

大容量ゲノム解析の時代 一次世代マーカー医療の開始 槐耳抗癌効果の分子基盤

Large-scale genomic alterations identified by complementary Huaier treatment on cancer using total RNA- and small non-coding RNA-sequencing.



株式会社ブラディオオン医学研究所

田中 真奈実
田中 朝雄

〒259-1211 神奈川県平塚市ふじみ野2-22-9 TEL & FAX: 0463-58-0952
ホームページ: <http://www.bradeion.com/wp/>
E-mail: manami-tanaka@bradeion.com tubu0125@gmail.com

はじめに

動画や大規模容量データ通信が5Gだ6Gだという技術開発が本研究の求めるところと相まって、コロナ禍下テレワークを駆使して、予定の第一期40人、一人当たり全遺伝子解析×3、総数120回の内容を無事完遂することが出来た。一人分7.0～8.0 GigaBaseのRNA解析(転写遺伝子総数の96%カバー)に、small nuclear RNA (si RNA, miRNA, piRNA)全解析を加えた統合解析は、世界でも類を見ない(臨床研究ID: JMA-IIA00335)。次世代マーカー検査の恩恵普及というときに、コロナ禍が降ってわいたことが非常に残念である。

本研究は、癌対策開発事業の折り返し点、つまり、これまでの癌化するために起こる遺伝子変異の解析に始まった癌遺伝子研究を、癌から治るために必要な生体因子の網羅解析から一人一人の体質に応じた対策を立案するという、視点転換を可能にする象徴であり、治るために何が必要か、という具体的な示唆を与えるものである。

既に、昨年秋号の本誌において、槐耳が予想できる範囲を飛躍的に超えた大規模ゲノム変化、遺伝子変化が起こることを示した^{1,2}。今回は、そのまとめとして、臨床病態と呼応させながら、変化がいつどういう形で起こっていくか、年余にわたる治療段階の途上で起きる日和見感染軽快効果も含め、槐耳効果と生体反応をできるだけわかりやすく解説する。

研究開始当初、抗癌剤で癌は治らない、という現実をどう克服するかという問題意識が大きかった。原因に立脚して対策を採るといった視点から標準治療で用いられる抗癌剤の効果を検証すれば、間断なく惹起される再発、再燃という現象は、一過性

制癌効果と位置づけるしかない。つまり、感染症に対する抗生物質のような根治療法ではなく、あくまで、いつ終わるかわからない対象療法と捉えるべきである。

ここで、漢方処方、良く対症療法と考えられ、根治効果というよりも、今現在の苦しい症状を緩和するものと考えられている。槐耳の、全身遺伝子改変・修正という大規模な作用は、それぞれ根治的な全身療法に属すると考えられ、抗癌作用としては、従来の抗癌剤が対症療法、局所療法という捉え方ができる。ひとは癌とともに(同じ環境下では)生きられない。何故癌を発症するに至ったかの身体上の異変はひとそれぞれ、しかし、基となる全身不調は槐耳で修正出来る^{1,2}。外科的病巣摘除が可能ならば望ましいが、手術しても、末梢血中に微小転移、オカルト転移が想定される場合、体内に残っている癌細胞対策に標準的的化学療法と槐耳による補助療法は大変有効である³。抗癌剤による標準治療が、薬剤耐性の出現、毒性・副作用による弊害、免疫低下などで使用量、継続期間に個人差が大きいことを踏まえると、継続して使用できる無毒な槐耳療法の有用性は明らかである。

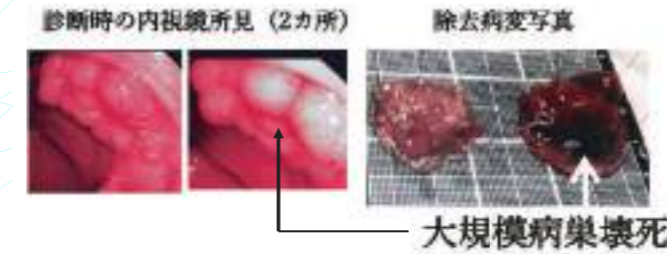
槐耳療法の利点は、癌細胞死の誘発のみならず、癌病巣排除後の組織再生能力にあり、病後の新しいホメオスタシスの快復を可能にする点にある。本稿において、病態と体内装置の修復作用を呼応させつつ、具体的に効果を示す。癌克服への道は、徹頭徹尾、発症しないことが一番である。その予防に向けた考察も合わせて論じる。

槐耳はもともと抗癌剤である(英名: Huaier, 学名: *Trametes robiniophila murr.*、中国での抗癌剤登録番号 Z-20000109)⁴。原材料から熱抽出しただけなので、いわゆる

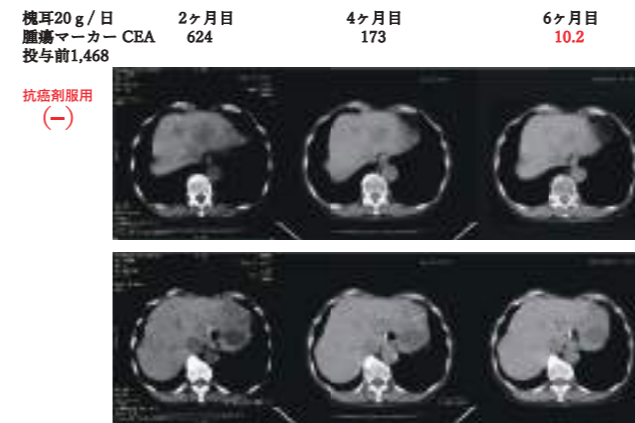
図1. 大腸癌における槐耳の抗癌効果 (臨床実地)

A. 大腸癌に対する槐耳効果

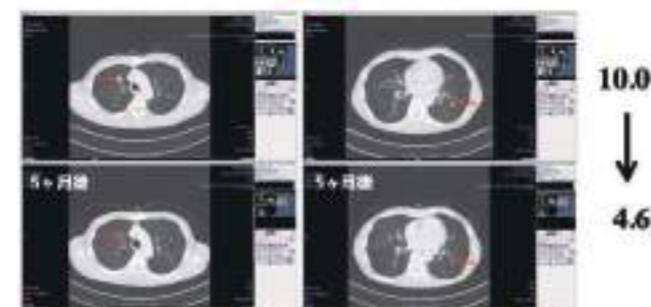
槐耳20g/日投与後、内視鏡下手術にて病変部除去



B. 大腸癌肝転移 (ステージIV)への槐耳効果



C. 両肺転移に対する槐耳の抗癌作用



備考: 槐耳服用量3から20g、不定
抗癌剤併用 (TSD)

D. 骨転移縮小効果 (5ヶ月で85%、椎骨再生を含む)



漢方薬という範疇には入らない。民間療法とも異なり、科学的成分解析・効能証明が多々論文発表されており、WHO認定治療として乳癌(2万人規模)、コロナウイルス感染の軽症化(フェーズ2および3)の検証が行われている(ID=NCT04291053)。

効能の有効性が大きいものから、肝臓癌・乳癌・大腸癌・食道癌・膀胱癌・肺癌が良く報告されている。癌細胞に特異的細胞死をもたらす、といういわゆる抗癌効果はもちろん、微小転移の消失、結果として再発予防もその特徴の一つである⁴⁻¹⁴。

図1に、大腸癌を用いたカイジ効果を示す。パネルAは内視鏡下手術にて除去した大腸癌(TNMステージ分類IIb)の病巣を示す。手術2週間前より槐耳20gを服用、除去時に癌病巣が大きく壊死・脱落しているのがわかる。パネルBに、大腸癌患者の肝転移の推移(20g投与で2ヶ月目と4ヶ月目の比較)、パネルC、Dは肺転移の縮小(抗癌剤併用例、5ヶ月目、ただし服用量は一定せず3-20gの間)、および骨転移の85%に及ぶ大規模縮小と椎骨再生の実際を示す。つまり、槐耳療法の特徴は、抗癌作用+転移縮小~消失+病巣消失後の組織再生にある。パネルBの肝臓全体を見ると、病巣の縮小のみならず、肝臓全体の治療効果が明瞭であり、肝臓自体が再生、正常回復しようとしているのが見て取れる。この患者はいわゆるステージIV、末期と呼ばれる時期にあり、槐耳投与のみで他の治療はしていない。後述するが、貧血(Hb 6.0 g/dl)も4ヶ月目で10.0に快復し、槐耳投与前の腹水貯留は、2ヶ月目で消失している。全身状態の改善は言うまでもない。造血作用には、槐耳の別の作用が貢献していると思われる(miRNAを介した造血能増強)。

