

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6704861号
(P6704861)

(45) 発行日 令和2年6月3日(2020.6.3)

(24) 登録日 令和2年5月15日(2020.5.15)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 Q 1/6816 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6816 Z
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06

請求項の数 16 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-572794 (P2016-572794)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月15日(2015.6.15)
 (65) 公表番号 特表2017-521058 (P2017-521058A)
 (43) 公表日 平成29年8月3日(2017.8.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/063263
 (87) 国際公開番号 W02015/193212
 (87) 国際公開日 平成27年12月23日(2015.12.23)
 審査請求日 平成30年5月21日(2018.5.21)
 (31) 優先権主張番号 14305918.6
 (32) 優先日 平成26年6月16日(2014.6.16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512005737
 ワールドワイド・イノベティブ・ネット
 ワーク
 WORLDWIDE INNOVATIVE
 NETWORK
 フランス国、エフ-94800 ヴィルジ
 ユイフ、リュ・ギイ・モケ 9
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ラザール, グラジミール
 フランス国、エフ-94800 ヴィルジ
 ユイフ、リュ・ロマン・ロラン・ベ23
 18

審査官 松本 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌処置のための個別化三剤治療を選択するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を有する患者において、介入点の活性化状態に従って介入点の分類を決定するための方法であって、

- 介入点は、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ経路、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの亜群からなる群を含み；各々の介入点の遺伝子は、表1若しくは9に従って定義される；

- 該方法は、

- 同じ患者からの正常な組織学的に一致させたサンプルとの比較において腫瘍サンプルを特徴付けることであって、以下を含む：

- 介入点の群又は亜群の各々の経路について、表1又は9において開示する通りの介入点の遺伝子のmRNA発現レベルを決定すること、それにより、腫瘍対正常のmRNA発現の倍率変化(mRNA T v N倍率変化として言及する)を決定する；

- 表1又は9の遺伝子を全体的に又は部分的に配列決定し、腫瘍サンプル中の活性化変異の存在を同定する；

- 介入点の群又は亜群の各々の介入点について、表 1 1 において開示する通りの介入点の遺伝子の m i R N A のレベルを決定し、それにより、腫瘍対正常の m i R N A の倍率変化 (m i R N A T v N 倍率変化として言及する) を決定する；
- 各々の遺伝子についての平均 m i R N A 倍率変化を、その遺伝子についての m i R N A T v N 倍率変化の平均値として算出すること；
- 補正された m R N A T v N 倍率変化を、遺伝子の腫瘍対正常の m R N A 倍率変化 (m R N A T v N 倍率変化) を、その遺伝子の m i R N A についての平均倍率変化 (平均 m i R N A T v N 倍率変化) により除することにより算出し、その遺伝子の補正された m R N A T v N 倍率変化を、各々の介入点についての遺伝子の m R N A T v N 倍率変化の算術平均を算出するために使用すること；
- 特徴付けデータに基づき、各々の経路についてスコアを算出すること、ここで、
 - 腫瘍サンプルにおいて、介入点の遺伝子の活性化変異の存在が検出される場合、最高スコアを介入点に与える；
 - 遺伝子の m R N A T v N 倍率変化が、その値が少なくとも 1 . 3 である場合にだけ考慮に入れられるとの条件で、スコアが、介入点の群又は亜群の各々の介入点についての遺伝子の m R N A T v N 倍率変化の算術平均に基づいて算出される；及び
 - 介入点の群又は亜群の各々の介入点についてのスコアは、以下のいずれかである：
 - a . 活性化変異の存在に起因するスコア及び m R N A T v N 倍率変化の平均値により算出されるスコアの合計；又は
 - b . 変異がある場合、活性化変異の存在に起因するスコア、又は変異の非存在における m R N A T v N 倍率変化の算術平均に基づいて算出されるスコア；及び
- 算出されたスコアに従って介入点を分類すること、を含む

方法。

【請求項 2】

表 1 0 の遺伝子を、表 1 0 において定義する変異の存在を検出するために配列決定し、p 5 3 遺伝子を配列決定する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

介入点の群又は亜群の各々の介入点について、前記方法が、表 1 1 において開示する経路の遺伝子の m i R N A のレベルを決定することを含む、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

スコアが、1 から 1 0 であり、介入点に与えられる最高スコアが、1 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

m i R N A のレベルを決定し、それを m T O R - A K T - P T E N、R A S、E R K、P I 3 K、及び免疫調節因子の介入点の遺伝子についての補正された m R N A T v N 倍率変化を算出するために使用する、請求項 3 又は 4 記載の方法。

【請求項 6】

介入点の群又は亜群の各々の介入点について、前記方法が、表 1 又は 9 において開示される経路の遺伝子のコピー数変動を決定し、それにより、増幅された遺伝子についての腫瘍対正常の倍率変化を決定することを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

介入点の亜群が、H e r、C D K 4、6、P L K / A U R K / キネシン、血管新生、免疫調節因子、P I 3 K、M E T、M E K、E R K、抗アポトーシス、F G F、m T O R、R a s / R a f、I G F / 解糖、W n t、P A R P、及び D N A 修復の群に属する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

癌を有する患者において3つの活性化又は妨害される介入点の群を選択することをさらに含み、3つの介入点が、最高スコアを有する介入点の中から選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

3つの介入点が、最高スコアを有する3つの介入点である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

癌を有する患者を処置するために有用な3つの薬物の組み合わせを選択するための方法であって、3つの活性化又は妨害された介入点の群が、請求項8又は9記載の方法により選択され、薬物が、各々の又は妨害された介入点について選択され、それにより、3つの薬物の組み合わせを提供する、方法。

10

【請求項 11】

請求項1に記載の方法により介入点の活性化状態に従って経路を分類するためのキットの使用であって、キットが、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラーゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ経路、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの亜群からなる群を含む介入点についての表1若しくは9の遺伝子のmRNA発現レベルを測定するための手段を含む、使用。

20

【請求項 12】

キットが、表10の変異を検出するための手段をさらに含む、請求項11記載の使用。

【請求項 13】

キットが、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラーゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの亜群からなる群を含む介入点についての表11のmiRNAのmiRNAレベルを測定するための手段をさらに含む、請求項11又は12記載の使用。

30

【請求項 14】

キットが、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラーゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの亜群からなる群を含む経路についての表1又は9の遺伝子のコピー数変動を決定するための手段をさらに含む、請求項11～13のいずれか一項記載の使用。

【請求項 15】

癌を処置するための薬物の組み合わせであって、薬物の組み合わせが、請求項10に記載の方法により選択され、かつ以下からなる群において選択される、組み合わせ：

40

抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + MtorPI3K阻害剤

抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + 血管新生阻害剤

抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + MET阻害剤

抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + CDK4、6阻害剤

抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + MtorPI3K阻害剤

抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + 血管新生阻害剤

抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + MET阻害剤

抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + CDK4、6阻害剤

抗PD1L + MEK阻害剤 + MtorPI3K二重阻害剤

50

抗PD1L + MEK阻害剤 + 血管新生阻害剤
 抗PD1L + MEK阻害剤 + MET阻害剤
 抗PD1L + MEK阻害剤 + CDK - 6阻害剤
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + MtorPI3K二重阻害剤
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + MET阻害剤
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + 血管新生阻害剤、及び
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + CDK4、6阻害剤。

【請求項16】

薬物の組み合わせが、以下からなる群において選択される、請求項15記載の組み合わせ：

Medi - 4736 + MLN2480 + PF - 384
 Medi - 4736 + MLN2480 + アキシチニブ又はモテサニブ
 Medi - 4736 + MLN2480 + クリゾチニブ
 Medi - 4736 + MLN2480 + パルボシクリブ
 トレメリムマブ + MLN2480 + PF - 384
 トレメリムマブ + MLN2480 + アキシチニブ又はモテサニブ
 トレメリムマブ + MLN2480 + クリゾチニブ
 トレメリムマブ + MLN2480 + パルボシクリブ
 Medi - 4736 + セルメチニブ + PF - 384
 Medi - 4736 + セルメチニブ + アキシチニブ又はモテサニブ
 Medi - 4736 + セルメチニブ + クリゾチニブ
 Medi - 4736 + セルメチニブ + パルボシクリブ
 トレメリムマブ + セルメチニブ + PF - 384
 トレメリムマブ + セルメチニブ + クリゾチニブ
 トレメリムマブ + セルメチニブ + アキシチニブ又はモテサニブ、及び
 トレメリムマブ + セルメチニブ + パルボシクリブ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、腫瘍学の分野、特に癌治療における個別化医療に関する。特に、それは、治療アプローチの新たな概念、特定の被験者において癌を処置するための薬物の最も適当な組み合わせを選択するための三剤レジメン治療及び方法に関する。

【0002】

発明の背景

肺癌は世界中で最も一般的な悪性腫瘍であり、驚くべきことに毎年180万例が診断されている。NSCLCの半分以上が、転移段階で診断される。化学療法剤及び放射線療法から主になる、西洋世界における標準治療を利用しても、死亡率に対する影響はほとんどなく、診断された全ての患者（段階に関係なく）の30%だけが1年目に生存しており、転移性疾患を伴う者については、1及び5年生存率はそれぞれ約8~15%及び4%と悲惨である。一次治療に失敗した患者については、生存期間の中央値はわずかに約7ヶ月間である。

【0003】

標的治療（例えば、EGFR活性化変異又はALK転座の一致など）によりもたらされた進歩は、実質的な反応率を示しており、分子的に一致した標的治療の効力を実証しているが、しかし、単剤治療（例えばこれらなど）は、患者の小さなサブセットだけに適用され、事実上、全ての患者が抵抗を発生し、それらの疾患に屈する。これは、恐らく予想外ではない。なぜなら、患者は、しばしば、実行を要求する複数の分子異常を保有するからである。併用治療の力は、疾患、例えば、治療が併用によりもたらされたホジキンリンパ腫などにおいて例証されてきた。さらに、現代の標的治療において、同じ経路（例、BR

10

20

30

40

50

A F 変異メラノーマにおけるダブラフェニブ (B R A F 阻害剤) と一緒でのトラメチニブ (t r a m e t a n i b) (M E K) 阻害剤)、又は抵抗経路 (P I K 3 C A と M E K 阻害剤を組み合わせる) を標的とする組み合わせが、既にテストされており、一部の症例において、有効性を示しているが、しかし、治癒及び生存に対する有意な影響は示さない。N S C L C における標的治療の組み合わせは、しかし、現在まで、範囲において非常に限定されている。

【 0 0 0 4 】

個別化医療は、今日、進行性の転移性疾患 (特に肺癌) において、適度な利益を提供している。単剤治療では、進行性疾患を治癒することができなかった。大半の併用化学療法は、基礎となる生物学的又は分子的根拠に欠ける。

【 0 0 0 5 】

従って、各々の特定の患者について、癌を処置するための、薬物の最良の組み合わせを定義する強い必要性がある。

【 0 0 0 6 】

発明の概要

本発明者らは、3つの標的薬物を関連付ける三剤治療に基づく、癌、特に転移性肺癌における治療の新たな概念を提示する。本発明者らは、薬物からの知識及び癌の特徴を融合する、単純化された介入マッピングシステム (S I M S) を作製した。介入点は、標的 / 遺伝子、又は標的 / 遺伝子の群を意味し、活性化され、薬物により遮断することができる。本発明者らは、183の遺伝子のコレクションに基づく24の介入点を記載した。介入点の活性化の状況の研究の方法は、二重腫瘍の完全なゲノム研究及び厳密に同じ点からの一致した正常生検に基づき、好ましくは、シーケンシング、コピー数変動、遺伝子発現、及び m i R N A 発現を含む。アルゴリズムが、例えば、スコアリングシステム (例、1 から 1 0) を作製するために開発され、各々の患者における活性化介入点の順位付けが可能になった。

【 0 0 0 7 】

介入点の同時活性化のスコア及び傾向に基づき、本発明は、治療の組み合わせを関連付けるための新たな科学的根拠を提示する。したがって、本発明は、癌を有する患者において、それらの活性化状態に従って介入点の分類を決定するための方法に関し、

- 介入点は、H E R、C D K 4、6、P L K / A U R K / キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、P I 3 K、M E T、M E K、E R K、抗アポトーシス、F G F、m T O R、R a s / R a f、テロメラゼ、I G F / 解糖、W n t、P A R P、H D A C、J A K - S T A T、ヘッジホッグ、ノッチ経路、D N A 修復及び他 (すなわち、R E T、A L K、R O S 1、及び U B 1)、又は、少なくとも 1 0 の介入点のその任意の亜群からなる群を含む；及び、各々の介入点の遺伝子は、表 1 又は 9 に従って定義される；

- この方法は、以下を含む、

- 同じ患者からの正常な組織学的に一致するサンプルとの比較において腫瘍サンプルを特徴付けること；

- 介入点の群又は亜群の各々の経路について、介入点の遺伝子の m R N A 発現レベルを、表 1 又は 9 において開示する通りに決定し、それにより、腫瘍対正常の m R N A 発現の倍率変化を決定すること (m R N A T v N 倍率変化として言及する) ；

- 表 1 又は 9 の遺伝子を全体的又は部分的に配列決定し、それにより、腫瘍サンプル中の活性化変異の存在を同定すること；

- 場合により、介入点の群又は亜群の各々の介入点について、表 1 又は 9 において開示する通りの介入点の遺伝子の m i R N A のレベルを決定し、それにより、腫瘍対正常の m i R N A レベルの倍率変化を決定すること (m i R N A T v N 倍率変化として言及する) ；

- 場合により、介入点の群又は亜群の各々の介入点について、表 1 又は 9 において開示する通りの介入点の遺伝子のコピー数変動を決定し、それにより、増幅遺伝子についての腫瘍対正常の倍率変化を決定すること；

10

20

30

40

50

- 各々の経路についてのスコアを特徴付けデータに基づいて算出し、それにおいて
- 腫瘍サンプル中で、介入点の遺伝子の活性化変異の存在が検出される場合、次に、最大のスコアが介入点に与えられ、特に、スコアリングが1～10の場合、10のスコアである；
- スコア（好ましくは1～10）は、遺伝子のmRNA T v N倍率変化が、その値が少なくとも1.3である場合にだけ考慮に入れられるとの条件で、介入点の群又は亜群の各々の介入点についての遺伝子のmRNA T v N倍率変化の算術平均に基づいて算出され；及び、
- 介入点の群又は亜群の各々の介入点のスコアは、以下のいずれかである：
 - a) 活性化変異の存在に起因するスコア及びmRNA T v N倍率変化の平均値により算出されたスコアの合計；又は
 - b) 活性化変異の存在に起因するスコア（変異がある場合）又は変異の非存在下におけるmRNA T v N倍率変化の算術平均に基づいて算出されたスコア；及び
- 算出されたスコアに従って介入点を分類すること。

【0008】

好ましくは、表10の遺伝子は、表10中で定義する通りの変異の存在を検出するために配列決定され、p53遺伝子が配列決定される。

【0009】

好ましくは、介入点の群又は亜群の各々の介入点について、本方法は、表1又は9において開示する通りの経路の遺伝子のmiRNAレベル、特に表11において開示する通りの経路の遺伝子のmiRNAのレベルを決定することを含む。より好ましくは、スコア計算の工程の前に、各々の遺伝子についての平均miRNA倍率変化を、その遺伝子についてのmiRNA T v N倍率変化の平均値として算出し、補正されたmRNA T v N倍率変化を、遺伝子の腫瘍対正常のmRNA倍率変化（mRNA T v N倍率変化）を、その遺伝子のmiRNAについての平均倍率変化（平均miRNA T v N倍率変化）により除することにより算出し、及び、遺伝子の補正されたmRNA T v N倍率変化を次に、各々の介入点についての遺伝子のmRNA T v N倍率変化の算術平均を算出するために使用する。好ましい実施形態において、miRNAのレベルを決定し、以下の介入点の遺伝子について、補正されたmRNA T v N倍率変化を算出するために使用する：mTOR - AKT - PTEN、RAS、ERK、PI3K、及び免疫調節因子。

【0010】

好ましくは、介入点の群又は亜群の各々の介入点について、その方法は、表1又は9において開示する経路の遺伝子のコピー数変動を決定することを含む。より好ましくは、スコア計算の工程の前に、介入点の遺伝子の補正されたmRNA T v N倍率変化を、遺伝子のmRNA T v N倍率変化を、その遺伝子のCNV倍率変化により乗じて算出し、遺伝子の補正されたmRNA T v N倍率変化を次に、各々の介入点についての遺伝子のmRNA T v N倍率変化の算術平均を算出するために使用する。

【0011】

好ましくは、介入点の亜群は、以下の群からなる：Her、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、IGF/解糖、Wnt、PARP、及びDNA修復。

【0012】

好ましくは、それは、癌を有する患者において3つの活性化又は妨害される介入点の群を選択することをさらに含み、3つの介入点が、最高スコアを有する介入点、好ましくは、最高スコアを有する3つの介入点の間から選択される。

【0013】

本発明は、また、癌を有する患者を処置するために有用な3つの薬物の組み合わせを選択するための方法に関し、3つの活性化又は妨害された介入点の群が、請求項9の方法により選択され、薬物は、各々の又は妨害された介入点について選択され、それにより、3

10

20

30

40

50

つの薬物の組み合わせを提供する。

【0014】

また、本発明は、その活性化状態に従って経路を分類するためのキットの使用に関し、キットは、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラーゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ経路、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの任意の亜群からなる群を含む介入点についての表1又は9の遺伝子のmRNA発現レベルを測定するための手段を含む。好ましくは、キットは、表10の変異を検出するための手段をさらに含む。より好ましくは、キットは、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラーゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの任意の亜群からなる群を含む介入点についての表11のmiRNAのmiRNAレベルを測定するための手段をさらに含む。場合により、キットは、HER、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf、テロメラーゼ、IGF/解糖、Wnt、PARP、HDAC、JAK-STAT、ヘッジホッグ、ノッチ、DNA修復、及び他(すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1)、又は、少なくとも10の介入点のそれらの任意の亜群からなる群を含む経路についての表1又は9の遺伝子のコピー数変動を決定するための手段をさらに含む。

10

20

【0015】

最後に、本発明は、癌の処置における使用のための薬物の組み合わせに関し、薬物の組み合わせは、表6、表7、表8において開示する組み合わせの中から選択される、又は、以下からなる群において選択される：

抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + MtorPI3K阻害剤
 抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + 血管新生阻害剤
 抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + MET阻害剤
 抗PD1L + 汎RAF阻害剤 + CDK4、6阻害剤
 抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + MtorPI3K阻害剤
 抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + 血管新生阻害剤
 抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + MET阻害剤
 抗CTLA4 + 汎RAF阻害剤 + CDK4、6阻害剤
 抗PD1L + MEK阻害剤 + MtorPI3K二重阻害剤
 抗PD1L + MEK阻害剤 + 血管新生阻害剤
 抗PD1L + MEK阻害剤 + MET阻害剤
 抗PD1L + MEK阻害剤 + CDK-6阻害剤
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + MtorPI3K二重阻害剤
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + MET阻害剤
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + 血管新生阻害剤、及び
 抗CTLA4 + MEK阻害剤 + CDK4、6阻害剤。

30

40

【0016】

好ましくは、組み合わせに含まれる薬物は、表1において開示するものより選択される。

【0017】

より好ましくは、薬物の組み合わせは、以下からなる群において選択される：
 Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + PF-384 (Pfizer)

50

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + アキシチニブ (Pfizer) 又はモテサニブ (Takeda)

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + クリゾチニブ (Pfizer)

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + パルボシクリブ (Pfizer)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + P F - 3 8 4 (Pfizer)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + アキシチニブ (Pfizer) 又はモテサニブ (Takeda)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + クリゾチニブ (Pfizer)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + M L N 2 4 8 0 (Takeda) + パルボシクリブ (Pfizer)

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + P F - 3 8 4 (Pfizer)

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + アキシチニブ (Pfizer) 又はモテサニブ (Takeda)

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + クリゾチニブ (Pfizer)

M e d i - 4 7 3 6 (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + パルボシクリブ (Pfizer)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + P F - 3 8 4 (Pfizer)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + クリゾチニブ (Pfizer)

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + セルメチニブ (Astra Zeneca) + アキシチニブ (Pfizer) 又はモテサニブ (Takeda)、及び

トレメリムマブ (Astra Zeneca) + セルメチニブ + パルボシクリブ (Pfizer)。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、癌は、肺癌、より好ましくは NSCLC である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 9 】

【 図 1 】 c P C M のためのフレームワーク。問題を 3 つの部分に分ける： A . 細胞成分への治療的な有効性のマッピング； B . 組み合わせの有効性を予測する (A) 及び (C) において定義する介入マップ中での特定のノードの状態のスコアリング。

【 図 2 】 スコアリングシステムのフローチャート。

【 図 3 】 Y 中：各々の患者における T 及び N の間での差次的遺伝子発現の平均倍率変化； X 中：患者数 N B；各々のグラフについて、患者の順番は異なっている。このシリーズは、十分位数の算出のためのキャリブレータとしての役割を果たす。

【 図 4 】 スコアリングシステムの 3 D 表示。Z 軸は、1 から 1 0 のスコアを示す。X 軸は、介入点の例を表し、y 軸は、各々の患者 (p a t i e n n t) を表す。

【 0 0 2 0 】

発明の詳細な説明

一般的な概念

単剤治療は、転移性肺癌疾患を治癒することに失敗しており、他の疾患に対する今日報告されている二剤組み合わせは、生存に有意に影響しないため、本発明者らは、A I D S における歴史的な成功に続いて、三剤治療を適用すること想定している。

本発明により提起された課題では、患者に利益をもたらすことができる三剤の組み合わせが選ばれている。

・単一薬物は不十分である；患者は反応するが、しかし、しばしば、数ヶ月以内に、必然的に再発する。転移性疾患の分子的な複雑性に基つき、組み合わせが必要とされている。

10

20

30

40

50

この状況は、A I D Sを伴うものに類似しうるが、単一薬剤は増分効果をもたらしたが、しかし、3つの薬物の組み合わせによって、長期的な利益が実証されている。

- ・常に同じタンパク質に依存するウイルスとは異なり、腫瘍は不均一であり、生物学は、単一の三剤治療の組み合わせが全ての腫瘍で作用するためには複雑すぎる。
- ・結果的に、組み合わせ精度の癌医薬(c P C M)が必要とされている。
- ・限定された数の経路が、転移性腫瘍において異常でありうる。

【0021】

提案されたアプローチ

本発明者らは、合理的な仮定により、有用な薬物の組み合わせを個別化方法(即ち、腫瘍の特性に基づき、組み合わせを患者に一致させる)において同定することを可能にする現実的なフレームワークを今日確立することができると主張する。

【0022】

主なアイデアは、分割し、征服することであり、3つの工程を提案する：

1. すべてのクラスの薬物の特定の介入点についての指標となるマーカーのセットを見出す：183の遺伝子をカバーする24のマーカー；
2. 他のクラスと同程度であり、この薬物が作用しうる確率に比例する所与の患者におけるこれらのマーカーの挙動をまとめたスコアを見出す；及び
3. 組み合わせによって、本発明者らが、十分な精度を伴い、患者に組み合わせを一致させる能力を保持する臨床試験がまだ可能になるように十分に一般的であるように、薬物をいかに組み合わせるかを見つけ出す。

【0023】

これらの仮定に基づき、本発明者らは、高精度の組み合わせ癌医薬のためのS I M S (単純化された介入点マッピングシステム(mapping system))フレームワークを提案する(図1)。

・第1に、本発明者らは、薬物標的状態の最も指標となる遺伝子だけに集中した単純化マップを工夫することにより、生物学的経路及び経路クロストークの膨大な複雑性を低下させることを提案する。本発明者らは、「介入点」を定義することを提案しており、それは、薬物標的又は標的の群ならびに治療的介入を通じて作用可能である特定の生物学的活性を一緒に反映する標的の上流遺伝子からなる。例えば、汎HER治療は、単一の介入点としての受容体及びそれらのリガンドのHER群を定義する(図1a)。

・研究の第2の部分では、本発明者らは、特定の患者についての介入点に優先順位を付けるための非常に単純なアプローチを提案する。スコアの背後にある基本的な前提は、介入点に関連付けられる遺伝子が(配列及び/又は発現レベルに関して)より妨害される場合、介入点は、腫瘍に重大である可能性がより高いことである。このことから、介入点の遺伝子が妨害されるほど、その点を標的とする治療薬が患者に利益をもたらす可能性が高くなることになる。本発明者らは、(一致させた正常対照と比べた)腫瘍における遺伝子発現のレベル、介入点の遺伝子において見出される異常、CNV及びmiRNA発現レベルを組み合わせた単純なスコアのファミリーの開発プロセスにある。順位の標準化(この例において、十分位数を使用)が、同程度の異なる介入点のスコアを作るために使用される。

・最後に、いずれの薬物が患者に利益をもたらす可能性が高いのかを決定するための信頼できるシステムを考えると、この方法は、患者に利益をもたらす可能性が高い組み合わせを選ぶために必要とされる。ここで、本発明者らは、一例として123人の肺癌患者のパネルを使用して、統計的アプローチを提案する。上記の方法を使用して、本発明者らは、123人の患者における24の介入点の状態を記載する。このことから、本発明者らは、患者に相乗的に利益をもたらす可能性が高い薬物の組み合わせを探すために、知識主導型アプローチを適用する。専門家のパネルを使用し、本発明者らは、患者において頻繁に共起し、機械的に非依存的なそれらの経路を同定した。提案された組み合わせの有効性をさらに改善するために、本発明者らは、免疫調節治療(即ち、抗CD1L及び抗CTLA)を用いた組み合わせ標的治療を増強することを提案する。この組み合わせの背後にある理

10

20

30

40

50

論的根拠は、三剤治療レジメンの予測される有効性を維持しながら、忍容できない副作用の可能性を低下させることである。

【表 1】

表 1 には、含まれる遺伝子を提示する介入点及び薬物の主なクラスをまとめる。

介入ノード	介入点の構成要素	介入点に作用する薬物
HER	EGF,TGFA,AREG,EREG,HBEGF,BTC,NRG1, NRG2,NRG4,EGFR ,ERBB2 , ERBB3,ERBB4	ダコミチニブー 汎HER阻害剤 ファイザー
CDK4, 6	CDK4, CDK6, CCND1, CCND2, CCND3, CDKN2A, CDKN2B, CCNE1, CCNE2, CCNE3, RB1	パルボシクリブ CDK4, 6阻 害剤ファイザー
PLK / AURK/Kine	PLK1,AURKA,BORA,ILK,KIF11	MLN8237 (オーロラAキ ナーゼ阻害剤) Takeda
血管新生	VEGFA,VEGFB,VEGFC,VEGFD,VEGFR1,VEGFR2, VEGFR3,PDGFA,PDGFB,PDGFRA,PDGFRB,Kit	アキシチニブ抗 VEGFR (Pfizer) モテサニブ抗V EGFR/PD GFR/キット Takeda
アンジオ ポエチン	THBS1, TGFB1, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL1, ANGPT4, TIE1, TEK	-
免疫調節 因子	PD1L, PDCD1LG2, PDCD1, CTLA4, LAG3	Medi-4736 (PDL1) AZ (Astra Zeneca) AMP514 (PD1) AZ トレメリムマブ (CTLA4) AZ PF-05082566 (4- 1 BB)
PI3K	PIK3CA,PIK3CB,PIK3CD,PIK3CG,PIK3C2B,PRKCB, PRKCA,PRKCB,PIK3R1,PIK3R2,PIK3R3	P F - 3 8 4 P I 3 K / m T O R 阻 害 剤 (フ ァ イ ザ ー) AZD8186 (PI3Kb)AZ MLN1117 (P I 3 K α 阻 害 剤) Takeda 薬 品
MET	HGF,MET,AXL,MST1R	クリゾチニブ (ファイザー) ポリチニブ (c M e t) A Z

10

20

30

40

		MLN1117, MLN0128 Takeda	
MEK	MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4	セルメチニブ (MEK) AZ	
ERK	MAPK3,MAPK1,KSR1,MAPK11	-	
抗アポトーシス	BCL2,BCLXL,BIRC5,XIAP,BAK1 ,TP53	-	
FGF	FGF1 to FGF18, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4	AZD4547 (FGFR1, 2, 3) AZ	10
mTOR	mTor,AKT1,AKT2,PTEN ,TSC1,TSC2,STK11,PIM1,PIM2,PIM3	P F - 3 8 4 P I 3 K / m T O R 阻害剤 (フ ァイザー) A Z D 2 0 1 4 (T O R キナー ゼ) A Z A Z D 5 3 6 3 (A K T 1, 2 , 3) A Z A Z D 1 2 0 8 (P I M 1, 2) A Z M L N 0 1 2 8 (T O R C 1 / T O R C 2) Takeda	20
Ras/Raf	KRAS,NRAS ,HRAS ,RAF1 ,BRAF, CRAF	M L N 2 4 8 0 (汎 R A F 阻害 剤) Takeda	
テロメラーゼ	TERT,TERC,TEP1,HSP90AA1,DKC1,PTGES3	-	
IGF / glycolysis	IGF1,IGF2,IGF1R,IGF2R,INSR,IRS1,PKM	Medi-573 (IGF) AZ	30
Wnt	CDH1, CTNNA1, CTNNB1, WNT 1, FZD1, WNT5A, B, FZD5, WIF1, DKK1	-	
PARP	PARP1, BRCA1, XRCC1, RAD54L, RAD54B, ATM, ATR, CHEK1, CHEK2, WEE1	オラパリブ (P A R P) A Z A Z D 1 7 7 5 (Wee1) A Z A Z D 6 7 3 8 (A T R) A Z	
HDAC	HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5		
JAK-STAT	JAK1,JAK2,STAT1,STAT2,STAT3,SOCS1		40
ヘッジホッグ	SHH,PTCH1,SMO,STK36,PRKACA,SUFU,GLI1		
ノッチ	NOTCH1,Adam17,PSEN1,NCSTN,JAG1,SRRT,APH1A		
DNA修復	ERCC1,RAD52,XRCC4,RAD51,BRCA1,NEDD8,NAE1	MLN 4924 (NEDD8 AE) Takeda	

