

質疑応答

演題：ディープフェノタイピング法に基づく化学物質の生物作用分析システムの開発

講演者：楠原 洋之（東京大学大学院 薬学系研究科 教授）

質問
P1V-PXXV まで分類されている作用はどれくらい明確に分離できているのでしょうか。PCA の軸のようなのだとすると、解析データによっても変わるような気がしたので、そのあたりのロバスト性はネックかなと思いました。
回答
<ul style="list-style-type: none">・今回のデータセットでは、P1V～P40V までは、因子数解析の結果に基づいて、数学的には明確に分離できていると言えます。各因子ごとに、GO 解析ないし、分類されている化合物の特性から、我々はその全てに意義を見出せている、かという点では、解析の手がかりが見つからないものも含まれています。・教師無し解析ですので、各ベクトルはデータには依存します。固有ベクトルを抽出するため、データに含まれる薬物の種類、数に依存します。幸い、今回解析に用いた CMAP では、300 種類の薬物が評価された大きなデータベースであったため、有益な結果を得ることが出来ました。この数がさらに増えていくと、現在分類できていないものも分類できるようになるものと思います。新規の化学物質のデータセットがあった場合に、その中だけで分類が成立するかは化合物次第ですし、その場合でも、CMAP 等のデータを参照することで何かしら手がかりを得られるものと考えています。

質問
相乗効果の多様性/強度の評価では濃度依存性の考慮が重要だと思います。楠原先生の OLSA 解析の、2 つの薬剤の事例では、同じモル濃度(mol/L)で投与したのでしょうか。今後濃度依存性についての解析も行いますか。
回答
<p>濃度に関してですが、薬物の濃度設定は XX でした。このデータを登録した研究者が、何故この濃度を設定して、データを取得したのかは不明です。</p> <p>OLSA の解析では、変化の方向性（ある遺伝子の発現を増やす、減らす）と強度の項目は分離しており、細胞に対して応答を誘発する閾値以上の濃度で曝露さえしていれば、因子のかかる係数は変動しますが、因子（変化の方向）として捉えることができるものと考えています。</p> <p>検出する上で閾値を超えている必要はありますので、ある程度高い濃度を用いるのがよいと考えています。</p> <p>発表後にご質問をいただいた際に回答いたしました通り、2 つの薬物を添加した際に、単剤では存在する因子の消失や、存在しない因子の検出をいたしました。これから即、相乗作用と結論するのではなく、この解析を切欠として、結果の再現性や、生物のシステムとして妥当なのか、といったことを総合的に判断する必要があるものと思います。</p>