


## 結果の閲覧

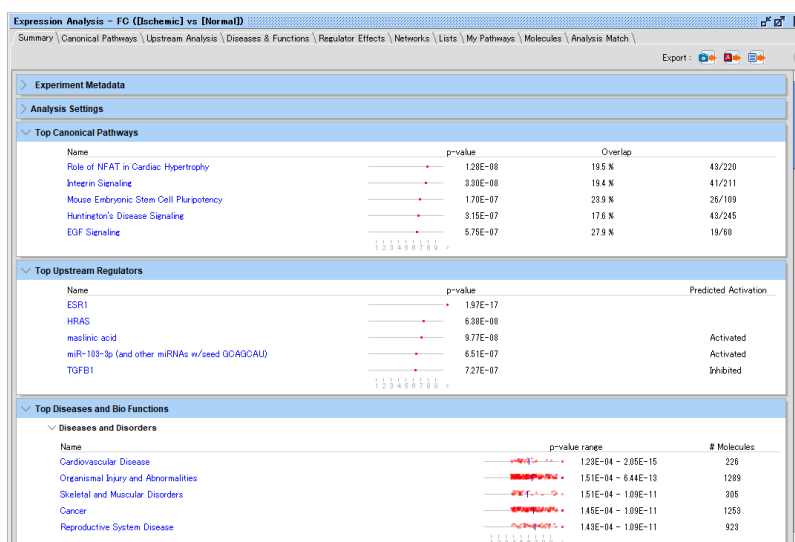
解析結果は、解析アイコンをダブルクリックすることで開き、以下のように Summary タブが開きます。このタブでは解析結果の抜粋が表示されます。詳細な解析結果はそれぞれのタブを閲覧することで確認できます。

 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

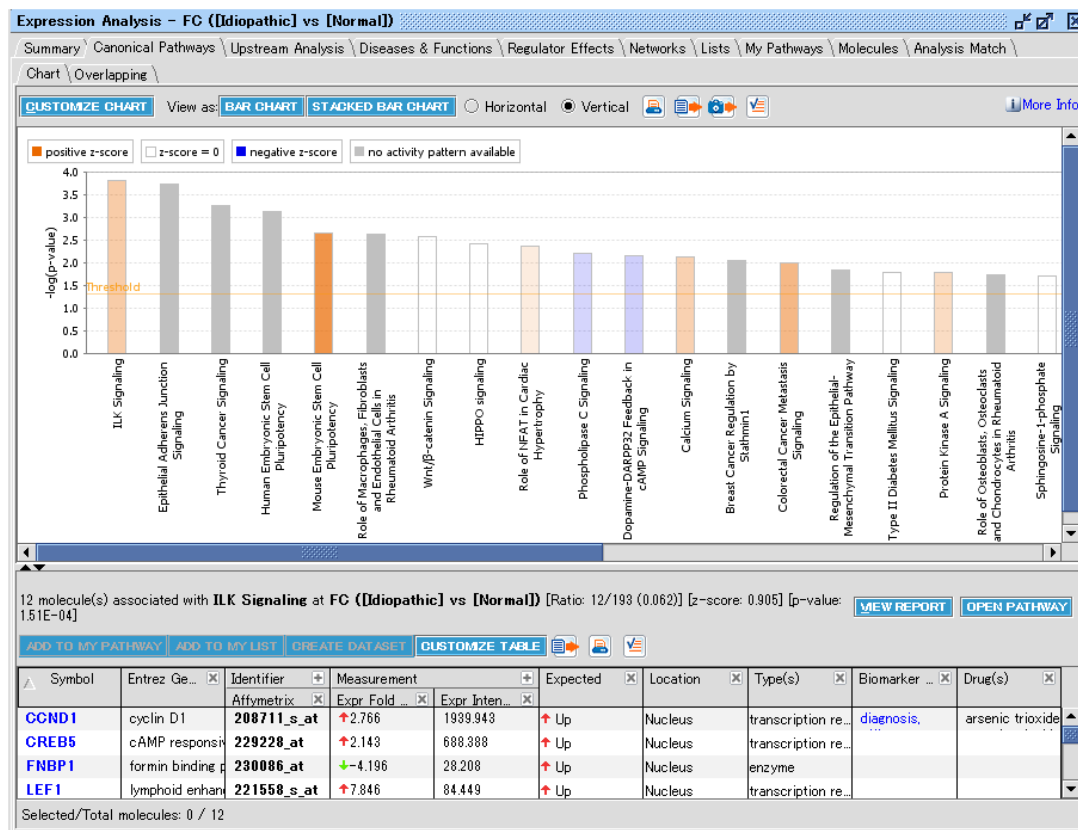
Top Tox lists : p-value の低い既知の毒性リスト

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 $\leq$ 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。

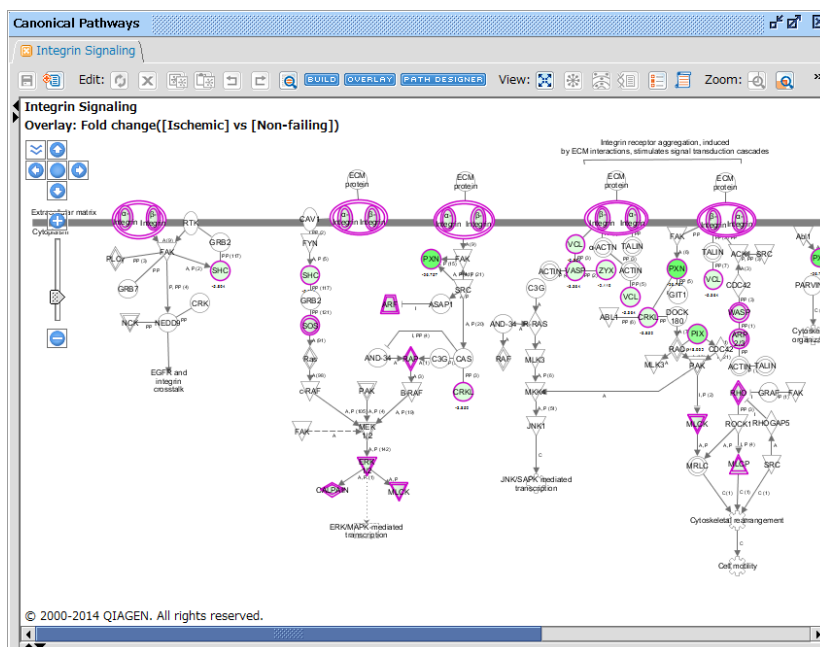
既知のパスウェイごとにパスウェイの活性に影響を与えることが知られているひとつ以上の「Seed」分子が Ingenuity キュレーターによって選定されています。例えば「CD40 Signaling」パスウェイでは CD40 が Seed として選定されています。パターンディスカバリーアルゴリズムにより、パスウェイに Causal Relationship を追加し、Seed に影響を与える分子の活性をシミュレートします。シミュレート後に Ingenuity の科学者がバイオロジカルな観点からパターンが正しいかを検証し、容認できない、あるいは低密度なパスウェイは z-score の計算対象から除外され 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。

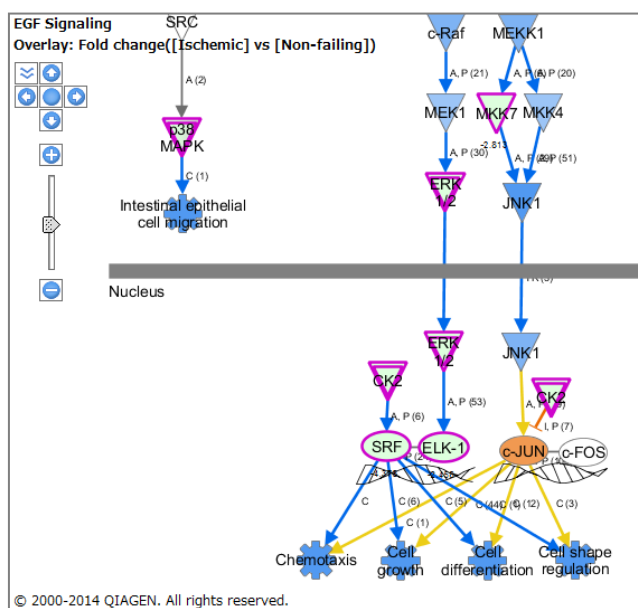
The screenshot shows the 'Canonical Pathway Report' for 'Integrin Signaling'. The header includes the IPAs logo and 'INGENUITY SYSTEMS'. Below the header, it lists report details: Report Date: 2013-09-25, Report Version: 242765, Content Version: 17199142 (Release Date: 2013-09-17). The main content area is titled 'Integrin Signaling' and contains a 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  $\alpha$  and  $\beta$  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  $\beta$  subunit that is responsible for interactions with cytoskeletal proteins like a 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。



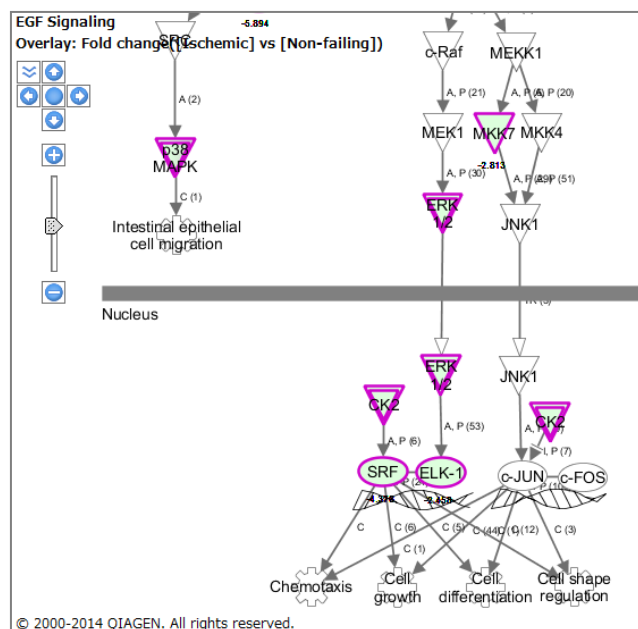
ハイライトされている分子はユーザーのリストに含まれる分子です。

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。

Customize Chart

Select Canonical Pathways to Display

Tree View  List View

- Ingenuity Canonical Pathways
  - Metabolic Pathways
    - Activation/Inactivation/Interconversion
      - Activation
        - Fatty Acid Activation
    - Biosynthesis
      - dTMP De Novo Biosynthesis

