

IPA 動作環境

以下の動作環境に沿った OS、プログラムを使用されているかご確認ください。

Windows

OS :	Windows 10 Windows 8 Windows 7
Web ブラウザ :	Internet Explorer 6 以降 Firefox 5 以降 Chrome 10 以降
Java (JRE) :	JRE 1.8.0_xx JRE 1.7.0_xx

Mac

OS :	macOS 10.14 Mojave macOS 10.13 High Sierra macOS 10.12 Sierra
Web ブラウザ :	Firefox 33 以降 Safari 7 以降 Chrome 10 以降
Java (JRE) :	JRE 1.8.0_xx JRE 1.7.0_xx

IPA 使用の際の注意点

1. Windows ユーザーアカウントが半角英数以外の場合は IPA を使用できませんので、新たに半角英数のユーザーアカウントを作成して IPA をご使用ください。なお、一度半角英数以外で作成した Windows のユーザーアカウントを半角英数に変更しても使用できませんので、新たに半角英数のユーザーアカウントを作成してください。
2. Java のバージョンが対応していない場合は、対応するバージョンの Java を再インストールする必要があります。Java のバージョンの確認方法は巻末の Java のバージョンのチェック方法をご覧ください。

IPA 起動方法

IPA Client からの起動

IPA をデスクトップ、スタートメニュー、ドックから起動できる IPA Client が使用可能です。以下の URL よりインストーラをダウンロードできますので、インストールすることで **IPA** のアイコンがデスクトップなどに作成され、IPA が起動可能となります。

<https://analysis.ingenuity.com/pa/installer/select>

Proxy などの設定によっては IPA Client から起動できない場合があります。その際は下記 Web ブラウザから起動してください。

Windows 64bitOS をご利用の方は最新の IPA Client をインストールし起動することで、初回起動時に IPA で利用可能な System Memory Allocated to IPA が自動設定されます。System Memory Allocated to IPA に関する詳細は P.161 をご覧ください。

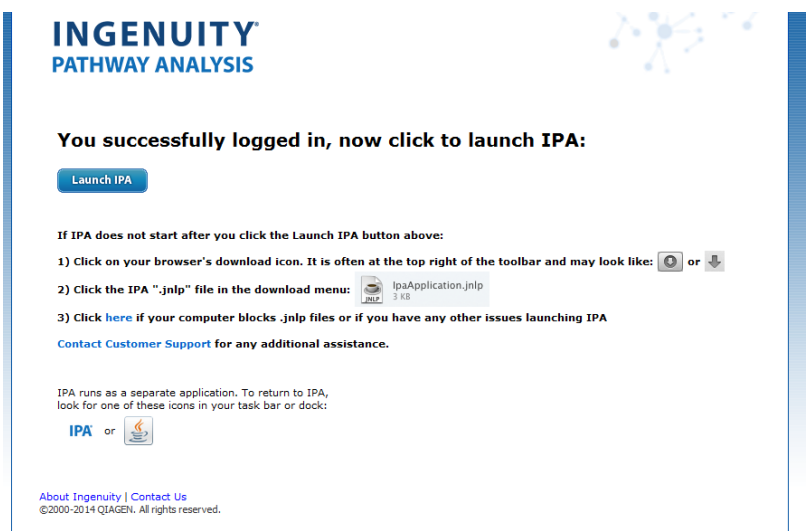
Web ブラウザからの起動

<https://analysis.ingenuity.com/pa> に最初にアクセスすると自動的に動作環境チェックプログラムが作動します。チェックプログラム終了後 IPA が起動します。

※使用の際にはポップアップブロッカーはキャンセルしてください。

IPA 起動時には login 画面が表示されますので、アカウントメールアドレスとパスワードを入力してください。

ログインに成功すると以下の画面が表示されますので、[Launch IPA](#) をクリックし IPA を起動してください。



最新の Firefox、Chrome を使用している際には Java が動作しないため、以下のメッセージが表示されます。Java がインストールされている際には [Launch IPA](#) をクリックして IPA を起動してください。Java がインストールされていない際にはインストールを行ってください。

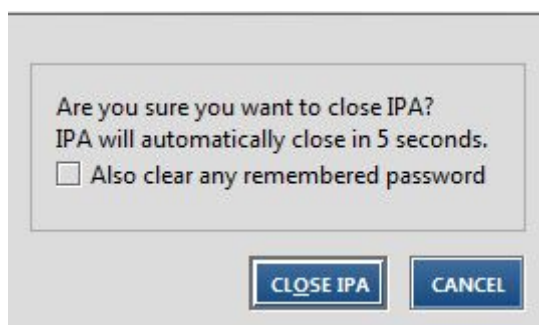


注意 : System Memory Allocated to IPA を大きすぎる値にした場合には、Web ブラウザから IPA が起動できなくなります。IPA Client から起動することで IPA が起動可能になります。

IPA 終了 (ログアウト) 方法

ログイン画面で Remember my password チェックボックスをオンにすると、次回 IPA を起動したときに、アカウントメールアドレスとパスワードの入力を求められません (2 週間以内に IPA を再起動する場合に限りです)。

IPA 起動時に、アカウントメールアドレスとパスワードの入力を必要とするためには、ウィンドウ右上にある Close IPA リンクをクリックし、Also clear any remembered password チェックボックスをオンにして、IPA からログアウトします。



Ingenuity Knowledge Base について

Ingenuity Knowledge Base はタンパク質、遺伝子、複合体、細胞、組織、Drug、疾患などに関する数百万にも及ぶ生物学的機能、相互作用に関する情報が収集されたデータベースです。

Ingenuity Knowledge Base の全情報は専門家によってレビューされ信頼性が確保されたものとなっています。

Ingenuity® Expert Findings

トップジャーナルに掲載された論文のフルテキストから実験事実に基づく情報を人手により抽出し、実験条件などの付加情報も付加した信頼性の高い情報です。

Ingenuity® ExpertAssist Findings

幅広い論文のアブストラクトからコンピュータによる自動処理で抽出された情報について、人手によってレビューをすることで信頼性を確保したものです。

Ingenuity® Expert Knowledge

Canonical Pathway、Tox リストなどの Ingenuity が様々な論文などから抽出した情報です。

Ingenuity® Supported Third Party Information

Ingenuity 以外の第三者によって人手によるレビューされた BIND、TarBase などのデータベース由来の情報です。

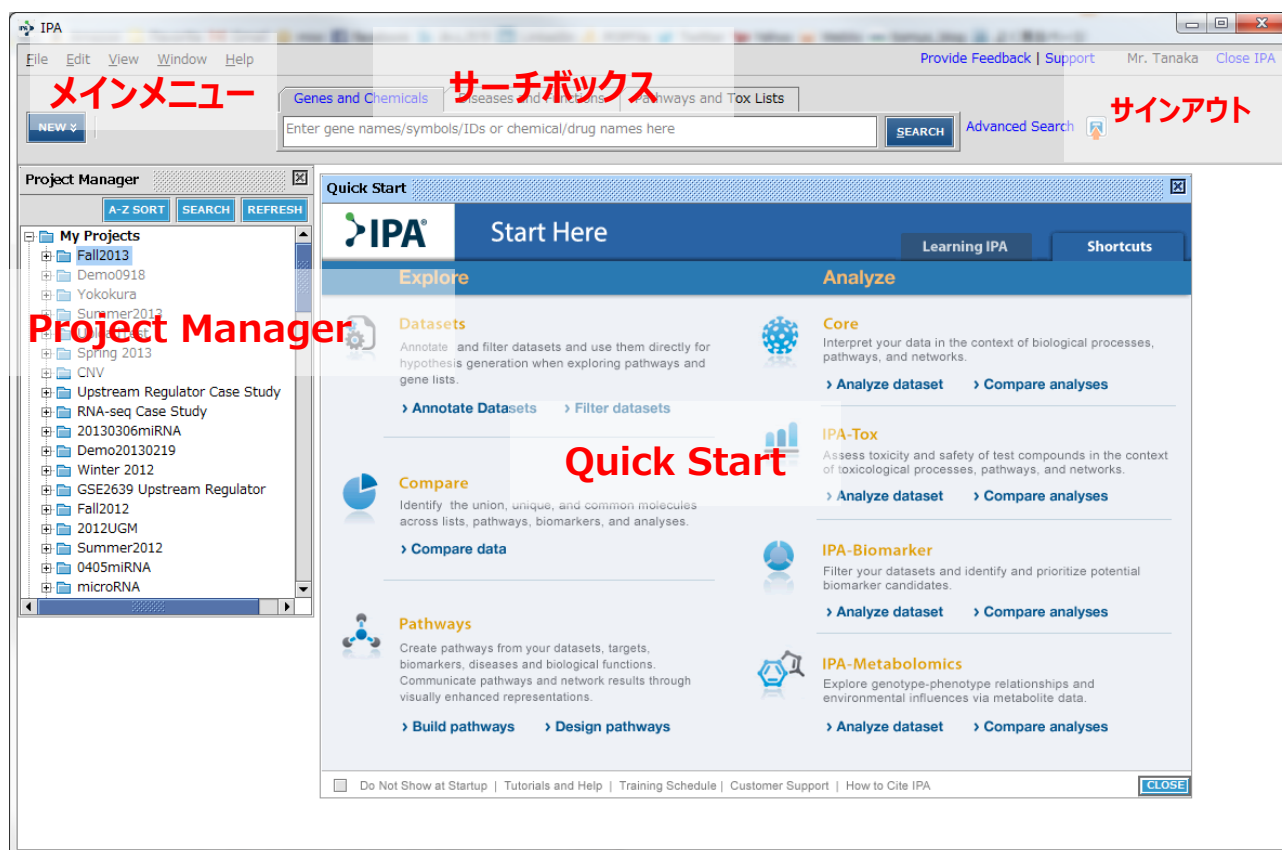
IPA 解析機能一覧

IPA はナレッジデータベース機能と解析機能を併せ持つため、それぞれの結果をリンク・マージしながらデータマイニングすることが可能です。

ニーズ	ユーザーのデータセットの条件	使用する解析項目	主な解析順序
パスウェイ/ 上流調整因子/ 疾患機能解析等	1 実験条件のデータセットがある	Core Analysis	解析・結果の閲覧
	複数実験条件のデータセットがある		解析後、Compare 解析・結果の閲覧
	ID のリストが手元に無い	サーチ機能	検索・ネットワークの作成
毒性解析 を優先的に見る	1 実験条件のデータセットがある	IPA-Tox 解析	解析・結果の閲覧
	複数実験条件のデータセットがある		解析後、Compare 解析・結果の閲覧
バイオマーカー 候補を抽出	1 実験条件のデータセットがある	IPA-Biomarker 解析	フィルター機能・結果の閲覧
	複数実験条件のデータセットがある		フィルター後、Compare 解析・結果の閲覧
microRNA Target を探索	microRNA のターゲットを知りたい	microRNA Target Filter	microRNA ターゲットの検索
データセットの絞り込み	データセット中の分子を絞り込みたい	Filter Dataset	フィルター機能、結果の閲覧
ナレッジから 分子の検索	遺伝子や機能、Drug・ケミカルから検索	サーチ機能	検索後、リストやパスウェイの作成
	分子タイプや局在情報など複雑な検索	アドバンスサーチ	検索条件の設定・リストやパスウェイの作成
IPA 内の分子の 比較	Lists, Pathways, Analyses, Biomarker Filters, Canonical Pathways, Tox Lists, Comparison Analyses 中の分子の比較	Compare data	Union、Common、Unique 分子の表示、保存

※ IPA-Tox 解析と Core 解析は結果の表示順のみが異なります

IPA メインウィンドウ解説




メインメニュー：IPA の設定変更やデータシェア、コピーなどを行います。

サーチボックス：IPA 内のナレッジを検索します。

Project Manager：ユーザーが解析したデータや IPA のナレッジライブラリを閲覧します。

新しい解析やデータのアップロードは基本的に Quick Start の Shortcuts タブから実行します。

ただし、microRNA Target Filter はメイン画面左上の  より実行します。

Project Manager

Project Manager はユーザーのデータや IPA のナレッジライブラリを格納しています。階層構造をとっており、フォルダ左にある + ボタンをクリックし、該当ファイルをダブルクリックすることでデータを閲覧することができます。

解析：データ上で右クリック > New > 解析メニューを選択することで解析を行うことができます。

データの削除：右クリックで開くメニューから Delete します。削除したデータは復元不可能です。

データのコピー：Edit メニュー（または右クリック）> Copy Files でデータのコピーが可能です。


データの移動：ドラッグ&ドロップまたは、Edit メニュー（または右クリック）> Move Files を使うことでデータを移動可能です。

結果の閲覧

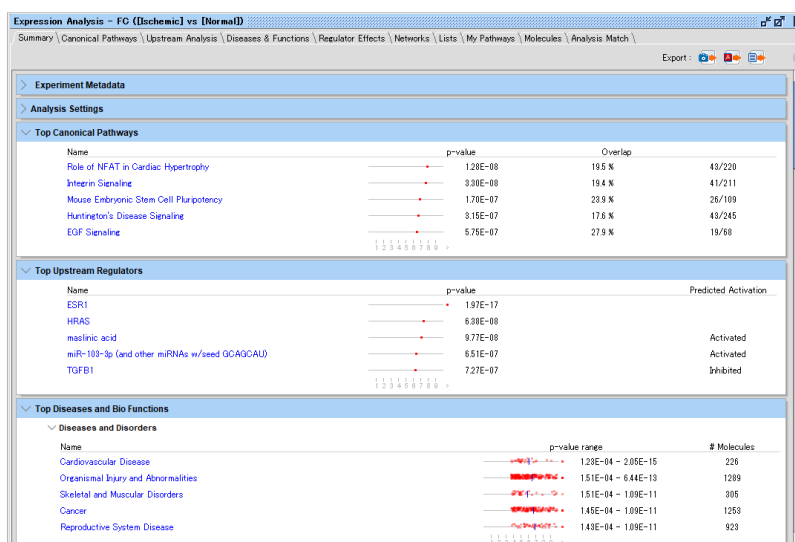
解析結果は、解析アイコンをダブルクリックすることで開き、以下のように Summary タブが開きます。このタブでは解析結果の抜粋が表示されます。詳細な解析結果はそれぞれのタブを閲覧することで確認できます。

 をクリックすることで Summary を画像ファイルとして保存可能です。

 をクリックすることで Summary を PDF 形式で保存可能です。

 をクリックすることで Analysis 全タブのテキストで保存できる結果を一括エクスポートし、テキストまたは Excel フォーマットで保存できます。（非常に時間がかかりますのでご注意ください）

Analysis Settings を展開すると解析の設定を確認できます。



Summary 表示項目の説明

p-value の値がグラフとしてプロットされます。Top Diseases and Bio Functions の p-value は各サブカテゴリー別にプロットされ、中央値が青線で示されます。

Analysis Settings : 解析時の設定（確認のみ）

Top Canonical Pathways : p-value の低い既知のパスウェイ

Top Upstream Regulators : p-value の低い実験データ上流の調節性分子

Top Diseases and Bio Functions : p-value の低いオントロジー

Top Tox Functions : p-value の低い毒性オントロジー

Top Regulator Effect Networks : スコアの高い Regulator Effect ネットワーク

Top Networks : スコアの高いネットワークとネットワーク中の分子が関連する機能

Top My Lists : p-value の低いマイリスト

Top My Pathways : p-value の低いマイパスウェイ

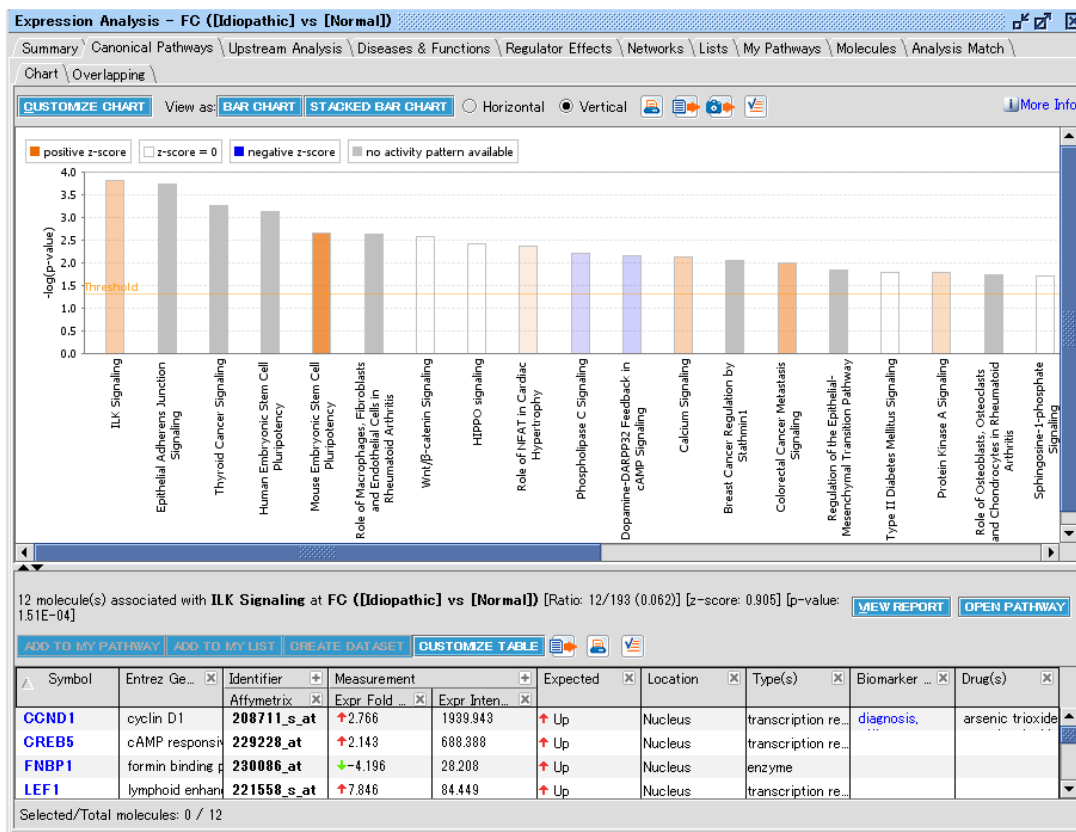
Top Tox lists : p-value の低い既知の毒性リスト

Top Molecules : Measurement Value の高い&低い分子

Summary 以外のタブの説明

Canonical Pathways タブ（既知のパスウェイマップ）

Canonical Pathways はユーザーがアップロードしたリストと関連性の高い（デフォルト：p-value ≤ 0.05）既知のパスウェイを表示します。さらにパスウェイの活性予測を行った結果を棒グラフの色で表します。



