

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15773

研究課題名（和文）多因子疾患のエピスタシス効果を同定するためのゲノム配列の深層学習戦略

研究課題名（英文）Deep learning on genome sequence to identify epistatic effects in complex diseases

研究代表者

小井土 大 (Koido, Masaru)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・助教

研究者番号：40787561

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、DNA配列パターンの機械学習法（MENTR法）が転写制御の原因多型を精密に予測することを証明した。MENTRを用いて喘息やアトピー性皮膚炎、後縦靭帯骨化症などの原因多型とその転写制御機構を明らかにした。ゲーム理論の活用によって、MENTRが遠方の非線形な効果を予測に活用していることを明らかにし、エピスタシス効果の学習が示唆された。MENTRの深層学習について、5%の精度と引き換えに80%以上の計算量削減に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MENTRの原因多型の予測に関する精密さ（特に真陰性予測能の高さ）は多型の組み合わせ効果（エピスタシス効果）を検証するための必須の特性である。本研究でエピスタシス効果を自ずと学習していることが示唆されたMENTRとその軽量モデルの活用により、大規模ゲノム解析から見出される疾患感受性多型の再解釈が進展し、エピスタシス効果を含む新たな生物学的知見の発見が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, I demonstrated that the machine learning method for DNA sequence patterns, MENTR, accurately predicts causal variants of transcriptional regulation. MENTR identified the causal variants and their target transcripts (or transcriptional regulations) for diseases such as asthma, atopic dermatitis, and ossification of the posterior longitudinal ligament. Leveraging game theory revealed that MENTR utilizes distant nonlinear effects in its predictions, suggesting the learning of epistasis effects for transcription. Revising the deep learning model in MENTR led to an 80% reduction in model parameters at the expense of a 5% accuracy trade-off.

研究分野：ゲノミクス

キーワード：ディープラーニング 機械学習 遺伝子発現制御 エピスタシス

## 1. 研究開始当初の背景

世界中で数十万人以上の検体を用いたゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study; GWAS) が数多く実施され、多因子疾患をはじめとした複雑な形質 (Complex Trait) に関連する遺伝的多型が数多く同定されてきた。その多くは相加的效果を仮定して同定されており、遺伝的多型の組み合わせ効果 (エピスタシス効果) については相加的效果を持つ多型の高々 2 個の組合せがごく少数報告されているのみであった。古典的な頻度論に基づく統計学的手法を用いたエピスタシス効果の探索では多重検定と計算量の問題から検出が困難であり、3 個以上の組合せのエピスタシス効果 (高次エピスタシス効果) は検討すらほぼ皆無であった。一方、実際にエピスタシス効果が数多く同定されていたのは遺伝子発現量に関連する遺伝的多型 (expression quantitative trait locus; eQTL) 研究であった。欧米人 800 人の末梢血トランスクリプトームと全ゲノム多型情報を用いて、各転写物の発現量と関連する「2 個の多型組合せ」を探索し、約 500 種の eQTL のエピスタシス効果が同定・報告されていた。GWAS が同定した多因子疾患発症リスクの関連領域は非翻訳領域上の発現制御領域、特に活性化したエンハンサー領域に集積することが報告されていた。こうした背景に基づき、遺伝的多型から遺伝子発現までは生物学的に距離が近く、シグナル/ノイズ比が小さくて真の関連を見いだしやすいため、エピスタシス効果を同定しやすいだろうと考えられた。

そこで申請者は分子生物学者が数十年前から経験的に見いだしてきた「配列モチーフ」という考え方を機械学習法で発展させる研究手法に着目してきた。この手法では、DNA 配列パターンと転写との関係性を機械学習した AI (ゲノミクス AI) を用いて、*in silico* でモチーフが破壊された際の転写への影響を予測する。申請者は研究開始時点までに、低発現かつ臓器・細胞種特異的な非翻訳 RNA の発現パターンの関係を学習させた独自のゲノミクス AI (Mutation Effect prediction on ncRNA transcription; MENTR) を開発しており、従来困難であった非翻訳 RNA の eQTL を高精度に予測できることを見出していた。特定の細胞種における数百人分の検体中の多型しか評価できない従来の eQTL 解析と比較して、ゲノミクス AI では任意の変異やその組合せで *in silico* 変化効果量を計算できるため、eQTL のエピスタシス効果を網羅的かつ高精度に推計できると期待された。

