

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年5月16日(16.05.2019)



(10) 国際公開番号

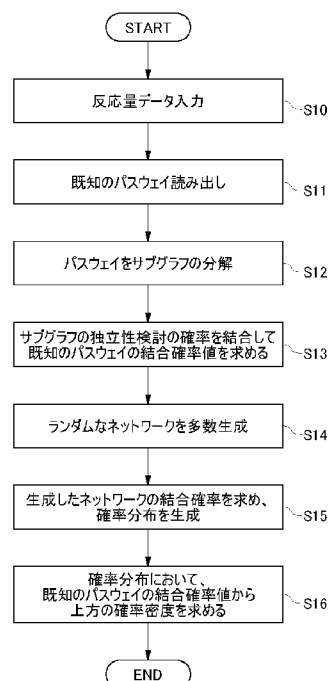
WO 2019/093263 A1

- (51) 国際特許分類:
G16B 5/20 (2019.01) *G01N 33/50* (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/040960
- (22) 国際出願日: 2018年11月5日(05.11.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2017-215038 2017年11月7日(07.11.2017) JP
- (71) 出願人: 国立研究開発法人産業技術総合研究所(NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY)
- [JP/JP]; 〒1008921 東京都千代田区霞が関 1丁目3番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 堀本 勝久(HORIMOTO Katsuhisa); 〒1350064 東京都江東区青海2-3-26 国立研究開発法人産業技術総合研究所内 Tokyo (JP). 福井 一彦(FUKUI Kazuhiko); 〒1350064 東京都江東区青海2-3-26 国立研究開発法人産業技術総合研究所内 Tokyo (JP). 鍵和田 晴美(KAGIWADA Harumi); 〒1350064 東京都江東区青海2-3-26 国立研究開発法人産業技術総合研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 鈴木 守, 外(SUZUKI Mamoru et al.); 〒1500021 東京都渋谷区恵比寿西1-5-

(54) Title: ANALYZING DEVICE, ANALYSIS METHOD PROGRAM, AND NON-VOLATILE STORAGE MEDIUM

(54) 発明の名称: 解析装置、解析方法プログラムおよび不揮発性記憶媒体

[図7]



S10 Input reaction quantity data
S11 Read out known pathway
S12 Break down pathway into sub-graphs
S13 Join sub-graph independence test probabilities to obtain joint probability value of known pathway
S14 Generate multiple random networks
S15 Obtain joint probabilities of generated networks, generate probability distribution
S16 In probability distribution, obtain upper side probability density from joint probability value of known pathway

(57) Abstract: This analysis method comprises: a step (S12) of obtaining a consistency between a known pathway and reaction quantity data, wherein the known pathway is broken down into a plurality of sub-graphs comprising two nodes connected to one another; a step (S13) of joining independence test probability values obtained on the basis of partial correlation coefficients between each node, to obtain a joint probability value representing the independence of the known pathway; a step (S14) of generating a plurality of graphs having the same number of nodes as the known pathway; a

8 D I S 恵比寿ビル 6 階 K S I パートナ
ーズ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

step (S15) of obtaining joint probabilities of the plurality of graphs, using the same method as in steps (S12 and S13), to generate a probability distribution of the joint probability values of the plurality of graphs; and a step (S16) of obtaining an upper side probability density, as a graph consistency probability, from the joint probability values obtained in step (S13), in the probability distribution obtained in step (S15).

(57) 要約：解析方法は、既知のパスウェイと反応量データとの整合性を求めるステップであって、既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ（S 1 2）と、各ノード間の偏相関係数に基づいて求めた独立性検定の確率値を結合して、既知のパスウェイの独立性を表す結合確率値を求めるステップ（S 1 3）と、既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ（S 1 4）と、複数のグラフの結合確率をステップ（S 1 2、S 1 3）と同じ方法によって求め、複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ（S 1 5）と、ステップ（S 1 5）で求めた確率分布において、ステップ（S 1 3）で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求める（S 1 6）。

明 細 書

発明の名称：

解析装置、解析方法プログラムおよび不揮発性記憶媒体

技術分野

[0001] 本発明は、検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析する技術に関する。

背景技術

[0002] タンパク質のリン酸化は、キナーゼにより触媒される反応で、細胞増殖や転写制御、細胞死、代謝など様々な生命機能を調節している。がんを初めとする疾患などもリン酸化酵素の異常により起こることが知られており、リン酸化シグナルパスウェイは、ヒトの疾患にも大きな影響を持っている。リン酸化シグナルを解析することで創薬や疾患の診断などに対して有用な情報を得ることができると考えられている（非特許文献1）。

[0003] 非特許文献1は、ペプチドアレイを用いたリン酸化シグナルの解析法を開示している。この文献では、正常細胞のリン酸化パターンと検体細胞のリン酸化パターンとを比較することによって疾患の早期診断に利用する（非特許文献1、99頁右欄～100頁左欄）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：船津貴洋他「細胞内リン酸化シグナル網羅的解析のためのペプチド固定化酸化チタン基板の開発」北九州工業高等専門学校研究報告第44号（2011年1月）

非特許文献2：堀本勝久他「Network evaluation from consistency of the graph structure with the measured data」BMC Systems Biology 2008, 2:84（2008年10月1日）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 非特許文献 1 に記載された方法は、正常細胞と検体細胞とでリン酸化の程度が異なるペプチドを発見することができるにとどまり、そのリン酸化シグナルパスウェイを解析することはできなかった。

[0006] 本発明者は、非特許文献 2 において、測定データとネットワーク構造との整合性を評価する方法を発表した。非特許文献 2 で開示した方法は、ネットワーク構造が有向非巡回グラフ (DAG) である場合の方法である。無向グラフ (非 DAG) のネットワーク構造と測定データとの整合性を評価する方法を開示した文献は存在しなかった。

[0007] 本発明は、上記背景に鑑み、検体に含まれる複数の物質の反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析する方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明の解析方法は、検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析装置によって解析するための解析方法であって、次のステップを備える：

(a) 前記解析装置が、複数の検体についての前記反応量データを取得するステップ；

(b) 前記解析装置が、前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部から前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記既知のパスウェイと前記反応量データとの整合性を求めるステップであって、前記既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次のステップによって既知のパスウェイとの整合性を求めるステップ；

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された 2 つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生

成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ。

[0009] 本発明の別の態様の解析方法は、検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データに基づいて、解析装置が、ターゲット物質を求める解析方法であって、次のステップを備える：

(a) 前記解析装置が、複数の検体についての前記反応量データを取得するステップ；

(b) 前記解析装置が、前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部から、前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記反応量データと所定の閾値以上の整合性を有する既知のパスウェイを選択するステップであって、前記記憶部に記憶された既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次のステップによって既知のパスウェイを選択するステップ；

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ；

(b-6) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイとして選択するステップ；

(c) 前記解析装置が、前記物質の反応量データに基づいて、前記物質間の偏相関係数を求め、前記偏相関係数に基づいて前記物質をノードとするネットワーク構造を生成するステップ；

(d) 前記解析装置が、ステップ(b)で選択された前記既知のパスウェイと、ステップ(c)で生成された前記ネットワーク構造との間で、リンクで接続された2つのノードが同じ部分を探索し、探索されたノードの物質をターゲット物質として求めるステップ。

[0010] 本発明の解析方法は、さらに、(e) 前記解析装置が、前記反応量データがコントロールの反応量に対して所定の閾値以上の差分を有する物質をシグネチャ物質として求めるステップを備え、前記ステップ(d)では、前記ステップ(e)で求めたシグネチャ物質のデータをも用いてターゲット物質を求めてもよい。

発明の効果

[0011] 本発明によれば、既知のパスウェイが無向グラフの場合であっても、反応量データとの整合性を適切に求めることができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、第1の実施の形態の解析装置の構成を示す図である。

[図2A]図2Aは、既知のパスウェイの例を示す図である。

[図2B]図2Bは、既知のパスウェイをサブグラフに分解した例を示す図である。

[図3A]図3Aは、解析対象の反応量データの例を示す図である。

[図3B]図3Bは、2つの物質Aと物質Bの相関の例を示す図である。

[図4]図4は、それぞれの物質の相関係数の例を記載した表である。

[図5A]図5Aは、ランダムに生成した多数のネットワークの例を示す図である。

[図5B]図5Bは、ランダムに生成した多数のネットワークの例を示す図である。

[図5C]図5Cは、ランダムに生成した多数のネットワークの例を示す図である。

[図6]図6は、ランダムなネットワークの結合確率の確率分布を示す図である。

[図7]図7は、第1の実施の形態の解析装置の動作を示す図である。

[図8]図8は、偏相関係数ではなく相関係数を用いて求めた結合確率の確率分布を示す図である。

[図9]図9は、第2の実施の形態の解析方法の概要を示す図である。

[図10]図10は、第2の実施の形態の解析装置の構成を示す図である。

[図11]図11は、ネットワーク推定の例を示す図である。

[図12A]図12Aは、既知のパスウェイ(DAG)の例を示す図である。

[図12B]図12Bは、既知のパスウェイ(DAG)をサブグラフに分解した例を示す図である。

[図13]図13は、第2の実施の形態の解析装置の動作を示す図である。

[図14]図14は、第3の実施の形態の解析方法の概要を示す図である。

[図15]図15は、第3の実施の形態の解析装置の構成を示す図である。

[図16]図16は、第3の実施の形態の解析装置の動作を示す図である。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の実施の形態の解析方法および装置について図面を参照しながら説明する。実施の形態においては、検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの生物学的な反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析する方法および装置について説明する。ここで、以下に説明する実施の形態の解析対象について述べる。例えば、免疫系や疾患に関するパ

スウェイは、因果関係が不明な点が多いため、無向グラフで評価することが好ましい。具体的には、例えば、抗原抗体反応などのタンパク質間の相互作用の連鎖が挙げられる。この場合、物質としては、タンパク質であり、反応量データは、抗原抗体相互作用のアフィニティー等である。ここで紹介したのは一例であり、本実施の形態の解析方法は、様々な物質に適用することができる。

[0014] (第1の実施の形態)

