

津田 宏治

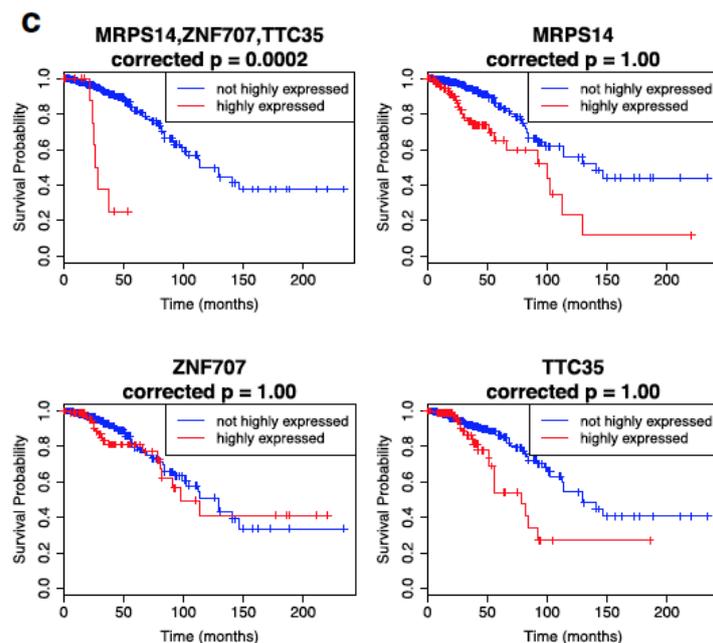
東京大学大学院新領域創成科学研究科  
教授

離散構造統計学の創出と癌科学への展開

## § 1. 研究成果の概要

生存時間解析 (Survival Analysis) は、癌研究などの臨床研究で重要な役割を果たす。我々が開発した組み合わせ要因発見・検定法 LAMP (Terada et al., PNAS 2013) においては、理論的に適用できるデータの種類の制限があり、生存時間解析に用いることはできなかった。本研究では、生存時間解析で一般的に用いられる log-rank test に関して P 値の下限を導出し、生存時間解析が可能なアルゴリズム Survival LAMP を開発した(文献1)。TCGA データベースに含まれる乳房浸潤癌細胞の発現プロファイルに対して適用したところ、5種類の遺伝子の組み合わせを発見し、統計的に有意であることを確認した。その内の一つの組み合わせ、MRPS14, ZNF707, TTC35 に関する解析結果を下図に示す。各々の図は、Kaplan-Meier Plot を示しており、X 軸が生存時間、Y 軸が生存する患者の割合を表す。

また、青い線は、当該遺伝子(の組み合わせ)が発現していない場合を表し、赤い線は、発現が大きい場合を表す。各遺伝子単独では、遺伝子発現と生存時間の間には、統計的に有意な関連は見られないのに対し、これらを組み合わせた場合(左上)では、二つの線間に大きな差がついており、全ての遺伝子が発現していると、生存時間が格段に短くなることがわかる。本手法を用いることで、これまで見逃され



てきた原因遺伝子が発見され、癌研究が進展することが期待される。

他の成果としては、文献2において、組み合わせ要因を考慮して、血中のタンパク質量からアルツハイマー病の診断を行うシステムを開発した。文献3では、組み合わせ要因の統計検定法 LAMP の並列処理アルゴリズム MP-LAMP を発表した。

#### 【代表的な原著論文】

1. R.T. Relator, A. Terada, J. Sese, Identifying statistically significant combinatorial markers for survival analysis, BMC Medical Genomics, 11(Suppl 2), 31, 2018.
2. D. Das, J. Ito, T. Kadowaki, K. Tsuda, An interpretable machine learning model for diagnosis of Alzheimer's disease, PeerJ, 7, e6543, 2019.
3. K. Yoshizoe, A. Terada and K. Tsuda, MP-LAMP: Parallel Detection of Statistically Significant Multi-Loci Markers on Cloud Platforms, Bioinformatics, 34, 3047-3049, 2018.

## § 2. 研究実施体制

### (1) 津田グループ

- ① 研究代表者:津田 宏治 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・離散構造統計学の創出・普及

### (2) 門松グループ

- ① 研究代表者:門松 健治 (名古屋大学大学院医学系研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・癌検体の収集、実験データの取得および介入実験

### (3) 瀬々グループ

- ① 研究代表者:瀬々 潤 ((株)ヒューマノーム研究所 代表取締役社長)
- ② 研究項目
  - ・統計的検定手法構築、高速化、大規模化及び手法の普及

### (4) 竹内グループ

- ① 研究代表者:竹内 一郎 (名古屋工業大学大学院工学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・網羅的遺伝情報の複合要因探索アルゴリズム構築・ソフトウェア実装・癌科学における実証

### (5) 山田グループ

- ① 研究代表者:山田 亮 (京都大学大学院医学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・離散構造統計学の遺伝疫学・コホートスタディへの展開