

# 同期性揺らぎ遺伝子の二つの新規抽出法

奥 牧人<sup>1,a)</sup>

**概要:** 本稿では、トランスクリプトームデータから強い同期性揺らぎを示す遺伝子 (Synchronously Fluctuated Genes, SFGs) を抽出するための二つの新たな手法を提案する。一般に、生体シグナルの変動性や同期性は、システムの安定性と何らかの関係があると考えられることが多い。しかし、トランスクリプトームデータから同期性揺らぎ遺伝子を高い再現性をもって抽出するための標準的な方法はまだ確立されていない。そこで本稿では、新たな同期性揺らぎ遺伝子抽出法として、揺らぎの大きな遺伝子の選択と同期性遺伝子クラスターの抽出の二段階に分ける方法と、主成分分析に基づく方法の二つを提案する。これらの提案手法は、人工データに対する高い抽出性能及び実データに対するある程度の再現性を有することが確認された。本手法は、生命の安定性や恒常性に関わる遺伝子候補の抽出に役立つと期待される。

**キーワード:** トランスクリプトーム, 同期性揺らぎ遺伝子, クラスタリング, 主成分分析

## Two novel methods for extracting synchronously fluctuated genes

MAKITO OKU<sup>1,a)</sup>

**Abstract:** In this paper, I propose two novel methods for extracting synchronously fluctuated genes (SFGs) from a transcriptome data. Variability and synchrony in biological signals are generally considered to be associated with the system's stability in some sense. However, a standard method for extracting SFGs from a transcriptome data with high reproducibility has not been established. Here I propose two novel methods for extracting SFGs. The first method has two steps: selection of remarkably fluctuated genes and extraction of synchronized gene clusters. The other method is based on a principal component analysis. It has been confirmed that the two methods have high extraction performance for artificial data and a moderate level of reproducibility for real data. The proposed methods will help to extract candidate genes related to the stability and homeostasis in living organisms.

**Keywords:** transcriptome, synchronously fluctuated gene, clustering, principal component analysis

### 1. はじめに

トランスクリプトームデータとは、試料中に含まれる mRNA 量を網羅的に計測したものであり、その解析手法開発は生命情報科学における重要な研究テーマの一つである。トランスクリプトーム解析の主な内容としては、データの前処理、次元削減 (主成分分析など)、発現変動遺伝子の抽出、クラスタリング、エンリッチメント解析などが

含まれる [1-3]。いずれの要素も工夫や改善の余地があり、最近の例では、クラスタリングに基づく次元削減のための新手法が提案されたりしている [4]。

上述したトランスクリプトーム解析の主要要素のうち、本研究では、発現変動遺伝子 (Differentially Expressed Genes, DEGs) の抽出と関連した、同期性揺らぎ遺伝子 (Synchronously Fluctuated Genes, SFGs) の抽出について扱う。発現変動遺伝子とは、異なる条件間の比較において発現量の平均値が顕著に増加または減少した遺伝子のことである (図 1)。これに対し、同期性揺らぎ遺伝子とは、異なる条件間の比較において発現量の分布幅が顕著に増加したもののうち、互いの発現パターンが強く同期・相関し

<sup>1</sup> 富山大学 和漢医薬学総合研究所  
Institute of Natural Medicine, University of Toyama,  
Toyama 930-0194, Japan