画面上側にはユーザーのリストと既知のパスウェイを Fisher's Exact test で検定した p-value の -log 値のバーチャートで表示します。バーチャートの色は既知パスウェイの活性予測を行ったもので、オレンジ色は活性化、青色は不活化、白色は活性の予測ができなかった、灰色は予測機能の対象外だったものです。画面上側のバーチャートをクリックすると下側に既知のパスウェイ中のメンバーで、かつユーザーのリストにある分子が表示されます。また z-score や p-value の「Customize Chart」ボタンで Ratio を表示する、必要のない既知のパスウェイを非表示にする、Multiple Testing Correction を適用する、などの表示設定の変更ができます。

Canonical Pathways の活性予測は Upstream Regulator、Downstream Effect Analysis と同様の z-score algorithm により行っています。

既知のパスウェイごとにパスウェイの活性に影響を与えることが知られているひとつ以上の「Seed」分子が Ingenuity キュレーターによって選定されています。例えば「CD40 Signaling」パスウェイでは CD40 が Seed として選定されています。パターンディスカバリーアルゴリズムにより、パスウェイに Causal Relationship を追加し、Seed に影響を与える分子の活性をシミュレートします。シミュレート後に Ingenuity の科学者がバイオロジカルな観点からパターンが正しいかを検証し、容認できない、あるいは低密度なパスウェイは z-score の計算対象から除外され p-value のみが算出されます。MAP (Molecule Activity Predictor) 機能で Causal Relationship、分子の活性は確認可能です。またテーブルの Expected 欄に活性予測の結果が表示されます。

z-score は上記活性予測とデータセットの発現情報を用いて算出されます。

下部テーブルの VIEW REPORT ボタンをクリックすると、以下のような Pathway Report が表示されます。

IP Interactive pathway analysis of complex omics data

Canonical Pathway Report

INGENUITY SYSTEMS

Report Date: 2013-09-25
Report Version: 242765
Content Version: 17199142 (Release Date: 2013-09-17)

Provide Feedback | Live Support | Download Report (PDF)

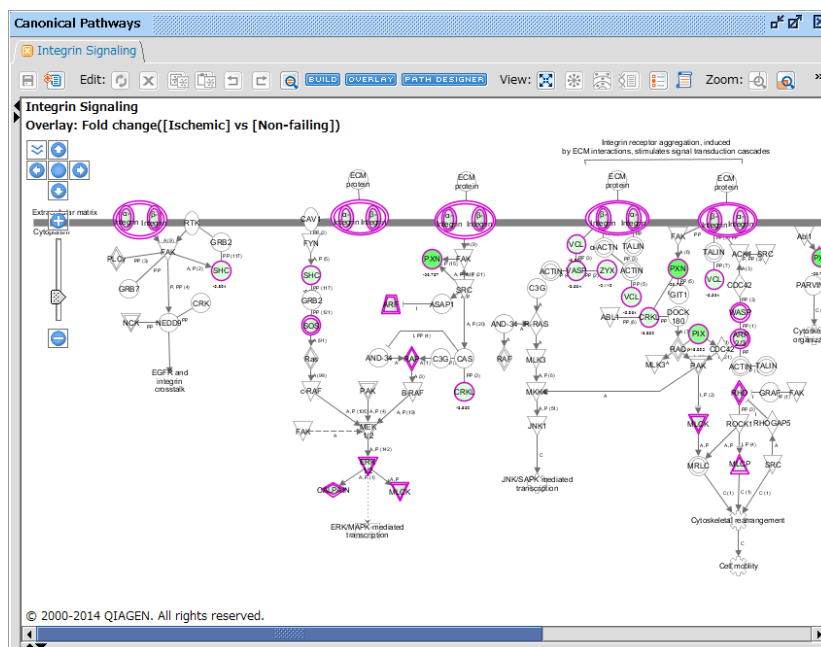
Canonical Pathway: **Integrin Signaling**

Description: Integrins are cell surface glycoproteins that are involved in cell-cell and cell-extracellular matrix (ECM) interactions. These interactions are the basis for a number of diverse effects that include cell migration and anchorage, cell growth and differentiation. Integrins are a family of more than 20 different cell surface receptors which are comprised of non covalently associated α and β subunits. The ligands for integrins include the ECM proteins vitronectin, fibronectin and collagen.

Integrins have the property of attaching the cell to the ECM and the cytoskeleton to the cell membrane. In doing so, integrins are able to communicate changes in the external environment of the cell and translate them into structural changes within the cell. It is the cytoplasmic face of the Integrin β subunit that is responsible for interactions with cytoskeletal proteins like α -actinin, talin, vinculin, zyxin and F-actin. Other key mediators of integrin signaling include Focal adhesion kinase (FAK) and integrin linked kinase (ILK). These proteins are important in the formation of focal adhesions, which are responsible for signal transduction and assembly of stress fibers.

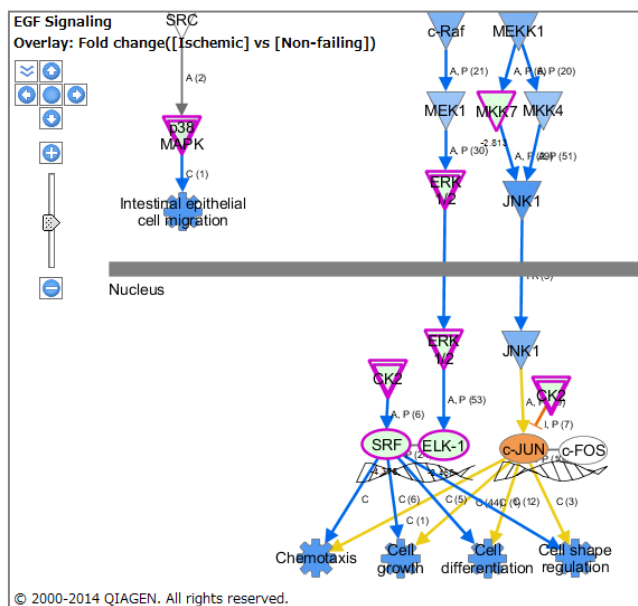
Cytoskeletal remodeling is important in many cellular responses, including cell adhesion, spreading, and motility. Rho family members of small guanosine triphosphatases (GTPases)—RHO, RAC, and CDC42—have been implicated as critical regulators of cytoskeletal changes. The primary changes in cytoskeleton are brought about by interaction between actin and myosin. Myosin light chain kinase (MLCK) is the enzyme that phosphorylates and activates myosin light chain (MLC). MLCK is inhibited by p21 activated kinase (PAK) an effector molecule activated by RAC and CDC42. The inhibition of MLCK thus regulates cytoskeletal rearrangement. On the other hand, Rho-kinase (ROCK) an effector molecule of RHO phosphorylates myosin light chain phosphatase (MLCP) and inhibits the phosphatase activity. The inhibition of MLCP increases phosphorylation and activation of MLC, which then mediates the assembly of stress fibers and other cytoskeletal changes.

OPEN PATHWAY ボタンをクリックすると既知のパスウェイが表示されます。



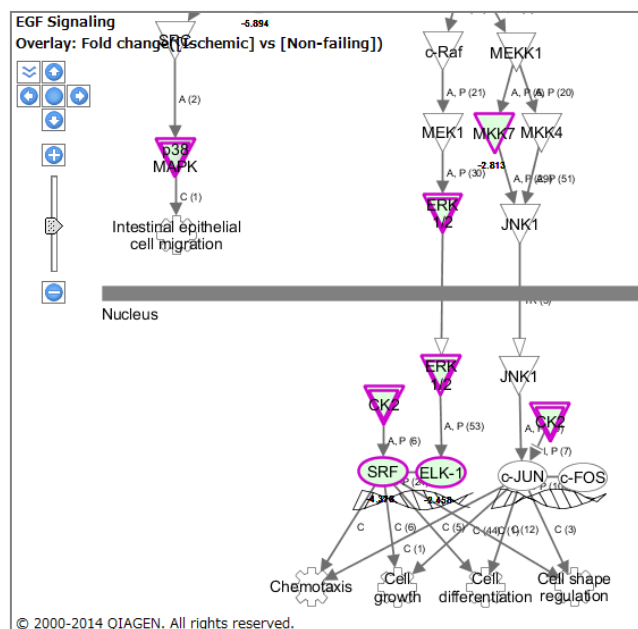
ハイライトされている分子はユーザーのリストに含まれる分子です。

Overlay > MAP (Molecule Activity Predictor) 機能を使用することで、既知パスウェイエンドポイントの疾患/機能分子の促進/抑制の予測が可能です。



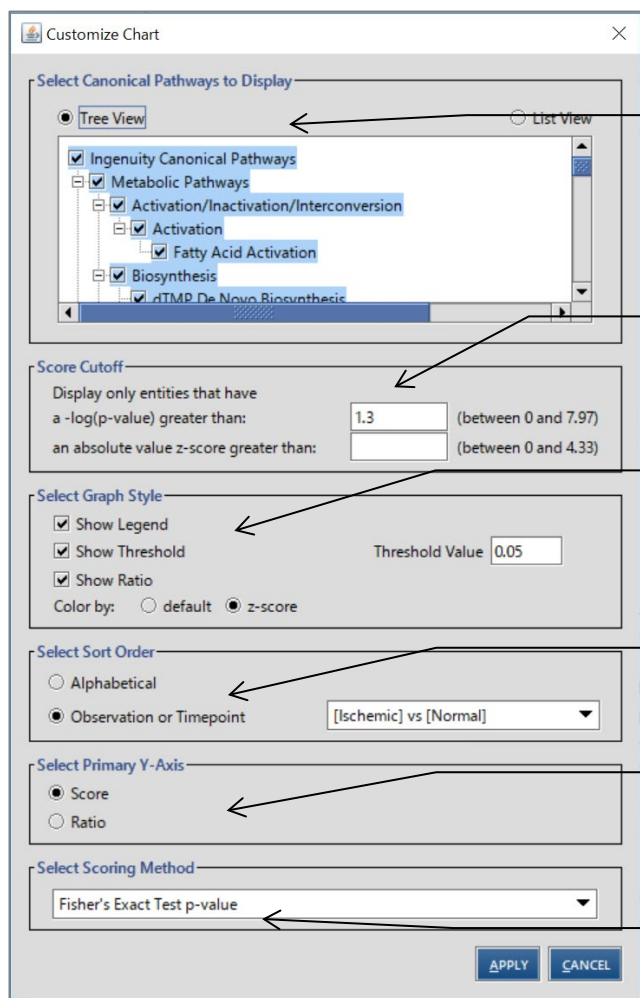
また Overlay > MAP (Molecule Activity Predictor) 機能で Color by expected activation state にチェックを入れることで既知パスウェイの活性予測に用いているパターンを確認できます。

Show additional causal relationships にチェックを入れることでパターンのシミュレートに使用した causal relationshipを確認できます。



Customize Chart

画面左上の Customize Chart ボタンから、Bar Chart 画面をカスタマイズすることができます。



表示するパスウェイを選択します。

表示するパスウェイを $-\log(p\text{-value})$ 、z-scoreの値で設定できます。

Legendの有無やRatio折れ線グラフ、Thresholdの有無と値を設定できます。

カテゴリーの表示順を、アルファベット順かsignificance順に変更できます。

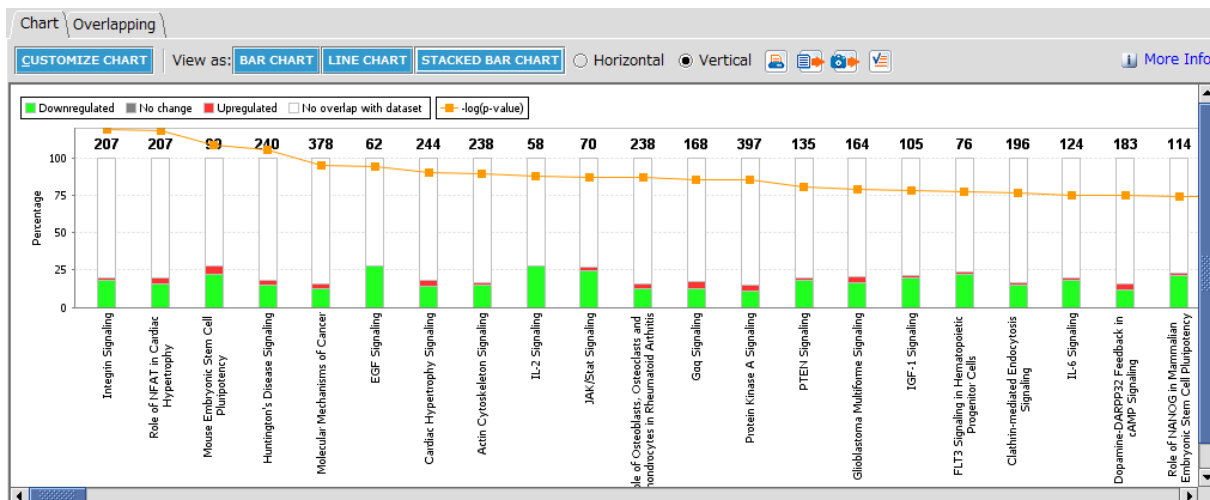
棒グラフを $-\log(p\text{-value})$ 、Ratioどちらでプロットするかを選択できます。

p-valueを算出する方法を指定します。Fisher's Exact Test p-valueと多重検定補正を行ったB-H Multiple Testing Correction p-valueを選択できます。

Fisher's Exact Test p-valueはユーザーの分子リストとパスウェイ中の分子について、偶然に一致する確率をp-valueで表示しています。B-H Multiple Testing Correction p-valueはFisher's Exact TestにBenjamini Hochbergの手法による多重検定補正を行います。これによって検定回数により増加する偽陽性を減らすことができます（多少検定が厳しくなります）。

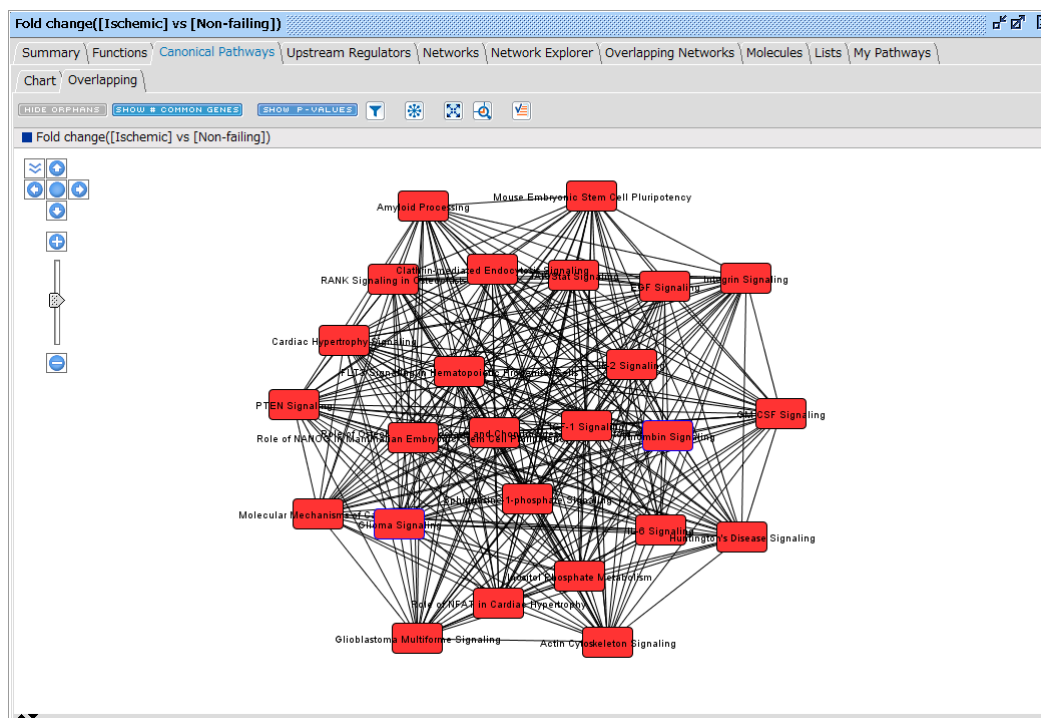
STACKED BAR CHART

STACKED BAR CHART ボタンをクリックすると、既知のパスウェイのメンバー数を100%として、Upregulateした分子の数、Downregulateした分子の数を見ることができます。折れ線グラフは p-value を示します。

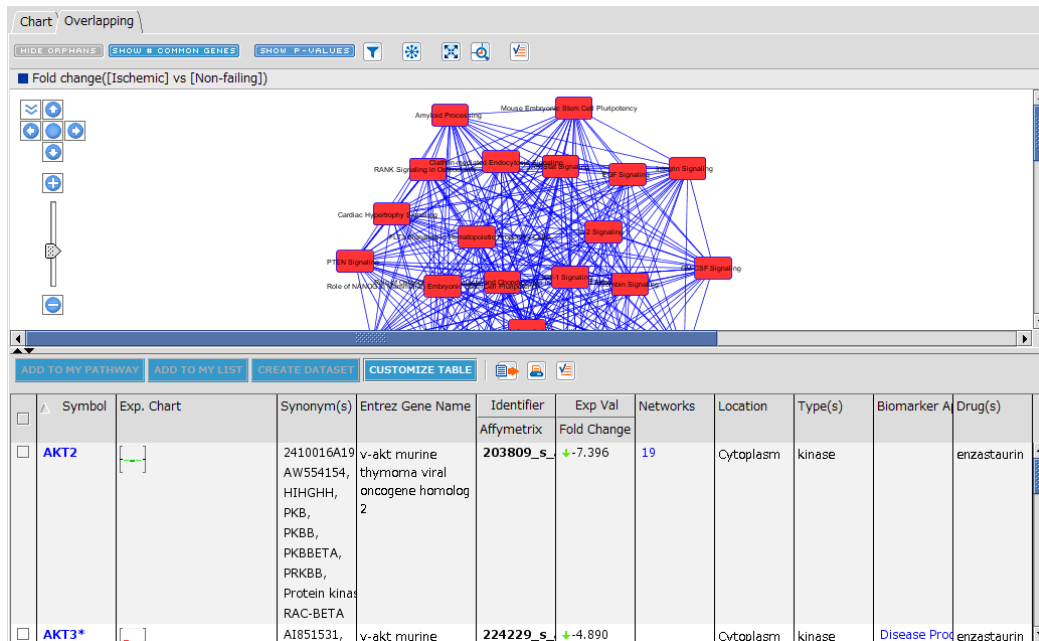


Overlapping タブ

Overlapping タブでは複数の Canonical Pathway にまたがる分子を探索することができます。



データセット中の共通する分子を含む Canonical Pathway を線で結びます。線をクリックすると共通する分子を確認できます。Canonical Pathway の色は p-value が小さいものほど濃い赤となります。



SHOW # COMMON GENES をクリックすると線の下に共通する分子の数が表示されます。
 SHOW P-VALUES をクリックすると Canonical Pathway の下に p-value が表示されます。



ををクリックすると表示する Canonical Pathway の数と共通する分子の数を設定できます。

Filter

Select one of the filter options to limit the number of pathways (rectangles) displayed.