Score Cutoff

Display only entities that have a  $-\log(p\text{-value})$  greater than:  (between 0 and 7.97)

an absolute value z-score greater than:  (between 0 and 4.33)

Select Graph Style

Show Legend

Show Threshold Threshold Value

Show Ratio

Color by:  default  z-score

Select Sort Order

Alphabetical

Observation or Timepoint

Select Primary Y-Axis

Score

Ratio

Select Scoring Method

APPLY CANCEL

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。

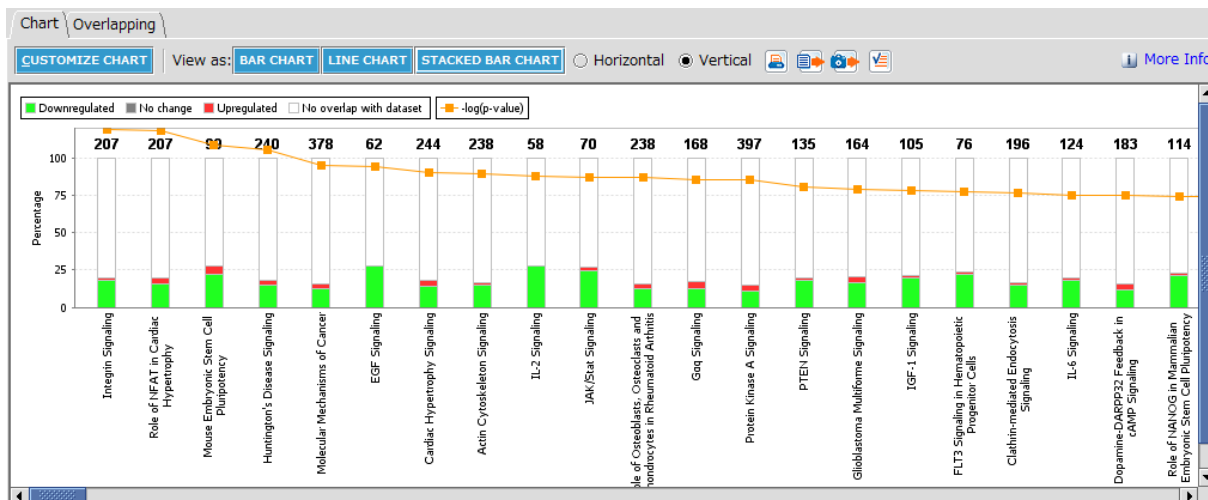
棒グラフを $-\log(p\text{-value})$ 、Ratioどちらでプロットするかを選択できます。

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）。

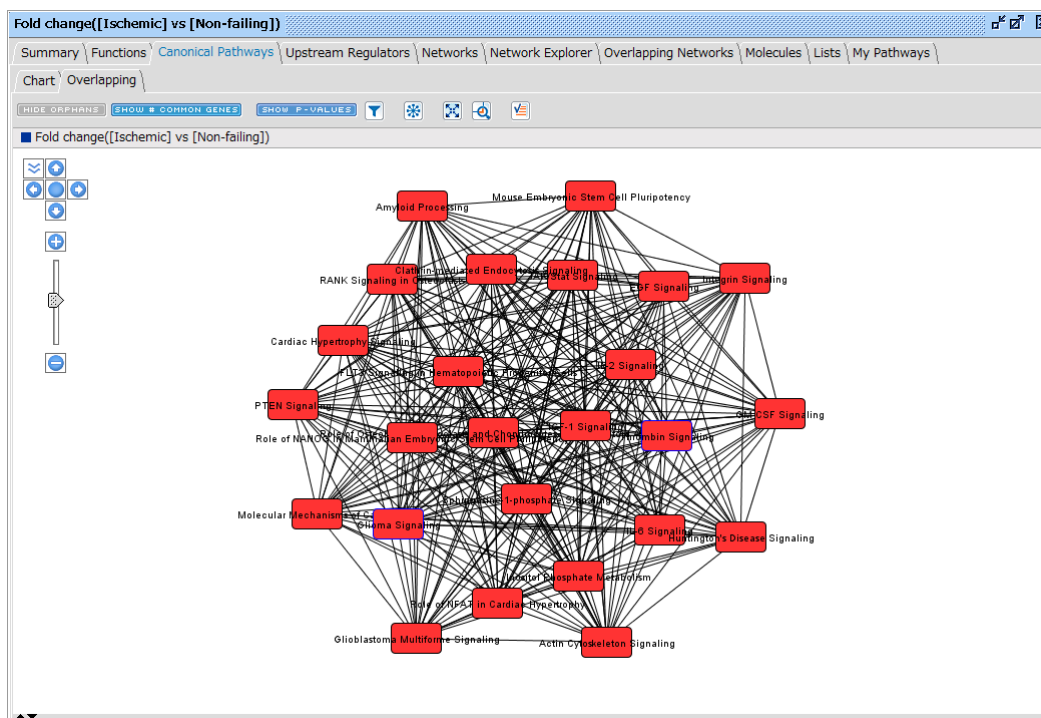
## STACKED BAR CHART

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。

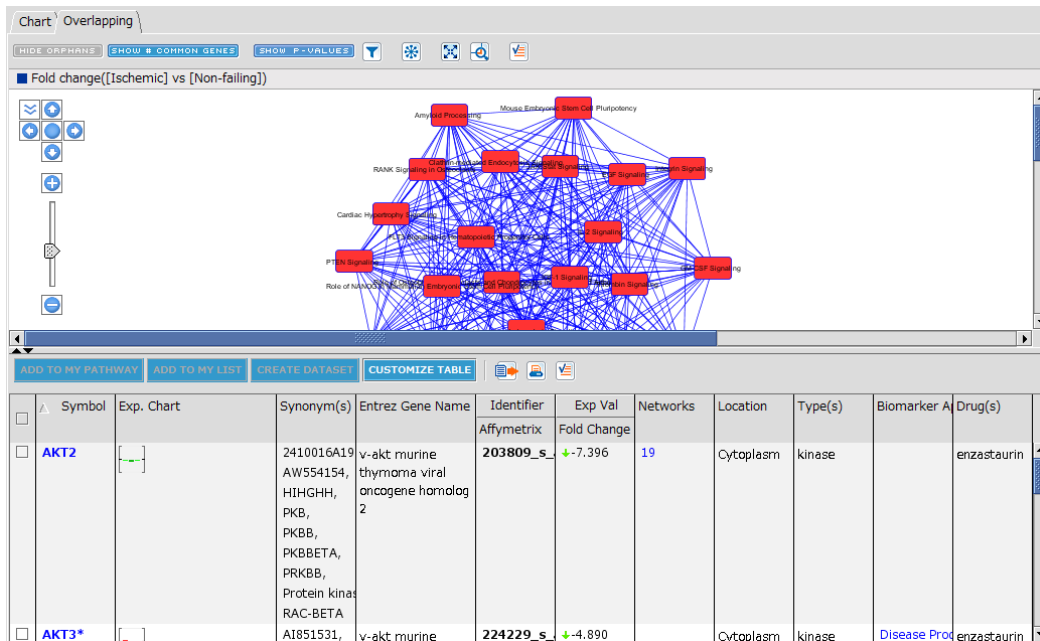


## Overlapping タブ

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.

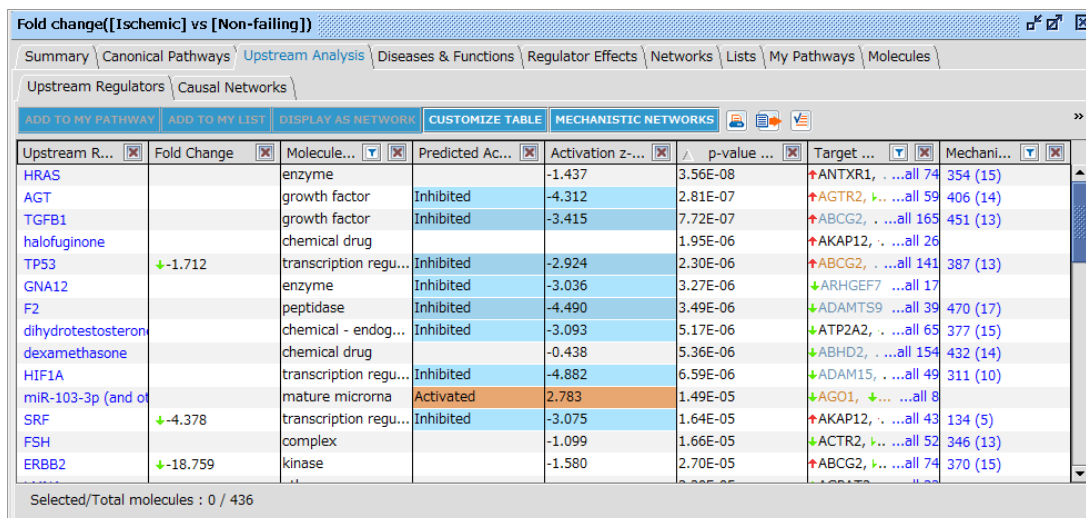
**Filter Networks to Display**

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	ARHGEF7 ...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			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			1.66E-05	ACTR2, ...all 52	346 (13)
ERBB2	↓-18.759	kinase			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。

