

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04281

研究課題名（和文）多細胞ダイナミクスを紐解くベイズモデリング技術の開発

研究課題名（英文）Development of Bayesian modeling approach to understand multicellular dynamics

研究代表者

島村 徹平（Shimamura, Teppei）

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00623943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、がん免疫複雑系を対象として、一細胞レベルでがん多様性が治療抵抗性を生み出すメカニズムを解明するため、最先端の数値モデリング・人工知能（AI）を駆使した一細胞解析基盤を開発した。具体的には、（1）細胞集団間の因果効果を推定するためのベイズモデリング技術の開発、（2）治療抵抗性に至る複雑系のダイナミクスを記述する統計モデリング技術の開発、（3）細胞集団内の分子制御機構探索のための深層学習技術の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、革新的な一細胞オミクス計測技術によるデータ取得、最先端の数値モデリング・人工知能技術の開発、ヒト臨床検体およびモデル動物によるモデルの概念実証に関する一連の研究を、確固たる研究連携基盤の上で実施した。本研究で開発した解析手法により、がんの複雑系の解明、さらにはがんの診断、治療、治療効果予測などの臨床応用に向けた強力な研究開発基盤が構築されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we target the cancer-immune complex system and develop a cutting-edge single-cell analysis platform, leveraging advanced mathematical modeling and artificial intelligence (AI), to elucidate the mechanisms by which tumor diversity induces treatment resistance at the single-cell level. Specifically, we (1) developed Bayesian modeling techniques to estimate causal effects between cellular populations, (2) created statistical modeling techniques to describe the dynamics of the complex system leading to treatment resistance, and (3) advanced deep learning techniques for exploring molecular regulatory mechanisms within cellular populations.

研究分野：システム生物学

キーワード：ベイズモデル 一細胞解析 細胞間コミュニケーション 細胞運命決定 深層生成モデル マルチオミクス 因子分解 細胞ダイナミクス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん研究はいま、これまでにない大きな転機を迎えている。がんとは、ゲノム異常の発生・蓄積に起因して生じる疾患であり、研究代表者らが行った革新的なオミクス計測技術と数理モデリング技術に立脚した解析により、従来の技術では全く垣間見ることのできなかった重要な特性である「がんの時間・空間・個体間多様性」が浮き彫りとなり、これら多様性の理解ががんを理解、診断、治療する上で必須となることがわかった。こうしたがんの多様性をさらに深く理解するためには、従来の「集団の平均的なプロファイルに基づく解析」ではなく、「集団を構成する個々の細胞を単位とした解析」が必要である。

近年、がんの細胞集団を一細胞レベルで単離し、個々の細胞の分子情報を測定する一細胞オミクス測定技術の進歩が著しい。これに伴い、がん幹細胞の同定、循環腫瘍細胞の単離、クローン進化パターンの再構成、腫瘍内不均一性の解析、薬剤耐性獲得の追跡といったがんの多様性に関わる基本的課題に関して、一細胞の解像度でのデータ取得・解析が国内外で急速に進んでいる。一細胞解析においては、これまで細胞系譜・細胞腫の同定、細胞の状態遷移の可視化、細胞の空間配置の再構築などを目的とした情報解析が主として行われ、がん幹細胞の同定、薬剤耐性獲得の追跡、腫瘍内不均一性の解析などが行われてきた。しかしながら、これらの知見はまだ観察レベルでの解析の側面が強く、治療抵抗性を生み出す細胞間の相互作用や因果関係の解明を主眼に置いた基礎研究はほとんど見られないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究課題では、がん免疫複雑系を対象として、一細胞レベルでがん多様性が治療抵抗性を生み出すメカニズムを解明するため、最先端の数理モデリング・人工知能(AI)を駆使した一細胞解析基盤を開発する。主として、下記の3つの目標を設定し、これを達成する。

1. 細胞集団間の因果効果を推定するためのベイズモデリング技術の開発
2. 治療抵抗性に至る複雑系のダイナミクスを記述する統計モデリング技術の開発
3. 細胞集団内の分子制御機構探索のための深層学習技術の開発

