれより長い期間の遅延であり得る。転移の存在は、MRI、CT若しくはエコー検査又は循環腫瘍細胞（CTC）の検出を可能とする技法を使用して評価することができる。後者の検査の例は、Cell Search CTC検査（Veridex）、すなわち、末梢血由来のCTCのEpCamに基づく磁気選別である。

【0083】

ある特定の実施形態では、腫瘍重量の阻害若しくは低下又は腫瘍成長の遅延又は腫瘍成長の阻害は、少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合であり得る。腫瘍重量又は腫瘍成長の体積は、当業者に公知の技法を使用して評価することができる。腫瘍成長の検出又は腫瘍細胞の増殖の検出は、グルコース類似体2-[18F]-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（FDG-PET）又は[18F]-3'-フルオロ-3'-デオキシ-L-チミジン PETによるポジトロン放出断層撮影によって、グルコース利用の変化を測定することによって、in vivoで評価することができる。ex vivoでの代替法は、Ki67による腫瘍生検の染色であり得る。

【0084】

腫瘍細胞の分化能の増加は、特異的分化マーカーを使用し、処置細胞におけるこのようなマーカーの存在を追跡して評価することができる。好ましいマーカー又はパラメーターは、p16、Trp-1及びPLZF、c-Kit、MITF、チロシナーゼ、及びメラニンである。これは、RT-PCR、ウエスタンブロッティング又は免疫組織化学を使用してなされる。分化能の増加は、特定された技法のいずれかを使用して、処置の少なくとも1週間後の少なくとも検出可能な増加であり得る。好ましくは、増加は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、又はそれより高い割合の増加であり、したがって、所与の試料内の分化細胞数が増加することになる。ある特定の実施形態では、腫瘍成長は、少なくとも1週間、1カ月、2カ月又はそれより長い期間遅延され得る。ある特定の実施形態では、転移の発生は、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月又はそれより長い期間遅延される。

【0085】

好ましい実施形態では、PTEN欠損の腫瘍は、PTEN欠損の肉腫、脳がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、肝臓がん、結腸がん、卵巣がん、黒色腫、膵臓がん、甲状腺がん、過誤腫、造血器及びリンパ系の悪性腫瘍の腫瘍、又は前立腺がんである。他のより好ましい実施形態では、PTEN欠損の腫瘍は、PTEN欠損の肉腫、脳がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、肝臓がん、結腸がん、卵巣がん、膵臓がん、甲状腺がん、過誤腫、造血器及びリンパ系の悪性腫瘍の腫瘍、又は前立腺がんである。他のより好ましい実施形態では、PTEN欠損の腫瘍は、PTEN欠損の肉腫、脳がん、頭頸部がん、卵巣がん、甲状腺がん、又は過誤腫である。他のより好ましい実施形態では、PTEN欠損の腫瘍は、PTEN欠損の肺がん（好ましくは、非小細胞肺がん）、肝臓がん（好ましくは、肝細胞癌）、乳がん（好ましくは、トリプルネガティブ乳がん）、及び黒色腫（好ましくは、活性化BRAF突然変異を有する黒色腫）である。他のより好ましい実施形態では、PTEN欠損の腫瘍は、PTEN欠損の肺がん（好ましくは、非小細胞肺がん）、肝臓がん（好ましくは、肝細胞癌）、又は乳がん（好ましくは、トリプルネガティブ乳がん）である。

【0086】

本発明による処置に好適であるがんのさらなる例としては、以下に限定されないが、頭頸部がん、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、及び前立腺がんの原発性と転移性の形態の両方が挙げられる。好ましくは、がんは、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、星状細胞腫、多形神経膠芽腫、Bannayan-Zonana症候群、カウデン病、レルミットデュクロ病、乳がん、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫、卵巣がん、

10

20

30

40

50

脾臓がん、前立腺がん、肉腫、骨肉腫、骨巨細胞腫、甲状腺がん、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、AML、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞型白血病、マンツル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱がん、尿路上皮がん、肺がん、外陰がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、腎がん、中皮腫、食道がん、唾液腺がん、肝細胞がん、胃がん、上咽頭がん、頬がん、口腔がん、GIST（消化管間葉性腫瘍）及び精巣がんから選択される。好ましい過誤腫は、Bannayan-Zonana症候群、Bannayan-Riley-Ruvulca症候群、プロテウス症候群、プロテウス様症候群、カウデン病、PTEN過誤腫腫瘍症候群（PHTS）、及びレルミットデューク口病である。

10

【0087】

さらに、処置されるがん（PTEN欠損の場合）の例としては、バレット腺癌、胆道癌、乳がん、子宮頸がん、胆管細胞癌、神経膠芽腫、星状細胞腫（例えば、多形膠芽腫）及び上衣腫などの原発性中枢神経系腫瘍（CNS）、並びに続発性CNS腫瘍（すなわち、中枢神経系外を起源にする腫瘍の中枢神経系への転移）を含むCNS腫瘍、大腸結腸癌を含む結直腸がん、胃がん、頭頸部の扁平上皮癌を含む頭頸部の癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫及び赤白血病などの白血病及びリンパ腫を含む血液がん、肝細胞癌、小細胞肺がん及び非小細胞肺がんを含む肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、脾臓がん、下垂体腺腫、前立腺がん、腎がん、肉腫、黒色腫を含む皮膚がん、並びに甲状腺がんが挙げられる。

20

【0088】

好ましい実施形態では、がんは、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、星状細胞腫、多形神経膠芽腫、Bannayan-Zonana症候群、カウデン病、レルミットデューク口病、乳がん、結腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、肉腫及び甲状腺がんからなる群から選択される。他の好ましい実施形態では、がんは、卵巣がん、乳がん、脾臓がん及び前立腺がんからなる群から選択される。他の好ましい実施形態では、がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺がん（SCLC）、膀胱がん又は転移性ホルモン不応性前立腺がんである。他の好ましい実施形態では、がんは、乳がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、子宮内膜がん、前立腺がん、又は黒色腫である。他の好ましい実施形態では、がんは、乳がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、子宮内膜がん、又は前立腺がんである。

30

【0089】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNAは、化学療法耐性のがん、例えば、ソラフェニブ耐性のがんの処置において使用するためのものである。

【0090】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNAは、癌腫の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのmiRNAは、化学療法耐性の癌腫、例えば、ソラフェニブ耐性の癌腫の処置において使用するためのものである。

40

【0091】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNAは、肝細胞癌（HCC）の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのmiRNAは、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、VEGF受容体阻害剤、例えば、アキシチニブ、セジラニブ、レンパチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、チボザニブ、トセラニブ、又はバンデタニブ、好ましくはソラフェニブに耐性である肝細胞癌腫（HCC）などの化学療法耐性の

50

H C C の処置において使用するためのものである。

【 0 0 9 2 】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための m i R N A は、非小細胞肺癌（N S C L C）の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のための m i R N A は、プラチナ系細胞周期非特異的抗腫瘍剤（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、又はサトラプラチン、好ましくはシスプラチン又はカルボプラチン）に耐性であるか、又はタキサン（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはパクリタキセル又はドセタキセル、より好ましくはパクリタキセル）に耐性であるか、又はピリミジン系抗代謝薬（例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、又はデシタビン、好ましくはゲムシタビン）に耐性であるか、又はビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、又はビノレルビン、好ましくはビノレルビン）に耐性であるか、又は葉酸抗代謝薬（アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、又はラルチトレキセド、好ましくはペメトレキセド）に耐性である、N S C L C などの化学療法耐性 N S C L C の処置において使用するためのものである。

10

【 0 0 9 3 】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための m i R N A は、三重陰性乳がん（T N B C）の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のための m i R N A は、アントラサイクリン耐性 T N B C、例えば、アクリルピシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エビルピシン、イダルピシン、アムルピシン、ピラルピシン、バルルピシン、又はゾルピシン、好ましくはドキソルピシンに耐性の T N B C などの化学療法耐性 T N B C の処置において使用するためのものである。

20

【 0 0 9 4 】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための m i R N A は、黒色腫の処置において使用するためのものであり。より好ましくは、本発明による使用のための m i R N A は、非古典的細胞周期非特異的抗腫瘍剤（例えば、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトプロニトール、又はピポプロマン、好ましくはダカルバジン又はテモゾロミド）に耐性であるか、又はタキサン（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはパクリタキセル、例えば、アルブミン結合パクリタキセル）に耐性であるか、又はプラチナ系細胞周期非特異的抗腫瘍剤（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、又はサトラプラチン、好ましくはシスプラチン又はカルボプラチン）に耐性であるか、又はビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、又はビノレルビン、好ましくはビンブラスチン）に耐性である、黒色腫などの化学療法耐性黒色腫の処置において使用するためのものである。他の好ましい実施形態では、本発明による使用のための m i R N A は、黒色腫の処置において使用するためのものではない。

30

【 0 0 9 5 】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための m i R N A は、膵臓がんの処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のための m i R N A は、タキサン（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはパクリタキセル、例えば、アルブミン結合パクリタキセル）に耐性であるか、又はピリミジン系抗代謝薬（例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、又はデシタビン、好ましくはフルオロウラシル又はゲムシタビン）に耐性であるか、又はトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、カンプトテシン、コシテカン、ペロテカン、ジマテカン、エキサテカン、イリノテカン、ラルトテカン、シラテカン、トポテカン、ルビテカン、好ましくはイリノテカン）に耐性であ

40

50

る、膵臓がんなどの化学療法耐性膵臓がんの処置において使用するためのものである。

【0096】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのm i R N Aは、結腸がんの処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのm i R N Aは、ピリミジン系抗代謝薬（例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、又はデシタビン、好ましくはフルオロウラシル又はカペシタビン）に耐性であるか、又はトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、カンプトテシン、コシテカン、ベロテカン、ジマテカン、エキサテカン、イリノテカン、ラルトテカン、シラテカン、トポテカン、ルビテカン、好ましくはイリノテカン）に耐性であるか、又はプラチナ系細胞周期非特異的抗腫瘍剤（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、又はサトラプラチン、好ましくはオキサリプラチン）に耐性であるか、又はトリフルリジン若しくはチピラシル、又はトリフルリジンとチピラシルの組合せに耐性である、結腸がんなどの化学療法耐性結腸がんの処置において使用するためのものである。

10

【0097】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのm i R N Aは、腎細胞がん（R C C）の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのm i R N Aは、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、V E G F受容体阻害剤、例えば、アキシチニブ、セジラニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、チボザニブ、トセラニブ、又はバンデタニブ、好ましくはスニチニブ、ソラフェニブ、又はパゾパニブ、より好ましくはソラフェニブに耐性であるR C Cなどの化学療法耐性R C Cの処置において使用するためのものである。

20

【0098】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのm i R N Aは、頭頸部がん（H N S C C）の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのm i R N Aは、タキサン（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはパクリタキセル又はドセタキセル）に耐性であるか、又はピリジン系抗代謝薬（例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、又はデシタビン、好ましくはフルオロウラシル）に耐性であるか、又は葉酸抗代謝薬（アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、プララトレキサート、又はラルチトレキセド、好ましくはメトトレキサート）に耐性であるか、又はプラチナ系細胞周期非特異的抗腫瘍剤（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、又はサトラプラチン、好ましくはシスプラチン）に耐性であるか、又はアントラサイクリン（例えば、アクリルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、又はゾルビシン、好ましくはドキソルビシン）に耐性であるか、又はインターカレート架橋剤（例えば、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、プリカマイシン、好ましくはブレオマイシン又はマイトマイシン）に耐性である、H N S C Cなどの化学療法耐性H N S C Cの処置において使用するためのものである。

30

40

【0099】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのm i R N Aは、前立腺がんの処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのm i R N Aは、タキサン（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはドセタキセル）に耐性であるか、又はアントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン又はピクサントロン、好ましくはミトキサントロン）に耐性であるか、又はアルキル化抗腫瘍剤（例えば、エストロゲン系アル

50

キル化抗腫瘍剤、例えば、アレストラムスチン、アトリムスチン、シテストロールアセテート (cytестrol acetate)、エストラジオールマスタード、エストラムスチン、エストロムスチン、スチルボスタット (stilbostat) ; 又はフェネストロール、好ましくはエストラムスチン) に耐性である、前立腺がんなどの化学療法耐性前立腺がんの処置において使用するためのものである。

【0100】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNAは、造血器腫瘍及びリンパ系腫瘍の腫瘍の処置において使用するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのmiRNAは、ボルテゾミブに耐性であるか、若しくはレナリドミドに耐性である骨髄腫など、又はシクロホスファミドに若しくはヒドロキシダウノルビシンなどのアントラサイクリンに若しくはオンコピンに若しくはプレドニゾンに対する耐性など、CHOPに若しくはリツキシマブに耐性であるリンパ腫など、又はピンクリスチン、アントラサイクリン、例えば、ドキシソルビシン、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、クロラムブシル、シクロホスファミド、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン若しくはプレドニゾロン、フルダラビン、ペントスタチン、若しくはクラドリビンに耐性である白血病などの、造血器腫瘍及びリンパ系腫瘍の化学療法耐性腫瘍の処置において使用するためのものである。本明細書に記載のソラフェニブ耐性がんなどの化学療法耐性がんの処置は、ソラフェニブ処置などの化学療法が、有効でないこと、又は所期若しくは所望の効果よりも低いことが判明した場合に、セカンドライン処置となり得る。

【0101】

固形腫瘍は、もともと上皮系であることが多い(すなわち、癌腫)。上皮細胞マーカー(例えば、E-カドヘリン)の損失及び間葉細胞マーカー(例えば、N-カドヘリン及びビメンチン)の取得は、前立腺がんを含む患者の腫瘍試料に対して公知である。がん細胞は、このいわゆる上皮間葉転換(EMT)によって脱分化し得る。EMTの間、細胞間の細胞結合が破壊され、それによって、腫瘍細胞に、周囲組織へと又は血管壁を通過して移動及び侵入する能力が与えられる。このような表現型の変化は、疾患の伝播において重要な役割を果たし、最終的に疾患の進行をもたらす、これは、患者にとって予後不良を伴うことが多い。

【0102】

E-カドヘリン発現の損失は、EMTの分子ホールマークとみなされる。腫瘍細胞におけるEMTは、細胞の転写再プログラミングから生じる。特に、E-カドヘリン(CDH1)遺伝子プロモーターの転写抑制は、EMT表現型を誘発することが示されている。E-カドヘリントタンパク質は、上皮細胞/組織において細胞間の接触を媒介する最も重要なカドヘリン分子の1つである。CDH1は、転写抑制因子、SNAI1、SNAI2、TCF3、TWIST、ZEB1、ZEB2又はKLF8の、CDH1近位プロモーター領域の3つのいわゆるE-ボックスへの結合によって抑制される。これらの抑制因子のCDH1プロモーターへの結合を阻害することにより、間葉上皮転換(MET)とも呼ばれるEMTが回復し、腫瘍細胞の侵入及び腫瘍進行が阻害される。

【0103】

好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNAは、EMTに関連する疾患又は状態がPTEN欠損に関連する場合、このような疾患又は状態の処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。本明細書では、miRNAは、好ましくは、miRNA-518b分子、miRNA-520f分子、若しくはmiRNA-524分子; 又はそのisomiR若しくは模倣体、又はその前駆体と組み合わせられる。EMTに関連する疾患又は状態は、好ましくはがん、より好ましくは膀胱がん又は前立腺がんである。この使用は、間葉上皮転換を誘導することによるのが好ましい。

【0104】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物(本発明による使用のための組成物は、本明細書において後に定義される)又は本発明による使用のためのmiRNA

10

20

30

40

50

は、免疫抑制腫瘍微小環境を下方調節することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。関連する好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、腫瘍による宿主免疫の回避を防止又は低減することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。このような使用は、例えば、アデノシンを産生するためにATPを脱リン酸化するものなどの細胞表面エクトエンザイムの活性を阻害又は低減することによって、アデノシン生成を防止、阻害、又は低減するのに好ましい。このような使用は、NT5E発現を低減する及び／又はENTPD1発現を低減する及び／又はアデノシン生成を阻害するのにより好ましい。より好ましくは、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、NT5E発現を低減するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのこの組成物又は本発明による使用のためのこのmiRNAは、ENTPD1発現を低減するためのものである。より好ましくは、本発明による使用のためのこの組成物又は本発明による使用のためのこのmiRNAは、アデノシン生成を阻害するためのものである。さらにより好ましい実施形態では、本発明による使用のためのこの組成物又は本発明による使用のためのこのmiRNAは、がん細胞の移動を低減するためのものであり、好ましくは、アデノシン誘導性のがん細胞の移動を低減するためのものであり、最も好ましくは、NT5E発現に関連するアデノシン誘導性のがん細胞の移動を低減するためのものである。NT5E又はENTPD1発現の低減は、ルシフェラーゼアッセイによって又はRT-PCRによって評価されるのが好ましい。がん細胞の移動の低減は、好ましくは、in vitroトランスウェルアッセイによって評価される。

10

20

【0105】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞における、好ましくは肝臓がん細胞における、肺がん細胞における、膵臓がん細胞における、癌腫細胞における、又は黒色腫細胞における、より好ましくは、肝臓がん細胞における、癌腫細胞における、又は黒色腫細胞における、さらにより好ましくは、肝細胞癌細胞における又は黒色腫細胞における、G2/Mアレストを促進又は増加させることによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。このような使用は、MPP2及び／又はSTMN1などの細胞骨格に関連することによって、細胞分裂及び／又は増殖を調節する因子の発現又は活性を低減するのに好ましい。このような使用は、YWHAZ及び／又はCCNA2などの、サイクリン依存性キナーゼに結合及び／又はそれを封鎖する因子を促進又は増加させるのに好ましい。好ましくは、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、MPP2、STMN1、YWHAZ、及びCCNA2のうちの少なくとも1つの発現又は活性を低減することによる、より好ましくは、少なくともYWHAZ又はSTMN1の、さらにより好ましくは、少なくともYWHAZの、最も好ましくは、MPP2、STMN1、YWHAZ、及びCCNA2のそれぞれの発現又は活性を低減することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。G2/Mアレストの増加は、未処置細胞と比較した場合の増加であることが好ましく、少なくとも5、10、15、20、25、30、35、40、45、又は50%又はそれより高い割合の増加であることが好ましい。これは、DNA染色と、その後の、DNA含量に基づく核強度を決定するための顕微鏡画像によって評価されるのが好ましい。MPP2、STMN1、YWHAZ、及びCCNA2のうちの少なくとも1つの発現又は活性の低減は、好ましくは、RT-PCRを使用して評価される。

30

40

【0106】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞の移動、がん細胞の付着、若しくはがん細胞の増殖を低下させるか若しくは低減することによる、又はがん細胞のアポトーシスを増加させるか若しくは促進することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。これらのがん細胞は、好ましくは、肺がん細胞、肝臓がん細胞、乳がん細胞、黒色

50

腫細胞、又は癌腫細胞、より好ましくは肺がん細胞、肝臓がん細胞、乳がん細胞、又は癌腫細胞、さらにより好ましくは肺がん細胞、例えば、A549及びH460、肝臓がん細胞、例えば、Hep3B及びHuh7、乳がん細胞、例えば、BT549、並びに皮膚がん細胞、例えば、A2058である。より好ましい実施形態では、がんの処置、防止、遅延、又は軽快におけるこの使用は、FOXRED2、ERMP1、NT5E、SHMT2、HYOU1、TWISTNB、AP2M1、CLSTN1、TNFRSF21、DAZAP2、C1QBP、STARD7、ATP5SL、DCAF7、DHCR24、DPY19L1、AGPAT1、SLC30A7、AIMP2、UBP1、RUSC1、DCTN5、ATP5F1、CCDC28A、SLC35D2、WSB2、SEC61A1、MPP2、FAM60A、PITPNB、及びPOLE3からなる群から選択される、さらにより好ましくは、NT5E及びTNFRSF21からなる群から選択される、少なくとも1つの遺伝子の発現又は活性を低下させることによるものであり；好ましくは、アポトーシス、細胞の移動、付着、及び増殖に関する上記の使用は、これらの遺伝子の少なくとも1つと関連するアポトーシス、細胞の移動、付着、及び／又は増殖に関する使用である。発現は、好ましくは、RT-PCRによって評価される。

10

【0107】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞のアポトーシスを増加させるか又は促進することによる、好ましくは、KCNMA1、NOTCH2、TNFRSF21、YWHAZ、CADM1、NOTCH1、CRYAA、ETS1、AIMP2、SQSTM1、ZMAT3、TGM2、CECR2、PDE3A、STRADB、NIPA1、MAPK8、TP53INP1、PRNP、PRT1、GCH1、DHCR24、TGFB2、NET1、PHLDA2、及びTPP1からなる群から、より好ましくは、NOTCH2、TNFRSF21、YWHAZ、ETS1、TGFB2、及びMAPK8からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連するアポトーシスを増加させるか又は促進することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

20

【0108】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、血管新生、好ましくはがん細胞に関連する血管新生を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはCRKL、CTGF、ZMIZ1、TGM2、ELK3、LOX、UBP1、PLAU、CYR61、及びTGFB2、さらにより好ましくはCRKL、TGFB2又はPLAU、最も好ましくはPLAUからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連する血管新生を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

30

【0109】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞の小胞体ストレス応答をモジュレートすることによる、より好ましくはERMP1、NCEH1、SEC31A、CLSTN1、FOXRED2、SEPN1、EXTL2、HYOU1、SLC35D1、SULF2、PTPLB、HHAT、ERAP2、FAF2、DPM3、PDZD2、SEC61A1、DHCR24、IDS、MOSPD2、DPM、PRNP、及びAGPAT1からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連する小胞体ストレス応答をモジュレートすることによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。小胞体ストレス応答のモジュレーションは、好ましくは、小胞体ストレス応答の阻害又は低減である。

40

50

【0110】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞の走化性を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはCXCL1、RAC2、CXCL5、CYR61、PLAUR、KCNMA1、ABI2、及びHPRT1、最も好ましくはPLAURからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連する走化性を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

【0111】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞におけるタンパク質輸送を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはSTON2、RAB11FIP5、SRP54、YWHAZ、SYNRG、GCH1、THBS4、SRP54、TOMM20、SEC31A、TPP1、SLC30A7、TGFB2、AKAP12、AP2M1、ITGB3、GNAI3、SORL1、KRAS、SLC15A1、SEC61A1、APPL1、LRP4、PLEKHA8、STRADB、SCAMP4、HFE、CADM1、ZMAT3、ARF3、VAMP8、NUP50、DHCR24、RAB11FIP5、ATP6V1B2、SQSTM1、及びWNK4、さらにより好ましくは、YWHAZ、TGFB2、又はKRAS、最も好ましくはYWHAZからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連するタンパク質輸送を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用miRNAによって低減されるのが好ましい。

【0112】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞におけるヌクレオシドの代謝を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはNUDT3、NUDT15、NUDT21、DERA、NT5E、GCH1、及びHPRT1、最も好ましくはNT5Eからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連するヌクレオシドの代謝を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

【0113】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がん細胞のグリコシル化を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはSLC35D1、ST3GAL5、SULF2、LAT2、GALNT1、NCEH1、ST3GAL4、CHST14、B3GNT3、DPM3、GALNT13、DHCR24、NUDT15、IDH2、PPTC7、HPRT1、EXTL2、SEC61A1、ERAP2、及びGALNT14からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連するグリコシル化を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

【0114】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、発癌を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはCCND1、CBL、CXCL1、CRKL、MAX、KCNMA1、TBL1XR1、GNAI3、YWHAZ、RAC2、ETS1、PTCH1、MAPK8、LAMC2、PIK3R1、CDK6、CBL、APPL1、GNAI3、PDE3A、TGFB2、ABI2

、MAX、ITGB3、LOX、CXCL5、ARPC5、PPARGC1A、及びTHBS4からなる群から選択される、さらにより好ましくはCRKL、TGFB2、YWHAZ、ETS1、MAPK8、及びCDK6から、最も好ましくはYWHAZ、ETS1、MAPK8、及びCDK6から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連する発癌を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

【0115】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、機能障害性創傷治癒を低下させるか又は阻害することによる、より好ましくはNOTCH2、KCNMA1、CXCL1、ITGB3、PLAU、CCND1、ZMIZ1、ELK3、YWHAZ、IL11、PLAUR、LOX、CTGF、及びTGFB2からなる群から選択される、さらにより好ましくはTGFB2、NOTCH2、PLAU、YWHAZ、及びPLAURから、最も好ましくはNOTCH2、PLAU、YWHAZ、及び任意選択でPLAURから選択される、少なくとも1つの遺伝子と関連する機能障害性創傷治癒を低下させるか又は阻害することによる、がんの処置、防止、遅延、軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

【0116】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、免疫活性化、好ましくはがんに対する免疫応答と関連する免疫活性化を増加させるか又は促進することによる、より好ましくはNOTCH2、LAT2、CRKL、LRRC8A、YWHAZ、PIK3R1、IRF1、TGFB2、IL11、UNG、CDK6、及びHPRT1からなる群から選択される、さらにより好ましくはCRKL、TGFB2、NOTCH2、YWHAZ、及びCDK6から、最も好ましくはNOTCH2、YWHAZ、及びCDK6から選択される、少なくとも1つの遺伝子と関連する免疫活性化を増加させるか又は促進することによる、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。遺伝子の発現又は活性は、本発明による使用のための組成物によって又は本発明による使用のためのmiRNAによって低減されるのが好ましい。

【0117】

本発明は、本発明による使用のためのmiRNAで、又は本発明による使用のための組成物で処置した対象から得られたT細胞も提供する。このようなT細胞は、本明細書の他の箇所に記載したがんの処置において使用するためのものであり得る。その使用において、T細胞は、本発明による使用のためのmiRNAで又は本発明による使用のための組成物で処置した対象から前もって得られることが好ましい。T細胞は、ヒト対象に由来することが好ましい。ワクチンとして、又はがんの再発若しくは転移を防止するのに使用するためのものであることが好ましい。

【0118】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、CDK6、EIF4B、ETS1、IL17RD、MCL1、MAPK8、NOTCH2、NT5E、PLAU、PLAUR、TNFRSF21、及びYWHAZからなる群から選択される、より好ましくはNOTCH2、NT5E、PLAU、PLAUR、及びYWHAZから選択される、少なくとも1つの遺伝子と関連するがんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。

【0119】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、CDK4、CDK6、CRKL、NT5E、HMGB1、IL17RD、KRAS、KIT、HDAC3、RTK2、TGFB2、TNFRSF21、PLAU

、NOTCH1、NOTCH2、及びYAP1からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連するがんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。これらの遺伝子は、抗腫瘍免疫における関与が知られている。

【0120】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、ETS1、YWHAZ、MPP2、PLAU、CDK4、CDK6、EIF4B、RAD51、CCNA2、STMN1、及びDCAF7からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子と関連するがんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものである。これらの遺伝子は、細胞周期の調節に関与する。

【0121】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がんの処置、防止、遅延、又は軽快において使用するためのものであり、好ましいがんは、結腸癌などの結腸がん、肺癌などの肺がん、黒色腫、細網肉腫などのリンパ腫、膵腺癌などの膵臓がん、肝細胞癌又は肝細胞腫などの肝臓がん、乳癌などの乳がん、前立腺がん、腎腺癌などの腎臓がん、腺癌又は結腸、肺、肝臓、膵臓、腎臓、若しくは乳癌などの癌腫、及び膵腺癌又は腎腺癌などの腺癌からなる群から選択されるがんである。より好ましいがんは、結腸癌などの結腸がん、肺癌などの肺がん、黒色腫、細網肉腫などのリンパ腫、膵腺癌などの膵臓がん、肝細胞癌などの肝臓がん、乳癌などの乳がん、前立腺がん、腺癌又は結腸、肺、肝臓、膵臓、若しくは乳癌などの癌腫、及び膵腺癌などの腺癌からなる群から選択されるがんである。さらにより好ましいがんは、結腸癌などの結腸がん、肺癌などの肺がん、黒色腫、細網肉腫などのリンパ腫、及び結腸、肺などの癌腫からなる群から選択されるがんである。

【0122】

さらに好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNAは、がんの処置において使用するためのものであり、組成物は、ソラフェニブなどのさらなる化学療法剤と組み合わされる。これは、以降で、本発明による組合せと称される。本発明による組合せは、本発明による使用のための組成物として、上記のように、使用するためのものであることが好ましい。

【0123】

本発明による組合せは、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAを含む、及びがんの処置に好適なキナーゼ阻害剤薬物などの化学療法剤を含む組合せ、例えば、本発明による使用のための組成物を含む、及びソラフェニブを含む、又は、例えば、本発明による使用のためのmiRNAを含む及びソラフェニブを含む組合せなどである。

【0124】

好適な化学療法剤は、ソラフェニブなどのキナーゼ阻害剤薬物又はBRAF阻害剤又はMEK阻害剤又はRNR阻害剤又はAURKB阻害剤である。好ましいBRAF阻害剤は、ベムラフェニブ及び／又はダブラフェニブである。好ましくはMEK阻害剤は、トラメチニブ及び／又はセルメチニブである。好ましいRNR阻害剤は、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、clofarabineクロファラビン及びトリアピンからなる群から選択される。

【0125】

BRAF阻害剤は、BRAF遺伝子の変異形態をコードする、BRAFタンパク質を特異的に阻害する化合物である。BRAF遺伝子のいくつかの変異は、黒色腫を引き起こすことが知られており、BRAFタンパク質の変異形態を阻害する特異的化合物が開発されてきた。BRAF阻害剤は、当技術分野で公知であり、これらに限定されないが、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、GDC-0879、PLX-4720、ソラフェニブ、SB590885、PLX4720、XL281及びRAF265を含む。BRAF阻害剤は、例えば、Wong K. K. らに記載されている。1つのBRAF阻害剤は、本発明による組合せにおいて他のBRAF阻害剤と一緒に使用され

10

20

30

40

50

てもよい。本発明で使用される好ましいB-r a f阻害剤は、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ又はベムラフェニブとダブラフェニブの混合物である。ベムラフェニブは、R G 7 2 0 4又はN- (3- { [5- (4-クロロフェニル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] カルボニル} -2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン-1-スルホンアミドとしても知られており、Z e l b o r a fとして市販されている。ダブラフェニブは、N- {3- [5- (2-アミノピリミジン-4-イル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドとしても知られている。

【0126】

M E K阻害剤は、M E Kタンパク質を特異的に阻害する化合物である。いくつかのM E K阻害剤は、当技術分野で公知であり、これらに限定されないが、トラメチニブ (G S K 1 1 2 0 2 1 2)、セルメチニブ (A Z D-6 2 4 4)、X L 5 1 8、C I-1 0 4 0、P D 0 3 5 9 0 1を含む。トラメチニブは、N- (3- (3-シクロプロピル-5- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-1 (2 H) -イル) フェニル) アセトアミドとしても公知である。セルメチニブは、6- (4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ) -7-フルオロ-N- (2-ヒドロキシエトキシ) -3-メチル-3 Hベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミドとしても公知である。M E K阻害剤は、例えば、W o n g, K. K. (P M I D: 1 9 1 4 9 6 8 6) に記載されている。1つのM E K阻害剤は、本発明による組合せにおいて、他のM E K阻害剤と一緒に使用されてもよい。いくつかのM E K阻害剤は、いくつかの別個のM E K阻害剤と同義である。本発明において使用される好ましいM E K阻害剤は、トラメチニブ及び／又はセルメチニブである。

【0127】

R N R及び／又はA U R K B阻害剤は、R N A及び／又はA U R K Bタンパク質を特異的に阻害する化合物である。R N Rは、リボヌクレオチド還元酵素 (R N R) であり、それ自体、リボヌクレオシドニリン酸 (N D P) のデオキシリボヌクレオシドニリン酸 (d N D P) へのd e n o v o変換を担う唯一の酵素である (Z h o uら 2 0 1 3年)。R N Rは、細胞内のd N T P供給の重要な調節因子である。均衡なd N T Pプールの維持は、D N A合成及び修復のための基質における不均衡の結果に変異誘発及び細胞死が含まれるため、基礎的な細胞機能である。ヒトR N Rは、酵素調節因子に対する触媒部位と2つの結合部位を含有するサブユニット (R R M 1) 及び触媒に必要な安定したチロシルラジカルを生じる二核鉄補因子 (b i n u c l e a r i r o n c o f a c t o r) を有するbサブユニット (R R M 2) から構成される。R N Rの阻害剤は、R R M 1及び／又はR R M 2を阻害し得る。好ましいR N R阻害剤は、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、c l o l a r クロファラビン及びトリアピンからなる群から選択される。

【0128】

A U R K B (A u r o r a Bキナーゼ) は、セントロメアへの紡錘体の付着において機能するタンパク質である。有糸分裂及び減数分裂の間の染色体分離は、キナーゼとホスファターゼによって調節される。A u r o r aキナーゼは、染色体移動及び分離の間の微小管に関連する。がん細胞では、これらの酵素の過剰発現が、がんのホールマークである異数体細胞を作成する、遺伝情報の不均一な分布をもたらす。

【0129】

化学療法剤は、本明細書で定義される抗がん作用を誘導又は促進することができる薬物である。好ましい化学療法剤は、キナーゼ阻害剤又はR N R阻害剤又はA U R K B阻害剤である。このような阻害剤の例は、R N R及び／又はA U R K Bタンパク質を特異的に阻害する化合物である。R N R及び／又はA U R K Bタンパク質を阻害する治療用化合物の能力を評価するために、リードアウトとしてR N R (R R M 1及び／又はR R M 2) 又はA U R K Bタンパク質を用いるウエスタンブロッティングを実施することができる。細胞を6ウェルプレートにプレーティングし、0. 0 1、0. 1及び1 u Mの前記化合物で7

2時間処置した。処置後、R I P A溶解緩衝液としての溶解緩衝液中に細胞をスクレープする。等量のタンパク質抽出物を10%のSDS PAGEを使用することによって分離し、次いで、ポリフッ化ビニリデンの膜に移した。0.1%のTween 20と5%の無脂肪乳を含有するTris緩衝生理食塩水中で1時間ブロッキングした後、RNR（すなわち、RRM1及び／又はRRM2）及び／又はAURKB一次抗体、続いて、フィルム上での化学蛍光検出のための西洋ワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートされた二次抗体で膜をプローブした。チューブリンをローディング対照として使用する。使用される好ましいRRM2抗体は、Santa Cruz（製品番号 sc-10846）に由来し、及び／又は好ましいAURKB抗体は、Cell Signalling（製品番号 3094）に由来する。前記RNR及び／又はAURKB阻害剤の治療能力の評価は、ノーザンブロットを行うことによって又はPCRによってRNAレベルでも評価することができる。

10

【0130】

本発明による好ましい組合せは：

i) 本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNA、並びに

ii)

a. VEGF受容体阻害剤などの受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、アキシニブ、セジラニブ、レンパチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、チボザニブ、トセラニブ、又はバンデタニブ、好ましくはスニチニブ、ソラフェニブ、又はパゾパニブ、より好ましくはソラフェニブ；

20

b. プラチナ系細胞周期非特異的抗腫瘍剤、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、又はサトラプラチン、好ましくはシスプラチン又はカルボプラチン又はオキサリプラチン；

c. タキサン、例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはパクリタキセル又はドセタキセル、より好ましくはパクリタキセル又はドセタキセル；

d. ピリミジン系抗代謝薬、例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、又はデシタビン、好ましくはフルオロウラシル又はゲムシタビン又はカペシタビン；

30

e. ビンカアルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、又はビノレルビン、好ましくはビノレルビン又はビンブラスチン；

f. 葉酸抗代謝薬、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、プラトレキサート、又はラルチトレキセド、好ましくはペメトレキセド又はメトトレキサート；

g. アントラサイクリン、例えば、アクラルピシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、アムルピシン、ピラルピシン、バルルピシン、又はゾルピシン、好ましくはドキシソルピシン；

h. 非古典的細胞周期非特異的抗腫瘍剤、例えば、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、又はピポプロマン、好ましくはダカルバジン又はテモゾロミド；

40

i. タキサン、例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、又はテセタキセル、好ましくはパクリタキセル、例えば、アルブミン結合パクリタキセル；

j. トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、カンプトテシン、コシテカン、ベロテカン、ジマテカン、エキサテカン、イリノテカン、ラルトテカン、シラテカン、トポテカン、ルビテカン、好ましくはイリノテカン；

k. トリフルリジン又はチピラシル、又はトリフルリジンとチピラシルの組合せ；

l. インターカレート架橋剤、例えば、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、プリカマイシン、好ましくはブレオマイシン又はマイトマイシン；

50

m. アントラセンジオン、例えば、ミトキサントロン又はピクサントロン、好ましくはミトキサントロン；及び

n. アルキル化抗腫瘍剤、例えば、エストロゲン系アルキル化抗腫瘍剤、例えば、アレストラムスチン、アトリムスチン、シテストロールアセテート、エストラジオールマスタード、エストラムスチン、エストロムスチン、スチルボスタット；又はフェネストロール、好ましくはエストラムスチン

からなる群から選択される、少なくとも1つの化学療法剤を含む。

【0131】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、がんの処置において使用するためのものであり、組成物は、がん細胞への免疫応答を増加させる。これは、免疫応答が存在しない場合に、免疫応答が開始することを意味し得る。

【0132】

免疫応答を増加させるためにより好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、サイトカイン、例えば、IL-2を活性化する免疫系の生成を増加させるためのものである。好ましくは、サイトカイン産生は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で増加され、FACSによって検出されるのが好ましい。サイトカインを活性化する免疫系を、処置の1週間後に、三重陰性乳がん(TNBC)に関する4T1マウスモデルで増加させる。サイトカインの増加により、がんの免疫抑制の上昇が導かれ、そうでなければ免疫抑制に感受性ではないがんの免疫抑制又は部分的免疫抑制がもたらされ得る。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、T細胞の機能を増大させる、例えば、IFN γ 及びIL-2の産生を増加させるためのものである。

【0133】

免疫応答を増加させるためのより好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、調節性T細胞集団を減少させるためのものである。調節性T細胞(Treg)は、免疫抑制調節性T細胞であり、Tregを減少させることは、がんに対する免疫応答を増加させる。好ましくは、Tregは、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で減少する。Tregの減少は、FOXP3又はLAG3の決定によって決定することができる。この効果は、上記のように、サイトカイン産生の増加と並行することが好ましい。

【0134】

CD8+エフェクターT細胞の動員は、処置の2週間後に、三重陰性乳がん(TNBC)に関する4T1マウスモデルで増加し、T細胞の機能が誘導される一方、Treg集団は減少する。したがって、免疫応答を増加させるための好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、T細胞の出現頻度を増加させるためのものである。好ましくは、このような増加は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合である。このような増加は、CD8を測定することによって決定することができる。免疫応答を増加させるための好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、T細胞の機能を誘導させるため、好ましくは、IFN γ 産生を誘導することによってT細胞の機能を誘導するためのものである。最も好ましくは、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、T細胞の出現頻度を増加させ、好ましくは同時に調節性T細胞集団を減少させながら、同時にT細胞の機能を誘導するためのものである。Tregが減少し、CD8+エフェクターT細胞が増加した腫瘍は、「ホット」腫瘍と称され、免疫抑制された微小環境を有さない腫瘍である。逆に、免疫抑制された微小環境にお

10

20

30

40

50

ける腫瘍は、「コールド」腫瘍と称される。

【0135】

さらに、本発明による組成物は、ENTPD1 (CD39) 又はTIM-3などの免疫抑制標的遺伝子の発現を低減することができる。このような低減は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合であることが好ましい。TIM-3又はENTPD1発現は、qPCRによって決定することができる。ENTPD1は、トリホスホ及びジホスホヌクレオシドの γ -及び β -ホスフェート残基のモノホスホヌクレオシド誘導体への加水分解を触媒するエクトヌクレオチダーゼである。これは、多量のアデノシンの生成によって免疫抑制の役割を有する。ENTPD1発現の低減は、腫瘍細胞への免疫応答を増加させる。TIM-3は、A型肝炎ウイルス細胞受容体2 (HAVCR2) としても知られており、免疫抑制マーカーとして作用する阻害性受容体である、免疫チェックポイントである。TIM-3は、活性化CD8+T細胞上で主に発現され、マクロファージの活性化を抑制する。TIM-3発現の低減は、腫瘍細胞への免疫応答を増加させる。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAは、ENTPD1の若しくはTIM-3の発現を低減するためのものであるか又はENTPD1及びTIM-3の発現を低減するためのものである。

10

【0136】

免疫系に関する本発明による組成物及び本発明による使用のためのmiRNAのプラスの効果は、それが、腫瘍細胞及びがん細胞に関するため、新たな腫瘍の成長を防止するか、転移を防止するか、又は例えば、手術によって、サイズで除去された腫瘍の成長を低減するのに好適である、本発明をもたらす。例えば、本発明による使用のための組成物による処置によって、手術によって切除された腫瘍の再成長が低減され、このような腫瘍の転移が低減され、罹患した対象の生存が増加する。転移が由来する腫瘍は、原発腫瘍と称される。さらに、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのmiRNAで処置された特定の腫瘍型を有する対象は、既に処置されたのと同じ型の新たな腫瘍細胞を再度負荷した場合に、腫瘍取込みの制限を示す。腫瘍取込みの制限後に、腫瘍は完全に退縮する。異なる腫瘍型を負荷した場合、腫瘍を完全に取り込むが、次に、完全に退縮もする。

20

【0137】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による組成物及び本発明による使用のためのmiRNAは、がん又は転移性がんを防止する、低減する、又は遅延させるための医薬品として使用するためのものである。この文脈では、好ましいがんは、乳がん、癌腫、及び肝臓がん、より好ましくは乳がん及び肝臓がんである。

30

【0138】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による組成物及び本発明による使用のためのmiRNAは、がんワクチンとして使用するためのものであり、好ましくは、がんの防止又は処置のためのがんワクチンとして使用するためのものである。このようなワクチンは、好ましくは、原発腫瘍の再成長又は再発を防止又は低減するためのものである。好ましくは、再成長は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で低減される。別の使用では、このようなワクチンは、好ましくは、転移性がんを低減又は処置するためのものである。好ましくは、転移性がんは、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で低減され、或いはがん細胞の運動能は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で低減される。この文脈では、好ましいがんは、乳がん、癌腫、及び肝臓がん、より好ましくは乳がん及び肝臓がんである。

40

【0139】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による組成物及び本発明による使用のため

50

の *miRNA* は、医薬として使用するためのものであり、医薬は、転移性がんの防止、低減、又は処置のためのものであり、好ましくは、原発腫瘍は、手術によって切除されているか又は退縮しており、より好ましくは、原発腫瘍は、手術によって切除されている。好ましくは、転移性がんは、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で低減される。この文脈では、好ましいがんは、乳がん、癌腫、及び肝臓がん、より好ましくは乳がん及び肝臓がんである。

【0140】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による組成物及び本発明による使用のための *miRNA* は、医薬として使用するためのものであり、医薬は、手術による切除後に、がんの再成長又は再発の防止、低減、又は処置のためのものである。好ましくは、再成長又は再発は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で低減される。この文脈では、好ましいがんは、乳がん、癌腫、及び肝臓がん、より好ましくは乳がん及び肝臓がんである。

【0141】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による組成物及び本発明による使用のための *miRNA* は、医薬として使用するためのものであり、医薬は、前記がんが退縮したか又は処置に成功した後の、がんの再成長又は再発の防止、低減、又は処置のためのものである。好ましくは、再成長又は再発は、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合で低減される。この文脈では、好ましいがんは、乳がん、癌腫、及び肝臓がん、より好ましくは乳がん及び肝臓がんである。

【0142】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のための *miRNA* は、腫瘍細胞の増殖を阻害するためのものである。本発明による組成物は、K-RAS及びMCL1の発現を低減し、腫瘍細胞の増殖の低減をもたらすことができる。K-RAS、K-ras、K-i-rasとしても知られているK-RASは、当技術分野で公知の癌原遺伝子である。MCL1は、誘導性骨髄性白血病細胞分化タンパク質Mcl-1としても公知である。これは、アポトーシスを阻害することによって、がん細胞の生存を促進し得る。K-RASとMCL1は両方とも、がん細胞の増殖を促進する。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のための *miRNA* は、K-RASの若しくはMCL1の発現を低減するためのものであるか又はK-RAS及びMCL1の発現を低減するためのものである。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のための *miRNA* は、K-RAS及びMCL1及びENTPD1及びTIM-3の発現を低減するためのものである。

【0143】

増殖の阻害は、アポトーシスの誘導によることが好ましい。本発明による組成物は、カスパーゼの活性化及びPARP切断によるPARPの不活性化によって、がん細胞のアポトーシスを誘導する。好ましいカスパーゼの活性化は、カスパーゼ3/7の活性化である。PARPは、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼとしても公知であり、プログラム細胞死に関与するタンパク質のファミリーを指す。これは、カスパーゼ3によって及びカスパーゼ7によって、*in vivo*で切断され、アポトーシスを誘発する。PARPの切断は、プロッティング技法によって決定することができ、カスパーゼの活性化は、プロッティングによりPARPの切断を決定することによって、又はqPCRによってアッセイすることができる。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のための *miRNA* は、がん細胞においてアポトーシスを誘導するためのものである。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のための *miRNA* はカスパーゼ3及びカスパーゼ7を活性化するためのものである。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のための

m i R N A は、P A R P を不活性化するためのものである。好ましくは、P A R P は、1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 % 若しくは75 %、又はそれより高い割合で不活性化される。P A R P の不活性化は、プロッティング技法によってモニタリングし、未切断酵素のより小さい断片を検出することができる。好ましくは、カスパーゼの活性は、1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 % 若しくは75 %、又はそれより高い割合で増加する。

【0144】

さらなる好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのm i R N A は、K - R A S、M C L 1、E N T P D 1、T I M - 3、c - K i t、C y c l i n D 1、及びC D 7 3 からなる群から選択される遺伝子のうちの少なくとも1つの発現を低減するためのものである。c - K i t は、チロシンタンパク質キナーゼキット又はC D 1 1 7 としても知られている癌原遺伝子であり、受容体チロシンキナーゼタンパク質をコードする。サイクリンD 1 の過剰発現は、早期のがん発症及び腫瘍進行と相関する。C D 7 3 は、5' - ヌクレオチダーゼ (5' - N T) として、及びエクトー5' - ヌクレオチダーゼとしても公知である。C D 7 3 によってコードされる酵素は、エクトー5 - プライム - ヌクレオチダーゼ (5 - プライム - リボヌクレオチドホスホヒドロラーゼ; E C 3. 1. 3. 5) であり、中性p H で、プリン5 - プライムモノヌクレオチドのヌクレオシドへの変換を触媒し、好ましい基質はA M P である。このような遺伝子の発現は、1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 % 若しくは75 %、又はそれより高い割合で低減されるのが好ましく、例えば、q P C R 技法によって決定することができる。

【0145】

好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのm i R N A は、アデノシンA 2 A 受容体経路を調節するためのものである。A D O R A 2 A としても知られているアデノシンA 2 A 受容体は、免疫細胞を抑制することができるアデノシン受容体である。上記のように、C D 7 3 の及び／又はE N T P D 1 の発現を低減する際の、本発明による組成物の活性は、A 2 A 受容体経路を妨害し、免疫抑制を低減する。これは、免疫監視を回避する腫瘍細胞の能力が低減されるため、抗腫瘍効果をもたらす。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのm i R N A は、免疫監視に対する腫瘍細胞の感受性を増加させるためのものである。このような増加は、1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 % 若しくは75 %、又はそれより高い割合の腫瘍体積の低減をもたらすのが好ましい。より好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物又は本発明による使用のためのm i R N A は、C D 8 + エフェクターT 細胞の動員を増加させながら、好ましくは、L A G 3 の若しくはF o x P 3 の、又は両方の発現を低減することなどによって、T r e g を減少させながら、免疫監視に対する腫瘍細胞の感受性を増加させるためのものである。免疫監視に対して増加した感受性は、腫瘍体積の低減をもたらすことが好ましい。

【0146】

本発明者らは、m i R N A - 1 9 3 a が、いくつかの経路及び遺伝子をモジュレートすることを見出した。m i R N A - 1 9 3 a のこの活性は、これらの経路又は遺伝子と関連する状態を処置するために使用することができる。したがって、好ましい実施形態では、本発明による使用のためのm i R N A - 1 9 3 a 又はそのソースであって、m i R N A - 1 9 3 a が、R P S 6 K B 2、K R A S、P D G F R B、S O S 2、T G F B R 3、C A S P 9、I N P P L 1、P I K 3 R 1、P T K 2、C B L、P D P K 1、C C N D 1、B C A R 1、M A G I 3、M D M 2、Y W H A Z、及びM C L 1 からなる群から選択される、好ましくは、R P S 6 K B 2、K R A S、P D G F R B、C A S P 9、I N P P L 1、P I K 3 R 1、P T K 2、C B L、P D P K 1、C C N D 1、B C A R 1、M A G I 3、M D M 2、Y W H A Z、M C L 1 からなる群から選択される、より好ましくは、P D P K

1又はINPPL1から選択される、遺伝子の発現をモジュレートする、miRNA-193a又はそのソースが提供される。このモジュレーションは、下方調節であることが好ましい。好ましい実施形態では、PDPK1は、miRNAによってモジュレートされ、好ましくは下方調節される。好ましい実施形態では、INPPL1は、miRNAによってモジュレートされ、好ましくは下方調節される。

【0147】

モジュレーションは、本明細書の他の箇所で定義される。上方調節は、転写、mRNAの産生、翻訳、遺伝子産物の産生、及び／又は遺伝子産物の活性の増加を指すことができる、発現の増加を指す。下方調節は、転写、mRNAの産生、翻訳、遺伝子産物の産生、及び／又は遺伝子産物の活性の低下を指すことができる、発現の低下を指す。好ましくは、上方調節と下方調節は、mRNAの産物の転写を指す。他の好ましい実施形態では、上方調節と下方調節は、遺伝子産物の活性を指す。上方調節と下方調節は、それ以外は同一の条件下で培養された場合、好ましくは、健康な細胞など、又は未処置の細胞などの参照と比較される。例えば、miRNA-193aが細胞内でINPPL1の下方調節に使用される場合、その後、miRNA-193aは、好ましくは、miRNA-193aと接触していない細胞（同種の）と比較して、その細胞内でのINPPL1発現を低下させる。発現の変化は、好ましくは少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99、100、125、150、200、250%又はそれより高い割合、より好ましくは少なくとも50%又はそれより高い割合、さらにより好ましくは少なくとも100%又はそれより高い割合であることが好ましい。下方調節の場合には、任意選択で、下方調節後にはいかなる検出可能な発現も存在しない。

【0148】

本発明は、本明細書に記載されたmiRNA-193a分子、isomiR、模倣体、若しくはそのソース、又はPTENアゴニストとして使用するためなど、PTEN欠損に関連する状態を処置する際の使用のためのmiRNA-193aを提供し、ここで、miRNA-193a分子、isomiR、模倣体、又はそのソースは、STAT3、TME M2、PEG10、GCC2、RFX5、CPEB2、UNKL、RNF44、PGM2 L1、NACC2、TDG、IFT81、CAMK2N1、BDNF、KANK1、CPS1、HDHD1、THBD、SEMA4G、SAMD4A、RP11-438N16.1、C2orf69、TPRG1L、CHIC1、HOXC13、DYRK1B、RAS A2、CELSR3、ADM、KLHDC3、ABCC5、PNKD、MOK、PBXI P1、NUAK2、CLDN2、PHLPP2、CPOX、ZNF76、MBLAC2、VTN、CDH1、RMND5A、SCML1、LMBR1L、TGFB R2、ENTP D7、LZTFL1、C7orf60、ZNF558、CTNNBIP1、SNN、IFT 140、RALGAPA1、WIP1、C8orf58、PDCD4、RPL26、HOXA10、RP11-443N24.1、EIF4EBP2、RECK、ZNF61 4、HBP1、PRICKLE4、WDR25、DNMT3B、GNAZ、PER2、L MLN、SARM1、C17orf97、AC011841.1、CCNG1、ANKR D46、SYNGR3、TPPP3、KIAA0513、UBE2Q2P6、FAM22 7A、NEK11、KLHDC7A、ARID3A、CROT、PER1、F3、FAM 217B、AK7、FRAT2、FOS、STX1B、APH1B、FER1L4、SAMD15、C3orf67、SKIDA1、SESN3、CTD-2366F13.1、SESN1、PADI1、C9orf9、ZBTB3、CCAT1、LATS2、RP1 1-553L6.5、JHDM1D-AS1、ZNF438、CEBPD、CTB-17 1A8.1、TEF、CYP1A1、LIN28B、DPY19L1P1、ZNF138、LINCO0886、KLF9、LRRIQ1、LRRC46、C5orf55、YOD1、RP11-339B21.14、RP11-504P24.8、ZNF77、GABPB1、SLC25A42、NPR1、LIPT1、TMEM91、ROPN1L、VIL1、TJP3、SDCBP2-AS1、CLEC2B、RPS6KL1、LRRC6

、DFNB59、USH1G、GPR157、C7orf63、CTD-3065J16
、9、MIR210HG、ADRB1、GXYLT2、SLC2A3、WDR65、TS
NAXIP1、ATP2A1、PHYHIP、OSCP1、C12orf55、RP11
-706015.7、RGS9BP、MSH5、RP11-498C9.12、LRRC
29、MPZL3、TTC40、RP11-195F19.9、R3HDMML、4334
7、SNORA5C、RP11-214N9.1、COL6A3、MAOB、RP11-
86H7.7、KCNJ16、DHRS9、ALOX5AP、ISM2、LYPD3、N
PHS1、DBNDD2、GLT8D2、SELPLG、RP11-263K19.6、
RP13-131K19.2、SERPINA5、TCP10L、AC018816.3
、RP11-318A15.2、ZMYND10、RP11-576C2.1、GPR1
32、CTD-2292M16.8、HOXD11、CDH16、CCDC148、ZN
F404、ZMIZ1-AS1、RP13-631K18.3、FAR2P1、C10o
rf107、RP1-121G13.3、RP5-1157M23.2、C2orf62
、CSPG4P8、RP11-108K14.4、EEF1DP2、RP11-12A2
0.7、PSG1、ARMC12、CDH8、RP11-309L24.9、ALS2C
R12、POU5F1P3、DNM1P35、TAF7L、RAPSN、RFPL3S、
RNF223、AURKC、TRBV20OR9-2、C6orf165、RP11-6
99L21.1、CXorf58、DNAAF1、RP11-167N4.2、XAGE
1B、TMEM88、TMEM229B、COL5A1、RRM2、MAZ、LTV1、
KLHDC3、RNF44、C9orf69、LMNB1、GRPEL2、DICER1
、ZMYND19、ERGIC2、H2AFX、LATS2、SLC35E1、MORC
2、PUS7、DDX19A、C2orf69、WDR37、RFC4、TMUB1、G
SG2、CTXN1、CPA4、FBXO10、EIF4EBP2、EIF5A2、GM
NN、HDHD1、E2F8、ARID3A、MZFI、SPATA33、GNB1L、
C6orf120、CEBPD、TMC7、ZNR2F2、MAPK15、INTU、AS
B13、ZNF107、SCML2、LMLN、AK4、ZNF367、HIC2、SK
P2、DPF1、KPNA5、KRT10、ZNF724P、C14orf79、CIP
C、C17orf97、SUV420H2、AC012146.7、SCAI、SFXN
5、TOR2A、LHPP、ZNF680、RP11-296I10.6、CDK5R1
、LINC00116、CDC25A、TTLL7、FAM227A、RP11-313
J2.1、NKIRAS1、EIF4A1、KIF17、FER1L4、HMGA2、B
OP1、THRB、FAM86B1、NRARP、KIAA1407、CTD-2583
A14.11、GPR157、C17orf89、EPB41L4B、SLC2A3、Z
NF257、RP11-263K19.4、ZNF487、ZNF846、RP11-3
05E6.4、DYN2LI1、NEURL2、MORN1、DUSP2、PBX4、
NCALD、ZNF2、YOD1、AC006115.3、RP4-717I23.3、
RP4-635E18.8、RP11-384K6.2、RP11-242D8.1、C
20orf24、RORA、C4orf48、NKX2-5、IRAK1BP1、ZNF
695、RP4-758J24.5、GPR75、DENND2C、NR6A1、MIR
210HG、AC005224.2、LIPE、NPIPA1、GPS2、LPAR2、
AOC3、HS6ST1P1、HOXC-AS2、NIM1K、MRPL45P2、RP
11-254B13.1、RP11-524H19.2、PDF、DTX2P1、TAS
2R14、CBWD3、ZNF19、FGF14-AS2、CTC-251D13.1、
NKD2、TTC18、AC007551.3、SNAP91、IPO4、C9orf1
63、FSIP1、CTC-546K23.1、DRP2、AP006216.11、R
ND1、CTC-462L7.1、RP11-517B11.2、BAIAP3、RMR
P、RP11-795F19.5、DIO2、RP11-69E11.4、RP1-63
G5.5、SCNN1A、PCDH17、ZNF595、EFCAB6、SENP3-E
IF4A1、ZEB2-AS1、C5orf66、LRGUK、AP001468.1、
RP5-940J5.6、SLCO5A1、CATSPER3、COL5A2、SLC6

10

20

30

40

50

A6、RHOB、GOLGA4、DCAF6、CPS1、TRIML2、RFX5、LATS2、CDKN1A、POMT2、DCAF4、HMOX1、SUCCO、OPN3、MNT、DICER1、PDCD4、ATXN7L3B、C9orf69、YOD1、CLIP4、KDM5B、TSPYL2、RABL5、CASP7、ELOVL4、C3orf49、THNSL1、TCTN2、CYBRD1、WDR19、UBXN11、TIGD1、ZNF33B、FBXW9、SPATA2、SNN、CCDC113、LZTFL1、DYNLL1-AS1、AMDHD1、TLDC1、FRAT2、CALCOCO1、PIK3R3、CROT、IFT81、PLD1、IFT140、LINC01139、EXOC6B、HOXC13、BTG2、RABL2A、GABPB1、SOX6、H
 DHD1、TPPP、NDRG4、TRANK1、NPHP1、ZNF287、C6orf120、ODF2L、TEF、LMBR1L、APH1B、AC006273.5、SESN3、YPEL5、ANKRD46、CCNG2、DUSP18、ABCA1、FAM229A、MXD4、MPZL3、SUV420H2、RNF44、HIST1H2A
 C、LDHD、IQCG、RP11-280G9.1、RP11-356J5.12、SLC15A5、ZNF354C、CTD-2270L9.4、USP49、RAB36、GRK5、CTXN1、RP11-420G6.4、DYNC2LI1、TTC30A、ARL17B、DNAJB5、CREBRF、RP11-115D19.1、AP001
 372.2、LINC01021、DENND2C、CHIC1、ZBTB3、THRB、BBS12、SPEF2、RBKS、ZNF385A、AKAP6、RAD51-AS
 1、RPS17、LINC00319、SRP14-AS1、SAMD15、DNAJC
 3-AS1、RIBC1、NEK10、FBXO10、RP4-717I23.3、RP
 11-108K14.4、RP11-253M7.1、FAM227A、HIST1H2
 BC、KLF9、CPEB3、RP11-545E17.3、CASC2、PIH1D2、C17orf97、SLC2A3、NME5、C7orf63、SEC31B、HIS
 T1H4H、LMLN、SLC46A3、KLHDC9、OSCP1、C9orf9、Z
 NF599、C2orf70、C4orf48、ZNF606、HOGA1、FGGY、MDH1B、LRRC46、RP11-235E17.6、FAM160A1、RP11
 -299G20.2、HLA-DMA、RP11-144N1.1、HBP1、LINC
 00668、LRRC48、KCNH3、ZNF347、RGCC、YPEL2、RP1
 1-504P24.2、AC016700.5、CFHR3、RP11-175K6.1
 、AL773604.8、RN7SKP97、CPT1C、CDS1、ZNF876P、RP11-43F13.3、RP11-315O6.1、RPL9P8、FANK1、R
 P5-1092A3.4、RP4-740C4.6、HYDIN、PTCHD4、SLC
 9A9、HIC1、C5、CCDC30、LRRIQ1、CETN4P、KLHDC1、STK32A、CCDC146、RBM44、CTB-51J22.1、RSPH1、F
 BXO15、RP11-159N11.4、AK8、RP11-467H10.1、CT
 C-203F4.2、PIK3IP1、RP11-465N4.4、TLL2、ZNF4
 10、RP11-526A4.1、KIAA2022、RP11-417E7.1、RP
 11-290L1.2、PRKXP1、ZMYND10、THBS4、CCL26、EN
 O4、RN7SL441P、RP11-1000B6.5、CDKL2、TPRXL、A
 C007551.3、WDR63、RP5-940J5.6、ARMC3、MT-CO3
 、DPP9、NCAPD2、CLPTM1、KPNA2、TMEM245、ACSL4、RNF4、ASNA1、MINK1、PON2、RACGAP1、TMEM194A、E
 LK4、CEP192、ABCA1、TGFB2、SRPR、HBP1、PNKD、T
 NFRSF10B、TRIM71、NRBP1、TRMT61A、ENTPD7、WDR
 90、KPNA5、ZNF542、C1orf109、M6PR、TSEN2、PHF1
 、LRRC14、MVK、PIGW、CASP7、ZNF680、TBC1D17、LI
 N28B、MRPL24、GNS、NR6A1、CTXN1、C2CD2、GOLGA1
 、TPRG1L、NHLRC3、NAB2、YOD1、API5P1、CREBL2、G
 ABPB1、KLHL17、RAB23、DYNC2LI1、BRMS1L、ATP8B

1、FAM206A、ZNF837、POLD3、ZNF470、ZNF138、COG
 6
 、UNKL、TCTN2、DCAF6、SPATA2、PIGL、WDR5B、DNAH
 1、ZNF626、SCN1B、CROT、TTC30B、DCAF4、C2orf69
 、RP11-500C11.3、TMEM160、TECPR2、RRAS、CDS1、
 C2orf24、CHIC1、ZNF862、TPGS1、VAMP1、BANF1P
 3、CDK5R1、CHD9、C14orf79、MTND2P28、RPL4P5、T
 EF、KCTD13、SENP8、DNAH5、SFR1、IQCC、NR4A2、PF
 KFB4、DYNLL1-AS1、ZNF808、GREB1L、AC133528.2
 、DNAH6、KCNK1、FDXACB1、RP11-620J15.3、RNF32
 、C17orf82、GPX2、RP11-294O2.2、DUSP19、NIPSN
 AP3B、GNAS-AS1、RP11-66N24.3、C2orf27A、LINC
 01003、ZNF396、GEMIN8P4、RHOH、LINC00476、CDK
 L2、BEGAIN、RP11-566J3.4、RPS17L、RP11-111M2
 2.2、PDLIM3、CPEB1、SPNS1、RP5-890E16.2、SH3R
 F3-AS1、RP11-411B10.4、RP11-254B13.1、CTC-3
 60G5.9、DIO3OS、RP13-766D20.2、FRZB、MIR4519
 、GFRA3、RP11-347C18.3、SOCS2-AS1、AC105760.
 2、RBPMS-AS1、LCA5L、ANKRD20A5P、RP11-336K24
 .12、RP11-37C7.3、IL9RP3、BCO2、RN7SL832P、CT
 D-3203P2.1、C11orf94、RP11-545E17.3、RP3-32
 9A5.8、C3orf18、DDX11-AS1、ALX3、RN7SKP97、SP
 G20OS、CYP2C8、TMEM150C、RP11-417L19.4、RP11
 -152F13.7、RP11-196G11.4、CYP2W1、ATF3、HERP
 UD1、FAM127A、SEMA4B、JUND、TBC1D17、LZTFL1、T
 PRG1L、PNRC1、STX4、PNPLA6、PLXNA3、SYNGR2、SE
 SN3、YPEL2、APH1B、BTG2、SLC39A13、CPEB2、SLC2
 A14、LZTS3、CELSR3、LMBR1L、PPFIA3、C1orf216、
 ARRDC3、PDCD4、ZNF493、SOCS2、MTMR9、ZNF117、P
 CSK1N、MT1M、C9orf69、PHLPP2、SPATA2、CROT、IT
 GB8、NR6A1、ZNF616、MT1F、LMLN、ZNF449、ADCK1、
 TCTN2、DET1、DUSP8、MPP3、DNAJB5、FAM211B、MT1
 X、RABL2B、C17orf107、SPA17、CXCL12、BAIAP2-A
 S1、LINC00847、DYNCL1、CAPN12、DZANK1、THBS
 3、C12orf36、DCAF4、TMEM27、OCA2、ZNF699、RP11
 -284F21.10、C14orf79、MXD4、CCDC176、NRBP2、C
 19orf54、ZFP41、HSD17B3、PCSK4、RP11-235E17.
 6、GPC2、ARMCX1、CTSK、ZNF596、CLIP3、TUBA1A、C
 SPG4P11、RP11-284F21.7、DNAH1、AC005154.6、L
 IN37、RP11-923I11.7、RFTN2、GS1-124K5.11、PC
 DHA4、ANKRD42、CTHRC1、ZNF25、DYRK1B、ATL1、LI
 NC00884、ZNF23、AQPEP、CTC-429P9.5、CARD9、CC
 T6P3、SNORA33、C14orf28、C17orf97、RNA28S5、R
 DH5、SPEF2、CCDC40、NEK10、RP5-1112D6.4、RP11
 -498D10.6、B3GNT9、LINC00886、RNF112、CCDC11
 3、AC079922.3、RP11-522I20.3、ZNF793、TINCR、
 LIN28A、ZNF404、CTD-2540F13.2、MAP3K14-AS1、
 SLC35E2、MST1R、RP11-390F4.6、TTLL3、H1FX-AS
 1、ZIC4、METTL25、PFKP、ZNF490、RBFADN、TSNAXI
 P1、TRIM29、EIF3CL、NEK11、RP11-73K9.2、ALKBH