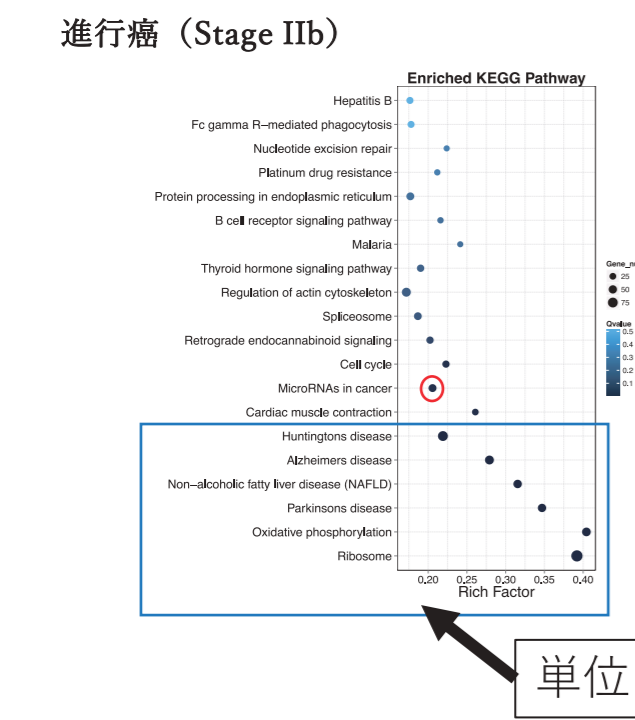
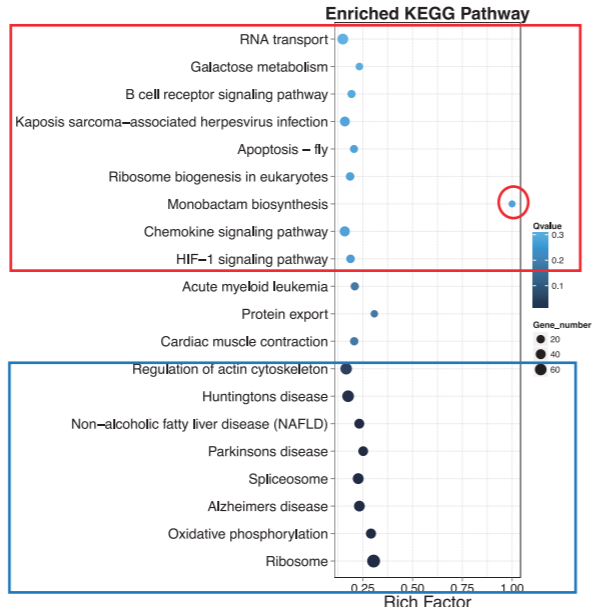
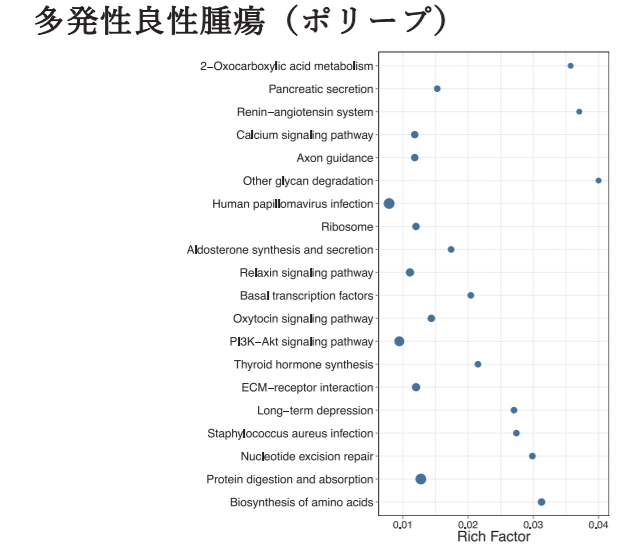
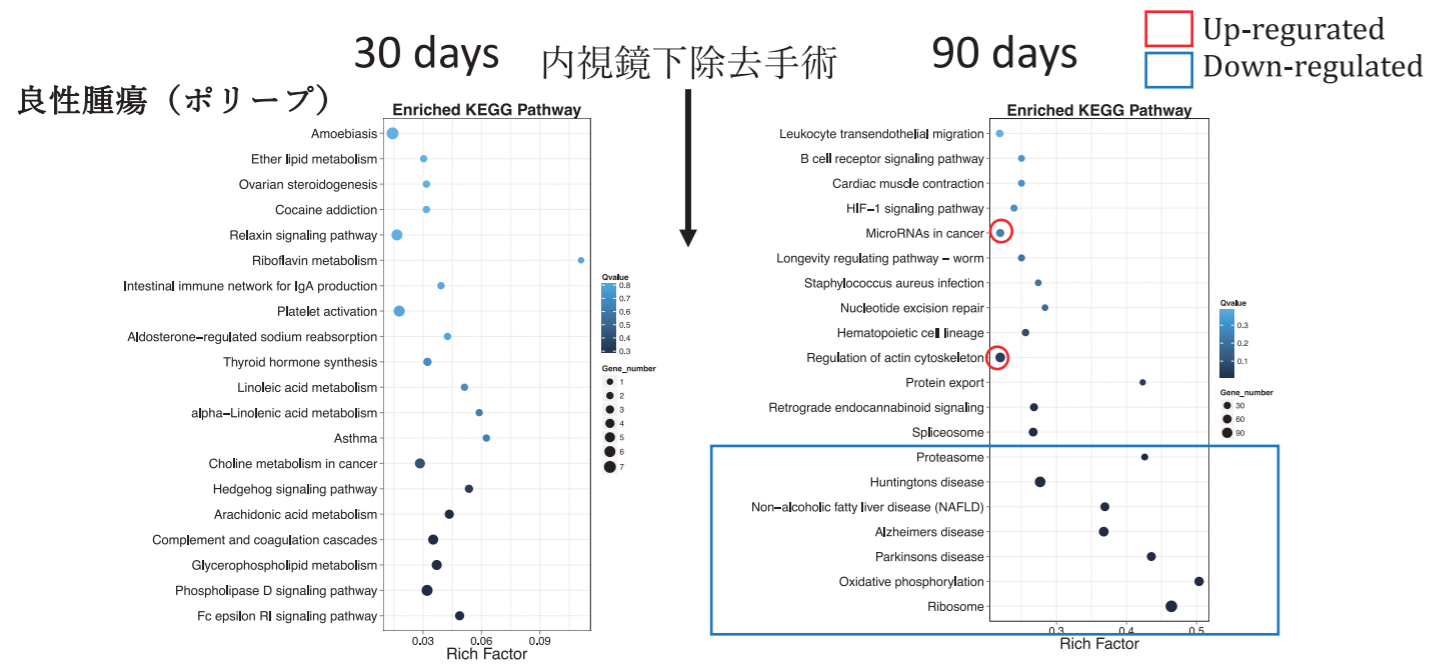
病態解析にはあまり有用とされない腫瘍マーカーも、槐耳服用前のCEA 1,468、服用2ヶ月目624、4ヶ月目173、と順調な減少を示している。腫瘍マーカーは、治療効果のモニターには有用である。特に膵臓癌においては、化学療法の終了時を知る良い手がかりとなる。

これらの変化を裏打ちする分子機構変化を図2に示す。

最初に、解析の実際を列記すると、患者ボランティア様より採血したほぼ2mlの全血液を段階凍結の上、解析する中国・BGI深圳まで日本国内にあるBGI神戸支社経由で送付、現地でRNA抽出後、7.0~8.0 GBのRNAシーケンスをサンプル当たり施行した。1サンプル当たり平均27,447の転写遺伝子を同定(1個人当たり全遺伝子の96-100%)、これまでに24,344の新規遺伝子を得た(遺伝子バンク登録: NCBI GEO GSE157086)。DNA転写以前に、平均92,427 SNP変異体と27,082のスプライシング変異を検出している。SNP変異体数は、正常男性にて平均22,688検知と報告されており¹⁵。癌化個体と槐耳投与により、いかに多くのゲノム変異を可能にしているかに驚かされる。しかも、この変化はゲノム全域に及び、特定の収束域があるわけではない。平均総数27,447の転写遺伝子による物質産生量の上昇は、一人当たり平均2,224遺伝子分、減少分は1,929、転写調節因子の修復は、平均1,115に及ぶ(新規のもの含む)。

方法論の詳細は、BGI website: <http://www.bgitechsolutions.com/>をご参照いただきたい。
このゲノム可塑性、柔軟性が癌からの治療の基本条件と考えられる。

図 2 A. Kegg pathway 解析を用いた槐耳効果の分子基盤

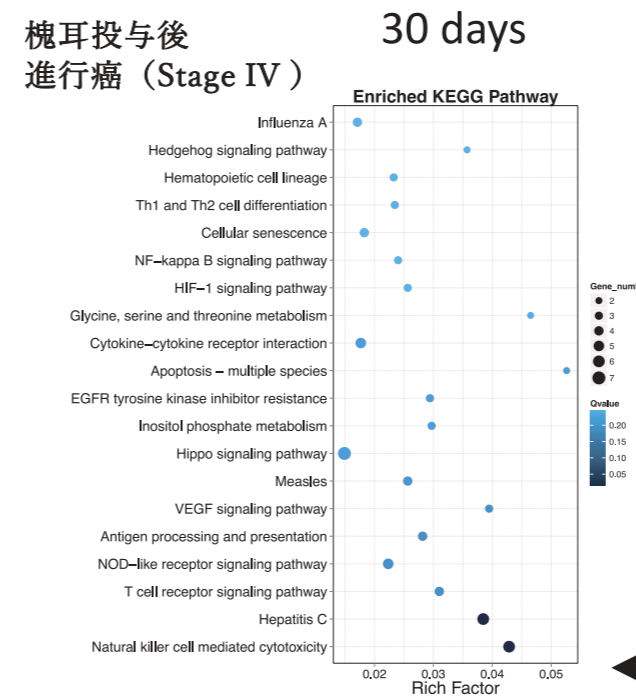


これらの転写遺伝子を、京大が提供するKEGG pathway 解析システム (<https://www.genome.jp/kegg/>)を用いて、報告されている生体システム、刺激伝達系への影響を示したのが図2である¹⁶。KEGG pathway解析では、生体システムを、分子細胞学的機能、細胞内抗生物質、生物学的機能プロセス等に分類し、その動態を経時的に比較できる。

図2のパネルAに、大腸癌を例として、良性腫から末期癌までの各ボランティア患者様の槐耳投与後の変化、さらに、槐耳を投与しない例(良性腫瘍)との比較も含めて例示した。槐耳効果の分子基盤は、細胞の刺激伝達系制御のかなめとなる、Hippo