その他	RET, ALK, ROS1, UB1	
-----	---------------------	--

【 0 0 2 4 】

結論

本発明者らは、3つの異なる生物学的な異常を同時に遮断し、二次耐性を発生する可能性を低下させることを目的とした三剤レジメン治療の新たな治療アプローチを提案する。また、薬物の組み合わせを定義するために、本発明者らは、癌を有する1人の特定の患者において特異的に上方調節された経路に基づき、薬物の特定の介入点を同定した。本発明者らは、治療的薬剤を用いて標的とすることができるシグナル伝達経路及び調節経路だけを含む癌の特徴内で、単純化された介入 (i n t e r v e n t i o n a n l) マッピングシステムを定義した。単純化の原理は、薬物のクラスにより遮断することができる活性化シグナルに基づく。

10

【 0 0 2 5 】

実際に、本発明者らは、「介入点」として定義される薬物標的の状態を最も表している遺伝子 (g e n s) だけに集中する単純化マップを考案することにより、生物学的経路及び経路のクロストークの膨大な複雑性を低下させる。これらの介入点は、治療的介入を通じて作用可能である特定の生物学的活性を一緒に反映する、薬剤標的又は薬物標的の群及び薬剤標的の上流の一部の遺伝子からなる。上流により、細胞外活性を有するタンパク質をコードする遺伝子に言及する。例えば、汎 H E R 治療は、単一の介入点としての受容体及びそれらのリガンドの H E R 群を定義する。

20

【 0 0 2 6 】

本発明者らは、特定の患者のための介入点に優先順位を付けるための非常に単純なアプローチを提案する。基本的な前提は、介入点に関連する遺伝子が (配列及び / 又は発現レベルに関して) より妨害される場合、介入点は、腫瘍に重大又は決定的である可能性がより高いことである。このことから、介入点の遺伝子が妨害されるほど、その点を標的とする治療薬が患者に利益をもたらす可能性が高くなると判断される。したがって、本発明者らは、(一致させた正常対照と比べた) 腫瘍における遺伝子発現のレベル、介入点の遺伝子において見出される変異、C N V 及び m i R N A 発現レベルを組み合わせた単純なスコアのファミリーを開発してきた。

30

【 0 0 2 7 】

従って、本発明者らは、妨害又は活性化された介入点を同定し、それらを順位付けするための最も効率的な方法においてそれ自体の腫瘍対正常状態を考慮することにより、1人の特定の被験者の腫瘍の特徴付けを可能にする方法を提案する。本発明者らは、オミックスデータ、特に遺伝子発現、シーケンシング、m i R N A 解析、及びコピー数変動決定の統合に基づき (例、1 ~ 1 0 の) スコアを与えるために、新たな数学的モデリング及びスコアリングシステムを開発した。

40

【 0 0 2 8 】

次に、介入点が順位付けされる場合、この特定の患者について癌の最適化された治療が得られるように、妨害又は活性化された介入点の組み合わせを標的とする薬物の1つ又はいくつかの組み合わせを定義することが可能である。好ましくは、併用治療は、妨害又は活性化された介入点を標的とする3つの薬物を含む、又はそれからなる。この方法は、前記患者への最適化された薬物併用投与をさらに含みうる。したがって、この方法は、科学的に信頼性が高く、臨床的に実現可能である合理的な併用治療に導く。

【 0 0 2 9 】

50

腫瘍の特徴付け

この方法は、目的の1人の患者において腫瘍を特徴付ける工程を含む。特に、患者は、効果的な治療が確立されていない又は医師により認められていない癌に苦しむ。このような状況の理由は、癌の進行段階、例えば、転移を伴う段階、1つ又はいくつかの処置のライン後の再発癌、又は、さらには、確立された効率的な処置が関連付けられていない癌でありうる。特に、本発明において特に考慮される癌又は腫瘍は、肺癌、特にNSCLC（非小細胞肺癌）、乳癌（特に三重陰性乳癌）、結腸直腸癌、腎臓癌、メラノーマ、脳癌、肝臓癌、頭頸部癌、胃癌、及び卵巣癌である。

【0030】

従って、この方法は、患者についてのサンプルを提供する最初の工程を含む。2つのサンプルが必要である（すなわち、同じ患者からの1つの腫瘍サンプル及び1つの正常サンプル）。好ましくは、腫瘍サンプル及び正常サンプルは、同じ種類の組織から提供される。特に、腫瘍サンプル及び正常サンプルは、組織学的に一致する組織である。典型的に、サンプルは生検により提供することができる。非網羅的に、腫瘍と、対応する組織学的に正常な参照組織との対の例は、以下の通りである：

- 1．肺癌腺癌又は由来する転移 - 気管支正常粘膜
- 2．乳癌腫瘍又は由来する転移 - 正常上皮乳房細胞
- 3．結腸癌腺癌又は由来する転移 - 正常結腸粘膜
- 4．腎臓癌又は由来する転移 - 正常腎臓細胞
- 5．メラノーマ又は由来する転移 - 同時母斑
- 6．横紋筋肉腫又は由来する転移 - 正常筋肉組織
- 7．肝臓癌又は由来する転移 - 正常肝細胞
- 8．口腔咽頭（pharyngeals）腫瘍（ORL） - 正常頬粘膜
- 9．胃癌又は由来する転移 - 正常胃粘膜
- 10．卵巣癌 - 正常卵管（Fallopian tube）粘膜
- 11．膵臓癌 - 膵臓からの正常実質（parenchymatous）組織

【0031】

腫瘍の特徴付けを最適化するために、本発明者らは、薬物のクラスにより標的化することができる介入点の状態を確立するために、分析しなければならないパラメータを選択した。

【0032】

本発明者らは、目的の主な介入点、すなわち、HER（ヒト上皮成長因子受容体）、CDK4、6（サイクリン依存性キナーゼ）、PLK/AURK/キネシン（Polo様キナーゼ/オーロラキナーゼ/キネシン）、血管新生、アンジオポエチン、免疫調節因子、PI3K（ホスホイノシチド3キナーゼ）、MET（cMET）、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF（線維芽細胞成長因子）、mTOR（ラパマイシンの哺乳動物標的）、Ras/Raf、テロメラゼ、IGF/解糖（インスリン様成長因子）、Wnt、PARP（ポリADPリボースポリメラーゼ）、HDAC（ヒストンデアセチラーゼ）、JAK-STAT（ヤヌスチロシンキナーゼ - シグナルトランスデューサ及び転写活性化因子）、ヘッジホッグ、ノッチ、DNA修復及び他の介入点（すなわち、RET、ALK、ROS1、及びUB1）を定義した。これらの介入点を選択されてきた。なぜなら、それらは、癌における活性化に関連付けることができるからである。この選択における本発明の選択を導くルールは、遮断することができる活性化シグナルを選択することである。

【0033】

場合により、代替方法において、介入点の亜群は、介入点の上記のリスト（即ち、10、12、14、16、又は18の介入点の亜群）の中から選択することができる。例えば、特定の実施形態において、目的の介入点の亜群は、薬物が利用可能な介入点を含む。例えば、そのような亜群は、以下の群を含む、又はそれからなりうる：Her、CDK4、6、PLK/AURK/キネシン、血管新生、免疫調節因子PD1L及びCTL14、PI3K、MET、MEK、ERK、抗アポトーシス、FGF、mTOR、Ras/Raf

10

20

30

40

50

、 I G F / 解糖、 W n t、 P A R P、 及び D N A 修復。

【 0 0 3 4 】

また、各々の介入点について、本発明者らは、この介入点を特徴付けるために有用な遺伝子の選択を行った。遺伝子のリストを表 1 又は 9 に開示する。

【 0 0 3 5 】

腫瘍におけるこれらの介入点の状態を定義するために、いくつかのパラメータが、各々の患者について研究される必要がある遺伝子の限定されたリストに基づいて定義されなければならない。

【 0 0 3 6 】

第 1 の態様において、表 1 又は表 9 の遺伝子の発現レベルが、腫瘍サンプル及び正常サンプル中で決定される。発現レベルは、mRNA レベルを測定することにより決定される。これらの mRNA についての発現レベルの変動の決定は、腫瘍組織中及び対応する正常組織中での発現レベルを比較することにより行われる。遺伝子発現解析によって、非依存的な調節解除又は染色体異常に起因する調節解除の試験が可能になる。実際に、遺伝子の形質転換活性の調節は複雑であり、調整の多くのレベルを含む：トランス/シス転写因子、プロモーター、クロマチン調節などを含む。一般的に、全ての調節解除（過剰発現）は、少なくとも 1 . 3 の腫瘍 / 正常の比率を伴い考慮される。各々の調節解除遺伝子について（即ち、腫瘍サンプル及び正常サンプルが比較される場合、異なる mRNA 発現を伴う遺伝子）、シグナルの倍率変化及び / 又は強度（mRNA 発現レベルに比例する）が決定される。

【 0 0 3 7 】

使用することができる技術は、ノーザン解析、mRNA 又は cDNA マイクロアレイ、RT-PCR（特に定量的 RT-PCR）などを含む。あるいは、発現レベルは、表 1 又は 9 の遺伝子のリストについて特異的なプライマー又はプローブのセットあるいは表 1 又は 9 に開示する 10、12、14、16、又は 18 の介入点の亜群の遺伝子の特定のセットを含むチップを用いて決定することができる。癌サンプル及び正常サンプルから得られた発現レベルは、安定な発現を有することが公知であるタンパク質、例えば RPLPO（酸性リボソームリンタンパク質 PO）、TBP（TATA ボックス結合タンパク質）、GAPDH（グリセルアルデヒド - 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ）、又は アクチンの発現レベルを使用することにより標準化してもよい。

【 0 0 3 8 】

また、本発明に従った方法は、遺伝子発現のグローバル又は全体の解析の方法とは明らかに異なることに留意することが重要である。一部の遺伝子を、表 1 又は 9 の遺伝子のリストに加えることができる場合でさえ、遺伝子発現は、200、250、又は 300 未満の遺伝子について決定される。

【 0 0 3 9 】

第 2 の態様において、表 1 及び 9 の遺伝子のリストの一部の遺伝子は、変異の存在又は非存在を検出するために、シーケンシング（部分的又は全体のシーケンシング）により、又はハイブリダイゼーションにより解析される。例えば、表 1 又は表 9 の遺伝子のエクソンは、利用可能な任意の方法により、好ましくは、ハイスループットシーケンシングの方法、例えばイルミナもしくはイオントレント方法又は等価物により配列決定することができる。あるいは、公知の活性化変異を伴う遺伝子だけを解析することができる。遺伝子及び変異のそのようなリストは、考慮される癌に依存して変化させることができる。特定の実施形態において、表 10 の遺伝子は、変異の存在について解析することができる。より好ましくは、この方法は、p53（固形腫瘍において最も頻繁に変異している遺伝子）のシーケンシングを含む。例えば、この方法は、遺伝子 p53、KRAS 又は NRAS（好ましく KRAS）、EGFR、EBBR2、PIK3CA、及び BRAF における変異の存在 / 非存在の決定を含みうる。実際に、機能獲得又は喪失に導く変異の存在は、遺伝子発現の又は遺伝子コピー数の変動に常に関連付けられることなく、腫瘍の生物学に対する重要な効果を有する。多くの変異が、増加した感受性又は耐性を誘導することに

10

20

30

40

50

より、処置の活性に対する直接的な効果を有することが公知である。例えば、EGFRのチロシンキナーゼドメインにおける変異は、しばしば、EGFRを阻害する小分子への感受性と関連付けられ、KRAS遺伝子中の変異は、EGFRを標的とするモノクローナル抗体による処置への耐性と関連付けられる。変異状態を、当技術分野において公知の任意の方法により、例えば、シーケンシング、マイクロシーケンシング、又はハイブリダイゼーションにより決定することができる。また、遺伝子変異はwww.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/に列挙されている。

【0040】

第3の態様において、遺伝子のコピー数変動は、被験者の腫瘍サンプルについて定義される。この解析は、腫瘍DNAを同じ個体の正常DNAと比較することを可能にするCGH（比較ゲノムハイブリダイゼーション）により行い、染色体異常、即ち、コピー数変動（例えば染色体の喪失又は獲得など）を検出することができる。この技術は当業者に周知である。この知識の例証として、以下の総説又は参考書を引用することができる：Davies et al. (2005, Chromosome Research, 13, 237-248)。この技術は、転座を同定するために有用である。それは、凍結した生検又は腫瘍パラフィンに含まれる材料を用いて簡単に行うことができる。CGHの結果は、腫瘍材料及び正常組織中のコピー数の比率として表現する。0.5の閾値は、獲得又は喪失を記載するために認識されている。この比率が高いほど、異常の振幅が重要になる。このように、重要な異常は、生物学的レベルでの現実の影響を有する可能性が高い。好ましい実施形態において、コピー数変動の倍率変化を決定する。

【0041】

第4の態様において、表1又は表9の遺伝子についてのmiRNA又はマイクロRNAのレベルが、腫瘍サンプル及び正常サンプルにおいて決定される。より好ましくは、各々の遺伝子についての5つのmiRNAのレベルが決定される。好ましい実施形態において、表11のmiRNAが解析される。miRNAを測定するための方法は、当技術分野において周知である。

【0042】

次に、腫瘍組織対正常組織の倍率変化を5つのmiRNAについて決定し、各々の遺伝子の平均倍率変化を5つのmiRNAの倍率変化の平均として算出する。

【0043】

次に、特徴付け工程の後、各々の特定の患者の腫瘍についての以下のパラメータが決定されている：

- 定義された倍率変化を伴う調節解除発現を伴う表1又は9のリストにおける遺伝子のリスト；
- 変異遺伝子のリスト；
- 場合により、コピー数の変動及びこのCNVについての値（倍率変化）を有する遺伝子のリスト。好ましい実施形態において、増幅を提示する遺伝子だけが考慮に入れられる；
- 場合により、特に5つのmiRNA倍率変化に基づく平均倍率変化を伴う調節解除miRNAのリスト。

【0044】

第1の実施形態において、特徴付け方法は、遺伝子発現解析及び変異遺伝子を含む。第2の実施形態において、特徴付け方法は、遺伝子発現解析、変異遺伝子、及びコピー数変動を含む。第3の実施形態において、特徴付け方法は、遺伝子発現解析、変異遺伝子、及びmiRNA解析を含む。第4の実施形態において、特徴付け方法は、遺伝子発現解析、変異遺伝子、コピー数変動、及びmiRNA解析を含む。基準の組み合わせの選択は、各々の介入点について異なることができる。

【0045】

例えば、一部の介入点について、miRNAの影響は大きな影響を有するのに対し、他の介入点については、miRNAは軽微な影響を有する。実施例の項に示す通り、NSC

10

20

30

40

50

LCを有する患者については、miRNAは、介入点mTOR - AKT - PTEN、RAS、ERK、PI3K、及び免疫調節因子に対して主要な影響を有するのに対し、その影響は、介入点Her、CDK4、6、血管新生、MET、MEK、FGFR、RAF、IGF-Warburg、及びPARPについては軽微である。また、NSCLCを有する患者について、CNVの影響は非常に低いと決定されている。

【0046】

これらのパラメータから、この方法は、患者の腫瘍における妨害又は活性化された介入点の決定及び各々の介入点についてのスコアを算出することによるそれらの順位付けを含む。

【0047】

数学的モデリング/アルゴリズム

各々の介入点についてのスコアを算出するためのアルゴリズムの原理は、以下の通りである：

1 - スコアは、介入点が、特に、同じ患者の正常な一致組織と比較して、腫瘍において（異常に）活性化又妨害される可能性と相関するように設計される。それは、1から20の範囲であり、最も高いのはスコアであり、大半の活性化又は妨害されるのは経路である。好ましい実施形態において、スコアは1から10の範囲である。しかし、スコアのスケールは、結果に対する影響を有さない。

2 - スコアは、4つのデータソースからの証拠を組み合わせうる：

- 変異；
- 腫瘍対正常において異なって発現される遺伝子における平均倍率変化；
- 場合により、腫瘍対正常のmiRNAの発現における平均倍率変化；及び、
- 場合により、コピー数変動。

【0048】

活性化変異及びスコア計算

異なるデータソースは、スコアにおいて異なる荷重を保有しうる。実際に、活性化変異（例、RAS経路におけるK-RAS）は決定的な荷重を有しうる。

【0049】

次に、この方法の第1のアプローチにおいて、最大スコアは、活性化変異を伴う遺伝子を含む各々の介入点に与えられる。好ましい実施形態において、最大スコアに関連付けられる変異は、表10に列挙される。それは、さらに、p53変異を含みうる。例えば、スコアが0から10の範囲である場合、10の最大スコアは、活性化変異を伴う遺伝子を含むすべての介入点に与えられる。変異の非存在において、スコアはmRNAの平均倍率変化の平均に基づき、場合により、miRNAの発現レベル、より少ない程度で、CNV異常を用いて荷重される。

【0050】

第2のアプローチにおいて、第1のアプローチのルールが行われるが、しかし、スコアは2つのスコア（変異に基づく第1及びmRNAの平均倍率変化の算術平均に基づく第2）の合計である。好ましくは、2つのスコアの範囲/スケールは同じである。例えば、2つのスコアは、各々が0から10の範囲である。

【0051】

第3のアプローチにおいて、スコアは2つのスコア（変異に基づく第1及びmRNAの平均倍率変化に基づく第2）の合計である。しかし、異なる荷重/スコアを変異に与えることができる。特に、活性化変異が検出されると直ぐに10のスコアを与える代わりに、より低いスコア、例えば3のスコアを活性化変異に与えることができる。したがって、介入点の遺伝子中の1つの変異は、3のスコア、2つの変異は6のスコア、3つの変異は9のスコア、より多くの変異は10の最大スコアを与える。また、活性化変異の影響に依存して、異なる荷重を与えることができる。例えば、KRASの活性化変異が10のスコアを与えるのに対し、より機能性の低い影響を伴う変異は3とカウントする。したがって、表10に列挙する変異は、より高い荷重を有しうる、例えば、10をカウントしうる。

10

20

30

40

50

【0052】

差次的に発現される遺伝子の平均倍率変化の算出：

グローバルな発現パターンは、腫瘍における、及び対応する正常組織における遺伝子 i の発現の倍率変化 (f_i) を算出するために使用される。この倍率変化は、 $mRNA$ TvN 倍率変化として参照することができる。それは、正常組織中での遺伝子の発現に対する腫瘍中での遺伝子の発現の比率として算出される。

【0053】

介入点 k (E_k として示す) の平均値 / 平均倍率変化を算出するために、少なくとも 1.3 の倍率変化を伴う、差次的に発現される遺伝子の倍率変化を使用する。換言すれば、各々の介入点について、介入点 k の遺伝子 i の平均倍率変化を算出し、 < 1.3 の閾値を用いて値を切り捨てる。

10

【0054】

公式には、本発明者らは以下の通りに E_k を算出した： M_k は介入点 k に属する遺伝子のセットを示すようにし、 m_k は、絶対倍率変化 > 1.3 を伴う差次的に発現された遺伝子だけを含む M_k のサブセットを示す。 E_k は遺伝子 m_k の倍率変化の平均値である。

【数1】

$$m_k = \{i | i \in M_k \text{ 及び } |F_i| > 1.3\}$$

【0055】

本発明者らは、次に、 m_k 中の全ての遺伝子の平均発現レベルを算出する：

20

【数2】

$$E_k = \bar{F}_i \text{ 式中 } i \in m_k$$

【0056】

換言すると、特定の介入点についての倍率変化は、表 1 又は 9 において定義される介入点に属し、1.3 又はそれ以上の倍率変化 T 対 N を有する、遺伝子の倍率変化の平均値又は算術平均である。

【0057】

特に、異なる介入点の倍率変化を比較するために、相対的スコアリング (例、1 ~ 10) をパーセンタイル計算に基づいて生成する。

30

【0058】

$mRNA$ 及び $miRNA$ の測定値を組み合わせる。

翻訳において可能な $miRNA$ の介入を調整するために、本発明者らは、 $miRNA$ とその標的 $mRNA$ の間での不一致にペナルティを科すことを提案する。介入点又はそれらのセットに属する表 1 又は 9 の遺伝子の各々について、本発明者らは、標的スキャン { <http://www.targetscan.org/> } を使用して、それらの調節に含まれる可能性の最も高い $miRNA$ を決定し、各々の遺伝子についてのトップ 5 の $miRNA$ を選択する。表 11 は、表 1 又は 9 の遺伝子についてのトップ 5 の $miRNA$ のリストを提供する。

【0059】

40

各々の遺伝子 i について、平均 $miRNA$ 倍率変化 (A_i , と示される) を、遺伝子 i を標的にする可能性が最も高い 5 つの $miRNA$ (5 未満の $miRNA$ が同定されている場合はそれ以下) の倍率変化を平均化することにより算出することができる。次に、各々の遺伝子について、平均 $miRNA$ TvN の倍率変化を決定する。

【0060】

次に、介入点の遺伝子の補正された倍率変化を、遺伝子の腫瘍対正常の $mRNA$ 倍率変化 ($mRNA$ TvN 倍率変化) を、遺伝子の $miRNA$ についての倍率変化 (平均 $miRNA$ TvN 倍率変化) により除することにより計算される。遺伝子の補正された倍率変化を、次に、表 1 又は 9 において定義する通りの経路に属し、1.3 又はそれ以上の T 対 N の倍率変化を有する遺伝子の平均倍率変化の算出においてそれを使用することにより

50

、特定の経路についての倍率変化を算出するために使用する。経路の補正された倍率変化に基づき、補正されたスコア（例、スコア1から10）をパーセンタイルに基づいて生成する。

【0061】

mRNA及びCNVの測定値を組み合わせる。

増幅を伴う遺伝子だけを考慮に入れる。好ましくは、2倍又はそれより高い増幅を伴う遺伝子が、増幅されたとして考慮される。次に、介入点の遺伝子の補正された倍率変化は、遺伝子の腫瘍対正常のmRNA倍率変化（mRNA T v N倍率変化）を、遺伝子のCNV倍率変化により乗じることにより算出する。遺伝子の補正された倍率変化を、次に、表1又は9において定義する通りの介入点に属し、1.3又はそれ以上のT対Nの倍率変化を有する遺伝子の平均倍率変化の算出においてそれを使用することにより、特定の介入点についての倍率変化を算出する。経路の補正された倍率変化に基づき、補正されたスコア（例、スコア1から10）をパーセンタイルに基づき生成する。

10

【0062】

スコア計算

介入点を比較するために、スコアを各々の介入点に与え、mRNA発現及び活性化変異を考慮に入れる。場合により、3又は4つの変数を考慮することができる：活性化変異、腫瘍対正常におけるmRNAの倍率変化、腫瘍対正常におけるmiRNAの倍率変化、及びコピー数変動（増幅、欠失）。好ましい実施形態において、スコアを各々の介入点に与え、活性化変異、mRNA発現、及びmiRNA発現を考慮に入れる。特定の実施形態において、少なくとも以下の介入点についてスコアを算出する際、miRNAが考慮される：mTOR - AKT - PTEN、RAS、ERK、PI3K、及び免疫調節因子。

20

【0063】

要約すると、第1の態様において、各々の経路のスコアを以下の通りに算出する：

1 - 活性化変異が介入点の1つの遺伝子において検出される場合、介入点のスコアは、1から10までスコア化する場合、最高スコア（例、10）である。

2 - そうでなければ、スコアは、少なくとも1.3の絶対倍率変化を有し、考慮される介入点について表1又は9の遺伝子のリストに属する遺伝子の腫瘍対正常の倍率変化の平均値に基づいて算出される。

3 - 場合により、表1又は9の遺伝子のmiRNAのレベルが測定される場合（特に、表11のもの）、各々の遺伝子の平均miRNA倍率変化は、この遺伝子の5つのmiRNAの倍率変化の算術平均として算出される。次に、遺伝子についての補正されたmRNAは、遺伝子の腫瘍対正常のmRNA倍率変化（mRNA T v N倍率変化）を、遺伝子のmiRNAについての平均倍率変化（平均miRNA T v N倍率変化）により除することにより算出する。介入点の遺伝子のmRNA腫瘍対正常の倍率変化の平均値を算出するために、遺伝子についての補正されたmRNA T v N倍率変化が使用される。

30

4 - 場合により、表1又は9の遺伝子（又はそれらの一部の遺伝子）のCNVが、2倍又はそれより高い増幅を伴い測定される場合、次に、補正されたmRNAは、遺伝子の腫瘍対正常のmRNA倍率変化（mRNA T v N倍率変化）を、遺伝子についてのCNV倍率変化により乗ずることにより算出する。介入点の遺伝子のmRNAの腫瘍対正常の倍率変化を算出するため、遺伝子についての補正されたmRNA T v N倍率変化を使用する。

40

【0064】

あるいは、それは、また、特に、表1又は9の全ての遺伝子のシーケンシングを考慮する場合、より少ない加重を変異に帰属するように選択することができる。したがって、第1の代替において、スコアは、変異状態に起因するスコア及びmRNAの差次的T v N発現に起因するスコアの合計である。第2の代替において、変異の影響に目盛り付けするために、3のスコアを、変異を活性化することにより与える。次に、例えば、経路のスコアは、10の最大スコアを用いた活性化変異に基づくスコアであり、10の最大スコアを用いた上で算出されたmRNA発現に基づいたスコアに加えられる。したがって、各々の

50

介入点について、スコアは0と20の間に含まれる。

【0065】

介入点のスコアに基づき、介入点を順位付けする。経路の順位付けによって、当業者が、3つの活性化又は妨害された介入点の1つ又はいくつかの組み合わせ、特に、スコアに従った3つの最も活性化又は妨害された介入点の組み合わせを選択することを可能にすることができる。

【0066】

経路は、各々の介入点に特異的な薬物は、患者を処置するために既に又は直ぐに入手可能であるため、選択されている(表1を参照のこと)。したがって、選択された介入点の組み合わせに基づき、これらの介入点を標的とする薬物の組み合わせを、患者を処置するために選択及び提案することができる。

10

【0067】

従って、本発明は、癌を有する患者を処置するために有用な3つの薬物の組み合わせを選択するための方法に関し、3つの活性化又は妨害された介入点の群を本発明の方法により選択し、薬物を、各々の活性化又は妨害された介入点について選択し、それにより3つの薬物の組み合わせを提供する。

【0068】

患者への任意の投与に先立ち、薬物の組み合わせの有効性をエクスピボでテストすることができる。例えば、組み合わせは、患者からの腫瘍の生検に基づくモデルでテストすることができる。それは、腫瘍からの腫瘍細胞が移植されている動物モデルでテストすることができる。あるいは、それは、転移性エクスピボアッセイ(MEVA)と呼ばれる前臨床モデルにおいてテストすることができる。それは、足場非依存性システムを通じたインビトロ3D組織培養である。

20

【0069】

次に、本発明は、癌を有する患者の処置の方法又は癌を有する患者を処置するための薬物の組み合わせを選択するための方法に関し、以下を含む：

- 患者からの腫瘍サンプル及び組織学的に一致させた正常組織を提供すること；
- 上で詳述する通りの正常サンプルと比較して腫瘍サンプルを特徴付けること；
- 上で詳述する通りの各々の介入点についてスコアを算出すること；
- 3つの活性化又は妨害された介入点、好ましくは3つの最も活性化又は妨害された介入点を選択すること；
- 3つの選択した活性化又は妨害された介入点を標的とする薬物の組み合わせを選択すること；
- 場合により、患者に、薬物の選択された組み合わせを投与すること。

30

【0070】

場合により、本発明の方法は、3つの薬物のいくつかの組み合わせを提供することができる。実際に、任意の薬物耐性を防止するために、組み合わせを連続的に使用することができる。

【0071】

また、本発明は、キット及びそれら状態に従って介入点を分類するための、及び、最も活性化又は妨害された介入点を標的とするとして選ばれた3つの薬物の組み合わせを選択するためのそのようなキットの使用に関し、キットは、表1又は9の遺伝子のmRNA発現レベルを測定するための手段を含む。特に、そのような手段は、表1又は9の各々の遺伝子について特異的なプライマー及び/又はプローブであることができる。

40

【0072】

場合により、キットは、表1又は9の遺伝子中の変異を検出するための手段をさらに含んでもよい。これらの手段は、表1又は9の遺伝子の全シーケンシングのために適している。より好ましくは、キットは、表10の変異を検出するための手段を含む。手段は、変異を含む断片をコードする核酸配列の特異的なプローブであることができる。それらは、また、遺伝子の増幅及びシーケンシングを可能にするプライマーであることができる。

50

【 0 0 7 3 】

場合により、キットは、表 1 又は 9 の遺伝子の m i R N A のレベル、特に表 1 1 のものを決定するための手段をさらに含んでもよい。最後に、キットは、表 1 又は 9 の遺伝子のコピー数変動を決定するための手段をさらに含んでもよい。

【 0 0 7 4 】

最後に、本発明は、本発明の方法により同定された目的の薬物の組み合わせに関する。特定の実施形態において、本発明は、P D L 1 又は C T L A 4 を標的とする 1 つの薬物ならびに R A F の阻害剤、血管新生の阻害剤、M E K の阻害剤；M E T の阻害剤及び C D K 4、6 の阻害剤からなる群より選択される 2 つの薬物を含む薬物の組み合わせに関する。