10

20

30

40

50

6、PHYHIP、ZNF214、HM13-IT1、PRRX1、RPS17、AC074212.5、ARMC3、DNAAF3、RP11-554A11.9、LINC00865、EFCAB13、ZNF701、RP11-552M11.8、PCDHGC4、PNPLA7、SPACA6P、RPS17L、RP11-48B3.4、AC005076.5、AC008174.3、PCDHB6、CCDC81、SH2D4B、CASP16、SRD5A2、RP11-254B13.1、RP11-1105G2.3、CTB-152G17.6、SAMD15、PRKG2、NUGGC、NOXO1、EPS8L1、LINC00086、RP11-1391J7.1、TTC18、MYLK2、ODF3L2、SOCS2-AS1、ASIC3、AC117395.1、ABCA9、ACOT12、ST6GALNAC1、FAM65B、CPNE7、RGS16、RP4-798A10.2、LINC00894、AC012442.6、PRKG1-AS1、CTAGE8、CTD-2015H6.3、CCDC71L、C9orf163、TBC1D3F、CTD-2083E4.4、LINC00176、USP3-AS1、及びNRG3からなる群から選択される、遺伝子の上方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、がんの処置のため、例えば、PTEN欠損のがんの処置のためのものであり、がんは、好ましくは、前記遺伝子の低下したか又は不十分な発現に関連する。これらの遺伝子は、実施例1.2.1において、miRNA-193aによって上方調節されることが判明した。

10

【0149】

より好ましい実施形態では、これは、STAT3、TMEM2、PEG10、GCC2、RFX5、CPEB2、UNKL、RNF44、PGM2L1、NACC2、TDG、IFT81、CAMK2N1、BDNF、KANK1、CPS1、HDHD1、THBD、SEMA4G、SAMD4A、RP11-438N16.1、C2orf69、TPRG1L、CHIC1、HOXC13、DYRK1B、RASA2、CELSR3、ADM、KLHDC3、ABCC5、PNKD、MOK、PBXIP1、NUAK2、CLDN2、PHLPP2、CPOX、ZNF76、MBLAC2、VTN、CDH1、RMND5A、SCML1、LMBR1L、TGFB2、ENTPD7、LZTFL1、C7orf60、ZNF558、CTNNBIP1、SNN、IFT140、RALGAP1、WIPI1、C8orf58、PDCD4、RPL26、HOXA10、RP11-443N24.1、EIF4EBP2、RECK、ZNF614、HBP1、PRICKLE4、WDR25、DNMT3B、GNAZ、PER2、LMLN、SARM1、C17orf97、AC011841.1、CCNG1、ANKRD46、SYNGR3、TPP3、KIAA0513、UBE2Q2P6、FAM227A、NEK11、KLHDC7A、ARID3A、CROT、PER1、F3、FAM217B、AK7、FRAT2、FOS、STX1B、APH1B、FER1L4、SAMD15、C3orf67、SKIDA1、SESN3、CTD-2366F13.1、SESN1、PADI1、C9orf9、ZBTB3、CCAT1、LATS2、RP11-553L6.5、JHDM1D-AS1、ZNF438、CEBPD、CTB-171A8.1、TEF、CYP1A1、LIN28B、DPY19L1P1、ZNF138、LINC00886、KLF9、LRRIQ1、LRRC46、C5orf55、YOD1、RP11-339B21.14、RP11-504P24.8、ZNF77、GABPB1、SLC25A42、NPR1、LIPT1、TMEM91、ROPN1L、VIL1、TJP3、SDCBP2-AS1、CLEC2B、RPS6KL1、LRRC6、DFNB59、USH1G、GPR157、C7orf63、CTD-3065J16.9、MIR210HG、ADR1B1、GXYLT2、SLC2A3、WDR65、TSNAXIP1、ATP2A1、PHYHIP、OSCP1、C12orf55、RP11-706O15.7、RGS9BP、MSH5、RP11-498C9.12、LRRC29、MPZL3、TTC40、RP11-195F19.9、R3HDM1、43347、SNORA5C、RP11-214N9.1、COL6A3、MAOB、RP11-86H7.7、KCNJ16、DHRS9、ALOX5AP、ISM2、LYPD3、NPHS1、DBNDD2、G

20

30

40

50

LT8D2、SELP1G、RP11-263K19.6、RP13-131K19.2、SERPINA5、TCP10L、AC018816.3、RP11-318A15.2、ZMYND10、RP11-576C2.1、GPR132、CTD-2292M16.8、HOXD11、CDH16、CCDC148、ZNF404、ZMIZ1-AS1、RP13-631K18.3、FAR2P1、C10orf107、RP1-121G13.3、RP5-1157M23.2、C2orf62、CSPG4P8、RP11-108K14.4、EEF1DP2、RP11-12A20.7、PSG1、ARMC12、CDH8、RP11-309L24.9、ALS2CR12、POU5F1P3、DNM1P35、TAF7L、RAPSN、RFPL3S、RNF223、AURKC、TRBV20OR9-2、C6orf165、RP11-699L21.1、CXorf58、DNAAF1、RP11-167N4.2、XAGE1B、TMEM88、及びTMEM229Bからなる群から選択される遺伝子の上方調節のためのものであり、さらに好ましくは、これらの遺伝子のすべての上方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肺がんの処置のため、例えば、PTEN欠損の肺がんの処置のためのものであり、肺がんは、好ましくは、前記遺伝子の低下したか又は不十分な発現に関連する。これらの遺伝子は、A549細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって上方調節されることが判明した。

10

【0150】

他のより好ましい実施形態では、これは、COL5A1、RRM2、MAZ、LTV1、KLHDC3、RNF44、C9orf69、LMNB1、GRPEL2、DICER1、ZMYND19、ERGIC2、H2AFX、LATS2、SLC35E1、MORC2、PUS7、DDX19A、C2orf69、WDR37、RFC4、TMUB1、GSG2、CTXN1、CPA4、FBXO10、EIF4EBP2、EIF5A2、GMNN、HDHD1、E2F8、ARID3A、MZF1、SPATA33、GNB1L、C6orf120、CEBPD、TMC7、ZNRFB2、MAPK15、INTU、ASB13、ZNF107、SCML2、LMLN、AK4、ZNF367、HIC2、SKP2、DPF1、KPNA5、KRT10、ZNF724P、C14orf79、CIPC、C17orf97、SUV420H2、AC012146.7、SCAI、SFXN5、TOR2A、LHPP、ZNF680、RP11-296I10.6、CDK5R1、LINC00116、CDC25A、TTLL7、FAM227A、RP11-313J2.1、NKIRAS1、EIF4A1、KIF17、FER1L4、HMGA2、BOP1、THRB、FAM86B1、NRARP、KIAA1407、CTD-2583A14.11、GPR157、C17orf89、EPB41L4B、SLC2A3、ZNF257、RP11-263K19.4、ZNF487、ZNF846、RP11-305E6.4、DYNCL1、NEURL2、MORN1、DUSP2、PBX4、NCALD、ZNF2、YOD1、AC006115.3、RP4-717I23.3、RP4-635E18.8、RP11-384K6.2、RP11-242D8.1、C20orf24、RORA、C4orf48、NKX2-5、IRAK1BP1、ZNF695、RP4-758J24.5、GPR75、DENND2C、NR6A1、MIR210HG、AC005224.2、LIPE、NPIPA1、GPS2、LPAR2、AOC3、HS6ST1P1、HOXC-AS2、NIM1K、MRPL45P2、RP11-254B13.1、RP11-524H19.2、PDF、DTX2P1、TAS2R14、CBWD3、ZNF19、FGF14-AS2、CTC-251D13.1、NKD2、TTC18、AC007551.3、SNAP91、IPO4、C9orf163、FSIP1、CTC-546K23.1、DRP2、AP006216.11、RND1、CTC-462L7.1、RP11-517B11.2、BAIAP3、MRP、RP11-795F19.5、DIO2、RP11-69E11.4、RP1-63G5.5、SCNN1A、PCDH17、ZNF595、EFCAB6、SENP3-EIF4A1、ZEB2-AS1、C5orf66、LRGUK、AP001468.1、RP5-940J5.6、SLCO5A1、及びCATSPER3からなる群から選択

20

30

40

50

される遺伝子の上方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての上方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、乳がん、より好ましくは、トリプルネガティブ乳がんの処置のためのものであり、乳がんは、好ましくは、前記遺伝子の低下したか又は不十分な発現に関連する。これらの遺伝子は、BT549細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって上方調節されることが判明した。

【0151】

他のより好ましい実施形態では、これは、COL5A2、SLC6A6、RHOB、GOLGA4、DCAF6、CPS1、TRIML2、RFX5、LATS2、CDKN1A、POMT2、DCAF4、HMOX1、SUCCO、OPN3、MNT、DICER1、PDCD4、ATXN7L3B、C9orf69、YOD1、CLIP4、KDM5B、TSPYL2、RABL5、CASP7、ELOVL4、C3orf49、THNSL1、TCTN2、CYBRD1、WDR19、UBXN11、TIGD1、ZNF33B、FBXW9、SPATA2、SNN、CCDC113、LZTFL1、DYNLL1-AS1、AMDHD1、TLDC1、FRAT2、CALCOCO1、PIK3R3、CROT、IFT81、PLD1、IFT140、LINC01139、EXOC6B、H OXC13、BTG2、RABL2A、GABPB1、SOX6、HDHD1、TPPP、NDRG4、TRANK1、NPHP1、ZNF287、C6orf120、ODF2L、TEF、LMBR1L、APH1B、AC006273.5、SESN3、YPEL5、ANKRD46、CCNG2、DUSP18、ABCA1、FAM229A、MXD4、MPZL3、SUV420H2、RNF44、HIST1H2AC、LDHD、IQCG、RP11-280G9.1、RP11-356J5.12、SLC15A5、ZNF354C、CTD-2270L9.4、USP49、RAB36、GRK5、CTXN1、RP11-420G6.4、DYNCL2I1、TTC30A、ARL17B、DNAJB5、CREBRF、RP11-115D19.1、AP001372.2、LINC01021、DENND2C、CHIC1、ZBTB3、THRB、BBS12、SPEF2、RBKS、ZNF385A、AKAP6、RAD51-AS1、RPS17、LINC00319、SRP14-AS1、SAMD15、DNAJC3-AS1、RIBC1、NEK10、FBXO10、RP4-717I23.3、RP11-108K14.4、RP11-253M7.1、FAM227A、HIST1H2BC、KLF9、CPEB3、RP11-545E17.3、CASC2、PIH1D2、C17orf97、SLC2A3、NME5、C7orf63、SEC31B、HIST1H4H、LMLN、SLC46A3、KLHDC9、OSCP1、C9orf9、ZNF599、C2orf70、C4orf48、ZNF606、HOGA1、FGGY、MDH1B、LRR C46、RP11-235E17.6、FAM160A1、RP11-299G20.2、HLA-DMA、RP11-144N1.1、HBP1、LINC00668、LRR C48、KCNH3、ZNF347、RGCC、YPEL2、RP11-504P24.2、AC016700.5、CFHR3、RP11-175K6.1、AL773604.8、RN7SKP97、CPT1C、CDS1、ZNF876P、RP11-43F13.3、RP11-315O6.1、RPL9P8、FANK1、RP5-1092A3.4、RP4-740C4.6、HYDIN、PTCHD4、SLC9A9、HIC1、C5、CCDC30、LRR1Q1、CETN4P、KLHDC1、STK32A、CCDC146、RBM44、CTB-51J22.1、RSPH1、FBXO15、RP11-159N11.4、AK8、RP11-467H10.1、CTC-203F4.2、PIK3IP1、RP11-465N4.4、TLL2、ZNF410、RP11-526A4.1、KIAA2022、RP11-417E7.1、RP11-290L1.2、PRKXP1、ZMYND10、THBS4、CCL26、ENO4、RN7SL441P、RP11-1000B6.5、CDKL2、TPRXL、AC007551.3、WDR63、RP5-940J5.6、及びARMC3からなる群から選択される遺伝子の上方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての上

10

20

30

40

50

方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肺がんの処置のため、例えば、P
TEN欠損の肺がんの処置のためのものであり、肺がんは、好ましくは、前記遺伝子の低
下したか又は不十分な発現に関連する。これらの遺伝子は、H460細胞（実施例1.2
.1）において、miRNA-193aによって上方調節されることが判明した。

【0152】

他のより好ましい実施形態では、これは、MT-CO3、DPP9、NCAPD2、C
LPTM1、KPNA2、TMEM245、ACSL4、RNF4、ASNA1、MIN
K1、PON2、RACGAP1、TMEM194A、ELK4、CEP192、ABC
A1、TGFBFR2、SRPR、HBP1、PNKD、TNFRSF10B、TRIM7
1、NRBP1、TRMT61A、ENTPD7、WDR90、KPNA5、ZNF54
2、C1orf109、M6PR、TSEN2、PHF1、LRRC14、MVK、PI
GW、CASP7、ZNF680、TBC1D17、LIN28B、MRPL24、GN
S、NR6A1、CTXN1、C2CD2、GOLGA1、TPRG1L、NHLRC3
、NAB2、YOD1、API5P1、CREBL2、GABPB1、KLHL17、R
AB23、DYNCL2、BRMS1L、ATP8B1、FAM206A、ZNF8
37、POLD3、ZNF470、ZNF138、COG6、UNKL、TCTN2、D
CAF6、SPATA2、PIGL、WDR5B、DNAH1、ZNF626、SCN1
B、CROT、TTC30B、DCAF4、C2orf69、RP11-500C11.
3、TMEM160、TECPR2、RRAS、CDS1、C2orf24、CHIC
1、ZNF862、TPGS1、VAMP1、BANF1P3、CDK5R1、CHD9
、C14orf79、MTND2P28、RPL4P5、TEF、KCTD13、SEN
P8、DNAH5、SFR1、IQCC、NR4A2、PFKFB4、DYNLL1-A
S1、ZNF808、GREB1L、AC133528.2、DNAH6、KCNK1、
FDXACB1、RP11-620J15.3、RNF32、C17orf82、GPX
2、RP11-294O2.2、DUSP19、NIPSNAP3B、GNAS-AS1
、RP11-66N24.3、C2orf27A、LINCO1003、ZNF396、
GEMIN8P4、RHOH、LINCO0476、CDKL2、BEGAIN、RP1
1-566J3.4、RPS17L、RP11-111M22.2、PDLIM3、CP
EB1、SPNS1、RP5-890E16.2、SH3RF3-AS1、RP11-4
11B10.4、RP11-254B13.1、CTC-360G5.9、DIO3OS
、RP13-766D20.2、FRZB、MIR4519、GFRA3、RP11-3
47C18.3、SOCS2-AS1、AC105760.2、RBPMS-AS1、L
CA5L、ANKRD20A5P、RP11-336K24.12、RP11-37C7
.3、IL9RP3、BCO2、RN7SL832P、CTD-3203P2.1、C1
1orf94、RP11-545E17.3、RP3-329A5.8、C3orf18
、DDX11-AS1、ALX3、RN7SKP97、SPG20OS、CYP2C8、
TMEM150C、RP11-417L19.4、RP11-152F13.7、RP1
1-196G11.4、及びCYP2W1からなる群から選択される遺伝子の上方調節の
ためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての上方調節のための
ものである。この使用は、好ましくは、肝臓がんの処置のため、例えば、P
TEN欠損の肝臓がんの処置のためのものであり、肝臓がんは、好ましくは、前記遺伝子の低下したか
又は不十分な発現に関連する。これらの遺伝子は、HEP38細胞（実施例1.2.1）
において、miRNA-193aによって上方調節されることが判明した。

【0153】

他のより好ましい実施形態では、これは、ATF3、HERPUD1、FAM127A
、SEMA4B、JUND、TBC1D17、LZTFL1、TPRG1L、PNRC1
、STX4、PNPLA6、PLXNA3、SYNGR2、SESN3、YPEL2、A
PH1B、BTG2、SLC39A13、CPEB2、SLC2A14、LZTS3、C
ELSR3、LMBR1L、PPFIA3、C1orf216、ARRDC3、PDCD
4、ZNF493、SOCS2、MTMR9、ZNF117、PCSK1N、MT1M、

C9orf69、PHLPP2、SPATA2、CROT、ITGB8、NR6A1、ZNF616、MT1F、LMLN、ZNF449、ADCK1、TCTN2、DET1、DUSP8、MPP3、DNAJB5、FAM211B、MT1X、RABL2B、C17orf107、SPA17、CXCL12、BAIAP2-AS1、LINCO00847、DYNCL1、CAPN12、DZANK1、THBS3、C12orf36、DCAF4、TMEM27、OCA2、ZNF699、RP11-284F21.10、C14orf79、MXD4、CCDC176、NRBP2、C19orf54、ZFP41、HSD17B3、PCSK4、RP11-235E17.6、GPC2、ARMCX1、CTSK、ZNF596、CLIP3、TUBA1A、CSPG4P11、RP11-284F21.7、DNAH1、AC005154.6、LIN37、RP11-923I11.7、RFTN2、GS1-124K5.11、PCDHA4、ANKRD42、CTHRC1、ZNF25、DYRK1B、ATL1、LINCO00884、ZNF23、AQPEP、CTC-429P9.5、CARD9、CCT6P3、SNORA33、C14orf28、C17orf97、RNA28S5、RDH5、SPEF2、CCDC40、NEK10、RP5-1112D6.4、RP11-498D10.6、B3GNT9、LINCO00886、RNF112、CCDC113、AC079922.3、RP11-522I20.3、ZNF793、TINCR、LIN28A、ZNF404、CTD-2540F13.2、MAP3K14-AS1、SLC35E2、MST1R、RP11-390F4.6、TTLL3、H1FX-AS1、ZIC4、METTL25、PFKP、ZNF490、RBFADN、TSNAXIP1、TRIM29、EIF3CL、NEK11、RP11-73K9.2、ALKBH6、PHYHIP、ZNF214、HM13-IT1、PRRX1、RPS17、AC074212.5、ARMC3、DNAAF3、RP11-554A11.9、LINCO00865、EFCAB13、ZNF701、RP11-552M11.8、PCDHGC4、PNPLA7、SPACA6P、RPS17L、RP11-48B3.4、AC005076.5、AC008174.3、PCDHB6、CCDC81、SH2D4B、CASP16、SRD5A2、RP11-254B13.1、RP11-1105G2.3、CTB-152G17.6、SAMD15、PRKG2、NUGGC、NOXO1、EPS8L1、LINCO0086、RP11-1391J7.1、TTC18、MYLK2、ODF3L2、SCS2-AS1、ASIC3、AC117395.1、ABCA9、ACOT12、ST6GALNAC1、FAM65B、CPNE7、RGS16、RP4-798A10.2、LINCO00894、AC012442.6、PRKG1-AS1、CTAGE8、CTD-2015H6.3、CCDC71L、C9orf163、TBC1D3F、CTD-2083E4.4、LINCO00176、USP3-AS1、及びNRG3からなる群から選択される遺伝子の上方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての上方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肝臓がんの処置のため、例えば、PTEN欠損の肝臓がんの処置のためのものであり、肝臓がんは、好ましくは、前記遺伝子の低下したか又は不十分な発現に関連する。これらの遺伝子は、HUH7細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって上方調節されることが判明した。

【0154】

本発明は、本明細書に記載されたmiRNA-193a分子、isomiR、模倣体、若しくはそのソース、又はPTENアゴニストとして使用するためなど、PTEN欠損と関連する状態を処置する際の使用のためのmiRNA-193aを提供し、ここで、miRNA-193a分子、isomiR、模倣体、又はそのソースは、RPS17L、GPR137C、EEF1A1P19、NEFH、KRT14、RP5-973M2.2、OVOL2、RP11-873E20.1、RP5-968P14.2、MYB、AC000068.5、NOTUM、RP11-209D14.2、RP11-326K13.4、RP11-339B21.10、IRF8、HIST1H4C、DPF3、RP11-276H7.3、RP4-694A7.4、RP11-17M16.2、KB-226F

1. 2、SHBG、LAT2、SNORA33、SNORD12、AC005592. 2
、RP11-796E2. 4、RP11-280G9. 1、NOG、LINC00035
、7SK、GJB2、MYH11、BHLHE41、RP11-211N8. 2、IL1
2A、EPB41L3、ROR2、UNC5CL、NINJ2、SUCNR1、CTD-
2369P2. 2、MYLK4、SLC35D2、SHMT2、ERMP1、TEX15
、COL20A1、SORL1、PHLDA2、C10orf91、TWISTNB、H
PD、PLAU、IL17RD、RNF182、KRAS、LL22NC03-N14H
11. 1、AC004158. 2、ANKRD44、STMN1、CSPG5、PARD
6A、FOXRED2、TMPPE、TNFRSF21、DNASE1L2、HHAT、
TOX3、STARD7、MPP2、B3GNT3、ZDHHC18、RP11-173
M1. 8、PITPNB、RP11-340I6. 6、ETV1、ATP5SL、EPH
B3、AIMP2、PI3、DHCR24、DAZAP2、C9orf47、ZNF36
5、RP11-204C16. 4、SLC30A7、KIAA1875、NYAP1、C
CND1、CHD5、SHOX2、ST3GAL4、SEPN1、KLRG2、VAMP
8、AP2M1、FAM60A、SULF2、ZSWIM5、MED21、RP11-2
4B19. 3、Z83851. 4、DUSP7、C1QBP、NCEH1、TBX20、
UBP1、RP11-421N8. 1、LY6K、GPR146、ST3GAL5、AT
P5F1、OSMR、CBL、CCDC28A、YWHAZP2、YWHAZ、DPY1
9L1、EXTL2、NAP1L5、CTC-428G20. 3、ETS1、UBE2L
6、GREB1、FAM168B、CLDN4、YWHAZP3、ALX1、CRKL、
RPS17、HFE、TRIM62、MSANTD3、ZMAT3、ENDOD1、KI
AA1644、MOSPD2、FIBCD1、ATP8B2、PRNP、DLEU2、S
LC2A12、WSB2、VGF、SERINC2、DCTN5、XK、NUP50、S
MPD1、CNOT6、RP11-395A13. 2、GABPA、CLSTN1、PO
LE3、BOD1、LRRRC8A、SLC35G1、TP53INP1、AGPAT1、
HPRT1、RUSC1、SLC23A2、PDE3A、EBF1、FANCE、WDY
HV1、MAX、WDFY2、MCL1、MORN4、FAM72A、CDCA7L、T
PP1、AREL1、COPRS、NT5E、TMEM121、43346、SLC30
A1、PRRG4、RBBP5、LAMC2、SLC35D1、C18orf54、GL
YCTK、DPM3、HACE1、CDK6、GPATCH11、IDH2、PTPLB
、EMILIN2、CCNA2、FAM60CP、TK2、FAM20B、GNPDA1
、TIMP4、NR2F6、TMEM180、TRAF1、DERA、ATP8B3、X
YLT1、SLC39A10、KLHL2、PIK3AP1、IDS、CADM1、TB
L1XR1、KCNMA1、FAM101B、PPTC7、SLC29A3、AP5M1
、PEX11B、MEX3C、ARF3、PLD6、INO80C、SNX10、NUD
T15、CCDC149、SLC26A2、GNAI3、DCAF7、APOL6、AD
CY9、NUDT21、PRR5L、HYOU1、BCYRN1、CCNDBP1、DS
EL、PAFAH2、FAF2、SLC25A15、NEIL2、USP39、GCH1
、FCHSD2、TXLNA、TMEM135、RN7SL2、RAB11FIP5、N
AGA、ACOT8、WDR82、PCDHAC2、VAV3、SRP54、RN7SL
1、FAM72D、SEC31A、TYW3、ZNF512B、HCG11、ARHGA
P29、SAPCD2、PALM3、MIR17HG、DGKH、CASP9、LINC
00657、TMEM30A、SLC30A4、CHEK1、RTKN2、IGSF3、
NBL1、TGFB3、RP11-67L2. 2、STRADB、APPL1、ARP
C5、NIPA1、ZNF710、CA12、NET1、CTD-2196E14. 9、
ABI2、R3HDM1、SFXN1、MESDC1、MTA2、DOCK10、PHA
CTR2、KBTBD11、ELK3、PSRC1、MSANTD2、RASGRF2、
ATP6V1B2、ALDH9A1、LARS2、CDKL5、RNF216P1、LR
RC40、LUZP1、MORC4、MYLK、PLAUR、CCSER2、RP11-
73M18. 7、ERBB2IP、ACSS2、NOL9、DLEU1、C17orf5

10

20

30

40

50

8、PITHD1、SEC61A1、ARHGAP19、CDC42EP2、HNRNP
UL2、BCAT2、RP11-329A14.1、ST5、NUDT3、TNFSF9
、PADI2、EMC6、IRF1、PLXNA2、COPS3、CCP110、ABC
A12、MPST、CYTH1、PLEKHB2、MED19、GALNT14、MLK
L、TOR4A、SYNRG、AFAP1L1、TRAK2、SGMS1、MARCKS
L1、IL6R、PIP4K2C、JADE3、CBX1、HELZ、NSF、IFI2
7L2、TMEM216、SDE2、RTN4RL2、SSRP1、TRPA1、GDF
11、SPECC1L、RUFY2、DNAJC3、KIAA1191、AC00756
0.1、HSBP1、IL11、UNG、HEG1、MAP4K5、PPM1F、GLO
1、ANKRD13A、KIF1B、KIAA1147、TRAFD1、PAK4、FA
M114A2、DIO2、POPDC3、PLEK2、DNAJC16、NT5DC3、
RAB27B、TWF1、CLN6、KDM7A、R3HDM4、ZNF618、LRP
4、ITPKB、PDPK1、ALKBH5、C11orf24、DSTYK、AAED
1、CEP41、MAP3K3、KLHL15、PTPLA、AFMID、LMNB2、
MLLT11、DESI1、WDR5、B4GALT6、CCNJ、SENP1、ZBT
B14、SIPA1L2、PHF19、TP53BP2、ASF1B、USP43、SS
18、CHCHD5、BCL2L2、CAPN15、ADNP2、RCAN3、RNF2
、TAP2、SOS2、HDAC3、AP1S2、GFPT1、ABR、FOCAD、E
RRFI1、RC3H2、EML4、PTPN9、AFF4、CD97、RABEPK、
SQSTM1、PRR14L、HP1BP3、GPRC5B、CBFB、ARPC2、G
PC6、TCF7L2、GALNT2、TRIP6、PIK3R1、DDAH1、RHO
U、UBE2Z、DYNC2H1、ENOX2、IER3IP1、ZC3H7B、ZNF
324、SPOPL、FBXW2、ORAI1、MUC5AC、C4orf46、KID
INS220、MYADM、SLC3A2、PM20D2、PSEN1、RPS6KB2
、TPCN2、GALNT1、RFWD3、GALNT13、FOXN2、TWF1P1
、FKBP9、CCL2、RNF168、GINS3、MRPL42、LYRM2、PT
TG1IP、NRIP1、SSX2IP、DEF8、WDR48、TLR6、EXOSC
3、SCP2、FILIP1、INPPL1、TTLL4、TCEB3、SEC22C、
IWS1、GBE1、GNL3L、GOSR2、LGR4、SAAL1、UHRF1BP
1、SLC29A1、WDR6、VPS37B、HSPA13、TOMM20、PCBD
1、CHML、SLC7A5、TP53RK、RUSC2、UTP18、STARD3、
C2orf49、BRPF3、PODXL、TUBA1B、PDE8A、DYNLL2、
CAPN10、HMGB1、IL4R、SYT1、TUFM、PCBP1、TMBIM1
、KCTD5、POM121C、WHSC1、CTDSP2、AGAP2-AS1、KD
M5C、PTK2、CPNE3、KIAA0430、CAMKK1、TPCN1、KLH
L9、TRIM25、CAPRIN1、UBFD1、MED14、TMEM164、EL
MO2、KANK2、ABCB10、CNBP、ITPRIPL2、SOGA1、QDP
R、B4GALNT1、FBXW5、TROVE2、FGD6、SUDS3、MTHFD
1、KIF14、MAP3K2、AKAP12、OSER1、ACTR3、KIAA01
41、ABCE1、HELLS、MRPL19、EIF2AK1、EPHB2、XPNP
EP1、YAP1、RBFOX2、CDCA5、ENTPD4、ATP2B4、RBM1
0、LPCAT1、TPD52、CDK2、AGFG1、WWC3、LBR、PPP2R
4、EIF4B、EXTL3、BTBD11、POM121、RIPK2、SFN、MC
M2、TMEM230、CMTM4、GSR、TUBA4A、EDEM1、KIRREL
、GOLPH3、NF1、TGFB2、PPP3R1、AKR1C3、NOTCH2、C
CDC88A、KIAA1522、CTCF、BCAR1、SREBF2、GBF1、W
WTR1、PDE4D、CDK4、PGRMC1、AKR1C2、MAP7D1、SET
、NCOA3、SERINC3、ARHGAP11A、DEK、PRKCA、MLEC、
SYNM、GNB1、PLS3、DDB1、F2RL1、GPC1、SERPINE1、
KRT79、HMGCLL1、LINC00920、BTBD11、RP11-390F

10

20

30

40

50

4. 8. NEURL3, RP11-423P10. 2, PAX5, KCNIP1, CD9
3, PLCB2, RP11-290F20. 2, PDGFRB, MEDAG, CRISP
LD1, RP5-1086K13. 1, DLL1, AL139099. 1, AC0073
83. 3, AC046143. 3, DNM3, AC111200. 7, C11orf35
、 RP5-1157M23. 2, PDE5A, CSF2, CMAHP, C6orf58,
ITPKA, SLC22A14, SLC29A3, FOXRED2, ACTG2, SUL
F2, FAM211A, AC011043. 1, CYS1, CTD-2313J17. 5
、 AKNAD1, RP11-456K23. 1, APOBEC3F, ZMYND15, R
P11-588K22. 2, CYP2D7P, ERMP1, ADAM22, ABCA9,
GRB7, LL22NC03-86G7. 1, HSPB7, FAM196B, SOX9-
AS1, FAM227B, BEST3, TRAM1L1, SGIP1, ADCY7, PC
ED1B, SEPN1, APOBEC3G, CCDC28A, NGFR, MPP2, IL
17RD, PLAUI, TMEM173, IFT27, CTD-2292P10. 4, ZN
RF2P2, NT5E, DGKB, TWISTNB, STMN1, RTN4RL2, SL
C25A34, HFE, S100A16, RP11-807H7. 1, KRT15, IT
GB3, CIB2, SHMT2, GAB2, CMTM8, GALNT13, CCDC14
9, GALNT14, SLC35D2, CCND1, SYNPO2, ATP5SL, ET
V1, TMEM216, TNFRSF1B, USP18, BCAT2, ACOT8, HY
OU1, AP2M1, HTR7, PALM3, RP4-760C5. 5, OTUB2, P
L
EKHA5, MIR621, TMPPE, RGS2, TNFRSF21, ERAP2, D
CAF7, SFXN2, KRAS, DAZAP2, CLSTN1, ARHGDIB, FA
M114A2, TP53INP1, TCEAL8, ST6GALNAC3, CERS1,
PTPRE, PDE3A, CTSO, SLC30A4, ENDOD1, SLC23A2,
C1QBP, UBE2L6, CNRIP1, ST3GAL5, ENPP4, PARD3B
、 PLD6, DPY19L1, ABCA8, MORN4, MYB, SLC26A2, NS
F, FAT4, TPP1, SLC30A7, ZNF512B, ACPL2, RP11-2
7I1. 4, EDNRA, A4GALT, ZNF836, RNF146, PLCD1, S
TARD7, PEX11B, UPRT, CEP41, PTPRZ1, AGPAT1, AR
HGAP19, XAF1, DHCR24, OSMR, AGAP2, MAST4, ACSS
2, FBXL16, RHOU, RP11-18I14. 10, GBP3, POU2F2,
AC009948. 5, FAT3, PLCD3, LRRC8C, PGPEP1, SEC3
1A, SLC18B1, ISLR2, LINC00669, ZMAT3, IL1B, AI
MP2, CCNJ, MOSPD2, GLYCTK, ST3GAL4, LRRC8A, TN
IP3, MSANTD3, ANKRD13A, PCBD1, DERA, ARHGAP27
、 GLDCP1, GABPA, DGKA, ATP8B2, RUSC1, ZNF362, P
RPF40B, SAMD9L, STS, RAB5B, CCL20, PCYOX1L, NF
E2L3, USP27X, KDM7A, CDC42EP2, MMP1, FAM72B, G
PR146, WNK4, MEF2BNB, MYOZ3, PADI2, CDKL5, HTR
7P1, PTCH1, OAS2, ZNF365, OBSCN, PDE4D, WSB2, C
YTH1, NCEH1, KIF5C, PRNP, MTSS1, FAM60A, LINC0
0657, GPD1L, FOCAD, DCTN5, PIK3R1, UBP1, RP11-
340I6. 6, ZDHHC18, LOX, PIGA, CA12, APOLD1, PGM
5, AKAP12, MCL1, PHLDA2, ZNF608, HACE1, BMF, IG
SF3, PITPNB, ZSWIM3, ERBB2IP, NUDT18, PTPN9, Z
CCHC10, ITGA2, PIP4K2C, TRAK2, LGR4, AP5M1, EB
F1, DOCK4, AL390877. 1, MED21, ELMO3, AC108676
、 1, GPRASP2, NAGA, CNOT6, ATP5F1, ZNF710, EPM2
A, OSBPL5, COPRS, FCHSD2, TRIB2, TK2, TBX20, RU
FY2, SREK1IP1, GNAI3, RP11-421N8. 1, IL8, FAM1

10

20

30

40

50

3 2 B、Y W H A Z、T A F 9 B、W D F Y 2、Y W H A Z P 3、M A R C K S L 1、E
 T S 1、T R I M 6 2、H K 2 P 1、A L D H 9 A 1、O S B P 2、T M E M 1 8 0、G
 N P D A 1、S A M D 9、B T N 3 A 2、Y W H A Z P 2、P T K 2、P N R C 2、R A
 D 1 7、I Q C D、D N A J B 9、A R H G E F 9、P O L E 3、A R M C X 2、D P M
 3、K A N K 2、D O K 3、P L A U R、I N P P L 1、N T 5 D C 3、D N M B P、L
 R R C 4 0、A R H G E F 4 0、S Y N R G、G P A T C H 1 1、I W S 1、R G L 1、
 S E C 6 1 A 1、P H A C T R 2、C D C 1 4 B、Z N F 1 8 1、K L H L 2、C B X 7
 、I D S、P A K 4、F A M 7 2 A、M P S T、W B P 5、A R F 3、A C S L 5、U B
 E 2 Q 2 P 6、D D A H 1、A S A P 3、T R O、G A S 1、P T P L B、S T 5、S C
 P 2、D O C K 1 0、P X K、A R H G A P 2 9、C X C L 2、H E C W 1、L A M C 2 10
 、R 3 H D M 4、M A P 3 K 3、M L L T 1 1、G B E 1、H Y A L 2、R A B 1 1 F I
 P 5、G R A M D 4、C 1 1 o r f 9 5、A D A M T S 1 8、A P B B 2、C C S E R 2
 、W D R 4 8、F A F 2、S T C 1、I D H 1、N U D T 3、P A R P 1 4、N E T 1、
 A K R 1 C 3、C H C H D 5、H E M K 1、T U F M、E L K 3、D G K Q、C D K 6、
 L P A R 1、G D F 1 5、C T D S P 2、G U L P 1、M M P 1 4、S I X 4、L A R S
 2、C D 3 8、L R P 5、C R K L、S M P D 1、D U S P 1 6、J A K 2、B 3 G N T
 1、K I A A 1 1 4 7、F A M 2 1 4 B、P A R D 6 A、S L C 1 2 A 9、S S 1 8 L 1
 、D G K H、P S E N 1、E N O X 2、P A X 6、U F L 1、F A M 2 1 0 B、T P C N
 1、S M G 6、M A G I 3、P A L M D、N E I L 2、P D K 4、A P A F 1、A G F G
 1、S L C 3 5 D 1、S L C 2 5 A 1 5、R N F 2 1 5、G A L N T 1、H E G 1、T R 20
 A F 1、S R P 5 4、P D G F D、H N R N P U L 2、M D M 2、T M E M 3 0 A、R S
 P O 2、G P C 6、P L E K H A 2、C A C N G 4、C A S Z 1、P A G 1、E X T L 2
 、I F I T 3、K A N K 1、R N F 2、T N I K、P T P N 2 1、E N T P D 4、Q D P
 R、P T P N 3、S Y N J 2、T M E M 1 6 4、K I T L G、F B X L 1 5、P G A P 1
 、D E N N D 4 C、G S D M D、T R A P P C 9、A L K B H 5、T R A F D 1、D A B
 2、J A D E 3、P D P K 1、C O P S 3、A B L 1、E V A 1 C、E M L 4、S F X N
 1、L R P 3、D D X 6 0、E I F 4 B P 3、D N A J C 3、T G F B R 3、D A K、C
 T T N B P 2 N L、G N A I 1、S T A R D 3、T G M 2、S L C 9 A 3、I R F 1、H
 K 2、P L E K H B 2、M A G E F 1、P P T C 7、R P S 6 K B 2、A D A M T S 1 5
 、E I F 4 B P 7、S C A M P 4、A D A M T S L 1、N D F I P 2、E I F 4 B、G P 30
 R 1 7 6、M O R C 4、E R B B 2、F A M 2 0 B、A R E L 1、G N L 3 L、U S P 3
 9、S L C 3 9 A 1 0、B O D 1、A T P 6 V 1 B 2、A R H G A P 1 8、K I A A 0 4
 3 0、G F P T 1、E I F 4 B P 6、S R E B F 2、F B X L 1 7、M A X、C B F B、
 N E C A P 2、G E M、C D C 4 2 E P 3、K I A A 1 5 2 2、K L H L 9、C B L、K
 I A A 1 6 4 4、R C A N 1、S U S D 5、J A D E 2、G R H L 3、S M A R C A 1、
 U S P 4 0、S Q S T M 1、K I F 1 B、L U Z P 1、S M I M 1 4、M E X 3 C、A R
 H G E F 1、N U P 5 0、H E L Z、C C D C 9 0 B、P P M 1 H、B C A R 1、R A B
 2 7 B、P S M B 8、A N T X R 1、S E N P 1、F 2 R L 1、A R P C 5、S I P A 1
 L 2、L N P E P、U B A L D 2、Z C 3 H 7 B、N U D T 2 1、Y A P 1、F A M 6 5
 A、L R B A、B M P R 2、F R M D 6、A P P L 1、A M I G O 2、S C A M P 1、A 40
 E S、L P H N 2、Z N F 3 9 5、W D R 8 2、H P R T 1、P R K C A、T D O 2、T
 C F 4、T R I M 8、S F T 2 D 2、S L C 2 0 A 2、A D A M T S 1、S E C 2 3 B、
 R S F 1、C P N E 3、M A M L D 1、D Y R K 2、L L G L 1、N R 2 F 2、T R I P
 6、S O S 2、A R P C 2、E R R F I 1、I D O 1、P L S C R 1、R N F 1 8 2、B
 N C 2、S T A M、M X 1、T C T N 3、C H M L、E L M O 2、P I T P N A、G A L
 N T 2、K L F 3、R I P K 2、P P M 1 F、L P C A T 1、T B X 1 8、M R P S 1 8
 B、K I R R E L、H S P A 1 3、M A P 4 K 5、L R R C 8 D、M A G E D 2、N C O
 A 3、B A C H 1、I L 7 R、C C N A 2、K D M 5 C、S L C 3 0 A 1、C C N Y、P
 I P 4 K 2 A、D D B 1、R N D 3、D A P K 1、G O L P H 3、S S R P 1、I N T S
 3、F A M 1 6 8 B、T M C C 3、C D K 4、Z M I Z 1、T M 4 S F 1、N S D 1、M 50

TA2、SNHG5、GIT1、PPP2R4、KIAA1191、TXLNA、RC3
 H2、TMBIM1、TNFAIP8、HELZ2、UHMK1、CREBBP、WIP
 I2、FRMD8、PLIN2、NOTCH2、LIF、ANGPTL4、DUSP4、
 SLC7A5、LAMC1、PLS3、SNX9、GPRC5B、RP11-30P6.
 6、LEF1、RGS17P1、CTC-428G20.6、CAMKV、RP11-4
 40D17.3、RASA4、OXCT2、GRAP、CTA-217C2.2、ADA
 MTS16、AC119673.1、MPP2、CAMK2B、FGFR2、MIR10
 3A2、LINC00460、RP11-540B6.3、AC005789.11、R
 P11-196O16.1、TCERG1L、TNFRSF1B、ARMCX4、STO
 N2、PARD6A、FAM156A、AGAP1-IT1、AC010525.6、M 10
 YRF、FBXL16、MAPK13、RLTPR、EXOC3L4、CCDC28A、
 HMX3、NDN、TP73、CTA-445C9.15、EXPH5、PHLDA2、
 RASSF5、ST3GAL5、03-Sep、STMN1、INSRR、SHMT2、
 N4BP3、TWISTNB、CACNG6、PLAU、ERMP1、FOXRED2、
 SEPN1、KALRN、LRP4、IL1RL1、AC009061.1、PDE9A
 、TGM2、IGSF9B、PTGER2、DAZAP2、PITPNB、FAM132
 B、FKBP9L、ATP5SL、STARD7、HOXD13、RHOV、WDFY2
 、GNA15、HYOU1、DDAH1、INO80C、UBE2L6、ATP8B2、
 PRKCH、AP2M1、DHCR24、TOR4A、TMEM121、SRRM3、A 20
 RHGAP19、SLC39A10、RP11-82L18.2、AGPAT1、DND
 1、NT5E、GJB2、SLC30A7、F2RL1、FAM105A、ELK3、G
 CH1、GRTP1、NID1、SLC30A1、IRF1、PTK7、SERINC2
 、TMEM173、MARCKSL1、CCND1、FIBCD1、KIAA1644、
 COPRS、P2RX5、ZNF365、HHAT、TNFRSF21、VAMP8、S
 LC35D2、RP11-340I6.6、KRAS、ZDHHC18、WNT9A、I
 GSF3、DPM3、ALDH1A3、PRDM8、SLC26A2、ROR1、ACS
 S2、C11orf95、GALNT14、STC1、IL8、NPIP4、UBP1
 、NR2F6、PRNP、USP39、DUSP7、FAM101B、FAM60A、S
 T3GAL4、OSMR、SH2B2、FAM168B、STRADB、ZNF703、
 TRIM62、SOX18、YWHAZ、CDK6、GNAI3、RP11-204C1 30
 6.4、FOXL1、ACPL2、GNPDA1、LRRC8A、GREB1、SLC3
 0A4、SORL1、TBC1D5、RP3-425P12.4、ALX4、NCEH1
 、CHST14、MCL1、VASH2、SLC45A3、AIMP2、RUSC1、R
 ASL11A、ICAM1、RP11-329A14.1、HEG1、PIK3R1、E
 TS1、KIAA1147、ANKLE1、CXCL3、PTX3、EFNB2、FAM
 20B、DGKH、YWHAZP2、DPY19L1、YWHAZP3、DCAF7、B
 CAT2、SCAMP4、DCTN5、RAB11FIP5、BOD1、ZMAT3、C
 12orf39、CCNJ、WSB2、GPR161、POLE3、NEFH、GPR3
 、RBM24、SUCNR1、B4GALNT3、IDH2、TEX15、TERT、R
 P11-101E13.5、SFXN1、C16orf59、C1QBP、TGFB3 40
 R3、ZCCHC10、KLHL2、IL6R、AP5M1、GALNT13、PSRC1、
 PDGFRB、LMNB2、COL5A3、MYEOV、TMEM164、SERPIN
 E1、CXCL2、STAMBPL1、GFPT1、DERA、WDYHV1、PDPK
 1、SIPA1L2、CCNDBP1、MAX、KANK2、PITHD1、IL4R、
 NT5DC3、ATP5F1、FAM60CP、PFDN1、CA12、PMAIP1、
 NPTX1、CLSTN1、MOSPD2、NUDT21、SLC35D1、GABPA
 、TRAFFD1、RP11-22P6.3、UBE2Q2P6、NUDT15、SLC7
 A5、MESDC1、ADCY1、TMEM216、PDE3A、ENDOD1、CRK
 L
 、LOXL1、NHS、NES、TBX2、DMTN、EGR1、GPATCH11、C 50

NOT6、TEAD3、UNG、AREL1、PLSCR1、HPRT1、RNF138
 、TAF4B、RFWD3、MAMLD1、ARHGAP26、AKAP12、PAK4
 、TXLNA、MPST、TNFAIP8、RAB5B、SMPD1、PM20D2、M
 SANTD3、CXCL1、SOX7、PAPPA2、CMTM3、CAPN15、RP
 11-421N8.1、DOCK10、SEC61A1、KCNK5、NAGA、LIN
 C00941、CXCL5、TBL1XR1、FAM72D、ZG16B、TMOD1、
 PNR2、GDF11、SEC31A、PLCD3、PTPLB、PLEKHB2、F
 OSB、NRIP3、HSD11B2、GPR27、WDR5、ARF3、RNF216
 P1、ZNF35、CASP9、SLC29A3、ST8SIA4、SCP2、FCHS
 D2、ABR、ARHGEF40、KLHL15、PPM1F、KCTD12、APLN
 、DTL、CCNA2、SRP54、SLC16A6、LRRC40、MED21、EM
 L4、TNFRSF8、IL1RAP、HFE、FOXN2、ALKBH5、CCDC8
 5C、SLC23A2、ARPC4、GLO1、SYNRG、ORAI1、ZNF678
 、NOTCH2、ST5、LUZP1、KIF1B、KCTD5、DLX1、RGS2、
 TANGO2、FAM72B、CASP2、UBE2Z、SSH3、FAF2、ADCY
 9、C18orf54、MAFF、MAP3K3、RBBP5、KLHL23、JADE
 3、ZNF618、BAI2、CBX1、PLXNA2、CDK2、CBFB、CBL、
 NUP50、GLI2、MMP1、CMTM4、BMP6、PSEN1、JAG2、LI
 NC00657、ARHGAP29、ACSS3、ARPC5、TUBG1、FOCAD
 、TUFGM、ZC3H7B、KIF26A、TP73-AS1、PAG1、RC3H2、
 SENP1、MTA2、CDCA7、SLC29A1、TRAK2、RNF2、POM1
 21C、RNF146、TONSL、TEAD4、ELMO2、ENTPD4、BRPF
 3、PGRMC1、CLN6、OSBPL10、ERRFI1、PODXL、AMIGO
 2、LRRC8C、ANKRD13A、GALNT1、ASAP3、NUDT4、OSB
 PL8、CDC42EP2、SLC19A2、IL18R1、SMOX、EFNB1、T
 MEM30A、POM121、SLC16A9、UNC119B、ARPC2、INPP
 L1、KIRREL、CNKSR2、BCL2L2、TOMM20、SPRY4、SDC
 1、AFF4、FOS、SH2B3、KIAA1191、RNF215、SLC18B1
 、CTDSP2、PXBK、TCEB3、SREBF2、C12orf49、KLHL8、
 APOL6、UBALD2、HK2、NET1、RUFY2、C17orf58、C11
 orf24、CDCA7L、SAMD8、MAPK8、NOTCH1、PEX11B、H
 SPA13、PPTC7、DMRTA2、NEIL2、COPS3、TPD52、HNR
 NPUL2、FKBP9、EXOSC3、CCP110、PLAUR、GATA2、AB
 I2、SSRP1、SYNJ2、CBX6、CHCHD5、WDR82、PPP2R4、
 HSF1、ERBB2IP、PCBD1、SREK1IP1、MAP4K5、FRMD8
 、CRLF3、DDA1、EIF4B、FERMT3、CSRNP1、IWS1、LAR
 S2、ID1、R3HDM1、ENOX2、WNT5A、FBXW2、PTK2、MTF
 R1、WNK2、SCAMP1、QDPR、PPAT、HELZ2、TK2、LPHN2
 、FZD8、TMBIM1、ALDH9A1、ELF4、BHLHE40、NUDT3、
 ASF1B、STS、WDR6、JAG1、PSMB8、PIP4K2C、CYP51A
 1P2、RNH1、THRA、MAP7D1、MFN2、PHF19、RNF168、E
 TS2、ANTXR2、SLC35G1、MEX3C、UTP18、PPP4R1、MD
 C1、HELLS、ATP6V0A2、DYNLL2、GOLPH3、SQSTM1、P
 ATZ1、DESI1、GALNT2、HIP1、LINC00152、SAPCD2、
 FAM210B、PLXNA1、R3HDM4、REXO4、TYW3、CCDC14、
 SPECC1L、STARD4、ABCB10、NSF、ALG2、MAGEA1、KR
 T80、ZBED4、DEF8、SH3PXD2B、LSM14B、DUSP5、PAQ
 R4、HSPB8、TRIB3、FBXW5、RBM10、SFT2D2、PDE4D、
 WHSC1、UPP1、FAM115C、EPDR1、RASA3、XPNPEP1、C
 DC45、MYADM、HN1L、BCOR、PRKAA2、RAPH1、CCSER2

10

20

30

40

50

、CHEK1、NAB1、SLCO4A1、ADRBK1、PXN、B4GALNT1、
TSPAN14、RIN1、TCOF1、SMG5、HP1BP3、RP11-1055
B8.7、HSBP1、SKA2、OGFRL1、CDT1、SGMS1、MCM10、
APPL1、ATP6V1B2、TROVE2、CD97、TRIP13、SS18、P
HLDA1、TRIM25、FOSL1、ID3、PPP1R26、PPP3R1、RF
C3、MRPS18B、GPC1、SET、IDS、MED14、IER2、TFPI2
、UBFD1、CDCA4、OGFR、CNBP、PAPOLA、MRPL19、TNF
AIP2、AKR1C3、TOMM34、FGFRL1、MCM2、KIAA0141、
ADNP、LPCAT1、CDC6、MLEC、KIDINS220、AGFG1、HM
GB1、LIF、IDH3A、UHMK1、TRIP6、RBM8A、FARSA、UR
B1、PITPNA、GNB1、WWTR1、SETP14、RPS21、CAPRIN
1、TGOLN2、STC2、OSGIN1、NOTCH3、IDH1、BAZ1B、D
DB1、TNPO1、LASP1、PCBP1、FASN、TUBB、ACTB、RP1
1-313P13.5、CTB-31N19.3、LINC00607、LRRC15、
RGS17P1、NPAS3、CTD-3203P2.2、CSTF3-AS1、CTD
-2342J14.6、CTD-2537I9.5、MYEOV、ANKRD31、CI
DEC、MYO1G、SRRM3、LINC01132、ENDOD1、TSGA10I
P、ADH1A、IL11、RP11-572C15.6、CD207、RP11-27
4H2.5、TFF3、UXT-AS1、RPS19P3、RP11-305K5.1、
CTD-2192J16.20、LLOXNC01-250H12.3、ZSCAN23
、LINC01096、RPSAP52、CDC42EP3、AK4P3、GALNT1
6、ETS1、SEC14L2、CHST6、RP11-255H23.2、LINC0
1057、ULK2、FAM162B、RP11-1017G21.5、CTD-216
1E19.1、MFSD4、ASAP3、AC026150.5、AC005077.1
2、LINC00312、TRIM62、CCDC28A、ROM1、TRPV3、RP
11-73M18.9、HHAT、B3GNT3、TMEM30B、CRYAA、TFA
P2A-AS1、TMEM151A、DACT3、SLC35D2、CCDC17、TG
FBR3、TIMP4、MPP2、MYCN、TWISTNB、C19orf77、CC
ND1、NT5E、PTX3、RP11-116D2.1、SOCS3、SHMT2、P
RR15L、DOK7、NAPA-AS1、SPP1、ERMP1、UBE2L6、NA
CAD、SLC6A12、KCNG3、CHCHD2P6、ERBB4、ANGPTL2
、FAM150A、LOX、ANKLE1、ACOT8、ST3GAL5、AMPD3、
SLC15A1、IL17RD、MYADML2、C8A、FOXRED2、GRIN2
D、STMN1、DCAF7、TRIM17、HR、C1QBP、LINC00657、
HFE、RP11-469M7.1、ATP5SL、FAM60CP、RP11-421
N8.1、MPZ、SLC29A3、PNRC2、ARHGAP19、CDC42EP4
、FAM168B、GTF2H2B、SORL1、PPARGC1A、P2RY1、KR
AS、PHLDA2、DPY19L1、CCDC149、CCNJ、TNFRSF21、
RUSC1、UBP1、IDS、DCTN5、SYNE3、LAMC2、KDM7A、L
EF1、GABPA、PCBD1、PCYOX1L、TNFSF9、PDGFRB、MA
T1A、VAMP8、ARID3B、CXXC4、MYB、ATP5F1、RP11-2
04C16.4、RP11-973N13.2、FAM101B、ENPP4、KRT8
0、HYOU1、PITPNB、WSB2、CRKL、UPK1A-AS1、AP2M1
、FAM60A、PSRC1、DUSP7、DDAH1、ANKRD1、FAM203A
、CNOT6、CER1、RP11-613M10.6、ATP8B2、IL6R、AA
ED1、ESRRG、INO80C、HSPB8、SLC23A2、SOX5、PDE3
A、HFE2、NPTX1、ADCY9、MAX、NPPB、SLC30A7、RAB1
1FIP5、ZCCHC10、PAG1、MAPK8、FOXC1、UNC5CL、ST
ARD7、LRRC8A、HRK、MISP、AIMP2、PIK3R1、PLAG1、
POLE3、ACPL2、NCEH1、SCNN1A、AP5M1、CLSTN1、AC

10

20

30

40

50

005077.14、HEG1、SLC39A5、MCL1、MED21、INPPL1
 、DAZAP2、ELFN1、CDK6、ST3GAL4、TGFB2、PRICKLE
 2、CYTH1、PLEKHA8、TAF4B、RP11-340I6.6、EFNB1
 、RP11-91J19.4、CTD-2196E14.9、B4GALT4、RASA
 3、GREB1、ZDHHC18、KRT17、ELMO2、MSANTD3、AGPA
 T1、YWHAZP3、CGNL1、CUX2、SH3BP5、ZMAT3、SCP2、
 PEX11B、PPM1K、KIAA1191、GFPT1、GALNT13、C18o
 rf54、CXCR4、ETV1、RNF146、RGL1、HPRT1、EIF4B、
 CDC42EP2、CTD-2369P2.2、ABI2、BFSP1、SLC6A15
 、PELI2、TRAK2、DERA、TPP1、EFEMP1、FCHSD2、RSF
 1、TP53INP1、TK2、PPTC7、HACE1、BOD1、DLX1、YWH
 AZ、FAM114A2、EFNB2、SMPD1、UBE2F、GPR176、GRB
 7、ZBTB5、ATOH8、TWSG1、PRNP、OLFML2A、ARPC5、R
 P11-342K6.1、GCH1、NOTUM、LUZP1、SPECCL、NUD
 T21、APPL1、SFXN1、FAT4、UNC119B、ZMIZ1、SCLT1
 、CD97、AREL1、NYNRIN、ADAMTS1、SEC61A1、SIX4、
 PNMA3、FAF2、INPP5B、CTGF、OSTF1、TYW3、RAB5B、
 CBX1、TBC1D12、USP39、ACSS3、CYR61、PCDH17、LM
 CD1、KIAA1147、EEF1A1P13、KIF3A、EDN1、RP11-5
 3O19.3、SMARCA2、EFNA4、GPR133、RBBP5、NCF2、N
 UP50、OGFRL1、WDFY2、DHCR24、SOS2、YWHAZP2、KL
 HL2、IGSF3、CCDC80、THSD7A、ZNF618、ACSS2、PDP
 K1、BCAT2、PHACTR2、GLIS2、MARCKSL1、C11orf24
 、CBL、CCNDBP1、NDUFC1、ERBB2IP、IRF1、EIF4BP6
 、PAFAH2、ALDH9A1、SIPA1L2、HSBP1、HNRNPUL2、N
 RP2、NUDT4P1、SDE2、SGMS1、SLC30A1、FOCAD、SER
 INC2、DESI1、TBL1XR1、TMEM30A、PLEKHB2、DYNLL
 2
 、HELZ、TSPAN14、PHGDH、RP1-203P18.1、C17orf1
 03、TRAFFD1、DUSP16、NUDT4、FLNC、RGS2、EIF4BP3
 、DUSP1、TMEM59L、GADD45B、WWC3、RP11-329A14.
 1、MRPL42、ELOVL7、BACH2、MAP4K5、GNPDA1、NET1
 、PBX1、BCL2L2、ATP6V1B2、RNF2、SYNRG、SMIM13、
 COPS3、ARPC2、MDM2、VGLL3、MIR22HG、TRIM10、HS
 PA13、PTK2、PCDH9、ZC3H7B、LARS2、PITHD1、C1or
 f106、MAGI3、TNIK、CHSY1、KANK2、TXLNA、TUFM、G
 MEB1、IWS1、ZNF710、TSC22D3、MVB12A、TMEM216、
 TAF8、SREK1IP1、IDH2、KIF1B、SLC39A10、STRADB
 、SLC7A5、PAK4、PTPN9、TGM2、R3HDM1、UGT2B7、CH
 CHD5、TMEM164、RUSC2、MESDC1、COPRS、EIF4BP7、
 NOTCH1、USP53、MTA2、NUDT15、DGKH、PLCD3、LPHN
 2、SLC6A19、KIRREL、IRGQ、RPS6KB2、PSEN1、ANKR
 D13A、MOCOS、SLC34A2、AMZ1、GBA2、EML4、LINC00
 511、TEAD4、CA12、KDM5C、CABLES1、NINJ1、WDR82
 、MAST4、IGFBP4、LPCAT1、CBX6、ZNF512B、ARF3、T
 MEM135、PDE4D、LSM14B、AFF4、DYRK2、SS18、PTTG
 1IP、GLYR1、LUM、NEDD9、JADE3、SEPN1、GGCX、MEX
 3C、ARHGAP29、MECP2、AMOTL2、PPP1R26、MAGEF1、
 GABARAPL1、GLIS3、IDH1、SEC22C、NR2F6、PHF10、
 KATNB1、R3HDM4、AES、WDR48、GNAI3、MYLK、DDA1、

HK2、CAPRIN1、CADM4、UNG、SENP5、ARFIP1、KIF14
 、SLC35D1、NSF、FBXW2、RND3、PLS3、TLE4、CBFB、A
 LKBH5、CDC14B、GRAMD4、SLC19A2、ELF4、EPHA2、S
 CAMP4、ARHGEF12、PITPNM1、GGA3、FAM20B、GLO1、
 MTMR12、DLC1、TAPT1、MPST、UBE2J1、ID3、PRKAA2
 、PDXK、PIP4K2C、TRIP6、CASP2、NECAP2、TUBB4A、
 MRPL19、GALNT1、CD2AP、RBFox2、GOLPH3、PITPNA
 、TMEM230、KIAA0430、RP11-427H3.3、PPP2R4、AJ
 UBA、KLHL9、EEF1A2、MYADM、RBM8A、PRR14L、AKAP
 12、NUS1、YAP1、CTDSP2、CHML、PTPLB、DNAJA1、CL
 N6、DLG1、C12orf49、ZBED6CL、CAB39、ZNF629、FI
 LIP1L、ETNK1、LRRFIP1、NUFIP2、SFT2D2、RAB21、
 SMAD3、NF1、RPL27A、LARP4B、FKBP9、EP300、TOMM
 20、CREBBP、SSRP1、SEC31A、BRPF3、SERPINE1、SE
 RINC3、S100A14、CDCA7L、PIP5K1A、GSR、SQSTM1、
 BAZ2A、SLC20A2、SON、TMBIM1、LAMC1、LGR4、APOH
 、IGF2BP1、ARFGAP2、BCAR1、FZD5、GDF15、RP11-4
 75C16.1、WDR6、ACTB、NRG4、RAC2、HMGA1P3、SAMD
 5、RP11-168L7.1、TMEFF2、CTA-14H9.5、AP00105
 9.5、TMEM130、B3GNT4、NPHP3-AS1、HIST1H1E、SL
 C25A21、RP11-3P17.4、RP11-820L6.1、CTD-2555
 O16.2、RN7SL381P、RP11-274H2.3、KCNQ4、AC007
 292.3、RP3-330M21.5、FSIP1、HIST1H2BF、BRSK2
 、ARHGAP22、CREG2、KCNH2、CENPCP1、CCDC13、CTC
 -428G20.6、TMEM52B、NEFH、RP11-401P9.4、MYB、
 RP11-35G9.3、PRL、SYNPO2L、RASL10A、GOLGA7B、
 RP11-10O17.1、SMTNL2、LINCO00337、CTD-3092A1
 1.1、CTD-2589H19.6、PLAU、TRPA1、RP11-326K13
 .4、MPP2、FAM101B、C1QBP、ZNF33B、LEF1、SHMT2、
 CDC45、CSPG4、PSMB8、UBE2L6、STMN1、RP11-424C
 20.2、ARHGAP19、UHRF1、FOXRED2、FAM111B、TWIS
 TNB、VAMP8、TMEM30B、SORL1、RP11-296O14.3、SL
 C35D2、E2F8、SLC30A2、KRT23、CCDC28A、ERMP1、R
 RM2、FCRLB、FAM72A、EVA1A、EXO1、PSRC1、DCAF7、
 MCM10、FAM72D、PNRC2、DPY19L1、GPR137C、CDT1、
 ST3GAL4、TGFB3、ST3GAL5、FAM168B、SPC24、ZDH
 HC18、C8orf37、PDGFRB、IFIT3、PAX6、ABI2、FBXO
 5、KDM4D、ATP5F1、LPPR1、NT5E、RP11-386G11.10
 、RBL1、RP11-421N8.1、CDCA7、C12orf39、ATP5SL
 、TCF19、E2F2、SULF2、NRGN、ACOT8、POLE3、VASH1
 、GABPA、HIST4H4、STARD7、CHEK1、CASP9、COLGAL
 T2、ETV1、DDAH1、INO80C、RP11-411B10.4、PCNA、
 WDR76、COPRS、TPBG、SLC15A1、CCNA2、PHLDA2、SL
 C23A2、TYMS、HPRT1、SLC29A3、TRPM6、TNFRSF21、
 NCEH1、DTL、DHCR24、PITPNB、WSB2、DCTN5、ADCY9
 、GINS2、CDCA5、THSD7A、ASF1B、E2F7、SPC25、CCN
 D1、RUSC1、DAZAP2、TICRR、CLSTN1、RP5-837I24.
 1、CDCA7L、FAM60CP、LRRC34、PPP2R2B、CRISPLD1
 、DSCC1、RP5-1033H22.2、SLC30A7、ENPP4、UNG、M
 CM5、KRAS、MCM2、TRHDE、AIMP2、AP2M1、SEPN1、AR

10

20

30

40

50

ID3B、CHAF1A、CDKN2C、PIF1、FAM72B、HACE1、BRCA1、CCNE2、STEAP2、RAD17、AGPAT1、PAQR4、CLSPN、TIMP4、PRPS2、KIF14、CADM1、USP39、CCNJ、GALNT13、MCL1、CCP110、RTN4RL2、FAM64A、UBP1、FAM60A、HYOU1、CXorf57、ARHGAP11A、MOSPD2、PKMYT1、KIAA0101、CKAP2L、PP13439、IL22RA1、CDK2、PLAUR、CNOT6、MND1、BAAT、DUSP7、SFXN2、AL390877.1、MED21、EFNA4、GPATCH11、FAM111A、MOCOS、DHFRP1、SAMD9、BHMT、RP11-253E3.3、NUDT21、CNKSR2、ACSS3、SREK1IP1、CTD-2196E14.9、LRMP、BRIP1、CRKL、RP11-340I6.6、MGAT4A、PCYOX1L、MYCN、ZMAT3、LPAR3、NUDT15、CDK1、MCM6、TRAK2、NSF、ROR1、MYBL2、R3HDM1、RGS10、RILPL2、KANK2、PRIM1、PHF19、CA12、CLN6、MKI67、SFXN1、SLC45A3、RMI2、HELLS、GAS2、KIF2C、IL17RD、STAMBPL1、NUP50、SPATA5、KLHL2、RGL1、HNRNPUL2、B4GALNT2、CENPM、COPS3、CCNF、CCDC149、RNF168、ORAI1、DERA、APOL6、AUNIP、PPIL3、GBA2、RP11-613M10.6、MAP3K3、ZBTB5、CDC6、POLA2、PCBD1、GNPDA1、SKA3、ORC1、ACOT11、PHACTR2、KIF18B、NCAPG、PLD6、FCHSD2、ACPL2、ERBB2IP、CXCR4、MELK、PTGDR2、CDK6、PIGA、RP1-249H1.4、TK1、IL6R、KIAA1147、C17orf58、CHST14、CEP41、UBR7、MASTL、ARPC5、TONSL、RP11-67L2.2、SAPCD2、UTP18、OSMR、AURKB、IQCC、ITPRIPL1、MSANTD3、SLC26A2、C14orf80、RAD51、LMNB1、UBE2T、SLC25A15、FANCE、PAK4、ZNF512B、DHFR、WDFY2、ZNF618、INCENP、IGF2BP1、ESPL1、PODXL、SS18L1、NR2F6、CHRNA5、MAPK8、KIFC1、MMS22L、BCAT2、OAS3、CDCA4、NAGA、TMPPE、CAPN15、RGS2、RNF146、AP5M1、SYNRG、SCP2、RP1-60O19.1、LRRRC8A、SGK2、DGKG、NUSAP1、IDH3A、KIF4A、MRPS18B、MBL2、GRB7、FAM20B、CDC25A、PDE4D、TIPIN、TMEM216、RAD51AP1、RP11-21L23.2、BLM、SAA1、YWHAZP3、TXLNA、KIAA1191、ETS1、KIF15、FANCG、MAX、AREL1、KANK4、CDCA3、NIPA1、FARSA、RFWD3、CGNL1、ATP8B2、MAB21L2、EFHD1、FOCAD、ARMCX4、H2AFX、DEK、WDR62、PPTC7、KIRREL、PRR14L、SSRP1、UBALD2、LINCO00657、HJURP、FGF19、GREB1、KNTC1、MCM4、SLC35G1、MARCKSL1、HEG1、MGME1、TAPT1、TPP1、FAF2、RP5-1024G6.8、ATAD5、LARS2、PLK1、ANKRD13A、ARHGEF34P、ATAD2、PAFAH2、TUFM、SLFN13、SKA2、UNC119B、SEC61A1、FEN1、ARF3、SPECC1L、CABLES2、MCM3、SMIM13、BRCA2、GINS1、HMGB1、TMEM30A、ALDH9A1、E2F1、PAG1、LMNB2、CECR2、SYTL5、TMEM194B、WHSC1、IWS1、JADE3、EIF4B、MYLK、SMPD1、PLEKHB2、CENPE、RP11-121L10.3、MPC1、CENPF、TUBA1B、PTPN9、ZWINT、ENTPD5、DSN1、DEPDC1B、SLC43A3、FOX M1、IDS、MORC4、BUB1B、MDM2、GALNT1、NR0B2、KIF11、HELZ、C16orf59、MTHFD1、CDC20P1、TP53INP1、XRCC2、RCAN3、ITPK

