

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523156

(P2010-523156A)

(43) 公表日 平成22年7月15日(2010.7.15)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**C 1 2 Q 1/68 (2006.01)** C 1 2 Q 1/68 A 4 B 0 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁)

(21) 出願番号	特願2010-503183 (P2010-503183)	(71) 出願人	503209342
(86) (22) 出願日	平成20年4月9日 (2008.4.9)		ナショナル タイワン ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成21年9月30日 (2009.9.30)		台湾 106 タイペイ ルーズベルト
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/059767		ロード セクション 4 ナンバー 1
(87) 国際公開番号	W02008/124777	(71) 出願人	509272160
(87) 国際公開日	平成20年10月16日 (2008.10.16)		ディーシービーユーエスエー エルエル
(31) 優先権主張番号	60/910,993		シー
(32) 優先日	平成19年4月10日 (2007.4.10)		DCB-USA LLC
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 19801 デラウェア
			州 ウィルミントン ニュー キャッスル
			カウンティ ノース オレンジ ストリ
			ート 1007 ナインス フロア
		(74) 代理人	100068755
			弁理士 恩田 博宣
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロRNAによる癌患者における治療後生存の予測

## (57) 【要約】

本発明は、その癌患者中のマイクロRNA hsa-miR137、hsa-miR372、hsa-miR182\*、hsa-miR221およびhsa-let-7aの発現レベルに基づいた癌患者の治療後生存見込みを予測する方法を提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

癌患者の治療後生存を予測する方法であって、

治療を受けた癌患者のマイクロRNAである h s a - m i R 1 3 7、h s a - m i R 3 7 2、h s a - m i R 1 8 2 \*、h s a - m i R 2 2 1 および h s a - l e t - 7 a の発現レベルを検出すること、

前記マイクロRNAの発現レベルに基づいて患者のリスクスコアを計算すること、および

リスクスコアの値に基づいて治療後生存の見通しを決定すること、  
からなる方法。

10

**【請求項 2】**

前記リスクスコアが、

$(0.15 \times \text{h s a - m i R 1 3 7 の発現レベル}) + (0.31 \times \text{h s a - m i R 3 7 2 の発現レベル}) + (0.28 \times \text{h s a - m i R 1 8 2 * の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{h s a - m i R 2 2 1 の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{h s a - l e t - 7 a の発現レベル})$  として計算される請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

- 7 . 1 以下のリスクスコアは患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

患者は肺癌、白血病、乳癌、膵臓癌、腺癌、扁平上皮癌、結腸癌または肝細胞癌を有する請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

患者は非小細胞肺癌を有する請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

患者は、非小細胞肺癌の I、II または III 段階にいる請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

患者は、外科治療、化学治療、放射線治療またはその組み合わせを受けた請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

癌患者の治療後生存を予測する方法であって、

治療を受けた癌患者における h s a - m i R 1 3 7、h s a - m i R 3 7 2、h s a - m i R 1 8 2 \* および h s a - m i R 2 2 1 から成るグループから選択されたマイクロRNAの発現レベルを検出すること、

前記発現レベルに基づいてマイクロRNAの - d C t 値を決定すること、および  
前記マイクロRNAの - d C t 値に基づいて治療後生存の見通しを予測すること、  
からなる方法。

30

**【請求項 9】**

- 8 . 2 2 以下の h s a - m i R 1 3 7 の - d C t 値は、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 8 に記載の方法。

40

**【請求項 10】**

- 7 . 8 3 以下の h s a - m i R 1 8 2 \* の - d C t 値は、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 11】**

- 0 . 5 7 以上の h s a - m i R 2 2 1 の - d C t 値は、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

- 1 1 . 2 5 以下の h s a - m i R 3 7 2 の - d C t 値は、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 13】**

50

患者は肺癌、白血病、乳癌、膵臓癌、腺癌、扁平上皮癌、結腸癌または肝細胞癌を有する請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

患者は非小細胞肺癌を有する請求項 8 に記載の方法。

【請求項 15】

患者は、非小細胞肺癌の I、II または III 段階にいる請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

患者は、外科治療、化学治療、放射線治療またはその組み合わせを受けた請求項 8 に記載の方法。

【請求項 17】

癌患者の治療後生存を予測する方法であって、

治療を受けた癌患者の *let-7a* の発現レベルを検出すること、

前記発現レベルに基づいて *let-7a* の *-dCt* 値を決定すること、および

前記 *let-7a* の *-dCt* 値に基づいて治療後生存の見通しを予測すること、

からなり、2.21 以上の *-dCt* 値は、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す方法。

【請求項 18】

癌患者の治療後生存を予測する方法であって、

治療を受けた癌患者における *hsa-miR137*、*hsa-miR372*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* から成るグループから選択された 4 つのマイクロ RNA の発現レベルを検出すること、

マイクロ RNA の発現レベルに基づいてリスクスコアを計算すること、および

リスクスコアの値に基づいて治療後生存の見通しを決定すること、

からなる方法。

【請求項 19】

*hsa-miR372*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* の発現レベルを決定し、

リスクスコアを次のように決定し： $(0.31 \times \text{hsa-miR372 の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182* の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221 の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7a の発現レベル})$ 、

-5.90 以下のリスクスコアは、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

*hsa-miR137*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* の発現レベルを決定し、

リスクスコアを次のように決定し： $(0.15 \times \text{hsa-miR137 の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182* の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221 の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7a の発現レベル})$ 、

-3.71 以下のリスクスコアは、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

*hsa-miR137*、*hsa-miR372*、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* の発現レベルを決定し、

リスクスコアを次のように決定し： $(0.15 \times \text{hsa-miR137 の発現レベル}) + (0.31 \times \text{hsa-miR372 の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221 の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7a の発現レベル})$ 、

-4.87 以下のリスクスコアは、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

*hsa-miR137*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR372* および *hsa-*

10

20

30

40

50

l e t - 7 a の発現レベルを決定し、

リスクスコアを次のように決定し：( 0 . 1 5 × h s a - m i R 1 3 7 の発現レベル )  
+ ( 0 . 2 8 × h s a m i R 1 8 2 \* の発現レベル ) + ( 0 . 3 1 × h s a - m i R 3 7  
2 の発現レベル ) + ( - 0 . 1 4 × h s a - l e t - 7 a の発現レベル )、

- 7 . 0 2 以下のリスクスコアは、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3】

h s a - m i R 1 3 7、h s a - m i R 1 8 2 \*、h s a - m i R 2 2 1 および h s a - m i R 3 7 2 の発現レベルを決定し、

リスクスコアを次のように決定し：( 0 . 1 5 × h s a - m i R 1 3 7 の発現レベル ( +  
( 0 . 2 8 × h s a m i R 1 8 2 \* の発現レベル ) + ( - 0 . 1 3 × h s a - m i R 2 2  
1 の発現レベル ) + ( 0 . 3 1 × h s a - m i R 3 7 2 の発現レベル )、

- 6 . 8 6 以下のリスクスコアは、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 4】

癌患者の治療後生存を予測する方法であって、

治療を受けた癌患者の h s a - m i R 2 2 1、h s a - m i R 3 7 2 および h s a - m i R 1 3 7 の発現レベルを検出すること、

前記マイクロRNAの発現レベルに基づいてリスクスコアを計算すること、および  
前記リスクスコアの値に基づいて治療後生存の見通しを決定すること、  
からなる方法。

【請求項 2 5】

前記リスクスコアは次のように計算され：( 0 . 1 5 × h s a - m i R 1 3 7 の発現レベル ) + ( 0 . 3 1 × h s a - m i R 3 7 2 の発現レベル ) + ( - 0 . 1 3 × h s a - m i R 2 2 1 の発現レベル )、

- 4 . 7 以下のリスクスコアは、患者が治療後生存の十分な見通しを有することを示す請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

マイクロRNAの発現を検出するキットであって、

h s a - m i R 2 2 1、h s a - m i R 3 7 2 および h s a - m i R 1 3 7 の発現を検出可能なオリゴヌクレオチドを含むキット。

【請求項 2 7】

マイクロRNAの発現を検出するキットであって、

h s a - m i R 1 3 7、h s a - m i R 3 7 2、h s a - m i R 1 8 2 \*、h s a - m i R 2 2 1 および h s a - l e t - 7 a から成るグループから選択された少なくとも 4 つのマイクロRNAの発現を検出可能なオリゴヌクレオチドを含むキット。

【請求項 2 8】

h s a - m i R 1 3 7、h s a - m i R 3 7 2、h s a - m i R 1 8 2 \*、h s a - m i R 2 2 1 および h s a - l e t - 7 a の発現を検出可能なオリゴヌクレオチドを含む請求項 2 7 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はマイクロRNAによる癌患者における治療後生存の予測に関する。

( 関連出願の相互参照 )

本願は、その内容全体が本明細書に組み込まれる 2 0 0 7 年 4 月 1 0 日出願の米国仮出願第 6 0 / 9 1 0 , 9 9 3 号の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

肺癌、主に非小細胞細胞肺癌 ( N S C L C ) は世界中の癌による死のうちの最も一般的

10

20

30

40

50

な原因である。非特許文献 1 参照。初期段階の NSCLC 患者は、治療後 5 年以内に 40% の再発率を示すが、これは疾病の段階が臨床転帰に関連する要因であり得ることを示唆している。非特許文献 2 参照。しかしながら、この要因のみではそのような転帰を予測するのに不十分である。

#### 【0003】

遺伝子発現プロファイル、特にマイクロ RNA プロファイルが、癌の診断および予後の両方で有用であることが示唆された。非特許文献 3 および 4 参照。例えば、あるマイクロ RNA の発現パターンは、癌サブタイプの決定において、タンパク質をコードする遺伝子の発現パターンよりも正確であることが判明している。非特許文献 5 および 6 参照。

#### 【0004】

マイクロ RNA は、RNA 干渉により何百もの遺伝子の発現を制御するタンパク質をコードしない小さな RNA であり、それゆえ例えば細胞増殖、分化、アポトーシス等の広範な生体内経路を制御する。非特許文献 5 参照。あるマイクロ RNA のサイン、つまり患者群における特定の発現パターンを示す 1 つまたは複数のマイクロ RNA が、慢性リンパ球白血病、肺腺癌、乳癌、および膵臓癌の臨床転帰に関連することが報告された。非特許文献 5 参照。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0005】

【非特許文献 1】Jemal et al., CA Cancer J. Clin. 56:106-130 (2006)

【非特許文献 2】Miller, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 33: 216-223 (2005)

【非特許文献 3】Endoh et al., J. Clin. Oncol. 22:811-819 (2004)

【非特許文献 4】Potti et al., N. Engl. J. Med. 355:570-580 (2006)

【非特許文献 5】Calin et al., Nat. Rev. Cancer 6:857-866 (2006)

【非特許文献 6】Volinia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103:2257-2261 (2006)

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

新しいマイクロ RNA サインの同定は、そのようなサインが種々の癌、特に NSCLC での臨床転帰を予測する際の有用なツールになると思われるため、大いに興味を持たれている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明は、hsa-miR137、hsa-miRNA372、hsa-miR182\*、hsa-miR221 および hsa-let-7a 等の特定のマイクロ RNA の発現レベルが、癌患者の治療後生存見込みと関連するという知見に基づいている。

#### 【0008】

1 態様では、本発明は、hsa-miR137、hsa-miR372、hsa-miR182\*、hsa-miR221 または hsa-let-7a の発現レベルに基づいて正規化閾値サイクル値 (-dCt) を決定することにより、癌患者の治療後生存見込みを予測する方法を提供する。hsa-miR137、hsa-miR182\* および hsa-miR372 の dCt 値がそれぞれ -8.22、-7.83 および -11.25 以下の場合、または hsa-miR221 および hsa-let-7a の -dCt 値がそれぞれ -0.57 および 2.21 以上の場合、患者は治療後生存の十分な見通しを有すると決定される。

#### 【0009】

別の態様では、癌患者の治療後生存見込みは、hsa-miR137、hsa-miR372、hsa-miR182\*、hsa-miR221 および hsa-let-7a から選択されたマイクロ RNA のうちの 4 つの発現レベルに基づいて予測することが可能で

10

20

30

40

50

ある。より詳細には、

1. *hsa-miR372*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* の発現レベルを調べる場合、リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.31 \times \text{hsa-miR372の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182*の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7aの発現レベル})$ 。  
 -5.90 以下のリスクスコアは、患者が十分な治療後生存見込みを有することを示す。

【0010】

2. *hsa-miR137*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* の発現レベルを調べる場合、リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.15 \times \text{hsa-miR137の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182*の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7aの発現レベル})$ 。  
 -3.71 以下のリスクスコアは、患者が十分な治療後生存見込みを有することを示す。

【0011】

3. *hsa-miR137*、*hsa-miR372*、*hsa-miR221* および *hsa-let-7a* の発現レベルを調べる場合、リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.15 \times \text{hsa-miR137の発現レベル}) + (0.31 \times \text{hsa-miR372の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7aの発現レベル})$ 。  
 -4.87 以下のリスクスコアは、患者が十分な治療後生存見込みを有することを示す。

【0012】

4. *hsa-miR137*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR372* および *hsa-let-7a* の発現レベルを調べる場合、リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.15 \times \text{hsa-miR137の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182*の発現レベル}) + (0.31 \times \text{hsa-miR372の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7aの発現レベル})$ 。  
 -7.02 以下のリスクスコアは、患者が十分な治療後生存見込みを有することを示す。

【0013】

5. *hsa-miR137*、*hsa-miR182\**、*hsa-miR221* および *hsa-miR372* の発現レベルを調べる場合、リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.15 \times \text{hsa-miR137の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182*の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221の発現レベル}) + (0.31 \times \text{hsa-miR372の発現レベル})$ 。  
 -6.86 以下のリスクスコアは、患者が十分な治療後生存見込みを有することを示す。

【0014】

さらに別の実施形態では、癌患者の治療後生存見込みは、上述の5つのマイクロRNAの患者の発現レベルに基づいて予測することが可能である。リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.15 \times \text{hsa-miR137の発現レベル}) + (0.31 \times \text{hsa-miR372の発現レベル}) + (0.28 \times \text{hsa-miR182*の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221の発現レベル}) + (-0.14 \times \text{hsa-let-7aの発現レベル})$ 。  
 患者のリスクスコアが -7.1 以上の場合、その癌患者は十分な治療後生存見込みを有する。

【0015】

さらに別の態様では、治療後生存見込みは *hsa-miR221*、*hsa-miR372* および *hsa-miR137* の発現レベルに基づいて予測することが可能である。リスクスコアは次のように計算される：  
 $(0.15 \times \text{hsa-miR137の発現レベル}) + (0.31 \times \text{hsa-miR372の発現レベル}) + (-0.13 \times \text{hsa-miR221の発現レベル})$ 。  
 リスクスコアが -4.7 以下の場合、癌患者は治療後生存の十分な見通しを有する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 6 】

「治療後生存の十分な見通し」を有する癌患者とは、治療後に死ぬその患者のリスクが同じ種類の癌に罹っている患者が死ぬ平均リスクよりも少なくとも50%（例えば100%または150%）低いことを意味する。

## 【 0 0 1 7 】

マイクロRNAの発現を検知するためのキットも本発明の範囲内にある。1例において、キットは、hsa-miR221、hsa-miR372およびhsa-miR137の発現を検知可能なオリゴヌクレオチドを含む。別の例において、キットは、hsa-miR137、hsa-miR372、hsa-miR182\*、hsa-miR221およびhsa-let-7aから選択された少なくとも4つのマイクロRNAの発現を検知可能なオリゴヌクレオチドを含む。上述のキットの任意のものに含まれるオリゴヌクレオチドは、核酸チップを形成すべく、支持部材（例えばポリマー基質）上に固定化することが可能である。

10

## 【 0 0 1 8 】

治療（例えば外科治療、化学治療または放射線治療）を受けた癌患者は、肺癌（例えばすべての段階の非小細胞肺癌）、白血病、乳癌、膵臓癌、腺癌、扁平上皮癌、結腸癌または肝細胞癌を有する。

## 【 0 0 1 9 】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は以下に説明する。本発明の他の特徴、目的および利点は以下の説明および請求項から明らかとなるだろう。

20

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 2 0 】

【図1】112人のNSCLC患者におけるhsa-miR137、hsa-miR372、hsa-miR182\*、hsa-miR221およびhsa-let-7aの発現レベルに基づくかかるNSCLC患者のマイクロRNAリスクスコア分析を示す図。上部パネル：マイクロRNAリスクスコア分布。中央パネル：患者の死/生存状態。下部パネル：患者のマイクロRNAの発現プロファイル；下から上まで5つの列はhsa-let-7a、hsa-miR221、hsa-miR372、hsa-miR182\*およびhsa-miR137をそれぞれ指す；各カラムは患者を表わす。点線は患者をローリスク群（すなわち低リスク群）とハイリスク群（すなわち高リスク群）に分ける境界線（リスクスコア7.1）を表わす。

30

【図2】ローリスク群およびハイリスク群の両方におけるNSCLC患者の全体生存および無再発生存を示す Kaplan-Meier（Kaplan-Meier）評価を示す図。パネルAは訓練データセットの56人の患者から得られた結果を示し、パネルBは試験データセットの56人の患者から得られた結果を示し、パネルCは独立コホートの62人の患者から得られた結果を示す。

