

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04031

研究課題名（和文）疾病機序理解のための遺伝子ネットワーク数理モデル基盤の構築

研究課題名（英文）Development of a mathematical modeling platform of gene networks for understanding disease mechanisms

研究代表者

岡田 眞里子 (Okada, Mariko)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：10342833

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,700,000円

研究成果の概要（和文）：微分方程式を用いた細胞の数理モデリングは、発現量や変異などの多様な遺伝子情報を統合し、ネットワーク動態を解析することにより、各要素の影響を定量的に評価し、がんのメカニズムや薬剤感受性の予測が可能である。本研究では、がんシグナルネットワークの網羅的な数理モデルを構築し、遺伝子発現・変異情報を初期値やパラメータとして入力し、動態をシミュレーションすることにより、各要素の影響やがんの発症メカニズムを同定できる数理基盤を構築することを目指した。数理モデルと疾患オミクスデータを統合する計算ツールを開発し、これらの解析ツールを利用して、ネットワーク動態から、乳がんの予後分類と薬剤応答予測に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、常微分方程式の数理モデルを用いて、遺伝子間のネットワーク動態から、ひとりひとりの患者のシグナル動態をインシリコで再現し、その解析から、メカニズムや薬剤応答の予測に成功した点で、がん研究の手法に新たな選択肢を加えた。また、数理モデルを用いて、スナップショットの生体分子の情報から、個体それぞれの動態を再構築するデジタルツインとしての利用も可能になり、がん以外の疾患にも応用できるようになった。この研究において、構築した数理モデリング基盤PasmopyおよびBioMASSは令和4年末までに、それぞれ、2万件以上、5万件以上ダウンロードされ、オープンサイエンスに大きく貢献した。

研究成果の概要（英文）：Mathematical modeling of cells using differential equations integrates various genetic information such as expression levels and mutations, analyzes network dynamics, and quantitatively evaluates the effects of each element to identify cancer mechanisms and drugs sensitivity. In this study, we constructed a comprehensive mathematical model of the cancer signaling network, input gene expression and mutation information as initial values and parameters, respectively, and simulated dynamics to clarify the effects of each element and the mechanism of cancer development. We have developed computational tools that integrate mathematical models and disease omics data, and by using these analysis tools, we have succeeded in prognostic classification and drug response prediction of breast cancer from network dynamics.

研究分野：システム生物学

キーワード：数理モデル シグナル伝達 がん

## 1. 研究開始当初の背景

ポストゲノムの研究により、細胞はひとつの支配的な遺伝子により制御されるというよりも、遺伝子のネットワークの全体的なバランスにより維持されていることが明らかになった。このことは疾患の発症メカニズムの理解に関しても共通しており、疾患に関与する一連の遺伝子ネットワークの破綻が疾患を誘起することが示されるようになった。

しかし、疾患ネットワークにおける個々の遺伝子の寄与度を定量的に解析できる実験的・情報学的手法の選択肢は多くない。2つ以上の遺伝子の組み合わせの解析は、実験的にも情報学的にも遂行が困難となり、機械学習をはじめとした人工知能や統計モデルなどの解析手法は、分類や相関の発見を得意とするが、遺伝子のネットワークの動的な特性である閾値応答や周期応答のような非線形応答や疾病メカニズムの同定は得意ではない。その中であって、遺伝子間の相互作用を微分方程式で記述する数理モデルは、統計モデルや人工知能が不得手とする上記の問題を解決できる現在ほぼ唯一の方法である。

