

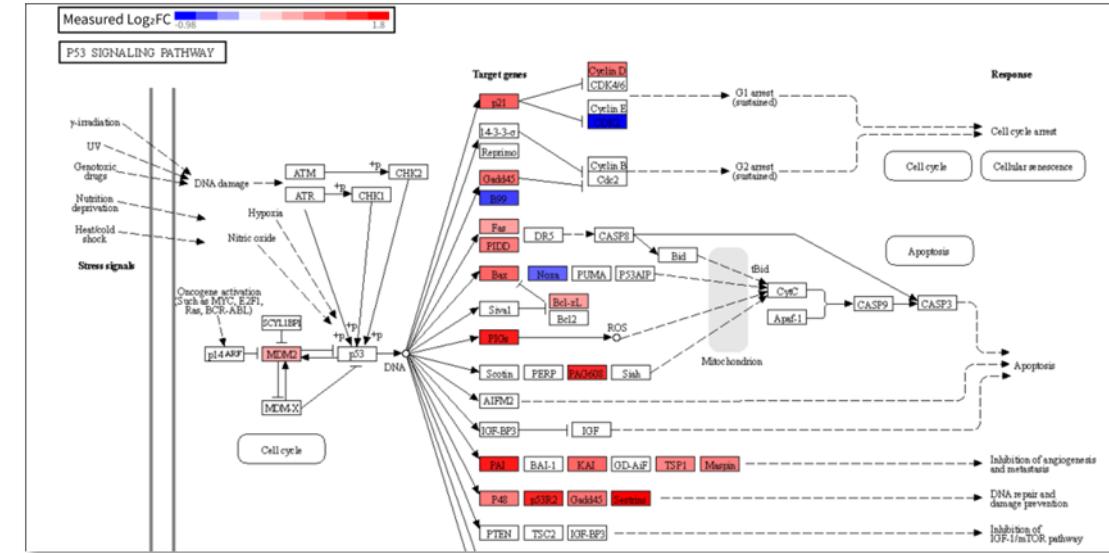
パスウェイ解析の結果が 実験感覚と違う理由

フィルジェン株式会社 バイオインフォマティクス部

パスウェイ解析の本質



統計計算
→



解析ワークフロー



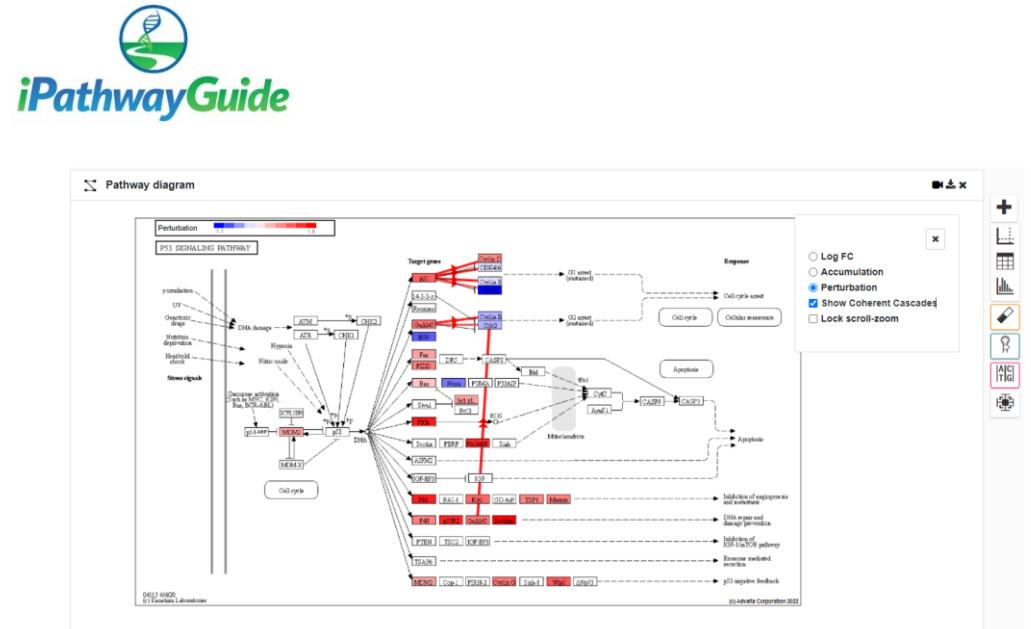
成果物

- ✓ パスウェイ図
- ✓ ランク順に並んだパスウェイ名のテーブル

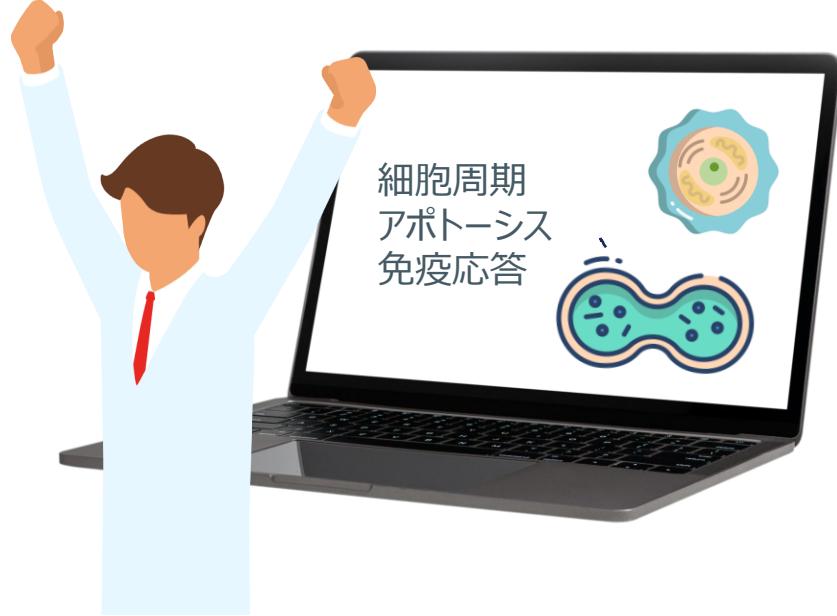
iPathwayGuide

RNA-seqのDEG解析の結果を使用した
パスウェイ解析ソフトウェア

- 遺伝子相互作用を加味したパスウェイ結果
- 遺伝子発現比較データの解釈を手助け



期待される結果



実際の結果



パスウェイ解析結果に期待される表現型の変化に全く関係ない

パスウェイばかりヒットする

商用ソフトウェアとフリーのソフトウェアツールとの違い

Impact of outdated gene annotations on pathway enrichment analysis

To the Editor: Pathway enrichment analysis is a common technique for interpreting gene lists derived from high-throughput experiments¹. Its success depends on the quality of gene annotations. We analyzed the evolution of pathway knowledge and annotations over the past seven years and found that the use of outdated resources has strongly affected practical genomic analysis and recent literature: 67% of ~3,900 publications we surveyed in 2015 referenced outdated software that captured only 26% of biological processes and pathways identified using current resources.