【図3】ローリスク群およびハイリスク群の両方におけるNSCLC患者の全体生存および無再発生存を示す Kaplan-Meier（Kaplan-Meier）評価を示す図。パネルAはI段階のNSCLC患者（n=47）から得られた結果を示し、パネルBはII段階のNSCLC患者（n=28）から得られた結果を示し、パネルCはIII段階のNSCLC患者（n=37）から得られた結果を示し、パネルDは腺癌患者（n=55）から得られた結果を示し、パネルEは扁平上皮癌患者（n=50）から得られた結果を示す。

40

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 2 1 】

本願は、臨床転帰に関連する1つまたは複数のマイクロRNAの発現パターンに基づいて癌患者の臨床転帰（例えば治療後生存見込み）を予測する方法を提供する。

転帰に関連する1つまたは複数のマイクロRNAは次のように同定することができる。

## 【 0 0 2 2 】

治療後癌患者の群を募集する。同じ種類の癌に離間している患者を、学習グループおよ

50

び試験グループに任意に割り当てる。癌組織／細胞（例えば生検、ホルマリン固定パラフィン埋設組織、または凍結組織に含まれるもの）中の多くのマイクロRNAの発現レベルを、両方の群の患者について、当該技術分野で周知の方法、例えばリアルタイムPCRまたはマイクロアレイ分析に従って決定する。そのようにして決定された各マイクロRNAの発現レベルを、正規化発現レベルを同じ患者で得るために、低分子核内RNA（例えばU1、U2またはU6）等の内部対照の発現レベルにより正規化する。

#### 【0023】

どのマイクロRNAが癌患者の臨床転帰（例えば治療後生存）に関係しているか決定するために、学習群から得られたマイクロRNAの正規化発現レベルを統計分析（例えばコックス回帰分析）する。1例において、一変量コックス回帰分析から得られたハザード比は、癌または他の原因の再発による死に関連するマイクロRNA(s)を同定するために使用される。Cox, J. Royal Statistical Society Series B 34:187-220 (1972)参照。マイクロRNAのハザード比が1未満の場合、そのマイクロRNAは保護マイクロRNAとみなされ、マイクロRNAのハザード比が1よりも大きい場合、そのマイクロRNAは危険マイクロRNAとみなされる。

10

#### 【0024】

一旦、臨床転帰に関連するマイクロRNA（例えば保護マイクロRNAと危険マイクロRNA）が同定されると、当該技術分野で周知の統計分析により、それらの発現パターンと臨床転帰との間の相関性を決定することができる。1例では、1つまたは複数の保護マイクロRNAおよび／または危険マイクロRNAの発現レベルに基づいて各患者のリスクスコアが計算され、次にリスクスコアの値と治療後の患者の生存期間との関係が決定される。そのように決定された相関性が、マイクロRNA発現パターンが本当に対象の臨床転帰と関連していることを確認するために試験群で確認される。好ましくは、この相関性は、学習群および試験群と同じく同じ種類の癌に罹っている多くの患者を含む独立コホートでさらに確認される。

20

#### 【0025】

確認後、好ましくは検証後、同定されたマイクロRNAを使用して、同じ種類の癌に罹っている患者におけるその発現パターンに基づいて、臨床転帰を予測することが可能である。例えば、これらのマイクロRNAの発現レベルと、上述の統計分析の重要性との両方を考慮して、数式を構築してもよい。この数式に続いて、患者に対してリスクスコアを計算する。リスクスコアの値は患者の臨床転帰を示す。

30

#### 【0026】

癌患者の臨床転帰に関連するマイクロRNAは、癌治療の潜在的標的を同定するためにも使用することが可能である。Czech, N. Engl. J. Med. 354:1194-1195 (2006)参照。これらのマイクロRNAによって標的とされた遺伝子は、マイクロRNA標的予測アルゴリズム（例えばPicTar）を使用して同定することができる。Krek et al., Nat. Genet. 37:495-500 (2005)、TargetScan, see Lewis et al., Cell 115:787-798 (2003)、miRNomeMap (Hsu et al., Nucleic Acids Res. 34:D135-139 (2006)参照)、miRBase (Griffiths-Jones et al., Nucleic Acids Res. 34:D140-144 (2006)参照)、GenMAPP (<http://www.genmapp.org>参照)、Reactome (<http://www.reactome.org>参照)これらの遺伝子とその産物は癌治療のための潜在的な標的または作用物質である。

40

#### 【0027】

これ以上詳述しなくとも、上記の説明は本発明を十分に実施可能にしているものと考えられる。以下の実施例は、NSCLC患者における治療後生存見込みの予測のために使用可能なマイクロRNAサインを示す。この実施例は、単なる例示であって、如何ようにも本会時の残りの部分を制限するものとは解釈されない。本明細書に引用された公表物はすべて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0028】

材料および方法

(a) 患者および組織標本

50



全員外科切除手術を受けた112人の一連のNSCLC患者をTaichung Veterans総合病院から募集した。これらの患者を、訓練データセット(n=56)および試験データセット(n=56)に任意に割り当てた。さらに、また外科切除手術を受けた一連の62人の患者を国立台湾大学病院から募集した。これらの62人の患者は独立コホートを形成した。肺癌組織の凍結標本を、この研究のために募った患者全員から得た。患者はすべて漢族の中国人である。

#### (b) マイクロRNAプロファイル

マイクロRNA発現プロファイリングをABI PRISM 7900リアルタイムPCRシステムおよび157個の成熟したヒトマイクロRNAを決定するためのプライマーを含むTaqMan マイクロRNA ヒトパネル 初期アクセスキット(Applied Biosystems)を使用して行なった。まず、各マイクロRNAのcDNAを、TaqMan マイクロRNA RT試薬およびそのマイクロRNAに特異的なプライマーを使用して増幅し、TaqMan 2xユニバーサルPCRマスター混合物を使用してさらに増幅した。増幅中、蛍光染料をcDNA生成物に組み込んだ。閾値サイクル(Ct)値により表わされる各マイクロRNAの発現レベルは、cDNA生成物に組み込まれた蛍光染料により生成された蛍光レベルに基づいて決定した。Ctは、蛍光が一定の閾値を超えるサイクル数を指す。その後、各マイクロRNAのCt値はマイクロRNA定量アッセイの一般的な内部対照であるU6値により正規化される。Jiang et al., Nucleic Acids Res. 33:5394-5403 (2005)およびYanaihara et al., Cancer Cell 9:189-198 (2006)参照。より詳細には、正規化Ct値(-dCt)は次のように計算された： $-dCt = (Ct_{microRNA} - Ct_{U6})$ 。

#### (c) 統計分析

一変量コックス回帰分析から得られたハザード比を使用して、その発現レベルが患者の治療後の死/生存に関係するマイクロRNAを同定した。偽陰性結果を低減するために、各マイクロRNAの一変量コックスのP値を、患者の生存期間をステータスの検知と共に合計10,000の反復のためにランダムに並び替えた並び替え試験により評価した。

#### 【0029】

各患者のリスクスコアを計算するために数式を構築した。数式は、治療後の死/生存に関係していることが同定された1つまたは複数のマイクロRNAの発現レベルと、前記一変量コックス回帰分析に由来する回帰係数との両方を考慮している。Lossos et al., N. Engl. J. Med. 350:1828-1837; and Cox, 1972参照。患者のリスクスコアは患者の治療後生存期間と相関があり、ハイリスクのスコアを有する患者は治療後により短い生存期間を有すると予想され、ローリスクのスコアを有する患者は治療後に長くより生きると予想される。

#### 【0030】

本研究を受けた患者はすべて、自身のリスクスコアに基づき、ハイリスク群とローリスク群とに割り当てられた。ハイリスク群とローリスク群との間の患者特性の差を、連続変数に対するスチューデントt検定またはカテゴリー変数に対するフィッシャーの正確確率検定を使用して分析した。カプラン-マイヤー方を使用して、両群の患者に対する全体生存率および無再発生存率を評価した。2つの群の患者間の全体生存率および無再発生存率に関する差異を、対数階級検定を用いて分析した。したがって訓練データセットから得られたすべての結果は、試験データセットの患者および独立コホートの患者で有効であった。

#### 【0031】

多変数コックスの比例ハザード回帰分析およびステップワイズ変数選択法を行い、患者生存に関連する独立した予後因子の貢献を評価した。マイクロRNAサインのリスクスコア、年齢、性別、段階および組織学を同時変量として使用した。分析はすべてSAS 9.1バージョンソフトウェア(SAS Institute Inc)を使用して行なった。2-テイル検定およびP値<0.05は、結果が統計学的に有意であることを示す。

#### 【0032】

10

20

30

40

50

上述の方法を行なうためのより多くの詳細はY u ら (Yu et al., Cancer Cell 13, 48-57 (2008).に見出すことが可能である。

#### 結果

( a ) N S C L C 患者の全体生存および無再発生存を予測するためのマイクロRNAサインの同定および確認

表 1 は、訓練データセットに割り当てられた 5 6 人の N S C L C 患者と、試験データベースに割り当てられた 5 6 人の N S C L C 患者の臨床特性を示す。臨床特性に関して、これらの 2 つのデータセットに患者間の有意な違いはなかった。

#### 【 0 0 3 3 】

マイクロRNAの発現レベルを、上述の方法に続いてすべての患者で決定した。訓練データセットから得た結果を、一変量コックス回帰分析し、その発現レベルが治療後の死 / 生存に関連するマイクロRNAを同定する。5つのマイクロRNA、つまりh s a - m i R 1 3 7、h s a - m i R 3 7 2、h s a - m i R 1 8 2 \*、h s a - m i R 2 2 1、h s a - l e t - 7 a ) は、訓練データセットの中で患者の全体生存に関係していると分かった。とくにそのうち、前者3つはハイリスクのマイクロRNAであり、後の2つは保護マイクロRNAである。

10

#### 【 0 0 3 4 】

これらの5つのマイクロRNAの発現レベルに基づいて、患者のリスクスコアを以下の式に従って計算した： $(0.15 \times \text{発現レベルの h s a - m i R - 1 3 7}) + (0.31 \times \text{発現レベルの h s a - m i R - 3 7 2}) + (0.28 \times \text{発現レベルの h s a - m i R - 1 8 2 *}) + (-0.13 \times \text{発現レベルの h s a - m i R - 2 2 1}) + (0.14 \times \text{h s a - l e t - 7 a の発現レベル})$ 。ハイリスクグループに7.1より高いリスクスコアを有する患者はハイリスク群に割り当てられ、7.1よりも低いリスクスコアを有する患者はローリスク群に割り当てられる。

20

#### 【 0 0 3 5 】

## 【表 1】

表1. 112人のNSCLC患者の臨床病理学的特性

特性	訓練 データセット 患者数 (%)	試験データセット 患者数 (%)	P値
	n=56	n=56	
年齢(平均±SD)	66.5±10.0	65.3±14.1	0.606 <sup>†</sup>
性別			
男性	45 (80)	43 (77)	0.818 <sup>†</sup>
女性	11 (20)	13 (23)	
段階			
I	21 (38)	26 (46)	0.549 <sup>†</sup>
II	14 (25)	14 (25)	
III	21 (37)	16 (29)	
細胞型			
腺癌	25 (45)	30 (53)	0.150 <sup>†</sup>
扁平上皮癌	25 (45)	25 (45)	
その他	6 (10)	1 (2)	
†t試験			
†フィッシャーの正確確率検定			

## 【0036】

ハイリスク群およびローリスク群の両方における患者の臨床特性を以下表2に要約する。

## 【0037】

## 【表 2】

表2. 高リスクデータセットおよび低リスクデータセットの両方のNSCLC患者の臨床学的特性

特性	高リスク群の患者	低リスク群の患者	P値
訓練データセット (n=56)	n=28	n=28	
年齢(平均±SD)	65.7±10.3	67.3±9.7	0.549 <sup>†</sup>
性別			
男性	21 (75)	24 (86)	0.503 <sup>†</sup>
女性	7 (25)	4 (14)	

## 【0038】

表2. 高リスクデータセットおよび低リスクデータセットの両方のNSCLC患者の臨床学的特性

特性	高リスク群の患者	低リスク群の患者	P値
訓練データセット (n=56)	n=28	n=28	
年齢(平均±SD)	65.7±10.3	67.3±9.7	0.549 <sup>†</sup>
性別			
男性	21 (75)	24 (86)	0.503 <sup>‡</sup>
女性	7 (25)	4 (14)	
段階			
I	5 (18)	16 (57)	0.008 <sup>†</sup>
II	8 (28)	6 (22)	
III	15 (54)	6 (21)	
細胞型			
腺癌	15 (54)	10 (36)	0.353 <sup>†</sup>
扁平上皮癌	10 (36)	15 (54)	
その他	3 (10)	3 (10)	
試験データセット (n=56)	n=26	n=30	
年齢(平均±SD)	66.5±13.6	64.3±14.7	0.57 <sup>†</sup>
性別			
男性	22 (85)	21 (70)	0.224 <sup>†</sup>
女性	4 (15)	9 (30)	
段階			
I	11 (42)	15 (50)	0.340 <sup>†</sup>
II	5 (19)	9 (30)	
III	10 (39)	6 (20)	
細胞型			
腺癌	17 (65)	13 (43)	0.179 <sup>†</sup>
扁平上皮癌	9 (35)	16 (53)	
その他	0 (0)	1 (4)	
独立コホート (n=62)	n=40	n=22	
年齢(平均±SD)	62.9±10.3	64.1±9.1	0.634 <sup>†</sup>
性別			
男性	32 (80)	10 (45)	0.010 <sup>†</sup>
女性	8 (20)	12 (55)	
段階			
I	15 (37)	13 (59)	0.152 <sup>†</sup>
II	6 (15)	4 (18)	
III	19 (48)	5 (23)	
細胞型			
腺癌	21 (52)	9 (41)	0.563 <sup>†</sup>
扁平上皮癌	13 (33)	8 (36)	
その他	6 (15)	5 (23)	
<sup>†</sup> t試験 <sup>‡</sup> フィッシャーの正確確率検定			

10

20

30

40

50

【 0 0 3 9 】

図1は、訓練データセットと試験データセットの両方におけるNSCLC患者のリスクスコア、生存状態およびマイクロRNA発現プロファイルを示す。高いリスクスコアを有

する患者は、3つのハイリスクマイクロRNAのうちのいずれかが高レベルで発現し、2つの保護マイクロRNAのうちのいずれかが低レベルで発現している。それとは逆に、低いリスクスコアを有する患者は、ハイリスクのマイクロRNAのうちのいずれかが低レベルで発現し、保護マイクロRNAのうちのいずれかが高レベルで発現している。

#### 【0040】

訓練データセットでは、ハイリスク群の患者はローリスク群の患者よりも短い治療後生存期間を示した。図2のパネルAを参照のこと。ハイリスク群の患者の全体生存期間の中央値は、約20か月であり、ローリスク群の患者の全体生存期間の中央値は50か月より長かった。無再発生存期間の中央値に関して、ハイリスク群では約10か月で、ローリスク群では45か月より長かった。図2のパネルAを参照のこと。これらの結果は、上述の5つのマイクロRNAの発現パターン（つまりマイクロRNAサイン）が、患者がハイリスク群とローリスク群とのどちらに割り当てられるかに基づいて、癌患者の治療後生存期間に関係している。

#### 【0041】

マイクロRNAサインと生存見込みとの間のちょうど今述べた関係を、試験データセットで確認した。訓練データセットから得られた結果と同様に、試験データセットから得られた結果も、ローリスク群の患者の方がハイリスク群の患者よりも治療後にはるかに長く生きていたことを示した。図2のパネルBを参照のこと。ハイリスク群では、全体生存期間の中央値が約25か月であり、無再発生存期間の中央値は約14か月であった。ローリスク群では、全体生存期間の中間値および無再発生存期間の中間値は、それぞれ50か月より長く、また40か月より長かった。これらの結果はすべて統計学的に有意であった。

#### 【0042】

多変数コックス回帰分析は、以下表3に列挙した因子の中で、このマイクロRNAサインのみがNSCLC患者中で、全体生存率（ハザード比[HR] = 10.31、P = 0.002）に関連するただ一つの因子であることを示した。

#### 【0043】

#### 【表3】

表3. マイクロRNAサインおよびNSCLC患者における生存率の多変数Cox回帰\*解析

変数	ハザード比	95% CI	P値
<b>全生存</b>			
訓練データセット (n=56)			
マイクロRNA発現サイン	10.31	2.33 to 45.56	0.002
試験データセット (n=56)			
マイクロRNA発現サイン	3.65	1.29 to 10.37	0.015
段階	8.12	2.83 to 23.25	< 0.001
年齢	1.08	1.03 to 1.14	0.002
独立コホート (n=62)			
マイクロRNA発現サイン	2.81	1.13 to 7.01	0.026
段階	2.35	1.13 to 4.89	0.022
<b>無再発生存率</b>			
訓練データセット (n=56)			
マイクロRNA発現サイン	3.29	1.24 to 8.71	0.016
段階	2.63	1.10 to 6.25	0.029
試験データセット (n=56)			
マイクロRNA発現サイン	2.86	1.20 to 6.82	0.018
段階	2.97	1.32 to 6.69	0.009
独立コホート (n=62)			
マイクロRNA発現サイン	2.39	1.12 to 5.10	0.024
段階	2.76	1.43 to 5.34	0.003
年齢	0.93	0.90 to 0.97	<0.001
* 変数はステップワイズ変数選択法により選択した。			