Filter Networks to Display

Number of significant pathways to display (250 maximum)

Minimum number of common molecules

Upstream Analysis タブ

Upstream Analysis は実験データ上流の Upstream Regulator を探索し、その発現変動をデータセットの遺伝子発現変動（例：Fold Change）から予測したものです。

Upstream R...	Fold Change	Molecule...	Predicted Ac...	Activation z-...	p-value ...	Target ...	Mechani...
HRAS		enzyme	Inhibited	-1.437	3.56E-08	ANTXR1, ...all 74	354 (15)
AGT		growth factor	Inhibited	-4.312	2.81E-07	AGTR2, ...all 59	406 (14)
TGFB1		growth factor	Inhibited	-3.415	7.72E-07	ABCG2, ...all 165	451 (13)
halofuginone		chemical drug			1.95E-06	AKAP12, ...all 26	
TP53	↓-1.712	transcription regu...	Inhibited	-2.924	2.30E-06	ABCG2, ...all 141	387 (13)
GNA12		enzyme	Inhibited	-3.036	3.27E-06	ARHGGEF7 ...all 17	
F2		peptidase	Inhibited	-4.490	3.49E-06	ADAMTS9 ...all 39	470 (17)
dihydrotestosterone		chemical - endog...	Inhibited	-3.093	5.17E-06	ATP2A2, ...all 65	377 (15)
dexamethasone		chemical drug		-0.438	5.36E-06	ABHD2, ...all 154	432 (14)
HIF1A		transcription regu...	Inhibited	-4.882	6.59E-06	ADAM15, ...all 49	311 (10)
miR-103-3p (and o...		mature micorna	Activated	2.783	1.49E-05	AGO1, ...all 8	
SRF	↓-4.378	transcription regu...	Inhibited	-3.075	1.64E-05	AKAP12, ...all 43	134 (5)
FSH		complex		-1.099	1.66E-05	ACTR2, ...all 52	346 (13)
ERBB2	↓-18.759	kinase		-1.580	2.70E-05	ABCG2, ...all 74	370 (15)

注：IPA での Upstream Regulator とは、ある分子の発現に影響を与える分子の事で、分子の種類は問いません。


この解析ではデータセットの発現変動の方向性と Ingenuity Knowledge Base に蓄積された論文由来の Upstream Regulator がターゲットの発現変動に与える影響の情報を使用して Activation z-score を算出することで Upstream Regulator の発現変動を予測します。

- ・例えばアップロードした遺伝子の発現変動と論文由来 Upstream Regulator が遺伝子に与える発現変動の方向性が上昇と亢進、または下降と抑制で合致する場合は、IPA は Upstream Regulator が活性化されていると予測します。
- ・アップロードした遺伝子の発現変動と論文由来の方向性が下降と亢進、または上昇と抑制で合致しない場合には IPA は Upstream Regulator が不活性化されていると予測します。
- ・明確ではない（明確な傾向がない場合など）は予測されません。

遺伝子発現のデータに方向性がない場合は Upstream Analysis はデータセットの遺伝子を制御する可能性のある Upstream Regulator を提示しますが、活性か不活性かは予測できません。

Activation z-score アルゴリズムの詳細に関しては White Paper をご覧ください。

Intensity や p-value など方向性の無い Measurement Value のみを用いて解析した際には Activation z-score は算出されません。

Upstream Analysis のテーブルには以下の情報が表示されます。 をクリックすることにより各列内で絞込みができます。

Upstream Regulator : Upstream Regulator の名称が表示されます。

Exp Fold Change など : アップロードしたデータセットの Measurement Value が表示されます。

Molecule Type : Upstream Regulator の分子の種類を表示します。

Predicted Activation State : Activation z-score アルゴリズムで予測された Upstream Regulator の制御の方向性が表示されます。

- ・Activated : 実験サンプルの発現から Upstream Regulator が活性化されていると予測されたものです。
- ・Inhibited : 実験サンプルの発現から Upstream Regulator が不活性化されていると予測されたものです。

・空欄：Upstream Regulator に関して予測できなかったものです。

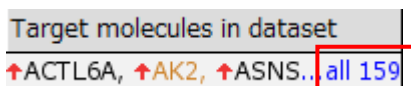
Activation z-score：Activation z-score アルゴリズムで算出された値です。z-score が 2 以上のものが統計的に有意に Activate すると予測されたものです。z-score が-2 以下のものが統計的に有意に Inhibit すると予測されたものです。2 から-2 の間の z-score の Predicted Activation State は空欄になります。

note：Bias と表示されている場合にはデータセットに偏りがあるため、z-score は Upstream Regulator の統計的な信頼性を表すことはできず単に活性か不活性かを示しています。この場合には統計的な指標としては Fisher's Exact Test による p-value を用いてください。

p-value of overlap：Fisher's Exact Test によって算出された値です。Upstream Regulator の下流のデータセットの有意性を示す統計量になります。z-score とは異なり、制御の方向性は示しません。

Target molecules in dataset：Upstream Regulator の下流のデータセットです。

- ・オレンジ色で表示されている分子は Upstream Regulator 予測を活性とする結果を示した分子です。
- ・青色で表示されている分子は Upstream Regulator 予測を不活性とする結果を示した分子です。
- ・黒色は予測に関係しない分子です。
- ・矢印はデータセットでの発現変動の方向性を示します。



all をクリックすることで以下のような分子の一覧表が表示されます。

ID	Genes in dataset	Prediction (based on e...)	Fold Change	Findings
<input type="checkbox"/> 205381_at	LRRC17	Affected	↑4.026	Regulates (2)
<input type="checkbox"/> 224694_at	ANTXR1	Affected	↑2.900	Regulates (1)
<input type="checkbox"/> 225123_at	SESN3	Affected	↑2.642	Regulates (2)
<input type="checkbox"/> 213931_at	ID2	Affected	↑2.305	Regulates (1)
<input type="checkbox"/> 225481_at	FRMD6	Affected	↑2.231	Regulates (1)
<input type="checkbox"/> 203989_x_at	F2R	Activated	↑2.163	Upregulates (4)
<input type="checkbox"/> 206542_s_at	SMARCA2	Inhibited	↑2.161	Downregulates (1)
<input type="checkbox"/> 201502_s_at	NFKBIA	Inhibited	↑2.140	Downregulates (2)
<input type="checkbox"/> 41644_at	SASH1	Affected	↑2.131	Regulates (1)
<input type="checkbox"/> 218729_at	LXN	Affected	↑2.067	Regulates (1)
<input type="checkbox"/> 1552316_a_at	GIMAP1	Affected	↑2.034	Regulates (1)
<input type="checkbox"/> 202605_at	GUSB	Inhibited	↑2.003	Downregulates (1)

ID：アップロードした Data Set 中の ID が表示されます。

Genes in dataset：遺伝子名が表示されます。

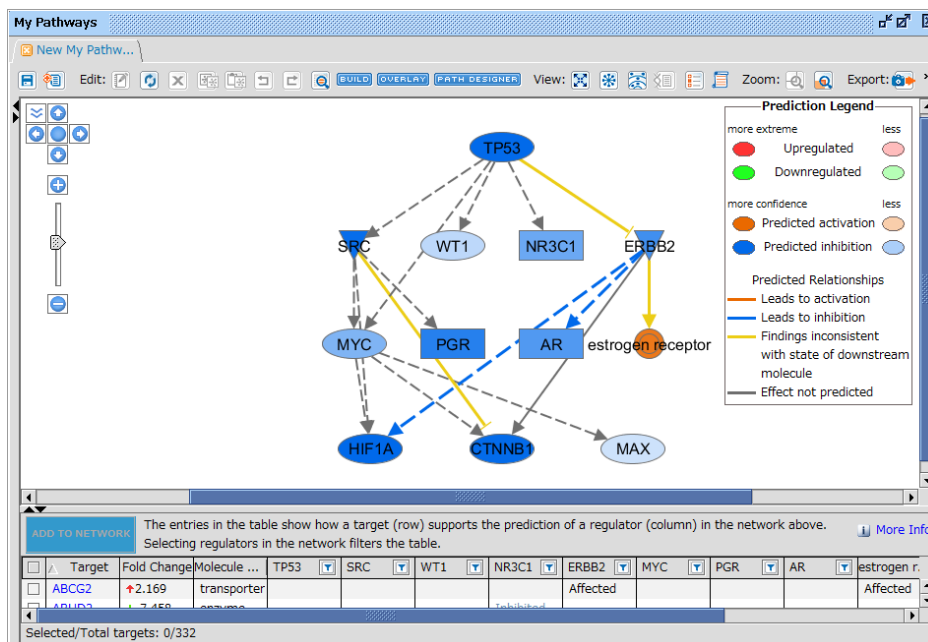
Prediction：Findings と発現量によって Upstream Regulator が活性化、不活性化、どちらか不明のいずれに予測されるかを示します。

Fold Change（上記の場合）：Data Set 中の発現量が表示されます。

Findings：当該遺伝子が Upstream Regulator によって発現を亢進、抑制、どちらか不明のいずれの知見が得られているかを示します。括弧内の数字をクリックすると Finding を確認できます。

z-score：Prediction が活性化、不活性化いずれに偏っているかを示した値で正の値は活性化側に、負の値は不活性化側に偏っていることを示します。2 以上のものが統計的に有意に活性化されると予測されたものです。z-score が-2 以下のものが統計的に有意に不活性化されると予測されたものです。

Mechanistic Network : Upstream Regulator の下流で制御を受ける他の Upstream Regulator を探索します。数値は制御を受ける遺伝子の総数、かっこ内の数値は Upstream Regulator 数を示します。クリックすることで以下のように Upstream Regulator のネットワークが表示されます。



Upstream Regulator の色は z-score に基づいています。相互作用の色は MAP (Molecule Activity Predictor) 機能に基づいています。

下部には Upstream Regulator によって制御される分子の一覧が表示され、特定の Upstream Regulator をクリックすると、その下流の分子のみが表示されます。左端のチェックボックスにチェックを入れ、Add to Network をクリックすることで選択した分子がネットワークに表示されます。

MECHANISTIC NETWORKS

をクリックすることで、Mechanistic Network 生成の設定を変更できます。

p-value カットオフの設定

Activation z-score によるカットオフの設定

スライダーにより、Depth および Breadth 数の設定

-Max Depth : いくつ下流の調整因子を探索するかの設定 (例 1 とすると一つ下流まで、2 とすると 2 つ下流まで探索)

-Max Breadth : 個々の調整因子あたり探索する下流調整因子の最大数の設定

生成に使用する相互作用の選択

Upstream R...	Fold Change	Molecule...	Predicted Ac...	Activation z-...
HRAS		enzyme		-1.437
AGT		growth factor	Inhibited	-4.312
TGFB1		growth factor	Inhibited	-3.415
halofuginone		chemical drug		
TP53	↓-1.712	transcription regu...	Inhibited	-2.924
GNA12		enzyme	Inhibited	-3.036
F2		peptidase	Inhibited	-4.490
dihydrotestosteron		chemical - endog...	Inhibited	-3.093

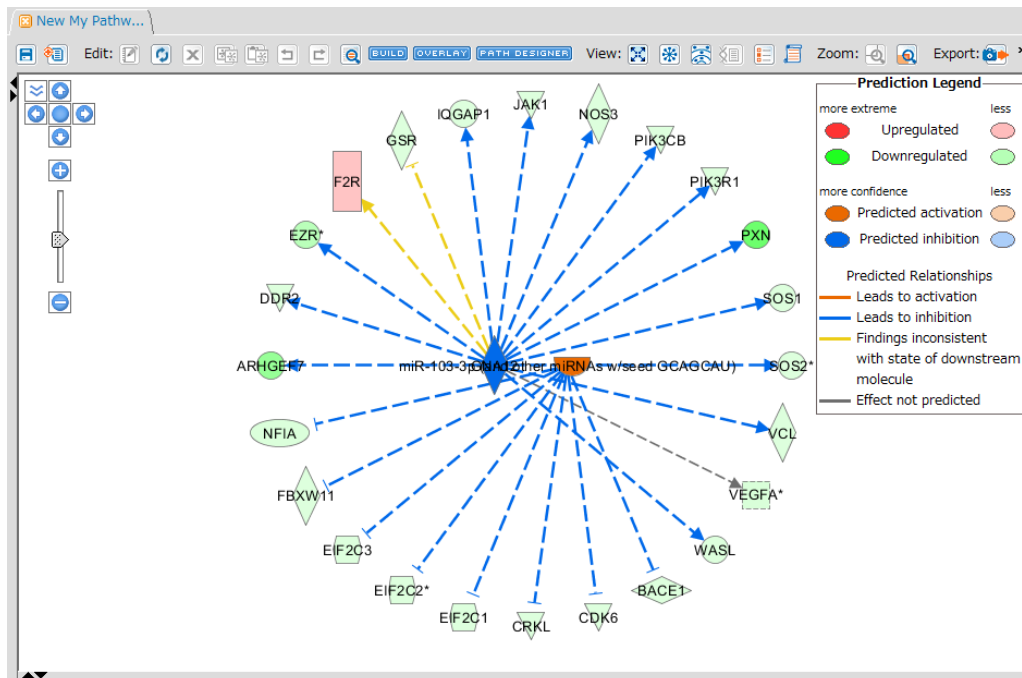
Upstream Regulator の行をクリック、または Ctrl + クリックで選択し、

ADD TO MY PATHWAY

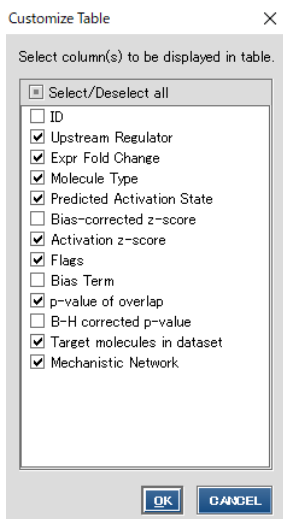
ADD TO MY LIST

をクリックすることで結果を My Pathway、List に分子を追加できます。

Upstream Regulator の行をクリック、または Ctrl+クリックで選択し **DISPLAY AS NETWORK** をクリックすることで、以下のよ
うな Upstream Regulator を中心としたネットワークが表示されます。Upstream Regulator の色は z-score に基づき、
遺伝子の色はデータセットの発現量に基づいています。相互作用の色は MAP (Molecule Activity Predictor) 機能に
基づいています。



CUSTOMIZE TABLE をクリックすることで、表に表示されるカラムが設定できます。



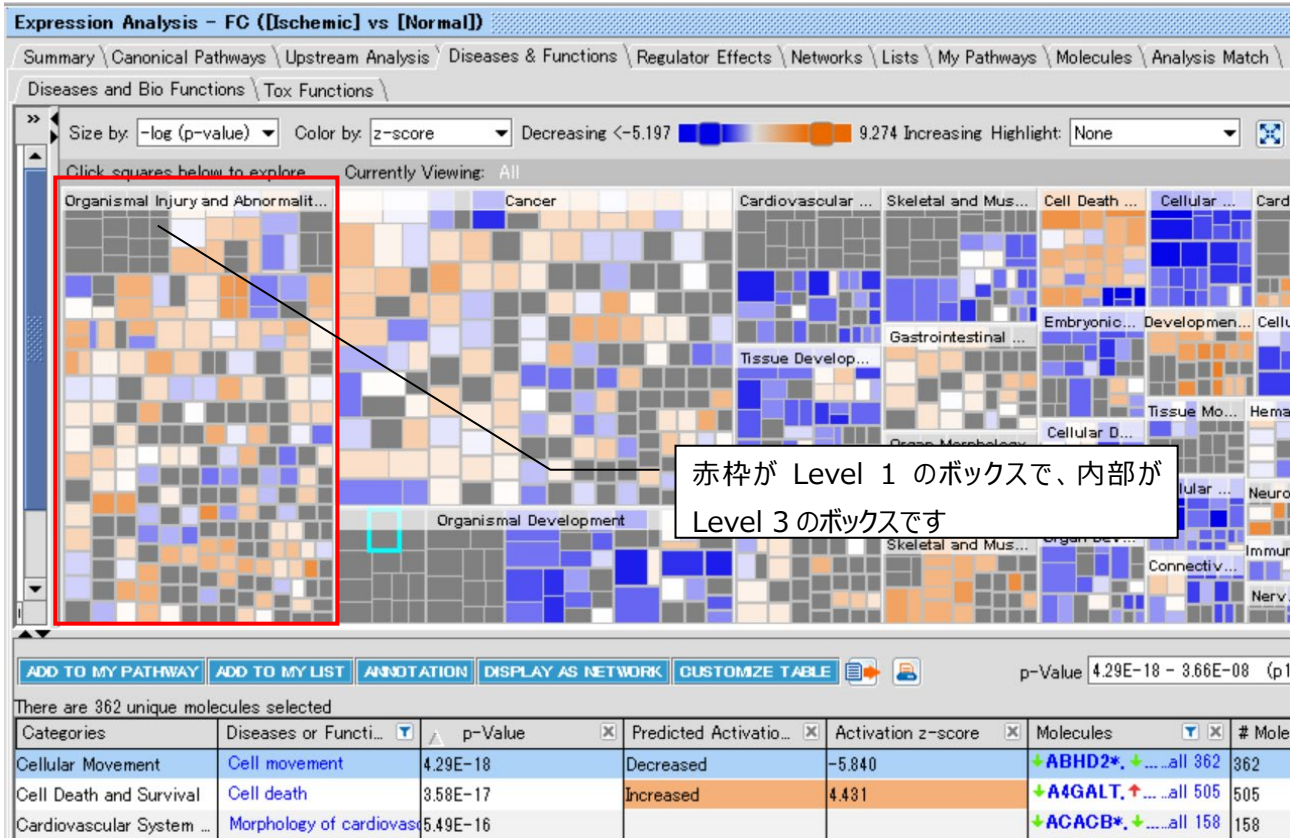
Bias Term はデータセットの偏りを示す値で、Bias-corrcted z-score はバイアス補正
がされた z-score ですが、現在 IPA では Activation z-score が採用されているため、
デフォルトでは非表示となっています。詳細は
<http://qiagen.force.com/KnowledgeBase/KnowledgeIPAPage?id=kA1D000000PIqJKAW>
を参照ください。