706 | VOL.13 NO.9 | SEPTEMBER 2016 | NATURE METHODS

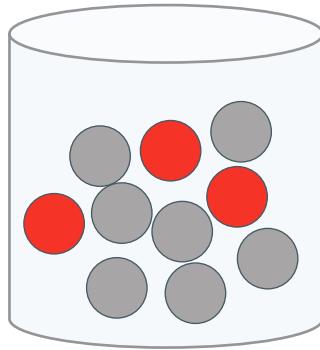


2015年に調査した約3,900の出版物のうち、67%が古いソフトウェアを参照しており、現在(2016)のリソースを使用して特定された生物学的プロセスとパスウェイのわずか26%しかカバーしていませんでした。

iPathwayGuide と他のソフトウェアとの違い

エンリッチメント解析

オープンソースツールや商用ソフト

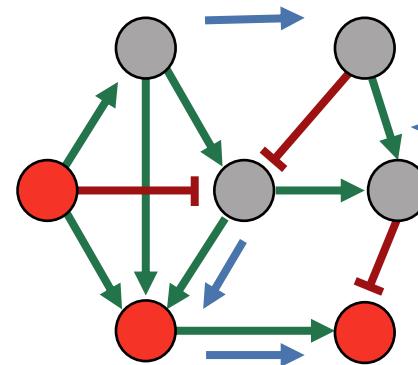


パスウェイ内の遺伝子
が「互いに独立してい
る」と仮定して計算

- 「そのパスウェイ上に、発現変動遺伝子 (DEG) がいくつ含まれているか」という割合だけを見る。
- 欠点：遺伝子の位置や役割を無視
→ 実際には遺伝子は複雑に相互作用している。

Impact Analysis

iPathwayGuideのアプローチ



パスウェイのトポロジー
(構造) と遺伝子の
役割と位置を考慮

- 統計確率+経路全体への影響度(Impact)を計算
- 利点：遺伝子の位置や相互作用を加味
→生物学的に重要なパスウェイを発見

iPathwayGuideは偽陽性（ノイズ）を減らし、
本当に生物学的な影響があるパスウェイ（真陽性）を正確に発見できます。

マウスの IL1a 遺伝子をノックアウトした実験



IL1a に関するパスウェイが本来検出されるべき

| Pathway Name |
|--|
| Osteoclast differentiation |
| Cytokine-cytokine receptor interaction |
| Fluid shear stress and atherosclerosis |
| Graft-versus-host disease |
| Type I diabetes mellitus |
| MAPK signaling pathway |
| Pertussis |
| Tuberculosis |
| Influenza A |
| Rheumatoid arthritis |
| Salmonella infection |
| Prion diseases |
| AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications |
| Leishmaniasis |
| Inflammatory bowel disease (IBD) |
| Necroptosis |
| Cellular senescence |
| Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) |
| Measles |

IL1a に関するパスウェイリスト

エンリッチメント解析

| Pathway Name | #Genes on Pathway | #DE Genes on Pathway | pFisher | pPert |
|---|-------------------|----------------------|---------------|---------------|
| Axon guidance | 175 | 21 | 0.0067 | 0.3658 |
| MAPK signaling pathway | 293 | 31 | 0.0076 | 0.0160 |
| Synaptic vesicle cycle | 62 | 10 | 0.0079 | Mediat |
| Leukocyte transendothelial migration | 115 | 15 | 0.0099 | 0.2594 |
| Fluid shear stress and atherosclerosis | 142 | 17 | 0.0143 | 0.0040 |
| Bacterial invasion of epithelial cells | 76 | 10 | 0.0304 | 0.7026 |
| Complement and coagulation cascades | 87 | 11 | 0.0310 | 0.0170 |
| Morphine addiction | 92 | 11 | 0.0442 | 0.8496 |
| Rap1 signaling pathway | 213 | 21 | 0.0495 | 0.8066 |
| Leishmaniasis | 67 | 8 | 0.0797 | 0.5287 |

P値順のパスウェイ結果。IL1a に関するパスウェイが強調表示されています。

- 上位3つ中2つが IL1a と無関係（偽陽性）
- 最も有意なパスウェイも IL1a と無関係



本当に重要なパスウェイを見逃す

Impact Analysis

| Pathway Name | #Genes on Pathway | #DE Genes on Pathway | pFisher | pPert |
|--|-------------------|----------------------|---------------|---------------|
| Osteoclast differentiation | 128 | 10 | 0.3617 | 0.0025 |
| Cytokine-cytokine receptor interaction | 271 | 23 | 0.1476 | 0.0030 |
| Fluid shear stress and atherosclerosis | 142 | 17 | 0.0143 | 0.0040 |
| GnRH signaling pathway | 89 | 8 | 0.2501 | 0.0095 |
| Graft-versus-host disease | 65 | 2 | 0.9400 | 0.0115 |
| Type I diabetes mellitus | 70 | 2 | 0.9551 | 0.0150 |
| MAPK signaling pathway | 293 | 31 | 0.0076 | 0.0160 |
| Complement and coagulation cascades | 87 | 11 | 0.0310 | 0.0170 |
| Olfactory transduction | 1122 | 27 | 1.0000 | 0.0185 |
| Taste transduction | 88 | 8 | 0.2406 | 0.0210 |