まず、最先端の一細胞計測技術(10x Genomics 社 Chromium)を用いて、がん免疫治療前後の臨床サンプルおよびモデルマウスを対象に一細胞オミクス情報を取得する。次に、開発した解析技術を用いて、治療抵抗性を生み出す事象について最も確からしい、ないしは最良の説明しうるモデルを構築する。構築されたモデルによって得られた治療抵抗性に関わる分子・因果関係等に関する仮説の真偽を、モデル生物を用いた *in vitro*/*in vivo* 実験系で検証する。

3. 研究の方法

本研究課題では、一細胞および空間オミクス計測技術から得られる分子・細胞情報を基に、細胞間相互作用・ダイナミクスを推定するとともに、これらが作り出す多細胞のエコシステムを俯瞰するため、最先端のベイズ推論・深層学習を駆使したデータ解析基盤を開発した。具体的には、下記の解析技術を開発し、これを達成した。

- (1) 臨床情報に関連する細胞集団を同定するベイズモデリング技術の開発
- (2) 細胞集団のダイナミクスを同定するベイズモデリング技術の開発
- (3) 細胞動態シミュレーションのための深層生成モデルの開発
- (4) マルチモーダル細胞情報を統合する深層生成モデルの開発
- (5) 細胞間相互作用ネットワークを推定する深層生成モデルの開発
- (6) 多細胞が作り出す組織構造変化を抽出するベイズ機械学習の開発

4. 研究成果

- (1) ヒト黒色腫瘍抗 PD-1 免疫療法の臨床反応性に関わる細胞集団の探索

抗 CTLA-4 抗体薬、および抗 PD-1 抗体薬などの免疫チェックポイント阻害剤は、一部の患者に持続的な効果をもたらすことができるが、多くの患者で十分な治療反応性が得られない分子メカニズムについては、十分に理解されていない。そこで、本研究で開発した手法 LAMBDA を、ヒト黒色腫瘍浸潤 T 細胞集団を包括的にプロファイリングしたマスサイトメトリーデータに適用し、チェックポイント阻害剤に反応する 11 個の細胞集団を同定した(図 1A)。興味深いことに、チェックポイント阻害剤投与で状態が悪化した(PD: progressive disease)細胞集団では、クラスター2に相当する細胞集団が多く存在することがわかった(図 1B)。クラスター2は、CD8⁺、T-bet^{lo}、EOMES^{hi}、PD1^{hi}、Ki67^{lo} の細胞集団であり(図 1A) 疲弊した T 細胞の

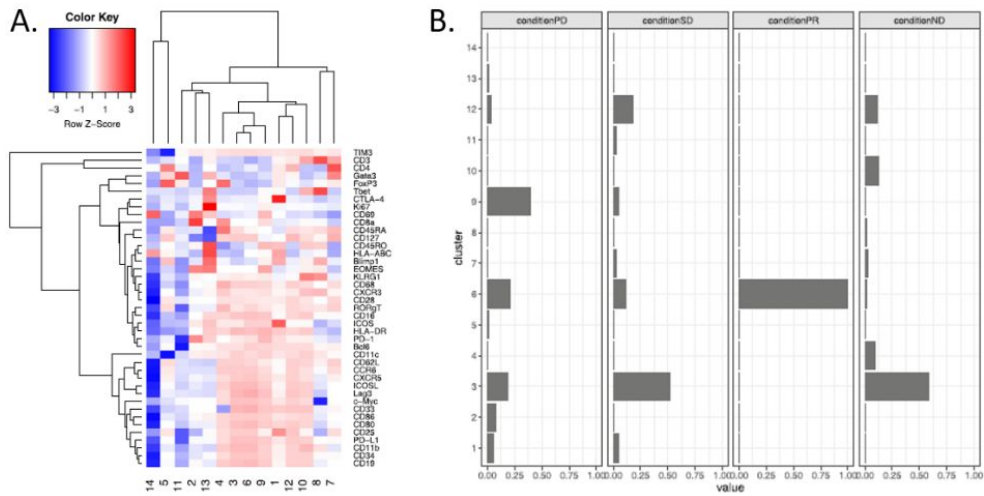


図 1: LAMBDA によるヒト黒色腫瘍データの解析結果

- A) 同定した11個の細胞集団における蛋白の発現プロファイル
- B) 臨床反応性の異なる患者サンプルに占める割合

特徴を有する。この結果から、PD-1、CTLA-4、TIM-3 などの様々な共抑制分子が長期的に誘導されることで、T 細胞が機能不全に陥ることでクラスター2 に相当する細胞集団が増加し、免疫チェックポイント阻害剤で PD1 / PDL-1 経路をブロックしても治療反応性を示さないことが示唆された。上記の結果は、Blackburn らにおける研究とも一致するものであり、開発手法の有効性が示された。