#### 【0044】

(b) 独立コホートにおける生存予測のためのマイクロRNAサインの検証

上述のマイクロRNAサインを、62人のNSCLC患者を含む独立コホートにおける治療後生存見込みを予測する際に有用であるかどうかを検証した。

【0045】

62人の患者の臨床特性は、上記の表2に要約してある。各患者のリスクスコアを、上述の方法に従って患者の5つのマイクロRNAの発現パターンに基づいて計算した。7.1よりも高いリスクスコアを有する患者はハイリスク群に割り当て、7.1以下のリスクスコアを有する患者はローリスク群に割り当てた。図2のパネルCに示されるように、ハイリスク群の患者はローリスク群の患者よりも治療後生存期間が短かった。すなわち、全体生存期間の中央値に関しては40か月対120ヶ月より長い期間であり、無再発生存期間の中央値に関しては20か月対48か月である。図2Cを参照のこと。多変数コックス回帰分析は、マイクロRNAサインおよび段階が、全体生存および無再発生存に関係することを示した(前掲の表3参照)。

10

【0046】

これらの結果は、癌患者の治療後生存見込みを予測するのにマイクロRNAサインを使用することができることを裏付けている。

(c) 異なる疾病段階および異なる組織学的サブグループにおけるNSCLC患者のマイクロRNAサインおよび治療後生存の間の関係

異なる疾病段階の、および異なる組織学的サブグループにおけるNSCLC患者を、上述の方法に続いて、患者のマイクロRNAサインに基づいてハイリスク群とローリスク群に割り当てた。図3に示されるように、ローリスク群の患者はハイリスクグループ群の患者よりも治療後に長く生きていた。パネルA E参照。これらの結果は、異なる疾病段階(つまりI、II、III段階)にいて、かつおよび異なる組織学的サブグループ(つまり腺癌または扁平上皮癌サブグループ)のNSCLC患者の治療後生存見込みを予測するのにマイクロRNAサインを使用可能であることを示している。

20

【0047】

(d) NSCLCにおける患者の生存率の予測手段としてのマイクロRNAサイン

一変量コックス回帰分析は、5つのマイクロRNA(つまりhsa-miR137、hsa-miR372、hsa-miR182\*、hsa-miR221、またはhsa-let-7a)の各々の発現レベルがNSCLC生存に関連することを示した。下記の表4参照。対数階級分析は、5つのマイクロRNAすべてから構成されたマイクロRNAサインは、患者の生存のための最適の予測手段であることを示した。下記の表4も参照。

30

【0048】

さらに、一変量コックス回帰分析は、5つのマイクロRNAのうちの任意の4つから構成されたマイクロRNAサインも、患者の治療後生存に関連することを示した。下記の表5参照。

【0049】

【表 4】

表4. NSCLC患者における個体マイクロRNA発現と比較した5つのマイクロRNA  
サインのカプラン・マイヤー (Kaplan-Meier) 生存分析における対数順位 (log-rank) 検定のP値

マイクロRNA *	訓練 データセット	試験データセット	独立コホート
全生存			
5つすべてのマイクロRNA	<0.001	0.008	0.007
hsa-miR-221	0.021	0.264	0.955
hsa-let-7a	0.906	0.292	0.356
hsa-miR-137	0.026	0.347	0.005
hsa-miR-372	0.358	0.011	<0.001
hsa-miR-182*	0.126	0.005	0.904
無再発生存率			
5つすべてのマイクロRNA	0.002	0.003	0.037
hsa-miR-221	0.008	0.680	0.751
hsa-let-7a	0.258	0.225	0.461
hsa-miR-137	0.086	0.619	0.007
hsa-miR-372	0.615	0.005	0.003
hsa-miR-182*	0.343	0.005	0.961

\* 2群は中央値に基づいて分けた。

【 0 0 5 0 】

10

20

【表 5】

表5. NSCLC患者における5つのマイクロRNAサイン対4つのマイクロRNAサインの  
 カプラン・マイヤー(Kaplan-Meier)生存分析における対数順位(log-rank)検定のP値

	訓練データセット	試験データセット	独立コホート
全生存			
5つすべてのマイクロRNA	<0.001	0.008	0.007
5つのマイクロRNAのうちの4つ			
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, and hsa-let-7a	<0.001	0.007	0.022
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, and hsa-miR221	0.001	0.006	0.057
hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, and hsa-let-7a	0.020	0.038	0.058
hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, and hsa-let-7a	0.022	0.141	0.100
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR221, or hsa-let-7a	<0.001	0.204	0.003
無再発生存率			
5つすべてのマイクロRNA	0.002	0.003	0.037
5つのマイクロRNAのうちの4つ			
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, and hsa-let-7a	0.012	0.013	0.078
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, and hsa-miR221	0.033	0.008	0.154
hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, and hsa-let-7a	0.139	0.006	0.189
hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, and hsa-let-7a	0.037	0.441	0.116
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR221, or hsa-let-7a	<0.001	0.048	0.015

## 【0051】

(e) マイクロRNAの推定遺伝子標的

GeneSpring 経路アノテーションソフトウェア(Silicon Genetics社)を適用して、5つのマイクロRNAが関与し得る推定経路を予測するために適用し、そのようにして得られた結果を表6および7に要約する。

## 【0052】

10

20

30



【表 6】

表6. マイクロRNAの予測標的遺伝子

マイクロRNA	遺伝子記号	単一遺伝子	アルゴリズム*	経路†	GO生物学的 プロセス	GO分子機能	GO 細胞成分
let-7a	ABCB9	Hs.511951	4	ABC輸送体－全般 02010	GO:6857 GO:15031 GO:7283	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO:166 GO:15198 GO:5215	GO:43190 GO:5783 GO:16021 GO:5764
let-7a	ABCC10	Hs.55879	4	ABC輸送体－全般 02010	GO:6810	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO:166	GO:16021
let-7a	ABCC5	Hs.368563	4	ABC輸送体－全般 02010	GO:6810	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO:15239 GO:166 GO:8514	GO:16021 GO:5887 GO:5624
let-7a	ATP2A2	Hs.506759	4	カルシウムシグナル 伝達経路 04020	GO:6816 GO:6812 GO:7155 GO:8544 GO:8152 GO:15992	GO:5524 GO:48155 GO:5509 GO:5388 GO:16787 GO:16820 GO:287 GO:166	GO:5887 GO:16020 GO:5624 GO:5792 GO:16529
let-7a	BZW1	Hs.355983	4		GO:6446	GO:3743	
let-7a	CDC25A	Hs.1634	4	細胞周期04110;細胞 周期 69278;細胞周期 チェックポイント69620	GO:51301 GO:8283 GO:7067 GO:6470 GO:79	GO:16787 GO:4725	GO:8372 GO:5622
let-7a	CHD4	Hs.162233	4		GO:6333 GO:16568 GO:7001) GO:6357 GO:6350	GO:5524 GO:4003 GO:3677 GO:3682 GO:16787 GO:46872 GO:166 GO:5515	GO:785 GO:5634

10

20

30

【 0 0 5 3 】

						GO:8270	
let-7a	CHD9	Hs.59159	4		GO:6333	GO:5524 GO:3677 GO:3682 GO:4386	GO:785 GO:16021 GO:5634
let-7a	CHRD	Hs.166186	4	TGF- $\beta$ シグナル 伝達経路04350	GO:7275 GO:1501	GO:5554	GO:8372
let-7a	DHX57	Hs.468226	4				
let-7a	DTX2	Hs.187058	4	ノッチシグナル伝達経路 04330	GO:7219 GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:5634 GO:151
let-7a	E2F5	Hs.445758	4	細胞周期 04110; TGF- $\beta$ シグナル伝達経路 04350; 細胞周期 69278	GO:74 GO:6355 GO:6350	GO:5515 GO:3700	GO:5634 GO:5667
let-7a	EZH2	Hs.444082	4		GO:6325 GO:6355 GO:6350	GO:3677	GO:5634
let-7a	FASLG	Hs.2007	4	アポトーシス04210; サイトカイン-サイトカイン 受容体相互作用 04060; MAPKシグナル 伝達経路04010; ナチュラル キラー細胞媒介性 細胞毒性 04650; 1型 糖尿病 04940; アポトーシス 109581	GO:6915 GO:7267 GO:6955 GO:6917 GO:43123 GO:7165	GO:5164	GO:5615 GO:5887 GO:16020
let-7a	GALE	Hs.557524	4	ガラクトース代謝 00052; ヌクレオチド糖代謝  00520; 糖代謝 71387	GO:5975 GO:6012 GO:9225	GO:51287 GO:3978 GO:3824 GO:16853	
let-7a	GIPC1	Hs.6454	4	mRNAプロセッシング	GO:7186	GO:5515 GO:5102	GO:5829 GO:16020 GO:5624 GO:5625
let-7a	GOLT1B	Hs.62275	4		GO:43123 GO:16192	GO:4871	GO:16021
let-7a	HOXC11	Hs.127562	4		GO:7275 GO:7492 GO:6355	GO:3702 GO:3700	GO:5634
let-7a	IDH2	Hs.513141	4	クレブス-TCA回路; クエン酸回路; グルタチオン代謝; 還元性カルボン酸回路			
let-7a	JMJD1A	Hs.531819	4				
let-7a	LOC1515 79	Hs.529231	4				
let-7a	LRIG3	Hs.253736	4				
let-7a	MAP4K3	Hs.468239	4	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:7254 GO:6468 GO:7243	GO:5524 GO:166 GO:4674	

10

20

30

40

【 0 0 5 4 】

					GO:6950	GO:5083 GO:16740	
let-7a	MESDC1	Hs.513071	4				
let-7a	MLL5	Hs.567540	4		GO:6355	GO:5515 GO:8270	
let-7a	NDST2	Hs.225129	4	コンドロイチン／ヘパラン 硫酸生成 00532		GO:8146 GO:16740	GO:5795 GO:16021
let-7a	NID2	Hs.369840	4		GO:7155 GO:7160	GO:5509 GO:5518	GO:5604 GO:16020
let-7a	PBX3	Hs.428027	4		GO:7387 GO:9790 GO:30902 GO:7388 GO:6355 GO:45898	GO:5515 GO:3700	GO:5634
let-7a	RANBP2	Hs.199561	4		GO:46907 GO:6457 GO:6606	GO:8536 GO:5488 GO:16853 GO:46872 GO:3755 GO:8270	GO:5643 GO:5634
let-7a	RFXDC1	Hs.352276	4		GO:6355 GO:6388 GO:6350	GO:3677 GO:213	GO:214
let-7a	SEMA4C	Hs.516220	4	軸索ガイダンス 04360	GO:30154 GO:7399	GO:4872	GO:16021 GO:16020
let-7a	SLC20A1	Hs.187946	4				
let-7a	SLC35D2	Hs.494556	4		GO:4	GO:5338	GO:8372
let-7a	SOCS1	Hs.50640	4	インスリンシグナル 伝達経路04910; Jak- STAT シグナル伝達経路 04630; II型糖尿病 04930	GO:7259 GO:7242 GO:46426 GO:1558 GO:6512	GO:5159 GO:19901 GO:4860	GO:5737
let-7a	STXBP5	Hs.93534	4				
let-7a	TMEM2	Hs.494146	4				GO:16021
let-7a	TRAPPC1	Hs.24379	4				
let-7a	TSCOT	Hs.512668	4				
let-7a	TUSC2	Hs.517981	4				
let-7a	UHRF2	Hs.493401	4				
let-7a	USP21	Hs.8015	4		GO:6512 GO:6511	GO:4197 GO:8233 GO:5515 GO:4221	GO:8372
let-7a	USP32	Hs.132868	4		GO:6512 GO:6511	GO:5509 GO:4197 GO:4221	
let-7a	ACTA1	Hs.1288	3	平滑筋収縮; 横紋筋収縮	GO:7517 GO:30240	GO:43531 GO:5524 GO:3774 GO:17022 GO:166 GO:5515	GO:5884 GO:5856 GO:1725 GO:5865

10

20

30

40

【 0 0 5 5 】

						GO:5200	
let-7a	ACVR1B	Hs.438918	3	接着結合 04520; サイトカイン- サイトカイン受容体 相互作用 04060; MAPKシグナル 伝達経路04010; TGF- $\beta$ シグナル伝達経路 04350	GO:6468 GO:7178	GO:5524 GO:287 GO:30145 GO:166 GO:4674 GO:4872 GO:16740 GO:5024	GO:5887 GO:16020
let-7a	ADAM15	Hs.312098	3		GO:7155 GO:7160 GO:6508	GO:17124 GO:46872 GO:4222 GO:5515 GO:8270	GO:16021
let-7a	ADRB2	Hs.2551	3	カルシウムシグナル 伝達経路04020; 神経刺激性リガンド- 受容体相互作用 04080	GO:7186 GO:7188 GO:187 GO:7190 GO:8333 GO:7243 GO:6898 GO:7171)	GO:4941 GO:5515 GO:4872 GO:1584	GO:5768 GO:5887 GO:5764 GO:5886
let-7a	ANKFY1	Hs.513875	3		GO:6897	GO:46872 GO:5515 GO:8270	GO:10008 GO:16020
let-7a	ANKRD4 3	Hs.13308	3				
let-7a	AP1S1	Hs.489365	3		GO:6886 GO:6898	GO:5515 GO:8565	GO:30121 GO:5795 GO:5802 GO:5905
let-7a	APBB3	Hs.529449	3			GO:5515	GO:5737
let-7a	ARHGAP 20	Hs.6136	3				
let-7a	ARL5	Hs.470233	3		GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:166	
let-7a	ARMC8	Hs.266826	3				
let-7a	ATXN1	Hs.434961	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
let-7a	B3GNT6	Hs.8526	3	血液型糖脂質合成 ネオラクトシリース 00602; ケラタン硫酸合成 00533	GO:30311	GO:8532 GO:16757	GO:5795 GO:30173 GO:16021
let-7a	BCL2L1	Hs.516966	3	筋萎縮性側索硬化症 05030; アポトーシス04210; Jak- STATシグナル伝達経路 04630; 神経変性障害 01510; アポトーシス109581	GO:6916 GO:8637 GO:8634 GO:42981	GO:42802	GO:16021 GO:16020 GO:5741 GO:5739
let-7a	BNC2	Hs.435309	3		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3676	GO:5634

10

20

30

40

						GO:8270	
let-7a	BRD3	Hs.522472	3		GO:4	GO:5554	GO:5634
let-7a	BTBD3	Hs.244590	3			GO:5515	
let-7a	BTG2	Hs.519162	3		GO:6281 GO:8285 GO:6355 GO:6350	GO:3700	
let-7a	BZW2	Hs.487635	3				
let-7a	C1orf22	IIIs.523811	3	アミノ糖代謝00530; グリコサミノグリカン分解 00531; ヌクレオチド糖代謝 00520	GO:5975 GO:6487 GO:6508	GO:5509 GO:16798 GO:4571 GO:8233	GO:5783 GO:16020
let-7a	CALU	Hs.7753	3		GO:4	GO:5509	GO:5794 GO:5783
let-7a	CAP1	Hs.370581	3		GO:7190 GO:7163 GO:7165	GO:3779	GO:16020
let-7a	CASKIN1	Hs.530863	3		GO:7165	GO:5515	GO:5737
let-7a	CDC34	Hs.514997	3	ユビキチン媒介性 タンパク質分解			
let-7a	CDYL	Hs.269092	3		GO:6333 GO:8152 GO:7283	GO:3824 GO:3682 GO:8233	GO:785 GO:5634
let-7a	COIL	Hs.532795	3				GO:5634
let-7a	COL15A1	Hs.409034	3		GO:1525 GO:7155 GO:30154 GO:6817	GO:5515 GO:5198	GO:5582 GO:5737 GO:5578)
let-7a	COL1A1	Hs.172928	3	細胞間コミュニケーション 01430; ECM-受容体 相互作用 04512; フォーカル接着 04510; 止血 109582	GO:8544 GO:6817 GO:7605 GO:1501	GO:5201 GO:8147	GO:5581 GO:5584 GO:5737
let-7a	COL1A2	Hs.489142	3	細胞間コミュニケーション 01430; ECM-受容体 相互作用 04512; フォーカル接着 04510; 止血 109582	GO:4 GO:6817 GO:7605 GO:1501 GO:7169	GO:5201 GO:8147	GO:5581 GO:5584 GO:5737
let-7a	COL24A1	Hs.47312	3				
let-7a	COL3A1	Hs.443625	3	炎症性応答経路			
let-7a	COL4A1	Hs.17441	3		GO:6817	GO:5201	GO:5581 GO:5587 GO:5737
let-7a	COL4A2	IIIs.508716	3				
let-7a	COL4A5	Hs.369089	3				
let-7a	CPA4	Hs.93764	3		GO:16573 GO:6508	GO:4182 GO:4180 GO:46872 GO:8237 GO:8270	GO:8372