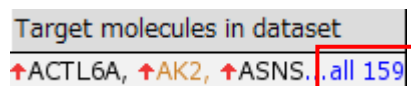
**Activation z-score**： Activation z-score アルゴリズムで算出された値です。z-score が 2 以上のものが統計的に有意に Activate すると予測されたものです。z-score が-2 以下のものが統計的に有意に Inhibit すると予測されたものです。2 から-2 の間の z-score の Predicted Activation State は空欄になります。

**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に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。

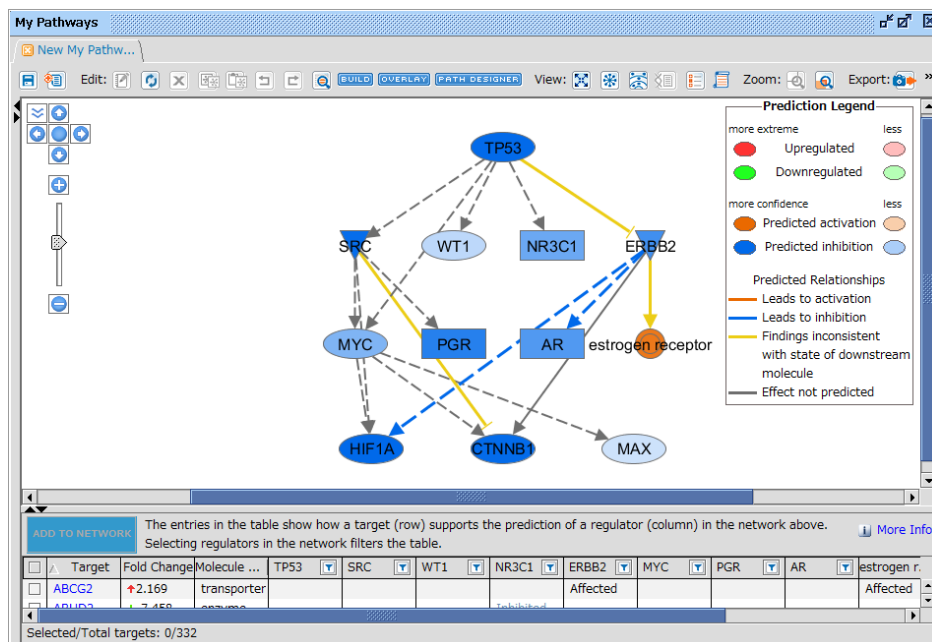
**Prediction**： Findings と発現量によって Upstream Regulator が活性化、不活性化、どちらか不明のいずれに予測されるかを示します。

**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。

Calculate Mechanistic Networks

Create a set of networks based on the regulators found in this analysis. [More Info](#)

**Input - which regulators to include**

Cutoff for p-value of overlap:  range 5.18E-17 to 6.19E-04

Cutoff for activation z-score:  range 0.103 to 4.625 (absolute value)

**Depth vs. Breadth of the network generated**

Max Depth  Max Breadth

Depth (# of steps between regulators) = 2

Breadth (# of downstream regulators) = 5

**Filter out weaker relationships between regulators based on their overlapping targets**

p-value cutoff:

**Include interactions between regulators**

Both  Only Direct  Only Indirect

**Include relationship types between regulators**

Select all

- activation
- causation
- chemical-chemical interactions
- chemical-protein interactions
- correlation
- expression
- inhibition

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

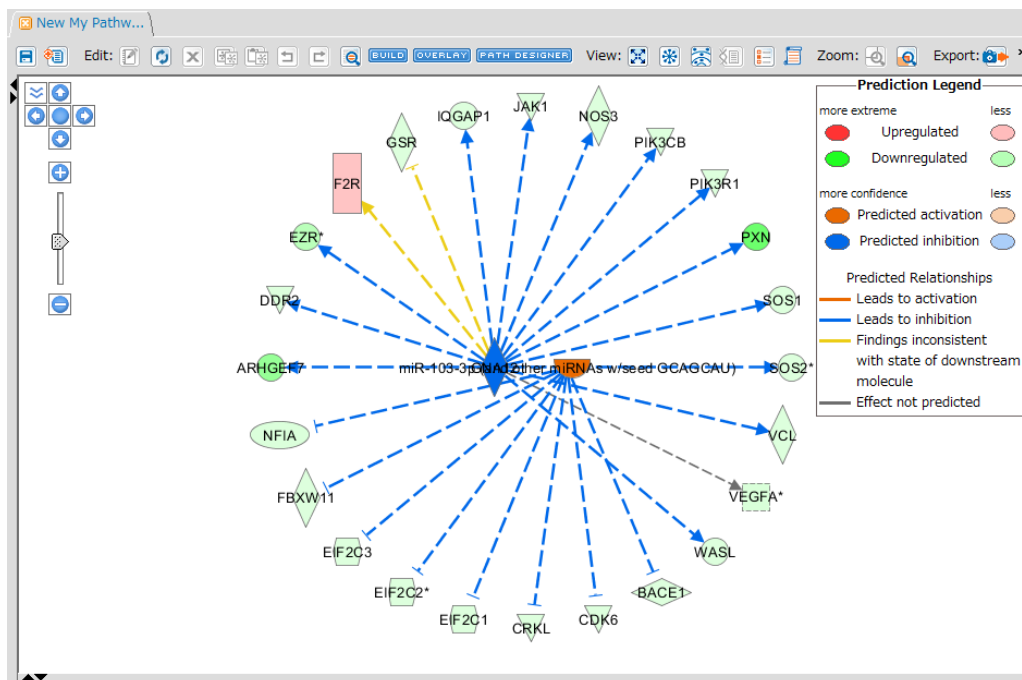
Upstream R...	Fold Change	Molecule...	Predicted Ac...	Activation z-...
HRAS		enzyme		-1.437
AGT		growth factor	Inhibited	-4.312
TGFB1		growth factor	Inhibited	-3.415
halofuginone		chemical drug		
TP53	↓-1.712	transcription regu...	Inhibited	-2.924
GNA12		enzyme	Inhibited	-3.036
F2		peptidase	Inhibited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

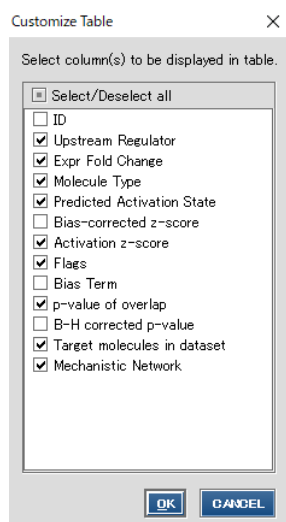
をクリックすることで結果を My Pathway、List に分子を追加できます。



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。



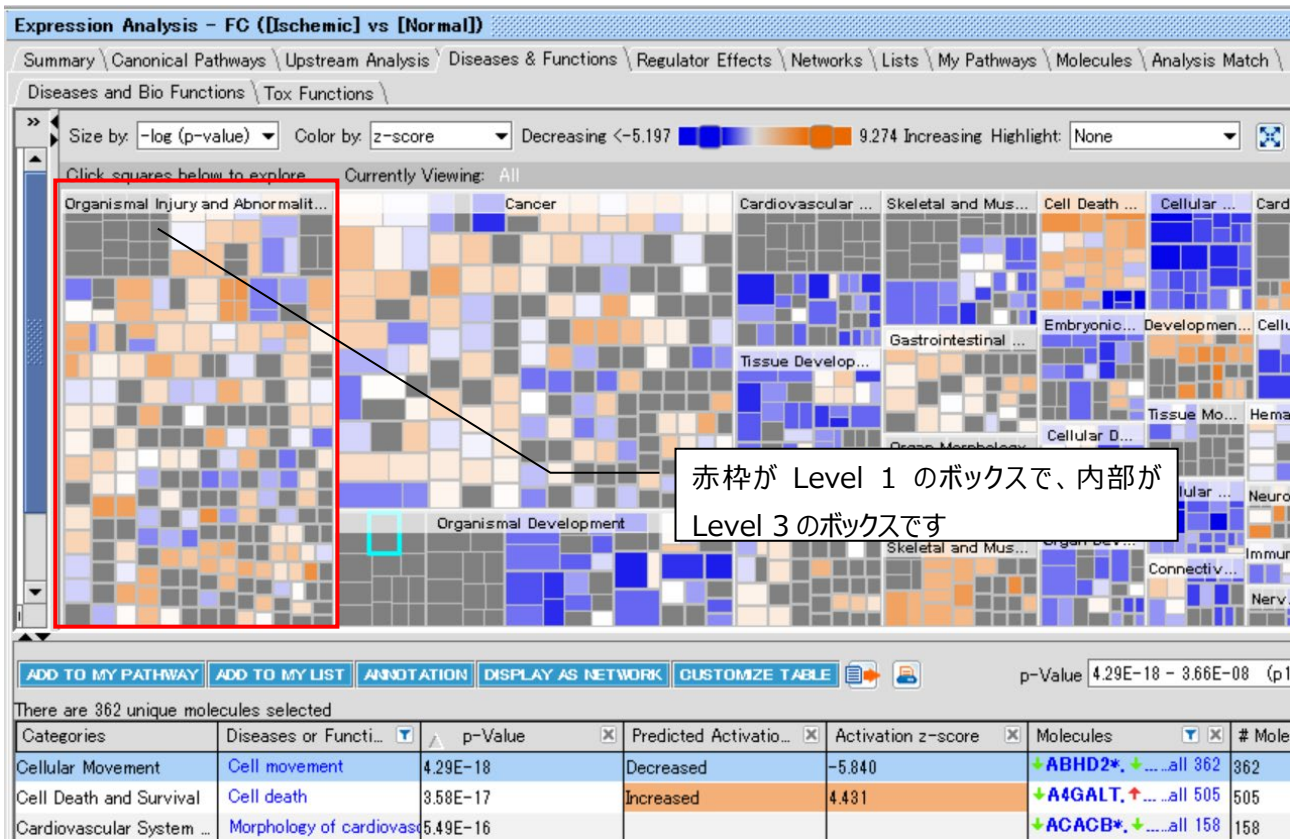
Bias Term はデータセットの偏りを示す値で、Bias-corrcted z-score はバイアス補正  
がされた z-score ですが、現在 IPA では Activation z-score が採用されているため、  
デフォルトでは非表示となっています。詳細は  
<http://qiagen.force.com/KnowledgeBase/KnowledgeIPAPage?id=ka1D000000PlqJKAW>  
を参照ください。

