

# 腹膜偽粘液腫に対する自己組織化マップを用いた 遺伝子発現データ解析 Gene Expression Data Analysis through Self-Organizing Map for Pseudomyxoma Peritonei

田中 竜弥 升永 大貴 加藤 浩介  
Ryuya Tanaka Daiki Masunaga Kosuke Kato  
広島工業大学情報学部情報工学科  
{b111070, b110141, k.katoh.me}@cc.it-hiroshima.ac.jp

片桐 英樹  
Hideki Katagiri  
広島大学大学院工学研究院  
katagiri-h@hiroshima-u.ac.jp

宇野 剛史  
Takeshi Uno  
徳島大学大学院ソシオ・アーツ・  
アンド・サイエンス研究部  
uno.takeshi@tokushima-u.ac.jp

遠藤 良夫  
Yoshio Endo  
金沢大学がん進展制御研究所  
yendo2@staff.kanazawa-u.ac.jp

桑野 裕昭  
Hiroaki Kuwano  
金沢学院大学 経営情報学部  
kuwano@kanazawa-gu.ac.jp

**Abstract—Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare kind of cancers whose incidence is about one out of million people. Since researches of PMP had not sufficiently been progressed so far, characteristics and details of generation mechanism of PMP have not been elucidated, and it is difficult to specify the primary site of PMP. In this research, focusing on PMP, we attempt the gene expression data analysis based on a self-organizing map (SOM).**

## I. はじめに

現在、がんは全死因の約 30 %を占めており、日本における最大の死因である。一般に、手術によるがん細胞の完全な除去は困難であるため、多くの場合、抗がん剤での治療が必要となるが、現状では、有効な抗がん剤は多くはない。

近年、抗がん剤の効果と遺伝子の間に密接な関係があることが分かってきており、抗がん剤の効果や副作用を判定するバイオマーカー（生体情報を数値化・定量化した指標）としての利用が期待されている。そのため、遺伝子の発現量（遺伝子の情報が細胞の構造および機能に変換される量）を網羅的に調べた遺伝子発現データベースに対して、統計的手法によりバイオマーカーとして使用可能と予測される候補遺伝子を探索する研究が行われてきているが、得られた候補遺伝子のバイオマーカーとしての有用性を判断するための基準となる再現性（恒常的に発現すること）について調べる検証実験を実施してみると、候補遺伝子群中に含まれる再現性のある有用な遺伝子はわずかである。そこで、金沢大学がん研究所の遠藤らは発現量比の大小やパターンなどから判断して候補遺伝子を約 300 個に絞込み、従来手法に比べて高い発見精度を得ることに成功しているが、それでも候補

遺伝子に対する再現性のある遺伝子の割合（精度）は約 20 %と低いのが現状である。一方、和田[1]は、Web 上の遺伝子データベースと遠藤らのデータを統合することに成功した。和田[1]の研究では、腹膜播腫とよばれるがんに関する候補遺伝子が探索されており、精度は約 65%となっている。また、金子[2]は、発現量に基づく自己組織化マップ(SOM)を用いた遺伝子の分類を試みているとともに腹膜偽粘液腫の症例データに対する SOM の試験的適用も行っている。

腹膜偽粘液腫は、発生割合が 100 万人に 1 人といわれる稀ながん種であり、発病すると粘液性の腫瘍が虫垂や卵巣などから発生/増殖し、大量の液体を産出することにより腹腔内を圧迫することになり、最悪死に至る。研究が十分に進んでいないこともあり、腫瘍の特性や詳細な発生機構は未解明で、発生由来の特定も困難であるとともに、腹膜偽粘液腫の診断・治療ができる医師も少ない。佐々木ら[3]は、腹膜偽粘液腫に着目し、このがんに特異的に発現する遺伝子（バイオマーカー）を発見するために 2 方向階層クラスタ解析に基づく遺伝子発現データ解析手法を提案している。本研究では、佐々木ら[3]の研究と同様に腹膜偽粘液腫に焦点をあて、SOM に基づく遺伝子発現データ解析を行う。

## II. 佐々木らの研究

生物は遺伝子情報に基づいてタンパク質の合成などを行っており、遺伝子発現量は遺伝子の発現に必要な mRNA の量を調べることで計測される。遺伝子発現解析にはいくつかの方法があるが、佐々木らは網羅的遺伝子解析法の一つであるマイクロアレイ方を用いたデータを扱っている。佐々木らは腹膜偽粘液腫の遺伝子発現データだけでなく、Web 上の遺伝子発現データベース(GEO)から得た遺伝子発現データも合わせて解析を行っている。

腹膜偽粘液腫は発生機構や腫瘍の特性が未解明であるが、一般に、何らかのがんが由来となって引き起こされると考えられている。佐々木らの腹膜偽粘液腫の症例データについても由来となるがん種は不明である。そこで、佐々木らは発生機構や特性が既知の他のがん種との類似性を調べることによって、その由来を特定することを試みている。具体的には 2 方向階層クラスタ解析を行うとともに、ROKU という統計的手法を用いて特異的な発現をしている遺伝子を特定している。

