



# バイオインフォマティクスを使い尽くす 秘訣 教えます!【第5回】

## Cytoscapeを使ったパスウェイ，ネットワーク解析

櫛田 達矢

### Cytoscapeとは？

Cytoscape<sup>1)</sup>は、遺伝子、タンパク質、化合物などを構成要素とするパスウェイ、ネットワークデータを可視化、統合、解析するためのオープンソースのソフトウェアである。開発がスタートして約15年が経過するが、現在も精力的にバージョンアップが行われており、長きにわたりライフサイエンス分野のパスウェイ、ネットワークデータの可視化、解析ツールのデファクト・スタンダードとしての地位を確立している。CytoscapeのWebサイト<sup>2)</sup>から、Mac, Windows, Linuxの各OSのバージョンが提供されており、ライセンスを確認、同意すれば、誰でも自由にダウンロードして使うことができる。

数万の構成要素からなる巨大かつ複雑なパスウェイ、ネットワークを取り扱うことが可能であり、ライフサイエンスデータだけではなく、さまざまな分野のパスウェイ、ネットワークデータの可視化、統合、解析に使用されている実績がある。上記に加え、Cytoscapeの特徴と機能は次のように整理される。

- ・GML, BioPAX, PSI-MI, KGML, SBMLなどさまざまな標準化データ（フォーマット）に対応
- ・Pathway Commons, IntAct, BioMartなど外部の公的データベースからのデータインポート
- ・Igraph, Bioconductorなどのデータ相互運用を確保
- ・データの編集、解析履歴を残すセッションファイルの取扱い
- ・柔軟なデータ可視化機能
- ・PDF, PS, SVG, PNG, JPEGなどの各種画像データ形式の出力
- ・豊富なパスウェイの自動レイアウト
- ・パスウェイの構成要素に対する検索機能
- ・ブラウジング機能
- ・フィルタリング（絞り込み）機能
- ・部分パスウェイ、モジュール構造の抽出、発見
- ・アプリ（Apps）による機能追加（データ解析など）
- ・多言語対応

中でも自動レイアウトは、巨大なパスウェイ、ネットワークに対する視認性と理解を深めるうえで、有効かつ強力な機能である。

なお、本稿ではパスウェイとネットワークの厳密な区別をしていない。グラフ要素（ノード（点）とエッジ（線））で構成される遺伝子、タンパク質、化合物などの生体内外の分子や生物学的イベント間の相互作用の集合をパス

ウェイもしくはネットワークとして取り扱っている。また、本稿は2017年1月25日時点の最新バージョンであるCytoscape 3.4.0を対象に作成した。

### Cytoscapeで何ができるか？そのメリットは？

たとえば、マイクロアレイやRNA-seqなど網羅的遺伝子発現解析によって得られた膨大な遺伝子別の発現量データを表形式で整理した場合、せいぜい発現量を昇順や降順で並べ替えて見比べるぐらいで、そこからデータの意味を解釈することはまず不可能である。このような遺伝子発現データでは、統計学的手法などを用いて、処理区間やフェノタイプ間で特異的な発現パターンを示した遺伝子群（Differentially Expressed Genes: DEGs）を抽出した後、これを既知のタンパク質-タンパク質相互作用（PPI）ネットワークや、遺伝子制御ネットワーク（GRN）に重ね合わせ、DEGsすなわち遺伝子もしくはタンパク質をノードとするパスウェイ、ネットワークとして可視化することが有効であると考えられる（図1）。それを可能にするのがCytoscapeである。

ノードの色を遺伝子発現量によって連続的に変化させたり、ノード間の関係に有向エッジを用いたりすることで、ノード間の関係、たとえば単純な正や負の制御関係であればそれを俯瞰して確認することが可能になる。また、パスウェイ、ネットワークの構造上、重要な役割を持っていると考えられる他のノードとの接続数が多い