(2) ヒト黒色腫瘍における抗 PD-1 免疫療法薬治療前後で変化する細胞集団の探索

本研究で開発した手法 CYBERTRACK を、抗 PD-1 免疫療法を受けたメラノーマ患者 10 名 (治療反応群: 5 名、治療非反応群: 5 名) における末梢血生検のマスサイトトメリーデータに適用し、免疫療法治療前後で変化する 31 個の細胞集団を同定した (図 2A)。解析の結果、CD3+ CD4+ ヘルパーT 細胞 (クラスター12、14、16、25、30) CD3+ CD8+ 細胞傷害性 T 細胞 (クラスター4、8、11、18、29) CD16+ CD56+ NK 細胞 (クラスター6、19、24) CD3+CD16+ CD56+ NKT 細胞 (クラスター27) T 細胞、CD19+ B 細胞 (クラスター3、7、17) CD19- HLA-DR + 骨髄細胞 (クラスター2、5、10、26、28、31) などのよく知られた細胞集団が同定されていることがわかった。また、個々の患者における混合細胞集団の割合の経時的な変化を図 2B に示す。興味深いことに、ほとんどの細胞集団において、治療に伴う移行の方向性は患者間で一貫しており、クラスター2、5、10、31 に属する細胞集団は、非応答者よりも応答者で明らかに多いことがわかった。これらのクラスターでは骨髄細胞が多くを占めており、HLA-DR を高レベルで発現している骨髄細胞の割合が、抗 PD-1 治療に対する反応性の強力な予測因子となる可能性が示された。

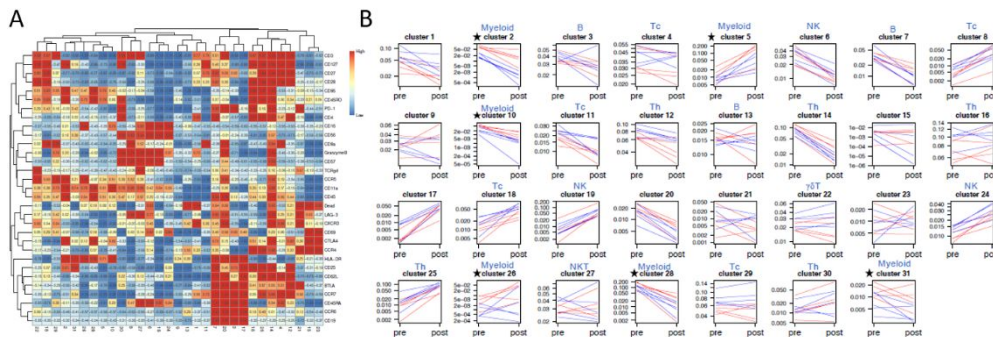


図 2: CYBERTRACK によるヒト黒色腫瘍時系列データの解析結果

- A) 同定した31個の細胞集団における蛋白の発現プロファイル
- B) 抗PD-1免疫療法前後における同定した31個の細胞集団の割合
赤は治療反応群、青は治療非反応群を表す。