## 2. 研究の目的

以上の背景の下、本研究では、ゲノミクス AI を用いて eQTL のエピスタシス効果を高精度かつ網羅的に推計できれば、その中から多因子疾患に関連するエピスタシス効果を発見できるとの展望を持ち、研究を開始した。そのための手法として、申請者独自の MENTR 法を高速化し、高精度かつ網羅的に多型単体および組合せ効果を推定し、疾患理解を深めることを目指していた。しかし、研究開始後の 2021 年、発現制御領域のエピスタシス効果に着目する端緒となった論文 (Hemani et al. Nature 2014) が著者らによって撤回された。これは、同じ著者らの追加解析により、原因多型の相加効果が大きい時に不完全な連鎖不平衡にあるタグ SNP をエピスタシス効果の評価に用いると統計量がインフレーションし、誤発見につながること (phantom epistasis) が示されたためである (Hemani et al. Nature 2021)。このことから、機械学習による多型の予測効果が原因多型についてのピンポイント予測でないと、ゲノミクス AI から予測されたエピスタシス効果の統計学的妥当性評価すら困難であることが明らかとなった。そのことにより、MENTR 法による *in silico* 変異効果量がピンポイント予測、すなわち連鎖不平衡構造の影響を受けず、真に原因となる多型の効果が正しく予測されるのかについてしっかりと評価することが急務となった。また、遺伝子発現についてのエピスタシス効果が存在そのものも、どの程度存在するのか目安を失った。そこで本研究では、MENTR 法のピンポイント予測の評価と転写制御におけるエピスタシス効果の存在を機械学習の観点から明らかにすることを最優先とした上で、当初の目的であった MENTR 法の高速化も同時に目指すこととした。

## 3. 研究の方法

MENTR 法はヒト参照ゲノム配列 (hg19) から取得した転写物周辺 20 万塩基の DNA 配列を入力データとし、その配列の中央付近から RNA が転写する予測確率を出力する AI である。FANTOM5 コンソーシアムが収集した 300 種以上のヒト初代細胞や組織の CAGE トランスクリプトームデータの発現パターンを学習した。MENTR は大きく 2 段階構成となっており、1 段階目では深層畳み込みニューラルネットワークを用いて、DNA 配列パターンから 2,002 種類のエピジェネティックな状態量 (クロマチン・アクセシビリティや転写因子の結合など、細胞種ごとに異なる) を推定し、2 段階目では勾配ブースティング決定木によって 2,002 種類のエピジェネティックな状態量から細胞種ごとの RNA (mRNA と非翻訳 RNA) の転写の有無を予測する。学習済 MENTR を用いると、任意の DNA 配列 (入力データ) から細胞・組織ごとの RNA 転写

確率が出力される。DNA 配列に任意の変異を加えたときの出力値変化を観測できる (in silico 変異導入法)。

本研究開始前より MENTR 法の予測値が一定の閾値以上の場合に eQTL 解析結果と高い一致率を示すことを見出していたが、その予測値が連鎖不平衡に依存的でないピンポイント予測なのかについては、未解明であった。そこで、連鎖不平衡非依存的な多型の効果を推定できる実験データを用いて in silico 変異効果量の精度評価を行った。3 つの massively parallel reporter assay (MPRA) 論文 (Mattioli et al. Genome Res. 2019; Arensbergen et al. Nat Genet. 2019; Tewhey et al. Cell 2016) の公開データから、HepG2、K562、GM12878 細胞株それぞれの多型と転写物 (eRNA、lncRNA、mRNA) とのペアを取得し、CAGE の cluster に対応させた。同時に、ネガティブ・コントロールとして、(Mattioli et al. Genome Res. 2019) から HepG2 と K562 細胞株における P 値が完全に 1 となる多型と転写物とのペアを取得した。In silico 変異効果量が完全にゼロの場合、真陰性の予測が可能であったと判断した。さらに、UK biobank の様々な複雑形質 (線維芽細胞障害、大腸がん、緑内障、前立腺がん、乳がん、胆石症、下垂体機能低下症、鼠径部ヘルニア、喘息、自己免疫疾患) の非翻訳領域における統計的ファインマッピング結果 (credible set) を (Nasser et al. Nature. 2021) および <https://www.finucanelab.org/data> (release 1.1) から取得した。これらの多型について、MENTR 法で in silico 変異導入法を実施し、予測結果を posterior inclusion probability (PIP) と比較した。本研究開始前の検討に基づき、予測値 (発現確率変化) の絶対値が 0.1 以上であれば robust (eQTL 結果と 90%一致) 0.05 以上の場合 permissive (eQTL 結果と 80%一致) と判断した。