10

20

30

40

let-7a	CPD	Hs.446079	3		GO:6508	GO:4182 GO:4187 GO:4180 GO:46872 GO:8472 GO:8237 GO:8270	GO:16021 GO:5624
let-7a	CPEB2	Hs.374216	3				
let-7a	CPEB3	Hs.131683	3			GO:3676 GO:166	
let-7a	CPEB4	Hs.127126	3				
let-7a	CPM	Hs.434948	3				
let-7a	CPSF4	Hs.489287	3	mRNAプロセッシング	GO:6397	GO:3723 GO:46872 GO:8270	GO:5634
let-7a	CTNS	Hs.187667	3		GO:15811 GO:6520 GO:6810	GO:15184	GO:16021 GO:5765
let-7a	CYP46A1	Hs.25121	3		GO:6707 GO:6118 GO:6629 GO:7399 GO:8202	GO:20037 GO:5506 GO:46872 GO:8395	GO:5783 GO:16021 GO:5792
let-7a	DDEF1	Hs.106015	3		GO:43087	GO:5096 GO:46872 GO:5515 GO:8270	GO:16020
let-7a	DDX19	Hs.221761	3				
let-7a	DIMT1L	Hs.533222	3				
let-7a	DLC1	Hs.134296	3		GO:7010 GO:30308 GO:30155 GO:7165	GO:5100 GO:5515	GO:5737 GO:5576
let-7a	DMD	Hs.495912	3	横紋筋収縮	GO:4 GO:7016 GO:6936 GO:7517	GO:3779 GO:5509 GO:5554 GO:5515 GO:5200 GO:8307 GO:5198 GO:8270	GO:8372 GO:5856 GO:16010
let-7a	DMP1	Hs.128556	3		GO:7155 GO:30198 GO:1503	GO:5509 GO:5178	GO:5578)
let-7a	DMTF1	Hs.558441	3				
let-7a	DOT1L	Hs.465554	3	リジン分解 00310	GO:16568	GO:18024 GO:8168 GO:16740	GO:5634
let-7a	DPF2	Hs.13495	3		GO:6915 GO:8624 GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:8270	GO:5634
let-7a	DPP3	Hs.502914	3		GO:6508	GO:4177	GO:5737

10

20

30

40

【 0 0 5 8 】

						GO:17039 GO:46872 GO:8237 GO:8270	
let-7a	DST	Hs.485616	3		GO:30036 GO:7155 GO:7050 GO:7010 GO:7229 GO:45104	GO:3779 GO:51015 GO:5509 GO:5178 GO:8022 GO:5515 GO:5200	GO:5604 GO:5737 GO:16023 GO:5856 GO:5615 GO:30056 GO:5911
let-7a	DUSP1	Hs.171695	3	カルシウムシグナル 伝達経路; 1型糖尿病;; カルシウムシグナル 伝達経路			
let-7a	DUSP16	Hs.536535	3	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:45204 GO:45209 GO:188 GO:6470	GO:17017 GO:16787	GO:5737 GO:5634
let-7a	DUSP9	Hs.144879	3	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:7254 GO:188 GO:6470	GO:17017 GO:16787	GO:5737 GO:5634
let-7a	DYRK1A	Hs.368240	3	CoAライゲーションによる 安息香酸分解00632; イノシトールリン酸代謝 00562; ニコチン酸および ニコチンアミド代謝 00760; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達系 04070	GO:7399 GO:18108	GO:5524 GO:4715 GO:166 GO:4674 GO:16740	GO:5634
let-7a	FGR3	Hs.534313	3		GO:7623 GO:7517 GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	EIF2C1	Hs.22867	3		GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5850
let-7a	EIF2C3	Hs.567761	3		GO:6412	GO:3743	
let-7a	EIF2C4	Hs.471492	3		GO:6412	GO:3743	
let-7a	EPHA3	Hs.123642	3	軸索ガイダンス 04360	GO:6468 GO:7165 GO:7169	GO:5524 GO:5003 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
let-7a	EPHA4	Hs.371218	3	カルシウムシグナル 伝達経路			
let-7a	ERCC6	Hs.133444	3	DNA修復 73894	GO:6281 GO:6355 GO:7605 GO:6350 GO:6366	GO:5524 GO:3677 GO:3678 GO:3702 GO:4386	GO:5634

10

20

30

40

						GO:16787 GO:166 GO:5515	
let-7a	FARP1	Hs.567409	3		GO:7155	GO:8092 GO:5085	GO:5737 GO:5856 GO:16020
let-7a	FBXL19	Hs.152149	3		GO:6508 GO:6355 GO:6512	GO:3677 GO:46872 GO:5515 GO:4842 GO:8270	GO:5737
let-7a	FGF11	Hs.528468	3				
let-7a	FLJ21986	Hs.189652	3				
let-7a	FNDC3A	Hs.508010	3	ECM-受容体相互作用 04512			
let-7a	FRAS1	Hs.369448	3				
let-7a	GALNT1	Hs.514806	3	O-グリカン生合成 00512	GO:6493	GO:5509 GO:30145 GO:4653 GO:5529 GO:16757	GO:5795 GO:16021
let-7a	GATM	Hs.75335	3	尿素回路および アミノ基代謝 ; グリシン、セリン、および スレオニン代謝 ; アルギニンおよび プロリン代謝			
let-7a	GGA3	Hs.87726	3		GO:6886 GO:6461	GO:30306 GO:5515 GO:8565	GO:5795 GO:5802 GO:30130 GO:16020
let-7a	GNAL	Hs.136295	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020	GO:7186 GO:7165	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:4871	
let-7a	GNG5	Hs.554749	3	エネルギー代謝 163685	GO:7186 GO:7165	GO:4871	GO:5834
let-7a	GNPTAB	Hs.46850	3				
let-7a	GRIK2	Hs.98262	3	神経刺激性リガンド- 受容体相互作用 04080	GO:7215 GO:6811 GO:6813 GO:7268 GO:6810	GO:5234 GO:5216 GO:4970 GO:15277 GO:5267 GO:4872 GO:5215	GO:5887 GO:16020 GO:45211
let-7a	HAND1	Hs.152531	3		GO:7275 GO:7507 GO:6355 GO:6366	GO:3700	GO:5634
let-7a	HAS2	Hs.159226	3			GO:50501 GO:16757	GO:5887
let-7a	HDHD1A	Hs.185910	3		GO:4 GO:8152	GO:3824 GO:5554	GO:8372

10

20

30

40

【 0 0 6 0 】



let-7a	HECTD2	Hs.535293	3		GO:15671 GO:6512	GO:20037 GO:5344 GO:4842	GO:5622
let-7a	HIC2	Hs.517434	3		GO:45892 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8022 GO:8270	GO:5634
let-7a	HOMER2	Hs.459142	3		GO:7216		
let-7a	HOXA9	Hs.127428	3		GO:4 GO:7275 GO:6355	GO:5554 GO:3700 GO:16563	GO:5634
let-7a	HOXB4	Hs.532669	3		GO:7275 GO:6355	GO:3700	GO:5634
let-7a	HOXD1	Hs.83465	3		GO:7275 GO:6355	GO:3700	GO:5634
let-7a	HTR4	Hs.483773	3	カルシウムシグナル 伝達経路04020; 神経刺激性リガンドー 受容体相互作用 04080	GO:7187 GO:7165	GO:4935 GO:4872 GO:1584 GO:4993	GO:5887
let-7a	IL13	Hs.845	3	サイトカインーサイトカイン 受容体相互作用 04060; JakーSTAT シグナル伝達経路 04630	GO:19735) GO:6928 GO:8283 GO:7267 GO:6954 GO:7165	GO:8009 GO:5144 GO:4871	GO:5615 GO:5625
let-7a	INPP5A	Hs.523360	3	イノシトールリン酸代謝 00562; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達系 04070	GO:7154	GO:16787 GO:4437 GO:4445	GO:16020
let-7a	IRS2	Hs.442344	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920; インスリンシグナル伝達経路 04910; II型糖尿病 04930; インスリン受容体媒介性 シグナル伝達 74752	GO:6006 GO:8284 GO:7165	GO:5158 GO:4871	
let-7a	ITGB3	Hs.218040	3	ECMー受容体相互作用 04512; フォーカル接着 04510; 造血細胞系列 04640; アクチン細胞骨格の調節 04810; 止血 109582	GO:7596 GO:7155 GO:7160 GO:7275 GO:7229	GO:42802 GO:4872	GO:8305
let-7a	KCNC2	Hs.27214	3				
let-7a	KIF1B	Hs.97858	3		GO:8089 GO:9790 GO:7018 GO:7270 GO:7274	GO:5524 GO:16887 GO:19894 GO:8017 GO:3777 GO:166 GO:5515	GO:30659 GO:5874 GO:5875 GO:5739
let-7a	KIF2	Hs.558351	3		GO:7018	GO:5524	GO:5856

10

20

30

40

						GO:3777 GO:166	GO:5874 GO:5875
let-7a	KLF9	Hs.150557	3	概日運動	GO:6357 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	KPNA4	Hs.288193	3		GO:6607 GO:6886	GO:5488 GO:8565	GO:5634
let-7a	LOC2838 59	Hs.298434	3	Wntシグナル伝達経路 04310			
let-7a	LOC6431 76	Hs.403917	3				
let-7a	LOXL3	Hs.469045	3				
let-7a	LOXL4	Hs.306814	3	アルギニンおよび プロリン代謝 00330		GO:5507 GO:46872 GO:16491 GO:4720 GO:5044	GO:16020
let-7a	LRIG1	Hs.518055	3				
let-7a	LRIG2	Hs.448972	3				
let-7a	MAP3K7I P2	Hs.269775	3	MAPKシグナル伝達経路 04010; Toll様レセプター シグナル伝達経路 04620			
let-7a	MED6	Hs.497353	3	MED6	GO:45944	GO:3702 GO:4872 GO:3713	GO:119 GO:5634
let-7a	MEF2D	Hs.314327	3		GO:7517 GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3713 GO:3700	GO:5634
let-7a	MEIS2	Hs.510989	3		GO:122 GO:6355	GO:3704 GO:3714 GO:3700	GO:5634
let-7a	MGAT4A	Hs.177576	3	N-グリカン生合成			
let-7a	MTPN	Hs.43297	3				
let-7a	MYCN	Hs.25960	3		GO:6357	GO:5515 GO:3700	GO:785 GO:5634
let-7a	NAB1	Hs.107474	3		GO:16481 GO:6355 GO:6350	GO:3676 GO:16564	GO:5634
let-7a	NCOA3	Hs.382168	3		GO:30521 GO:45893 GO:7165	GO:8415 GO:50681 GO:4402 GO:5515 GO:4871 GO:46966 GO:3713 GO:30528 GO:16740	GO:5634
let-7a	NLK	Hs.208759	3	接着結合 04520; MAPKシグナル伝達経路 04010; Wnt シグナル伝達経路 04310	GO:30178 GO:6468 GO:7243 GO:6355	GO:5524 GO:4707 GO:287 GO:166 GO:5515	GO:5634

10

20

30

40

						GO:4674 GO:4713 GO:16740	
let-7a	NME4	Hs.9235	3				
let-7a	NPHP3	Hs.511991	3				
let-7a	NUMBL	Hs.326953	3	ノッチシグナル伝達経路 04330	GO:7399		
let-7a	NUP98	Hs.524750	3		GO:6260 GO:6999 GO:6913 GO:59 GO:15031	GO:5515 GO:17056 GO:5215	GO:5643 GO:5654
let-7a	OPRM1	Hs.2353	3	神経刺激性リガンドー 受容体相互作用 04080	GO:7186 GO:7187 GO:7610 GO:8285 GO:7600 GO:7165	GO:4988 GO:4872 GO:1584	GO:5794 GO:5783 GO:16021 GO:5887 GO:5886
let-7a	P4HIA2	Hs.519568	3	アルギニンおよび プロリン代謝 00330	GO:19538	GO:31418 GO:5489 GO:5506 GO:46872 GO:16491 GO:16706 GO:16702 GO:4656 GO:5515	GO:5783
let-7a	PAK1	Hs.435714	3	軸索ガイダンス 04360; フォーカル接着 04510; MAPKシグナル伝達経路 04010; ナチュラル キラー細胞媒介性 細胞毒性 04650; アクチン細胞骨格の調節 04810; T細胞受容体 シグナル伝達経路 04660	GO:7254 GO:6915 GO:6468	GO:5524 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
let-7a	PANX2	Hs.440092	3				GO:5921 GO:16021
let-7a	PAPPA	Hs.494928	3		GO:30154 GO:7565 GO:6508	GO:46872 GO:8237 GO:8270	GO:5615 GO:16020
let-7a	PAX3	Hs.42146	3		GO:6915 GO:7275 GO:7399 GO:9887 GO:6355 GO:7605 GO:6366	GO:3700	GO:5634
let-7a	PBX2	Hs.509545	3		GO:7387 GO:7388 GO:6355	GO:5515 GO:3700	GO:5634
let-7a	PDGFB	Hs.1976	3	サイトカイン-サイトカイン 受容体相互作用 04060;フォーカル接着	GO:8283 GO:74 GO:9611	GO:8083 GO:5161	GO:5576 GO:16020

10

20

30

40

【 0 0 6 3 】

				04510;ギャップ結合 04540;MAPKシグナル 伝達経路04010; アクチン細胞骨格の調節 04810; 止血 109582			
let-7a	PHF8	Hs.133352	3		GO:6355	GO:46872 GO:5515 GO:8270	
let-7a	PLAGL2	Hs.154104	3		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	PLCB4	Hs.472101	3	カルシウムシグナル 伝達経路04020; ギャップ結合 04540; イノシトールリン酸代謝 00562; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達系 04070; Wntシグナル伝達経路 04310	GO:7242 GO:16042 GO:6629	GO:5509 GO:16787 GO:4435 GO:4871	
let-7a	PLD3	Hs.257008	3		GO:8152	GO:3824	
let-7a	PLEKIG 6	Hs.163953	3			GO:5085	
let-7a	PLEKHO 1	Hs.438824	3				
let-7a	PLGLB2	Hs.528525	3				
let-7a	POGZ	Hs.489873	3		GO:7275	GO:3677 GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5634
let-7a	POLH	Hs.439153	3				
let-7a	PPARGC1 A	Hs.527078	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920;インスリン シグナル伝達経路 04910	GO:8380 GO:30521 GO:50873 GO:1678 GO:45333 GO:7586 GO:19395 GO:6094 GO:6397 GO:7005 GO:46321 GO:45722 GO:35066 GO:45893 GO:6461 GO:50821 GO:42594 GO:1659 GO:6350 GO:6367	GO:3677 GO:3723 GO:16455 GO:50681 GO:30374 GO:166 GO:8134	GO:5665 GO:5634
let-7a	PPP3CA	Hs.435512	3	筋萎縮性側索硬化症 05030;	GO:6470	GO:5509 GO:5516	GO:5955 GO:5634

10

20

30

40

				アポトーシス04210; 軸索 ガイダンス 04360; B細胞 受容体シグナル伝達経路 04662; カルシウムシグナル 伝達経路 04020; MAPKシグナル 伝達経路 04010; ナチュラルキラー細胞 媒介性細胞毒性04650; T細胞受容体シグナル 伝達経路 04660; Wnt シグナル伝達経路04310		GO:16787 GO:5506 GO:4722 GO:8270	
let-7a	PRDM2	Hs.371823	3		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	PRRX1	Hs.283416	3				
let-7a	PTPRU	Hs.19718	3		GO:7155 GO:6470 GO:7185	GO:16787 GO:4725 GO:4872 GO:5001	GO:5887 GO:16020
let-7a	PYGO2	Hs.433795	3				
let-7a	QARS	IIs.79322	3	アミノアシル-tRNA シンターゼ 00970; グルタミン酸代謝 00251	GO:6425 GO:6424 GO:6412	GO:5524 GO:4818 GO:4819 GO:16874 GO:166 GO:5515	GO:5737 GO:5625
let-7a	RAI16	Hs.491223	3				
let-7a	RAPGEF6	Hs.483329	3				
let-7a	RASL10B	Hs.437035	3				
let-7a	RB1	Hs.408528	3	細胞周期 04110; 細胞 周期 69278	GO:30521 GO:75 GO:45786 GO:6469 GO:122 GO:45893 GO:6355 GO:6350	GO:50681 GO:5554 GO:5515 GO:3713 GO:3700	GO:785 GO:5634
let-7a	RBM9	Hs.282998	3	リボゾームタンパク質			
let-7a	RDH10	Hs.244940	3				
let-7a	RDX	IIs.263671	3	アクチン細胞骨格の調節 04810	GO:51016 GO:7016	GO:3779 GO:5488 GO:5198	GO:15629 GO:5737 GO:5886
let-7a	RGAG1	Hs.201071	3				
let-7a	RNF20	Hs.168095	3		GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:151
let-7a	RNF38	Hs.333503	3		GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:151
let-7a	RNF44	IIs.434888	3		GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:151