(3) 扁平上皮がん微小環境における細胞間コミュニケーションの同定

解析技術を扁平上皮癌のデータセットに適用し、腫瘍微小環境から得られた単一細胞間の共局在関係を調べた。特に、腫瘍間質境界でがん悪性度に寄与する可能性があ

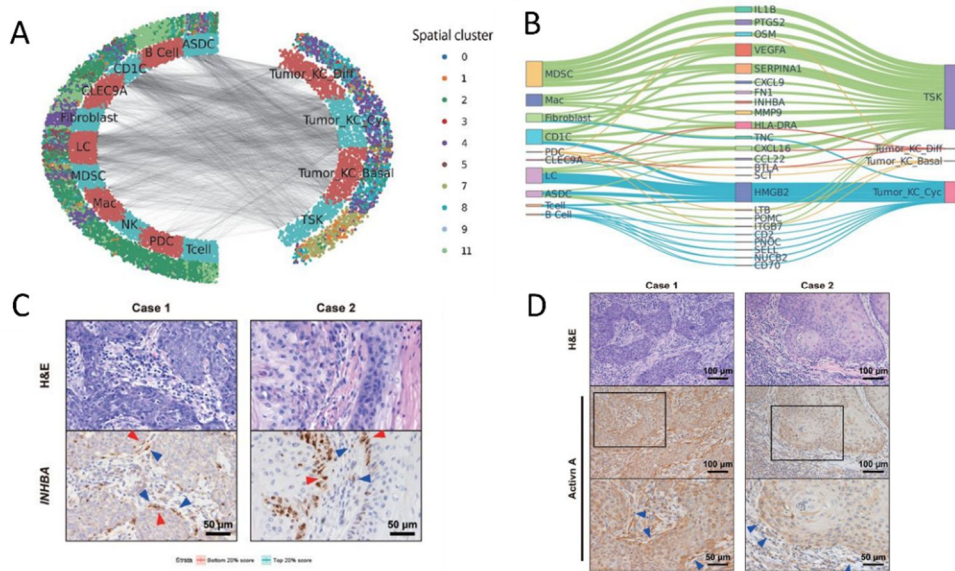


図 3:扁平上皮癌のデータセットの解析結果

A) 腫瘍細胞と免疫細胞または間質細胞の間の共局在ネットワーク B) 免疫細胞または間質細胞から腫瘍細胞への細胞間コミュニケーション C) INHBA 特異的アンチセンスプローブによるISH D) 抗アクティビン A 抗体による免疫組織化学染色

るとの報告のある腫瘍特異的ケラチノサイト (Tumor specific keratinocyte; TSK) を中心とした細胞間コミュニケーションに着目して解析を行ったところ、TSK は線維芽細胞集団と共局在していることがわかり、特に、腫瘍間質境界において、これらの細胞集団が、細胞外マトリックスの分解およびリモデリングによる癌細胞の浸潤など、腫瘍の進行に関与するプロセスに関連する MMP14、INHBA が発現している可能性が示唆された (図 3A、3B)。さらに、扁平上皮癌の異なる臨床検体で、in situ ハイブリダイゼーションと免疫組織化学により、扁平上皮癌の他の生物学的標本における INHBA とその二量体であるアクチビン A の発現パターンを確認したところ、腫瘍前縁に位置する腫瘍細胞と線維芽細胞の両方で INHBA の RNA レベル、タンパク質レベルでの高発現が認められ、その再現性が確認された (図 3C、3D)。

(4) 大腸癌浸潤先進部がん微小環境における SPP1+マクロファージとその細胞間コミュニケーションの同定

解析技術を適用し、アジア人大腸がん患者 (23 名) のシングルセル RNA シークエンスデータとアジア人大腸癌患者 (1 名) の空間トランスクリプトームデータの統合解析を実施した。まず、アジア人大腸がん患者 (23 名) のシングルセル RNA シークエンスデータを用いて次元圧縮を行い、その結果、上皮細胞は 14 個のクラスターに分類された (図 4A、図 4B)。この 14 種のクラスターの中で、大腸癌浸潤先進部に局在するクラスター 5、クラスター 7 の 2 種類に注目したところ、大腸癌浸潤先進部と共局在している細胞として SPP1+マクロファージが同定された (図 4C)。さらに、腫瘍の悪性度と関連が指摘されている SPP1+マクロファージを中心とした細胞間コミュニケーションに着目した解析を行ったところ、大腸癌浸潤先進部の大腸癌細胞から分泌される HLA-G により SPP1+マクロファージが生産され、SPP1+マクロファージは更なる SPP1+マクロファージを誘引/CD8 の細胞障害性の低下/大腸癌細胞の増殖能・浸潤能の亢進等を行っていることが示された (図 4D、4E)。これらの解析結果について、大腸癌検体 20 例に対して免疫組織化学染色を施行する事によってその再現性を確認した。また、マウスの大腸癌細胞における HLA-G ノックアウトによりマウスの皮下移植腫瘍の増殖能低下と SPP1+マクロファージ局所集積の回避を確認した (図 4F)。本研究で明らかにした HLA-G は第 2 の免疫チェックポイントを制御する上で重要な役割を担う分子として期待される。大腸がんでは免疫チェックポイント阻害剤に対する適応として MSI-H 大腸がんが知られており実装化されているが、