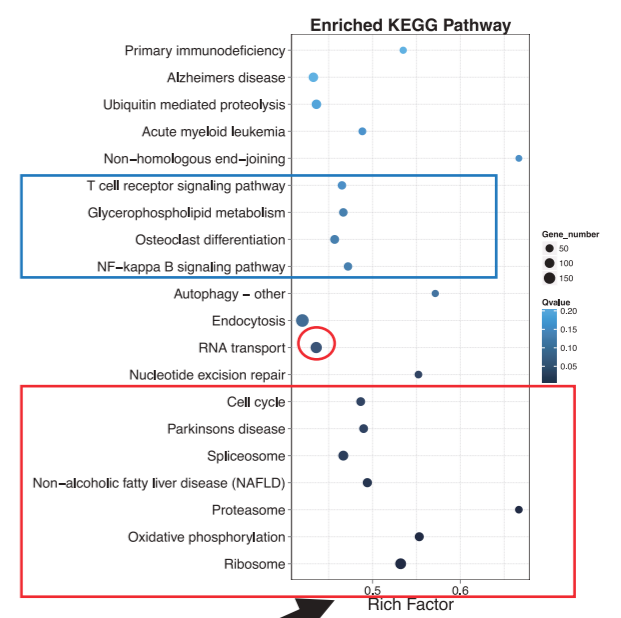
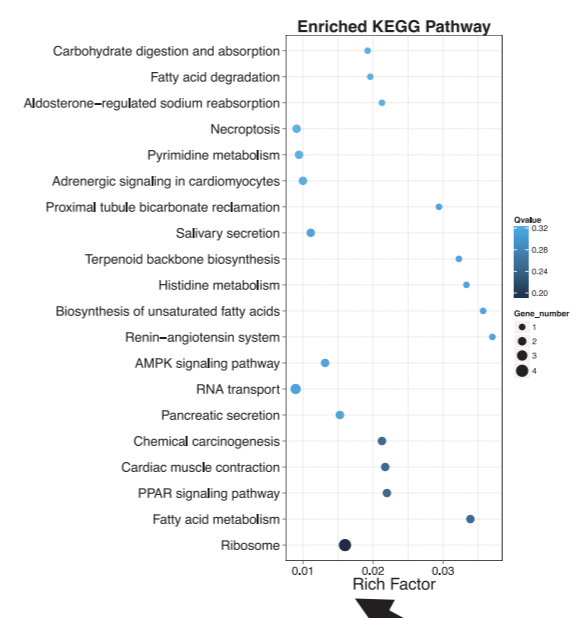
Signaling Pathway修復能によるという仮説の実証を2017年の本誌上示したが^{1,2,17}、パネルBに、治療過程において動く因子とそのまとめ(グレイゾーンに列記)を示す。こちらの図の方が、細胞生物学や、遺伝子工学関係の研究者にはなじみ深いものであろう。

まずパネルAでは、全体のパターンを認識していただければ幸いである。治療過程にあるときの変化と、一見病巣は取り去ったが、微小転移など、まだ癌化過程が残っている場合(ステージIIb癌)、良性腫を内視鏡下手術にて除去したが、将来的に癌化の危険性を残す場合(槐耳未投与)が、明瞭な遺伝子発現の