10

20

30

40

let-7a	RNF5	Hs.534342	3		GO:16567	GO:46872 GO:5515 GO:4842 GO:8270	GO:151
let-7a	RUFY3	Hs.7972	3				
let-7a	SCN5A	Hs.556087	3		GO:6812 GO:6936 GO:8016 GO:6814	GO:5261 GO:31402 GO:5248	GO:16021 GO:16020 GO:5624 GO:1518
let-7a	SCUBE3	Hs.12923	3				
let-7a	SEC24C	Hs.81964	3		GO:6888 GO:6886	GO:3779 GO:5554 GO:5515	GO:30127 GO:5795 GO:5783
let-7a	SEMA3F	Hs.32981	3	軸索ガイダンス 04360	GO:7275		GO:5615
let-7a	SEMA4G	Hs.567556	3	軸索ガイダンス 04360	GO:30154 GO:7399	GO:4872	GO:16021 GO:16020
let-7a	SENP2	Hs.401388	3	Wntシグナル伝達経路 04310	GO:6508 GO:30111 GO:6512	GO:16929 GO:8234 GO:5515	GO:5643 GO:5634
let-7a	SENP5	Hs.533124	3				
let-7a	SFRS12	Hs.519347	3	mRNAプロセッシング			
let-7a	SLC25A18	Hs.282982	3		GO:6810	GO:5488 GO:15293	GO:16021 GO:5743 GO:5739
let-7a	SLC25A18	Hs.570482	3		GO:6810	GO:5488 GO:15293	GO:16021 GO:5743 GO:5739
let-7a	SLC25A4	Hs.246506	3	カルシウムシグナル伝達経路 04020; ヌクレオチド代謝 15869	GO:6091 GO:2 GO:6839 GO:6810	GO:15207 GO:5488 GO:5215	GO:16021 GO:5887 GO:16020 GO:5743 GO:5739
let-7a	SLC4A4	Hs.5462	3		GO:6820 GO:6810	GO:5452 GO:8510	GO:16021 GO:5887 GO:16020
let-7a	SLC6A1	Hs.443874	3				
let-7a	SLC6A15	Hs.44424	3		GO:6836	GO:5328 GO:15293	GO:5887 GO:16020
let-7a	SLCO5A1	Hs.443609	3		GO:6810	GO:5215	GO:16021 GO:16020
let-7a	SMARCA D1	Hs.410406	3				
let-7a	SMARCC 1	Hs.476179	3		GO:6333 GO:6338 GO:45893 GO:45449 GO:6357	GO:3677 GO:3682 GO:5515 GO:3713	GO:16514 GO:785 GO:5654 GO:5634
let-7a	SPATA2	Hs.48513	3		GO:30154 GO:7283	GO:5554	GO:5737
let-7a	STARD13	Hs.507704	3				
let-7a	STRBP	Hs.287659	3				
let-7a	SYT1	Hs.310545	3				
let-7a	TAF5	Hs.96103	3	RNA転写			

10

20

30

40

let-7a	TARBP2	Hs.326	3		GO:6469 GO:45946 GO:45070 GO:6357 GO:46782	GO:3725 GO:46982	GO:5622 GO:5634
let-7a	TBX5	Hs.381715	3		GO:7507 GO:9653 GO:45893 GO:6355 GO:6350	GO:3702 GO:5515 GO:3700	GO:5634
let-7a	TGFBR1	Hs.494622	3	接着結合 04520;サイトカイン- サイトカイン受容体 相互作用 04060; MAPKシグナル伝達経路 04010;TGF- $\beta$ シグナル 伝達経路 04350	GO:6468 GO:7165 GO:7181 GO:7178	GO:5524 GO:287 GO:30145 GO:166 GO:4713 GO:4872 GO:16740 GO:5024 GO:5025	GO:16021 GO:5887 GO:16020
let-7a	TIMM17B	Hs.30570	3		GO:6626	GO:15450	GO:16021 GO:5744 GO:5739
let-7a	Transcribed locus	Hs.408973	3				
let-7a	Transcribed locus	Hs.560163	3				
let-7a	TRIB2	Hs.467751	3		GO:6468 GO:43405	GO:5524 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5737
let-7a	TRIM41	Hs.441488	3				
let-7a	TSC22D2	Hs.52526	3		GO:6355	GO:3700	
let-7a	TTLL4	Hs.471405	3		GO:6464	GO:16874 GO:4835	
let-7a	ULK2	Hs.168762	3		GO:6468	GO:5524 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
let-7a	USP25	Hs.473370	3		GO:6508 GO:6512 GO:6511	GO:4197 GO:4221	
let-7a	VAV3	Hs.267659	3	B細胞受容体シグナル 伝達経路 04662; フォーカル接着 04510; ナチュラルキラー細胞 媒介性細胞毒性 04650; アクチン細胞骨格の調節 04810	GO:7242 GO:7264	GO:5096 GO:5070 GO:19992 GO:5085 GO:46872 GO:8270	
let-7a	VSNL1	Hs.444212	3			GO:5509	
let-7a	WDFY3	Hs.480116	3				
let-7a	WNT1	Hs.248164	3	ヘッジホッグシグナル 伝達経路 04340; Wnt	GO:30154 GO:1708	GO:5102	GO:5576 GO:5625

10

20

30

40

				シグナル伝達経路 04310	GO:16477 GO:7417 GO:7163 GO:7223 GO:9653 GO:7283		
let-7a	XKR8	Hs.55024	3				GO:16021
let-7a	ZC3H3	Hs.521915	3			GO:46872 GO:3676 GO:8270	
let-7a	ZCCHC5	Hs.134873	3			GO:46872 GO:3676 GO:8270	
let-7a	ZFYVE26	Hs.98041	3			GO:3676 GO:8270	GO:5634
let-7a	ZNF318	IIIs.509718	3			GO:3824 GO:3676 GO:3735 GO:8270	GO:5634
let-7a	ZNF644	Hs.173001	3		GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8270	GO:5634
let-7a	ZZZ3	Hs.480506	3		GO:45449	GO:3677 GO:8270	GO:5634
miR-182*	DOCK9	IIIs.314413	4				
miR-182*	AARS	Hs.315137	3	アラニンおよびアスパラギン 酸代謝 00252; アミノアシル-tRNA シンターゼ 00970	GO:6419 GO:6412 GO:8033	GO:5524 GO:4813 GO:16874 GO:3676 GO:166 GO:49	GO:5737 GO:5625
miR-182*	ABCG1	Hs.124649	3	ABC輸送体一 全般 02010	GO:42632 GO:8203 GO:9720 GO:6869 GO:10033	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO:15196 GO:166 GO:15646 GO:46983 GO:15216	GO:5795 GO:5783 GO:5887 GO:16020 GO:5624
miR-182*	ALDH18 A1	Hs.500645	3	尿素回路および アミノ基代謝 00220	GO:8652 GO:8152 GO:6561	GO:3942 GO:4349 GO:4350 GO:16301 GO:16491 GO:16740	GO:5739 GO:19866
miR-182*	BACH2	Hs.269764	3	概日運動	GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:5515	GO:5634
miR-182*	CBX3	IIIs.381189	3		GO:6333 GO:16568 GO:6355 GO:6350	GO:3682 GO:5515	GO:785 GO:5634
miR-182*	CD36	Hs.120949	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920; ECM-受容体相互作用 04512;	GO:7596 GO:7155 GO:6631 GO:6629	GO:5515 GO:4872	GO:5887 GO:16020 GO:5624

10

20

30

40



				造血細胞系列 04640; 止血 109582	GO:6810		
miR-182*	CRLF1	Hs.114948	3		GO:19735+F280	GO:19955 GO:4872	GO:5615
miR-182*	CXXC5	Hs.189119	3			GO:3677 GO:8270	
miR-182*	FAT	Hs.481371	3		GO:7155 GO:7267 GO:7156 GO:9653	GO:5509 GO:5515	GO:5887 GO:16020
miR-182*	FBXW11	Hs.484138	3	ヘッジホッグシグナル 伝達経路 04340; ユビキチン媒介性 タンパク質分解04120;Wnt シグナル伝達経路04310	GO:16055 GO:16567	GO:4842	GO:151
miR-182*	FYCO1	Hs.200227	3				
miR-182*	KCMF1	Hs.345694	3				
miR-182*	GALNT1	Hs.514806	3	O-グリカン生成 00512	GO:6493	GO:5509 GO:30145 GO:4653 GO:5529 GO:16757	GO:5795 GO:16021
miR-182*	HDAC7A	Hs.200063	3	細胞周期 04110	GO:30183 GO:16568 GO:6954 GO:45843 GO:7399 GO:74 GO:6355 GO:6350	GO:4407 GO:16787 GO:16566 GO:8134	GO:5737 GO:118 GO:5634
miR-182*	HDHD2	Hs.465041	3				
miR-182*	HOXB4	Hs.532669	3		GO:7275 GO:6355	GO:3700	GO:5634
miR-182*	HRMT1L 4	Hs.504530	3	アミノホスホン酸代謝 00440; アンドロゲンおよび エストロゲン代謝 00150; ヒスチジン代謝 00340; ニトロベンゼンの分解 00626;セレノアミノ酸代謝 00450;トリプトファン代謝 00380;チロシン代謝 00350		GO:8757 GO:16740	GO:5634
miR-182*	ITGA10	Hs.158237	3	ECM-受容体 相互作用 04512; フォーカル接着 04510; アクチン細胞骨格の調節 04810	GO:7155 GO:7160 GO:7229	GO:5509 GO:5518 GO:287 GO:4872	GO:16021 GO:8305
miR-182*	LG11	Hs.533670	3		GO:8283 GO:7399		
miR-182*	MAPK9	Hs.484371	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920;	GO:7254 GO:6468	GO:5524 GO:4705	

10

20

30

40

				フォーカル接着04510; インスリンシグナル伝達経路 04910; MAPKシグナル 伝達経路04010; Toll様レセプターシグナル 伝達経路04620; II型糖尿病04930; Wntシグナル伝達経路 04310	GO:6950	GO:4707 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
miR-182*	PLA2G6	Hs.170479	3	グリセロリン脂質代謝 00564; MAPKシグナル 伝達経路04010; プロスタグランジンおよび ロイコトリエン代謝 00590	GO:16042 GO:6644	GO:16787 GO:4623	GO:5737 GO:16020
miR-182*	PLAGL2	Hs.154104	3		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-182*	PLCL2	Hs.202010	3				
miR-182*	RAB5A	Hs.475663	3		GO:6897 GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:5515	GO:5769
miR-182*	RAB6A	Hs.503222	3		GO:6888 GO:15031 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:5515	GO:5795
miR-182*	RBM12	Hs.246413	3				
miR-182*	RPS6KA1	Hs.149957	3	リボソームタンパク質 ; ; カルシウムシグナル 伝達経路; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達経路	GO:6468 GO:7165	GO:5524 GO:166 GO:4672 GO:4674 GO:4713 GO:3735 GO:16740	
miR-182*	SBF1	Hs.449098	3		GO:46839 GO:6470	GO:4437 GO:8138	GO:16021 GO:5634
miR-182*	SLC18A1	Hs.158322	3		GO:15893 GO:15844	GO:15238 GO:8504 GO:15293	GO:16021 GO:5624
miR-182*	SMAD7	Hs.465087	3	TGF- $\beta$ シグナル 伝達経路 04350	GO:6355 GO:6950 GO:6350 GO:7179	GO:5515 GO:5076 GO:30617	GO:5634
miR-182*	TACR3	Hs.942	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020; 神経刺激性リガンド- 受容体相互作用 04080	GO:7165 GO:7217	GO:4872 GO:1584 GO:4995	GO:5887 GO:5886
miR-182*	TCERG1	Hs.443465	3		GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3702 GO:5515 GO:3713	GO:5634
miR-182*	TFIP11	Hs.20225	3		GO:30154	GO:3676	GO:5634

10

20

30

40

【 0 0 7 0 】

					GO:30198 GO:1503 GO:45045	GO:5515	
miR-182*	TP53INP2	Hs.516994	3				
miR-182*	UBE2B	Hs.385986	3	ユビキチン媒介性 タンパク質分解;	GO:6281 GO:6512	GO:16874 GO:8642 GO:4842	GO:16020 GO:5634
miR-182*	VAT1	Hs.514199	3		GO:16049	GO:3677 GO:16491 GO:8270	GO:16021 GO:5634 GO:8021
miR-182*	ZFP36L2	Hs.503093	3		GO:8283	GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-182*	ZIC3	Hs.111227	3		GO:7368 GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8270	GO:5634
miR-372	ATXN1	Hs.434961	4			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-372	POLH	Hs.439153	4				
miR-372	BCL11B	Hs.510396	4		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5634
miR-372	DPYSL5	Hs.299315	4	軸索ガイダンス 04360	GO:7411 GO:7399 GO:7165	GO:16787	
miR-372	INHBB	Hs.1735	4	サイトカイン-サイトカイン 受容体相互作用 04060; TGF- $\beta$ シグナル 伝達経路 04350	GO:30154 GO:6952 GO:40007 GO:46882 GO:48178 GO:1541	GO:5125 GO:8083 GO:5179 GO:46789 GO:42803	GO:5576
miR-372	MAP3K11	Hs.502872	4	カルシウムシグナル 伝達経路	GO:80 GO:7257 GO:8283 GO:7017 GO:46777 GO:51259	GO:5524 GO:4706 GO:166 GO:5515 GO:42803 GO:4674 GO:4713	GO:5813 GO:5874
miR-372	MYCN	Hs.25960	4		GO:6357	GO:5515 GO:3700	GO:785 GO:5634
miR-372	NEUROD 6	Hs.45152	4		GO:6355	GO:3677 GO:30528	GO:5634
miR-372	NFIB	Hs.370359	4		GO:6260 GO:6355 GO:6350	GO:3700	GO:5634
miR-372	PARP8	Hs.369581	4				
miR-372	CDNA FLJ38785 fis	Hs.406990	4				
miR-372	RBBP7	Hs.495755	4		GO:8283 GO:7275	GO:5515	GO:5634
miR-372	SS18L1	Hs.154429	4			GO:5515	

10

20

30

40

miR-372	TLE4	Hs.444213	4		GO:4 GO:7222 GO:6355	GO:5554	GO:5634
miR-372	ADAM9	Hs.2442	3		GO:7243 GO:6508	GO:17124 GO:5178 GO:46872 GO:4222 GO:5515 GO:19901 GO:8270	GO:5887
miR-372	AEBP2	Hs.126497	3				
miR-372	AMPD2	Hs.82927	3	プリン代謝			
miR-372	ANK2	Hs.567235	3	リボソームタンパク質			
miR-372	APBB2	Hs.479602	3		GO:30048 GO:7409 GO:7050 GO:7242 GO:45749 GO:30308 GO:50821	GO:1540 GO:35035 GO:8134	GO:30426 GO:30027 GO:16020 GO:5634 GO:45202
miR-372	APP	Hs.434980	3	アルツハイマー病 05010; 神経変性障害 01510; 止血109582	GO:7219 GO:6915 GO:7155 GO:6878 GO:6897 GO:50905	GO:5507 GO:8201 GO:5506 GO:46872 GO:5515 GO:4867 GO:8270	GO:9986 GO:5905 GO:5576 GO:5887
miR-372	ARHGAP 9	Hs.437126	3			GO:5096	
miR-372	ARHGEF 10	Hs.98594	3				
miR-372	ARID4A	Hs.161000	3		GO:6333 GO:45892 GO:6350 GO:6366	GO:3682 GO:5515 GO:3700 GO:16564	GO:785 GO:5634 GO:17053
miR-372	ARID4B	Hs.533633	3			GO:3677 GO:3676	GO:5622
miR-372	ATP2B2	Hs.268942	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020	GO:6816 GO:6812 GO:8152	GO:5524 GO:5509 GO:5388 GO:5516 GO:16787 GO:16820	GO:16021 GO:5886
miR-372	ATP2B4	Hs.343522	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020	GO:6816 GO:6812 GO:8152	GO:5524 GO:5509 GO:5388 GO:5516 GO:16787 GO:16820	GO:5887 GO:5886
miR-372	BAHD1	Hs.22109	3				
miR-372	BCL11A	Hs.370549	3		GO:30097 GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5737 GO:5634
miR-372	BRP44L	Hs.172755	3			GO:5554	
miR-372	BTG1	Hs.255935	3	概日運動	GO:16477	GO:19900	GO:5737

10

20

30

40

【 0 0 7 2 】

					GO:30308 GO:8285 GO:45766 GO:45603 GO:43085	GO:3712	GO:5634
miR-372	C15orf17	Hs.367690	3				
miR-372	C16orf28	Hs643536	3		GO:16567	GO:4842 GO:8270	GO:151
miR-372	CCND2	Hs.376071	3	細胞周期04110; フォーカル接着04510; Jak-STATシグナル 伝達経路04630; Wnt シグナル伝達経路04310; 細胞周期 69278	GO:51301 GO:74		GO:5634
miR-372	CDC2L6	Hs.159118	3				
miR-372	CFL2	IIIs.180141	3	G13シグナル伝達経路			
miR-372	COL23A1	Hs.413494	3				
miR-372	TNXB	Hs.42853	3	G1～S期の細胞周期; 平滑筋収縮			
miR-372	CRIM1	Hs.332847	3				
miR-372	CUL4A	Hs.339735	3				
miR-372	DAZAP2	Hs.369761	3	概日運動			
miR-372	DMTF1	Hs.558441	3				
miR-372	E2F5	Hs.445758	3	細胞周期04110; TGF- $\beta$ シグナル伝達経路 04350; 細胞周期 69278	GO:74 GO:6355 GO:6350	GO:5515 GO:3700	GO:5634 GO:5667
miR-372	EIF2C1	Hs.22867	3		GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5850
miR-372	EPAS1	Hs.468410	3		GO:1525 GO:30154 GO:6355 GO:1666 GO:7165 GO:6366	GO:3705 GO:35035 GO:5515 GO:4871 GO:3713	GO:5634
miR-372	EPHA2	Hs.171596	3	軸索ガイダンス04360	GO:7275 GO:6468 GO:7165 GO:7169	GO:5524 GO:5003 GO:166 GO:4674 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
miR-372	ERBB4	Hs.390729	3	カルシウムシグナル 伝達経路04020; 背腹軸形成 04320	GO:8283 GO:7275 GO:6468 GO:7169	GO:5524 GO:5006 GO:166 GO:5515 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
miR-372	FBXL11	Hs.124147	3		GO:6355 GO:6512	GO:3677 GO:46872 GO:5515 GO:8270	
miR-372	Transcribe	Hs.246781	3				