細胞内のシグナル伝達系は細胞外の環境と細胞内の遺伝子情報を統合するネットワークであり、多くの疾患の発症に関与する。シグナル伝達系は、蛋白量や蛋白質相互作用などの比較的線形な制御のほかに、膜受容体の協同性やフィードバック制御により生じる非線形性の強い制御を含んでおり、その制御の理解は実験だけでは困難であった。そこで、シグナル伝達系のこの複雑な制御を理解するために、実験と数理モデルとを組み合わせた解析が2000年代初頭から行われている。ただ、いずれの場合も、MAPK経路などのごく小さな系を対象とした解析が多く、疾患の多状態を説明できる数理モデルはまだ存在しない。Hanahan および Weinberg は、"Hallmarks of Cancer"において、がんに特徴的な細胞増殖、浸潤、細胞死の現象を分子レベルで俯瞰的に捉え、約9つのシグナル伝達系と細胞周期、p53経路を統合した遺伝子ネットワークとして具体化させることに成功している。近年では、このネットワーク中の個々の小さなサブネットワークは、振動や閾値応答などの非線形応答を多く含むことが明らかになり(Kolch et al. Nat. Rev. Cancer 2015, Magi et al. Curr. Opin. Syst. Biol. 2017)、がん細胞制御の複雑性が改めて浮き彫りになっている。このサブネットワークをすべて統合したがんネットワークの数理モデルを構築し、解析できるようになれば、がん細胞制御の全体像を理論的に明らかにできる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、Hanahan および Weinberg により提唱された "Hallmarks of Cancer" (Cell 2000, 2011)におけるがんのシグナルネットワークの網羅的な数理モデルを構築し、(1) 疾患・バイオデータベース由来の変異・発現・相互作用などのさまざまな遺伝子情報を統合するための基盤としての数理モデルの有効性を明らかにする。(2) がんの発症や悪性度が遺伝子のネットワークのどのような特性により生じるのか、そのメカニズムを理論的に明らかにする。さらには、(3) これらの数理モデルのシミュレーションにより薬剤標的を同定することを目標にしたいと考えた。

## 3. 研究の方法

がんのシグナルネットワークは、RTK-MAPK, TGF $\beta$ -Smad, Wnt-Catenin, IKK-NF- $\kappa$ B, Cytokine-JAK/STAT, PI3K-Akt, Integrin-Racなどの約9つの主要なシグナル伝達系と細胞周期およびp53経路が連動した約11のサブネットワークから構成される。本研究では、まず、これらそれぞれのサブネットワークの数理モデルを構築し、細胞由来の学習データを用いて、それらを統合する戦略を用いた。その上で、疾患データベースのオミクスデータを数理モデルの入力値として、シミュレーションを行い、計算機上で再構成されたシグナル活性の動態から、疾患悪性度のメカニズムと薬剤感受性の予測を行った。

### (1) 数理モデルの構築

数理モデルは、質量作用則やミカエリスメンテン式などの生化学反応をもとにした微分方程式を基本とする。分子濃度と反応定数(親和定数、酵素反応定数など)モデルのパラメータは、申請者の研究室で取得した各種がん細胞由来のシグナル活性の時系列実験データへのフィッティングや論文・データベース情報により決定した。

### (2) 疾患ゲノム公共データベース情報のパラメータ化

数理モデルにおいては、ネットワーク構造のほかに、各遺伝子の初期値、遺伝子間相互作用のパラメータといった3つの情報が必要となる。数理モデルは文献情報から構築・改変した。モデルの基本となるパラメータは申請者らの細胞実験データのフィッティングにより取得した。モデルの分子濃度の初期値は、遺伝子発現量としてTCGA(The Cancer Genome Atlas)の各種がんの

データベースから取得した。

### (3) シミュレーションによるがんの再分類と薬剤感受性予測

数理モデルに異なる初期値やパラメータを与えると、異なるダイナミクスを呈するシミュレーション結果が得られる。このダイナミクスのパターンは、例えば、それぞれの患者の遺伝子発現値を与えた遺伝子ネットワークの出力と同義であると考えられる。よって、このパターンから、患者を分類することも可能になる。また数理モデルに感度解析という手法を適用すると、ネットワークにおける頑強な部分（感度が低い）と脆弱な部分（感度が高い）を同定できる。感度が高い部分は多くの場合、薬剤標的と同一であることが経験的に示されていることから、患者ごとの感度解析を行うことにより、患者ごとの薬剤応答の予測と薬剤設計が可能となる（図1）