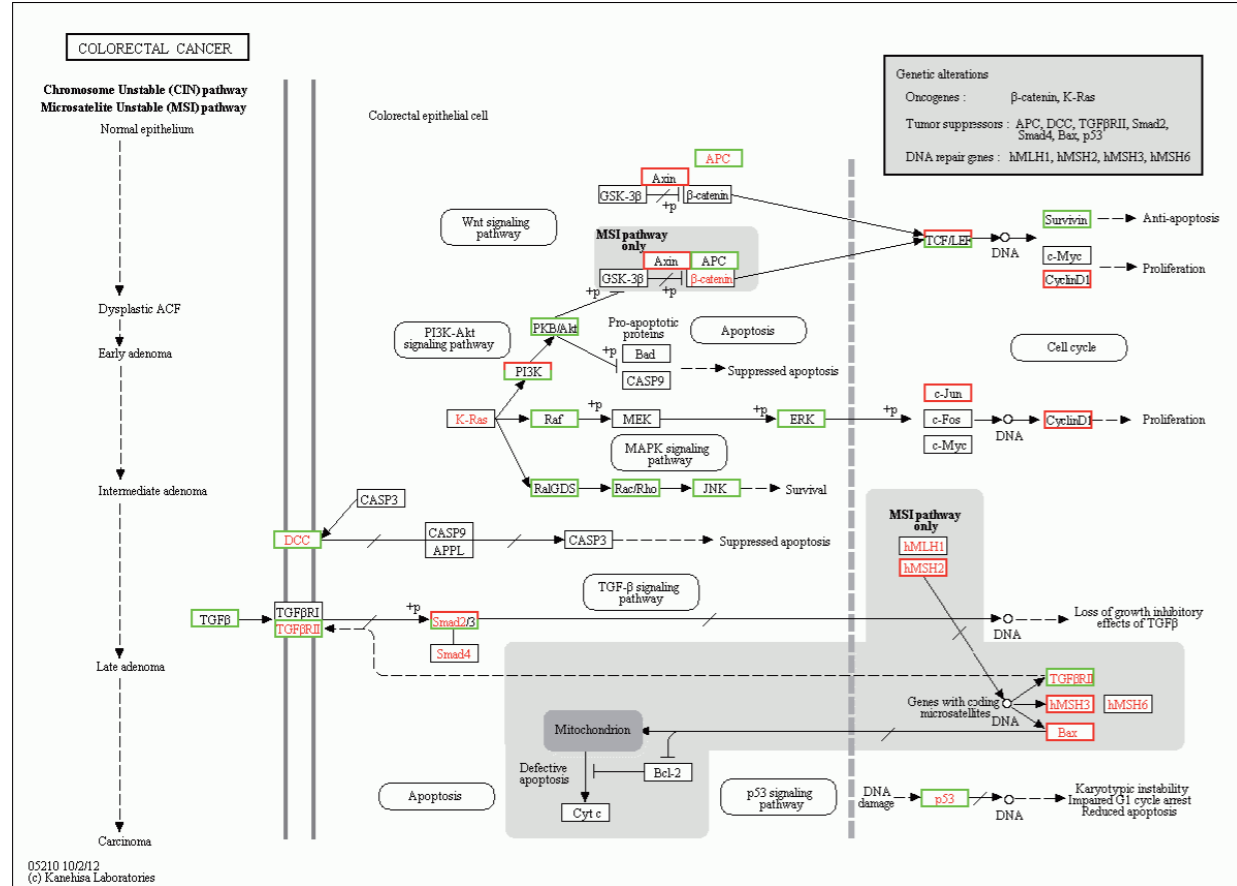
単位 (量) の極小に注意

良性ポリープ (直径2.0 x 2.0 cm)、槐耳服用 (-) コントロール

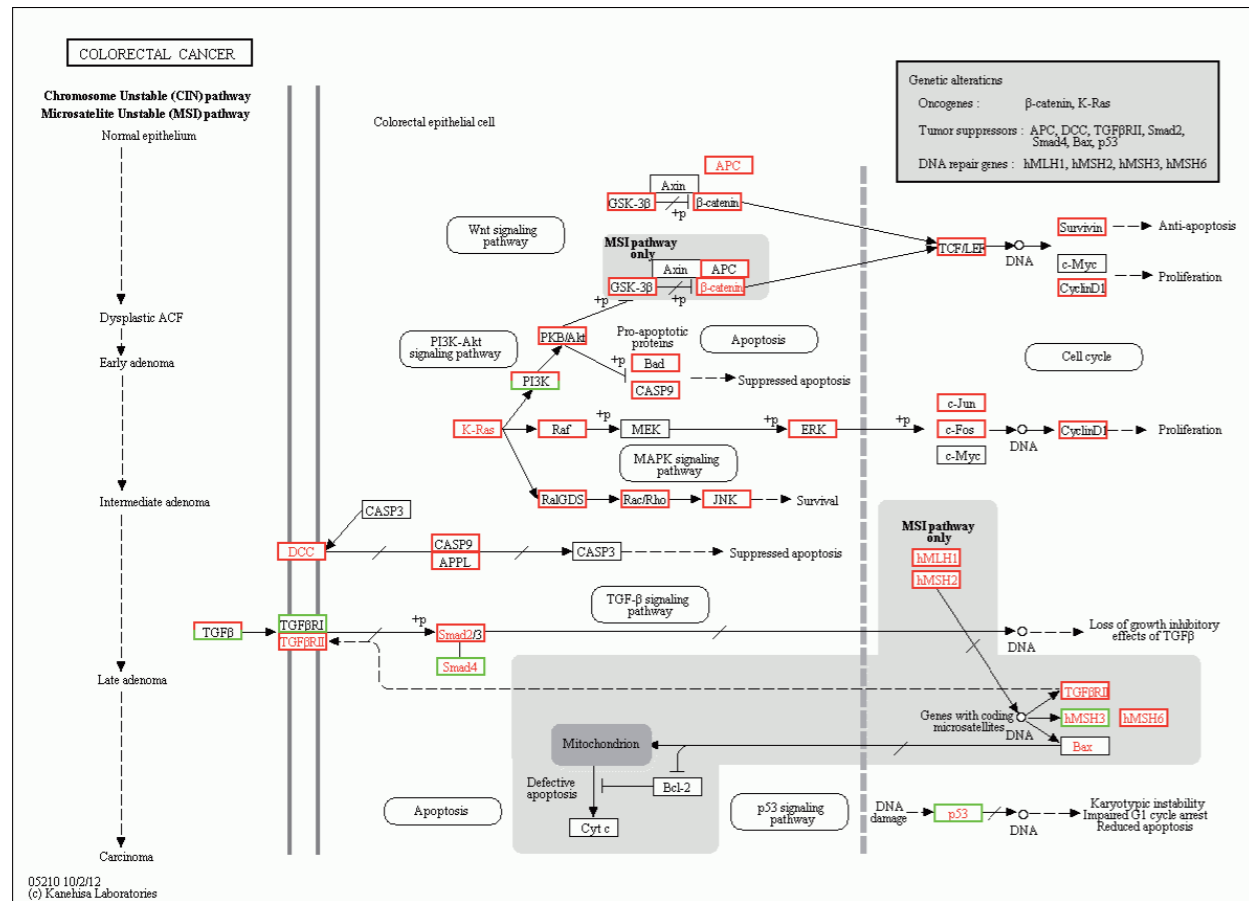


単位 (量) の急増に注意

図2B 大腸癌の癌化カスケードを用いた各転写遺伝子産生の増減比較
 良性腫瘍の場合



進行癌、および良性腫瘍で槐耳投与なしの場合



逆転現象を起こしているのがわかる。変動する因子の質のみならず、発現量の増減も大きな意味を持つ。

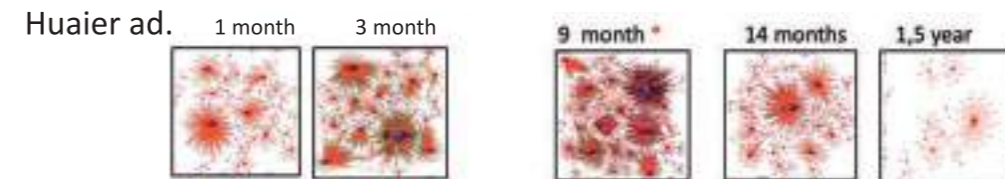
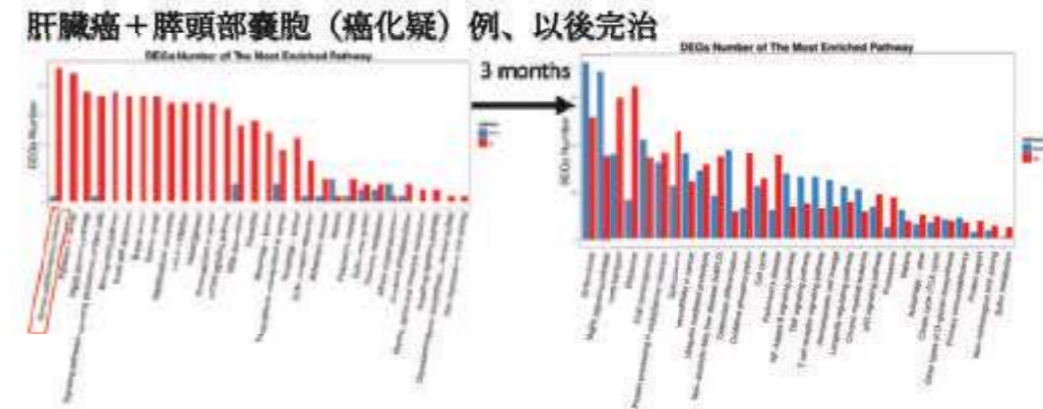
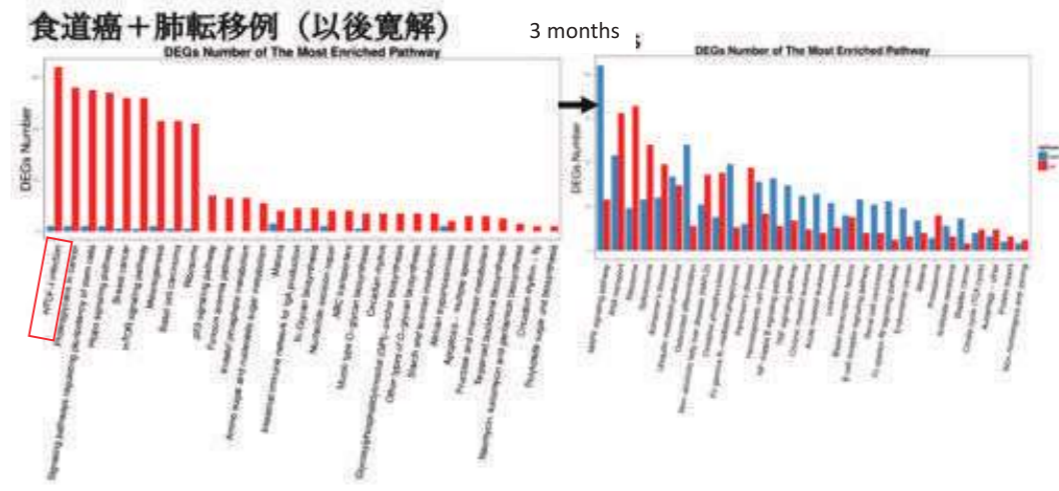
パネルBには、主だった生体機能制御因子が網羅されており、治癒を可能にする生体変化が、これらを通じていかに多くの構成因子の、しかも発現の増減も含め、多岐にわたる制御が必要になるか、一見してご理解いただけるであろう。

以前も記載したが、癌化するには、一つ一つの遺伝子異常を年月を重ねて蓄積していくプロセスが必要であるが、治癒を目指すときは、10や20の遺伝子を標的としても、目的にはほぼ遠く、1,000や2,000の遺伝子をシステムごと修復補正することが必要なのである。それも、槐耳により無理矢理起こすという

より、患者自身の生体機能、体力とでも言うべき個体の生命力に立脚して、自発的に起きてくる結果なのである。故に、槐耳服用には副作用・毒性が認められない。逆もまた真なり、でこの可塑性が認められない末期の患者の予後は不良である。

抗癌剤ターゲットとなる因子の変動も多々含まれているが、これほどの影響力はない。あたかも、対症療法のように、個々のターゲットに対して局所戦を繰り返すのが精一杯であり、かつ、発現量の増減調節などはスペックにないの言うまでも無い。これが制癌効果に終始せざるを得ないという臨床実地に結びつく。