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。

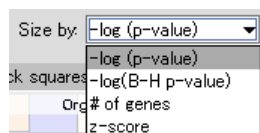
Downstream Effects Analysis には Activation z-score アルゴリズムが用いられています。

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。

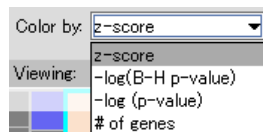
**ボックスの色** : デフォルトでは z-score により色分けされています。オレンジ色が z-score が正の値を示し、その機能が亢進されると予測されたものです。z-score が 2 以上のものが統計学的に有意に亢進されると予測されたものです。青色が z-score が負の値を示し、その機能が抑制されると予測されたものです。z-score が -2 以下のものが統計学的に有意に抑制されると予測されたものです。色の濃淡は z-score の大きさによります。Dataset に p-value などの発現の方向性を示さない Measurement Value のみを付加している場合は z-score 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。

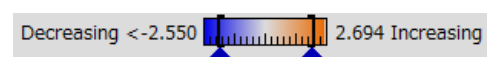
**カテゴリーの位置** : 基本的には p-value の低いカテゴリーから左側に表示されますが、レイアウトの関係上異なる配置になる場合もあります。



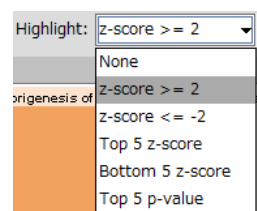
ボックスのサイズをどのような基準で表示するか選択します。



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。



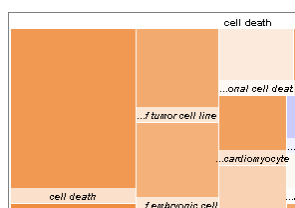
ボックスの色の階調を選択します。



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。



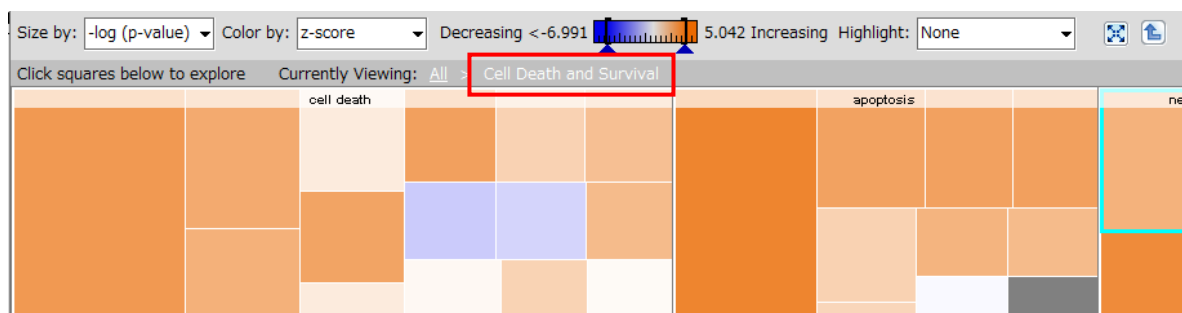
ヒートマップのボックスは次の3段階の階層構造から成り立っています。

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 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 (based on expres... Increased - Increased (p1 of 10) More Info

ID	Genes in dataset	Prediction (based on expres...	Exp Fold Change	Findings
<input type="checkbox"/> 218302_at	PSENFEN	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	HMG2	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。

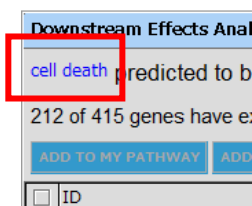
**Genes in dataset** : 遺伝子名が表示されます。

**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 D<sub>3</sub>, 1-aminocyclopropane-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-naphthylacetylsermine, 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<sub>2</sub>, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid

**Function ids:** GO:0008219, GO:0016265

[Back to top >>](#)