<sup>a)</sup> oku@inm.u-toyama.ac.jp

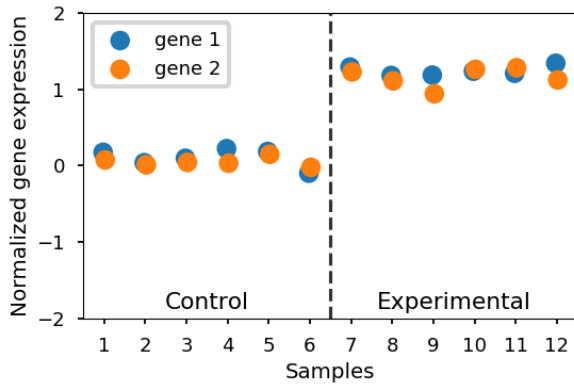


図 1 発現変動遺伝子の発現パターンの例

Fig. 1 An example of an expression pattern of DEGs

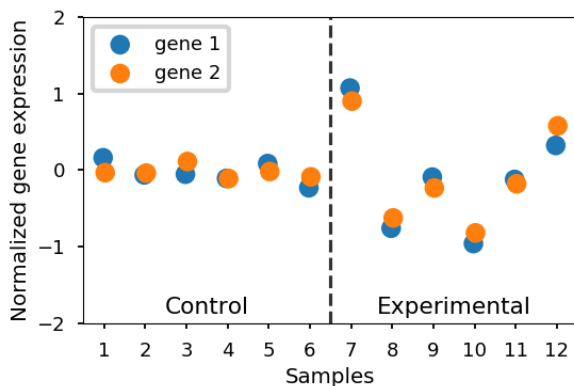


図 2 同期性揺らぎ遺伝子の発現パターンの例

Fig. 2 An example of an expression pattern of SFGs

た遺伝子集合のことである (図 2)。同期性揺らぎ遺伝子は生体システムの安定性・恒常性と何らかの関係がある可能性がある。すなわち、生体が本来有する恒常性維持機能が低下することにより、一部の遺伝子集団の発現量が一定値を保てなくなり、それらが相互作用により同期して大きく上下する、という状況を想定している。従って、発現変動遺伝子と同期性揺らぎ遺伝子は生命現象を理解する上でいづれも重要な概念と考えられる。なお、同期性の発現変動遺伝子や単なる揺らぎ増大遺伝子について考えることも可能だが、それらに着目することの研究上の有用性がどの程度あるかはまだ良く分かっていない。

生体システムの安定性低下に伴って揺らぎが増大し同期性・相関性が強まることは、定常で非有界な線形力学系モデルにおいて単独の固定点または均衡点が不安定化する極限を考えた理論解析から予測されたものである [5-7]。しかし、現実の生体システムは非定常、有界、非線形、多安定であり、極限より手前で状態遷移が起こり得るため、理論モデルと現実の生体システムの間には大きな隔たりがあることに十分注意する必要がある。

同期性揺らぎ遺伝子という呼称は本稿で初めて用いたも

のであり、先行研究では動的ネットワークバイオマーカーと呼ばれていた [6,8-18]。しかし、その意味は前述した通りであり、「動的」という単語では揺らぎに着目したものであることが伝わりづらく、遺伝子間の相互作用に着目しているものの具体的なネットワーク構造は必ずしも考慮されておらず、バイオマーカーとしての有用性も期待されているものの、発現変動遺伝子との対比を明確にした方が良いでしょうと判断し、本稿で新たな呼称を提案した次第である。

先行研究では同期性揺らぎ遺伝子を抽出するために数多くの手法が用いられてきた [6,8-18]。標準的なやり方は確立しておらず、ほぼ論文毎に方法が異なるという状況であった。また、既存手法の多くは外れ値に弱く、複数サンプルのうち 1 つのみで極端に大きな、または極端に小さな発現量の値を取る遺伝子が選ばれやすい傾向があった。そのような遺伝子は、条件の揃ったサンプルのうち 1 つだけで発現変動を起こしているという意味において何らかの生物学的重要性を持つ可能性があるものの、そのデータが生体の安定性低下に伴う揺らぎの増加を反映したものであると解釈するのは難しい。この問題を筆者は「一点問題」と呼んでいる。

そこで本稿では、新たな同期性揺らぎ遺伝子抽出法として、揺らぎの大きな遺伝子の選択と同期性遺伝子クラスターの抽出の二段階に分ける方法 (二段階法) と、主成分分析 (principal component analysis, PCA) に基づく方法の二つを提案する。これらの手法は、様々な既存手法と比べて簡便かつ外れ値の影響を受けにくいという利点がある。

ここで、主成分分析が同期性揺らぎ遺伝子の抽出に利用できる理由について簡単に説明する。生体システムの安定性が低下すると、一定の条件下において状態変数の定常分布が全体的に広がるが、中でも最も外乱に弱い方向に大きく拡大することが理論モデルから予測されている [7]。従って、状態変数の経験分布の最も伸びた方向を主成分分析で求めることにより、生体システムの安定性低下と関連した同期性揺らぎ遺伝子を抽出出来ると考えられるのである。