10

20

30

40

	d locus						
miR-372	FNDC3A	Hs.508010	3	ECM受容体相互作用 04512			
miR-372	GCAT	Hs.54609	3	グリシン、セリン、および スレオニン代謝 00260	GO:6520 GO:9058	GO:8415 GO:8890 GO:16874 GO:16769	GO:5739
miR-372	GPR161	Hs.271809	3	GPCRDBクラスA ロドプシン様2			
miR-372	GPR6	Hs.46332	3	GPCRDBクラスA ロドプシン様	GO:7186 GO:7165	GO:16526 GO:4872 GO:1584	GO:5887
miR-372	HBP1	Hs.162032	3		GO:16055 GO:6355 GO:6350	GO:3677	GO:5634
miR-372	HIC2	Hs.517434	3		GO:45892 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8022 GO:8270	GO:5634
miR-372	HNRPH3	Hs.198158	3				
miR-372	IRF2	Hs.374097	3	アポトーシス	GO:8283 GO:6955 GO:122 GO:6355 GO:6350	GO:3702 GO:3700	GO:5634
miR-372	KCNMA1	Hs.568865	3				
miR-372	KIF3B	Hs.369670	3				
miR-372	KLF12	Hs.373857	3		GO:6357 GO:6350	GO:46872 GO:3714 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	LATS2	Hs.78960	3		GO:82 GO:7049 GO:51301 GO:9755 GO:7067 GO:45736 GO:6468	GO:5524 GO:287 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5634 GO:922
miR-372	LOC6415 18	Hs.535760	3	TGF $\beta$ シグナル 伝達経路			
miR-372	LEF1	Hs.555947	3	接着結合 04520; Wntシグナル 伝達経路04310	GO:16055 GO:6355 GO:6350	GO:3677	GO:5634
miR-372	LHX6	Hs.103137	3		GO:7420 GO:6355	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	LUC7L2	Hs.530118	3			GO:46872 GO:8270	
miR-372	MBNL2	Hs.125715	3				
miR-372	MEF2C	Hs.444409	3	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:7517 GO:7399 GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3702 GO:3713 GO:3700	GO:5634

10

20

30

40

【 0 0 7 4 】

miR-372	MKRN1	Hs.490347	3		GO:4 GO:16567	GO:46872 GO:5554 GO:3676 GO:5515 GO:4842 GO:8270	GO:8372 GO:151
miR-372	MTMR3	Hs.474536	3		GO:46839 GO:6470	GO:16787 GO:4437 GO:46872 GO:4722 GO:4725 GO:8270	GO:5737 GO:5624
miR-372	NEK9	Hs.7200	3		GO:7049 GO:51301 GO:7067 GO:6468	GO:5524 GO:287 GO:166 GO:4674 GO:16740	
miR-372	NEUROD1	Hs.72981	3		GO:30154 GO:7399 GO:6355	GO:3677 GO:3702	GO:5634
miR-372	NPAS3	Hs.509113	3		GO:6355 GO:7165	GO:3677 GO:4871 GO:30528	GO:5634
miR-372	NR4A2	Hs.165258	3	核受容体	GO:19735 GO:6355 GO:7165 GO:6350	GO:4879 GO:46872 GO:3707 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	NR4A3	Hs.279522	3	肥大化モデル	GO:4 GO:6355 GO:6350	GO:5488 GO:4879 GO:46872 GO:3707 GO:4887 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	OSBPL8	Hs.430849	3		GO:6869 GO:8202		
miR-372	PAPOLA	Hs.253726	3	mRNAプロセッシング			
miR-372	PCAF	Hs.533055	3				
miR-372	PCDHA4	Hs.199343	3				
miR-372	PERQ1	Hs.414396	3				
miR-372	PHF1	Hs.166204	3		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	PHF2	Hs.211441	3		GO:6355	GO:46872 GO:5515 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	PLAG1	Hs.14968	3			GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	PLAGL2	Hs.154104	3		GO:6355	GO:46872	GO:5634

10

20

30

40

					GO:6350	GO:3700 GO:8270	
miR-372	POLK	Hs.135756	3	DNAポリメラーゼ 03030	GO:6281 GO:6260 GO:6280	GO:3677 GO:3887 GO:287 GO:16740 GO:8270	GO:5634
miR-372	POLQ	Hs.241517	3	プリン代謝 ; ピリミジン代謝 ; DNAポリメラーゼ			
miR-372	PPP3CA	Hs.435512	3	筋萎縮性側索硬化症 05030; アポトーシス 04210; 軸作ガイダンス 04360; B細胞受容体シグナル 伝達経路04662; カルシウムシグナル 伝達経路04020; MAPKシグナル伝達経路	GO:6470	GO:5509 GO:5516 GO:16787 GO:5506 GO:4722 GO:8270	GO:5955 GO:5634
miR-372	PPP3CA	Hs.535457	3	Gタンパク質シグナル伝達; カルシウムシグナル 伝達経路			
miR-372	PPP6C	Hs.495128	3		GO:82 GO:6470	GO:16787 GO:5506 GO:30145 GO:46872 GO:4722	
miR-372	PRDM4	Hs.506655	3		GO:8283 GO:6355 GO:7165 GO:6350 GO:6366	GO:3677 GO:3702 GO:46872 GO:8270	GO:5634
miR-372	PRRX1	Hs.283416	3				
miR-372	PUM1	Hs.144795	3		GO:6812 GO:6936 GO:7269 GO:6813 GO:7268	GO:5509 GO:15269 GO:287 GO:30955 GO:5515 GO:5249	GO:16021 GO:16020 GO:8076
miR-372	RAB11A	Hs.321541	3				
miR-372	RAB6A	Hs.503222	3		GO:6888 GO:15031 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:5515	GO:5795
miR-372	RAB6C	Hs.535586	3		GO:6886 GO:42493 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166	GO:5622
miR-372	RAB7	Hs.15738	3		GO:6897 GO:6886 GO:7264		
miR-372	RAB7B	Hs.534612	3		GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:166	GO:5764
miR-372	RABGAP 1	Hs.271341	3				

10

20

30

40



miR-372	RALGDS	Hs.106185	3		GO:7264	GO:5085	GO:8372
miR-372	RBL2	Hs.513609	3	細胞周期 04110; TGF- $\beta$ シグナル伝達 04350	GO:7049 GO:45786 GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:5515	GO:5634
miR-372	RBM17	Hs.498548	3	mRNAプロセッシング			
miR-372	RDBP	Hs.423935	3	遺伝子発現 74160; 転写 74159	GO:4 GO:6355 GO:6350	GO:3723 GO:166 GO:5515	GO:5634
miR-372	RGL1	Hs.497148	3		GO:7264	GO:8321 GO:5515	GO:8372
miR-372	RHOC	Hs.514941	3				
miR-372	RPS6KA1	Hs.149957	3	リボソームタンパク質 ; カルシウムシグナル 伝達経路; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達系	GO:6468 GO:7165	GO:5524 GO:166 GO:4672 GO:4674 GO:4713 GO:3735 GO:16740	
miR-372	RPS6KA5	Hs.510225	3	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:7173 GO:16572 GO:6468 GO:7243 GO:6508 GO:6355 GO:422	GO:5524 GO:3824 GO:8237 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5634
miR-372	RSBN1	Hs.486285	3				
miR-372	RTN1	Hs.368626	3		GO:30182 GO:7165	GO:5554 GO:4871	GO:5783 GO:30176 GO:16021
miR-372	RUNX1	Hs.149261	3		GO:7275 GO:45944 GO:6355 GO:6350	GO:5524 GO:5515 GO:3700 GO:16563	GO:5634
miR-372	SAR1B	Hs.432984	3		GO:6888 GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:287 GO:166	GO:5795 GO:5783 GO:16020
miR-372	SART1	Hs.502883	3				GO:5829
miR-372	SENP1	Hs.371957	3		GO:6508 GO:6512	GO:8234 GO:4175	GO:5634
miR-372	SLC2A4	Hs.380691	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920; インスリンシグナル伝達経路 04910; II型糖尿病 04930; 糖代謝 71387	GO:5975 GO:8643 GO:42593 GO:15758	GO:5355 GO:5515 GO:5351 GO:5215	GO:9897 GO:5887 GO:16020 GO:5624 GO:48471 GO:12506
miR-372	SLITRK3	Hs.101745	3				GO:16021
miR-372	STAT3	Hs.463059	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920; Jak-STATカインシグナル 伝達経路 04630	GO:7259 GO:6953 GO:6928 GO:19221 GO:7242	GO:5509 GO:5062 GO:4871 GO:3700 GO:8134	GO:5737 GO:5634

10

20

30

40

					GO:122		
miR-372	SUV39H1	Hs.522639	3	リジン分解 00310	GO:67 GO:6333 GO:16568	GO:8757 GO:3682 GO:46974 GO:18024 GO:5515 GO:167	GO:785 GO:794 GO:5634
miR-372	SUV420H 1	Hs.503001	3				
miR-372	TIPARP	Hs.12813	3				
miR-372	TP53INP2	Hs.516994	3				
miR-372	TRPS1	Hs.253594	3		GO:6607 GO:6355 GO:1501 GO:6350 GO:6366	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	TRPV6	Hs.302740	3				
miR-372	TUSC2	Hs.517981	3				
miR-372	UBE2B	Hs.385986	3	ユビキチン媒介性 タンパク質分解	GO:6281 GO:6512	GO:16874 GO:8642 GO:4842	GO:16020 GO:5634
miR-372	VLDLR	Hs.370422	3		GO:8203 GO:6897 GO:6629 GO:6869 GO:7613 GO:7399 GO:7165 GO:8202	GO:5509 GO:5319 GO:5041 GO:4872	GO:5905 GO:16021 GO:16020 GO:5624
miR-372	YWIAZ	IIIs.492407	3	細胞周期 04110		GO:19904	
miR-372	ZBTB4	Hs.35096	3				
miR-372	ZDHHC1 7	Hs.4014	3		GO:42953 GO:43123	GO:8415 GO:46872 GO:5515 GO:19706 GO:4871 GO:16740 GO:8270	GO:5795 GO:16021 GO:16020
miR-372	ZNF238	IIIs.69997	3		GO:7001) GO:122 GO:6355 GO:6350 GO:6810	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:3704 GO:3700 GO:8270	GO:228 GO:5634
miR-372	ZNF385	Hs.505653	3				
miR-372	ZNF532	Hs.529023	3			GO:3677 GO:46872 GO:8270	GO:5634
miR-372	PRDM8	Hs.373642	3		GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5634
miR-372	DDOST	Hs.523145	3	N-グリカン生合成	GO:18279	GO:4579	GO:5789

10

20

30

40

				00510		GO:16740	GO:16021
miR-372	ZFP91	Hs.524920	3				
miR-372	FBXL4	Hs.536850	3		GO:6512 GO:6511		GO:5634 GO:151
miR-221	PHF1	Hs.166204	5		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	PHF2	Hs.211441	5		GO:6355	GO:46872 GO:5515 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	ATP1A4	Hs.367953	5	心臓細胞における カルシウム調節	GO:15991 GO:6812 GO:30641 GO:8152 GO:6813 GO:6814 GO:30317	GO:5524 GO:15662 GO:3824 GO:16787 GO:16820 GO:287 GO:15077 GO:166 GO:30955 GO:31402 GO:5391	GO:16020 GO:5890
miR-221	ZNF385	Hs.505653	5				
miR-221	TCF12	Hs.511504	5		GO:7275 GO:6955 GO:7517 GO:45449 GO:6357	GO:3677 GO:3702 GO:30528	GO:5634
miR-221	MESDC1	Hs.513071	5				
miR-221	KHDRBS 2	Hs.519794	5				
miR-221	C20orf23	Hs.101774	4		GO:7242 GO:7018	GO:5524 GO:3777 GO:166	GO:5874 GO:5875
miR-221	SLC25A3 7	Hs.122514	4				
miR-221	MAPK10	Hs.125503	4	アポトーシス; アポトーシス; G13シグナル伝達経路; インテグリン媒介性細胞 接着; MAPKカスケード; Wntシグナル伝達			
miR-221	ARF4	Hs.148330	4	コレラ感染 05110	GO:6888 GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:8047 GO:166	GO:5795
miR-221	VAPB	Hs.182625	4		GO:6461	GO:5554 GO:5198	GO:5887
miR-221	DMRT3	Hs.189174	4				
miR-221	PCDHA6	Hs.199343	4		GO:7155 GO:7156 GO:7399	GO:5509 GO:5515	GO:5887 GO:16020

10

20

30

40

miR-221	NLK	Hs.208759	4				
miR-221	FOS	Hs.25647	4	日細胞受容体シグナル 伝達経路 04662; MAPKシグナル伝達経路 04010; T細胞受容体 シグナル伝達経路 04660; Toll様受容体 シグナル伝達経路 04620	GO:6306 GO:6954 GO:6357	GO:3677 GO:3704	GO:5634
miR-221	DHDDS	Hs.369385	4	N-グリカン生合成 00510	GO:8152	GO:16740	
miR-221	ATP1A1	Hs.371889	4		GO:15991 GO:6812 GO:30641 GO:8152 GO:6813 GO:6814 GO:30317	GO:5524 GO:15662 GO:16787 GO:16820 GO:287 GO:15077 GO:166 GO:30955 GO:5515 GO:31402 GO:5391	GO:16020 GO:5624 GO:5890
miR-221	MGC1617 9	Hs.371889	4				
miR-221	ANKHD1	Hs.434219	4				
miR-221	PAK1	Hs.435714	4	インテグリン媒介性 細胞接着			
miR-221	IRX5	Hs.435730	4		GO:6355	GO:3700	GO:5634
miR-221	PKN1	Hs.466044	4	G13シグナル伝達経路	GO:7257 GO:6468 GO:7165	GO:5524 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5622
miR-221	GPI	Hs.466471	4	解糖 / 糖新生 00010; ペントースリン 酸経路 00030; テンブ およびスクロース代謝 00500; 糖代謝 71387	GO:5975 GO:6094 GO:6096 GO:7599 GO:6959 GO:7399	GO:5125 GO:4347 GO:8083 GO:16853	GO:5615
miR-221	MAP3K10	Hs.466743	4	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:7257 GO:6917 GO:46777 GO:7165	GO:5524 GO:4706 GO:166 GO:42803 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
miR-221	ARID1A	Hs.468972	4		GO:30521 GO:16568 GO:48096 GO:30520 GO:42766 GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:5488 GO:5515 GO:16563	GO:16514 GO:5622 GO:5634

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

miR-221	PDCD10	Hs.478150	4		GO:6915		
miR-221	PPP6C	Hs.495128	4		GO:82 GO:6470	GO:16787 GO:5506 GO:30145 GO:46872 GO:4722	
miR-221	PLEKHC1	Hs.509343	4		GO:30036 GO:7155 GO:8360	GO:5515	GO:5856 GO:1725
miR-221	RBM24	Hs.519904	4				
miR-221	MEIS1	Hs.526754	4		GO:6355	GO:3702 GO:3700	GO:5634
miR-221	HECTD2	Hs.535293	4		GO:15671 GO:6512	GO:20037 GO:5344 GO:4842	GO:5622
miR-221	GNAI2	Hs.77269	4	軸索ガイダンス 04360; ギャップ結合 04540; 密着結合 04530	GO:7186 GO:7194 GO:7584 GO:7165	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:4871	
miR-221	CDKN1C	Hs.106070	3	細胞周期 04110	GO:80 GO:7049 GO:7050 GO:8285 GO:79	GO:4861 GO:5515	GO:5634
miR-221	GARNL1	Hs.113150	3			GO:5096	GO:5634
miR-221	MIA3	Hs.118474	3		GO:6096	GO:166 GO:4618	
miR-221	ARNT	Hs.131494	3		GO:60 GO:6355 GO:7165	GO:5061 GO:5515 GO:4872 GO:4871 GO:3713 GO:3700 GO:16563	GO:5634
miR-221	ITGA6	Hs.133397	3	インテグリン媒介性 細胞接着			
miR-221	GPRC5B	Hs.148685	3	GPCRDBクラスC 代謝型グルタミン酸 フェロモン	GO:7186 GO:7165 GO:7601	GO:8067 GO:4872 GO:5118	GO:16021 GO:16020
miR-221	CDC2L6	Hs.159118	3				
miR-221	EIF5A2	Hs.164144	3				
miR-221	CD4	Hs.17483	3	細胞接着分子 04514;造血細胞系列 04640;T細胞受容体 シグナル伝達経路 04660	GO:30217 GO:45058 GO:7155 GO:6955 GO:45086 GO:7169	GO:42289 GO:15026 GO:5515 GO:4888 GO:8270	GO:42101 GO:16021 GO:5886
miR-221	GABRA1	Hs.175934	3	神経刺激性リガンド- 受容体相互作用 04080	GO:6821 GO:7214 GO:6811	GO:4890 GO:5230 GO:5216 GO:30594	GO:5887 GO:45211
miR-221	C1QDC1	Hs.234355	3				
miR-221	CDKN1B	Hs.238990	3	細胞周期 04110	GO:7050 GO:8285 GO:79	GO:4861 GO:5515 GO:5072	GO:5737 GO:5634

