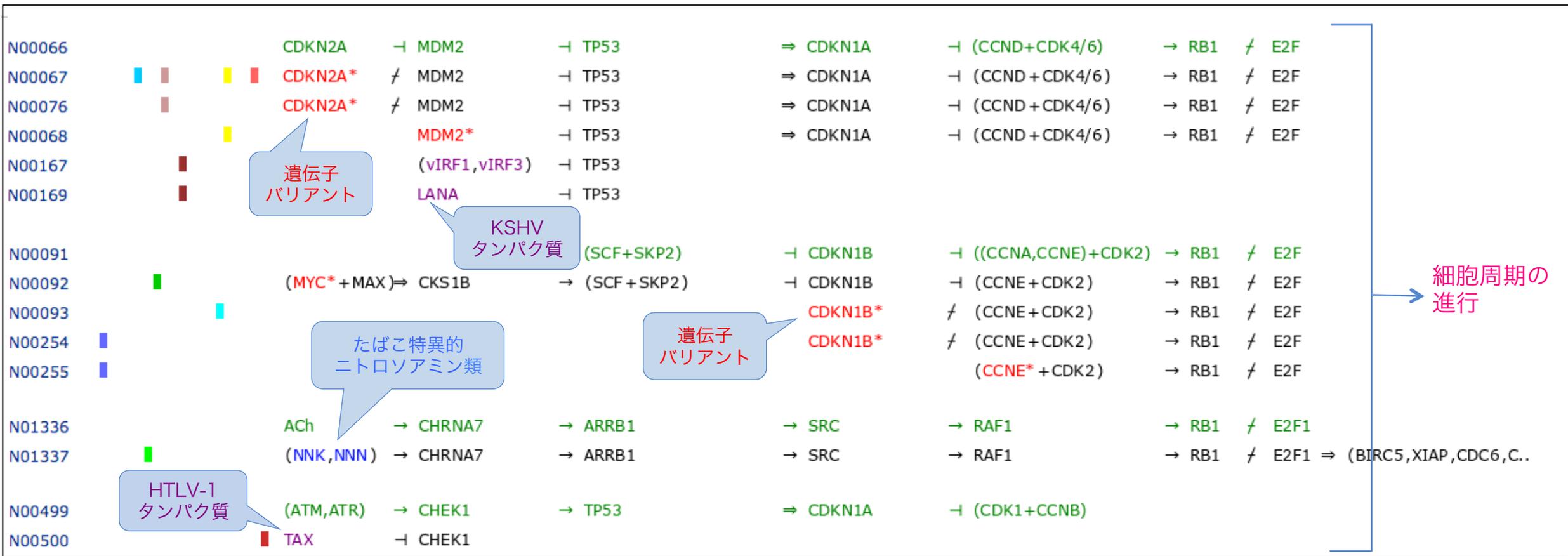


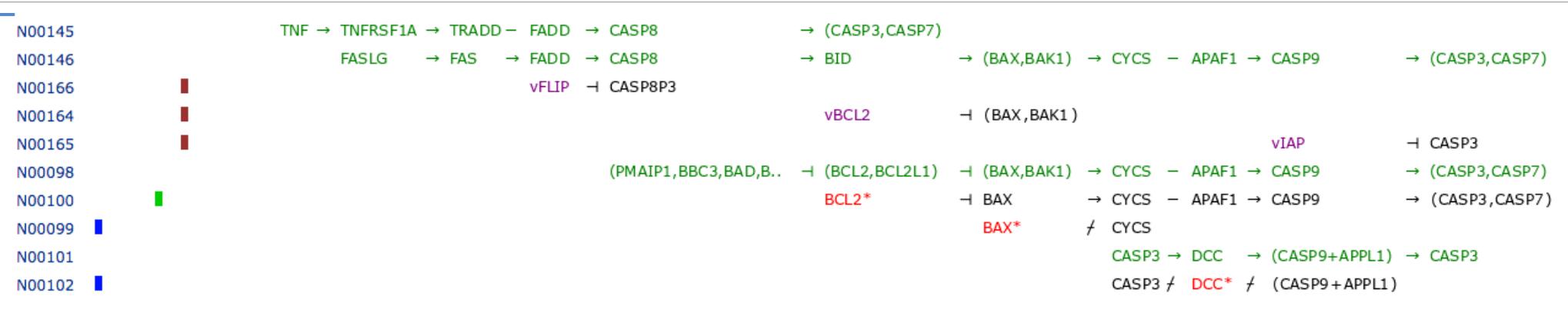
がん

ネットワークバリエーションマップ
nt06230 Cell cycle G1/S (部分)