図1は、第1の実施の形態の解析装置1の構成を示す図である。第1の実施の形態の解析装置1は、無向グラフのネットワーク構造を有する既知のパスウェイと反応量データとの整合性を求める。本実施の形態の解析装置1が解析の対象とする無向グラフは、閉路を持たない無向グラフである。パスウェイは、物質をノードとし、ノード間がリンクによって接続されたネットワークの構造を有しているので、パスウェイと反応量データの整合性の評価は、パスウェイをネットワークとして評価を行う。「パスウェイ」とは、実験によって見つけ出された物質どうしのつながりであり、「ネットワーク」は計算生物学における物質どうしのつながりである。本書では、「グラフ」という用語も使用するが、グラフは、ネットワークの構造を数学的に表現する際の用語である。

[0015] 解析装置1は、反応量データを入力する入力部10と、解析結果を出力する出力部11と、反応量データと既知のパスウェイとの整合性を判定する演算処理部12とを備えている。

[0016] 解析装置1は、CPU、RAM、ROM、ハードディスク、ディスプレイ、キーボード、マウス、通信インターフェース等を備えるコンピュータによって構成される。解析処理のためのプログラムをROMに記憶しておき、CPUがROMからプログラムを読み出して実行することにより、コンピュータが、反応量データと既知のパスウェイとの整合性を判定する処理を行う。また、プログラムは、ROMではなく、コンピュータに対して着脱自在な不揮発性の記憶媒体に記憶されていてもよい。この場合、コンピュータが、記

憶媒体から情報処理プログラムを読み出して実行することにより、反応量データと既知のパスウェイとの整合性を判定する処理を行う。

[0017] 入力部10の一例は、通信インターフェースである。例えば、マイクロアレイ等によって取得した反応量データを受信して解析装置1に取り込む。なお、受信した反応量データは、いったんハードディスクに保存する。出力部11の一例は、ディスプレイである。

[0018] 次に、演算処理部12について説明する。演算処理部12は、入力された反応量データと、既知のパスウェイとの整合性を求めるネットワーク整合性判定部14を有している。本実施の形態では、既知のパスウェイは、閉路を持たない無向グラフのネットワーク構造を有するパスウェイである。以下、ネットワーク整合性判定部14の処理について説明する。

[0019] 図2Aは、既知のパスウェイの例を示す図である。ネットワーク整合性判定部14は、図2Bに示すように、既知のパスウェイをリンクによって接続された2つのノードからなるサブグラフに分解する。ネットワーク整合性判定部14は、反応量データに基づいて、各サブグラフにおけるノード間の一次の偏相関係数を求める。ここで、物質どうしの相関について説明する。

[0020] 図3Aは、解析対象の反応量データの例を示す図であり、図3Aではマイクロアレイを模して、反応量データをマトリックス状に記載している。反応量データは、各物質が所定の処理によって反応した程度を表す定量的なデータである。

[0021] ここで、例えば、2つの物質Aと物質Bの相関は、図3Bに示すように、各検体の物質Aの反応量と物質Bの反応量をプロットすることでその関係が求まり、両物質の相関係数を求めることができる。

[0022] 図4は、図3Bに示す方法によって求めた、それぞれの物質の相関係数の例を記載した表である。図4から、物質Aと物質Bの相関係数は0.3、物質Aと物質Cの相関係数は0.6であることが分かる。なお、本実施の形態では、ネットワークを評価するために物質どうしの一次の偏相関係数を用いる。偏相関係数は、対象としている2変数以外の他の変数の影響を除いた真

の相関を示す係数であり、公知の方法によって計算することができる。

[0023] 以上のようにして求めたノード間の偏相関係数を用いて、ネットワーク整合性判定部 14 は、既知のパスウェイの各ノード間の独立性検定の確率を求める。そして、ネットワーク整合性判定部 14 は、図 2 B に示すように、各ノード間の独立性検定の確率をフィッシャーの結合確率によって統合して、既知のパスウェイの反応量データに対する独立性を表す確率を求める。本実施の形態では、偏相関係数を用いたことにより、相関係数では検出不可能な偽相関を検出し、全体の整合性をより正確に見積もることができる。なお、本実施の形態では、各ノード間の独立性検定の確率を統合するのに、フィッシャーの結合確率を用いたが、他の結合確率、例えば、ブラウンの結合確率によって統合することとしてもよい。

[0024] 次に、ネットワーク整合性判定部 14 は、既知のパスウェイと同数のノード、同数のリンクを有する多数のネットワークをランダムに生成する。本実施の形態では、10000個のネットワークを生成する。なお、本実施の形態では、既知のパスウェイとノード及びリンクの両方が同数であるネットワークをランダムに生成したが、リンクの数は必ずしも同数でなくてもよい。ネットワーク整合性判定部 14 は、既知のパスウェイと同数のノードを有し、リンク数が異なるネットワークをランダムに生成してもよい。

[0025] 図 5 A ～図 5 C は、ランダムに生成した多数のネットワークの例を示す図である。ネットワーク整合性判定部は、これらのネットワークについても、図 2 B で説明した方法を用いて、ネットワークの結合確率を求める。すなわち、ネットワークをサブグラフに分解し、サブグラフの偏相関係数から独立性検定の確率を求め、これらを結合してネットワークの結合確率値を求める。このようにして、10000個のネットワークについての結合確率を求める。

[0026] 図 6 は、ランダムに生成したネットワークの結合確率の分布を示す図である。図 6 に示すグラフの横軸は、ランダムなネットワークの結合確率の χ^2 値（カイ二乗値）であり、縦軸は度数である。図 6 に示すように、ランダムな

ネットワークの場合には、 χ^2 値は300～360にピークを有する分布となったことが分かる。

- [0027] 既知のパスウェイが反応量データに整合しているということは、既知のパスウェイが反応量データに対して独立ではないということ意味する（既知のパスウェイが反応量データに独立であるということは、両者が無関係であることを意味する）。したがって、既知のパスウェイの結合確率の χ^2 値が、例えば、ランダムに生成したネットワークの確率分布の平均値付近（平均を含む所定の範囲内）にあるときは、既知のパスウェイが反応量データに対して独立性が高いことを意味し、整合性が高くないということになる。
- [0028] ネットワーク整合性判定部14は、結合確率の分布において、既知のパスウェイの結合確率値から上方の確率密度を求める。この確率密度が既知のパスウェイと反応量データとのグラフ整合性確率（GCP : Graph Consistency Probability）である。このGCPが小さくなるほど、既知のパスウェイが反応量データに対して整合するということ意味する。ネットワーク整合性判定部14は、GCPが所定の閾値（例えば、0.2）以下のときに、反応量データに対する整合性があると判定することができる。
- [0029] 図6に示す例では、既知のパスウェイの結合確率の χ^2 値は597.4であり、この値から上方（ $+\infty$ ）の確率密度は0.0001である。すなわち、GCP=0.0001である。以上の処理により、既知のパスウェイと反応量データとの整合性を表すGCPを求めることができる。
- [0030] 図7は、第1の実施の形態の解析装置1の動作を示す図である。解析装置1は、検体についての反応量データを入力する（S10）。また、解析装置1は、反応量データとの比較対象の既知のパスウェイを記憶部13から読み出す（S11）。解析装置1は、既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解する（S12）。続いて、解析装置1は、それぞれのサブグラフについて、ノード間の偏相関係数に基づいて独立性検定の確率を求め、この確率を結合することにより、既知のパスウェイの結合確率を求める（S13）。

[0031] 次に、解析装置 1 は、既知のパスウェイと同数のノード、同数のリンクを有するネットワークをランダムに生成する（S 1 4）。本実施の形態では、1 0 0 0 0 個のネットワークを生成する。続いて、解析装置 1 は、ランダムに生成したネットワークについても、独立性検定の結合確率を求め、結合確率の確率分布を生成する（S 1 5）。解析装置 1 は、生成した確率分布において、既知のパスウェイの結合確率値から上方の確率密度を求め、これを G C P とする（S 1 6）。解析装置 1 は、求めた G C P の値を出力する。

[0032] 以上、第 1 の実施の形態の解析装置 1 の構成および動作について説明した。第 1 の実施の形態の解析装置 1 は、ノード間の独立性検定の確率を一次の偏相関係数を用いて求め、こうして求めたノード間の確率を結合してネットワークの結合確率を求めた。そして、この結合確率に基づいて G C P を計算しているので、適切な G C P を求めることができ、ネットワークの整合性を評価することができた。

[0033] 図 8 は、一次の偏相関係数ではなく相関係数を用いて、図 6 で示したのと同じデータに対して、本実施の形態と同様の方法で G C P を求めた例である。結合確率の χ^2 値の分布は、5 5 0 ~ 6 0 0 あたりにピークを有する分布となった。そして、既知のパスウェイの独立性検定の結合確率値は、 $C = 4 9 2 . 0$ であり、この値から上方（ $+\infty$ ）の確率密度、すなわち、G C P は $0 . 9 0$ となった。このように相関係数を用いた場合には、既知のパスウェイは、反応量データと整合性がない（ランダムに生成したネットワークの分布の中に含まれる）と判定された。

[0034] 図 6 及び図 8 の実験で用いた反応量データと既知のパスウェイとは整合性を有するものであったから、偏相関係数を用いなかったときの判定結果は誤りである。本実施の形態のように、偏相関係数を用いて、反応量データと既知のパスウェイの整合性を評価することにより、正しい評価が行えることが示された。

[0035] 本実施の形態の解析装置、解析方法、及び不揮発性記憶媒体に記憶されたプログラムは、所定の疾患を有する患者において活性化している、または活

性化が抑制されているパスウェイの発見に有用である。例えば、所定の疾患を有する患者と健常者との反応量の差分のデータを解析装置に入力し、その反応量のデータに整合するパスウェイを探索することにより、患者において活性化している、または活性化が抑制されているパスウェイを見つけることができる。また、本実施の形態の解析装置、解析方法、及び不揮発性記憶媒体に記憶されたプログラムは、薬剤の投与によって活性化する、または活性化が抑制されるパスウェイの発見にも有用である。例えば、薬剤の投与前後の反応量の差分のデータを解析装置に入力し、その反応量のデータに整合するパスウェイを探索することにより、薬剤によって活性化するパスウェイ、または活性化が抑制されるパスウェイを見つけることができる。反応量としては、mRNAの発現量、質量分析により求めたタンパク質の発現量等を用いることができる。このような解析を行うことにより、薬剤の開発に貢献することができる。

[0036] (第2の実施の形態)

