

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500271

研究課題名（和文） 関数データとしての蛋白発現データ解析と癌個別化診断の試み

研究課題名（英文） An attempt to analysis of protein expression data as functional data, and cancer individualization diagnosis

研究代表者

宮田 敏 (MIYATA SATOSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：60360343

研究成果の概要（和文）：蛋白発現プロファイルからの関数データの抽出には局所的に滑らかさの異なる関数の平滑化を行う。このため、適応型可変節点スプライン関数の理論的研究およびプログラム開発を行った。また、蛋白発現データを微分不能な点を持つ確率分布から得られたものと解釈し、きわめて特異な確率密度関数の推定問題として研究した。スプライン関数節点の最適化は、遺伝的アルゴリズムにより適応型モデル選択基準を最適化することで行われた。

研究成果の概要（英文）：To extract functional data from protein expression profile, smoothing for functions with locally different smoothness was applied. We developed theoretical investigation of adaptive free-knot splines (AFKS), and implemented programming for it. We also interpreted that protein expression profile is obtained from probability distributions with indifferentiable points, and we analyzed estimation problem of extremely illegal probability distributions. The optimization of knots of spline functions was attained by optimizing the adaptive model selection criterion (AMSC) with evolutionary algorithms.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：ゲノム統計解析、関数データ解析、非線型回帰

1. 研究開始当初の背景

癌において特異的に変化する蛋白質の探索は、癌の個別化診断や治療方法、抗がん剤の選択、治療効果判定、予後予測等につながるものとして期待されている。本研究では飛行時間型質量分析計（TOF/MS, time-of-flight mass spectrometry）によって測定された蛋白質のプロファイリングパ

ターン認識と、治療方法の選択や予後判定の指標となる蛋白質の同定、およびその判別方法の開発を目的とする。TOF/MSによる蛋白発現データは、プロファイルから蛋白発現に対応する peak を同定することで各種蛋白質の発現量を測定する。近年では、組織切片を細かい格子状に分割し grid ごとにレーザーを照射することで、切片上の二次元的な蛋白発

現分布を計測する手法も開発されている。

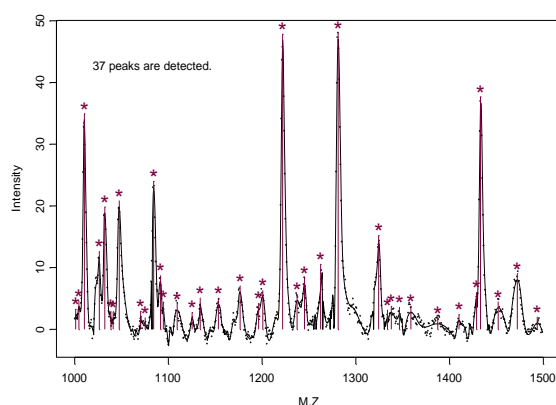
2. 研究の目的

本研究では飛行時間型質量分析計から得られた蛋白質のプロファイリングパターン認識と、治療方法の選択や予後判定の指標となる蛋白質の同定、およびその判別方法の開発を目的とする。こうして得られる蛋白質の発現情報に加え、マイクロアレイによる遺伝子発現情報や一塩基多型などのゲノム関連情報と癌の種類や治療経過等の臨床情報を結びつけることで、治療効果判定や予後予測の指標を探索することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

TOF/MS による蛋白質発現データは Figure 1 に見られるように、蛋白質発現に対応する鋭いピークと観測ノイズからなり、ここからノイズを除去した上で蛋白質の発現シグナルを抽出することは、統計科学の立場からは微分不能な点を持つ回帰関数に対する非線形回帰問題に帰着される。

Figure 1



さらに切片上の二次元的な蛋白質発現を解析するためには、例えば個々の発現プロファイルを、ピークを持った関数データとして捕らえ総合的に評価する。

4. 研究成果

蛋白質発現プロファイルからの関数データの抽出のため、適応型可変節点スプライン関数 (Adaptive free-knot spline, AFKS) の理論的研究およびプログラム開発を行った。また、蛋白質発現データを微分不能な点を持つ確率分布から得られたものと解釈し、きわめて特異な確率密度関数の推定問題として研究した。特にタンパク発現データを、不連続点や微分不能な点を持つ特異な確率分布からの実現値としてとらえる解析は他に類例のないものであり、適応的ビンを持つヒストグラム、および多重節点をもつ適応型対数スプライン密度推定量として研究を行い、データ適

応型ヒストグラムについては “Data Adaptive Histograms for Nonparametric Density Estimation” なるタイトルの研究論文として投稿した。上記の適応型可変節点スプラインや、データ適応型ヒストグラムの推定においては、モデルのパラメータの最適化に遺伝的アルゴリズム (Evolutionary Algorithm) を用いた。これは、スプライン関数の節点やヒストグラムのビンを大域的に最適化する方法で、過去の研究に類例のないものである。その結果、従来提案された方法に比べ、大きく性能を改善することに成功した。関数データ解析の結果はいまだ未完成であるが、今後も研究を継続する。共同研究者と共に顕微質量分析計データから、ROI (Region of Interest) の判別に有用なピーク情報を抽出するためのソフトウェア開発を行い、その成果の一部を第 59 回質量分析総合討論会、American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012 などで報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

(1) Aoki T, Takahashi J, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Miyata S, Shinozaki T, Inoue K, Yagi T, Komaru T, Katahira Y, Obata A, Hiramoto T, “Effect of the Great East Japan Earthquake on cardiovascular diseases--report from the 10 hospitals in the disaster area.” 査読あり、Circ J. 2013;77(2):490-493. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23328448

https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/77/2/77_CJ-12-1594/article

