

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26330325

研究課題名(和文) 新規ビッグデータ解析手法による精神神経系診断薬開発法の確立

研究課題名(英文) Establishment of developing method of a diagnostic system for psychiatric diseases with a novel big data analysis method

研究代表者

石井 一夫 (Ishii, Kazuo)

東京農工大学・(連合) 農学研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：60449238

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：次世代シーケンサーやマイクロアレイなど、多次元データを用いた大規模データ産生システムの医療への応用が進んでいる。これらの多次元データから数理モデルを作成し、臨床診断への応用が期待されている。本研究では、これらの多次元データから、複数のマーカーを選択し、これらを組み合わせた数理モデルを作成する方法を確立することを目的とした。本研究では、精神神経系疾患を対象とし、それらの患者からの血液検体からのDNA、RNA試料を用いて分析を行い、そのデータをもとに、変数選択、モデル作成および最適化などを行い、高精度な数理モデル作成法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Clinical application of large-scale data analysis systems for multidimensional data, including next generation sequencer and micro-array, is progressing. Mathematical models with multidimensional data and its application to clinical diagnosis is promising. In this research, we aimed to establish a method to select multiple variables from these data and to create a mathematical model combining these markers. In this study, we analyzed psychiatric diseases using DNA and RNA samples from blood specimens from the patients, and performed variable selection, mathematical modeling and optimization. And finally we established a high precision mathematical modeling method.

研究分野：生命・健康・医療情報学

キーワード：数理モデル化 変数選択 モデル最適化 次世代シーケンサー マイクロアレイ 高次元データ 精神神経系疾患 臨床診断薬

1. 研究開始当初の背景

生命科学分野では次世代シーケンサーやマイクロアレイなど、多数の説明変数を持つ高次元で大規模なデータ産生システムが開発・普及し、臨床診断や予後予測、副作用予測、創薬、ゲノム育種などに応用が進むことが期待される。

このようなデータをもとに多数の説明変数が数理モデルを作成し、表現型を予測する方法を確立することは非常に重要である。

うつ病などの精神神経系疾患は、現在原因が不明で、分子的な診断マーカーがなく、医師の問診のみで診断が行われている。しかし、投薬などは客観的な診断が必要で、分子的なエビデンスに基づいたマーカーと精度の高い数理モデル作成の開発が望まれている。

また、これらの数理モデル作成法は、臨床診断以外にも、大規模データを用いた農作物の生育予測や環境アセスメントにも応用できる広い適用範囲が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、次世代シーケンサーやマイクロアレイ、定量 PCR などの高次元大規模データから数理モデリングし、チューニングする方法を確立することを目的とする。材料としては主に、精神神経系疾患であるうつ病や総合失調症のデータを用いるが、そのほか、ガンのデータ、菌類およびコケなどのデータを用い、その汎用性も示すことを目的とする。

3. 研究の方法

うつ病患者そのほかの精神神経系疾患患者及び健康者から採取した血液から DNA および RNA を抽出し、次世代シーケンサーによる RNA-Seq、マイクロアレイ、定量 PCR による発現解析、マイクロアレイによるメチル化解析を行った。

これらの発現変動遺伝子、変動メチル化部位を用いて、判別分析や機械学習による評価を行った。

4. 研究成果

複数個の発現変動遺伝子、変動メチル化部位を用いて、高精度なうつ病、総合失調症など精神神経系疾患の診断が可能な数理モデリング法を確立した。また、これらは、ガンの診断や、菌類およびコケなどの表現型の識別にも有効であることを示し、その汎用性も示すことができた。

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 5 件)

- 1) Watanabe S, Numata S, Iga J, Kinoshita M, Umehara H, Ishii K, Ohmori T, Gene expression-based biological test for major depressive disorder; an advanced

study, *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 535-41, 2017 (査読有)