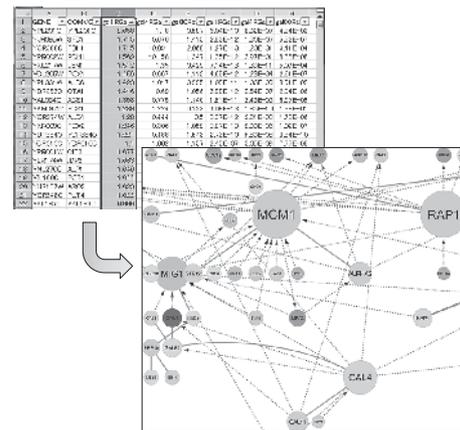


図1. 遺伝子発現データの表形式からネットワークへの可視化の結果。ノードの大きさは各ノードが持つエッジの数を反映（エッジ数多い → ノード大）、エッジの方向は遺伝子発現制御の関係を表す。



ノード、すなわちハブとなるノード（遺伝子、タンパク質）を見つけることも可能になる。このようにデータをパズル、ネットワークの形式で可視化することは、データの解釈を支援し、そのメリットは大きいと考えられる。

Cytoscapeでは、単体もしくはアプリを通して、表形式の遺伝子発現量データを外部の公的データベースが持つPPIネットワークやGRNの情報を使ってパズル、ネットワーク形式に表示するパズル構築機能（例、Cytoscapeアプリ：stringApp<sup>3)</sup>、GeneMANIA<sup>4)</sup>、WikiPathways<sup>5)</sup>、ノード間（遺伝子間）制御関係（例、同：MCDS<sup>6)</sup>）やハブを発見する機能（例、同：NetworkAnalyzer<sup>7)</sup>）などを実装している。これらCytoscapeの複雑ネットワークの可視化、解析機能は、トランスクリプトーム解析だけではなくプロテオームなどさまざまなタイプの大規模データ解析に活用可能である。

## Cytoscapeの基本操作

**起動と画面構成** CytoscapeはCytoscapeフォルダの中にあるCytoscape(.exe)から起動する。起動すると図2のような画面が表示される。①はパズル、ネットワークを表示するメインネットワークビュー、②はノードやエッジの属性（遺伝子名、発現量、関係のタイプなど）を表示するテーブルパネル、③はノードやエッジの色や形の編集およびパズルの含有関係を表示するコントロールパネル、④はさまざまな操作を実行するメインメニューである。

**ファイルの読み込み、パズル画像の出力** データの読み込みは、メインメニュー（図2④）のFileのOpenもしくはImportから行う。Cytoscapeフォルダの中にsampleDataがあり、その中にgalFiltered.cysがある。galFiltered.cysは出芽酵母のマイクロアレイ遺伝子発現量実験の結果をパズル上に反映したデータである。

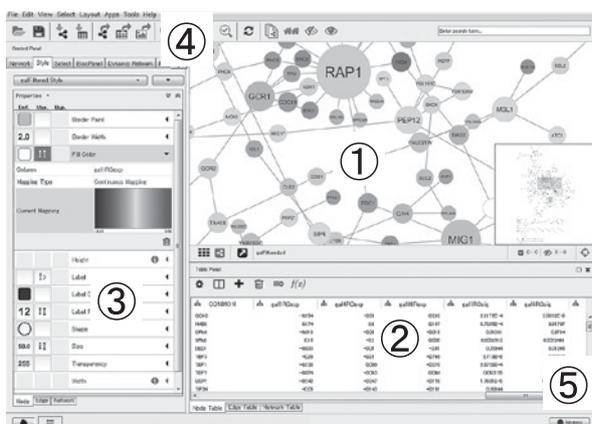


図2. Cytoscapeの画面構成

拡張子cysのファイルは、Cytoscapeで作成したパズルデータであり、この拡張子のファイルは、FileのOpenから開く。一方、Microsoftエクセルやテキストエディタなど他のソフトウェアで作成したノードとエッジの関係を記述したパズルデータ（拡張子xls、sif、gml、csvなど。例、galFiltered.xls）は、File > Import > Network > File...から読み込む。ノードやエッジの属性情報（発現量など実験データや遺伝子名、PPIなど関係の種類など）を記述したファイル（例、galExpData.csv）はFile > Import > Table > File...から読み込む。ノードやエッジの属性情報データを読み込む場合には、どのカラム（列）をユニークキー（例、Entrez Gene ID）にするかなどの指定を求めるウィンドウが開く。指定の方法がわからない場合は、生命科学分野の有用なデータベースやツールの使い方を動画で紹介するウェブサイト、統合TVのコンテンツ「Cytoscapeの使い方～遺伝子発現を例にしたデータの可視化～」<sup>8)</sup>も参照されたい。