**Ontology**

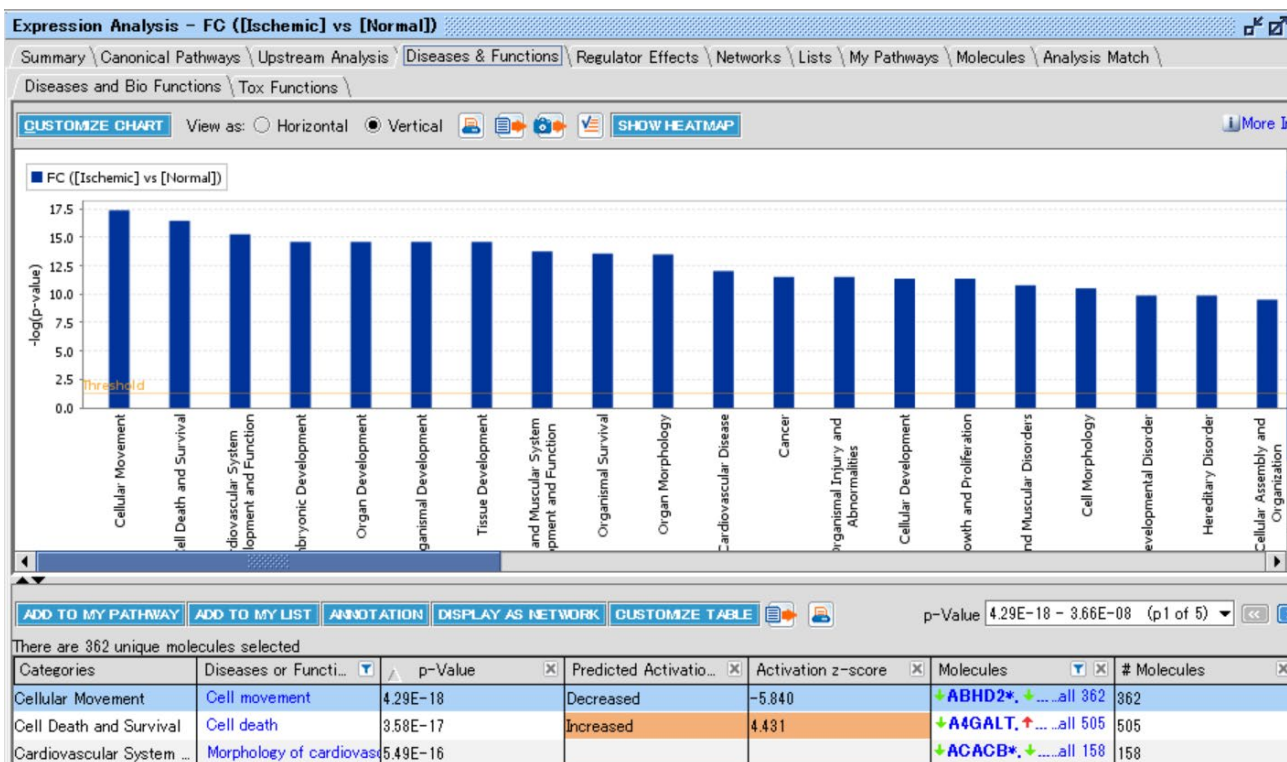
```

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



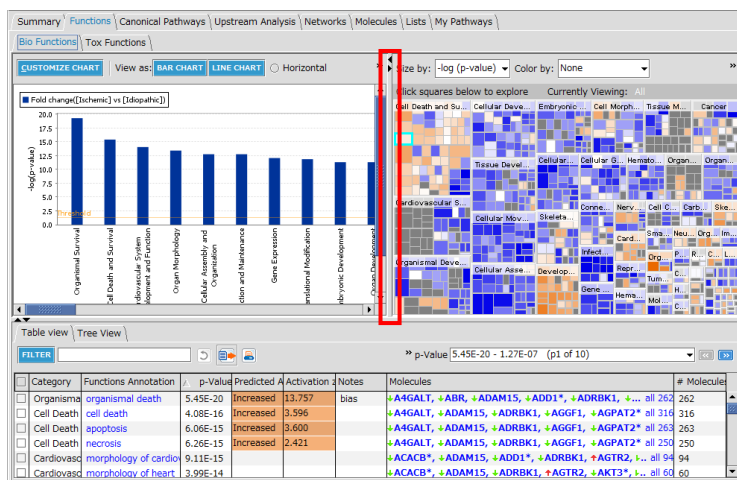
**SHOW BARCHART**

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。



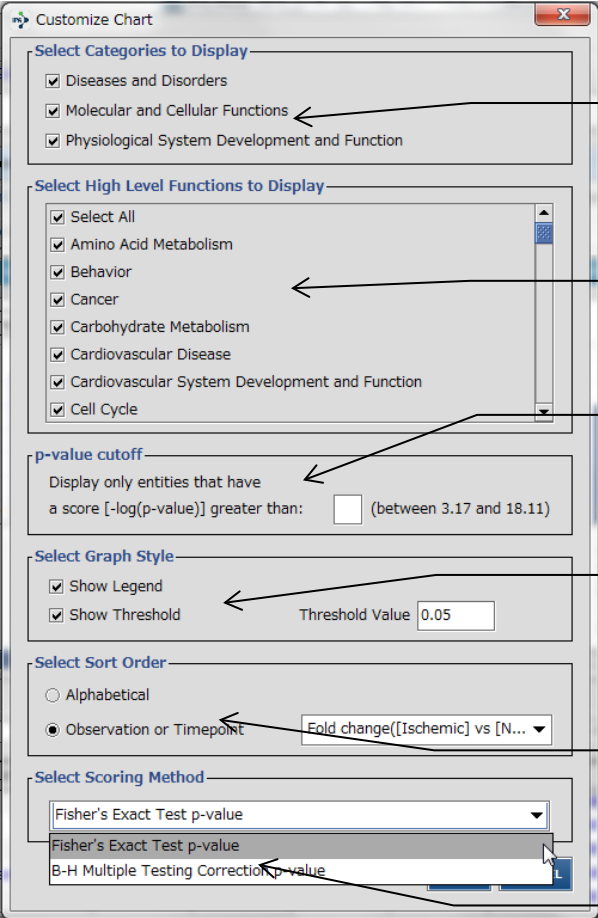
ウィンドウ内の上側にはユーザーのリストとオントロジーを Fisher's Exact test で検定した p-value の-log 値がバーチャートで表示されます。このバーチャートはユーザーのデータセットとオントロジーとの関連性を表しており、バーチャートの高い機能カテゴリーほど関連性が高いといえます。オレンジ色のラインはデフォルトでは Significance =  $-\log(0.05)$  のラインです。下側にはオントロジーの一覧が Significance の値と、そのオントロジーに属する遺伝子数と共に表示されます。

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 'Customize Chart' dialog box is divided into several sections, each with a callout box explaining its function:

- Select Categories to Display:** A list of categories with checkboxes. Callout: 表示するカテゴリを選択します。
- Select High Level Functions to Display:** A list of functions with checkboxes. Callout: 表示するカテゴリを選択します。
- p-value cutoff:** A text input field for a score greater than. Callout: 表示するカテゴリを  $-\log(p\text{-value})$  の値で設定できます。
- Select Graph Style:** Checkboxes for 'Show Legend' and 'Show Threshold', and a 'Threshold Value' input field. 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:** Radio buttons for 'Alphabetical' and 'Observation or Timepoint', and a dropdown menu. 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 options like 'Fisher's Exact Test p-value' and 'B-H Multiple Testing Correction p-value'. 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）。



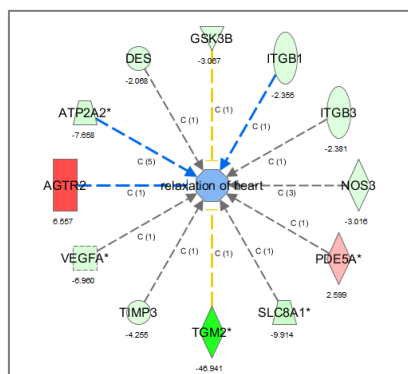
ウィンドウの下半分は以下のように Table view が表示されます。

### 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

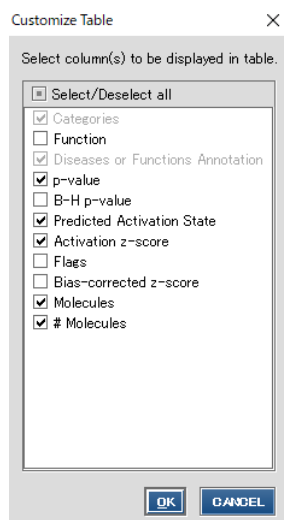
Level 3 カテゴリー（Diseases or Functions Annotation）の p-value が低い順に表示されます。Categories にはその Diseases or Functions Annotation が所属する Level 1 カテゴリーが表示されます。画面上半部のバーチャートをクリックするとそのカテゴリーに属する Diseases or Functions Annotation のみが表示されます。Predicted Activation State にはカテゴリーを亢進（z-score が 2 以上）、抑制（z-score が -2 以下）いずれに予測さ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



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.					
<a href="#">ADD TO MY PATHWAY</a> <a href="#">ADD TO MY LIST</a> <a href="#">CUSTOMIZE TABLE</a> <a href="#">CREATE DATABASE</a>				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(MTG8) but not by highly expressed Bcl-2. *Oncogene* 1999 Jul 15;18(28):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, Zanicco-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

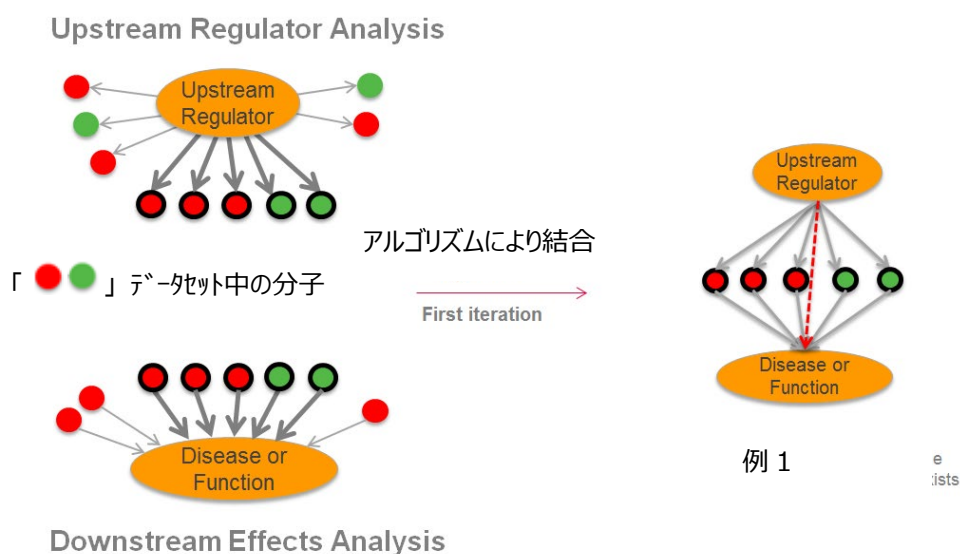
実験データ上流の Upstream Regulator が実験データ中の分子を介して機能や疾患といった表現形にどのような影響を与えるかを予測した結果を表示します。

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	cell ...all 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	CTNNB1 ...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。

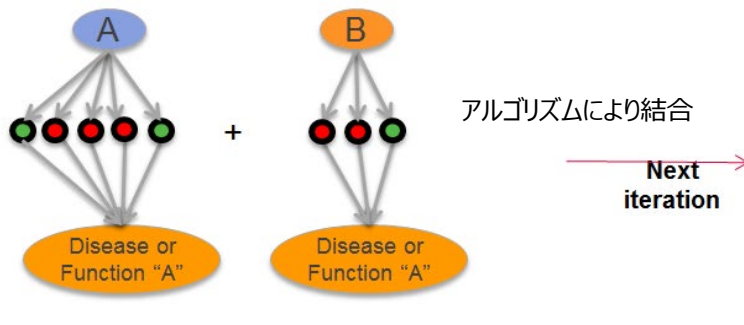
### Regulator Effects ネットワークの生成方法の概要

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。

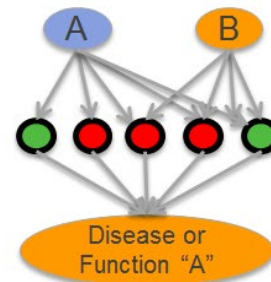


複数の Regulator Effects ネットワークを結合します。

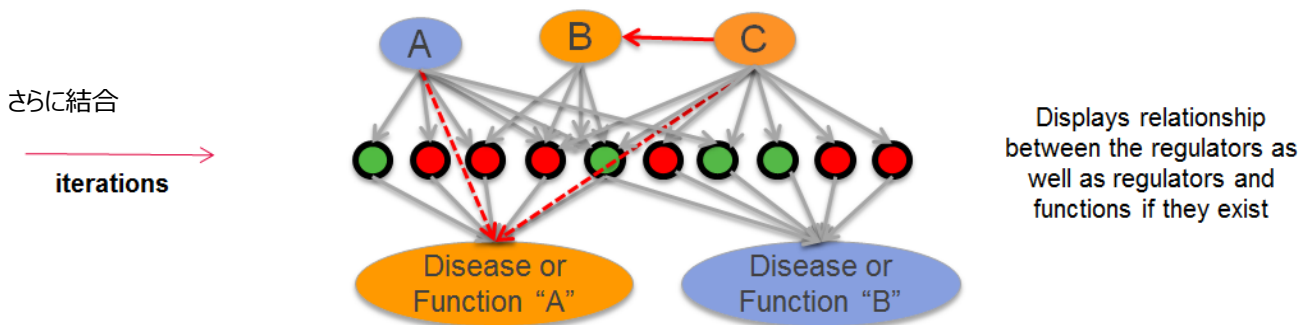
### Upstream Regulator Analysis



### 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。

$$\text{Consistency Score} = \frac{P_c \cdot W_c + P_i \cdot W_i + P_n \cdot W_n}{(S)^{W_s}}$$