【 0 0 7 5 】

免疫調節因子（抗 P D 1 L 又は抗 C T L A 4）及び 2 つの標的治療の組み合わせとして、三剤レジメン治療を定義する主な理由は、関連の毒性を含むことである。実際に、標的治療を組み合わせることの主な問題は、追加の毒性でありうる。二重組み合わせの毒性を含むことが、既にも実証されたが、第 3 の薬物（例えば抗 P D 1 L など）を加えることは、特に転移性 N S C L C のための効果的な許容される治療に寄与しうる。

【 0 0 7 6 】

したがって、本発明は、癌の処置における使用のための薬物の組み合わせに関し、薬物の組み合わせは、表 6、表 7、表 8 に開示する組み合わせの中から選択される。

【 0 0 7 7 】

好ましくは、薬物の組み合わせは、3 つの薬物の組み合わせである。場合により、それは追加の薬物を含んでもよい。

【 0 0 7 8 】

より具体的な実施形態において、本発明は、P D L 1 を標的とする薬物、R A F の阻害剤、及び第 3 の標的薬物（例えば M E K 6 の阻害剤、M E T の阻害剤、C D K 4、6 の阻害剤、又は血管新生の阻害剤など）を含む薬物の組み合わせに関する。

活性化された介入点の発生頻度の分析に基づき、同時活性化の傾向の分析に基づき、最も重要な組み合わせは、以下の通りである：

1 . 抗 P D 1 L (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + M t o r P I 3 K 阻害剤 (例、Pfizer)

2 . 抗 P D 1 L (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + 血管阻害剤 (例、Pfizer)

3 . 抗 P D 1 L (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + m e t 阻害剤 (例、Pfizer)

4 . 抗 P D 1 L (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + C D K 4、6 阻害剤 (例、Pfizer)

組み合わせのためのこれらは、1 2 3 名の患者の遡及的コレクションの分析において決定される通り、N S C L C を伴う患者の 5 1 % をカバーする。

【 0 0 7 9 】

これらの 4 つの組み合わせに加えて、本発明者らは、C T L 1 4 を用いて P D 1 L を交換することにより、免疫調節因子を 2 つの他の標的薬物と組み合わせる基準が満たされることを決定した。4 つの追加の組み合わせを想定することができ、7 2 % まで患者の適用範囲を増加させる。

5 . 抗 C T L A 4 (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + M t o r P I 3 K 阻害剤 (例、Pfizer)

6 . 抗 C T L A 4 (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + 血管阻害剤 (例、Pfizer)

7 . 抗 C T L A 4 (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + m e t 阻害剤 (例、Pfizer)

8 . 抗 C T L A 4 (例、A Z) + 汎 R A F 阻害剤 (例、Takeda) * + C D K 4、6 阻害剤 (例、Pfizer)

10

20

30

40

50

【 0 0 8 0 】

汎 R A F 阻害剤は、患者の大半において、M E K 阻害剤を用いて交換することができることに言及する価値がある。この交換によって、8つの組み合わせが生成される：

9 . 抗 P D 1 L (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + M t o r P I 3 K 二重阻害剤 (例、 P f i z e r)

1 0 . 抗 P D 1 L (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + 血管阻害剤 (例、 P f i z e r 又は T a k e d a)

1 1 . 抗 P D 1 L (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + m e t 阻害剤 (例、 P f i z e r)

1 2 . 抗 P D 1 L (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + C D K - 6 阻害剤 (例、 P f i z e r)

1 3 . 抗 C T L A 4 (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + M t o r P I 3 K 二重阻害剤 (例、 P f i z e r)

10

1 4 . 抗 C T L A 4 (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + m e t 阻害剤 (例、 P f i z e r)

1 5 . 抗 C T L A 4 (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + 血管阻害剤 (例、 P f i z e r 又は T a k e d a)

1 6 . 抗 C T L A 4 (例、 A Z) + M E K 阻害剤 + C D K 4、6 阻害剤 (例、 P f i z e r)

【 0 0 8 1 】

好ましい実施形態において、上記の薬物は、表 1 において開示するものの中で選択することができる。

【 0 0 8 2 】

より好ましくは、薬物の組み合わせは、以下からなる群において選択される：

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + P F - 3 8 4 (P f i z e r)

20

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + アキシチニブ (P f i z e r) 又はモテサニブ (T a k e d a)

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + クリゾチニブ (P f i z e r)

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + パルボシクリブ (P f i z e r)

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + P F - 3 8 4 (P f i z e r)

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + アキシチニブ (P f i z e r) 又はモテサニブ (T a k e d a)

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + クリゾチニブ (P f i z e r)

30

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + M L N 2 4 8 0 (T a k e d a) + パルボシクリブ (P f i z e r)

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + P F - 3 8 4 (P f i z e r)

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + アキシチニブ (P f i z e r) 又はモテサニブ (T a k e d a)

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + クリゾチニブ (P f i z e r)

M e d i - 4 7 3 6 (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + パルボシクリブ (P f i z e r)

40

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + P F - 3 8 4 (P f i z e r)

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + クリゾチニブ (P f i z e r)

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ (A s t r a Z e n e c a) + アキシチニブ (P f i z e r) 又はモテサニブ (T a k e d a)、及び

トレメリムマブ (A s t r a Z e n e c a) + セルメチニブ + パルボシクリブ (P f i z e r)。

【 0 0 8 3 】

「薬物の組み合わせ」により、組み合わせの薬物を含む医薬組成物又は同時、別々、もしくは連続的使用のための組み合わせ調製物としての組み合わせの薬物を含むキットもし

50

くは産物に言及する。

【 0 0 8 4 】

本発明は、以下に関する：

- 特に癌の処置における使用のための組み合わせの薬物及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物；及び／又は
- 特に癌の処置における同時、別々、もしくは連続的使用のための組み合わせ調製物として、組み合わせの薬物を含む産物もしくはキット；及び／又は
- 特に癌の処置における同時、別々、もしくは連続的使用のための組み合わせの薬物を含む組み合わせ調製物；及び／又は
- 放射線治療及び／又は追加の抗腫瘍剤との組み合わせにおける、癌の処置における使用のための組み合わせの薬物を含む医薬的組成物；及び／又は
- 癌の処置のための医薬の製造のための組み合わせの薬物を含む医薬的組成物の使用；及び／又は
- 放射線治療及び／又は追加の抗腫瘍剤との組み合わせにおける、癌の処置のための医薬の製造のための組み合わせの薬物を含む医薬的組成物の使用；及び／又は
- 組み合わせの薬物及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬的組成物の効果的な量を投与することを含む、それを必要とする被験者において癌を処置するための方法；及び／又は
- 組み合わせの薬物の効果的な量を投与することを含む、それを必要とする被験者において癌を処置するための方法；及び／又は
- 放射線治療との組み合わせにおいて、組み合わせの薬物を含む医薬的組成物の効果的な量を投与することを含む、それを必要とする被験者において癌を処置するための方法。

【 0 0 8 5 】

好ましい実施形態において、癌は肺癌であり、より好ましくはNSCLCである。

【 0 0 8 6 】

以下の章では、材料、方法、及び、スコアリングシステムにより決定された活性化の介入点の発生の規模及び頻度に基づく、組み合わせの可能性の完全な研究を提示する結果を記載する。また、組み合わせの選択には、同時活性化の傾向を考慮に入れる。

【 0 0 8 7 】

実施例

方法

患者及び組織サンプル

本試験は、CHEMORESイニシアティブ（化学療法抵抗コンソーシアム）により組織されたが、それは、ヨーロッパ8ヶ国における19の学術センター、癌研究のための組織、及び研究型バイオテクノロジー企業を含むEU資金提供（FP6）統合プロジェクトである。

【 0 0 8 8 】

2002年1月30日と2006年6月26日の間にInstitut Mutualiste Montsouris（フランス、パリ）で完全な外科的切除を受けた123人の患者のコホートからの組織サンプルを分析した。臨床的特徴を以下の表4に与える。患者の平均年齢は63歳（範囲41～85）であり、34人（28%）は女性であり、89人（72%）は男性であった。全ての腫瘍の組織病理は、同じ病理学者（JvdO）により検討された：50人の患者がSCC、57人がAC、13人がLCCを有し、3人が未分類であった。新しい第7版TNM分類を使用すると、56人がステージI、25がステージII、28人がステージIII、及び4人がステージIVであった。アジュバントプラチナベースの化学療法を、61人の患者に投与した。59人の患者が再発を経験した。2年無再発生存率は64%であり、このコホートについての再発までの時間の中央値は5.2年であった。40ヶ月間（範囲0～92）の追跡期間の中央値後、36人の患者が死亡し、23人の患者が再発を伴い生存していた。

【 0 0 8 9 】

この試験は、瞬間凍結した腫瘍及び隣接正常肺組織を使用して実施した。サンプルは、Tumor Analysis Best Practices Working Groupに従って取り扱った（Nat Rev Genet 200

10

20

30

40

50

4; 5:229-237)。ヘマトキシリン及びエオシン染色された凍結切片（分析用スライドの切断前後に採取）によって、85%の細胞含量の中央値（65%～95%の四分位範囲）が明らかになった。全ての組織は、書面での患者の同意を得た後にバンクに預け、試験は、Institut Gustave Roussy（IGR）の倫理委員会により承認された。ゲノム研究は、ゲノムセンター中核施設（ISO9001認定）（アジレント技術のための標識された欧州レファレンス及びトレーニングセンター）中のIGR（Chemoresコンソーシアムのゲノムワークパッケージのリーダー）で実施した。分析は、IGR及びカロリンスカ研究所（統合分析ワークパッケージのリーダー）で実施した。

【表2】

表2－試験集団中の患者の特徴

	n=123 (100%)
年齢中央値（範囲）	63 (40.9-84.6)
男性 n (%)	89 (72%)
現在の喫煙	64 (52%)
過去	51 (42%)
決してない	7 (6%)
組織学的AC	57 (46%)
SCC	50 (41%)
LCC	13 (11%)
その他	3 (3%)
ステージ1	56 (50%)
2	25 (22%)
3	28 (25%)
4	4 (4%)
アジュバント化学療法 (%)	61 (50%)

10

20

30

【0090】

データの入手可能性

この試験に関連するマイクロアレイデータは、European Bioinformatics Institute (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>)でのArray Expressデータリポジトリに、アクセッション番号E-MTAB-1132 (GE)、E-MTAB-1133 (CGH)、及びE-MTAB-1134 (MIR)の下で提出されている。

【0091】

オリゴヌクレオチド aCGH

DNAサンプルをQiagen QIAamp DNA Miniキット（Qiagen、ドイツ、ヒルデン）を使用して組織から抽出した。各々の場合において、正常組織サンプルを、その対応する腫瘍サンプルに対する参照として使用した。DNAを制限消化し、Agilent BioanalyzerによりDNA 7500チップ（Agilent Technologies、米国カリフォルニア州サンタクララ）上でコントロールした。断片化された参照及びテストDNAを、Agilent Genomic DNA Labelling Kit PLUSを使用し、それぞれCy3-dUTP又はCy5-dUTPを用いて標識した。サンプルを、Microcon YM-30フィルター（Millipore、マサチューセッツ州ベリニカ）を使用して精製した。ハイブリダイゼーションを、20rpmの回転オープン（Robbins Scientific、カリフォルニア州マウンテンビュー）中で、65℃で24時間にわたりAgilent 244Kアレイ上で実施し、適切な洗浄工程が続いた。スキャニングは、デフォルトパラメ

40

50

ータを使用し、Agilent G2505C DNAマイクロアレイスキャナーを用いて実施した。スキャンからのC y 5及びC y 3シグナルの定量化は、デフォルトパラメータを使用し、Feature Extraction v10.5.1.1 (Agilent Technologies)を用いて実施した。

【0092】

C G Hデータ処理及び分析

結果として得られた生シグナル及び \log_2 (比率) プロファイルを標準化し、それらの染料組成物 (C y 5 / C y 3) 及び局所GC含量に従って中心化した。これらのプロファイルを、デフォルトパラメータを使用し、R v 2 . 8 . 1 についてのDNAコピーパッケージ中でのその実施を通じて、円形バイナリセグメンテーションアルゴリズム (Olshen et al. Biostatistics 2004 Oct; 5(4): 557-72) を用いてセグメント化した。DNAコピー数の不均衡は、その内部ノイズに従い、3つの連続プローブの最小値及び各々のプロファイルについて特異的であった最小の絶対振幅閾値を考慮して検出した。この特定の内部ノイズは、ゲノム上の連続プローブにわたる絶対 \log_2 (比率) 距離の中央値の1/4としてコンピュータ処理した。実施した128のaCGHハイブリダイゼーションのうち、17を廃棄し(それらの臨床注釈に起因する7、それらの正常基準の異常に起因する2、及び、それらのプロファイルの悪い品質に起因する8)、111の使用可能なプロファイルがもたらされた。本試験における全てのaCGH座標を、UCSC構築hg18により定義される通り、ヒトゲノムに対してマッピングする。

10

【0093】

AC、LCC、及びSCC集団の間での差次的異常を伴うゲノム領域の発見を評価するために、ANOVAテストを、セグメント化されたaCGHデータセットで実施した。複数のテストを考慮するために、p値を偽発見率(FDR)に形質転換した(Benjamini et al. J Royal Statist Soc B 1995; 57: 289-300)。

20

【0094】

遺伝子発現及びマイクロRNAマイクロアレイアッセイ

各々のNSCLC組織サンプルから切り出した10ミクロンの厚さの40~50の凍結切片の溶解を、Polytronホモジナイザー(Ultraturrax、IMLAB、フランス、リール)を使用して行った。RNA抽出は、TRIzol(登録商標)試薬プロトコル(Invitrogen、米国カリフォルニア州カールズバッド)を用いて実施した。全RNAを、Nanodrop ND-1000分光計及びBioanalyzer-2100(Agilent Technologies)を用いて定量及び定性した。

30

【0095】

少量の全RNA(反応あたり500ngの全RNA)のために適合したデュアルカラーC y 3(正常サンプル)及びC y 5(腫瘍サンプル)標識のために、Agilent Fluorescent Low Input Linear Amplificationキットを使用し、Qiagen RNeasy Miniキットによる及びAgilentにより提供されるプロトコルによる標識プローブの精製が続いた。遺伝子発現プロファイリングは、Agilentからのデュアルカラー244Kヒトエクソンアレイを使用し、染料-スワップを用いて実施した(44Kヒトゲノムプラス195000プローブの内容物を伴うカスタム設計、UCSC構築hg18のrefGeneリストにおいて定義される通りの各々のエクソンについての1つ(<http://genome.ucsc.edu/>))。ハイブリダイゼーションは、10rpmで、65で17時間にわたり行い、洗浄工程が続いた。スキャンしたマイクロアレイ画像を、Feature Extractionソフトウェアバージョン10.5.1.1(Agilent)により分析した。

40

【0096】

マイクロRNA解析のために、正常サンプル及び腫瘍サンプルを別々のアレイにハイブリダイズさせた。miRNA完全標識及びハイブリダイゼーションキットを伴うAgilent miRNAマイクロアレイシステムをC y 3標識のために使用した。簡単には、単離した全RNAを脱リン酸化し、pCp-C y 3を用いて標識し、20rpmの回転オープン(Robbins Scientific)中で、55で20時間にわたりAgilent 8x15Kアレイにハイブリダイズした。スライドを洗浄し、デフォルトパラメータを使用したAgilent G2565C DNAマイクロアレイスキャナーを使用して遺伝子発現についてスキャンした。

50

【 0 0 9 7 】

遺伝子変異解析

シーケンシングは、I G Rで及びRoyal Institute of Technology (スウェーデン、ストックホルム)で実施した。DNAを、QIAamp DNA Miniキット (Qiagen、ドイツ、ヒルデン)を用いて抽出した。標的エクソンのPCR増幅後、シーケンシング反応を、BigDye (登録商標) Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems、カリフォルニア州フォスターシティ)を用いて行った。プライマー配列は必要時に入手可能である。シーケンシング反応を、48キャピラリー-3730 DNA Analyzer (登録商標)で実行した。配列解析及びアラインメントを、SeqScape (登録商標)ソフトウェア (Applied Biosystems)を用いて実施した。全ての検出された変異を、少なくとも1つの独立したPCR反応において確認した。全ての123のサンプル中で、発癌変異ホットスポットを含むエクソンの完全コード配列を以下に対応して解析した: TP53 (NM_000546.4) エクソン5~8; KRAS (NM_004448.2) エクソン2及び3; EGFR (NM_005228.3) エクソン18~21; PIK3CA (NM_006218.2) エクソン10及び21; BRAF (NM_004333.4) エクソン15; ERBB2 (NM_004448.2) エクソン18、20~24; KDR (NM_002253.1) エクソン2、26、27、及び30; ならびにAKT1 (NM_005163.2) エクソン4。

10

【 0 0 9 8 】

遺伝子発現データの処理及び標準化

遺伝子発現解析のために使用された全ての処置方法を、Rバイオコンダクタープロジェクト (Gentleman et al. Genome Biology, 5: R80)において収集された機能及びパッケージならびに書面のカスタムルーチン (custom written routines) を使用し、Agilent Feature Extraction生データファイルからのシグナルの中央値で実施した。

20

【 0 0 9 9 】

遺伝子発現データについて、染料 - スワップアレイを、最初に、条件当たりで得られた1つのアレイに(強度の平均値を取ることにより)組み合わせた。この組み合わせは、ゼロ上のM値 (log₂比率)を中心とする結果を有する。次に、フラグスポットならびに対照スポットを除去した。標準化を、次に、RパッケージLIMMAからのnormalizeWithinArrays機能を使用して実施した (Smyth GK Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology 2004, vol3: N°1、文献3)。

30

【 0 1 0 0 】

miRNAデータについては、対照スポットを系統的に除去し、フラグスポットを欠失値 (「NA」)として見なした (生ファイルからのgIsFeatNonUnifOLカラム及びgIsSaturatedカラム)。アレイの標準化は、最小バリエーション方法 (least-variant-set method) (Suo et al. RNA 2010 Dec; 16(12): 2293-303) を使用して実施した。

【 0 1 0 1 】

miRNA発現の差次的発現解析

差次的に発現したmiRNAを評価するために、本発明者らは、最初に、R中のLIMMAパッケージのlmFit機能を伴う各々のプローブについての線形モデルを適合することにより、サンプルの2群間の倍率変化及び標準誤差を推定した。次に、本発明者らは、経験的ベイズスムージングを、eBayes関数を用いて以前にコンピュータ処理した線形モデルからの標準誤差に適用した。

40

【 0 1 0 2 】

活性化された介入点のスコアリング/順位付け
アルゴリズム

数学的モデリング及びスコアリングシステムは、オミックスデータ、シーケンシング、遺伝子発現、miRNA、及び、各々の患者について個々に腫瘍と正常の間の差として決

50

定されたコピー数変動の統合に基づくスコア（1～10）を与えることを目的とする。S P R I N Gスコアリングによって、活性化経路の同定及び順位付けが可能になり、全体的な概念は、そのような活性化経路を、併用標的治療を用いて遮断すべきであるということである。

【0103】

最初の数学的モデルは、シーケンシング、コピー数変動、及び腫瘍対正常遺伝子発現が入手可能であったNSCLCを伴う123人の患者からの遡及的データセットに基づいて確立された。これらのデータを使用して、上記の構造的及び機能的結果の全てにおける患者及び因子についての単純化された経路の各々について、活性化のスコアを提供するアルゴリズムが確立されてきた。アルゴリズムの原理を図2において開示する。

10

【0104】

スコアリングは、腫瘍生検及び正常生検の4つの型のゲノム研究を統合する直感的なアルゴリズムに基づく。

1．変異：V．1において、本発明者らは、シーケンシングデータ（NSCLC：EGFR、KRAS、BRAF、PI3KCA、及びHER2の臨床ケアにおいて現在使用される遺伝子/変異だけを含む）の非常に限られたセットを使用した。加えて、本発明者らは、p53（肺（及び全ての固形腫瘍）において最も頻繁に変異している遺伝子）を配列決定した。

a．変異が検出される場合、アルゴリズムによって、対応する単純化経路中の最大スコア10が割り当てられる。

20

2．遺伝子発現：各々の単純化経路について、腫瘍対正常におけるmRNA定常状態レベルを使用して、経路の平均倍率変化を算出する。

a．個々の倍率変化の値を、閾値1.3で切り捨てる。

b．各々の単純化経路についての個々の平均倍率変化の値を、キャリブレーションとして使用される、123のNSCLCのデータの遡及的セットにおいて順位付けする。

c．下の3つの実施例において示す通り、倍率変化の範囲は、他の経路と互いに異なる。それらと比較するために、本発明者らは、パーセンタイル計算に基づき1から10の相対スコアリングを生成した。

3．miRNA発現：各々の遺伝子について、本発明者らは、TargetScanデータベースからの上位の5つの一致したmiRNAを選択した。

30

a．各々のmiRNAについての倍率変化T対N定常状態レベルを使用して、平均倍率変化を生成した。

b．各々の遺伝子についての倍率変化T対Nを、5つの対応するmiRNAの平均FcT/Nにより除した。

c．本発明者らは、次に、各々の単純化経路についての補正された平均倍率変化を生成した。

d．本発明者らは、パーセンタイルに基づき、補正されたスコア1から10を生成した。

4．コピー数変動。増幅が検出される場合、本発明者らは、各々の遺伝子についてのmRNA発現倍率変化の値を、倍率変化増幅の値により乗じた。次に、本発明者らは、経路の補正された平均倍率変化及びパーセンタイルスコアを生成する。

40

【0105】

【表 3】

表 3 には、介入点の選択のために、1 2 3 の NSCLC の全ての患者について得られたスコアをまとめる。

患者	組織学	Her	CDK4_6	ANGIO	PI3K	ME T	ME K	ER K	FG F	mTO R	RA S	RA F	PAR P	JAK_STA T	PDL1	CTLA 4
AGG600716	AC	1	3	5	2	4	9	3	5	5	6	3	8	6	9	9
ANO420520	AC	5	6	7	7	10	2	1	3	2	7	4	5	8	10	9
ARC270517	SCC	9	4	1	1	1	3	1	8	2	3	2	8	2	1	4
AVI260916	AC	2	2	5	7	2	8	9	9	7	10	10	5	8	9	2
AZE450213	AC	8	10	9	4	7	7	5	2	3	2	9	3	9	2	10
BAR331123	SCC	8	7	10	10	6	4	7	9	8	8	8	7	7	7	10
BAS260512	AC	10	1	3	1	3	5	2	1	4	4	5	6	5	5	3
BAS260724	AC	5	10	8	3	9	6	5	2	1	6	5	4	5	10	8
BEM291129	SCC	5	1	1	6	5	4	6	6	2	5	4	1	8	5	7
BEN480707	SCC	1	1	2	4	5	8	4	2	3	9	6	2	7	10	5
BEN410529	LCC	7	3	9	5	5	7	3	6	2	10	10	5	6	8	8
BER520430	AC	7	2	4	2	3	3	4	6	7	7	3	2	1	4	2
BIE410219	SCC	10	9	7	7	5	7	6	9	7	10	4	9	8	3	8
BOU480910	AC	9	3	6	2	5	8	2	7	5	6	4	3	6	3	6
BOU291129	SCC	2	9	1	10	9	3	2	5	7	1	1	10	3	4	1
BOU520111	AC	6	5	5	5	6	2	9	8	7	1	6	5	4	6	10
BRO521127	AC	4	8	8	2	7	9	7	1	2	2	5	6	10	6	10
BRZ470326	AC	10	9	9	8	10	10	5	6	10	2	1	8	7	10	8
CAM520101	その他 SCLC	10	9	6	8	10	9	6	7	4	2	1	1	10	3	7
CAP460215	LCC	1	4	1	3	10	2	4	2	5	3	10	9	2	2	4
CHA280524	AC	8	5	2	8	9	4	10	1	3	4	5	3	5	1	4
CHA571008	LCC	8	5	5	1	6	2	6	2	1	3	2	5	3	5	6
CHA470718	LCC	4	6	10	3	9	7	10	6	10	3	7	2	5	7	9
CHE511225	AC	6	9	1	2	8	6	8	3	9	3	9	10	9	6	7
COU420201	AC	2	10	1	10	4	5	10	7	8	6	10	10	1	1	5
CRE42042	SCC	6	10	10	6	8	6	1	10	10	9	5	4	7	9	9

10

20

30

40

3																
DAM200413	SCC	2	10	9	7	2	10	3	3	6	10	9	4	9	9	10
DAV320407	SCC	1	5	10	2	7	3	5	10	4	2	7	6	2	7	7
DEL330821	AC	7	8	7	10	10	9	4	3	9	10	7	4	10	9	10
DEP351121	SCC	5	9	6	8	6	6	10	8	10	2	6	9	2	4	3
DES580418	AC	10	6	3	7	9	7	8	6	8	5	8	10	10	8	7
DEW440406	AC	5	4	6	4	7	3	4	3	3	6	6	2	2	5	5
DHE321214	その他 ADE C	9	6	3	6	10	4	1	9	5	9	10	6	6	5	5
DOM590729	SCC	3	10	3	9	7	4	10	8	5	8	4	10	4	10	5
DUV330713	SCC	6	5	10	4	4	8	9	7	9	2	8	10	6	10	4
ECU520713	AC	3	10	8	1	8	2	7	9	10	8	8	3	3	5	1
EDO300812	SCC	7	5	2	9	8	7	4	3	9	7	5	9	5	4	7
ELA540809	LCC	4	8	4	1	1	3	2	10	5	9	10	4	3	5	2
ELB330728	AC	10	3	6	7	7	5	3	2	1	7	6	10	7	6	9
FER471031	AC	4	2	8	2	4	3	4	3	8	4	6	7	2	7	5
FER461230	SCC	3	5	7	6	5	7	2	6	6	5	5	1	4	3	3
FIL381013	AC	10	10	9	6	7	10	3	1	4	3	10	3	10	10	8
FLA490711	AC	5	5	8	1	2	2	5	5	8	1	1	10	1	3	2
FOR440321	AC	7	6	9	6	10	5	7	4	4	1	8	1	7	4	6
FOR410727	SCC	6	7	4	10	3	10	6	3	7	6	4	6	8	10	6
FRO440806	AC	2	2	3	5	6	9	8	1	3	6	8	2	3	5	7
GAN350811	SCC	10	8	4	10	9	6	5	6	6	1	7	8	1	1	3
GAR410813	SCC	6	7	6	9	6	1	10	5	4	4	1	10	6	8	6
GAR450819	SCC	10	7	3	8	4	4	4	2	4	2	4	10	7	8	8
GEF541216	AC	10	7	8	10	3	9	4	8	10	9	4	4	5	9	10
GEO270114	SCC	3	6	2	5	10	5	10	4	1	10	6	7	8	4	7
GID490224	AC	7	7	10	3	8	10	1	3	6	10	9	5	5	3	4
GIL230901	SCC	3	1	2	6	6	6	3	9	7	7	3	6	6	6	6
GIR220606	AC	9	1	3	4	7	4	10	4	4	8	9	2	2	1	3
GOE191205	AC	10	4	7	4	8	1	5	4	2	7	3	3	4	4	2

10

20

30

40

GOM4502 27	SCC	9	4	6	9	7	1	2	10	4	6	3	8	1	1	1
---------------	-----	---	---	---	---	---	---	---	----	---	---	---	---	---	---	---

GRO25010 8	AC	10	9	7	10	6	8	8	4	8	10	10	8	10	8	9
GRY470526	AC	9	6	4	10	9	2	3	2	1	6	7	1	9	2	7
GUI390806	AC	10	7	3	7	3	6	3	10	6	10	10	1	8	2	4
GUI200304	AC	9	2	3	9	9	10	5	10	8	8	10	2	6	2	6
HAM64072 9	SCC	3	2	10	5	1	10	10	9	1	9	1	5	8	3	1
HAR331217	SCC	10	6	6	10	3	8	1	6	10	1	2	9	2	3	2
HOU50110 6	AC	8	3	10	6	8	9	10	8	10	5	9	5	10	4	6
IGL380217	AC	1	7	9	5	4	3	6	10	9	3	8	7	3	4	1
ISA300917	SCC	3	4	2	4	2	1	6	5	5	8	4	6	9	3	4
IVA360731	SCC	1	2	5	7	1	7	7	1	2	8	7	1	9	6	5
JAY440311	AC	7	1	8	4	2	1	2	1	5	9	3	1	4	8	6
JEA320618	LCC	10	1	3	10	9	8	6	8	8	6	10	5	9	10	5
KEI431016	SCC	4	4	9	8	9	8	4	7	10	6	4	2	4	9	9
KON381027	AC	9	8	10	1	1	2	2	1	9	1	4	3	1	2	1
KRA420928	AC	10	1	8	7	9	7	10	8	8	4	8	1	10	4	9
LAM380228	AC	6	7	10	5	4	5	5	4	4	9	7	5	3	3	4
LAN041130	LCC	10	8	1	4	10	9	1	8	9	5	10	10	4	8	10
LAN510426	SCC	10	9	1	9	3	8	3	9	3	9	7	7	10	10	10
LEF320516	SCC	8	5	10	3	8	1	9	8	8	1	2	5	3	5	1
LEF341111	SCC	7	9	8	1	2	3	9	10	10	1	2	9	2	2	3
LEJ501115	SCC	1	2	5	3	5	2	7	1	1	3	2	4	8	7	4
LEL450721	AC	1	10	1	2	10	2	8	5	9	1	1	6	7	2	9
LEM351012	LCC	9	8	4	6	3	2	6	1	10	1	2	10	1	1	1
LEN371015	SCC	3	3	1	3	6	1	10	10	9	6	1	7	5	1	3
LEP560531	AC	8	2	10	8	7	3	1	3	2	5	6	3	1	2	6
LER460716	SCC	2	1	10	5	3	3	2	5	3	9	7	4	6	6	8
MAC46010 1	AC	7	1	8	1	1	5	8	2	2	4	5	7	7	6	4
MAC38122 0	SCC	4	4	4	2	7	10	8	5	7	5	9	3	2	7	1
MAR24091 1	SCC	5	2	5	2	1	6	7	10	5	5	7	4	2	3	4
MAR49112 6	SCC	7	9	4	3	4	2	10	9	8	7	9	7	7	4	8
MAR43072 6	AC	9	4	8	6	3	5	6	5	3	2	7	7	5	6	7
MAR35050 7	SCC	7	6	5	10	6	6	9	7	8	1	9	8	9	6	5
MAR47032 2	LCC	3	5	7	2	5	8	7	5	7	5	5	10	9	9	9
MAT230414	SCC	4	10	2	10	4	5	7	7	10	5	4	1	7	4	8
MER49031 8	AC	10	2	6	8	8	8	2	3	3	10	6	3	4	9	4
NEG410311	AC	10	8	2	8	8	10	2	2	9	7	10	6	10	5	6
NIN270409	AC	10	8	7	3	10	9	5	4	3	4	10	2	8	7	7
PAN390607	AC	6	1	9	3	2	1	9	4	1	3	1	1	1	1	1
PAQ470203	LCC	1	9	5	7	1	10	3	1	9	2	3	7	3	1	2
PEC481113	AC	10	2	5	6	4	1	5	4	2	3	9	2	4	2	2
PER401217	その他	1	4	2	1	2	1	7	9	1	4	6	4	8	8	3