本研究の成果により症例数の多い MSS 大腸癌に対する新たな治療アプローチになる可能性が示唆された。

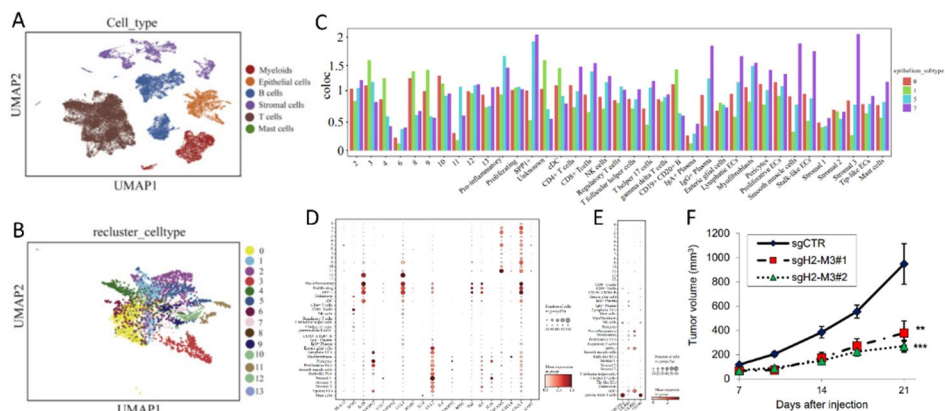


図 4:大腸癌データセットの解析結果

A) 全大腸癌細胞のUMAPプロット B) 上皮細胞のUMAPプロット C) 浸潤前縁部で癌細胞と共局在化した細胞の数 D) SPP1+マクロファージクラスターにおける受容体-リガンドペアの濃縮を示す相互作用解析結果 E) CD8+T細胞クラスターにおける受容体-リガンドペアの濃縮を示す相互作用解析結果 F) MC-38細胞におけるコントロール (sgCTR)、マウスHLA-GオルソログH2-M3欠失 (sgH2-M3#1、#2) した場合の腫瘍体積。n = 10/グループ。エラーバーはSEMを示す。Dunnの多重比較検定により、**p < 0.01、***p < 0.001とする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ozato Yuki、(他34名)、Shimamura Teppei、Mimori Koshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Spatial and single-cell transcriptomics decipher the cellular environment containing HLA-G+ cancer cells and SPP1+ macrophages in colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111929	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 Hayashi Shuto、Koseki Jun、Shimamura Teppei	4. 巻 20
2. 論文標題 Bayesian statistical method for detecting structural and topological diversity in polymorphic proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Computational and Structural Biotechnology Journal	6. 最初と最後の頁 6519 ~ 6525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.csbj.2022.11.038	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 Takahashi Kei、Abe Ko、Kubota Shimpei I.、Fukatsu Noriaki、Morishita Yasuyuki、Yoshimatsu Yasuhiro、Hirakawa Satoshi、Kubota Yoshiaki、Watabe Tetsuro、Ehata Shogo、Ueda Hiroki R.、Shimamura Teppei、Miyazono Kohei	4. 巻 13
2. 論文標題 An analysis modality for vascular structures combining tissue-clearing technology and topological data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32848-2	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 Nagaharu Keiki、Kojima Yasuhiro、Hirose Haruka、Minoura Kodai、Hinohara Kunihiko、Minami Hirohito、Kageyama Yuki、Sugimoto Yuka、Masuya Masahiro、Nii Shigeru、Seki Masahide、Suzuki Yutaka、Tawara Isao、Shimamura Teppei、Katayama Naoyuki、Nishikawa Hiroyoshi、Ohishi Kohshi	4. 巻 40
2. 論文標題 A bifurcation concept for B-lymphoid/plasmacytoid dendritic cells with largely fluctuating transcriptome dynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111260	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 Kitagawa Akihiro, Osawa Tsuyoshi、(他35名)、Shimamura Teppei、Shibata Tasuhiro、Mimori Koshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Convergent genomic diversity and novel BCAA metabolism in intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	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) 10.1038/s41416-023-02256-4	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 Torii Shiho, Kim Kwang Su, Koseki Jun, Suzuki Rigel, Iwanami Shoya, Fujita Yasuhisa, Jeong Yong Dam, Ito Jumpei, Asakura Hiroyuki, Nagashima Mami, Sadamasu Kenji, Yoshimura Kazuhisa, Sato Kei, Matsuura Yoshiharu, Shimamura Teppei, Iwami Shingo, Fukuhara Takasuke, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium	4. 巻 19
2. 論文標題 Increased flexibility of the SARS-CoV-2 RNA-binding site causes resistance to remdesivir	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1011231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1011231	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 Suzuki Rigel, Ono Yuki, Noshita Koji, Kim Kwang Su, Ito Hayato, Morioka Yuhei, Tamura Tomokazu, Okuzaki Daisuke, Tagawa Tetsuzo, Takenaka Tomoyoshi, Yoshizumi Tomoharu, Shimamura Teppei, Iwami Shingo, Fukuhara Takasuke	4. 巻 67
2. 論文標題 Smoking enhances the expression of angiotensin converting enzyme 2 involved in the efficiency of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 22 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.13034	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 Ikeda Kei, Nakada Taka-Aki, Kageyama Takahiro, Tanaka Shigeru, Yoshida Naoki, Ishikawa Tetsuo, Goshima Yuki, Otaki Natsuko, Iwami Shingo, Shimamura Teppei, Taniguchi Toshibumi, Igari Hidetoshi, Hanaoka Hideki, Yokote Koutaro, Tsuyuzaki Koki, Nakajima Hiroshi, Kawakami Eiryo	4. 巻 25