MENTR 法の予測根拠を解明するために、SHAP (Shapley Additive exPlanations) 値を用いて MENTR の出力値に対する各特徴量の重要度を推定した。SHAP はゲーム理論に基づく方法で、特徴量間の相互作用を考慮した寄与度を推定できる。Python の SHAP パッケージ (v0.22.2) を用いて、学習済みの MENTR モデルのうち、2 段階目の勾配ブースティング決定木を分析した。その結果得られた SHAP 値の絶対値を転写物間で平均化し、モデル間で quantile normalization を行った。

MENTR 法の高速度を行うために、MENTR 法の最初のステップである深層畳み込みニューラルネットワーク部分について検討した。ここでは、2kb の DNA 配列の中心 200bp の領域における、細胞種別のヒストンメチル化や転写因子の結合等 2,002 種のエピゲノム特徴量を予測する。MENTR 法では、深層学習フレームワーク Torch7 (<https://github.com/torch/torch7>) にて記述されていた学習済 DeepSEA Beluga モデル (Zhou et al. Nat Genet. 2018) を用いていた。Torch7 は現在ほぼ使われておらず、簡便に検討できる機能に限りがあるため、Python (version 3.7) 上で深層学習フレームワーク Pytorch (version: 1.8.0; <https://github.com/pytorch/pytorch>) およびそのラッパーである Pytorch Lightning (version 1.2.4; <https://github.com/Lightning-AI/lightning>) を用いて再コーディングを行い、DeepSEA モデルの再学習や独自モデルの開発・比較を行った。学習に必要なデータは、先行研究の著者らの公開データ (<https://github.com/FunctionLab/ExPecto/issues/8>) を用いた。これらのデータは、2,002 種のエピジェネティック特徴量を目的変数 (ENCODE プロジェクトや Roadmap プロジェクトなどの公共データから作成されたものであり、入力配列中央の 200bp の領域と重なるか否かのバイナリ値) 2kb の DNA 配列を説明変数としたものであり、A/T/G/C が one-hot ベクトルとして表現されている。学習データ数は、訓練: 4,400,000、検証: 8,000、テスト: 808,362 であった。Matlab 形式で公開されているデータを h5py (v2.9.0) によって読み込み、学習や評価に使用した。スパース化の検討には、最適化アルゴリズム (optimizer) として Adam (Adaptive Moment Estimation) か確率的勾配降下法 (Stochastic Gradient Descent; SGD; momentum は一律 0.9 とした) weight decay として {1e-8, 1e-7, 1e-6, 1e-5, 1e-4, 1e-3, 1e-2}、学習率として {1e-5, 1e-4, 1e-3, 1e-2, 1e-1} の全ての組み合わせで学習を行った。これらの比較検討において共通した設定として、最大エポック数には 100、損失関数には binary cross entropy with logits loss、ミニバッチサイズには 128、Early stopping の patience には 10、そして重みに半精度を設定した。学習時には検証データの損失値をモニタリングし、その値を用いて early stopping を実施した。予測精度を最大化するための試みでは、最大エポック数を 10,000、patience を 20 に設定した。軽量化モデル (light モデル) では、2 回の全結合を 2 回の畳み込み (カーネルサイズは 3) による global average pooling に置き換えた。学習後のスパース化の評価には、[https://github.com/IntelLabs/distiller/blob/f401db9403c1608e10258733e013b6c087e3ef34/distiller/model\\_summaries.py](https://github.com/IntelLabs/distiller/blob/f401db9403c1608e10258733e013b6c087e3ef34/distiller/model_summaries.py) を参考にした。最終的な予測精度にはテストデータを用い、細胞・エピゲノム特徴ごとの Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下面積 (AUROC) を R (v4.1.0) の pROC パッケージ (v1.18.0) で評価した。

深層学習には、AI 橋渡しクラウド (産業技術総合研究所の大規模並列計算機) において、GPU 演算ユニット (NVIDIA V100) を用いた。

#### 4. 研究成果

MENTR の *in silico* 変異導入法による多型の効果の予測値と MPRA 結果とを比較したところ、先行研究である Basenji 法と概ね同程度の高い一致率を示した (図 1)。一方で、特異度は MENTR が非常に高く、MENTR が真に転写に影響する多型のみピンポイントで予測できることが示された (図 2)。