### III. SOM を用いた遺伝子データ解析

自己組織化マップ(SOM)[4]はニューラルネットワークの一種で、与えられた高次元空間の入力データをデータ間の類似度に基づいて類似関係をよく保存したまま低次元 (1 次元または 2 次元が多い) 空間にマッピングし、入力データの類似関係を視覚化するモデルである。金子[2]は、腹膜播腫の遺伝子発現データに対する 2 次元 SOM を用いた解析を行い、特異的な発現が確認された遺伝子同士は近くに集まり、グループを形成することを報告している。本研究では、SOM を用いた腹膜偽粘液腫に対する遺伝子発現データ解析を行う。

### IV. 腹膜偽粘液腫データの SOM による分析

佐々木ら[3]と同じデータセットに対して SOM を適用する。まず、各症例に対する遺伝子毎の発現量データを要素とするベクトルを入力としてマッピングを行った結果を図 1 に示す。

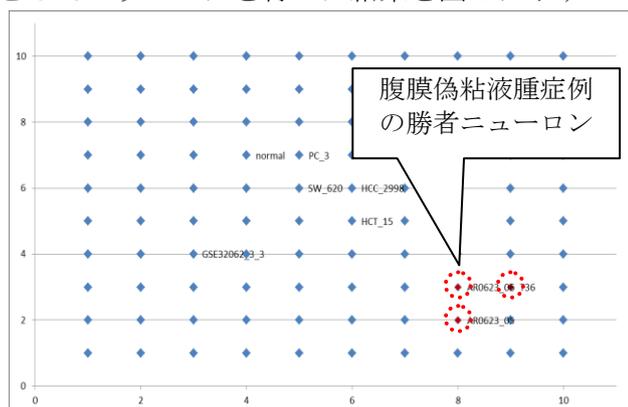


図 1. SOM による PMP データの症例の分類

図 1 において、赤色の印がついている部分が腹膜偽粘液腫の症例がヒットしたニューロン (勝者ニューロン) であり、その周辺に腹膜偽粘液腫の由来となっている症例が集まっている可能性が高いと考えられる。10 回の試行中、腹膜偽粘液腫の症例の勝者ニューロン及びその周辺に、正常虫垂が最も多く、次いで卵巣がんが現れた。したがって、この SOM を適用した結果からは、今回のデータセットの腹膜偽粘液腫の症例は、正常虫垂が由来となっている可能性が高いと考えられる。

次に、同じデータセットに対して、さらに、各症例に対する個々の遺伝子での発現量データを要素とする組 (ベクトル) を入力パターンとして  $25 \times 25$  の 2 次元 SOM に与え、マッピングを行った結果を図 2 に示す。

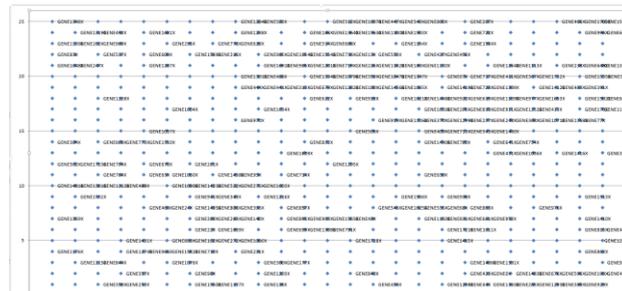


図 2. SOM による PMP データの遺伝子の分類

今後、PMP に対する特異的な発現が確認された遺伝子名を特定後、金子[2]の結果と同様に、そのような遺伝子同士が近くに集まり、グループを形成するかどうかを確認する予定である。

### V. おわりに

本研究では、腹膜偽粘液腫と呼ばれるがんに対して特異的に発現する遺伝子の発見を目的として、発現量データ入力とした自己組織化マップを用いた解析を試みた。さらに、本研究での SOM による結果と佐々木ら[3]の結果を比較し、分析結果の整合性を確認した。

### 参考文献

- [1] 和田紘輝, 「抗がん剤の効用を予測する遺伝子抽出のための Web 上の公開データベースを用いたデータマイニング」, 平成 21 年度広島大学工学部卒業論文, 2010.
- [2] 金子侑市, 「腹膜偽粘液腫に対して特異的に発現する遺伝子発見支援ツールの開発」, 平成 23 年度広島工業大学情報学部卒業論文, 2012.
- [3] 佐々木康平, 片桐英樹, 遠藤良夫, 桑野裕昭, 加藤浩介, 宇野剛史, 「腹膜偽粘液腫に対する遺伝子発現データ解析に基づくバイオマーカー探索」, 2013 IEEE SMC Hiroshima Chapter 若手研究会講演論文集, pp. 81-82, 2013.
- [4] T. Kohonen (徳高平蔵他訳), 「自己組織化マップ 改訂版」, 丸善出版, 2012.

問い合わせ先

〒731-5193

広島市佐伯区三宅 2-1-1

広島工業大学情報学部情報工学科

田中 竜弥