本稿の以降の構成について述べる。続く 2 節では一つ目の提案手法である二段階法について、3 節ではもう一つの提案手法である主成分分析に基づく方法についてそれぞれ説明する。4 節ではこれらの手法の性能評価法について説明し、5 節でその結果を示す。最後に 6 節でまとめと考察を行う。

## 2. 提案手法 1: 二段階法

一つ目の提案手法は揺らぎの大きな遺伝子の選択と同期性遺伝子クラスターの抽出の二段階に分かれている。最初のステップでは、各遺伝子について実験群データと対照群データそれぞれで中央絶対偏差を計算し、前者の値が後者の値の 2 倍より大きい遺伝子を選択する。中央絶対偏差は分布の広がりを表す統計量の一つであり、標準偏差と比べ

て外れ値の影響を受けにくいという性質がある。閾値の2は状況に応じて変更しても問題ない。

第二ステップでは、第一ステップで抽出された遺伝子に対して階層的クラスタリングをかける。階層的クラスタリングには類似度/非類似度、連結法、分割基準の3つの設定項目がある [3]。本提案手法では、類似度はスピアマンの相関係数、連結法は平均連結法、分割基準は類似度に対する閾値 0.75 を用いる。スピアマンの相関係数にはピアソンの相関係数と比べて外れ値の影響を受けにくいという性質がある。平均連結法はトランスクリプトーム解析において大抵の場合有効である。分割基準の閾値は状況に応じて変更しても問題ない。クラスタリングを終えたら、最大クラスタ及びその半分より大きな二番目以降のクラスタに属する遺伝子を同期性揺らぎ遺伝子として抽出する。二番目以降のクラスタも含める理由は手法の再現性を高めるためである。その選択閾値である最大クラスタとのサイズ比 0.5 は状況に応じて変更しても問題ない。

### 3. 提案手法 2: 主成分分析に基づく方法

もう一つの提案手法では主成分分析を用いる。まず、実験群データの各遺伝子について四分位範囲を求め、第1四分位数または第3四分位数から四分位範囲の1.5倍より外側にある点を外れ値とする。この外れ値判定基準は箱ひげ図で一般的に用いられているものであるが、パラメータの1.5は状況に応じ変更しても問題ない。各遺伝子データに関して外れ値を除いた平均値を差し引き、外れ値の箇所は0とする。次に、その中心化されたデータに主成分分析を適用し、各遺伝子の第一主成分重みの絶対値に第一主成分方向の標準偏差を掛けたものを、各遺伝子の寄与度とする。

対照群データに対しても同様に各遺伝子の寄与度を求め、実験群の寄与度の値から対照群の寄与度の値を引く。その差分値の分布を考え、分布の平均値に分布の標準偏差の3倍を足した値より大きい差分値を持つ遺伝子を同期性揺らぎ遺伝子として抽出する。この判定基準を用いる理由は、差分値の分布が正規分布に近い形状をしているためである。パラメータの3は状況に応じて変更しても問題ない。

### 4. 性能評価法

同期性揺らぎ遺伝子抽出法の性能を評価するため、本研究では人工データと実データを用いた。最初に人工データの生成法について説明する。まず、各要素が標準正規分布に独立に従う10000行  $N$  列のデータ行列を2つ用意する。サンプル数  $N$  は可変とする。次に、各要素が平均が0で分散が24の正規分布に独立に従う長さ  $N$  の横ベクトルを用意する。それを片方のデータ行列の500行分に繰り返し加算する。このデータ行列を実験群データ、他方を対照群データとする。値を加算された500行は標準偏差の期待値が5、互いの相関係数の期待値が0.96となっている。実験

群データの他の行や対照群データの全ての行は、標準偏差の期待値が1、互いの相関係数の期待値が0である。値を加算された500個を同期性揺らぎ遺伝子の正例、残り9500個を負例とする。性能評価にはF1スコアを用いた。