P値順のパスウェイ結果。IL1a に関するパスウェイが強調表示されています。

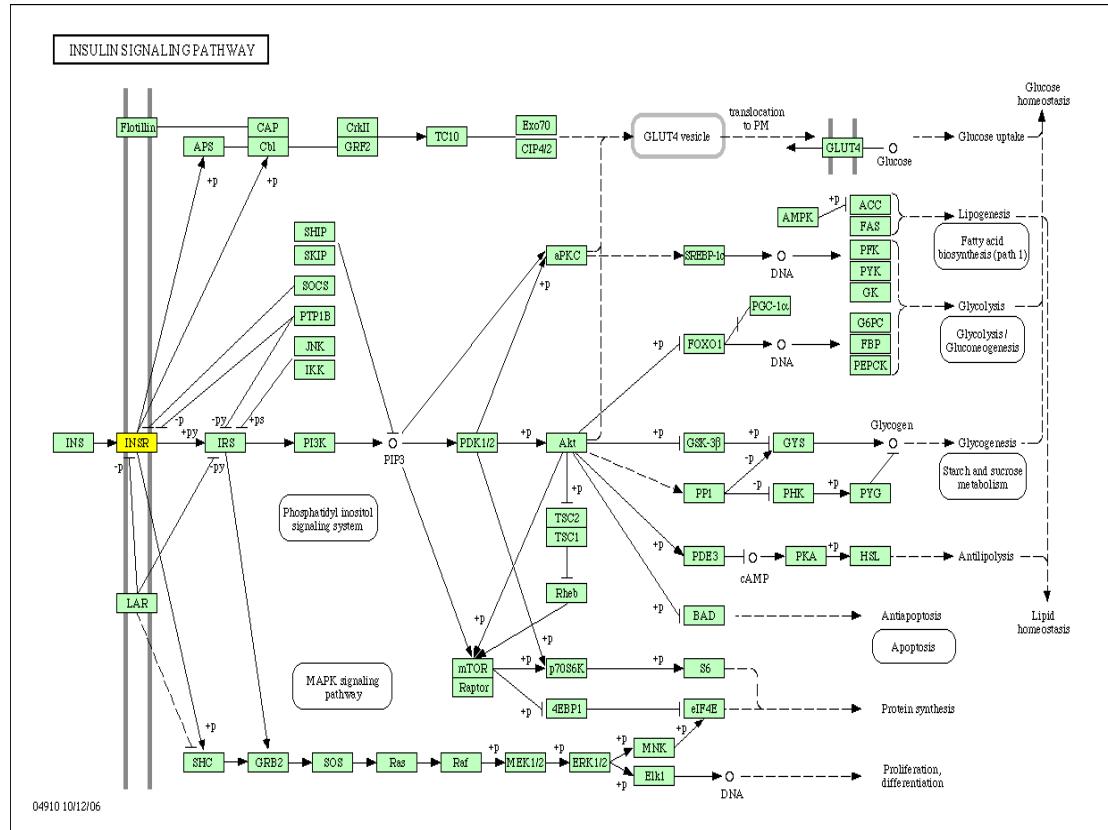
- 上位3つすべてが IL1a を含む正解パスウェイ
- 上位7つ中6つが IL1a 関連

✓= 原因遺伝子 IL1a に関する経路を非常に高精度で特定

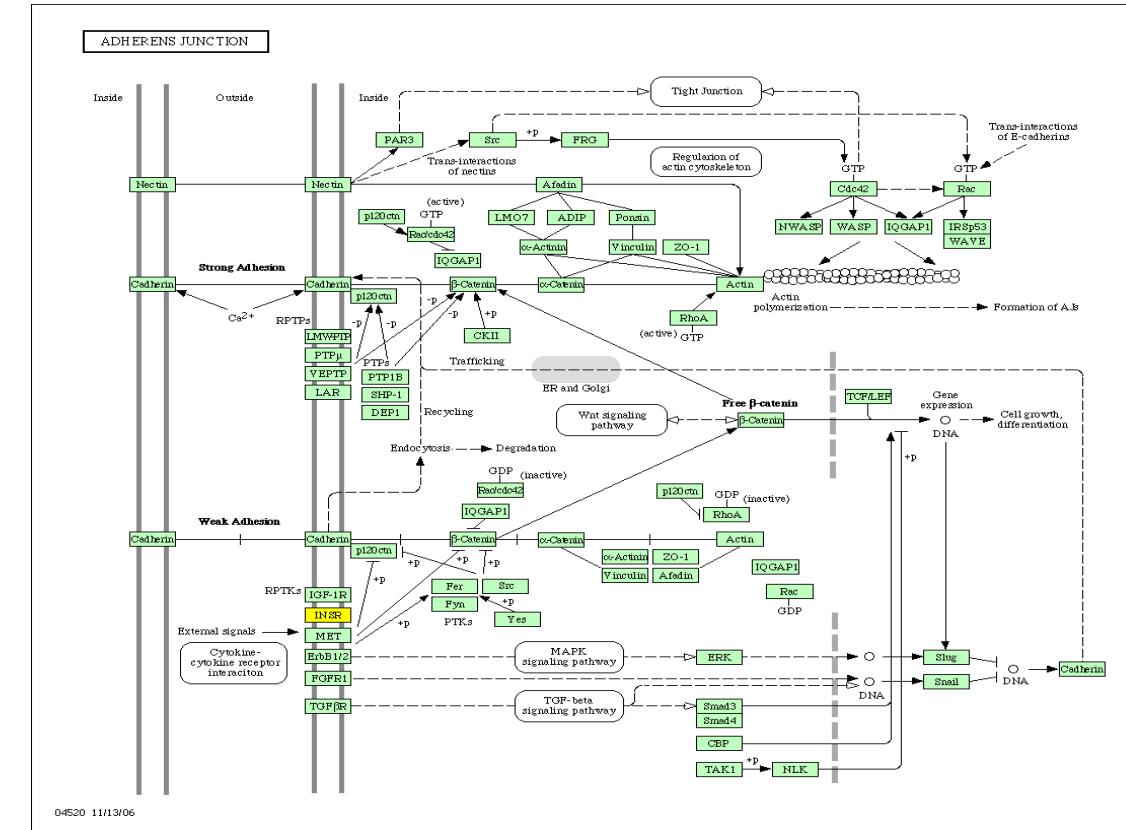
Impact Analysis は偽陽性を大幅に削減し、IL1a ノックアウトに
関連する本来のパスウェイを高精度に復元できる。