10

20

30

40

50

A、PLEKHA8、NDC80、TOP2A、DOLPP1、CASP2、GNL3L、ZCCHC10、GINS3、ABCB10、RAB11FIP5、TRIP13、SLC39A5、FAM83D、WDR82、TBL1XR1、DUT、ZNF395、RECQL4、TCF4、CHAF1B、TFAP4、USP1、ASPM、REXO4、LRRC40、SLC7A5、LIG1、SPP1、PIP4K2C、PDPK1、DNA2、ESCO2、LSM14B、GTSE1、HP1BP3、C10orf12、MCM

7、PDE3A、ARHGEF39、CTDSP2、TWF1P1、RFC3、SP4、ACD、PLSCR1、MAD2L1、DKK1、CBX1、AKR1C2、TUBB4B、ZNF346、PLEKHA6、KIF18A、GXYLT1、SLC30A1、MAP7D3、ZNF710、YWHAZP2、RAD54L、WDR5、ARPC2、CBFB、EZH2、CASP8AP2、TFDP1、GLYCTK、SOS2、MXD3、TPRN、GLO1、RRP7A、EML4、MTA2、STIL、PLXNC1、MAGI3、QDPR、PARP14、CDC20、SIPA1L2、MSH2、RRM1、ELMO2、IQGAP3、KIAA0430、TACC3、PTPLB、NOL9、SEC22C、PBX1、UBE2C、POLQ、HK2、RFC2、TUBA4A、EXOSC3、SS18、WDHD1、CTDSPL2、HSBP1、YWHAZ、NCA PH、RBM8A、XPNPEP1、IGSF3、POLE、C11orf82、RP11-475C16.1、SLC19A2、ADRBK2、PPAT、TWF1、FST、SGMS1、KIF22、SLC20A2、MRPL19、MKL2、TRAFFD1、ALKBH5、NUCKS1、DNMT1、ACSS2、INPPL1、PRR11、RAB5B、EIF4BP7、PRTG、ARHGEF5、DESI1、TMEM135、TUBG1、EIF4BP6、LIMD1、MBNL3、PLK4、CMTM4、SLC30A9、POLR1E、BRI3BP、PITPNA、HMGB2、BOD1、NASP、SLC35D1、ELOVL2、SCAMP4、SMG6、ARHGEF12、POLR2D、FANCD2、LPHN2、SMC4、WDR48、POLA1、KIF20A、DLGAP5、RSF1、SRP54、PIP4K2A、NET1、CDCA8、SYNM、MPST、PNP、SLC18B1、IDH2、OSGIN1、NUP210、RBM10、MDC1、C11orf24、RPL27A、CDCA2、KIF1B、DYNLL2、PTPN3、TCOF1、LBR、RPS21、KIDINS220、LGR4、KIF23、TOMM20、LAMC1、GLYR1、RPS6KB2、RCC1、TMPO、PTK2、TPX2、SPAG5、CAPRIN1、GTF3C5、SLBP、HMGB1P5、CCNB1、AFF4、ANLN、SEC31A、GSR、H2AFZ、PTTG1IP、及びSQSTM1からなる群から選択される遺伝子の下方調節のためのものである。より好ましくは、これは、これらの遺伝子のすべての下方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、がんの処置のため、例えば、PTEN欠損のがんの処置のためのものであり、がんは、好ましくは、前記遺伝子の増加したか又は悪化させる発現に関連する。これらの遺伝子は、実施例1.2.1において、miRNA-193aによって下方調節されることが判明した。

【0155】

より好ましい実施形態では、これは、RPS17L、GPR137C、EEF1A1P19、NEFH、KRT14、RP5-973M2.2、OVOL2、RP11-873E20.1、RP5-968P14.2、MYB、AC000068.5、NOTUM、RP11-209D14.2、RP11-326K13.4、RP11-339B21.10、IRF8、HIST1H4C、DPF3、RP11-276H7.3、RP4-694A7.4、RP11-17M16.2、KB-226F1.2、SHBG、LAT2、SNORA33、SNORD12、AC005592.2、RP11-796E2.4、RP11-280G9.1、NOG、LINCO00035、7SK、GJB2、MYH11、BHLHE41、RP11-211N8.2、IL12A、EPB41L3、ROR2、UNC5CL、NINJ2、SUCNR1、CTD-2369P2.2、MYLK

4、SLC35D2、SHMT2、ERMP1、TEX15、COL20A1、SORL1、PHLDA2、C10orf91、TWISTNB、HPD、PLAU、IL17RD、RNF182、KRAS、LL22NC03-N14H11. 1、AC004158. 2、ANKRD44、STMN1、CSPG5、PARDA6A、FOXRED2、TMPPE、TNFRSF21、DNASE1L2、HHAT、TOX3、STARD7、MPP2、B3GNT3、ZDHHC18、RP11-173M1. 8、PITPNB、RP11-340I6. 6、ETV1、ATP5SL、EPHB3、AIMP2、PI3、DHCR24、DAZAP2、C9orf47、ZNF365、RP11-204C16. 4、SLC30A7、KIAA1875、NYAP1、CCND1、CHD5、SHOX2、ST3GAL4、SEPN1、KLRG2、VAMP8、AP2M1、FAM60A、SULF2、ZSWIM5、MED21、RP11-24B19. 3、Z83851. 4、DUSP7、C1QBP、NCEH1、TBX20、UBP1、RP11-421N8. 1、LY6K、GPR146、ST3GAL5、ATP5F1、OSMR、CBL、CCDC28A、YWHAZP2、YWHAZ、DPY19L1、EXTL2、NAP1L5、CTC-428G20. 3、ETS1、UBE2L6、GREB1、FAM168B、CLDN4、YWHAZP3、ALX1、CRKL、RPS17、HFE、TRIM62、MSANTD3、ZMAT3、ENDOD1、KIAA1644、MOSPD2、FIBCD1、ATP8B2、PRNP、DLEU2、SLC2A12、WSB2、VGF、SERINC2、DCTN5、XK、NUP50、SMPD1、CNOT6、RP11-395A13. 2、GABPA、CLSTN1、POLE3、BOD1、LRRC8A、SLC35G1、TP53INP1、AGPAT1、HPRT1、RUSC1、SLC23A2、PDE3A、EBF1、FANCE、WDYHV1、MAX、WDFY2、MCL1、MORN4、FAM72A、CDCA7L、TPP1、AREL1、COPRS、NT5E、TMEM121、43346、SLC30A1、PRRG4、RBBP5、LAMC2、SLC35D1、C18orf54、GLYCTK、DPM3、HACE1、CDK6、GPATCH11、IDH2、PTPLB、EMILIN2、CCNA2、FAM60CP、TK2、FAM20B、GNPDA1、TIMP4、NR2F6、TMEM180、TRAF1、DERA、ATP8B3、XYLT1、SLC39A10、KLHL2、PIK3AP1、IDS、CADM1、TBL1XR1、KCNMA1、FAM101B、PPTC7、SLC29A3、AP5M1、PEX11B、MEX3C、ARF3、PLD6、INO80C、SNX10、NUDT15、CCDC149、SLC26A2、GNAI3、DCAF7、APOL6、ADCY9、NUDT21、PRR5L、HYOU1、BCYRN1、CCNDBP1、DSEL、PAFAH2、FAF2、SLC25A15、NEIL2、USP39、GCH1、FCHSD2、TXLNA、TMEM135、RN7SL2、RAB11FIP5、NAGA、ACOT8、WDR82、PCDHAC2、VAV3、SRP54、RN7SL1、FAM72D、SEC31A、TYW3、ZNF512B、HCG11、ARHGAP29、SAPCD2、PALM3、MIR17HG、DGKH、CASP9、LINC00657、TMEM30A、SLC30A4、CHEK1、RTKN2、IGSF3、NBL1、TGFB3、RP11-67L2. 2、STRADB、APPL1、ARPC5、NIPA1、ZNF710、CA12、NET1、CTD-2196E14. 9、ABI2、R3HDM1、SFXN1、MESDC1、MTA2、DOCK10、PHACTR2、KBTBD11、ELK3、PSRC1、MSANTD2、RASGRF2、ATP6V1B2、ALDH9A1、LARS2、CDKL5、RNF216P1、LRRC40、LUZP1、MORC4、MYLK、PLAUR、CCSER2、RP11-73M18. 7、ERBB2IP、ACSS2、NOL9、DLEU1、C17orf58、PITHD1、SEC61A1、ARHGAP19、CDC42EP2、HNRNPUL2、BCAT2、RP11-329A14. 1、ST5、NUDT3、TNFSF9、PADI2、EMC6、IRF1、PLXNA2、COPS3、CCP110、ABCA12、MPST、CYTH1、PLEKHB2、MED19、GALNT14、MLKL、TOR4A、SYNRG

10

20

30

40

50

、AFAP1L1、TRAK2、SGMS1、MARCKSL1、IL6R、PIP4K2C、JADE3、CBX1、HELZ、NSF、IFI27L2、TMEM216、SDE2、RTN4RL2、SSRP1、TRPA1、GDF11、SPECCL、RUFY2、DNAJC3、KIAA1191、AC007560.1、HSBP1、IL11、UNG、HEG1、MAP4K5、PPM1F、GLO1、ANKRD13A、KIF1B、KIAA1147、TRAFD1、PAK4、FAM114A2、DIO2、POPDC3、PLEK2、DNAJC16、NT5DC3、RAB27B、TWF1、CLN6、KDM7A、R3HDM4、ZNF618、LRP4、ITPKB、PDPK1、ALKBH5、C11orf24、DSTYK、AAED1、CEP41、MAP3K3、KLHL15、PTPLA、AFMID、LMNB2、MLLT11、DESI1、WDR5、B4GALT6、CCNJ、SENP1、ZBTB14、SIPA1L2、PHF19、TP53BP2、ASF1B、USP43、SS18、CHCHD5、BCL2L2、CAPN15、ADNP2、RCAN3、RNF2、TAP2、SOS2、HDAC3、AP1S2、GFPT1、ABR、FOCAD、ERRFI1、RC3H2、EML4、PTPN9、AFF4、CD97、RABEPK、SQSTM1、PRR14L、HP1BP3、GPRC5B、CBFB、ARPC2、GPC6、TCF7L2、GALNT2、TRIP6、PIK3R1、DDAH1、RHOU、UBE2Z、DYNC2H1、ENOX2、IER3IP1、ZC3H7B、ZNF324、SPOPL、FBXW2、ORAI1、MUC5AC、C4orf46、KIDINS220、MYADM、SLC3A2、PM20D2、PSEN1、RPS6KB2、TPCN2、GALNT1、RFWD3、GALNT13、FOXN2、TWF1P1、FKBP9、CCL2、RNF168、GINS3、MRPL42、LYRM2、PTTG1IP、NRIP1、SX2IP、DEF8、WDR48、TLR6、EXOSC3、SCP2、FILIP1、INPPL1、TTLL4、TCEB3、SEC22C、IWS1、GBE1、GNL3L、GOSR2、LGR4、SAAL1、UHRF1BP1、SLC29A1、WDR6、VPS37B、HSPA13、TOMM20、PCBD1、CHML、SLC7A5、TP53RK、RUSC2、UTP18、STARD3、C2orf49、BRPF3、PODXL、TUBA1B、PDE8A、DYNLL2、CAPN10、HMGB1、IL4R、SYT1、TUFM、PCBP1、TMBIM1、KCTD5、POM121C、WHSC1、CTDSP2、AGAP2-AS1、KDM5C、PTK2、CPNE3、KIAA0430、CAMKK1、TPCN1、KLHL9、TRIM25、CAPRIN1、UBFD1、MED14、TMEM164、ELMO2、KANK2、ABC B10、CNBP、ITPRIPL2、SOGA1、QDPR、B4GALNT1、FBXW5、TROVE2、FGD6、SUDS3、MTHFD1、KIF14、MAP3K2、AKAP12、OSER1、ACTR3、KIAA0141、ABCE1、HELLS、MRPL19、EIF2AK1、EPHB2、XPNPEP1、YAP1、RBFOX2、CDCA5、ENTPD4、ATP2B4、RBM10、LPCAT1、TPD52、CDK2、AGFG1、WWC3、LBR、PPP2R4、EIF4B、EXTL3、BTBD11、POM121、RIPK2、SFN、MCM2、TMEM230、CMTM4、GSR、TUBA4A、EDEM1、KIRREL、GOLPH3、NF1、TGFB2、PPP3R1、AKR1C3、NOTCH2、CCDC88A、KIAA1522、CTCF、BCAR1、SREBF2、GBF1、WWTR1、PDE4D、CDK4、PGRMC1、AKR1C2、MAP7D1、SET、NCOA3、SERINC3、ARHGAP11A、DEK、PRKCA、MLEC、SYNM、GNB1、PLS3、DDB1、F2RL1、GPC1、及びSERPINE1からなる群から選択される遺伝子の下方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての下方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肺がんの処置のため、例えば、PTEN欠損の肺がんの処置のためのものであり、肺がんは、好ましくは、前記遺伝子の増加したか又は悪化させる発現に関連する。これらの遺伝子は、A549細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって下方調節されることが判明した。

10

20

30

40

50

【0156】

他のより好ましい実施形態では、これは、KRT79、HMGCLL1、LINC00920、BTBD11、RP11-390F4.8、NEURL3、RP11-423P10.2、PAX5、KCNIP1、CD93、PLCB2、RP11-290F20.2、PDGFRB、MEDAG、CRISPLD1、RP5-1086K13.1、DLL1、AL139099.1、AC007383.3、AC046143.3、DNM3、AC111200.7、C11orf35、RP5-1157M23.2、PDE5A、CSF2、CMAHP、C6orf58、ITPKA、SLC22A14、SLC29A3、FOXRED2、ACTG2、SULF2、FAM211A、AC011043.1、CYS1、CTD-2313J17.5、AKNAD1、RP11-456K23.1、APOBEC3F、ZMYND15、RP11-588K22.2、CYP2D7P、ERMP1、ADAM22、ABCA9、GRB7、LL22NC03-86G7.1、HSPB7、FAM196B、SOX9-AS1、FAM227B、BEST3、TRAM1L1、SGIP1、ADCY7、PCED1B、SEPN1、APOBEC3G、CCDC28A、NGFR、MPP2、IL17RD、PLAU、TMEM173、IFT27、CTD-2292P10.4、ZNRFP2P2、NT5E、DGKB、TWISTNB、STMN1、RTN4RL2、SLC25A34、HFE、S100A16、RP11-807H7.1、KRT15、ITGB3、CIB2、SHMT2、GAB2、CMTM8、GALNT13、CCDC149、GALNT14、SLC35D2、CCND1、SYNPO2、ATP5SL、ETV1、TMEM216、TNFRSF1B、USP18、BCAT2、ACOT8、HYOU1、AP2M1、HTR7、PALM3、RP4-760C5.5、OTUB2、PLEKHA5、MIR621、TMPPE、RGS2、TNFRSF21、ERAP2、DCAF7、SFXN2、KRAS、DAZAP2、CLSTN1、ARHGDI1B、FAM114A2、TP53INP1、TCEAL8、ST6GALNAC3、CERS1、PTPRE、PDE3A、CTSO、SLC30A4、ENDOD1、SLC23A2、C1QBP、UBE2L6、CNRIP1、ST3GAL5、ENPP4、PARD3B、PLD6、DPY19L1、ABCA8、MORN4、MYB、SLC26A2、NSF、FAT4、TPP1、SLC30A7、ZNF512B、ACPL2、RP11-27I1.4、EDNRA、A4GALT、ZNF836、RNF146、PLCD1、STARD7、PEX11B、UPRT、CEP41、PTPRZ1、AGPAT1、ARHGAP19、XAF1、DHCR24、OSMR、AGAP2、MAST4、ACSS2、FBXL16、RHOU、RP11-18I14.10、GBP3、POU2F2、AC009948.5、FAT3、PLCD3、LRRC8C、PGPEP1、SEC31A、SLC18B1、ISLR2、LINC00669、ZMAT3、IL1B、AIMP2、CCNJ、MOSPD2、GLYCTK、ST3GAL4、LRRC8A、TNIP3、MSANTD3、ANKRD13A、PCBD1、DERA、ARHGAP27、GLDCP1、GABPA、DGKA、ATP8B2、RUSC1、ZNF362、PRPF40B、SAMD9L、STS、RAB5B、CCL20、PCYOX1L、NFE2L3、USP27X、KDM7A、CDC42EP2、MMP1、FAM72B、GPR146、WNK4、MEF2BNB、MYOZ3、PADI2、CDKL5、HTR7P1、PTCH1、OAS2、ZNF365、OBSCN、PDE4D、WSB2、CYTH1、NCEH1、KIF5C、PRNP、MTSS1、FAM60A、LINC00657、GPD1L、FOCAD、DCTN5、PIK3R1、UBP1、RP11-340I6.6、ZDHHC18、LOX、PIGA、CA12、APOLD1、PGM5、AKAP12、MCL1、PHLDA2、ZNF608、HACE1、BMF、IGSF3、PITPNB、ZSWIM3、ERBB2IP、NUDT18、PTPN9、ZCCHC10、ITGA2、PIP4K2C、TRAK2、LGR4、AP5M1、EBF1、DOCK4、AL390877.1、MED21、ELMO3、AC108676.1、GPRASP2、NAGA、CNOT6、ATP5F1、ZNF710、EPM2A、OSBPL5、COPRS、FCHS

10

20

30

40

50

D2、TRIB2、TK2、TBX20、RUFY2、SREK1IP1、GNAI3、
RP11-421N8.1、IL8、FAM132B、YWHAZ、TAF9B、WDF
Y2、YWHAZP3、MARCKSL1、ETS1、TRIM62、HK2P1、AL
DH9A1、OSBP2、TMEM180、GNPDA1、SAMD9、BTN3A2、
YWHAZP2、PTK2、PNRC2、RAD17、IQCD、DNAJB9、ARH
GEF9、POLE3、ARMCX2、DPM3、KANK2、DOK3、PLAUR、
INPPL1、NT5DC3、DNMBP、LRRC40、ARHGEF40、SYNR
G、GPATCH11、IWS1、RGL1、SEC61A1、PHACTR2、CDC
14B、ZNF181、KLHL2、CBX7、IDS、PAK4、FAM72A、MP
ST、WBP5、ARF3、ACSL5、UBE2Q2P6、DDAH1、ASAP3、
TRO、GAS1、PTPLB、ST5、SCP2、DOCK10、PXK、ARHGA
P29、CXCL2、HECW1、LAMC2、R3HDM4、MAP3K3、MLLT
11、GBE1、HYAL2、RAB11FIP5、GRAMD4、C11orf95、
ADAMTS18、APBB2、CCSER2、WDR48、FAF2、STC1、ID
H1、NUDT3、PARP14、NET1、AKR1C3、CHCHD5、HEMK1
、TUFGM、ELK3、DGKQ、CDK6、LPAR1、GDF15、CTDSP2、
GULP1、MMP14、SIX4、LARS2、CD38、LRP5、CRKL、SM
PD1、DUSP16、JAK2、B3GNT1、KIAA1147、FAM214B、
PARD6A、SLC12A9、SS18L1、DGKH、PSEN1、ENOX2、P
AX6、UFL1、FAM210B、TPCN1、SMG6、MAGI3、PALMD、
NEIL2、PDK4、APAF1、AGFG1、SLC35D1、SLC25A15、
RNF215、GALNT1、HEG1、TRAF1、SRP54、PDGFD、HNR
NPUL2、MDM2、TMEM30A、RSPO2、GPC6、PLEKHA2、CA
CNG4、CASZ1、PAG1、EXTL2、IFIT3、KANK1、RNF2、T
NIK、PTPN21、ENTPD4、QDPR、PTPN3、SYNJ2、TMEM1
64、KITLG、FBXL15、PGAP1、DENND4C、GSDMD、TRAP
PC9、ALKBH5、TRAFFD1、DAB2、JADE3、PDPK1、COPS3
、ABL1、EVA1C、EML4、SFXN1、LRP3、DDX60、EIF4BP
3、DNAJC3、TGFBFR3、DAK、CTTNBP2NL、GNAI1、STAR
D3、TGM2、SLC9A3、IRF1、HK2、PLEKHB2、MAGEF1、P
PTC7、RPS6KB2、ADAMTS15、EIF4BP7、SCAMP4、ADA
MTSL1、NDFIP2、EIF4B、GPR176、MORC4、ERBB2、FA
M20B、AREL1、GNL3L、USP39、SLC39A10、BOD1、ATP
6V1B2、ARHGAP18、KIAA0430、GFPT1、EIF4BP6、SR
EBF2、FBXL17、MAX、CBFB、NECAP2、GEM、CDC42EP3
、KIAA1522、KLHL9、CBL、KIAA1644、RCAN1、SUSD5
、JADE2、GRHL3、SMARCA1、USP40、SQSTM1、KIF1B、
LUZP1、SMIM14、MEX3C、ARHGEF1、NUP50、HELZ、CC
DC90B、PPM1H、BCAR1、RAB27B、PSMB8、ANTXR1、SE
NP1、F2RL1、ARPC5、SIPA1L2、LNPEP、UBALD2、ZC3
H7B、NUDT21、YAP1、FAM65A、LRBA、BMPR2、FRMD6、
APPL1、AMIGO2、SCAMP1、AES、LPHN2、ZNF395、WDR
82、HPRT1、PRKCA、TDO2、TCF4、TRIM8、SFT2D2、SL
C20A2、ADAMTS1、SEC23B、RSF1、CPNE3、MAMLD1、D
YRK2、LLGL1、NR2F2、TRIP6、SOS2、ARPC2、ERRFI1
、IDO1、PLSCR1、RNF182、BNC2、STAM、MX1、TCTN3、
CHML、ELMO2、PITPNA、GALNT2、KLF3、RIPK2、PPM1
F、LPCAT1、TBX18、MRPS18B、KIRREL、HSPA13、MAP
4K5、LRRC8D、MAGED2、NCOA3、BACH1、IL7R、CCNA2
、KDM5C、SLC30A1、CCNY、PIP4K2A、DDB1、RND3、DA

10

20

30

40

50

PK1、GOLPH3、SSRP1、INTS3、FAM168B、TMCC3、CDK4、ZMIZ1、TM4SF1、NSD1、MTA2、SNHG5、GIT1、PPP2R4、KIAA1191、TXLNA、RC3H2、TMBIM1、TNFAIP8、HELZ2、UHMK1、CREBBP、WIP1、FRMD8、PLIN2、NOTCH2、LIF、ANGPTL4、DUSP4、SLC7A5、LAMC1、PLS3、及びSNX9からなる群から選択される遺伝子の下方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての下方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、乳がん、より好ましくは、トリプルネガティブ乳がんの処置のためのものであり、がんは、好ましくは、前記遺伝子の増加したか又は悪化させる発現に関連する。これらの遺伝子は、BT549細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって下方調節されることが判明した。

10

【0157】

他のより好ましい実施形態では、これは、GPRC5B、RP11-30P6.6、LEF1、RGS17P1、CTC-428G20.6、CAMKV、RP11-440D17.3、RASA4、OXCT2、GRAP、CTA-217C2.2、ADAMTS16、AC119673.1、MPP2、CAMK2B、FGFR2、MIR103A2、LINCO00460、RP11-540B6.3、AC005789.11、RP11-196016.1、TCERG1L、TNFRSF1B、ARMCX4、STON2、PARD6A、FAM156A、AGAP1-IT1、AC010525.6、MYRF、FBXL16、MAPK13、RLTPR、EXOC3L4、CCDC28A、HMX3、NDN、TP73、CTA-445C9.15、EXPH5、PHLDA2、RASSF5、ST3GAL5、03-Sep、STMN1、INSRR、SHMT2、N4BP3、TWISTNB、CACNG6、PLAU、ERMP1、FOXRED2、SEPN1、KALRN、LRP4、IL1RL1、AC009061.1、PDE9A、TGM2、IGSF9B、PTGER2、DAZAP2、PITPNB、FAM132B、FKBP9L、ATP5SL、STARD7、HOXD13、RHOV、WDFY2、GNA15、HYOU1、DDAH1、INO80C、UBE2L6、ATP8B2、PRKCH、AP2M1、DHCR24、TOR4A、TMEM121、SRRM3、ARHGAP19、SLC39A10、RP11-82L18.2、AGPAT1、DND1、NT5E、GJB2、SLC30A7、F2RL1、FAM105A、ELK3、GCH1、GRTP1、NID1、SLC30A1、IRF1、PTK7、SERINC2、TMEM173、MARCKSL1、CCND1、FIBCD1、KIAA1644、COPRS、P2RX5、ZNF365、HHAT、TNFRSF21、VAMP8、SLC35D2、RP11-340I6.6、KRAS、ZDHHC18、WNT9A、IGSF3、DPM3、ALDH1A3、PRDM8、SLC26A2、ROR1、ACSS2、C11orf95、GALNT14、STC1、IL8、NPIP4、UBP1、NR2F6、PRNP、USP39、DUSP7、FAM101B、FAM60A、ST3GAL4、OSMR、SH2B2、FAM168B、STRADB、ZNF703、TRIM62、SOX18、YWHAZ、CDK6、GNAI3、RP11-204C16.4、FOXL1、ACPL2、GNPDA1、LRRC8A、GREB1、SLC30A4、SORL1、TBC1D5、RP3-425P12.4、ALX4、NCEH1、CHST14、MCL1、VASH2、SLC45A3、AIMP2、RUSC1、RASL11A、ICAM1、RP11-329A14.1、HEG1、PIK3R1、ETS1、KIAA1147、ANKLE1、CXCL3、PTX3、EFNB2、FAM20B、DGKH、YWHAZP2、DPY19L1、YWHAZP3、DCAF7、BCAT2、SCAMP4、DCTN5、RAB11FIP5、BOD1、ZMAT3、C12orf39、CCNJ、WSB2、GPR161、POLE3、NEFH、GPR3、RBM24、SUCNR1、B4GALNT3、IDH2、TEX15、TERT、RP11-101E13.5、SFXN1、C16orf59、C1QBP、TGFB3、ZCCHC10、KLHL2、IL6R、AP5M1、GALNT13、PSRC1、PDG

20

30

40

50

FRB、LMNB2、COL5A3、MYEOV、TMEM164、SERPINE1、
 CXCL2、STAMBPL1、GFPT1、DERA、WDYHV1、PDPK1、S
 IPA1L2、CCNDBP1、MAX、KANK2、PITHD1、IL4R、NT5
 DC3、ATP5F1、FAM60CP、PFDN1、CA12、PMAIP1、NPT
 X1、CLSTN1、MOSPD2、NUDT21、SLC35D1、GABPA、TR
 AFD1、RP11-22P6.3、UBE2Q2P6、NUDT15、SLC7A5、
 MESDC1、ADCY1、TMEM216、PDE3A、ENDOD1、CRKL、L
 OXL1、NHS、NES、TBX2、DMTN、EGR1、GPATCH11、CNO
 T6、TEAD3、UNG、AREL1、PLSCR1、HPRT1、RNF138、T
 AF4B、RFWD3、MAMLD1、ARHGAP26、AKAP12、PAK4、T
 XLNA、MPST、TNFAIP8、RAB5B、SMPD1、PM20D2、MSA
 NTD3、CXCL1、SOX7、PAPPA2、CMTM3、CAPN15、RP11
 -421N8.1、DOCK10、SEC61A1、KCNK5、NAGA、LINC0
 0941、CXCL5、TBL1XR1、FAM72D、ZG16B、TMOD1、PN
 RC2、GDF11、SEC31A、PLCD3、PTPLB、PLEKHB2、FOS
 B、NRIP3、HSD11B2、GPR27、WDR5、ARF3、RNF216P1
 、ZNF35、CASP9、SLC29A3、ST8SIA4、SCP2、FCHSD2
 、ABR、ARHGEF40、KLHL15、PPM1F、KCTD12、APLN、D
 TL、CCNA2、SRP54、SLC16A6、LRRC40、MED21、EML4
 、TNFRSF8、IL1RAP、HFE、FOXN2、ALKBH5、CCDC85C
 、SLC23A2、ARPC4、GLO1、SYNRG、ORAI1、ZNF678、N
 OTCH2、ST5、LUZP1、KIF1B、KCTD5、DLX1、RGS2、TA
 NGO2、FAM72B、CASP2、UBE2Z、SSH3、FAF2、ADCY9、
 C18orf54、MAFF、MAP3K3、RBBP5、KLHL23、JADE3、
 ZNF618、BAI2、CBX1、PLXNA2、CDK2、CBFB、CBL、NU
 P50、GLI2、MMP1、CMTM4、BMP6、PSEN1、JAG2、LINC
 00657、ARHGAP29、ACSS3、ARPC5、TUBG1、FOCAD、T
 UFM、ZC3H7B、KIF26A、TP73-AS1、PAG1、RC3H2、SE
 NP1、MTA2、CDCA7、SLC29A1、TRAK2、RNF2、POM121
 C、RNF146、TONSL、TEAD4、ELMO2、ENTPD4、BRPF3、
 PGRMC1、CLN6、OSBPL10、ERRFI1、PODXL、AMIGO2、
 LRRC8C、ANKRD13A、GALNT1、ASAP3、NUDT4、OSBPL
 8、CDC42EP2、SLC19A2、IL18R1、SMOX、EFNB1、TME
 M30A、POM121、SLC16A9、UNC119B、ARPC2、INPPL1
 、KIRREL、CNKSR2、BCL2L2、TOMM20、SPRY4、SDC1、
 AFF4、FOS、SH2B3、KIAA1191、RNF215、SLC18B1、C
 TDSP2、PXK、TCEB3、SREBF2、C12orf49、KLHL8、AP
 OL6、UBALD2、HK2、NET1、RUFY2、C17orf58、C11or
 f24、CDCA7L、SAMD8、MAPK8、NOTCH1、PEX11B、HSP
 A13、PPTC7、DMRTA2、NEIL2、COPS3、TPD52、HNRNP
 UL2、FKBP9、EXOSC3、CCP110、PLAUR、GATA2、ABI2
 、SSRP1、SYNJ2、CBX6、CHCHD5、WDR82、PPP2R4、HS
 F1、ERBB2IP、PCBD1、SREK1IP1、MAP4K5、FRMD8、C
 RLF3、DDA1、EIF4B、FERMT3、CSRNP1、IWS1、LARS2
 、ID1、R3HDM1、ENOX2、WNT5A、FBXW2、PTK2、MTFR1
 、WNK2、SCAMP1、QDPR、PPAT、HELZ2、TK2、LPHN2、F
 ZD8、TMBIM1、ALDH9A1、ELF4、BHLHE40、NUDT3、AS
 F1B、STS、WDR6、JAG1、PSMB8、PIP4K2C、CYP51A1P
 2、RNH1、THRA、MAP7D1、MFN2、PHF19、RNF168、ETS
 2、ANTXR2、SLC35G1、MEX3C、UTP18、PPP4R1、MDC1

、HELLS、ATP6VOA2、DYNLL2、GOLPH3、SQSTM1、PATZ1、DESI1、GALNT2、HIP1、LINC00152、SAPCD2、FAM210B、PLXNA1、R3HDM4、REXO4、TYW3、CCDC14、SPECCL、STARD4、ABCB10、NSF、ALG2、MAGEA1、KRT80、ZBED4、DEF8、SH3PXD2B、LSM14B、DUSP5、PAQR4、HSPB8、TRIB3、FBXW5、RBM10、SFT2D2、PDE4D、WHSC1、UPP1、FAM115C、EPDR1、RASA3、XPNPEP1、CDC45、MYADM、HN1L、BCOR、PRKAA2、RAPH1、CCSER2、CHEK1、NAB1、SLCO4A1、ADRBK1、PXN、B4GALNT1、TSPAN14、RIN1、TCOF1、SMG5、HP1BP3、RP11-1055B8.7、HSBP1、SKA2、OGFRL1、CDT1、SGMS1、MCM10、APPL1、ATP6V1B2、TROVE2、CD97、TRIP13、SS18、PHLDA1、TRIM25、FOSL1、ID3、PPP1R26、PPP3R1、RFC3、MRPS18B、GPC1、SET、IDS、MED14、IER2、TFPI2、UBFD1、CDCA4、OGFR、CNBP、PAPOLA、MRPL19、TNFAIP2、AKR1C3、TOMM34、FGFRL1、MCM2、KIAA0141、ADNP、LPCAT1、CDC6、MLEC、KIDINS220、AGFG1、HMGB1、LIF、IDH3A、UHMK1、TRIP6、RBM8A、FARSA、URB1、PITPNA、GNB1、WWTR1、SETP14、RPS21、CAPRIN1、TGOLN2、STC2、OSGIN1、NOTCH3、IDH1、BAZ1B、DDB1、TNPO1、LASP1、PCBP1、FASN、及びTUBB、ACTBからなる群から選択される遺伝子の下方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての下方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肺がんの処置のため、例えば、PTEN欠損の肺がんの処置のためのものであり、がんは、好ましくは、前記遺伝子の増加したか又は悪化させる発現に関連する。これらの遺伝子は、H460細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって下方調節されることが判明した。

10

20

30

40

50

【0158】

他のより好ましい実施形態では、これは、RP11-313P13.5、CTB-31N19.3、LINC00607、LRRC15、RGS17P1、NPAS3、CTD-3203P2.2、CSTF3-AS1、CTD-2342J14.6、CTD-2537I9.5、MYEOV、ANKRD31、CIDEA、MYO1G、SRRM3、LINC01132、ENDOD1、TSGA10IP、ADH1A、IL11、RP11-572C15.6、CD207、RP11-274H2.5、TFF3、UXT-AS1、RPS19P3、RP11-305K5.1、CTD-2192J16.20、LL0XNC01-250H12.3、ZSCAN23、LINC01096、RPSAP52、CDC42EP3、AK4P3、GALNT16、ETS1、SEC14L2、CHST6、RP11-255H23.2、LINC01057、ULK2、FAM162B、RP11-1017G21.5、CTD-2161E19.1、MFSD4、ASAP3、AC026150.5、AC005077.12、LINC00312、TRIM62、CCDC28A、ROM1、TRPV3、RP11-73M18.9、HHAT、B3GNT3、TMEM30B、CRYAA、TFAP2A-AS1、TMEM151A、DACT3、SLC35D2、CCDC17、TGFB3、TIMP4、MPP2、MYCN、TWISTNB、C19orf77、CCND1、NT5E、PTX3、RP11-116D2.1、SOCS3、SHMT2、PRR15L、DOK7、NAPA-AS1、SPP1、ERMP1、UBE2L6、NACAD、SLC6A12、KCNG3、CHCHD2P6、ERBB4、ANGPTL2、FAM150A、LOX、ANKLE1、ACOT8、ST3GAL5、AMPD3、SLC15A1、IL17RD、MYADML2、C8A、FOXRED2、GRIN2D、STMN1、DCAF7、TRIM17、HR、C1QBP、LINC00657、HFE、RP11-469M7.1、

ATP5SL、FAM60CP、RP11-421N8. 1、MPZ、SLC29A3、
 PNRC2、ARHGAP19、CDC42EP4、FAM168B、GTF2H2B、
 SORL1、PPARGC1A、P2RY1、KRAS、PHLDA2、DPY19L1
 、CCDC149、CCNJ、TNFRSF21、RUSC1、UBP1、IDS、DC
 TN5、SYNE3、LAMC2、KDM7A、LEF1、GABPA、PCBD1、P
 CYOX1L、TNFSF9、PDGFRB、MAT1A、VAMP8、ARID3B、
 CXXC4、MYB、ATP5F1、RP11-204C16. 4、RP11-973N
 13. 2、FAM101B、ENPP4、KRT80、HYOU1、PITPNB、WS
 B2、CRKL、UPK1A-AS1、AP2M1、FAM60A、PSRC1、DUS
 P7、DDAH1、ANKRD1、FAM203A、CNOT6、CER1、RP11-
 613M10. 6、ATP8B2、IL6R、AAED1、ESRRG、INO80C、
 HSPB8、SLC23A2、SOX5、PDE3A、HFE2、NPTX1、ADCY
 9、MAX、NPPB、SLC30A7、RAB11FIP5、ZCCHC10、PAG
 1、MAPK8、FOXC1、UNC5CL、STARD7、LRRC8A、HRK、M
 ISP、AIMP2、PIK3R1、PLAG1、POLE3、ACPL2、NCEH1
 、SCNN1A、AP5M1、CLSTN1、AC005077. 14、HEG1、SL
 C39A5、MCL1、MED21、INPPL1、DAZAP2、ELFN1、CDK
 6、ST3GAL4、TGFB2、PRICKLE2、CYTH1、PLEKHA8、T
 AF4B、RP11-340I6. 6、EFNB1、RP11-91J19. 4、CTD
 -2196E14. 9、B4GALT4、RASA3、GREB1、ZDHHC18、K
 RT17、ELMO2、MSANTD3、AGPAT1、YWHAZP3、CGNL1、
 CUX2、SH3BP5、ZMAT3、SCP2、PEX11B、PPM1K、KIAA
 1191、GFPT1、GALNT13、C18orf54、CXCR4、ETV1、R
 NF146、RGL1、HPRT1、EIF4B、CDC42EP2、CTD-2369
 P2. 2、ABI2、BFSP1、SLC6A15、PELI2、TRAK2、DERA
 、TPP1、EFEMP1、FCHSD2、RSF1、TP53INP1、TK2、PP
 TC7、HACE1、BOD1、DLX1、YWHAZ、FAM114A2、EFNB2
 、SMPD1、UBE2F、GPR176、GRB7、ZBTB5、ATOH8、TWS
 G1、PRNP、OLFML2A、ARPC5、RP11-342K6. 1、GCH1、
 NOTUM、LUZP1、SPECCL1、NUDT21、APPL1、SFXN1、F
 AT4、UNC119B、ZMIZ1、SCLT1、CD97、AREL1、NYNRI
 N、ADAMTS1、SEC61A1、SIX4、PNMA3、FAF2、INPP5B
 、CTGF、OSTF1、TYW3、RAB5B、CBX1、TBC1D12、USP3
 9、ACSS3、CYR61、PCDH17、LMCD1、KIAA1147、EEF1
 A1P13、KIF3A、EDN1、RP11-53O19. 3、SMARCA2、EF
 NA4、GPR133、RBBP5、NCF2、NUP50、OGFRL1、WDFY2
 、DHCR24、SOS2、YWHAZP2、KLHL2、IGSF3、CCDC80、
 THSD7A、ZNF618、ACSS2、PDPK1、BCAT2、PHACTR2、
 GLIS2、MARCKSL1、C11orf24、CBL、CCNDBP1、NDUF
 C1、ERBB2IP、IRF1、EIF4BP6、PAFAH2、ALDH9A1、S
 IPA1L2、HSBP1、HNRNPUL2、NRP2、NUDT4P1、SDE2、
 SGMS1、SLC30A1、FOCAD、SERINC2、DESI1、TBL1XR
 1、TMEM30A、PLEKHB2、DYNLL2、HELZ、TSPAN14、PH
 GDH、RP1-203P18. 1、C17orf103、TRAFFD1、DUSP16
 、NUDT4、FLNC、RGS2、EIF4BP3、DUSP1、TMEM59L、G
 ADD45B、WWC3、RP11-329A14. 1、MRPL42、ELOVL7、
 BACH2、MAP4K5、GNPDA1、NET1、PBX1、BCL2L2、ATP
 6V1B2、RNF2、SYNRG、SMIM13、COPS3、ARPC2、MDM2
 、VGLL3、MIR22HG、TRIM10、HSPA13、PTK2、PCDH9、
 ZC3H7B、LARS2、PITHD1、C1orf106、MAGI3、TNIK、

CHSY1、KANK2、TXLNA、TUFGM、GMEB1、IWS1、ZNF710、TSC22D3、MVB12A、TMEM216、TAF8、SREK1IP1、IDH2、KIF1B、SLC39A10、STRADB、SLC7A5、PAK4、PTPN9、TGM2、R3HDM1、UGT2B7、CHCHD5、TMEM164、RUSC2、MESDC1、COPRS、EIF4BP7、NOTCH1、USP53、MTA2、NUDT15、DGKH、PLCD3、LPHN2、SLC6A19、KIRREL、IRGQ、RPS6KB2、PSEN1、ANKRD13A、MOCOS、SLC34A2、AMZ1、GBA2、EML4、LINC00511、TEAD4、CA12、KDM5C、CABLES1、NINJ1、WDR82、MAST4、IGFBP4、LPCAT1、CBX6、ZNF512B、ARF3、TMEM135、PDE4D、LSM14B、AFF4、DYRK2、SS18、PTTG1IP、GLYR1、LUM、NEDD9、JADE3、SEPN1、GGCX、MEX3C、ARHGAP29、MECP2、AMOTL2、PPP1R26、MAGEF1、GABARAPL1、GLIS3、IDH1、SEC22C、NR2F6、PHF10、KATNB1、R3HDM4、AES、WDR48、GNAI3、MYLK、DDA1、HK2、CAPRIN1、CADM4、UNG、SENP5、ARFIP1、KIF14、SLC35D1、NSF、FBXW2、RND3、PLS3、TLE4、CBFB、ALKBH5、CDC14B、GRAMD4、SLC19A2、ELF4、EPHA2、SCAMP4、ARHGEF12、PITPNM1、GGA3、FAM20B、GLO1、MTMR12、DLC1、TAPT1、MPST、UBE2J1、ID3、PRKAA2、PDXK、PIP4K2C、TRIP6、CASP2、NECAP2、TUBB4A、MRPL19、GALNT1、CD2AP、RBFOX2、GOLPH3、PITPNA、TMEM230、KIAA0430、RP11-427H3.3、PPP2R4、AJUBA、KLHL9、EEF1A2、MYADM、RBM8A、PRR14L、AKAP12、NUS1、YAP1、CTDSP2、CHML、PTPLB、DNAJA1、CLN6、DLG1、C12orf49、ZBED6CL、CAB39、ZNF629、FILIP1L、ETNK1、LRRFIP1、NUFIP2、SFT2D2、RAB21、SMAD3、NF1、RPL27A、LARP4B、FKBP9、EP300、TOMM20、CREBBP、SSRP1、SEC31A、BRPF3、SERPINE1、SERINC3、S100A14、CDCA7L、PIP5K1A、GSR、SQSTM1、BAZ2A、SLC20A2、SON、TMBIM1、LAMC1、LGR4、APOH、IGF2BP1、ARFGAP2、BCAR1、FZD5、GDF15、RP11-475C16.1、WDR6、及びACTBからなる群から選択される遺伝子の下方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての下方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肝臓がんの処置のため、例えば、PTEN欠損の肝臓がんの処置のためのものであり、がんは、好ましくは、前記遺伝子の増加したか又は悪化させる発現に関連する。これらの遺伝子は、HEP3B細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって下方調節されることが判明した。

【0159】

他のより好ましい実施形態では、これは、NRG4、RAC2、HMGA1P3、SAMMD5、RP11-168L7.1、TMEFF2、CTA-14H9.5、AP001059.5、TMEM130、B3GNT4、NPHP3-AS1、HIST1H1E、SLC25A21、RP11-3P17.4、RP11-820L6.1、CTD-2555O16.2、RN7SL381P、RP11-274H2.3、KCNQ4、AC007292.3、RP3-330M21.5、FSIP1、HIST1H2BF、BRSK2、ARHGAP22、CREG2、KCNH2、CENPCP1、CCDC13、CTC-428G20.6、TMEM52B、NEFH、RP11-401P9.4、MYB、RP11-35G9.3、PRL、SYNPO2L、RASL10A、GOLGA7B、RP11-10017.1、SMTNL2、LINC00337、CTD-3092A11.1、CTD-2589H19.6、PLAU、TRPA1、RP11-326K

13. 4、MPP2、FAM101B、C1QBP、ZNF33B、LEF1、SHMT
2、CDC45、CSPG4、PSMB8、UBE2L6、STMN1、RP11-42
4C20. 2、ARHGAP19、UHRF1、FOXRED2、FAM111B、TW
ISTNB、VAMP8、TMEM30B、SORL1、RP11-296014. 3、
SLC35D2、E2F8、SLC30A2、KRT23、CCDC28A、ERMP1
、RRM2、FCRLB、FAM72A、EVA1A、EXO1、PSRC1、DCAF
7、MCM10、FAM72D、PNRC2、DPY19L1、GPR137C、CDT
1、ST3GAL4、TGFB3、ST3GAL5、FAM168B、SPC24、Z
DHHC18、C8orf37、PDGFRB、IFIT3、PAX6、ABI2、FB
XO5、KDM4D、ATP5F1、LPPR1、NT5E、RP11-386G11.
10、RBL1、RP11-421N8. 1、CDCA7、C12orf39、ATP5
SL、TCF19、E2F2、SULF2、NRGN、ACOT8、POLE3、VAS
H1、GABPA、HIST4H4、STARD7、CHEK1、CASP9、COLG
ALT2、ETV1、DDAH1、INO80C、RP11-411B10. 4、PCN
A、WDR76、COPRS、TPBG、SLC15A1、CCNA2、PHLDA2、
SLC23A2、TYMS、HPRT1、SLC29A3、TRPM6、TNFRSF2
1、NCEH1、DTL、DHCR24、PITPNB、WSB2、DCTN5、ADC
Y9、GINS2、CDCA5、THSD7A、ASF1B、E2F7、SPC25、C
CND1、RUSC1、DAZAP2、TICRR、CLSTN1、RP5-837I2
4. 1、CDCA7L、FAM60CP、LRRC34、PPP2R2B、CRISPL
D1、DSCC1、RP5-1033H22. 2、SLC30A7、ENPP4、UNG
、MCM5、KRAS、MCM2、TRHDE、AIMP2、AP2M1、SEPN1、
ARID3B、CHAF1A、CDKN2C、PIF1、FAM72B、HACE1、B
RCA1、CCNE2、STEAP2、RAD17、AGPAT1、PAQR4、CLS
PN、TIMP4、PRPS2、KIF14、CADM1、USP39、CCNJ、GA
LNT13、MCL1、CCP110、RTN4RL2、FAM64A、UBP1、FA
M60A、HYOU1、CXorf57、ARHGAP11A、MOSPD2、PKMY
T1、KIAA0101、CKAP2L、PP13439、IL22RA1、CDK2、
PLAUR、CNOT6、MND1、BAAT、DUSP7、SFXN2、AL3908
77. 1、MED21、EFNA4、GPATCH11、FAM111A、MOCOS、
DHFRP1、SAMD9、BHMT、RP11-253E3. 3、NUDT21、CN
KSR2、ACSS3、SREK1IP1、CTD-2196E14. 9、LRMP、B
RIP1、CRKL、RP11-340I6. 6、MGAT4A、PCYOX1L、MY
CN、ZMAT3、LPAR3、NUDT15、CDK1、MCM6、TRAK2、NS
F、ROR1、MYBL2、R3HDM1、RGS10、RILPL2、KANK2、P
RIM1、PHF19、CA12、CLN6、MKI67、SFXN1、SLC45A3
、RMI2、HELLS、GAS2、KIF2C、IL17RD、STAMBPL1、N
UP50、SPATA5、KLHL2、RGL1、HNRNPUL2、B4GALNT2
、CENPM、COPS3、CCNF、CCDC149、RNF168、ORAI1、D
ERA、APOL6、AUNIP、PPIL3、GBA2、RP11-613M10. 6
、MAP3K3、ZBTB5、CDC6、POLA2、PCBD1、GNPDA1、SK
A3、ORC1、ACOT11、PHACTR2、KIF18B、NCAPG、PLD6
、FCHSD2、ACPL2、ERBB2IP、CXCR4、MELK、PTGDR2、
CDK6、PIGA、RP1-249H1. 4、TK1、IL6R、KIAA1147、
C17orf58、CHST14、CEP41、UBR7、MASTL、ARPC5、T
ONSL、RP11-67L2. 2、SAPCD2、UTP18、OSMR、AURKB
、IQCC、ITPRIPL1、MSANTD3、SLC26A2、C14orf80、
RAD51、LMNB1、UBE2T、SLC25A15、FANCE、PAK4、ZN
F512B、DHFR、WDFY2、ZNF618、INCENP、IGF2BP1、E
SPL1、PODXL、SS18L1、NR2F6、CHRNA5、MAPK8、KIF

10

20

30

40

50

C1、MMS22L、BCAT2、OAS3、CDCA4、NAGA、TMPPE、CAPN15、RGS2、RNF146、AP5M1、SYNRG、SCP2、RP1-60
 O19.1、LRRRC8A、SGK2、DGKG、NUSAP1、IDH3A、KIF4
 A、MRPS18B、MBL2、GRB7、FAM20B、CDC25A、PDE4D、
 TIPIN、TMEM216、RAD51AP1、RP11-21L23.2、BLM、
 SAAL1、YWHAZP3、TXLNA、KIAA1191、ETS1、KIF15、
 FANCG、MAX、AREL1、KANK4、CDCA3、NIPA1、FARSA、
 RFWD3、CGNL1、ATP8B2、MAB21L2、EFHD1、FOCAD、A
 RMCX4、H2AFX、DEK、WDR62、PPTC7、KIRREL、PRR14
 L、SSRP1、UBALD2、LINC00657、HJURP、FGF19、GRE
 B1、KNTC1、MCM4、SLC35G1、MARCKSL1、HEG1、MGME
 1、TAPT1、TPP1、FAF2、RP5-1024G6.8、ATAD5、LAR
 S2、PLK1、ANKRD13A、ARHGEF34P、ATAD2、PAFAH2、
 TUFM、SLFN13、SKA2、UNC119B、SEC61A1、FEN1、AR
 F3、SPECCL、CABLES2、MCM3、SMIM13、BRCA2、GIN
 S1、HMGB1、TMEM30A、ALDH9A1、E2F1、PAG1、LMNB2
 、CECR2、SYTL5、TMEM194B、WHSC1、IWS1、JADE3、E
 IF4B、MYLK、SMPD1、PLEKHB2、CENPE、RP11-121L1
 0.3、MPC1、CENPF、TUBA1B、PTPN9、ZWINT、ENTPD5
 、DSN1、DEPDC1B、SLC43A3、FOXMI、IDS、MORC4、BU
 B1B、MDM2、GALNT1、NR0B2、KIF11、HELZ、C16orf5
 9、MTHFD1、CDC20P1、TP53INP1、XRCC2、RCAN3、IT
 PKA、PLEKHA8、NDC80、TOP2A、DOLPP1、CASP2、GNL
 3L、ZCCHC10、GINS3、ABCB10、RAB11FIP5、TRIP13
 、SLC39A5、FAM83D、WDR82、TBL1XR1、DUT、ZNF395
 、RECQL4、TCF4、CHAF1B、TFAP4、USP1、ASPM、REXO
 4、LRRRC40、SLC7A5、LIG1、SPP1、PIP4K2C、PDPK1、
 DNA2、ESCO2、LSM14B、GTSE1、HP1BP3、C10orf12、
 MCM7、PDE3A、ARHGEF39、CTDSP2、TWF1P1、RFC3、S
 P4、ACD、PLSCR1、MAD2L1、DKK1、CBX1、AKR1C2、TU
 BB4B、ZNF346、PLEKHA6、KIF18A、GXYLT1、SLC30A
 1、MAP7D3、ZNF710、YWHAZP2、RAD54L、WDR5、ARPC
 2、CBFB、EZH2、CASP8AP2、TFDP1、GLYCTK、SOS2、M
 XD3、TPRN、GLO1、RRP7A、EML4、MTA2、STIL、PLXNC
 1、MAGI3、QDPR、PARP14、CDC20、SIPA1L2、MSH2、R
 RM1、ELMO2、IQGAP3、KIAA0430、TACC3、PTPLB、NO
 L9、SEC22C、PBX1、UBE2C、POLQ、HK2、RFC2、TUBA4
 A、EXOSC3、SS18、WDHD1、CTDSPL2、HSBP1、YWHAZ、
 NCAPH、RBM8A、XPNPEP1、IGSF3、POLE、C11orf82、
 RP11-475C16.1、SLC19A2、ADRBK2、PPAT、TWF1、F
 ST、SGMS1、KIF22、SLC20A2、MRPL19、MKL2、TRAFFD
 1、ALKBH5、NUCKS1、DNMT1、ACSS2、INPPL1、PRR11
 、RAB5B、EIF4BP7、PRTG、ARHGEF5、DESI1、TMEM13
 5、TUBG1、EIF4BP6、LIMD1、MBNL3、PLK4、CMTM4、S
 LC30A9、POLR1E、BRI3BP、PITPNA、HMGB2、BOD1、N
 ASP、SLC35D1、ELOVL2、SCAMP4、SMG6、ARHGEF12、
 POLR2D、FANCD2、LPHN2、SMC4、WDR48、POLA1、KIF
 20A、DLGAP5、RSF1、SRP54、PIP4K2A、NET1、CDCA8
 、SYNM、MPST、PNP、SLC18B1、IDH2、OSGIN1、NUP21
 0、RBM10、MDC1、C11orf24、RPL27A、CDCA2、KIF1B

10

20

30

40

50

、DYNLL2、PTPN3、TCOF1、LBR、RPS21、KIDINS220、LGR4、KIF23、TOMM20、LAMC1、GLYR1、RPS6KB2、RCC1、TMPO、PTK2、TPX2、SPAG5、CAPRIN1、GTF3C5、SLBP、HMGB1P5、CCNB1、AFF4、ANLN、SEC31A、GSR、H2AFZ、PTTG1IP、及びSQSTM1からなる群から選択される遺伝子の下方調節のためのものであり、さらにより好ましくは、これらの遺伝子のすべての下方調節のためのものである。この使用は、好ましくは、肝臓がんの処置のため、例えば、PTEN欠損の肝臓がんの処置のためのものであり、がんは、好ましくは、前記遺伝子の増加したか又は悪化させる発現に関連する。これらの遺伝子は、HUH7細胞（実施例1.2.1）において、miRNA-193aによって下方調節されることが判明した。

10

【0160】

好ましい実施形態では、miRNA-193aは、表6、9、12、15、及び18に列挙された活性経路の群から選択される少なくとも1つの活性経路、好ましくは、前記経路の活性の増加、より好ましくは、表6、9、12、15、及び18に列挙されたすべての経路の活性の増加に関連するがんを処置する際の使用のためのものである。好ましい実施形態では、miRNA-193aは、表6、9、12、15、及び18に列挙された関連する遺伝子の群から選択される経路に関連する、少なくとも1つの異常に発現した遺伝子と関連するがんを処置する際の使用のためのものである。経路又は遺伝子の増加したか又は活性な発現は、健康な細胞若しくは組織試料又は未処置の細胞若しくは組織試料における発現との比較によって評価されるのが好ましい。この使用は、好ましくは、前記経路の発現を低下させるためのものである。この使用は、好ましくは、経路に関連する少なくとも1つの遺伝子の発現をモジュレートするためのものであり、関連する遺伝子は、好ましくは、表6、9、12、15、及び18に示される関連する遺伝子の群から選択され、より好ましくは、この使用は、前記遺伝子のすべてをモジュレートするためのものである。より好ましくは、この使用は、表6又は12に列挙された活性経路の群から選択される少なくとも1つの活性経路を有する肺がんを処置するためのものである。より好ましくは、この使用は、表9に列挙された活性経路の群から選択される少なくとも1つの活性経路を有する乳がんを処置するためのものである。より好ましくは、この使用は、表15又は18に列挙された活性経路の群から選択される少なくとも1つの活性経路を有する肝臓がんを処置するためのものである。

20

30

【0161】

好ましい実施形態では、miRNA-193aは、表7、10、13、16、及び19に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路、より好ましくは、表7、10、13、16、及び19に列挙されたすべての経路の異常活性に関連するがんを処置する際の使用のためのものである。好ましい実施形態では、miRNA-193aは、表7、10、13、16、及び19に列挙された関連する遺伝子の群から選択される経路に関連する、少なくとも1つの異常に発現した遺伝子と関連するがんを処置する際の使用のためのものである。経路又は遺伝子の異常発現は、健康な細胞若しくは組織試料又は未処置の細胞若しくは組織試料における発現との比較によって評価されるのが好ましい。異常発現は、好ましくは増加した活性である。他の好ましい実施形態では、異常発現は、低下した活性である。この使用は、好ましくは、前記経路の発現をモジュレートするためのものである。この使用は、好ましくは、経路に関連する少なくとも1つの遺伝子の発現をモジュレートするためのものであり、関連する遺伝子は、好ましくは、表7、10、13、16、及び19に示される関連する遺伝子の群から選択され、より好ましくは、この使用は、前記遺伝子のすべてをモジュレートするためのものである。より好ましくは、この使用は、表7又は13に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路を有する肺がんを処置するためのものである。より好ましくは、この使用は、表10に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路を有する乳がんを処置するためのものである。より好ましくは、この使用は、表16又は19に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路を有する肝臓がんを処置するた

40

50

のものである。

【0162】

好ましい実施形態では、miRNA-193aは、表8、11、14、17、及び20に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路、好ましくは、下方調節された経路、好ましくは、前記経路の活性の低下、より好ましくは、表8、11、14、17、及び20に列挙されたすべての経路の活性の低下に関連するがんを処置する際の使用のためのものである。好ましい実施形態では、miRNA-193aは、表8、11、14、17、及び20に列挙された関連する遺伝子の群から選択される経路に関連する、少なくとも1つの異常に発現した遺伝子と関連するがんを処置する際の使用のためのものである。経路又は遺伝子の低下したか又は異常な発現は、健康な細胞若しくは組織試料又は未処置の細胞若しくは組織試料における発現との比較によって評価されるのが好ましい。この使用は、好ましくは、前記経路の発現を増加させるためのものである。この使用は、好ましくは、経路に関連する少なくとも1つの遺伝子の発現をモジュレートするためのものであり、関連する遺伝子は、好ましくは、表8、11、14、17、及び20に示される関連する遺伝子の群から選択され、より好ましくは、この使用は、前記遺伝子のすべてをモジュレートするためのものである。より好ましくは、この使用は、表8又は14に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路を有する肺がんを処置するためのものである。より好ましくは、この使用は、表11に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路を有する乳がんを処置するためのものである。より好ましくは、この使用は、表17又は20に列挙された異常経路の群から選択される少なくとも1つの異常経路を有する肝臓がんを処置するためのものである。

10

20

【0163】

本発明による使用のための組成物及び本発明による使用のためのmiRNAは、腫瘍細胞における細胞周期アレストを促進する。好ましい実施形態では、本発明による使用のためのmiRNA又は本発明による使用のための組成物は、がんの処置において使用するためのものであり、その使用は、細胞周期アレストを誘導するためのものである。細胞周期アレストのプロファイルは、例えば、核の画像化又はフローサイトメトリーのいずれかを実施することによって、好ましくは、実施例で実証されているように、測定することができる。この文脈では、細胞周期アレストは、好ましくは、G2/M又はSubG1細胞周期アレストのプロファイルの誘導である。好ましくは、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%、又はそれより高い割合の腫瘍細胞が、細胞周期アレストを受ける。好ましくは、本発明による使用のためのmiRNAが、PTEN欠損の黒色腫、肝臓がん、癌腫、肺がん、又は膵臓がんを処置するためのものである場合、本発明による使用のためのmiRNAは、細胞周期アレストのプロファイルを増加させるためのものである。

30

【0164】

組成物

本発明は、本発明による使用のためのmiRNAを含む組成物であって、その同じ使用のためのものである、組成物にも関する。このような組成物は、本発明に従って使用するために、miRNA-193a又はそのソースを含む。このような組成物は、以降で、本発明による使用のための組成物と称される。好ましくは、このような組成物は、医薬組成物である。このような組成物は、薬学的に許容できる溶媒、又は薬学的に許容できる賦形剤、又は薬学的に許容できる希釈剤、又は薬学的に許容できる担体を含むのがさらに好ましい。

40

【0165】

本発明による使用のための好ましい組成物は、miRNA-193a又はそのソースを含み、好ましくは、miRNA-193aは、miRNA193a分子、isomiR、又はその模倣体である。より好ましくは、本発明による使用のための組成物は、miRNA-193a又はそのソースを含み、miRNA-193aは、miRNA-193a分子、isomiR、又はその模倣体であり、配列番号22によって表されるシード配列の

50

【 0 1 6 6 】

【 0 1 6 7 】

【化 2】



T¹、T²、及びT³は、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は4つの置換基を有するC₁₀～C₁₈鎖であり、置換基は、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルケニル、及びC₁～C₄アルコキシからなる群から選択される)のものである。

【 0 1 6 8 】

【 0 1 6 9 】

本発明による使用のためのナノ粒子組成物は、オリゴヌクレオチドをさらに含む脂質ナノ粒子を含む。オリゴヌクレオチドは、ナノ粒子のカーゴ又はペイロードと考えることができる。したがって、ナノ粒子は、例えば、ミセル、リポソーム、リポブレックス、単層ベシクル、多層ベシクル、又はその架橋バリエーションであり得る。ナノ粒子は、ミセル、リポソーム、又はリポブレックスであることが好ましい。ナノ粒子の組成について言及される場合、ジアミノ脂質及び任意選択でさらなる賦形剤への言及が意図され、いずれのカーゴ物質への言及も意図されない。非限定的な例として、ナノ粒子が50モル%のジアミノ脂質及び50モル%の他の賦形剤を含むと考えられる場合、モルパーセンテージは、ジア

ミノ脂質及び他の賦形剤のみに関し、オリゴヌクレオチドのモル分率又は溶媒のモル分率は考慮されていない。

【0170】

本発明が、2以上のmiRNA分子、isomiR、模倣体、又はそのソースを含む組成物に関する場合、各miRNA分子、isomiR、模倣体、又はそのソースは、別々の組成物中にそれぞれ存在し得ることが包含される。各組成物は、経時的に又は同時に対象に投与することができ、又は使用前に、単一の組成物中に混合することもできる。或いは、2以上のmiRNA分子、isomiR、模倣体、又はそのソースが、本明細書において定義されている単一の組成物中に存在することも包含される。

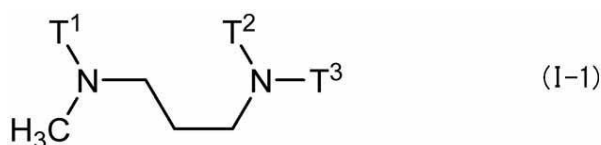
【0171】

本発明による使用のためのナノ粒子組成物は、一般式(I)のジアミノ脂質を含むが、脂質をさらに含んでもよい。好ましい実施形態では、ジアミノ脂質は、モルパーセントで、ナノ粒子中に最も蔓延している。本明細書で使用される場合、脂質という用語は、CH₂Cl₂などの非極性溶媒に可溶性である物質を指す。本発明において使用されるジアミノ脂質は、スパーサーに連結した3つのテイルを有し、よって、天然に存在するトリグリセリド脂質に似ている。いくつかのこのような脂質が公知である(米国特許第8691750号)。

【0172】

一般式(I)のジアミノ脂質は、様々な長さの脂肪族スパーサーによって分離されている2つの第三級アミンを含む。スパーサーは、脂質の頭部サイズを決定する助けとなる。nは、0、1、又は2であり得、そのため、スパーサーは、事実上、1,2-エチレン、n-1,3-プロピレン、又はn-1,4-ブチレンスパーサーである。特に好ましい実施形態では、nは、0である。特に好ましい実施形態では、nは、1である。特に好ましい実施形態では、nは、2である。nが1であることが最も好ましい。したがって、好ましい実施形態では、本発明は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物を提供し、ジアミノ脂質は、一般式(I)(式中、nは1である)のものである。したがって、好ましい実施形態では、本発明は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物を提供し、ジアミノ脂質は、一般式(I-1)