続いて実データについて説明する。実データは一般に正解が分からないが、本研究では結果の再現性について評価を行うために用いた。同期性揺らぎ遺伝子抽出法の再現性評価のためのベンチマーク問題はまだ存在していないため、GEO (Gene Expression Omnibus) データベースでサンプル数の多いデータを検索した。その際、ヒトのデータは個人差の影響を考慮し除外した。また、シングルセルデータや悪性腫瘍のデータなど多様性の高いデータも除外した。検索の結果、実験群と対照群がそれぞれ同一の条件下で15点以上揃っているマウスのマイクロアレイデータとしてGSE77578 [19]が見つかった。なお、10点ずつであれば比較的多くのデータが存在する。GSE77578データの概要を表1に示す。PLX3397とは薬の名前であり、溶媒のみというのは、その薬を含まない溶媒のみを比較のため飲ませたという意味である。このうち本研究では上2つのみを使用し、1つ目を対照群データ、2つ目を実験群データとした。

実データを用いた再現性評価手順について説明する。まず、対照群データと実験群データを用いて同期性揺らぎ遺伝子を抽出する。次に、実験群データから一次的に1サンプルを除き、対照群データの方はそのままとして再度遺伝子抽出を行い、最初の結果との重複度をJaccard指数で評価する。これを実験群データの全てのサンプルに関して繰り返し、最も重複度の小さかったものを実験群データから永続的に除外する。以降も同様に、実験群データから最も再現性を低下させるサンプルを1つずつ順に除外していく。以上の手順により、除外サンプル数に対する結果の再現性の低下度合を調べた。なお、サンプル除外効果の平均値でなく最悪値を用いた理由は、前述の一点問題の影響を調べるためである。

人工データ及び実データを用いた性能評価において、各手法から外れ値対策を除いたものも比較のため使用した。以降ではこれらを非ロバストな手法と呼ぶ。非ロバストな二段階法では、中央絶対偏差の代わりに標準偏差を、スピアマンの相関係数の代わりにピアソンの相関係数を用いた。非ロバストな主成分分析に基づく方法では、外れ値の判定処理を除外した。

表 1 GSE77578 データの概要  
Table 1 Overview of GSE77578 data

条件	サンプル数
癲癇マウス, 溶媒のみ投与	17
癲癇マウス, PLX3397 を 3 mg/kg 投与	18
癲癇マウス, PLX3397 を 30 mg/kg 投与	15
通常マウス, 溶媒のみ投与	6

## 5. 結果

図3に人工データを用いた抽出性能評価の結果を示す。いずれの手法もサンプル数が多いほどF1スコアが増加する傾向が見られた。サンプル数が3の場合は主成分分析に基づく方法の方がF1スコアが高く、4から8の間では二つの手法のF1スコアはほぼ同程度であり、9以上では二段階法の方が少しだけF1スコアが高かった。F1スコアが0.9以上となるために必要なサンプル数は、二段階法では $N \geq 7$ 、主成分分析に基づく方法では $N \geq 10$ であった。

非ロバストな手法の結果を図4に示す。非ロバストな二つの抽出法のF1スコアはサンプル数4以上ではほぼ同程度であり、それらのF1スコアはサンプル数に対して単調

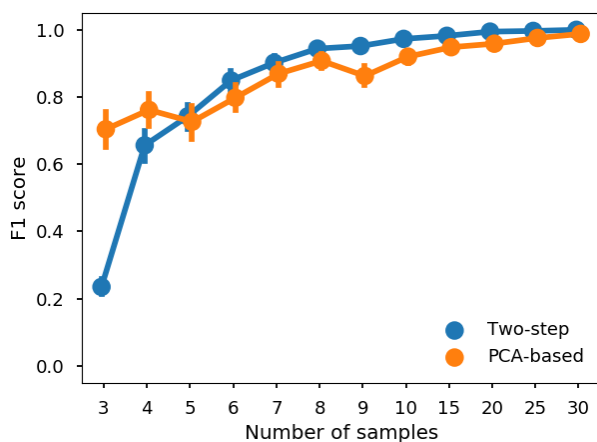


図3 人工データに対する提案手法のF1スコア (100回試行, エラーバーは95%信頼区間)