図3. Kegg pathway解析による日和見感染に対する槐耳効果



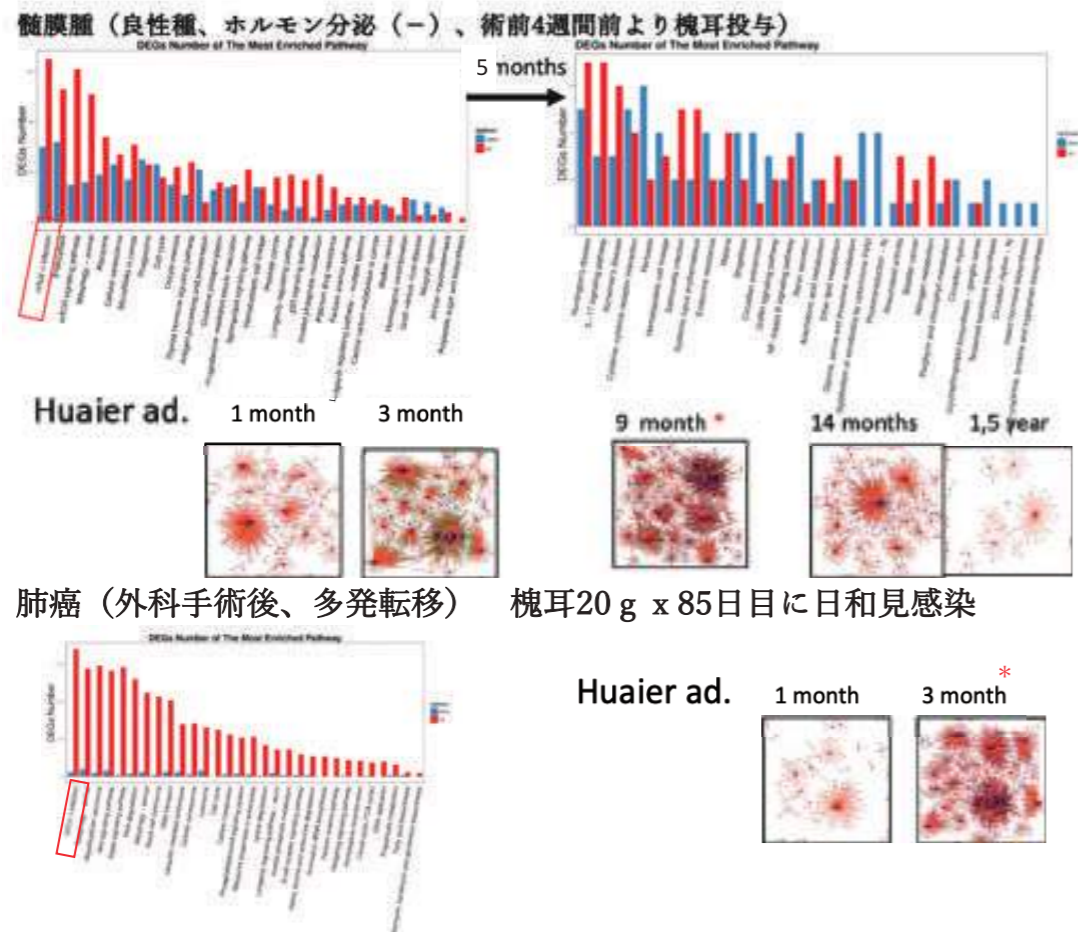


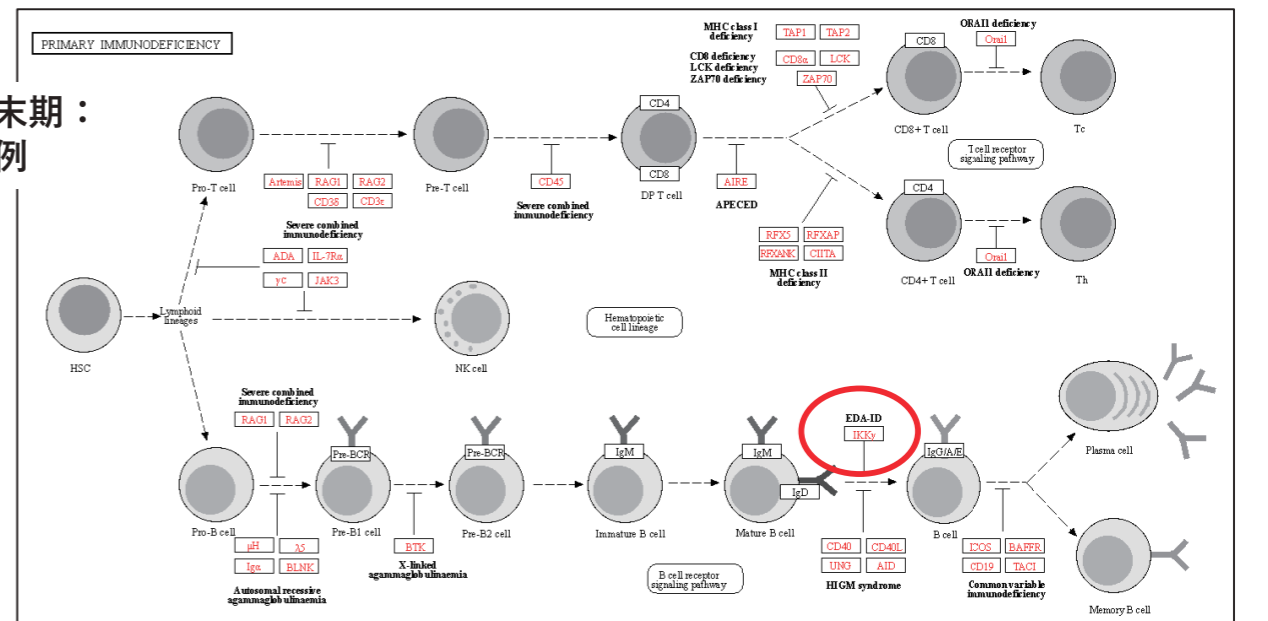
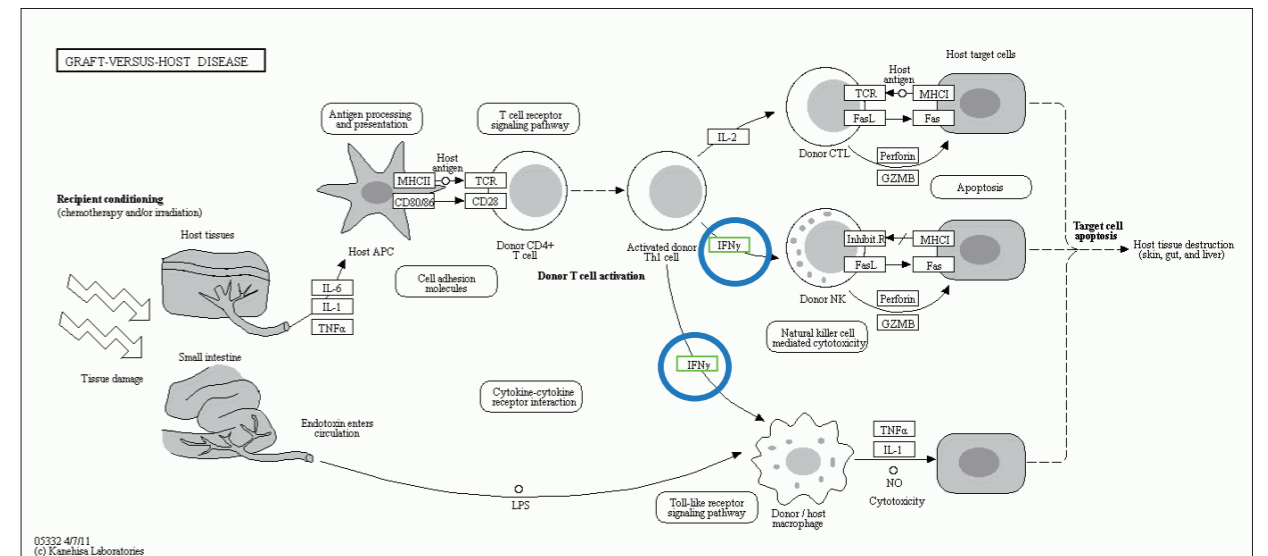
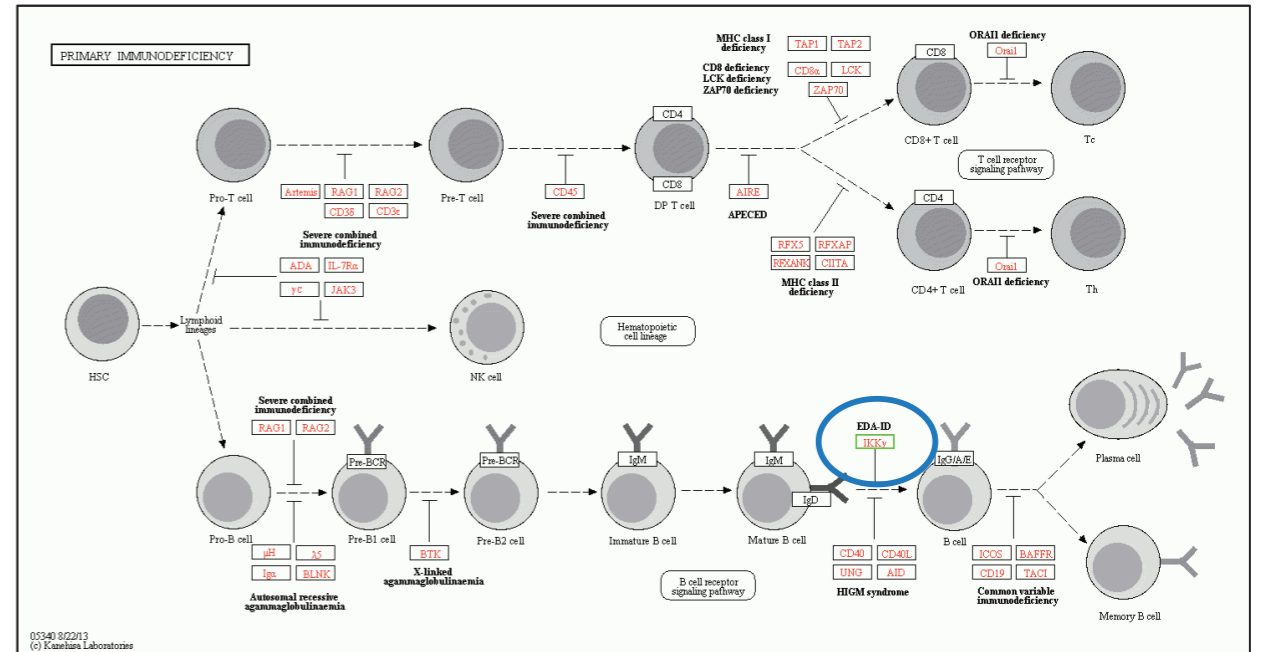
図3 Kegg pathway解析による日和見感染に対する槐耳効果

興味深いことに、というより、まず当たり前になるのは、各人に起こる大規模変異の原因は、最大級のは感染症により惹起される、ということである。図3および図4に、癌治療中の遺伝子動態、長い経過に起こった日和見感染(ウイルス感染)の影響(赤枠内)、比較として、無症候の健康な方に起こった感染症の影響を示す。槐耳服用者は、全く症状がない無症候で終始し、感染があったことはゲノム解析と遺伝子機能システム解析

により、初めて明らかとなった。

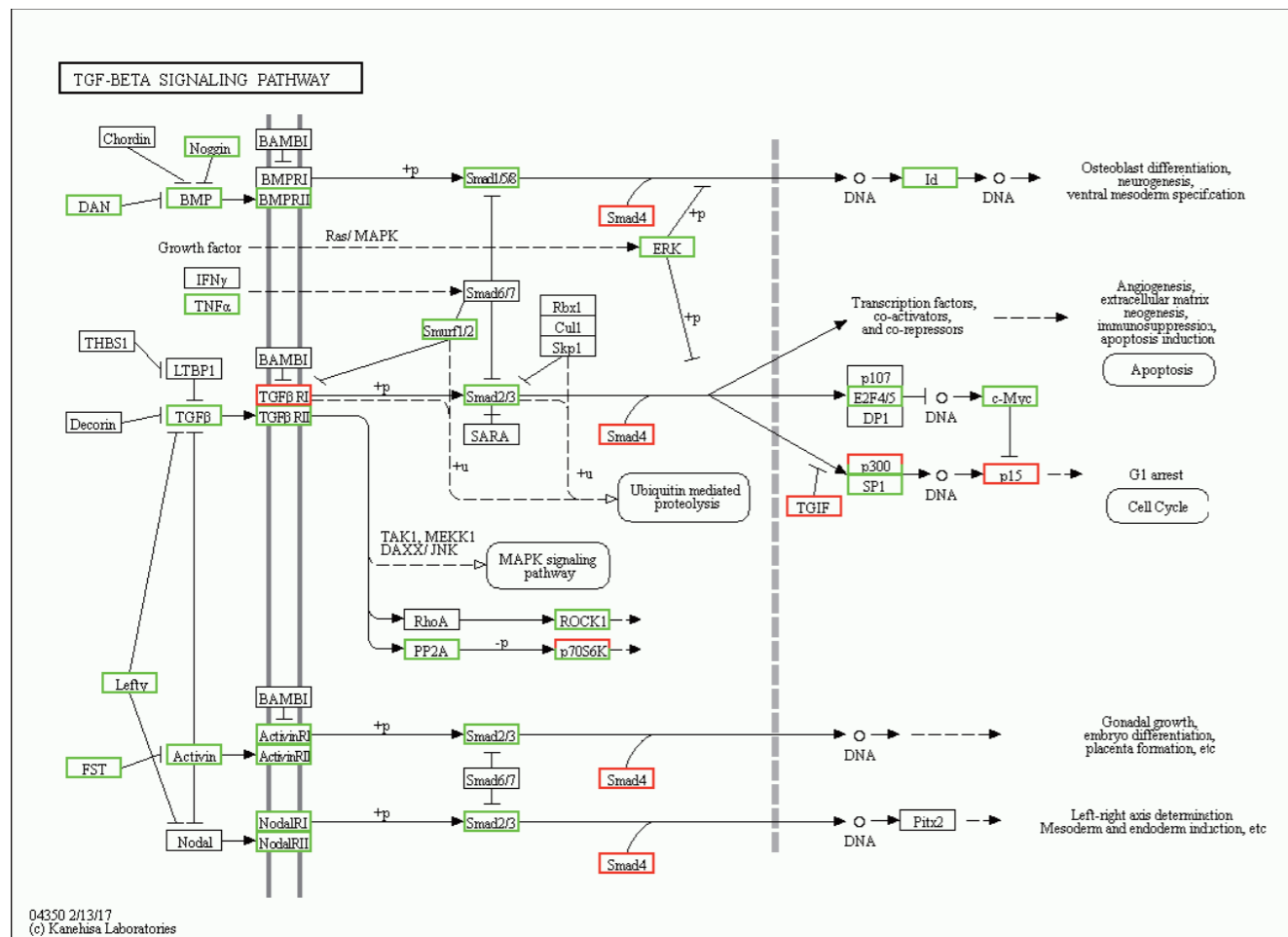
図3に、上段にKegg pathway解析によるパターン、下段に同じ患者の遺伝子発現動態を治療経過の時系列でしめた。感染検知時は、治療経過中の*で示してある。感染時と完治時の遺伝子発現量の桁違いの差に注目していただきたい。原病の治療経過により、感染による影響が終息するためにかかる時間が異なり、健康人では1ヶ月あれば十分、他の患者においては、