10

20

30

40

	ADE C																
PER510713	AC	2	3	7	4	6	8	1	4	5	7	8	2	6	7	8	
PIQ340906	SCC	5	1	9	1	1	7	7	2	6	4	2	4	1	5	2	
RAB330621	SCC	6	8	5	10	2	4	6	9	2	8	5	8	2	2	2	
RAM53032 5	AC	9	8	7	3	5	9	1	7	6	4	5	4	3	8	3	
REC590707	LCC	4	9	6	8	3	10	9	6	10	3	3	9	1	8	5	
REJ471005	SCC	10	6	4	9	5	7	9	9	6	2	2	8	10	6	10	
RIT431108	AC	10	10	4	9	9	4	9	6	1	10	8	6	10	10	10	
RIT490630	SCC	2	6	7	7	3	9	7	5	4	7	7	9	6	5	9	
SAI380426	AC	5	8	10	9	8	4	5	10	7	8	1	1	6	8	3	
SAU450710	SCC	3	5	2	2	1	5	9	10	1	8	5	7	1	1	1	
SER300810	LCC	2	4	10	1	5	7	9	4	2	5	9	2	5	7	2	
SIK471101	AC	8	3	8	5	10	5	8	2	4	10	6	3	5	6	7	
SUT470608	SCC	4	3	9	7	4	6	2	5	7	4	3	9	5	7	5	
TAI320613	AC	10	5	5	3	2	4	8	1	3	8	1	9	3	7	1	
TAR290829	SCC	3	7	3	4	1	1	8	8	1	2	3	8	3	2	3	
TAT400901	AC	9	6	10	5	10	3	1	7	6	10	2	5	4	3	6	
THU220630	SCC	2	3	7	4	5	4	1	7	5	8	3	6	4	8	3	
TIL420228	SCC	10	4	4	6	7	6	8	7	5	4	6	7	9	10	8	
UST500306	SCC	1	10	1	10	1	5	4	4	6	3	1	9	4	1	9	
VAL271009	SCC	5	3	6	5	2	6	6	8	6	5	9	8	8	9	5	
VIL310309	SCC	6	10	9	8	8	1	4	6	9	9	2	8	7	9	10	
WIS320823	SCC	2	3	1	8	2	9	3	7	3	9	3	9	10	10	8	
YOT471216	AC	2	7	4	9	4	10	3	3	6	7	8	6	9	7	10	
ZIT420630	AC	8	7	10	9	6	10	8	10	7	7	8	3	9	9	2	

10

20

【 0 1 0 6 】

次の工程において、本発明者らは、全ての活性化された介入点の選択を作製した。スコア 8、9、及び 10 は、重要な / 高い活性化を示すとして考慮したのに対し、スコア 6 及び 7 は、中間の活性化を示すことを考慮した。スコア < 6 は、活性化されていない介入点を示すとして考慮される。

【表 4】

表 4 は、介入点の同時活性化の複雑性を示す。各々の患者の腫瘍は、複数の活性化を示し、組み合わせの複数の可能性を示唆する。全ての 24 の介入点を分析した。

30

ID	高い活性化スコア：8、9、及び10							中程度の活性化スコア：6及び7								
AGG600716	Ant iap	MEK	IGF	PDL1	CTLA4	PARP	AURKA	RAS	JAK_STAT	DNA_REP						
ANO420520	Ant iap	IGF_War	PDL1	CTLA4	CDK4_6	SCDK4_6	RCDK4_6	ANGIO	PI3K	RAS	WNT	DNAREP	NOTCH			
COU420201	Ant iap	CDK4_6	AURKA	PI3K	ERK	mTKPT	TELOME	IGF_War	WNT	PARP	HADC	HEDG_EHOG	DNAREP	NOTCH		
ECU520713	Ant iap	CDK4_6	SCDK4_6	RCDK4_6	ANGIO	MET	FGF	mTKPT	ModM_TKT	RAS	RAF	TELOME	IGF	HEDG_EHG		
FER471031	Ant iap	ANGIO	mTKPT	RAF	TELOME	PARP	PDL1									
FIL381013	Ant iap	Her	CDK4_6	ANGIO	MEK	RAF	JAK_STAT	NOTCH	PDL1	CTLA4	PLAURKI	RAS	JAK_STAT	DNA_REP		
GEF541216	Ant iap	Her	AURKA	ANGIO	AGPT	PI3K	MEK	FGF	mTKPT	ModM_TKT	RAS	TELOME	PDL1	CTLA4		
KON381027	Ant iap	Her	CDK4_6	ANGIO	mTKPT	PLAURKI	TELOME	HADC								

40

LAM 3802 28	Antiap	ANGIO	AGPT	RAS	IGF_War	Her	CDK 4_6	SCDK 4_6	RCD K 4_6	RAF					
MER 4903 18	Antiap	Her	RAS	HDA C	PDL1	ANGI O	RAF	IGF_War							
ZIT4 2063 0	Antiapo	Her	ANGI O	PI3K	MEK	ERK	FGF	RAF	IGF_War	WNT	HDA C	JAK_STAT	PDL1	CDK 4_6	
AVI2 6091 6	AGPT	MEK	ERK	FGF	RAS	RAF	JAK_STAT	NOT CH	PDL1	PI3K	mTK PT	WNT	HDAC		
AZE 4502 13	Her	CDK 4_6	ANGI O	AGP T	RAF	TELO M	JAK_STAT	CTLA 4	MET	MEK	WNT				
BAS 2605 12	Her	PARP	HD AC	HED GEH G											
BAS 2607 24	CDK 4_6	AURKA	ANGI O	MET	Antia p	TELO M	PDL1	CTLA 4	MEK	RAS	HDA C				
BER 5204 30	Her	FGF	mT KP T	RAS	IGF	HED GEH OG									
BOU 4809 10	Her	AGPT	MEK	WNT	ANGI O	FGF	RAS	IGF_War	JAK_STAT	NOTC H	CTLA 4				
BOU 5201 11	AGPT	FGF	CT LA 4	Her	AURK A	MET	Antia p	RAF	HDA C	DNA_ REP	PDL1				
BRO 5211 27	CDK 4_6	ANGIO	MEK	JAK_ STA T	CTLA 4										
BRZ 4703 26	Her	CDK 4_6	AU RK A	ANGI O	PI3K	MET	MEK	Antia p	mTKP T	PARP	DNA_ REP	PDL1	CTLA4	FGF	
CHA 2805 24	Her	PI3K	ME T	ERK	AGPT	WNT									
CHE 5112 25	CDK 4_6	AURKA	ME T	ERK	mTKP T	RAF	TELO M	IGF_War	PARP	DNA_ REP	NOT CH	Her	MEK	Antia p	
DEL 3308 21	CDK 4_6	PI3K	ME T	MEK	Antia p	mTKP T	M_M TKPT	RAS	TELO M	WNT	JAK_ STAT	PDL1	CTLA4	Her	
DES 5804 18	Her	AGPT	ME T	ERK	mTKP T	RAF	TELO M	PARP	HDA C	JAK_ STAT	DNA_ REP	PDL1	PI3K	MEK	
DE W44 0406	ANGIO	MET	RA S	RAF	IGF_War	PDL1	CTLA 4								
ELB 3307 28	Antiap	IGF_War	PA RP	HDA C	DNA_ REP	CTLA 4	Her	AURK A	ANGI O	PI3K	MET	RAS	RAF	JAK_ STAT	
FLA 4907 11	ANGIO	AGPT	mT KP T	TEL OM	IGF_War	WNT	PARP	HDA C	DNA_ REP	PLAU RKi					
FOR	ANGIO	MET	RA	Her	CDK	PI3K	ERK	WNT	JAK_ STAT	DNA_ REP	CTLA				

10

20

30

40

4403 21			F		4_6				STAT	REP	4			
FRO 4408 06	MET	Antiap	RA S	DNA _RE P	CTLA 4	RAF								
GID 4902 24	ANGIO	MEK	RA S	RAF	WNT	Her	CDK 4_6	mTKP T	DNA_ REP	NOTC H				
GIR 2206 06	Her	ERK	RA S	RAF	AGPT	MET	HED GEH OG							
GOE 1912 05	Her	AGPT	AN GI O	RAS	HDA C	HED GEH OG								
GR O25 0108	Her	CDK 4_6	AU RK A	PI3K	MEK	ERK	mTKP T	RAS	RAF	PARP	HDA C	JAK_ STAT	PDL1	CTLA 4
GRY 4705 26	Her	PI3K	ME T	JAK_ STA T	CDK 4_6	RAS	RAF	TELO M	CTLA 4					
GUI 3908 06	Her	FGF	RA S	RAF	IGF_ War	WNT	JAK_ STAT	NOT CH	CDK 4_6	AGPT	PI3K	MEK	mTKPT	HDA C
GUI 2003 04	Her	PI3K	ME T	MEK	FGF	mTKP T	RAS	RAF	WNT	AGPT	HDA C	JAK_ STAT	CTLA4	
HOU 5011 06	Her	ANGIO	ME T	MEK	ERK	FGF	mTKP T	RAF	IGF_ War	HDAC	JAK_ STAT	HEDG EHO G	AGPT	PI3K
IGL3 8021 7	ANGIO	AGPT	FG F	mTK PT	RAF	IGF_ War	HED GEH OG	CDK 4_6	AURK A	ERK	Antia p	PARP	DNA_R EP	NOT CH
JAY 4403 11	ANGIO	RAS	PD L1	Her	AGPT	AGPT								
KRA 4209 28	Her	ANGIO	AG PT	MET	ERK	FGF	mTKP T	RAF	IGF_ War	JAK_ STAT	DNA_ REP	CTLA 4	PI3K	MEK
LEL 4507 21	CDK 4_6	MET	ER K	Antia p	mTKP T	DNA_ REP	CTLA 4	AURK A	IGF_ War	WNT	PAR P			
LEP 5605 31	Her	ANGIO	AG PT	PI3K	MET	RAF	CTLA 4							
MAC 4601 01	ANGIO	ERK	IG F_ Wa r	WNT	Her	AURK A	TELO M	PARP	JAK_ STAT	DNA_ REP	PDL1			
MAR 4307 26	Her	ANGIO	AG PT	PI3K	ERK	RAF	IGF_ War	PARP	HED GEH OG	PDL1				
NEG 4103 11	Her	CDK 4_6	AG PT	PI3K	MET	MEK	mTKP T	RAF	WNT	JAK_ STAT	NOT CH	RAS	IGF_ Wa r	PARP
NIN 2704 09	Her	CDK 4_6	ME T	MEK	RAF	JAK_ STAT	ANGI O	PDL1	CTLA 4					
PAN 3906 07	ANGIO	AGPT	ER K	HDA C	Her									

10

20

30

40

PEC 4811 13	Her	RAF	PI3 K	NOT CH	ERK												
PER 5107 13	AGPT	MEK	RA F	CTL A4	ANGI O	MET	RAS	JAK_ STAT	PDL1								
RAM 5303 25	Her	CDK 4_6	ME K	PDL1	ANGI O	AGPT	FGF	mTKP T	IGF_ War	WNT							
RIT4 3110 8	Her	CDK 4_6	AU RK A	PI3K	MET	ERK	Antia p	RAS	RAF	HEDG EHO G	DNA_ REP	NOTC H	PDL1	CTLA 4			
SAI3 8042 6	CDK 4_6	ANGIO	AG PT	PI3K	MET	FGF	RAS	NOT CH	PDL1	AURK A	mTK PT	TELO M	IGF_ Wa r	JAK_ STAT			
SIK4 7110 1	Her	ANGIO	AG PT	MET	ERK	RAS	IGF_ War	WNT	RAF	PDL1	CTLA 4						
TAI3 2061 3	Her	ERK	RA S	WNT	PARP	HDA C	HED GEH OG	Antia p	TELO M	IGF_ War	DNA_ REP	PDL1					
TAT 4009 01	Her	AURKA	AN GI O	Antia p	RAS	CDK 4_6	FGF	mTKP T	TELO M	WNT	DNA_ REP	CTLA 4	CDK 4_6	FGF			
YOT 4712 16	AGPT	PI3K	ME K	RAF	JAK_ STAT	CTLA 4	CDK 4_6	Antia p	mTKP T	RAS	PAR P	DNA_ REP	PDL1				
ARC 2705 17	Antiap	Her	AU RK A	FGF	TELO M	IGF_ War	PARP	DNA_ REP	HDA C	HEDG E HOG							
BOU 2911 29	Antiap	CDK 4_6	AU RK A	PI3K	MET	WNT	PARP	HED GE HOG	DNA_ REP	NOTC H	mTK PT	TELO M	HDAC				
DEP 3511 21	Antiap	CDK 4_6	AU RK A	AGP T	PI3K	ERK	FGF	mTKP T	WNT	PARP	HDA C	HEDG EHO G	NOTCH	ANGI O			
DHE 3212 14	Antiap	Her	ME T	FGF	RAS	RAF	WNT	CDK 4_6	PI3K	PARP	HDA C	JAK_ STAT					
DO M59 0729	Antiap	CDK 4_6	AU RK A	PI3K	ERK	FGF	RAS	TELO M	IGF_ War	WNT	PAR P	HDAC	HEDGE HOG	DNA_ REP			
GAN 3508 11	Antiap	Her	CD K 4_ 6	AUR KA	PI3K	MET	TELO M	WNT	PARP	HEDG EHO G	DNA_ REP	NOTC H	MEK	FGF			
GEO 2701 14	Antiap	AURKA	ME T	ERK	RAS	HDA C	JAK_ STAT	HED GEH OG	DNA_ REP	NOTC H	CDK 4_6	RAF	IGF_ Wa r	WNT			
HAM 6407 29	Antiap	AURKA	AN GI O	AGP T	MEK	ERK	FGF	RAS	TELO M	IGF_ War	JAK_ STAT	HEDG EHO G	NOTCH				
JEA 3206 18	Antiap	Her	PI3 K	MET	MEK	FGF	mTKP T	RAF	TELO M	JAK_ STAT	PDL1	AURK A	ERK	RAS			
LEF 3205 16	Antiap	Her	AN GI O	MET	ERK	FGF	mTKP T	TELO M	IGF_ War	HDAC	NOT CH	AURK A	HEDGE HOG	DNA_ REP			
LEF 3411	Antiap	CDK 4_6	AU RK	ANGI O	FGF	mTKP T	PARP	HDA C	DNA_ REP	NOTC H	Her						

10

20

30

40

11			A															
LEN 3710 15	Antiap	AURKA i	ER K	FGF	mTKP T	TELO M	HED GEH OG	DNA_ REP	NOT CH	MET	RAS	WNT	PARP					
MAC 3812 20	Antiap	MEK	ER K	RAF	IGF_ War	HDA C	NOT CH	PDL1										
MAR 3505 07	Antiap	AURKA	PI3 K	ERK	mTKP T	RAF	PARP	HDA C	JAK_ STAT	DNA_ REP								
REC 5907 07	Antiap	CDK 4_6	CD K 4_ 6	AGP T	PI3K	MEK	ERK	mTKP T	TELO M	PARP	HDA C	DNA_ REP	PDL1	ANGI O				
SAU 4507 10	Antiap	AGPT	ER K	FGF	RAS	TELO M	HDA C	HED GEH OG	NOT CH	PARP								
SER 3008 10	Antiap	ANGIO	ER K	RAF	IGF_ War	MEK	TELO M	NOT CH	PDL1									
VIL3 1030 9	Antiap	AURKA	AN GI O	PI3K	MET	mTKP T	RAS	HED GEH OG	PDL1	CTLA 4	Her	AGPT	FGF	WNT				
BAR 3311 23	Her	AURKA	AN GI O	AGP T	PI3K	Antia p	FGF	mTKP T	RAS	RAF	TELO M	WNT	HDAC	HED GEH OG				
BEM 2911 29	JAK_S TAT	PI3K	ER K	Antia p	FGF	NOT CH	CTLA 4											
BEN 4807 07	PDL1	MEK	RA S	JAK_ STA T														
BEN 4105 29	ANGIO	AGPT	Ant iap	RAS	RAF	IGF_ War	WNT	NOT CH	PDL1	CTLA 4	Her	AURK A	MEK	HDA C				
BIE4 1021 9	Her	CDK 4_6	AU RK A	Antia p	FGF	RAS	JAK_ STAT	HED GEH OG	DNA REP	CTLA 4	ANGI O	MEK	ERK	mTKP T				
CAM 5201 01	Her	CDK 4_6	PI3 K	MET	MEK	TELO M	IGF_ War	HDA C	JAK_ STAT	AURK A	ANGI O	AGPT	ERK	FGF				
CAP 4602 15	AURKA	MET	Ant iap	PAR P	HED GEH OG	AGPT												
CHA 5710 08	Her	MET	ER K	IGF_ War	CTLA 4													
CHA 4707 18	ANGIO	AGPT	ME T	ERK	mTKP T	CTLA 4	CDK 4_6	MEK	FGF	RAF	IGF_ War	DNAR EP	PDL1					
CRE 4204 23	CDK 4_6	ANGIO	AG PT	MET	FGF	mTKP T	TELO M	IGF_ War	WNT	HEDG EHO G	NOT CH	PDL1	CTLA4	Her				
DAM 2004 13	CDK 4_6	ANGIO	AG PT	RAS	RAF	JAK_ STAT	NOT CH	PDL1	CTLA 4	PI3K	mTK PT							
DAV 3204 07	AURKA	ANGIO	Ant iap	FGF	IGF_ War	WNT	HED GEH OG	DNA REP	NOT CH	MET	RAF	PARP	PDL1	CTLA 4				
DUV	ANGIO	AGPT	ER	Antia	mTKP	RAF	IGF_ War	PARP	DNA	NOTC	PDL1	Her	AURKA	FGF				

10

20

30

40

330713			K	p	T		War		REP	H					
EDO300812	PI3K	mTKPT	WNT	PARP	Her	AGPT	MEK	RAS	TELOM	HDAC	NOTCH	CTLA4			
ELA540809	CDK4_6	FGF	RAS	RAF	IGF_War	WNT	HEDGEHOG	HDAC	NOTCH	PDL1					
FER461230	AGPT	HEDGEHOG	ANGIO	PI3K	PI3K	MEK	FGF	mTKPT	WNT	HDAC					
FOR410727	AURKA	PI3K	WNT	JAK_STAT	HEDGEHOG	NOTCH	PDL1	Her	CDK4_6	ERK	mTKPT	RAS	TELOM	PARP	
GAR410813	AURKA	PI3K	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH	PDL1	Her	CDK4_6	ANGIO	AGPT	
GAR450819	Her	PI3K	Antiapopt	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH	PDL1	CTLA4	CDK4_6	AGPT	HDAC	
GL230901	FGF	IGF_War	HDAC	PI3K	MET	MEK	mTKPT	RAS	TELOM	PARP	JAK_STAT	HEDGEHOG	DNAREP	PDL1	
GOM450227	Her	AURKA	AGPT	PI3K	Antiapopt	FGF	TELOM	IGF_War	PARP	HDAC	HEDGEHOG	NOTCH	ANGIO	MET	
HAR331217	Her	AURKA	PI3K	MEK	mTKPT	TELOM	WNT	PARP	HDAC	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH	CDK4_6	ANGIO	
ISA300917	ERK	Antiapopt	RAS	JAK_STAT	HEDGEHOG	ERK	TELOM	PARP	DNA REP						
IVA360731	RAS	JAK_STAT	AGPT	PI3K	MEK	ERK	RAF	PDL1							
KEI431016	ANGIO	AGPT	PI3K	MET	MEK	mTKPT	PDL1	CTLA4	FGF	RAS	NOTCH				
LAN041130	Her	CDK4_6	AURKA	AGPT	MET	MEK	Antiapopt	FGF	mTKPT	RAF	TELOM	IGF_War	PARP	HDAC	
LAN510426	Her	CDK4_6	AURKA	PI3K	MEK	Antiapopt	FGF	RAS	JAK_STAT	HEDGEHOG	DNA REP	PDL1	CTLA4	RAF	
LEJ501115	JAK_STAT	AGPT	ERK	Antiapopt	PDL1										
LEM351012	Her	CDK4_6	AURKA	mTKPT	TELOM	IGF_War	PARP	HDAC	HEDGEHOG	DNA REP	PI3K	ERK			
LER460716	ANGIO	RAS	CTLA4	RAF	JAK_STAT	HEDGEHOG	PDL1								
MAR240911	FGF	MEK	ERK	RAF	TELOM	IGF_War	WNT	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH					
MAR491126	CDK4_6	AURKA	AGPT	ERK	Antiapopt	FGF	mTKPT	WNT	HEDGEHOG	DNA REP	CTLA4	Her	RAS	TELOM	
MAR470322	MEK	IGF_War	PARP	HDAC	JAK_STAT	DNA REP	PDL1	CTLA4	AURKA	ANGIO	ERK	Antiapopt	mTKPT	TELOM	

10

20

30

40

MAT230414	CDK4_6	AURKA	PI3K	Antiap	mTKPT	TELOM	HDA C	JAK_STAT	DNA REP	PDL1	CTLA4				
PAQ470203	CDK4_6	AURKA	PI3K	MEK	Antiap	mTKPT	TELOM	WNT	HDA C	DNA REP	NOTCH	PI3K	PARP		
PER401217	FGF	IGF_war	JAK_STAT	PDL1	ERK	RAF	TELOM	HEDGEHOG							
PIQ340906	ANGIO	TELOM	HDAC	NOTCH	MEK	ERK	mTKPT	IGF_war	HEDGEHOG	PDL1					
RAB330621	CDK4_6	PI3K	Antiap	FGF	RAS	TELOM	IGF_war	WNT	PARP	HDA C	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH	Her	
REJ471005	Her	AURKA	PI3K	ERK	Antiap	FGF	TELOM	PARP	HDA C	JAK_STAT	DNA REP	NOTCH	CTLA4	CDK4_6	
RIT490630	MEK	WNT	PARP	NOTCH	CTLA4	CDK4_6	AURKA	ANGIO	PI3K	ERK	RAS	RAF	TELOM	IGF_war	
SUT470608	ANGIO	AGPT	Antiap	WNT	PARP	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH	MEK	mTKPT	HDA C	PDL1			
TAR290829	ERK	Antiap	FGF	WNT	PARP	HDA C	HEDGEHOG	NOTCH	CDK4_6						
THU220630	AGPT	RAS	IGF_war	PDL1	ANGIO	FGF	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	NOTCH				
TIL420228	Her	ERK	JAK_STAT	PDL1	CTLA4	AGPT	PI3K	MET	MEK	FGF	RAF	IGF_war	PARP	HDAC	
UST500306	CDK4_6	PI3K	Antiap	PARP	HDA C	HEDGEHOG	DNA REP	CTLA4	mTKPT	TELOM	WNT				
VAL271009	FGF	RAF	TELOM	WNT	PARP	JAK_STAT	PDL1	MEK	ERK	Antiapopt	mTKPT	IGF_war	NOTCH		
WIS320823	AURKA	PI3K	MEK	Antiapopt	RAS	TELOM	WNT	PARP	HDA C	JAK_STAT	HEDGEHOG	DNA REP	NOTCH	PDL1	

10

20

30

【 0 1 0 7 】

好ましい実施形態において、最も合理的な組み合わせの決定を可能にする介入点（スコア > 5）の活性化の頻度は以下である。

【表 5】

表 5. 介入点の同時活性化の傾向

CTL A4	PD 1L	mek	mTOR	pi3k	ERK	met	Aurka	cdk4_6	HER	Angio	FGF	PARP	Ras/R AF	IGF	DNAREP	mtor/PI3K	ID	組織
61	63	54	59	55	57	51	55	60	68	56	47	47	88	44	56	83	N°患者	123
50	51	44	48	45	46	41	45	49	55	46	38	38	72	36	46	67	%	100

40

【表 6】

表 6. 同時活性化の傾向を考慮に入れた最も頻度の高い組み合わせの選択。第 1 及び第 2 の薬物数の各々について、患者の数（上の場合）及び%（下の場合）を示す。第 3 の薬物の各々について、1 2 3 人中の患者の数及び%を示す。

第 1 の薬物	NB/%	第 2 の薬物	NB/%	第 3 の薬物	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	PD1L	34	28
				CTLA4	33	27
				CDK4,6	32	26
				AURKA	29	24
				DNA修復	28	23
	72		49	ANGIO	27	22
				MET	27	22
				FGF	26	21
				PARP	24	20
				IGF	23	19
RAS/RAF	88	MET	40	CTLA4	32	26
				mTor/PI3K	27	22
				PD1L	22	18
				ANGIO	20	16
				CDK4,6	21	17
	72		33	AURKA	17	14
				FGF	17	14
				DNA修復	15	12
				IGF	13	11
				PARP	12	10
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	mTor/PI3K	32	26
				CTLA4	27	22
				AURKA	23	19
				MET	21	17
				PD1L	20	16
	72		33	DNA修復	20	16
				ANGIO	17	14
				FGF	17	14
				PARP	17	14
				IGF	12	10
mTor/PI3K	83	RAS/RAF	60	PD1L	34	28
				CTLA4	33	27
				CDK4,6	32	26
				AURKA	29	24
				DNA修復	28	23
	67		49	MET	27	22
				ANGIO	27	22
				FGF	26	21
				PARP	24	20

				IGF	23	19	
CDK4,6	63	RAS/RAF	51	mTor/PI3K	34	28	
				CTLA4	27	22	
				ANGIO	24	20	
				IGF	23	19	
				MET	22	18	
	51		41	AURKA	22	18	
				CDK4,6	20	16	
				PD1L	20	16	
				FGF	19	15	10
				PARP	16	13	
PD1L	63	mTor/PI3K	42	RAS/RAF	34	28	
				CTLA4	25	20	
				D N A 修復	23	19	
				CDK4,6	21	17	
				ANGIO	21	17	
	51		34	AURKA	20	16	
				IGF	19	15	
				FGF	18	15	
				MET	16	13	20
				PARP	15	12	
MEK	54	RAS/RAF	42	CTLA4	29	24	
				PD1L	28	23	
				mTor/PI3K	28	23	
				CDK4,6	19	15	
				ANGIO	19	15	
	44		34	IGF	19	15	
				AURKA	16	13	
				FGF	16	13	
				D N A 修復	15	12	30
				parp	11	9	
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	RAS/RAF	32	26	
				AURKA	32	26	
				D N A 修復	32	26	
				CTLA4	29	24	
				parp	26	21	
	49		39	FGF	23	19	
				MET	22	18	
				PD1L	21	17	
				ANGIO	20	16	
				IGF	15	12	40
MET	51	RAS/RAF	40	CTLA4	32	26	
				mTor/PI3K	27	22	
				PD1L	22	18	
				ANGIO	21	17	
				MEK	19	15	
	41		33	AURKA	17	14	
				FGF	17	14	

				DNA修復	15	12
				IGF	13	11
				PARP	12	10
ANGIO	56	RAS/RAF	41	mTor/PI3K	27	22
				PD1L	24	20
				MET	20	16
				MEK	19	15
				AURKA	19	15
	46		33	IGF	17	14
				CDK4,6	16	13
				FGF	15	12
				DNA修復	14	11
				PARP	7	6

10

【表7】

表7には、最も頻度の高い3つの組み合わせをまとめる。

第1の薬物	NB	第2の薬物	NB	第3の薬物	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	PD1L	34	28
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	CTLA4	33	27
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	CDK4,6	32	26
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	AURKA	29	24
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	DNA修復	28	23
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	ANGIO	27	22
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	MET	27	22
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	FGF	26	21
RAS/RAF	88	MET	40	CTLA4	32	26
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	CTLA4	27	22
CDK4,6	63	RAS/RAF	51	ANGIO	24	20
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	AURKA	32	26
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	DNA修復	32	26
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	CTLA4	29	24
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	PARP	26	21
MEK	54	RAS/RAF	42	CTLA4	29	24
MEK	54	RAS/RAF	42	PD1L	28	23
MEK	54	RAS/RAF	42	mTor/PI3K	28	23