第2の実施の形態の解析方法は、入力された反応量データに基づいて、ターゲット物質を求める方法である。「ターゲット物質」とは、疾患等を鑑別するのにキーとなる、あるいは疾患の治療薬を創るのにキーとなると期待される物質（遺伝子、タンパク質等）である。本実施の形態では、単に、コントロールとの違いを見るのではなく、パスウェイをも考慮して重要と考えられるターゲット物質を探索する。

[0037] まず、図9を参照して、第2の実施の形態の解析方法の処理概要について説明する。第2の実施の形態の解析方法は、例えば、マイクロアレイによって取得された反応量データが入力されると、反応量データに基づいて物質のネットワークを2通りの方法で求める。

[0038] 一つ目は、既知のパスウェイと反応量データとの整合性を評価し、既知のパスウェイの中から整合性の高いパスウェイを抽出する。具体的には、解析装置2は、第1の実施の形態において説明した方法を用いて、反応量データと既知のパスウェイとのGCPを求め、GCPが所定の閾値以下である場合

に、反応量データとパスウェイとが整合性を有すると判定する。二つ目は、それぞれの物質の反応量データに基づいて各物質の関係をグラフ化したネットワークを推定する。ネットワークを推定する方法は、後述する。

[0039] 第2の実施の形態の解析方法は、整合性があると評価されたパスウェイと、推定されたネットワークの中から、オーバーラップする2つのノードのデータを検出する。図9に示す例では、ノードEとノードGが2つのネットワークにオーバーラップする2つのノードであるとして検出される。これにより、第2の実施の形態では、パスウェイに関係の深い2つの物質をターゲット物質として検出することができる。

[0040] 図10は、第2の実施の形態の解析装置2の構成を示す図である。解析装置2は、反応量データを入力する入力部10と、解析結果を出力する出力部11と、反応量データに基づいてターゲット物質を求める演算処理部12とを備えている。

[0041] 解析装置2は、CPU、RAM、ROM、ハードディスク、ディスプレイ、キーボード、マウス、通信インターフェース等を備えるコンピュータによって構成される。解析処理のためのプログラムをROMに記憶しておき、CPUがROMからプログラムを読み出して実行することにより、コンピュータが、反応量データを解析してターゲット物質を探索する処理を行う。

[0042] 入力部10の一例は、通信インターフェースである。例えば、マイクロアレイによって取得した反応量データを受信して解析装置2に取り込む。なお、受信した反応量データは、いったんハードディスクに保存する。出力部11の一例は、ディスプレイである。

[0043] 次に、演算処理部12について説明する。演算処理部12は、ネットワーク整合性判定部14と、ネットワーク推定部15と、ターゲット物質探索部16とを有している。ネットワーク推定部15は、反応量データに基づいて、物質をノードとするネットワークを推定する機能を有する。ネットワーク推定部15は、反応量データに含まれる多数の物質の反応量に基づいて、物質どうしの偏相関係数を求める。

[0044] ネットワーク推定部 15 は、物質どうしの偏相関係数に基づいて、偏相関係数が所定の閾値以上のノード間にリンクを生成することによって、反応量データに含まれる物質のネットワークを生成する。図 11 は、ネットワーク推定部 15 によって推定されたネットワークの一例を示す図である。なお、実際には、反応量データには図に示すより多くの物質が含まれている。

[0045] ネットワーク整合性判定部 14 は、入力された反応量データと、既知のパスウェイとの整合性を判定し、所定の閾値以上の整合性を有するパスウェイを求める機能を有する。ネットワーク整合性判定部 14 は、既知のパスウェイを記憶した記憶部 13 から、既知のパスウェイのデータを順次読み出して、反応量データと整合性を有するかどうかを判定する。既知のパスウェイが無向グラフの場合については、上述したので、ここでは、既知のパスウェイが DAG の場合の処理について説明する。

[0046] 次に、既知のパスウェイが DAG の場合の処理について説明する。図 12 A 及び図 12 B は、既知のパスウェイが DAG の場合にグラフ全体の尤度を求める処理を示す図である。図 12 A は、既知のパスウェイの例を示す図である。ネットワーク整合性判定部 14 は、図 12 B に示すように、DAG のパスウェイを条件付き確率で接続された 2 つのノードからなる複数のサブグラフに分解する。各サブグラフについて線形回帰を適用して、パスウェイの全体の尤度を計算する。

[0047] また、ネットワーク整合性判定部 14 は、既知のパスウェイと同数のノードおよびリンクを有する複数の DAG を生成し、それぞれの尤度を求めて確率分布を生成する。そして、確率分布を用いて GCP を求める方法は、非 DAG の場合と同じである。以上の処理により、既知のパスウェイが DAG の場合にも、反応量データと既知のパスウェイとの GCP を求めることができる。ネットワーク整合性判定部 14 は、GCP に基づいて、反応量データとの整合性を有するパスウェイを求めることができる。

[0048] ターゲット物質探索部 16 は、推定されたネットワークと、整合性を有するネットワークにおいて共通する 2 つのノードの構造を探索し、探索された

物質をターゲット物質として特定する。

[0049] 図13は、第2の実施の形態の解析装置2の動作を示す図である。解析装置2は、反応量データを取得すると（S20）、記憶部13から既知のパスウェイのデータを順次読み出し、反応量データとの整合性を判定し、整合性の高いパスウェイを求める（S21）。また、解析装置2は、各物質の反応量データに基づいて、物質のネットワークを推定する（S22）。解析装置2は、整合性の高い既知のパスウェイと推定されたネットワークとの両方に共通に含まれている2つのノードを探索し、探索されたノードの物質をターゲット物質として特定する（S23）。解析装置2は、特定されたターゲット物質の情報を出力する（S24）。

[0050] 以上、第2の実施の形態の解析装置2の構成及び動作について説明した。第2の実施の形態の解析装置2は、反応量データから生成されたネットワークと、反応量データと整合性を有する既知のパスウェイの両方に共通して存在する2つのノードを探索するので、パスウェイを特定する精度の高い物質を求めることができる。

[0051] また、本実施の形態の解析装置2は、上述した従来技術のように、正常細胞のリン酸化パターンと検体細胞のリン酸化パターンとを比較するのではなく、既知のパスウェイのデータを利用して物質を探索しているので、パスウェイの全体に基づいて、適切にターゲット物質の探索を行うことができる。

[0052] 本実施の形態の解析装置、解析方法、及び不揮発性記憶媒体に記憶されたプログラムは、所定の疾患を有する患者において活性化している、または活性化が抑制されているターゲット物質の発見に有用である。また、本実施の形態の解析装置等は、薬剤の投与によって活性化する、または活性化が抑制されるターゲット物質の発見にも有用である。従来は、ターゲット物質を探索する際には、分子レベルでの単体の物質の探索が行われていたが、本実施の形態では、複数の物質の関係性を示すパスウェイに着目してターゲット物質を求める。これにより、求められるターゲット物質は、生物内での反応に整合するので、適切なターゲット物質を探索できる。このような解析を行う

ことにより、薬剤の開発に貢献することができる。

[0053] (第3の実施の形態)

第3の実施の形態の解析方法では、第2の実施の形態の解析方法に加えて、さらに別の方法でターゲットの物質を絞り込む。具体的には、反応量データに含まれる物質から、コントロールに比べて反応量大きいシグネチャ物質を求め、シグネチャ物質であるかどうかという観点も含めてターゲット物質を求める。

[0054] 第3の実施の形態の解析方法は、図14に示すように、整合性があると評価されたパスウェイと、推定されたネットワークの中から、オーバーラップする2つのノードのデータを検出する。そして、求めた2つのノードに係る物質がシグネチャ物質であるか否かを判定し、シグネチャ物質と判定された場合に、ノードEとノードGに係る物質が、ターゲット物質として検出される。

[0055] 図15は、第3の実施の形態の解析装置3の構成を示す図である。第3の実施の形態の解析装置3の基本的な構成は、第2の実施の形態の解析装置2と同じであるが、解析装置2の構成に加えて、シグネチャ物質抽出部17を備えている。

[0056] シグネチャ物質抽出部17は、入力された検体の反応量データをコントロールの反応量データを比較して、コントロールに比べて所定の閾値以上の反応量を有するシグネチャ物質を求める。シグネチャ物質抽出部17は、例えば、検体の反応量データがコントロールに比べて所定の閾値以上の差を有するときに、シグネチャ物質であると判定する。また、シグネチャ物質の抽出には、本発明者が出願した特願2014-173382で開示した技術を使ってもよい。

[0057] ターゲット物質探索部16は、ネットワーク整合性判定部14にて整合性があると評価された既知のネットワークと、ネットワーク推定部15にて推定されたネットワークに共通して存在する2つのノードの構造を探索する。共通するノードが発見されたときは、ターゲット物質探索部16は、そのノ

ードに係る物質がシグネチャ物質であるか否かを判定し、シグネチャ物質であると判定された場合に、探索されたノードに係る物質をターゲット物質として特定する。

[0058] 図16は、第3の実施の形態の解析装置3の動作を示す図である。解析装置3は、反応量データを取得すると（S30）、記憶部13から既知のパスウェイのデータを順次読み出し、反応量データとの整合性を判定し、整合性の高いネットワークを求める（S31）。また、解析装置3は、各物質の反応量に基づいて、物質のネットワークを推定する（S32）。解析装置3は、入力された検体の反応量データをコントロールの反応量データを比較して、シグネチャ物質を求める（S33）。

[0059] 解析装置3は、整合性の高い既知のパスウェイと、推定されたネットワークに共通に含まれている2つのノードを探索し、探索されたノードの物質がシグネチャ物質であるか否かを判定する。共通するノードに係る物質がシグネチャ物質であるときに、解析装置3は、その物質をターゲット物質として特定する（S34）。解析装置3は、特定されたターゲット物質の情報を出力する（S35）。

[0060] 以上、第3の実施の形態の解析装置3の構成および動作について説明した。第3の実施の形態の解析装置3は、第2の実施の形態と同様に、パスウェイを特定する精度の高い物質を求めることができる。

請求の範囲

[請求項1]

検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析装置によって解析するための解析方法であって、次のステップを備える：

(a) 前記解析装置が、複数の検体についての前記反応量データを取得するステップ；

(b) 前記解析装置が、前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部から前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記既知のパスウェイと前記反応量データとの整合性を求めるステップであって、前記既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次のステップによって既知のパスウェイとの整合性を求めるステップ；