【化3】



(式中、T¹、T²、及びT³は、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は4つの置換基を有するC₁₀~C₁₈鎖であり、置換基は、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルケニル、及びC₁~C₄アルコキシからなる群から選択される)

のものである。

【0173】

T¹、T²、及びT³は、脂質のテイルと考えることができ、任意選択で不飽和あり、最大4つの任意選択の置換基を有する脂肪族C₁₀~C₁₈である。T¹、T²、及びT³は、独立して選択されてもよく、又はT¹、T²、及びT³のうちの2若しくは3について、同じ選択がなされてもよい。好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、ジアミノ脂質が、一般式(I)(式中、T¹、T²、及びT³は同一である)のものである、ナノ粒子組成物を提供する。同一であることは、同位体の天然存在比を考慮すべきであることを意味するほど狭く解釈されるべきではなく、同一であることは、好ましくは、描写された構造式に表される分子構造を指すに過ぎない。

【0174】

鎖が長いほど、一般的には、より強固な脂質膜をもたらすことになる。この出願では、 $C_{10} \sim C_{18}$ における数値は、 C の総含量ではなく、決定することができる最も長い連続した鎖を指す。非限定的な例として、6位に n -プロピル置換基を有する n -ドデシル鎖は、15 C 原子を含むが、最も長い連続鎖が12 C 原子の長さを有することから、 C_{12} 鎖である。不飽和であることは、不飽和が鎖の *cis*にある場合、より強固ではない膜をもたらす、それを曲げることができる。好ましい不飽和は、*cis*である。好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、0、1、2、3、又は4つの不飽和を含有する。より好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、1、2、3、又は4つの不飽和を含有する。さらにより好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、1、2、又は3つの不飽和、好ましくは3つの不飽和を含有する。

10

【0175】

任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される。好ましい任意選択の置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、より好ましくは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、最も好ましくはメチル ($-CH_3$) である。このような置換基のうちの0、1、2、3、又は4つが存在し、このことは、置換基が存在しない可能性もあることを意味する。このように、置換基は任意選択的である。好ましくは、0、1、2、又は3つのこのような置換基が存在する。

【0176】

好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は4つの置換基を有する $C_{10} \sim C_{18}$ 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される。より好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は4つの置換基を有する $C_{10} \sim C_{14}$ 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される。最も好ましくは、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、任意選択で不飽和であり、0、1、2、3、又は4つの置換基を有する C_{12} 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される。

20

【0177】

好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、1、2、3つ又は4つの不飽和を有し、0、1、2、3、又は4つの置換基を有する $C_{10} \sim C_{18}$ 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される。

30

【0178】

好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、1、2、又は3つの不飽和を有し、1、2、3、又は4つの置換基を有する $C_{10} \sim C_{18}$ 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルケニル、及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から選択される。

【0179】

好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、1、2、又は3つの不飽和を有し、1、2、3、又は4つの置換基を有する $C_{10} \sim C_{18}$ 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される。

40

【0180】

好ましい実施形態では、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、1、2、又は3つの不飽和を有し、1、2、又は3つの置換基を有する $C_{10} \sim C_{14}$ 鎖であり、置換基は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルからなる群から選択される。

【0181】

T^1 、 T^2 、及び T^3 に関する好ましい実施形態は（体系的な C_n の番号付けによる名称を有し、コロンの後の番号 ($C_{12:3}$ におけるように) は不飽和度を示す)、(2E, 6E)-ファルネシル ($C_{12:3}$)、ラウリル (C_{12})、トリデシル (C_{13})、ミ

50

リスチル (C_{14})、ペンタデシル (C_{15})、セチル (C_{16})、マルガリル (margaryl) (C_{17})、ステアリル (C_{18})、 α -リノレニル ($C_{18:3}$)、 γ -リノレニル ($C_{18:3}$)、リノレイル ($C_{18:2}$)、ステアリジル ($C_{18:4}$)、バクセニル ($C_{18:1}$)、オレイル ($C_{18:1}$)、エライジル ($C_{18:1}$)、パルミトレイル ($C_{16:1}$)、(2E, 6Z)-ファルネシル、(2Z, 6E)-ファルネシル、(2Z, 6Z)-ファルネシル、及び3, 7, 11-トリメチルドデシルである。

【0182】

したがって、好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、ジアミノ脂質が、一般式 (I) (式中、 T^1 、 T^2 、及び T^3 が、それぞれ独立して、ファルネシル、ラウリル、トリデシル、ミリスチル、ペンタデシル、セチル、マルガリル、ステアリル、 α -リノレニル、 γ -リノレニル、リノレイル、ステアリジル、バクセニル、オレイル、エライジル、パルミトレイル、及び3, 7, 11-トリメチルドデシルからなる群から選択される) のものである、ナノ粒子組成物を提供する。好ましくは、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、ファルネシル、ラウリル、トリデシル、ミリスチル、ペンタデシル、セチル、 α -リノレニル、 γ -リノレニル、リノレイル、ステアリジル、オレイル、パルミトレイル、及び3, 7, 11-トリメチルドデシルからなる群から選択される。より好ましくは、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、ファルネシル、ラウリル、トリデシル、ミリスチル、ステアリジル、パルミトレイル、及び3, 7, 11-トリメチルドデシルからなる群から選択される。さらにより好ましくは、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、ファルネシル、ラウリル、トリデシル、ミリスチル、及び3, 7, 11-トリメチルドデシルからなる群から選択される。さらにより好ましくは、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、ファルネシル、ラウリル、及び3, 7, 11-トリメチルドデシルからなる群から選択される。最も好ましくは、 T^1 、 T^2 、及び T^3 は、それぞれ独立して、ファルネシル、例えば、(2E, 6E) ファルネシル、(2E, 6Z) ファルネシル、(2Z, 6E) ファルネシル、又は(2Z, 6Z) ファルネシルであり、好ましくは、それらは、それぞれ、(2E, 6E) ファルネシルである。

【0183】

ファルネシルは、3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエニルとしても公知であり、不飽和直鎖状 C_{12} 鎖であり；(2E, 6E)、(2E, 6Z)、(2Z, 6E)、又は(2Z, 6Z)であり得；好ましくは、(2E, 6E)である。ラウリルは、ドデシルとしても知られており、飽和直鎖状 C_{12} 鎖である。トリデシルは、飽和直鎖状 C_{13} 鎖である。ミリスチルは、テトラデシルとしても知られており、飽和直鎖状 C_{14} 鎖である。ペンタデシルは、飽和直鎖状 C_{15} 鎖である。セチルは、パルミチルとしても知られており、飽和直鎖状 C_{16} 鎖である。マルガリルは、ヘプタデシルとしても知られており、飽和直鎖状 C_{17} 鎖である。ステアリルは、オクタデシルとしても知られており、飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。 α -リノレニルは、(9Z, 12Z, 15Z)-9, 12, 15-オクタデカトリエニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。 γ -リノレニルは、(6Z, 9Z, 12Z)-6, 9, 12-オクタデカトリエニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。リノレイルは、(9Z, 12Z)-9, 12-オクタデカジエニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。ステアリジルは、(6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-6, 9, 12, 15-オクタデカテトラエニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。バクセニルは、(E)-オクタデカ-11-エニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。オレイルは、(9Z)-オクタデカ-9-エニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。エライジルは、(9E)-オクタデカ-9-エニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。パルミトレイルは、(9Z)-ヘキサデカ-9-エニルとしても知られており、不飽和直鎖状 C_{18} 鎖である。3, 7, 11-トリメチルドデシルは、飽和ファルネシルであり、飽和直鎖状 C_{12} 鎖である。

【0184】

組成物は、溶媒及び／又は賦形剤、好ましくは薬学的に許容される賦形剤をさらに含むことができる。好ましい溶媒は、薬学的に許容される緩衝液、例えば、PBS又はクエン酸緩衝液などの水性溶液である。好ましいクエン酸緩衝液は、好ましくはNaOHを使用して設定された、pH2.5～3.5、例えば、pH3の50mMのクエン酸塩を含む。好ましいPBSは、pH7～8、例えば、pH7.4である。PBSは、二価のカチオン、例えば、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} を含まないのが好ましい。別の好ましい薬学的に許容される賦形剤は、エタノールである。最も好ましくは、組成物は、生理的緩衝液、例えば、PBS又はグッドの緩衝液又はHepes緩衝食塩水又はハanks平衡塩類溶液又はリンガー平衡塩類溶液又はTris緩衝液を含む。好ましい組成物は、医薬組成物である。組成物は、さらなる賦形剤を含んでもよい。これらのさらなる賦形剤は、ナノ粒子中に含まれてもよい。

10

【0185】

好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、好ましくはアドステロール、ブラシカステロール、カンペステロール、コレカルシフェロール、コレステンジオン、コレステノール、コレステロール、デルター7ースチグマステロール、デルター7ーアペナスステロール、ジヒドロタキステロール、ジメチルコレステロール、エルゴカルシフェロール、エルゴステロール、エルゴステノール、エルゴスタトリエノール、エルゴスタジエノール、エチルコレステノール、フシジン酸、ラノステロール、ノルコレスタジエノール、 β -シトステロール、スピナスステロール、スチグマスタノール、スチグマステノール、スチグマスタジエノール、スチグマスタジエノン、スチグマステロール、及びスチグマステノン、より好ましくはコレステロールからなる群から選択される、ステロールをさらに含む、ナノ粒子組成物を提供する。より詳細には、好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、ナノ粒子が、好ましくは、アドステロール、ブラシカステロール、カンペステロール、コレカルシフェロール、コレステンジオン、コレステノール、コレステロール、デルター7ースチグマステロール、デルター7ーアペナスステロール、ジヒドロタキステロール、ジメチルコレステロール、エルゴカルシフェロール、エルゴステロール、エルゴステノール、エルゴスタトリエノール、エルゴスタジエノール、エチルコレステノール、フシジン酸、ラノステロール、ノルコレスタジエノール、 β -シトステロール、スピナスステロール、スチグマスタノール、スチグマステノール、スチグマスタジエノール、スチグマスタジエノン、スチグマステロール、及びスチグマステノン、より好ましくはコレステロールからなる群から選択される、ステロールをさらに含む、ナノ粒子組成物を提供する。

20

30

【0186】

好ましくは、このようにさらに含まれるステロールは、いずれの部分にもコンジュゲートされない。コンジュゲートされたステロールはまた、本明細書で後に説明されるように含まれ得る。このように、コンジュゲートされたステロールとコンジュゲートされていないステロールの両方が含まれ得る。別段に明示的に示されていないならば、ステロールへの言及は、コンジュゲートされていないステロールへの言及を意図する。

【0187】

ステロールが組成物中に含まれる場合、ナノ粒子中に含まれることが好ましく、好ましくは、少なくとも5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、又は70モル%のステロールが含まれ；好ましくは、最大80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、又は30モル%のステロールが含まれる。上記で説明されたように、このモルパーセンテージは、脂質ナノ粒子を作製する物質に関するに過ぎず、溶媒又はオリゴヌクレオチドなどのカーゴに関するものではない。ステロールが組成物中に含まれる場合、好ましくは5～70モル%、15～60モル%、25～60モル%、35～60モル%、40～60モル%、又は45～55モル%が含まれ；より好ましくは40～60モル%又は45～55モル%が含まれ、最も好ましくは45～55モル%、例えば、48モル%又は54モル%が含まれる。

40

【0188】

50

好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、好ましくはジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジラウロイルホスファチジルコリン（DLP C）、ジオレイルホスファチジルコリン（DOPC）、1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DOPE）、卵ホスファチジルコリン（eggPC）、ダイズホスファチジルコリン（SoyPC）、より好ましくはジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）からなる群から選択されるリン脂質をさらに含む、ナノ粒子組成物を提供する。より詳細には、好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、ナノ粒子が、好ましくは、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ジミリストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジラウロイルホスファチジルコリン（DLP C）、ジオレイルホスファチジルコリン（DOPC）、1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DOPE）、卵ホスファチジルコリン（eggPC）、ダイズホスファチジルコリン（SoyPC）、より好ましくはジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）からなる群から選択されるリン脂質をさらに含む、ナノ粒子組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【0189】

好ましくは、このようにさらに含まれるリン脂質は、いずれの部分にもコンジュゲートされない。コンジュゲートされたリン脂質はまた、本明細書で後に説明されるように含まれ得る。このように、コンジュゲートされたリン脂質とコンジュゲートされていないリン脂質の両方が含まれ得る。

【0190】

リン脂質が組成物中に含まれる場合、ナノ粒子中に含まれることが好ましく、好ましくは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、又は60モル%のリン脂質が含まれ；好ましくは、最大65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5モル%のリン脂質が含まれる。上記で説明されたように、このモルパーセンテージは、脂質ナノ粒子を作製する物質に関するに過ぎず、溶媒又はオリゴヌクレオチドなどのカーゴに関するものではない。リン脂質が組成物中に含まれる場合、好ましくは0～40モル%、0～35モル%、0～30モル%、5～30モル%、5～25モル%、又は5～20モル%が含まれ；より好ましくは5～20モル%又は5～15モル%が含まれ、最も好ましくは5～15モル%、例えば、10モル%又は11モル%が含まれる。

好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートをさらに含み、

i) 水溶性ポリマーが、ポリ（エチレングリコール）（PEG）、ポリ（ヒドロキシエチル-L-アスパラギン）（PHEA）、ポリ（ヒドロキシエチル-L-グルタミン）（PHEG）、ポリ（グルタミン酸）（PGA）、ポリグリセロール（PG）、ポリ（アクリルアミド）（PAAm）、ポリ（ビニルピロリドン）（PVP）、ポリ（N-（2-ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド）（PHPMA）、及びポリ（2-オキサゾリン）（POx）、例えば、ポリ（2-メチル-2-オキサゾリン）（PMeOx）及びポリ（2-エチル-2-オキサゾリン）（PEtOx）、又はそのコポリマーからなる群から選択され、

ii) 親油性アンカーが、ステロール、脂質、及びビタミンE誘導体からなる群から選択される、ナノ粒子組成物を提供する。好ましくは、親油性アンカーは、脂質、より好ましくはジグリセリドである。

【0191】

より詳細には、好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、ナノ粒子が、上記のように、水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートをさらに含む、ナノ粒子組成物を提供する。水溶性ポリマーは、一般的に、親

油性アンカーを介して連結されている、ナノ粒子のコロイド安定性を増大させる。一般的に、親油性アンカーは、脂質二重層又はミセル中に埋め込まれ、よって、水溶性ポリマーをナノ粒子表面に連結させる。このために、このような水溶性ポリマーを使用することは、当技術分野で公知である（Knopら、2010年、doi:10.1002/anie.200902672）。好ましい水溶性ポリマーは、ポリ（エチレングリコール）である。好ましくは、水溶性ポリマーは、約750Da～約15000Da、より好ましくは約1000Da～約6000Da、さらにより好ましくは約1000Da～約3000Da、最も好ましくは約1500Da～約3000Daの範囲の、例えば、約2000Daの分子量を有する。したがって、PEG-2000は、上記のように、コンジュゲートにおいて使用するのに好ましい水溶性ポリマーである。水溶性ポリマーは、直鎖状ポリマーであることが好ましく、その2つの末端のうちの1つでコンジュゲートされていることが好ましい。他の末端は、生理的条件下で非荷電であること、例えば、ヒドロキシル基又はメチル若しくはエチルエーテルであることが好ましい。好ましくは、コンジュゲートされていない末端は、メチルエーテル又はヒドロキシル基、最も好ましくはメチルエーテルである。

10

【0192】

水溶性ポリマーがコンジュゲートされる親油性アンカーは、一般的に、水溶性ポリマーとナノ粒子の間の接続を確保するために機能する。ポリマーとアンカーの間の特定のコンジュゲーションは重要ではなく、当業者は、任意の好適な化学結合、例えば、エステル結合、アミド結合、エーテル連結、トリアゾール、又は水溶性ポリマーを親油性アンカーにコンジュゲートすることによって得られる任意の他の部分を選択することができる。コハク酸又はグルタル酸などの小さなリンカーの使用も想定される。親油性アンカーは、ステロール、脂質、及びビタミンE誘導体からなる群から選択される。好ましいステロールは上記されている。好ましいビタミンE誘導体は、トコフェロール及びトコトリエノール、例えば、アルファートコフェロール、ベータートコフェロール、ガンマートコフェロール、デルタートコフェロール、及び対応するトコトリエノールである。好ましくは、親油性アンカーは、脂質、より好ましくはジグリセリド又はリン脂質である。好ましい脂質の例は上記されており、好ましいジグリセリドの例は、ジステアロイルグリセロール、好ましくは、1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール、ジパルミトイルグリセロール、好ましくは1,2-ジパルミトイル-s n-グリセロール、ジオレオイルグリセロール、好ましくは1,2-ジオレオイル-s n-グリセロール、及びジアラキドイルグリセロール、好ましくは1,2-ジアラキドイル-s n-グリセロールである。最も好ましいジグリセリドは、ジステアロイルグリセロール、好ましくは1,2-ジステアロイル-s n-グリセロールである。

20

30

【0193】

上記のように、コンジュゲートの好適な例は、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール）- [メトキシ（ポリエチレングリコール-2000）] エーテル、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール）- [メトキシ（ポリエチレングリコール-1500）] エーテル、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール）- [メトキシ（ポリエチレングリコール-3000）] エーテル、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール）- [ヒドロキシ（ポリエチレングリコール-2000）] エーテル、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール）- [ヒドロキシ（ポリエチレングリコール-1500）] エーテル、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセロール）- [ヒドロキシ（ポリエチレングリコール-3000）] エーテル、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセリル）- [メトキシ（ポリエチレングリコール-2000）カルボキシレート]、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセリル）- [メトキシ（ポリエチレングリコール-1500）カルボキシレート]、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセリル）- [メトキシ（ポリエチレングリコール-3000）カルボキシレート]、（1,2-ジステアロイル-s n-グリセリル）- [ヒドロキシ（ポリ

40

50

エチレングリコール-1500)カルボキシレート]、(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[ヒドロキシ(ポリエチレングリコール-3000)カルボキシレート]、(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[メトキシ(ポリエチレングリコール-2000)カルバメート]、(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[メトキシ(ポリエチレングリコール-1500)カルバメート]、(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[メトキシ(ポリエチレングリコール-3000)カルバメート]、及び(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[ヒドロキシ(ポリエチレングリコール-2000)カルバメート]、及び(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[ヒドロキシ(ポリエチレングリコール-1500)カルバメート]、及び(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[ヒドロキシ(ポリエチレングリコール-3000)カルバメート]であり、ステアロイル部分は、他の脂肪酸によって、好ましくは他のC₁₀~C₂₀脂肪酸によって任意選択で置き換えることができる。上記のように、カルバメート及びエステルでは、親アミン及び親アルコール及び親カルボン酸を入れ替えることもでき、例えば、PEG-アルコールをジグリセリドのカルボン酸類似体と反応させることができる。コンジュゲートの最も好ましい例は、DSG-PEG(CAS番号:308805-39-2)としても知られている、(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール)-[メトキシ(ポリエチレングリコール-2000)]エーテル、及びそのエステル類似体(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[メトキシ(ポリエチレングリコール-2000)カルボキシレート]、及びそのカルバメート類似体(1,2-ジステアロイル-sn-グリセリル)-[メトキシ(ポリエチレングリコール-2000)カルバメート]又はDSA-PEG、及びそのアミンド類似体としても知られている、1,2-ジステアロイルオキシプロピルアミン3-N-メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000カルバモイルである。

【0194】

上記のようなコンジュゲートが組成物中に含まれる場合、ナノ粒子中に含まれることが好ましく、好ましくは、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、又は5.0モル%のコンジュゲートが含まれ；好ましくは、最大6.5、6.0、5.5、5.0、4.5、4.0、3.5、3.0、2.5、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、又は0.5モル%のコンジュゲートが含まれる。上記で説明されているように、このモルパーセンテージは、脂質ナノ粒子を作製する物質に関するに過ぎず、溶媒又はオリゴヌクレオチドなどのカーゴに関するものではない。コンジュゲートが組成物中に含まれる場合、好ましくは、0~4モル%、0~3モル%、0.3~3モル%、0.5~3モル%、0.5~2.5モル%、又は1~2.5モル%が含まれ、より好ましくは、0.5~2.5モル%又は0.7~2.5モル%が含まれ、最も好ましくは、0.8~2.4モル%、例えば、1モル%又は2モル%が含まれる。

【0195】

好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及びステロールを含む。さらに好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及びリン脂質を含む。さらに好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及び水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及びステロール及びリン脂質を含む。好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及びステロール及び水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及びリン脂質及び水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。最も好ましいナノ粒子は、ジアミノ脂質及びステロール及びリン脂質及び水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。

【0196】

好ましい実施形態では、この態様は、本発明による使用のためのナノ粒子組成物であって、ナノ粒子が：

10

20

30

40

50

i) 20～60モル%のジアミノ脂質、及び
ii) 0～40モル%のリン脂質、及び
iii) 30～70モル%のステロール、好ましくはコレステロール、及び
iv) 0～10モル%の、上で定義された水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む、組成物を提供する。

【0197】

さらなる好ましい実施形態では、ナノ粒子は、
i) 25～55モル%のジアミノ脂質、及び
ii) 1～30モル%のリン脂質、及び
iii) 35～65モル%のステロール、好ましくはコレステロール、及び
iv) 0.1～4モル%の、水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。

【0198】

さらなる好ましい実施形態では、ナノ粒子は、
i) 35～50モル%のジアミノ脂質、及び
ii) 5～15モル%のリン脂質、及び
iii) 40～60モル%のステロール、好ましくはコレステロール、及び
iv) 0.5～2.5モル%の、水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。

【0199】

さらなる好ましい実施形態では、ナノ粒子は、
i) 約38～42モル%のジアミノ脂質、及び
ii) 約8～12モル%のリン脂質、及び
iii) 約46～50モル%のステロール、好ましくはコレステロール、及び
iv) 約1.8～2.2モル%の、水溶性ポリマーと親油性アンカーのコンジュゲートを含む。

【0200】

本発明による使用のための組成物は、追加の治療的に活性な薬剤を含むのが有利であり得る。好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物であって、好ましくはPP2Aメチル化剤、肝細胞成長因子(HGF)の阻害剤、抗体、PI3K阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、OX40の結合剤などのT細胞共刺激分子の結合剤、及び化学療法剤からなる群から選択される追加の薬学的に活性な化合物をさらに含む、組成物が提供される。化学療法剤は、本明細書で後に定義される。

【0201】

PP2Aメチル化剤は、PP2Aを活性化することができ、その後、p53などの腫瘍抑制因子を活性化する(米国特許出願公開第2007280918号を参照されたい)。特に好ましいPP2Aメチル化剤は、ベタイン(ベタイン水和物又はまたトリメチルアンモニオ-2アセテート)又はその薬学的に許容できる塩、特にクエン酸ベタインのうちの1つである。HGF阻害剤は、肺、結腸、直腸、胃、腎臓、卵巣、皮膚、多発性骨髄腫及び甲状腺の組織に由来する腫瘍を含む様々なヒト固形腫瘍において、同時に発現され、多くの場合過剰発現される、HGFを阻害することができる(国際公開第2009126842号を参照されたい)。好ましいHGF阻害剤は、ヌードマウスモデルにおいて、マウス肺腫瘍LLCの原発性の成長及び転移を特に阻害することが示されている(Kubara, Cancer Res. 60:6737頁、2000)、NK1(N末端ドメインとクリングルドメイン1; Lokkerら、J. Biol. Chem. 268:17145頁、1993); NK2(N末端ドメインとクリングルドメイン1及び2; Chanら、Science 254:1382頁、1991); 及びNK4(N末端ドメインと4つのクリングルドメイン)などの切断されたHGFタンパク質、L2G7などの抗HGF mAb(Kimら、Clin Cancer Res 12:1292頁、2

10

20

30

40

50

006及び米国特許第7,220,410号)、HuL2G7(国際公開第07115049号)、国際公開第2005/017107号に記載のヒトmAb、並びに国際公開第07143090号又は国際公開第07143098号に記載のHGF結合タンパク質である。PI3K阻害剤は広く知られている。好ましいPI3K阻害剤は、GSK2636771B、GSK2636771、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、及びアルペリシブである。Akt阻害剤は広く知られている。好ましいAkt阻害剤は、VQD-002、ペリフォシン、ミルテフォシン、MK-2206、AZD5363、及びイパタセルチブである。mTOR阻害剤は広く知られている。好ましいmTOR阻害剤は、シロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、テムシロリムス、ウミロリムス、及びゾタロリムスである。T細胞共刺激分子の結合剤は、国際公開第2019106605号に記載されている。好ましいこのような結合剤は、OX40に対する抗体などのOX40の結合剤である。

10

【0202】

PTENを刺激するための方法

本発明は、PTENを刺激するための方法であって、細胞を、上で使用のために定義されたmiRNA-193aと、又は上で使用のために定義された組成物と接触させるステップを含む、方法も提供する。したがって、細胞を、miRNA-193a分子、isomiR、模倣体、又はそのソースと接触させる。本方法は、in vivo、in vitro、又はex vivo方法であってもよく、好ましくは、本方法は、in vitro又はex vivo方法である。PTENを刺激することは、本明細書の他の箇所で定義されており、好ましくは、PTENの発現を増加させること、又はPTENタンパク質の活性を増加させること、又はPTENタンパク質のレベルを増加させることであり、より好ましくは、PTENタンパク質の活性を増加させることである。PTEN活性のレベルは、少なくとも5%、より好ましくは少なくとも25%まで増加されるのが好ましい。細胞を接触させるための方法は当技術分野で広く知られており、好ましくは、miRNAが、さらに賦形剤を含まない細胞培養培地に添加されるか、又はmiRNAが、トランスフェクション試薬を使用することなどによってトランスフェクトされる。

20

【0203】

一般的定義

この文書及びその特許請求の範囲では、動詞「含むこと(to comprise)」及びその活用形は、その語の後に続く項目が含まれることを意味するために非限定的意味で使用されるが、具体的に述べられていない項目を除外するものではない。さらに、不定冠詞「a」又は「an」による要素への言及は、文脈が要素のうちの1つ及び1つだけが存在することを明確に要求していなければ、要素の2つ以上が存在する可能性を除外するものではない。よって、不定冠詞「a」又は「an」は、通常、「少なくとも1つ」を意味する。

30

【0204】

「約(about)」又は「およそ(approximately)」という語は、数値と共に使用される場合(例えば、約10)、好ましくは、その値が、その値の1%多いか又は少ない所与の値であってもよいことを意味する。分子の部分又は下位構造が同一であると言われる場合、同位体の天然存在度分布は説明されない。同一の性質は、描かれるであろう構造式を指す。

40

【0205】

本明細書で使用される場合、モル%は、モル分率(mole fraction)又はモル分率(molar fraction)又はモルパーセント又は物質分率としても公知である、モルパーセンテージを指す。これは、混合物中の全成分の総量で除した、成分のモル量を指し、モルでも表される。

【0206】

本発明の文脈では、評価されるパラメーターの低下又は増加は、そのパラメーターに対応する値の少なくとも5%の変化を意味する。より好ましくは、値の低下又は増加は、少

50

なくとも10%、さらにより好ましくは少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも70%、少なくとも90%、又は100%の変化を意味する。この後者の場合には、パラメーターと関連する検出可能な値がもはや存在しない場合であり得る。

【0207】

この文書において記載されているように、医薬としての物質の使用は、医薬の製造における前記物質の使用として解釈することもできる。同様に、物質が処置のために又は医薬として使用される際は常に、その物質は、処置のための医薬の製造のためにも使用することができる。使用のための製品は、処置の方法において、例えば、PTEN欠損に関連する状態、好ましくはPTEN欠損のがんを処置するための方法において使用するのに好適であり、その方法は、対象に、本発明による使用のためのmiRNA-193a、又は本発明による使用のための組成物を投与するステップを含む。

10

【0208】

本発明は、いくつかの例示的な実施形態に関して上記されている。いくつかの部品又は要素の修飾及び代替的实施が可能であり、添付の特許請求の範囲に定義されているように、保護の範囲内に含まれる。文献及び特許文書についての引用はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。

【0209】

例えば、遺伝子の発現に関して、「モジュレートする」は、本明細書で使用される場合、いずれかの自然の、又は既存のレベルの機能を変化させることを意味し、例えば、それを増加又は低下させることによって発現に影響を及ぼすことを意味する。モジュレーションは、上方調節すること又は刺激すること、例えば、シグナル伝達すること、及び下方調節すること、拮抗すること、又はシグナル伝達若しくは未変化若しくはモジュレートされていない状態で起こるリガンド若しくは化合物若しくは分子との相互作用をブロックすることを含む。よって、モジュレーターは、アゴニストであってもアンタゴニストであってもよい。アゴニスト又はアンタゴニストの活性は、以下に限定されないが、任意選択で、モジュレートされていない参照試料との比較を含む、細胞シグナル伝達、細胞増殖、免疫細胞活性化マーカー、及びサイトカイン産生の測定などの当技術分野で公知の様々なアッセイによって、*in vitro*で測定することができる。アゴニスト又はアンタゴニストの活性は、以下に限定されないが、T細胞増殖又はサイトカイン産生の測定などのサロゲートエンドポイントを測定する様々なアッセイによって、*in vivo*でも測定することができる。

20

30

【0210】

本明細書で言及される一般的定義及び一般的技術

マイクロRNA分子（「miRNA」）は、17ヌクレオチド長から最大25ヌクレオチド長であることが報告されているが、一般的には、21~22ヌクレオチド長である。したがって、17、18、19、20、21、22、23、24、25の任意の長さが本発明に包含される。miRNAはそれぞれ、より長い前駆体RNA分子（「前駆体miRNA」）からプロセッシングされる。前駆体miRNAは、非タンパク質コード遺伝子から転写される。前駆体は、少なくとも50、70、75、80、85、100、150、200ヌクレオチド長又はそれより長いヌクレオチド長を有し得る。前駆体miRNAは、動物においてDicer及びDroshaと呼ばれる酵素によって切断される、ステムループ又はフォールドバック様構造の形成を可能にする2つの相補的な領域を有する。Dicer及びDroshaは、リボヌクレアーゼIII様ヌクレアーゼである。プロセッシングされたmiRNAは、典型的には、ステムの一部である。

40

【0211】

プロセッシングされたmiRNA（「成熟miRNA」とも称される）は、RNA誘導サイレンシング複合体（RISC）という複合体として知られている大きな複合体の一部となり、特定の標的遺伝子を（下方又は上方）調節する。動物のmiRNAの例には、mRNA標的と完全に又は不完全に塩基対合し、それぞれ、mRNA分解又は翻訳の阻害をも

50

たらずものを含む（O l s e n ら、1999年、S e g g e r s o n ら、2002年）。S i R N A 分子もD i c e r によってプロセシングされるが、長い、二本鎖RNA分子からはプロセシングされない。S i R N A は、動物細胞で天然には見られないが、RNA誘導サイレンシング複合体（R I S C）中のこのような細胞では機能し、m R N A 標的の配列特異的切断を指示することができる（D e n l i ら 2003年）。

【0212】

内因性m i R N A 分子の研究は、米国特許出願第60／575，743号に記載されている。m i R N A は、m i R N A にハイブリダイズするm R N A の翻訳を調節するタンパク質複合体が、成熟した、一本鎖RNAに結合する場合に、m i R N A は、細胞において明らかに活性である。内因的に発現したm i R N A と同じように細胞に影響を及ぼす外因性RNA分子を導入することは、内因性の成熟m i R N A と同じ配列の一本鎖RNA分子が、翻訳の制御を容易にするタンパク質複合体によって取り込まれることを必要とする。種々のRNA分子の設計が評価されている。m i R N A 経路によって所望の一本鎖m i R N A の取込みを最大化する3つの一般的な設計が特定されている。3つの設計のうちの少なくとも1つを有するm i R N A 配列を有するRNA分子は、合成m i R N A と称される場合がある。

【0213】

本発明のm i R N A 分子は、内因性m i R N A の遺伝子サイレンシング活性を置き換えるか又は補うことができる。このような分子の例、このような分子及びこのような分子を含む組成物の好ましい特徴及び修飾について、国際公開第2009／091982号に記載されている。

【0214】

本発明のm i R N A 分子又はそのi s o m i R 若しくは模倣体若しくはソースは、一部の実施形態では、2つのRNA分子を含み、1つのRNAは、天然に存在する、成熟m i R N A と同一である。成熟m i R N A と同一であるRNA分子は、活性鎖又はアンチセンス鎖と称される。第2のRNA分子は、相補鎖又はセンス鎖と称され、活性鎖に少なくとも部分的に相補的である。活性鎖と相補鎖はハイブリダイズされ、二本鎖RNAを生じ、これは、細胞内のm i R N A 活性化の直前に、タンパク質複合体が結合する天然に存在するm i R N A 前駆体に類似する。前記m i R N A の活性を最大化することは、翻訳のレベルで遺伝子発現を調節するm i R N A タンパク質複合体によって、活性鎖の取込みを最大化し、相補鎖の取込みを最小化することを必要とする。最適なm i R N A 活性をもたらす分子設計は、相補鎖の修飾を含む。2つの設計は、相補鎖の化学的修飾を組み込んでいる。第1の修飾は、5'末端にホスフェート又はヒドロキシル以外の基を有する相補的RNAを生じることを含む。5'修飾の存在は、相補鎖の取込みを明らかに排除し、次に、m i R N A タンパク質複合体による活性鎖の取込みを支持する。5'修飾は、NH₂、NHCOCH₃、ビオチン、その他を含む種々の分子のいずれかであり得る。m i R N A 経路による相補鎖の取込みを有意に低減する第2の化学的修飾戦略は、相補鎖の最初の2～6ヌクレオチドに糖修飾を有するヌクレオチドを組み込むことである。第2の設計戦略と一致する糖修飾を、m i R N A 活性をさらに促進する第1の設計戦略と一致する5'末端修飾と結びつけることができることに留意すべきである。第3のm i R N A 設計は、活性鎖に相補的ではない相補鎖の3'末端にヌクレオチドを組み込むことを含む。得られた活性且つ相補的RNAのハイブリッドは、活性鎖の3'末端で非常に安定であるが、活性鎖の5'末端では比較的不安定である。s i R N A に関する研究によって、5'ハイブリッドの安定性が、RNA干渉をサポートするタンパク質複合体によるRNA取込みの重要な指標であり、少なくとも細胞内のm i R N A 経路に関連することが示される。本発明者らは、相補的RNA鎖におけるミスマッチの賢明な使用によって、前記m i R N A の活性が有意に促進されることが見出された。

【0215】

核酸、核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、核酸類似体、修飾ヌクレオチド、核酸調製物、m i R N A の設計、5'ブロック剤、宿主細胞及び標的細胞、送達方法、並

10

20

30

40

50

びにナノ粒子への機能付与に関するさらなる定義は、好ましくは、国際公開第2013/095132に記載されている通りである。

【0216】

治療適用

表現型形質に影響を及ぼすmiRNAは、治療適用及び診断適用に対する介入点を提供する（特定のmiRNAの存在若しくは非存在、又は特定のmiRNAの濃度の変更についてスクリーニングすることによって）。本発明のRNA分子を使用して、前出の項目で議論した疾患又は状態のいずれかを処置できることが具体的に企図される。さらに、上記方法のいずれかを、本発明の治療態様及び診断態様に関して用いることもできる。例えば、miRNAを検出すること又はそれをスクリーニングすることに関する方法を、診断の文脈で用いることもできる。治療適用では、有効量の本発明のmiRNAが、動物におけるものであってもそうでなくてもよい細胞に投与される。一部の実施形態では、治療有効量の本発明のmiRNAが、疾患又は状態の処置のために個体に投与される。用語「有効量」は、本明細書で使用される場合、それが投与される細胞又は組織において所望の生理学的変化をもたらすのに必要である、本発明の分子の量として定義される。用語「治療有効量」は、本明細書で使用される場合、本明細書で先に定義した疾患又は状態に関連する疾患又は状態に関して所望の効果を達成する、本発明の分子の量として定義される。当業者は、多くの場合、分子は、治療をもたらさないかもしれないが、部分的な利益、例えば、少なくとも1つの症状の軽減又は改善をもたらすことができることを容易に認識する。一部の実施形態では、いくつかの利益を有する生理学的変化は、治療上有益であるとも考えられる。よって、一部の実施形態では、生理学的変化をもたらす分子の量は、「有効量」又は「治療有効量」とみなされる。

10

20

【0217】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、例えば、少なくとも約0.1%の活性化合物を含んでもよい。他の実施形態では、活性化合物は、2%～75%の重量の単位、又は例えば、25%～60%、及びその中から導き出せる任意の範囲を含んでもよい。他の非限定的な例では、用量は、投与当たり、体重1kg当たり1マイクログラム未満、又は体重1kg当たり1マイクログラム、体重1kg当たり5マイクログラム、体重1kg当たり10マイクログラム、体重1kg当たり50マイクログラム、体重1kg当たり100マイクログラム、体重1kg当たり200マイクログラム、体重1kg当たり350マイクログラム、体重1kg当たり500マイクログラム、体重1kg当たり1ミリグラム、体重1kg当たり5ミリグラム、体重1kg当たり10ミリグラム、体重1kg当たり50ミリグラム、体重1kg当たり100ミリグラム、体重1kg当たり200ミリグラム、体重1kg当たり350ミリグラム、又は体重1kg当たり500ミリグラムから体重1kg当たり1000mg又はそれを超える量、及びその中から導き出せる任意の範囲を含んでもよい。本明細書に列挙した数値から導き出せる範囲の非限定的な例では、体重1kg当たり5mg～体重1kg当たり100mg、体重1kg当たり5マイクログラム～体重1kg当たり500ミリグラムなどの範囲を、上記数値に基づいて投与することができる。

30

【0218】

いずれの場合にも、組成物は、1つ又は複数の構成成分の酸化を遅らせるための様々な抗酸化剤を含んでもよい。さらに、微生物の作用の防止は、これらに限定されないが、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル又はこれらの組合せを含む、様々な抗菌剤及び抗真菌剤などの保存剤によってもたらすことができる。

40

【0219】

分子は、遊離塩基、中性又は塩形態で組成物中に製剤化され得る。薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、タンパク性組成物の遊離アミノ基により形成されたもの、又は例えば、塩酸若しくはリン酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、酒石酸若しくはマンデル酸のような有機酸により形成されたものを含む。遊離のカルボキシル基により形成された塩は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カル

50

シウム若しくは水酸化鉄などの無機塩基；又はイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン若しくはプロカインのような有機塩基に由来してもよい。

【0220】

組成物は、一般的に、水性媒体中のナノ粒子の懸濁液である。しかし、これは、凍結乾燥されても、粉末として提供されてもよく、粉末は、ナノ粒子と任意選択で緩衝塩又は他の賦形剤を含む。

【0221】

有効投薬量

本発明の分子は、一般的に、意図される目的を達成するために有効な量で使用される。疾患状態を処置又は防止するための使用では、本発明の分子、又はその医薬組成物は、治療有効量で投与又は適用される。治療有効量は、症状を軽快させるか又は防止するのに、又は処置される患者の生存を延長するのに有効な量である。治療有効量の決定は、特に、本明細書で提供される詳細な開示を考慮して、十分に、当業者の能力の範囲内である。全身投与では、治療有効用量は、*in vitro* アッセイから最初に推定することができる。例えば、用量は、細胞培養において決定されるEC50を含む循環濃度範囲を達成するために、動物モデルで製剤化することができる。このような情報を使用して、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。初期投薬量は、当技術分野で周知の技法を使用して、*in vivo* データ、例えば、動物モデルから推定することもできる。当業者は、動物データに基づいて、ヒトへの投与を容易に最適化することができる。投与量と投与間隔は、個々に調整され、治療効果を維持するのに十分な分子の血漿レベルをもたらすことができる。注射による投与のための通常の患者の投薬量は、1日に0.01～0.1mg/kg、又は1日に0.1～5mg/kg、好ましくは1日に0.5～1mg/kg又はそれ以上の範囲である。治療上有効な血漿レベルは、毎日複数用量を投与することによって達成することができる。

【0222】

局所投与又は選択的取込みの場合には、タンパク質の有効な局所濃度は、血漿濃度に関連しなくてもよい。当業者であれば、過度な実験なしで、治療上有効な局所投薬量を最適化することができるであろう。投与される分子の量は、当然のことながら、処置される対象、対象の重量、苦痛の重症度、投与方式及び処方する医師の判断に依存することになる。治療は、症状が検出可能である間又は症状が検出可能でない場合でさえ、断続的に繰り返すことができる。治療は、単独で又は他の薬物若しくは処置（手術を含む）と組み合わせて提供されてもよい。

【0223】

配列同一性

「配列同一性」は、本明細書において、配列を比較することによって決定される、2つ又はそれより多い核酸（ヌクレオチド、ポリヌクレオチド、RNA、DNA）配列の間の関係として定義される。当技術分野では、「同一性」は、核酸配列間の配列の関連性の程度も意味し、場合場合で、このような配列のストリング間のマッチによって決定される。

「同一性」及び「類似性」は、これらに限定されないが、Computational Molecular Biology, Lesk, A. M. 編、Oxford University Press, New York, 1988年；Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W. 編、Academic Press, New York, 1993年；Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M.、及びGriffin, H. G. 編、Human a Press, New Jersey, 1994年；Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heine, G., Academic Press, 1987年；並びにSequence Analysis Primer, Gribskov, M. 及びDevereux, J. 編、M Stockton Press, New York, 1991年；並びにCarillo,

H. , , 及び Lipman, D. , SIAM J. Applied Math. , 48 : 1073 頁 (1988 年) に記載されているものを含む、公知の方法によって容易に算出することができる。実施形態では、同一性は、所与の配列番号の全長に関して評価される。

【0224】

同一性を決定するための好ましい方法は、検査される配列間に最大マッチを与えるように設計される。同一性及び類似性を決定するための方法は、公に利用可能なコンピュータプログラムで体系化される。2つの配列間の同一性及び類似性を決定するために好ましいコンピュータプログラム方法は、例えば、GCGプログラムパッケージ (Deveraux, J. ら、Nucleic Acids Research 12 (1) : 387 頁 (1984 年))、BestFit、BLASTP、BLASTN、及びFASTA (Altschul, S. F. ら、J. Mol. Biol. 215 : 403 ~ 410 頁 (1990 年)) を含む。BLAST X プログラムは、NCBI 及び他の供給源から公に利用可能である (BLAST Manual, Altschul, S. ら、NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894 ; Altschul, S. ら、J. Mol. Biol. 215 : 403 ~ 410 頁 (1990 年))。周知の Smith Waterman アルゴリズムを使用して、同一性を決定してもよい。

【0225】

核酸の比較に対して好ましいパラメーターは、以下のものを含む：アルゴリズム：Needleman 及び Wunsch, J. Mol. Biol. 48 : 443 ~ 453 頁 (1970 年) ; 比較マトリックス：マッチ = +10、ミスマッチ = 0 ; ギャップペナルティ：50 ; ギャップレンジスペナルティ：3。ウィスコンシン州マディソンに位置する Genetics Computer Group からのギャッププログラムとして利用可能である。上記は、核酸比較のデフォルトパラメーターである。

【0226】

化学療法剤

本発明による組合せにおいて使用するための化学療法剤の例としては、チオテパ及びシクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa)、及びウレドーパ (uredopa) などのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホロアミド、トリエチレンチオホスホロアミド及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチロールメラミン (methy l a m e l a m i n e s) ; アセトゲニン (特に、ブラタシン及びブラタシノン) ; カンプトテシン (合成類似体トポテカンを含む) ; プリオスタチン ; カリスタチン ; CC-1065 (アドゼレシン、カルゼルシン及びビセレシン合成類似体を含む) ; クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8) ; ドラスタチン ; デュオルカマイシン (合成類似体、KW-2189 及び CBI-TMI を含む) ; エリュテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチン ; スポンジスタチン ; クロラムブシル、クロルナファジン、クロホスファミド (cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード ; カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソウレア ; エンジン抗生物質などの抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシガンマ及びカリケアマイシンオメガ) ; ジネマイシンAを含むジネマイシン ; クロドロネートなどのビスホスホネート ; エスペラマイシン ; 並びにネオカルジノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カルピシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソ

ルビシン（モルホリノードキソルビシン（*morpholmodoxorubicin*）
 、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン及びデオキシドキ
 ソルビシンを含む）、エビルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、
 マイトマイシンCなどのマイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボ
 マイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、
 ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾトシン、ツベルシジン、ウベニメクス
 、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）
 などの抗代謝薬；デノブテリン、メトトレキサート、プテロブテリン、トリメトレキサ
 ートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニ
 ンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル
 、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジ
 ンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオス
 タノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、
 ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補填剤；アセグラトン；
 アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベ
 ストラブシル；ビスアントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジ
 アジコン；エルフォルミチン；エリブチニウム酢酸塩；エポチロン；エトグルシド；ガリ
 ウムトリニトラート；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン（*lonidainine*）；
 マイタンシン及びアンサマイトシンなどのマイタンシノイド；ミトグアゾン；
 ミトキサントロン；モピダンモール（*mopidanmol*）；ニトラエリン（*nitraerine*）；
 ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポ
 ドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK多糖複合体；ラゾキサン
 ；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2
 , 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2トキシシン、ペ
 ラクリン（*verracurin*）A、ロリジンA及びアングイジン）；ウレタン；ビン
 デシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロ
 マン；ガシトシン（*gacytosine*）；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロ
 ホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル；クロ
 ラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；
 シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチンなどの白金配位錯体；ピンブラスチ
 ン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリス
 チン；ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；
 アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、CPT-II）
 ；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；
 レチノイン酸などのレチノイド；カペシタビン；ゲフィチニブ、並びに上記のいずれかの
 薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が挙げられる。

【0227】

この定義には、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒ
 ドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン（*keoxifene*）、
 LYI17018、オナプリストン、及びトレミフェンを含む抗エストロゲン及び選択的
 エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）などの、腫瘍に対するホルモン作用を調
 節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤；例えば、4（5）-イミダゾール、アミノ
 グルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、ホルメスタニー（*formestane*）、
 ファドロゾール、ボロゾール、レトロゾール、及びアナストロゾールなどの
 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害
 剤；並びにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなど
 の抗アンドロゲン；並びにトロキサシタビン（*troxacitabine*）（1, 3-
 ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば
 、PKC- α 、Raf及びH-Rasなどの、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝
 達経路における遺伝子の発現を阻害するもの；VEGF発現阻害剤及びHER2発現阻害

10

20

30

40

50

剤などのリボザイム；遺伝子療法ワクチンなどのワクチン並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体も含まれる。認可された指示を伴う米国FDA認可癌薬物のリストは、accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/druglist.cfmにおけるワールドワイドウェブ上で見出すことができる。好適なRNR阻害剤は、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、clolar、クロファラビン、及びトリアピンからなる群から選択される。好適なAURKB阻害剤は、AZD1152、VX-680、MLN8054、MLN8237、PHA680632、PH739358、ヘスベリジン、ZM447439、JNJ770621、SU6668、CCT129202、AT9283、MP529、SNS314、R763、ENMD2076、XL228、TTP687、PF03814735及びCYC116からなる群から選択される。別の好適な抗がん薬は、ゲフィチニブである。

10

【図面の簡単な説明】

【0228】

【図1A】カノニカルな経路の分析（A）24時間の時点で、少なくとも3つの細胞株において、miR-193aによって調節された上位25個のカノニカルな経路を、P値に基づいてランク付けした。破線は、 $P < 0.01$ を示す。白いバー：活性化、黒いバー：阻害、灰色のバー：方向が決定されず。

【図1B】（B）少なくとも4つの重要な経路において特定された遺伝子のツリーマップ。ボックスのサイズは、遺伝子が差次的に発現された経路の数に対応する。

【図2】PTEN経路においてmiR-193aによって下方調節された遺伝子。少なくとも3つの細胞株において、24時間の時点で、miR-193aによって有意に下方調節された遺伝子（mockと比較した平均相対発現 < 1 、 $P < 0.05$ ）は、ハッチングなしで示される。PTENは黒色で強調される。尖った矢印は刺激を示し、一方、先端が棒の矢印は阻害を示す。

20

【図3】miRNA-193aによって影響を受ける生体機能。-2未満と2より大きいzスコアを有する（腫瘍）細胞に関係する生体機能すべてのP値は、0.00001より小さい。

【図4】PTEN経路におけるmiR-193a-3p標的のウエスタンブロッティング。ヒト腫瘍細胞株を10nMのスクランブルされた対照又は10nMのmiRNA-193aでトランスフェクトし、72時間後に溶解させた。清澄化した全細胞溶解液を、FAK、P70S6K、PIK3R1及びTGFBRIIについて免疫ブロットした。ピンクリン及びチューブリンはローディング対照である。ボックスは、タンパク質の下方調節を示す。

30

【図5】PTEN経路におけるリンタンパク質のウエスタンブロッティング。ヒト腫瘍細胞株を10nMのスクランブルされた対照又は10nMのmiRNA-193aでトランスフェクトし、72時間後に溶解させた。清澄化した全細胞溶解液を、pSer473AKT、AKT、pThr202/Tyr204ERK1/2、ERK1/2、pSer259c-RAF及びc-RAFについて免疫ブロットした。ピンクリン及びチューブリンはローディング対照である。実線のボックスはタンパク質の下方調節を示し、破線のボックスはタンパク質の上方調節を示す。

40

【図6-1】miRNA-193aによるトランスフェクションは、A2058及びHEP3B細胞においてCRTの表面発現を誘導する。A~B) グラフは、0.1、1、3及び10nMのmiRNA-193a、又はmockトランスフェクション対照をトランスフェクトしたA2058細胞（A）及びHEP3B細胞（B）に関して、表面にCRTを発現する、死細胞（DAPI⁺）以外の生細胞（DAPI⁻）及び瀕死細胞（DAPI^{low}）のパーセンテージを示す。

【図6-2】C~D) パネルは、トランスフェクションの72時間後に分析した、A2058細胞（C）及びHEP3B細胞（D）の細胞蛍光測定法によるプロットを示す。

【図7】miRNA-193aをトランスフェクトしたA2058腫瘍細胞との共培養は、T細胞の増殖を増強する。PBMCをCFSEで標識し、単独で培養を保つか、又はm

50

ockでトランスフェクト又はmiRNA-193aでトランスフェクトしたA2058細胞との共培養を保った。細胞蛍光測定法によるプロットは、2日間又は6日間の共培養後の、CD3⁺ T細胞のCFSEのレベルを示す。

【図8】ヒト黒色腫A2058及びNSCLC A549腫瘍細胞へのヒト末梢血単核球(PBMC)の影響。ヒト黒色腫A2058(A)及びNSCLC A549(B)腫瘍細胞を、ヒト抗CD3/CD28抗体(T細胞アクチベーター)の非存在下又は存在下のいずれかで、腫瘍細胞に対するヒトPBMCの図示した比で72時間共培養した。次いで、生存細胞を固定し、クリスタルバイオレットで染色した。生存細胞の相対的パーセンテージ(PBMCの非存在下での同様の実験条件と比較した)を、染色細胞の比色分析によって定量した(Feoktistovaら、2016)。エラーバーは、3つの独立した複製の平均に対するSDを表す。

10

【図9】miRNA-193aによる腫瘍細胞トランスフェクションに関するヒト黒色腫A2058(A)及びNSCLC A549(B)腫瘍細胞へのヒト末梢血単核球(PBMC)の影響。ヒト黒色腫A2058及びNSCLC A549腫瘍細胞を、図示した濃度の陰性miRNA対照(3A1)又はmiR-193a-3pのいずれかでトランスフェクトし(RNAiMAX)、腫瘍細胞に対するヒトPBMCの図示した比で図示した時間共培養した。次いで、生存細胞を固定し、クリスタルバイオレットで染色した。生存細胞の相対的パーセンテージ(mockのトランスフェクト条件と比較した)を、染色細胞の比色分析によって定量した(Feoktistovaら、2016)。N.S.:有意ではない、スチューデントt検定(漸近的に有意[両側])によって決定した場合*:p<0.05及び**:p<0.01。エラーバーは、3つの独立した複製の平均に対するSDを表す。

20

【実施例】

【0229】

実施例1-miRNA-193aによる異なるがん細胞株の処置後のRNAシーケンシング、差次的遺伝子発現、及び経路分析

ハイスループットRNAシーケンシング(RNA-seq)の実施は、遺伝子及びエクソンレベルで、全トランスクリプトームの包括的特徴に対して、並びに高い解像度及び有効性で、差示的に発現した遺伝子、新規遺伝子及び転写物を特定する特有の能力に関する強力なツールとなっている。しかし、今日まで、がん発症におけるその特異的役割について非常に少ないmiRNAしか特徴付けられてこなかった。したがって、本発明者らは、10nMのmiR-193aによるトランスフェクションの24時間後に、A540及びH460(共に肺がん)、Huh7及びHep3B(共に肝臓がん)、並びにBT549(乳がん)を含む5つの異なるがん細胞株でmiRNA-193a(すなわち、miRNA-193a-3p模倣体)を過剰発現させた後、ハイスループットRNA-seqを使用した。遺伝子発現を、対照としてのmockと比較し、次に、差次的に発現された遺伝子及びそれらの細胞経路を特定した。

30

【0230】

1.1 材料及び方法

1.1.1 RNA-seqのための細胞調製

40

ヒトがん細胞株を適当な培地で培養し(表1)、Lipofectamine RNAiMAX(ThermoFisher)を使用する10nMのmiRNA-193a-3p模倣体又はmockによるトランスフェクションの24時間前に、6ウェルプレートに播種した。模倣体は、アンチセンス鎖が配列番号56を有するRNAオリゴヌクレオチド(カノニカルなmiRNA-193a-3p)からなり、センス鎖が配列番号218によって表されるオリゴヌクレオチドからなる二本鎖の模倣体であった。

【0231】

トランスフェクションの16時間後に試薬を吸い取り、新たな6ウェルプレートに細胞を継代した。トランスフェクションの24時間後に培地を吸引し、プレートを-80℃で保存した。各細胞株について、3つの独立した複製を実施した。

50

【0232】

【表1】

表1:細胞株の詳細

細胞株	がん型	培地
A549	肺(NSCLC)	F-12K + 10% FBS + P/S
BT549	乳房(TNBC)	RPMI-1640 + 10% FBS + P/S + 0.023 IU/mL insulin
H460	肺(NSCLC)	RPMI-1640 + 10% FBS + P/S
HEP3B	肝臓(HCC)	EMEM + 10% FBS + P/S
HUH7	肝臓(HCC)	DMEM 低グルコース+10% FBS+P/S+L-グルタミン

10

FBS:胎仔ウシ血清、P/S:ペニシリン ストレプトマイシン

【0233】

1.1.2 RNA-seqのためのRNA単離

miRNeasy Mini kit (Qiagen) を使用してRNAを単離した。手順は、オンカラムDNase処理を含んだ。Nanodrop OneでRNA濃度を測定した。それぞれ独立した複製物150ngをプールし、450ngの試料(試料ID A549 Mock__24、A549 miRNA-193a-3p__24、BT549 Mock__24、BT549 miRNA-193a-3p__24、H460 Mock__24、H460 miRNA-193a-3p__24、HEP3B Mock__24、HEP3B miRNA-193a-3p__24、HUH7 Mock__24、及びHUH7 miRNA-193a-3p__24を有する)をGenomeScan BV (Leiden, The Netherlands) に寄託した。

20

【0234】

1.1.3 RNA-seqの手順

ポリA濃縮を実施し、続いて、GenomeScan BVでIllumina NovaSeq 6000を使用して、次世代RNA-Seqを実施した。データ処理ワークフローは、生データ品質管理、アダプタトリミング、及び短いリードのアラインメントを含んだ。参照GRCh37.75.dna.primary__assemblyを各試料に対するリードのアラインメントに使用した。アラインメントファイルにマッピングした位置に基づいて、どの程度の頻度でリードが転写物にマッピングされたかを決定した(特徴集計)。集計をカウントファイルに保存し、下流RNA-Seq示差発現分析のためのインプットとした。

30

【0235】

1.1.4 RNA-seqのためのデータ分析

GenomeScan BVによって設定された短いリードデータに関して、示差発現分析を実施した。リード集計をR platform v3.4.4内の統計パッケージであるDESeqパッケージ v1.30.0にローディングした。試料サイズが小さく、過剰に分散したRNA-Seqデータに関して、2つの条件(偽対miRNA-193a-3p)の間の示差発現遺伝子を見つけるために、DESeqを特異的に開発した。示差発現比較の群分けを表に示す。

40

【0236】

50

【表 2】

表 2: 発現比較設定

比較	条件 A	条件 B
1	A549_Mock_24	A549_miRNA-193a-3p_24
2	BT549_Mock_24	BT549_miRNA-193a-3p_24
3	H460_Mock_24	H460_miRNA-193a-3p_24
4	HEP3B_Mock_24	HEP3B_miRNA-193a-3p_24
5	HUH7_Mock_24	HUH7_miRNA-193a-3p_24

10

【0237】

1.1.5 経路分析

本発明者らの RNA-seq データセットにおいて有意に ($P < 0.05$) 差次的に発現された遺伝子のリストをアップロードし、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) ソフトウェア (www.ingenuity.com) を使用して分析した。

【0238】

1.2 結果

1.2.1 固形腫瘍細胞株において miRNA-193a-3p 模倣体によって調節された遺伝子

20

トランスフェクションの 24 時間後に有意に ($P < 0.05$) に差次的に発現された遺伝子 (相対的発現 miRNA-193a / 相対的発現 mock) のリストを、すべての細胞株について作成した (発明の説明を参照されたい)。ほとんどの遺伝子は、mock と比較して下方調節されていた (相対的発現 miRNA-193a / 相対的発現 mock < 1) (表 3 を参照されたい)。

【0239】

【表 3】

表 3: 細胞株ごとに 193a-3p 模倣体によって下方及び上方調節された遺伝子の数

	24 時間	
	下方	上方
A549	615	220
BT549	620	168
H460	656	215
HEP3B	599	166
HUH7	683	200

30

【0240】

表 4 は、各細胞株において、miRNA-193a によって下方調節されたがんにおいて公知の役割を有する遺伝子を示す。すべての細胞株において下方調節された遺伝子は：CCND1、CDK6、KRAS、MCL1、NT5E、STMN1、TGFB3 及び YWHAZ を含む。

40

【0241】

50

【表 4】

表 4:細胞株ごとに miR-193a によって下方調節された目的の遺伝子

細胞株	下方調節された遺伝子
A549	CAPRIN1, CCNA2, CCND1, CDK4, CDK6, CHEK1, DCAF7, DDB1, ETS1, HDAC3, HMGB1, IL17RD, KRAS, MCL, MPP2, NOTCH2, NT5E, PLAUI, PSEN1, PTK2, RAB27B, SEPN1, SLC7A5, SOS2, ST3GAL4, STAT3, STMN1, TGFB2, TGFB2R2, TGFB2R3, TNFRSF21, YAP1, YWHAZ
BT549	CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, CSF2, DCAF7, DDB1, ETS1, GRB7, HIC2, IDO1, IL17RD, KRAS, MCL1, MDM2, MPP2, NOTCH2, NT5E, PLAUI, PSEN1, PTK2, RAB27B, SEPN1, SLC7A5, SOS2, ST3GAL4, STMN1, TGFB2R3, TNFRSF1B, TNFRSF21, YAP1, YWHAZ
H460	CAPRIN1, CCNA2, CCND1, CDK6, CDKN1A, CHEK1, CXCL1, CXCL5, DCAF7, DDB1, ETS1, HMGB1, IL17RD, KRAS, MAPK8, MCL1, MPP2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NT5E, PLAUI, PSEN1, PTK2, SEPN1, SLC7A5, ST3GAL4, STMN1, TGFB2R3, TNFRSF1B, TNFRSF21
HEP3B	AJUBA, CAPRIN1, CCND1, CDK6, CRYAA, DCAF7, ERBB4, ETS1, GRB7, IL17RD, KRAS, MAPK8, MCL1, MDM2, MPP2, NOTCH1, NT5E, PSEN1, PTK2, SEPN1, SLC7A5, SOS2, ST3GAL4, STMN1, TGFB2R2, TGFB2R3, TNFRSF1B, TNFRSF21, YAP1, YWHAZ
HUH7	BRCA1, CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK1, CDK6, CHEK1, DCAF7, E2F1, ETS1, EZH2, FEN1, FOXM1, GRB7, HMGB1, IL17RD, KRAS, MAPK8, MCL1, MDM2, MELK, MPP2, NT5E, PLAUI, PLK1, RAD51, SEPN1, SLC7A5, ST3GAL4, STMN1, TGFB2R3, TNFRSF21, YWHAZ

10

20

【0242】

1. 2. 2 固形腫瘍細胞株において miR-193a によって調節された細胞経路

I PA を実施して、差次的発現データに基づいて、mock と比較して、miRNA-193a 処置した細胞において影響を受けたカノニカルな経路を特定した。表 6～20 は、各細胞株において有意に調節された経路をすべて示す。目的は、がんの種類をまたいで、miR-193a の作用方式をよりしっかりと定義することによって新たな処置選択肢を開発することであったため、本発明者らは、次に、少なくとも 3 つの細胞株において差次的に発現された遺伝子によって調節された経路を分析した。この分析は、細胞増殖及び腫瘍進行を含む多くの成長因子シグナル伝達経路を含む経路の大多数が、影響を受けているか又は阻害されている（図 1A）ことを示した。最も豊富なカノニカルな経路である、腫瘍抑制 PTEN 経路は、活性化されることが示された（z スコアが 2.309）。この経路において差次的に発現された遺伝子は、RPS6KB2、KRAS、PDGFRB、SOS2、TGFB2R3、CASP9、INPPL1、PIK3R1、PTK2、CBL、PDPK1、CCND1、BCAR1、及び MAGI3 を含む（図 2）。

30

【0243】

ニューレグリンシグナル伝達（z スコアが -2.333）及び HGF シグナル伝達（z スコアが -3.162）を含む、他の特定された経路は、有意に阻害された。これらの経路に關与する本発明者らの差次的発現データセットからの遺伝子は、図 1B に示され、PI3KR1、KRAS、SOS2 及び PTK2 を含む。多くのものは、細胞増殖及び腫瘍進行のための核シグナルを誘導する、成長因子シグナル伝達及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路の重要な構成成分である。

40

【0244】

次に、I PA ソフトウェアを使用して、生体機能及び疾患のプロセスに関して観察された遺伝子発現変化の下流の効果を予測した。24 時間の時点で 193a によって変化した 100 の最も重要な生体機能のうち、阻害されたもの（z スコアが -2 未満）は、細胞の生存、増殖、移動、又はがんに関連し、活性化されたもの（z スコアが 2 より大きい）は、（腫瘍）細胞死に関連した（図 3）。さらに、影響を受けた生体機能の大多数（24 時間で 55%）が、がんのカテゴリーに属した（表 5、24 時間で miRNA-193a に

50

調節された機能（すべて $P < 0.00001$ ）の数に基づいてランク付けされた上位 100 の生体機能のカテゴリーを示す）。

【0245】

【表5】

表5:生体機能のカテゴリー

24 時間	
カテゴリー	機能の数
がん	55
細胞移動	10
細胞の死及び生存	9
細胞の成長及び発生	7
生物の発生及び生存	6
神経系の機能	5
心血管	3
細胞維持	3
DNA 複製	1
血液疾患	1

10

20

【0246】

【表6】

表6-A549 肺がんで上方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
PTEN シグナル伝達	BCAR1, CASP9, CBL, CCND1, INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, TGFB2, TGFB3
細胞周期:G1/S チェックポイント調節	CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, HDAC3, MAX, TGFB2
RhoGDI シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDH1, CDH16, CDH8, GNAI3, GNAZ, GNB1, PAK4, PIP4K2C, PRKCA, RHOU
VDR/RXR 活性化	HOXA10, IL12A, NCOA3, PRKCA, TGFB2, THBD
ピリミジンリボヌクレオチド相互変換	AK7, ENTPD7, NUDT15, SLC25A42
内在性カンナビノイドによるがん阻害経路	ADCY9, CASP9, CCND1, CDH1, GNAI3, PIK3R1, PTK2, SMPD1, TCF7L2
SUMO 化経路	CDH1, ETS1, FOS, MYB, RHOU, SENP1, TDG
ピリミジンリボヌクレオチド de novo 生合成	AK7, ENTPD7, NUDT15, SLC25A42
HIPPO シグナル伝達	LATS2, SFN, TP53BP2, WWTR1, YAP1, YWHAZ
PD-1、PD-L1 によるがん免疫療法経路	CDK2, IL12A, LATS2, PDCD4, PIK3R1, TGFB2, YAP1
PPAR α /RXR α 活性化	ADCY9, CHD5, KRAS, NCOA3, NOTUM, PRKCA, SOS2, TGFB2, TGFB3, TGFB3
L 細胞によって例証される腸内分泌シグナル伝達の GPCR に媒介される統合	ADCY9, ADRB1, GNAI3, NOTUM
アポトーシスシグナル伝達	CAPN10, CASP9, KRAS, MCL1, PRKCA
AMPK シグナル伝達	ADRB1, AK7, CCNA2, CCND1, PDPK1, PHLPP2, PIK3R1, PPM1F