- 2) 石井一夫、ディープラーニングを学ぶための指針とリソース~人工知能の利活用を進めるために~、研究開発リーダー、13, 37-40, 2017 (査読無)
- 3) Watanabe S, Iga J, Ishii K, Numata S, Shimodera S, Fujita H, Ohmori T, Biological tests for major depressive disorder that involve leukocyte gene expression assays, *J Psychiatric Res*, 66-67: 1-6, 2015 (査読有)
- 4) 石井一夫、ビッグデータ処理に対応した“機械学習”の研究開発への活用と今後の展望、研究開発リーダー、114: 45-48, 2015 (査読無)
- 5) Numata S, Ishii K, Tajima A, Iga JI, Kinoshita M, Watanabe S, Umehara H, Fuchikami M, Okada S, Boku S, Hishimoto A, Shimodera S, Imoto I, Morinobu S, Ohmori T, Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using multiplex DNA methylation profiles: discovery and validation, *Epigenetics*, 10(2): 135-41, 2015 (査読有)

[学会発表](計 26 件)

- 1) 石井一夫、機械学習及び人工知能による農作物の表現型予測、“未来へのバイオ技術”勉強会「ICTと農業をつなぐ~AI(アグリインフォマティクス)の現状と展望、(一財)バイオインダストリー協会(東京都千代田区)、2016-02-22 - 2016-02-22
- 2) 沼田周助、石井一夫、大森哲郎、次世代シーケンサーを用いたうつ病の末梢白血球のトランスクリプトーム解析、第49回精神神経系薬物治療研究報告会、千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)、2016-12-02 - 2016-12-02
- 3) Ishii K, Nakamura K, Tounaka N, Shell scripting-based mathematical modeling for transcriptome data with bootstrapping and parallel computing, Cold Spring Harbor Laboratory Meetings & Courses Program, Biological Data Science, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA, 2016-11-24 - 2016-11-26
- 4) 石井一夫、中村和敬、當仲寛哲、シェルスクリプトを用いたパラレルモンテカルロ法の構築と生物学への応用、第68回日本生物工学会、富山国際会議場、ANAクラウンプラザホテル富山(富山県富山市)、2016-09-28 - 2016-09-30
- 5) 小林拓嗣、古崎利紀、石井一夫、有江力、山形洋平、網羅的遺伝子発現情報から重要遺伝子群を選択する方法の確立、第68回日本生物工学会、シンポジウム「生命ビッグデータの利活用による生物学のイノベーション」富山国際会議場、ANA