遺伝子の位置や相互作用を加味するメリット

インスリンシグナル伝達経路



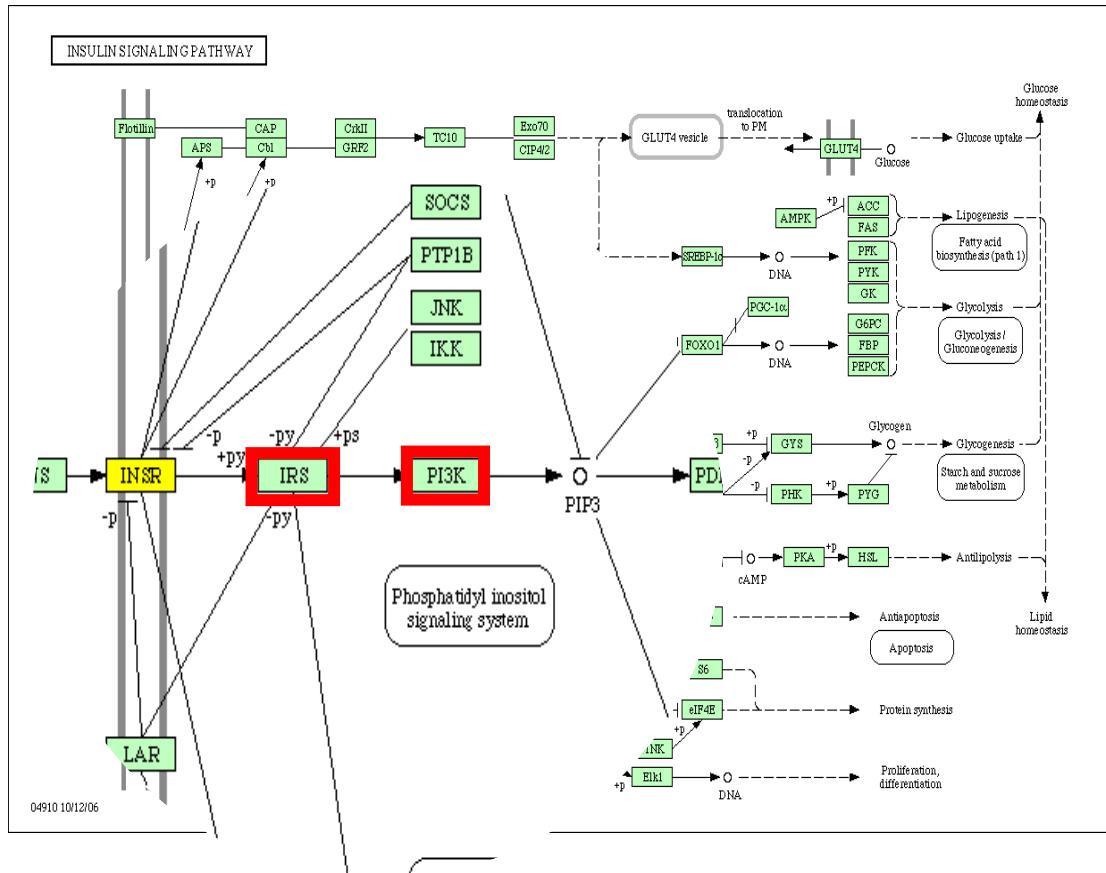
Adherens junction 経路



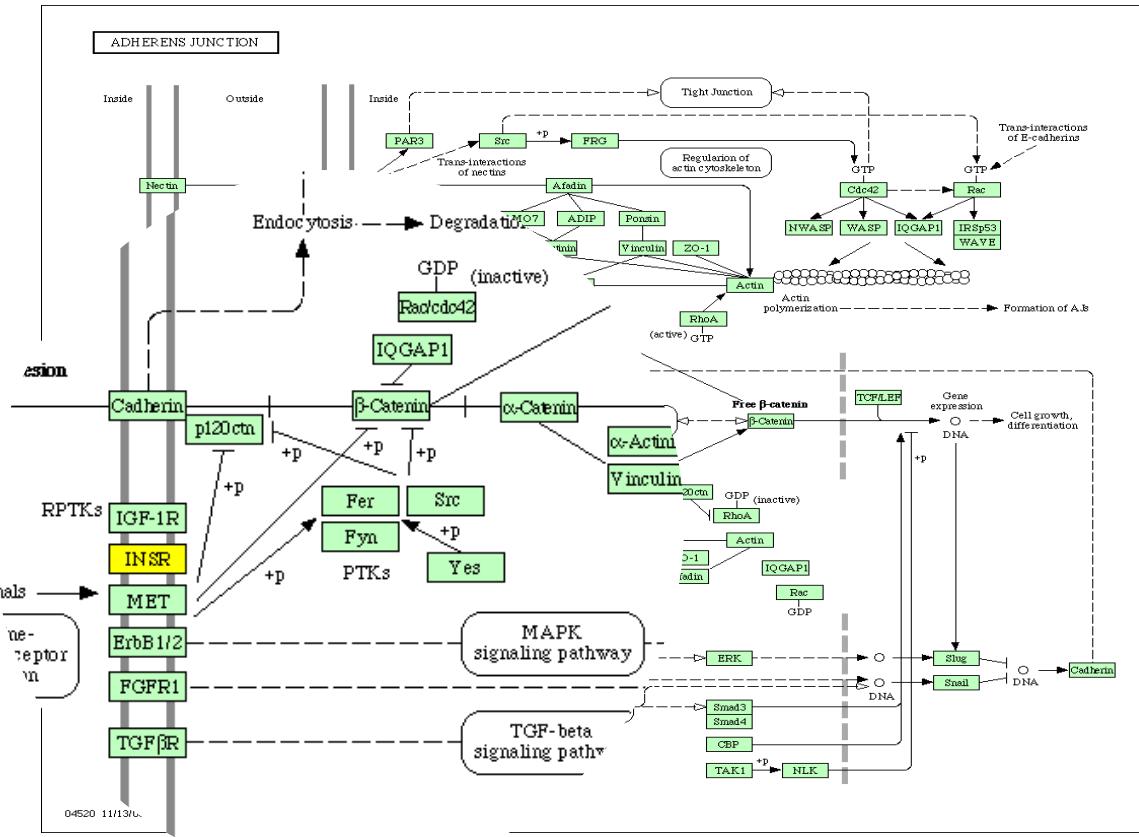
2つのパスウェイで発現変動が認められたのは INSR のみ

遺伝子の位置や相互作用を加味するメリット

インスリンシグナル伝達経路



Adherens junction経路