## 4. 研究成果

がんシグナルネットワークの統合的な数理モデルを構築し、数理モデルによる臨床乳がんデータの分類を進めた。具体的には、これまでに構築した ErbB 受容体シグナルネットワークの数理モデルに、TCGA の乳がん患者約 400 人の臨床データを適用し、サブタイプ分類と予後分類を行った。モデルのパラメータを4種の乳がん培養細胞のリン酸化データを学習させて得るとともに、モデルの要素の初期値に各患者の遺伝子発現量を与え、患者ごとのシミュレーションを行った。得られたシミュレーション結果のダイナミクスを解析することにより、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）の予後を精度良く分類することができた。さらに、シミュレーションの結果から、予後分類の根拠と成りうる TNBC に特徴的なシグナル制御機構の予測を行い、ErbB 受容体の比率が TNBC の悪性度に関与することが明らかになった。また、この受容体比が EGFR 阻害剤の感受性に関与することが示された（図1）。また、これらの予後分類と薬剤応答予測に関して計算ツール Pasmopy (Patient-Specific Modeling in Python)を開発し、乳がんに関しては、論文発表(Imoto et al. iScience 2022, Imoto et al. STAR Protocols, 2022)と解析ソフトウェアの公開を行った(<https://pepy.tech/project/pasmopy>)。また、細胞周期阻害剤の感受性等を含めた薬剤応答予測の適用範囲と精度を向上させるため、シグナル伝達系のモデルを拡張し、シグナルから細胞周期の G1/S 遷移動態の数理モデル化を目指して研究を進めた。その結果として、CDK 4 から受容体までの正のフィードバック制御、MYC と Cyclin D の役割を明確にしたシグナル依存的な細胞周期のネットワークを同定することができた。

本研究は、常微分方程式の数理モデルを用いて、遺伝子間のネットワーク動態から、ひとりひとりの患者のシグナル動態をインシリコで再現し、その解析から、メカニズムや薬剤応答の予測に成功した点で、がん研究の手法に新たな選択肢を加えた。また、数理モデルを用いて、スナップショットの生体分子の情報から、個体それぞれの動態を再構築するデジタルツインとしての利用も可能になり、がん以外の疾患にも応用できるようになった。この研究において、構築した数理モデリング基盤 Pasmopy および BioMASS は令和4年末までに、それぞれ、2万件以上、5万件以上ダウンロードされ、オープンサイエンスに大きく貢献した。