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ。

[請求項2]

請求項1に記載の解析方法であって、ステップ(b-3)において、前記既知のパスウェイと同数のノード及び同数のリンクを有する複数のグラフを生成する解析方法。

[請求項3] 請求項1または2に記載の解析方法であって、(b-6) 前記解析装置が、前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイであると判定するステップをさらに備える解析方法。

[請求項4] 検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データに基づいて、解析装置が、ターゲット物質を求める解析方法であって、次のステップを備える：

(a) 前記解析装置が、複数の検体についての前記反応量データを取得するステップ；

(b) 前記解析装置が、前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部から、前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記反応量データと所定の閾値以上の整合性を有する既知のパスウェイを選択するステップであって、前記記憶部に記憶された既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次のステップによって既知のパスウェイを選択するステップ；

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度を

グラフ整合性確率として求めるステップ；

(b-6) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイとして選択するステップ；

(c) 前記解析装置が、前記物質の反応量データに基づいて、前記物質間の偏相関係数を求め、前記偏相関係数に基づいて前記物質をノードとするネットワーク構造を生成するステップ；

(d) 前記解析装置が、ステップ(b)で選択された前記既知のパスウェイと、ステップ(c)で生成された前記ネットワーク構造との間で、リンクで接続された2つのノードが同じ部分を探索し、探索されたノードの物質をターゲット物質として求めるステップ。

[請求項5]

請求項4に記載の解析方法であって、ステップ(b)で読み出した既知のパスウェイが有向非巡回グラフである場合に、次のステップによってパスウェイを選択する解析方法：

(b-7) 前記既知のパスウェイを条件付き確率で接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-8) 各サブグラフに前記反応量データを用いて線形回帰を行い、前記既知のパスウェイの全体の尤度を求めるステップ；

(b-9) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数の有向非巡回グラフを生成するステップ；

(b-10) 前記複数の有向非巡回グラフの尤度を上記ステップ(b-7)及び(b-8)と同じ方法によって求め、前記複数の有向非巡回グラフの尤度の確率分布を生成するステップ；

(b-11) 上記ステップ(b-10)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-8)で求めた尤度から上側における確率密度をグラフ整合性確率として計算するステップ；

(b-12) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイであ

ると判定するステップ。

[請求項6]

請求項4または5に記載の解析方法であって、さらに、

(e) 前記解析装置が、前記反応量データがコントロールの反応量に対して所定の閾値以上の差分を有する物質をシグネチャ物質として求めるステップを備え、

前記ステップ(d)では、前記ステップ(e)で求めたシグネチャ物質のデータをも用いてターゲット物質を求める解析方法。

[請求項7]

検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析する解析装置であって、

複数の検体についての反応量データを入力する入力部と、

前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部と、

前記記憶部から前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記既知のパスウェイと前記反応量データとの整合性を求めるネットワーク整合性判定部と、

を備え、

前記ネットワーク整合性判定部は、前記既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次の処理によって、前記既知のパスウェイと前記反応量データとの整合性を表すグラフ整合性確率を求める：

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ；

(b-6) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイとして選択するステップ。

[請求項8]

検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データに基づいて、ターゲット物質を求める解析装置であって、

複数の検体についての反応量データを入力する入力部と、

前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部と、

前記記憶部から前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記既知のパスウェイの中から前記反応量データに整合するパスウェイを選択するネットワーク整合性判定部と、

前記反応量データに基づいて、前記物質間の偏相関係数を求め、前記偏相関係数に基づいて前記物質をノードとするネットワーク構造を生成するネットワーク推定部と、

前記ネットワーク整合性判定部にて選択した前記既知のパスウェイと、前記ネットワーク推定部にて生成した前記ネットワーク構造との間で、リンクで接続された2つのノードが同じ部分を探索し、探索されたノードの物質をターゲット物質として求めるターゲット物質探索部と、

を備え、

前記ネットワーク整合性判定部は、前記記憶部に記憶された既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次の処理によって前記反応量デー

タに整合する既知のパスウェイを選択する：

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードからなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ；

(b-6) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイとして選択するステップ。

[請求項9]

検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データと既知のパスウェイとの整合性を解析するためのプログラムであって、コンピュータに、次のステップを実行させる：

(a) 複数の検体についての前記反応量データを取得するステップ；

(b) 前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部から前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記既知のパスウェイと前記反応量データとの整合性を求めるステップであって、前記既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次のステップによって既知のパスウェイとの整合性を求めるステップ；

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードか

らなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ；

(b-6) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイとして選択するステップ。

[請求項10]

検体に含まれる複数の物質に対して所定の処理を行ったときの反応量データに基づいて、ターゲット物質を求めるためのプログラムを記憶した不揮発性記憶媒体であって、前記プログラムを実行することにより、コンピュータに、次のステップを実行させる：

(a) 複数の検体についての前記反応量データを取得するステップ；

(b) 前記物質をノードとする既知のパスウェイのデータを記憶した記憶部から、前記既知のパスウェイのデータを読み出し、前記反応量データと所定の閾値以上の整合性を有するパスウェイを選択するステップであって、前記記憶部に記憶された既知のパスウェイが無向グラフの場合に、次のステップによって既知のパスウェイを選択するステップ；

(b-1) 前記既知のパスウェイを互いに接続された2つのノードか

らなる複数のサブグラフに分解するステップ；

(b-2) 各サブグラフに前記反応量データを適用して各ノード間の偏相関係数を求め、求めた偏相関係数の独立性検定の確率値を結合して、前記既知のパスウェイの前記反応量データに対する独立性を表す結合確率値を求めるステップ；

(b-3) 前記既知のパスウェイと同数のノードを有する複数のグラフを生成するステップ；

(b-4) 前記複数のグラフの結合確率を上記ステップ(b-1)及び(b-2)と同じ方法によって求め、前記複数のグラフの結合確率値の確率分布を生成するステップ；

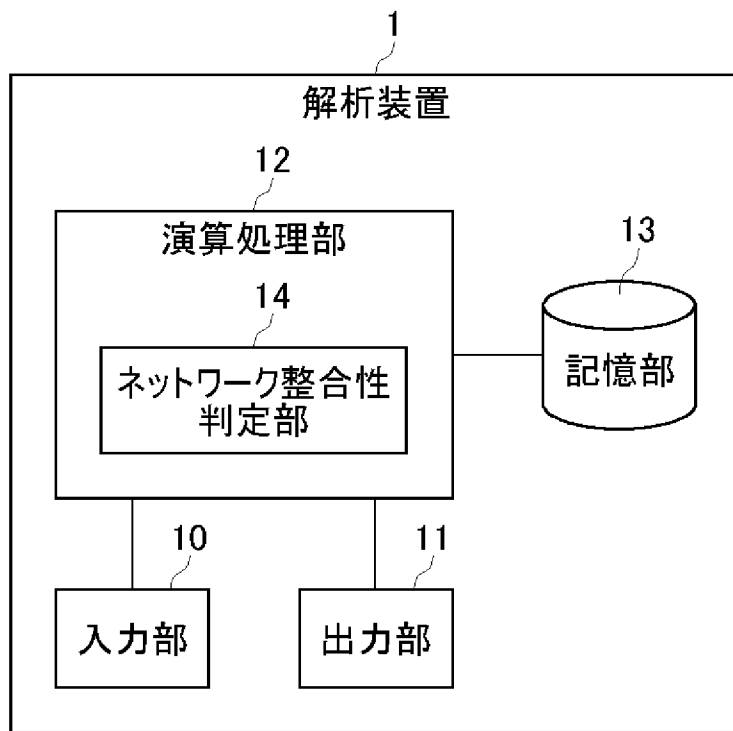
(b-5) 上記ステップ(b-4)で求めた確率分布において、上記ステップ(b-2)で求めた結合確率値から上側における確率密度をグラフ整合性確率として求めるステップ；

(b-6) 前記グラフ整合性確率が所定の閾値以下である場合に、前記既知のパスウェイを前記反応量データに整合するパスウェイであるとして選択するステップ；

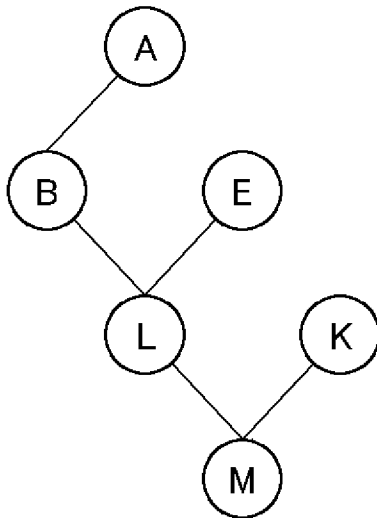
(c) 前記物質の反応量データに基づいて、前記物質間の偏相関係数を求め、前記偏相関係数に基づいて前記物質をノードとするネットワーク構造を生成するステップ；

(d) ステップ(b)で選択された前記既知のパスウェイと、ステップ(c)で生成された前記ネットワーク構造との間で、リンクで接続された2つのノードが同じ部分を探索し、探索されたノードの物質をターゲット物質として求めるステップ。

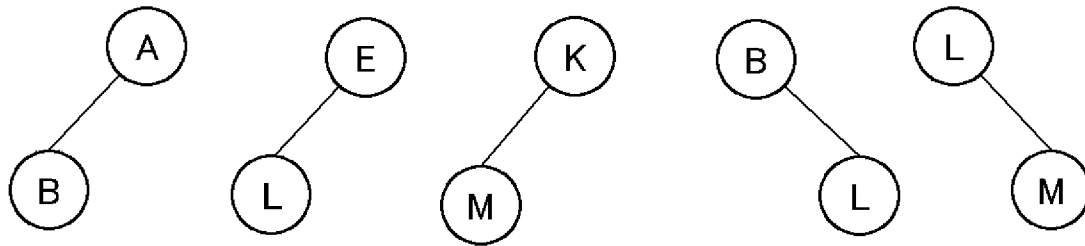
[図1]



[図2A]

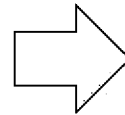


[図2B]