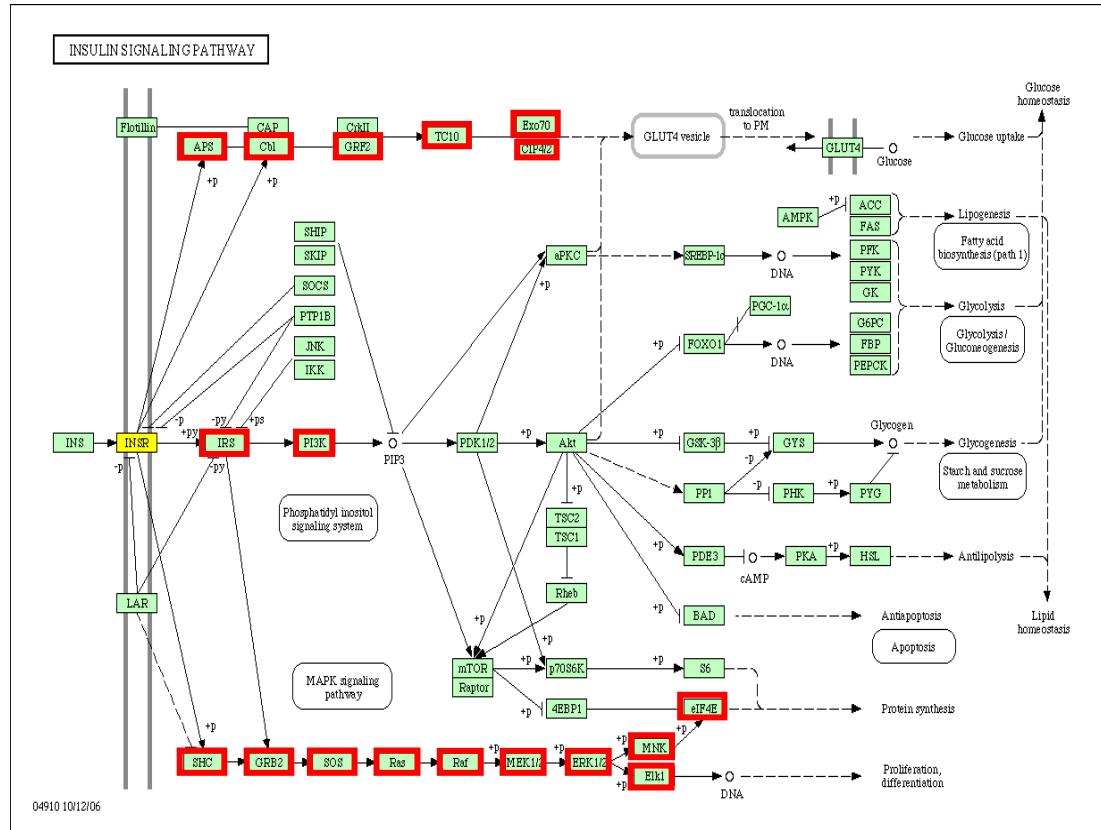


2つのパスウェイで発現変動が認められたのは **INSR** のみ

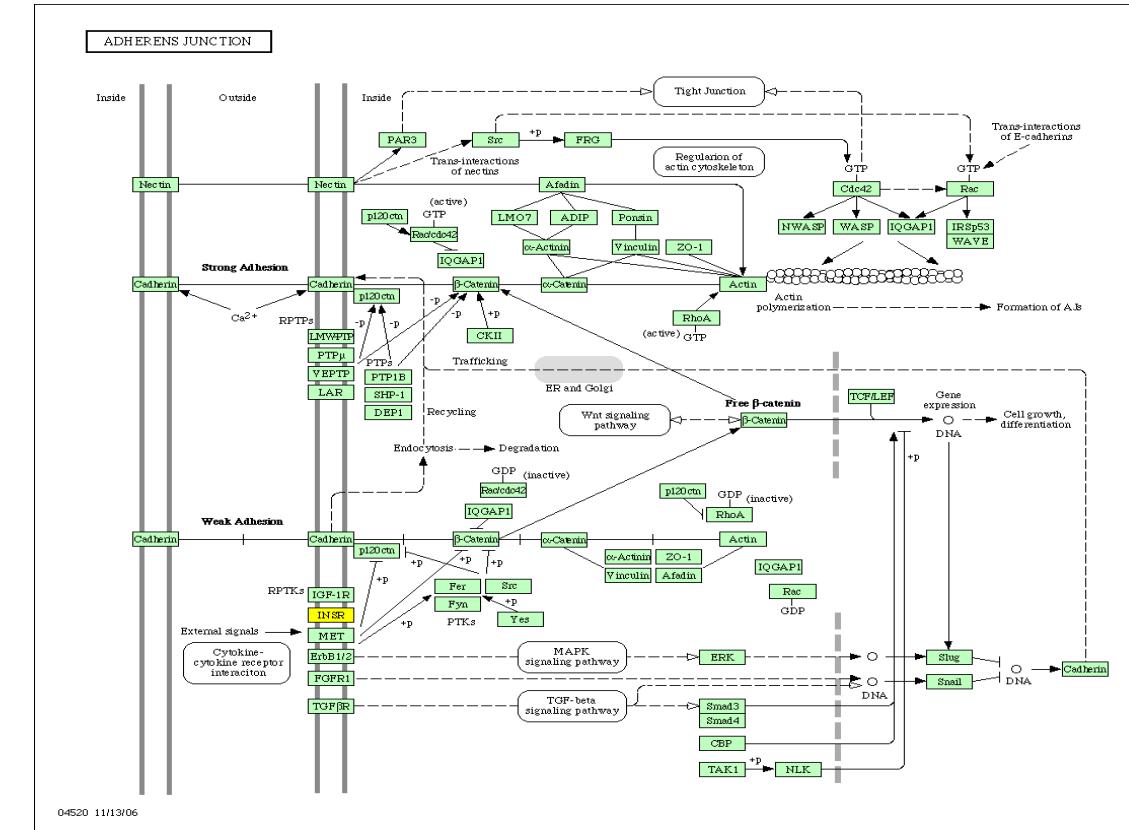
- インスリンシグナル伝達経路では **INSR** は下流に影響を及ぼす重要なエントリー・ポイント
- 対してAdherens junction経路では **INSR** は下流に影響を与えない