(2) Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J, Miyata S, Tsuji I, Shimokawa H. “The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.” 査読あり、Eur Heart J. 2012 Nov;33(22):2796-2803.

doi: 10.1093/eurheartj/ehs288. Epub 2012 PMID: 22930461

(3) Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, Kotake K, Muto T, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. “Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease?” 査読あり、Ann Surg. 2012 Jun;255(6):1129-1134.

doi:10.1097/SLA.0b013e3182565d9d. PMID:

22549752

(4) Satoh Y, Sugai S, Uehara H, Mun M, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Miki Y, Miyata S. “Clinical impact of intraoperative detection of carcinoembryonic antigen mRNA in pleural lavage specimens from nonsmall cell lung cancer patients.” 査読あり、Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Dec;60(8):533-540. doi: 10.1055/s-0031-1298066. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22252332

(5) Abe M, Miyata S, Nishimura S, Iijima K, Makita M, Akiyama F, Iwase T. “Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors.” 査読あり、Breast Cancer. 2011 Oct;18(4):268-272. doi: 10.1007/s12282-009-0185-x. PMID: 22121516

(6) Akiyoshi T, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Ueno M, Oya M, Miyata S, Yamaguchi T. “Prognostic factors for survival after salvage surgery for locoregional recurrence of colon cancer.” 査読あり、Am J Surg. 2011 Jun;201(6):726-733. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.03.003. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20864084

(7) Yokoyama T, Kanno Y, Yamazaki Y, Takahara T, Miyata S, Nakamura T “Trib1 links the MEK1/ERK pathway in myeloid leukemogenesis.” 査読あり、Blood. 2010 Oct 14;116(15):2768-2775. doi: 10.1182/blood-2009-10-246264. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20610816

(8) Yamamoto Y, Fujisaki J, Hirasawa T, Ishiyama A, Yoshimoto K, Ueki N, Chino A, Tsuchida T, Hoshino E, Hiki N, Fukunaga T, Sano T, Yamaguchi T, Takahashi H, Miyata S, Yamamoto N, Kato Y, Igarashi M. “Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type intramucosal gastric cancer without ulceration and preoperatively diagnosed as 20 millimetres or less in diameter.” 査読あり、Dig Endosc. 2010 Apr;22(2):112-118. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00945.x. PMID: 20447204

(9) Hoshi R, Furuta N, Horai T, Ishikawa Y, Miyata S, Satoh Y. “Discriminant model for cytologic distinction of large cell neuroendocrine carcinoma from small cell carcinoma of the lung.” 査読あり、J Thorac Oncol. 2010 Apr;5(4):472-478. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ce3cdd. PMID:

20125039

(10) 宮田 敏「適応型モデル選択基準を用いた一般化加法モデルの推定」, 査読あり、日本統計学会誌, 2010, Vol. 39, Series J No. 2, 369-391.

[学会発表] (計6件)

(1) Masaaki Matsuura, Masaru Ushijima, Akiko Yuba-Kubo, Masatoshi Wakui, Mitsuyo Ohmura, Kurando Hosaka, Takahiro Hayasaka, Noritaka Masaki, Satoshi Miyata, Ikuko Yao, Mitsutoshi Setou, Kiyoshi Ogawa, Shigeki Kajihara “New software for imaging mass spectrometry data” American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012/4/3 Chicago, IL. U.S.A.

(2) 梶原茂樹、保坂蔵人、宮田敏、早坂孝宏、井上菜穂子、正木紀隆、久保亜希子、涌井昌俊、矢尾育子、小河潔、瀬藤光利、松浦正明「イメージング質量分析データに基づいて領域を判別するソフトウェアの開発」第59回質量分析総合討論会 2011/9/15 ホテル阪急エキスポパーク 大阪

(3) T. Akiyoshi, T. Watanabe, S. Miyata, K. Kotake, T. Muto, K. Sugihara (2011), “Results of a nationwide Japanese study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: Is it regional or distant disease?”, ASCO Annual Meeting: General Poster Session, June 3-7, 2011, Chicago, Illinois. U.S.A.

(4) Koichi Nagasaki, Minoru Isomura, Masaaki Matsuura, Masaru Ushijima, Satoshi Miyata, Hutoshi Akiyama, Tetsuo Noda, Yoshio Miki, “Gene Expression classification of human breast cancer”, 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2010 9/22-24, Osaka International Convention Center, Osaka

(5) Yusaku Wada, Masaaki Matsuura, Minoru Sugawara, Masaru Ushijima, Satoshi Miyata, “Development of detection method for novel fusion gene using GeneChip Exon Array”, 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Cancer Genomics, Epigenomics, and the Development of Novel Therapeutics. February 5-9, 2010 Hilton Waikoloa Village Waikoloa, Hawaii. U.S.A.

(6) Satoshi Miyata, Masaaki Matsuura (2010), “Prediction of response to cancer chemotherapy by generalized additive model”, 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Cancer Genomics, Epigenomics, and the

Development of Novel Therapeutics.
February 5-9, 2010 Hilton Waikoloa Village
Waikoloa, Hawaii. U.S.A.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮田 敏 (MIYATA SATOSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：60360343

(2) 研究分担者

磯村 実 (ISOMURA MINORU)
島根大学・医学部・講師
研究者番号：40272497

(3) 連携研究者

松浦 正明 (MATSUURA MASAOKI)
公益財団法人がん研究会・がんゲノム研究
部・部長
研究者番号：40173794