Fig. 3 F1 scores of the proposed methods for the artificial data (100 trials, error bars show 95% confidence intervals)

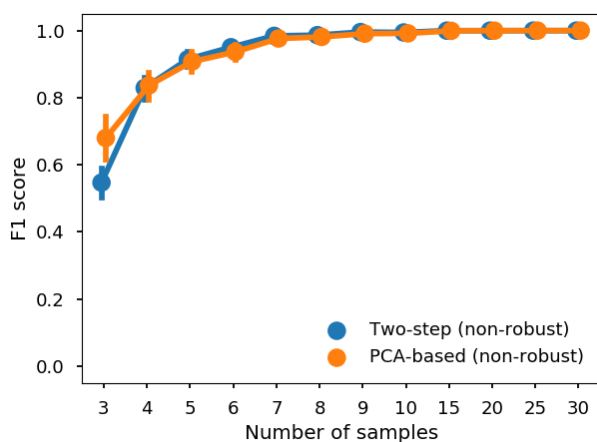


図4 人工データに対する非ロバストな手法のF1スコア (100回試行, エラーバーは95%信頼区間)

Fig. 4 F1 scores of the non-robust methods for the artificial data (100 trials, error bars show 95% confidence intervals)

な増加を示した。この結果は、図3で見られた、サンプル数に依存して優位な手法が変わることや、F1スコアがサンプル数に対して単調増加しなかったことの原因が、外れ値対策によるものである可能性を示唆している。なお、図3の結果より図4の結果の方が全体的に良い理由は、人工データが完全に正規分布に従っており外れ値を含んでいないためであることに注意する。

続いて、実データを用いた再現性評価の結果を図5に示す。二段階法は非ロバストな二段階法と比べて大幅な再現性向上を示した。一方、主成分分析に基づく方法は、除外サンプル数3以上において、非ロバストな主成分分析に基づく方法より高い再現性を示した。これらの結果は、二つの提案手法が非ロバストな手法と比べて、一部の少数のサンプルのみに影響されずに、全体的な同期性揺らぎ活動を捉えられていることを示唆している。また、二段階法と主成分分析に基づく方法を比べると、前者は除外サンプル数3以下で後者より再現性が高く、除外サンプル数4から5では両者の再現性はほぼ同程度であり、6以上では後者の方が良い再現性を示した。

図6と図7に、二段階法及び非ロバストな二段階法によって実データから抽出された同期性揺らぎ遺伝子のそれぞれのヒートマップを示す。カラスケールは各行をZスコア化した値を表す。非ロバストな二段階法では、実験群の二つのサンプルのみが極めて高い発現量を示す一方、他の実験群サンプルの変動性や相関性は対照群のそれらと同程度であった(図7)。これは前述した一点問題の典型例である。これに対し、二段階法ではより多くの実験群サンプルが平均値からある程度離れた値を取っており、また、同期性も対照群より実験群の方が全体的に高まっていることが図6から分かる。主成分分析に基づく方法も同様に一点問題が解決されていた。

実データを用いた性能評価試験において、二つの新規抽

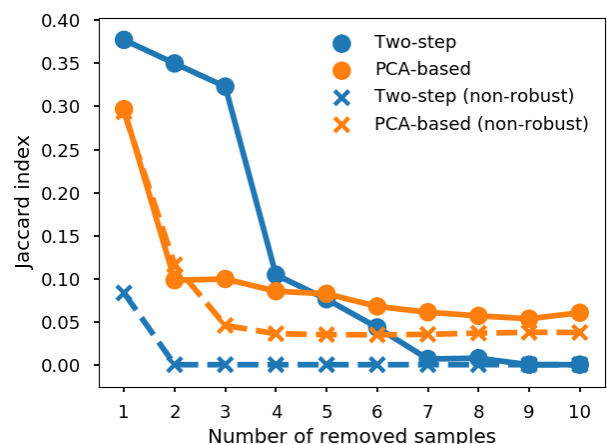


図5 実データに対する提案手法及び非ロバスト手法のJaccard指数  
 Fig. 5 Jaccard indices of the proposed and non-robust methods for the real data