10

20

30

40

miR-221	TRPS1	Hs.253594	3		GO:6607 GO:6355 GO:1501 GO:6350 GO:6366	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	DNAJC14	Hs.253844	3				
miR-221	PGGT1B	Hs.254006	3		GO:18348	GO:4662 GO:46872 GO:4659 GO:16740 GO:8270	GO:5953
miR-221	MYO1C	Hs.286226	3			GO:5524 GO:3779 GO:5516 GO:3774 GO:166	GO:16459 GO:16461
miR-221	SEC24B	Hs.292472	3		GO:6888 GO:6886 GO:16192	GO:5515 GO:5215	GO:30127 GO:5795 GO:5783 GO:16020
miR-221	RAB1A	Hs.310645	3		GO:6888 GO:15031 GO:7264	GO:5525 GO:166	GO:5795 GO:5783
miR-221	ASB7	Hs.31845	3		GO:7242		
miR-221	LOC145758	Hs.31845	3				
miR-221	ZFHX1B	Hs.34871	3	TGF- $\beta$ シグナル 伝達経路			
miR-221	HRB	Hs.352962	3		GO:6406 GO:43087 GO:6810	GO:3677 GO:3723 GO:46872 GO:5515 GO:8270	GO:5643 GO:5634
miR-221	EXOC8	Hs.356198	3				
miR-221	CTCF	Hs.368367	3		GO:45786 GO:122 GO:45893 GO:6350	GO:3702 GO:46872 GO:3676 GO:3714 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	MYO1E	Hs.370392	3		GO:30048	GO:5524 GO:42623 GO:3779 GO:5516 GO:146 GO:166	GO:16459
miR-221	PRDM2	Hs.371823	3		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	APG7L	Hs.373959	3				
miR-221	ATG7	Hs.373959	3				
miR-221	VGLL4	Hs.373959	3		GO:6355 GO:6350		GO:5634

10

20

30

40

miR-221	IRF2	Hs.374097	3	アポトーシス	GO:8283 GO:6955 GO:122 GO:6355 GO:6350	GO:3702 GO:3700	GO:5634
miR-221	DAPK1	Hs.380277	3		GO:6915 GO:8624 GO:6468 GO:7243 GO:7165	GO:5524 GO:4685 GO:5516 GO:4684 GO:166 GO:4674 GO:16740	GO:15629
miR-221	BMF	Hs.386140	3	アポトーシス 109581	GO:6915	GO:5515	GO:16459
miR-221	PAIP2	Hs.396644	3		GO:45947 GO:6445	GO:5515 GO:30371	GO:5737
miR-221	EIF3S1	Hs.404056	3	遺伝子発現 74160; 転写 72766	GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5852
miR-221	OGT	Hs.405410	3	血液型糖脂質 生成ラクトシリース 00601; 血液型糖脂質 生成ネオラクトシリース 00602; フルクトースおよび マンノース代謝 00051; ガングリオシド生成 00604; グロボシド代謝 00603; 糖脂質代謝 00561; スフィンゴ糖脂質代謝 00600; 高マンノース型N- グリカン生成 00513; N-グリカン生成 00510; O-グリカン生成 00512	GO:6493 GO:7584 GO:7165	GO:8375 GO:5488 GO:5515 GO:16757	GO:5829 GO:5634
miR-221	CPNE8	IIIs.40910	3				
miR-221	PBX3	Hs.428027	3		GO:7387 GO:9790 GO:30902 GO:7388 GO:6355 GO:45898	GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-221	ZFPM2	Hs.431009	3		GO:6357 GO:6350	GO:3677 GO:3702 GO:46872 GO:3714 GO:8270	GO:5634
miR-221	ANKHD1	Hs.434219	3	翻訳因子			
miR-221	RIMS3	Hs.434924	3		GO:6887 GO:6836		GO:45202
miR-221	ATXN1	Hs.434961	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634

10

20

30

40

miR-221	EPB41L1	Hs.437422	3				
miR-221	POLH	Hs.439153	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-221	HOXC10	Hs.44276	3		GO:9653 GO:8284 GO:6355	GO:3702 GO:3700	GO:5634
miR-221	Transcribed locus	Hs.446484	3				
miR-221	IQCK	Hs.460217	3				
miR-221	OSBPL7	Hs.463320	3		GO:6869 GO:8202	GO:3676	
miR-221	DOCK10	Hs.46578	3			GO:5525 GO:51020 GO:5488 GO:5085 GO:4872	
miR-221	MYO10	Hs.481720	3		GO:7165	GO:5524 GO:3779 GO:3774 GO:166	GO:5856 GO:16459
miR-221	PAIP1	Hs.482038	3	翻訳因子	GO:48255 GO:45946 GO:6413	GO:3723 GO:5515 GO:8494	GO:5737
miR-221	PAIP1	Hs.482038	3	翻訳因子			
miR-221	MYLIP	Hs.484738	3	トリプトファン代謝 00380	GO:6928 GO:7399 GO:16567	GO:8092 GO:16874 GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:5737 GO:5856 GO:16020 GO:151
miR-221	POGZ	Hs.489873	3		GO:7275	GO:3677 GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5634
miR-221	VDAC3	Hs.491597	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020	GO:15853 GO:6820	GO:15482 GO:8308	GO:5887 GO:5741 GO:5739
miR-221	PLS3	Hs.496622	3			GO:3779 GO:5509 GO:5515	GO:15629
miR-221	NAV1	Hs.497369	3		GO:6306 GO:6810	GO:5524 GO:3677 GO:17111 GO:166	
miR-221	KCNK2	Hs.497745	3		GO:6811 GO:6813	GO:3824 GO:5216 GO:15271 GO:5267 GO:30955 GO:5244	GO:16021 GO:16020
miR-221	INA	Hs.500916	3				
miR-221	GALNTL4	Hs.501911	3	オーグリカン合成 00512		GO:5509 GO:30145 GO:4653	GO:5795 GO:16021

10

20

30

40



						GO:5529 GO:16740 GO:16757	
miR-221	QKI	Hs.510324	3			GO:3676	
miR-221	YWHAG	Hs.520974	3	細胞周期 04110	GO:7010 GO:43066 GO:6469 GO:7088 GO:45664 GO:9966 GO:48167	GO:3779 GO:5159 GO:19904 GO:42803 GO:5080 GO:8426	GO:5737
miR-221	ANGPTL2	Hs.521731	3		GO:7275	GO:5102	GO:5615
miR-221	TP53BP2	Hs.523968	3		GO:6915 GO:74 GO:7165	GO:5070 GO:5515	GO:5737
miR-221	VASIII	Hs.525479	3		GO:7049 GO:7050		
miR-221	PPARGC1A	Hs.527078	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920;インスリン シグナル伝達経路 04910	GO:8380 GO:30521 GO:50873 GO:1678 GO:45333 GO:7586 GO:19395 GO:6094 GO:6397 GO:7005 GO:46321 GO:45722 GO:35066 GO:45893 GO:6461 GO:50821 GO:42594 GO:1659 GO:6350 GO:6367	GO:3677 GO:3723 GO:16455 GO:50681 GO:30374 GO:166 GO:8134	GO:5665 GO:5634
miR-221	SOCS3	Hs.527973	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920;インスリン シグナル伝達経路 04910; Jak-STAT シグナル伝達経路 04630; II型糖尿病 04930	GO:7259 GO:6916 GO:7242 GO:9968 GO:1558	GO:4860	
miR-221	HIPK1	Hs.532363	3		GO:6468 GO:6355 GO:6350	GO:5524 GO:16301 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:16740	GO:5634
miR-221	GNB3	Hs.534315	3	エネルギー代謝 163685	GO:7186 GO:8217 GO:7165	GO:3924 GO:4871	GO:5834
miR-221	TFR2	Hs.544932	3		GO:6879	GO:8233	GO:5887

10

20

30

40

					GO:6826 GO:6508	GO:4872 GO:4998	
miR-221	SLC4A4	Hs.5462	3		GO:6820 GO:6810	GO:5452 GO:8510	GO:16021 GO:5887 GO:16020
miR-221	MAGI1	Hs.567389	3	歯状核赤核淡蒼球 ルイ体萎縮症 05050; 密着結合 04530	GO:7155 GO:7166 GO:6461	GO:5524 GO:16301 GO:166 GO:8022 GO:16740	GO:5886 GO:5923
miR-221	PAIP1	Hs.567929	3	翻訳因子			
miR-221	ADAM11	Hs.6088	3		GO:7229 GO:6508	GO:5178 GO:4222	GO:16021 GO:5886
miR-221	RALA	Hs.6906	3		GO:6935 GO:6886 GO:7165 GO:7264	GO:5525 GO:166 GO:5515	
miR-221	PSMD8	Hs.78466	3	プロテアソーム 03050;細胞 周期 69278;細胞周期 チェックポイント 69620; DNA複製 69306	GO:6508 GO:74		GO:5829 (GO:5838)
miR-221	ANGPTL 4	Hs.9613	3		GO:1525 GO:30154 GO:9267 GO:43066 GO:51005 GO:45766 GO:45834 GO:1666	GO:4857	GO:5576
miR-221	FAM13A1	Hs.97270	3				
miR-221	NTF3	Hs.99171	3	MARKシグナル伝達経路 04010	GO:6916 GO:6928 GO:7267 GO:7399 GO:7165	GO:8083	
miR-221	RSBN1L	Hs.592289	3				
miR-137	SON	Hs.517262	5		GO:6916	GO:3677 GO:3725 GO:3676	GO:8372 GO:5622 GO:5634
miR-137	ARID4B	Hs.533633	4			GO:3677 GO:3676	GO:5622
miR-137	CA7	Hs.37014	4	窒素代謝 00910	GO:6730	GO:4089 GO:16829 GO:46872 GO:8270	
miR-137	CADPS	Hs.127013	4		GO:6887		GO:5829
miR-137	CLPX	Hs.113823	4		GO:6457 GO:15031	GO:5524 GO:42623 GO:46872 GO:166 GO:51082 GO:8270	GO:5739
miR-137	COCH	Hs.21016	4		GO:7605		

10

20

30

40

miR-137	CPNE8	Hs.40910	4				
miR-137	CPSF6	Hs.369606	4		GO:6397	GO:3723 GO:166	GO:5634
miR-137	DHX40	Hs.29403	4				
miR-137	DUSP4	Hs.417962	4	MARKシグナル伝達経路 04010	GO:165 GO:6470 GO:74	GO:17017 GO:16787 GO:4725 GO:8330	GO:5634
miR-137	EPHA7	Hs.73962	4	軸索ガイダンス 04360	GO:6468 GO:7169	GO:5524 GO:5003 GO:166 GO:5515 GO:4872 GO:16740	GO:16021 GO:16020
miR-137	ESRRA	Hs.110849	4	核受容体	GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:5496 GO:3707 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-137	FKBP4	Hs.524183	4	カルシウムシグナル 伝達経路	GO:6457	GO:5528 GO:16853 GO:3755 GO:30674	GO:5737 GO:5634
miR-137	FURIN	Hs.513153	4	ノッチシグナル伝達経路 157118; タンパク質の翻訳後修飾 163841	GO:7267 GO:6508	GO:5509 GO:4276 GO:8233 GO:4289	GO:5794 GO:16021 GO:30140
miR-137	HLF	Hs.196952	4		GO:7275 GO:6355 GO:48511 GO:6350 GO:6366	GO:3690	GO:5634
miR-137	HMGN3	Hs.77558	4		GO:4	GO:3677 GO:46966	GO:785 GO:5634
miR-137	JNPP5A	Hs.523360	4	イノシトールリン酸 代謝 00562; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達系 04070	GO:7154	GO:16787 GO:4437 GO:4445	GO:16020
miR-137	NMNAT3	Hs.208673	4				
miR-137	NY-SAR- 41	Hs.348418	4				
miR-137	PPP3CB	Hs.500067	4	アポトーシス 04210; 軸索 ガイダンス 04360; B細胞 受容体シグナル伝達経路 04662; カルシウムシグナル 伝達経路 04020; MAPKシグナル伝達経路 04010; ナチュラルキラー 細胞媒介性細胞毒性 04650; T細胞受容体 シグナル伝達経路 04660; Wntシグナル伝達経路 04310	GO:6470 GO:74 GO:7165 GO:6351	GO:5509 GO:5516 GO:16787 GO:5506 GO:4722 GO:8270	GO:5955

10

20

30

40

miR-137	PTPN2	Hs.123352	4	カルシウムシグナル 伝達経路; I型糖尿病	GO:6470	GO:16787 GO:4725 GO:4872	
miR-137	SYT1	Hs.310545	4				
miR-137	TDRD7	Hs.193842	4				
miR-137	WIF1	Hs.284122	4	Wntシグナル伝達経路 04310	GO:16055 GO:7267 GO:7275 GO:7165	GO:4713	
miR-137	ZC3H6	Hs.190477	4				
miR-137	ABHD6	Hs.476454	3		GO:6725	GO:16787	
miR-137	ACSL6	Hs.14945	3	アディポサイトカインシグナル 伝達経路 04920; 脂肪酸代謝 00071	GO:6637 GO:6629 GO:8152	GO:16874 GO:4467 GO:287	GO:16021 GO:5792 GO:5741 GO:5778 GO:5886
miR-137	ACVR1	Hs.470316	3	サイトカイン-サイトカイン 受容体相互作用 04060; TGF- $\beta$ シグナル伝達経路 04350	GO:6468 GO:7178	GO:5524 GO:287 GO:30145 GO:166 GO:4713 GO:4872 GO:16740 GO:5024	GO:5887 GO:16020
miR-137	AP3S1	Hs.406191	3		GO:8286 GO:6886 GO:6810	GO:5215	GO:5795 GO:30125 GO:30119 GO:30133
miR-137	ATBF1	Hs.569686	3				
miR-137	ATP1B1	Hs.291196	3	心臓細胞における カルシウム調節; プリン代謝	GO:6813 GO:6814 GO:6810	GO:30955 GO:31402 GO:5391	GO:16021 GO:16020 GO:5890
miR-137	ATXN1	Hs.434961	3				
miR-137	POLH	Hs.439153	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-137	BACH2	Hs.269764	3		GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:5515	GO:5634
miR-137	C5orf13	Hs.483067	3				
miR-137	CABLES2	Hs.301040	3				
miR-137	CACNA1 G	Hs.194746	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020; II型糖尿病 04930	GO:6816 GO:6812	GO:5509 GO:5261 GO:8332 GO:5245	GO:16021 GO:16020 GO:5624 GO:5891
miR-137	CHES1	Hs.434286	3		GO:77 GO:85 GO:6355 GO:6350	GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-137	CIIST9	Hs.567604	3	システイン代謝 00272	GO:5975 GO:7417 GO:30203 GO:42446 GO:6790	GO:1537 GO:16740	GO:5795 GO:16021 GO:31228
miR-137	CRSP2	Hs.407604	3		GO:30521 GO:45944	GO:16455 GO:30374	GO:119 GO:5634

10

20

30

40

					GO:6350 GO:6367	GO:4872 GO:46966 GO:42809	
miR-137	CSDA	Hs.221889	3	密着結合 04530	GO:122 GO:6355 GO:9409 GO:6350	GO:3677 GO:3702 GO:3690 GO:3714 GO:3700	GO:5737 GO:5634
miR-137	CSE1L	Hs.90073	3		GO:6915 GO:8283 GO:59 GO:15031	GO:5488 GO:8262 GO:8565	GO:5737 GO:5643 GO:5634
miR-137	CUL3	Hs.372286	3	ユビキチン媒介性 タンパク質分解 04120	GO:82 GO:7049 GO:7050 GO:8629 GO:8284 GO:6512	GO:5515	GO:5634
miR-137	DCDC2	Hs.512603	3		GO:6968 GO:7242 GO:1764		
miR-137	DMRT2	Hs.59506	3		GO:8584 GO:6355 GO:7530 GO:7548 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-137	DUSP8	Hs.41688	3	MAPKシグナル伝達経路 04010	GO:188 GO:6470	GO:17017 GO:16787 GO:4725	GO:5737 GO:5634
miR-137	DYRK1A	Hs.368240	3	CoAライゲーションによる 安息香酸分解 00632; イノシトールリン酸代謝 00562; ニコチン酸および ニコチンアミド代謝 00760; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達系 04070	GO:7399 GO:18108	GO:5524 GO:4715 GO:166 GO:4674 GO:16740	GO:5634
miR-137	EIF2C1	Hs.22867	3		GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5850
miR-137	ENC1	Hs.104925	3		GO:7275 GO:7399	GO:3779 GO:5515	GO:5856 GO:5634
miR-137	EPAS1	Hs.468410	3		GO:1525 GO:30154 GO:6355 GO:1666 GO:7165 GO:6366	GO:3705 GO:35035 GO:5515 GO:4871 GO:3713	GO:5634
miR-137	EPHA4	Hs.371218	3	軸索ガイダンス 04360	GO:6468 GO:7165 GO:7169	GO:5524 GO:5003 GO:166 GO:4674 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
miR-137	ERG	Hs.473819	3		GO:8283 GO:7275	GO:5515 GO:4871	GO:5634