B-H corrected p-value にチェックすることで Benjamini-Hochberg (B-H) 多重
検定補正された p 値を表示することができます。検定回数により増加する偽陽性を補正
した値です。デフォルトでは非表示となっています。

Diseases & Functions タブ

Diseases & Functions タブはユーザーがアップロードしたリストと Ingenuity が独自に構築したオントロジーとの関連性を表示します。Diseases & Functions タブはさらに 2 種類に分かれています。

- ・ Diseases and Bio Functions タブ：独自の生物学的オントロジーです。
- ・ Tox Function タブ：独自の毒性オントロジーです。



デフォルトでは Downstream Effects Analysis の結果がヒートマップで表示されます。

Downstream Effects Analysis は解析しているデータセットの発現変化（例：Fold Change）の方向から生物学的機能や疾患が、亢進されるか抑制されるかを予測したものです。

この解析にはデータセットの発現変動（例：Fold Change）の方向と Ingenuity Knowledge Base に蓄積された論文由来の生物学的機能に与える方向性の情報を使用して Activation z-score を算出し、方向性を予測します。

- ・例えば遺伝子の発現変動と論文由来の方向性が上昇と亢進、または下降と抑制で合致する場合は、IPA はその機能が亢進されると予測します。
- ・発現変動と論文由来の方向性が下降と亢進、または上昇と抑制で合致しない場合は、IPA は機能が抑制されると予測します。
- ・明確ではない（明確な傾向がない場合など）は予測されません。

Activation z-score：上記予測が亢進、抑制いずれに偏っているかを示した値です。正の値は亢進側に、負の値は抑制側に偏っていることを示します。2 以上のものが統計学的に有意に亢進されると予測されたものです。z-score が-2 以下のものが統計学的に有意に抑制されると予測されたものです。データセットに偏りがある場合に Notes 欄に「bias」と表示されます。この場合には統計学的な指標としては Fisher's Exact Test による p-value を用いてください。

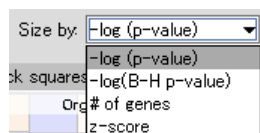
Downstream Effects Analysis には Activation z-score アルゴリズムが用いられています。

Activation z-score アルゴリズムの詳細に関しては White Paper をご覧ください。

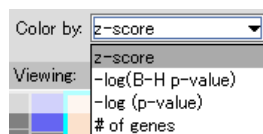
ボックスの色 : デフォルトでは z-score により色分けされています。オレンジ色が z-score が正の値を示し、その機能が亢進されると予測されたものです。z-score が 2 以上のものが統計学的に有意に亢進されると予測されたものです。青色が z-score が負の値を示し、その機能が抑制されると予測されたものです。z-score が -2 以下のものが統計学的に有意に抑制されると予測されたものです。色の濃淡は z-score の大きさによります。Dataset に p-value などの発現の方向性を示さない Measurement Value のみを付加している場合は z-score が算出できないため、 $-\log(p\text{-value})$ によって色分けされ、 $-\log(p\text{-value})$ が大きいものほど濃い紫色で表示されます。

ボックスのサイズ : デフォルトでは $-\log(p\text{-value})$ の大きさによってボックスの大きさが決定されています。ボックスが大きい程 p-value が低いことを示します。p-value は Fisher's Exact test により算出されたもので、小さいほどデータセットとカテゴリーが偶然ではなく有意に関連しているという事を示します。通常 p-value が 0.05 以下 ($-\log$ が 1.3 以上) のものが有意であると判断されます。

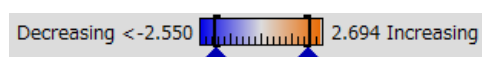
カテゴリーの位置 : 基本的には p-value の低いカテゴリーから左側に表示されますが、レイアウトの関係上異なる配置になる場合もあります。



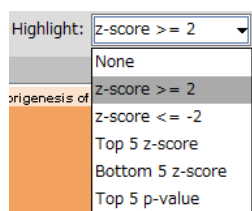
ボックスのサイズをどのような基準で表示するか選択します。



ボックスの色をどのような基準で表示するかを選択します。



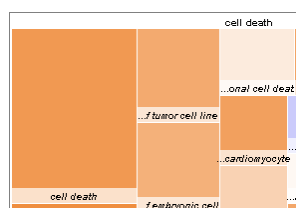
ボックスの色の階調を選択します。



指定した値のボックスがハイライト表示されます。



をクリックすることで、Level 3 のボックス下部に機能名が表示されます。



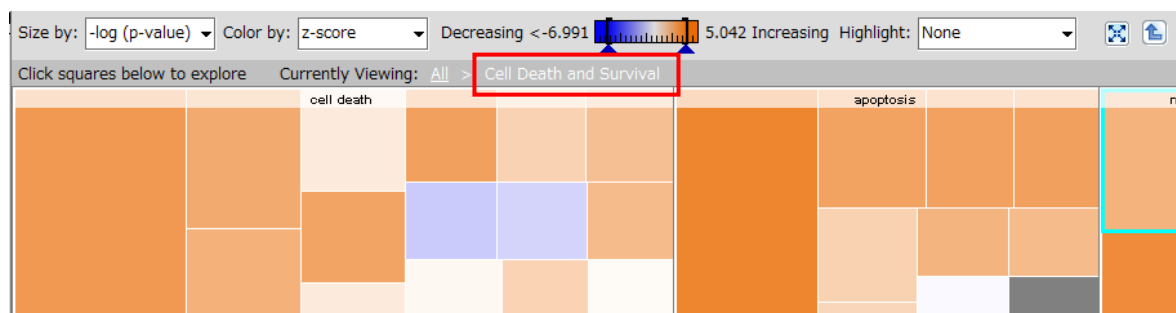
ヒートマップのボックスは次の3段階の階層構造から成り立っています。

Level 1 – 高レベルの機能階層（例：cancer）で四角い表示の上部に表示されている名称です。


Level 2 – 中間レベルの機能階層です（例：growth）。

Level 3 – 細分化された機能階層です（例：growth of tumor）。

ボックスをダブルクリックすることで、Level 2、Level 3へとズームインできます。



上は Level 2 にズームインしたものです。ボックスのタイトルが Level 2 階層の名称です。

All か  をクリックすることで上位階層の表示に戻ります。

更にズームインしていくことで Level 3 階層の分子と予測などの情報が表示されます。

Downstream Effects Analysis: Evidence for Effects

cell death predicted to be increased (z-score 3.676). Overlap p-value 1.06E-15

253 of 479 genes have expression direction consistent with increased in cell death.

ADD TO MY PATHWAY ADD TO MY LIST CUSTOMIZE TABLE CREATE DATASET Prediction (bas... Increased - Increased (p1 of 10) More Info

ID	Genes in dataset	Prediction (based on expres...	Exp Fold Change	Findings
<input type="checkbox"/> 218302_at	PSENER	Increased	↓-3.692	Decreases (2)
<input type="checkbox"/> 214618_at	CFLAR	Increased	↓-2.629	Decreases (286)
<input type="checkbox"/> 222634_s_at	TBL1XR1	Increased	↓-2.108	Decreases (1)
<input type="checkbox"/> 215706_x_at	ZYX	Increased	↓-2.119	Decreases (1)
<input type="checkbox"/> 203004_s_at	MEF2D	Increased	↓-4.946	Decreases (7)
<input type="checkbox"/> 213606_s_at	ARHGDI1A	Increased	↓-112.433	Decreases (7)
<input type="checkbox"/> 201830_s_at	NET1	Increased	↑2.483	Increases (1)
<input type="checkbox"/> 209886_s_at	SMAD6	Increased	↓-7.924	Decreases (4)
<input type="checkbox"/> 1555668_a_at	PARK2	Increased	↓-2.604	Decreases (60)
<input type="checkbox"/> 210282_at	ZMYM2	Increased	↓-3.648	Decreases (7)
<input type="checkbox"/> 221745_at	DCAF7	Increased	↓-2.338	Decreases (1)
<input type="checkbox"/> 205895_s_at	NOLC1	Increased	↓-2.085	Decreases (1)
<input type="checkbox"/> 219373_at	DPM3	Increased	↑2.033	Increases (1)
<input type="checkbox"/> 208808_s_at	HMG82	Increased	↑2.447	Increases (3)
<input type="checkbox"/> 210836_x_at	PDE4D	Increased	↓-4.736	Decreases (7)
<input type="checkbox"/> 224035_s_at	BCL2L13	Increased	↓-3.405	Decreases (12)
<input type="checkbox"/> 1565716_at	FUS	Increased	↑2.452	Increases (6)

Selected/Total rows : 0/479

ID : アップロードした Data Set 中の ID が表示されます。

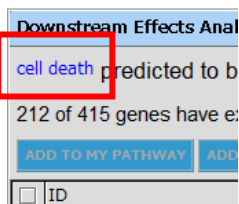
Genes in dataset : 遺伝子名が表示されます。

Prediction : Findings と発現量によって機能が亢進、抑制、どちらか不明のいずれに予測されるかを示します。

Fold Change（上記の場合） : Data Set 中の発現量が表示されます。

Findings : 当該遺伝子が機能に関して亢進、抑制、どちらか不明のいずれの知見が得られているかを示します。括弧内の数字をクリックすると Findings を確認できます。

z-score : Prediction が亢進、抑制いずれに偏っているかを示した値で正の値は亢進側に、負の値は抑制側に偏っていることを示します。2 以上のものが統計学的に有意に亢進されると予測されたものです。z-score が -2 以下のものが統計学的に有意に抑制されると予測されたものです。



ウィンドウ左上の Diseases or Functions 名をクリックすることで、Disease or Function View が表示されます。

Interactive pathway analysis
of complex omics data

Disease or Function View

[Provide Feedback](#) | [Live Support](#)

Disease or Function: **cell death**

Synonyms: GO:0008219,death,necrosis,accidental cell death,GO:0016265

Molecules: (+)-catechin, (+)-MK-801, (+)9,10-epoxy-12Z-octadecenoic acid, (-)-arctigenin, (-)-epigallocatechin, (-)-gossypol, (-)-trans-7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo(a)pyrene, (-)4,5-dicaffeoyl quinic acid, (6)-gingerol, (E)-2,3,4,5'-tetramethoxystilbene, (E)-3-(4-fluoro-phenyl)-N-[4-(1-hydroxy-5-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-phenyl]-acrylamide, (E)-3-(4-fluoro-phenyl)-N-[4-(1-hydroxy-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-phenyl]-acrylamide, (E)-N-[4-(1-hydroxy-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-acrylamide, (R)-flurbiprofen, (R,S)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid, (S)-mevalonic acid, (±)-2-hydroxyoleic acid, 1'-acetoxychavicol acetate, 1,1-diethyl-2-hydroxy-2-nitrosodiazirine, 1,10-phenanthroline, 1,2-dimethylhydrazine, 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate, 1,2-dithiol-3-thione, 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)]benzene, 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate, 1,7-diamino-4-azaheptane, 1,7-dimethylxanthine, 1,4-naphthoquinone, 1-alpha,25-dihydroxy vitamin D3, 1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid, 1-butanol, 1-chloro-2,4-dinitrobenzene, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, 1-methyl-4-phenylpyridinium, 1-methylpropyl-2-imidazolyl disulfide, 1-naphthylacetylserpine, 1-naphthylisothiocyanate, 1-octanol, 10-(6'-ubiquinonyl)decyltriphenylphosphonium, 10-decarbonylmitomycin C, 11,12-epoxyeicosatrienoic acid, 12(S)-HPETE, 12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-HPETE, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 13-cis-retinoic acid, 13-hydroxyoctadecadienoic acid, 14,15-epoxyeicosatrienoic acid, 15(S)-HETE, 15-deoxy-delta-12,14 -PGJ 2, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid

Function ids: GO:0008219, GO:0016265

[Back to top >>](#)

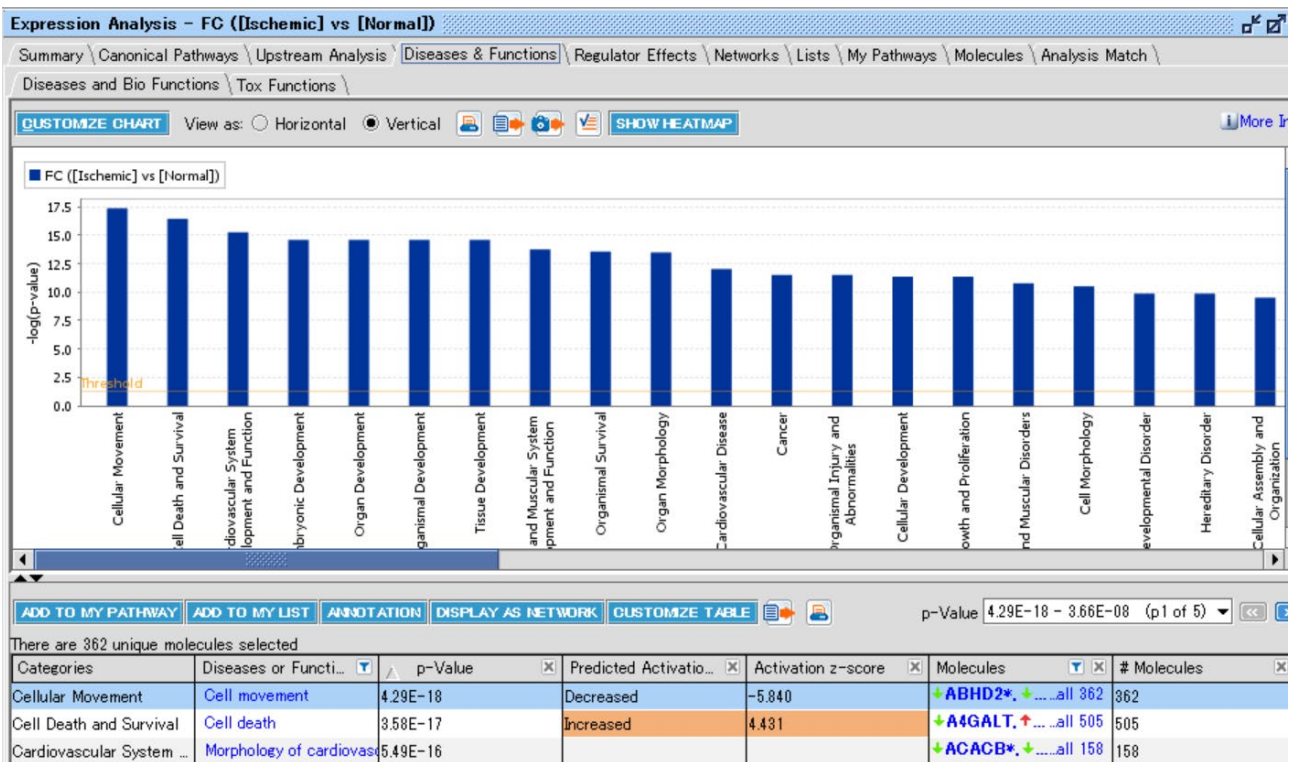
Ontology

```

graph TD
    function((function)) --- cell_biology((cell biology))
            
```