作成したパズルデータはFileのSaveで拡張子cysファイルとして保存される。File > Export > NetworkもしくはNetwork and Viewからsif、xgmmlなどの形式でも保存することが可能である。また、File > Export > Network View as GraphicsでPDF、PS、SVG、PNG、JPEGの各フォーマットで画像データとして保存可能である。

**アプリ (Apps) のインストール** Cytoscapeには、データ解析、データインポート、可視化など170種類以上のアプリ（2017年1月25日現在）が用意されており、ユーザーは必要なアプリをインストールして使用することができる。最新のネットワーク解析、統計手法、データ分析のアルゴリズムがCytoscapeのアプリとして提供されることも少なくなく、ユーザーは最先端の解析技術を使ってデータの解釈を行うことが可能である。アプリのインストールは、メインメニューのApps > App Managerから行う。インストールしたアプリは、メインメニューのAppsから使用するアプリを指定し実行する。

### 隣接するノードの抽出、部分パズルの切出し

大きなパズルから、たとえば、過剰発現など特異的な遺伝子発現パターンを示した遺伝子（群）（DEGs）など特定の遺伝子（群）と直接相互作用がある遺伝子（群）から構成される部分パズル（サブパズル）を抽出、切り出す手順を紹介する。

まず、コントロールパネル（図2③）のNetworkタブで対象とするパズルを指定し、そのパズルがメインネットワークビュー（図2①）で表示されていることを確認する。次に有意差検定やFold Changeなどによって事前に算出しておいたDEGsをメインネットワークビューから直接選択、あるいはテーブルパネル（図2②）のノードの属性値からDEGsを選択する。DEGsを選択した状態で、メインメニューのSelect > Nodes > First Neighbors of Selected Nodes > Undirectedを選択し、次

にメインメニューのFile > New > Network > From selected nodes, all edgesを選択する。メインネットワークビューに目的の部分パスウェイが表示されているはずである。またコントロールパネルのNetworkタブを見れば、部分パスウェイと元のパスウェイの関係を確認することができる。

**使用メモリの設定とメモリの解放** CytoscapeフォルダにあるCytoscape.vmoptionsを編集することでCytoscapeが使用するメモリ量を設定することができる<sup>9)</sup>。Cytoscape.vmoptionsをテキストエディタなどで開き、Xmxの値を修正すればよい。通常は初期設定のままでもよいが、取り扱うパスウェイのサイズが大きい(ノードとエッジ数が多い)場合には、適当な値に書き換える必要がある(例、4GB)。一方、Cytoscape起動中のメモリは画面右下のMemoryボタンから解放できる(図2⑤)。

### パスウェイ、ネットワーク解析の実際

ここではCytoscapeの代表的なアプリおよび他の解析ツール、Webサービスを取り上げ、RNA-seqやマイクロアレイを使った遺伝子発現データを用いた最近のパスウェイ、ネットワーク解析の事例を紹介する。遺伝子発現データの典型的な解析プロセスは、1. DEGsの抽出 → DEGsの機能予測 → 機能予測結果の可視化、2. DEGsの抽出 → DEGsを含むパスウェイ、ネットワークの作成 → ハブ遺伝子の識別、3. DEGsの抽出 → DEGsを含むパスウェイ、ネットワークの作成 → 部分パスウェイの抽出 → 部分パスウェイの機能予測、となる。以下、これら各解析の概要とその操作手順を説明する。

なお、ここで取り上げたCytoscapeのアプリやその他のツールは、解析初級者でも使いやすいこと、国内外で実際によく使われていることを観点に、筆者の経験と独自の調査に基づき選んだものである。今回取り上げなかったアプリ、ツール中にも、さまざまな長所を持った秀逸なものが存在するが、紙面の都合もあり割愛したことをご理解いただきたい。

**1-1. DEGsの抽出** 対照区-処理区間やフェノタイプ間のDEGsを抽出するには、WebサービスNetworkAnalyst<sup>10)</sup>が解析初級者でも使いやすい。Rを使えるユーザーには、最新のアルゴリズムを含む豊富な手法がまとめられているWebページ「(Rで)塩基配列解析<sup>11)</sup>」「(Rで)マイクロアレイデータ解析<sup>12)</sup>」を参照することを薦める。Excelの統計機能や関数を使ってもDEGsは可能だが、t-検定やFold Changeなどの手法に限定される。