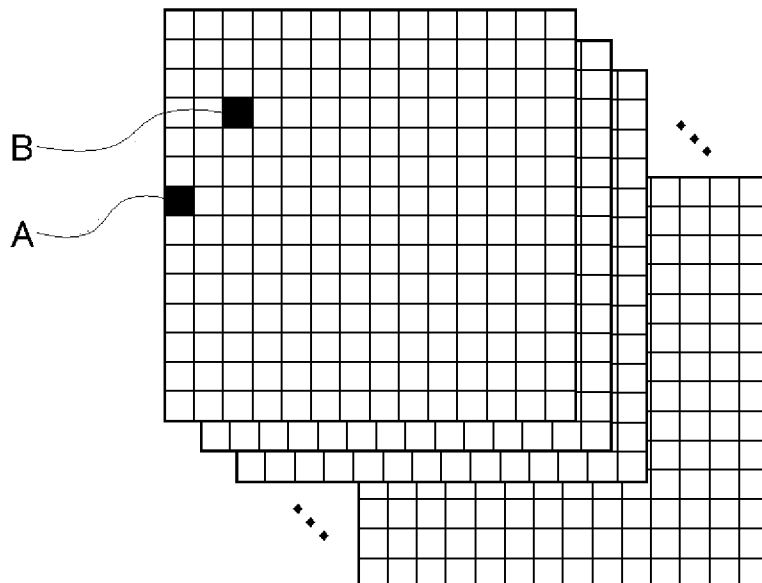
A-Bに偏相関係数の独立性検定の確率
 B-Lに偏相関係数の独立性検定の確率
 E-Lに偏相関係数の独立性検定の確率

⋮

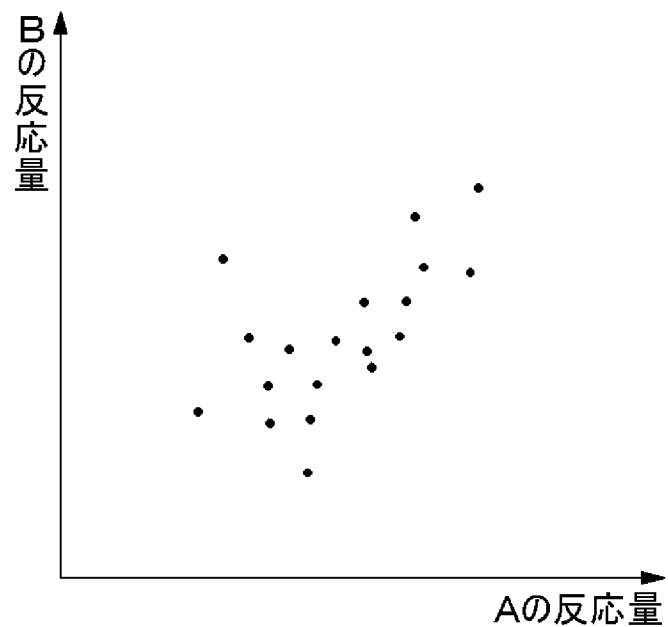


結合確率

[図3A]



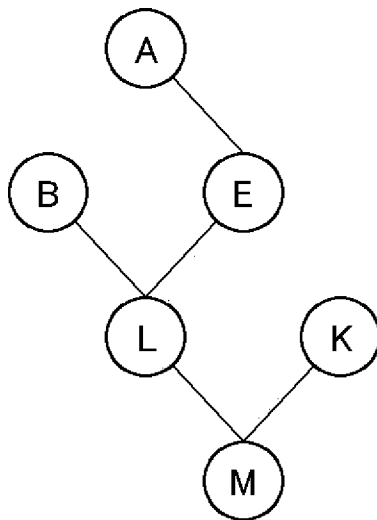
[図3B]



[図4]

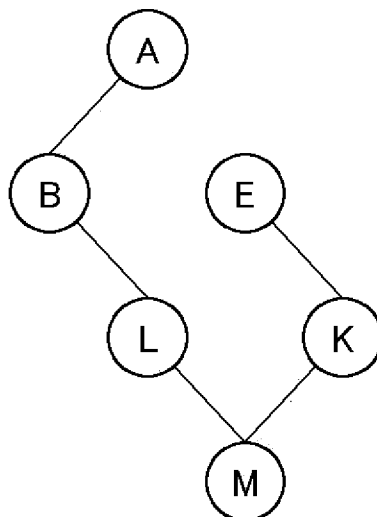
	A	B	C	D	...
A	×				...
B	0.3	×			...
C	0.6	0.8	×		...
D	0.1	0.3	0.1	×	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

[図5A]



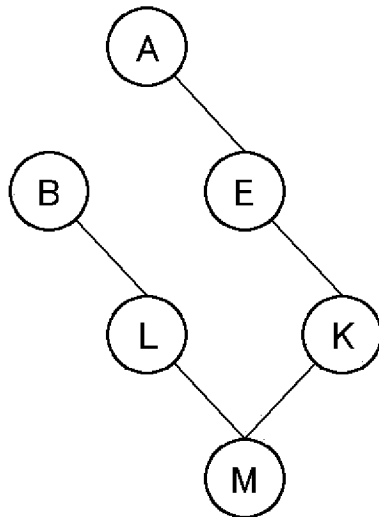
結合確率

[図5B]



結合確率

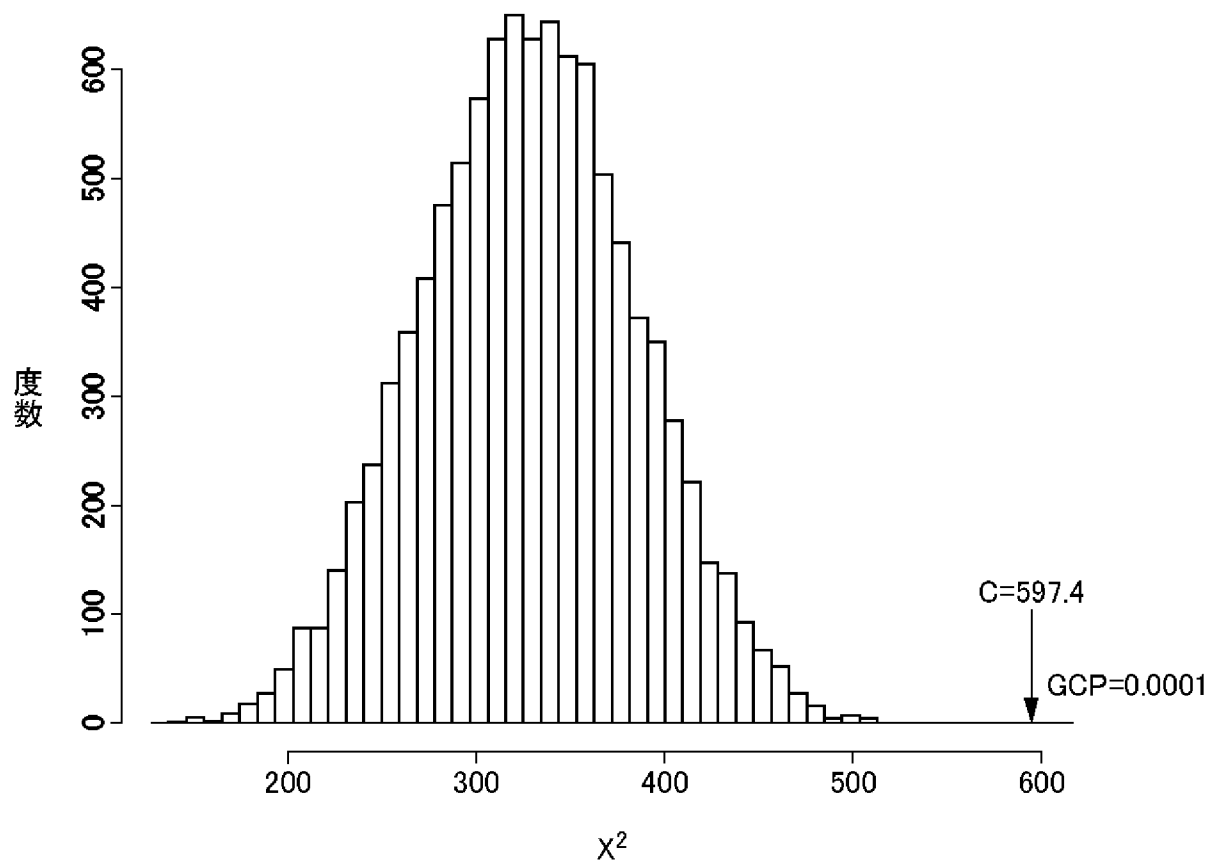
[図5C]