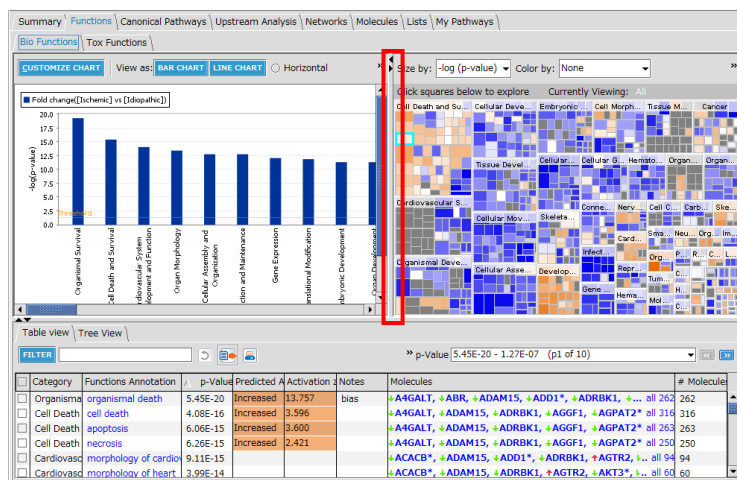
SHOW BARCHART

ボタンをクリックするとバーチャート表示に切り替わります。



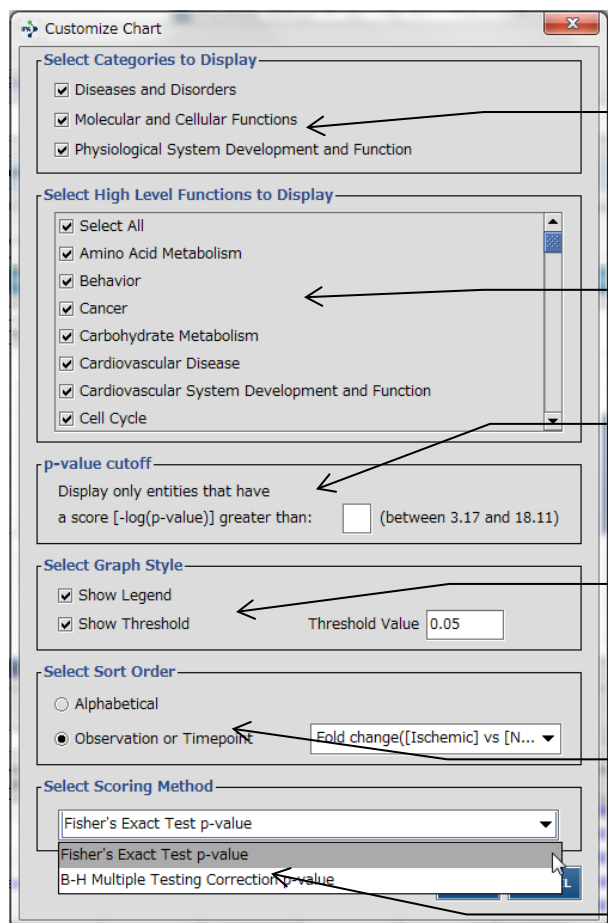
ウィンドウ内の上側にはユーザーのリストとオントロジーを Fisher's Exact test で検定した p-value の-log 値がバーチャートで表示されます。このバーチャートはユーザーのデータセットとオントロジーとの関連性を表しており、バーチャートの高い機能カテゴリーほど関連性が高いといえます。オレンジ色のラインはデフォルトでは Significance = $-\log(0.05)$ のラインです。下側にはオントロジーの一覧が Significance の値と、そのオントロジーに属する遺伝子数と共に表示されます。

また、 をドラッグすることで Heat Map と Bar Chart を同時に表示することができます。



Customize Chart

画面左上の Customize Chart ボタンから、Bar Chart 画面をカスタマイズすることができます。



The screenshot shows the 'Customize Chart' dialog box with the following sections and callouts:

- Select Categories to Display:** Includes checkboxes for 'Diseases and Disorders', 'Molecular and Cellular Functions', and 'Physiological System Development and Function'. Callout: 表示するカテゴリを選択します。
- Select High Level Functions to Display:** Includes checkboxes for 'Select All', 'Amino Acid Metabolism', 'Behavior', 'Cancer', 'Carbohydrate Metabolism', 'Cardiovascular Disease', 'Cardiovascular System Development and Function', and 'Cell Cycle'. Callout: 表示するカテゴリを選択します。
- p-value cutoff:** A text input field with a value of 0.05 and a note '(between 3.17 and 18.11)'. Callout: 表示するカテゴリを -log(p-value) の値で設定できます。
- Select Graph Style:** Includes checkboxes for 'Show Legend' and 'Show Threshold', and a 'Threshold Value' input field set to 0.05. Callout: Legend の有無や Threshold の表示/非表示と値を設定することができます。
- Select Sort Order:** Includes radio buttons for 'Alphabetical' and 'Observation or Timepoint', and a dropdown menu showing 'Fold change([Ischemic] vs [N...])'. Callout: カテゴリの表示順を、アルファベット順か選択した条件の significance 順に変更できます。
- Select Scoring Method:** A dropdown menu with 'Fisher's Exact Test p-value' selected and 'B-H Multiple Testing Correction p-value' visible below. Callout: p-value を算出する方法を指定します。Fisher's Exact Test p-value と多重検定補正を行った B-H Multiple Testing Correction p-value を選べます。

Fisher's Exact Test p-value はユーザーの分子リストと IPA でアノテーションがある分子について、各 IPA のカテゴリに偶然に一致する確率を p-value で表示しています。B-H Multiple Testing Correction p-value は Fisher's Exact Test に Benjamini Hochberg の手法による多重検定補正を行います。これによって検定回数により増加する偽陽性を減らすことができます（多少検定が厳しくなります）。

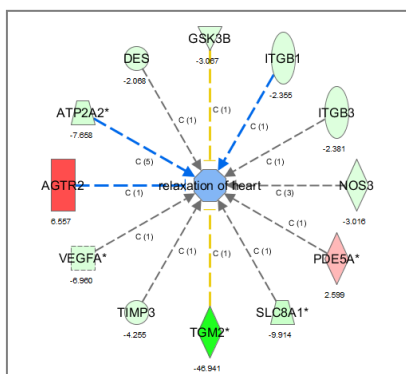
ウィンドウの下半分は以下のように Table view が表示されます。

Table view

Categories	Diseases or Functions Annotation	p-Value	Predicted	Activation z	Notes	Molecules	# Molecules
<input type="checkbox"/> Embryonic Development, Organ Development	development of muscle	2.53E-12		-1.709		↑ALDH1A2, ↑APC, ↑ARF6, ↑ARID1A, ↓... all 79	79
<input type="checkbox"/> Cell Death and Survival	cell death	2.93E-12	Increased	3.341		↓A4GALT, ↑ABCG2, ↑ADAM15, ↑ADC... all 443	443
<input type="checkbox"/> Cell Death and Survival	apoptosis	2.68E-11	Increased	3.886		↓A4GALT, ↑ABCG2, ↓ADAM15, ↑ADC... all 357	357
<input type="checkbox"/> Cardiovascular System Development and Func	cardiogenesis	2.80E-11	Decreased	-2.143	bias	↓ADRA1A, ↓ADRBK1, ↑ALDH1A2, ↓AR... all 72	72
<input type="checkbox"/> Organ Morphology, Skeletal and Muscular Syst	abnormal morphology of muscle	8.86E-11				↓ADRBK1, ↑AGTR2, ↑ALDH1A2, ↓ANK... all 66	66
<input type="checkbox"/> Cardiovascular System Development and Func	morphology of cardiovascular system	1.10E-10		1.633	bias	↓ACACB*, ↓ADAM15, ↑ADD1*, ↑ADR... all 120	120
<input type="checkbox"/> Cellular Development, Embryonic Development	development of muscle cells	1.18E-10		-1.799	bias	↓APC, ↓ARID1A, ↓CALR, ↓CXADR, ↑DE... all 42	42
<input type="checkbox"/> Organismal Survival	organismal death	1.68E-10	Increased	11.712	bias	↓A4GALT, ↑ABHD5, ↑ABR, ↑ADAM15, . . . all 328	328
<input type="checkbox"/> Cell Death and Survival	necrosis	2.16E-10	Increased	2.070		↓A4GALT, ↑ABCG2, ↑ADAM15, ↑ADR... all 347	347
<input type="checkbox"/> Organ Morphology, Skeletal and Muscular Syst	morphology of muscle	2.59E-10				↓ADRBK1, ↑AGTR2, ↑ALDH1A2, ↓ANK... all 68	68
<input type="checkbox"/> Cardiovascular System Development and Func	abnormal morphology of cardiovascula	3.15E-10				↓ACACB*, ↓ADAM15, ↑ADD1*, ↓ADR... all 111	111
<input type="checkbox"/> Skeletal and Muscular Disorders	myopathy	3.24E-10	Increased	2.797		↓ADRA1A, ↑AGTRAP, ↑AHNAK, ↑AKT2, . . all 88	88
<input type="checkbox"/> Cancer	growth of tumor	4.08E-10		-1.096		↑ABCG2, ↑ADAM15, ↓ADRBK1, ↑AGTR2 all 124	124
<input type="checkbox"/> Cancer	abdominal neoplasm	6.60E-10		0.892		↓ABCA9, ↑ABCD3, ↑ABCG2, ↑ABHD2*, . . all 759	759
<input type="checkbox"/> Organismal Development	abnormal morphology of thoracic cavit	7.03E-10				↓ACACB*, ↓ADAM15, ↓ADRBK1, ↑AFF... all 106	106

Level 3 カテゴリー（Diseases or Functions Annotation）の p-value が低い順に表示されます。Categories にはその Diseases or Functions Annotation が所属する Level 1 カテゴリーが表示されます。画面上半部のバーチャートをクリックするとそのカテゴリーに属する Diseases or Functions Annotation のみが表示されます。Predicted Activation State にはカテゴリーを亢進（z-score が 2 以上）、抑制（z-score が -2 以下）いずれに予測されたのかが表示されます。空欄は予測できなかったカテゴリーです。

行を選択し、DISPLAY AS NETWORK ボタンをクリックすると Diseases or Functions と分子の関連を表すネットワークが表示されます。



CUSTOMIZE TABLE

をクリックすることで、表に表示されるカラムが設定できます。

Customize Table ×

Select column(s) to be displayed in table.

Select/Deselect all

Categories

Function

Diseases or Functions Annotation

p-value

B-H p-value

Predicted Activation State

Activation z-score

Flags

Bias-corrected z-score

Molecules

Molecules

Bias-corrcted z-score はバイアス補正がされた z-score ですが、現在 IPA では Activation z-score が採用されているため、デフォルトでは非表示となっています。詳細は

<http://qiagen.force.com/KnowledgeBase/KnowledgeIPAPage?id=kA1D000000PlqJKAW>

を参照ください。

B-H p-value にチェックすることで Benjamini-Hochberg (B-H) 多重検定補正された p 値を表示することができます。検定回数により増加する偽陽性を補正した値です。デフォルトでは非表示となっています。

また ADD TO MY PATHWAY ボタンを選択すると、分子をネットワークに追加することができます。ADD TO MY LIST ボタンでリストを作成することができます。

青くハイライト表示されている Diseases or Functions 名をクリックすることで、その疾患・機能に関する方向性などの詳細情報と機能予測の結果が表示されます。

Downstream Effects Analysis Evidence for Effects					
Development of vasculature predicted to be decreased (z-score -4.077). Overlap p-value 6.65E-12					
83 of 187 genes have measurement direction consistent with decrease in Development of vasculature.					
ADD TO MY PATHWAY ADD TO MY LIST CUSTOMIZE TABLE CREATE DATASET				Expr Fold Chang... 29.694 -- -2.115 (p1 of 4)	
ID	Genes in dataset	Prediction (based on measurement direction)	Expr Fold Change	Findings	
222484_s_at	CXCL14	Decreased	↑29.694	Decreases, (3)	
209035_at	MDK	Increased	↑8.466	Increases, (4)	
221550_s_at	LEF1	Affected	↑7.185	Affects, (5)	
207294_at	AGTR2	Increased	↑6.557	Increases, (9)	
223235_s_at	SMOC2	Increased	↑5.539	Increases, (5)	
211737_x_at	PTN	Increased	↑5.335	Increases, (11)	
229554_at	LUM	Affected	↑4.544	Affects, (1)	

疾患・機能別アノテーションの元となっている情報を確認するには、ウィンドウ左上の青くハイライト表示されている Diseases or Functions 名をクリックしてください（例：differentiation of bone cell lines）。

Findings: differentiation of bone cell lines

Review the information that supports the gene-to-function relationship. Click the plus icon to view the reference information.

Findings 1 to 20 of 20

A protein chimera composed of a protein fragment from human **AML1 [RUNX1] protein** and of a protein fragment from human **ETO [RUNX1T1] protein** decreases differentiation of 32Dcl3 that is increased by human **GCSF [CSF3] protein**.

10435586 Kohzaki H, Ito K, Huang G, Wee HJ, Murakami Y, Ito Y. Block of granulocytic differentiation of 32Dcl3 cells by AML1/ETO(MTG6) but not by highly expressed Bcl-2. *Oncogene* 1999 Jul 15;18(26):4055-62.

Source: Ingenuity Expert Findings

CSF1 protein is necessary for differentiation of 32dcl3 cells to monocytes/macrophages that is increased by **p19INK4d [CDKN2D] protein**.

10498883 Roussel MF. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene* 1999 Sep 20;18(38):5311-7.

Source: Ingenuity Expert Findings

78 kd **FMIP protein** increases differentiation of **FDC-P1Mac11 cells to granulocytes** that is increased by **MCSF [CSF1] protein**.

10597251 Tamura T, Mancini A, Joos H, Koch A, Hakim C, Dumanski J, Weidner KM, Niemann H. FMIP, a novel Fms-interacting protein, affects granulocyte/macrophage differentiation. *Oncogene* 1999 Nov 11;18(47):6488-95.

Source: Ingenuity Expert Findings

IRS1 protein decreases differentiation of 32D cells that is increased by **IGF1R protein**.

10846175 Valentini B, Navarro M, Zanocco-Marani T, Edmonds P, McCormick J, Morrione A, Sacchi A, Romano G, Reiss K, Baserga R. Insulin receptor substrate-1, p70S6K, and cell size in transformation and differentiation of hemopoietic cells. *J Biol Chem* 2000 Aug 18;275(33):25451-9.

Source: Ingenuity Expert Findings

PLZF [ZFP145] protein decreases differentiation of 32Dcl3 that is increased by **GM CSF [CSF2] protein**.

9710637 Shakhovich R, Yeyati PL, Ivins S, Melnick A, Lempert C, Waxman S, Zelent A, Licht JD. The promyelocytic leukemia zinc finger protein affects myeloid cell growth, differentiation, and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1998 Sep 1;18(9):5533-45.

Source: Ingenuity Expert Findings

P19INK4d [CDKN2D] protein is necessary but not sufficient for differentiation of 32dcl3 cells to monocytes/macrophages.

10498883 Roussel MF. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene* 1999 Sep 20;18(38):5311-7.

Source: Ingenuity Expert Findings

この画面では情報の元となった論文や PubMed アブストラクトへのリンクを確認できます。論文名の左側に表示されている PubMed ID をクリックすることで、それぞれの論文のアブストラクトを確認することができます。Export References をクリックすると、EndNote、BibTeX、テキストフォーマットで論文リストを出力可能です。

Regulator Effects タブ

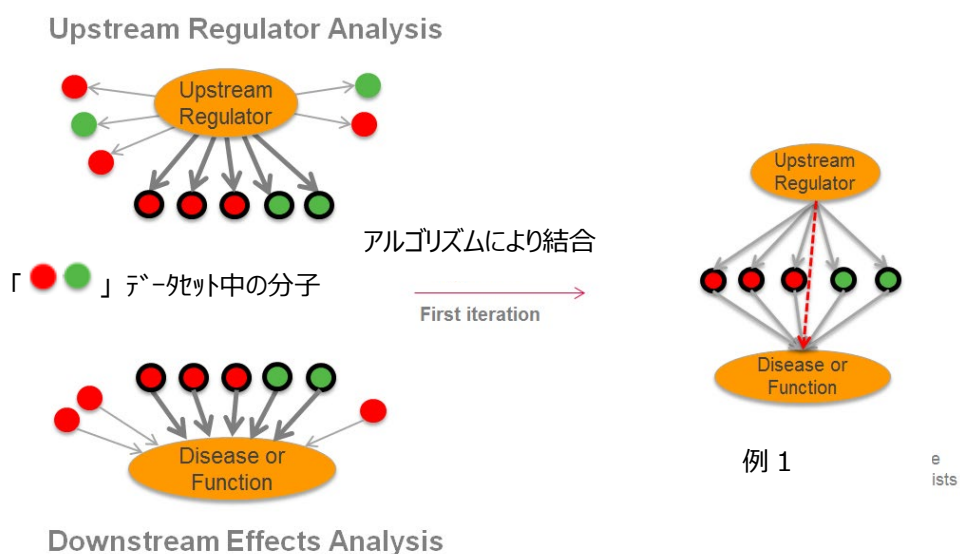
実験データ上流の Upstream Regulator が実験データ中の分子を介して機能や疾患といった表現形にどのような影響を与えるかを予測した結果を表示します。

ID	Co...	Node T...	Regula...	Re...	Target ...	Tar...	Diseas...	Dis...	Known ...
1	24.191	67	12	↓GA... ..all 12	40	↓AGO2 ...all 40	15	angi... ..all 15	27% (49/180)
2	23.608	63	7	ARNT, . . .all 7	42	↓AD... ..all 42	14	apop... ..all 14	27% (26/98)
3	20.076	35	5	mir-10 ..all 5	21	↓AGO2 ...all 21	9	angio... ..all 9	56% (25/45)
4	18.169	56	8	ARNT, . . .all 8	38	↓AD... ..all 38	10	apop... ..all 10	21% (17/80)
5	16.310	69	9	ARNT, . . .all 9	48	↓AD... ..all 48	12	abno... ..all 12	22% (24/108)
6	15.963	72	13	AGT, . . .all 13	51	↓ARF6 ...all 51	8	forma... ..all 8	21% (22/104)
7	14.849	72	12	ARNT ...all 12	50	↓AD... ..all 50	10	apop... ..all 10	26% (31/120)
8	14.350	59	9	CTGF, . . .all 9	42	↓ADD1 ...all 42	8	abnor... ..all 8	50% (36/72)
9	14.087	34	4	mir-10 ..all 4	20	↓AGO2 ...all 20	10	apop... ..all 10	48% (19/40)
10	13.060	78	7	ANGPT2 ...all 7	61	↓ARF6 ...all 61	10	cellall 10	26% (18/70)
11	12.836	64	11	AGT, . . .all 11	47	↑AK... ..all 47	6	forma... ..all 6	30% (20/66)
12	11.672	47	6	MAP2... ..all 6	37	↓AGO2 ...all 37	4	cell vi... ..all 4	33% (8/24)
13	11.659	92	14	CTGF ...all 14	65	↓ADD1 ...all 65	13	abno... ..all 13	24% (44/182)
14	11.353	59	7	CTGF, . . .all 7	46	↓ARF6 ...all 46	6	cell vi... ..all 6	45% (19/42)
15	10.873	31	4	ARNT, . . .all 4	22	↓BC... ..all 22	5	differ... ..all 5	30% (6/20)
16	10.851	65	8	CTGF, . . .all 8	53	↓ADD1 ...all 53	4	cell vi... ..all 4	41% (13/32)
17	10.633	45	7	mir-1... ..all 7	34	↓ATM ...all 34	4	abnor... ..all 4	0% (0/28)
18	10.522	57	6	CTGF, . . .all 6	43	↓ADD1 ...all 43	8	cell vi... ..all 8	54% (26/48)
19	9.922	44	5	CTNBN1 ...all 5	33	↓ARF6 ...all 33	6	cell m... ..all 6	27% (8/30)
20	9.597	111	12	AGT, . . .all 12	86	↑AG... ..all 86	13	cong... ..all 13	21% (32/156)
21	8.875	78	7	ERK1/2 ...all 7	64	↑AB... ..all 64	7	cell m... ..all 7	37% (18/49)
22	8.315	30	3	ERK1/2 ...all 3	22	↓AK... ..all 22	5	degen... ..all 5	33% (5/15)