遺伝子の位置や相互作用を加味するメリット

インスリンシグナル伝達経路



Adherens junction経路



エンリッチメント解析：

- ✖ **INSR** の役割が考慮されず、遮断しても両パスウェイは「影響なし」と誤判定。

Impact Analysis :

- ✓ インスリン経路における **INSR** を主要エントリーポイントとして評価し、Adherens junction は影響小と特定。

パスウェイ解析結果の解釈方法①

Gene details

Title: MDM2 proto-oncogene
Identifier: 4193
Symbol: MDM2
Aliases: HDMX, hdm2, ACTFS, LSKB
Summary: This gene encodes a nuclear-localized E3 ubiquitin ligase. The encoded protein can promote tumor formation by targeting tumor suppressor proteins, such as p53, for proteasomal degradation. This gene is itself transcriptionally-regulated by p53. Overexpression or amplification of this locus is detected in a variety of different cancers. There is a pseudogene for this gene on chromosome 2. Alternative splicing results in a multitude of transcript variants, many of which may be expressed only in tumor cells. [provided by RefSeq, Jun 2013]

Literature references for MDM2

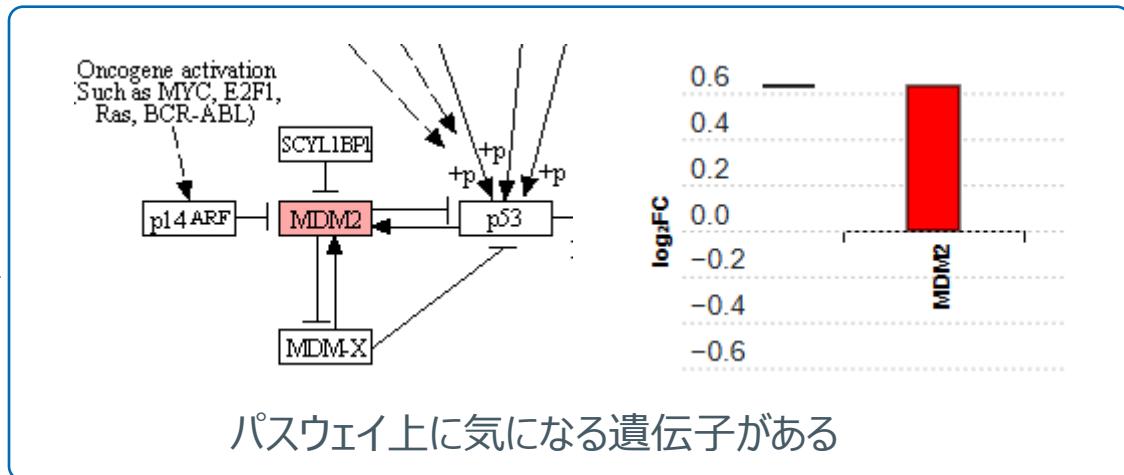
Filter by typing atleast 3 characters ...

Any association sources

References were last updated on Dec 22, 2025

← Newer Older →

- Moleri, S. et al., 2025. A TAp63alpha truncating variant associated with primary ovarian insufficiency lowers the cellular apoptotic rate. Journal of ovarian research, 18(1), p.292. [TA more details](#)
- Yu, L., He, L. & Zhang, N., 2025. BCOR Mutations Identify a Clinically Aggressive Subset of Pediatric Rhabdomyosarcoma. Fetal and pediatric pathology, pp.1–6. [TA more details](#)
- Tian, S. et al., 2025. ACSL5 Regulates Glucose Metabolism and Chemotherapy Sensitivity in Colorectal Cancer Cells under Glutamine Deficiency. Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), p.e10801. [TA more details](#)
- Wang, H. et al., 2025. E3 Ubiquitin Ligases: Structures, Biological Functions, Diseases, and Therapy. MedComm, 6(12), p.e70528. [TA more details](#)
- Kalpokas, A., Mackey, M. & Michel, J., 2025. Accurate Prediction of Drug Resistance for Intrinsically Disordered Protein Regions. Journal of chemical theory and computation. [TA more details](#)
- Hao, D. et al., 2025. Exposure to polystyrene nanoparticles induce disruption of mitochondrial homeostasis and impairs trophoblast