- クラウンプラザホテル富山 (富山県富山市) 2016-09-28 - 2016-09-30
- 6) 石井一夫、古崎利紀、中村 和敬、當仲 寛哲、機械学習システムによる人工知能の生物学への応用、第 68 回日本生物工学会、シンポジウム「生命ビッグデータの利活用による生物学のイノベーション」富山国際会議場、ANA クラウンプラザホテル富山 (富山県富山市)、2016-09-28 - 2016-09-30
 - 7) 石井一夫、小林拓嗣、古崎利紀、山形洋平、パラレルモンテカルロ法を用いた表現型予測分析のための数理モデル作成法の検討とその性能評価、日本プロテオーム学会 2016 年会、北里大学薬学部白金キャンパス (東京都港区)、2016-07-29 - 2016-07-29
 - 8) 石井一夫、機械学習及び人工知能による農作物の表現型予測、第 2 回アグリプラットフォームコンソーシアムミーティング、農林水産省 (東京都千代田区)、2016-07-08 - 2016-07-08
 - 9) 石井一夫、スパコンを用いた数理モデリングと予測分析、ソフトウェアジャパン 2016、情報処理学会 IT フォーラム：ビッグデータ活用実務フォーラム：機械学習とデータマイニングの最前線～500+10 人大集会、一橋大学 一橋講堂会議室 (東京都千代田区)、2016-02-04 - 2016-02-04
 - 10) 石井一夫、古崎利紀、中川知巳、大規模数理モデリングによる菌根菌感染関連遺伝子の同定と感染予測法の確立、第 15 回糸状菌分子生物学コンファレンス、ルミエール府中 (東京都府中市)、2015-11-19 - 2015-11-20
 - 11) Ishii K, Kozaki T, Optimization of a Mathematical Model for Explanation of Biological Functions Using Monte-Carlo Methods and Parallel Computing, 29th International Mammalian Genome Conference, 横浜市開港記念会館 (横浜市)、2015-11-08 - 2015-11-12
 - 12) Ishii K, Kobayashi T, Toshinori K, Yamagata Y, Optimization of Mathematical Modeling for Clinical Diagnosis, スパコン「京」がひらく科学と社会 Supercomputational Life Science 2015 (SCLS2015) HPCI 戦略プログラム 分野 1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」、東京大学 武田ホール (東京都文京区)、2015-10-20 - 2015-10-21
 - 13) 沼田周助、石井一夫、大森哲郎、気分障害の診断バイオマーカーの探索、第 111 回日本精神神経学会学術総会、大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル大阪 (大阪市)、2015-06-04 - 2015-06-06
 - 14) Kazuo Ishii, Statistical computing and mathematical modelling for understanding of biological functions using big data, 5th World Congress on Cell Science & Stem Cell Research, Chicago, USA, 2015-03-23 - 2015-03-25
 - 15) 沼田周助、井下真利、木下 誠、石井一夫、大森哲郎、DNA メチル化修飾を利用した双極性障害のバイオマーカーの検討、第 47 回 精神神経系薬物治療研究報告会、大阪府豊中、2014-12-05 - 2014-12-05
 - 16) Shusuke Numata, Ishii Kazuo, Atsushi Tajima, Junichi Iga, Makoto Kinoshita, Shinya Watanabe, Hidehiro Umehara, Fuchikami Manabu, Okada Satoshi, Shimodera Shinji, Issei Imoto, Morinobu Shigeru and Tetsuro Ohmori, Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using DNA methylation profiles., Neuroscience 2015, Washington DC, USA, 2014-11-15 - 2014-11-19
 - 17) 石井一夫、生物科学ビッグデータへの展開を秘めたアナリティクス - 数理モデリングを中心として、生命医薬情報学連合大会 2014 年大会、仙台市、2014-10-02 - 2014-10-05
 - 18) 渡部真也、伊賀淳一、沼田周助、下寺信次、藤田博一、石井一夫、末梢白血球の遺伝子発現パターンを利用した大うつ病の診断バイオマーカーに関する検討、第 36 回日本生物学的精神医学会 第 57 回日本神経化学会大会 合同年会、奈良市、2014-09-29 - 2014-10-01
 - 19) Kazuo Ishii, Big Data Processing Environment and Mathematical Modeling for Psychiatric Diagnosis, KEnabling Genomic Technologies and Screening Asia Conference, Biopolis, Singapore, 2014-09-12 - 2014-09-12
 - 20) Kazuo Ishii, Construction of the big data processing environment and mathematical modeling for psychiatric diagnosis in a cloud computing system., 2nd International Conference on Genomics & Pharmacogenomics, Raleigh, USA, 2014-09-08 - 2014-09-09
 - 21) 石井一夫、沼田周助、木下 誠、大森哲郎、大規模データ分析による精神神経系疾患診断系の検討、FIT2014 第 13 回情報科学技術フォーラム、つくば市つくば大学つくばキャンパス、2014-09-03 - 2014-09-05
 - 22) 沼田周助、木下誠、石井一夫、大森哲郎、統合失調症の診断バイオマーカーの探索、第 110 回日本精神神経学会学術総会、神奈川県横浜、2014-06-26 - 2014-06-28
 - 23) 石井一夫、沼田周助、木下 誠、大森哲郎、[Presentation] 次世代シーケンサーによる精神神経系疾患診断系の検討、FIT2014 第 13 回情報科学技術フォーラム、つくば市つくば大学つくばキャンパス、