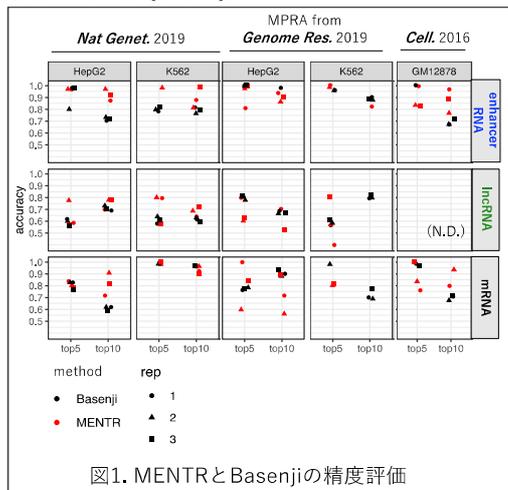


図1. MENTRとBasenjiの精度評価

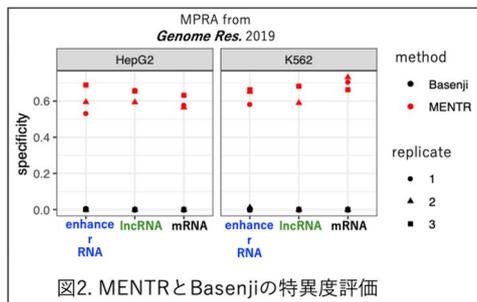


図2. MENTRとBasenjiの特異度評価

また、MENTR の予測値が高いほど、様々な複雑形質の統計的ファインマッピング結果である PIP が高くなる傾向を見出した (図 3)。PIP は、GWAS 推定量と連鎖不平衡の情報を用いて、ベイズ統計学的手法によって原因多型を推定した値である。そのため、MENTR は連鎖不平衡非依存的に eQTL や複雑形質に対する原因多型をピンポイントで予測できることが示唆された。特に rs6983267 は、腸で活性化するエンハンサーに対して非常に高い *in silico* 変異効果量 (0.1) を示した一方、その多型の PIP は大腸がんおよび前立腺がんに対して非常に高かった。

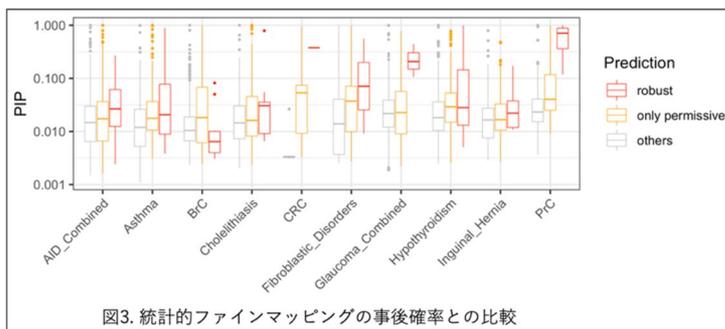


図3. 統計的ファインマッピングの事後確率との比較

この多型は、エンハンサー領域の既知の機能的な多型であり、そこから 300kb 以上遠方の MYC と相互作用し、大腸がんでの Wnt シグナリングを増強することが報告されている。このように MENTR は、多型がターゲット遺伝子に近くない場合でも、多型により直接制御される転写制御領域の同定に繋がれることが示された。

MENTR の最大の特徴は、従来予測困難であった非翻訳 RNA の予測精度を大幅に高められたことである。SHAP 法を用いてその理由の解明に挑んだところ、MENTR が転写物から遠方の細胞種特異的なエピジェネティックな状態を重要視していること (図 4) エピジェネティックな状態が二つ以上組み合わせられた際の特別な効果 (非線形な効果) の考慮が非翻訳 RNA の予測能を向上させたことなどが明らかになった。