$P_c$  : 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

$W_c$  :  $P_c$  の報酬となるウェイト 現在 1 に設定されています

$P_i$  : inconsistent path の総数

$W_i$  :  $P_i$  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

$P_n$  : non-causal path の総数

$W_n$  :  $P_n$  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

$W_s$  :  $S$  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。

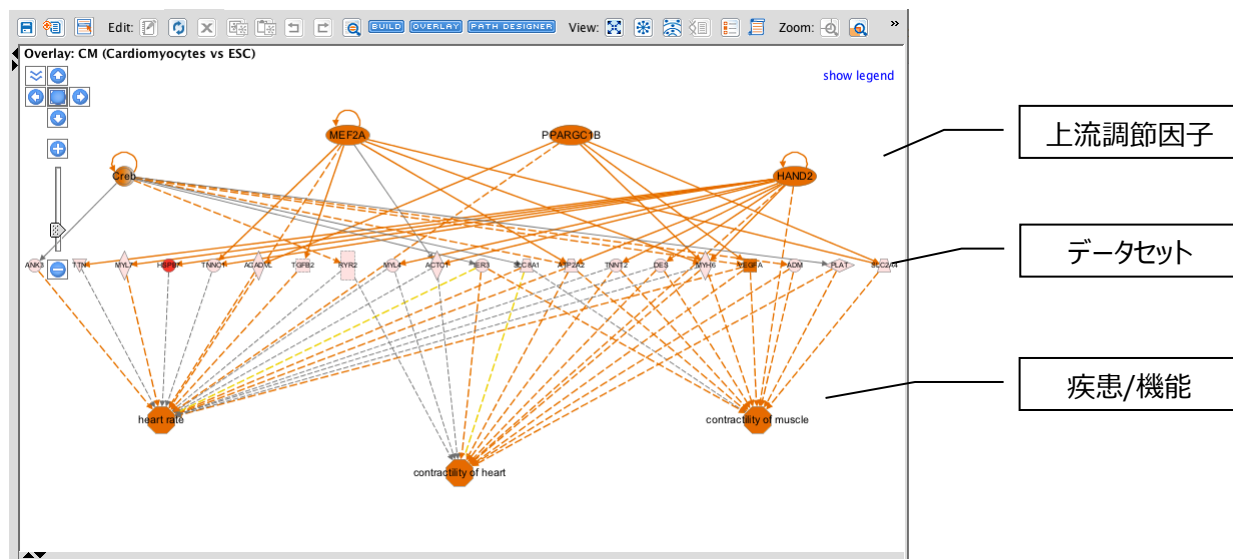
**Diseases and Functions Total** : 疾患/機能の総数です。

**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。

Generate Regulator Effects Networks

Generate regulator effects networks

The regular effects network generates hypotheses connecting upstream regulators, dataset molecules and downstream diseases and functions.

Select a starting point for options settings:  
Genes, RNAs, and proteins as regulators of functions

Default setting. Upstream regulators limited to genes, RNAs and proteins. No limit to size of network.

Include only regulators of Type:

- Select all
- biologic drug
- chemical - endogenous mammalian
- chemical - endogenous non-mammalian
- chemical - kinase inhibitor
- chemical - other
- chemical - protease inhibitor
- chemical drug

p-value cutoff 0.05  
range 2.86E-08 to 1.00E00

z-score cutoff 2.0  
range 0.000 to 5.164 (absolute value)

Maximum regulators per network  
Leave blank for unlimited

Include only diseases and functions of Category:

- Select all
- Amino Acid Metabolism
- Behavior
- Biliary Hyperplasia
- Bradycardia
- Cancer
- Carbohydrate Metabolism

p-value cutoff 0.05  
range 6.51E-12 to 1.00E00

z-score cutoff 2.0  
range 0.000 to 11.887 (absolute value)

Maximum functions per network  
Leave blank for unlimited

OK CANCEL

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, ↑ CCNI, ↑ 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, ↑ AB13BP, ↑ ANO6, Cbp/p300, ↓ CDC27, ↑ CEP126, ↓ CLIC4, ...	32	29	Hematological Disease, Hereditary Disorder, Organi...
12	↑ CAVINI1, 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	1 2-oxoglutarate oxygen oxidoreductase, ↓ ALKBH5, Bv, ↑ 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	2 ↓ ACTR2, Alpha actin, ↑ ARHGEF11, ↑ ARHGEF2, ↑ ARPC4, Cofilin, ↓...	27	26	Cellular Assembly and Organization, Cellular Funct...
21	2 ↑ ATP11A, ↑ ATP11B, ↑ ATP8A1, ↑ ATP8B1, ↑ ATP9B, ↓ AVL9, ↑ C...	27	26	Lipid Metabolism, Molecular Transport, Small Molec...
22	2 Alpha catenin, ↓ ATL3, ↓ AXIN2, ↓ BHLHE41, ↓ BTBD2, Casein, ↓ CD9...	27	26	Cellular Compromise, Hematological System Devel...
23	2 APC/APC2, CK1, CK1/2, ↑ CTHRC1, Dishevelled, ↓ DOCK9, ↑ DZIP1, ↑...	25	25	Connective Tissue Disorders, Developmental Disor...
24	2 ↑ ATP7A, ↑ CLTRN, Complement, ↓ COPA, Cytoplasmic Dynein, ↑ DCK, ...	25	25	Cellular Assembly and Organization, Cellular Comp...
25	2 ↑ 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。

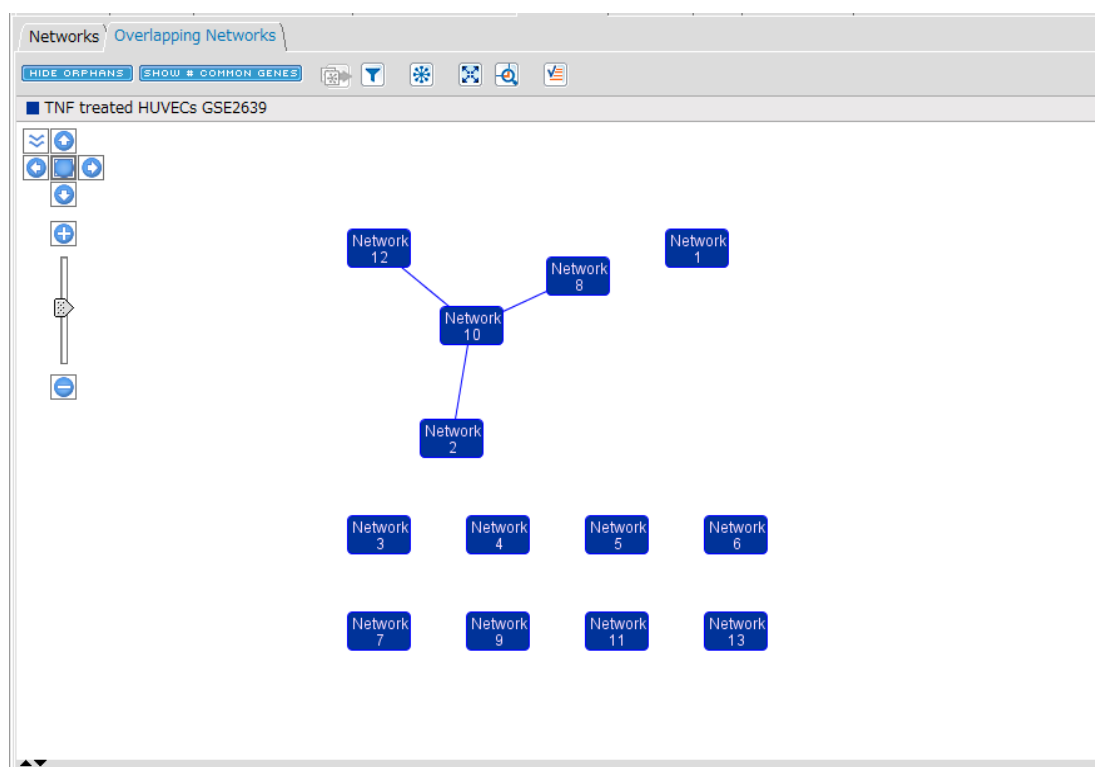
CUSTOMIZE TABLE : 表示するカラムを変更することができます。



## 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。



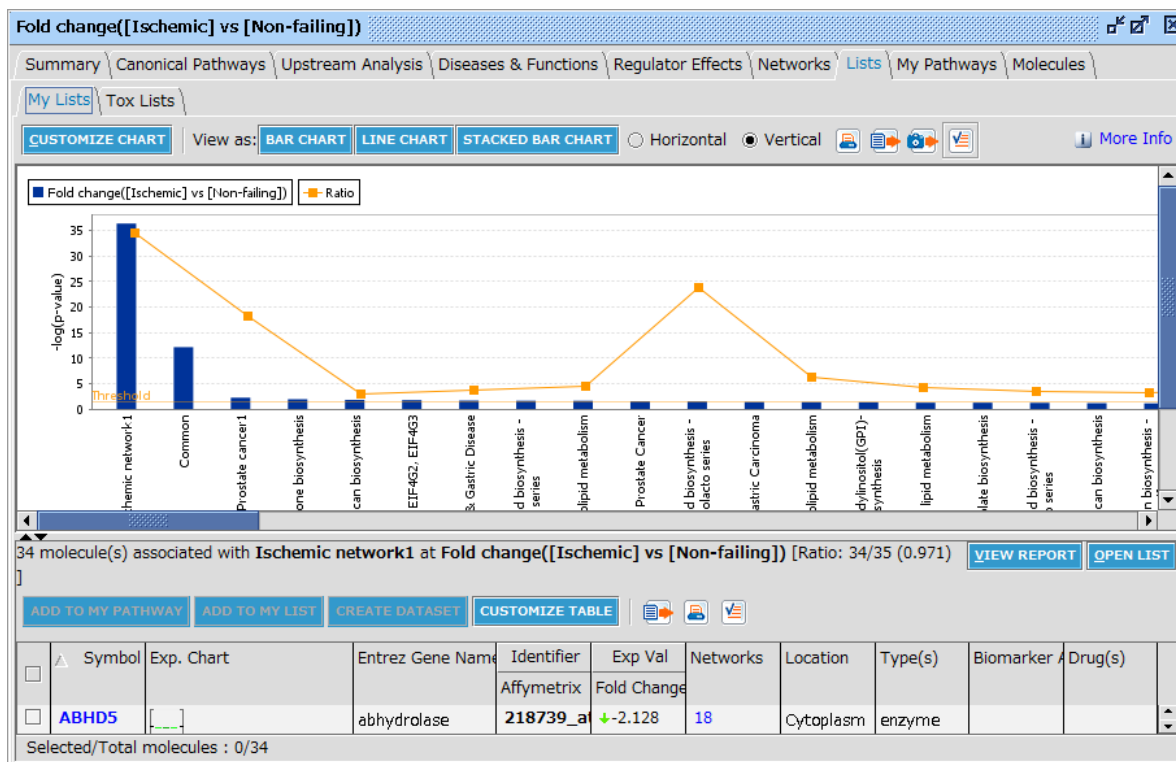
HIDE ORPHANS ボタンで共有遺伝子を持たないネットワークを表示/非表示にします

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。