**1-2. DEGsの機能予測(Enrichment解析)** 抽出したDEGsには、Gene Ontology, KEGG, Reactomeなどのデータベースの知識を活用して、どのような生物学的プロセス、分子機能、細胞構成要素、パスウェイ、疾患、解剖学的部位などと関係がありそうか統計的な手法

を用いたEnrichment解析と呼ばれる機能予測が行われる。この結果、実験処理の違いやその有無、フェノタイプ(例、正常と疾患サンプル、野生株と変異株)間による分子機序の違いを推測することができる。Enrichment解析のWebサービス、ツールには、DAVID<sup>13)</sup>、GSEA<sup>14)</sup>、Enrichr<sup>15)</sup>などがよく知られる。CytoscapeのアプリにはBiNGO<sup>16)</sup>などがある。

**1-2-1. BiNGO** 【何ができるか?】遺伝子(タンパク質)リストに対するGene Ontologyを使った機能予測。解析の結果はGene Ontologyのツリー上で可視化される。

【入力データ】DEGsのリスト(Entrez Gene IDのリスト。例、856571, 854106, 855005, ...)など。以下の解析例では、サンプルデータ<sup>17)</sup>の“over and under expd genes”, “Over-expressed genes”(血栓症および骨髄増殖性疾患(多血症, 本態性血小板血症)の疾患間で共通に過剰発現した遺伝子群)を使用。

【解析方法】①メインメニューでApps>BiNGOを選択。②BiNGO Settingsのウィンドウで、Cluster nameに適当な名前を入力。③Paste Genes from Textにチェック、直下の入力スペースにDEGsのリストをコピー&ペースト。④少し下にあるOverrepresentationとVisualizationにチェックを入れ、統計的に有意に関係があると示唆される生命現象(例、Gene Ontology term)を可視化するように設定。⑤下のほうにあるSelect organism/annotationでHomo sapiensを選択。他の項目は初期設定のまま。⑥最後に最下部にあるStart BiNGOを押す(図3)。⑦メインウィンドウに表示された解析結果を確認。必要に応じてメインメニューLayoutでレイアウトを変更する。

サンプルデータ<sup>17)</sup>を使ったDEGsに対する機能解析では、mRNA processing (GO:0006397), immune system process (GO:0002376)などの生命現象との関連が示唆された。

**1-3. 機能予測結果の可視化** DEGsの機能予測(Enrichment解析)によって得られた各生命現象間(例、

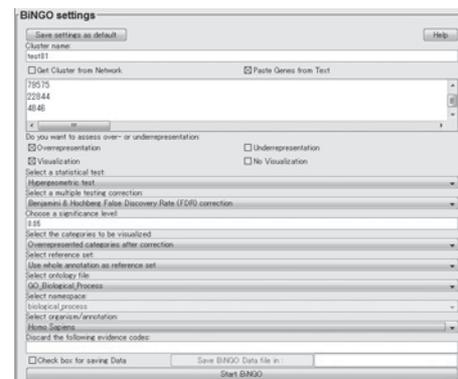


図3. BiNGOの設定画面

Gene Ontology term間) の関係の強さを関係する遺伝子の重複の程度によってグラフ (ネットワーク) で可視化する。これにより機能予測結果の理解を深め、データの解釈を支援する。Cytoscapeのアプリ ClueGO<sup>18)</sup>では各生命現象間で共通して関与する遺伝子を比較し、Kappa scoreを使ってこれらの一致度を評価する。一致度の大きさ (生命現象間の関係の強さ) はエッジの太さで表現される。EnrichmentMap<sup>19)</sup>は、DAVID<sup>13)</sup>、GSEA<sup>14)</sup>、BiNGO<sup>16)</sup>で出力した機能予測の結果を可視化するCytoscapeアプリである。

**1-3-1. ClueGO** 【何ができるか?】遺伝子 (タンパク質) リストに対する生命現象 (GO, KEGGパスウェイなど)解析の結果を生命現象間の関係図として可視化。  
【入力データ】DEGsのリスト (Entrez Gene IDのリスト。例、856571, 854106, 855005, ...) など。以下の解析例では、サンプルデータ<sup>20)</sup>の“Table 4” (成体マウスの唾液腺で特異的な遺伝子発現パターンを示した遺伝子群) を使用。