20

30

【表 8】

表 8. 免疫調節因子を含む最も頻度の高い組み合わせをまとめる。

第 1 の薬物	NB	第 2 の薬物	NB	第 3 の薬物	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	PD1L	34	28
RAS/RAF	88	MET	40	PD1L	22	18
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	PD1L	20	16
PD1L	63	mTor/PI3K	42	DNA修復	23	19
PD1L	63	mTor/PI3K	42	CDK4,6	21	17
PD1L	63	mTor/PI3K	42	ANGIO	21	17
PD1L	63	mTor/PI3K	42	AURKA	20	16
PD1L	63	mTor/PI3K	42	IGF	19	15
PD1L	63	mTor/PI3K	42	FGF	18	15
PD1L	63	mTor/PI3K	42	MET	16	13
ANGIO	56	RAS/RAF	41	PD1L	24	20

10

第 1 の薬物	NB	第 2 の薬物	NB	第 3 の薬物	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	CTLA4	33	27
RAS/RAF	88	MET	40	CTLA4	32	26
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	CTLA4	27	22
CDK4,6	63	RAS/RAF	51	CTLA4	27	22
PD1L	63	mTor/PI3K	42	CTLA4	25	20
MEK	54	RAS/RAF	42	CTLA4	29	24
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	CTLA4	29	24
MET	51	RAS/RAF	40	CTLA4	32	26

20

【表 9】

表 9：遺伝子の詳細なリスト。

経路	記号	遺伝子 ID	名称	参照配列
HER	EGF	1950	表皮成長因子	NM_001963
	TGFA	7039	形質転換成長因子、 α	NM_003236
	AREG	374	アンフィレグリン	NM_001657
	EREG	2069	エプレグリン	NM_001432
	HBEGF	1839	ヘパリン結合 E G F 様成長因子	NM_001945
	BTC	685	ベタセルリン	NM_001729
	NRG1	3084	ニューレグリン 1	AF176921; NM_004495
	NRG2	9542	ニューレギュリン 2	ENST00000544729; NM_013982
	NRG4	145957	ニューレグリン 4	NM_138573
	EGFR	1956	表皮成長因子受容体	NM_201283; NM_201282; NM_005228
	ERBB2	2064	v-e-r-b-2 鳥類赤芽球性白血病ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ 2	NM_001005862; AB025286
	ERBB3	2065	v-e-r-b-2 鳥類赤芽球性白血病ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ 3	NM_001982; NM_001005915
	ERBB4	2066	v-e-r-b-2 鳥類赤芽球性白血病ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ 4	NM_005235
CDK4,6	CDK4	1019	サイクリン依存性キナーゼ 4	NM_000075
	CDK6	1021	サイクリン依存性キナーゼ 6	NM_001259
	CCND1	595	サイクリン D 1	NM_053056
	CCND2	894	サイクリン D 2	NM_001759
	CCND3	896	サイクリン D 3	NM_001760
	CDKN2A,	1029	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 A	NM_058197; NM_000077
	CDKN2B	1030	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 B	NM_004936
	CCNE1	898	サイクリン E 1	NM_001238
	CCNE2	9134	サイクリン E 2	NM_057749
PLK/ AURK/ キネシン	RB1	5925	網膜芽細胞腫 1	NM_000321
	PLK1	5347	ポロ様キナーゼ 1	NM_005030
	AURKA	6790	オーロラキナーゼ A	NM_198433
	BORA	79866	ボラ、オーロラキナーゼ A 活性化剤	NM_024808
	ILK	3611	インテグリン結合キナーゼ	NM_001014795
	KIF11	3832	k キネシンファミリーメンバー 1 1	NM_004523

10

20

30

40

血管新生	VEGFA	7422	血管内皮成長因子A	NM_001025370; NM_001025366	10
	VEGFB	7423	血管内皮成長因子B	NM_003377	
	VEGFC	7424	血管内皮成長因子C	NM_005429	
	VEGFD	2277	c - f o s 誘導成長因子 (血管内皮成長因子D)	NM_004469	
	FLT1	2321	f m s 関連チロシンキナーゼ 1	NM_001160031; NM_002019	
	KDR	3791	キナーゼ挿入ドメイン受容体 (I I I 型受容体チロシンキナーゼ)	NM_002253	
	FLT4	2324	f m s 関連チロシンキナーゼ 4	ENST00000376868; NM_002020	
	PDGFA	5154	血小板由来成長因子 α ポリペプチド	NM_002607; NM_033023	
	PDGFB	5155	血小板由来成長因子 β ポリペプチド	NM_002608	
	PDGFRA	5156	血小板由来成長因子受容体、 α ポリペプチド	NM_006206	
	PDGFRB	5159	血小板由来成長因子受容体、 β ポリペプチド	NM_002609	
	Kit	3815	v - k i t H a r d y - Z u c k e r m a n 4 ネコ肉腫ウイルス性腫瘍遺伝子ホモログ	NM_000222; NM_001093772	
アンジオポエチン	THBS1	7057	トロンボスポンジン 1	NM_003246	20
	TGFB1	7040	形質転換成長因子、 β 1	NM_000660	
	ANGPT1	284	アンジオポエチン 1	NM_001146	
	ANGPT2	285	アンジオポエチン 2	NM_001147	
	ANGPTL1	9068	アンジオポエチン様 1	NM_004673	
	ANGPT4	51378	アンジオポエチン 4	NM_015985	
	TIE1	7075	免疫グロブリン様ドメイン及びE G F 様ドメインを有するチロシンキナーゼ 1	NM_005424	
	TEK	7010	T E K チロシンキナーゼ、内皮	NM_000459	
免疫調節因子	CD274 or PDL1	29126	C D 2 7 4 分子 プログラム細胞死リガンド 1	NM_014143	30
	PDCD1LG2	80380	プログラム細胞死 1 リガンド 2	NM_025239	
	PDCD1	5133	プログラム細胞死 1	NM_005018	
	CTLA4	1493	細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質 4	NM_005214	
	LAG3	3902	リンパ球活性化遺伝子 3	NM_002286	
PI3K	PIK3CA	5290	ホスファチジルイノシトール 4, 5 - ビスホスフェート 3 - キナーゼ、触媒サブユニット α	NM_006218	40
	PIK3CB	5291	ホスファチジルイノシトール 4, 5 - ビスリン酸 3 - キナーゼ、触媒サブユニット β	NM_006219	
	PIK3CD	5293	ホスファチジルイノシトール 4, 5 - ビスホスフェート 3 - キナーゼ、触媒性触媒サブユニット δ	NM_005026	
	PIK3CG	5294	ホスファチジルイノシトール 4, 5 - ビスホスフェート 3 - キナーゼ、触媒サブユニット γ	NM_002649	

	PIK3C2B	5287	ホスファチジルイノシトール 4, 5-ビスホスフェート 3-キナーゼ、触媒サブユニットタイプ 2 β	NM_002646; ENST00000367184	
	PRKCB	5579	プロテインキナーゼ C、 β	NM_002738	
	PRKCA	5578	プロテインキナーゼ C、 α	NM_002737	
	PIK3R1	5295	ホスホイノシチド 3-キナーゼ、調節サブユニット 1 (α)	NM_181523	
	PIK3R2	5296	ホスホイノシチド 3-キナーゼ、調節サブユニット 2 (β)	NM_005027	
	PIK3R3	8503	ホスホイノシチド 3-キナーゼ、調節サブユニット 3 (γ)	NM_003629	10
MET	HGF	3082	肝細胞成長因子 (ヘパポエチン A ; 散乱因子)	NM_001010934; NM_001010931	
	MET	4233	met プロトオンコジーン	NM_000245	
	AXL	558	AXL 受容体チロシンキナーゼ	NM_021913	
	MST1R	4486	マクロファージ刺激 1 受容体 (c-met 関連チロシンキナーゼ)	NM_002447	
MEK	MAP2K1	5604	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 1、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ	NM_002755	
	MAP2K2	5605	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 2	NM_030662	20
	MAP2K3	5606	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 3	NM_145109; ENST00000534743	
	MAP2K4	6416	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 4	NM_003010	
	MAP3K1	4214	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ 1	NM_005921	
	MAP3K2	10746	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ 2	NM_006609	
	MAP3K3	4215	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ 3	NM_203351	30
	MAP3K4	4216	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ 4	NM_005922; NM_006724	
ERK	MAPK3	5595	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 3	NM_002746	
	MAPK1	5594	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1	NM_138957	
	KSR1	8844	ras1 のキナーゼサプレッサー	NM_014238	
	MAPK11	5600	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1 1	NM_002751	
アポトーシス 抗	BCL2	596	B細胞 CLL / リンパ腫 2	NM_000633; NM_000657	
	BCL2L1	598	BCL2 様 1	NM_138578	40
	BIRC5	332	バキュロウイルス IAP リピート含有 5	NM_001012271	
	XIAP	331	アポトーシスの X 連鎖阻害剤	NM_001167	
	BAK1	578	BCL2 アンタゴニスト / キラー 1	NM_001188	
FGF	FGF1	2246	線維芽細胞成長因子 1 (酸性)	NM_000800; NR_026696	
	FGF2	2247	線維芽細胞成長因子 2 (塩基性)	NM_002006	

	FGF3	2248	線維芽細胞成長因子 3	NM_005247	
	FGF4	2249	線維芽細胞成長因子 4	NM_002007	
	FGF5	2250	線維芽細胞成長因子 5	NM_004464; NM_033143	
	FGF6	2251	線維芽細胞成長因子 6	NM_020996	
	FGF7	2252	線維芽細胞成長因子 7	NM_002009	
	FGF8	2253	線維芽細胞成長因子 8 (アンドロゲン誘導性)	NM_033163	
	FGF9	2254	線維芽細胞成長因子 9	NM_002010	
	FGF10	2255	線維芽細胞成長因子 10	NM_004465	10
	FGF11	2256	線維芽細胞成長因子 11	NM_004112	
	FGF12	2257	線維芽細胞成長因子 12	NM_004113	
	FGF13	2258	線維芽細胞成長因子 13	NM_004114	
	FGF14	2259	線維芽細胞成長因子 14	NM_175929	
	FGFR1	2260	線維芽細胞成長因子受容体 1	ENST00000496296; NM_023110; NM_001174066	
	FGFR2	2263	線維芽細胞成長因子受容体 2	ENST00000359354; NM_022970	
	FGFR3	2261	線維芽細胞成長因子受容体 3	NM_000142	
	FGFR4	2264	線維芽細胞成長因子受容体 4	NM_213647	20
mTOR -AKT- PTEN-	mTor	2475	ラパマイシンの機械的標的 (セリン/スレオニンキナーゼ)	NM_004958	
	AKT1	207	v - a k t マウス胸腺腫ウイルス性腫瘍遺伝子ホモログ 1	NM_005163	
	AKT2	208	v - a k t マウス胸腺腫ウイルス性腫瘍遺伝子ホモログ 2	NM_001626	
	PTEN	5728	ホスファターゼ及びテンシンホモログ	NM_000314	
調節因子 MTKPT	TSC1	7248	結節性硬化症 1	NM_000368; ENST00000403810	
	TSC2	7249	結節性硬化症 2	NM_000548; NM_001077183	30
	STK11	6794	セリン/スレオニンキナーゼ 11	NM_000455	
	PIM1	5292	p i m - 1 癌遺伝子	NM_002648	
	PIM2	11040	p i m - 2 癌遺伝子	NM_006875	
	PIM3	415116	p i m - 3 癌遺伝子	NM_001001852	
RAS	KRAS	3845	キルステン・ラット肉腫ウイルス性腫瘍遺伝子ホモログ	NM_033360; NM_004985	
	NRAS	4893	神経芽細胞腫 R A S ウイルス (v - r a s) 癌遺伝子同族体	NM_002524	
	HRAS	3265	ハーベイ肉腫ウイルス肉腫遺伝子ホモログ	NM_005343	
RAF	RAF1	5894	v - r a f - 1 マウス白血病ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ 1	NM_002880	40
	BRAF	673	v - r a f マウス肉腫ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ B	NM_004333	
テロメ ラーゼ	TERT	7015	テロメラーゼ逆転写酵素	NM_198253	
	TERC	7012	テロメラーゼ RNA 成分	NR_001566	
	TEP1	7011	テロメラーゼ関連タンパク質 1	NM_007110	

	HSP90AA1	3320	熱ショックタンパク質90kDa α 、クラスAメンバー1	NM_001017963; NM_005348	
	DKC1	1736	角質硬化症1、ジスケリン	NM_001363	
	PTGES3	10728	プロスタグランジンEシンターゼ3	NM_006601	
IGF&ドーパミン	IGF1	3479	インスリン様成長因子1 (ソマトメジンC)	NM_000618	
	IGF2	3481	インスリン様成長因子2 (ソマトメジンA)	NM_000612	
	IGF1R	3480	インスリン様成長因子1受容体	NM_000875	
	IGF2R	3482	インスリン様成長因子2受容体	NM_000876	
	INSR	3643	インスリン受容体	NM_000208	
	IRS1	3667	インスリン受容体基質1	NM_005544	10
	PKM	5315	ピルビン酸キナーゼ、筋肉	NM_001206796.1	
WNT	CDH1	999	カドヘリン1、1型、E-カドヘリン(上皮)	NM_004360	
	CTNNA1	1495	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 α 1、102kDa	NM_001903	
	CTNNB1	1499	カテニン(カドヘリン関連タンパク質)、 β 1、88kDa	NM_001904; NM_001098210	
	WNT1	7471	ウイングレス型MMTV統合サイトファミリー、メンバー1	NM_005430	
	FZD1	8321	f r i z z l e dクラス受容体1	NM_003505	20
	WNT5A	7474	ウイングレス型MMTV統合サイトファミリー、メンバー5A	NM_003392	
	WNT5B	81029	ウイングレス型MMTV統合サイトファミリー、メンバー5B	NM_030775	
	FZD5	7855	f r i z z l e dクラス受容体5	NM_003468	
	WIF1	11197	WNT阻害因子1	NM_007191	
	DKK1	22943	ディックコップWNTシグナル伝達経路阻害剤1	NM_012242	
PARP	PARP1	142	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ1	NM_001618; ENST00000366790	30
	BRCA1	672	乳癌1(早期発症)	NM_007300	
	XRCC1	7515	チャイニーズハムスター細胞においてX線修復補完欠陥修復1	NM_006297	
	RAD54L	8438	RAD54様(Sセレビスエ)	NM_003579	
	RAD54B	25788	RAD54ホモログB(Sセレビスエ)	NM_012415; NM_001205262	
	ATM	472	毛細血管拡張性運動失調症変異	NM_000051; ENST00000389511	
	ATR	545	毛細血管拡張性運動失調症及びRad3関連	NM_001184	
	CHEK1	1111	チェックポイントキナーゼ1	NM_001114121	
	CHEK2	11200	チェックポイントキナーゼ2	NM_145862; NM_001005735	40
HDAC	WEE1	7465	WEE1 G2チェックポイントキナーゼ	NM_003390	
	HDAC1	3065	ヒストンデアセチラーゼ1	NM_004964	
	HDAC2	3066	ヒストンデアセチラーゼ2	NM_001527	
	HDAC3	8841	ヒストンデアセチラーゼ3	NM_003883	
	HDAC4	9759	ヒストンデアセチラーゼ4	NM_006037	
	HDAC5	10014	ヒストンデアセチラーゼ5	NM_001015053	

JAK-STAT	JAK1	3716	ヤヌスキナーゼ 1	NM_002227	
	JAK2	3717	ヤヌスキナーゼ 2	NM_004972	
	STAT1	6772	シグナルトランスデューサ及び転写活性化因子 1, 91 kDa	NM_139266	
	STAT2	6773	シグナルトランスデューサ及び転写活性化因子 2, 113 kDa	NM_005419	
	STAT3	6774	シグナルトランスデューサ及び転写活性化因子 3 (急性期応答因子)	NM_213662	
	SOCS1	8651	サイトカインシグナル伝達の抑制因子 1	NM_003745	
HEDGEHOG	SHH	6469	ソニックヘッジホッグ	NM_000193	10
	PTCH1	5727	パッチ 1	NM_001083602; ENST00000375290	
	SMO	6608	平滑化 F r i z z l e d クラス受容体	NM_005631	
	STK36	27148	セリン/スレオニンキナーゼ 36	NM_015690	
	PRKACA	5566	プロテインキナーゼ、cAMP 依存性、触媒性、 α	NM_002730	
	SUFU	51684	融合ホモログ (ショウジョウバエ) のサブレッサー	NM_016169; NM_001178133	
DNA修復	GLI1	2735	GLIファミリージンクフィンガー 1	NM_005269	20
	ERCC1	2067	切除修復交差相補群 1	NM_202001	
	RAD52	5893	RAD52ホモログ (Sセレビスエ)	NM_134424; ENST00000545967	
	XRCC4	7518	チャイニーズハムスター細胞における欠陥修復を補完するX線修復 4	NM_022550	
	RAD51	5888	RAD51リコンビナーゼ	NM_002875	
	BRCA1	672	乳癌 1、早期発症	NM_007300	
	NEDD8	4738	発現された神経前駆細胞、発達的にダウンレギュレートされた細胞 8	NM_006156	
ノッチ	NAE1	8883	NEDD8活性化酵素 E1サブユニット 1	NM_001018159	30
	NOTCH1	4851	ノッチ 1	NM_017617	
	Adam17	6868	ADAMメタロペプチダーゼドメイン 17	NM_003183	
	PSEN1	5663	プレセニン 1	NM_000021; ENST00000394157	
	NCSTN	23385	ニカストリン	NM_015331	
	JAG1	182	Jagged 1	NM_000214	
	SRRT	51593	鋸歯状RNAエフェクター分子ホモログ (シロイヌナズナ)	NM_001128853; NM_015908; NM_001128854	
その他	APH1A	51107	APH1A γ セクレターゼサブユニット	NM_016022; NM_001077628	40
	ROS1	6098	c-r o s 癌遺伝子 1、受容体チロシンキナーゼ	ENST00000403284; NM_002944	
	ALK	238	未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ	NM_004304	
	RET	5979	r e t プロトオンコジーン	NM_020630; NM_020975	
	UBA1	7317	ユビキチン様修飾酵素活性化酵素 1	NM_003334	

【表 1 0】

表 1 0 : 遺伝子変異のリスト

BRAF

ヌクレオチド	タンパク質	
c.1799 T>W	p.Val600Glu	V600E
c.1798 G>R c.1799 T>W	p.Val600Lys	V600K
c.1799 T>W c.1800G>R	p.Val600Glu	V600E
c.1780 G>R	p.Asp594Asn	D594N

10

EGFR

ヌクレオチド	タンパク質		EGFR阻害剤に対する効果
c.2156G>C	p.Gly719Ala	G719A	感受性
c.2155 G>K	p.Gly719Cys	G719C	感受性
c.2117 T>Y	p.Ile706Thr	I706T	感受性
c.2125 G>R	p.Glu709Lys	E709K	感受性
c.2126 A>M	p.Glu709Ala	E709A	感受性
c.2174 C>Y	p.Thr725Met	T725M	感受性
c.2165C>M	p.Ala722Glu	A722E	感受性
c.2235_2249 del	p.Glu746_Ala750del	欠失 E 7 4 6 - A 7 5 0	感受性
c.2236_2250 del	p.Glu746_Ala750del	欠失 E 7 4 6 - A 7 5 0	感受性
c.2240_2254del	p.Leu747_Thr751del	欠失 L 7 4 7 - T 7 5 1	感受性
c.2240_2257 del	p.Leu747_Pro753delinsSer	欠失 L 7 4 7 - P 7 5 3 挿入 S	感受性
c.2237_2251del	p.Glu746_Thr751delinsAla	欠失 E 7 4 6 - T 7 5 1 挿入 A	感受性
c.2239_2248delinsC	p.Leu747_Ala750delinsPro	欠失 L 7 4 7 - A 7 5 0 挿入 P	感受性
c.2239_2251delinsC	p.Leu747_Thr751delinsPro	欠失 L 7 4 7 - T 7 5 1 挿入 P	感受性
c.2237_2255 delinsT	p.Glu746_Ser752delinsVal	欠失 E 7 4 6 - S 7 5 2 挿入 V	感受性
c.2214_2231dup	p.Ile740_Lys745dup	重複 I 7 4 0 - K 7 4 5	感受性
c.2254_2277 del	p.Ser752_Ile759del	欠失 S 7 5 2 -	感受性

20

30

40

		I 7 5 9	
c.2219_2236dup	p.Lys745_Glu746insValProValAlalleLys	K 7 4 5 - E 7 4 6 挿入 V P V A I K	感受性
c.2277 C>S	p.Ile759Met	I 7 5 9M	感受性
c.2239_2256delinsCAA	p.Leu747_Ser752delinsGln	欠失 L 7 4 7 - S 7 5 2 挿入 Q	感受性
c.2369C>Y	p.Thr790Met	T 7 9 0M	耐性
c.2317_2318insACC	p.His773dup	重複 H 7 7 3	耐性
c.2317_2318ins12	p.Pro772_His773insLeuGlyAsnPro	P 7 7 2 - H 7 7 3 挿入 L G N P	耐性
c.2315_2326dup	p.Pro772_Cys775dup	重複 P 7 7 2 - C 7 7 5	耐性
c.2300_2308 dup	p.Ala767_Val769dup	重複 A 7 6 7 - V 7 6 9	耐性
c.2303_2311 dup	p.Ser768_Asp770dup	重複 S 7 6 8 - D 7 7 0	耐性
c.2303_2311dup	p.Ser768_Asp770dup	重複 S 7 6 8 - D 7 7 0	耐性
c.2335G>T	p.Gly779Cys	G779C	耐性
c.2573 T>K	p.Leu858Arg	L858R	感受性
c.2582 T>W	p.Leu861Gln	L861Q	感受性

10

20

KRAS-NRAS

ヌクレオチド	タンパク質	
c.34 G>K	p.Gly12Cys	G12C
c.35 G>R	p.Gly12Asp	G12D
c.35 G>K	p.Gly12Val	G12V
c.35 G>S	p.Gly12Ala	G12A
c.34 G>R	p.Gly12Ser	G12S
c.34 G>S	p.Gly12Arg	G12R
c.38 G>R	p.Gly13Asp	G13D
c.37 G>K	p.Gly13Cys	G13C
c.182 A>W	p.Gln61Leu	Q61L
c.182 A>R	p.Gln61Arg	Q61R
c.183 A>M	p.Gln61His	Q61H
c.176 C>S	p.Ala59Gly	A59G
c.175 G>R	p.Ala59Thr	A59T
c.176 C>M	p.Ala59Glu	A59E

30

40

ERBB2

ヌクレオチド	タンパク質	
c.2313_2324dup	p.Tyr772_Ala775dup	重複 Y 7 7 2 - A 7 7 5
c.2318_2319insGATGGCATACTG	p.Tyr772_Ala775dup	重複 Y 7 7 2 - A 7 7 5
c.2326_2327insTGT	p.Gly776delinsValCys	欠失 G 7 7 6

		挿入VC
c.2331_2339dup	p.Gly778_Pro780dup	重複G 7 7 8 - P 7 8 0

PIK3CA

ヌクレオチド	タンパク質	
c.1624 G>R	p.Glu542Lys	E542K
c.1633G>R	p.Glu545Lys	E545K
c.3140A>R	p.His1047Arg	H1047R
c.3140A>W	p.His1047Leu	H1047L
c.2959 G>R	p.Ala987Thr	A987T
c.3052G>A	p.Asp1018Asn	D1018N
c.3080 C>Y	p.Ala1027Val	A1027V
c.3131A>R	p.Asn1044Ser	N1044S

10

【表 1 1】

表 1 1 : m i R N A の リ ス ト

経路	記号	遺伝子 ID	miRNAs
HER	EGF	1950	hsa-miR-4673; hsa-miR-485-5p; hsa-miR-647; hsa-miR-4742-5p; hsa-miR-4797-5p
	TGFA	7039	hsa-miR-3147; hsa-miR-1178; hsa-miR-626; hsa-miR-148a; hsa-miR-1182
	AREG	374	hsa-miR-517a; hsa-miR-34c-5p; hsa-miR-4724-3p; hsa-miR-556-5p; hsa-miR-517b
	EREG	2069	hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-4645-5p; hsa-miR-130a; hsa-miR-3661; hsa-miR-192
	HBEGF	1839	hsa-miR-4736; hsa-miR-1207-5p; hsa-miR-4710; hsa-miR-3160-5p; hsa-miR-1271
	BTC	685	hsa-miR-4715-3p; hsa-miR-1200; hsa-miR-4661-5p; hsa-miR-934; hsa-miR-488
	NRG1	3084	hsa-miR-4632; hsa-miR-1203; hsa-miR-552; hsa-miR-4736; hsa-miR-183
	NRG2	9542	hsa-miR-3196; hsa-miR-3934; hsa-miR-4746-5p; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4665-5p
	NRG4	145957	hsa-miR-608; hsa-miR-1301; hsa-miR-4704-3p; hsa-miR-516b; hsa-miR-3681;
	EGFR	1956	hsa-miR-4417; hsa-miR-608; hsa-miR-885-3p; hsa-miR-4474-3p; hsa-miR-7;
	ERBB2	2064	hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4650-5p; hsa-miR-1972; hsa-miR-4533; hsa-miR-1296;
	ERBB3	2065	hsa-miR-3199; hsa-miR-4505; hsa-miR-1287; hsa-miR-3153; hsa-miR-4290;
	ERBB4	2066	hsa-miR-4469; hsa-miR-193a-3p; hsa-miR-642a; hsa-miR-3907; hsa-miR-3187-3p;
CDK4,6	CDK4	1019	hsa-miR-4747-5p; hsa-miR-198; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-765; hsa-miR-4280;
	CDK6	1021	hsa-miR-3680; hsa-miR-3158-3p; hsa-miR-621; hsa-miR-644; hsa-miR-4252;
	CCND1	595	hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-3170; hsa-miR-1193; hsa-miR-4740-3p; hsa-miR-4632;
	CCND2	894	hsa-miR-1468; hsa-miR-103b; hsa-miR-1205; hsa-miR-3065-3p; hsa-miR-4718;
	CCND3	896	hsa-miR-4701-5p; hsa-miR-4739; hsa-miR-138; hsa-miR-4749-5p; hsa-miR-3154;
	CDKN2A,	1029	hsa-miR-663b; hsa-miR-675; hsa-miR-663; hsa-miR-1291; hsa-miR-621;
	CDKN2B	1030	hsa-miR-4308; hsa-miR-718; hsa-miR-1914; hsa-miR-451; hsa-miR-346;
	CCNE1	898	hsa-miR-16; hsa-miR-874; hsa-miR-146b-3p; hsa-miR-4524; hsa-miR-3190;

20

30

40

	CCNE2	9134	hsa-miR-449a; hsa-miR-370; hsa-miR-4460; hsa-miR-30b; hsa-miR-485-5p;	
	RB1	5925	hsa-miR-4703-5p; hsa-miR-4801; hsa-miR-4432; hsa-miR-7; hsa-miR-525-5p;	
PLK / AURK / Kinesins	PLK1	5347	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4660; hsa-miR-3665; hsa-miR-3166; hsa-miR-4778-5p;	
	AURKA	6790	hsa-miR-3941; hsa-miR-4655-5p; hsa-miR-4756-5p; hsa-miR-3616-3p; hsa-miR-4757-5p;	
	BORA	79866	hsa-miR-532-3p; hsa-miR-3162-3p; hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-4758-3p; hsa-miR-3189-5p;	
	ILK	3611	hsa-miR-1908; hsa-miR-4505; hsa-miR-744; hsa-miR-4425; hsa-miR-3150a-3p;	
	KIF11	3832		
血管新生	VEGFA	7422	hsa-miR-3668; hsa-miR-939; hsa-miR-29a; hsa-miR-339-5p; hsa-miR-16;	10
	VEGFB	7423	hsa-miR-2467-3p; hsa-miR-4649-3p; hsa-miR-4687-3p; hsa-miR-193a-5p; hsa-miR-1275;	
	VEGFC	7424	hsa-miR-711; hsa-miR-3688-5p; hsa-miR-4687-3p; hsa-miR-128; hsa-miR-4318;	
	VEGFD	2277	hsa-miR-320e; hsa-miR-135a; hsa-miR-7; hsa-miR-1184; hsa-miR-513b;	
	FLT1	2321	hsa-miR-148a; hsa-miR-5095; hsa-miR-335; hsa-miR-615-3p; hsa-miR-149;	
	KDR	3791	hsa-miR-4435; hsa-miR-665; hsa-miR-370; hsa-miR-136; hsa-miR-138;	
	FLT4	2324	hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-2861; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-2467-3p; hsa-miR-4783-5p;	
	PDGFA	5154	hsa-miR-4690-5p; hsa-miR-3917; hsa-miR-4706; hsa-miR-4768-5p; hsa-miR-412;	
	PDGFB	5155	hsa-miR-3202; hsa-miR-1909; hsa-miR-3689d; hsa-miR-4271; hsa-miR-625;	
	PDGFRA	5156	hsa-miR-3691-3p; hsa-miR-4471; hsa-miR-34a; hsa-miR-663b; hsa-miR-3117-3p;	20
	PDGFRB	5159	hsa-miR-1915; hsa-miR-4292; hsa-miR-4731-5p; hsa-miR-637; hsa-miR-486-3p;	
	Kit	3815	hsa-miR-4254; hsa-miR-671-5p; hsa-miR-1193; hsa-miR-222; hsa-miR-4485;	
	アングリオポエチン	THBS1	7057	hsa-miR-3074-5p; hsa-miR-4786-3p; hsa-miR-3177-5p; hsa-miR-634; hsa-miR-4443;
TGFB1		7040	hsa-miR-3196; hsa-miR-663; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-3943; hsa-miR-3183;	
ANGPT1		284	hsa-miR-153; hsa-miR-4643; hsa-miR-4755-5p; hsa-miR-4789-3p; hsa-miR-3682-3p;	
ANGPT2		285	hsa-miR-135a; hsa-miR-1182; hsa-miR-513c; hsa-miR-597; hsa-miR-4251;	
ANGPTL1		9068	hsa-miR-3688-5p; hsa-miR-586; hsa-miR-4480; hsa-miR-544; hsa-miR-194;	
ANGPT4		51378	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4690-3p; hsa-miR-422a; hsa-miR-431; hsa-miR-665;	
TIE1		7075	hsa-miR-3151; hsa-miR-4447; hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-486-3p; hsa-miR-4287;	
TEK	7010	hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-300; hsa-miR-4690-3p; hsa-miR-150; hsa-miR-148a;	30	
免疫調節因子	CD274 or PDL1	29126	hsa-miR-4443; hsa-miR-3117-3p; hsa-miR-138; hsa-miR-339-5p; hsa-miR-1273;	
	PDCD1LG2	80380	hsa-miR-20a; hsa-miR-548an; hsa-miR-4661-5p; hsa-miR-3133; hsa-miR-3910;	
	PDCD1	5133	hsa-miR-4290; hsa-miR-1291; hsa-miR-4763-5p; hsa-miR-2861; hsa-miR-661;	
	CTLA4	1493	hsa-miR-324-5p; hsa-miR-502-5p; hsa-miR-4254; hsa-miR-3121-5p; hsa-miR-1587;	
	LAG3	3902	hsa-miR-4515; hsa-miR-1269; hsa-miR-4529-3p; hsa-miR-4270; hsa-miR-628-5p;	
PI3K	PIK3CA	5290	hsa-miR-4450; hsa-miR-4529-3p; hsa-miR-302d; hsa-miR-3910; hsa-miR-490-5p;	
	PIK3CB	5291		
	PIK3CD	5293	hsa-miR-4537; hsa-miR-2355-5p; hsa-miR-523; hsa-miR-7; hsa-miR-484;	
	PIK3CG	5294	hsa-miR-370; hsa-miR-3135b; hsa-miR-1976; hsa-miR-1276; hsa-miR-3672;	
	PIK3C2B	5287	hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4740-3p; hsa-miR-3612; hsa-miR-4314;	40
	PRKCB	5579	hsa-miR-4691-5p; hsa-miR-448; hsa-miR-7; hsa-miR-668; hsa-miR-27a;	
	PRKCA	5578	hsa-miR-4757-5p; hsa-miR-4685-5p; hsa-miR-4706; hsa-miR-1275; hsa-miR-4525;	
	PIK3R1	5295	hsa-miR-4789-3p; hsa-miR-4789-5p; hsa-miR-4646-3p; hsa-miR-1184; hsa-miR-4660;	
	PIK3R2	5296	hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-3180; hsa-miR-4447; hsa-miR-3960; hsa-miR-3151;	
PIK3R3	8503	hsa-miR-4725-3p; hsa-miR-4435; hsa-miR-4715-5p; hsa-miR-2115; hsa-miR-4313;		