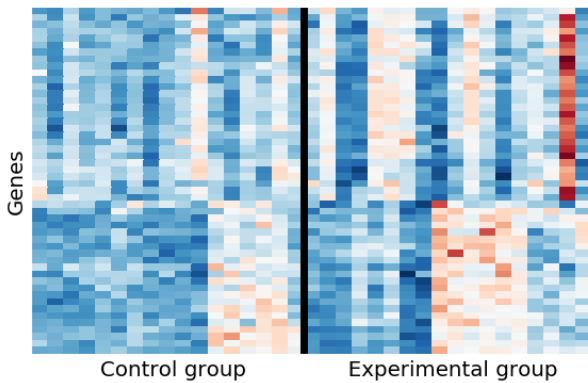


図 6 実データから二段階法により抽出された同期性揺らぎ遺伝子のヒートマップ

Fig. 6 Heatmap of SFGs extracted from the real data by the two-step method

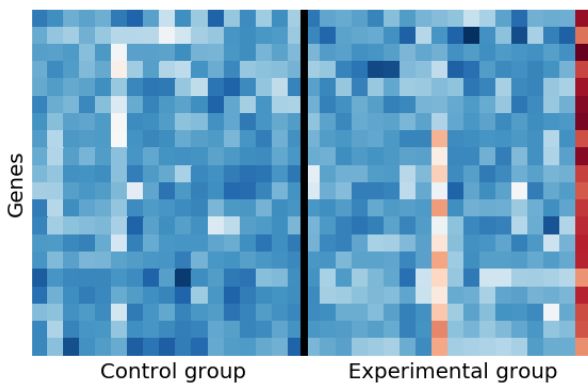


図 7 実データから非ロバストな二段階法により抽出された信頼度の低い同期性揺らぎ遺伝子のヒートマップ

Fig. 7 Heatmap of low confidence SFGs extracted from the real data by the non-robust two-step method

出法で得られた遺伝子集合はほとんど重複していなかった。その理由を調べるため、各手法によるスコア付けで上位 10%に含まれる遺伝子の平均発現量の分布を調べた (図 8)。ただし、二段階法は第二ステップでの各遺伝子のスコア付けが難しいため、第一ステップでの上位 10%とした。その結果、二段階法で上位に来る遺伝子の平均発現量の分布は全体分布と比較的近い形をしているのに対し、主成分分析に基づく方法では平均発現量の高い遺伝子が選ばれやすい傾向にあることが分かった。遺伝子には常時高発現しているタイプや必要に応じて活性化されるタイプなど複数の種類があるため、この結果は、二つの提案手法が生体における役割の異なる同期性揺らぎ遺伝子集団を抽出している可能性を示唆している。実際に、各提案手法で抽出された同期性揺らぎ遺伝子のエンリッチメント解析の結果は大きく異なっていた。

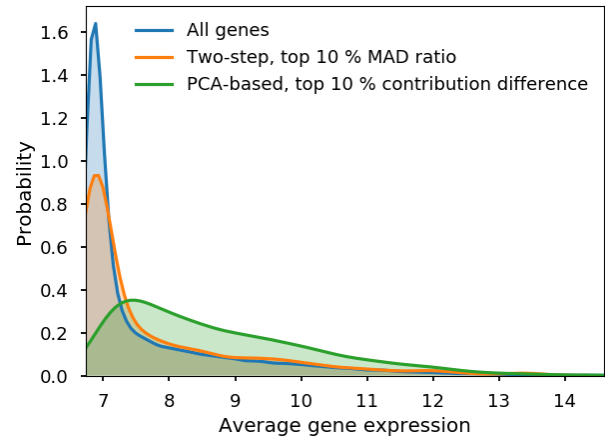


図 8 各提案手法によるスコア付けで上位 10%に含まれる遺伝子の平均発現量の分布 (MAD: 中央絶対偏差)

Fig. 8 Distributions of the average expressions of the top 10% genes scored by the proposed methods (MAD: median absolute deviation)