【解析方法】①メインメニューのAppsでClueGOを選択。②コントロールパネルのClueGOのタグを選択。③Load Marker List(s)で、プルダウンメニューからMus musculusを選択。下の空欄にDEGsのリスト (Entrez Gene IDなど) をコピー&ペーストする。④ClueGO Settingsで利用する解析セットにチェックを入れる (例、GOのBiologicalProcess)。その他の設定は初期設定のまま。⑤ClueGO Functional AnalysisのStartボタンを押す。

サンプルデータ<sup>20)</sup>を使ったDEGsに対する機能解析では、regulation of exocytosis (GO:0017157), protein localization to endoplasmic reticulum (GO:0070972), Protein export (KEGG:03060)などの生物学的現象、パスウェイとの関連が示唆された。さらに、これら各生物学的現象、パスウェイ間の関係が関与する遺伝子の一致度に基づいて可視化された。たとえば、protein localization to endoplasmic reticulumとProtein exportではその一致

度が高く、両者の関係が強いことが示された (図4)。

**2-1. DEGsを含むパスウェイ、ネットワークの作成** 前述のNetworkAnalyst<sup>10)</sup>、CytoscapeのアプリstringApp<sup>3)</sup>、GeneMANIA<sup>4)</sup>を使い、DEGsの分子間相互作用情報を外部データベース (例、BioGrid, IntAct, InnateDB) から収集し、DEGs間もしくはDEGsを含むパスウェイ、ネットワークを構築する。構築されたパスウェイ、ネットワークは、トポロジー解析によるハブ遺伝子の抽出、機能予測などが行われる。

**2-1-1. stringApp** 【何ができるか?】タンパク質 (遺伝子) -タンパク質 (遺伝子) 間相互作用 (PPI) ネットワークの作成。

【入力データ】DEGsのリスト (Entrez Gene IDのリスト。例、856571, 854106, 855005, ...) など。以下の解析例では、サンプルデータ<sup>17)</sup>の“over and under expd genes”, “Over-expressed genes”を使用。

【解析方法】①メインメニューのFile>Import>Network>Public Databases...を選択。②Import Network from Public DatabasesウィンドウのData SourceでSTRING:protein queryを選択。③SpeciesでHomo sapiensを選択。④空欄に697個のDEGsを入力。その他の設定は初期設定のまま。⑤候補タンパク質が複数あればそれを確認し、Importボタンを押す。⑥メインネットワークビューに表示されるネットワーク図を確認。⑦ネットワークを拡張したい場合は、メインメニューのApps>STRING>Expand Networkを選択。⑧Expand NetworkのウィンドウでNumber of nodes to add to networkで追加するノード (タンパク質) 数を入力 (例、100)。Relayout networkにチェックを入れる。⑨OKを押す。