MET	HGF	3082	hsa-miR-4520a-3p; hsa-miR-764; hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-1288; hsa-miR-4710;	
	MET	4233	hsa-miR-3074-5p; hsa-miR-2682; hsa-miR-34c-5p; hsa-miR-182; hsa-miR-1269b;	
	AXL	558	hsa-miR-3142; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-924; hsa-miR-3689c; hsa-miR-432;	
	MST1R	4486	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-218; hsa-miR-1286; hsa-miR-3126-5p; hsa-miR-4284;	
MEK	MAP2K1	5604	hsa-miR-4323; hsa-miR-4423-3p; hsa-miR-758; hsa-miR-34a; hsa-miR-15b;	10
	MAP2K2	5605	hsa-miR-1181; hsa-miR-1207-3p; hsa-miR-744; hsa-miR-663; hsa-miR-4786-5p;	
	MAP2K3	5606	hsa-miR-4313; hsa-miR-3151; hsa-miR-4283; hsa-miR-4540; hsa-miR-4270;	
	MAP2K4	6416	hsa-miR-4663; hsa-miR-25; hsa-miR-3065-3p; hsa-miR-4649-5p; hsa-miR-627;	
	MAP3K1	4214	hsa-miR-4286; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-4703-3p; hsa-miR-544; hsa-miR-887;	
	MAP3K2	10746	hsa-miR-519d; hsa-miR-651; hsa-miR-587; hsa-miR-34c-3p; hsa-miR-2909;	
	MAP3K3	4215	hsa-miR-661; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-544b; hsa-miR-3922-3p; hsa-miR-4505;	
MAP3K4	4216	hsa-miR-1204; hsa-miR-3129-5p; hsa-miR-5047; hsa-miR-3691-3p; hsa-miR-3064-3p;		
ERK	MAPK3	5595	hsa-miR-4270; hsa-miR-486-3p; hsa-miR-483-5p; hsa-miR-608; hsa-miR-1291;	
	MAPK1	5594	hsa-miR-4667-5p; hsa-miR-4459; hsa-miR-4271; hsa-miR-4799-5p; hsa-miR-2110;	
	KSR1	8844	hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4440; hsa-miR-4291; hsa-miR-4660; hsa-miR-876-3p;	
	MAPK11	5600	hsa-miR-4640-3p; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4292; hsa-miR-4532; hsa-miR-4685-5p;	
アポトーシス拮抗	BCL2	596	hsa-miR-448; hsa-miR-4691-3p; hsa-miR-3199; hsa-miR-3943; hsa-miR-342-3p;	20
	BCL2L1	598	hsa-miR-4447; hsa-miR-608; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4649-3p; hsa-miR-4700-5p;	
	BIRC5	332	hsa-miR-542-3p; hsa-miR-3940-3p; hsa-miR-4660; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-1273;	
	XIAP	331	hsa-miR-377; hsa-miR-3150a-3p; hsa-miR-3175; hsa-miR-5095; hsa-miR-3664-5p;	
	BAK1	578	hsa-miR-4419a; hsa-miR-125b; hsa-miR-4667-5p; hsa-miR-1909; hsa-miR-4739;	
FGF	FGF1	2246	hsa-miR-4297; hsa-miR-3155; hsa-miR-1909; hsa-miR-566; hsa-miR-2355-5p;	30
	FGF2	2247	hsa-miR-195; hsa-miR-4524; hsa-miR-503; hsa-miR-646; hsa-miR-3607-5p;	
	FGF3	2248	hsa-miR-3173-5p; hsa-miR-4487; hsa-miR-760; hsa-miR-4722-3p; hsa-miR-4758-3p;	
	FGF4	2249	hsa-miR-4671-5p; hsa-miR-3679-3p; hsa-miR-4290; hsa-miR-361-3p; hsa-miR-767-5p;	
	FGF5	2250	hsa-miR-4435; hsa-miR-4655-5p; hsa-miR-4288; hsa-miR-4463; hsa-miR-4704-3p;	
	FGF6	2251	hsa-miR-4677-3p; hsa-miR-548q; hsa-miR-138; hsa-miR-639; hsa-miR-1322;	
	FGF7	2252	hsa-miR-4762-5p; hsa-miR-486-5p; hsa-miR-195; hsa-miR-3920; hsa-miR-1253;	
	FGF8	2253	hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-545; hsa-miR-491-5p; hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4720-5p;	
	FGF9	2254	hsa-miR-1273c; hsa-miR-140-5p; hsa-miR-423-3p; hsa-miR-3157-5p; hsa-miR-3683;	
	FGF10	2255		
	FGF11	2256	hsa-miR-4667-3p; hsa-miR-4469; hsa-miR-3192; hsa-miR-3661; hsa-miR-3649;	
	FGF12	2257	hsa-miR-4747-5p; hsa-miR-3202; hsa-miR-4533; hsa-miR-4633-3p; hsa-miR-197;	
	FGF13	2258	hsa-miR-1262; hsa-miR-3675-5p; hsa-miR-1185; hsa-miR-512-3p; hsa-miR-4421;	
	FGF14	2259	hsa-miR-4663; hsa-miR-188-3p; hsa-miR-4299; hsa-miR-4690-5p; hsa-miR-4691-3p;	
	FGFR1	2260	hsa-miR-4530; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-515-3p; hsa-miR-1208; hsa-miR-4667-5p;	
	FGFR2	2263	hsa-miR-515-5p; hsa-miR-3177-3p; hsa-miR-423-3p; hsa-miR-4789-3p; hsa-miR-3675-5p;	
FGFR3	2261	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4793-3p; hsa-miR-4746-3p; hsa-miR-3918; hsa-miR-1291;		
FGFR4	2264	hsa-miR-3177-3p; hsa-miR-4726-5p; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-378g; hsa-miR-564;		
mTOR-AKT-PTEN-	mTor	2475	hsa-miR-767-3p; hsa-miR-4762-3p; hsa-miR-496; hsa-miR-1233; hsa-miR-1229;	
	AKT1	207	hsa-miR-1915; hsa-miR-4721; hsa-miR-3162-3p; hsa-miR-4738-5p; hsa-miR-4723-5p;	
	AKT2	208	hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-29b; hsa-miR-4278; hsa-miR-3943; hsa-miR-3065-3p;	
	PTEN	5728	hsa-miR-642b; hsa-miR-486-5p; hsa-miR-148a; hsa-miR-3944-5p; hsa-miR-3691-5p;	

調節因子 MTKPT	TSC1	7248	hsa-miR-130a; hsa-miR-1537; hsa-miR-637; hsa-miR-3141; hsa-miR-3684;	10
	TSC2	7249	hsa-miR-4420; hsa-miR-654-3p; hsa-miR-4722-5p; hsa-miR-615-5p; hsa-miR-3922-5p;	
	STK11	6794	hsa-miR-663; hsa-miR-744; hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-3960; hsa-miR-615-5p;	
	PIM1	5292	hsa-miR-4749-3p; hsa-miR-761; hsa-miR-3689a-3p; hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4436b-3p;	
	PIM2	11040	hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4532; hsa-miR-3654; hsa-miR-4645-5p; hsa-miR-4768-3p;	
	PIM3	415116	hsa-miR-3195; hsa-miR-4697-5p; hsa-miR-654-5p; hsa-miR-4467; hsa-miR-637;	
RAS	KRAS	3845	hsa-miR-3923; hsa-miR-4323; hsa-miR-4447; hsa-miR-513a-5p; hsa-miR-548ag;	10
	NRAS	4893	hsa-miR-502-5p; hsa-miR-1296; hsa-miR-1324; hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-4271;	
	HRAS	3265	hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4292; hsa-miR-4532; hsa-miR-663;	
RAF	RAF1	5894	hsa-miR-1291; hsa-miR-7; hsa-miR-3126-5p; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-764;	10
	BRAF	673	hsa-miR-617; hsa-miR-2110; hsa-miR-3977; hsa-miR-1182; hsa-miR-1289;	
テロメラーゼ	TERT	7015	hsa-miR-4650-5p; hsa-miR-491-5p; hsa-miR-4651; hsa-miR-3687; hsa-miR-4292;	20
	TERC	7012		
	TEP1	7011	hsa-miR-1911; hsa-miR-3132; hsa-miR-136; hsa-miR-2861; hsa-miR-31;	
	HSP90AA1	3320	hsa-miR-4753-5p; hsa-miR-632; hsa-miR-519e; hsa-miR-3679-3p; hsa-miR-134;	
	DKC1	1736	hsa-miR-3194-3p; hsa-miR-621; hsa-miR-3620; hsa-miR-646; hsa-miR-4279;	
	PTGES3	10728	hsa-miR-3189-5p; hsa-miR-3135; hsa-miR-4266; hsa-miR-3678-3p; hsa-miR-4286;	
IGF&インスリン	IGF1	3479	hsa-miR-483-3p; hsa-miR-1275; hsa-miR-4435; hsa-miR-488; hsa-miR-625;	20
	IGF2	3481	hsa-miR-4447; hsa-miR-491-5p; hsa-miR-210; hsa-miR-3191; hsa-miR-3144-5p;	
	IGF1R	3480	hsa-miR-4746-3p; hsa-miR-4784; hsa-miR-4763-3p; hsa-miR-4327; hsa-miR-3157-5p;	
	IGF2R	3482	hsa-miR-4667-3p; hsa-miR-653; hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-4736; hsa-miR-548an;	
	INSR	3643	hsa-miR-2467-5p; hsa-miR-3975; hsa-miR-3188; hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-4290;	
	IRS1	3667	hsa-miR-660; hsa-miR-541; hsa-miR-4462; hsa-miR-544b; hsa-miR-183;	
	PKM2	5315	hsa-miR-762; hsa-miR-625; hsa-miR-612; hsa-miR-4675; hsa-miR-4665-5p;	
WNT	CDH1	999	hsa-miR-4640-3p; hsa-miR-4711-5p; hsa-miR-3689c; hsa-miR-2355-5p; hsa-miR-1296;	30
	CTNNA1	1495	hsa-miR-1288; hsa-miR-4440; hsa-miR-4515; hsa-miR-4705; hsa-miR-9;	
	CTNNB1	1499	hsa-miR-3688-5p; hsa-miR-3162-3p; hsa-miR-4776-5p; hsa-miR-4496; hsa-miR-3619-3p;	
	WNT 1	7471	hsa-miR-4488; hsa-miR-4784; hsa-miR-4695-5p; hsa-miR-4644; hsa-miR-4689;	
	FZD1	8321	hsa-miR-4269; hsa-miR-4769-5p; hsa-miR-1275; hsa-miR-1324; hsa-miR-4279;	
	WNT5A	7474	hsa-miR-2110; hsa-miR-4691-5p; hsa-miR-876-5p; hsa-miR-3127-3p; hsa-miR-4656;	
	WNT5B	81029	hsa-miR-4316; hsa-miR-4258; hsa-miR-2909; hsa-miR-1296; hsa-miR-486-3p;	
	FZD5	7855	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-3943; hsa-miR-188-3p; hsa-miR-3661; hsa-miR-3672;	
	WIF1	11197	hsa-miR-1972; hsa-miR-3938; hsa-miR-548v; hsa-miR-140-3p; hsa-miR-3977;	
DKK1	22943	hsa-miR-493; hsa-miR-4639-3p; hsa-miR-4727-5p; hsa-miR-4678; hsa-miR-934;		
PARP	PARP1	142	hsa-miR-891b; hsa-miR-4536; hsa-miR-4451; hsa-miR-555; hsa-miR-7;	40
	BRCA1	672	hsa-miR-615-5p; hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-4446-3p; hsa-miR-760; hsa-miR-4656;	
	XRCC1	7515	hsa-miR-589; hsa-miR-4477a;	
	RAD54L	8438	hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-3918; hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-1291;	
	RAD54B	25788	hsa-miR-587; hsa-miR-4268; hsa-miR-548s; hsa-miR-3926; hsa-miR-1;	
	ATM	472	hsa-miR-892b; hsa-miR-193a-3p; hsa-miR-4735-3p; hsa-miR-4736; hsa-miR-4262;	
	ATR	545	hsa-miR-3613-5p; hsa-miR-383; hsa-miR-4760-5p; hsa-miR-140-3p; hsa-miR-586;	

	CHEK1	1111	hsa-miR-2355-5p; hsa-miR-541; hsa-miR-1286; hsa-miR-4733-3p; hsa-miR-16;	
	CHEK2	11200	hsa-miR-3118; hsa-miR-759; hsa-miR-4276; hsa-miR-3938; hsa-miR-943;	
	WEE1	7465	hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-424; hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-4278;	
HDAC	HDAC1	3065	hsa-miR-4284; hsa-miR-4292; hsa-miR-4271; hsa-miR-3126-5p; hsa-miR-584;	
	HDAC2	3066	hsa-miR-362-5p; hsa-miR-3977; hsa-miR-3194-3p; hsa-miR-4662a-5p; hsa-miR-4720-5p;	
	HDAC3	8841	hsa-miR-3189-3p; hsa-miR-1261; hsa-miR-326; hsa-miR-1302; hsa-miR-4308;	
	HDAC4	9759	hsa-miR-4292; hsa-miR-4313; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-4316;	
	HDAC5	10014	hsa-miR-331-3p; hsa-miR-671-5p; hsa-miR-4498; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4505;	
JAK-STAT	JAK1	3716	hsa-miR-4252; hsa-miR-4437; hsa-miR-4520a-3p; hsa-miR-323b-5p; hsa-miR-4674;	10
	JAK2	3717	hsa-miR-4720-5p; hsa-miR-4468; hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-4777-3p; hsa-miR-568;	
	STAT1	6772	hsa-miR-4682; hsa-miR-1252; hsa-miR-3119; hsa-miR-4697-3p; hsa-miR-2682;	
	STAT2	6773	hsa-miR-665; hsa-miR-3202; hsa-miR-4292; hsa-miR-4313; hsa-miR-1289;	
	STAT3	6774	hsa-miR-1299; hsa-miR-4753-5p; hsa-miR-1184; hsa-miR-874; hsa-miR-5047;	
	SOCS1	8651	hsa-miR-4645-5p; hsa-miR-556-3p; hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-324-5p;	
ヘッジホッグ	SHH	6469	hsa-miR-1471; hsa-miR-4749-3p; hsa-miR-4313;	
	PTCH1	5727	hsa-miR-4757-5p; hsa-miR-564; hsa-miR-1262; hsa-miR-767-3p; hsa-miR-125a-3p;	
	SMO	6608	hsa-miR-370; hsa-miR-4690-3p; hsa-miR-4758-3p; hsa-miR-423-3p; hsa-miR-1915;	
	STK36	27148	hsa-miR-571; hsa-miR-3192; hsa-miR-581; hsa-miR-920; hsa-miR-4715-5p;	20
	PRKACA	5566	hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-4665-5p; hsa-miR-608; hsa-miR-423-5p; hsa-miR-625;	
	SUFU	51684	hsa-miR-3184; hsa-miR-4487; hsa-miR-4688; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4741;	
	GLI1	2735	hsa-miR-3943; hsa-miR-4279; hsa-miR-4292; hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4533;	
DNA修復	ERCC1	2067	hsa-miR-661; hsa-miR-1913; hsa-miR-323-5p; hsa-miR-1972; hsa-miR-1268;	
	RAD52	5893	hsa-miR-3922-3p; hsa-miR-4725-3p; hsa-miR-342-3p; hsa-miR-542-3p; hsa-miR-4303;	
	XRCC4	7518	hsa-miR-361-5p; hsa-miR-380; hsa-miR-4520a-3p; hsa-miR-3121-5p; hsa-miR-2355-3p;	
	RAD51	5888	hsa-miR-198; hsa-miR-532-3p; hsa-miR-606; hsa-miR-4430; hsa-miR-4432;	
	BRCA1	672	hsa-miR-615-5p; hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-4446-3p; hsa-miR-760; hsa-miR-4656;	
	NEDD8	4738	hsa-miR-4713-3p; hsa-miR-4726-5p; hsa-miR-665; hsa-miR-1285; hsa-miR-1322;	30
	NAE1	8883	hsa-miR-4524; hsa-miR-646; hsa-miR-4660; hsa-miR-582-5p; hsa-miR-603;	
ノッチ	NOTCH1	4851	hsa-miR-4313; hsa-miR-4268; hsa-miR-449a; hsa-miR-139-5p; hsa-miR-4727-5p;	
	Adam17	6868	hsa-miR-507; hsa-miR-3918; hsa-miR-4687-5p; hsa-miR-3651; hsa-miR-1827;	
	PSEN1	5663	hsa-miR-3065-3p; hsa-miR-4697-3p; hsa-miR-3120-5p; hsa-miR-4303; hsa-miR-488;	
	NCSTN	23385	hsa-miR-339-5p; hsa-miR-4654; hsa-miR-1321; hsa-miR-4648; hsa-miR-3657;	
	JAG1	182	hsa-miR-4692; hsa-miR-1273g; hsa-miR-920; hsa-miR-4661-5p; hsa-miR-4283;	
	SRRT	51593	hsa-miR-4700-3p; hsa-miR-3190; hsa-miR-487b; hsa-miR-520f; hsa-miR-3929;	
	APH1A	51107	hsa-miR-3679-3p; hsa-miR-198; hsa-miR-3173-3p; hsa-miR-4685-5p; hsa-miR-3131;	
その他	ROS1	6098	hsa-miR-4693-3p; hsa-miR-4653-3p; hsa-miR-33a; hsa-miR-606; hsa-miR-3659;	40
	ALK	238	hsa-miR-642a; hsa-miR-646; hsa-miR-4764-3p; hsa-miR-1271; hsa-miR-4713-3p;	
	RET	5979	hsa-miR-544; hsa-miR-4652-5p; hsa-miR-510; hsa-miR-31; hsa-miR-3622b-5p;	
	UBA1	7317	hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-762; hsa-miR-4640-5p; hsa-miR-3202; hsa-miR-31;	

【表 1 2】

表 1 2 : 変異状態

	KRAS	EFGR	PIK3CA	BRAF	ERBB2	P53
1	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	80_SNP_A>G_R-Arg_エクソン 6, 102_欠失_C_エクソン 8
2	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	39_G>A_Met>Ile_エクソン 7, 75_G>C_エクソン 7
3	WT	WT	WT	WT	WT	47_G>T_Ser>Ile_エクソン 7, 51_C>A_Ser>Ser_エクソン 7
7	WT	WT	WT	WT	c.2883T>G p.Ile961Met (I961M) AGVGD:Class C0_エクソン 24	WT
8	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
12	c.35G>R p.Gly12Asp (G12D)	WT	WT	WT	WT	WT
15	WT	WT	WT	WT	WT	63_C>T_Gly>Gly_エクソン 7
20	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
23	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
25	WT	WT	c.3075C>T p.:= rs17849079	WT	WT	139_A>G_Glu>Gly_エクソン 5
29	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
30	WT	WT	WT	WT	WT	17_G>T_エクソン 10
32	c.35G>R p.Gly12Asp (G12D)	WT	WT	WT	WT	WT
33	WT	WT	WT	WT	WT	177_G>T_Asp>Tyr_エクソン 5
34	WT	WT	WT	WT	WT	96_G>C_Val>Leu_エクソン 5
36	WT	WT	WT	nd	WT	62_G>A_Gly>Asp_エクソン 7, and 88_挿入_G_エクソン 7
39	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
40	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	94_G>A_Arg>His_エクソン 5
42	WT	WT	WT	WT	WT	55_G>C_Gly>Ala_エクソン

10

20

30

40

						ン 8	
46	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT	
47	WT	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT	57_A>T_Arg>Stop_エクソン 8
49	WT	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT	
50	WT	WT	WT	WT	WT	WT	58_挿入_G, 75_SNP_G>A_Arg>Arg_エクソン 7
51	WT	WT	WT	WT	WT	WT	42_A>G_Lys>Glu_エクソン 5
57	WT	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT	
58	WT	WT	c.2937-96A>C Non Codant	WT	WT	WT	
59	WT	WT	WT	c.1799T>W p.Val600Glu (V600E)	wt	WT	
61	WT	WT	WT	WT	WT	WT	58_G>A_Gly>Ser_エクソン 6, 65_T>A_Met>Lys_エクソン 7, 70_G>A?_Gly?>Arg?_エクソン 7, 129_C>T_エクソン 7
62	WT	c.2184+19G>A Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT	
68	WT	WT	wt	wt	wt	wt	47_G>T_Ser>Ile_エクソン 7, 51_C>A_Ser>Ser_エクソン 7, 83_C>A?_Pro?>His?_エクソン 7
70	WT	WT	WT	WT	WT	WT	119_G>T_Lys>Asn_エクソン 5
71	WT	c.2320_2321ins3bp (CAC) p.Val774delinsAlaLeu エクソン 20	WT	WT	WT	WT	
72	c.35G>S p.Gly12Ala (G12A)	WT	WT	WT	WT	WT	152_挿入_T_エクソン 5
74	WT	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT	
75	WT	WT	WT	WT	WT	WT	83_T>C_エクソン 7
76	WT	WT	WT	WT	WT	WT	55_A>G_Tyr>Cys_エクソン 6
78	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT	
80	WT	WT	WT	WT	WT	WT	163_A>T_His>Leu_エクソン 5
83	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT	
84	WT	WT	WT	WT	WT	WT	96_G>T_Val>Phe_エクソン 5

10

20

30

40

88	WT	WT	WT	WT	WT	158_C>G_エクソン7
91	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	80_SNP_A>G_R-Arg_エクソン6, 101_A>G_Glu>Gly_エクソン7, 106_T>A_Ser>Thr_エクソン7, 142_C>G_エクソン7
92	WT	c.2215_2229del15bp p.Lys739_Ala743de エクソン20	WT	WT	WT	WT
93	WT	c.2156G>C p.Gly719Ala (G719A) VAR_026086 エクソン18 c.2303G>T p.Ser768Ile (S768I) AGVGD:Class C65 エクソン20	WT	WT	WT	WT
94	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
96	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT
102	WT	WT	WT	WT	WT	54_T>C_Tyr>His_エクソン6
103	WT	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT
104	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
107	WT	WT	WT	WT	WT	70_C>T_Arg>Trp_エクソン7, 71_SNP_G>A_エクソン7
108	WT	WT	WT	WT	WT	26 欠失_T_エクソン9
111	WT	c.2313_2314ins9bp (CCCCAGGCG) p.Pro772_His773insGlnAlaPro_expn 20	WT	WT	WT	WT
113	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
114	WT	WT	WT	WT	WT	WT
115	WT	c.2184+19G>R Non Codant rs17337107	WT	WT	WT	WT
118	WT	WT	WT	WT	WT	99_C>G_Arg>Gly_エクソン5
121	c.183A>W p.Gln61His (Q61H) rs17851045 エクソン3	WT	WT	WT	WT	92_C>T_エクソン5, 104_C>T_エクソン5, 128_C>G_Ser>Arg_エクソン8,

10

20

30

【表 1 3】

表 1 3 : 算出されたスコア

Pは患者を意味し、(1)はmRNA発現に基づいて算出されたスコアを指し、(2)は変異及びmRNA発現に基づいて算出されたスコアを指し、(3)は変異、mRNA発現、及びmiRNA発現に基づいて算出されたスコアを指し、(4)は変異、mRNA発現、miRNA発現、及びコピー数変動に基づいて算出されたスコアを指す。

P	Her				CDK 4-6				PLK_AURKA_キネシン				血管新生				アンジオポエチン			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	2	2	1	1	4	4	3	3	7	7	7	7	5	5	6	5	2	2	2	2
2	2	2	5	5	6	6	6	6	5	5	5	5	8	8	7	7	6	6	5	5
3	3	3	9	9	6	6	4	4	7	7	8	8	3	3	1	1	1	1	1	1
4	1	1	2	2	4	4	2	2	5	5	5	5	5	5	5	5	8	8	8	8
5	9	9	7	8	10	10	10	10	3	3	3	3	8	8	9	9	8	8	8	8
6	7	7	8	8	8	8	7	7	8	8	8	8	10	10	10	10	9	9	9	9
7	7	10	10	10	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	7	7	5	5
8	8	8	5	5	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	8	8	4	4	2	2
9	4	4	5	5	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	1	1
10	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	4	4	3	2	5	5	3	3
11	9	9	7	7	4	4	3	3	6	6	6	6	9	9	9	9	10	10	10	10
12	4	4	7	7	3	3	2	2	1	1	1	1	6	6	4	4	6	6	5	5
13	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	6	6	6	7	1	1	1	1
14	8	8	9	9	2	2	3	3	1	1	1	1	3	3	5	6	9	9	10	10
15	4	4	2	2	10	10	9	9	10	10	10	10	1	1	1	1	2	2	1	4
16	6	6	7	6	3	3	5	5	5	5	6	6	5	5	6	5	9	9	10	10
17	7	7	4	4	7	7	8	8	7	7	7	7	8	8	8	8	6	6	6	6
18	10	10	10	10	8	8	10	9	8	8	9	9	8	8	9	9	5	5	7	7
19	10	10	10	10	8	8	9	9	6	6	7	7	5	5	6	6	5	5	6	6
20	1	1	1	1	4	4	4	4	9	9	9	9	3	3	1	1	8	8	7	7
21	7	7	8	8	5	5	5	5	2	2	2	2	2	2	2	2	8	8	6	6
22	9	9	9	8	5	5	5	5	6	6	5	5	6	6	5	5	5	5	5	5
23	7	7	4	4	5	5	6	6	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10
24	7	7	6	6	8	8	9	9	8	8	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	2	2	10	10	10	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1	1	2	1
26	4	4	4	6	8	8	7	10	8	8	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10
27	1	1	2	2	10	10	10	10	3	3	4	4	8	8	9	9	9	9	9	9
28	2	2	1	1	6	6	5	5	10	10	10	10	4	10	10	10	4	4	3	3
29	6	6	7	7	6	6	8	8	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
30	7	7	5	5	9	9	9	9	10	10	10	10	6	6	6	6	8	8	8	8
31	10	10	10	10	4	4	6	6	4	4	5	5	3	3	3	3	10	10	10	10
32	5	5	5	5	3	3	4	4	1	1	1	1	5	5	6	6	5	5	5	5
33	8	8	9	9	3	3	6	6	4	4	4	4	2	2	3	3	1	1	1	1
34	2	2	2	3	10	10	10	10	10	10	10	10	1	1	2	3	4	4	6	6
35	8	8	6	6	8	8	5	5	7	7	7	7	10	10	10	10	10	10	9	8
36	3	3	2	3	10	10	10	10	3	3	3	3	9	9	8	8	4	4	2	3
37	6	6	7	7	4	4	5	5	3	3	3	3	2	2	2	2	6	6	7	7
38	4	4	4	4	7	7	8	8	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	1	1