Regulator Effects では Upstream analysis と Downstream Effect Analysis を以下の図のように用います。

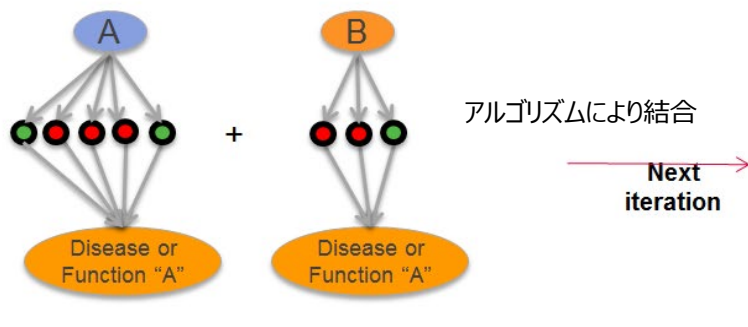
Regulator Effects ネットワークの生成方法の概要

以下のように上流調節因子下流のデータセットとデータセット下流の疾患/機能の共通部分を結合し Regulator Effects ネットワークを生成します。

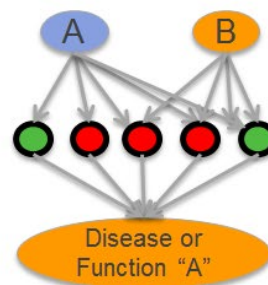


複数の Regulator Effects ネットワークを結合します。

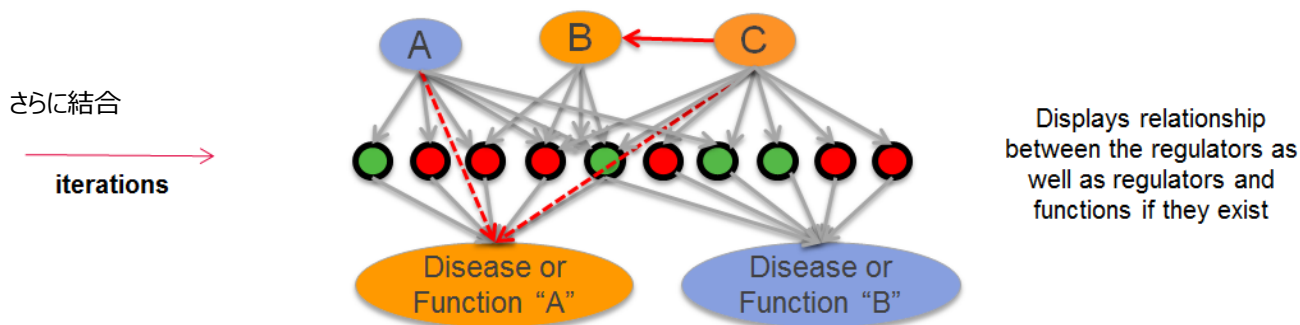
Upstream Regulator Analysis



Regulator Effects



Downstream Effects Analysis



共通するデータセットを含み、Fisher's Exact Test p-value が 0.05 以下の場合に、複数のネットワークを結合します。一貫性の高い経路を探すために上流調節因子、疾患/機能とデータセットとの間の z-score によるカットオフ（デフォルトでは絶対値が 2 以上）も適用されています。

それぞれのネットワークごとに、上流調節因子 → データセット → 疾患/機能の一貫性を示す値として Consistency Score が計算されます。Consistency Score はしきい値としての使用は推奨されません。

$$\text{Consistency Score} = \frac{Pc \cdot Wc + Pi \cdot Wi + Pn \cdot Wn}{(S)^{Ws}}$$

Pc : 上流調節因子から（データセットを経由し）疾患/機能へ向かう consistent path の総数

Wc : Pc の報酬となるウェイト 現在 1 に設定されています

Pi : inconsistent path の総数

Wi : Pi のペナルティとなるウェイト 現在 -15 に設定されています

Pn : non-causal path の総数

Wn : Pn のウェイト 現在 0 に設定されているため、non-causal path はスコアに影響を与えません

S : データセットの総数

Ws : S のペナルティとなるウェイト 現在 0.5 に設定されています

Regulator Effects のテーブルには以下の情報が表示されます。

ID : Consistency Score の高いものから割り振られた数値です。

Consistency Score : 前述の計算式で求められた上流調節因子 → データセット → 疾患/機能の一貫性を示すスコアです。

Node Total : ネットワーク中の上流調節因子、データセット分子、疾患/機能の総数です。

Regulator Total : 上流調節因子の総数です。

Regulator : 上流調節因子の一覧が表示されます。活性化と予測されるものはオレンジ色で、不活化と予測されるものは青色で表示されます。


Target Total : データセット分子の総数です。

Targets : データセット分子の一覧が表示されます。

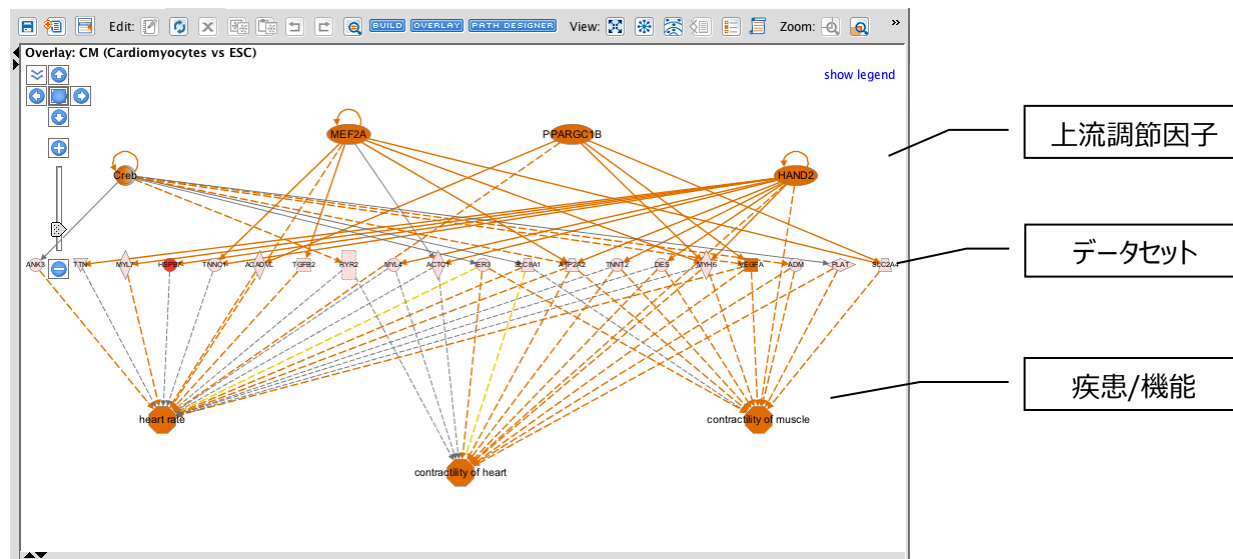
Diseases and Functions Total : 疾患/機能の総数です。

Diseases and Functions : 疾患/機能の一覧が表示されます。亢進と予測されるものはオレンジ色で、抑制と予測されるものは青色で表示されます。

Known Regulator-Disease-Function Relationship : 既知の経路数/ネットワーク経路総数の割合です。例えば上流調節因子 4 個と疾患 2 つが含まれるネットワークには合計 8 つの経路がありえますが、Ingenuity Knowledge Base 内に論文由来の既知の経路が無い場合は 0% (0/8) と表示されます。

Regulators、Target molecules、Diseases or Functions の  ボタンをクリックすることで絞り込みを行うことができます。

ID をクリックすることで以下のようにネットワークが表示されます。



ネットワークの色は MAP 機能に基づきます。

Regulator Effect ネットワーク生成の設定

画面左上の **GENERATE NETWORKS** をクリックすることで、ネットワーク生成に関する設定を変更できます。

The screenshot shows the 'Generate Regulator Effects Networks' dialog box. It contains two main sections: 'Include only regulators of Type:' and 'Include only diseases and functions of Category:'. Each section has a list of checkboxes and corresponding numerical cutoff values for p-value and z-score. Annotations on the right side of the dialog box point to these specific settings.

Annotations (from top to bottom):

- レギュレーター分子の種類の一括設定
- レギュレーター分子の種類の詳細設定 (チェックを変更すると一括設定が Custom となります)
- レギュレーターとデータセット間の p-value カットオフ値の設定
- レギュレーターの z-score カットオフ値の設定
- レギュレーターの最大数の設定
- データセットと疾患/機能間の各値の設定
- 疾患/機能に含めるカテゴリーの設定
非選択の際は全カテゴリーが使用されます

OK をクリックすると設定が変更され、解析結果を再度開いた際にも変更後の設定が適用されます。

新規 Core Analysis を行った際にはデフォルトの設定が適用されます。

Networks タブ

Network タブを選択するとユーザーのデータから構築されたネットワークが一覧表示できます。各ネットワークはスコア順に ID が割り当てられます。

Rank	Molecules in Network	Score	Focus Mol.	Top Diseases and Functions
1	↑ ARHGAP18, ↑ ARHGAP23, ↑ ARHGEF17, ↑ BBS10, ↓ BBS5, ↓ C11...	41	33	Carbohydrate Metabolism, Lipid Metabolism, Small ...
2	↓ AK4, alcohol group acceptor phosphotransferase, ↑ ARAF, ATM/ATR...	39	32	RNA Post-Transcriptional Modification, Post-Tran...
3	AP-3, ↓ AP3D1, ↑ AZI2, ↑ CGDC13, ↑ CGDC6, ↑ CLASP1, ↑ CLCN3, ↑...	36	31	Cellular Assembly and Organization, Cellular Funct...
4	↑-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase, ↑ ABHD5, ↑ AGPAT2, ↑...	36	31	Carbohydrate Metabolism, Lipid Metabolism, Molecu...
5	Abl1/2, ↓ ACO11, ↑ AKAP13, ↑ ARF6, ↑ ASPN, ↑ CRIM1, ↑ CYTH3, ...	36	31	Carbohydrate Metabolism, Small Molecule Biochem...
6	↑ ABLIM1, ↑ APC, ↑ BCL2L1, ↑ BRD4, ↑ CASC2, caspase, ↑ CFLAR, ...	36	31	Cell Death and Survival, Cancer, Organismal Injury ...
7	AURK, ↓ C16orf72, ↑ CAPRN1, Creb, ↑ ELAVL1, ↓ ENTPD4, ↑ EWSR1, ...	36	31	Cancer, Organismal Injury and Abnormalities, Repr...
8	↑ ADD1, ↑ AFF1, ↑ AFF4, ↓ AHCTF1, ↑ CGNL1, ↑ CDV3, ↑ CEP78, ↓ D...	34	30	Cellular Assembly and Organization, Cellular Funct...
9	↑ ARRDC3, ↑ CEP44, ↑ CHMP4B, ↑ CLPTM1, complement receptor, ↓...	34	30	Cell Cycle, Cellular Assembly and Organization, Mo...
10	↑ A4GALT, ↓ ABHD12, ↓ ABHD17B, ↓ ABHD2, ACSL, acylglycerol lipa...	32	29	Lipid Metabolism, Molecular Transport, Post-Transl...
11	14-3-3, ↑ ABI3BP, ↑ ANO6, Cbp/p300, ↓ CDC27, ↑ CEP126, ↓ CLIC4, ...	32	29	Hematological Disease, Hereditary Disorder, Organi...
12	↑ CAVIN1, CD3, ↓ CHD4, ↓ DPYSL5, ↑ ERLIN1, ↑ EXOC7, ↑ GABPB1, ...	32	29	Cellular Assembly and Organization, Nervous Syst...
13	↑ AP5M1, ↑ CGDC28A, ↑ CCDC88A, ↓ DCUN1D1, ↓ DNM2, ↑ DUSP...	32	29	Neurological Disease, Hereditary Disorder, Organ...
14	↑ 2-oxoglutarate oxygen oxidoreductase, ↓ ALKBH5, Bvr, ↑ CARD16, ↓ C...	30	28	Lipid Metabolism, Molecular Transport, Small Molec...
15	↑ ARHGAP32, ↑ ATF7, ↑ CASZ1, ↑ CCDC18, ↑ CDK13, ↑ CHP1, ↓ D...	30	28	Carbohydrate Metabolism, Small Molecule Biochem...
16	aldo, ATPase, ↓ BACH1, ↑ BUB3, ↑ CEP97, ↑ CHD9, ↓ DHX9, ↑ GLYR1, ...	30	28	Developmental Disorder, Endocrine System Disorde...
17	↑ ABCG2, ↑ ARHGEF7, ↑ BSG, ↑ CPD, CYP, DUB, ↑ GGT1, ↑ GIT2, ↓...	30	28	Post-Translational Modification, Developmental Di...
18	↑ ADCY9, ↑ AKAP12, ↓ CDC14B, Cg, ↑ CREB3L1, ↓ DLC1, ↑ EBLN2, ...	30	28	Cellular Assembly and Organization, Cellular Devel...
19	↑ ARHGDI1, ↑ BAZ2A, ↓ CBX5, ↓ CENPB, chymotrypsin, ↓ CSRNP2, ↓...	30	28	Cancer, Gastrointestinal Disease, Organismal Injury...
20	↑ ACTR2, Alpha actin, ↑ ARHGEF11, ↑ ARHGEF2, ↑ ARPC4, Cofilin, ↓...	27	26	Cellular Assembly and Organization, Cellular Funct...
21	↑ ATP11A, ↑ ATP11B, ↑ ATP8A1, ↑ ATP8B1, ↑ ATP9B, ↑ AVL9, ↑ C...	27	26	Lipid Metabolism, Molecular Transport, Small Molec...
22	Alpha catenin, ↓ ATL3, ↑ AXIN2, ↓ BHLHE41, ↓ BTBD2, Casein, ↓ CD9...	27	26	Cellular Compromise, Hematological System Devel...
23	APC/APC2, CK1, CK1/2, ↑ CTHRC1, Dishevelled, ↓ DOCK9, ↑ DZIP1, ↑...	25	25	Connective Tissue Disorders, Developmental Disor...
24	↑ ATP7A, ↑ CLTRN, Complement, ↑ COPA, Cytoplasmic Dynein, ↑ DCK, ...	25	25	Cellular Assembly and Organization, Cellular Comp...
25	↑ ANOS1, ↓ CASKIN2, ↓ CCND2, ↑ CEACAM1, ↑ CRKL, ↑ CSDC2, ↓...	25	25	Cellular Development, Cellular Growth and Prolifer...