30

40

【0247】

50

【表 7】

表 7-A549 肺がんの異常経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
TR/RXR 活性化	ADRB1, AKR1C1/AKR1C2, AKR1C3, ATP2A1, COL6A3, DIO2, HDAC3, KLF9, NCOA3, PIK3R1, SREBF2, TBL1XR1
がんの分子メカニズム	ADCY9, APH1B, CASP9, CBL, CCND1, CDH1, CDK2, CDK4, CDK6, CHEK1, FOS, GNAI3, GNAZ, HHAT, KRAS, MAX, NF1, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, PTK2, RASGRF2, RHOU, SOS2, TGFB2, TGFB2R2
上皮接着結合シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDH1, KRAS, MYH11, NOTCH2, SSX2IP, TCF7L2, TGFB2, TGFB2R2, TGFB2R3, TUBA1B, TUBA4A
凝固系	F3, PLA2, PLA2R, SERPINA5, SERPINE1, THBD
生殖細胞-セルトリ細胞結合シグナル伝達	BCAR1, CDH1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU, TGFB2, TGFB2R2, TUBA1B, TUBA4A
慢性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, CDK4, CDK6, CRKL, HDAC3, KRAS, PIK3R1, SOS2, TGFB2, TGFB2R2
膵臓腺癌シグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK2, CDK4, KRAS, PIK3R1, PLD6, STAT3, TGFB2, TGFB2R2
密着結合シグナル伝達	CDK4, CLDN2, CLDN4, FOS, GOSR2, MYH11, MYLK, NSF, NUDT21, PARD6A, TGFB2, TGFB2R2, TJP3
p53 シグナル伝達	CCND1, CCNG1, CDK2, CDK4, CHEK1, PIK3R1, SFN, TP53BP2, TP53INP1
フェニルアラニン分解 I(好気性)	PCBD1, QDPR
Gap 結合シグナル伝達	ADCY9, ADRB1, GJB2, GNAI3, KRAS, MAP3K2, NOTUM, NPR1, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, SOS2, TUBA1B, TUBA4A
乳がんにおける HER-2 シグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK6, KRAS, PARD6A, PIK3R1, PRKCA, SOS2
胆汁酸の生合成、中和経路	AKR1C1/AKR1C2, AKR1C3, SCP2
T 細胞シグナル伝達における TOB の抗増殖性役割	CCNA2, CDK2, TGFB2, TGFB2R2
葉酸ポリグルタミル化	MTHFD1, SHMT2
タンパク質シトルリン化	PADI1, PADI2
上皮間葉転換経路の調節	APH1B, CDH1, ETS1, KRAS, NOTCH2, PARD6A, PIK3R1, PSEN1, SOS2, STAT3, TCF7L2, TGFB2, TGFB2R2
Th1 及び Th2 活性化経路	APH1B, BHLHE41, IL12A, IL4R, IL6R, IRF1, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, STAT3, TGFB2, TGFB2R3
セロトニン受容体シグナル伝達	ADCY9, GCH1, MAOB, PCBD1, QDPR
エリスロポエチンシグナル伝達	CBL, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
FAK シグナル伝達	BCAR1, CAPN10, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2
Myc 媒介性アポトーシスシグナル伝達	CASP9, KRAS, PIK3R1, SFN, SOS2, YWHAZ
GADD45 シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDK4

10

20

30

40

50

DNA のメチル化及び転写抑制シグナル伝達	DNMT3B, HIST1H4C, MTA2, SUDS3
甲状腺がんシグナル伝達	BDNF, CCND1, CDH1, KRAS, TCF7L2
スフィンゴミエリン代謝	SGMS1, SMPD1
活性化及びアネルギー性 T リンパ球における IL-2 発現の調節	FOS, KRAS, PPP3R1, SOS2, TGFB2, TGFB2, VAV3
リポ酸塩のサルベージ及び改変	LIPT1
前立腺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
葉酸変換 I	MTHFD1, SHMT2
脊椎動物において心発生を促進する因子	CDK2, NOG, PRKCA, TCF7L2, TGFB2, TGFB2, TGFB3
エストロゲン受容体シグナル伝達	HDAC3, KRAS, MED14, MED21, NCOA3, NRIP1, RBFOX2, SOS2, TAF7L
カルシウム輸送 I	ATP2A1, ATP2B4
遺伝性乳がんシグナル伝達	CCND1, CDK4, CDK6, CHEK1, FANCE, HDAC3, KRAS, PIK3R1, SFN
セルトリ細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	BCAR1, CDH1, CLDN2, CLDN4, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, TGFB3, TJP3, TUBA1B, TUBA4A
IL-6 型サイトカインシグナル伝達における JAK ファミリーのキナーゼの役割	IL6R, OSMR, STAT3
軸索誘導シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, BDNF, CRKL, EPHB2, EPHB3, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, NOTUM, PAK4, PIK3R1, PLXNA2, PPP3R1, PRKCA, PTK2, SEMA4G, SOS2, TUBA1B, TUBA4A
関節リウマチにおけるマクロファージ、線維芽細胞及び内皮細胞の役割	CCL2, CCND1, CEBPD, F2RL1, FOS, IL6R, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, ROR2, STAT3, TCF7L2, TLR6, TRAF1
グルココルチコイド受容体シグナル伝達	CCL2, FOS, HMGB1, KRAS, KRT14, MED14, NCOA3, NRIP1, PIK3R1, PLA2, PPP3R1, SERPINE1, SOS2, STAT3, TAF7L, TGFB2, TGFB2
T 細胞受容体シグナル伝達	CBL, FOS, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, SOS2, VAV3
グリシン生合成 I	SHMT2
グアニン及びグアノシンのサルベージ I	HPRT1
L-システイン分解 III	MPST
リポ酸塩の生合成及び導入 II	LIPT1
FAT10 がんシグナル伝達経路	STAT3, TGFB2, TGFB2, TGFB3
IL-4 シグナル伝達	IL4R, INPPL1, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2
コレステロール生合成 I	DHCR24, LBR
コレステロール生合成 II(24,25-ジヒドロラノステロールによる)	DHCR24, LBR
コレステロール生合成 III(デスモステロールによる)	DHCR24, LBR
スタスミン 1 による乳がんの調節	ADCY9, CDK2, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STMN1, TUBA1B, TUBA4A
エフリン A シグナル伝達	BCAR1, PIK3R1, PTK2, VAV3

10

20

30

40

50

フェニルアラニン分解 IV(哺乳動物、側鎖による)	HPD, MAOB
エタノール分解 II	ACSS2, ALDH9A1, DHRS9
ヘルパーT細胞の分化	IL12A, IL4R, IL6R, STAT3, TGFBR2
外因性プロトロンビン活性化経路	F3, THBD
グランザイム B シグナル伝達	CASP9, LMNB2
ビタミン C 輸送	SLC23A2, SLC2A3
L-カルニチン生合成	ALDH9A1
メチルグリオキサール分解 I	GLO1
N-アセチルグルコサミン分解 I	GNPDA1
テトラヒドロピオプテリン生合成 I	GCH1
テトラヒドロピオプテリン生合成 II	GCH1
チオ硫酸不均化 III(ロダネーゼ)	MPST
甲状腺ホルモン代謝 I(脱ヨウ素化による)	DIO2
チロニン及びロドチロニン代謝	DIO2
チロシン生合成 IV	PCBD1
概日リズムシグナル伝達	BHLHE41, PER1, PER2
リンパ球における CD27 シグナル伝達	CASP9, FOS, MAP3K2, MAP3K3
肥満におけるレプチンシグナル伝達	ADCY9, NOTUM, PDE3A, PIK3R1, STAT3
ナチュラルキラー細胞シグナル伝達	INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, SOS2, VAV3
アングリオポエチンシグナル伝達	CASP9, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2
IL-15 産生	DSTYK, EPHB2, EPHB3, IRF1, PTK2, ROR2, TWF1
デルマタン硫酸分解(後生動物)	CEMP2, IDS
線維芽細胞における IL-17 シグナル伝達	CCL2, CEBPD, FOS
ノルアドレナリン及びアドレナリンの分解	ALDH9A1, DHRS9, MAOB
RAR 活性化	ADCY9, AKR1C3, DHRS9, FOS, NR2F6, NRIP1, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, TGFB2
ドーパミン受容体シグナル伝達	ADCY9, GCH1, MAOB, PCBD1, QDPR
染色体複製の細胞周期制御	CDK2, CDK4, CDK6, MCM2
小胞体ストレス応答	CEBPD, DNAJC3, EDEM1, SREBF2
1D-ミオ-イノシトール六リン酸生合成 II(哺乳動物)	INPPL1, ITPKB
D-ミオ-イノシトール(1,3,4)-三リン酸生合成	INPPL1, ITPKB
IL-17A 及び IL-17F によるマクロファージ及びヘルパーT細胞におけるサイトカイン産生の差次的調節	CCL2, IL12A
FAT10 シグナル伝達経路	SQSTM1, UBE2Z
メチルグリオキサール分解 III	AKR1C1/AKR1C2, AKR1C3
G-タンパク質結合受容体シグナル伝達	ADCY9, ADRB1, GNAI3, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PDPK1, PIK3R1, PLD6, PRKCA, SOS2, STAT3
BTG ファミリーのタンパク質による細胞周期調節	CCND1, CDK2, CDK4
アセテートのアセチル CoA への変換	ACSS2
グルタチオン酸化還元反応 II	GSR

10

20

30

40

50

ウロポルフィリノーゲン-III からのヘム生合成 I	CPOX
メラトニン分解 II	MAOB
N-アセチルグルコサミン分解 II	GNPDA1
DNA 損傷に誘導される 14-3-3σ シグナル伝達	CDK2, SFN
酸化的エタノール分解 III	ACSS2, ALDH9A1
Notch シグナル伝達	APH1B, NOTCH2, PSEN1
T リンパ球における Nur77 シグナル伝達	CASP9, MAP3K2, MAP3K3, PPP3R1
ドコサヘキサエン酸(DHA)シグナル伝達	CASP9, PDPK1, PIK3R1
視覚サイクル	AKR1C3, DHRS9
小胞体ストレス経路	CASP9, DNAJC3
ブトレシン分解 III	ALDH9A1, MAOB
マクロファージにおける IL-12 のシグナル伝達及び産生	FOS, IL12A, IRF1, IRF8, PIK3R1, PRKCA, TGFB2
5,10-メテニルテトラヒドロ葉酸からのテトラヒドロ葉酸のサルベージ	MTHFD1
チロシン分解 I	HPD
dTMP de novo 生合成	SHMT2
結腸がんにおけるポリアミン調節	KRAS, MAX
ヒト胚性幹細胞の多能性	BDNF, NOG, PDPK1, PIK3R1, TCF7L2, TGFB2, TGFB2
肝線維症/肝星細胞の活性化	CCL2, COL20A1, COL6A3, IL4R, IL6R, MYH11, SERPINE1, TGFB2, TGFB2
インフルエンザの発病における PI3K/AKT シグナル伝達役割	CASP9, CRKL, GNAI3, PIK3R1
CD40 シグナル伝達	FOS, PIK3R1, STAT3, TRAF1
カルシウムに誘導される T リンパ球のアポトーシス	ATP2A1, ORAI1, PPP3R1, PRKCA
アペリン心臓線維芽細胞シグナル伝達経路	SERPINE1, TGFB2
IL-17A 及び IL-17F による腸上皮細胞におけるサイトカイン産生の差次的調節	CCL2, IL12A
エタノール分解 IV	ACSS2, ALDH9A1
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸代謝のスーパーパスウェイ	INPPL1, ITPKB
アデニン及びアデノシンのサルベージ III	HPRT1
グリコーゲン生合成 II(UDP-D-グルコースからの)	GBE1
UDP-N-アセチル-D-グルコサミン生合成 II	GFPT1
尿素回路	CPS1
チモステロール生合成	LBR
IL-1 シグナル伝達	ADCY9, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1
クラスリンに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ACTR3, AP1S2, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CBL, EPHB2, PIK3R1, PPP3R1
トリプトファン分解 X(哺乳動物、トリプタミンによる)	ALDH9A1, MAOB

10

20

30

40

50

γc サイトカインシグナル伝達における JAK1 及び JAK3 の役割	IL4R, KRAS, PIK3R1, STAT3
ニューロンにおける nNOS シグナル伝達	CAPN10, PPP3R1, PRKCA
コルチコトロピン放出ホルモンシグナル伝達	ADCY9, ARPC5, BDNF, FOS, GNAI3, NPR1, PRKCA
α-アドレナリン性シグナル伝達	ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS, PRKCA
グリコアミノグリカン-タンパク質連結領域の生合成	XYLT1
セリン及びグリシン生合成 I のスーパーパスウェイ	SHMT2
トリプトファンの 2-アミノ-3-カルボキシムコン酸セミアルデヒドへの分解	AFMID
がんにおける組織因子の役割	F2RL1, F3, KRAS, PIK3R1, PLAUR, PRKCA
IL-15 シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PTK2, STAT3
ATM シグナル伝達	CBX1, CDK2, CHEK1, HP1BP3, RNF168
細胞周期:G2/M DNA 損傷チェックポイント調節	CHEK1, SFN, YWHAZ
T 細胞疲弊シグナル伝達経路	FOS, IL12A, IL6R, KRAS, PIK3R1, STAT3, TGFB2, TGFB3
ファゴソーム成熟	ATP6V1B2, DYNC2H1, GOSR2, NSF, TUBA1B, TUBA4A, VPS37B
原発性免疫不全シグナル伝達	RFX5, TAP2, UNG
TNFR1 シグナル伝達	CASP9, FOS, PAK4
ヒスチジン分解 III	MTHFD1
ビリジンデオキシリボヌクレオチドのサルベージ経路	TK2
コレステロール生合成のスーパーパスウェイ	DHCR24, LBR
アミロイドプロセッシング	APH1B, CAPN10, PSEN1
ファゴソーム形成	NOTUM, PIK3R1, PRKCA, RHOU, TLR6, VTN
Toll 様受容体シグナル伝達	FOS, IL12A, TLR6, TRAF1
UVB に誘導される MAPK シグナル伝達	FOS, PIK3R1, PRKCA
ソマトスタチン受容体 2 の抗増殖性役割	GNB1, KRAS, NPR1, PIK3R1
ドーパミン分解	ALDH9A1, MAOB
TNFR2 シグナル伝達	FOS, TRAF1
ヘム生合成 II	CPOX
ロイシン分解 I	BCAT2
UDP-N-アセチル-D-ガラクトサミン生合成 II	GNPDA1
胚性幹細胞における転写調節ネットワーク	HIST1H4C, SET, STAT3
シルデナフィル(バイアグラ)の細胞効果	ADCY9, MYH11, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D
アセトン分解 I(メチルグリオキサールへの)	CYP1A1
腫瘍抑制における p14/p19ARF の役割	PIK3R1
ソニックヘッジホッグシグナル伝達	DYRK1B
T リンパ球における 4-1BB シグナル伝達	TNFSF9, TRAF1
ドリチル-ジホスホオリゴ糖生合成	DPM3

10

20

30

40

50

グリシンベタイン分解	SHMT2
エンドサイトーシス経路によるウイルス侵入	AP1S2, AP2M1, KRAS, PIK3R1, PRKCA
レチノイン酸に媒介されるアポトーシスシグナル伝達	CASP9, IRF1
SPINK1 膵臓がん経路	F2RL1, TGFB2
アンドロゲンシグナル伝達	CCND1, GNAI3, GNAZ, GNB1, PRKCA, SHBG
デルマタン硫酸生成	DSEL, XYLT1
鉄ホメオスタシスシグナル伝達経路	ABCB10, ATP6V1B2, HFE, IL6R, PCBP1, STAT3
CD1 による脂質抗原提示	AP2M1
NAD サルベージ経路 II	NT5E
薬物排出によるがん薬物耐性	KRAS, PIK3R1
細胞傷害性 T リンパ球における CTLA4 シグナル伝達	AP1S2, AP2M1, PIK3R1
MSP-RON シグナル伝達経路	CCL2, IL12A, PIK3R1
IL-9 シグナル伝達	PIK3R1, STAT3
レチノエート合成 I	AKR1C3, DHRS9
ブプロピオン分解	CYP1A1
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸生成	PIP4K2C
胃細胞における IL-17A シグナル伝達	FOS
細胞周期チェックポイント制御における CHK タンパク質の役割	CDK2, CHEK1
ニューロンにおけるセマフォリンシグナル伝達	PAK4, PTK2, RHOU
グルタチオン酸化還元反応 I	GSR
IL-22 シグナル伝達	STAT3
インターフェロニンシグナル伝達における JAK1、JAK2 及び TYK2 の役割	STAT3
肝臓ナチュラルキラー細胞の殺腫瘍性機能	CASP9
TWEAK シグナル伝達	CASP9, TRAF1
p38 MAPK シグナル伝達	MAX, RPS6KB2, TGFB2, TGFB2
関節炎における IL-17A の役割	CCL2, PIK3R1
Pre-mRNA の切断及びポリアデニル化	NUDT21
グアノシンヌクレオチド分解 III	NT5E
インターフェロニンシグナル伝達	IRF1, MED14
セラミドシグナル伝達	FOS, KRAS, PIK3R1, SMPD1
光伝達経路	GNB1, RGS9BP
ホスファチジルグリセロール合成 II(非色素体の)	AGPAT1
ピリミジンデオキシリボヌクレオチド de novo 合成 I	AK7
トリプトファン分解 III(真核生物の)	AFMID
ウイルスによる NF- κ B 活性化	KRAS, PIK3R1, PRKCA
アシル-CoA 加水分解	ACOT8
尿酸生成/イノシン 5'-リン酸分解	NT5E

10

20

30

40

50

IL-17 シグナル伝達	CCL2, KRAS, PIK3R1
ミトコンドリア機能不全	APH1B, ATP5PB, CASP9, GSR, MAOB, PSEN1
気道細胞における IL-17A シグナル伝達	MUC5AC, PIK3R1, STAT3
April に媒介されるシグナル伝達	FOS, TRAF1
マトリックスメタロプロテアーゼの阻害	RECK, TIMP4
CDP-ジアシルグリセロール合成 I	AGPAT1
脂肪酸 α -酸化	ALDH9A1
グランザイム A シグナル伝達	SET
アンドロゲン合成	AKR1C3
イソロイシン分解 I	BCAT2
NDA 合成 II(トリプトファンから)	AFMID
多能性幹細胞からの造血	IL11, IL12A
マクロファージにおける CCR5 シグナル伝達	FOS, GNAI3, GNB1, PRKCA
インフルエンザの発病における MAPK シグナル伝達の役割	CCL2, KRAS, PRKCA
セロトニン分解	ALDH9A1, DHRS9, MAOB
GABA 受容体シグナル伝達	ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, NSF
ビタミン C の抗酸化作用	NOTUM, PLD6, SLC23A2, SLC2A3
マクロピノサイトーシスシグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PRKCA
味覚経路	ADCY9, GNB1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6
B 細胞活性化因子シグナル伝達	FOS, TRAF1
エストロゲン合成	AKR1C3, CYP1A1
宿主細胞からのウイルス排出のメカニズム	LMNB2, PRKCA
インターフェロン誘導及び抗ウイルス応答における PKR の役割	CASP9, IRF1
アデノシンヌクレオチド分解 II	NT5E
コリン合成 III	PLD6
シトルリン代謝のスーパーパスウェイ	CPS1
B リンパ球における Fc γ RIIB シグナル伝達	KRAS, PDPK1, PIK3R1
ヘパラン硫酸合成(後期)	EXTL2, EXTL3, NOTUM
膀胱がんシグナル伝達	CCND1, CDH1, CDK4, KRAS
IL-10 シグナル伝達	FOS, IL4R, STAT3
脂肪生成経路	CEBPD, EBF1, HDAC3, PER2, TBL1XR1
プリンヌクレオチド分解 II(好気性)	NT5E
バリン分解 I	BCAT2
PFKFB4 シグナル伝達経路	NCOA3, TGFB2
PPAR シグナル伝達	FOS, KRAS, NRIP1, SOS2
レチノール合成	AKR1C3, DHRS9
無顆粒白血球の接着と血管外漏出	CCL2, CLDN2, CLDN4, GNAI3, MYH11, PODXL, SELPLG
筋萎縮性側索硬化症シグナル伝達	CAPN10, CASP9, NEFH, PIK3R1
NER 経路	COPS3, DDB1, HIST1H4C, POLE3
コンドロイチン硫酸分解(後生動物)	CEMIP2
パーキンソンシグナル伝達	CASP9
IL-23 シグナル伝達経路	PIK3R1, STAT3

10

20

30

40

50

アレルギー性炎症性気道疾患における IL-17F の役割	CCL2, IL11
ステアレート生合成 I(動物)	ACOT8, DHCR24
iNOS シグナル伝達	FOS, IRF1
インフルエンザの発病における高サイトカイン血症/高ケモカイン血症 (hyperchemokinaemia)の役割	CCL2, IL12A
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸分解	INPPL1
ヒスタミン分解	ALDH9A1
メラトニンシグナル伝達	GNAI3, NOTUM, PRKCA
関節リウマチにおける変更された T 細胞及び B 細胞のシグナル伝達	IL12A, TLR6
抗原提示経路	TAP2
アペリンの脂肪細胞におけるシグナル伝達経路	ADCY9, GNAI3
アペリンの膵臓におけるシグナル伝達経路	PIK3R1
RNA ポリメラーゼ II 複合体のアセンブリー	TAF7L
アテローム性動脈硬化シグナル伝達	CCL2, F3, SELPLG
オートファジー	SQSTM1, WIPI1
BMP シグナル伝達経路	KRAS, NOG
基底細胞癌シグナル伝達	TCF7L2
CDK5 シグナル伝達	ADCY9, BDNF, KRAS
カベオラに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	MAP3K2, PRKCA
コンドロイチン硫酸生合成	XYLT1
自然免疫応答細胞と獲得免疫応答細胞の間の伝達	IL12A, TLR6
補体系	C1QBP
樹状細胞とナチュラルキラー細胞の間のクロストーク	IL12A
標的細胞の細胞傷害性 T リンパ球に媒介されるアポトーシス	CASP9
細胞死受容体シグナル伝達	CASP9, TNFRSF21
樹状細胞成熟	IL12A, IRF8, NOTUM, PIK3R1
デルマタン硫酸生合成(後期)	DSEL
エイコサノイドシグナル伝達	AKR1C3, ALOX5AP
FXR/RXR 活性化	VTN
脂肪酸 β -酸化 I	SCP2
Tubby により媒介される G タンパク質シグナル伝達	GNB1
グルタミン酸受容体シグナル伝達	GNB1
顆粒球の接着及び血管外漏出	CCL2, CLDN2, CLDN4, GNAI3, SELPLG
G α s シグナル伝達	ADCY9, ADRB1, GNB1
HIF1 α シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, SLC2A3
肝臓の胆汁うっ滞	ADCY9, IL11, IL12A, PRKCA, TGFB2, TNFSF9

10

20

30

40

50

心血管系における低酸素シグナル伝達	UBE2L6, UBE2Z
HIV1 によるアポトーシスの誘導	CASP9, TRAF1
TSP1 による血管新生の阻害	TGFBR2
内因性プロトロンビン活性化経路	THBD
RXR 機能の LPS/IL-1 に媒介される阻害	ALDH9A1, MAOB
LXR/RXR 活性化	CCL2, VTN
自然免疫の MIF 調節	FOS
メラトニン分解 I	CYP1A1
ネトリンシグナル伝達	PPP3R1
アルツハイマー病における THOP1 の神経保護的役割	TPP1
ニコチン分解 II	CYP1A1
ニコチン分解 III	CYP1A1
酸化リン酸化	ATP5PB
PCP 経路	LGR4, ROR2
ホスホリパーゼ	NOTUM, PLD6
タンパク質ユビキチン化経路	CBL, DNAJC16, DNAJC3, HSPA13, TAP2, UBE2L6, UBE2Z, USP39, USP43
ニューロンにおけるリーリンシグナル伝達	CRKL, PIK3R1
DNA 損傷応答における BRCA1 の役割	CHEK1, FANCE
免疫細胞間の伝達を媒介する際のサイトカインの役割	IL12A
ホルモン様サイトカインシグナル伝達における JAK2 の役割	STAT3
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における Oct4 の役割	NR2F6
関節リウマチにおける骨芽細胞、破骨細胞及び軟骨細胞の役割	CASP9, CBL, FOS, IL11, PIK3R1, PPP3R1, TCF7L2
抗ウイルス自然免疫における RIG1 様受容体の役割	TRIM25
インフルエンザの発病における Wnt/GSK-3 β シグナル伝達の役割	NCOA3, TCF7L2
メラトニン分解のスーパーパスウェイ	CYP1A1, MAOB
全身性エリテマトーデスシグナル伝達	CBL, FOS, IL6R, KRAS, PIK3R1, SOS2
Th17 活性化経路	IL12A, IL6R, STAT3
甲状腺ホルモン代謝 II(コンジュゲーション及び/又は分解による)	DIO2
トリアシルグリセロール生合成	AGPAT1
トリアシルグリセロール分解	NOTUM
I 型真性糖尿病シグナル伝達	CASP9, IL12A, IRF1
II 型真性糖尿病シグナル伝達	PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SMPD1
Wnt/Ca ²⁺ 経路	NOTUM, PRKCA
生体異物代謝シグナル伝達	ALDH9A1, CYP1A1, KRAS, MAOB, MAP3K2, MAP3K3, NRIP1, PIK3R1, PRKCA
ヘルパーT 細胞における iCOS-iCOSL シグナル伝達	PDPK1, PIK3R1, PPP3R1
tRNA 荷電	LARS2

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

50

【表 8】

表 8-A549 肺がんで下方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
HGF シグナル伝達	CCND1, CDK2, CRKL, ELK3, ETS1, FOS, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, STAT3
Rho ファミリーの GTP アーゼによるシグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDH1, CDH16, CDH8, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, MYLK, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2, RHOU, STMN1
小細胞肺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, MAX, PIK3R1, PTK2, TRAF1
IGF-1 シグナル伝達	CASP9, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SFN, SOS2, STAT3, YWHAZ
非小細胞肺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK4, CDK6, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
シナプス形成シグナル伝達経路	ACTR3, ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC5, BDNF, CADM1, CDH1, CDH16, CDH8, CRKL, EIF4EBP2, EPHB2, EPHB3, GOSR2, KRAS, NSF, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, STX1B, SYT1
心臓肥大シグナル伝達(増強された)	ADCY9, ADRB1, ATP2A1, GNAI3, GNB1, HDAC3, IL11, IL12A, IL17RD, IL4R, IL6R, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, NOTUM, NPR1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PIK3R1, PLD6, PPP3R1, PRKCA, PTK2, RPS6KB2, STAT3, TGFB2, TGFB2, TGFB3, TNFSF9
エフリン受容体シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, EPHB2, EPHB3, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, PAK4, PTK2, SOS2, STAT3
ニューレグリンシグナル伝達	CRKL, ERBIN, ERRFI1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, RPS6KB2, SOS2
カルパインプロテアーゼによる細胞力学の調節	CAPN10, CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, KRAS, PTK2
ErbB4 シグナル伝達	APH1B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, SOS2, YAP1
エフリン B シグナル伝達	CBL, EPHB2, EPHB3, GNAI3, GNAZ, GNB1, PTK2, VAV3
アリアル炭化水素受容体シグナル伝達	ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, CHEK1, CYP1A1, FOS, NCOA3, NRIP1, TGFB2
神経膠腫侵襲性シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PLAUR, PLAUR, PTK2, RHOU, TIMP4, VTN
14-3-3-媒介性シグナル伝達	CBL, FOS, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA, SFN, TUBA1B, TUBA4A, YAP1, YWHAZ
B 細胞受容体シグナル伝達	EBF1, ETS1, INPPL1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PDPK1, PIK3AP1, PIK3R1, PPP3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, VAV3
マクロファージ及び単球における $Fc\gamma$ 受容体に媒介されるファゴサイトーシス	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CBL, PIK3R1, PLD6, PRKCA, RPS6KB2, VAV3
子宮内膜がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDH1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2

10

20

30

40

50

p70S6K シグナル伝達	F2RL1, GNAI3, IL4R, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SFN, SOS2, YWHAZ
CXCR4 シグナル伝達	ADCY9, BCAR1, ELMO2, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU
Rac シグナル伝達	ABI2, ACTR3, ARPC2, ARPC5, KRAS, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2
IL-7 シグナル伝達経路	CCND1, CDK2, EBF1, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2
結腸直腸がん転移シグナル伝達	ADCY9, APPL1, CASP9, CCND1, CDH1, FOS, GNB1, IL6R, KRAS, PIK3R1, RHOU, SOS2, STAT3, TCF7L2, TGFB2, TGFB2, TLR6
プロラクチンシグナル伝達	FOS, IRF1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3
レニン-アンギオテンシンシグナル伝達	ADCY9, CCL2, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, STAT3
PDGF シグナル伝達	CRKL, FOS, INPPL1, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3
GM-CSF シグナル伝達	CCND1, ETS1, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, SOS2, STAT3
Tec キナーゼシグナル伝達	FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU, STAT3, TNFRSF21, VAV3
ERK5 シグナル伝達	FOS, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, RPS6KB2, SFN, YWHAZ
急性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, IDH2, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, STAT3, TCF7L2
エストロゲンに媒介される S 期開始	CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4
レラキシシグナル伝達	ADCY9, FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, NPR1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PIK3R1, PLD6
PI3K/AKT シグナル伝達	CCND1, INPPL1, KRAS, MCL1, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SFN, SOS2, YWHAZ
ERK/MAPK シグナル伝達	BCAR1, CRKL, ELK3, ETS1, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, STAT3, YWHAZ
インテグリンシグナル伝達	ACTR3, ARF3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CAPN10, CRKL, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOU, SOS2
心臓肥大における NFAT の役割	ADCY9, GNAI3, GNB1, HDAC3, IL11, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, RCAN3, SOS2, TGFB2, TGFB2
心臓肥大シグナル伝達	ADCY9, ADRB1, GNAI3, GNAZ, GNB1, IL6R, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, NOTUM, PIK3R1, PPP3R1, RHOU, TGFB2, TGFB2
アクチン細胞骨格シグナル伝達	ABI2, ACTR3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, KRAS, MYH11, MYLK, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2, VAV3
UVA に誘導される MAPK シグナル伝達	CASP9, FOS, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2, SMPD1
好中球における fMLP シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA

10

20

30

40

50

IL-3 シグナル伝達	CRKL, FOS, KRAS, PIK3R1, PPP3R1, PRKCA, STAT3
B リンパ球における PI3K シグナル伝達	CBL, FOS, IL4R, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3AP1, PIK3R1, PPP3R1, VAV3
サイクリン及び細胞周期の調節	CCNA2, CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, HDAC3, TGFB2
SAPK/JNK シグナル伝達	CRKL, GNB1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, MAP4K5, PIK3R1, SOS2
ErbB2-ErbB3 シグナル伝達	CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, STAT3
HMGB1 シグナル伝達	CCL2, FOS, HMGB1, IL11, IL12A, KRAS, PIK3R1, RHOU, SERPINE1, TGFB2, TNFSF9
プロテインキナーゼ A シグナル伝達	ADCY9, AKAP12, GNAI3, GNB1, HHAT, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6, PPP3R1, PRKCA, PTK2, PTPN9, PTPRA, SFN, TCF7L2, TGFB2, TGFB2R2, YWHAZ
上皮接着接合のリモデリング	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDH1, TUBA1B, TUBA4A
黒色腫シグナル伝達	CCND1, CDH1, CDK4, KRAS, PIK3R1
テロメラーゼシグナル伝達	ELK3, ETS1, HDAC3, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TPP1
GNRH シグナル伝達	ADCY9, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PAK4, PRKCA, PTK2, SOS2
神経膠腫シグナル伝達	CCND1, CDK4, CDK6, IDH2, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2
ARP-WASP 複合体によるアクチン核形成	ACTR3, ARPC2, ARPC5, KRAS, RHOU, SOS2
成長ホルモンシグナル伝達	FOS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2, STAT3
Rho によるアクチンベースの運動性の調節	ACTR3, ARPC2, ARPC5, MYLK, PAK4, PIP4K2C, RHOU
EGF シグナル伝達	FOS, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3
NGF シグナル伝達	KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SMPD1, SOS2
ErbB シグナル伝達	FOS, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
上皮細胞におけるアルドステロンシグナル伝達	DNAJC16, DNAJC3, HSPA13, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PIP4K2C, PRKCA, SOS2
アペリンの内皮シグナル伝達経路	ADCY9, CCL2, FOS, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2
Th2 経路	APH1B, BHLHE41, IL12A, IL4R, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, TGFB2, TGFB2R3
ニューロトロフィン/TRK シグナル伝達	BDNF, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
スフィンゴシン-1-リン酸シグナル伝達	ADCY9, CASP9, GNAI3, NOTUM, PIK3R1, PTK2, RHOU, SMPD1
PAK シグナル伝達	EPHB3, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2
心臓 β -アドレナリンシグナル伝達	ADCY9, ADRB1, AKAP12, ATP2A1, GNB1, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6

10

20

30

40

50

神経筋接合部におけるアグリン相互作用	GABPA, GABPB1, KRAS, PAK4, PTK2, RAPSN
トロンビンシグナル伝達	ADCY9, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, MYLK, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU
tRNA スプライシング	PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6
ケモカインシグナル伝達	CCL2, FOS, GNAI3, KRAS, PRKCA, PTK2
多形神経膠芽腫シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDK4, CDK6, KRAS, NF1, NOTUM, PIK3R1, RHOU, SOS2
Th1 経路	APH1B, IL12A, IL6R, IRF1, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, STAT3
腎細胞癌シグナル伝達	ETS1, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, SOS2
オンコスタチン M シグナル伝達	KRAS, OSMR, PLA2, STAT3
トロンボポエチンシグナル伝達	FOS, KRAS, PIK3R1, PRKCA, STAT3
造血前駆細胞における FLT3 シグナル伝達	CBL, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, STAT3
P2Y プリン受容体(purigenic receptor)シグナル伝達経路	ADCY9, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA
アドレノメデュリンシグナル伝達経路	ADCY9, ADM, FOS, KRAS, MAX, MYLK, NOTUM, NPR1, PIK3R1, PTK2, SOS2
白血球血管外漏出シグナル伝達	BCAR1, CLDN2, CLDN4, CRKL, GNAI3, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SELPLG, TIMP4, VAV3
Gα12/13 シグナル伝達	CDH1, CDH16, CDH8, F2RL1, KRAS, PIK3R1, PTK2, VAV3
IL-8 シグナル伝達	CCND1, CDH1, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PLD6, PRKCA, PTK2, RHOU
破骨細胞における RANK シグナル伝達	CBL, FOS, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PPP3R1
STAT3 経路	IL17RD, IL4R, IL6R, KRAS, STAT3, TGFB2, TGFB3, TGFB3
免疫応答の調節における NFAT の役割	FOS, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PPP3R1, RCAN3, SOS2
UVC に誘導される MAPK シグナル伝達	FOS, KRAS, PRKCA, SMPD1
内在性カンナビノイドを生じるニューロンの経路	ADCY9, CCND1, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, STAT3
インスリン受容体シグナル伝達	CBL, CRKL, INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2
エンドセリン-1 シグナル伝達	ADCY9, CASP9, FOS, GNAI3, GNAZ, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PLD6, PRKCA
TGF-β シグナル伝達	FOS, KRAS, SERPINE1, SOS2, TGFB2, TGFB3
ハンチントン病シグナル伝達	ATP5PB, BDNF, CAPN10, CASP9, GNB1, GOSR2, HDAC3, NSF, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
Fc イプシロン RI シグナル伝達	INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2, VAV3
コレシストキニン/ガストリンに媒介されるシグナル伝達	BCAR1, FOS, KRAS, PRKCA, PTK2, RHOU, SOS2
リンフォトキシン β 受容体シグナル伝達	CASP9, PDPK1, PIK3R1, TRAF1
GP6 シグナル伝達経路	COL20A1, COL6A3, LAMC2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PTK2

10

20

30

40

50

ヘルパーT細胞におけるCD28シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, FOS, PDPK1, PIK3R1, PPP3R1
Gベータガンマシグナル伝達	GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, PDPK1, PRKCA, SOS2
RhoAシグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, MYLK, PIP4K2C, PTK2
アペリンの心筋細胞におけるシグナル伝達経路	ATP2A1, GNAI3, MYLK, NOTUM, PIK3R1, PRKCA
VEGFシグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SFN, SOS2
好酸球におけるCCR3シグナル伝達	GNAI3, GNB1, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PRKCA
IL-6シグナル伝達	FOS, IL6R, KRAS, MCL1, PIK3R1, SOS2, STAT3
神経炎症シグナル伝達経路	APH1B, BDNF, CCL2, FOS, HMGB1, IL12A, IL6R, PIK3R1, PPP3R1, PSEN1, TGFB2, TGFB2, TGFB3, TLR6
JAK/Statシグナル伝達	FOS, KRAS, PIK3R1, SOS2, STAT3
急性期応答シグナル伝達	FOS, IL6R, KRAS, OSMR, PDPK1, PIK3R1, SERPINE1, SOS2, STAT3
CNTFシグナル伝達	KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, STAT3
細菌及びウイルスの認識におけるパターン認識受容体の役割	IL11, IL12A, PIK3R1, PRKCA, RIPK2, TGFB2, TLR6, TNFSF9
Tリンパ球におけるPKC θ シグナル伝達	FOS, KRAS, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PPP3R1, SOS2, VAV3
IL-2シグナル伝達	FOS, KRAS, PIK3R1, SOS2
FGFシグナル伝達	CRKL, PIK3R1, PRKCA, SOS2, STAT3
VEGFファミリーのリガンド-受容体相互作用	FOS, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2
パキシリンシグナル伝達	BCAR1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2
mTORシグナル伝達	EIF4B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLD6, PRKCA, PRR5L, RHOU, RPS17, RPS6KB2
ピリドキサル5'-リン酸サルベージ経路	CDK2, CDK4, CDK6, FAM20B
cAMPシグナル伝達におけるドーパミン-DARPP32フィードバック	ADCY9, ATP2A1, CAMKK1, GNAI3, KCNJ16, NOTUM, PPP3R1, PRKCA
マクロファージにおける一酸化窒素及び活性酸素種の産生	FOS, HOXA10, IRF1, IRF8, MAP3K2, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA, RHOU
cdc42シグナル伝達	ACTR3, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, FOS, MYLK, PAK4, PARD6A
精子運動能	DSTYK, EPHB2, EPHB3, NOTUM, NPR1, PDE4D, PRKCA, PTK2, ROR2, TWf1
SPINK1の一般的がん経路	IL6R, KRAS, PIK3R1, STAT3
メラニン形成細胞の発生及び色素形成のシグナル伝達	ADCY9, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2
イノシトールリン酸化合物のスーパーパスウェイ	HACD2, INPPL1, ITPKB, NUDT15, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2C, PPTC7, SET
ピリミジンリボヌクレオチドのサルベージ経路	AK7, CDK2, CDK4, CDK6, FAM20B
cAMPに媒介されるシグナル伝達	ADCY9, ADRB1, AKAP12, GNAI3, PDE3A, PDE4D, PDE8A, PLD6, PPP3R1, STAT3

10

20

30

40

50

T細胞シグナル伝達経路における全身性エリテマトーデス	CASP9, CBL, FOS, GNAI3, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PPP3R1, PTK2, RHOU, RPS6KB2, SELPLG, SOS2, STAT3
G α i シグナル伝達	ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS, SOS2, STAT3
エストロゲン依存性乳がんシグナル伝達	CCND1, FOS, KRAS, PIK3R1
TREM1 シグナル伝達	CCL2, LAT2, STAT3, TLR6
脊髄後角ニューロンにおける神経障害性疼痛シグナル伝達	BDNF, FOS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA
GDNF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	FOS, KRAS, PIK3R1, SOS2
ニューロンにおける CREB シグナル伝達	ADCY9, GNAI3, GNAZ, GNB1, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PRKCA, SOS2
マウス胚性幹細胞の多能性	KRAS, PIK3R1, SOS2, STAT3, TCF7L2
サーチュインシグナル伝達経路	ACSS2, ATP5PB, CDH1, CPS1, GABPA, GABPB1, IDH2, STAT3, TOMM20, TUBA1B, TUBA4A, ZBTB14
ヘパラン硫酸生合成	EXTL2, EXTL3, NOTUM, XYLT1
LPS に刺激される MAPK シグナル伝達	FOS, KRAS, PIK3R1, PRKCA
PEDF シグナル伝達	BDNF, KRAS, PIK3R1, TCF7L2
NRF2 に媒介される酸化ストレス応答	DNAJC16, DNAJC3, FOS, GSR, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SQSTM1
ILK シグナル伝達	CCND1, CDH1, FOS, MYH11, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU
3-ホスホイノシチド生合成	HACD2, NUDT15, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2C, PPTC7, SET
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における NANOG の役割	KRAS, PIK3R1, SOS2, STAT3
オピオイドシグナル伝達経路	ADCY9, AP2M1, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, PPP3R1, PRKCA, RPS6KB2, SOS2
卵巣がんシグナル伝達	CCND1, CDK4, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, TCF7L2
NF- κ B シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, PIK3R1, TGFB2, TGFB3, TLR6
カルシウムシグナル伝達	ATP2A1, ATP2B4, CAMKK1, HDAC3, MYH11, PPP3R1, RCAN3
Wnt/ β -カテニンシグナル伝達	APPL1, CCND1, CDH1, TCF7L2, TGFB2, TGFB3, TGFB3
腸内分泌細胞における GPCR に媒介される栄養感知	ADCY9, GNAI3, NOTUM, PRKCA
D-ミオ-イノシトール(1,4,5,6)-テトラキスリン酸生合成	HACD2, NUDT15, NUDT3, PPTC7, SET
D-ミオ-イノシトール(3,4,5,6)-テトラキスリン酸生合成	HACD2, NUDT15, NUDT3, PPTC7, SET
ホスホリパーゼ C シグナル伝達	ADCY9, GNB1, HDAC3, KRAS, PLD6, PPP3R1, PRKCA, RHOU, SOS2
EIF2 シグナル伝達	CCND1, EIF2AK1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPL26, RPS17, SOS2
3-ホスホイノシチド分解	HACD2, INPPL1, NUDT15, NUDT3, PPTC7, SET
D-ミオ-イノシトール-5-リン酸代謝	HACD2, NUDT15, NUDT3, PIP4K2C, PPTC7, SET

10

20

30

40

50

内在性カンナビノイドの神経シナプス経路	ADCY9, GNAI3, GNB1, NOTUM, PPP3R1
eNOS シグナル伝達	ADCY9, CASP9, CCNA2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA
心血管系における一酸化窒素シグナル伝達	ADRB1, ATP2A1, PIK3R1, PRKCA
Gαq シグナル伝達	GNB1, PIK3R1, PLD6, PPP3R1, PRKCA, RHOU
eIF4 及び p70S6K シグナル伝達の調節	EIF4EBP2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPS17, SOS2
骨関節炎経路	CASP9, HDAC3, HMGB1, TCF7L2, TGFB2
シナプス長期抑制	GNAI3, GNAZ, KRAS, NOTUM, NPR1, PRKCA
シナプス長期増強	KRAS, NOTUM, PPP3R1, PRKCA

10

【 0 2 4 9 】

【 表 9 】

表 9-BT549 乳がんで上方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
PTEN シグナル伝達	BCAR1, BMPR2, CBL, CCND1, INPPL1, ITGA2, KRAS, MAGI3, NGFR, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2, TGFB3
RhoGDI シグナル伝達	ACTG2, ARHGDIB, ARHGEF1, ARHGEF9, ARPC2, ARPC5, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, PAK4, PIP4K2C, PRKCA, RHOU, RND1, RND3
細胞周期:G1/S チェックポイント調節	ABL1, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, E2F8, MAX, MDM2, SKP2
SUMO 化経路	ARHGDIB, CREBBP, ETS1, MDM2, MYB, RFC4, RHOU, RND1, RND3, SENP1
PPARα/RXRα 活性化	ADCY7, BMPR2, CREBBP, HELZ2, IL1B, JAK2, KRAS, NCOA3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2, TGFB3
内在性カンナビノイドによるがん阻害経路	ADCY7, CCND1, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PIK3R1, PTK2, SMPD1, TCF4
PPAR シグナル伝達	CREBBP, IL1B, KRAS, NGFR, PDGFD, PDGFRB, SOS2, TNFRSF1B
HIPPO シグナル伝達	FAT4, FRMD6, LATS2, LLGL1, SKP2, YAP1, YWHAZ
ビタミン C の抗酸化作用	CSF2, JAK2, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, SLC23A2, SLC2A3
L 細胞によって例証される腸内分泌シグナル伝達の GPCR に媒介される統合	ADCY7, GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3
アポトーシスシグナル伝達	APAF1, KRAS, MCL1, PRKCA, TNFRSF1B

20

30

【 0 2 5 0 】

40

50

【表 10】

表 10-BT549 乳がんの異常経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
がんの分子メカニズム	ABL1, ADCY7, APAF1, ARHGEF1, ARHGEF9, BMPR2, CBL, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, CREBBP, E2F8, GAB2, GNAI1, GNAI3, ITGA2, JAK2, KRAS, LRP5, MAX, MDM2, PAK4, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, PSEN1, PTCH1, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SOS2, TCF4
軸索誘導シグナル伝達	ABL1, ADAM22, ADAMTS1, ADAMTS15, ADAMTS18, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, ERAP2, ERBB2, GIT1, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, KRAS, LNPEP, MMP1, MMP14, NGFR, PAK4, PDGFD, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, PTCH1, PTK2, RND1, SOS2
エストロゲンに媒介される S 期開始	CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK4, E2F8, SKP2
乳がんにおける HER-2 シグナル伝達	CCND1, CDK6, ERBB2, ITGB3, KRAS, MDM2, PARD6A, PIK3R1, PRKCA, SOS2
慢性骨髄性白血病シグナル伝達	ABL1, CCND1, CDK4, CDK6, CRKL, E2F8, GAB2, KRAS, MDM2, PIK3R1, SOS2
膀胱がんシグナル伝達	ABL1, CCND1, CDK4, CXCL8, DAPK1, ERBB2, KRAS, MDM2, MMP1, MMP14
関節リウマチにおけるマクロファージ、線維芽細胞及び内皮細胞の役割	CCND1, CEBPD, CREBBP, CSF2, CXCL8, F2RL1, IL1B, JAK2, KRAS, LRP5, MMP1, NGFR, PDGFD, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, TCF4, TNFRSF1B, TRAF1
クラスリンに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ACTG2, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CBL, DAB2, DNMT3, ITGB3, MDM2, PDGFD, PIK3R1, RAB5B, SNAP91, SNX9, STAM
がんにおける組織因子の役割	CSF2, CXCL8, F2RL1, IL1B, ITGB3, JAK2, KRAS, MMP1, PIK3R1, PLAUR, PRKCA
G-タンパク質結合受容体シグナル伝達	ADCY7, CREBBP, DUSP4, GNAI1, GNAI3, HTR7, KRAS, LPAR1, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PDK1, PIK3R1, PLCB2, PLD6, PRKCA, RGS2, SOS2
FAK シグナル伝達	ACTG2, BCAR1, ITGA2, KRAS, PAK4, PDK1, PIK3R1, PTK2, SOS2
スタスミン 1 による乳がんの調節	ADCY7, ARHGEF1, ARHGEF9, E2F8, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, SOS2, STMN1, UHMK1
TR/RXR 活性化	AKR1C3, DIO2, GPS2, MDM2, NCOA3, PIK3R1, SREBF2, THRB
フェニルアラニン分解 I(好気性)	PCBD1, QDPR
前立腺がんシグナル伝達	ABL1, CCND1, CREBBP, KRAS, MDM2, PDK1, PIK3R1, SOS2
上皮間葉転換経路の調節	ETS1, HMGA2, JAK2, KRAS, LOX, NOTCH2, PARD6A, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PSEN1, SOS2, TCF4
NDA 生合成 II(トリプトファンから)	ABL1, IDO1, TDO2
生殖細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	ACTG2, BCAR1, ITGA2, KRAS, MAP3K3, PAK4, PDK1, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3

10

20

30

40

50

肥満におけるレプチンシグナル伝達	ADCY7, JAK2, PDE3A, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3
エリスロポエチンシグナル伝達	CBL, JAK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
顆粒球の接着及び血管外漏出	CCL20, CXCL2, CXCL8, GNAI1, GNAI3, IL1B, ITGA2, ITGB3, MMP1, MMP14, NGFR, TNFRSF1B
ニューロンにおけるリーリングシグナル伝達	ARHGEF1, ARHGEF9, CDK5R1, CRKL, ITGA2, ITGB3, PIK3R1
Tubby により媒介される G タンパク質シグナル伝達	ABL1, GNB1L, JAK2, PLCB2
1D-ミオ-イノシトール六リン酸生合成 II(哺乳動物)	INPPL1, ITPKA, SYNJ2
D-ミオ-イノシトール(1,3,4)-三リン酸生合成トリプトファンの 2-アミノ-3-カルボキシムコン酸セミアルデヒドへの分解	INPPL1, ITPKA, SYNJ2
ファゴソーム形成	ITGA2, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RHOU, RND1, RND3
IL-4 シグナル伝達	INPPL1, JAK2, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2
エンドサイトーシス経路によるウイルス侵入	ABL1, ACTG2, AP2M1, ITGA2, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PRKCA
シルデナフィル(バイアグラ)の細胞効果	ACTG2, ADCY7, CACNG4, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLCB2, PLCD1, PLCD3
関節リウマチにおける骨芽細胞、破骨細胞及び軟骨細胞の役割	BMPR2, CBL, CSF2, IL1B, ITGA2, ITGB3, LRP5, MMP1, MMP14, NGFR, PIK3R1, TCF4, TNFRSF1B
慢性閉塞性肺疾患における気道病理	CXCL8, MMP1
ピリミジンデオキシリボヌクレオチドのサルベージ経路	APOBEC3G, TK2
Gap 接合シグナル伝達	ACTG2, ADCY7, GNAI1, GNAI3, KRAS, LPAR1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2
IL-15 シグナル伝達	CSF2, CXCL8, JAK2, KRAS, PIK3R1, PTK2
カベオラに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ABL1, ACTG2, ITGA2, ITGB3, PRKCA, RAB5B
HIF1 α シグナル伝達	CREBBP, KRAS, MAPK15, MDM2, MMP1, MMP14, PIK3R1, SLC2A3
ロイシン分解 I	BCAT2, HMGCLL1
結腸がんにおけるポリアミン調節	KRAS, MAX, TCF4
ドコサヘキサエン酸(DHA)シグナル伝達	APAF1, IL1B, PDPK1, PIK3R1
遺伝性乳がんシグナル伝達	CCND1, CDK4, CDK6, CREBBP, DPF1, H2AFX, KRAS, PIK3R1, RFC4
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸代謝のスーパーパスウェイ	INPPL1, ITPKA, SYNJ2
グルココルチコイド受容体シグナル伝達	CREBBP, CSF2, CXCL8, DPF1, IL1B, JAK2, KRAS, KRT10, KRT15, KRT79, MMP1, NCOA3, PIK3R1, PLAU, POU2F2, SOS2, TAF9B
ニューロンにおけるセマフォリンシグナル伝達	PAK4, PTK2, RHOU, RND1, RND3

10

20

30

40

50

無顆粒白血球の接着と血管外漏出	ACTG2, AOC3, CCL20, CXCL2, CXCL8, GNAI1, GNAI3, IL1B, ITGA2, MMP1, MMP14
RAR 活性化	ADCY7, AKR1C3, CREBBP, DPF1, JAK2, MMP1, NR2F2, NSD1, PDPK1, PIK3R1, PRKCA
セロトニン受容体シグナル伝達	ADCY7, HTR7, PCBD1, QDPR
レラキシシグナル伝達	ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PIK3R1, PLD6
上皮接着接合シグナル伝達	ACTG2, ARPC2, ARPC5, BMPR2, DLL1, KRAS, NOTCH2, TCF4, TGFBR3
味覚経路	ADCY7, CACNG4, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLCB2, PLD6, SCNN1A, TAS2R14
複能性幹細胞からの造血	CSF2, KITLG
Myc 媒介性アポトーシスシグナル伝達	APAF1, KRAS, PIK3R1, SOS2, YWHAZ
グリシン生合成 I	SHMT2
グアニン及びグアノシンのサルベージ I	HPRT1
L-システイン分解 III	MPST
胆汁酸の生合成、中和経路	AKR1C3, SCP2
乾癬における IL-17A の役割	CCL20, CXCL8
エフリン A シグナル伝達	BCAR1, NGFR, PIK3R1, PTK2
上皮接着接合のリモデリング	ACTG2, ARPC2, ARPC5, DNM3, RAB5B
多能性幹細胞からの造血	CSF2, CXCL8, KITLG, LIF
鉄ホメオスタシスシグナル伝達経路	ATP6V1B2, BMPR2, ERFE, GDF15, HFE, JAK2, PDGFRB, SKP2
脊椎動物において心発生を促進する因子	BMPR2, LRP5, NKX2-5, PRKCA, TCF4, TGFBR3
甲状腺がんシグナル伝達	CCND1, CXCL8, KRAS, TCF4
エフリン B シグナル伝達	CBL, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PTK2
ナチュラルキラー細胞シグナル伝達	INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, SOS2, SYNJ2
ATM シグナル伝達	ABL1, CDC25A, CREBBP, H2AFX, MDM2, RAD17
p53 シグナル伝達	APAF1, CCND1, CDK4, MDM2, PIK3R1, TP53INP1
グランザイム B シグナル伝達	APAF1, LMNB1
ビタミン C 輸送	SLC23A2, SLC2A3
L-カルニチン生合成	ALDH9A1
N-アセチルグルコサミン分解 I	GNPDA1
チオ硫酸不均化 III(ロダネーゼ)	MPST
甲状腺ホルモン代謝 I(脱ヨウ素化による)	DIO2
チロニン及びロドチロニン代謝	DIO2
チロシン生合成 IV	PCBD1
タンパク質ユビキチン化経路	CBL, DNAJB9, DNAJC3, HSPA13, HSPB7, MDM2, PSMB8, SKP2, UBE2L6, USP18, USP27X, USP39, USP40
マクロピノサイトーシスシグナル伝達	ITGB3, KRAS, PDGFD, PIK3R1, PRKCA
関節炎における IL-17A の役割	CCL20, CXCL8, MMP1, PIK3R1
小胞体ストレス応答	CEBPD, DNAJB9, DNAJC3, SREBF2
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸分解	INPPL1, SYNJ2

10

20

30

40

50

デルマタン硫酸分解(後生動物)	HYAL2, IDS
細胞周期チェックポイント制御におけるCHKタンパク質の役割	CDC25A, E2F8, RAD17, RFC4
IL-17A及びIL-17Fによるマクロファージ及びヘルパーT細胞におけるサイトカイン産生の差次的調節	CSF2, IL1B
BTGファミリーのタンパク質による細胞周期調節	CCND1, CDK4, E2F8
Notchシグナル伝達	DLL1, NOTCH2, PSEN1
GADD45シグナル伝達	CCND1, CDK4
酸化的エタノール分解 III	ACSS2, ALDH9A1
アセテートのアセチル CoA への変換	ACSS2
N-アセチルグルコサミン分解 II	GNPDA1
フェニルエチルアミン分解 I	AOC3
BMP受容体による心筋細胞分化	BMPR2, NKX2-5
肝線維症/肝星細胞の活性化	COL5A1, CXCL8, EDNRA, IL1B, MMP1, NGFR, PDGFD, PDGFRB, TNFRSF1B
宿主細胞からのウイルス排出のメカニズム	ACTG2, LMNB1, PRKCA
ビリジンリボヌクレオチド相互変換	AK4, NUDT18, SMARCA1
葉酸ポリグルタミル化	SHMT2
タンパク質シトルリン化	PADI2
dTMP de novo 生合成	SHMT2
インフルエンザの発病におけるPI3K/AKTシグナル伝達の役割	CRKL, GNAI1, GNAI3, PIK3R1
ビリジンデオキシリボヌクレオチド de novo 生合成 I	AK4, RRM2
トリプトファン分解 III(真核生物の)	IDO1, TDO2
ビリジンリボヌクレオチド de novo 生合成	AK4, NUDT18, SMARCA1
密着接合シグナル伝達	ACTG2, CDK4, LLGL1, NGFR, NSF, NUDT21, PARD6A, TNFRSF1B
IL-17A及びIL-17Fによる腸上皮細胞におけるサイトカイン産生の差次的調節	CSF2, IL1B
エタノール分解 IV	ACSS2, ALDH9A1
ステアレート生合成 I(動物)	ACOT8, ACSL5, DHCR24
iNOSシグナル伝達	CREBBP, IRF1, JAK2
アデニン及びアデノシンのサルベージ III	HPRT1
グリコーゲン生合成 II(UDP-D-グルコースからの)	GBE1
UDP-N-アセチル-D-グルコサミン生合成 II	GFPT1
マクロファージにおけるCCR5シグナル伝達	CACNG4, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PRKCA
PFKFB4シグナル伝達経路	CREBBP, HK2, NCOA3
γ cサイトカインシグナル伝達におけるJAK1及びJAK3の役割	IL7R, JAK2, KRAS, PIK3R1
GABA受容体シグナル伝達	ADCY7, ALDH9A1, AP2M1, CACNG4, NSF

10

20

30

40

50

Th1 及び Th2 活性化経路	BMPR2, DLL1, IRF1, JAK2, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, TGFB3
IL-15 産生	ABL1, ERBB2, IRF1, JAK2, PDGFRB, PTK2
胃細胞における IL-17A シグナル伝達	CCL20, CXCL8
IL-6 型サイトカインシグナル伝達における JAK ファミリーのキナーゼの役割	JAK2, OSMR
T 細胞シグナル伝達における TOB の抗増殖性役割	CCNA2, SKP2
NAD サルベージ経路 II	NT5E, PXYLP1
GDP-グルコース生合成	PGM5
2-アミノ-3-カルボキシムコン酸セミアルデヒドからの NAD 生合成	ABL1
セリン及びグリシン生合成 I のスーパーパスウェイ	SHMT2
UVC に誘導される MAPK シグナル伝達	KRAS, PRKCA, SMPD1
B リンパ球における FcγRIIB シグナル伝達	CACNG4, KRAS, PDPK1, PIK3R1
肝臓の胆汁うっ滞	ADCY7, CSF2, CXCL8, IL1B, LIF, NGFR, PRKCA, TNFRSF1B
グルコース及びグルコース-1-リン酸分解	PGM5
スフィンゴミエリン代謝	SMPD1
VDR/RXR 活性化	CSF2, LRP5, NCOA3, PRKCA
免疫細胞間の伝達を媒介する際のサイトカインの役割	CSF2, CXCL8, IL1B
T 細胞受容体シグナル伝達	CBL, KRAS, PAG1, PIK3R1, SOS2
腫瘍抑制における p14/p19ARF の役割	MDM2, PIK3R1
TNFR2 シグナル伝達	TNFRSF1B, TRAF1
葉酸変換 I	SHMT2
スクロース分解 V(哺乳動物)	TKFC
UDP-N-アセチル-D-ガラクトサミン生合成 II	GNPDA1
IL-17 シグナル伝達	CXCL8, JAK2, KRAS, PIK3R1
ヒト胚性幹細胞の多能性	BMPR2, PDGFD, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, TCF4
EGF シグナル伝達	PIK3R1, PRKCA, SOS2
エストロゲン受容体シグナル伝達	CREBBP, KRAS, MED21, NCOA3, SOS2, TAF9B
エタノール分解 II	ACSS2, ALDH9A1
脂肪酸 β-酸化 I	ACSL5, SCP2
ドリチル-ジホスホオリゴ糖生合成	DPM3
心臓系統への胚性幹細胞の分化	NKX2-5
グリシンベタイン分解	SHMT2
ケトン体形成	HMGCLL1
薬物排出によるがん薬物耐性	KRAS, MDM2, PIK3R1
ドーパミン分解	ALDH9A1
ソニックヘッジホッグシグナル伝達	PTCH1
MSP-RON シグナル伝達経路	ACTG2, JAK2, PIK3R1
レチノイン酸に媒介されるアポトーシスシグナル伝達	APAF1, IRF1, PARP14

10

20

30

40

50

コレステロール生合成のスーパーパスウェイ	DHCR24
凝固系	PLAU, PLAUR
線維芽細胞における IL-17 シグナル伝達	CEBPD, MMP1
TWEAK シグナル伝達	APAF1, TRAF1
オートファジー	CTSO, SQSTM1
IL-2 シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, SOS2
SPINK1 膵臓がん経路	CPA4, F2RL1
アペリンの肝臓におけるシグナル伝達経路	PDGFRB
CD1 による脂質抗原提示	AP2M1
T リンパ球における Nur77 シグナル伝達	APAF1, MAP3K3
Pre-mRNA の切断及びポリアデニル化	NUDT21
グリコーゲン分解 II	PGM5
グアノシンヌクレオチド分解 III	NT5E
IL-1 シグナル伝達	ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L
アテローム性動脈硬化シグナル伝達	CXCL8, IL1B, MMP1, PDGFD
トリプトファン分解 X(哺乳動物、トリプタミンによる)	ALDH9A1
細胞傷害性 T リンパ球における CTLA4 シグナル伝達	AP2M1, JAK2, PIK3R1
インターフェロンシグナル伝達における JAK1、JAK2 及び TYK2 の役割	JAK2
肝臓ナチュラルキラー細胞の殺腫瘍性機能	APAF1
樹状細胞とナチュラルキラー細胞の間のクロストーク	ACTG2, CSF2, TNFRSF1B
破骨細胞における RANK シグナル伝達	CBL, MAP3K3, PIK3R1
セルトリ細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	ACTG2, BCAR1, ITGA2, KRAS, MAP3K3, TGFB3
気道細胞における IL-17A シグナル伝達	CCL20, JAK2, PIK3R1
染色体複製の細胞周期制御	CDK4, CDK6
アシル-CoA 加水分解	ACOT8
コレステロール生合成 I	DHCR24
コレステロール生合成 II(24,25-ジヒドロラノステロールによる)	DHCR24
コレステロール生合成 III(デスモステロールによる)	DHCR24
脂肪酸活性化	ACSL5
NAD リン酸化及び脱リン酸化	PXYLP1
尿酸生合成/イノシン 5'-リン酸分解	NT5E
マトリックスメタロプロテアーゼの阻害	MMP1, MMP14
ホスファチジルグリセロール生合成 II(非色素体の)	AGPAT1
アンドロゲン生合成	AKR1C3
相同組換えによる DNA 二本鎖切断修復	ABL1
グリコーゲン分解 III	PGM5
イソロイシン分解 I	BCAT2

10

20

30

40

50

リンパ球における CD27 シグナル伝達	APAF1, MAP3K3
UVB に誘導される MAPK シグナル伝達	PIK3R1, PRKCA
インターフェロン誘導及び抗ウイルス応答における PKR の役割	APAF1, IRF1
小胞体ストレス経路	DNAJC3
ブトレシン分解 III	ALDH9A1
LPS に刺激される MAPK シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PRKCA
PEDF シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, TCF4
アミロイドプロセッシング	CDK5R1, PSEN1
SPINK1 の一般的がん経路	JAK2, KRAS, PIK3R1
アデノシンヌクレオチド分解 II	NT5E
コリン生合成 III	PLD6
レチノール生合成	AKR1C3, LIPE
CDP-ジアシルグリセロール生合成 I	AGPAT1
脂肪酸 α -酸化	ALDH9A1
グランザイム A シグナル伝達	CREBBP
インフラマソーム経路	IL1B
視覚サイクル	AKR1C3
ヘルパーT細胞における iCOS-iCOSL シグナル伝達	GAB2, PDPK1, PIK3R1, PLEKHA2
TNFR1 シグナル伝達	APAF1, PAK4
DNA 損傷応答における BRCA1 の役割	DPF1, E2F8, RFC4
インフルエンザの発病における高サイトカイン血症/高ケモカイン血症の役割	CXCL8, IL1B
コンドロイチン硫酸分解(後生動物)	HYAL2
真核生物におけるミスマッチ修復	RFC4
DNA 損傷に誘導される 14-3-3 σ シグナル伝達	RAD17
NER 経路	COPS3, DDB1, POLE3, RFC4
ソマトスタチン受容体 2 の抗増殖性役割	GNB1L, KRAS, PIK3R1
心血管系における低酸素症シグナル伝達	CREBBP, MDM2, UBE2L6
脂肪生成経路	BMPT2, CEBPD, EBF1, KLF3, NR2F2
ドーパミン受容体シグナル伝達	ADCY7, PCBD1, QDPR
FAT10 シグナル伝達経路	SQSTM1
メチルグリオキサール分解 III	AKR1C3
プリンヌクレオチド分解 II(好気性)	NT5E
バリン分解 I	BCAT2
ヒスタミン分解	ALDH9A1
ミトコンドリア L-カルニチンシャトル経路	ACSL5
RAN シグナル伝達	KPNA5
γ -リノレン酸生合成 II(動物)	ACSL5
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における Oct4 の役割	NR2F2, NR6A1
T リンパ球における 4-1BB シグナル伝達	TRAF1
サイトゾルパターン認識受容体による IRF の活性化	CREBBP