図4. Kegg pathway解析による免疫系システムに与える賦活、抑制、緩和効果
食道癌、肝癌、髄膜腫：治療／寛解例、健康コントロール

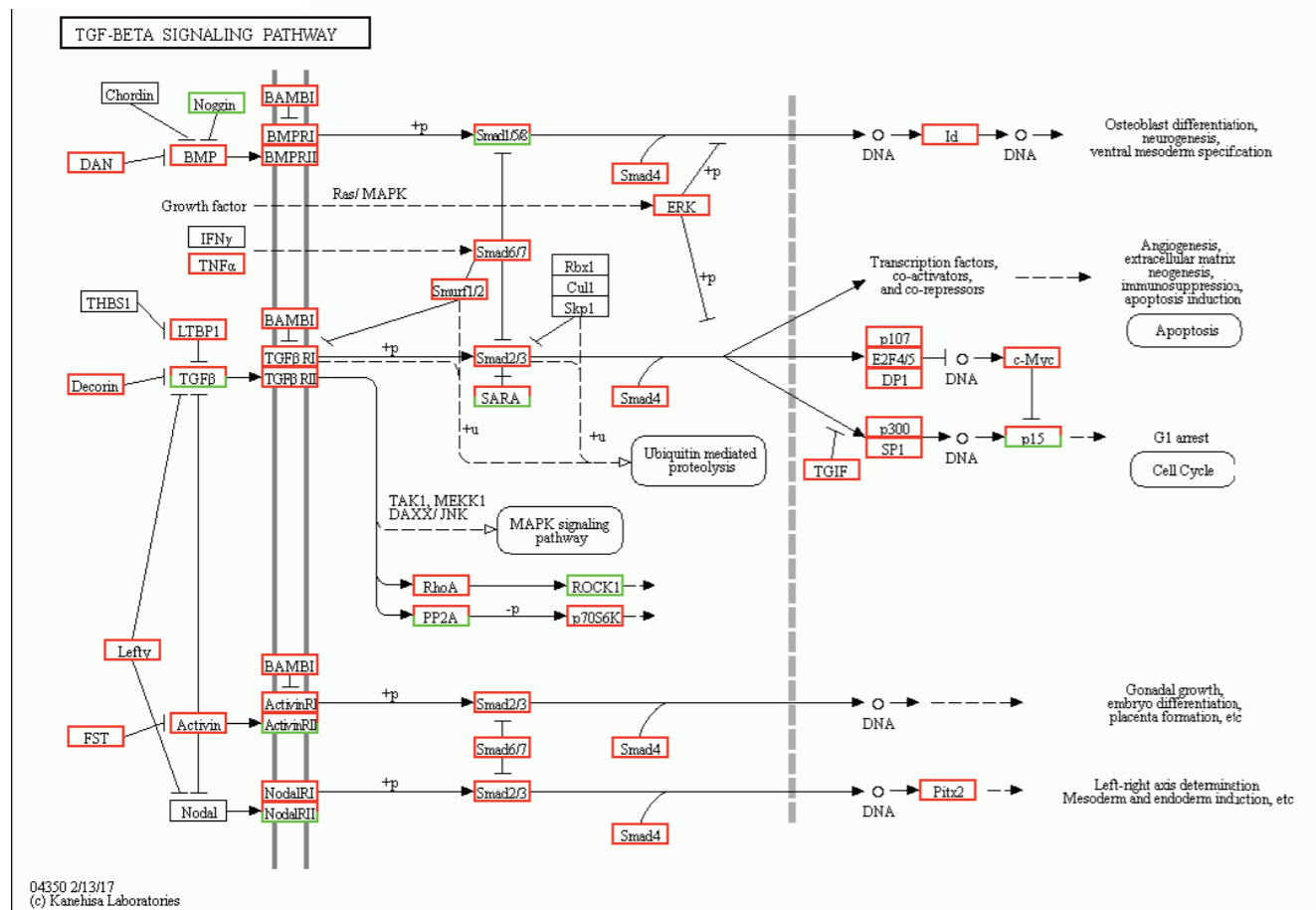


肺癌末期：
不治例

食道癌、肝癌、髄膜腫：治癒／寛解例、健常コントロール

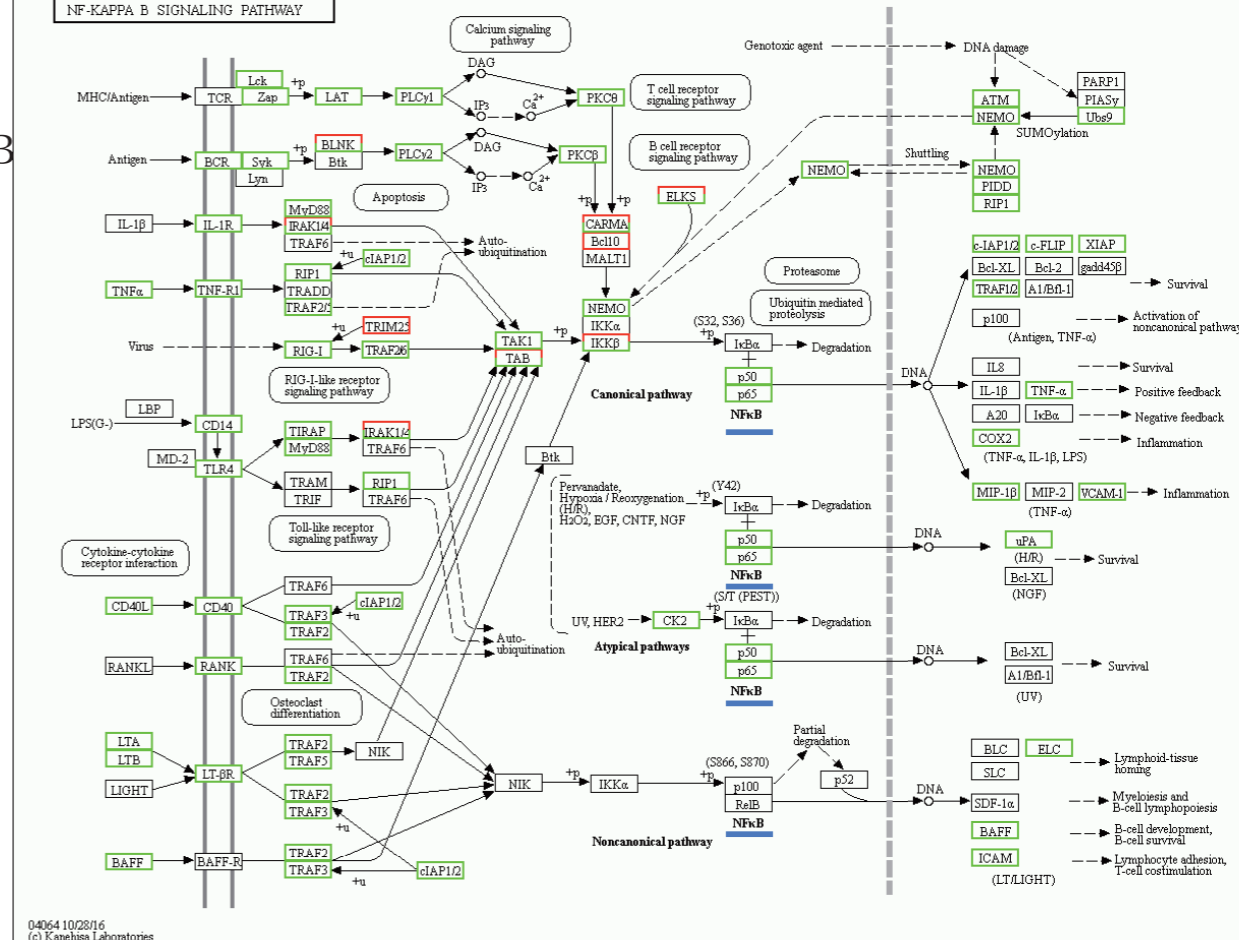


肺癌末期：不治例



食道癌、肝癌、髄膜腫：治癒／寛解例、健常コントロール

NFκB
抑制



肺癌末期：不治例

NFκB
増強

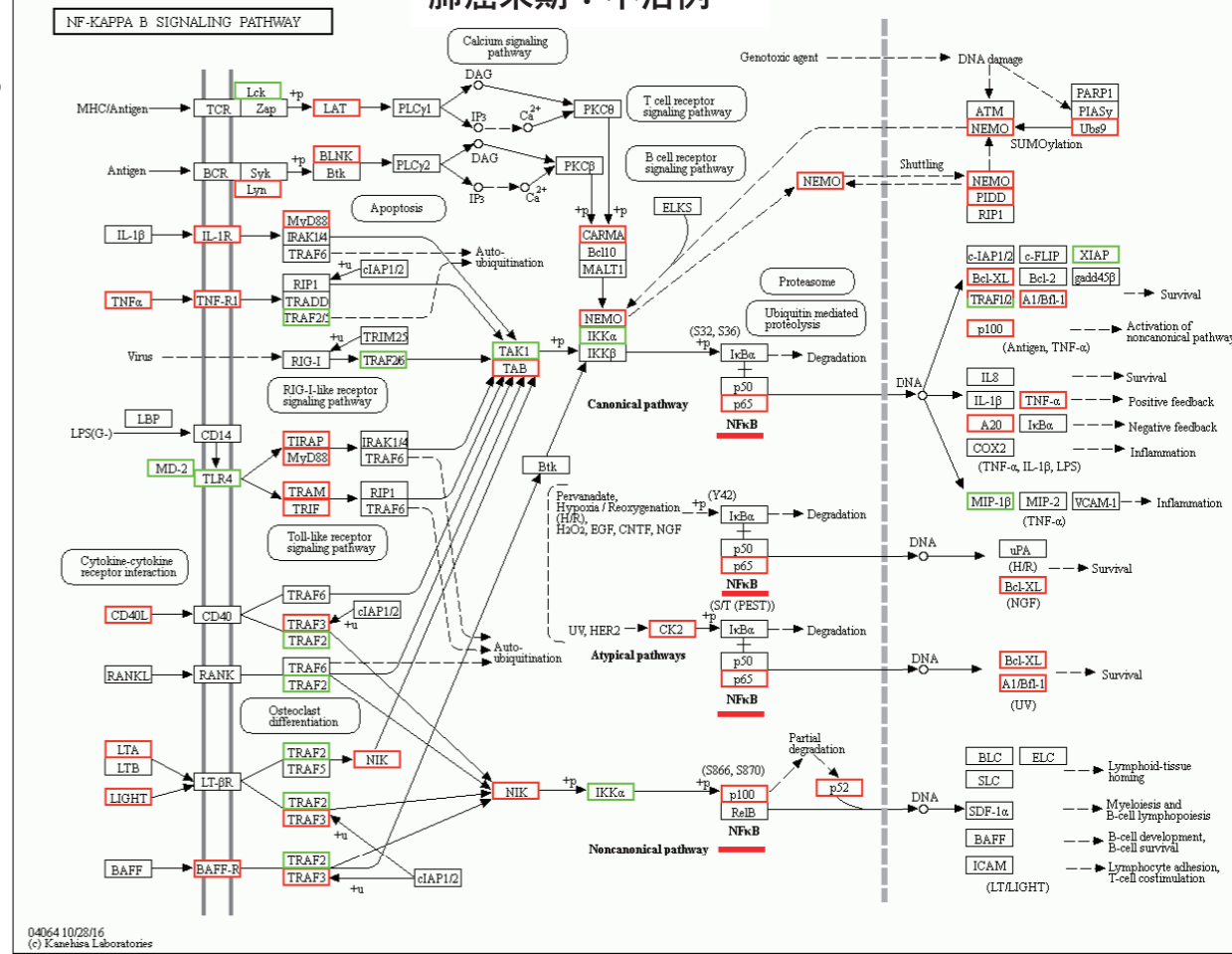


図4 Kegg pathway解析による免疫系システムに与える賦活、抑制、緩和効果

3ヶ月から1年近くかかる例がある。長い日時が必要な例は、ホルモン動態の正常化と同時進行しており、全身のホメオスタシス快復が重要であることがわかる。

槐耳投与により観察される機能促進は、細胞増殖系(MAPK signaling pathway, Wnt signaling pathway等)、免疫賦活系(T cell signaling pathway)、電子伝達系、エネルギー代謝経路などで最も顕著であり、癌治療に必要とされる全身状態回復・修正に必要な項目を概ね網羅している。図4には、特に免疫系に注目して、原病の癌のみならず、日和見感染の終息には、免疫機能賦活から始まり、ある時点で不要な免疫機能増強を抑制する、免疫緩和作用が必須であることがわかる。図5は、特に免疫緩和に必要な因子がNFκB,およびTGFβシグナル伝達系により制御されていることを、これまでと同じくKEGG pathway解析にて強調してある。

結果の検証は、肺癌罹患例の解析結果を用いて、NFκB,およびTGFβシグナル伝達系を介した免疫緩和作用が起こせなかった場合、つまり免疫暴走状態の持続例と比較検討して得られた。この例では、低タンパク質・低糖質療法を強制したための低栄養に加え、感染症発症者との接触が濃厚であったことを追記しておく。

免疫賦活に関しては、関わる物質群の産生上昇とシグナル伝達経路の活性化を想定しやすいが、癌においては、こと快復という目的に関しては、あたかも膠原病のごとく、活性化より抑制、免疫緩和能力が大きく影響しているのがわかる。双方向的に貢献する治療法を用いることの重要性が明確で、関わる因子群も明らかである。

さて、これらの変化を可能にする、物質産生機序の根本、転写調節因子制御について図5に示す。この図は、関連情報が古今東西網羅されているKEGG pathway解析の真骨頂を示すものであり、これまでの関連生態情報分野の情報を網羅し、個々の遺伝子解析結果を当てはめるだけで、瞬時に結果を得られる時代が到来した。この技術こそ、次世代マーカー検査の真骨頂である。膨大な解析装置、スーパーコンピューターが身近になっても、その恩恵は手元に届く。

これらの全身状態改善を基盤とした槐耳の抗癌効果、ホメオスタシス快復に寄与するための大規模発現遺伝子群の変化をもたらす源は、転写調節機能の劇的改善にある。図5に示したように、転写調節因子の修正・改善状況は全身のシステムに及ぶ。図5の結果は、完治・寛解した患者に普遍的に観察された。

膨大な変化を示した転写遺伝子群は、これらの転写調節因子を核として連結・連携し、機能システムの快復・修正に寄与する。その相関図は、図3の各患者の快復動態の時系列として示してある。