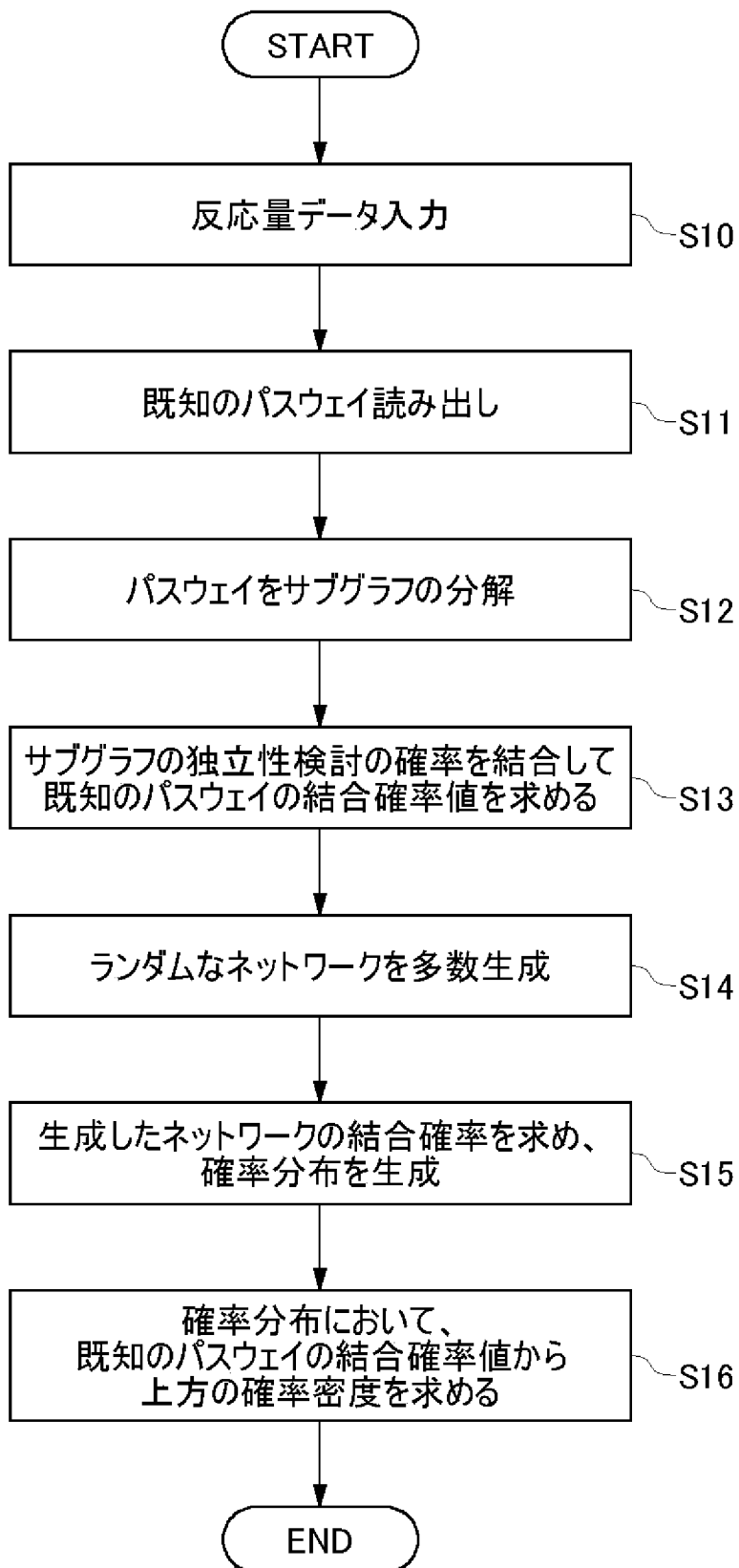
結合確率

[図6]

#Random graph=10000

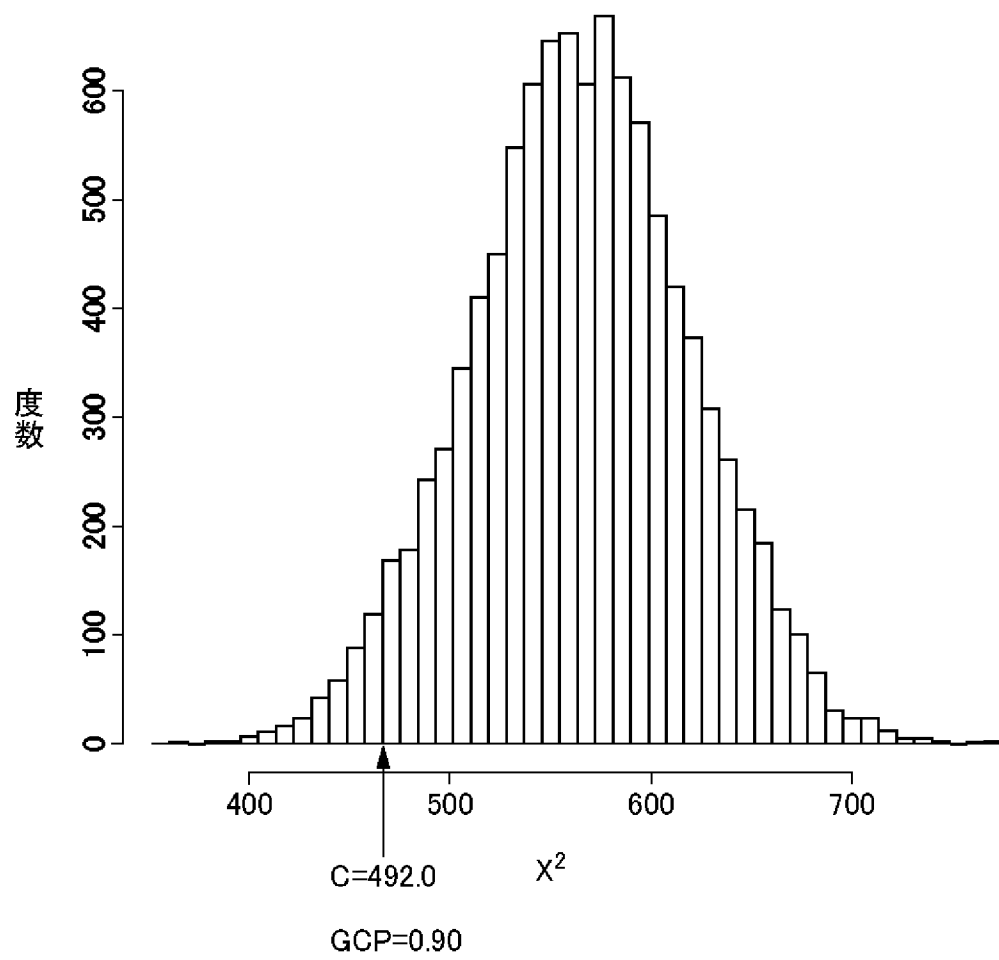


[図7]

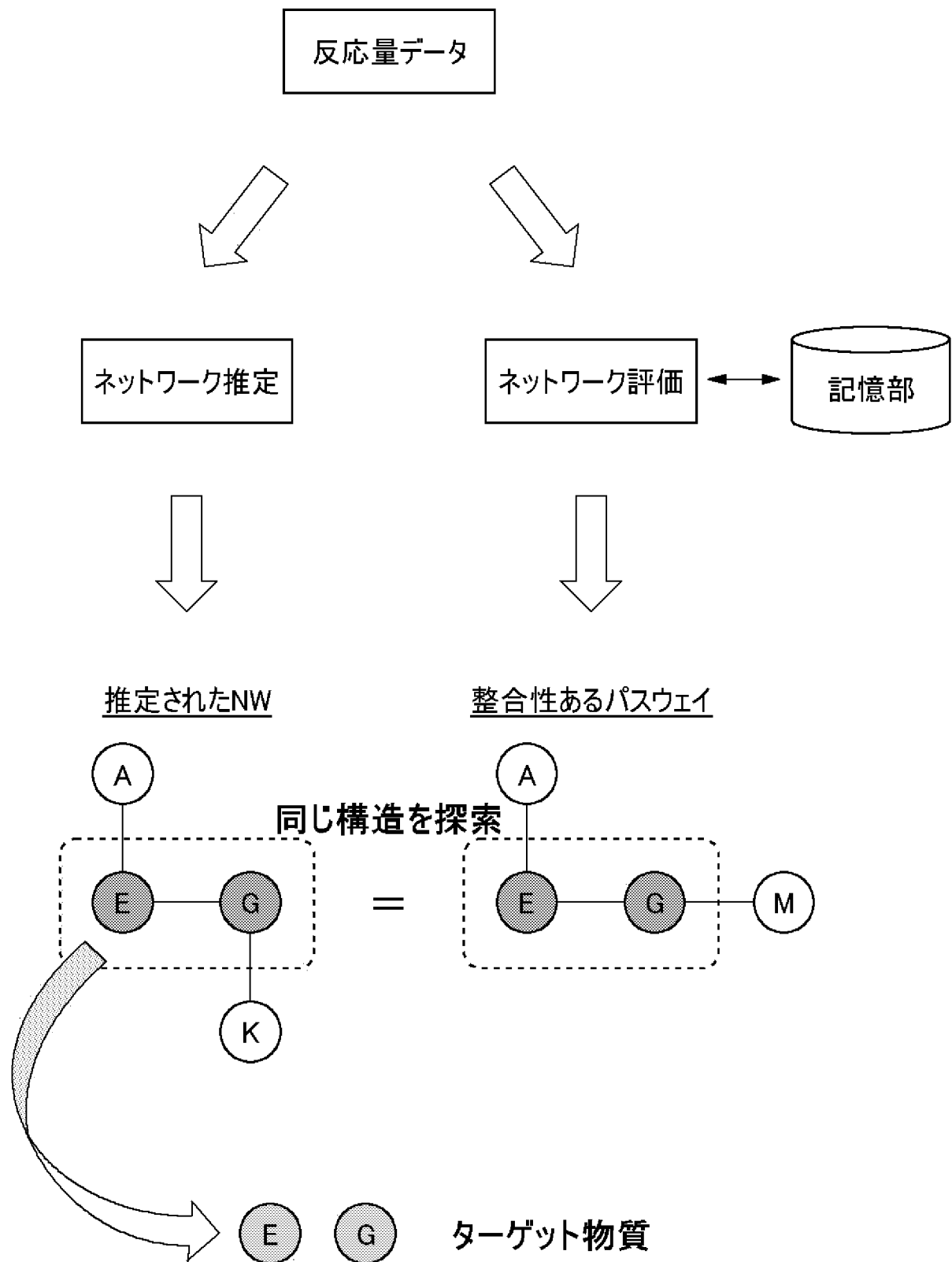


[図8]