2. 論文標題 Detecting time-evolving phenotypic components of adverse reactions against BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine via non-negative tensor factorization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105237	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 Nakamizo Akira, Miyamatsu Yuichiro, Hirose Haruka, Amano Toshiyuki, Matsuo Satoshi, Fujiwara Minako, Shimamura Teppei, Yoshimoto Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 Metabolic remodeling of pyrimidine synthesis pathway and serine synthesis pathway in human glioblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20613-w	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 Murakami Ayuka, Noda Seiya, Kazuta Tomoyuki, Hirano Satoko, Kimura Seigo, Nakanishi Hiroataka, Matsuo Koji, Tsujikawa Koyo, Iida Madoka, Koike Haruki, Sakamoto Kazuma, Hara Yuichiro, Kuru Satoshi, Kadomatsu Kenji, Shimamura Teppei, Ogi Tomoo, Katsuno Masahisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1602 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51657	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 Murase Yuya, Takeichi Takuya, Koseki Jun, Miyasaka Yuki, Muro Yoshinao, Ohno Tamio, Shimamura Teppei, Akiyama Masashi	4. 巻 13
2. 論文標題 UVB-Induced Skin Autoinflammation Due to Nlrp1b Mutation and Its Inhibition by Anti-IL-1 Antibody	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 876390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.876390	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 Toyama Miho, Takasaki Yuto, Branko Aleksic, Kimura Hiroki, Kato Hidekazu, Nawa Yoshihiro, Kushima Itaru, Ishizuka Kanako, Shimamura Teppei, Ogi Tomoo, Ozaki Norio	4. 巻 17
2. 論文標題 Exome sequencing of Japanese schizophrenia multiplex families supports the involvement of calcium ion channels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0268321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0268321	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 Minoura Kodai, Abe Ko, Nam Hyunha, Nishikawa Hiroyoshi, Shimamura Teppei	4. 巻 1(5)
2. 論文標題 A mixture-of-experts deep generative model for integrated analysis of single-cell multionics data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2021.100071	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 Maeda Yuka, Wada Hisashi, Sugiyama Daisuke, Saito Takuro, Irie Takuma, Itahashi Kota, Minoura Kodai, Suzuki Susumu, Kojima Takashi, Kakimi Kazuhiro, Nakajima Jun, Funakoshi Takeru, Iida Shinsuke, Oka Mikio, Shimamura Teppei, Doi Toshihiko, Doki Yuichiro, Nakayama Eiichi, Ueda Ryuzo, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Depletion of central memory CD8+ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27574-0	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 Minoura Kodai, Abe Ko, Maeda Yuka, Nishikawa Hiroyoshi, Shimamura Teppei	4. 巻 37(11)
2. 論文標題 CYBERTRACK2.0: zero-inflated model-based cell clustering and population tracking method for longitudinal mass cytometry data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 1632 ~ 1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btaa873	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 Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T§	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-021-07401-y	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 Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, Ishida T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K §	4. 巻 5(6)
2. 論文標題 Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mSystems	6. 最初と最後の頁 e00797-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSystems.00797-20	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 Abe K, Minoura K, Maeda Y, Nishikawa H, Shimamura T §	4. 巻 21(Suppl 13)
2. 論文標題 Model-based clustering for flow and mass cytometry data with clinical information	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-020-03671-7	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 -