ネットワークの説明

ID : スコア順に ID が割り振られます。ID をクリックすることでネットワークが表示されます。

Molecules in Network : ネットワークを構成している分子群です。

Score : ネットワークの評価に使用する値です。詳しくは「[IPA ネットワークスコア](#)」をご参照ください。

Focus Molecules : ネットワークに含まれるユーザーがアップロードし Cutoff を通過した分子の数です。

Top Diseases & Functions : ネットワークと関連深い (Fisher's Exact Test の結果、p-value の低い) 疾患、生物学的機能情報です。

ボタンの説明

FILTER : 分子名を入力し、Enter を押すことで、該当する分子が含まれるネットワークのみが表示されます。

VIEW NETWORKS : 選択したネットワークを閲覧することができます。

ADD TO MY PATHWAY : 選択したネットワーク中の分子を編集用に開きます。相互作用の情報は消去されます。

ADD TO MY LIST : 選択したネットワーク中の分子のリストを作成することができます。

MARGE NETWORKS : 選択した複数のネットワークを結合して開きます。

FUNCTIONS : 選択したネットワークが関連する機能オントロジーを検索することができます。

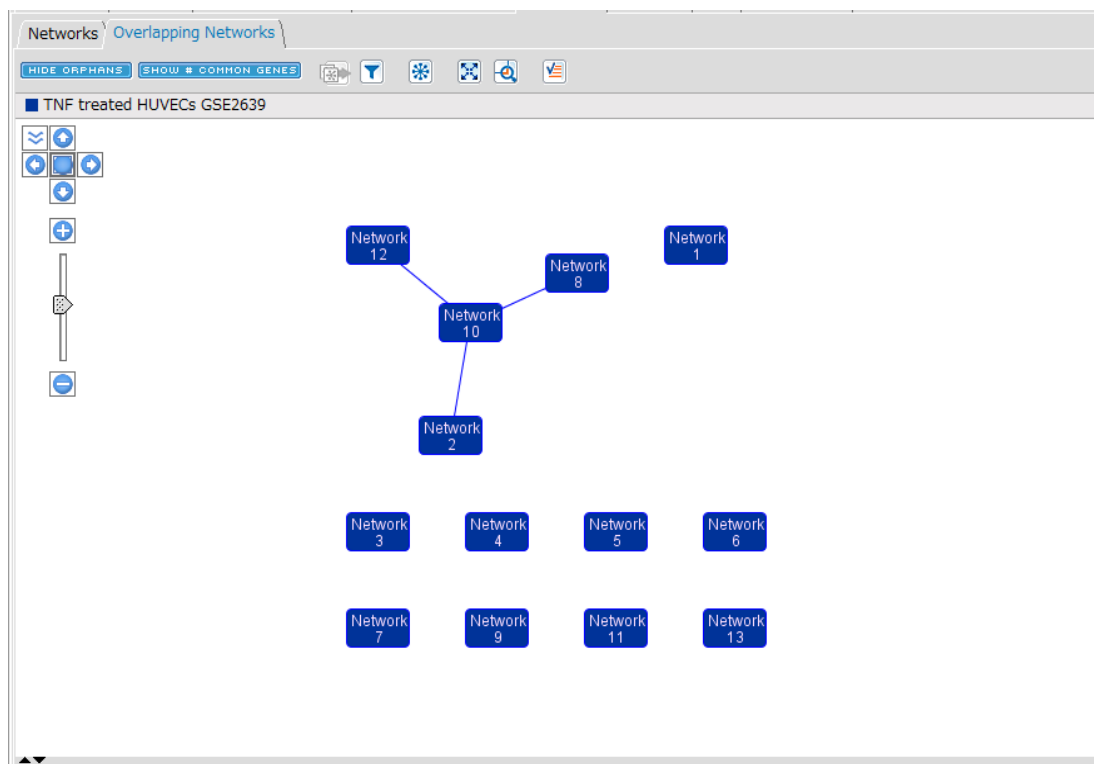
ANNOTATIONS : 選択したネットワークの分子のアノテーションを閲覧できます。

CUSTOMIZE TABLE : 表示するカラムを変更することができます。

Overlapping Networks タブ

Overlapping Networks はネットワーク間で遺伝子を共有しているものを表示することができます。ネットワーク共有遺伝子がある場合は線で結ばれます。

線をクリックするとネットワーク中の分子の一覧が表示され、ダブルクリックすると結合したネットワークが開きます。



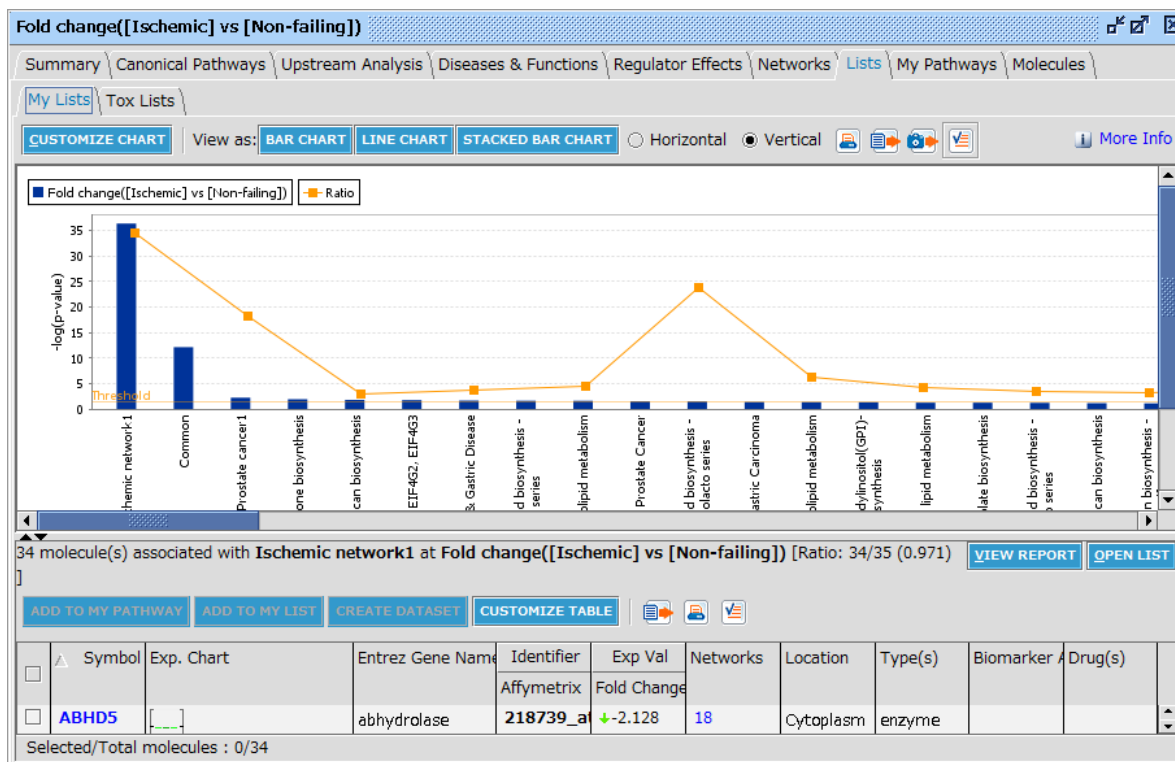
HIDE ORPHANS ボタンで共有遺伝子を持たないネットワークを表示/非表示にします

HIDE # COMMON GENES ボタンで共有遺伝子の数を表示/非表示にします

Filter ボタンで、表示するネットワークの数、比較解析などのコンディションが複数ある場合は表示するコンディションを制限できます。

Lists タブ

Lists タブ My Lists タブにはユーザーがアップロードしたデータとユーザーが事前にマイリストライブラリに保存し Approve と設定したリスト、Tox List タブには既知の毒性リストとの関連が示されます。



画面上側にはリストとの関連性を Fisher's Exact test で検定した p-value の -log 値でバーチャートとして表示します。オレンジ色の折れ線グラフはリストとの関連性を表した Ratio を示します。

バーチャートをクリックすると下側にはリストのメンバーで、かつユーザーのリストにある遺伝子が表示されます。

STACKED BAR CHART ボタンをクリックすると、リストのメンバー数を 100%として、Upregulate した分子の数、Downregulate した分子の数を見ることができます。

VIEW LIST ボタンをクリックするとメンバーが表示されます。

My Pathways タブ

Pathways タブはユーザーがアップロードしたリストと、ユーザーが事前に編集しマイパスウェイライブラリに登録し Approve と設定したネットワークとの関連を Significance と Ratio で表示します。

Molecules タブ

Molecule タブは Analysis に含まれる全分子を表示することができます。分子名をクリックすると詳細な情報を閲覧することができます、またヘッダをクリックすると、クリックしたカラムでソートすることができます。

Expression Analysis - FC ([Ischemic] vs [Normal])

Summary \ Canonical Pathways \ Upstream Analysis \ Diseases & Functions \ Regulator Effects \ Networks \ Lists \ My Pathways \ Molecules \ Analysis Match

ADD TO MY PATHWAY | ADD TO MY LIST | CREATE DATASET | CUSTOMIZE TABLE | Symbol A4GALT - ATP2A2 (p1 of 16)

Symbol	Entrez Gene ...	Identifier	Measurement		Location	Type(s)	Biomarker Ap...	Drug(s)
			Expr. Fold Ch...	Expr. Intensit...				
A4GALT	alpha 1,4-galactosyltransferase (P blood group)	--	↓ -6.002	86.174	Cytoplasm	enzyme		
ABCA9	ATP binding cassette subfamily A member 9	--	↓ -2.147	73.221	Cytoplasm	transporter		
ABCD3	ATP binding cassette subfamily D member 3	--	↓ -4.767	172.024	Cytoplasm	transporter		
ABCG2	ATP binding cassette subfamily G member 2	--	↑ 2.169	526.666	Plasma Membrane	transporter	efficacy, prognosis	
ABHD12	abhydrolase domain containing 12	--	↓ -2.547	563.157	Plasma Membrane	enzyme		
ABHD17B	abhydrolase domain containing 17B	--	↓ -2.062	104.579	Plasma Membrane	peptidase		
ABHD2*	abhydrolase domain containing 2	--	↓ -7.458	157.924	Cytoplasm	enzyme		
ABHD5	abhydrolase domain containing 5	--	↓ -2.128	383.452	Cytoplasm	enzyme		
ABI3BP	ABI family member 3 binding protein	--	↑ 2.930	4273.711	Extracellular Spa...	other		
ABLIM1	actin binding LIM protein 1	--	↓ -5.643	746.316	Cytoplasm	other		
ABR	ABR, RhoGEF and GTPase activating protein	--	↓ -10.710	101.141	Cytoplasm	other		
ACAA2	acetyl-CoA acyltransferase 2	--	↓ -2.112	80.742	Cytoplasm	enzyme	unspecified applic	
ACACB*	acetyl-CoA carboxylase beta	--	↓ -4.882	197.336	Cytoplasm	enzyme		
ACBD5	acyl-CoA binding domain containing	--	↓ -2.080	343.417	Nucleus	other		

Selected/Total molecules: 0 / 1522

CREATE DATASET : 分子名横のチェックボックスにチェックを入れた分子から Dataset を作成できます。その際に、Molecule に含まれる Measurement Value を引き継ぐことができます。

ネットワーク生成アルゴリズム概要

ユーザーのリストからネットワークを作成する際の概略を説明します。

1. ユーザーリストのアップロード
2. Network Eligible の選択
Network Eligible の定義
 - ・ユーザーのリストに存在する。
 - ・IPA のナレッジに ID がマップされる。
 - ・IPA のナレッジで相互作用が存在する。
3. Network Eligible だけを使ったネットワークの作成
最大 35 分子（デフォルト設定時）で作成します。
4. 3 のネットワークの分子が 17 以下の場合
Linker Gene を使い、Small Network を結合します。
5. 4 の時点で分子が 35 以下のネットワークの場合
Neighborhood Gene を追加します。
6. ネットワーク単位で結果を表示

IPA ネットワークスコア

IPA が作成したネットワークに付与されるスコアの概要です。

$$\text{Network Score} = -\log_{10} \left(\sum_{i=N}^{\min(|F_G|, |S|)} \frac{\binom{|F_G|}{i} \binom{|V|-|F_G|}{|S|-i}}{\binom{|V|}{|S|}} \right)$$

FG = Network Eligible の合計数

N = ネットワーク中の Network Eligible 数

S = Reference Set に含まれる Network Molecules 数

V = Reference Set に含まれるグローバル分子ネットワーク中の Molecules 数

※ グローバル分子ネットワークとは、IPA Knowledge Base に含まれる分子を、インタラクション情報を元につなぎ合わせた広大なネットワークを意味します。

IPA 分子と相互作用

IPA はネットワーク表示時に、形状で分子の種類がある程度判別できるようになっています。また相互作用も線の種類などで種類を分けています。

Network Shapes

	Canonical Pathway
	Complex/Group
	Chemical/Drug/Toxicant
	Cytokine
	Disease
	Enzyme
	Function
	G-protein Coupled Receptor
	Growth Factor
	Ion Channel
	Kinase
	Ligand-dependent Nuclear Receptor
	Mature microRNA
	microRNA
	Other
	Peptidase
	Phosphatase
	Transcription Regulator
	Translation Regulator
	Transmembrane Receptor
	Transporter

Path Designer Shapes

	Canonical Pathway
	Complex/Group/Other
	Chemical/Toxicant
	Cytokine/Growth Factor
	Disease
	Drug
	Enzyme
	Function
	G-protein Coupled Receptor
	Ion Channel
	Kinase
	Ligand-dependent Nuclear Receptor
	Mature microRNA
	microRNA
	Peptidase
	Phosphatase
	Transcription Regulator
	Translation Regulator
	Transmembrane Receptor
	Transporter

Relationships

	chemical-chemical interactions, chemical-protein interactions, correlation, protein-protein interactions, RNA-RNA interactions: non targeting interactions
	activation, causation, expression, localization, membership, modification, molecular cleavage, phosphorylation, protein-DNA interactions, protein-RNA interactions, regulation of binding, transcription
	inhibition, ubiquitination
	inhibits and acts on
	leads to
	processing yields
	RNA-RNA interactions: microRNA targeting
	translocation
	reaction
	enzyme catalysis
	direct interaction
	indirect interaction

エッジラベル

相互作用上に相互作用の性質を示すアルファベットを表示することができます。

表示/非表示の切り替えは File メニューから Application Preferences/Graph Preferences で設定できます。

Relationship Labels	
A	Activation
B	Binding
C	Causation/Leads to
CO	Correlation
CC	Chemical-Chemical interaction
CP	Chemical-Protein interaction
E	Expression (includes metabolism/ synthesis for chemicals)
EC	Enzyme Catalysis
I	Inhibition
L	Molecular Cleavage (includes degradation for Chemicals)
LO	Localization
M	Biochemical Modification
miT	microRNA Targeting
MB	Group/complex Membership
nTRR	Non-Targeting RNA-RNA Interaction
P	Phosphorylation/Dephosphorylation
PD	Protein-DNA binding
PP	Protein-Protein binding
PR	Protein-RNA binding
PY	Processing Yields
RB	Regulation of Binding
RE	Reaction
RR	RNA-RNA Binding
T	Transcription
TR	Translocation
UB	Ubiquitination

相互作用について

分子 A から分子 B まで向けられる矢印は、それぞれ以下の相互作用を意味します。

シグナリングパスウェイ

分子 A から分子 B まで向けられる矢印は、分子 A が分子 B を活性化することを意味します。(すべての直接的な相互作用：結合、リン酸化、脱リン酸化などを含んでいます)

メタボリックパスウェイ

分子 A から分子 B まで向けられる矢印は、分子 B が分子 A から生産されることを意味します。

リガンド・レセプター

リガンドからレセプターに向けられる矢印はリガンドとレセプターの結合を意味しています。このバインディングイベントはレセプターの活性化を伴わない場合があります。レセプターの活性化はリガンドとレセプターの結合後の 2 次的なイベントになります。

フォントについて

ボールド（太字）：Focus Molecules (Network eligible Molecules)を表します。

イタリック（斜体）：Override の指定をして取り込んだ Molecules を表します。

*（アスタリスク）：入力した複数の Gene が IPKB 内に取り込まれる際に単一の Gene としてマッピングされたものを表します。

A：データ入力時に Absent と指定された Molecules を表します。

+（プラス）：この Molecules が他のネットワーク中にも含まれていることを示します。+サインの上で右クリックをすると関連するネットワークを確認できます。

Δ（デルタ）：コンテンツのアップデートによって、1) 複数の分子が一つに統合された、2) 一つの分子が複数に分割された、3) 分子が削除された、などの変更があった分子を表します。

†（クロス）：ユーザーが作成したカスタム分子であることを表します。

§：SBML Pathwayよりインポートしたが、IPAにマップされなかった分子を表します。

ダイレクトインタラクションとインダイレクトインタラクション

IPAではダイレクトインタラクションとインダイレクトインタラクションの2種類でネットワークを構築しています。これらは解析時にどのインタラクションを使うかを選択できます。ここではインタラクションの違いについて説明します。

ダイレクトインタラクション：2つの分子が介在なしに直接物理的にコンタクトする場合。

例：TGF beta binds fibronectin

また、キナーゼなどが直接リン酸化を引き起こす場合などの化学修飾も含まれます。

例：MAPK1 phosphorylates TTF1 protein

インダイレクトインタラクション

2つの分子が物理的にコンタクトしない場合はインダイレクトインタラクションになります。

例：TGF beta protein increases the stimulation of human IL-6

この場合は、刺激がなんらかの物質を介在して引き起こされている可能性があるため、インダイレクトインタラクションに分類されます。

どのような論文が根拠になってインタラクションを決定しているかは相互作用をダブルクリックすることにより相互作用サマリーを閲覧することができます。

IPA のオントロジーについて

IPA のオントロジーは Ingenuity 社が独自で構築したオントロジーに基づいており、GO (Gene Ontology Consortium <http://www.geneontology.org/>) のオントロジーとは異なります。IPA では GO には含まれない疾患のオントロジー化を行い、かつコンピュータ演算に適した分類を行うことなどを目的としているためです。

IPA の結果を引用した発表をする際の記述について

ここでは論文で Ingenuity Pathways Analysis (IPA) を引用するためのポリシーとガイドラインについて説明します。IPA によって作成された、あらゆる解析結果やイメージを、論文などで発表する場合（データ、印刷を含む）、ユーザーはガイドラインに沿った記述をしなければなりません。

IPA を引用した発表を行う場合、下記のサンプルテキストから適したものをご使用ください。

Data were analyzed through the use of IPA (QIAGEN Inc.,
<https://www.qiagenbioinformatics.com/products/ingenuity-pathway-analysis>).

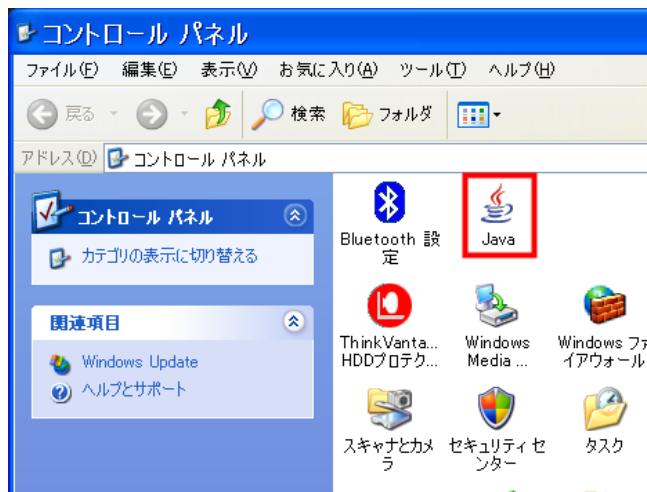
または

The [networks, functional analyses, etc.] were generated through the use of IPA (QIAGEN Inc.,
<https://www.qiagenbio-informatics.com/products/ingenuity-pathway-analysis>).