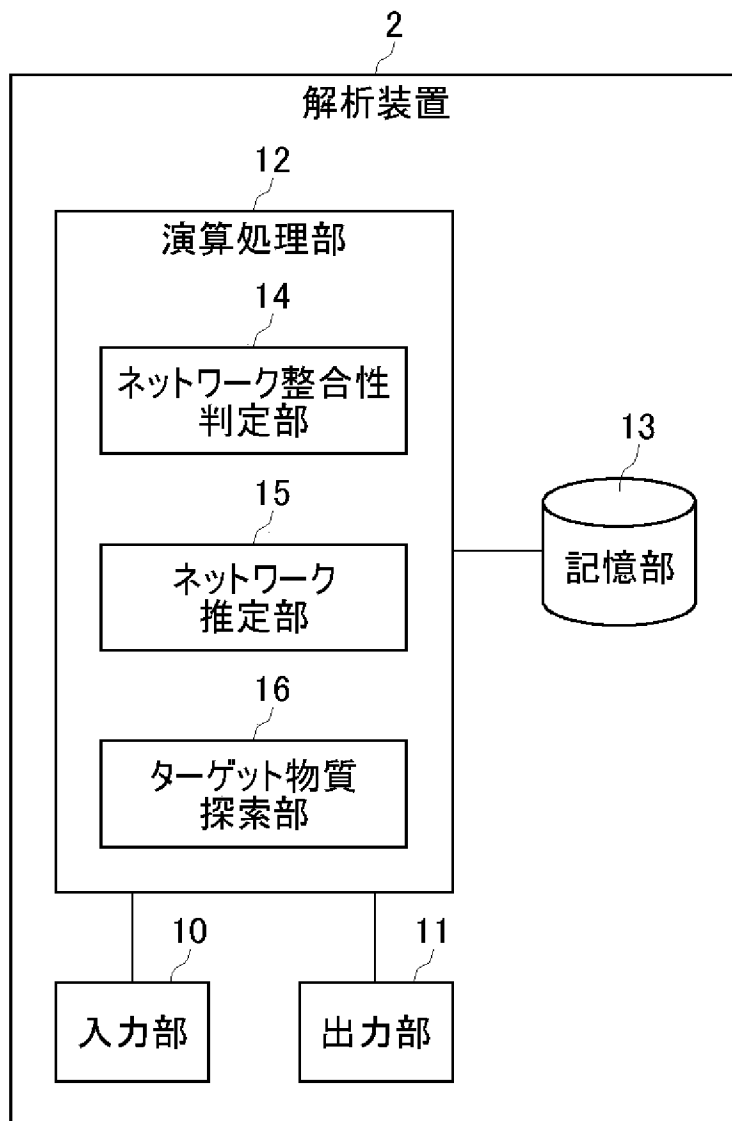
#Random graph=10000



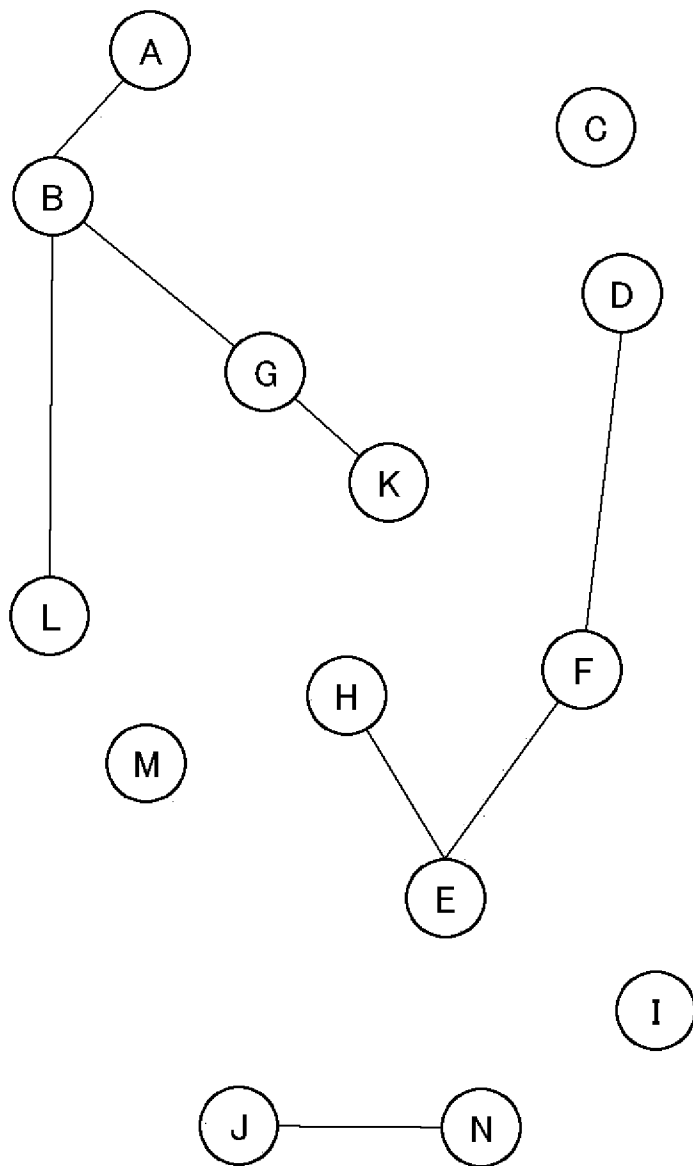
[図9]



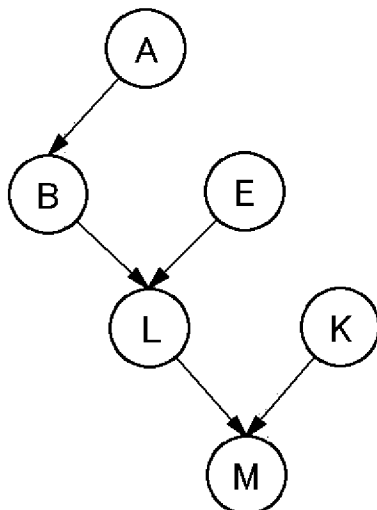
[図10]



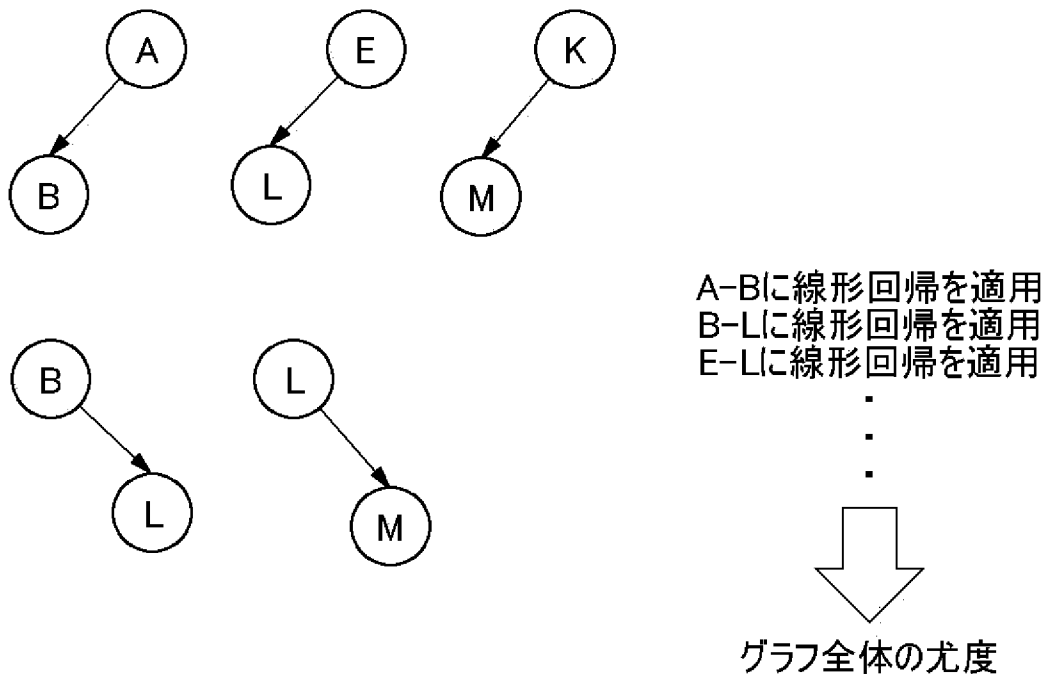
[図11]



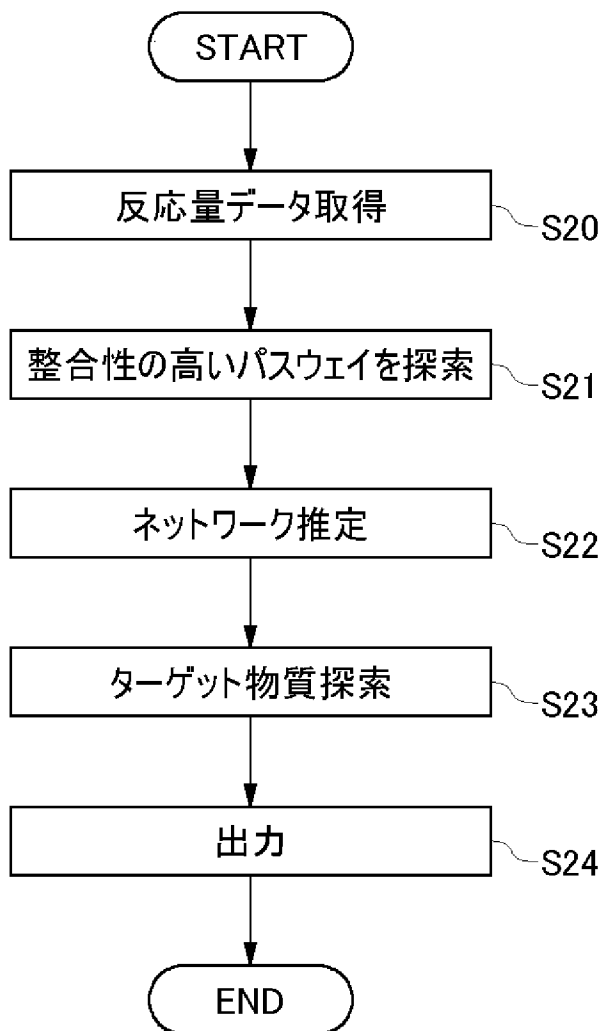
[図12A]