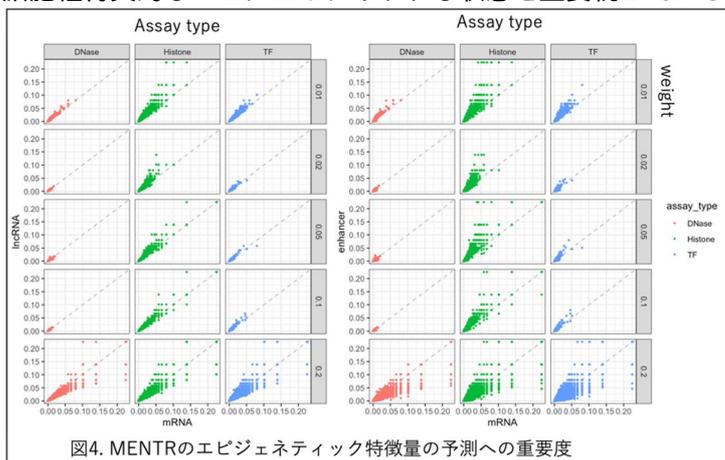


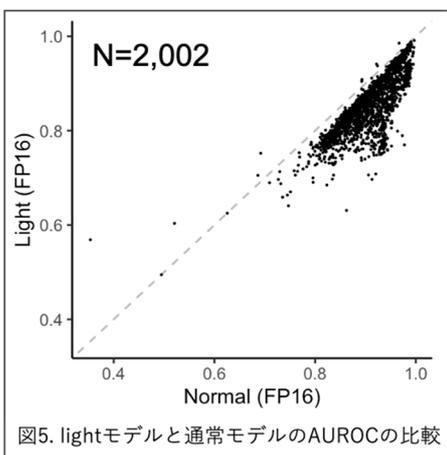
図4. MENTRのエピジェネティック特徴量の予測への重要度

この結果は、mRNA の発現予測に比べて、非翻訳 RNA の発現制御に非常に遠方のエピジェネティックな状態が複雑に関与することがデータ駆動的に見いだされたことを意味する。すなわち、遠方とのエピスタシス効果が自ずと学習されたことによって、非翻訳 RNA の発現予測がされていることを示唆する。

以上の解析により、MENTR 法による *in silico* 変異導入法は、多型の効果について連鎖不平衡構造に依存しないピンポイント予測という点で非常に優れており、特に非翻訳 RNA の予測では転写開始点遠方との非線形な組み合わせ効果が重要であることが示され、転写制御におけるエピスタシス効果の存在を MENTR が自ずと学習していることが期待された。こうした MENTR 法の評価の下、これまで明らかでなかった GWAS から見つかる関連多型の役割を明ら

かにするために、in silico 変異導入法から得られたさまざまな複雑形質に関連する非翻訳 RNA を 1 万種以上含む多型と転写物とのペア情報をカタログ化し、ブラウザ上で動くローカルツールとして公開した (<https://doi.org/10.5281/zenodo.5638259>)。また、eQTL 解析などでは解釈困難であった非常に希な多型が、非翻訳 RNA を介して踵骨密度の低下や喘息発症リスクに影響する機序を明らかにした (Koido et al. Nat Biomed Eng. 2022)。さらに、アトピー性皮膚炎や後縦靭帯骨化症に対する MENTR の in silico 変異効果量については、実験的検証から予測の正しさも証明された (Tanaka et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; Nakajima et al. Am. J. Hum. Genet. 2023)。以上の解析によって、MENTR 法は、転写制御の予測を介して、疾患理解に有用であることが示された。

MENTR の機械学習の 1 段階目は、深層畳み込みニューラルネットワークであり、DeepSEA Beluga モデルを用いており、この部分が MENTR の律速である。そこで、まず、学習パラメータの違いによるスパース化の検討を行うべく、70 通りの学習条件を試した。しかし、DeepSEA Beluga モデル(149,529,366 パラメータ)をそのまま用いた場合では高々 0.03% のスパース化しか実現できず (optimizer: Adam, weight decay: 1e-2, learning rate: 1e-5) その場合は予測精度が大幅に低下していた (loss: 0.17, best model は 0.090)。そこで DeepSEA Beluga の設計そのものを見直し、83% の重みを削減したモデル (light モデル; 25,503,692 パラメータ) を作成した所、スパース化を目指したモデルと比べると元のモデルに近い予測精度を検証データで確認できた (loss: 0.11; optimizer: Adam, weight decay: 1e-7, learning rate: 1e-4)。こうした予備的



検討を踏まえ、学習をより長期化し、予測精度の最大化を試みた。最終的な予測精度をテストデータで評価したところ、light モデルでは平均 0.85 (SD=0.06) の AUROC が得られたのに対し、元モデルでは平均 0.91 (SD=0.05) となり、83% の重み削減と引き換えに全体的な予測精度は 5% 程度減少した (図 5)。なお、独自に再学習した元モデルと公開されている DeepSEA Beluga モデルの予測精度は概ね一致しており (AUROC 差の最大: 0.036)、根本的な学習方法には問題がなかった。これらの独自モデルを MENTR の第一ステップに組み込み、エピスタシス効果を考慮した in silico 変異導入解析を高速に実施しつつ、その精度を評価するため、MENTR のスクリプトの大幅な修正作業を進め、公開に向けた準備を進めた。MENTR の 2 段階目の再学習も踏まえた精度評価は今後の課題である。