10

20

30

40

					GO:6468 GO:6355 GO:7165 GO:6350	GO:3700	
miR-137	ESRRG	Hs.444225	3		GO:7275 GO:45893 GO:6350	GO:50682 GO:5516 GO:46872 GO:5496 GO:3707 GO:3700 GO:16563 GO:8270	GO:5634
miR-137	FAM77C	Hs.470259	3				
miR-137	GABRA1	Hs.175934	3	神経刺激性リガンドー 受容体相互作用 04080	GO:6821 GO:7214 GO:6811	GO:4890 GO:5230 GO:5216 GO:30594	GO:5887 GO:45211
miR-137	GPR85	Hs.152009	3	GPCRDBクラスA ロドプシン様	GO:7186 GO:7165	GO:4872 GO:1584	GO:16021
miR-137	GPR88	Hs.170053	3	GPCRDBその他	GO:7186 GO:7165	GO:16526 GO:4872 GO:1584	GO:8372 GO:16021
miR-137	IFT20	Hs.4187	3				GO:19861
miR-137	ITPR3	Hs.93235	3	心臓細胞における カルシウム調節； 平滑筋収縮			
miR-137	KIAA2010	Hs.533887	3		GO:15986 GO:6817	GO:5488 GO:46933 GO:46961	GO:5737 GO:16020 GO:16469
miR-137	LGR4	Hs.502176	3		GO:7186 GO:7165	GO:16500 GO:4872	GO:16021
miR-137	LRRN3	Hs.3781	3				
miR-137	MITF	Hs.166017	3		GO:7275 GO:30318 GO:6355 GO:7605	GO:3677 GO:16563	GO:5634
miR-137	MTPN	Hs.43297	3				
miR-137	MYBPC1	Hs.567306	3	横紋筋収縮			
miR-137	NAB2	Hs.159223	3		GO:8283 GO:16481 GO:7399 GO:6355 GO:6350	GO:3714	GO:5634
miR-137	NRPI	Hs.131704	3	軸索ガイダンス 04360	GO:1525 GO:7411 GO:7155 GO:30154 GO:7267 GO:7399 GO:9887 GO:8284 GO:7165	GO:4872 GO:5021	GO:16021 GO:16020 GO:5624
miR-137	OXSRL	Hs.475970	3	カルシウムシグナル	GO:6468	GO:5524	

10

20

30

40

【 0 0 9 0 】

				伝達経路 ; ホスファチジルイノシトール シグナル伝達経路	GO:7243 GO:6979	GO:287 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
miR-137	PDLIM3	Hs.85862	3			GO:46872 GO:5515 GO:8270	
miR-137	PHF15	Hs.483419	3		GO:6355	GO:5515 GO:8270	
miR-137	PITPNA	Hs.429819	3		GO:6629 GO:6810 GO:7601	GO:8289 GO:8525 GO:8526	GO:5622
miR-137	PLEKHA5	Hs.188614	3		GO:4	GO:5545	GO:8372
miR-137	PPM1E	IIIs.245044	3	;カルシウムシグナル 伝達経路			
miR-137	PTGFRN	Hs.418093	3				
miR-137	RANBP2	Hs.199561	3		GO:46907 GO:6457 GO:6606	GO:8536 GO:5488 GO:16853 GO:46872 GO:3755 GO:8270	GO:5643 GO:5634
miR-137	RBM12	IIIs.246413	3				
miR-137	RPS13	Hs.446588	3	リボソーム 03010; 遺伝子発現 74160; 翻訳 72766	GO:6412	GO:3735	GO:5840
miR-137	RWDD4A	Hs.133337	3				
miR-137	SGCG	Hs.37167	3		GO:7010 GO:7517		GO:5856 GO:16021 GO:5886 GO:16012
miR-137	SH3BP5	Hs.257761	3		GO:7242	GO:17124 GO:5070 GO:5515 GO:4860	GO:5739
miR-137	SIPA1L2	Hs.268774	3			GO:5096 GO:5515	
miR-137	SLC17A6	Hs.242821	3				
miR-137	SLC25A5	Hs.522767	3	カルシウムシグナル 伝達経路 04020; ヌクレオチド代謝 15869	GO:6839 GO:6810	GO:15207 GO:5488 GO:5215	GO:5887 GO:5743 GO:5739
miR-137	SLC43A2	Hs.160550	3				
miR-137	SLC6A15	Hs.44424	3		GO:6836	GO:5328 GO:15293	GO:5887 GO:16020
miR-137	SLC7A9	Hs.408567	3		GO:6520 GO:6865 GO:6461 GO:6810	GO:15184 GO:5279	GO:5887 GO:5886
miR-137	SNX25	IIIs.369091	3		GO:7242	GO:4871	
miR-137	SRPK1	Hs.443861	3	mRNAプロセッシング	GO:30154	GO:5524	GO:5737

10

20

30

40

					GO:7059 GO:398 GO:6468 GO:7243 GO:50684	GO:287 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:16740	GO:5634
miR-137	ST18	Hs.147170	3		GO:6355	GO:3700	GO:5634
miR-137	STX16	Hs.307913	3	小胞輸送における SNARE相互作用 04130	GO:6891 GO:6886	GO:8565 GO:5486	GO:5795 GO:16021 GO:16020 GO:5792
miR-137	SV2A	Hs.516153	3	ECM-受容体相互作用 04512	GO:6810	GO:15293 GO:5215	GO:16021 GO:16020
miR-137	TARDBP	Hs.300624	3		GO:7067 GO:398 GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3723 GO:8017 GO:166 GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-137	TBC1D19	Hs.567531	3			GO:5096	
miR-137	TCF12	Hs.511504	3				
miR-137	THBS4	Hs.211426	3	細胞間コミュニケーション 01430;ECM-受容体 相互作用 04512; フォーカル接着 04510; TGF- $\beta$ シグナル伝達 04350;止血 109582	GO:7155 GO:6930	GO:5509 GO:8201 GO:5515 GO:5198	GO:5578)
miR-137	THRAP1	Hs.282678	3		GO:30521 GO:45944 GO:6355 GO:6350 GO:6367	GO:16455 GO:30374 GO:4872 GO:46966 GO:42809	GO:119 GO:5634
miR-137	TRPS1	Hs.253594	3		GO:6607 GO:6355 GO:1501 GO:6350 GO:6366	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-137	TSSK3	Hs.512763	3		GO:30154 GO:7242 GO:6468 GO:48240 GO:7283	GO:5524 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5622
miR-137	UGP2	Hs.516217	3	ガラクトース代謝 00052; ヌクレオチド糖代謝 00520; ペントースおよび グルクロン酸相互変換 00040; デンブロンおよび スクロース代謝 00500; 糖代謝 71387	GO:6011 GO:8152	GO:3983 GO:16301 GO:16740	

\* 5つのアルゴリズム (Pic... および CRSD) のうち少なくとも3つにより予測  
KEGG (<http://www.kegg.jp/>), GenMAPP (<http://www.genmapp.org/>), および Reactome (<http://www.reactome.org/>) に従って分析

10

20

30

40



【表 7】

表7. マイクロRNAにより影響を受ける予測経路

経路*	マイクロRNA	予測標的数†	P値†
MAPKシグナル伝達経路	hsa-let-7a	55	9.0E-24
	hsa-miR-372	22	5.5E-06
	hsa-miR-182*	9	3.0E-05
	hsa-miR-221	15	4.1E-04
	hsa-miR-137	13	1.7E-03
アディポサイトカインシグナル伝達経路	hsa-miR-182*	6	2.7E-06
	hsa-miR-221	9	8.6E-06
	hsa-miR-137	6	1.5E-03
	hsa-miR-372	7	2.3E-03
	hsa-let-7a	6	4.2E-02
VEGFシグナル伝達経路	hsa-miR-372	11	5.2E-06
	hsa-miR-182*	5	7.0E-05
	hsa-let-7a	9	2.0E-03
	hsa-miR-137	4	4.6E-02
Wntシグナル伝達経路	hsa-miR-372	22	4.3E-10
	hsa-let-7a	21	8.3E-07
	hsa-miR-182*	6	3.2E-04
	hsa-miR-221	8	1.4E-02
Ⅱ型糖尿病	hsa-miR-221	6	2.6E-04
	hsa-miR-137	5	1.3E-03
	hsa-let-7a	7	1.5E-03
	hsa-miR-182*	3	2.2E-03
フォーカル接着	hsa-let-7a	37	3.2E-13
	hsa-miR-182*	5	1.1E-02
	hsa-miR-221	10	1.8E-02
接着結合	hsa-let-7a	16	1.3E-05
	hsa-miR-221	6	3.1E-02
	hsa-miR-372	7	4.0E-02
軸索ガイダンス	hsa-miR-137	20	3.1E-12
	hsa-let-7a	26	6.2E-11
	hsa-miR-372	19	1.4E-08

B細胞受容体シグナル伝達経路	hsa-miR-372	11	9.6E-07
	hsa-let-7a	12	4.5E-06
	hsa-miR-137	4	2.7E-02
カルシウムシグナル伝達経路	hsa-miR-372	22	1.0E-08
	hsa-let-7a	25	7.6E-08
	hsa-miR-137	11	7.5E-04
細胞周期	hsa-miR-372	17	3.5E-09
	hsa-miR-221	9	2.4E-04
	hsa-let-7a	9	1.7E-02
ECM-受容体相互作用	hsa-let-7a	27	6.0E-16
	hsa-miR-372	9	1.1E-03
	hsa-miR-182*	4	2.3E-03
ヘリコバクターピロリ感染における 上皮細胞のシグナル伝達	hsa-miR-221	7	6.1E-05
	hsa-miR-182*	4	2.0E-04
	hsa-let-7a	5	3.9E-02
インスリンシグナル伝達経路	hsa-miR-221	9	1.6E-03
	hsa-miR-182*	4	7.8E-03
	hsa-let-7a	10	3.2E-02
長期増強	hsa-miR-372	12	1.6E-06
	hsa-let-7a	12	5.1E-05
	hsa-miR-137	5	1.5E-02

\* 本研究で選択された5つのマイクロRNAのうち少なくとも3つによって調節されたもののみを列挙している。  
GeneSpringソフトウェアにより分析

10

20

30

40

50

#### 【0094】

(f) 3つのマイクロRNAサインのカプラン・マイヤー (Kaplan-Meier) 生存分析

カプラン・マイヤー生存分析を適用して、hsa-miR221、hsa-miR372およびhsa-miR137から構成された3つのマイクロRNAのサインも、患者の治療後生存に関連することが分かった。以下に示されるように、この結果は統計学的に重要である。

#### 【0095】

訓練データセット (n = 56) :

全体生存分析、P値 = 0.0013

無再発生存分析、P値 = 0.0437

試験データセット (n = 56) :

全体生存分析、P値 = 0.1468

無再発生存分析、P値 = 0.0841

独立コホート (n = 62) :

全体生存分析、P値 = 0.0359

無再発生存分析、P値 = 0.0985

訓練データセットおよび試験データセット (n = 112) :

全体生存、P値 = 0.0011

無再発生存、P値 = 0.0119

P値は、患者のハイリスク群とローリスク群間の異なる生存曲線を試験するための対数順位検定から得られた。

#### 【0096】

他の実施形態

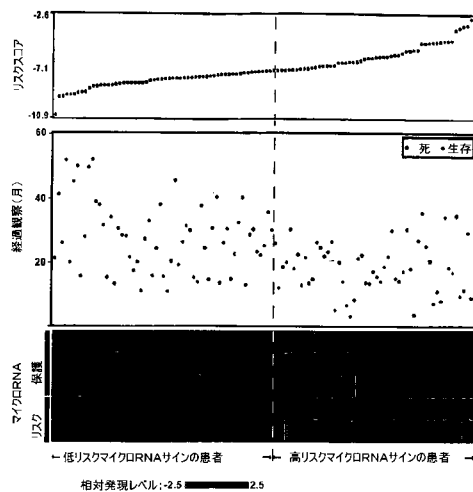
本明細書で開示したすべての特徴は、任意の組み合わせで組み合わせてもよい。本明細書で開示した各特徴は、同一の、均等な、または類似の目的に役立つ代替特徴と取り替えてもよい。したがって、別段の明記がない限り、開示された各特徴は、包括的な一連の均等な特徴または類似の特徴の一例にすぎない。

【0097】

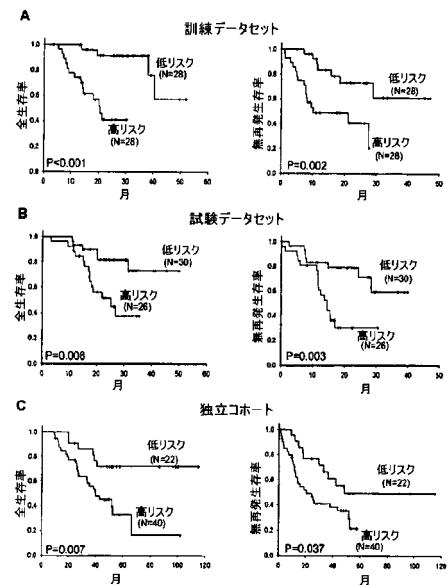
上述から、当業者には、本発明の本質的特性を容易に確認でき、かつ本発明の範囲の精神および範囲から逸脱せずに本発明を様々な使用法および条件に適合させるべく本発明の種々の変更および改変をなすことが可能である。例えば、上記のオキサジアゾール化合物に構造が類似する化合物を製造してもよいし、情ずつの活性についてスクリーニングしてもよいし、本発明を実施すべく使用されてもよい。したがって、他の実施形態もまた請求項の範囲内にある。

10

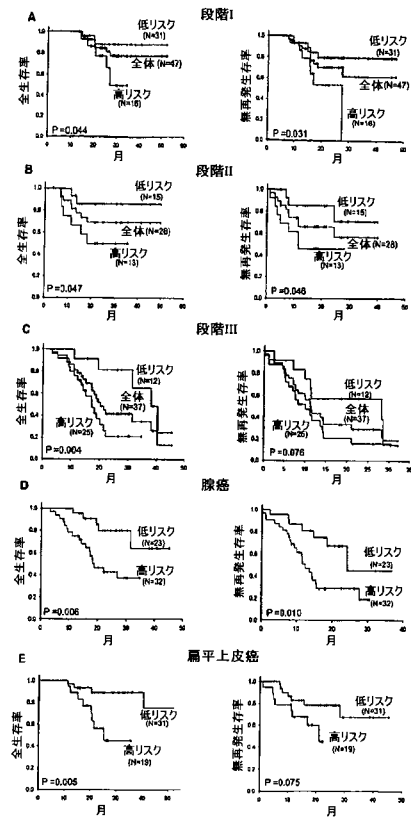
【図1】



【図2】



【図 3】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 08/59767

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C12Q 1/68 (2008.04) USPC - 435/6 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 435/6  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 435/6 (text search)  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(PGP8,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google; PubMed Search terms: hsa-mir-137, hsa-mir-372, hsa-mir-182*, hsa-mir-221, hsa-let-7a, cancer, miRNA		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2006/0105360 A1 (CROCE, C.M. et al.) 18 May 2006 (18.05.2006) Table 8, pages 46-58; Table 10, pages 62-63; para [0016], [0050].	17 — 1-16 and 18-28
Y	BANDRES, E. et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. Molecular Cancer. 19 July 2006 (19.07.2006), Vol. 5, pg 29-38; abstract; pg 1179, para 7.	1-16 and 28
Y	VOORHOEVE, P.M. et al. A Genetic Screen Implicates miRNA-372 and miRNA-373 As Oncogenes in Testicular Germ Cell Tumors. Cell. 24 March 2006 (24.03.2006), Vol. 124, pages 1169-1181; Table I; pg 38, para 5.	1-16 and 18-28
A	US 2007/0065844 A1 (GOLUB, T.R. et al.) 22 March 2007 (22.03.2007)	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 June 2008 (07.06.2008)		Date of mailing of the international search report 07 JUL 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100105957

弁理士 恩田 誠

(74)代理人 100142907

弁理士 本田 淳

(74)代理人 100149641

弁理士 池上 美穂

(72)発明者 チェン、ジアン - ウエイ

台湾 4 2 0 フォンユエン シティ タイチュン カウンティ フォンドン ロード レーン  
2 2 0 ナンバー 6 5

(72)発明者 ユ、スン - リャン

台湾 1 1 5 タイペイ シティ ナンガン ディストリクト フカン ストリート レーン 5  
1 ナンバー 2 セカンドフロア

(72)発明者 チェン、シュアン - ユ

台湾 1 1 2 タイペイ シティ ペイトウ ディストリクト チョンファ ストリート レーン  
5 7 ナンバー 2

(72)発明者 チャン、ギー - チェン

台湾 4 0 7 0 5 タイチュン シティ シトゥン ディストリクト チュン - カン ロード セ  
クション 3 ナンバー 1 6 0

(72)発明者 チェン、チー - イ

台湾 4 0 4 タイチュン シティ ノース ディストリクト ユイ デル ロード ナンバー  
2

(72)発明者 ヤン パン - チル

台湾 1 0 6 タイペイ シティ ダ - アン ディストリクト シンシェン エス . ロード セク  
ション 1 レーン 1 6 1 ナンバー 2 3 - 3

F ターム(参考) 4B063 QA19 QQ02 QQ52 QR56 QR62 QS25 QS34 QX02