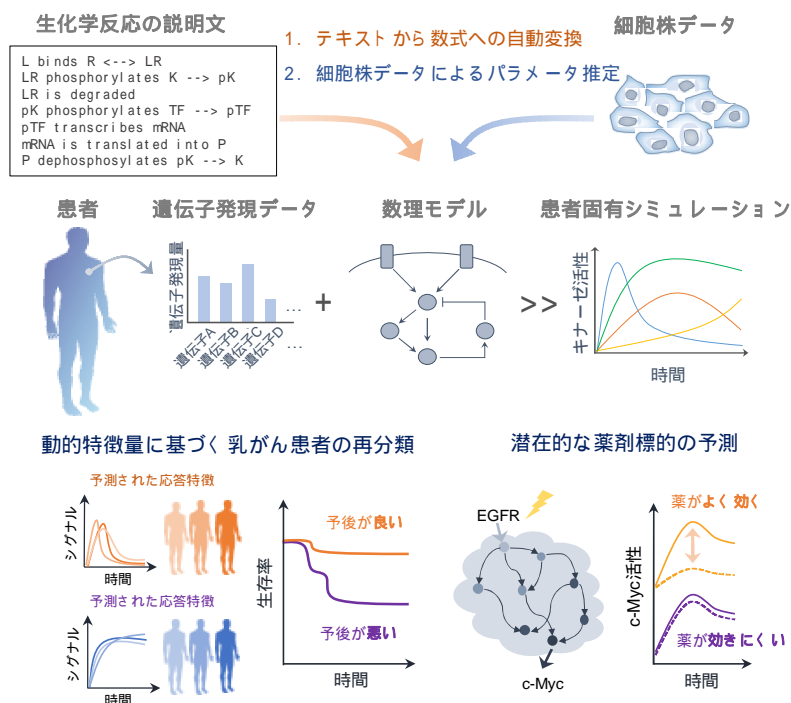


図1. がんシグナルネットワークの動態から、患者を分類、薬剤の応答性を予測

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Hiroaki Imoto, Sawa Yamashiro, Mariko Okada	4. 巻 25
2. 論文標題 A text-based computational framework for patient-specific modeling for classification of cancers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.103944	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Masatoshi Haga, Mariko Okada	4. 巻 479
2. 論文標題 Systems approaches to investigate the role of NF- B signaling in aging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Journal.	6. 最初と最後の頁 161-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20210547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Minami Ando, Shigeyuki Magi, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Takeya Kasukawa, Diane Lefaudeux, Alexander Hoffmann, Mariko Okada.	4. 巻 7
2. 論文標題 I Bb-mediated NF B activation is required for full TNF-induction of some NF B target genes in MCF-7 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Systems Biology & Applications	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-021-00204-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Shigeyuki Magi, Sewon Ki, Masao Ukai, Elisa Dominguez-Huettinger, Atsuhiko Naito, Yutaka Suzuki, Mariko Okada.	4. 巻 11
2. 論文標題 A combination approach of pseudotime analysis and mathematical modeling for understanding drug-resistant mechanisms.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 18511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97887-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Boris N Kholodenko, Mariko Okada	4. 巻 373
2. 論文標題 The art of re-engineering protein-phosphorylation switches.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 25-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abj5028	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Michida Hiroki, Imoto Hiroaki, Shinohara Hisaaki, Yumoto Noriko, Seki Masahide, Umeda Mana, Hayashi Tetsutaro, Nikaido Itoshi, Kasukawa Takeya, Suzuki Yutaka, Okada-Hatakeyama Mariko	4. 巻 31
2. 論文標題 The Number of Transcription Factors at an Enhancer Determines Switch-like Gene Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107724 ~ 107724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107724	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imoto Hiroaki, Zhang Suxiang, Okada Mariko	4. 巻 12
2. 論文標題 A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data?Application to the ErbB Receptor Signaling Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2878 ~ 2878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12102878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Shuhei, Fukutomi Ryo, Tokuhisa Masato, Okada Mariko	4. 巻 11
2. 論文標題 Inference of Genetic Networks From Time-Series and Static Gene Expression Data: Combining a Random-Forest-Based Inference Method With Feature Selection Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2020.595912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ebata Kyoichi, Yamashiro Sawa, Iida Keita, Okada Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Building patient specific models for receptor tyrosine kinase signaling networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Magi Shigeyuki, Ki Sewon, Ukai Masao, Naito Atsuhiko, Suzuki Yutaka, Okada Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Mathematical Modeling and Transcriptome Profiling of Breast Cancer Cells During Tamoxifen Treatment Reveal Multiple Trajectories for Resistant Subtypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research Square	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-136924/v1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Tomomi, Michida Hiroki, Uchino Yuki, Ishihara Akari, Zhang Suxiang, Tabata Sho, Suzuki Yutaka, Imamoto Akira, Okada Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Cell Shape Based Chemical Screening Reveals an Epigenetic Network Mediated by Focal Adhesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15840	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiroki Michida, Hiroaki Imoto, Hisaaki Shinohara, Noriko Yumoto, Masahide Seki, Mana Umeda, Tetsutaro Hayashi, Itoshi Nikaido, Kasukawa Takeya, Yutaka Suzuki, Mariko Okada-Hatakeyama.	4. 巻 -
2. 論文標題 The number of transcription factors at an enhancer determines switch-like gene expression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107724	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sufeng Chiang, Jia-Hsin Huang, Huai-Kuang Tsai, Mariko Okada.	4. 巻 -
2. 論文標題 Computational prediction of the signal-dependent gene expression dynamics by integrating bioinformatics and modeling approaches	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FES Letter	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Akira Imamoto, Sewon Ki, Leiming Li, Kazunari Iwamoto, Venkat Maruthamuthu, John Devany, Ocean Lu, Tomomi Kanazawa, Suxiang Zhang, Takuji Yamada, Akiyoshi Hirayama, Shinji Fukuda, Yutaka Suzuki, Mariko Okada.	4. 巻 -