## 6. まとめと考察

本稿では、同期性揺らぎ遺伝子を抽出するための新規手法として、二段階法と主成分分析に基づく方法の二つを提案した。いずれの手法も、正解が既知の人工データに対して高い抽出性能を有することを確認した (図 3)。また、実データに対しても、提案手法から外れ値対策の部分を除いた非ロバスト手法と比べて相対的に高い再現性を示すことを確認した (図 5)。さらに、既存手法の大きな問題点であった一点問題をいずれの提案手法も解決できることを確認した (図 6)。

実用上必要なサンプル数について考察する。多くの先行研究では実験群と対照群それぞれで  $N = 5$  程度のデータを対象としていた。一方、図 3 の結果から、 $N = 5$  はまだ F1 スコアが飽和しておらず、より多くのサンプルを使用するのが望ましいことが分かる。また、重要な注意として、本稿で用いた人工データは正例遺伝子の標準偏差の期待値が対照群の 5 倍に設定されており、それより弱い効果を検出するためにはさらに多くのサンプルが必要となることも挙げられる。

二つの提案手法のどちらを使うべきかについて考察する。図 3 及び図 5 より、サンプル数が少ない場合は主成分分析に基づく方法、サンプル数が多い場合は二段階法が向いているように見える。しかし、実データ毎に揺らぎや相関の度合いは大きく異なるため、どちらの手法を使うべきかは状況に応じて慎重に判断するのが良いと考えられる。また、図 8 に示したように、二つの手法は異なるタイプの遺伝子集団を選択する傾向があることにも注意する必要がある。今後、これらの手法をベースに、同期性揺らぎ遺伝

子を抽出するための標準的な方法が確立されることを期待する。

提案手法の再現性について考察する。図5より、提案手法はいずれも非ロバスト手法より相対的に高い再現性を有するものの、Jaccard 指数の値は決して高くないことが分かる。具体的に、1 サンプル除外時の Jaccard 指数の最悪値が二段階法で 0.38、主成分分析に基づく方法で 0.30 であった。一方、発現変動遺伝子を閾値 0.5 で抽出した場合の 1 サンプル除外時の Jaccard 指数の最悪値は 0.77 であった。つまり、発現変動遺伝子の抽出と比べて同期性揺らぎ遺伝子の抽出の再現性はまだまだかなり低いと言える。従って、より再現性を高めるための手法の改良は今後の課題の一つである。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 15H05707 の助成を受けたものです。