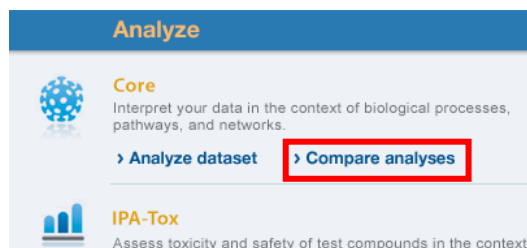
## 複数実験結果の比較 : Compare

### Compare Analysis

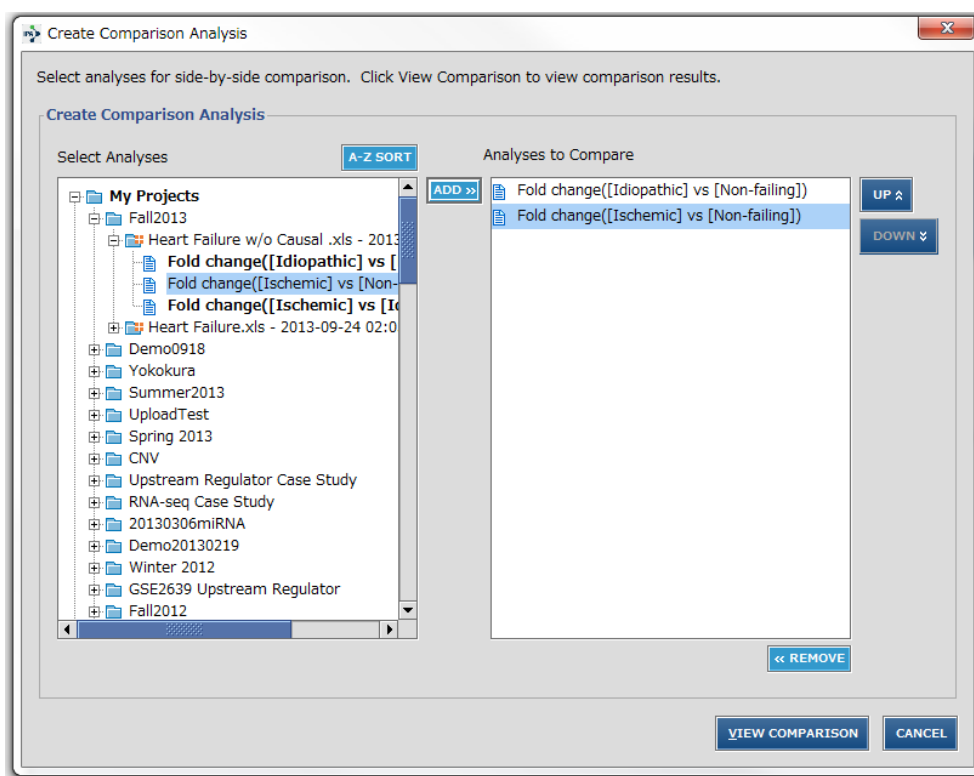
Compare Analysis を行うことで複数の Core Analysis の結果を比べ、実験と関与する生物学的機能、Canonical Pathway の変化を確認できます。

#### 1. 解析の開始

Quick Start 画面 shortcuts タブから Core > Compare analyses を選択、または File メニュー > New > Core Analysis を選択し、解析を開始します。



#### 2. Compare する Analysis を選択します。



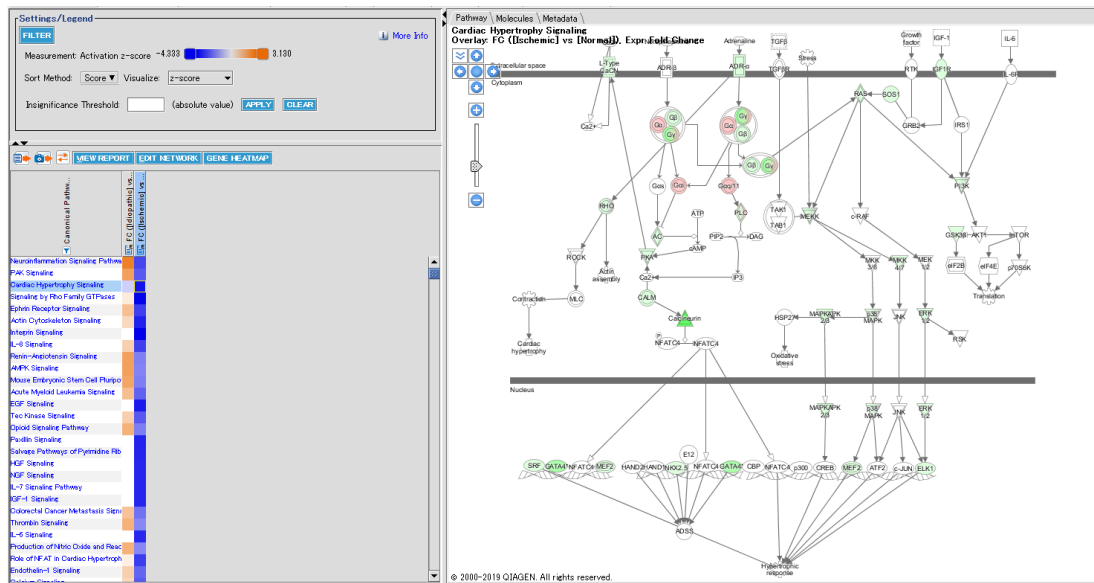
Compare したい解析結果を Analyses to Compare に追加します。最大で 20 個までの解析結果を Compare できます。また、解析結果は Analyses to Compare 内の順番で表示されます。VIEW COMPARISON をクリックすることで、Compare した結果が表示されます。

### 3. 解析結果の閲覧

VIEW COMPARISON をクリックすると解析結果が表示され、右下の SAVE&EXIT をクリックすることで解析結果を保存できます。

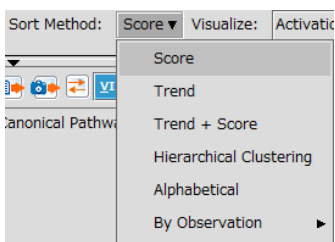
### Canonical Pathways タブ

Canonical Pathways 別に異なる Analysis 結果を z-score、p-value、B-H p-value で比較できます。画面左にヒートマップが、右にヒートマップから選択した Canonical Pathway が表示されます。



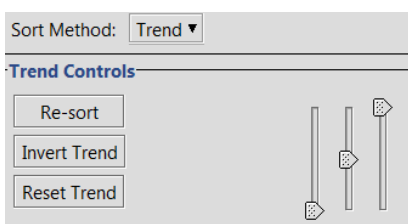
Filter : 表示する Canonical Pathway をパスウェイ名/カテゴリーおよび  $-\log(p\text{-value})$ 、z-score、 $-\log(B\text{-H } p\text{-value})$  で絞り込むことができます。

Sort Method : ヒートマップの表示方法を選択することができます。



Score : デフォルトの表示方法です。全 Observation の Visualize で選択した値の順でソートします。

Trend : Trend を選択した際に表示されるスライダーバーを用いて重視する Trend を設定し、Re-sort をクリックすることにより、例えば時間や薬剤量の増加など実験条件によるパターンと関連するパターンを表示できます。Invert Trend をクリックすることで Trend の設定が逆になり、Reset Trend をクリックすることで Trend の設定がリセットされます。



Trend+Score : Trend に加えて全 Observation の Score が高い順にソートします。

Hierarchical clustering : Score を Average Linkage と Euclidean Distance Metric を用いてクラスタリングをした結果を表示します。Cluster Column にチェックを入れることでパターンが近い Observation 順にクラスタリングされます。

Alphabetical : 英数字順にソートされます。

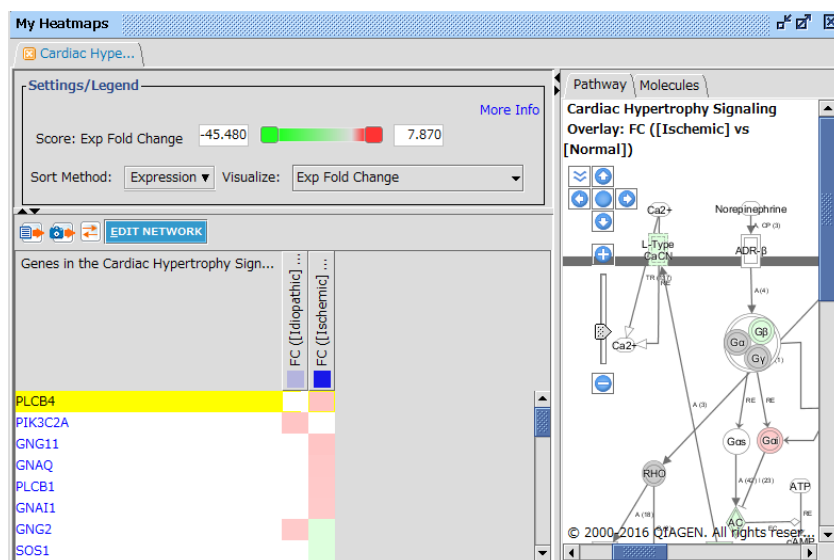
Observation : 選択した Observation のスコア順にソートされます。Sort Ascending にチェックを入れるとソート順を逆にできます。

ヒートマップの Observation はドラッグ&ドロップで入れ換えが可能です。🔄 をクリックすることでデフォルトの表示順に戻ります。

Visualization : Filter、Sort に使用する値を Activation z-score、 $-\log(p\text{-value})$ 、 $-\log(B\text{-H } p\text{-value})$  から選択できます。

Edit Network : 選択している Canonical Pathway を別ウィンドウで開き、BUILD などの各機能を使用できます。

Gene Heatmap : 選択している Canonical Pathway 中の Dataset 分子のヒートマップを表示し、発現量を比較することが可能になります。分子をクリックすると画面右に Canonical Pathway が表示され、選択した分子がハイライトされます。

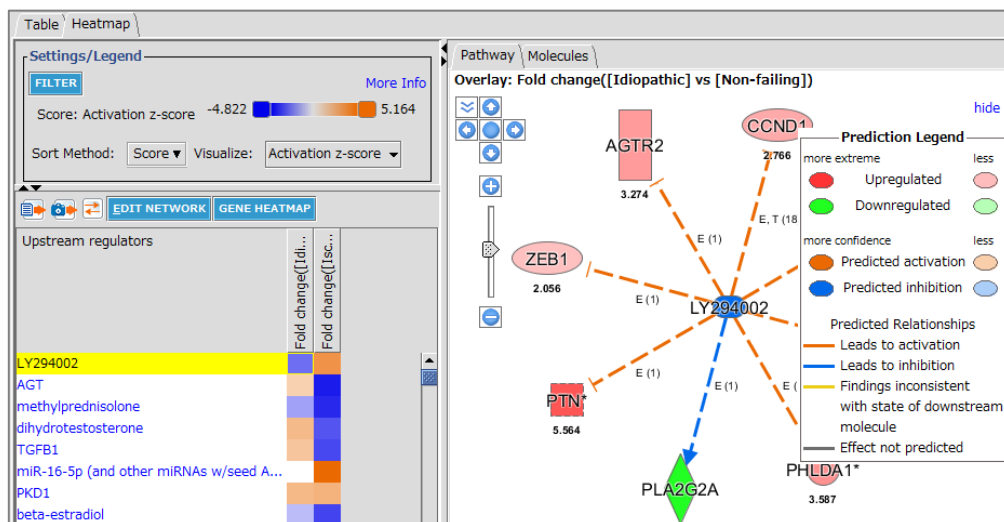


## Upstream Analysis タブ

Heatmap タブ :

Upstream Regulator 別に異なる Analysis 結果を z-score、p-value、B-H p-value で比較できます。

画面左部にヒートマップが、右部に左部で選択した Upstream Regulator を中心としたネットワークが表示されます。ヒートマップの各 Analysis 部分ををクリックすると、それぞれの Upstream Analysis 結果が表示されます。ネットワークの色は MAP 機能に基づきます。



Filter : 表示する Upstream Regulator を分子の種類および $-\log(p\text{-value})$ 、z-score、 $-\log(B\text{-H } p\text{-value})$ で絞り込むことができます。

Sort Method : ヒートマップの表示方法を選択することができます。Canonical Pathway タブの説明をご参照ください。

Visualization : Filter、Sort に使用する値を Activation z-score、 $-\log(p\text{-value})$ 、 $-\log(B\text{-H } p\text{-value})$  から選択できます。

Pathway タブ : ヒートマップで選択している Upstream Regulator を中心とするネットワークが表示されます。ヒートマップで各 Observation をクリックするとその Observation のネットワークが表示されます。

Molecules タブ : ヒートマップで選択しているネットワーク中の分子が表示されます。

Edit Network : 選択している Upstream Regulator ネットワークを別ウィンドウで開き、BUILD などの各機能が使用できます。

Gene Heatmap : 選択している Upstream Regulator ネットワーク中の Dataset 分子のヒートマップが表示されます。



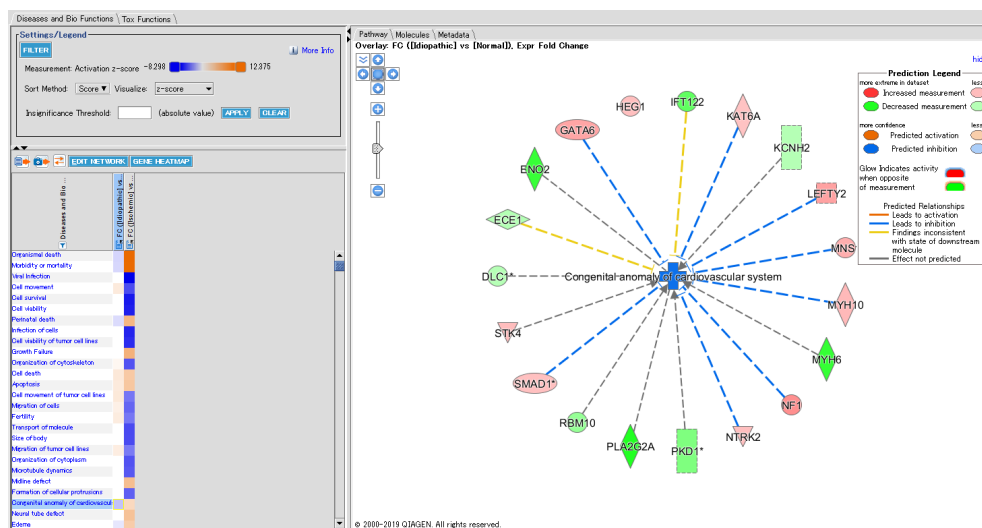