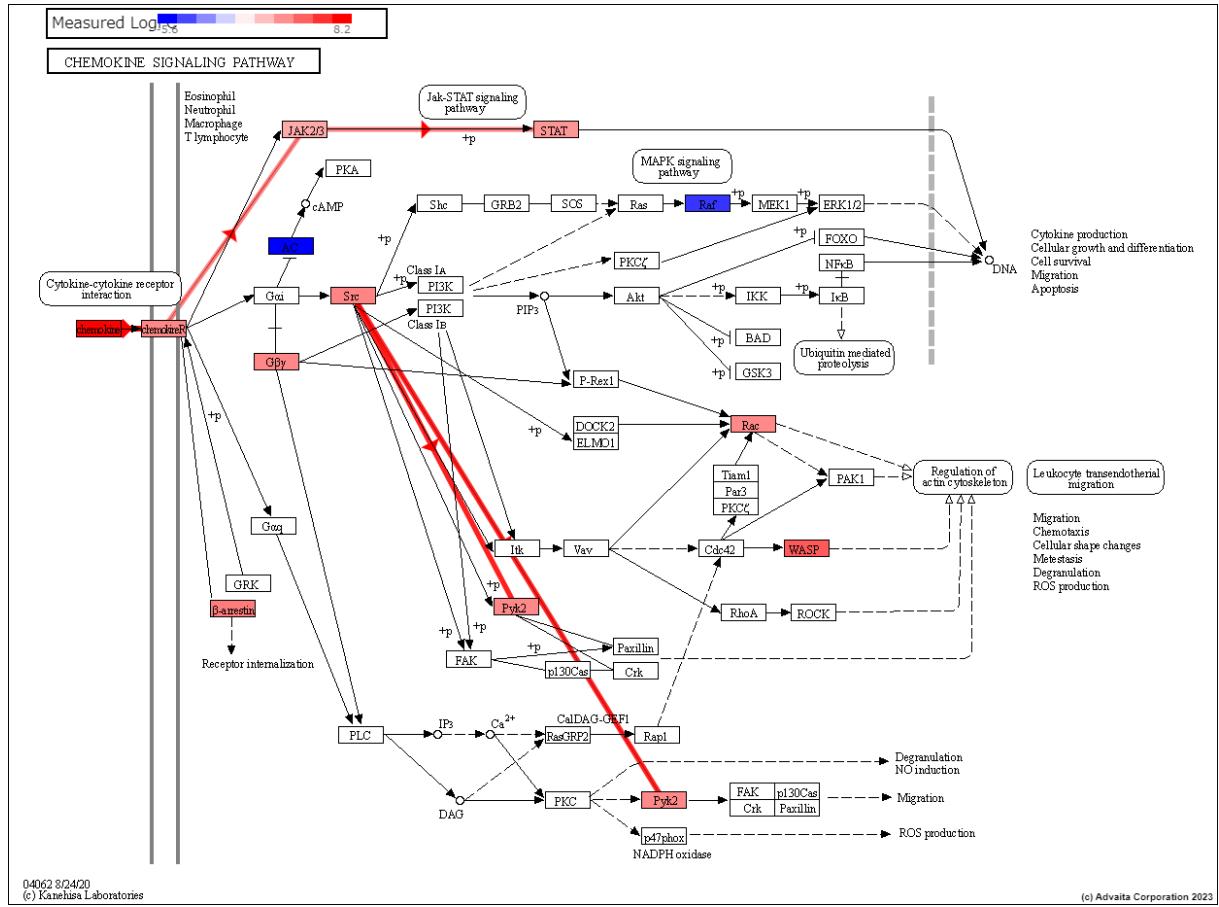
パスウェイ上に気になる遺伝子がある

遺伝子の詳細情報や
最新の研究論文へアクセス

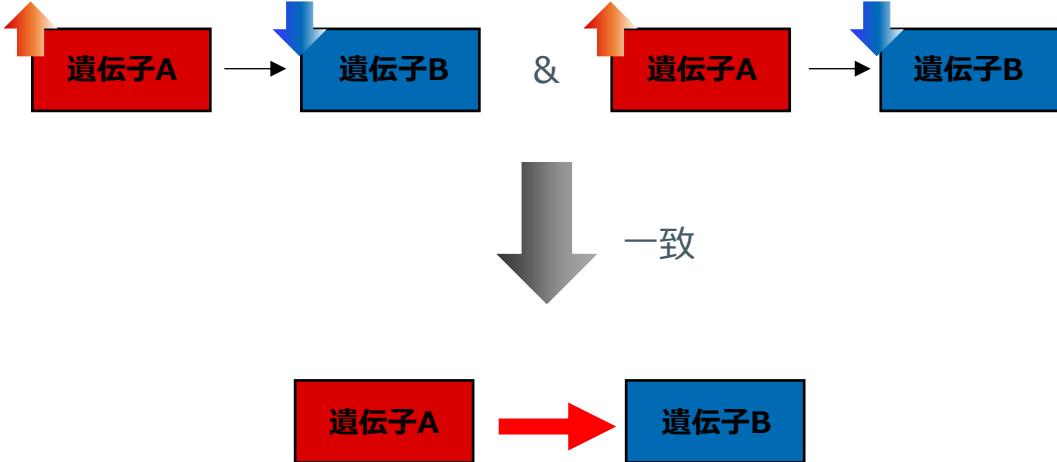
検索窓から特定のワード（例：cancer）を入力して絞り込みも可能

関連する文献を調べる必要はありません
検出された遺伝子に関する最新の論文情報にアクセスできるため、
迅速に研究を進めることに役立ちます。

パスウェイ解析結果の解釈方法①

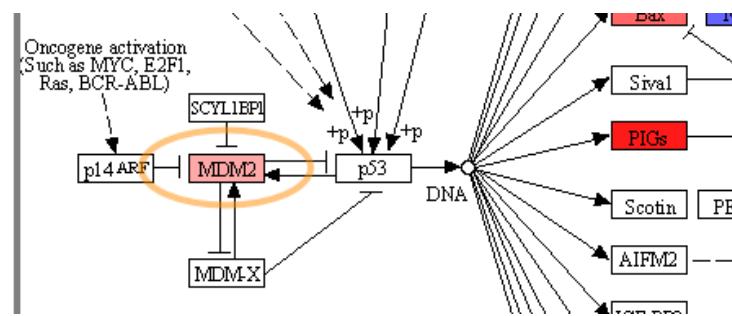
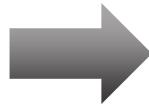
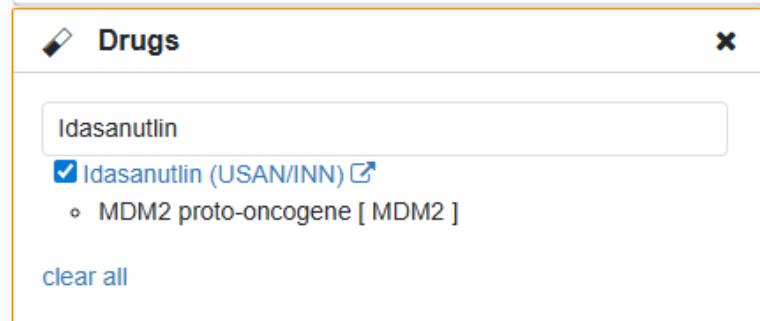
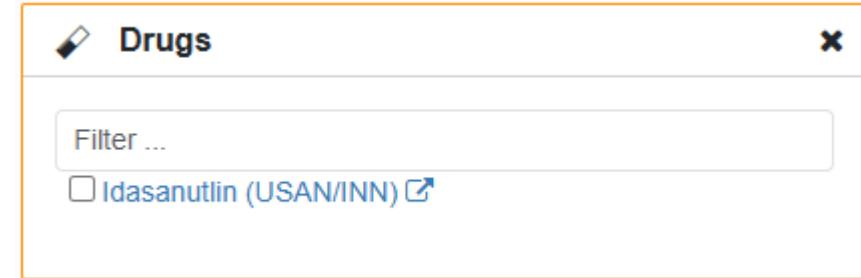
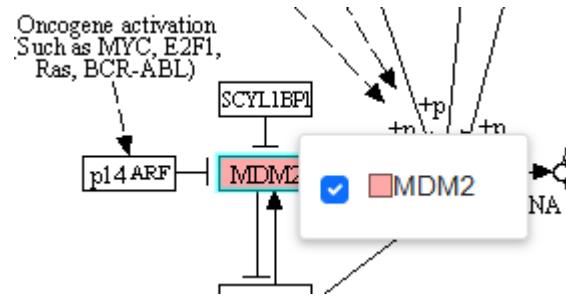


実際の結果

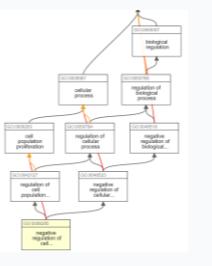


パスウェイで定義された相互作用と、実測の遺伝子発現の整合性を可視化。例：A が B を抑制 $\rightarrow A \uparrow \cdot B \downarrow$ のように発現が一致した場合、Coherent Cascades として強調表示。

パスウェイ解析結果の解釈方法②

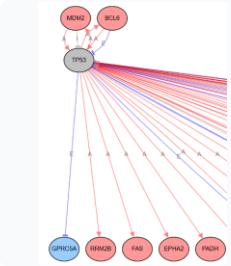


パスウェイ上で標的遺伝子に作用する薬剤を検索可能。
逆に、指定した薬剤がどの遺伝子に作用するかも検索可能。
パスウェイ単位で薬剤作用点を把握し、候補薬剤の絞り込みに活用。



GO解析

表現型に関与する生物学的プロセスを見つけます。iPathwayGuide では、独自のメソッドで本当に重要なプロセスを絞り込むことができます。