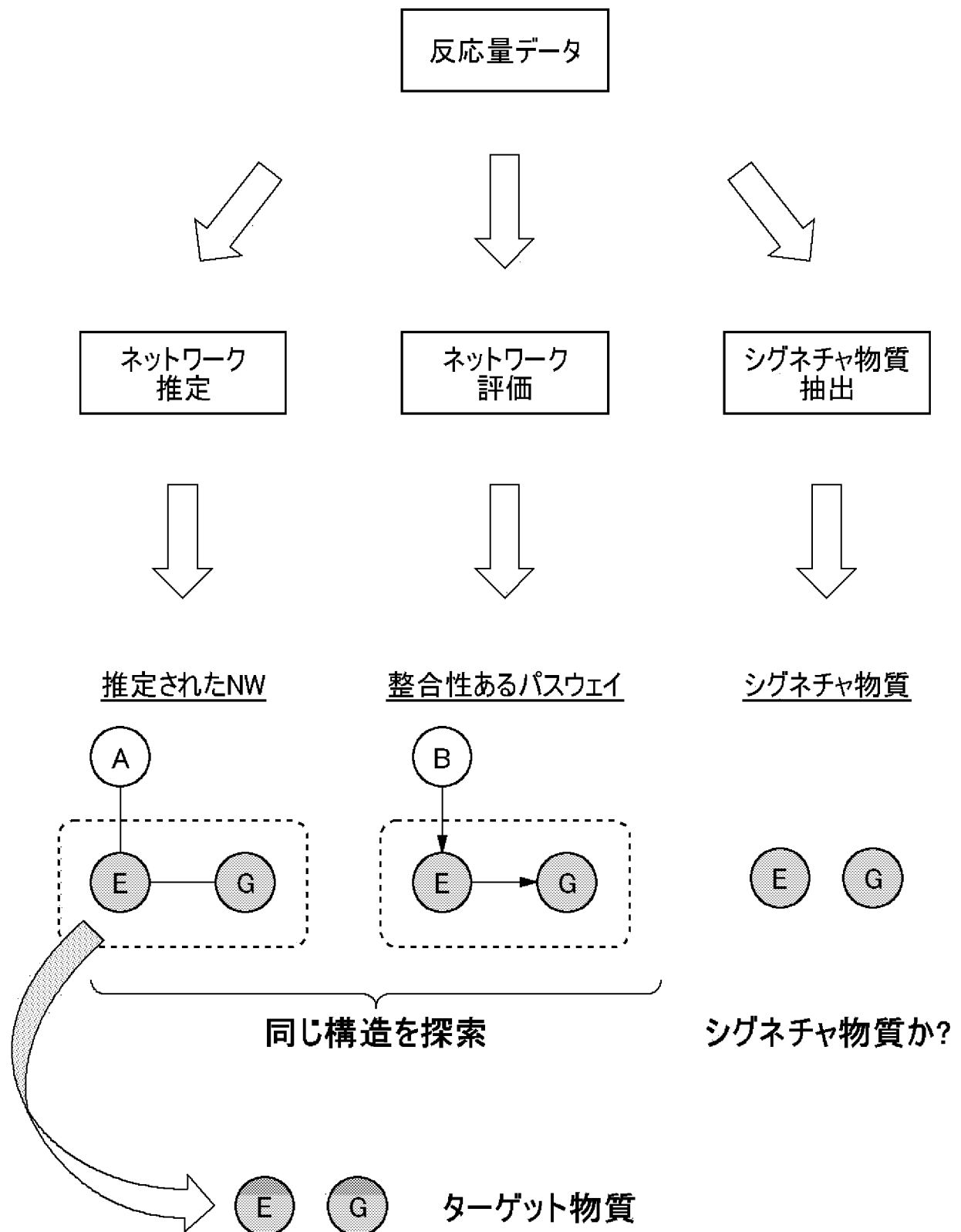
[図12B]



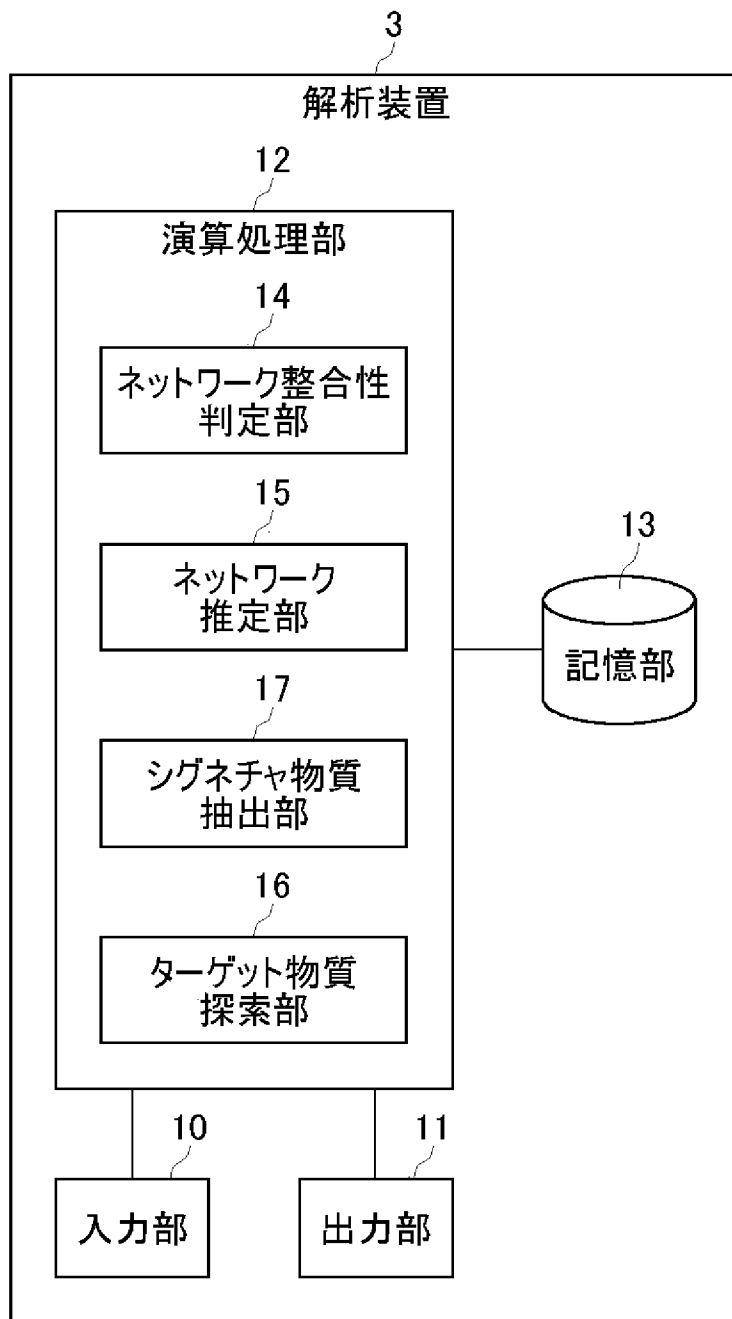
[図13]



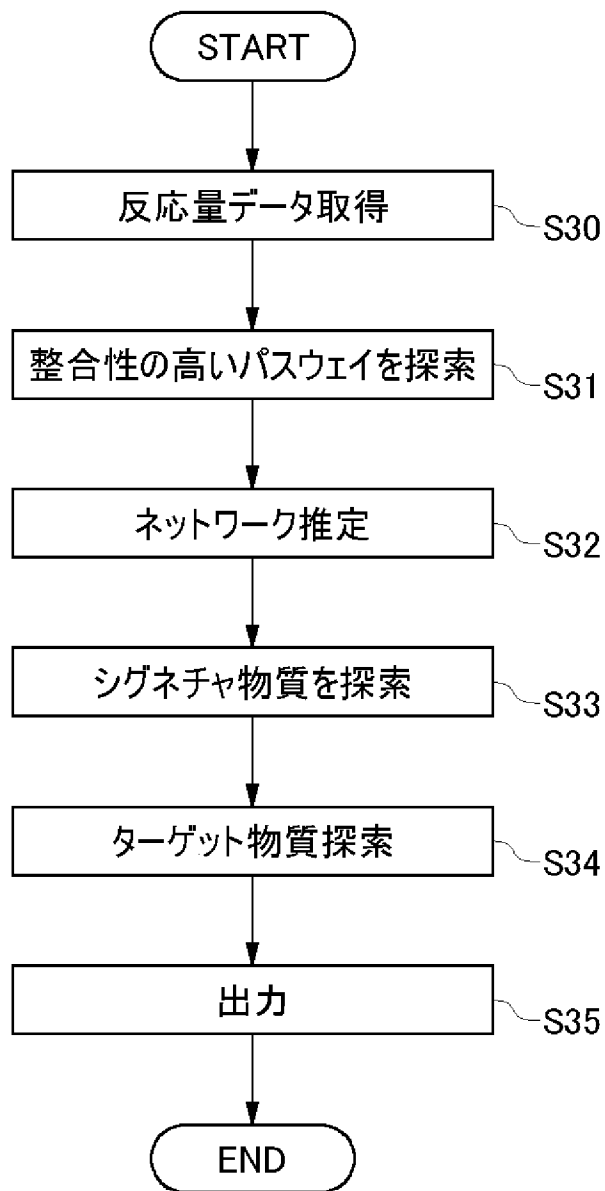
[図14]



[図15]



[図16]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/040960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. G16B5/20 (2019.01) i, G01N33/48 (2006.01) i, G01N33/50 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. G16B5/20, G01N33/48, G01N33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAITO, Shigeru et al., "Network evaluation from the consistency of the graph structure with the measured data", BMC System Biology, 01 October 2008, vol. 2 no. 84, pp. 1-14, doi: 10.1186/1752-0509-2-89	1-10
A	JP 2016-048485 A (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) 07 April 2016, entire text, all drawings (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 January 2019 (11.01.2019)

Date of mailing of the international search report
22 January 2019 (22.01.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/040960

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-175305 A (BIOMOLECULAR ENGINEERING RESEARCH INSTITUTE) 21 June 2002, entire text, all drawings (Family: none)	1-10
A	安富祖仁 外1名, 遺伝子発現データからの遺伝子間因果関係ネットワーク推定, 情報処理学会研究報告, 15 September 2006, vol. 2006 no.99, pp. 9-15, ISSN:0919-6072, (AFUSO, Hitoshi et al., "Genetic Causal Network Estimation from the Gene Expression Data", IPSJ SIG technical reports)	1-10
A	JP 2014-228991 A (SONY CORP.) 08 December 2014, entire text, all drawings & US 2014/0351198 A1 & CN 104182378 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G16B5/20(2019.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G16B5/20, G01N33/48, G01N33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
PubMed

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	SAITO, Shigeru et al., Network evaluation from the consistency of the graph structure with the measured data, BMC System Biology, 2008.10.01, Vol.2 No.84, pp.1-14, doi:10.1186/1752-0509-2-89	1-10
A	JP 2016-048485 A (国立研究開発法人産業技術総合研究所) 2016.04.07, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.01.2019

国際調査報告の発送日

22.01.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

松野 広一

5 L

3 6 5 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3562

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2002-175305 A (株式会社生物分子工学研究所) 2002.06.21, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-10
A	安富祖 仁 外1名, 遺伝子発現データからの遺伝子間因果関係ネットワーク推定, 情報処理学会研究報告, 2006.09.15, Vol.2006 No.99, pp.9-15, ISSN:0919-6072	1-10
A	JP 2014-228991 A (ソニー株式会社) 2014.12.08, 全文, 全図 & US 2014/0351198 A1 & CN 104182378 A	1-10