たとえばサンプルデータ<sup>17)</sup>では、697個のDEGsからそれらを含む789個のPPIネットワークが構築される (図5)。

**2-2. ハブ遺伝子の識別** ネットワークに対するトポロジー解析を行い、ネットワークにおけるノードの重要性の指標である次数中心性 (Degree Centrality)、媒

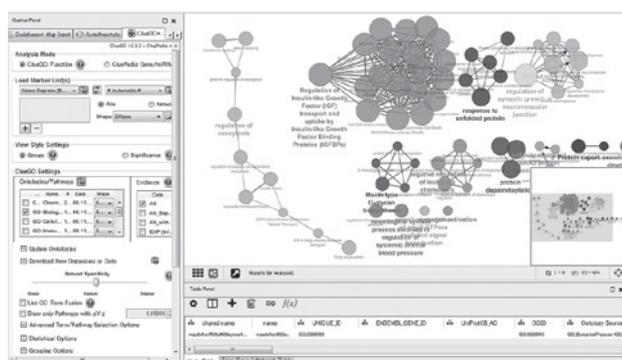


図4. ClueGOの解析結果

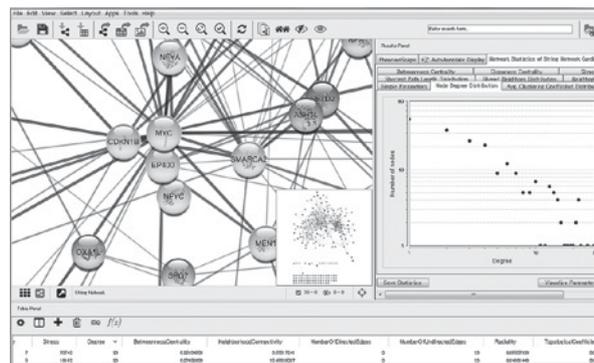


図5. stringAppでネットワークを構築後、NetworkAnalyzerで中心性を計算した結果。

介中心性 (Betweenness Centrality)などを求め、パスウェイ、ネットワークにおけるハブ遺伝子 (タンパク質)を識別する。ハブ遺伝子はさまざまな生命現象のキー遺伝子となることが推測される。ネットワークのトポロジー解析は、NetworkAnalyst<sup>10)</sup>、CytoscapeのアプリNetworkAnalyzer<sup>7)</sup>で実行可能である。

**2-2-1. NetworkAnalyzer** 【何ができるか?】ネットワークのトポロジー解析によりネットワークの中心性を算出。ハブノード (遺伝子, タンパク質)の発見。

【入力データ】PPIネットワークや遺伝子制御ネットワーク (GRN), 各種パスウェイデータ。以下の解析例では、前述2-1-1. stringApp<sup>3)</sup>で作成したPPIネットワークを使用。

【解析方法】①コントロールパネルのNetworkタブで対象のネットワークを選択、表示する。②メインメニューのTools > NetworkAnalyzer > Network Analysis > Analyze Network...を選択。③画面下のテーブルパネルでNode Tableタブを選択。④Degree (次数:他のノードとの接続数), BetweennessCentrality (媒介中心性:ノード間の最短経路を基づく中心性の尺度)などのカラムを確認。これらの数値が大きいノードをハブノードとして評価する。

サンプルデータ1<sup>17)</sup>を使った解析では、UTY (uniprot:O14607), MYC (uniprot:P01106)などで次数や媒介中心性が大きくなり、ハブタンパク質の候補になることが明らかになった (図5)。なお、NetworkAnalyzer<sup>7)</sup>は、Cytoscapeの基本ツールとして最初から組み込まれているおり、他のアプリのようにApp Managerからインストールする必要はない。

**3-1. 部分パスウェイの抽出** パスウェイ、ネットワークからトポロジーや遺伝子発現パターンの情報を基にして特徴的な部分構造を発見する。前者は、NetworkAnalyst<sup>10)</sup>、CytoscapeのアプリMCODE<sup>21)</sup>、NetworkAnalyzer<sup>7)</sup>、後者は、jActiveModules<sup>22)</sup>などのツールが対応する。抽出された部分構造は複合体形成や生物学的機能との関係が示唆されており<sup>21)</sup>、BiNGO<sup>16)</sup>やClueGO<sup>18)</sup>などによるEnrichment解析 (機能予測)が行われる。部分パスウェイの抽出ではないが、CytoscapeのアプリMCDS<sup>6)</sup>は、パスウェイ、ネットワークから、疾患におけるドライバー遺伝子、GRNにおけるマスター遺伝子を見つける解析ツールである。

**3-1-1. MCODE** 【何ができるか?】ネットワークの中から緊密に結合する部分構造 (クラスター, 部分ネットワーク, サブネットワーク)の発見。

【入力データ】PPIネットワークやGRN, 各種パスウェイデータ。以下の解析例は、サンプルデータ2<sup>20)</sup>の“Table 4”を使って、stringApp<sup>3)</sup>によって作成したネットワークデータを使用。