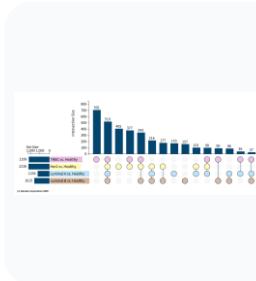
上流の重要な調節因子の探索

表現型に影響する上流の制御因子（遺伝子・薬剤・化学物質）の有無や、その表現型や遺伝子変化を治療・阻害できる薬剤・化学物質を調べることができます。



miRNA予測

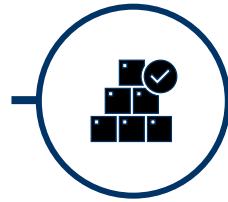
既存のmRNAやタンパク質データから、表現型に関与するmiRNAの活性と標的を予測できる解析機能です。



メタ分析

複数の遺伝子発現データを横断的に解析し、共通または特異的な遺伝子・パスウェイ・GO・疾患を迅速に特定できます。

iPathwayGuideによる思考の統合とメカニズムの具現化



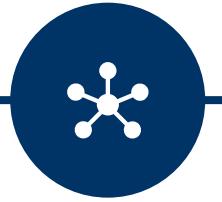
解析結果の蓄積

GO・パスウェイなどの
統計データの断片



研究者の問い合わせ

「MAPK経路に関する、発現変動遺伝子はアポトーシスにどのように影響するのか」
「被験者を薬剤Xで治療することにしたら、このメカニズムはどう影響するのか」

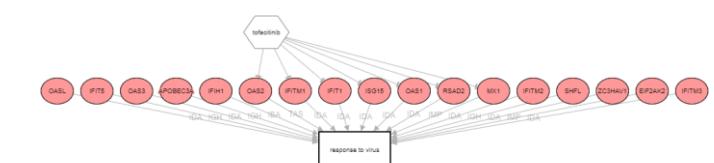
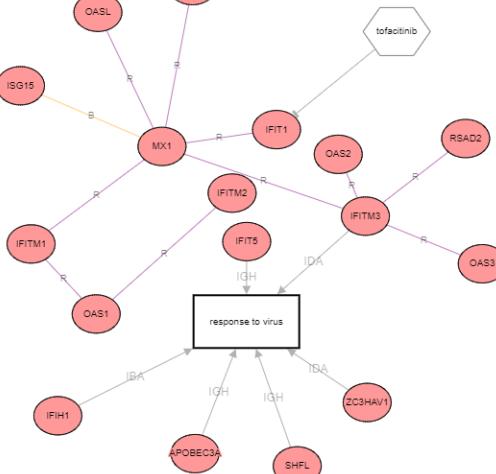


メカニズムの特定

薬剤影響予測を含む
一貫したストーリー

iPathwayGuide

点在する統計結果を、研究者の「**思考（ストーリー）**」と同期させ、**一元的なネットワーク図**とし描き出します。



(c) Advanta Corporation 2023

お問い合わせ先：フィルジェン株式会社

TEL 052-624-4388 (9:00～17：00)

FAX 052-624-4389

E-mail: support@filgen.jp