以上の結果をまとめると、本研究では、MENTR 法が転写制御理解や疾患感受性多型の解釈に有用であり、さらに連鎖不平衡非依存的なピンポイント予測に長けていることが示された。実際、アトピー性皮膚炎や後縦靭帯骨化症などの原因多型とそれに付随する生物学的現象を見出し、実験的検証まで成功した。MENTR では遠方の非線形な効果を予測に活用できていることから、cis のエピスタシス効果を自ずと学習していることが示唆された。最後に、MENTR の深層学習部分について高速化手法の検討を進め、精度は若干全体として低下したものの、大幅に計算量を減らすことに成功し、エピスタシス効果を見出すための基盤を確立した。今後、MENTR 法とその軽量モデルの活用により、疾患感受性多型を通じた新たな生物学的知見が得られることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanaka Nao, Koido Masaru, Suzuki Akari, Otomo Nao, Suetsugu Hiroyuki, Kochi Yuta, Tomizuka Kouhei, Momozawa Yukihide, Kamatani Yoichiro, Ikegawa Shiro, Yamamoto Kazuhiko, Terao Chikashi	4. 巻 148
2. 論文標題 Eight novel susceptibility loci and putative causal variants in atopic dermatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.04.019	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 Hikino Keiko, Koido Masaru, Tomizuka Kohei, Liu Xiaoxi, Momozawa Yukihide, Morisaki Takayuki, Murakami Yoshinori, The Biobank Japan Project, Mushiroda Taisei, Terao Chikashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Susceptibility loci and polygenic architecture highlight population specific and common genetic features in inguinal hernias	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103532 ~ 103532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2021.103532	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 Nakajima Masahiro, Koido Masaru, Guo Long, Terao Chikashi, Ikegawa Shiro	4. 巻 110
2. 論文標題 A novel CCDC91 isoform associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine works as a non-coding RNA to regulate osteogenic genes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 638 ~ 647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2023.03.004	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 Koido Masaru, Hon Chung-Chau, Koyama Satoshi, Kawaji Hideya, Murakawa Yasuhiro, Ishigaki Kazuyoshi, Ito Kaoru, Sese Jun, Parrish Nicholas F., Kamatani Yoichiro, Carninci Piero, Terao Chikashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Prediction of the cell-type-specific transcription of non-coding RNAs from genome sequences via machine learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	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/s41551-022-00961-8	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 Mishra Aniket, Malik Rainer, Hachiya Tsuyoshi, Jurgenson Tuuli, Namba Shinichi, Posner Daniel C., Kamanu Frederick K., Koido Masaru, et al.	4. 巻 611
2. 論文標題 Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-05165-3	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 小井土大, 寺尾知可史	4. 巻 41
2. 論文標題 MENTR : DNA配列から非翻訳RNAの発現を予測する機械学習法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 971 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18958/7223-00005-0000413-00	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 -

[学会発表] 計4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masaru Koido
2. 発表標題 Challenges and opportunities in utilizing machine learning for genomics research
3. 学会等名 The 7th RIKEN-Karolinska Institutet/SciLifeLab Joint Symposium: Biomedical Data for Artificial Intelligence - The role of AI in the future direction of Life Science research - (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaru Koido
2. 発表標題 Learn genomics from AI for interpreting the roles of non-coding RNAs in complex traits
3. 学会等名 2nd ASHBi Mathematical Biology Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小井土大
2. 発表標題 元WET研究者によるオミクス統合解析手法の開発
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小井土大
2. 発表標題 遺伝的リスクを生物学的に解釈するゲノム・オミックス・ヒト細胞モデルの統合解析
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

MENTR 公開ツール <https://github.com/koido/MENTR> ; MENTR実行サポートページ [https://github.com/koido/MENTR\\_demo\\_JP](https://github.com/koido/MENTR_demo_JP) ; MENTR in silico変異導入法結果 <https://zenodo.org/record/5638259> ; MENTR学習に用いるデータ <https://zenodo.org/record/5348471>

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

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