10

20

30

40

50

関節リウマチにおける変更された T 細胞及び B 細胞のシグナル伝達	CSF2, IL1B
抗原提示経路	PSMB8
アペリンの膵臓におけるシグナル伝達経路	PIK3R1
April に媒介されるシグナル伝達	TRAF1
RNA ポリメラーゼ II 複合体のアセンブリー	TAF9B
B 細胞活性化因子シグナル伝達	TRAF1
B 細胞発生	IL7R
BAG2 シグナル伝達経路	MDM2
基底細胞癌シグナル伝達	PTCH1, TCF4
CD40 シグナル伝達	PIK3R1, TRAF1
カルシウムシグナル伝達	CACNG4, CREBBP, RCAN1
カルシウムに誘導される T リンパ球のアポトーシス	PRKCA
概日リズムシグナル伝達	CREBBP
自然免疫応答細胞と獲得免疫応答細胞の間の伝達	CSF2, CXCL8, IL1B
補体系	C1QBP
標的細胞の細胞傷害性 T リンパ球に媒介されるアポトーシス	APAF1
DNA のメチル化及び転写抑制シグナル伝達	MTA2
エイコサノイドシグナル伝達	AKR1C3
エストロゲン合成	AKR1C3
FXR/RXR 活性化	CREBBP, IL1B
移植片対宿主病シグナル伝達	IL1B
ヘパラン硫酸合成	EXTL2, LIPE
ヘパラン硫酸合成(後期)	EXTL2, LIPE
IL-10 シグナル伝達	IL1B
マクロファージにおける IL-12 のシグナル伝達及び産生	IRF1, PIK3R1, PRKCA
IL-9 シグナル伝達	PIK3R1
RXR 機能の LPS/IL-1 に媒介される阻害	ACSL5, ALDH9A1, IL1B, NGFR, TNFRSF1B
LXR/RXR 活性化	IL1B, NGFR, TNFRSF1B
ミトコンドリア機能不全	ATP5PB, PSEN1
ポロ様キナーゼの有糸分裂での役割	CDC25A
ネトリンシグナル伝達	CACNG4
アルツハイマー病における THOP1 の神経保護的役割	TPP1
心血管系における一酸化窒素シグナル伝達	PDE5A, PIK3R1, PRKCA
ノルアドレナリン及びアドレナリンの分解	ALDH9A1
酸化的リン酸化	ATP5PB
PCP 経路	LGR4
ファゴソーム成熟	ATP6V1B2, CTSO, NSF, RAB5B
原発性免疫不全シグナル伝達	IL7R
活性化及びアネルギー性 T リンパ球における IL-2 発現の調節	KRAS, SOS2

10

20

30

40

50

レチノエート生合成 I	AKR1C3
ホルモン様サイトカインシグナル伝達における JAK2 の役割	JAK2
インフルエンザの発病における MAPK シグナル伝達の役割	KRAS, PRKCA
抗ウイルス自然免疫における RIG1 様受容体の役割	CREBBP
インフルエンザの発病における Wnt/GSK-3 β シグナル伝達の役割	NCOA3, TCF4
セロトニン分解	ALDH9A1
全身性エリテマトーデスシグナル伝達	CBL, IL1B, KRAS, PIK3R1, PRPF40B, SOS2
ヘルパーT細胞の分化	NGFR, TNFRSF1B
甲状腺ホルモン代謝 II(コンジュゲーション及び/又は分解による)	DIO2
Toll 様受容体シグナル伝達	IL1B, TRAF1
胚性幹細胞における転写調節ネットワーク	PAX6
トリアシルグリセロール生合成	AGPAT1
トリアシルグリセロール分解	LIPE
生体異物代謝シグナル伝達	ALDH9A1, CREBBP, IL1B, KRAS, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA
ニューロンにおける nNOS シグナル伝達	PRKCA
骨格筋細胞における nNOS シグナル伝達	CACNG4
tRNA 荷電	LARS2

10

20

30

40

50

【 0 2 5 1 】

【表 1 1】

表 11-BT549 乳がん で下方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
プロテインキナーゼ A シグナル伝達	ADCY7, AKAP12, CDC14B, CDC25A, CREBBP, DUSP16, DUSP2, DUSP4, EPM2A, GNAI1, GNAI3, GNB1L, LIPE, NGFR, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA, PTCH1, PTK2, PTPN21, PTPN3, PTPN9, PTPRA, PTPRE, PTPRZ1, TCF4, YWHAZ
ニューレグリンシグナル伝達	CDK5R1, CRKL, ERBB2, ERBIN, ERFF1, GRB7, ITGA2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, RPS6KB2, SOS2
PI3K/AKT シグナル伝達	CCND1, GAB2, GDF15, INPPL1, ITGA2, JAK2, KRAS, MCL1, MDM2, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2, YWHAZ
スフィンゴシン-1-リン酸シグナル伝達	ADCY7, GNAI1, GNAI3, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SMPD1
神経膠腫シグナル伝達	ABL1, CCND1, CDK4, CDK6, E2F8, IDH1, KRAS, MDM2, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PRKCA, SOS2
インテグリンシグナル伝達	ABL1, ACTG2, ARF3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, GIT1, GRB7, ITGA2, ITGB3, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SOS2
多形神経膠芽腫シグナル伝達	CCND1, CDK4, CDK6, E2F8, KRAS, MDM2, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, RHOU, RND1, RND3, SOS2
小細胞肺がんシグナル伝達	ABL1, APAF1, CCND1, CDK4, CDK6, MAX, PIK3R1, PTK2, SKP2, TRAF1
心臓肥大シグナル伝達(増強された)	ADCY7, BMPR2, CSF2, CXCL8, EDNRA, GNAI1, GNAI3, HSPB7, IL17RD, IL1B, IL7R, ITGA2, JAK2, KRAS, LIF, MAP3K3, NGFR, NKX2-5, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA, PTK2, RCAN1, RPS6KB2, TGFB3, TNFRSF1B
CXCR4 シグナル伝達	ADCY7, BCAR1, ELMO2, ELMO3, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PAK4, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3
B 細胞受容体シグナル伝達	ABL1, CREBBP, EBF1, ETS1, GAB2, INPPL1, KRAS, MAP3K3, PAG1, PAX5, PDPK1, PIK3R1, POU2F2, PTK2, RPS6KB2, SOS2, SYNJ2
PDGF シグナル伝達	ABL1, CRKL, INPPL1, JAK2, KRAS, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PRKCA, SOS2, SYNJ2
Rho ファミリーの GTP アーゼによるシグナル伝達	ACTG2, ARHGEF1, ARHGEF9, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2, RHOU, RND1, RND3, STMN1

10

20

30

40

50

非小細胞肺癌シグナル伝達	ABL1, CCND1, CDK4, CDK6, ERBB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
マクロファージ及び単球における Fc γ 受容体に媒介されるファゴサイトーシス	ACTG2, ARPC2, ARPC5, CBL, CSF2, DGKB, GAB2, PIK3R1, PLD6, PRKCA, RPS6KB2
IL-7 シグナル伝達経路	CCND1, CDC25A, EBF1, IL7R, MCL1, PAX5, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2
エフリン受容体シグナル伝達	ABL1, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CREBBP, CRKL, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, JAK2, KRAS, PAK4, PDGFD, PTK2, SOS2
イノシトールリン酸化合物のスーパーパスウェイ	CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, INPPL1, ITPKA, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2A, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1, SYNJ2
トロンビンシグナル伝達	ADCY7, ARHGEF1, ARHGEF9, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3
ERK/MAPK シグナル伝達	BCAR1, CREBBP, CRKL, DUSP2, DUSP4, ELK3, ETS1, HSPB7, ITGA2, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2, YWHAZ
上皮細胞におけるアルドステロンシグナル伝達	DNAJB9, DNAJC3, HSPA13, HSPB7, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SCNN1A, SOS2
神経膠腫侵襲性シグナル伝達	ITGB3, KRAS, PIK3R1, PLA1, PLA2, PTK2, RHOU, RND1, RND3
P2Y プリン受容体(purinergic receptor)シグナル伝達経路	ADCY7, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
Tec キナーゼシグナル伝達	ACTG2, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGA2, JAK2, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3, TNFRSF21
神経筋接合部におけるアグリン相互作用	ACTG2, ERBB2, GABPA, ITGA2, ITGB3, KRAS, LAMC1, PAK4, PTK2
HGF シグナル伝達	CCND1, CRKL, ELK3, ETS1, ITGA2, KRAS, MAP3K3, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2
p70S6K シグナル伝達	F2RL1, GNAI1, GNAI3, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2, YWHAZ
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸生合成	PIP4K2A, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3
D-ミオ-イノシトール-5-リン酸代謝	CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PIP4K2A, PIP4K2C, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1
インスリン受容体シグナル伝達	CBL, CRKL, INPPL1, JAK2, KRAS, LIPE, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SCNN1A, SOS2, SYNJ2
RhoA シグナル伝達	ACTG2, ARHGEF1, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, LPAR1, LPAR2, PIP4K2C, PTK2, RND3
IL-8 シグナル伝達	CCND1, CXCL8, GNAI1, GNAI3, GNB1L, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLD6, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3

10

20

30

40

50

ARP-WASP 複合体によるアクチン核形成	ARPC2, ARPC5, ITGA2, KRAS, RHOU, RND1, RND3, SOS2
膵臓腺癌シグナル伝達	ABL1, CCND1, CDK4, E2F8, ERBB2, JAK2, KRAS, MDM2, PIK3R1, PLD6
Rac シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, CDK5R1, ITGA2, KRAS, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIP4K2C, PTK2
Rho によるアクチンベースの運動性の調節	ACTG2, ARPC2, ARPC5, ITGA2, PAK4, PIP4K2C, RHOU, RND1, RND3
ホスホリパーゼ C シグナル伝達	ADCY7, ARHGEF1, ARHGEF9, CREBBP, GNB1L, ITGA2, KRAS, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA, RHOU, RND1, RND3, SOS2, TGM2
心臓肥大における NFAT の役割	ADCY7, CACNG4, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, LIF, NKX2-5, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RCAN1, SOS2
内在性カンナビノイドを生じるニューロンの経路	ADCY7, CCND1, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, MAPK15, PAX6, PIK3R1
PAK シグナル伝達	GIT1, ITGA2, KRAS, PAK4, PDGFD, PDGFRB, PIK3R1, PTK2, SOS2
UVA に誘導される MAPK シグナル伝達	KRAS, PARP14, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RPS6KB2, SMPD1
サイクリン及び細胞周期の調節	ABL1, CCNA2, CCND1, CDC25A, CDK4, CDK6, E2F8, SKP2
プロラクチンシグナル伝達	CREBBP, IRF1, JAK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
アペリンの心筋細胞におけるシグナル伝達経路	GNAI1, GNAI3, MAPK15, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SLC9A3
コレシストキニン/ガストリンに媒介されるシグナル伝達	BCAR1, IL1B, KRAS, PLCB2, PRKCA, PTK2, RHOU, RND1, RND3, SOS2
カルパインプロテアーゼによる細胞力学の調節	CCNA2, CCND1, CDK4, CDK6, ITGA2, KRAS, PTK2
インターフェロンシグナル伝達	IFIT3, IRF1, JAK2, MX1, PSMB8
アリール炭化水素受容体シグナル伝達	ALDH9A1, APAF1, CCNA2, CCND1, CDK4, CDK6, HSPB7, IL1B, MDM2, NCOA3, TGM2
ErbB4 シグナル伝達	KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PSEN1, SOS2, YAP1
IL-6 シグナル伝達	CXCL8, HSPB7, IL1B, JAK2, KRAS, MCL1, NGFR, PIK3R1, SOS2, TNFRSF1B
GM-CSF シグナル伝達	CCND1, CSF2, ETS1, JAK2, KRAS, PIK3R1, SOS2
急性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, IDH1, KITLG, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2, TCF4
メラトニンシグナル伝達	GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, RORA
パキシリンシグナル伝達	ACTG2, BCAR1, ITGA2, ITGB3, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, SOS2
GNRH シグナル伝達	ADCY7, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, KRAS, MAP3K3, PAK4, PLCB2, PRKCA, PTK2, SOS2
心臓肥大シグナル伝達	ADCY7, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, MAP3K3, NKX2-5, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, RHOU, RND1, RND3

10

20

30

40

50

アクチン細胞骨格シグナル伝達	ACTG2, ARHGEF1, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, GIT1, ITGA2, KRAS, PAK4, PDGFD, PIK3R1, PTK2, SOS2
STAT3 経路	BMPR2, CDC25A, IL17RD, IL1B, IL7R, JAK2, KRAS, NGFR, PDGFRB, TGFB3
白血球血管外漏出シグナル伝達	ABL1, ACTG2, BCAR1, CRKL, GNAI1, GNAI3, ITGA2, ITGB3, MMP1, MMP14, PIK3R1, PRKCA, PTK2
NGF シグナル伝達	CREBBP, KRAS, MAP3K3, NGFR, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SMPD1, SOS2
オンコスタチン M シグナル伝達	JAK2, KRAS, MMP1, OSMR, PLA2
好中球における fMLP シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PRKCA
ピリミジンリボヌクレオチドのサルベージ経路	AK4, APOBEC3F, APOBEC3G, CDK4, CDK6, DAPK1, FAM20B, UPRT
子宮内膜がんシグナル伝達	CCND1, ERBB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
IL-23 シグナル伝達経路	CSF2, IL1B, JAK2, PIK3R1, RORA
FAT10 がんシグナル伝達経路	BMPR2, NGFR, TCF4, TGFB3, TNFRSF1B
ニューロンにおける CREB シグナル伝達	ADCY7, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, SOS2
結腸直腸がん転移シグナル伝達	ADCY7, APPL1, CCND1, GNB1L, JAK2, KRAS, LRP5, MMP1, MMP14, PIK3R1, RHOU, RND1, RND3, SOS2, TCF4
エンドセリン-1 シグナル伝達	ADCY7, EDNRA, GNAI1, GNAI3, KRAS, MAPK15, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6, PRKCA
HMGB1 シグナル伝達	CSF2, CXCL8, IL1B, KRAS, LIF, NGFR, PIK3R1, RHOU, RND1, RND3, TNFRSF1B
マウス胚性幹細胞の多能性	BMPR2, CREBBP, JAK2, KRAS, LIF, PIK3R1, SOS2, TCF4
造血前駆細胞における FLT3 シグナル伝達	CBL, CREBBP, GAB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
ErbB2-ErbB3 シグナル伝達	CCND1, ERBB2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
IGF-1 シグナル伝達	JAK2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, SOS2, YWHAZ
ハンチントン病シグナル伝達	APAF1, ATP5PB, CDK5R1, CREBBP, DNMT3, GNB1L, NSF, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, SOS2, TAF9B, TGM2
14-3-3-媒介性シグナル伝達	CBL, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, YAP1, YWHAZ
CDK5 シグナル伝達	ABL1, ADCY7, CDK5R1, ITGA2, KRAS, LAMC1, MAPK15, NGFR
テロメラーゼシグナル伝達	ABL1, ELK3, ETS1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TPP1
黒色腫シグナル伝達	CCND1, CDK4, KRAS, MDM2, PIK3R1
3-ホスホイノシチド分解	CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, INPPL1, NUDT3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1, SYNJ2
細胞死受容体シグナル伝達	ACTG2, APAF1, ARHGDIB, HSPB7, PARP14, TNFRSF1B, TNFRSF21

10

20

30

40

50

ERK5 シグナル伝達	CREBBP, KRAS, LIF, MAP3K3, RPS6KB2, YWHAZ
腸内分泌細胞における GPCR に媒介される栄養感知	ADCY7, CACNG4, GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
リンフォトキシン β 受容体シグナル伝達	APAF1, CREBBP, PDPK1, PIK3R1, TRAF1
cAMP に媒介されるシグナル伝達	ADCY7, AKAP12, CREBBP, DUSP4, GNAI1, GNAI3, HTR7, LPAR1, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLD6, RGS2
B リンパ球における PI3K シグナル伝達	ABL1, CBL, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLEKHA2
ErbB シグナル伝達	ERBB2, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2
メラニン形成細胞の発生及び色素形成のシグナル伝達	ADCY7, CREBBP, KITLG, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, SOS2
アペリンの内皮シグナル伝達経路	ADCY7, GNAI1, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PLCB2, PRKCA, RPS6KB2
Fc イプシロン RI シグナル伝達	CSF2, INPPL1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SOS2, SYNJ2
レニン-アンギオテンシンシグナル伝達	ADCY7, JAK2, KRAS, PAK4, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2
ニューロトロフィン/TRK シグナル伝達	CREBBP, KRAS, NGFR, PDPK1, PIK3R1, SOS2
GP6 シグナル伝達経路	COL5A1, ITGB3, LAMC1, LAMC2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, PTK2
mTOR シグナル伝達	EIF4A1, EIF4B, GNB1L, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLD6, PRKCA, RHOU, RND1, RND3, RPS6KB2
3-ホスホイノシチド合成	CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PIK3R1, PIP4K2C, PPM1H, PPTC7, PXYLP1
マクロファージにおける一酸化窒素及び活性酸素種の産生	CREBBP, IRF1, JAK2, MAP3K3, NGFR, PIK3R1, PRKCA, RHOU, RND1, RND3, TNFRSF1B
G ベータガンマシグナル伝達	CACNG4, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PDPK1, PRKCA, SOS2
ケモカインシグナル伝達	GNAI1, GNAI3, KRAS, PLCB2, PRKCA, PTK2
IL-3 シグナル伝達	CRKL, GAB2, JAK2, KRAS, PIK3R1, PRKCA
腎細胞癌シグナル伝達	CREBBP, ETS1, KRAS, PAK4, PIK3R1, SOS2
tRNA スプライシング	PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLD6
好酸球における CCR3 シグナル伝達	GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PAK4, PIK3R1, PLCB2, PRKCA
SAPK/JNK シグナル伝達	CRKL, DUSP4, KRAS, MAP3K3, MAP4K5, PIK3R1, SOS2
Wnt/Ca ⁺ 経路	CREBBP, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
内在性カンナビノイドの神経シナプス経路	ADCY7, CACNG4, GNAI1, GNAI3, MAPK15, PLCB2, PLCD1, PLCD3
アドレノメデュリンシグナル伝達経路	ADCY7, IL1B, KRAS, MAPK15, MAX, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PTK2, SOS2
トロンボポエチンシグナル伝達	GAB2, JAK2, KRAS, PIK3R1, PRKCA

10

20

30

40

50

アレルギー性炎症性気道疾患における IL-17F の役割	CREBBP, CSF2, CXCL8, IL1B
PD-1、PD-L1 によるがん免疫療法経路	JAK2, LATS2, NGFR, PIK3R1, SKP2, TNFRSF1B, YAP1
急性期応答シグナル伝達	IL1B, JAK2, KRAS, NGFR, OSMR, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TCF4, TNFRSF1B
NF- κ B シグナル伝達	BMPR2, CREBBP, IL1B, KRAS, MAP3K3, NGFR, PDGFRB, PIK3R1, TGFB3, TNFRSF1B
G α q シグナル伝達	GNB1L, PIK3R1, PLCB2, PLD6, PRKCA, RGS2, RHOU, RND1, RND3
細胞周期:G2/M DNA 損傷チェックポイント調節	ABL1, MDM2, SKP2, YWHAZ
樹状細胞成熟	CREBBP, CSF2, IL1B, JAK2, NGFR, PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, TNFRSF1B
卵巣がんシグナル伝達	ABL1, CCND1, CDK4, EDNRA, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, TCF4
AMPK シグナル伝達	AK4, CCNA2, CCND1, CREBBP, DPF1, GNB1L, LIPE, PDPK1, PIK3R1, PPM1F, PPM1H
D-ミオ-イノシトール(1,4,5,6)-テトラキスリン酸生成	CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1
D-ミオ-イノシトール(3,4,5,6)-テトラキスリン酸生成	CDC25A, DUSP16, DUSP2, HACD2, NUDT3, PPM1H, PPTC7, PXYLP1
成長ホルモンシグナル伝達	JAK2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, RPS6KB2
α -アドレナリン性シグナル伝達	ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PRKCA
ILK シグナル伝達	ACTG2, CCND1, CREBBP, ITGB3, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3
II 型真性糖尿病シグナル伝達	ACSL5, CACNG4, NGFR, PDPK1, PIK3R1, PRKCA, SMPD1, TNFRSF1B
コルチコトロピン放出ホルモンシグナル伝達	ADCY7, ARPC5, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, PRKCA, PTCH1
アンギオポエチンシグナル伝達	GRB7, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2
VEGF シグナル伝達	ACTG2, KRAS, PIK3R1, PRKCA, PTK2, SOS2
G α i シグナル伝達	ADCY7, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, LPAR1, SOS2
アペリンの脂肪細胞におけるシグナル伝達経路	ADCY7, GNAI1, GNAI3, LIPE, MAPK15
細菌及びウイルスの認識におけるパターン認識受容体の役割	CSF2, CXCL8, IL1B, LIF, OAS2, PIK3R1, PRKCA, RIPK2
G α 12/13 シグナル伝達	ARHGEF1, F2RL1, KRAS, LPAR1, LPAR2, PIK3R1, PTK2
ウイルスによる NF- κ B 活性化	ITGA2, ITGB3, KRAS, PIK3R1, PRKCA
CNTF シグナル伝達	JAK2, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2
HIV1 によるアポトーシスの誘導	APAF1, NGFR, TNFRSF1B, TRAF1
ホスホリパーゼ	PLCB2, PLCD1, PLCD3, PLD6
FGF シグナル伝達	CREBBP, CRKL, PIK3R1, PRKCA, SOS2

10

20

30

40

50

アドレナリンシグナル伝達	CACNG4, CCND1, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, PRKCA
I 型真性糖尿病シグナル伝達	APAF1, IL1B, IRF1, JAK2, NGFR, TNFRSF1B
cAMP シグナル伝達におけるドーパミン-DARPP32 フィードバック	ADCY7, CREBBP, GNAI1, GNAI3, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
Th2 経路	BMPR2, DLL1, JAK2, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1, TGFB3
ピリドキサル 5'-リン酸サルベージ経路	CDK4, CDK6, DAPK1, FAM20B
セラミドシグナル伝達	KRAS, NGFR, PIK3R1, SMPD1, TNFRSF1B
NRF2 に媒介される酸化ストレス応答	ACTG2, BACH1, CREBBP, DNAJB9, DNAJC3, KRAS, PIK3R1, PRKCA, SQSTM1
心臓 β -アドレナリンシグナル伝達	ADCY7, AKAP12, GNB1L, PDE3A, PDE4D, PDE5A, PLD6
Th17 活性化経路	CCL20, CSF2, IL1B, JAK2, RORA
精子運動能	ABL1, ERBB2, JAK2, PDE4D, PDGFRB, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA, PTK2
オピオイドシグナル伝達経路	ADCY7, AP2M1, CACNG4, CREBBP, GNAI1, GNAI3, KRAS, MAPK15, PRKCA, RPS6KB2, SOS2
p38 MAPK シグナル伝達	CREBBP, HSPB7, IL1B, MAX, RPS6KB2, TNFRSF1B
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における NANOG の役割	BMPR2, JAK2, KRAS, LIF, PIK3R1, SOS2
Wnt/ β -カテニンシグナル伝達	APPL1, BMPR2, CCND1, CREBBP, LRP5, MDM2, TCF4, TGFB3
TGF- β シグナル伝達	BMPR2, CREBBP, KRAS, NKX2-5, SOS2
シナプス形成シグナル伝達経路	ADCY7, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CREBBP, CRKL, EIF4EBP2, KRAS, NSF, PIK3R1, RAB5B, RPS6KB2, SOS2
Th1 経路	DLL1, IRF1, JAK2, NOTCH2, PIK3R1, PSEN1
エストロゲン依存性乳がんシグナル伝達	CCND1, CREBBP, KRAS, PIK3R1
TREM1 シグナル伝達	CSF2, CXCL8, IL1B, JAK2
免疫応答の調節における NFAT の役割	GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PLCB2, RCAN1, SOS2
脊髄後角ニューロンにおける神経障害性疼痛シグナル伝達	PIK3R1, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
シナプス長期増強	CREBBP, KRAS, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
GDNF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	DOK3, KRAS, PIK3R1, SOS2
骨関節炎経路	BMPR2, CREBBP, CXCL8, IL1B, ITGA2, MMP1, PTCH1, TCF4, TNFRSF1B
EIF4 及び p70S6K シグナル伝達の調節	EIF4A1, EIF4EBP2, ITGA2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
シナプス長期抑制	CACNG4, GNAI1, GNAI3, KRAS, PLCB2, PLCD1, PLCD3, PRKCA
eNOS シグナル伝達	ADCY7, CCNA2, LPAR1, LPAR2, PDPK1, PIK3R1, PRKCA
G α s シグナル伝達	ADCY7, CREBBP, GNB1L, HTR7, RGS2
JAK/Stat シグナル伝達	JAK2, KRAS, PIK3R1, SOS2

10

20

30

40

50

T細胞シグナル伝達経路における全身性エリテマトーデス	CBL, CREBBP, GNAI1, GNAI3, GNB1L, KRAS, PIK3R1, PTK2, RHOU, RND1, RND3, RPS6KB2, SOS2
cdc42 シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, ITGA2, LLGL1, PAK4, PARD6A
BMP シグナル伝達経路	BMPT2, CREBBP, KRAS, NKX2-5
VEGF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	KRAS, PIK3R1, PRKCA, SOS2
Tリンパ球における PKC θ シグナル伝達	CACNG4, KRAS, MAP3K3, PIK3R1, SOS2
ヘルパーT細胞における CD28 シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, PDPK1, PIK3R1
筋萎縮性側索硬化症シグナル伝達	APAF1, HECW1, PIK3R1, RAB5B
EIF2 シグナル伝達	ACTG2, CCND1, EIF4A1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, SOS2
神経炎症シグナル伝達経路	BMPT2, CREBBP, CXCL8, IL1B, JAK2, MAPK15, PIK3R1, PSEN1, TGFB3
サーチュインシグナル伝達経路	ACSS2, ATP5PB, CXCL8, GABPA, MAPK15, SCNN1A
T細胞疲弊シグナル伝達経路	BMPT2, JAK2, KRAS, PIK3R1, TGFB3

10

【 0 2 5 2 】

【 表 1 2 】

表 12-H460 肺がんて上方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
PTEN シグナル伝達	CASP9, CBL, CCND1, CDKN1A, FGFR2, INPPL1, KRAS, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, SYNJ2, TGFB3
内在性カンナビノイドによるがん阻害経路	ADCY1, ADCY9, CASP2, CASP7, CASP9, CCND1, CDKN1A, GNAI3, LEF1, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PTK2, SMPD1, TRIB3
膵臓腺癌シグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK2, CDKN1A, HMOX1, KRAS, MAPK8, NOTCH1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1
PPAR α /RXR α 活性化	ABCA1, ADCY1, ADCY9, FASN, GNA15, HELZ2, IL1RAP, IL1RL1, KRAS, MAPK8, PLCD3, PRKAA2, TGFB3
AMPK シグナル伝達	ACTB, AK8, CCNA2, CCND1, CDKN1A, CPT1C, FASN, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPAT, PPM1F, PRKAA2
RhoGDI シグナル伝達	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, GNA15, GNAI3, GNB1, PAK4, PIP4K2C, RHOB, RHOF
ビタミン C の抗酸化作用	HMOX1, MAPK13, MAPK8, PLCD3, PLD1, SLC23A2, SLC2A3
細胞周期:G1/S チェックポイント調節	CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, MAX
L細胞によって例証される腸内分泌シグナル伝達の GPCR に媒介される統合	ADCY1, ADCY9, GNA15, GNAI3, PLCD3
PPAR シグナル伝達	FOS, IL1RAP, IL1RL1, KRAS, PDGFRB, TNFRSF1B
HIPPO シグナル伝達	LATS2, TEAD3, TEAD4, WWTR1, YWHAZ
T細胞シグナル伝達経路における全身性エリテマトーデス	CASP2, CASP7, CASP9, CBL, FOS, GNAI3, HLA-DMA, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PTK2, RHOB, RHOF
LXR/RXR 活性化	ABCA1, FASN, IL1RAP, IL1RL1, TNFRSF1B

20

30

40

【 0 2 5 3 】

50

【表 13】

表 13-H460 肺がんの異常経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
がんの分子メカニズム	ADCY1, ADCY9, APH1B, BMP6, CAMK2B, CASP7, CASP9, CBL, CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, CHEK1, FOS, FZD8, GNA15, GNAI3, HHAT, KRAS, LEF1, MAPK13, MAPK8, MAX, NOTCH1, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PMAIP1, PRKCH, PSEN1, PTK2, RHOB, RHOV, WNT5A, WNT9A
上皮間葉転換経路の調節	APH1B, EGR1, ETS1, FGFR2, FGFR1, FZD8, JAG1, JAG2, KRAS, LEF1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PARD6A, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1, WNT5A, WNT9A
関節炎における IL-17A の役割	CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8, MAPK13, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3
Th1 及び Th2 活性化経路	APH1B, HLA-DMA, ICAM1, IL18R1, IL1RL1, IL4R, IL6R, IRF1, JAG1, JAG2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1, TGFB3
軸索誘導シグナル伝達	ADAMTS16, ARPC2, ARPC4, ARPC5, BMP6, CRKL, EFNB1, EFNB2, FZD8, GLI2, GNA15, GNAI3, GNB1, KALRN, KRAS, MMP1, PAK4, PAPPA2, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PLXNA1, PLXNA2, PPP3R1, PRKCH, PTK2, PXN, RASSF5, TUBB, TUBG1, WNT5A, WNT9A
関節リウマチにおけるマクロファージ、線維芽細胞及び内皮細胞の役割	C5, CAMK2B, CCND1, CXCL8, F2RL1, FOS, FZD8, ICAM1, IL18R1, IL1RAP, IL1RL1, IL6R, KRAS, LEF1, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, TNFRSF1B, WNT5A, WNT9A
乾癬における IL-17A の役割	CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8
関節リウマチにおける骨芽細胞、破骨細胞及び軟骨細胞の役割	BMP6, CASP9, CBL, FOS, FZD8, IL18R1, IL1RAP, IL1RL1, LEF1, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, TNFRSF1B, WNT5A, WNT9A
慢性閉塞性肺疾患における気道病理	CXCL3, CXCL8, MMP1
乳がんにおける HER-2 シグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK6, CDKN1A, KRAS, PARD6A, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
TR/RXR 活性化	AKR1C3, FASN, KLF9, PIK3R1, PIK3R3, SREBF2, TBL1XR1, THRA, THRB
生殖細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	ACTB, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, RHOB, RHOV, TUBB, TUBG1
がんにおける組織因子の役割	CXCL1, CXCL8, EGR1, F2RL1, GNA15, KRAS, MAPK13, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PLAUR
セロトニン受容体シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GCH1, PCBD1, QDPR, SMOX
顆粒球の接着及び血管外漏出	C5, CCL26, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, GNAI3, ICAM1, IL1RAP, IL1RL1, MMP1, SDC1, TNFRSF1B
スタスミン 1 による乳がんの調節	ADCY1, ADCY9, CAMK2B, CDK2, CDKN1A, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, STMN1, TUBB, TUBG1, UHMK1

10

20

30

40

50

前立腺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK2, CDKN1A, KRAS, LEF1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
肝線維症/肝星細胞の活性化	COL5A2, COL5A3, CXCL3, CXCL8, FGFR2, ICAM1, IL1RAP, IL1RL1, IL4R, IL6R, MMP1, PDGFRB, SERPINE1, TNFRSF1B
FAK シグナル伝達	ACTB, ARHGAP26, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN
アセテートのアセチル CoA への変換	ACSS2, ACSS3
フェニルアラニン分解 I(好気性)	PCBD1, QDPR
IL-17 シグナル伝達	CXCL1, CXCL5, CXCL8, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
上皮接着接合シグナル伝達	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, KRAS, LEF1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, TGFB3, TUBB, TUBG1
RAR 活性化	ACTB, ADCY1, ADCY9, AKR1C3, ALDH1A3, FOS, MAPK13, MAPK8, MMP1, NR2F6, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
ヒト胚性幹細胞の多能性	BMP6, FGFR2, FGFR1, FZD8, LEF1, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, WNT5A, WNT9A
鉄ホメオスタシスシグナル伝達経路	ABCB10, ATP6V0A2, ATP6V1B2, BMP6, CYBRD1, ERFE, HFE, HMOX1, IL6R, PCBP1, PDGFRB
Gαq シグナル伝達	GNA15, GNB1, GRK2, HMOX1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PPP3R1, PRKCH, RGS2, RHOB, RHOV
IL-10 シグナル伝達	FOS, HMOX1, IL1RAP, IL1RL1, IL4R, MAPK13, MAPK8
IL-6 型サイトカインシグナル伝達における JAK ファミリーのキナーゼの役割	IL6R, MAPK13, MAPK8, OSMR
染色体複製の細胞周期制御	CDC45, CDC6, CDK2, CDK6, CDT1, MCM2
グルココルチコイド受容体シグナル伝達	ACTB, CDKN1A, CXCL3, CXCL8, FOS, HMGB1, ICAM1, KRAS, KRT80, MAPK13, MAPK8, MED14, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PLAU, PPP3R1, PRKAA2, SERPINE1, TAF4B
パーキンソンシグナル伝達	CASP9, MAPK13, MAPK8
エリスロポエチンシグナル伝達	CBL, FOS, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
Gap 接合シグナル伝達	ACTB, ADCY1, ADCY9, GJB2, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, TUBB, TUBG1
遺伝性乳がんシグナル伝達	ACTB, CCND1, CDK6, CDKN1A, CHEK1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, RFC3, TUBG1
GADD45 シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDKN1A
Myc 媒介性アポトーシスシグナル伝達	CASP9, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, YWHAZ
スフィンゴミエリン代謝	SGMS1, SMPD1
IL-4 シグナル伝達	HLA-DMA, IL4R, INPPL1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2
T 細胞受容体シグナル伝達	CBL, FOS, KRAS, MAPK8, PAG1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1

10

20

30

40

50

線維芽細胞における IL-17 シグナル伝達	CXCL5, FOS, MAPK13, MMP1
メチルグリオキサール分解 VI	LDHD
小胞体ストレス経路	CASP7, CASP9, MAPK8
ブトレシン分解 III	ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX
無顆粒白血球の接着と血管外漏出	ACTB, C5, CCL26, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8, GNAI3, ICAM1, MMP1, PODXL
クラスリンに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ACTB, AP2M1, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CBL, HIP1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, RAB5B, STON2
IL-15 シグナル伝達	CXCL8, KRAS, MAPK13, PIK3R1, PIK3R3, PTK2
アペリン心臓線維芽細胞シグナル伝達経路	APLN, PRKAA2, SERPINE1
脊椎動物において心発生を促進する因子	BMP6, CDC6, CDK2, FZD8, LEF1, PRKCH, TGFB3
肥満におけるレプチンシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, PDE3A, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3
ドコサヘキサエン酸(DHA)シグナル伝達	CASP9, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
細胞周期チェックポイント制御における CHK タンパク質の役割	CDK2, CDKN1A, CHEK1, MDC1, RFC3
肝臓ナチュラルキラー細胞の殺腫瘍性機能	CASP7, CASP9, ICAM1
アンギオポエチンシグナル伝達	CASP9, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2
ドーパミン受容体シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GCH1, PCBD1, QDPR, SMOX
G-タンパク質結合受容体シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CAMK2B, GNA15, GNAI3, GRK2, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTGER2, RGS2
トリプトファン分解 X(哺乳動物、トリプタミンによる)	ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX
ニューロンにおけるセマフォリンシグナル伝達	PAK4, PLXNA1, PTK2, RHOB, RHOV
Pre-mRNA の切断及びポリアデニル化	NUDT21, PAPOLA
4-ヒドロキシプロリン分解 I	HOGA1
脂肪酸生合成開始 II	FASN
グリシン生合成 I	SHMT2
グアニン及びグアノシンのサルベージ I	HPRT1
L-システイン分解 III	MPST
パルミチン酸生合成 I(動物)	FASN
慢性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, CDK6, CDKN1A, CRKL, KRAS, PIK3R1, PIK3R3
胆汁酸の生合成、中和経路	AKR1C3, SCP2
インフルエンザの発病における PI3K/AKT シグナル伝達の役割	CASP9, CRKL, GNAI3, PIK3R1, PIK3R3
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における Oct4 の役割	ETS2, FBXO15, KDM5B, NR2F6
PD-1、PD-L1 によるがん免疫療法経路	CDK2, HLA-DMA, LATS2, PDCD4, PIK3R1, PIK3R3, TNFRSF1B
ドーパミン分解	ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX
TNFR2 シグナル伝達	FOS, MAPK8, TNFRSF1B

10

20

30

40

50

コリン合成 III	HMOX1, PLD1
5-アミノイミダゾールリボヌクレオチド合成 I	PPAT
L-カルニチン合成	ALDH9A1
メチルグリオキサール分解 I	GLO1
N-アセチルグルコサミン分解 I	GNPDA1
テトラヒドロピオプテリン合成 I	GCH1
テトラヒドロピオプテリン合成 II	GCH1
チオ硫酸不均化 III(ロダネーゼ)	MPST
チロシン合成 IV	PCBD1
甲状腺がんシグナル伝達	CCND1, CXCL8, KRAS, LEF1
HIF1 α シグナル伝達	KRAS, MAPK13, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, SLC2A3
グランザイム B シグナル伝達	CASP9, LMNB2
ビタミン C 輸送	SLC23A2, SLC2A3
ヘルパーT 細胞の分化	HLA-DMA, IL18R1, IL4R, IL6R, TNFRSF1B
TSP1 による血管新生の阻害	MAPK13, MAPK8, SDC1
GABA 受容体シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, CACNG6, NSF
α -アドレナリン性シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS, PRKCH
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸分解	INPPL1, SYNJ2
デルマタン硫酸分解(後生動物)	FGFRL1, IDS
ヒスタミン分解	ALDH1A3, ALDH9A1
卵巣がんシグナル伝達	CCND1, FZD8, KRAS, LEF1, PIK3R1, PIK3R3, WNT5A, WNT9A
凝固系	PLAU, PLAUR, SERPINE1
ノルアドレナリン及びアドレナリンの分解	ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX
ナチュラルキラー細胞シグナル伝達	INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SYNJ2
1D-ミオ-イノシトール六リン酸合成 II(哺乳動物)	INPPL1, SYNJ2
D-ミオ-イノシトール(1,3,4)-三リン酸合成	INPPL1, SYNJ2
FAT10 シグナル伝達経路	SQSTM1, UBE2Z
インターフェロンシグナル伝達	IRF1, MED14, PSMB8
ヘム分解	HMOX1
メラトニン分解 II	SMOX
N-アセチルグルコサミン分解 II	GNPDA1
スペルミン及びスペルミジン分解 I	SMOX
BTG ファミリーのタンパク質による細胞周期調節	BTG2, CCND1, CDK2
アペリンの筋肉におけるシグナル伝達経路	APLN, PRKAA2
DNA 損傷応答における BRCA1 の役割	ACTB, CDKN1A, CHEK1, MDC1, RFC3
T リンパ球における Nur77 シグナル伝達	CASP9, HLA-DMA, MAP3K3, PPP3R1
CDP-ジアシルグリセロール合成 I	AGPAT1, CDS1
脂肪酸 α -酸化	ALDH1A3, ALDH9A1
April に媒介されるシグナル伝達	FOS, MAPK13, MAPK8

10

20

30

40

50

マトリックスメタロプロテアーゼの阻害	MMP1, SDC1, TFPI2
葉酸ポリグルタミル化	SHMT2
dTMP de novo 生合成	SHMT2
味覚経路	ADCY1, ADCY9, CACNG6, GNB1, P2RX5, PDE3A, PDE4D, PDE9A
B 細胞活性化因子シグナル伝達	FOS, MAPK13, MAPK8
宿主細胞からのウイルス排出のメカニズム	ACTB, LMNB2, PRKCH
シルデナフィル(バイアグラ)の細胞効果	ACTB, ADCY1, ADCY9, CACNG6, PDE3A, PDE4D, PLCD3
エンドサイトーシス経路によるウイルス侵入	ACTB, AP2M1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
ホスファチジルグリセロール生合成 II(非色素体の)	AGPAT1, CDS1
結腸がんにおけるポリアミン調節	KRAS, MAX
ピリミジンデオキシリボヌクレオチド de novo 生合成	AK8, NME5
ピリミジンリボヌクレオチド相互変換	AK8, NME5, NUDT15
tRNA スプライシング	PDE3A, PDE4D, PDE9A
マクロファージにおける IL-12 のシグナル伝達及び産生	FOS, IRF1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸代謝のスーパーパスウェイ	INPPL1, SYNJ2
アデニン及びアデノシンのサルベージ III	HPRT1
UDP-N-アセチル-D-グルコサミン生合成 II	GFPT1
尿素回路	CPS1
肝臓の胆汁うっ滞	ADCY1, ADCY9, CXCL8, IL1RAP, IL1RL1, LIF, MAPK8, PRKCH, TNFRSF1B
ピリミジンリボヌクレオチド de novo 生合成	AK8, NME5, NUDT15
カルシウムに誘導される T リンパ球のアポトーシス	HLA-DMA, ORAI1, PPP3R1, PRKCH
IL-22 シグナル伝達	MAPK13, MAPK8
TCA サイクル II(真核生物)	IDH3A, MDH1B
アレルギー性炎症性気道疾患における IL-17F の役割	CXCL1, CXCL5, CXCL8
iNOS シグナル伝達	FOS, IRF1, MAPK13
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸生合成	PIP4K2C, PLCD3
アスパラギン酸分解 II	MDH1B
セリン及びグリシン生合成 I のスーパーパスウェイ	SHMT2
γc サイトカインシグナル伝達における JAK1 及び JAK3 の役割	IL4R, KRAS, PIK3R1, PIK3R3
T 細胞シグナル伝達における TOB の抗増殖性役割	CCNA2, CDK2
糖新生 I	ENO4, MDH1B
NAD サルベージ経路 II	NT5E, PXYLP1
エフリン A シグナル伝達	PIK3R1, PIK3R3, PTK2

10

20

30

40

50

細胞周期:G2/M DNA 損傷チェックポイント調節	CDKN1A, CHEK1, YWHAZ
ヒスチジン分解 III	AMDHD1
ピリミジンデオキシリボヌクレオチドのサルベージ経路	TK2
IL-15 産生	FGFR2, IRF1, PDGFRB, PTK2, PTK7, ROR1
膀胱がんシグナル伝達	CCND1, CDKN1A, CXCL8, KRAS, MMP1
アミロイドプロセッシング	APH1B, MAPK13, PSEN1
コレステロール生合成のスーパーパスウェイ	DHCR24
Toll 様受容体シグナル伝達	FOS, IL1RL1, MAPK13, MAPK8
葉酸変換 I	SHMT2
ロイシン分解 I	BCAT2
UDP-N-アセチル-D-グルコサミン生合成 II	GNPDA1
ファゴソーム形成	PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH, RHOB, RHOV
腫瘍抑制における p14/p19ARF の役割	PIK3R1, PIK3R3
ソニックヘッジホッグシグナル伝達	GLI2, GRK2
解糖 I	ENO4
CD1 による脂質抗原提示	AP2M1
インフルエンザの発病における Wnt/GSK-3 β シグナル伝達の役割	FZD8, LEF1, WNT5A, WNT9A
ニューロンにおけるリーリンシグナル伝達	CRKL, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
小胞体ストレス応答	MAPK8, SREBF2
ドリチル-ジホスホオリゴ糖生合成	DPM3
グリシンベタイン分解	SHMT2
生体異物代謝シグナル伝達	ALDH1A3, ALDH9A1, CAMK2B, HMOX1, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SMOX
T リンパ球における 4-1BB シグナル伝達	MAPK13, MAPK8
胚性幹細胞における転写調節ネットワーク	HIST1H4H, SET
IL-17A 及び IL-17F による腸上皮細胞におけるサイトカイン産生の差次的調節	CXCL1
光伝達経路	GNB1, OPN3
ミトコンドリア機能不全	APH1B, ATP5PB, CASP9, CPT1C, MAPK8, PSEN1
プリンヌクレオチド de novo 生合成 II	PPAT
セルトリ細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	ACTB, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, TGFB3, TUBB, TUBG1
薬物排出によるがん薬物耐性	KRAS, PIK3R1, PIK3R3
標的細胞の細胞傷害性 T リンパ球に媒介されるアポトーシス	CASP7, CASP9
DNA のメチル化及び転写抑制シグナル伝達	HIST1H4H, MTA2
IL-9 シグナル伝達	PIK3R1, PIK3R3
レチノエート生合成 I	AKR1C3, ALDH1A3
ホルモン様サイトカインシグナル伝達における JAK2 の役割	SH2B2, SH2B3

10

20

30

40

50

アンドロゲンシグナル伝達	CACNG6, CCND1, GNA15, GNAI3, GNB1, PRKCH
MSP-RON シグナル伝達経路	ACTB, PIK3R1, PIK3R3
原発性免疫不全シグナル伝達	RFX5, UNG
TWEAK シグナル伝達	CASP7, CASP9
グアノシヌクレオチド分解 III	NT5E
インフルエンザの発病における MAPK シグナル伝達の役割	KRAS, MAPK13, MAPK8
VDR/RXR 活性化	CDKN1A, IL1RL1, PRKCH
多能性幹細胞からの造血	CXCL8, LIF
グランザイム A シグナル伝達	SET
視覚サイクル	AKR1C3
CNTF シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PIK3R3
HIV1 によるアポトーシスの誘導	CASP9, MAPK8, TNFRSF1B
ホスホリパーゼ	HMOX1, PLCD3, PLD1
脂肪生成経路	FGFR2, FGFR1, FZD8, TBL1XR1, WNT5A
コレステロール生合成 I	DHCR24
コレステロール生合成 II(24,25-ジヒドロラノステロールによる)	DHCR24
コレステロール生合成 III(デスモステロールによる)	DHCR24
NAD リン酸化及び脱リン酸化	PXYLP1
尿酸生合成/イノシン 5'-リン酸分解	NT5E
ニューロンにおける nNOS シグナル伝達	PPP3R1, PRKCH
DNA 損傷に誘導される 14-3-3 σ シグナル伝達	CDK2
補体系	C1QBP, C5
密着接合シグナル伝達	ACTB, FOS, HSF1, NSF, NUDT21, PARD6A, TNFRSF1B
活性化及びアネルギー性 T リンパ球における IL-2 発現の調節	FOS, KRAS, MAPK8, PPP3R1
FAT10 がんシグナル伝達経路	TGFBR3, TNFRSF1B
IL-17A 及び IL-17F によるマクロファージ及びヘルパー T 細胞におけるサイトカイン産生の差別的調節	CXCL1
メチルグリオキサール分解 III	AKR1C3
プリンヌクレオチド分解 II(好気性)	NT5E
バリン分解 I	BCAT2
IL-23 シグナル伝達経路	PIK3R1, PIK3R3
ステアレート生合成 I(動物)	DHCR24, FASN
アンドロゲン生合成	AKR1C3
イソロイシン分解 I	BCAT2
フェニルアラニン分解 IV(哺乳動物、側鎖による)	SMOX
抗原提示経路	HLA-DMA, PSMB8
tRNA 荷電	FARSA, LARS2

10

20

30

40

50

ミトコンドリア L-カルニチンシャトル経路	CPT1C
RAN シグナル伝達	TNPO1
アデノシンヌクレオチド分解 II	NT5E
ヒスチジン分解 VI	AMDHD1
シトルリン代謝のスーパーパスウェイ	CPS1
セロトニン分解	ALDH1A3, ALDH9A1, SMOX
インターフェロン誘導及び抗ウイルス応答における PKR の役割	CASP9, IRF1
自然免疫の MIF 調節	FOS, MAPK8
真核生物におけるミスマッチ修復	RFC3
ファゴソーム成熟	ATP6V0A2, ATP6V1B2, NSF, RAB5B, TUBB, TUBG1
サイトゾルパターン認識受容体による IRF の活性化	MAPK8
同種移植片拒絶シグナル伝達	HLA-DMA
関節リウマチにおける変更された T 細胞及び B 細胞のシグナル伝達	HLA-DMA
RNA ポリメラーゼ II 複合体のアセンブリー	TAF4B
アテローム性動脈硬化シグナル伝達	COL5A3, CXCL8, ICAM1, MMP1
自己免疫甲状腺疾患シグナル伝達	HLA-DMA
オートファジー	SQSTM1
B 細胞発生	HLA-DMA
BAG2 シグナル伝達経路	CDKN1A
細胞傷害性 T リンパ球における CTLA4 シグナル伝達	AP2M1, PIK3R1, PIK3R3
カルシウムシグナル伝達	CACNG6, CAMK2B, PPP3R1
カベオラに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ACTB, RAB5B
概日リズムシグナル伝達	BHLHE40
自然免疫応答細胞と獲得免疫応答細胞の間の伝達	CXCL8
樹状細胞とナチュラルキラー細胞の間のクロストーク	ACTB, CAMK2B, TNFRSF1B
デルマタン硫酸生合成	CHST14
デルマタン硫酸生合成(後期)	CHST14
エイコサノイドシグナル伝達	AKR1C3, PTGER2
エストロゲン生合成	AKR1C3
エストロゲン受容体シグナル伝達	KRAS, MED14, MED21, TAF4B
FXR/RXR 活性化	FASN, MAPK8, SDC1
脂肪酸 β -酸化 I	SCP2
Tubby により媒介される G タンパク質シグナル伝達	GNB1
グルタミン酸受容体シグナル伝達	GNB1
移植片対宿主病シグナル伝達	HLA-DMA
心血管系における低酸素症シグナル伝達	UBE2L6, UBE2Z
内因性プロトロンビン活性化経路	COL5A3

10

20

30

40

50

ネトリンシグナル伝達	CACNG6, PPP3R1
心血管系における一酸化窒素シグナル伝達	PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
OX40 シグナル伝達経路	HLA-DMA, MAPK8
酸化的リン酸化	ATP5PB
PFKFB4 シグナル伝達経路	HK2
タンパク質ユビキチン化経路	CBL, DNAJB5, HSPA13, HSPB8, PSMB8, UBE2L6, UBE2Z, USP39, USP49
レチノイン酸に媒介されるアポトーシスシグナル伝達	CASP9, IRF1
レチノール合成	AKR1C3
免疫細胞間の伝達を媒介する際のサイトカインの役割	CXCL8
インフルエンザの発病における高サイトカイン血症/高ケモカイン血症 (hyperchemokinememia)の役割	CXCL8
抗ウイルス自然免疫における RIG1 様受容体の役割	TRIM25
SPINK1 膵臓がん経路	F2RL1
メラトニン分解のスーパーパスウェイ	SMOX
全身性エリテマトーデスシグナル伝達	C5, CBL, FOS, IL6R, KRAS, LSM14B, PIK3R1, PIK3R3
Th17 活性化経路	IL6R, PTGER2
トリアシルグリセロール合成	AGPAT1
骨格筋細胞における nNOS シグナル伝達	CACNG6

10

20

30

40

50

【 0 2 5 4 】

【表 1 4】

表 14-H460 肺がんで下方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
HGF シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDKN1A, CRKL, ELF4, ELK3, ETS1, ETS2, FOS, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, PXN
CXCR4 シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, EGR1, ELMO2, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, PXN, RHOB, RHOV
スフィンゴシン-1-リン酸シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CASP2, CASP7, CASP9, GNAI3, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PTK2, RHOB, RHOV, SMPD1
エンドセリン-1 シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CASP2, CASP7, CASP9, FOS, GNA15, GNAI3, HMOX1, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PLD1, PRKCH, PTGER2
GNRH シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CACNG6, CAMK2B, EGR1, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PAK4, PRKCH, PTK2, PXN
Rac シグナル伝達	ABI2, ARPC2, ARPC4, ARPC5, KRAS, MAPK8, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLD1, PTK2
IL-8 シグナル伝達	CCND1, CXCL1, CXCL8, FOS, GNAI3, GNB1, HMOX1, ICAM1, KRAS, LSP1, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PRKCH, PTK2, RHOB, RHOV
結腸直腸がん転移シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, APPL1, CASP9, CCND1, FOS, FZD8, GNB1, GRK2, IL6R, KRAS, LEF1, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PTGER2, RHOB, RHOV, WNT5A, WNT9A
Notch シグナル伝達	APH1B, JAG1, JAG2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PSEN1
Th2 経路	APH1B, HLA-DMA, ICAM1, IL1RL1, IL4R, JAG1, JAG2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1, TGFBR3
Rho ファミリーの GTP アーゼによるシグナル伝達	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CDC42EP2, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, MAPK8, PAK4, PARD6A, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLD1, PTK2, RHOB, RHOV, STMN1
マクロファージ及び単球における Fc γ 受容体に媒介されるファゴサイトーシス	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CBL, HMOX1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PRKCH, PXN
心臓肥大シグナル伝達(増強された)	ADCY1, ADCY9, CAMK2B, CXCL8, FGFR2, FGFR1, FZD8, GNA15, GNAI3, GNB1, IL1RL1, IL4R, IL6R, KRAS, LIF, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, PTK2, TGFBR3, TNFRSF1B, WNT5A, WNT9A
多形神経膠芽腫シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, FZD8, KRAS, LEF1, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, RHOB, RHOV, WNT5A, WNT9A
アペリンの内皮シグナル伝達経路	ADCY1, ADCY9, APLN, FOS, GNAI3, ICAM1, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PRKCH

10

20

30

40

50

B 細胞受容体シグナル伝達	CAMK2B, EGR1, ETS1, INPPL1, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PAG1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PTK2, RASSF5, SYNJ2
エフリン B シグナル伝達	CBL, EFNB1, EFNB2, GNA15, GNAI3, GNB1, KALRN, PTK2, PXN
レニン-アンギオテンシンシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTGER2, PTK2
トロンピンシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CAMK2B, GATA2, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH, PTK2, RHOB, RHOV
Th1 経路	APH1B, HLA-DMA, ICAM1, IL18R1, IL6R, IRF1, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, PIK3R1, PIK3R3, PSEN1
胃細胞における IL-17A シグナル伝達	CXCL1, CXCL8, FOS, MAPK13, MAPK8
IL-6 シグナル伝達	CXCL8, FOS, IL1RAP, IL1RL1, IL6R, KRAS, MAPK13, MAPK8, MCL1, PIK3R1, PIK3R3, TNFRSF1B
神経腫シグナル伝達	CAMK2B, CCND1, CDK6, CDKN1A, IDH1, IDH2, KRAS, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
イノシトールリン酸化合物のスーパーパスウェイ	DUSP5, HACD2, INPPL1, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLCD3, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3, SYNJ2
14-3-3-媒介性シグナル伝達	CBL, FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH, TP73, TUBB, TUBG1, YWHAZ
Tec キナーゼシグナル伝達	ACTB, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, RHOB, RHOV, TNFRSF21
ATM シグナル伝達	CBX1, CDK2, CDKN1A, CHEK1, HP1BP3, MAPK13, MAPK8, MDC1, RNF168, TP73
ピリミジンリボヌクレオチドのサルベージ経路	AK8, CDK2, CDK6, FAM20B, GRK5, MAPK8, NME5, PRKAA2, PRKCH, UPP1
HMGB1 シグナル伝達	CXCL8, FOS, HMGB1, ICAM1, KRAS, LIF, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, RHOB, RHOV, SERPINE1, TNFRSF1B
STAT3 経路	BMP6, CDKN1A, FGFR2, IL18R1, IL1RL1, IL4R, IL6R, KRAS, MAPK13, MAPK8, PDGFRB, TGFB3
PDGF シグナル伝達	CRKL, FOS, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2
小細胞肺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK2, CDK6, MAX, PIK3R1, PIK3R3, PTK2
IGF-1 シグナル伝達	CASP9, FOS, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, YWHAZ
酸化的エタノール分解 III	ACSS2, ACSS3, ALDH1A3, ALDH9A1
インテグリンシグナル伝達	ACTB, ARF3, ARHGAP26, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CRKL, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, RHOB, RHOV

10

20

30

40

50

急性期応答シグナル伝達	C5, FOS, HMOX1, IL1RAP, IL6R, KRAS, MAPK13, MAPK8, OSMR, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SERPINE1, TNFRSF1B
非小細胞肺癌シグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK6, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, RASSF5
エフリン受容体シグナル伝達	ARPC2, ARPC4, ARPC5, CRKL, EFNB1, EFNB2, GNA15, GNAI3, GNB1, KALRN, KRAS, PAK4, PTK2, PXN
IL-1 シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, IL1RAP, MAPK13, MAPK8
アリール炭化水素受容体シグナル伝達	ALDH1A3, ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A, CHEK1, FOS, MAPK8, TGM2, TP73
神経膠腫侵襲性シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLA1, PLAUR, PTK2, RHOB, RHOV
テロメラーゼシグナル伝達	CDKN1A, ELF4, ELK3, ETS1, ETS2, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, TERT
子宮内膜がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, KRAS, LEF1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
3-ホスホイノシチド生合成	DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3
神経筋接合部におけるアグリン相互作用	ACTB, GABPA, GABPB1, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, PXN
p70S6K シグナル伝達	F2RL1, GNAI3, IL4R, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PLD1, PRKCH, YWHAZ
ErbB シグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
IL-7 シグナル伝達経路	CCND1, CDK2, MAPK13, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2
ニューレグリンシグナル伝達	CRKL, ERBIN, ERFF1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PSEN1
UVA に誘導される MAPK シグナル伝達	CASP9, FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, SMPD1
p53 シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDKN1A, CHEK1, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PMAIP1, TP73
内在性カンナビノイドを生じるニューロンの経路	ADCY1, ADCY9, CCND1, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
気道細胞における IL-17A シグナル伝達	CXCL1, CXCL3, CXCL5, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
ピリドキサル 5'-リン酸サルベージ経路	CDK2, CDK6, FAM20B, GRK5, MAPK8, PRKAA2, PRKCH
TNFR1 シグナル伝達	CASP2, CASP7, CASP9, FOS, MAPK8, PAK4
エタノール分解 IV	ACSS2, ACSS3, ALDH1A3, ALDH9A1
好中球における fMLP シグナル伝達	ARPC2, ARPC4, ARPC5, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PRKCH
骨関節炎経路	CASP2, CASP7, CASP9, CXCL8, FZD8, GLI2, HMGB1, IL1RAP, IL1RL1, JAG1, LEF1, MMP1, NOTCH1, PRKAA2, TNFRSF1B
カルパインプロテアーゼによる細胞力学の調節	CCNA2, CCND1, CDK2, CDK6, KRAS, PTK2, PXN

10

20

30

40

50

3-ホスホイノシチド分解	DUSP5, HACD2, INPPL1, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3, SYNJ2
UVC に誘導される MAPK シグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PRKCH, SMPD1
心臓肥大における NFAT の役割	ADCY1, ADCY9, CACNG6, CAMK2B, GNAI3, GNB1, KRAS, LIF, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH
D-ミオ-イノシトール-5-リン酸代謝	DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PIP4K2C, PLCD3, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3
ヘルパーT 細胞における CD28 シグナル伝達	ARPC2, ARPC4, ARPC5, FOS, HLA-DMA, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1
ErbB4 シグナル伝達	APH1B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PSEN1
上皮接着接合のリモデリング	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, RAB5B, TUBB, TUBG1
UVB に誘導される MAPK シグナル伝達	FOS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
マウス胚性幹細胞の多能性	FZD8, ID1, ID3, KRAS, LEF1, LIF, MAPK13, PIK3R1, PIK3R3
心臓肥大シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GNA15, GNAI3, GNB1, IL6R, KRAS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PPP3R1, RHOB, RHOV
GM-CSF シグナル伝達	CAMK2B, CCND1, ETS1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1
アペリンの肝臓におけるシグナル伝達経路	APLN, COL5A3, MAPK8, PDGFRB
エストロゲンに媒介される S 期開始	CCNA2, CCND1, CDK2, CDKN1A
破骨細胞における RANK シグナル伝達	CBL, FOS, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1
内在性カンナビノイドの神経シナプス経路	ADCY1, ADCY9, CACNG6, GNA15, GNAI3, GNB1, MAPK13, MAPK8, PLCD3, PPP3R1
P2Y プリン受容体(purigenic receptor)シグナル伝達経路	ADCY1, ADCY9, FOS, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH
パキシリンシグナル伝達	ACTB, KRAS, MAPK13, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN
レラキシシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PIK3R1, PIK3R3
Rho によるアクチンベースの運動性の調節	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, PAK4, PIP4K2C, RHOB, RHOV
NRF2 に媒介される酸化ストレス応答	ACTB, DNAJB5, FOS, FOSL1, HMOX1, HSPB8, KRAS, MAFF, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SQSTM1
PI3K/AKT シグナル伝達	CCND1, CDKN1A, INPPL1, KRAS, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2, YWHAZ
ERK/MAPK シグナル伝達	CRKL, ELF4, ELK3, ETS1, ETS2, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, YWHAZ
アペリンの膵臓におけるシグナル伝達経路	APLN, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2
PAK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PAK4, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN
ケモカインシグナル伝達	CAMK2B, FOS, GNAI3, KRAS, MAPK13, MAPK8, PTK2

10

20

30

40

50

IL-3 シグナル伝達	CRKL, FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PRKCH
Fc イプシロン RI シグナル伝達	INPPL1, KRAS, MAPK13, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, SYNJ2
アペリンの脂肪細胞におけるシグナル伝達経路	ADCY1, ADCY9, APLN, GNAI3, MAPK13, MAPK8, PRKAA2
白血球血管外漏出シグナル伝達	ACTB, CRKL, GNAI3, ICAM1, MAPK13, MAPK8, MMP1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2, PXN, RASSF5
アペリンの心筋細胞におけるシグナル伝達経路	APLN, GNAI3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH
プロラクチンシグナル伝達	FOS, IRF1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
エタノール分解 II	ACSS2, ACSS3, ALDH1A3, ALDH9A1
LPS に刺激される MAPK シグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
D-ミオ-イノシトール(1,4,5,6)-テトラキスリン酸生成	DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3
D-ミオ-イノシトール(3,4,5,6)-テトラキスリン酸生成	DUSP5, HACD2, NUDT15, NUDT3, NUDT4, PPP4R1, PPTC7, PXYLP1, SET, SSH3
SAPK/JNK シグナル伝達	CRKL, GNB1, KRAS, MAP3K3, MAP4K5, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
CD40 シグナル伝達	FOS, ICAM1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
FGF シグナル伝達	CRKL, FGFR2, FGFR1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
RhoA シグナル伝達	ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CDC42EP2, PIP4K2C, PLD1, PLXNA1, PTK2
オピオイドシグナル伝達経路	ADCY1, ADCY9, AP2M1, CACNG6, CAMK2B, FOS, FOSB, GNAI3, GNB1, GRK2, GRK5, KRAS, OGFR, PPP3R1, PRKCH
好酸球における CCR3 シグナル伝達	CCL26, GNAI3, GNB1, KRAS, MAPK13, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
黒色腫シグナル伝達	CCND1, CDKN1A, KRAS, PIK3R1, PIK3R3
mTOR シグナル伝達	EIF4B, HMOX1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PLD1, PRKAA2, PRKCH, RHOB, RHOV, RPS17, RPS21
セラミドシグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, SMPD1, TNFRSF1B
急性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, IDH1, IDH2, KRAS, LEF1, PIK3R1, PIK3R3
ILK シグナル伝達	ACTB, CCND1, FOS, LEF1, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, RHOB, RHOV
細胞死受容体シグナル伝達	ACTB, CASP2, CASP7, CASP9, MAPK8, TNFRSF1B, TNFRSF21
ARP-WASP 複合体によるアクチン核形成	ARPC2, ARPC4, ARPC5, KRAS, RHOB, RHOV
ERK5 シグナル伝達	FOS, FOSL1, KRAS, LIF, MAP3K3, YWHAZ
リンフォトキシン β 受容体シグナル伝達	CASP9, CXCL1, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
ハンチントン病シグナル伝達	ATP5PB, CASP2, CASP7, CASP9, GNA15, GNB1, HIP1, MAPK8, NSF, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, TGM2