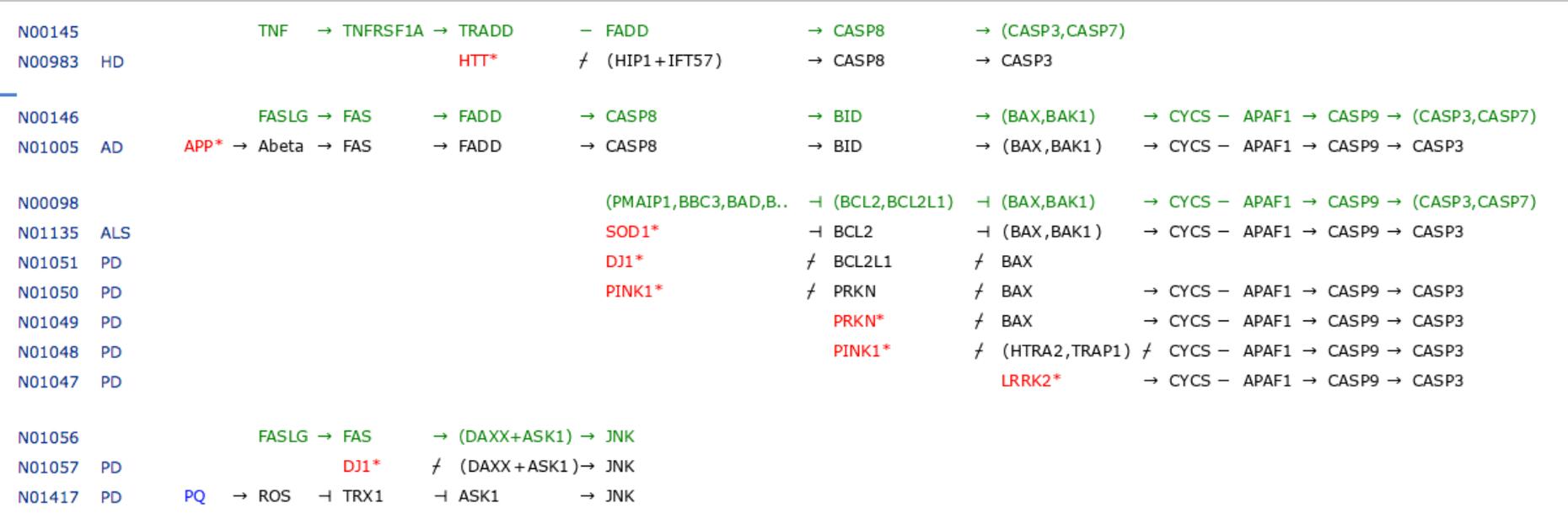
がんにおいては、**遺伝子バリエント**、**ウイルス**、**環境因子**それぞれが細胞周期のパスウェイに与える影響は類似しており、全て細胞周期を進行させている。



がん
nt06231 Apoptosis
遺伝子バリエント
ウイルス
アポトーシス
パスウェイ抑制



神経変性疾患
nt06414 Apoptosis
遺伝子バリエント
環境因子
アポトーシス
パスウェイ活性化



N00026		EGF	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK
N00027	■		EGFR*	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK (→ Ras/Raf-1/MEK/MAPK)
N00028		PDGF	→ PDGFR	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK (→ Ras/Raf-1/MEK/MAPK)
N00029	■		PDGFR*	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CAMK
N00147		EGF	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00180	■		K1	→ PLCG2	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00172	■		K15	→ PLCG1	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00487		IGH → (LYN,SYK)	→ (BTK,BLNK)	→ PLCG2	→ IP3	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT
N00490	■			P12 - (CALR,CANX)	→ Ca2+	→ Ca2+	→ CALM - CN → NFAT ⇒ IL2
N00227		TGFA	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → ELK1
N00228	■		TGFA*	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG) → PKC → ELK1
N00023		EGF	→ EGFR	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → RAF → MEK → ERK → CCND1
N00024	■		EGFR*	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → RAF → MEK → ERK → CCND1
N00025	■		EML4-ALK	→ PLCG	→ IP3	→ (Ca2+,DAG)	→ PKC → RAF → MEK → ERK → CCND1

がん nt06220 Calcium signaling

遺伝子バリエント
ウイルス

[Ca²⁺]_i ↑ → 転写因子活性化 → 細胞増殖、血管新生

[Ca²⁺]_i ↑ → ミトコンドリア内 Ca²⁺ 過負荷 → アポトーシス

遺伝子バリエント

神経変性疾患
nt06410 Calcium signaling (部分)

N00984		Glutamate	→ GRM5	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ (CASP3,CASP7)	
N01002	AD	APP* → Abeta	→ GRM5	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ CASP3	
N01151	ALS						→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01008	AD						→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01007	AD						(PSEN1*,PSEN2*)	→ RYR3	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ (CASP3,CASP7)
N01199	PrD						PRNP*	→ (RYR,ITPR)	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ CASP3
N00985	HD	Glutamate	→ GRM5	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ (ITPR+HTT*)	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS	→ APAF1	→ CASP9	→ (CASP3,CASP7)	
N00957	SCA	Glutamate	→ GRM1	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ (ITPR1+(ATXN2*,ATX..	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01000		ACh	→ mAChR	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				
N01001	AD	APP* → Abeta	→ mAChR	→ GNAQ	→ PLCB	→ IP3	→ ITPR	→ Ca2+	→ MCU	→ Ca2+(mito)	→ MPTP	→ CYCS				



まとめ

- ① それぞれの疾患におけるネットワークバリエーションマップのリストは、その疾患において遺伝子バリエーション、ウイルス、環境因子がゆらぎを与えるネットワークを列挙したものであり、その疾患の特徴と密接な関係がある。
- ② 特定の疾患のネットワークバリエーションマップ内で、遺伝子バリエーション、ウイルス、環境因子がネットワークに与える効果は類似していることが多い。
- ③ がんと神経変性疾患など、特徴が大きく異なる疾患カテゴリーの間では、同じネットワークに与える効果が逆になったり、程度に大きな違いが見られることがある。

- ④ がん、神経変性疾患 (NDDs) とも、特に SNPs やエピジェネティクスなどが関与する分子メカニズムについては未解明の部分が多い。しかし、そこに至るルートは不明であっても、直接細胞の異常増殖 (がん)、細胞死 (NDDs) につながるネットワークのゆらぎが、既知の遺伝子変異、環境因子の引き起こすゆらぎと同様であることを示す報告が多数ある。このことから、解明された部分をデータ化し、蓄積することは、疾患のメカニズム全体の推定、また、治療薬の開発、毒性の予測による予防等につながることを期待される。