2. 論文標題 Essential role of the Crk family-dosage in DiGeorge-like anomaly and metabolic homeostasis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Liu Rui, Wang Jinzeng, Ukai Masao, Sewon Ki, Chen Pei, Suzuki Yutaka, Wang Haiyun, Aihara Kazuyuki, Okada-Hatakeyama Mariko, Chen Luonan	4. 巻 -
2. 論文標題 Hunt for the tipping point during endocrine resistance process in breast cancer by dynamic network biomarkers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmcb/mjy059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiroaki Imoto, Mariko Okada	4. 巻 -
2. 論文標題 Signal-dependent regulation of early-response genes and cell cycle: a quantitative view	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Systems Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coisb.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishiguro Soh, Galipon Josephine, Ishii Rintaro, Suzuki Yutaka, Kondo Shinji, Okada-Hatakeyama Mariko, Tomita Masaru, Ui-Tei Kumiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Base-pairing probability in the microRNA stem region affects the binding and editing specificity of human A-to-I editing enzymes ADAR1-p110 and ADAR2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 976 ~ 989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2018.1486658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Cortes Ernesto, Lachowski Dariusz, Robinson Benjamin, Sarper Muge, Teppo Jaakko S, Thorpe Stephen D, Lieberthal Tyler J, Iwamoto Kazunari, Lee David A, Okada Hatakeyama Mariko, Varjosalo Markku T, del Rio Hernandez Armando E	4. 巻 20
2. 論文標題 Tamoxifen mechanically reprograms the tumor microenvironment via HIF 1A and reduces cancer cell survival	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e46557 ~ e46557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201846557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Shuhei, Tokuhisa Masato, Okada-Hatakeyama Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 [Regular Paper] Inference of Genetic Networks Using Random Forests: Use of Different Weights for Time-Series and Static Gene Expression Data	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. of the 18th IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 98-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/BIBE.2018.00026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Toru, Kikuguchi Chisato, Nishijima Saori, Nagashima Takeshi, Takahashi Akinori, Okada Mariko, Yamamoto Tadashi	4. 巻 146
2. 論文標題 Postnatal liver functional maturation requires Cnot complex-mediated decay of mRNAs encoding cell cycle and immature liver genes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev168146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.168146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Seiki Fujiwara, Midori Hoshizaki, Yu Ichida, Dennis Lex, Etsushi Kuroda, Ken Ishii, Shigeyuki Magi, Mariko Okada, Hiroyuki Takao, Masahiro Gandou, Hiroataka Imai, Ryujiro Hara, Herbert Herzog, Akihiko Yoshimura, Hitoshi Okamura, Josef Penninger, Arthur Slutsky, Stefan Uhlig, Keiji Kuba, and Yumiko Imai	4. 巻 9
2. 論文標題 Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Microbiology	6. 最初と最後の頁 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Stratification of cancer patients based on the signaling dynamics.
3. 学会等名 International Symposium on Evolutionary Genomics and Bioinformatics 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 A computational platform for mathematical modeling of cancer networks.
3. 学会等名 The international Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PacifiChem) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 細胞AI学習に基づくがん増殖メカニズム同定法の開発
3. 学会等名 上原記念生命科学財団研究計画発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 バイオDXを支える誰にでも使いやすい細胞モデリング基盤の構築と応用
3. 学会等名 バイオDXの最前線JST CREST キックオフシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Prediction and validation of NF- $\kappa$ B mediated gene expression mechanisms in B cells using bulk and single cell sequencing data
3. 学会等名 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 眞里子
2. 発表標題 個別化医療に向けた臨床オミクスデータの数理モデルへの適用
3. 学会等名 第47回東北眼疾患病態研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 眞里子
2. 発表標題 細胞シミュレーションによる患者固有モデルの構築
3. 学会等名 大阪大学 数理・データ科学教育研究センター主催 講演会 「医学研究における数理的方法」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Reclassification of cancer subtypes based on the dynamic cell behaviors
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Human InformatiX (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative analysis of immune response using Omics and imaging.