ここで、特筆すべきは、多くの実験科学において、たった一つのDNA結合型転写調節因子の機能阻害、あるいは機能増幅いづれも多くは細胞、実験個体の致死的结果となって終わることである。かつて、日本はRNA工学の世界の先駆であった。しかるに、リボザイム等を用いた実験で転写調節機能制御実験が多く行われたが、臨床実地における実用性はその毒性から現実化していない。また、実際に患者において、全く実験結果の効果が検証されることなく経過してきた。毒性も副作用もなく

1,000の単位で転写調節因子を制御できることの重要性を強調したい。

癌になるために、ここに列挙されている因子がどう関わるかを詳説している報告は多い。しかし、疾病から回復するためにどう制御できるか、についての報告は少ない。その典型が、次に解説するsmall nuclear RNA (siRNA, miRNA, piRNA)などの制御因子群に与えた槐耳効果である。

そして最初の環に戻る： Post-transcriptional control for RNA editing

最終的に、転写調節機構を(多くは)抑制的に誘導するsmall RNA群、si RNA (30ヌクレオチド)、miRNA (24ヌクレオチド)・pi RNA (21-22ヌクレオチド)の役割について解説しておく。これらの18-30ヌクレオチドに過ぎない遺伝子配列群は、最初に記したゲノムから転写開始に寄与するRNA編集の導入役とされており、miRNAは転写沈静化の役割を論じられて久しい。これまでに、その疾病対策としての有用性が多々報告されているが¹⁸⁻²⁰、実行価値があった配列、導入法、治療法はもろんであるが、効果があったものは記録にない。

特記すべきは、食道癌寛解治療中の1例のみ、21の新規siRNA配列が検出され、それらにより3,000を越える転写遺伝子群の発現が上昇した。つまり、抑制されていた体内システムの開放により、一気に生体内環境の修復・改善が起こったのである。もちろん、これは最終的に正常範囲に沈静化していくわけであるが、その経過には1年半かかり、かつ、途上に日和見感染も検出された(RNAウイルス、図3参照)。この配列は、同時に遺伝子バンク登録されており、今後の情報利用と疾病対策への応用が期待される。

これに比してmiRNAの変動は大きく、1,003の因子変動が認められ、全遺伝子産物の10%以上の発現上昇、15%の発現減少変動に関わると示された。miRNA変動は、特に肝臓機能回復、ストレス除去に関連して大きく、また、既に報告されているように造血系への影響が大きい。上記、大腸癌の肝転移、ステージIVの患者において、顕著なヘモグロビン値の改善(6.0→10.0)が認められている。miRNA研究においては、心筋梗塞に有効、他の疾病対策にも有効という論文ががつかましく発表されてきたが、臨床実地有効例は皆無である。本当に有効な配列を検出できなかった時代の話である。

piRNAに関しては、miRNA同様の大規模な変動が検知されたが、通常、その規模の変異が検出された例は未だ報告されておらず、特に癌免疫に関連した機能に注目して、詳細な機能解析と応用が期待される。

これらの結果は、槐耳効果をもたらすゲノム可変性から転写調節因子の変動、転写された遺伝子産物による生体機能調整・修復へと向かう、治療効果全体の体内調節機構快復、正常化の端緒を象徴するものと私は考える。

図5. 転写調節システム内転写遺伝子変動の実際

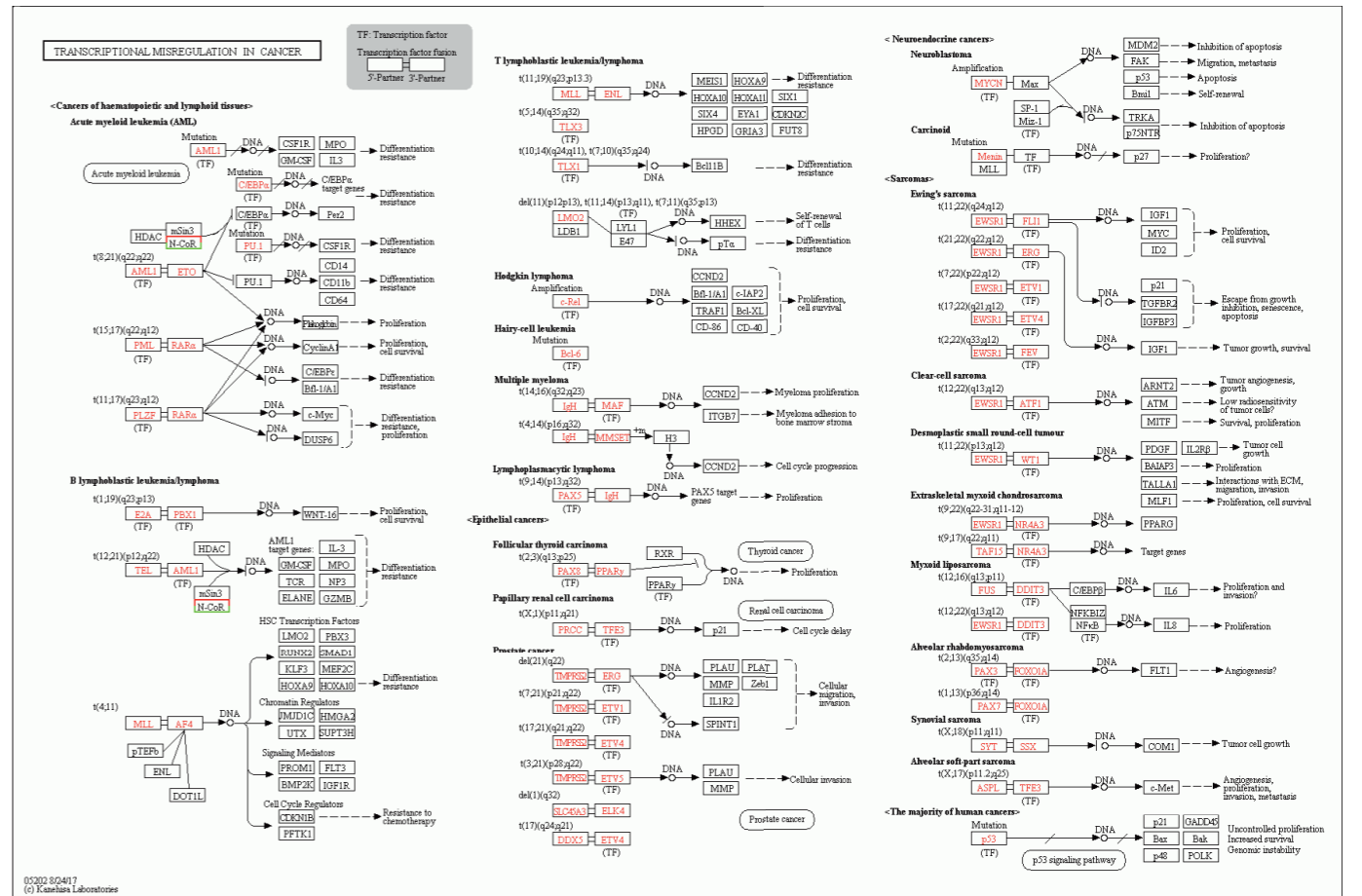
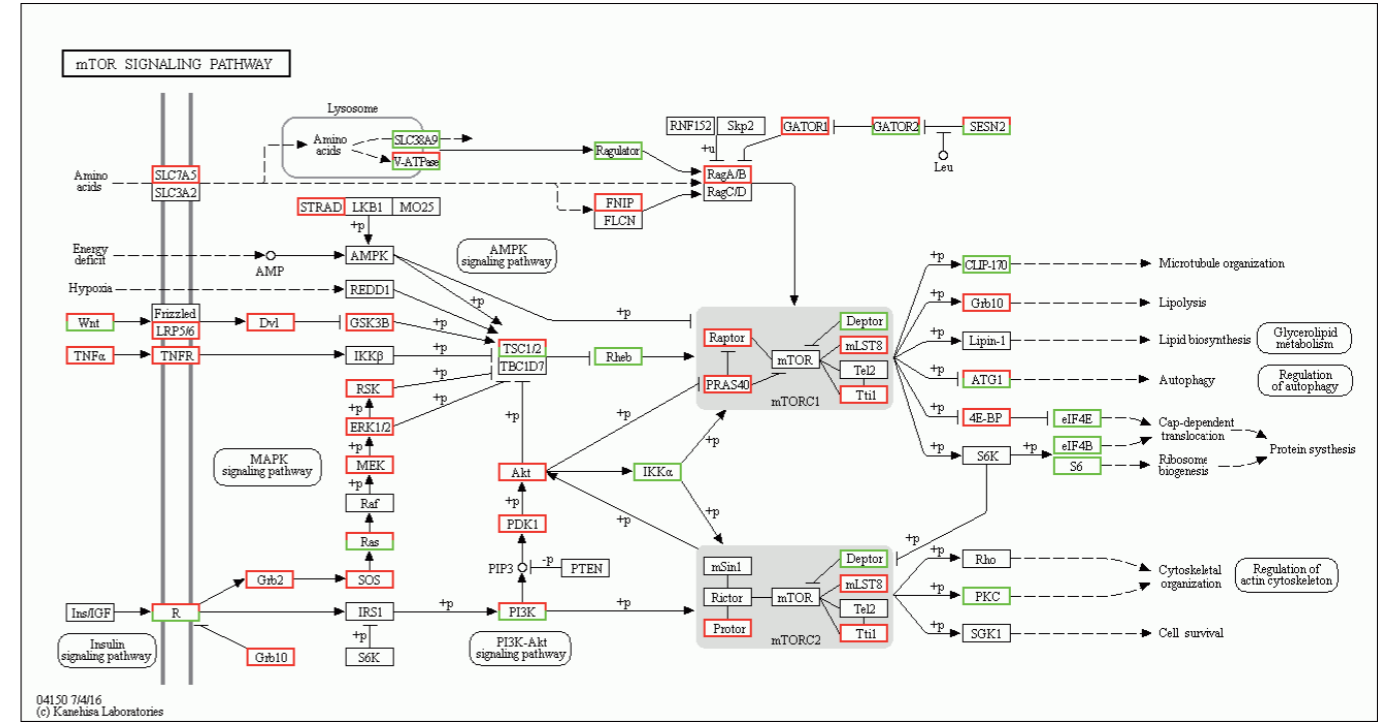