【解析方法】①コントロールパネルで対象のネットワークを選択、表示する。②メインメニューのApps >

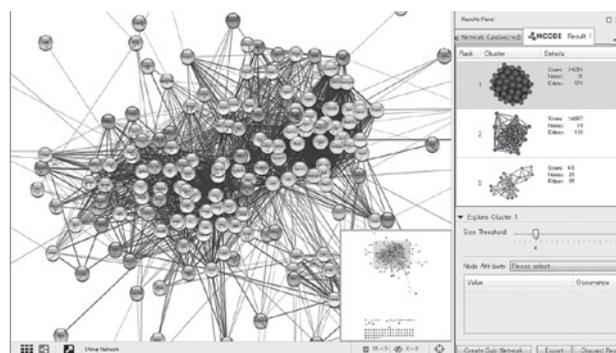


図6. MCODEの解析結果

MCODE > Open MCODEを選択。③コントロールパネルでMCODEタブを選択。Find Clustersでin whole networkを選択し、解析の範囲をネットワーク全体に指定。④Advanced Optionは初期設定のまま。⑤Analyze Current Networkを押す。⑥画面右に表示されるResults PanelでMCODEタブを選択。⑦クラスターがリストアップされているので、マウスで選択。メインメニューのネットワーク上でクラスターを確認 (図6)。⑧クラスターに対して、BiNGO<sup>16)</sup>やClueGO<sup>18)</sup>などを用い機能予測を行う。

サンプルデータ2<sup>20)</sup>を使った解析では、複合体形成が示唆されるUbc, Rps27aなど35個の遺伝子から構成されるクラスターの他全部で12種類のクラスターが発見された。

**3-1-2. MCDS** 【何ができるか?】ネットワーク分析によるPPIネットワークやGRNからドライバー遺伝子やマスター遺伝子の発見。

【入力データ】PPIネットワークやGRN。以下の解析例では、サンプルデータ3<sup>23)</sup> (シロイヌナズナ種子の休眠期および発芽時の遺伝子共発現ネットワーク)を使用。

【解析方法】①メインメニューのFile > Openでサンプルデータ3<sup>23)</sup>を開く。②メインメニューで、Apps > MCDS > Startを選択。③コントロールパネルでMCDSタブを選択。④サンプルデータ3<sup>23)</sup>のように無向ネットワーク (例, PPIネットワーク) ならば、Optimization criterionでlargest connected component (undirected)を選択。もし対象ネットワークが有向ネットワーク (例, GRN) ならば、largest connected component (directed)を選択。⑤Run MCDSを押す。⑥ドライバー遺伝子やマスター遺伝子の候補となるdominatorやconnector (ノード)がコントロールパネルのMCDSタブにMCDS resultとして表示される。

サンプルデータ3<sup>23)</sup>を用いた解析では、471個の遺伝子ネットワークからAt1g09780 (iPGAM1)など93個の候補遺伝子が見つかった (図7)。

ここでこれまでに紹介した解析とその対応ツール、

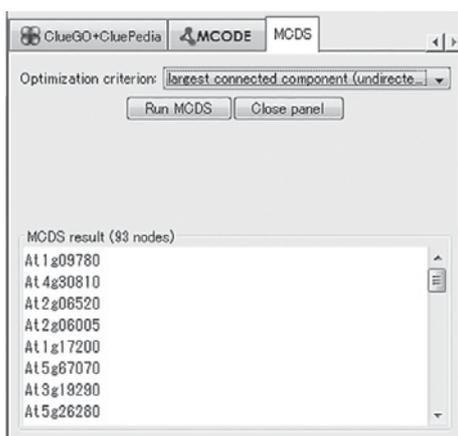


図7. MCODEの設定と解析結果

表1. 各種解析と代表的な対応ツール, アプリ

解析の種類	対応するツール, Cytoscapeアプリ*
DEGsの抽出	NetworkAnalyst <sup>(10)</sup> , R <sup>(11,12)</sup>
機能予測	DAVID <sup>(13)</sup> , GSEA <sup>(14)</sup> , Enrichr <sup>(15)</sup> BiNGO <sup>(16)</sup>
機能予測結果の可視化	ClueGO <sup>(18)</sup> , EnrichmentMap <sup>(19)</sup>
ネットワークの作成	NetworkAnalyst <sup>(10)</sup> , stringApp <sup>(3)</sup> GeneMANIA <sup>(4)</sup> , WikiPathways <sup>(5)</sup>
ハブ遺伝子の識別	NetworkAnalyst <sup>(10)</sup> NetworkAnalyzer <sup>(7)</sup>
部分パスウェイの抽出	NetworkAnalyst <sup>(10)</sup> , MCODE <sup>(21)</sup> NetworkAnalyzer <sup>(7)</sup> jActiveModules <sup>(22)</sup>
ドライバー遺伝子の発見	MCDS <sup>(6)</sup>

Cytoscapeアプリを表1にまとめる.