3. 学会等名 1st International Symposium on Inflammation Cellular Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Cooperative mechanism in epigenetic network controls gene expression quantity
3. 学会等名 Bioinformatics Seminar, Academia Sinica, Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Analyze immune response using Omics and imaging
3. 学会等名 The 3rd International Symposium for Trans-Omics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative analysis of biological networks using mathematical models
3. 学会等名 The 9th International Congress on Industrial and Applied Mathematics (ICIAM 2019 (国際学会))
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 細胞制御メカニズム理解のための数理モデル構築とツール開発
3. 学会等名 第16回 生物数学の理論とその応用－生命現象の定量的理解に向けて－ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Model-based understanding of cell proliferation
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Analyze Omics data using kinetic model
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Modeling and Omics analysis of NF-kB system
3. 学会等名 'IPR Seminar "BioNetworks in Health and Diseases" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田眞里子
2. 発表標題 細胞ネットワークの数理モデリングと疾患研究への応用
3. 学会等名 公開シンポジウム「医療情報分析の実際」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Integrative analysis to reveal transcriptional regulation of NF-kB
3. 学会等名 IMS-JSI International Symposium on Immunology 2018 "Checkpoint in medical science and its technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Modeling of signal-transcriptional network
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative transcriptional control of NF-kB
3. 学会等名 ISMB 2018, Chicago (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative transcriptional control of NF-kB
3. 学会等名 Seminar at UCLA Biology Institute (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Data-driven modelling of cellular network
3. 学会等名 The 2018 International Conference on Computational Systems B Biology (ISB 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Mechanisms of biphasic transcriptional responses in cell fate regulation
3. 学会等名 RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS) Seminar
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 Understanding biological systems from multi-order kinetics
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会「多次元速度論からの生物の理解」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative analysis of transcriptional regulation
3. 学会等名 Seminar at Chinese Academy of Sciences, Shanghai
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Quantitative Transcription Control Mediated by Signaling Network
3. 学会等名 The 19th International Conference on Systems Biology (ICSB 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 Dynamics and regulatory principles of biological networks
3. 学会等名 蛋白研60周年記念講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 細胞システム解析の考え方と基礎・応用
3. 学会等名 第16回日本糖鎖科学コンソーシアム シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Okada
2. 発表標題 Signal-dependent transcriptional regulation for cell fate control
3. 学会等名 3rd Symposium on Complex Biodynamics & Networks (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田真里子
2. 発表標題 Quantitative evaluation of kinase activities and transcriptional regulation using mathematical model
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Johannes Nicolaus Wibisana, Takehiko Inaba, Yasushi Sako, Mariko Okada	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Methods in Molecular Biology, Springer Nature	5. 総ページ数 -
3. 書名 Quantitative imaging analysis of NF- $\kappa$ B for mathematical modelling applications. Computational Modeling of Signaling Networks (Edited by Lan Nguyen).	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腫瘍のサブタイプ決定方法及びその応用、並びにサブタイプ決定のための方法	発明者 井元宏明、山城紗和、岡田真里子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-128753	出願年 2021年	国内・外国の別 国内



〔取得〕 計0件

〔その他〕

イン・シリコ患者固有モデルでがんの予後と薬剤応答を予測 細胞シミュレーションによる疾患分類法の開発  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220311\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220311_1)  
Pasmopy Patient-Specific Modeling in Python  
<https://github.com/okadalabipr/pasmopy>  
細胞モデリング基盤 BioMASS  
<https://github.com/okadalabipr/biomass>  
細胞システム研究室  
[http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/index\\_ja.html](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index_ja.html)  
細胞モデリング基盤 BioMASS  
<https://github.com/okadalabipr/biomass>  
細胞システム研究室  
[http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/index\\_ja.html](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index_ja.html)  
蛋白質研究所 細胞システム研究室  
[http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/)  
細胞システム研究室 数理モデル@GitHub  
<https://github.com/okadalabipr>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	木村 周平  (Kimura Shuhei)  (20342777)	鳥取大学・工学研究科・教授    (15101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------