10

20

30

40

39	10	10	10	10	5	5	3	3	7	7	6	6	7	7	6	6	9	9	8	8
40	4	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	1	8	8	8	8	2	2	4	4
41	5	5	3	3	5	5	5	5	3	3	3	3	8	8	7	7	9	9	9	9
42	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	6	6	9	9	9	9	6	6	4	4
43	3	3	5	5	4	4	5	5	9	9	7	7	8	8	8	8	10	10	10	10
44	8	8	7	7	5	5	6	6	4	4	5	5	8	8	9	9	3	3	4	4
45	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	8	8	4	4	4	4	3	3	3	3
46	5	5	3	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	5	5
47	10	10	10	10	9	9	8	8	8	8	8	8	5	5	4	4	1	1	3	2
48	4	4	6	6	6	6	7	7	9	9	8	8	5	5	6	6	5	5	6	6
49	5	10	10	10	8	8	7	7	5	5	5	5	4	4	3	3	8	8	7	7
50	1	1	10	10	7	7	7	7	9	9	9	10	9	9	8	8	8	8	9	9
51	3	3	3	3	4	4	6	6	9	9	9	9	2	2	2	2	2	2	3	3
52	8	8	7	7	4	4	7	7	1	1	1	1	1	10	10	10	2	2	4	4
53	3	3	3	3	2	2	1	1	3	3	4	4	2	2	2	2	3	3	5	5
54	9	9	9	9	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	6	6	6	6
55	7	7	8	10	5	5	4	4	4	4	4	4	7	7	7	7	9	9	9	8
56	9	9	8	9	3	3	4	4	7	7	8	8	5	5	6	6	7	7	8	8
57	4	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	7	6	6	5	5
58	10	10	9	9	3	3	6	6	2	2	2	2	4	4	4	4	6	6	4	4
59	9	10	10	10	7	7	7	7	2	2	2	2	2	2	3	3	8	8	7	7
60	9	9	9	9	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	6	6
61	4	4	3	3	4	4	2	2	9	9	8	8	10	10	10	10	9	9	8	9
62	8	10	10	10	8	8	6	6	9	9	8	8	5	5	5	6	1	1	2	2
63	6	6	8	8	3	3	3	3	3	3	4	4	2	10	10	10	7	7	7	7
64	2	2	1	1	9	9	7	7	5	5	6	6	10	10	9	9	9	9	8	8
65	3	3	3	3	6	6	4	4	5	5	4	4	3	3	2	2	3	3	2	2
66	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	5	5	5	5	7	7	6	6
67	7	7	7	7	1	1	1	1	2	2	2	2	9	9	8	8	4	4	6	6
68	6	10	10	10	1	1	1	1	6	6	7	7	3	3	3	3	2	2	2	2
69	1	1	4	4	1	1	4	4	2	2	2	2	8	8	9	9	6	6	8	8
70	10	10	10	9	8	8	8	8	6	6	6	6	10	10	10	10	4	4	3	3
71	6	10	10	10	1	1	1	1	4	4	3	3	7	7	8	8	8	8	8	9
72	5	5	6	6	5	5	7	7	2	2	3	3	10	10	10	10	9	9	9	9
73	10	10	10	10	8	8	8	8	10	10	10	10	1	1	1	1	10	10	10	10
74	2	10	10	10	9	9	9	9	10	10	10	10	1	1	1	1	4	4	4	3
75	10	10	8	8	7	7	5	5	7	7	7	7	10	10	10	10	7	7	4	4
76	3	3	8	7	10	10	10	9	8	8	9	9	7	7	8	8	4	4	4	4
77	1	1	1	1	3	3	2	2	2	2	2	2	6	6	5	5	7	7	6	6
78	8	8	1	1	10	10	10	10	6	6	7	7	1	1	1	1	4	4	3	3
79	9	9	8	9	9	9	8	8	8	8	9	9	4	4	4	4	6	6	7	7
80	2	2	3	3	6	6	3	3	10	10	8	8	1	1	1	1	1	1	1	3
81	9	9	8	8	3	3	2	2	2	2	2	2	7	10	10	10	10	10	10	10
82	1	1	2	2	1	1	1	1	3	3	3	3	10	10	10	10	5	5	5	5
83	10	10	7	7	1	1	1	1	9	9	7	7	9	9	8	8	4	4	2	1
84	5	5	5	4	4	4	4	4	6	6	7	7	3	3	4	4	3	3	2	2
85	4	4	5	5	3	3	2	2	4	4	5	5	6	6	5	5	3	3	2	2
86	5	5	4	7	9	9	9	9	8	8	9	8	4	4	4	4	9	9	9	8
87	6	6	9	9	2	2	4	4	3	3	2	2	8	8	8	8	8	8	9	9
88	6	6	7	7	7	7	6	6	9	9	10	10	4	4	5	5	3	3	5	5
89	3	3	3	3	2	2	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	3	3	5	5
90	4	4	5	4	10	10	10	10	7	7	9	9	1	1	2	2	2	2	4	4
91	2	10	10	10	2	2	2	2	1	1	1	1	5	5	6	6	2	2	5	5

10

20

30

40

92	8	10	10	10	7	7	8	8	4	4	4	4	2	2	2	2	10	10	9	9
93	9	10	10	10	7	7	8	8	2	2	3	3	6	6	7	7	3	3	2	2
94	5	5	6	6	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	9	9	10	10	10	10
95	3	3	1	1	9	9	9	9	9	9	10	10	4	4	4	5	1	1	3	3
96	7	10	10	10	2	2	2	2	2	2	1	1	6	6	5	5	4	4	3	3
97	2	2	1	1	6	6	4	4	5	5	4	4	3	3	2	2	5	5	2	2
98	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	7	7	7	7	7	7	8	8
99	3	3	6	5	3	3	1	1	4	4	3	3	9	9	9	9	6	6	3	2
100	8	8	6	6	9	9	8	8	7	7	6	6	6	6	5	5	1	1	1	1
101	8	8	9	9	7	7	9	8	2	2	2	2	7	7	7	7	7	7	7	7
102	4	4	4	4	10	10	9	9	9	9	9	9	7	7	6	6	7	7	9	9
103	5	10	10	10	5	5	6	6	8	8	9	9	5	5	4	4	2	2	1	1
104	8	8	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	3	3	5	4	5	5	7	7
105	1	1	2	2	5	5	6	6	5	5	6	6	7	7	7	7	2	2	4	4
106	6	6	5	5	8	8	8	8	6	6	6	6	10	10	10	10	10	10	10	10
107	6	6	3	3	7	7	5	5	7	7	5	5	4	4	2	2	9	9	8	8
108	2	2	2	2	6	6	4	4	5	5	4	4	10	10	10	10	5	5	1	1
109	9	9	8	8	2	2	3	3	3	3	3	3	8	8	8	8	8	8	9	9
110	5	5	4	4	3	3	3	3	8	8	7	7	9	9	9	9	7	7	8	9
111	7	10	10	10	6	6	5	5	6	6	5	5	7	7	5	5	1	1	1	1
112	6	6	3	3	8	8	7	7	4	4	3	3	4	4	3	3	5	5	4	4
113	10	10	9	9	6	6	6	6	10	10	10	10	9	9	10	10	6	6	3	3
114	3	3	3	2	4	4	3	3	4	4	4	4	6	6	7	7	10	10	10	10
115	5	10	10	10	6	6	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	7	7	7	7
116	5	5	1	1	10	10	9	10	10	10	10	10	2	2	1	1	3	3	4	4
117	3	3	5	5	5	5	3	3	7	7	6	6	7	7	6	6	8	8	7	7
118	7	7	6	6	9	9	10	10	8	8	8	8	9	9	9	9	4	4	6	6
119	2	2	2	2	2	2	3	3	10	10	10	9	1	1	1	1	1	1	3	2
120	1	1	2	2	7	7	8	7	6	6	5	5	3	3	4	4	10	10	10	10
121	9	9	9	8	5	5	7	7	5	5	5	5	9	9	10	10	5	5	6	6

10

20

	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
P	免疫調節因子				PI3K				MET				MEK				ERK			
1	7	7	8	8	4	4	3	2	4	4	4	4	9	9	9	9	1	1	3	3
2	10	10	10	10	4	4	7	7	10	10	10	10	4	4	2	2	1	1	1	1
3	6	6	3	3	3	3	1	1	2	2	1	1	5	5	3	3	7	7	1	1
4	8	8	8	8	9	9	8	7	3	3	2	2	9	9	8	8	10	10	9	9
5	7	7	8	8	2	2	5	4	8	8	7	7	7	7	7	7	6	6	5	5
6	5	5	6	9	8	8	9	10	5	5	6	6	4	4	4	4	5	5	7	7
7	5	5	4	3	3	3	2	1	4	4	3	3	6	6	5	5	4	4	2	2
8	9	9	8	8	4	4	3	3	9	9	9	9	8	8	7	6	4	4	5	5
9	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	3	3	4	4	4	4	2	6
10	8	8	7	7	9	9	4	4	6	6	5	5	9	9	8	8	2	2	4	4
11	8	8	8	8	5	5	2	5	5	5	6	5	7	7	4	7	2	2	3	3
12	6	6	4	4	4	4	2	2	4	4	3	3	5	5	3	3	5	5	4	4
13	8	8	7	6	6	6	3	7	5	5	5	5	9	9	7	7	2	2	7	6
14	4	4	6	5	1	1	2	2	3	3	5	5	5	5	8	8	2	2	2	2
15	3	3	2	2	10	10	8	10	8	8	7	9	5	5	3	3	6	6	2	2
16	8	8	9	9	2	2	6	5	5	5	6	6	1	1	2	2	1	1	9	9
17	9	9	9	9	2	2	2	2	8	8	7	7	8	8	9	9	4	4	8	7
18	10	10	10	10	2	2	9	8	10	10	10	10	8	8	10	10	5	5	5	5
19	7	7	8	7	8	8	9	8	10	10	10	10	9	9	9	9	3	3	7	6
20	4	4	2	2	6	6	3	3	10	10	10	10	2	2	2	2	8	8	5	4

30

40

21	5	5	3	3	6	6	9	8	9	9	9	9	7	7	5	4	1	1	10	10	
22	6	6	5	5	1	1	1	1	8	8	6	6	2	2	2	2	4	4	6	6	
23	10	10	10	10	2	2	4	3	9	9	9	9	5	5	7	7	4	4	10	10	
24	4	4	5	7	1	1	2	2	7	7	8	8	5	5	6	6	8	8	6	8	
25	1	1	1	1	10	10	10	10	2	2	4	4	4	4	5	5	9	9	9	10	
26	8	8	9	8	4	4	6	6	2	2	5	8	4	4	6	6	3	3	1	1	
27	10	10	10	10	6	6	8	7	1	1	2	2	8	8	10	10	4	4	3	3	
28	3	3	5	4	5	5	3	2	4	4	4	7	2	2	3	3	8	8	5	5	
29	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	5	5	8	9	4	4	4	4	
30	4	4	3	3	8	8	6	8	7	7	6	6	7	7	6	6	10	10	10	10	
31	6	6	7	7	8	8	8	7	9	9	9	9	6	6	7	7	6	6	9	8	
32	4	4	5	5	5	5	4	4	7	7	7	7	2	2	3	3	5	5	4	4	
33	4	4	4	4	6	6	7	6	10	10	10	10	3	3	4	4	2	2	1	1	
34	5	5	6	9	7	7	8	9	6	6	7	7	1	1	4	4	10	10	10	10	
35	4	4	5	5	7	7	5	4	6	6	5	4	10	10	8	8	10	10	10	9	
36	3	3	2	2	3	3	1	1	9	9	9	8	3	3	2	2	4	4	7	7	
37	6	6	6	6	9	9	10	9	7	7	8	8	5	5	7	7	6	6	4	4	
38	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	2	2	
39	10	10	9	9	8	8	7	7	8	8	7	7	6	6	5	5	6	6	3	3	
40	2	2	3	3	1	1	2	2	4	4	4	4	2	2	3	3	1	1	4	4	
41	3	3	3	3	7	7	7	6	6	6	6	5	8	8	7	7	5	5	2	2	
42	10	10	10	10	8	8	7	6	8	8	7	7	10	10	10	10	7	7	3	3	
43	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	6	6	5	5	
44	7	7	7	6	2	2	6	6	10	10	10	10	5	5	5	5	4	4	7	7	
45	10	10	10	10	10	10	9	10	1	1	3	3	10	10	10	10	8	8	6	6	
46	6	6	6	6	4	4	5	5	5	5	6	6	8	8	9	9	2	2	8	8	
47	4	4	4	4	10	10	10	10	9	9	9	9	6	6	6	6	8	8	5	5	
48	9	9	9	9	6	6	6	9	5	5	6	6	1	1	1	1	8	8	10	10	
49	10	10	9	9	10	10	8	8	6	6	4	4	6	6	4	4	6	6	4	4	
50	9	9	9	9	10	10	10	10	1	1	3	3	9	9	9	9	7	7	5	4	
51	9	9	10	10	4	4	6	5	8	8	9	10	3	3	6	5	3	3	10	10	
52	2	2	4	4	3	3	4	3	8	8	8	8	10	10	10	10	1	1	1	1	
53	7	7	6	6	7	7	7	6	5	5	7	6	7	7	6	6	7	7	3	3	
54	5	5	3	3	7	7	5	4	7	7	7	7	4	4	4	4	6	6	10	10	
55	5	5	3	3	5	5	5	4	8	8	8	8	1	1	1	1	7	7	5	5	
56	1	1	1	1	6	6	7	9	6	6	5	7	1	1	1	1	3	3	2	2	
57	10	10	9	9	10	10	10	10	5	5	6	6	8	8	8	8	9	9	8	8	
58	9	9	8	8	5	10	10	10	9	9	9	9	3	3	2	2	5	5	3	3	
59	4	4	4	4	9	9	7	7	4	4	3	3	6	6	6	6	3	3	3	3	
60	2	2	3	3	9	9	10	9	9	9	9	9	9	9	10	10	1	1	5	5	
61	1	1	1	1	5	5	1	5	3	3	1	1	10	10	8	10	10	10	9	10	
62	3	3	2	2	10	10	10	10	4	4	3	3	8	8	8	8	6	6	1	1	
63	8	8	8	7	3	3	7	6	7	7	8	8	9	9	9	9	1	1	10	10	
64	1	1	1	1	5	5	3	5	5	5	4	4	3	3	3	3	6	6	6	6	
65	7	7	5	5	7	7	5	4	2	2	2	2	1	1	1	1	9	9	6	6	
66	9	9	9	9	10	10	7	7	3	3	1	1	9	9	7	7	7	7	7	7	
67	5	5	5	5	2	2	4	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	
68	8	8	8	8	7	10	10	10	10	10	9	9	9	9	8	8	6	6	6	6	
69	6	6	8	8	3	3	8	8	9	9	10	9	4	4	9	8	3	3	4	4	
70	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	1	1	2	2	
71	7	7	7	7	6	6	8	7	9	9	9	9	7	7	7	7	10	10	10	10	
72	2	2	3	3	3	3	6	5	3	3	4	4	3	3	5	5	2	2	6	5	
73	8	8	8	10	10	1	1	2	4	10	10	10	10	6	6	9	9	9	9	1	1

10

20

30

40

74	10	10	10	10	10	10	9	9	3	3	3	3	8	8	9	8	8	8	3	3
75	3	3	2	2	7	7	3	3	9	9	8	8	3	3	1	1	10	10	7	9
76	1	1	2	2	2	2	1	1	3	3	2	2	2	2	3	3	8	8	9	9
77	9	9	9	8	8	8	3	3	6	6	5	5	4	4	2	2	9	9	8	7
78	8	8	8	8	1	1	3	2	10	10	10	10	2	2	2	2	10	10	9	8
79	1	1	1	1	4	4	4	6	3	3	3	3	2	2	2	2	4	4	6	6
80	3	3	2	2	3	3	1	3	7	7	7	6	2	2	1	1	10	10	10	10
81	5	5	4	4	4	4	9	8	8	8	8	7	4	4	3	3	1	1	1	1
82	5	5	6	5	5	5	6	5	2	2	3	3	3	3	3	3	4	4	2	2
83	8	8	7	7	3	3	1	1	1	1	1	1	7	7	5	5	7	7	6	8
84	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7	8	7	10	10	10	10	5	5	4	8
85	2	2	2	2	5	5	2	2	2	2	1	1	8	8	6	6	10	10	8	7
86	6	6	6	6	2	2	4	3	2	2	4	4	3	3	2	2	10	10	9	10
87	6	6	6	6	8	8	6	6	1	1	3	3	4	4	5	5	7	7	6	6
88	4	4	4	4	10	10	10	10	7	7	7	6	6	6	6	6	7	7	10	9
89	3	3	7	7	1	1	3	2	4	4	5	5	6	6	8	8	8	8	7	7
90	7	7	7	6	8	8	9	10	3	3	4	4	2	2	5	5	9	9	7	7
91	2	2	5	5	6	6	9	8	7	7	8	8	6	6	8	8	2	2	3	2
92	5	5	5	5	9	9	8	8	8	8	8	8	10	10	10	10	3	3	2	2
93	7	7	7	7	4	4	4	3	10	10	10	10	9	9	9	9	2	2	6	5
94	1	1	1	1	5	5	4	3	4	4	2	2	1	1	1	1	8	8	8	9
95	1	1	1	1	8	8	7	7	1	1	1	1	10	10	10	10	5	5	3	3
96	3	3	2	2	5	5	5	6	6	6	4	4	4	4	1	1	3	3	5	5
97	9	9	7	7	7	7	1	1	4	4	2	2	1	1	1	1	5	5	7	7
98	9	9	9	9	6	6	5	4	5	5	6	6	6	6	8	8	3	3	1	1
99	3	3	2	2	3	3	1	1	2	2	1	1	9	9	7	7	9	9	7	7
100	2	2	1	1	9	9	9	10	4	4	2	2	5	5	4	4	10	10	6	6
101	2	2	3	3	1	1	4	3	6	6	5	5	10	10	10	9	2	2	1	1
102	1	1	3	3	1	1	4	8	2	2	3	3	10	10	10	10	8	8	9	9
103	2	2	3	6	9	9	8	9	5	5	5	5	7	7	7	7	8	8	10	9
104	9	9	10	10	9	9	9	9	8	8	9	9	1	1	4	4	2	2	9	9
105	5	5	6	6	3	3	5	7	2	2	3	3	7	7	9	9	9	9	8	7
106	3	3	4	4	9	9	10	9	9	9	8	8	4	4	4	4	7	7	5	5
107	2	2	1	1	7	7	3	2	3	3	1	1	7	7	5	5	5	5	9	9
108	4	4	4	4	2	2	1	1	6	6	5	5	10	10	7	7	9	9	9	9
109	6	6	6	6	6	6	5	5	10	10	10	10	5	5	5	5	9	9	8	8
110	7	7	7	7	3	3	4	7	3	3	4	4	7	7	6	6	6	6	2	2
111	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	2	2	5	5	4	4	2	2	8	8
112	7	7	5	5	5	5	2	4	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	8	8
113	4	4	4	4	4	4	6	5	10	10	10	10	4	4	3	3	1	1	1	1
114	5	5	5	5	4	4	5	4	6	6	6	5	3	3	4	4	3	3	1	1
115	8	8	8	8	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	6	9	9	8	8
116	6	6	5	5	10	10	10	10	1	1	1	1	6	6	5	5	5	5	4	4
117	7	7	7	7	8	8	6	5	3	3	2	2	8	8	6	6	9	9	7	6
118	9	9	9	9	7	7	8	8	7	7	8	8	1	1	1	1	5	5	4	4
119	10	10	10	10	8	8	8	8	1	1	2	2	8	8	9	9	3	3	4	3
120	10	10	10	10	10	10	10	9	4	4	4	4	10	10	10	10	7	7	3	3
121	3	3	4	4	9	9	10	9	6	6	6	6	10	10	10	10	7	7	8	8

10

20

30

40

	3	4	1	3	1	2	4	1	3	1	2	3	2	3	4	1	4
P	抗アポトーシス		FGF		mTOR AKT PTEN			調節因子 MTKPT		RAS			RAF			テロメラーゼ	
1	10	10	5	5	4	4	5	6	6	7	10	6	3	3	3	2	1

2	10	10	3	3	4	4	2	8	7	4	10	7	4	4	4	5	5	
3	10	10	8	8	4	4	2	5	3	8	8	3	2	2	2	9	8	
4	4	4	9	9	6	6	7	10	10	8	8	10	10	10	10	5	5	
5	2	2	3	2	7	7	3	2	2	6	6	2	9	9	9	10	9	
6	9	10	9	9	8	8	8	4	8	8	8	8	8	8	8	10	9	
7	2	2	1	1	7	7	4	4	4	2	2	4	5	5	5	1	2	
8	9	9	3	2	2	2	1	7	6	4	10	6	7	5	5	9	9	
9	6	6	6	6	4	4	2	5	5	5	5	5	3	4	4	4	4	
10	1	1	6	2	8	8	3	10	9	1	1	9	7	6	6	1	2	
11	6	8	7	6	4	4	2	10	10	2	2	10	10	10	10	2	1	
12	1	1	7	6	1	1	7	8	7	1	10	7	4	3	3	1	3	
13	8	8	9	9	6	6	7	10	10	6	6	10	4	4	4	8	7	
14	2	2	5	6	3	3	5	5	6	4	4	6	3	4	4	3	2	
15	10	10	7	5	5	5	7	1	1	7	7	1	1	1	1	7	7	
16	6	6	7	7	5	5	7	1	1	10	10	1	5	6	6	4	4	
17	7	7	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	5	5	6	4
18	10	10	4	6	9	9	10	1	2	5	5	2	1	1	1	6	7	
19	1	1	8	7	3	3	4	2	2	7	7	2	1	1	1	9	10	
20	8	8	4	2	9	9	5	5	3	10	10	3	10	10	10	9	8	
21	2	2	1	1	2	2	3	6	4	1	1	4	7	5	5	5	5	
22	4	4	2	2	3	3	1	3	3	8	8	3	3	2	2	6	5	
23	5	5	7	6	6	6	10	3	3	4	10	3	6	7	7	3	1	
24	8	7	2	4	4	4	9	2	3	9	9	3	9	9	9	8	10	
25	10	10	6	6	6	6	8	5	6	10	10	6	10	10	10	10	9	
26	4	4	10	10	7	7	10	8	9	7	7	9	5	5	5	9	9	
27	5	5	1	3	5	5	6	9	10	3	3	10	8	9	9	3	2	
28	9	9	10	10	5	5	4	2	2	4	4	2	8	7	7	9	9	
29	9	10	1	3	8	8	9	9	10	7	10	10	6	7	7	7	9	
30	10	10	8	8	9	9	10	3	2	9	9	2	6	6	6	9	8	
31	4	4	5	6	10	10	8	4	5	10	10	5	8	8	8	9	9	
32	1	1	1	3	3	3	3	6	6	2	10	6	4	6	6	2	1	
33	10	10	9	9	7	7	5	9	9	2	2	9	9	10	10	2	1	
34	10	10	8	8	3	3	5	7	8	9	9	8	3	4	4	10	10	
35	9	9	7	7	10	10	9	3	2	7	7	2	7	8	8	3	2	
36	10	10	9	9	9	9	10	9	8	3	3	8	9	8	8	9	8	
37	2	2	3	3	7	7	9	6	7	4	4	7	7	5	5	8	7	
38	1	1	10	10	4	4	5	10	9	1	1	9	9	10	10	6	4	
39	8	8	4	2	4	4	1	8	7	6	10	7	8	6	6	4	4	
40	10	10	2	3	8	8	8	5	4	6	10	4	5	6	6	5	6	
41	3	3	7	7	6	6	6	5	5	3	3	5	5	5	5	3	2	
42	10	10	3	1	7	7	4	4	3	5	5	3	10	10	10	6	3	
43	5	5	4	5	6	6	8	1	1	8	8	1	2	1	1	7	8	
44	5	5	3	4	3	3	4	2	1	6	6	1	8	8	8	4	4	
45	4	4	3	3	5	5	7	7	6	3	3	6	4	4	4	8	7	
46	7	7	1	1	2	2	3	5	6	2	10	6	8	8	8	3	2	
47	10	10	8	6	1	1	6	2	1	10	10	1	6	7	7	10	10	
48	7	7	5	5	1	1	4	3	4	7	7	4	1	1	1	8	8	
49	8	8	5	3	4	4	4	2	2	6	6	2	6	4	4	7	8	
50	10	10	6	7	2	2	10	8	9	6	6	9	5	4	4	7	8	
51	10	10	5	4	1	1	1	10	10	5	5	10	5	6	6	7	3	
52	1	1	1	3	7	7	6	10	10	3	3	10	7	9	9	5	3	
53	4	4	7	9	7	7	7	8	7	1	1	7	4	3	3	4	7	
54	2	2	5	4	8	8	4	8	8	1	1	8	7	9	9	1	1	

10

20

30

40

55	4	4	7	5	6	6	2	7	7	1	1	7	3	3	3	2	2
56	6	9	10	10	3	3	4	5	6	9	9	6	1	3	3	10	10
57	7	7	3	5	9	9	8	10	10	3	3	10	10	10	10	5	6
58	3	3	2	2	3	3	1	7	6	1	1	6	9	7	7	4	6
59	1	1	10	10	8	8	6	10	10	1	1	10	10	10	10	1	1
60	1	1	10	10	8	8	8	6	8	1	1	8	9	10	10	5	4
61	10	10	9	9	3	3	1	10	9	7	7	9	1	1	1	8	10
62	8	8	6	7	4	4	10	1	1	10	10	1	3	2	2	10	10
63	2	2	5	8	8	8	10	3	5	8	8	5	9	9	9	2	5
64	6	6	10	10	10	10	9	4	3	3	3	3	10	8	8	4	5
65	7	7	6	5	9	9	5	9	8	8	8	8	5	4	4	5	6
66	1	1	2	1	5	5	2	9	8	3	3	8	8	7	7	1	1
67	4	4	1	1	3	3	5	9	9	5	5	9	4	3	3	5	5
68	10	10	9	8	10	10	8	6	6	6	6	6	10	10	10	5	8
69	3	3	5	8	3	3	10	3	6	2	2	6	3	4	4	1	3
70	10	10	1	1	9	9	9	1	1	7	7	1	5	4	4	8	7
71	6	6	7	8	7	7	8	2	4	6	6	4	9	8	8	1	3
72	10	10	2	4	3	3	4	8	9	5	10	9	5	7	7	2	2
73	10	10	8	8	9	9	9	2	5	10	10	5	10	10	10	10	10
74	8	8	9	9	2	2	3	8	9	8	8	9	6	7	7	7	5
75	10	10	9	8	10	10	8	1	1	8	8	1	3	2	2	7	10
76	10	10	10	10	10	10	10	1	1	10	10	1	1	2	2	4	3
77	6	6	4	1	2	2	1	4	3	5	5	3	2	2	2	3	5
78	10	9	2	6	9	9	9	1	1	10	10	1	1	1	1	2	3
79	4	4	2	1	10	10	10	1	1	9	9	1	2	2	2	9	9
80	10	10	9	10	1	1	9	6	6	7	7	6	1	1	1	10	10
81	2	2	4	3	1	1	2	6	5	4	4	5	6	6	6	2	2
82	4	4	6	5	6	6	3	10	9	3	3	9	6	7	7	1	2
83	5	5	3	2	1	1	2	6	4	10	10	4	5	5	5	7	6
84	10	10	4	5	9	9	7	6	5	4	4	5	8	9	9	5	4
85	5	5	10	10	5	5	5	7	5	6	6	5	8	7	7	6	6
86	9	9	8	8	4	4	8	7	8	9	9	8	9	9	9	3	6
87	4	4	4	5	2	2	3	1	2	2	2	2	6	7	7	1	1
88	10	10	6	7	8	8	8	1	1	9	9	1	9	9	9	6	3
89	6	6	3	5	7	7	7	3	5	5	5	5	3	5	5	9	7
90	10	10	7	7	10	10	10	4	5	2	2	5	2	4	4	10	10
91	10	10	1	3	1	1	3	9	10	4	10	10	6	6	6	3	5
92	2	2	2	2	10	10	9	8	7	2	2	7	9	10	10	4	4
93	3	3	4	4	6	6	3	3	4	7	7	4	10	10	10	7	6
94	1	1	6	4	1	1	1	3	3	9	10	3	2	1	1	1	1
95	10	10	1	1	9	9	9	2	2	4	4	2	2	3	3	10	9
96	2	2	3	4	2	2	2	5	3	3	10	3	10	9	9	2	3
97	3	3	10	9	6	6	1	5	4	3	3	4	7	6	6	6	7
98	2	2	5	4	5	5	5	6	7	2	2	7	7	8	8	2	1
99	4	4	4	2	10	10	6	6	4	10	10	4	3	2	2	6	8
100	9	9	9	9	2	2	2	9	8	5	5	8	4	5	5	8	8
101	1	1	7	7	8	8	6	4	4	2	2	4	4	5	5	4	4
102	10	10	2	2	10	10	10	4	3	10	10	3	7	3	3	10	10
103	9	8	8	9	7	7	6	2	2	9	9	2	2	2	2	9	9
104	10	10	4	6	10	10	1	3	7	5	10	7	5	8	8	1	1
105	3	3	3	4	4	4	4	7	7	6	6	7	6	7	7	6	7
106	5	5	10	10	10	10	7	7	9	10	10	9	1	1	1	8	6
107	10	10	10	10	1	1	1	9	8	8	8	8	6	5	5	8	10