#### 参考文献

- [1] 加藤菊也, 石井 信: 遺伝子発現プロファイルのデータ解析, 蛋白質核酸酵素, Vol. 48, No. 16, pp. 2300–2309 (2003).
- [2] 中岡慎治: 遺伝子発現解析入門, (統計数理研究所研究集会「数理科学的手法を駆使した骨粗鬆症の早期診断と予後予測への挑戦」資料) (2016).
- [3] 奥 牧人: 遺伝子発現量データ解析の基礎, 和漢研年報, Vol. 44, pp. 2–11 (2018).
- [4] Oku, M.: Branching embedding: A heuristic dimensionality reduction algorithm based on hierarchical clustering, arXiv:1805.02161 (2018).
- [5] Biggs, R., Carpenter, S. R. and Brock, W. A.: Turning back from the brink: Detecting an impending regime shift in time to avert it, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 106, No. 3, pp. 826–831 (online), DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0811729106> (2009).
- [6] Chen, L., Liu, R., Liu, Z.-P., Li, M. and Aihara, K.: Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers, *Sci. Rep.*, Vol. 2, p. 342 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/srep00342> (2012).
- [7] Oku, M. and Aihara, K.: On the covariance matrix of the stationary distribution of a noisy dynamical system, *NOLTA*, Vol. 9, No. 2, pp. 166–184 (online), DOI: <https://doi.org/10.1587/nolta.9.166> (2018).
- [8] Liu, X., Liu, R., Zhao, X.-M. and Chen, L.: Detecting early-warning signals of type 1 diabetes and its leading biomolecular networks by dynamical network biomarkers, *BMC Med. Genomics*, Vol. 6 Suppl. 2, p. S8 (2013).
- [9] Li, M., Zeng, T., Liu, R. and Chen, L.: Detecting tissue-specific early warning signals for complex diseases based on dynamical network biomarkers: Study of type 2 diabetes by cross-tissue analysis., *Brief Bioinform.*, Vol. 15, No. 2, pp. 229–243 (online), DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbt027> (2014).
- [10] Liu, R., Yu, X., Liu, X., Xu, D., Aihara, K. and Chen, L.: Identifying critical transitions of complex diseases based on a single sample, *Bioinfo.*, Vol. 30, No. 11, pp. 1579–1586 (online), DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu084> (2014).
- [11] Chen, P., Liu, R., Chen, L. and Aihara, K.: Identifying critical differentiation state of MCF-7 cells for breast cancer by dynamical network biomarkers, *Front. Genet.*, Vol. 6, p. 252 (online), DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00252> (2015).
- [12] Li, Y., Jin, S., Lei, L., Pan, Z. and Zou, X.: Deciphering deterioration mechanisms of complex diseases based on the construction of dynamic networks and systems analysis, *Sci. Rep.*, Vol. 5, p. 9283 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/srep09283> (2015).
- [13] Liu, R., Chen, P., Aihara, K. and Chen, L.: Identifying early-warning signals of critical transitions with strong noise by dynamical network markers, *Sci. Rep.*, Vol. 5, p. 17501 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17501> (2015).
- [14] Vafaei, F.: Using multi-objective optimization to identify dynamical network biomarkers as early-warning signals of complex diseases, *Sci. Rep.*, Vol. 6, p. 22023 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/srep22023> (2016).
- [15] Liu, X., Chang, X., Liu, R., Yu, X., Chen, L. and Aihara, K.: Quantifying critical states of complex diseases using single-sample dynamic network biomarkers, *PLoS Comput. Biol.*, Vol. 13, No. 7, p. e1005633 (online), DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005633> (2017).
- [16] Lu, L., Jiang, Z., Dai, Y. and Chen, L.: Low-grade dysplastic nodules revealed as the tipping point during multistep hepatocarcinogenesis by dynamic network biomarkers, *Genes*, Vol. 8, No. 10, p. 268 (online), DOI: <https://doi.org/10.3390/genes8100268> (2017).
- [17] Yang, B., Li, M., Tang, W., Liu, W., Zhang, S., Chen, L. and Xia, J.: Dynamic network biomarker indicates pulmonary metastasis at the tipping point of hepatocellular carcinoma, *Nat. Comm.*, Vol. 9, No. 1, p. 678 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03024-2> (2018).
- [18] Li, Q.-R., Wang, Z.-M., Wewer Albrechtsen, N. J., Wang, D.-D., Su, Z.-D., Gao, X.-F., Wu, Q.-Q., Zhang, H.-P., Zhu, L., Li, R.-X., Jacobsen, S., Jørgensen, N. B., Dirksen, C., Bojsen-Møller, K. N., Petersen, J. S., Madsbad, S., Clausen, T. R., Diderichsen, B., Chen, L.-N., Holst, J. J., Zeng, R. and Wu, J.-R.: Systems signatures reveal unique remission-path of type 2 diabetes following Roux-en-Y gastric bypass surgery, *EBioMedicine*, Vol. 28, pp. 234–240 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.018> (2018).
- [19] Srivastava, P. K., van Eyll, J., Godard, P., Mazzuferi, M., Delahaye-Duriez, A., Steenwinckel, J. V., Gressens, P., Danis, B., Vandenplas, C., Foerch, P., Leclercq, K., Mairet-Coello, G., Cardenas, A., Vanclef, F., Laaniste, L., Niespodziany, I., Keane, J., Gasser, J., Gillet, G., Shkura, K., Chong, S.-A., Behmoaras, J., Kadiu, I., Petretto, E., Kaminski, R. M. and Johnson, M. R.: A systems-level framework for drug discovery identifies Csf1R as an anti-epileptic drug target., *Nat. Comm.*, Vol. 9, No. 1, p. 3561 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06008-4> (2018).