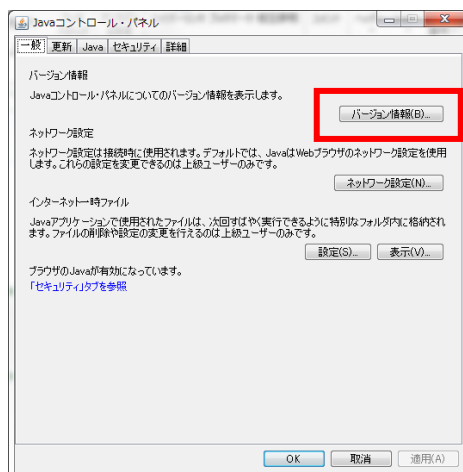
Java のバージョンのチェック (Windows)

Windows をご利用の方は Java のバージョンは以下の方法で確認できます。Mac の場合はシステム環境設定 > Java を開き、2.以降の操作を行ってください。

1. コントロールパネルから Java を起動する。Windows10 の場合はスタートメニュー上で右クリックをするとコントロールパネルを表示できます。



2. 基本タブのバージョン情報をクリックする。



3. Java のバージョン情報が表示されます。



IPA の起動に関するトラブルシューティング

トラブルが発生した際には以下の順番に従って接続、起動可能かお確かめください。

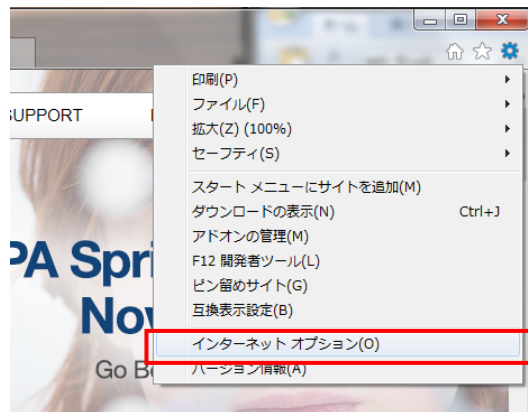
1. Windows のユーザーアカウントに起因する問題

Windows を使用して OS のユーザーアカウントに日本語など半角英数以外の文字が含まれている場合は IPA を使用できませんので、新たに半角英数のユーザーアカウントを作成し IPA をご利用ください。注：一度、半角英数以外で作成した Windows のユーザーアカウントは、半角英数に変更しても使用できませんので、新たに半角英数のユーザーアカウントを作成してください。

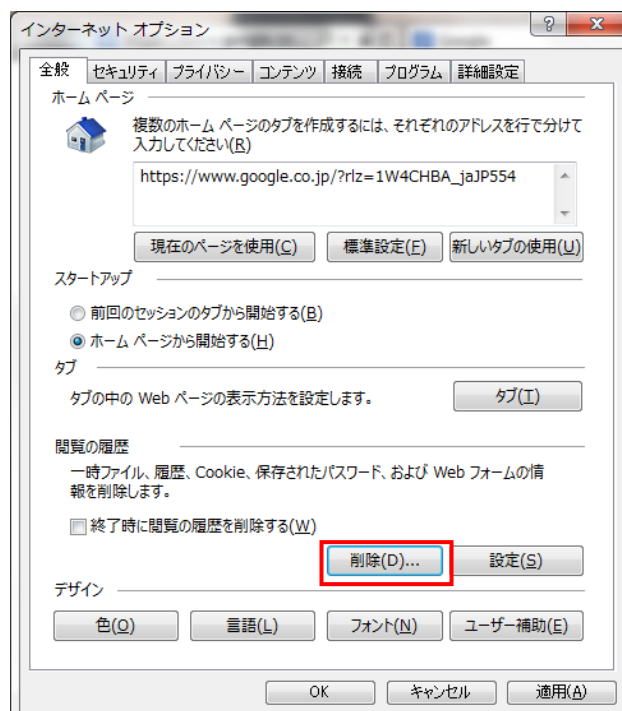
2. Web ブラウザのキャッシュのクリア

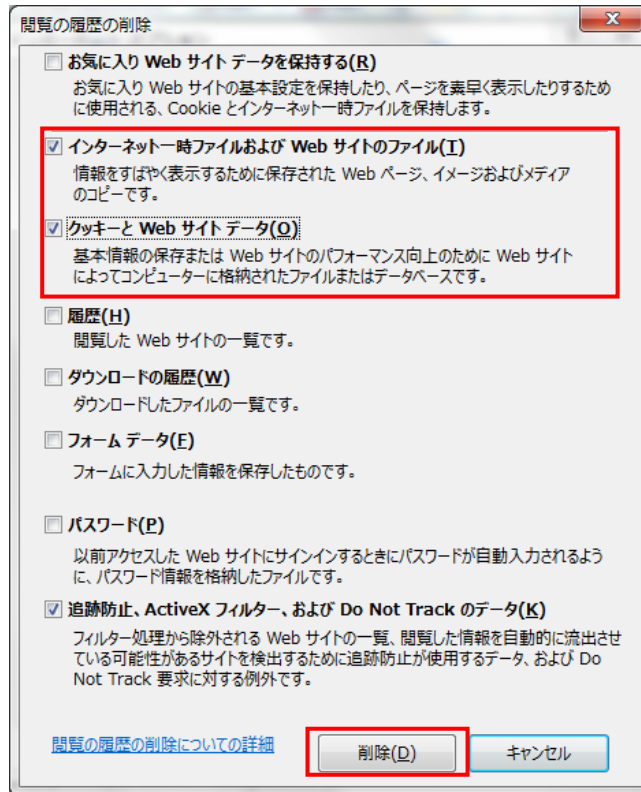
インターネットエクスプローラーの場合、以下の手順に従ってキャッシュの削除を行ってください。

(1) ツール > インターネットオプションを開く。



(2) インターネット一時ファイルとクッキーと Web サイトデータの「削除」を行う。



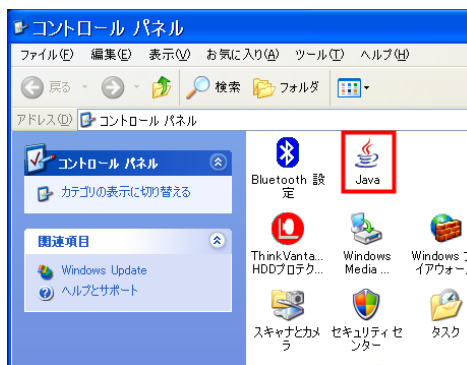


3. Java のキャッシュのクリア

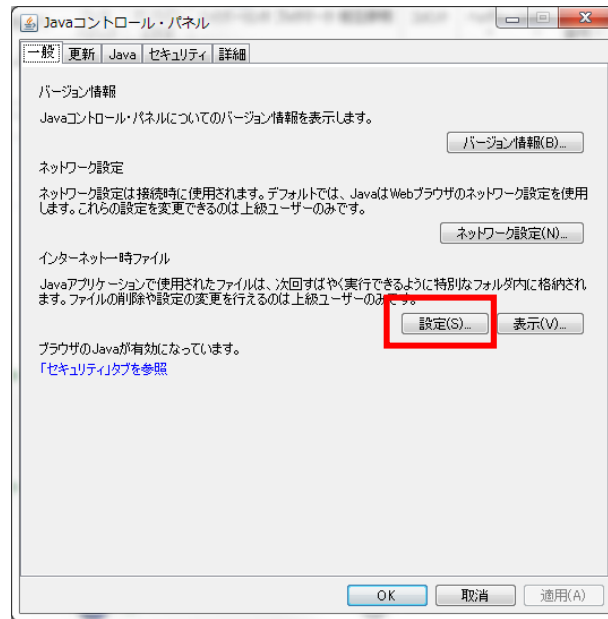
以下の手順に従って、JAVA のキャッシュの削除を行ってください。

Windows の場合は下記より、Mac の場合はシステム環境設定 > Java を開き、2.以降の操作を行ってください。

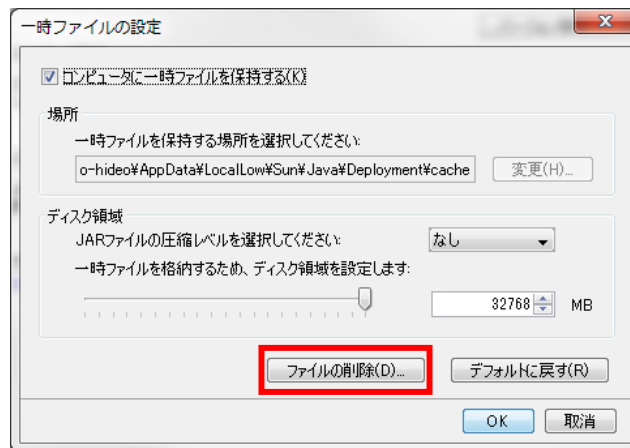
1. コントロールパネル > Java を開く。



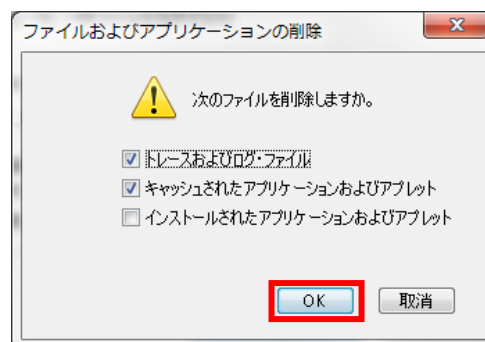
2. インターネット一時ファイルの「設定」を選択する。



3. 「ファイルの削除」をクリックする。



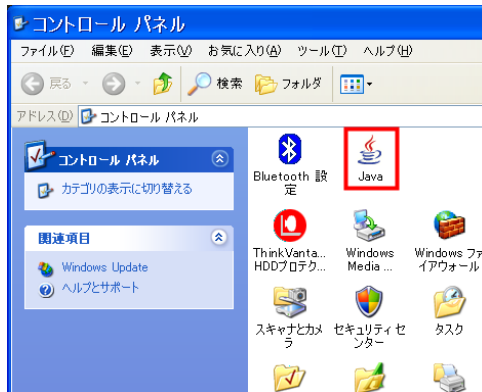
4. 「OK」をクリックする。



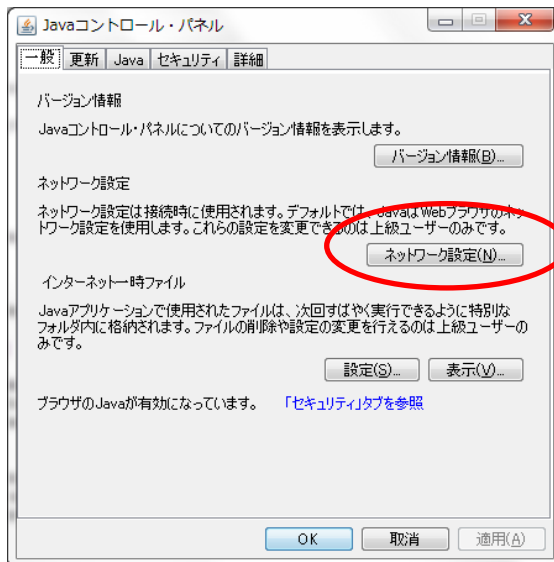
4. JAVA の Proxy の設定

Proxy 経由のインターネットアクセスを行う環境で、Web ブラウザではインターネットに接続できるが、IPA が起動しない場合の対処方法を記述します。

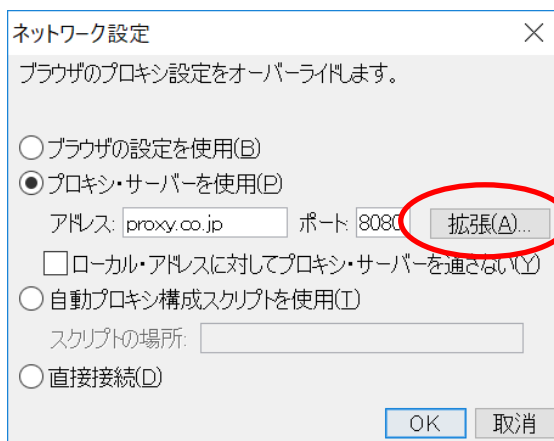
- 1) コントロールパネル > Java (Windows) 、システム環境設定 > Java (Mac) を開く。



- 2) 表示された Java コントロールパネルのネットワーク設定をクリックします。



- 3) 「ネットワーク設定」から「プロキシサーバを使用」にチェックを入れ「拡張」をクリックします



詳細ネットワーク設定

タイプ	プロキシ・アドレス	ポート
Http:	proxy.co.jp	: 8080
Secure:	proxy.co.jp	: 8080
Ftp:	proxy.co.jp	: 8080
Socks:	proxy.co.jp	: 8080

すべてのプロトコルで同じプロキシ・サーバーを使用する(L)

次の文字で始まるアドレスに対してプロキシ・サーバーを使用しない

エントリを区切るにはセミコロン(;)を使用します。

OK 取消

Http と Secure と Socks の項目に貴機関でご使用しているプロキシサーバのアドレスとポート番号を入力してください。アドレスとポート番号の内容はネットワーク管理者にお問い合わせください。

5. Mac OS での IPA の利用

1) アップルマーク > システム環境設定 > セキュリティとプライバシーを開いてください。

一般タブで左下の鍵マークをクリックしパスワードを入力し、編集可能な状態としてから「ダウンロードしたアプリケーションの実行許可」を「すべてのアプリケーションを許可」に切り替えて、システム環境設定を閉じてください。OS のバージョンによっては「すべてのアプリケーションを許可」がありません。その場合は「App Store と確認済みの開発元からのアプリケーションを許可」を選択してください。



2) Web ブラウザから起動する際には、Web ブラウザを起動し、

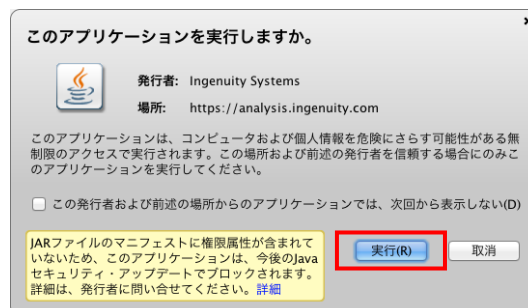
<https://analysis.ingenuity.com/ipa>

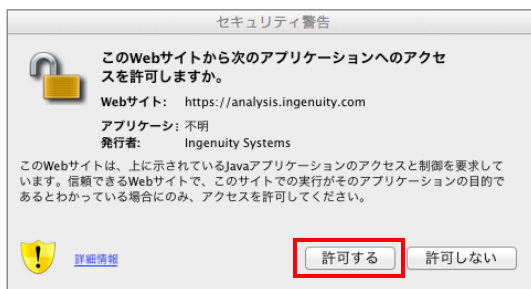
にアクセスしてください。アクセス時にユーザーID とパスワードを求められた場合は入力してください。

・IPA Client を使用する際には、IPA Client をダブルクリックし起動してください。

Web ブラウザから起動する場合

(ア) 以下のメッセージが表示された際には「信頼」、「実行」、「許可する」をクリックしてください。





(イ) ログインに成功すると以下の画面が表示されるので、**Launch IPA** をクリックし IPA を起動してください。



(ウ) Safari の場合は右上の下向き矢印ボタンをクリックすると表示される IpaApplication.jnlp (IpaApplication2.jnlp など数字付きの名称で表示される場合もあります) をダブルクリックしてください。下向き矢印ボタンが表示されない場合は、Safari > 環境設定 > 一般 > ダウンロードリストからの削除を「Safari を終了したとき」もしくは「手動」に変更してください。



3) 以下の様なウィンドウが表示されたら開くをクリックしてください（OS のバージョンによっては表示されません）。



4) 以下の様なウィンドウが表示されたらアップルマーク > システム環境設定 > セキュリティとプライバシーを開いてください。（OS のバージョンによっては表示されません）



以下のように表示されますので、「このまま開く」をクリックしてください。



5) 以下の様なウィンドウが表示されたら「開く」をクリックしてください。



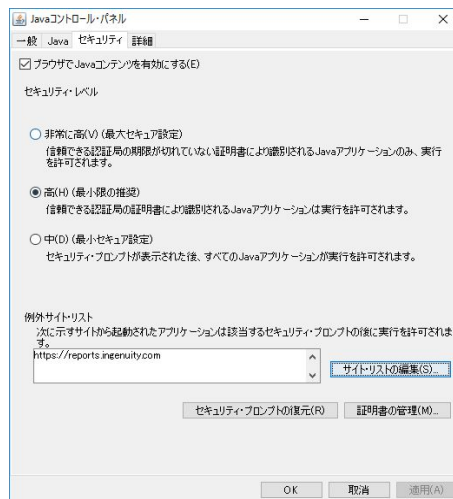
6) IPA が起動したらそのままご利用ください。

6. Web ブラウザで Java のセキュリティ警告が表示される際

Gene View など Web ブラウザで表示される画面で下記の様な警告が表示され、正常に表示されない際には以下のように設定を変更してください。



- 1) コントロールパネル > Java (Mac の場合はシステム環境設定 > java) から Java コントロールパネルを開き、セキュリティタブを開いてください。
- 2) 例外リストの「サイト・リストの編集」をクリックし、「追加」ボタンをクリックし、場所欄に「https://reports.ingenuity.com」を入力し OK をクリックしてください。
- 3) 以下のように表示されていることを確認し、Java コントロールパネルを閉じてください。



- 4) Web ブラウザを一度終了し、再度 GeneView などを開くと以下のメッセージが表示されるので「リスクを受け入れて、このアプリケーションを実行します」にチェックを入れ「実行」をクリックしてください。



7. 解析結果を開く際、解析を開始する際などに「An unexpected exception occurred:

com.ingenuity.apicommon. api.model.DataProviderException.」といったエラーが発生する際

- 1) IPA を起動し、File メニュー > Preferences > Application Preferences を開き、Cache タブの「CLEAR CACHE」ボタンをクリックした後に一旦 IPA を終了してください。
- 2) その後 IPA を起動し正常に動作するかご確認ください。

製品に関するお問い合わせについて

IPA をご利用になられてご不明な点がある場合、または問題が生じた場合などは弊社サポートまでお問い合わせください。

トミーデジタルバイオロジー株式会社

カスタマーサポート

TEL : 03-6240-0451

E-mail : support@digital-biology.co.jp

電話対応時間 平日 9:00～17:30