10

20

30

40

108	10	10	5	4	8	8	2	7	5	9	9	5	10	9	9	3	6
109	3	3	2	2	5	5	4	9	10	1	1	10	7	6	6	3	2
110	9	9	6	5	5	5	7	4	4	9	9	4	4	3	3	6	5
111	6	6	2	1	2	2	3	8	8	3	3	8	1	1	1	7	6
112	8	8	8	8	1	1	1	3	2	8	8	2	2	3	3	4	3
113	9	9	8	7	8	8	6	10	10	5	10	10	2	2	2	8	7
114	5	5	8	8	6	6	5	8	8	5	5	8	4	3	3	4	6
115	5	5	6	7	7	7	5	4	4	4	4	4	8	6	6	3	5
116	10	10	6	4	2	2	6	4	3	6	6	3	1	1	1	8	7
117	7	7	9	9	6	6	6	7	5	7	7	5	10	9	9	7	8
118	10	10	5	6	5	5	9	9	9	1	1	9	2	2	2	2	4
119	9	9	8	7	2	2	3	10	10	4	4	10	2	3	3	10	9
120	6	6	4	3	9	9	6	7	7	9	9	7	7	8	8	5	3
121	10	10	10	10	5	5	7	5	7	8	10	7	8	8	8	6	4

10

P	1	3	4	2	3	1	3	4	2	3	4	1	3	4	1	2	4
	IGF ワールブ ルグ			WNT		PARP			HDAC			JAK_STAT			ヘッジホッグ		
1	9	9	9	3	2	5	8	8	5	4	4	5	6	6	4	4	4
2	9	9	9	6	7	5	5	5	2	1	1	8	9	8	5	5	5
3	10	10	10	1	1	9	8	8	9	6	6	3	2	2	8	8	7
4	7	4	4	6	6	7	5	5	6	6	6	7	8	8	2	2	1
5	4	3	3	7	6	2	3	3	4	4	3	7	8	9	4	4	4
6	2	3	3	9	10	8	7	7	10	10	10	5	5	7	9	9	9
7	3	2	2	4	3	1	6	6	6	7	7	5	5	5	6	6	6
8	4	5	5	3	2	6	4	4	6	7	7	6	5	5	2	2	1
9	3	3	3	3	3	3	1	1	4	4	4	7	8	8	4	4	3
10	4	3	3	1	1	1	2	2	2	1	1	8	7	7	5	5	5
11	8	8	8	9	8	6	5	5	8	7	7	8	7	6	7	7	6
12	8	7	7	5	5	1	2	2	3	1	1	2	1	1	8	8	7
13	1	1	1	6	6	10	9	9	8	6	6	9	8	8	8	8	9
14	4	6	6	9	9	1	3	3	2	2	2	7	6	6	4	4	5
15	1	1	1	8	8	10	9	10	7	6	6	3	3	3	9	9	10
16	3	4	4	4	5	4	5	5	4	7	7	4	4	4	3	3	5
17	4	4	4	4	4	7	6	6	3	3	2	10	10	10	1	1	1
18	1	3	3	5	6	9	8	8	1	5	4	6	7	7	1	1	2
19	8	8	8	4	4	8	1	1	9	10	10	10	10	10	5	5	4
20	9	8	8	1	1	10	9	9	7	5	5	3	2	2	10	10	10
21	6	5	5	8	7	5	4	3	1	1	1	8	6	5	2	2	2
22	8	7	7	7	6	6	5	5	1	1	1	4	3	3	5	5	4
23	6	7	7	1	1	3	2	2	1	1	1	6	5	5	5	5	5
24	8	9	9	1	2	9	10	10	5	3	6	7	9	9	6	6	7
25	10	10	10	5	6	10	9	10	10	10	10	1	1	1	9	9	9
26	9	10	10	9	10	3	4	4	10	9	9	8	7	7	9	9	9
27	1	2	2	3	3	1	4	4	2	4	3	9	9	9	2	2	3
28	10	10	10	10	10	8	6	6	5	5	5	2	2	2	8	8	8
29	3	5	5	7	8	5	5	4	1	2	2	10	10	10	2	2	3
30	10	10	10	8	8	10	9	9	10	10	10	4	2	2	8	8	8
31	3	3	3	8	7	9	10	10	10	9	10	10	10	10	6	6	7
32	6	6	6	4	4	1	2	2	3	3	3	3	3	2	5	5	5
33	1	1	1	8	8	6	6	6	6	7	7	5	6	6	2	2	2
34	4	5	8	8	9	9	10	10	10	9	9	2	2	4	9	9	9

20

30

40

35	10	10	9	5	4	4	10	10	8	6	6	7	7	6	5	5	4
36	10	10	10	9	7	4	3	3	6	5	4	4	3	3	9	9	9
37	3	4	4	10	10	4	9	9	6	6	6	4	5	5	1	1	1
38	10	10	10	10	10	5	4	4	7	7	7	3	3	3	9	9	9
39	9	9	8	3	2	5	10	10	4	8	8	9	8	7	3	3	1
40	1	1	1	4	4	2	8	7	1	2	2	1	2	2	3	3	3
41	6	5	5	7	8	4	1	1	5	6	6	4	4	4	9	9	8
42	6	7	6	6	5	3	3	3	4	3	3	10	10	10	5	5	6
43	9	9	9	9	9	10	10	10	9	10	9	2	1	1	3	3	3
44	4	5	4	5	6	4	1	1	2	4	4	7	7	7	4	4	4
45	1	2	2	10	10	6	6	6	2	2	2	7	8	8	8	8	8
46	2	2	2	5	5	2	2	2	1	1	1	3	3	3	1	1	2
47	5	5	5	10	10	10	8	8	8	6	6	1	1	1	10	10	9
48	2	2	2	10	10	8	10	10	3	3	3	6	6	6	10	10	10
49	3	1	1	8	9	7	10	10	7	6	6	8	7	7	8	8	8
50	7	6	5	2	2	5	4	4	4	4	4	4	4	5	6	6	6
51	5	7	7	4	5	7	7	7	9	8	8	9	9	8	7	7	8
52	5	6	5	6	7	4	3	5	5	5	5	4	5	5	1	1	2
53	10	10	10	3	3	6	6	6	8	9	9	5	6	6	7	7	7
54	5	5	5	6	5	2	2	2	4	2	2	3	2	2	6	6	6
55	6	5	5	5	4	4	3	3	6	6	6	5	4	4	7	7	7
56	8	9	9	4	5	9	7	8	9	8	8	1	1	1	8	8	8
57	6	7	7	3	4	8	8	8	7	8	8	10	10	10	4	4	5
58	4	3	3	2	2	2	1	1	2	2	2	9	9	9	3	3	3
59	9	9	9	9	8	1	1	1	9	7	7	9	8	8	2	2	2
60	1	1	1	10	10	1	2	2	6	7	7	6	6	6	1	1	2
61	10	9	9	3	3	7	5	5	7	3	3	6	5	8	10	10	10
62	5	4	4	8	8	10	10	9	10	10	10	2	2	2	10	10	9
63	10	10	10	5	6	2	5	5	6	9	8	10	10	10	7	7	8
64	9	9	9	6	5	5	7	7	5	4	4	3	3	3	10	10	10
65	6	4	4	2	2	5	6	6	5	1	1	9	9	9	9	9	9
66	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	9	9	9	4	4	2
67	2	2	2	3	2	2	1	1	1	4	4	3	4	4	4	4	3
68	7	6	6	1	1	8	5	5	2	5	5	8	9	9	2	2	1
69	2	4	4	2	4	1	2	2	1	4	4	2	4	4	3	3	5
70	3	1	1	7	4	3	3	3	7	7	7	1	1	1	1	1	1
71	5	8	8	2	3	7	1	1	4	6	6	10	10	10	6	6	7
72	8	8	10	3	4	3	5	5	1	2	2	3	3	3	3	3	3
73	9	10	10	5	6	10	10	10	9	10	10	3	4	4	10	10	10
74	2	2	2	6	7	9	7	7	5	5	5	10	10	10	9	9	9
75	10	10	10	6	3	6	5	5	8	7	9	4	4	3	8	8	7
76	2	2	2	1	1	9	9	9	8	9	9	1	2	2	3	3	3
77	5	3	3	1	1	6	4	4	1	1	1	9	8	8	6	6	5
78	5	7	6	8	7	8	6	6	1	2	2	7	7	7	2	2	2
79	10	10	10	2	2	10	10	10	10	10	10	1	1	1	10	10	10
80	1	1	1	4	6	9	8	7	6	2	2	8	5	5	9	9	9
81	5	5	5	7	6	3	3	3	2	3	3	1	1	1	4	4	4
82	6	4	4	2	3	1	4	4	3	3	3	6	6	6	6	6	6
83	9	8	8	9	8	7	7	7	2	1	1	8	7	7	3	3	2
84	8	8	8	3	3	3	3	3	9	10	10	2	2	2	5	5	5
85	7	6	6	8	7	4	4	4	6	3	3	2	2	2	7	7	7
86	5	6	6	7	9	4	7	7	8	8	7	8	7	7	9	9	10
87	7	8	7	3	3	7	7	7	3	4	4	5	5	5	5	5	6

10

20

30

40

88	2	1	1	2	2	8	8	8	10	9	9	10	9	9	1	1	2
89	6	8	8	4	5	7	10	10	7	8	8	9	9	9	6	6	6
90	1	1	1	7	9	10	1	1	5	8	8	6	7	7	1	1	2
91	4	6	6	4	5	2	3	3	4	9	9	2	4	4	3	3	4
92	7	6	6	10	10	3	6	6	7	6	5	10	10	10	6	6	6
93	2	2	2	6	5	3	2	2	3	2	2	7	8	8	1	1	1
94	7	5	5	5	4	1	1	1	8	8	8	1	1	1	2	2	1
95	3	3	3	7	7	9	7	7	10	9	9	3	3	3	1	1	1
96	4	3	3	4	3	2	2	2	3	1	1	4	4	4	2	2	1
97	10	9	9	2	1	4	4	4	7	3	3	8	8	8	7	7	7
98	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	6	6	6	4	4	4
99	7	7	7	2	1	4	4	4	8	10	10	2	1	1	7	7	6
100	8	8	8	10	9	8	9	8	8	8	8	1	2	2	10	10	10
101	7	7	7	7	6	2	4	4	3	3	3	2	3	3	1	1	1
102	5	4	7	1	1	10	9	9	10	10	10	1	1	1	7	7	6
103	3	4	4	8	7	8	8	8	10	10	10	7	8	10	6	6	4
104	2	6	6	1	2	6	6	6	5	5	5	10	10	10	7	7	8
105	6	7	7	7	8	5	9	9	4	3	3	5	6	6	7	7	7
106	7	7	7	10	10	6	1	1	9	8	8	6	6	6	5	5	6
107	6	4	4	5	4	9	7	7	9	10	10	1	1	1	10	10	10
108	8	8	8	6	5	3	2	2	7	4	4	5	5	5	6	6	5
109	9	9	9	10	9	2	3	3	5	5	5	6	5	5	2	2	3
110	3	2	2	8	9	7	8	9	7	7	7	5	6	5	10	10	10
111	7	6	6	9	9	8	9	9	6	9	9	2	3	3	8	8	8
112	5	4	4	10	10	6	7	8	9	8	8	5	3	3	10	10	10
113	4	3	3	9	8	7	5	5	5	4	4	4	4	4	3	3	3
114	9	9	9	7	8	5	6	6	3	5	5	5	5	4	7	7	7
115	7	7	7	2	3	5	7	7	4	7	7	8	9	9	5	5	4
116	1	1	1	6	7	10	10	9	10	9	9	4	4	4	10	10	10
117	8	6	6	9	9	9	8	8	4	5	5	7	8	8	4	4	4
118	4	5	5	5	7	6	8	8	3	5	5	6	7	7	8	8	8
119	3	3	3	10	10	8	9	9	8	8	8	10	10	10	8	8	8
120	2	2	2	2	2	7	6	6	3	2	5	9	10	9	3	3	3
121	8	8	8	9	9	3	3	3	9	9	9	9	9	9	4	4	5

10

20

30

	1	2	4	1	2	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	DNA修復			ノッチ			その他				PDL1				CTLA4			
1	6	6	6	1	1	1	8	8	7	7	3	3	9	9	9	9	9	9
2	7	7	7	8	8	7	3	3	2	2	9	9	10	10	10	10	9	9
3	10	10	10	6	6	4	6	6	4	4	7	7	1	1	6	6	4	4
4	4	4	4	8	8	8	5	5	4	4	10	10	9	9	4	4	2	2
5	2	2	2	7	7	5	9	9	8	8	7	7	2	2	10	10	10	10
6	8	8	8	10	10	10	8	8	9	9	9	9	7	7	2	2	6	10
7	1	1	1	2	2	1	7	7	6	6	4	4	5	5	6	6	3	3
8	6	6	5	6	6	4	9	9	9	9	8	8	10	10	9	9	8	8
9	4	4	3	7	7	6	1	1	1	1	6	6	6	5	7	7	7	7
10	1	1	1	2	2	1	4	4	4	4	5	5	10	10	9	9	5	5
11	5	5	4	6	6	8	10	10	10	10	4	4	8	8	9	9	8	8
12	1	1	1	2	2	1	5	5	4	4	1	1	4	4	3	3	2	2
13	9	9	8	7	7	7	5	5	5	5	7	7	3	3	8	8	8	8
14	1	1	1	4	4	6	1	1	2	2	5	5	3	3	5	5	7	6
15	10	10	9	8	8	8	1	1	1	1	6	6	4	4	2	2	1	1
16	6	6	7	1	1	3	4	4	5	5	3	3	7	6	10	10	10	10

40

17	5	5	4	4	4	5	9	9	9	9	6	6	6	6	10	10	10	10
18	7	7	8	1	1	6	8	8	9	9	10	10	10	10	6	6	9	8
19	5	5	4	5	5	4	10	10	10	10	9	9	3	3	5	5	7	7
20	6	6	5	1	1	1	9	9	9	9	3	3	2	2	4	4	4	4
21	3	3	4	3	3	2	3	3	2	2	4	4	1	1	6	6	4	4
22	6	6	4	3	3	2	2	2	1	1	7	7	5	5	7	7	6	6
23	4	4	7	2	2	4	3	3	6	6	10	10	7	7	9	9	9	9
24	8	8	9	6	6	8	6	6	8	8	2	2	6	6	5	5	7	7
25	9	9	10	8	8	10	10	10	10	10	2	2	1	1	1	1	5	5
26	7	7	7	10	10	9	7	7	7	7	8	8	9	9	8	8	10	9
27	3	3	4	6	6	8	7	7	9	9	9	9	9	9	8	8	10	10
28	10	10	10	9	9	9	1	1	1	1	2	2	7	7	8	8	7	7
29	4	4	6	3	3	5	3	3	6	6	10	10	9	9	9	9	10	10
30	6	6	5	10	10	10	8	8	8	8	6	6	5	4	4	4	3	3
31	7	7	8	3	3	4	6	6	6	6	8	8	8	8	6	6	7	7
32	1	1	1	1	1	2	7	7	8	8	5	5	5	5	5	5	5	5
33	4	4	3	5	5	3	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	5	5
34	10	10	10	10	10	10	1	1	2	2	8	8	3	10	3	3	5	5
35	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	2	2	10	10	5	5	4	4
36	4	4	5	1	1	1	4	4	3	3	1	1	5	5	3	3	1	1
37	2	2	2	4	4	6	4	4	4	4	8	8	4	4	6	6	7	7
38	3	3	3	7	7	6	10	10	10	10	4	4	5	5	2	2	2	2
39	8	8	8	7	7	6	3	3	3	3	7	7	6	6	10	10	9	9
40	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	7	7	3	3	5	5
41	4	4	4	5	5	3	7	7	7	7	5	5	3	3	3	3	3	3
42	3	3	2	9	9	8	10	10	9	9	9	9	10	10	9	9	8	8
43	9	9	9	4	4	3	8	8	8	8	2	2	3	3	1	1	2	2
44	5	5	6	3	3	4	2	2	3	3	7	7	4	4	5	5	6	6
45	8	8	7	8	8	9	6	6	5	5	10	10	10	10	6	6	6	6
46	3	3	6	4	4	4	7	7	7	7	6	6	5	5	7	7	7	7
47	9	9	9	10	10	10	2	2	3	3	9	9	1	1	2	2	3	3
48	9	9	9	9	9	10	1	1	1	1	10	10	8	8	5	5	6	6
49	9	9	8	9	9	8	9	9	8	8	10	10	8	8	10	10	9	8
50	5	5	6	1	1	1	4	4	4	4	1	1	9	9	10	10	10	10
51	8	8	9	8	8	8	4	4	7	7	10	10	4	4	7	7	7	7
52	3	3	6	4	4	6	10	10	10	10	6	6	3	3	2	2	4	4
53	6	6	7	3	3	3	1	1	1	1	6	6	6	6	7	7	6	6
54	2	2	2	3	3	3	5	5	5	5	2	2	1	1	3	3	3	3
55	4	4	3	3	3	2	7	7	6	6	6	6	4	4	2	2	2	2
56	6	6	5	9	9	9	5	5	6	6	1	1	1	1	1	1	1	1
57	6	6	7	4	4	3	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	9	9
58	2	2	2	2	2	2	4	4	3	3	8	8	2	2	9	9	8	7
59	2	2	2	9	9	9	8	8	9	9	6	6	2	2	4	4	4	4
60	1	1	2	4	4	5	8	8	8	8	3	3	2	2	2	2	6	6
61	8	8	5	10	10	10	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	1	1
62	10	10	10	10	10	10	5	5	4	4	7	7	3	3	1	1	2	2
63	3	3	3	6	6	7	10	10	10	10	7	7	4	4	4	4	7	6
64	6	6	6	4	4	7	10	10	10	10	3	3	4	4	1	1	1	1
65	7	7	6	7	7	5	2	2	1	1	7	7	3	3	6	6	4	4
66	1	1	1	5	5	2	3	3	3	3	10	10	6	6	7	7	5	5
67	1	1	1	3	3	2	1	1	1	1	3	3	9	8	6	6	6	6
68	6	6	7	5	5	3	3	3	3	3	8	8	10	10	9	9	5	5
69	2	2	5	2	2	6	1	1	2	2	8	8	9	9	5	5	9	9

10

20

30

40

70	4	4	3	7	7	5	9	9	8	8	2	2	2	2	2	1	1	
71	7	7	8	5	5	5	6	6	6	6	7	7	4	4	8	8	10	9
72	1	1	1	2	2	1	3	3	5	5	3	3	3	3	3	3	4	4
73	10	10	10	1	1	5	10	10	10	10	3	3	8	8	10	10	10	10
74	8	8	8	6	6	5	1	1	1	1	10	10	10	10	10	10	10	10
75	5	5	7	10	10	9	6	6	5	5	4	4	5	5	2	2	1	1
76	9	9	9	8	8	9	2	2	2	2	3	3	2	2	1	1	3	3
77	7	7	7	2	2	1	3	3	3	3	10	10	7	7	8	8	4	4
78	9	9	9	1	1	1	5	5	5	5	9	9	2	2	10	10	9	9
79	9	9	9	3	3	5	6	6	7	7	1	1	1	1	1	1	1	1
80	10	10	10	10	10	10	2	2	2	2	5	5	1	1	4	4	3	3
81	2	2	2	1	1	1	4	4	3	3	5	5	2	2	5	5	6	6
82	2	2	3	5	5	5	2	2	2	2	5	5	6	6	7	7	8	8
83	8	8	6	6	6	4	2	2	2	2	10	10	6	6	5	5	4	4
84	4	4	4	6	6	6	9	9	9	9	1	1	7	7	1	1	1	1
85	8	8	7	8	8	6	4	4	3	3	1	1	3	3	6	6	4	4
86	8	8	8	7	7	7	9	9	10	10	2	2	4	4	6	6	8	8
87	5	5	5	1	1	2	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7
88	9	9	9	6	6	7	9	9	8	8	5	5	6	6	4	4	5	5
89	8	8	8	4	4	7	10	10	10	10	4	4	9	9	7	7	9	9
90	10	10	10	5	5	7	6	6	6	6	7	7	4	4	9	9	8	8
91	1	1	2	6	6	6	4	4	4	4	4	4	9	9	1	1	4	4
92	5	5	5	9	9	8	10	10	10	10	4	4	5	5	7	7	6	6
93	3	3	3	5	5	4	6	6	6	6	7	7	8	7	8	8	8	7
94	2	2	1	6	6	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
95	10	10	10	9	9	9	4	4	4	4	2	2	1	1	2	2	2	2
96	1	1	1	4	4	6	5	5	4	4	4	4	2	2	3	3	2	2
97	3	3	1	7	7	5	6	6	5	5	5	5	8	8	7	7	3	3
98	2	2	3	2	2	2	6	6	7	7	9	9	7	7	8	8	8	8
99	5	5	4	9	9	8	5	5	4	4	3	3	5	5	4	4	2	2
100	10	10	10	10	10	10	6	6	5	5	5	5	2	2	2	2	2	2
101	1	1	2	5	5	4	9	9	9	9	1	1	8	8	2	2	3	3
102	9	9	9	2	2	4	7	7	7	7	1	1	8	8	4	4	6	5
103	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	2	2	6	6	5	5	5	10
104	5	5	8	7	7	8	8	8	9	9	9	9	10	10	9	9	10	10
105	4	4	5	8	8	9	3	3	7	7	3	3	5	5	8	8	9	9
106	4	4	5	9	9	9	1	1	1	1	6	6	8	8	1	1	3	3
107	7	7	2	10	10	10	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	1	1
108	5	5	5	8	8	7	8	8	8	8	8	8	7	7	3	3	2	2
109	2	2	1	5	5	3	9	9	8	8	9	9	6	6	8	8	7	7
110	10	10	10	10	10	10	5	5	6	6	8	8	7	7	5	5	5	5
111	7	7	6	3	3	2	7	7	7	7	1	1	7	7	3	3	1	1
112	6	6	4	8	8	8	2	2	1	1	8	8	2	2	4	4	3	3
113	7	7	6	1	1	1	8	8	7	7	4	4	4	3	8	8	6	6
114	3	3	3	7	7	7	2	2	3	3	4	4	8	8	4	4	3	3
115	3	3	3	5	5	3	7	7	5	5	4	4	10	10	9	9	8	8
116	10	10	10	4	4	3	8	8	6	6	2	2	1	1	10	10	9	9
117	5	5	4	8	8	7	2	2	2	2	9	9	9	9	7	7	5	5
118	7	7	6	2	2	3	7	7	7	7	5	5	10	9	10	10	10	10
119	10	10	10	9	9	9	5	5	5	5	10	10	10	10	7	7	8	8
120	7	7	7	3	3	2	4	4	4	4	8	8	7	7	10	10	10	10
121	3	3	3	7	7	7	10	10	10	10	5	5	9	9	1	1	2	2

10

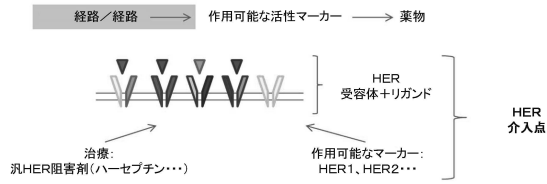
20

30

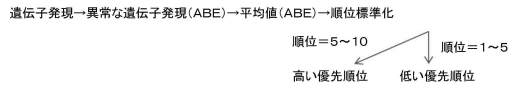
40

【図1】

A. 単純化した介入マッピングシステム(SIMS)



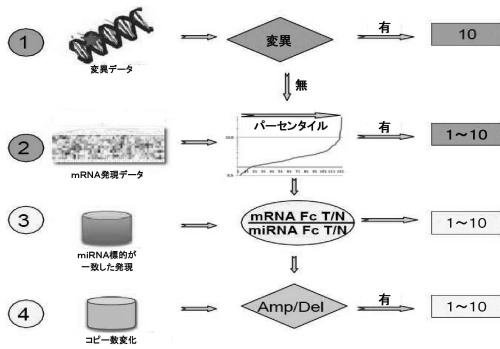
B. 介入点の優先順位(介入スコア)



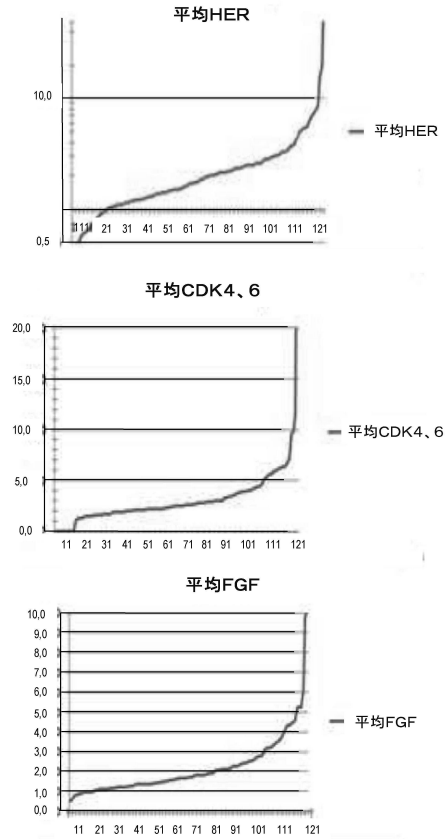
C. 有用な組み合わせを提案

頻繁に共起する高い優先順位の介入点→ドメインエキスパートテスト

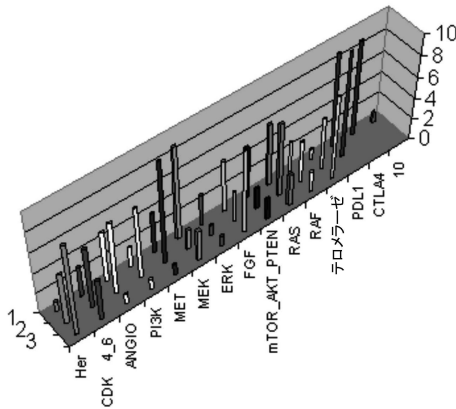
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 1 2 N 15/11 (2006.01) C 1 2 N 15/11 Z

(56)参考文献 特表2012-533103(JP,A)

David W.Craig et al. , Genome and Transcriptome Sequencing in Prospective Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Uncovers Therapeutic Vulnerabilities , Mol Cancer Ther , 2013年 , Vol.12,No.1 , p.104-116

TaeJin Ahn et al. , Pathway-Driven Discovery of Rare Mutational Impact on Cancer , BioMed Research International , 2014年 , Vol.2014 , p.1-10

Junya Nakade et al. , Triple Inhibition of EGFR, Met, and VEGF Suppresses Regrowth of HGF-Triggered, Erlotinib-Resistant Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation , Journal of Thoracic Oncology , 2014年 , Vol.9,No.6 , p.775-783

Giorgia Migliardi et al. , Inhibition of MEK and PI3K/mTOR Suppresses Tumor Growth but Does Not Cause Tumor Regression in Patient-Derived Xenografts of RAS-Mutant Colorectal Carcinomas , American Association for Cancer Research , 2012年 , Vol.18,No.9 , p.2515-2525

Sameek Roychowdhury et al. , Personalized Oncology Through Integrative High-Throughput Sequencing: A Pilot Study , Sci Transl Med. , 2011年 , Vol.3,No.111 , p.1-20

Richard Simon et al. , Implementing personalized cancer genomics in clinical trials , NATURE REVIEWS.DRUG DISCOVERY , 2013年 , Vol.12 , p.358-369

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 1 2 Q 1 / 0 0 - 1 / 7 0

C A p l u s / M E D L I N E / B I O S I S / E M B A S E / W P I D S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

專利名称(译)	选择用于癌症治疗的个性化三联疗法的方法		
公开(公告)号	JP6704861B2	公开(公告)日	2020-06-03
申请号	JP2016572794	申请日	2015-06-15
[标]申请(专利权)人(译)	全球领先的创新网络		
申请(专利权)人(译)	全球创新网络		
当前申请(专利权)人(译)	全球创新网络		
[标]发明人	ラザールヴラジミール		
发明人	ラザール,ヴラジミール		
IPC分类号	C12Q1/6816 G01N33/53 A61P35/00 A61P43/00 A61K45/06 C12N15/11		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/156 C12Q2600/158 A61P35/00 A61P43/00 C12Q2600/112 C12Q2600/178		
FI分类号	C12Q1/6816.Z G01N33/53.M A61P35/00 A61P43/00.121 A61K45/06 C12N15/11.Z		
审查员(译)	松本 淳		
优先权	2014305918 2014-06-16 EP		
其他公开文献	JP2017521058A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种确定至少三种用于治疗癌症的药物的最佳组合的方法，该方法基于对个体最相关的干预点的确定。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 特許公報(B2)	(11) 特許番号 特許第6704861号 (P6704861)
(45) 発行日 令和2年6月3日(2020.6.3)	(24) 登録日 令和2年5月15日(2020.5.15)	
(51) Int. Cl.	F 1	
C 1 2 Q 1/6816 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6816 Z	
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 M	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
	請求項の数 16 (全 70 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号 特願2016-572794 (P2016-572794)	(73) 特許権者 512005737	
(86) (22) 出願日 平成27年6月15日(2015.6.15)	ワールドワイド・イノベティブ・ネットワーク	
(65) 公表番号 特表2017-521058 (P2017-521058A)	ワーク	
(43) 公表日 平成29年8月3日(2017.8.3)	WORLDWIDE INNOVATIVE	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2015/063263	E NETWORK	
(87) 国際公開番号 W02015/193212	フランス国、エフ-94800 ウィルジ	
(87) 国際公開日 平成27年12月23日(2015.12.23)	ユイフ、リュ・ギイ・モケ 9	
審査請求日 平成30年5月21日(2018.5.21)	(74) 代理人 110001508	
(31) 優先権主張番号 14305918.6	特許業務法人 津国	
(32) 優先日 平成26年6月16日(2014.6.16)	ラザール、ヴラジミール	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)	フランス国、エフ-94800 ウィルジ	
	ユイフ、リュ・ロマン・ロラン・ベ23	
	18	
	審査官 松本 淳	
	最終頁に続く	
(54) 【発明の名称】 感処量のための個別化三剤治療を選択するための方法		