図5 転写調節システム内転写遺伝子変動の実際

結論：まずソリューションを、 なによりもソリューションを

槐耳の抗癌効果の根源が、何より治ろうとする身体のを呼び覚ますもの、生命力の象徴ともいえるゲノム可塑性、柔軟性から始まり、身体全体の機能調整を行うことにある、ということ、遺伝子、遺伝工学用語で解説してきた。ヒト転写調節制御システム回復は、当初捉えたゲノム編集、RNA editingに端緒があり、DNA配列を認識して結合するという性質から、基になるDNA配列を条件にあうように整えるということが基盤としても結果としても必要である。全ゲノム領域にこれらの必要十分条件を整えてこそ、後の転写調節、遺伝子発現、発現量制御、という一連の快復システムが働くことが可能になる。

槐耳以外にも選択肢が多いことを祈るものであるが、既に、槐耳によるホメオスタシス快復はすぐそこにあるソリューションである。また、本研究により、各癌における臨床病態に立脚したデータもあり、得られたすべての新規配列は遺伝子バンク登録により誰でも使える人類の知的遺産として保存された。

基礎医学研究は、他の化学分野、ナノテクノロジーや素材開発、半導体技術開発とあいまって、人体の複雑系を構成する因子、その連携、体内機能への貢献度、変異度などを極めて短時間で知ることが可能な段階に来ている^{20,21}。率先して利用するかどうかだけの違いである。

健常、と信じていても、驚くほどの体内機構の変動が、特に老化、ストレス蓄積とともに潜んでいる。何事もなく長い人生を経過することは残念ながらあり得ない。勝ち逃げは無理。大事に至らぬ様に、という先人の知恵を日常に活かすことが第一義である。



謝辞

本研究遂行にあたり、ご協力いただいたボランティアの皆様、に心より御礼申し上げます。また、ご支援いただきました中国・槐耳顆粒本社(启东盖天力药业有限公司)・陆正鑫 先生、(株)日本漢方新薬・丁 偉 様、ご協力いただきました関連の医療機関と、患者ボランティア様方の主治医の諸先生方に心より感謝いたします。最後になりましたが、膨大な遺伝子情報の解析と、その解釈に多大なご尽力をいただいたBGI(深圳および神戸)のエンジニア諸氏、滕飞(Fei Teng)、林宏(Hong Lin)、许琛莹(Chenyong Xu)、Ning Li、罗竹(Zhu Luo) 博士に心からの感謝の意を表します。コロナウイルス対策としての患者検体の遺伝子配列解析、PCR検査キットの開発およびその流行地での大規模検査実施へのご貢献、ウイルス粒子のシーケンス結果解析に追われる日々でありながらも、当研究への並々ならぬ関心と多大な時間とエネルギーの寄与に、深く感謝するものであります。

なお、本文で使用しました図は、すべてBGI深圳のスーパーコンピューターが描出したものであり、どの点、どの線一つも人間の手によるものではないことを強調させていただきます。解釈の挿入部のみ、著者の理解補助のために追加したものであります。

方法論の詳細は、以下をご参照ください。

BGI website ; <http://www.bgitechsolutions.com/>

当臨床研究は、ボランティア様のインフォームド・コンセントを十分に得た上、情報管理の徹底とともに、規定された様式に則って施行されています。認可番号は、

ID: JMA-IIA00335

得られた新規遺伝子配列については、人類の知的遺産として、以下に登録されています。数が多いので、ご希望の配列につき情報照会は、著者にご連絡ください。

NCBI GEO (GSE157086)

槐耳のWHO認定治験は、1)乳癌の補助治療、および 2) コロナウイルス軽症化・無症候化効果(Phase 2 & 3) (**ID=NCT04291053**)として継続施行中です。当研究成果の結果も、微力ながらこれらの科学的根拠として貢献しています。

参考文献

- 1) 田中真奈実、田中朝雄 癌治療の分子基盤：驚異的ゲノム柔軟性と遺伝子機能回復。創薬のひろば Vol.11, 32-39, 2019.
- 2) Tanaka, T. *et al.* Huaier Regulates Cell Fate by the Rescue of Disrupted Transcription Control in the Hippo Signaling Pathway. *Arch. Clin. Biomed. Res.* 1, 179-199 (2017).
- 3) Okada K, Sadahiro S, Ogimi T. *et al.* Tatrooing improves the detection of small lymph node and increases the number of relieved lymph nodes in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy: A randomized controlled clinical trial. *Am. J. Surgery*, 215, 563-569 (2017).
- 4) Song, X., Li, Y., Zhang, H. & Yang, Q. The anticancer effect of Huaier (Review). *Oncol. Rep.* 34, 12-21 (2015).
- 5) Wang X, *et al.* Huaier aqueous extract inhibits stem-like characteristics of MCF7 breast cancer cells via inactivation of hedgehog pathway. *Tumor Biol* 35: 10805-10813 (2014).
- 6) Li, C. *et al.* A Huaier polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* 36, 1739-1745 (2015).
- 7) Zheng, J. *et al.* Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cell metastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway. *Int. J. Biol. Macromol.* 64, 106-110 (2014).
- 8) Chen, Q. *et al.* Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: A multicentre, randomised clinical trial. *Gut* 67, 2006-2016 (2018).
- 9) Li, C. *et al.* A Huaier polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* 36, 1739-1745 (2015).
- 10) Wu T, *et al.* Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR-26b-5p. *FEBS Lett* 588: 2107-2114 (2014).
- 11) Yan X, *et al.* Huaier aqueous extract inhibits ovarian cancer cell motility via the AKT/GSK3beta/beta-catenin pathway. *Plos One* 8: e63731 (2013).
- 12) Zhang T, *et al.* Huaier aqueous extract inhibits colorectal cancer stem cell growth partially via downregulation of the Wnt/β-catenin pathway. *Oncol Lett* 5: 1171-1176 (2013).
- 13) Cui Y, *et al.* Huaier aqueous extract induces apoptosis of human fibrosarcoma HT1080 cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Lett* 9: 1590-1596 (2015).
- 14) Peng, Z. *et al.* Comprehensive analysis of RNA-Seq data reveals extensive RNA editing in a human transcriptome. *Nat. Biotechnol.* 30, 253-260 (2012).
- 15) Kanehisa, M. *et al.* KEGG for linking genomes to life and the environment. *Nucleic Acids Res.* 36, 480-484 (2008).
- 16) Mo JS, Park JW, Guan, KL. The Hippo signaling pathway in stem cell biology and cancer. *EMBO Rep* 25: 642-656 (2014).
- 17) Griffiths-Jones, S. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 34, D140-D144 (2006).
- 18) Bartel, D. P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell* 136, 215-233 (2009).
- 19) Ma, L. *et al.* Lncbook: A curated knowledgebase of human long non-coding rnas. *Nucleic Acids Res.* 47, D128-D134 (2019).
- 20) Jiang, Y. *et al.* Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma. *Nature*, 567(7747), 257-261 (2019).
- 21) Song, Y. *et al.* Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature* 509, 91-95 (2014).