1. 著者名 Sekiguchi M, (37 authors), Shimamura T, Nagai T, Nabeshima T, Kaibuchi K, Yamada K, Mori D, Ozaki N §	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00917-z	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 Sekiguchi M, (18 authors), Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatari M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J §	4. 巻 4
2. 論文標題 Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NPJ Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-020-0125-y	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 Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K§	4. 巻 35(9)
2. 論文標題 Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1626-1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28119	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 Yoshino S, Matsui Y, Fukui Y, Seki M, Yamaguchi K, Kanamori A, Saitoh Y, Shimamura T, Suzuki Y, Furukawa Y, Kaneko S, Seiki M, Murakami Y, Inoue JI, Sakamoto T§	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 EXOSC9 depletion attenuates P-body formation, stress resistance, and tumorigenicity of cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66455-2	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 Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T, Nakaki R, Nagai N, Tsutsumi S, Abe Y, Link VM, Osaka M, Yoshida M, Watanabe R, Tanaka T, Taguchi A, Miura M, Ruan X, Li G, Inoue T, Nangaku M, Kimura H, Furukawa T, Aburatani H, Wada Y, Ruan Y, Glass CK, Kanki Y§	4. 巻 39(7)
2. 論文標題 Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e103949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2019103949	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

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 20件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 深層生成モデルで読み解く生命システムの動作原理
3. 学会等名 第7回理論免疫学ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 深層学習による生体内微小環境の新次元俯瞰
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 深層学習で細胞社会を読み解く
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 深層学習による生体内微小環境の新次元俯瞰
3. 学会等名 LINK-Jセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 深層学習による生体内微小環境の新次元俯瞰
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会企画シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 深層学習による生体内微小環境の新次元俯瞰
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会会長企画シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 Estimating fluctuations in cell state dynamics and predicting fate bifurcations under influenza infection using deep learning
3. 学会等名 第20回あわじ感染と免疫国際フォーラム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 A new modality for elucidating tumor microenvironment using deep learning
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションを読み解くためのデータ科学
3. 学会等名 第6回理論免疫学ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 データから読み解く生命医科学
3. 学会等名 脳神経内科医のためのバイオインフォマティクス・ハンズオン 2021 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 Deep learning to decipher cell dynamics and cell-cell interactions
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 一細胞マルチモーダル情報をデータとモデルから読み解く
3. 学会等名 産業技術研究所人工知能研究センター第51回AIセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 細胞間コミュニケーションを読み解く深層学習
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 Modeling cell population dynamics and cell-to-cell communication from single-cell multi-omics data
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 データとモデルが駆動する生命科学
3. 学会等名 第32回高遠・分子細胞生物学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 シングルセルオミクス解析のためのAI技術の最新動向
3. 学会等名 第39回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 細胞集団のダイナミクスを捉えるためのベイズモデリング
3. 学会等名 第5回理論免疫学ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 がん研究における一細胞解析のためのモデリング・AI 技術の最新動向
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 臓器連関トランスオミクス解析のためのベイズモデリング
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島村徹平
2. 発表標題 今こそ知りたい！行列因子分解～ゼロから始めるマルチオミクス解析～
3. 学会等名 代謝統合オミクス若手技術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	阿部 興 (Abe Ko) (70832533)	神戸薬科大学・薬学部・講師 (34512)	

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
---------	---------