### 最後に

Cytoscapeおよびそのアプリを活用した研究成果を紹介するSNSであるCytoscape Publication<sup>(24)</sup>によると, ここ数年増えてきたデータ駆動型アプローチの研究や公共データベースを再解析した研究, 複数の研究成果を統合して解析する(メタ解析)の研究においてもCytoscapeが多数活用されていることが分かる. 実際, 本稿の解析例で用いたサンプルデータ<sup>(17)</sup>, <sup>(20)</sup>は, データの再解析やメタ解析によって得られたものである. また, 他のツール(例, NetworkAnalyst<sup>(10)</sup>, GSEA<sup>(14)</sup>)で解析した結果の可視化や再解析にCytoscapeが活用され, データの理解を深め, 解釈の妥当性や信頼性を保証することに貢献する例も見られる. Cytoscapeがオープンプラットフォームであること, 大規模データに対応していること, アプリによって最先端の解析アルゴリズム

が実装されることを考えると, Cytoscapeの活用の機会は今後も増え続けることが予想される.

### 謝 辞

本稿の作成にあたり, Cytoscape開発者の大野圭一朗氏(UCSD)から有益な情報をいただきました. 感謝申し上げます.

### 文 献

- Shannon, P. *et al.*: *Genome Res.*, **13**, 2498 (2003).
- Cytoscape: <http://www.cytoscape.org/> (2017/01/25).
- Szklarczyk, D. *et al.*: *Nucleic Acids Res.*, **45**, D362 (2017).
- Warde-Farley, D. *et al.*: *Nucleic Acids Res.*, **38**, W214 (2010).
- Kutmon, M. *et al.*: *F1000Res.*, **3**, 152 (2014).
- Nazarieh, M. *et al.*: *BMC Syst. Biol.*, **10**, 88 (2016).
- Doncheva, N. T. *et al.*: *Nat. Protoc.*, **7**, 670 (2012).
- 統合TV「Cytoscape の使い方～遺伝子発現を例にしたデータの可視化～」: <http://doi.org/10.7875/togotv.2015.064> (2017/01/25).
- Cytoscape User Manual: [http://manual.cytoscape.org/en/stable/Launching\\_Cytoscape.html?highlight=vmoption#overall-memory-size-for-cytoscape](http://manual.cytoscape.org/en/stable/Launching_Cytoscape.html?highlight=vmoption#overall-memory-size-for-cytoscape) (2017/01/25).
- NetworkAnalyst: <http://www.networkanalyst.ca> (2017/01/25).
- (Rで)塩基配列解析: [http://www.iu.a.u-tokyo.ac.jp/~kadota/r\\_seq.html](http://www.iu.a.u-tokyo.ac.jp/~kadota/r_seq.html) (2017/01/25).
- (Rで)マイクロアレイデータ解析: <http://www.iu.a.u-tokyo.ac.jp/~kadota/r.html> (2017/01/25).
- DAVID: <https://david.ncifcrf.gov> (2017/01/25).
- GSEA: <http://software.broadinstitute.org/gsea/> (2017/01/25).
- Enrichr: <http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/> (2017/01/25).
- Maere, S. *et al.*: *Bioinformatics*, **21**, 3448 (2005).
- サンプルデータ1: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125005/bin/srep37099-s2.xls> (2017/01/25).
- Bindea, G. *et al.*: *Bioinformatics*, **25**, 1091 (2009).
- Merico, D. *et al.*: *PLoS One*, **5**, e13984 (2010).
- サンプルデータ2: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112738/bin/12864\\_2016\\_3228\\_MOESM7\\_ESM.xlsx](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112738/bin/12864_2016_3228_MOESM7_ESM.xlsx) (2017/01/25).
- Bader, G. D. *et al.*: *BMC Bioinformatics*, **4**, 2 (2003).
- Ideker, T. *et al.*: *Bioinformatics*, **18**, S233 (2002).
- サンプルデータ3: [http://netvis.ico2s.org/dev/seednet/seednet\\_all\\_samples.cys](http://netvis.ico2s.org/dev/seednet/seednet_all_samples.cys) (2017/01/25).
- Cytoscape Publications: <http://cytoscape-publications.tumblr.com> (2017/01/25).