10

20

30

40

50

基底細胞癌シグナル伝達	BMP6, FZD8, GLI2, LEF1, WNT5A, WNT9A
プロテインキナーゼ A シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, AKAP12, AKAP6, CAMK2B, DUSP18, DUSP5, GNAI3, GNB1, HHAT, LEF1, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PLCD3, PPP3R1, PRKCH, PTK2, PTPRA, PXN, YWHAZ
アクチン細胞骨格シグナル伝達	ABI2, ACTB, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CRKL, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN, SSH3
アドレノメデュリンシグナル伝達経路	ADCY1, ADCY9, FOS, GNA15, KRAS, MAPK13, MAPK8, MAX, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PTK2
EGF シグナル伝達	FOS, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
エストロゲン依存性乳がんシグナル伝達	CCND1, FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, TERT
マクロファージにおける CCR5 シグナル伝達	CACNG6, FOS, GNAI3, GNB1, MAPK13, MAPK8, PRKCH
T リンパ球における PKC θ シグナル伝達	CACNG6, CAMK2B, FOS, HLA-DMA, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1
シナプス形成シグナル伝達経路	ADCY1, ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC4, ARPC5, CAMK2B, CRKL, EFNB1, EFNB2, KALRN, KRAS, NSF, PIK3R1, PIK3R3, RAB5B, THBS4
B リンパ球における Fc γ RIIB シグナル伝達	CACNG6, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
上皮細胞におけるアルドステロンシグナル伝達	DNAJB5, HSPA13, HSPB8, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PIP4K2C, PLCD3, PRKCH
ニューロトロフィン/TRK シグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
B リンパ球における PI3K シグナル伝達	CAMK2B, CBL, FOS, IL4R, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, PPP3R1
cAMP に媒介されるシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, AKAP12, AKAP6, CAMK2B, GNAI3, GRK2, PDE3A, PDE4D, PDE9A, PPP3R1, PTGER2, RGS2
心臓 β -アドレナリンシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, AKAP12, AKAP6, GNB1, GRK2, PDE3A, PDE4D, PDE9A
インスリン受容体シグナル伝達	CBL, CRKL, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SYNJ2
コレシストキニン/ガストリンに媒介されるシグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK8, PRKCH, PTK2, PXN, RHOB, RHOV
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における NANOG の役割	BMP6, FZD8, KRAS, LIF, PIK3R1, PIK3R3, WNT5A, WNT9A
アポトーシスシグナル伝達	CASP2, CASP7, CASP9, KRAS, MAPK8, MCL1, TNFRSF1B
オンコスタチン M シグナル伝達	KRAS, MMP1, OSMR, PLA1
ニューロンにおける CREB シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CACNG6, CAMK2B, GNA15, GNAI3, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH
PCP 経路	EFNB1, FZD8, MAPK8, WNT5A, WNT9A
II 型真性糖尿病シグナル伝達	CACNG6, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PRKCH, SMPD1, TNFRSF1B
IL-2 シグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
G ベータガンマシグナル伝達	ADCY1, CACNG6, GNA15, GNB1, KRAS, PDPK1, PRKCH

10

20

30

40

50

腎細胞癌シグナル伝達	ETS1, FOS, KRAS, PAK4, PIK3R1, PIK3R3
マクロファージにおける一酸化窒素及び活性酸素種の産生	FOS, IRF1, MAP3K3, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, RHOB, RHOV, TNFRSF1B
コルチコトロピン放出ホルモンシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, ARPC5, CACNG6, FOS, GLI2, GNAI3, MAPK13, PRKCH
SUMO 化経路	ETS1, FOS, MAPK8, RFC3, RHOB, RHOV, SENP1
cdc42 シグナル伝達	ARPC2, ARPC4, ARPC5, CDC42EP2, FOS, HLA-DMA, MAPK13, MAPK8, PAK4, PARD6A
トロンボポエチンシグナル伝達	FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
造血前駆細胞における FLT3 シグナル伝達	CBL, KRAS, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
ErbB2-ErbB3 シグナル伝達	CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3
Wnt/ β -カテニンシグナル伝達	APPL1, CCND1, FZD8, LEF1, SOX18, SOX6, SOX7, TGFB3, WNT5A, WNT9A
CDK5 シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, EGR1, FOSB, KRAS, MAPK13, MAPK8
サーチュニンシグナル伝達経路	ABCA1, ACSS2, ATP5PB, CPS1, CPT1C, CXCL8, GABPA, GABPB1, HSF1, IDH2, LDHD, PRKAA2, TOMM20, TOMM34, TP73
I 型真性糖尿病シグナル伝達	CASP9, HLA-DMA, IL1RAP, IRF1, MAPK13, MAPK8, TNFRSF1B
腸内分泌細胞における GPCR に媒介される栄養感知	ADCY1, ADCY9, CACNG6, GNA15, GNAI3, PLCD3, PRKCH
免疫応答の調節における NFAT の役割	FOS, GNA15, GNAI3, GNB1, HLA-DMA, KRAS, ORAI1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1
成長ホルモンシグナル伝達	FOS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
神経炎症シグナル伝達経路	APH1B, CXCL8, FOS, HLA-DMA, HMGB1, HMOX1, ICAM1, IL6R, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1, PSEN1, TGFB3
NGF シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, SMPD1
eNOS シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, CASP9, CCNA2, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKAA2, PRKCH
リンパ球における CD27 シグナル伝達	CASP9, FOS, MAP3K3, MAPK8
メラニン形成細胞の発生及び色素形成のシグナル伝達	ADCY1, ADCY9, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, SH2B2
GP6 シグナル伝達経路	COL5A2, COL5A3, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTK2
筋萎縮性側索硬化症シグナル伝達	CASP7, CASP9, NEFH, PIK3R1, PIK3R3, RAB5B
GDNF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	FOS, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3
ソマトスタチン受容体 2 の抗増殖性役割	CDKN1A, GNB1, KRAS, PIK3R1, PIK3R3
VEGF シグナル伝達	ACTB, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN
脊髄後角ニューロンにおける神経障害性疼痛シグナル伝達	CAMK2B, FOS, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, PRKCH
サイクリン及び細胞周期の調節	CCNA2, CCND1, CDK2, CDK6, CDKN1A
JAK/Stat シグナル伝達	CDKN1A, FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3
PEDF シグナル伝達	CASP7, KRAS, MAPK13, PIK3R1, PIK3R3

10

20

30

40

50

シナプス長期増強	ADCY1, CAMK2B, GNA15, KRAS, PLCD3, PPP3R1, PRKCH
Wnt/Ca+経路	FZD8, PLCD3, ROR1, WNT5A
Gα12/13 シグナル伝達	F2RL1, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PTK2, PXN
細菌及びウイルスの認識におけるパターン認識受容体の役割	C5, CXCL8, LIF, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH, PTX3
VEGF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	FOS, KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
NF-κB シグナル伝達	FGFR2, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, PIK3R3, TGFB3, TNFRSF1B
ホスホリパーゼC シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GNB1, HMOX1, KRAS, PLCD3, PLD1, PPP3R1, PRKCH, RHOB, RHOV, TGM2
樹状細胞成熟	COL5A3, HLA-DMA, ICAM1, MAPK13, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, PLCD3, TNFRSF1B
ヘルパーT細胞における iCOS-iCOSL シグナル伝達	CAMK2B, HLA-DMA, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, PPP3R1
SPINK1 の一般的がん経路	IL6R, KRAS, PIK3R1, PIK3R3
メラトニンシグナル伝達	CAMK2B, GNAI3, PLCD3, PRKCH
TGF-β シグナル伝達	FOS, KRAS, MAPK13, MAPK8, SERPINE1
TREM1 シグナル伝達	CXCL3, CXCL8, ICAM1, IL1RL1
T細胞疲弊シグナル伝達経路	FOS, HLA-DMA, IL6R, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PIK3R3, TGFB3
マクロフィージサイトーシスシグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
NER 経路	COPS3, DDB1, HIST1H4H, POLE3, RFC3
eIF4 及び p70S6K シグナル伝達の調節	KRAS, MAPK13, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, RPS17, RPS21
Gαs シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GNB1, PTGER2, RGS2
ウイルスによる NF-κB 活性化	KRAS, PIK3R1, PIK3R3, PRKCH
BMP シグナル伝達経路	BMP6, KRAS, MAPK13, MAPK8
精子運動能	FGFR2, PDE4D, PDGFRB, PLCD3, PRKCH, PTK2, PTK7, ROR1
cAMP シグナル伝達におけるドーパミン-DARPP32 フィードバック	ADCY1, ADCY9, GNAI3, PLCD3, PPP3R1, PRKCH
RXR 機能の LPS/IL-1 に媒介される阻害	ABCA1, ALDH1A3, ALDH9A1, CPT1C, IL1RAP, IL1RL1, MAPK8, SMOX, TNFRSF1B
EIF2 シグナル伝達	ACTB, CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PIK3R3, RPS17, RPS21, TRIB3
p38 MAPK シグナル伝達	IL1RAP, IL1RL1, MAPK13, MAX, TNFRSF1B
Gαi シグナル伝達	ADCY1, ADCY9, GNAI3, GNB1, KRAS
シナプス長期抑制	CACNG6, GNA15, GNAI3, KRAS, PLCD3, PRKCH

10

20

30

40

50

【 0 2 5 5 】

【表 15】

表 15-HEP3B 肝臓がんで上方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
PTEN シグナル伝達	BCAR1, CBL, CCND1, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAGI3, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, RRAS, SOS2, TGFB2, TGFB3
PPAR α /RXR α 活性化	ABCA1, ADCY9, CREBBP, CYP2C8, EP300, KRAS, MAPK8, NOTUM, PLCD3, PPARGC1A, PRKAA2, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFB3, TGFB3
SUMO 化経路	CREBBP, EP300, ETS1, MAPK8, MDM2, MYB, RHOH, RND3, RNF4, SENP5
RhoGDI シグナル伝達	ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CREBBP, DLC1, EP300, GNAI3, PAK4, PIP4K2C, PIP5K1A, RHOH, RND3
内在性カンナビノイドによるがん阻害経路	ADCY9, CASP2, CASP7, CCND1, CREBBP, GNAI3, LEF1, PIK3R1, PRKAA2, PTK2, SMPD1
アペリン心臓線維芽細胞シグナル伝達経路	CCN2, PRKAA2, SERPINE1, TGFB2
HIPPO シグナル伝達	AJUBA, DLG1, FAT4, SMAD3, TEAD4, YAP1, YWHAZ
カルパインプロテアーゼによる細胞力学の調節	CCNA2, CCND1, CDK6, KRAS, PTK2, RRAS
細胞周期:G1/S チェックポイント調節	CCND1, CDK6, MAX, MDM2, SMAD3, TGFB2
L 細胞によって例証される腸内分泌シグナル伝達の GPCR に媒介される統合	ADCY9, GNAI3, NOTUM, PLCD3

10

20

【0256】

30

40

50

【表 16】

表 16-HEP3B 肝臓がんの異常経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
がんの分子メカニズム	ADCY9, ARHGEF12, CASP7, CBL, CCND1, CDK6, CREBBP, EP300, FZD5, GNAI3, HHAT, KRAS, LEF1, MAPK8, MAX, MDM2, NF1, NOTCH1, PAK4, PIK3R1, PSEN1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFR2
慢性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, CDK6, CRKL, KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFR2
生殖細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	ACTB, BCAR1, KRAS, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, TGFB2, TGFR2, TUBB4A
T細胞シグナル伝達における TOB の抗増殖性役割	CCNA2, SMAD3, TGFB2, TGFR2, TWSG1
グルココルチコイド受容体シグナル伝達	ACTB, CREBBP, DUSP1, EP300, KRAS, KRT17, KRT80, MAPK8, PBX1, PHF10, PIK3R1, PRKAA2, RRAS, SERPINE1, SMAD3, SMARCA2, SOS2, TAF4B, TGFB2, TGFR2, TSC22D3
前立腺がんシグナル伝達	CCND1, CREBBP, KRAS, LEF1, MDM2, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
RAR 活性化	ACTB, ADCY9, CREBBP, DUSP1, EP300, MAPK8, NR2F6, PDPK1, PHF10, PIK3R1, PPARGC1A, SMAD3, SMARCA2, TGFB2
上皮間葉転換経路の調節	ETS1, FZD5, KRAS, LEF1, LOX, NOTCH1, PDGFRB, PIK3R1, PSEN1, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFR2
FAK シグナル伝達	ACTB, BCAR1, KRAS, PAK4, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2
遺伝性乳がんシグナル伝達	ACTB, CCND1, CDK6, CREBBP, EP300, GADD45B, KRAS, PHF10, PIK3R1, RRAS, SMARCA2
アセテートのアセチル CoA への変換	ACSS2, ACSS3
上皮接着接合シグナル伝達	ACTB, ARPC2, ARPC5, KRAS, LEF1, NOTCH1, RRAS, TGFB2, TGFR2, TGFR3, TUBB4A
心血管系における低酸素症シグナル伝達	CREBBP, EDN1, EP300, MDM2, UBE2F, UBE2J1, UBE2L6
エリスロポエチンシグナル伝達	CBL, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2
p53 シグナル伝達	CCND1, EP300, GADD45B, MAPK8, MDM2, PIK3R1, TNFRSF10B, TP53INP1
軸索誘導シグナル伝達	ADAMTS1, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, CXCR4, EFNA4, EFNB1, EFNB2, EPHA2, FZD5, GLIS2, GNAI3, KRAS, NOTUM, NRP2, PAK4, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RRAS, SOS2, TUBB4A
乳がんにおける HER-2 シグナル伝達	CCND1, CDK6, KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS, SOS2

10

20

30

40

50

エフリン A シグナル伝達	BCAR1, EFNA4, EPHA2, PIK3R1, PTK2
Myc 媒介性アポトーシスシグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2, YWHAZ
IL-4 シグナル伝達	INPP5B, INPPL1, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2
セリン及びグリシン生合成 I のスーパーパスウェイ	PHGDH, SHMT2
活性化及びアレルギー性 T リンパ球における IL-2 発現の調節	KRAS, MAPK8, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFB2
酸化的エタノール分解 III	ACSS2, ACSS3, ALDH9A1
脊椎動物において心発生を促進する因子	CER1, FZD5, LEF1, NPPB, TGFB2, TGFB2, TGFB3
HIF1 α シグナル伝達	CREBBP, EDN1, EP300, KRAS, MAPK8, MDM2, PIK3R1, RRAS
エストロゲン受容体シグナル伝達	CREBBP, EP300, KRAS, MED21, PPARGC1A, RBFOX2, RRAS, SOS2, TAF4B
スフィンゴミエリン代謝	SGMS1, SMPD1
肥満におけるレプチンシグナル伝達	ADCY9, NOTUM, PDE3A, PIK3R1, PLCD3, SOCS3
チオ-モリブデン補因子生合成	MOCOS
エタノール分解 IV	ACSS2, ACSS3, ALDH9A1
ニューロンにおけるセマフォリンシグナル伝達	ARHGEF12, PAK4, PTK2, RHOH, RND3
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸生合成	PIP4K2C, PIP5K1A, PLCD3
IL-6 型サイトカインシグナル伝達における JAK ファミリーのキナーゼの役割	IL6R, MAPK8, SOCS3
T 細胞受容体シグナル伝達	CBL, KRAS, MAPK8, PAG1, PIK3R1, RRAS, SOS2
アペリンの肝臓におけるシグナル伝達経路	EDN1, MAPK8, PDGFRB
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における Oct4 の役割	IGF2BP1, NR2F6, NR6A1, SPP1
ヒト胚性幹細胞の多能性	FZD5, LEF1, PDGFRB, PDPK1, PIK3R1, SMAD3, TGFB2, TGFB2
鉄ホメオスタシスシグナル伝達経路	ATP6V1B2, GDF15, HFE, HJV, IL6R, PDGFRB, SMAD3, TWSG1
上皮接着接合のリモデリング	ACTB, ARPC2, ARPC5, RAB5B, TUBB4A
グリシン生合成 I	SHMT2
グアニン及びグアノシンのサルベージ I	HPRT1
L-システイン分解 III	MPST
甲状腺がんシグナル伝達	CCND1, KRAS, LEF1, RRAS
ナチュラルキラー細胞シグナル伝達	INPP5B, INPPL1, KRAS, PAK4, PIK3R1, RRAS, SOS2
Gap 接合シグナル伝達	ACTB, ADCY9, GNAI3, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2, TUBB4A
Th1 及び Th2 活性化経路	CXCR4, IL6R, IRF1, NOTCH1, PIK3R1, PSEN1, SOCS3, TGFB2, TGFB3
アポトーシスシグナル伝達	CASP2, CASP7, KRAS, MAPK8, MCL1, RRAS
リンフォトキシン β 受容体シグナル伝達	CREBBP, EP300, PDPK1, PIK3R1

10

20

30

40

50

ニューロンにおけるリーリングシグナル伝達	ARHGEF12, CDK5R1, CRKL, MAPK8, PIK3R1
L-カルニチン合成	ALDH9A1
メチルグリオキサル分解 I	GLO1
N-アセチルグルコサミン分解 I	GNPDA1
S-アデノシル-L-メチオニン合成	MAT1A
テトラヒドロピオプテリン合成 I	GCH1
テトラヒドロピオプテリン合成 II	GCH1
チオ硫酸不均化 III(ロダネーゼ)	MPST
チロシン合成 IV	PCBD1
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸分解	INPP5B, INPPL1
RAN シグナル伝達	KPNA2, KPNA5
薬物排出によるがん薬物耐性	KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS
シルデナフィル(バイアグラ)の細胞効果	ACTB, ADCY9, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D, PLCD3
1D-ミオ-イノシトール六リン酸合成 II(哺乳動物)	INPP5B, INPPL1
D-ミオ-イノシトール(1,3,4)-三リン酸合成	INPP5B, INPPL1
エンドサイトーシス経路によるウイルス侵入	ACTB, AP2M1, FLNC, KRAS, PIK3R1, RRAS
肺線維症/肝星細胞の活性化	CCN2, EDN1, IGFBP4, IL6R, PDGFRB, SERPINE1, SMAD3, TGFB2, TGFB2R2
アペリンの筋肉におけるシグナル伝達経路	PPARGC1A, PRKAA2
GADD45 シグナル伝達	CCND1, GADD45B
TR/RXR 活性化	EP300, MDM2, PIK3R1, PPARGC1A, TBL1XR1
G-タンパク質結合受容体シグナル伝達	ADCY9, CREBBP, DUSP1, GNAI3, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDPK1, PIK3R1, RGS2, RRAS, SOS2
グルタチオン酸化還元反応 II	GSR
N-アセチルグルコサミン分解 II	GNPDA1
フェニルアラニン分解 I(好気性)	PCBD1
CDP-ジアシルグリセロール合成 I	AGPAT1, CDS1
脂肪酸 α-酸化	ALDH9A1, BCO2
グランザイム A シグナル伝達	CREBBP, EP300
クラスリンに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ACTB, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CBL, CD2AP, MDM2, PIK3R1, RAB5B
セラミドシグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SMPD1
小胞体ストレス経路	CASP7, MAPK8
tRNA スプライシング	PDE3A, PDE4D, TSEN2
セロトニン受容体シグナル伝達	ADCY9, GCH1, PCBD1
ホスファチジルグリセロール合成 II(非色素体の)	AGPAT1, CDS1
結腸がんにおけるポリアミン調節	KRAS, MAX
葉酸ポリグルタミル化	SHMT2
セリン合成	PHGDH
dTMP de novo 合成	SHMT2

10

20

30

40

50

スタスミン 1 による乳がんの調節	ADCY9, ARHGEF12, GNAI3, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2, STMN1, TUBB4A
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸代謝のスーパーパスウェイ	INPP5B, INPPL1
アペリンの膵臓におけるシグナル伝達経路	MAPK8, PIK3R1, PRKAA2
ステアレート生合成 I(動物)	ACOT8, ACSL4, DHCR24
GABA 受容体シグナル伝達	ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, NSF, SLC6A12
γ c サイトカインシグナル伝達における JAK1 及び JAK3 の役割	KRAS, PIK3R1, RRAS, SOCS3
グルタチオン酸化還元反応 I	GPX2, GSR
IL-22 シグナル伝達	MAPK8, SOCS3
肝臓ナチュラルキラー細胞の殺腫瘍性機能	CASP7, M6PR
ATM シグナル伝達	CBX1, CREBBP, GADD45B, MAPK8, MDM2
アデニン及びアデノシンのサルベージ III	HPRT1
コンドロイチン及びデルマトンの生合成	CHSY1
UDP-N-アセチル-D-グルコサミン生合成 II	GFPT1
IL-15 シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PTK2, RRAS
細胞周期:G2/M DNA 損傷チェックポイント調節	EP300, MDM2, YWHAZ
エストロゲンに媒介される S 期開始	CCNA2, CCND1
NAD サルベージ経路 II	NT5E, PXYLP1
セルトリ細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	ACTB, BCAR1, DLG1, KRAS, MAPK8, RRAS, TGFBR3, TUBB4A
タンパク質ユビキチン化経路	CBL, CRYAA/CRYAA2, DNAJA1, HSPA13, HSPB8, MDM2, UBE2F, UBE2J1, UBE2L6, USP39, USP53
コレステロール生合成のスーパーパスウェイ	DHCR24, MVK
VDR/RXR 活性化	EP300, HR, SPP1, TGFB2
ピリミジンデオキシリボヌクレオチドのサルベージ経路	TK2
IL-17 シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS
関節リウマチにおけるマクロファージ、線維芽細胞及び内皮細胞の役割	CCND1, CREBBP, FRZB, FZD5, IL6R, KRAS, LEF1, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOCS3
腫瘍抑制における p14/p19ARF の役割	MDM2, PIK3R1
EGF シグナル伝達	MAPK8, PIK3R1, SOS2
PEDF シグナル伝達	CASP7, KRAS, PIK3R1, RRAS
葉酸変換 I	SHMT2
ロイシン分解 I	BCAT2
ホスファチジルエタノールアミン生合成 II	ETNK1
UDP-N-アセチル-D-ガラクトサミン生合成 II	GNPDA1
T リンパ球における 4-1BB シグナル伝達	MAPK8, TNFSF9
脂肪酸 β -酸化 I	ACSL4, SCP2
概日リズムシグナル伝達	CREBBP, GRIN2D
グリシンベタイン分解	SHMT2
DNA のメチル化及び転写抑制シグナル伝達	MECP2, MTA2
IL-9 シグナル伝達	PIK3R1, SOCS3

10

20

30

40

50

TSP1 による血管新生の阻害	MAPK8, TGFBR2
ノルアドレナリン及びアドレナリンの分解	ADH1A, ALDH9A1
ファゴソーム成熟	ATP6V1B2, M6PR, NCF2, NSF, RAB5B, TUBB4A
IL-15 産生	EPHA2, ERBB4, IRF1, PDGFRB, PTK2
アセトン分解 I(メチルグリオキサルへの)	CYP2C8
ドーパミン分解	ALDH9A1
ソニックヘッジホッグシグナル伝達	GLIS2
TNFR2 シグナル伝達	MAPK8
トロンボポエチンシグナル伝達	KRAS, PIK3R1, RRAS
CD40 シグナル伝達	MAPK8, PIK3R1
補体系	C1QBP, C8A
インフルエンザの発病における PI3K/AKT シグナル伝達的作用	CRKL, GNAI3, PIK3R1
Pre-mRNA の切断及びポリアデニル化	NUDT21
グアノシンヌクレオチド分解 III	NT5E
気道細胞における IL-17A シグナル伝達	MAPK8, PIK3R1
ニコチン分解 II	CYP2C8, UGT2B7
PXR/RXR 活性化	CYP2C8, PPARGC1A
メラトニン分解のスーパーパスウェイ	CYP2C8, UGT2B7
Notch シグナル伝達	NOTCH1, PSEN1
α -アドレナリン性シグナル伝達	ADCY9, GNAI3, KRAS, RRAS
細菌及びウイルスの認識におけるパターン認識受容体の役割	IL11, MAPK8, PIK3R1, PTX3, TGFB2, TNFSF9
サイトゾルパターン認識受容体による IRF の活性化	CREBBP, MAPK8
ファゴソーム形成	NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RHOH, RND3
セロトニン分解	ADH1A, ALDH9A1, UGT2B7
ドコサヘキサエン酸(DHA)シグナル伝達	PDPK1, PIK3R1
アシル-CoA 加水分解	ACOT8
胆汁酸の生合成、中和経路	SCP2
コレステロール生合成 I	DHCR24
コレステロール生合成 II(24,25-ジヒドロラノステロールによる)	DHCR24
コレステロール生合成 III(デスモステロールによる)	DHCR24
脂肪酸活性化	ACSL4
メバロン酸経路 I	MVK
NAD リン酸化及び脱リン酸化	PXYLP1
尿酸生合成/イノシン 5'-リン酸分解	NT5E
膀胱がんシグナル伝達	CCND1, KRAS, MDM2, RRAS
HIV1 によるアポトーシスの誘導	CXCR4, MAPK8
ホスホリパーゼ	NOTUM, PLCD3
CD1 による脂質抗原提示	AP2M1
関節リウマチにおける骨芽細胞、破骨細胞及び軟骨細胞の役割	CBL, FRZB, FZD5, IL11, LEF1, MAPK8, PIK3R1, SPP1

10

20

30

40

50

メラトニン分解 I	CYP2C8, UGT2B7
レチノイン酸に媒介されるアポトーシスシグナル伝達	IRF1, TNFRSF10B
SPINK1 膵臓がん経路	SMAD3, TGFBR2
ブプロピオン分解	CYP2C8
胃細胞における IL-17A シグナル伝達	MAPK8
トリプトファン分解 X(哺乳動物、トリプタミンによる)	ALDH9A1
MSP-RON シグナル伝達経路	ACTB, PIK3R1
イソロイシン分解 I	BCAT2
FXR/RXR 活性化	APOH, CREBBP, MAPK8, PPARGC1A
eNOS シグナル伝達	ADCY9, CCNA2, PDPK1, PIK3R1, PRKAA2
生体異物代謝シグナル伝達	ALDH9A1, CREBBP, CYP2C8, EP300, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PPARGC1A, RRAS, UGT2B7
システイン生合成 III(哺乳綱)	MAT1A
ピリミジンリボヌクレオチド相互変換	ENTPD7, NUDT15
IL-1 シグナル伝達	ADCY9, GNAI3, MAPK8
マクロファージにおける IL-12 のシグナル伝達及び産生	EP300, IRF1, MAPK8, PIK3R1, TGFB2
メラトニンシグナル伝達	GNAI3, NOTUM, PLCD3
アデノシンヌクレオチド分解 II	NT5E
NER 経路	COPS3, EP300, POLD3, POLE3
オンコスタチン M シグナル伝達	KRAS, RRAS
ニコチン分解 III	CYP2C8, UGT2B7
基底細胞癌シグナル伝達	FZD5, GLIS2, LEF1
カベオラに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ACTB, FLNC, RAB5B
破骨細胞における RANK シグナル伝達	CBL, MAPK8, PIK3R1
関節炎における IL-17A の役割	MAPK8, PIK3R1
ピリミジンリボヌクレオチド de novo 生合成	ENTPD7, NUDT15
抗ウイルス自然免疫における RIG1 様受容体の役割	CREBBP, EP300
メチオニン分解 I(ホモシステインへの)	MAT1A
がんにおける組織因子の役割	CCN2, KRAS, PIK3R1, RRAS
アンドロゲンシグナル伝達	CCND1, CREBBP, EP300, GNAI3, SMAD3
全身性エリテマトーデスシグナル伝達	C8A, CBL, IL6R, KRAS, LSM14B, PIK3R1, RRAS, SOS2
密着接合シグナル伝達	ACTB, MYLK, NSF, NUDT21, TGFB2, TGFBR2
パーキンソンシグナル伝達	MAPK8
ビタミン C 輸送	SLC23A2
味覚経路	ADCY9, P2RY1, PDE3A, PDE4D, SCNN1A
IL-23 シグナル伝達経路	PIK3R1, SOCS3
アレルギー性炎症性気道疾患における IL-17F の役割	CREBBP, IL11

10

20

30

40

50

iNOS シグナル伝達	CREBBP, IRF1
UVB に誘導される MAPK シグナル伝達	MAPK8, PIK3R1
ブトレシン分解 III	ALDH9A1
ビタミン C の抗酸化作用	MAPK8, NOTUM, PLCD3, SLC23A2
PD-1、PD-L1 によるがん免疫療法経路	PIK3R1, SMAD3, TGFB2, YAP1
肝臓の胆汁うっ滞	ADCY9, ATP8B1, IL11, MAPK8, TGFB2, TNFSF9
レラキシングシグナル伝達	ADCY9, GNAI3, PDE3A, PDE4D, PIK3R1
ドーパミン受容体シグナル伝達	ADCY9, GCH1, PCBD1
マクロピノサイトーシスシグナル伝達	KRAS, PIK3R1, RRAS
デルマタン硫酸分解(後生動物)	IDS
ヒスタミン分解	ALDH9A1
ミトコンドリア L-カルニチンシャトル経路	ACSL4
ゲラニルゲラニルニリン酸生合成 I のスーパーパスウェイ(メバロン酸による)	MVK
γ-リノレン酸生合成 II(動物)	ACSL4
BMP 受容体による心筋細胞分化	NPPB
ソマトスタチン受容体 2 の抗増殖性役割	KRAS, PIK3R1, RRAS
インフルエンザの発病における MAPK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, RRAS
アミロイドプロセッシング	CDK5R1, PSEN1
ウイルスによる NF-κB 活性化	KRAS, PIK3R1, RRAS
FAT10 シグナル伝達経路	SQSTM1
プリンヌクレオチド分解 II(好気性)	NT5E
バリン分解 I	BCAT2
DNA 損傷応答における BRCA1 の役割	ACTB, PHF10, SMARCA2
脂肪生成経路	FZD5, SMAD3, TBL1XR1
無顆粒白血球の接着と血管外漏出	ACTB, CXCR4, GNAI3
関節リウマチにおける変更された T 細胞及び B 細胞のシグナル伝達	SPP1
April に媒介されるシグナル伝達	MAPK8
RNA ポリメラーゼ II 複合体のアセンブリー	TAF4B
アテローム性動脈硬化シグナル伝達	CXCR4
オートファジー	SQSTM1
B 細胞活性化因子シグナル伝達	MAPK8
BAG2 シグナル伝達経路	MDM2
マクロファージにおける CCR5 シグナル伝達	GNAI3, MAPK8
リンパ球における CD27 シグナル伝達	MAPK8
細胞傷害性 T リンパ球における CTLA4 シグナル伝達	AP2M1, PIK3R1
カルシウムシグナル伝達	CREBBP, EP300, GRIN2D
カルシウムに誘導される T リンパ球のアポトーシス	EP300
心臓 β-アドレナリンシグナル伝達	ADCY9, AKAP12, PDE3A, PDE4D
染色体複製の細胞周期制御	CDK6

10

20

30

40

50

BTG ファミリーのタンパク質による細胞周期調節	CCND1
コンドロイチン硫酸生合成	CHSY1
コンドロイチン硫酸生合成(後期)	CHSY1
凝固系	SERPINE1
コルチコトロピン放出ホルモンシグナル伝達	ADCY9, ARPC5, CREBBP, GNAI3
樹状細胞とナチュラルキラー細胞の間のクロストーク	ACTB
標的細胞の細胞傷害性 T リンパ球に媒介されるアポトーシス	CASP7
デルマタン硫酸生合成	CHSY1
エストロゲン生合成	CYP2C8
グルタミン酸受容体シグナル伝達	GRIN2D
顆粒球の接着及び血管外漏出	CXCR4, GNAI3
Gαq シグナル伝達	PIK3R1, RGS2, RHOH, RND3
Gαs シグナル伝達	ADCY9, CREBBP, RGS2
多能性幹細胞からの造血	IL11
ヘパラン硫酸生合成	NOTUM
ヘパラン硫酸生合成(後期)	NOTUM
IL-10 シグナル伝達	MAPK8, SOCS3
マトリックスメタロプロテアーゼの阻害	TIMP4
インターフェロンシグナル伝達	IRF1
LXR/RXR 活性化	ABCA1, APOH
自然免疫の MIF 調節	MAPK8
宿主細胞からのウイルス排出のメカニズム	ACTB
ミトコンドリア機能不全	ATP5PB, GSR, MAPK8, MT-CO3, PSEN1
アルツハイマー病における THOP1 の神経保護的役割	TPP1
心血管系における一酸化窒素シグナル伝達	PIK3R1
T リンパ球における Nur77 シグナル伝達	EP300
OX40 シグナル伝達経路	MAPK8
酸化的リン酸化	ATP5PB, MT-CO3
原発性免疫不全シグナル伝達	UNG
ホルモン様サイトカインシグナル伝達における JAK2 の役割	SOCS3
インターフェロン誘導及び抗ウイルス応答における PKR の役割	IRF1
インフルエンザの発病における Wnt/GSK-3β シグナル伝達の役割	FZD5, LEF1
メチオニン分解のスーパーパスウェイ	MAT1A
ヘルパー T 細胞の分化	IL6R, TGFBR2
TWEAK シグナル伝達	CASP7
Th17 活性化経路	IL6R, SOCS3
甲状腺ホルモン代謝 II(コンジュゲーション及び/又は分解による)	UGT2B7

10

20

30

40

50

Toll 様受容体シグナル伝達	MAPK8
胚性幹細胞における転写調節ネットワーク	FOXC1
トリアシルグリセロール生合成	AGPAT1
トリアシルグリセロール分解	NOTUM
I 型真性糖尿病シグナル伝達	IRF1, MAPK8, SOCS3
小胞体ストレス応答	MAPK8
ヘルパーT 細胞における iCOS-iCOSL シグナル伝達	PDPK1, PIK3R1
ニューロンにおける nNOS シグナル伝達	GRIN2D
tRNA 荷電	LARS2

10

【 0 2 5 7 】

20

30

40

50

【表 17】

表 17-HEP3B 肝臓がん で下方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
Rac シグナル伝達	ABI2, ARPC2, ARPC5, CDK5R1, ELK4, KRAS, MAPK8, NCF2, PAK4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PTK2, RRAS
RhoA シグナル伝達	ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, CDC42EP4, DLC1, MYLK, NRP2, PIP4K2C, PIP5K1A, PTK2, RND3
ニューレグリンシグナル伝達	CDK5R1, CRKL, ERBB4, ERBIN, GRB7, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PSEN1, RPS6KB2, RRAS, SOS2
エフリン受容体シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, BCAR1, CREBBP, CRKL, CXCR4, EFNA4, EFNB1, EFNB2, EPHA2, GNAI3, GRIN2D, KRAS, PAK4, PTK2, RRAS, SOS2
IGF-1 シグナル伝達	CCN2, IGFBP4, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, RRAS, SOCS3, SOS2, YWHAZ
インテグリンシグナル伝達	ACTB, ARF3, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, GRB7, KRAS, MAPK8, MYLK, NEDD9, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, SOS2
神経筋接合部におけるアグリン相互作用	ACTB, ERBB4, GABPA, GABPB1, KRAS, LAMC1, MAPK8, PAK4, PTK2, RRAS
Rho ファミリーの GTP アーゼによるシグナル伝達	ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, CDC42EP3, CDC42EP4, GNAI3, MAPK8, MYLK, NCF2, PAK4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PTK2, RHOH, RND3, STMN1
多形神経膠芽腫シグナル伝達	CCND1, CDK6, FZD5, KRAS, LEF1, MDM2, NF1, NOTUM, PDGFRB, PIK3R1, PLCD3, RHOH, RND3, RRAS, SOS2
PI3K/AKT シグナル伝達	CCND1, GDF15, INPP5B, INPPL1, KRAS, MCL1, MDM2, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2, YWHAZ
スフィンゴシン-1-リン酸シグナル伝達	ADCY9, CASP2, CASP7, GNAI3, NOTUM, PDGFRB, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RHOH, RND3, SMPD1
インスリン受容体シグナル伝達	CBL, CRKL, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SCNN1A, SOCS3, SOS2
上皮細胞におけるアルドステロンシグナル伝達	CRYAA/CRYAA2, DNAJA1, DUSP1, HSPA13, HSPB8, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PLCD3, SCNN1A, SOS2
TGF- β シグナル伝達	CREBBP, EP300, KRAS, MAPK8, RRAS, SERPINE1, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFB2R2
プロラクチンシグナル伝達	CREBBP, EP300, IRF1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2
イノシトールリン酸化合物のスーパーパスウェイ	DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, INPPL1, NUDT15, NUDT4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PLCD3, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3
ErbB4 シグナル伝達	ERBB4, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PSEN1, RRAS, SOS2, YAP1

10

20

30

40

50

PDGF シグナル伝達	CRKL, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, RRAS, SOS2
3-ホスホイノシチド生合成	DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PIK3R1, PIP4K2C, PIP5K1A, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3
急性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, IDH1, IDH2, KRAS, LEF1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2
CXCR4 シグナル伝達	ADCY9, BCAR1, CXCR4, ELMO2, GNAI3, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS
神経膠腫シグナル伝達	CCND1, CDK6, IDH1, IDH2, KRAS, MDM2, PDGFRB, PIK3R1, RRAS, SOS2
HGF シグナル伝達	CCND1, CRKL, ELF4, ETS1, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2
Rho によるアクチンペースの運動性の調節	ACTB, ARPC2, ARPC5, MYLK, PAK4, PIP4K2C, PIP5K1A, RHOH, RND3
ERK/MAPK シグナル伝達	BCAR1, CREBBP, CRKL, DUSP1, ELF4, ETS1, KRAS, MYCN, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2, YWHAZ
Wnt/ β -カテニンシグナル伝達	APPL1, CCND1, CREBBP, EP300, FRZB, FZD5, LEF1, MDM2, SOX5, TGFB2, TGFB2, TGFB2, TLE4
子宮内膜がんシグナル伝達	CCND1, KRAS, LEF1, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
アクチン細胞骨格シグナル伝達	ABI2, ACTB, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, BCAR1, CRKL, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, PIP5K1A, PTK2, RRAS, SOS2
D-ミオ-イノシトール-5-リン酸代謝	DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PIP4K2C, PLCD3, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3
PAK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, MYLK, PAK4, PDGFRB, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2
腎細胞癌シグナル伝達	CREBBP, EP300, ETS1, KRAS, PAK4, PIK3R1, RRAS, SOS2
B 細胞受容体シグナル伝達	CREBBP, ETS1, INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PAG1, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RPS6KB2, RRAS, SOS2
結腸直腸がん転移シグナル伝達	ADCY9, APPL1, CCND1, FZD5, IL6R, KRAS, LEF1, MAPK8, PIK3R1, RHOH, RND3, RRAS, SMAD3, SOS2, TGFB2, TGFB2
プロテインキナーゼ A シグナル伝達	ADCY9, AKAP12, CDC14B, CREBBP, DUSP1, DUSP16, FLNC, GNAI3, HHAT, LEF1, MYLK, NOTUM, PDE3A, PDE4D, PLCD3, PTK2, PTPN9, PTPRA, SMAD3, TGFB2, TGFB2, YWHAZ
AMPK シグナル伝達	ACTB, CAB39, CCNA2, CCND1, CREBBP, EP300, PDPK1, PFKFB4, PHF10, PIK3R1, PPARGC1A, PPM1K, PRKAA2, SMARCA2
14-3-3-媒介性シグナル伝達	CBL, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, TUBB4A, YAP1, YWHAZ
ARP-WASP 複合体によるアクチン核形成	ARPC2, ARPC5, KRAS, RHOH, RND3, RRAS, SOS2

10

20

30

40

50

膵臓腺癌シグナル伝達	CCND1, KRAS, MAPK8, MDM2, NOTCH1, PIK3R1, SMAD3, TGFB2, TGFB2
パキシリンシグナル伝達	ACTB, BCAR1, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2
心臓肥大シグナル伝達	ADCY9, CREBBP, EP300, GNAI3, IL6R, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RHOH, RND3, RRAS, TGFB2, TGFB2
シナプス形成シグナル伝達経路	ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CREBBP, CRKL, EFNA4, EFNB1, EFNB2, EPHA2, GRIN2D, KRAS, NSF, PIK3R1, RAB5B, RPS6KB2, RRAS, SOS2
非小細胞肺癌シグナル伝達	CCND1, CDK6, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
3-ホスホイノシチド分解	DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, INPPL1, NUDT15, NUDT4, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3
神経膠腫侵襲性シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, TIMP4
STAT3 経路	IL17RD, IL6R, KRAS, MAPK8, PDGFRB, RRAS, SOCS3, TGFB2, TGFB2, TGFB3
NGF シグナル伝達	CREBBP, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SMPD1, SOS2
ErbB シグナル伝達	ERBB4, KRAS, MAPK8, PAK4, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
メラニン形成細胞の発生及び色素形成のシグナル伝達	ADCY9, CREBBP, EP300, KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS, SOS2
GDNF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	DOK7, GFRA3, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2
ニューロトロフィン/TRK シグナル伝達	CREBBP, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
アペリンの内皮シグナル伝達経路	ADCY9, GNAI3, KRAS, MAPK8, PIK3R1, PRKAA2, RPS6KB2, RRAS, SMAD3
UVA に誘導される MAPK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RPS6KB2, RRAS, SMPD1
D-ミオ-イノシトール(1,4,5,6)-テトラキスリン酸生合成	DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3
D-ミオ-イノシトール(3,4,5,6)-テトラキスリン酸生合成	DUSP1, DUSP16, HACD2, INPP5B, NUDT15, NUDT4, PPM1K, PPTC7, PXYLP1, SOCS3
トロンピンシグナル伝達	ADCY9, ARHGEF12, GNAI3, KRAS, MYLK, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RHOH, RND3, RRAS
アペリンの脂肪細胞におけるシグナル伝達経路	ADCY9, GNAI3, GPX2, MAPK8, NCF2, PPARGC1A, PRKAA2
心臓肥大シグナル伝達(増強された)	ADCY9, DLG1, EDN1, EP300, FZD5, GNAI3, IL11, IL17RD, IL6R, KRAS, MAPK8, NOTUM, NPPB, PDE3A, PDE4D, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RPS6KB2, RRAS, TGFB2, TGFB2, TGFB3, TNFSF9
FAT10 がんシグナル伝達経路	CXCR4, SMAD3, TGFB2, TGFB2, TGFB3

10

20

30

40

50

骨関節炎経路	CASP2, CASP7, CREBBP, FRZB, FZD5, GLIS2, LEF1, NOTCH1, PPARGC1A, PRKAA2, SMAD3, SPP1, TGFB2
SAPK/JNK シグナル伝達	CRKL, KRAS, MAP4K5, MAPK8, MINK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
NRF2 に媒介される酸化ストレス応答	ACTB, CREBBP, DNAJA1, EP300, GPX2, GSR, HSPB8, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SQSTM1
造血前駆細胞における FLT3 シグナル伝達	CBL, CREBBP, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
マウス胚性幹細胞の多能性	CREBBP, FZD5, ID3, KRAS, LEF1, PIK3R1, RRAS, SOS2
心臓肥大における NFAT の役割	ADCY9, EP300, GNAI3, IL11, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2, TGFB2, TGFB2
ErbB2-ErbB3 シグナル伝達	CCND1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
エタノール分解 II	ACSS2, ACSS3, ADH1A, ALDH9A1
P2Y プリン受容体(purigenic receptor)シグナル伝達経路	ADCY9, CREBBP, GNAI3, KRAS, NOTUM, P2RY1, PIK3R1, PLCD3, RRAS
テロメラーゼシグナル伝達	ELF4, ETS1, KRAS, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2, TPP1
p70S6K シグナル伝達	GNAI3, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2, YWHAZ
白血球血管外漏出シグナル伝達	ACTB, BCAR1, CRKL, CXCR4, DLC1, GNAI3, MAPK8, NCF2, PIK3R1, PTK2, RHOH, TIMP4
黒色腫シグナル伝達	CCND1, KRAS, MDM2, PIK3R1, RRAS
GM-CSF シグナル伝達	CCND1, ETS1, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2
ERK5 シグナル伝達	CREBBP, ELK4, KRAS, RPS6KB2, RRAS, YWHAZ
エフリン B シグナル伝達	CBL, CXCR4, EFNB1, EFNB2, GNAI3, PTK2
マクロファージ及び単球における Fc γ 受容体に媒介されるファゴサイトーシス	ACTB, ARPC2, ARPC5, CBL, PIK3R1, PIP5K1A, RPS6KB2
内在性カンナビノイドを生じるニューロンの経路	ADCY9, CCND1, CREBBP, GNAI3, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS
エンドセリン-1 シグナル伝達	ADCY9, CASP2, CASP7, EDN1, GNAI3, KRAS, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS
Fc イプシロン RI シグナル伝達	INPP5B, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SOS2
アンギオポエチンシグナル伝達	GRB7, KRAS, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS
Tec キナーゼシグナル伝達	ACTB, GNAI3, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, TNFRSF10B, TNFRSF21
コレシストキニン/ガストリンに媒介されるシグナル伝達	BCAR1, KRAS, MAPK8, PTK2, RHOH, RND3, RRAS, SOS2
レニン-アンギオテンシンシグナル伝達	ADCY9, KRAS, MAPK8, PAK4, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2
HMGB1 シグナル伝達	IL11, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RHOH, RND3, RRAS, SERPINE1, TGFB2, TNFSF9
アリール炭化水素受容体シグナル伝達	ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CDK6, EP300, MAPK8, MDM2, TGFB2, TGM2

10

20

30

40

50

ILK シグナル伝達	ACTB, CCND1, CREBBP, FLNC, LEF1, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3
IL-7 シグナル伝達経路	CCND1, MCL1, PDPK1, PIK3R1, PTK2, SOS2
ケモカインシグナル伝達	CXCR4, GNAI3, KRAS, MAPK8, PTK2, RRAS
IL-6 シグナル伝達	IL6R, KRAS, MAPK8, MCL1, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2
アドレノメデュリンシグナル伝達経路	ADCY9, KRAS, MAPK8, MAX, MYLK, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, PTK2, RRAS, SOS2
PPAR シグナル伝達	CREBBP, EP300, KRAS, PDGFRB, PPARGC1A, RRAS, SOS2
IL-2 シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2
急性期応答シグナル伝達	APOH, IL6R, KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS, SERPINE1, SOCS3, SOS2
CDK5 シグナル伝達	ADCY9, CABLES1, CDK5R1, KRAS, LAMC1, MAPK8, RRAS
ピリドキサル 5'-リン酸サルベージ経路	CDK6, FAM20B, MAPK8, PDXK, PRKAA2
PFKFB4 シグナル伝達経路	CREBBP, HK2, PFKFB4, TGFB2
ニューロンにおける CREB シグナル伝達	ADCY9, CREBBP, EP300, GNAI3, GRIN2D, KRAS, NOTUM, PIK3R1, PLCD3, RRAS, SOS2
ハンチントン病シグナル伝達	ATP5PB, CASP2, CASP7, CDK5R1, CREBBP, EP300, MAPK8, NSF, PDPK1, PIK3R1, SOS2, TGM2
細胞死受容体シグナル伝達	ACTB, CASP2, CASP7, MAPK8, TNFRSF10B, TNFRSF21
卵巣がんシグナル伝達	CCND1, EDN1, FZD5, KRAS, LEF1, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS
好中球における fMLP シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, GNAI3, KRAS, NCF2, PIK3R1, RRAS
TNFR1 シグナル伝達	CASP2, CASP7, MAPK8, PAK4
小細胞肺がんシグナル伝達	CCND1, CDK6, MAX, PIK3R1, PTK2
UVC に誘導される MAPK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, RRAS, SMPD1
GNRH シグナル伝達	ADCY9, CREBBP, GNAI3, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, RRAS, SOS2
エストロゲン依存性乳がんシグナル伝達	CCND1, CREBBP, KRAS, PIK3R1, RRAS
IL-8 シグナル伝達	CCND1, GNAI3, KRAS, MAPK8, NCF2, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RRAS
B リンパ球における FcγRIIB シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, RRAS
アペリンの心筋細胞におけるシグナル伝達経路	GNAI3, MAPK8, MYLK, NOTUM, PIK3R1, PLCD3
VEGF シグナル伝達	ACTB, KRAS, PIK3R1, PTK2, RRAS, SOS2
シナプス長期増強	CREBBP, EP300, GRIN2D, KRAS, NOTUM, PLCD3, RRAS
NF-κB シグナル伝達	CREBBP, EP300, KRAS, MAPK8, PDGFRB, PIK3R1, RRAS, TGFB2, TGFB3
JAK/Stat シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, RRAS, SOCS3, SOS2
サーチュインシグナル伝達経路	ABCA1, ACSS2, ATP5PB, GABARAPL1, GABPA, GABPB1, GADD45B, IDH2, MYCN, PPARGC1A, PRKAA2, SCNN1A, TOMM20

10

20

30

40

50

mTOR シグナル伝達	EIF4B, KRAS, PDPK1, PIK3R1, PRKAA2, RHOH, RND3, RPS17, RPS6KB2, RRAS
CNTF シグナル伝達	KRAS, PIK3R1, RPS6KB2, RRAS
PCP 経路	EFNB1, FZD5, LGR4, MAPK8
FGF シグナル伝達	CREBBP, CRKL, MAPK8, PIK3R1, SOS2
VEGF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	KRAS, NRP2, PIK3R1, RRAS, SOS2
Wnt/Ca ⁺ 経路	CREBBP, FZD5, NOTUM, PLCD3
B リンパ球における PI3K シグナル伝達	CBL, KRAS, NOTUM, PDPK1, PIK3R1, PLCD3, RRAS
Th2 経路	CXCR4, NOTCH1, PIK3R1, PSEN1, SOCS3, TGFB2, TGFB3
EIF2 シグナル伝達	ACTB, CCND1, KRAS, MYCN, PDPK1, PIK3R1, RPL27A, RPS17, RRAS, SOS2
II 型真性糖尿病シグナル伝達	ACSL4, MAPK8, PDPK1, PIK3R1, PRKAA2, SMPD1, SOCS3
p38 MAPK シグナル伝達	CREBBP, DUSP1, MAX, RPS6KB2, TGFB2, TGFB3
ホスホリパーゼ C シグナル伝達	ADCY9, ARHGEF12, CREBBP, EP300, KRAS, PLCD3, RHOH, RND3, RRAS, SOS2, TGM2
T 細胞疲弊シグナル伝達経路	IL6R, KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SMAD3, TGFB2, TGFB3
SPINK1 の一般的がん経路	IL6R, KRAS, PIK3R1, RRAS
Th1 経路	IL6R, IRF1, NOTCH1, PIK3R1, PSEN1, SOCS3
成長ホルモンシグナル伝達	PDPK1, PIK3R1, RPS6KB2, SOCS3
好酸球における CCR3 シグナル伝達	GNAI3, KRAS, MYLK, PAK4, PIK3R1, RRAS
内在性カンナビノイドの神経シナプス経路	ADCY9, GNAI3, GRIN2D, MAPK8, NOTUM, PLCD3
T 細胞シグナル伝達経路における全身性エリテマトーデス	CASP2, CASP7, CBL, CREBBP, GNAI3, KRAS, PIK3R1, PTK2, RHOH, RND3, RPS6KB2, RRAS, SOS2
オピオイドシグナル伝達経路	ADCY9, AP2M1, CREBBP, EP300, GNAI3, GRIN2D, KRAS, RPS6KB2, RRAS, SOS2
IL-3 シグナル伝達	CRKL, KRAS, PIK3R1, RRAS
サイクリン及び細胞周期の調節	CCNA2, CCND1, CDK6, TGFB2
LPS に刺激される MAPK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS
BMP シグナル伝達経路	CREBBP, KRAS, MAPK8, RRAS
神経炎症シグナル伝達経路	CREBBP, GRIN2D, IL6R, MAPK8, NCF2, PIK3R1, PSEN1, SLC6A12, TGFB2, TGFB3, TGFB3
GP6 シグナル伝達経路	LAMC1, LAMC2, PDPK1, PIK3R1, PTK2
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における NANOG の役割	FZD5, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2
ヘルパーT 細胞における CD28 シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, MAPK8, PDPK1, PIK3R1
G ベータガンマシグナル伝達	GNAI3, KRAS, PDPK1, RRAS, SOS2
G α i シグナル伝達	ADCY9, GNAI3, KRAS, RRAS, SOS2
ピリミジンリボヌクレオチドのサルベージ経路	CDK6, FAM20B, MAPK8, PRKAA2

10

20

30

40

50

eIF4 及び p70S6K シグナル伝達の調節	KRAS, PDPK1, PIK3R1, RPS17, RRAS, SOS2
マクロファージにおける一酸化窒素及び活性酸素種の産生	CREBBP, IRF1, MAPK8, NCF2, PIK3R1, RHOH, RND3
筋萎縮性側索硬化症シグナル伝達	CASP7, GRIN2D, PIK3R1, RAB5B
精子運動能	EPHA2, ERBB4, NOTUM, NPPB, PDE4D, PDGFRB, PLCD3, PTK2
G α 12/13 シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, PTK2, RRAS
cAMP シグナル伝達におけるドーパミン-DARPP32 フィードバック	ADCY9, CREBBP, GNAI3, GRIN2D, NOTUM, PLCD3
脊髄後角ニューロンにおける神経障害性疼痛シグナル伝達	GRIN2D, NOTUM, PIK3R1, PLCD3
cAMP に媒介されるシグナル伝達	ADCY9, AKAP12, CREBBP, DUSP1, GNAI3, PDE3A, PDE4D, RGS2
T リンパ球における PKC θ シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PIK3R1, RRAS, SOS2
cdc42 シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, CDC42EP2, MAPK8, MYLK, PAK4
腸内分泌細胞における GPCR に媒介される栄養感知	ADCY9, GNAI3, NOTUM, PLCD3
樹状細胞成熟	CREBBP, MAPK8, NOTUM, PIK3R1, PLCD3
RXR 機能の LPS/IL-1 に媒介される阻害	ABCA1, ACSL4, ALDH9A1, CYP2C8, MAPK8, PPARGC1A
免疫応答の調節における NFAT の役割	GNAI3, KRAS, PIK3R1, RRAS, SOS2
シナプス長期抑制	GNAI3, KRAS, NOTUM, PLCD3, RRAS

10

20

【 0 2 5 8 】

【 表 1 8 】

表 18-HUH7 肝臓がんで上方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
細胞周期チェックポイント制御における CHK タンパク質の役割	BRCA1, CDC25A, CDK1, CDK2, CHEK1, CLSPN, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, MDC1, PCNA, PLK1, PPP2R2B, RAD17, RFC2, RFC3
細胞周期:G1/S チェックポイント調節	CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK2, CDK6, CDKN2C, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, MAX, MDM2, RBL1, TFDP1
細胞周期:G2/M DNA 損傷チェックポイント調節	BRCA1, CCNB1, CDK1, CHEK1, MDM2, PKMYT1, PLK1, TOP2A, YWHAZ
PTEN シグナル伝達	CASP9, CCND1, INPPL1, KRAS, MAGI3, PDGFRB, PDPK1, PTK2, RAC2, RPS6KB2, SOS2, TGFB3
SUMO 化経路	ETS1, MAPK8, MDM2, MYB, PCNA, RAC2, RCC1, RFC2, RFC3
内在性カンナビノイドによるがん阻害経路	ADCY9, ATF3, CASP2, CASP9, CCND1, CCNE2, LEF1, PTK2, SMPD1, TCF4
PPAR シグナル伝達	KRAS, NR0B2, PDGFRB, SOS2
AMPK シグナル伝達	CCNA2, CCND1, CHRNA5, PDPK1, PFKP, PHLPP2, PPAT, PPP2R2B
RhoGDI シグナル伝達	ARHGEF12, ARHGEF5, ARPC2, ARPC5, PAK4, PIP4K2C, RAC2
ハンチントン病シグナル伝達	ATP5PB, CASP2, CASP9, MAPK8, NSF, PDPK1, POLR2D, SOS2
PPAR α /RXR α 活性化	ADCY9, KRAS, MAPK8, NR0B2, SOS2, TGFB3

30

40

【 0 2 5 9 】

50

【表 19】

表 19-HUH7 肝臓がんの異常経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
染色体複製の細胞周期制御	CDC45, CDC6, CDK1, CDK2, CDK6, CDT1, DNA2, LIG1, MCM2, MCM3, MCM4, MCM5, MCM6, MCM7, ORC1, PCNA, POLA1, POLA2, POLE, PRIM1, TOP2A
遺伝性乳がんシグナル伝達	BLM, BRCA1, BRCA2, CCNB1, CCND1, CDK1, CDK6, CHEK1, E2F1, FANCD2, FANCE, FANCG, H2AFX, KRAS, MSH2, POLR2D, RAD51, RFC2, RFC3, TUBG1
GADD45 シグナル伝達	BRCA1, CCNB1, CCND1, CCNE2, CDK1, CDK2, PCNA
真核生物におけるミスマッチ修復	EXO1, FEN1, MSH2, PCNA, RFC2, RFC3
がんの分子メカニズム	ADCY9, APH1B, ARHGEF12, ARHGEF5, BRCA1, CASP9, CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK1, CDK2, CDK6, CDKN2C, CHEK1, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, FANCD2, KRAS, LEF1, MAPK8, MAX, MDM2, PAK4, PTK2, RAC2, RBL1, SOS2, TCF4, TFDP1
DNA 損傷に誘導される 14-3-3 σ シグナル伝達	BRCA1, CCNB1, CCNE2, CDK1, CDK2, RAD17
神経膠腫シグナル伝達	CCND1, CDK6, CDKN2C, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, IDH2, KRAS, MDM2, PDGFRB, RBL1, SOS2, TFDP1
相同組換えによる DNA 二本鎖切断修復	BRCA1, BRCA2, LIG1, POLA1, RAD51
スタスミン 1 による乳がんの調節	ADCY9, ARHGEF12, ARHGEF5, CCNE2, CDK1, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, PPP2R2B, SOS2, STMN1, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
慢性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, CDK6, CRKL, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, MDM2, RBL1, SOS2, TFDP1
前立腺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CCNE2, CDK2, E2F1, KRAS, LEF1, MDM2, PDPK1, SOS2, TFDP1
dTMP de novo 生合成	DHFR, SHMT2, TYMS
BER 経路	FEN1, LIG1, PCNA, POLE
グアニン及びグアノシンのサルベージ	HPRT1, PNP
上皮接着接合のリモデリング	ARPC2, ARPC5, RAB5B, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における Oct4 の役割	BRCA1, CCNF, IGF2BP1, NR2F6, NR6A1, SPP1
アセテートのアセチル CoA への変換	ACSS2, ACSS3
フェニルアラニン分解 I(好気性)	PCBD1, QDPR
カルパインプロテアーゼによる細胞力学の調節	CCNA2, CCND1, CDK1, CDK2, CDK6, KRAS, PTK2
胆汁酸の生合成、中和経路	AKR1C1/AKR1C2, BAAT, SCP2
乳がんにおける HER-2 シグナル伝達	CASP9, CCND1, CCNE2, CDK6, ITGB8, KRAS, MDM2, SOS2
卵巣がんシグナル伝達	BRCA1, BRCA2, CCND1, E2F1, KRAS, LEF1, MSH2, RAD51, RPS6KB2, TCF4, TFDP1

10

20

30

40

50

葉酸ポリグルタミル化	MTHFD1, SHMT2
アデニン及びアデノシンのサルベージ III	HPRT1, PNP
グランザイム B シグナル伝達	CASP9, LMNB1, LMNB2
上皮接着接合シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, KRAS, LEF1, TCF4, TGFB3, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
生殖細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAK4, PDPK1, PTK2, RAC2, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
酸化エタノール分解 III	ACSS2, ACSS3, ALDH9A1
スフィンゴミエリン代謝	SGMS1, SMPD1
甲状腺がんシグナル伝達	CCND1, CXCL12, KRAS, LEF1, TCF4
チオ-モリブデン補因子生合成	MOCOS
キサンチン及びキサントシンのサルベージ	PNP
葉酸変換 I	MTHFD1, SHMT2
結腸がんにおけるポリアミン調節	KRAS, MAX, TCF4
脊椎動物において心発生を促進する因子	CCNE2, CDC6, CDK2, DKK1, LEF1, TCF4, TGFB3
エタノール分解 IV	ACSS2, ACSS3, ALDH9A1
グリシンベタイン分解	BHMT, SHMT2
IL-6 型サイトカインシグナル伝達における JAK ファミリーのキナーゼの役割	IL6R, MAPK8, OSMR
T 細胞シグナル伝達における TOB の抗増殖性役割	CCNA2, CCNE2, CDK2
グアノシンヌクレオチド分解 III	NT5E, PNP
アデニン及びアデノシンのサルベージ I	PNP
グリシン生合成 I	SHMT2
L-システイン分解 III	MPST
ステアレート生合成 I(動物)	ACOT11, ACOT8, DHCR24, ELOVL2
アシル-CoA 加水分解	ACOT11, ACOT8
コレステロール生合成 I	DHCR24, LBR
コレステロール生合成 II(24,25-ジヒドロラノステロールによる)	DHCR24, LBR
コレステロール生合成 III(デスモステロールによる)	DHCR24, LBR
尿酸生合成/イノシン 5'-リン酸分解	NT5E, PNP
Myc 媒介性アポトーシスシグナル伝達	CASP9, KRAS, MAPK8, SOS2, YWHAZ
14-3-3 媒介性シグナル伝達	KRAS, MAPK8, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1, YWHAZ
アンドロゲン生合成	HSD17B3, SRD5A2
ソニックヘッジホッグシグナル伝達	CCNB1, CDK1, DYRK1B
アデノシンヌクレオチド分解 II	NT5E, PNP
エタノール分解 II	ACSS2, ACSS3, ALDH9A1
5-アミノイミダゾールリボヌクレオチド生合成 I	PPAT
L-カルニチン生合成	ALDH9A1
メチオニンサルベージ II(哺乳動物)	BHMT

10

20

30

40

50

メチルグリオキサール分解 I	GLO1
N-アセチルグルコサミン分解 I	GNPDA1
チオ硫酸不均化 III(ロダネーゼ)	MPST
チロシン生合成 IV	PCBD1
パーキンソングナル伝達	CASP9, MAPK8
DNA のメチル化及び転写抑制シグナル伝達	DNMT1, HIST4H4, MTA2
セルトリ細胞-セルトリ細胞接合シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, MAPK8, PRKG2, TGFB3, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
スフィンゴシン-1-リン酸シグナル伝達	ADCY9, CASP2, CASP9, PDGFRB, PTK2, RAC2, SMPD1
膀胱がんシグナル伝達	CCND1, E2F1, FGF19, KRAS, MDM2, TFDP1
UVA に誘導される MAPK シグナル伝達	CASP9, KRAS, MAPK8, PARP14, RPS6KB2, SMPD1
1D-ミオ-イノシトール六リン酸生合成 II(哺乳動物)	INPPL1, ITPKA
D-ミオ-イノシトール(1,3,4)-三リン酸生合成	INPPL1, ITPKA
プリンヌクレオチド分解 II(好気性)	NT5E, PNP
ドーパミン受容体シグナル伝達	ADCY9, PCBD1, PPP2R2B, PRL, QDPR
ヒ酸解毒 I(グルタレドキシシン)	PNP
グルタチオン酸化還元反応 II	GSR
N-アセチルグルコサミン分解 II	GNPDA1
PRPP 生合成 I	PRPS2
グランザイム A シグナル伝達	HIST1H1E, HMGB2
ファゴソーム成熟	CTSK, NSF, RAB5B, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
ニューロンにおけるセマフォリニングナル伝達	ARHGEF12, PAK4, PTK2, RAC2
5,10-メテニルテトラヒドロ葉酸からのテトラヒドロ葉酸のサルベージ	MTHFD1
PCP 経路	CTHRC1, JUND, LGR4, MAPK8
小胞体ストレス経路	CASP9, MAPK8
TR/RXR 活性化	AKR1C1/AKR1C2, MDM2, NRG1, PFKF, TBL1XR1
tRNA スプライシング	PDE3A, PDE4D, PLD6
オンコスタチン M シグナル伝達	KRAS, OSMR, PLA2
セロトニン受容体シグナル伝達	ADCY9, PCBD1, QDPR
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸代謝のスーパーパスウェイ	INPPL1, ITPKA
グリシン切断複合体	OCA2
チモステロール生合成	LBR
IL-22 シグナル伝達	IL22RA1, MAPK8
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸生合成	PIP4K2A, PIP4K2C
リボース-1-リン酸へのプリンリボヌクレオシドの分解	PNP
セリン及びグリシン生合成 I のスーパーパスウェイ	SHMT2

10

20

30

40

50

アペリンの肝臓におけるシグナル伝達経路	MAPK8, PDGFRB
NAD サルベージ経路 II	NT5E, PXYLP1
GABA 受容体シグナル伝達	ADCY9, ALDH9A1, AP2M1, KCNH2, NSF
FAK シグナル伝達	KRAS, PAK4, PDPK1, PTK2, SOS2
ヒスチジン分解 III	MTHFD1
ピリミジンデオキシリボヌクレオチドのサルベージ経路	TK1
コレステロール生合成のスーパーパスウェイ	DHCR24, LBR
軸索誘導シグナル伝達	ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CRKL, CXCL12, CXCR4, EFNA4, KRAS, PAK4, PLXNA3, PLXNC1, PTK2, RAC2, SEMA4B, SOS2, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
心血管系における低酸素症シグナル伝達	MDM2, UBE2C, UBE2L6, UBE2T
Gap 接合シグナル伝達	ADCY9, KRAS, PRKG2, SOS2, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A, TUBB4B, TUBG1
UVC に誘導される MAPK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, SMPD1
ロイシン分解 I	BCAT2
UDP-N-アセチル-D-グルコサミン生合成 II	GNPDA1
リンパ球における CD27 シグナル伝達	CASP9, MAP3K3, MAPK8
腫瘍抑制における p14/p19ARF の役割	E2F1, MDM2
解糖 I	PFKP
CD1 による脂質抗原提示	AP2M1
ニューロンにおけるリーリンシグナル伝達	ARHGEF12, ARHGEF5, CRKL, MAPK8
胃細胞における IL-17A シグナル伝達	MAPK8
トリプトファン分解 X(哺乳動物、トリプタミンによる)	ALDH9A1
心臓系統への胚性幹細胞の分化	SP4
EGF シグナル伝達	MAPK8, SOS2
シルデナフィル(バイアグラ)の細胞効果	ADCY9, KCNH2, MYLK, PDE3A, PDE4D, PRKG2
グルタチオン酸化還元反応 I	GSR
TCA サイクル II(真核生物)	IDH3A
肝臓ナチュラルキラー細胞の殺腫瘍性機能	CASP9
BMP シグナル伝達経路	FST, KRAS, MAPK8
リンフォトキシン β 受容体シグナル伝達	CASP9, PDPK1
胚性幹細胞における転写調節ネットワーク	HIST4H4, PAX6
HIF1 α シグナル伝達	KRAS, MAPK8, MDM2, SLC2A14
造血前駆細胞における FLT3 シグナル伝達	KRAS, PDPK1, SOS2
PEDF シグナル伝達	ARHGAP22, KRAS, TCF4
プリンヌクレオチド de novo 生合成 II	PPAT
ホスファチジルグリセロール生合成 II(非色素体の)	AGPAT1
JAK/Stat シグナル伝達	KRAS, SOCS2, SOS2
ホルモン様サイトカインシグナル伝達における JAK2 の役割	PRL, SOCS2
プトレシン分解 III	ALDH9A1