2014-09-03 - 2014-09-05

- 24) Shin-ya Watanabe, Jun-ichi Iga, Shusuke Numata, Shinji Shimodera, Hirokazu Fujita, Kazuo Ishii, Tetsuro Ohmori, Leukocyte gene expression-based diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study, CINP(Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) 2014, Vancouver, Canada, 2014-05-22 - 2014-05-26
- 25) 石井一夫, 沼田周介, 木下誠, 伊賀淳一, 渡部真也, 大森哲郎, ビッグデータ処理による統計学的手法を用いた精神神経系疾患診断系の検討, 応用統計学会 2014 年度年会 Place of Presentation 統計数理研究所, 東京都立川市 Year and Date 2014-05-22 - 2014-05-22
- 26) 石井一夫, 沼田周助, 木下 誠, 大森哲郎, 日本計算機統計学会 第 28 回大会「ビッグデータ特別セッション」, 東京都文京区, 2014-05-17 - 2014-05-18

〔図書〕(計 5 件)

- 1) 石井一夫, R とグラフで理解する生命科学のための統計入門, 羊土社 (2017), 総ページ数 212
- 2) 多田智史, 石井一夫, あたらしい人工知能の教科書 プロダクト・アプリケーション開発に必要な基礎知識, 翔泳社 (2016), 総ページ数 352(1-352)
- 3) 石井一夫, 加藤公一, 小川史恵, 科学技術計算のための Python-確率・統計・機械学習, エヌ・ティー・エス (2016), 総ページ数 297(1-297)
- 4) 石井一夫, 富田因則, 丹生谷博, 大藤道衛 ゲノム情報解析 ~ 次世代シーケンサーの最新の方法と応用 ~, エヌ・ティー・エス (2016), 総ページ数 508(1-508)
- 5) 村田正徳, 石垣司, 工藤卓哉, 石川智也, 清水誠, 中崎尚, 佐々木宏, 達野大輔, 森正弥, 河野洋一, 横山彰吾, 大木真吾, 内田圭亮, 広瀬穰治, 堀雅和, 秋山昌範, 後藤光治, 若杉徹, 横垣裕史, 石井一夫, 他 33 名, ビッグデータの収集、調査、分析と活用事例, 技術情報協会 (2015), 総ページ数 345(117-123)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 4 件)

- 1) 名称: データ処理装置、データ処理方法、および、データ処理用プログラム
発明者: 石井一夫, 古崎利紀, 大森哲郎, 沼田周助
権利者: 石井一夫, 古崎利紀, 大森哲郎, 沼田周助
種類: 特許
番号: PCT/JP2016/057992
出願年月日: 平成 28 年 3 月 14 日
国内外の別: 国外
- 2) 名称: 気分障害マーカーおよびその用途、ならびに総合失調症マーカーおよびその用途
発明者: 大森哲郎, 沼田周助, 石井一夫, 井本逸勢, 田島敦
権利者: 大森哲郎, 沼田周助, 石井一夫, 井本逸勢, 田島敦
種類: 特許
番号: PCT/JP2015/072492
出願年月日: 平成 27 年 8 月 7 日
国内外の別: 国外
- 3) 名称: 並列処理装置、並列処理方法、および、並列化処理用プログラム
発明者: 石井一夫, 古崎利紀, 大森哲郎, 沼田周助
権利者: 石井一夫, 古崎利紀, 大森哲郎, 沼田周助
種類: 特許
番号: 特願 2015-052105
出願年月日: 平成 27 年 3 月 16 日
国内外の別: 国内
- 4) 名称: 気分障害マーカーおよびその用途、ならびに総合失調症マーカーおよびその用途
発明者: 大森哲郎, 沼田周助, 石井一夫, 井本逸勢, 田島敦
権利者: 大森哲郎, 沼田周助, 石井一夫, 井本逸勢, 田島敦
種類: 特許
番号: 特願 2014-161176
出願年月日: 平成 26 年 8 月 8 日
国内外の別: 国内
6. 研究組織
(1) 研究代表者
石井一夫 (Ishii Kazuo)
東京農工大学・大学院農学研究院・特任教授
研究者番号: 60449238
- (2) 連携研究者
大森哲郎 (Ohmori Tetsuro)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00221135