10

20

30

40

50

エンドサイトーシス経路によるウイルス侵入	AP2M1, ITGB8, KRAS, RAC2
エストロゲン受容体シグナル伝達	KRAS, MED21, NR0B2, POLR2D, SOS2
RNA ポリメラーゼ I 複合体のアセンブリー	POLR1E
Pre-mRNA の切断及びポリアデニル化	NUDT21
凝固系	PLAU, PLAUR
クラスリンに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	AP2M1, ARPC2, ARPC5, FGF19, ITGB8, MDM2, RAB5B
ビタミン C の抗酸化作用	MAPK8, PLD6, SLC23A2, SLC2A14
IL-4 シグナル伝達	INPPL1, KRAS, RPS6KB2, SOS2
CDP-ジアシルグリセロール生合成 I	AGPAT1
脂肪酸 α -酸化	ALDH9A1
視覚サイクル	RDH5
T 細胞受容体シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PAG1, SOS2
HIV1 によるアポトーシスの誘導	CASP9, CXCR4, MAPK8
インターフェロンシグナル伝達	IFIT3, PSMB8
エリスロポエチンシグナル伝達	KRAS, PDPK1, SOS2
GNDF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	KRAS, MAPK8, SOS2
エフリン A シグナル伝達	EFNA4, PTK2
上皮間葉転換経路の調節	APH1B, ETS1, FGF19, KRAS, LEF1, PDGFRB, SOS2, TCF4
B リンパ球における Fc γ RIIB シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PDPK1
IL-2 シグナル伝達	KRAS, MAPK8, SOS2
RNA ポリメラーゼ III 複合体のアセンブリー	GTF3C5
NAD リン酸化及び脱リン酸化	PXYLP1
補体系	C1QBP, MBL2
エストロゲン依存性乳がんシグナル伝達	CCND1, HSD17B3, KRAS
セラミドシグナル伝達	KRAS, MAPK8, PPP2R2B, SMPD1
タンパク質ユビキチン化経路	BRCA1, CDC20, DNAJB5, MDM2, PSMB8, UBE2C, UBE2L6, UBE2T, USP1, USP39
G-タンパク質結合受容体シグナル伝達	ADCY9, KRAS, PDE3A, PDE4D, PDPK1, PLD6, RGS10, RGS16, RGS2, SOS2
FAT10 シグナル伝達経路	SQSTM1
メチルグリオキサール分解 III	AKR1C1/AKR1C2
バリン分解 I	BCAT2
イソロイシン分解 I	BCAT2
インフルエンザの発病における PI3K/AKT シグナル伝達の役割	CASP9, CRKL, ZNF346
ドコサヘキサエン酸(DHA)シグナル伝達	CASP9, PDPK1
tRNA 荷電	FARSA, LARS2
Wnt/ β -カテニンシグナル伝達	CCND1, DKK1, LEF1, MDM2, PPP2R2B, TCF4, TGFR3
D-ミオ-イノシトール(1,4,5)-三リン酸分解	INPPL1
デルマタン硫酸分解(後生動物)	IDS
ヒスタミン分解	ALDH9A1

10

20

30

40

50

RAN シグナル伝達	RCC1
ナチュラルキラー細胞シグナル伝達	INPPL1, KRAS, PAK4, RAC2, SOS2
コリン合成 III	PLD6
IL-15 産生	MST1R, PDGFRB, PTK2, ROR1, TWF1
宿主細胞からのウイルス排出のメカニズム	LMNB1, LMNB2
トリアシルグリセロール合成	AGPAT1, ELOVL2
ビタミン C 輸送	SLC23A2
T リンパ球における 4-1BB シグナル伝達	MAPK8
サイトゾルパターン認識受容体による IRF の活性化	MAPK8
脂肪生成経路	EZH2, TBL1XR1
無顆粒白血球の接着と血管外漏出	CXCL12, CXCR4, PODXL
関節リウマチにおける変更された T 細胞及び B 細胞のシグナル伝達	SPP1
アミロイドプロセッシング	APH1B
筋萎縮性側索硬化症シグナル伝達	CASP9, NEFH, RAB5B
アンドロゲンシグナル伝達	CCND1, POLR2D
抗原提示経路	PSMB8
ソマトスタチン受容体 2 の抗増殖性役割	KRAS
アペリンの脂肪細胞におけるシグナル伝達経路	ADCY9, MAPK8
アペリンの心筋細胞におけるシグナル伝達経路	MAPK8, MYLK
アペリンの膵臓におけるシグナル伝達経路	MAPK8
April に媒介されるシグナル伝達	MAPK8
RNA ポリメラーゼ II 複合体のアセンブリー	POLR2D
アテローム性動脈硬化シグナル伝達	CXCL12, CXCR4
オートファジー	CTSK, SQSTM1
B 細胞活性化因子シグナル伝達	MAPK8
BAG2 シグナル伝達経路	MDM2
基底細胞癌シグナル伝達	LEF1, TCF4
好酸球における CCR3 シグナル伝達	KRAS, MYLK, PAK4
マクロファージにおける CCR5 シグナル伝達	MAPK8
CD40 シグナル伝達	MAPK8
CNTF シグナル伝達	KRAS, RPS6KB2
ニューロンにおける CREB シグナル伝達	ADCY9, KRAS, POLR2D, SOS2
細胞傷害性 T リンパ球における CTLA4 シグナル伝達	AP2M1, PPP2R2B
カルシウムシグナル伝達	CHRNA5, RCAN3
カルシウムに誘導される T リンパ球のアポトーシス	ORAI1
薬物排出によるがん薬物耐性	KRAS, MDM2
カベオラに媒介されるエンドサイトーシスシグナル伝達	ITGB8, RAB5B

10

20

30

40

50

コルチコトロピン放出ホルモンシグナル伝達	ADCY9, ARPC5, JUND
標的細胞の細胞傷害性 T リンパ球に媒介されるアポトーシス	CASP9
樹状細胞成熟	MAPK8
デルマタン硫酸生成	CHST14
デルマタン硫酸生成(後期)	CHST14
ドーパミン分解	ALDH9A1
cAMP シグナル伝達におけるドーパミン-DARPP32 フィードバック	ADCY9, PPP2R2B, PRKG2
内在性カンナビノイドの神経シナプス経路	ADCY9, MAPK8
エストロゲン生成	HSD17B3
FXR/RXR 活性化	BAAT, FGF19, MAPK8, NR0B2
脂肪酸 β -酸化 I	SCP2
G ベータガンマシグナル伝達	KRAS, PDPK1, SOS2
GP6 シグナル伝達経路	LAMC1, PDPK1, PTK2
L 細胞によって例証される腸内分泌シグナル伝達の GPCR に媒介される統合	ADCY9
腸内分泌細胞における GPCR に媒介される栄養感知	ADCY9
グルココルチコイド受容体シグナル伝達	HMGB1, KRAS, KRT23, MAPK8, PBX1, PLA1, POLR2D, PRL, SOS2
顆粒球の接着及び血管外漏出	CXCL12, CXCR4
味覚経路	ADCY9, ASIC3, PDE3A, PDE4D, PLD6
G α i シグナル伝達	ADCY9, KRAS, RGS10, SOS2
G α q シグナル伝達	PLD6, RAC2, RGS16, RGS2
G α s シグナル伝達	ADCY9, RGS2
HIPPO シグナル伝達	PPP2R2B, YWHAZ
HMGB1 シグナル伝達	HMGB1, KRAS, MAPK8, RAC2
ヘパラン硫酸生成	PNPLA7
ヘパラン硫酸生成(後期)	PNPLA7
肝臓の胆汁うっ滞	ADCY9, FGF19, MAPK8, NR0B2
肺線維症/肝星細胞の活性化	IL6R, PDGFRB
ヒト胚性幹細胞の多能性	LEF1, PDGFRB, PDPK1, TCF4
IL-1 シグナル伝達	ADCY9, MAPK8
IL-10 シグナル伝達	MAPK8
マクロファージにおける IL-12 のシグナル伝達及び産生	MAPK8, MST1R
IL-15 シグナル伝達	KRAS, PTK2
IL-17 シグナル伝達	KRAS, MAPK8
気道細胞における IL-17A シグナル伝達	MAPK8
IL-3 シグナル伝達	CRKL, KRAS
IL-9 シグナル伝達	SOCS2
TSP1 による血管新生の阻害	MAPK8
マトリックスメタロプロテアーゼの阻害	TIMP4
鉄ホメオスタシスシグナル伝達経路	ABCB10, IL6R, PDGFRB

10

20

30

40

50

LPS に刺激される MAPK シグナル伝達	KRAS, MAPK8
RXR 機能の LPS/IL-1 に媒介される阻害	ALDH9A1, MAPK8, NR0B2
肥満におけるレプチンシグナル伝達	ADCY9, PDE3A
自然免疫の MIF 調節	MAPK8
MSP-RON シグナル伝達経路	MST1R
マクロピノサイトーシスシグナル伝達	ITGB8, KRAS
ミトコンドリア機能不全	APH1B, ATP5PB, CASP9, GSR, MAPK8
ウイルスによる NF- κ B 活性化	KRAS
ネトリンシグナル伝達	RAC2
脊髄後角ニューロンにおける神経障害性疼痛シグナル伝達	KCNH2
アルツハイマー病における THOP1 の神経保護的役割	TPP1
心血管系における一酸化窒素シグナル伝達	PRKG2
ノルアドレナリン及びアドレナリンの分解	ALDH9A1
Notch シグナル伝達	APH1B
ヌクレオチド除去修復経路	POLR2D
T リンパ球における Nur77 シグナル伝達	CASP9, MAP3K3
OX40 シグナル伝達経路	MAPK8
酸化的リン酸化	ATP5PB
P2Y プリン受容体(purigenic receptor)シグナル伝達経路	ADCY9, KRAS
PD-1、PD-L1 によるがん免疫療法経路	CDK2, PDCD4
PFKFB4 シグナル伝達経路	HK2
B リンパ球における PI3K シグナル伝達	ATF3, KRAS, PDPK1
PXR/RXR 活性化	NR0B2
ファゴソーム形成	MBL2, RAC2
ホスホリパーゼ	PLD6
原発性免疫不全シグナル伝達	UNG
マクロファージにおける一酸化窒素及び活性酸素種の産生	MAP3K3, MAPK8, PPP2R2B, RAC2
破骨細胞における RANK シグナル伝達	MAP3K3, MAPK8
RAR 活性化	ADCY9, MAPK8, NR2F6, PDPK1, PNRC1, RDH5
活性化及びアネルギー性 T リンパ球における IL-2 発現の調節	KRAS, MAPK8, SOS2
レラキシシグナル伝達	ADCY9, PDE3A, PDE4D, PLD6
レチノエート生合成 I	RDH5
レチノイン酸に媒介されるアポトーシスシグナル伝達	CASP9, PARP14
関節炎における IL-17A の役割	MAPK8
γ c サイトカインシグナル伝達における JAK1 及び JAK3 の役割	KRAS
インフルエンザの発病における MAPK シグナル伝達的作用	KRAS, MAPK8

10

20

30

40

50

関節リウマチにおけるマクロファージ、線維芽細胞及び内皮細胞の役割	CCND1, CXCL12, DKK1, IL6R, KRAS, LEF1, TCF4
哺乳動物胚性幹細胞の多能性における NANOG の役割	KRAS, SOS2
免疫応答の調節における NFAT の役割	KRAS, ORAI1, RCAN3, SOS2
関節リウマチにおける骨芽細胞、破骨細胞及び軟骨細胞の役割	CASP9, CTSK, DKK1, LEF1, MAPK8, SPP1, TCF4
インターフェロン誘導及び抗ウイルス応答における PKR の役割	CASP9
細菌及びウイルスの認識におけるパターン認識受容体の役割	MAPK8, MBL2, OAS3
がんにおける組織因子の役割	KRAS, PLAUR
インフルエンザの発病における Wnt/GSK-3 β シグナル伝達	LEF1, TCF4
セロトニン分解	ALDH9A1
メチオニン分解のスーパーパスウェイ	BHMT
シナプス長期抑制	KRAS, PPP2R2B, PRKG2
シナプス長期増強	KRAS
T 細胞シグナル伝達経路における全身性エリテマトーデス	CASP2, CASP9, DNMT1, KRAS, ORAI1, PPP2R2B, PTK2, RAC2, RPS6KB2, SOS2
全身性エリテマトーデスシグナル伝達	IL6R, KRAS, LSM14B, SOS2
T 細胞疲弊シグナル伝達経路	IL6R, KRAS, MAPK8, PPP2R2B, TGFB3
ヘルパーT 細胞の分化	IL6R
TGF- β シグナル伝達	KRAS, MAPK8, SOS2
TNFR2 シグナル伝達	MAPK8
TWEAK シグナル伝達	CASP9
Th1 経路	APH1B, IL6R
Th1 及び Th2 活性化経路	APH1B, CXCR4, IL6R, PTGDR2, TGFB3
Th17 活性化経路	IL6R
Th2 経路	APH1B, CXCR4, PTGDR2, TGFB3
トロンボポエチンシグナル伝達	KRAS
密着接合シグナル伝達	MYLK, NSF, NUDT21, PPP2R2B, STX4
Toll 様受容体シグナル伝達	MAPK8
トリアシルグリセロール分解	PNPLA7
I 型真性糖尿病シグナル伝達	CASP9, MAPK8, SOCS2
II 型真性糖尿病シグナル伝達	MAPK8, PDPK1, SMPD1, SOCS2
UVB に誘導される MAPK シグナル伝達	MAPK8
小胞体ストレス応答	MAPK8
VDR/RXR 活性化	SPP1
VEGF ファミリーのリガンド-受容体相互作用	KRAS, SOS2
VEGF シグナル伝達	KRAS, PTK2, SOS2
Wnt/Ca ⁺ 経路	ROR1
生体異物代謝シグナル伝達	ALDH9A1, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PPP2R2B
好中球における fMLP シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, KRAS

10

20

30

40

ヘルパーT 細胞における iCOS-iCOSL シグナル伝達	PDPK1
p38 MAPK シグナル伝達	MAX, RPS6KB2
α -アドレナリン性シグナル伝達	ADCY9, KRAS

【 0 2 6 0 】

50

【表 20】

表 20-HUH7 肝臓がん で下方調節された経路及び関連する遺伝子

経路名	遺伝子
エストロゲンに媒介される S 期開始	CCNA2, CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK1, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, RBL1, TFDP1
DNA 損傷応答における BRCA1 の役割	BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK1, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, FANCD2, FANCE, FANCG, MDC1, MSH2, PLK1, RAD51, RBL1, RFC2, RFC3
ATM シグナル伝達	BLM, BRCA1, CBX1, CCNB1, CDC25A, CDK1, CDK2, CHEK1, FANCD2, H2AFX, HP1BP3, MAPK8, MDC1, MDM2, PPP2R2B, RAD17, RAD51, RNF168
サイクリン及び細胞周期の調節	CCNA2, CCNB1, CCND1, CCNE2, CDC25A, CDK1, CDK2, CDK6, CDKN2C, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, PPP2R2B, TFDP1
NER 経路	CHAF1A, CHAF1B, COPS3, DNA2, HIST4H4, LIG1, PCNA, POLA1, POLA2, POLE, POLE3, POLR2D, PRIM1, RFC2, RFC3, TOP2A
ポロ様キナーゼの有糸分裂での役割	CCNB1, CDC20, CDC25A, CDK1, ESPL1, FBXO5, KIF11, KIF23, PKMYT1, PLK1, PLK4, PPP2R2B
BTG ファミリーのタンパク質による細胞周期調節	BTG2, CCND1, CCNE2, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, PPP2R2B
膵臓腺癌シグナル伝達	BRCA2, CASP9, CCND1, CDK2, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, MAPK8, MDM2, PLD6, RAD51, TFDP1
アリール炭化水素受容体シグナル伝達	ALDH9A1, CCNA2, CCND1, CCNE2, CDK2, CDK6, CHEK1, DHFR, E2F1, MAPK8, MCM7, MDM2, NR0B2, POLA1, RBL1, TFDP1
小細胞肺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CCNE2, CDK2, CDK6, E2F1, MAX, PTK2, TFDP1
神経筋接合部におけるアグリン相互作用	GABPA, KRAS, LAMC1, MAPK8, NRG3, NRG4, PAK4, PTK2, RAC2
ニューレグリンシグナル伝達	CRKL, ERBIN, GRB7, KRAS, NRG3, NRG4, PDPK1, RPS6KB2, SOS2, TMEFF2
p53 シグナル伝達	BRCA1, CCND1, CDK2, CHEK1, E2F1, MAPK8, MDM2, PCNA, TP53INP1, TRIM29
非小細胞肺がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, CDK6, E2F1, KRAS, PDPK1, SOS2, TFDP1
多形神経膠芽腫シグナル伝達	CCND1, CDK2, CDK6, E2F1, E2F2, E2F7, E2F8, KRAS, LEF1, MDM2, PDGFRB, RAC2, SOS2
ピリミジンデオキシリボヌクレオチド de novo 生合成	DUT, RRM1, RRM2, TYMS
IGF-1 シグナル伝達	CASP9, KRAS, MAPK8, PDPK1, PTK2, RPS6KB2, SOCS2, SOS2, YWHAZ
HGF シグナル伝達	CCND1, CDK2, CRKL, ETS1, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PTK2, SOS2
Rac シグナル伝達	ABI2, ARPC2, ARPC5, IQGAP3, KRAS, MAPK8, PAK4, PIP4K2C, PTK2

10

20

30

40

PI3K/AKT シグナル伝達	CCND1, INPPL1, KRAS, MCL1, MDM2, PDPK1, PPP2R2B, RPS6KB2, SOS2, YWHAZ
インテグリンシグナル伝達	ARF3, ARPC2, ARPC5, CRKL, GRB7, ITGB8, KRAS, MAPK8, MYLK, MYLK2, PAK4, PTK2, RAC2, SOS2
子宮内膜がんシグナル伝達	CASP9, CCND1, KRAS, LEF1, PDPK1, SOS2
IL-7 シグナル伝達経路	CCND1, CDC25A, CDK2, MCL1, PDPK1, PTK2, SOS2
FAT10 がんシグナル伝達経路	CXCR4, MAD2L1, PCNA, TCF4, TGFB3
アクチン細胞骨格シグナル伝達	ABI2, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, CRKL, FGF19, IQGAP3, KRAS, MYLK, MYLK2, PAK4, PTK2, RAC2, SOS2
ピリドキサル 5'-リン酸サルベージ経路	CDK1, CDK2, CDK6, FAM20B, MAPK8, PLK1
ErbB2-ErbB3 シグナル伝達	CCND1, KRAS, NRG3, NRG4, PDPK1, SOS2
RhoA シグナル伝達	ANLN, ARHGEF12, ARPC2, ARPC5, LPAR3, MYLK, MYLK2, PIP4K2C, PTK2
ErbB4 シグナル伝達	APH1B, KRAS, NRG3, NRG4, PDPK1, SOS2
急性骨髄性白血病シグナル伝達	CCND1, IDH2, KRAS, LEF1, RPS6KB2, SOS2, TCF4
STAT3 経路	CDC25A, IL17RD, IL22RA1, IL6R, KRAS, MAPK8, PDGFRB, SOCS2, TGFB3
D-ミオ-イノシトール-5-リン酸代謝	CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PIP4K2A, PIP4K2C, PPPIA3, PPTC7, PXYLP1
イノシトールリン酸化合物のスーパーパスウェイ	CDC25A, DUSP8, HACD2, INPPL1, ITPKA, MTMR9, NUDT15, PIP4K2A, PIP4K2C, PPPIA3, PPTC7, PXYLP1
神経膠腫侵襲性シグナル伝達	KRAS, PLA1, PLA2, PTK2, RAC2, TIMP4
ErbB シグナル伝達	KRAS, MAPK8, NRG3, NRG4, PAK4, PDPK1, SOS2
エフリン受容体シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, CRKL, CXCL12, CXCR4, EFNA4, KRAS, PAK4, PTK2, RAC2, SOS2
PAK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, MYLK, PAK4, PDGFRB, PTK2, SOS2
インスリン受容体シグナル伝達	ASIC3, CRKL, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, RPS6KB2, SOS2, STX4
アポトーシスシグナル伝達	CASP2, CASP9, CDK1, GAS2, KRAS, MAPK8, MCL1
ピリミジンリボヌクレオチド相互変換	BLM, NUDT15, RAD54L, RECQL4
B 細胞受容体シグナル伝達	ETS1, INPPL1, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAG1, PDPK1, PTK2, RAC2, RPS6KB2, SOS2
ピリミジンリボヌクレオチド de novo 生合成	BLM, NUDT15, RAD54L, RECQL4
SAPK/JNK シグナル伝達	CRKL, DUSP8, KRAS, MAP3K3, MAPK8, RAC2, SOS2
テロメラーゼシグナル伝達	E2F1, ETS1, KRAS, PDPK1, PPP2R2B, SOS2, TPP1
PDGF シグナル伝達	CRKL, INPPL1, KRAS, MAPK8, PDGFRB, SOS2
3-ホスホイノシチド分解	CDC25A, DUSP8, HACD2, INPPL1, MTMR9, NUDT15, PPPIA3, PPTC7, PXYLP1
TNFR1 シグナル伝達	CASP2, CASP9, MAPK8, PAK4

10

20

30

40

50

細胞死受容体シグナル伝達	CASP2, CASP9, GAS2, MAPK8, PARP14, TNFRSF21
SPINK1 の一般的がん経路	IL6R, KRAS, MT1F, MT1M, MT1X
黒色腫シグナル伝達	CCND1, E2F1, KRAS, MDM2
ARP-WASP 複合体によるアクチン核形成	ARPC2, ARPC5, KRAS, RAC2, SOS2
NGF シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDPK1, RPS6KB2, SMPD1, SOS2
Rho によるアクチンペーサーの運動性の調節	ARPC2, ARPC5, MYLK, PAK4, PIP4K2C, RAC2
内在性カンナビノイドを生じるニューロンの経路	ADCY9, BRCA1, CCND1, KRAS, MAPK8, PAX6, RAC2
D-ミオ-イノシトール(1,4,5,6)-テトラキスリン酸生成	CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1
D-ミオ-イノシトール(3,4,5,6)-テトラキスリン酸生成	CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1
ピリミジンリボヌクレオチドのサルベージ経路	CDK1, CDK2, CDK6, FAM20B, MAPK8, PLK1
アンギオポエチンシグナル伝達	CASP9, GRB7, KRAS, PAK4, PTK2
3-ホスホイノシチド生成	CDC25A, DUSP8, HACD2, MTMR9, NUDT15, PIP4K2C, PPFIA3, PPTC7, PXYLP1
CXCR4 シグナル伝達	ADCY9, CXCL12, CXCR4, ELMO2, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, RAC2
ERK/MAPK シグナル伝達	CRKL, ETS1, KRAS, MYCN, PAK4, PPP2R2B, PTK2, RAC2, SOS2, YWHAZ
ケモカインシグナル伝達	CXCL12, CXCR4, KRAS, MAPK8, PTK2
アドレノメデュリンシグナル伝達経路	ADCY9, KCNH2, KRAS, MAPK8, MAX, MYLK, MYLK2, PRKG2, PTK2, SOS2
プロラクチンシグナル伝達	KRAS, PDPK1, PRL, SOCS2, SOS2
急性期応答シグナル伝達	IL6R, KRAS, MAPK8, MBL2, OSMR, PDPK1, SOCS2, SOS2, TCF4
結腸直腸がん転移シグナル伝達	ADCY9, CASP9, CCND1, GRK3, IL6R, KRAS, LEF1, MAPK8, MSH2, RAC2, SOS2, TCF4
パキシリンシグナル伝達	ITGB8, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, SOS2
Fc イプシロン RI シグナル伝達	INPPL1, KRAS, MAPK8, PDPK1, RAC2, SOS2
マクロファージ及び単球における Fcγ 受容体に媒介されるファゴサイトーシス	ARPC2, ARPC5, PLD6, RAC2, RPS6KB2
Rho ファミリーの GTP アーゼによるシグナル伝達	ARHGEF12, ARHGEF5, ARPC2, ARPC5, MAPK8, MYLK, PAK4, PIP4K2C, PTK2, RAC2, STMN1
GM-CSF シグナル伝達	CCND1, ETS1, KRAS, SOS2
レニン-アンギオテンシンシグナル伝達	ADCY9, KRAS, MAPK8, PAK4, PTK2, SOS2
ERK5 シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, RPS6KB2, YWHAZ
エフリン B シグナル伝達	CXCL12, CXCR4, PTK2, RAC2
成長ホルモンシグナル伝達	PDPK1, PRL, RPS6KB2, SOCS2
ニューロトロフィン/TRK シグナル伝達	KRAS, MAPK8, PDPK1, SOS2
シナプス形成シグナル伝達経路	ADCY9, AP2M1, ARPC2, ARPC5, CADM1, CRKL, EFNA4, KRAS, NSF, RAB5B, RPS6KB2, SOS2, THBS3
腎細胞癌シグナル伝達	ETS1, KRAS, PAK4, SOS2

10

20

30

40

50

mTOR シグナル伝達	EIF4B, KRAS, PDPK1, PLD6, PPP2R2B, RAC2, RPS17, RPS21, RPS6KB2
サーチュインシグナル伝達経路	ACSS2, ATP5PB, E2F1, GABPA, HIST1H1E, IDH2, MYCN, POLR1E, TOMM20, TUBA1A, TUBA1B, TUBA4A
CDK5 シグナル伝達	ADCY9, KRAS, LAMC1, MAPK8, PPP2R2B
白血球血管外漏出シグナル伝達	CRKL, CXCL12, CXCR4, MAPK8, PTK2, RAC2, TIMP4
cdc42 シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, IQGAP3, MAPK8, MYLK, PAK4
FGF シグナル伝達	CRKL, FGF19, MAPK8, SOS2
ILK シグナル伝達	CCND1, ITGB8, LEF1, MAPK8, PDPK1, PPP2R2B, PTK2, RAC2
オピオイドシグナル伝達経路	ADCY9, AP2M1, GRK3, KRAS, RAC2, RGS10, RGS16, RPS6KB2, SOS2
NRF2に媒介される酸化ストレス応答	DNAJB5, GSR, HERPUD1, JUND, KRAS, MAPK8, SQSTM1
心臓 β -アドレナリンシグナル伝達	ADCY9, GRK3, PDE3A, PDE4D, PLD6, PPP2R2B
マウス胚性幹細胞の多能性	KRAS, LEF1, SOS2, TCF4
eNOS シグナル伝達	ADCY9, CASP9, CCNA2, CHRNA5, LPAR3, PDPK1
上皮細胞におけるアルドステロンシグナル伝達	ASIC3, DNAJB5, KRAS, PDPK1, PIP4K2C, SOS2
p70S6K シグナル伝達	KRAS, PDPK1, PPP2R2B, SOS2, YWHAZ
eIF4 及び p70S6K シグナル伝達の調節	KRAS, PDPK1, PPP2R2B, RPS17, RPS21, SOS2
EIF2 シグナル伝達	ATF3, CCND1, KRAS, MYCN, PDPK1, RPL27A, RPS17, RPS21, SOS2
GNRH シグナル伝達	ADCY9, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PAK4, PTK2, SOS2
コレシストキニン/ガストリンに媒介されるシグナル伝達	KRAS, MAPK8, PTK2, RAC2, SOS2
IL-6 シグナル伝達	IL6R, KRAS, MAPK8, MCL1, SOS2
トロンビンシグナル伝達	ADCY9, ARHGEF12, ARHGEF5, KRAS, MYLK, PDPK1, PTK2, RAC2
プロテインキナーゼ A シグナル伝達	ADCY9, CDC25A, DUSP8, HIST1H1E, LEF1, MYLK, MYLK2, PDE3A, PDE4D, PLD6, PTK2, PTPN3, PTPN9, TCF4, YWHAZ
メラニン形成細胞の発生及び色素形成のシグナル伝達	ADCY9, KRAS, RPS6KB2, SOS2
アペリンの内皮シグナル伝達経路	ADCY9, KRAS, MAPK8, RPS6KB2
ヘルパーT細胞における CD28 シグナル伝達	ARPC2, ARPC5, MAPK8, PDPK1
心臓肥大シグナル伝達	ADCY9, IL6R, KRAS, MAP3K3, MAPK8, RAC2
心臓肥大シグナル伝達(増強された)	ADCY9, FGF19, IL17RD, IL22RA1, IL6R, KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDE3A, PDE4D, PLD6, PTK2, RPS6KB2, TGFB3
エンドセリン-1 シグナル伝達	ADCY9, CASP2, CASP9, KRAS, MAPK8, PLD6
G α 12/13 シグナル伝達	KRAS, LPAR3, MAPK8, PTK2

10

20

30

40

50

IL-8 シグナル伝達	CCND1, KRAS, MAPK8, PLD6, PTK2, RAC2
NF- κ B シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, MAPK8, PDGFRB, TGFBR3
神経炎症シグナル伝達経路	APH1B, CXCL12, HMGB1, IL6R, MAPK8, TGFBR3
骨関節炎経路	CASP2, CASP9, DKK1, HMGB1, LEF1, SPP1, TCF4
T リンパ球における PKC θ シグナル伝達	KRAS, MAP3K3, MAPK8, RAC2, SOS2
ホスホリパーゼ C シグナル伝達	ADCY9, ARHGEF12, ARHGEF5, KRAS, PLD6, RAC2, SOS2
心臓肥大における NFAT の役割	ADCY9, KRAS, MAPK8, RCAN3, SOS2
精子運動能	MST1R, PDE4D, PDGFRB, PRKG2, PTK2, ROR1, TWF1
Tec キナーゼシグナル伝達	MAPK8, PAK4, PTK2, RAC2, TNFRSF21
cAMP に媒介されるシグナル伝達	ADCY9, PDE3A, PDE4D, PLD6, RGS10, RGS2

10

【0261】

実施例 2 - m i R N A - 1 9 3 a による異なるがん細胞株の処置後の R N A シーケンシング、差次的遺伝子発現、及び経路分析

m i R N A - 1 9 3 a を異なるがん細胞株において試験した（表 2. 1 を参照されたい）。細胞を、異なる濃度で（1、3、10 n M）、実施例 1 に記載されたように、m i R N A - 1 9 3 a で処置した。対照（m o c k、未処置、及びスクランブル）を、すべての細胞型について測定した。アッセイは、24 時間、48 時間及び 72 時間後に実施した。表 2. 1 は、図示した時点の 10 n M 濃度での結果を示す。結果を定量し、m o c k 対照に対して正規化した。10 n M は、細胞がその濃度で毒性作用の兆候を示さなかったため、好適な濃度であった。

20

【0262】

【表 2 1】

表 2.1-様々な腫瘍への miRN-193a の効果

がん型	細胞株	生存能 (96 時間)	アポトーシス (48/72 時間)	細胞周期停止 (72 時間)	運動能 (18~24 時間)
肝臓	HEP3B	< 50%	< 2x	G2/M	> 50%
	HUH7	< 50%	< 2x	-	n.a.
肺	A549	< 50%	> 2x	SubG1	> 50%
	H460	< 50%	> 2x	SubG1	n.a

30

【0263】

がん細胞株における m i R N A - 1 9 3 a 処置によって、M T S アッセイ又は細胞計数のいずれかによって測定した場合、経時的な細胞生存率が低下した。カスパーゼ 3 / 7 アポトーシスアッセイによって測定した場合、アポトーシス誘導が経時的に促進された。核画像化又はフローサイトメトリーを実施して、細胞周期アレストプロファイルを測定した。m i R N A - 1 9 3 a 処置は、細胞株に依存する方式で、G 2 / M 又は S u b G 1 細胞周期アレストプロファイルを誘導した。H U H 7 では、図示した方法の後に、明らかな細胞周期アレストプロファイルは観察されなかったが、この細胞株における m i R N A - 1 9 3 a 処置の後に、カスパーゼ 3 / 7 の活性化によって示され、ウェスタンブロットで p a r p タンパク質の切断が促進されたように（データは示さず）、アポトーシスの増加が観察された。この結果は、m i R N A - 1 9 3 a 処置が細胞の生存率に影響を及ぼすことを示す。2 つの細胞株の細胞運動能は、ボイデンチャンバーアッセイによって評価した場合、処置後に有意に低下した。

40

【0264】

結論

50

m i R N A - 1 9 3 a 処置は、アポトーシスを誘導し、細胞周期アレストプロファイルを増加させることによって、部分的に細胞生存率を低下させる。m i R N A - 1 9 3 a 処置はまた、がん細胞の細胞運動能も低下させ、がん細胞移動の阻害の役割を示している。

【 0 2 6 5 】

実施例 3 - P T E N 経路活性化のさらなる研究

実施例 1 は、I P A 分析によって、m i R N A - 1 9 3 a によって活性化された最も豊富なカノニカルな経路として、腫瘍抑制 P T E N 経路が特定されたことを示す。ここで、P T E N 経路におけるすべての因子である、F A K (P T K 2)、P 7 0 S 6 (R P S 6 K B 2)、P I 3 K R 1、T G F B R I I I 並びに P - A K T、A K T、p - E R K 1 / 2、E R K 1 / 2、p - c - R A F 及び c - R A F を含む他の重要なシグナル伝達分子を含む、選択された m i R N A - 1 9 3 a 標的の調節は、ウエスタンブロッティングによって、タンパク質レベルで分析される。

【 0 2 6 6 】

材料及び方法

細胞の調製

ヒトがん細胞株を適当な培地で培養し（以下の表を参照されたい）、L i p o f e c t a m i n e R N A i M A X (T h e r m o f i s h e r) を使用する、実施例 1 に記載された 1 0 n M の m i R N A - 1 9 3 a - 3 p 模倣体、1 0 n M のスクランブルランダム対照、又は m o c k によるトランスフェクション前に、6 ウェルプレートに播種した。トランスフェクションの 7 2 時間後に培地を吸引し、プレートを - 8 0 ° C で保存した。

【 0 2 6 7 】

【 表 2 2 】

3.1.細胞株の詳細

細胞株	がん型	培地
A549	肺(NSCLC)	F-12K + 10% FBS + P/S
BT549	乳房(TNBC)	RPMI-1640+10% FBS+P/S+0.023IU/mL のインスリン
H460	肺(NSCLC)	RPMI-1640 + 10% FBS + P/S
HEP3B	肝臓(HCC)	EMEM + 10% FBS + P/S
HUH7	肝臓(HCC)	DMEM 低グルコース+10% FBS+P/S+L-グルタミン
PANC-1	膵臓	DMEM + 10% FBS + P/S
SNU449	肝臓(HCC)	RPMI-1640 + 10% FBS + P/S

FBS:胎仔ウシ血清、P/S:ペニシリン ストレプトマイシン

【 0 2 6 8 】

タンパク質の単離及び定量

プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤カクテルを補充した R I P A 緩衝液 (5 0 m M の T r i s - H C l p H 8、1 5 0 m M の N a C l、1 % の N P 4 0、0 . 5 % のデオキシコール酸ナトリウム、0 . 1 % の S D S、0 . 5 m M の E D T A) を、回収した細胞に添加した。溶解液を 1 5 , 0 0 0 g で 4 ° C にて 1 時間遠心分離し、細胞デブリのペレットを除去することによって清澄化した。P i e r c e B C A P r o t e i n A s s a y K i t (T h e r m o F i s h e r) を使用して、タンパク質濃度を決定した。

【 0 2 6 9 】

電気泳動及び免疫ブロッティング

試料を、M i n i - P R O T E A N T G X S t a i n - F r e e プレキャストゲル (B i o - R a d) 上で、S D S - P A G E によって 1 2 0 V で分離させた。タンパク質を、転写緩衝液 (2 5 m M の T r i s、1 9 2 m M のグリシン、2 0 % のメタノール) 中で、2 0 0 m A にて 2 時間、P V D F 膜に転写させた。T w e e n を含む T r i s 緩衝食

塩水（20 mMのTris pH 7.6、137 mMのNaCl、0.1%のTween）中で、5%のミルク又は5%のBSAを使用して、膜をブロックした。プロットは、一次抗体及び西洋ワサビペルオキシダーゼをコンジュゲートさせた二次抗体でプローブした。ECL試薬を使用してタンパク質を検出した。膜を、ストリッピング緩衝液（62.5 mMのTris pH 6.8、2%のSDS、100 mMの2-メルカプトエタノール）中で、50℃にて30分間ストリップ状にし、適宜再度プローブした。

【0270】

結果

実施例1に記載したように、10 nMのスクランブル対照又は10 nMのmiRNA-193a-3p模倣体でトランスフェクトした細胞由来の溶解液を免疫プロットし、選択した予測されたmiR-193a-3p標的遺伝子のタンパク質レベル及びPTEN経路における重要なシグナル伝達タンパク質のリン酸化状態を評価した。試験したすべての細胞株（A549、H460、SNU449、BT549、H460、A2058、HEP3B及びPANC-1）において、PTK2とも称されるFAKの下方調節が、mock及びスクランブル対照と比較して、miRNA-193a試料において観察された（図4）。構成的発現レベルを観察することができた細胞株（A549、H460、SNU449、BT549及びH460）では、TGFBRIIもmiRNA-193aによって下方調節された。PI3Kの調節サブユニットであるPIK3R1のタンパク質レベルは、SNU449を除くすべての細胞株において低下した。RPS6KB2とも呼ばれるP70S6は、H460、A2058及びHEP3Bにおいて下方調節された。ビンクリン及びチューブリンをローディング対照として使用した。A549及びH460では、チューブリンはmiRNA-193aによって影響を受けたが、一方、ビンクリンは安定であり、miRNA-193aが、全般のタンパク質レベルを低下させないことを示した。さらに、本発明者らは、ほとんどの細胞株（A549、A2058、SNU449、H460及びHEP3B）において、miRNA-193aによるAKTリン酸化の下方調節を観察した（図5）。興味深いことに、miRNA-193aは、少なくとも2つの細胞株（A549及びA2058）において、ERKのリン酸化を増加させた。SNU449では、ERKリン酸化とERK総タンパク質レベルの両方が上方調節された。c-RAFのリン酸化は、PANC-1においてのみ下方調節された。

【0271】

結論

これらの結果は、以前に得られたRNAシーケンシングデータと一致する。miRNA-193a-3p模倣体 miRNA-193aは、複数のヒト腫瘍細胞株において、FAK、P70S6K、PIK3R1及びTGFBRIIのタンパク質発現を低下させた。さらに、miRNA-193a-3p模倣体 miRNA-193aによる細胞の処置は、AKTのリン酸化の低下をもたらし、これは、PIK3R1及びFAKなどの上流のシグナル伝達タンパク質の下方調節によるものであろう。さらに、本発明者らは、ERKのリン酸化の増加を観察し、これは、RAFへの影響によりAKTの活性が低下した結果であろうが、c-RAFのリン酸化は1つの細胞株（PANC-1）でしか減少しなかった。ERKのリン酸化の増加は、ホスファターゼ活性の低下又は上流のキナーゼの活性の増加を含む、他の上流の事象の結果であるかもしれない。

【0272】

実施例4-miRNA-193aは免疫原性細胞死（ICD）誘導体である

導入：免疫原性細胞死（ICD）の概念は、損傷関連分子パターン（DAMP）として公知の危険なシグナルの時空間的に定義されたセットの放出によって、抗原特異的獲得免疫応答を誘発することが可能な固有の分類の調節された細胞死として定義されている（Kryskoら、Nat. Rev. Cancer、2012；Casaresら、J. Exp. Med.、2005；Kroemerら、Annu. Rev. Immunol.、2013）。最も有名なDAMPは、ERストレスの兆候としての、HGB1の放出、ATPの放出及びカルレティキュリン（CRT）の表面発現である。がん細胞の

死の誘導に関するいくつかの（特異的な）抗がん剤によるICDの誘導は、DAMPの腫瘍微小環境（TME）への放出をもたらし、樹状細胞によって発現された受容体で作動し、次に、腫瘍関連抗原のT細胞への提示を刺激し、T細胞の活性化及び増殖をもたらし、最終的に、腫瘍細胞に対する細胞傷害性の増強及び腫瘍抗原に対する免疫記憶の形成が最高点に達する。

【0273】

材料及び方法

トランスフェクション：A2058黒色腫及びHEP3B肝細胞腫瘍細胞を、様々な濃度の実施例1に記載したmiRNA-193a、又はmock（「フェイクトランスフェクション」）対照でトランスフェクトした。簡潔には、 5×10^5 個のA2058又はHEP3B細胞を、6ウェル細胞培養プレート中の1.5mLの完全培地に播種した。両方の細胞株を4時間後にトランスフェクトした。7.5μLのLipofectamine RNAiMAX（Thermo Fisher）及び適当な濃度のmiRNA-193a-3pを含有するトランスフェクションミックス500μLを各ウェルに添加した。含まれたトランスフェクション条件は、0.1、1、3又は10nMのmiRNA-193a及びmockトランスフェクト陰性対照であった。両方の細胞株を、吸引することによって、トランスフェクションの16時間後に24ウェルプレート中に継代培養し、かつ培地を5mLチューブに保持し、TrypLE（Gibco）で1回洗浄し、脱離するまで10～12分間インキュベートした。細胞を1mLの新鮮な培地で採取し、保持した培地に添加した。チューブを1,500RPMで5分間遠心分離し、上清を除去した。細胞を500μLの新鮮な培地に再懸濁させ、Luna-II細胞カウンター（Westburg）を使用して、トリパンブルーによる1：1希釈を使用して計数した。1mLの新鮮な培地中 5×10^4 個の細胞をウェルごとに播種した。

【0274】

フローサイトメトリー：トランスフェクション後の言及した時点でのフローサイトメトリー分析では、TrypLE（Gibco）で1回洗浄した後に細胞を回収し、脱離するまで10～12分間インキュベートした。各条件では、 5×10^4 個の細胞を含有する単一細胞懸濁液200μLを、4mLのポリプロピレンチューブに調製した。細胞を、1：200希釈で、蛍光標識した抗体で染色した。DyLight（商標）488コンジュゲート抗ヒトカルレティキュリン（CRT）抗体（Clone FMC 75、Enzo Life science）を使用して、CRTの発現を測定した。また、DAPI（BioLegend）を最終濃度2μMで添加し、生／死細胞を検出し、死細胞をさらなる分析から排除した。FACSCanto IIサイトメーター（BD Biosciences）を使用してフローサイトメトリーを実施し、FlowJoソフトウェア（Tree Star inc.）によりデータを分析した。

【0275】

CFSE標識したPBMCとの共培養：PBMCを、SepMate（商標）-50チューブ（STEMCELL）を使用し、製造業者のプロトコールに従って、新鮮な血液バフィーコート（Sanquin）から単離した。密度勾配培地として、Ficoll（登録商標）Paque Plus（SigmaAldrich）を使用した。次いで、PBMCを、CFSE Cell Division Tracker Kit（BioLegend）を使用し、製造業者のプロトコールに従って、CFSEで標識した。A2058細胞をトランスフェクトし、トランスフェクションの16時間後に、細胞を以前に説明したように、24ウェルプレートに継代培養した。 3×10^4 個のA2058細胞を、各ウェル中の新鮮な培地0.5mLに播種した。また、 1.2×10^5 個のPBMCを含有するCFSE標識したPBMC懸濁液0.5mLを各ウェルに添加した。A2058細胞を全く含まない同量のPBMCを、「PBMCのみ」の対照条件として培養した。共培養を、37℃で、言及した時間インキュベートした。T細胞の検出では、細胞を、1：200希釈で、Brilliant Violet 510（商標）抗ヒトCD3 Antibody（Clone UCHT1、BioLegend）で染色した。

【0276】

結果

腫瘍細胞へのmiRNA-193aの影響を調査するために、miRNA-193aトランスフェクト腫瘍細胞の表面でのCRTの発現をフローサイトメトリーによって評価した。図6A及び6Bに示されるように、miRNA-193aは、それぞれ、5%及び4%の表面CRT⁺細胞しか含有しないmockトランスフェクト細胞と比較して、A2058細胞では細胞表面でCRTマーカの発現を誘導し（72時間後に最大46%）、Hep3B細胞ではより少ない程度まで誘導した（72時間後に最大8%）。さらに、2つの主要なエクトヌクレオチダーゼCD39及びCD73を標的とすることによって、miRNA-193aは、細胞外ATPのADP、AMP及びアデノシンへの変換を防止することができ、それによって、TMEのATP含量を保持する。

10

【0277】

次に、本発明者らは、miRNA-193aトランスフェクト腫瘍細胞との共培養において、T細胞の増殖へのmiRNA-193aの影響を対象とした。PBMCを、細胞内で保持することができ、各細胞分裂で希釈される蛍光非毒性マーカである、CFSEで標識した。フローサイトメトリーによって測定したCFSEのレベルを、以下の3つの条件間で比較した：1) 培養のみのPBMC、2) mockトランスフェクトA2058細胞と培養したPBMC、及び3) miRNA-193a 1nMでトランスフェクトしたA2058細胞と培養したPBMC。結果は、PBMCをmiRNA-193aトランスフェクトA2058細胞と共培養させることによって、T細胞の増殖が増強されたことを示す。

20

【0278】

さらに、miRNA-193aは、PBMCとの共培養後に生存した腫瘍細胞の固定、染色及び比色分析による定量によって示されたように、腫瘍細胞のPBMCに媒介される細胞傷害性への脆弱性を増加させた。興味深いことに、同系マウス4T1の同所性乳がんモデルでのin vivo実験は、miRNA-193a処置動物において、又はmiRNA-193a処置マウスからのT細胞養子移入を受けたナイーブマウスにおいて、長期のT細胞に媒介される抗腫瘍免疫の形成を確認した。

【0279】

まとめると、これらの結果は、miRNA-193aが、PBMCに媒介される細胞傷害性を刺激して、全体的な抗腫瘍効率を増強させるだけではなく、獲得抗腫瘍免疫の形成も活性化させるように、腫瘍細胞を死滅させる真実のICD誘導体であることを強く示唆する。

30

【0280】

実施例5 ヒト腫瘍細胞におけるトランスフェクション後のヒトPBMCに媒介される腫瘍細胞死滅へのmiRNA-193aの効果

がん生物学を理解する際の最近の開発のうちの1つは、がん免疫療法（IO）の分野である。多くの場合、腫瘍は、がんのホールマークのうちの1つを表すがん免疫監視を逃れる能力を示す（Hanahanら、2011）。したがって、がん免疫療法の主な目的は、腫瘍認識及び免疫抑制メカニズムの破壊に関するその能力を改善することによって、腫瘍への患者の免疫応答を強化することである（Chenら、2017）。腫瘍の著しい免疫抑制を支持する誘導メカニズムの一部として、腫瘍微小環境（TME）におけるアデノシンレベルが、腫瘍学において新規治療介入を開発するために、最近かなりの関心を集めている。腫瘍微小環境（TME）におけるアデノシンは、エクトヌクレオチダーゼCD39（ENTPD1；これは、細胞外アデノシン三リン酸（ATP）をアデノシン二リン酸（ADP）、次いでアデノシン一リン酸（AMP）に変換する）及びCD73（NT5E；これは、AMPからのアデノシンの生成を担う）によって主に生成される（Staggら、2010）。NT5Eは、NT5Eによって生成された遊離アデノシンが細胞免疫応答を阻害し、それによって腫瘍細胞の免疫回避を促進するため阻害性免疫チェックポイント分子として作用し得る。実際に、アデノシンは、低酸素又は虚血によって開始される細

40

50

胞ストレスなどの炎症促進刺激に応答して生じる強力な免疫抑制代謝物である。Ohtaと仲間によるランダム研究は、腫瘍免疫回避に対するアデノシンの重要性を強調した(Ohtaら、2006)。固形腫瘍における細胞外アデノシン濃度は、通常の生理学的条件下よりも高いことが報告されている(Blayら、1997)。

【0281】

本発明者らのトランスクリプトーム分析によって、実施例1に記載されたmiR-193a-3pの模倣体によって発現が影響を受けた遺伝子の中で、免疫関連遺伝子のプールが特定された。とりわけ、CD73などのTMEの改変因子であった。さらに、マウスモデルにおける本発明者らのin vivo研究は、miR-193a-3pが、その他の効果に加えて、免疫細胞が腫瘍細胞を死滅させる際により活性となるように、腫瘍細胞と免疫系の間の相互作用を改変することを強力に示唆した。ヒト細胞におけるmiR-193a-3pのIOに関する効果を評価し、また、miR-193a-3pに媒介されるIO効果のメカニズムを調査するために、本発明者らは、腫瘍細胞を、健康なドナーの末梢血から単離されたヒト末梢血単核球(hPBMC)と一緒に共培養し、腫瘍細胞へのhPBMCの細胞傷害性作用を、miR-193a-3pによるトランスフェクションを用いて又は用いないで評価するin vitroアッセイを確立した(実施例4を参照されたい)。

10

【0282】

第1のステップとして及びこのような細胞ベースのアッセイの技術的妥当性を確立するために、ヒト抗CD3/CD28 T細胞アクチベーター抗体(陽性対照)を腫瘍細胞及びPBMC共培養物に添加した。使用したアクチベーターは、CD3及びCD28免疫細胞表面リガンドに結合する可溶性四量体抗体複合体を含む。この結合はCD3とCD28の架橋をもたらし、それによって、効果的なT細胞活性化のために必要とされる一次シグナル及び共刺激シグナルが与えられる(Riddleら、1990; Bashourら、2014)。図8に例示されるように、刺激されていないヒトPBMCは、腫瘍細胞の生存(共培養物)に限定された効果しか示さなかったが、共培養物に抗CD3/CD28抗体を添加することにより、腫瘍細胞生存における顕著な減少、効率的なT細胞活性化と、その後のT細胞に媒介される腫瘍細胞の死滅に対して最も可能性の高い結果がもたらされた。興味深いことに、ヒトの一次皮膚線維芽細胞で実施した同様の研究では、線維芽細胞の生存率への抗CD3/CD28の効果は観察されず(データは示さず)、実験によるT細胞活性化は、T細胞に媒介される正常な線維芽細胞の死滅をもたらさないことを強力に示唆した。

20

30

【0283】

次に、ヒト黒色腫A2058及びNSCLC A549腫瘍細胞に、漸増濃度のmiR-193a-3pをトランスフェクトし、その後、これらをヒトPBMCと異なる時間共培養した(異なるPBMC:腫瘍細胞の比で)。独立したドナー由来のヒトPBMCは、実施例1に記載されたmiR-193aによる腫瘍細胞のトランスフェクションに関して、時間に依存した顕著な腫瘍細胞の死滅を誘導することができたが、(陰性)miRNA対照(スクランブル)は誘導することができず、miRNA-193a活性の配列特異性を確認した(図9)。

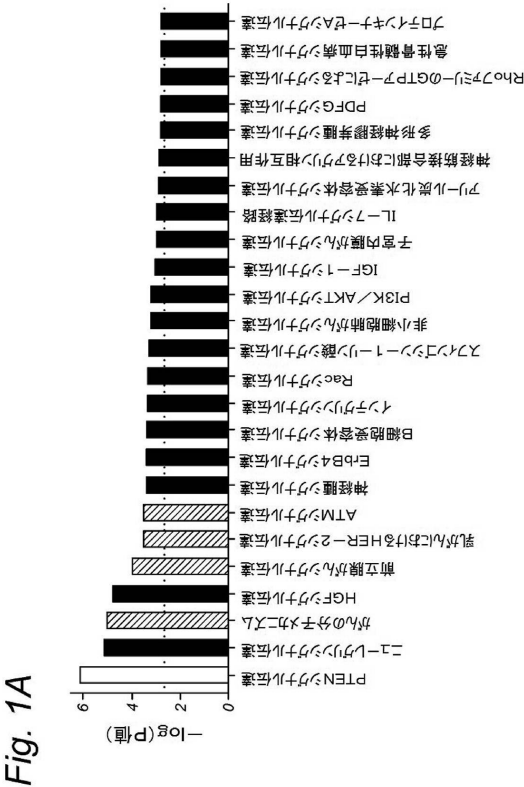
40

【0284】

まとめると、本発明者らの結果は、miR-193a-3pによる腫瘍細胞のトランスフェクションは、腫瘍細胞をPBMCに感作させることによって、及び/又はトランスフェクト腫瘍細胞からシグナルを放出して、T細胞を含有するPBMCを活性化させることによって、腫瘍細胞(例えば、A2058及びA549腫瘍細胞)のヒトPBMC細胞傷害性に対する脆弱性を明らかに増加させることを実証する。

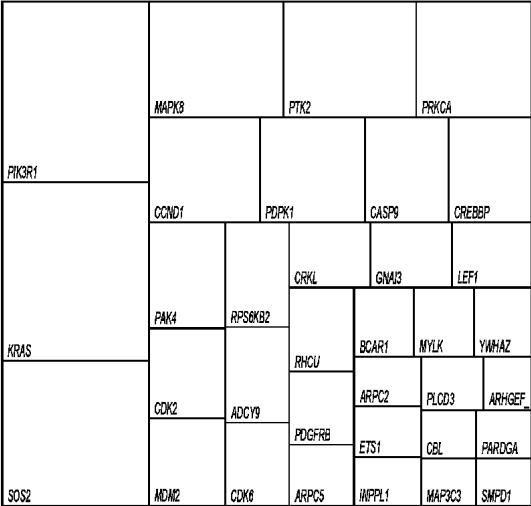
50

【図面】
【図 1 A】



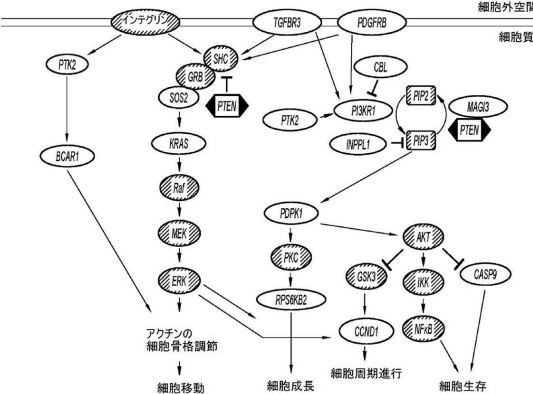
【図 1 B】

Fig. 1B



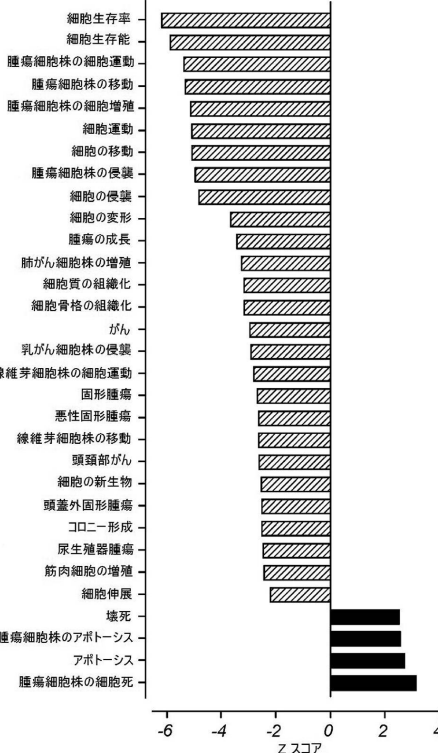
【図 2】

Fig. 2



【図 3】

Fig. 3



10

20

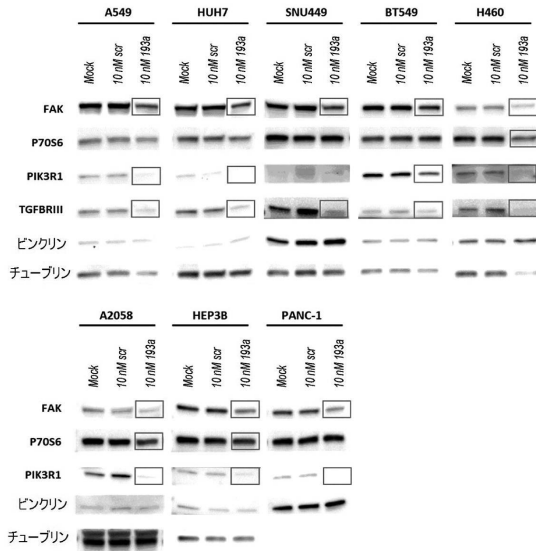
30

40

50

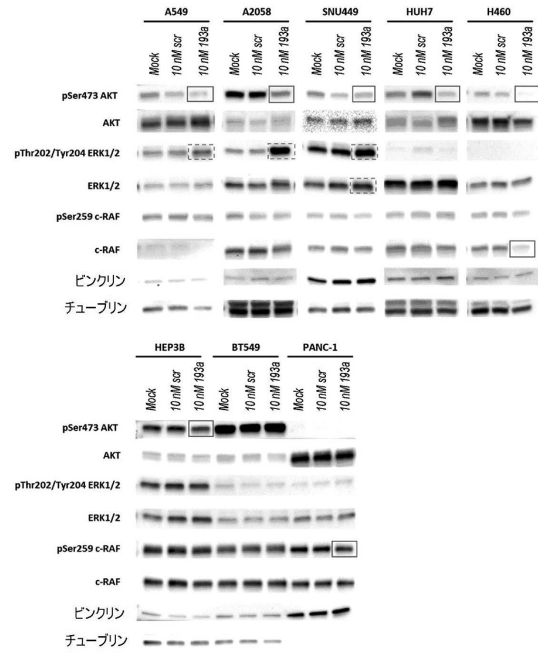
【図 4】

Fig. 4



【図 5】

Fig. 5



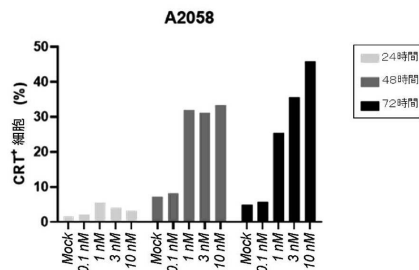
10

20

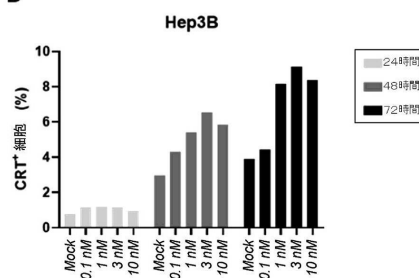
【図 6 - 1】

Fig. 6

A

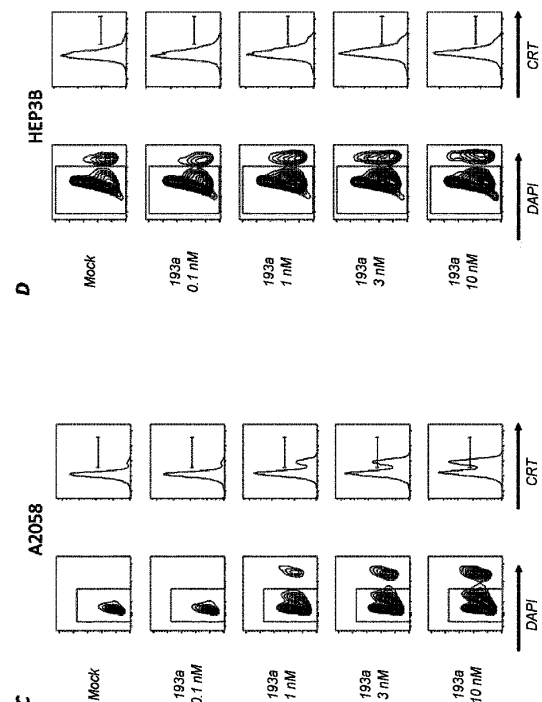


B



【図 6 - 2】

Fig. 6



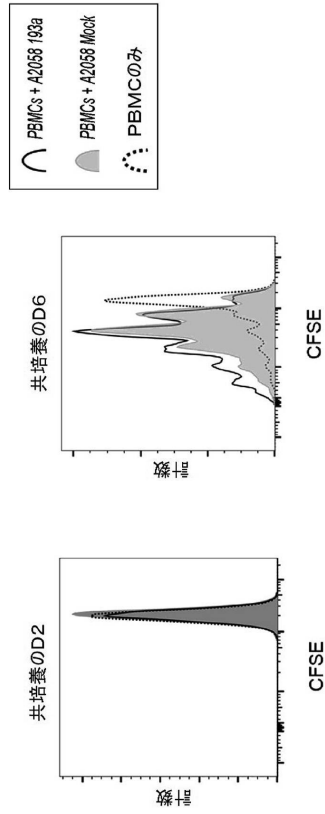
30

40

50

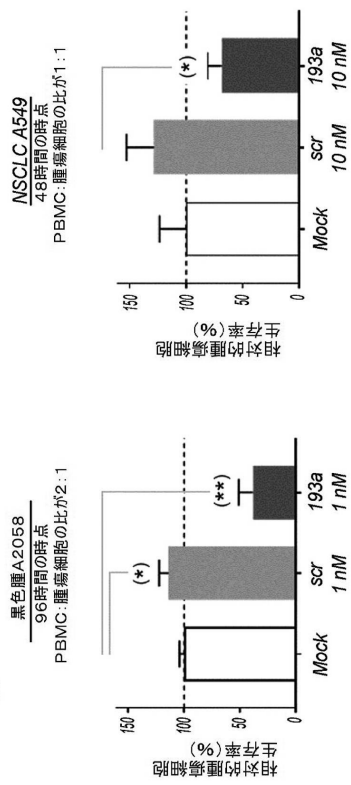
【図 7】

Fig. 7



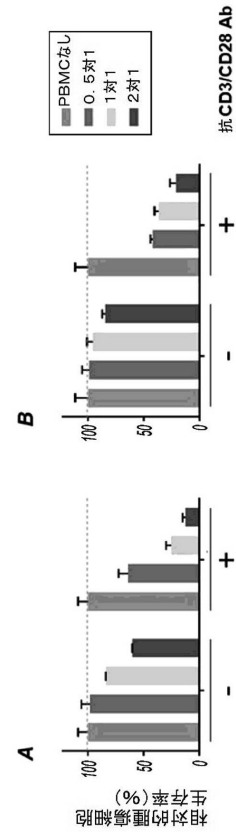
【図 9】

Fig. 9



【図 8】

Fig. 8



10

20

30

40

50

【配列表】

202254355500001.app

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113
ADD.

B. FIELDS SEARCHED

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

EPO-Internat

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

□ See patent family annex.

"&" document member of the same patent family

Date of mailing of the international search report

18/05/2020

Macchia, Giovanni

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/055965

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LINGQI LIU ET AL.: "Downregulation of miR-193a-3p inhibits cell growth and migration in renal cell carcinoma by targeting PTEN", Tumor Biology, 1 June 2017 (2017-06-01), pages 1-10, XP55693025, DOI: 10.1177/0143831X17743576 Retrieved from the Internet: URL:https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1010428317711951 [retrieved on 2020-05-08] abstract figure 4 the whole document -----	1-15

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/30 (2006.01)	A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	9/127(2006.01)	A 6 1 K	47/28	
		A 6 1 K	47/30	
		A 6 1 K	9/127	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

オランダ王国, 3 0 6 8 ディーイー ロッテルダム, バルセムクライト 7 8

(72)発明者 テルフォード, ブライオニー ジェーン

オランダ王国, 3 5 3 1 アールケー ユトレヒト, バンドウーンストラート 3 7

(72)発明者 ファン デン ボシュ, マリオン ティナ ジョリアン

オランダ王国, 3 7 0 4 エムティー ザイスト, ブルグアッケル 5 7 0 8

(72)発明者 アレムデイ, ミール ファルシード

オランダ王国, 2 6 3 1 エックスエー ノートドルプ, ホフ ファン ラインスブルグ 1 4

(72)発明者 デ ガンスト, マテウス マリア

オランダ王国, 3 9 3 1 ピーディー ワウデンベルフ, ラーゲルフセウエグ 8 1

(72)発明者 ファン ピンクステレン, ローレンス アドリアヌス ヘンドリクス

オランダ王国, 2 5 9 6 エスイー デン ハーグ, ソンデルダンクシュトラート 6

(72)発明者 シャープフェルト, ルーラント クイリーヌス ジョゼフ

オランダ王国, 3 9 0 3 エックスジー ヴェーネンダール, リツメーステルラン 1 2

(72)発明者 ジャニコ, ミシェル

ベルギー王国, ビー1 1 8 0 ブリュッセル, アヴェニュー ウィンストン チャーチル 1 4 9

F ターム (参考) 4B065 AA93X AC20 BB40 CA44

4C076 AA19 AA31 AA65 CC29 DD49 DD63 DD70 EE01

4C084 AA13 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZC411
ZC412 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 NA14 ZB21 ZB26 ZC41