Table タブ :

それぞれの Analysis での Upstream Regulator Analysis の結果が一覧表示されます。

Analysis	Upstream R...	Fold Change	Molecule T...	Predicted Ac...	Activatio...	Notes	p-value of o...	Target molecu	Mechanistic N...
<input type="checkbox"/> Fold change	HIF1A		transcription	Inhibited	-4.505	bias	6.95E-06	↓AD... all 44	328 (11)
<input type="checkbox"/> Fold change	F2		peptidase	Inhibited	-4.490	bias	3.52E-06	↓AD... all 39	447 (15)
<input type="checkbox"/> Fold change	methylprednis		chemical drug	Inhibited	-4.461		9.57E-03	↓AGO1... all 52	
<input type="checkbox"/> Fold change	beta-estradiol		chemical - en	Inhibited	-3.774		1.74E-03	↑A... all 142	402 (12)
<input type="checkbox"/> Fold change	EGF		growth factor	Inhibited	-3.774	bias	2.88E-04	↑AB... all 51	357 (15)
<input type="checkbox"/> Fold change	SYVN1		transporter	Inhibited	-3.638	bias	2.73E-02	↑AD... all 17	
<input type="checkbox"/> Fold change	AGT		growth factor	Inhibited	-3.607	bias	9.26E-06	↑AG... all 54	412 (16)
<input type="checkbox"/> Fold change	hydrogen per		chemical - en	Inhibited	-3.593	bias	9.57E-03	↑AD... all 42	380 (14)
<input type="checkbox"/> Fold change	methotrexate		chemical drug	Inhibited	-3.583		6.42E-04	↓AB... all 31	335 (11)
<input type="checkbox"/> Fold change	rosiglitazone		chemical drug	Inhibited	-3.384		4.37E-01	↑AC... all 27	
<input type="checkbox"/> Fold change	HGF		growth factor	Inhibited	-3.314	bias	1.16E-02	↑AB... all 49	
<input type="checkbox"/> Fold change	gentamicin		chemical drug	Inhibited	-3.300		4.27E-01	↑ALAD... all 18	
<input type="checkbox"/> Fold change	TGFB1		growth factor	Inhibited	-3.293		3.84E-06	↑A... all 160	374 (13)
<input type="checkbox"/> Fold change	SP1	↓-5.572	transcription	Inhibited	-3.281	bias	5.87E-03	↓AB... all 50	320 (11)
<input type="checkbox"/> Fold change	SRF	↓-4.378	transcription	Inhibited	-3.199		1.45E-05	↑AK... all 42	110 (3)
<input type="checkbox"/> Fold change	GLI1		transcription	Inhibited	-3.160	bias	2.80E-02	↑CC... all 20	
<input type="checkbox"/> Fold change	ERK1/2		group	Inhibited	-3.092	bias	2.61E-02	↓AN... all 25	
<input type="checkbox"/> Fold change	MYOCD		transcription	Inhibited	-3.078	bias	3.68E-04	↓AT... all 10	75 (3)

## Diseases & Functions タブ

Diseases and Bio Functions / Tox Functions タブ : 画面左部にヒートマップが、右部に左部で選択した Disease、Bio Function または Tox Function を中心とした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。



Filter : 表示する Diseases and Bio Functions / Tox Functions をカテゴリおよび  $-\log(p\text{-value})$ 、z-score、 $-\log(B\text{-H } p\text{-value})$  で絞り込むことができます。

Sort Method : ヒートマップの表示方法を選択することができます。Canonical Pathway タブの説明をご参照ください。

Visualize : Filter、Sort、表示に使用する値を Activation z-score、 $-\log(p\text{-value})$ 、 $-\log(B\text{-H } p\text{-value})$  から選択できます。

Pathway タブ : ヒートマップで選択しているネットワークが表示されます。ヒートマップで各 Observation をクリックするとその Observation のネットワークが表示されます。

Molecules タブ : ヒートマップで選択しているネットワーク中の分子が表示されます。

Edit Network : 選択している Diseases and Bio Functions / Tox Functions ネットワークを別ウィンドウで開き、BUILD などの各機能が使用できます。

Gene Heatmap : 選択している Diseases and Bio Functions / Tox Functions ネットワーク中の Dataset 分子のヒートマップが表示されます。

## Regulator Effects タブ

Compare した Single Analysis の結果から生成された Regulator Effect ネットワークがすべて一覧表示されます。

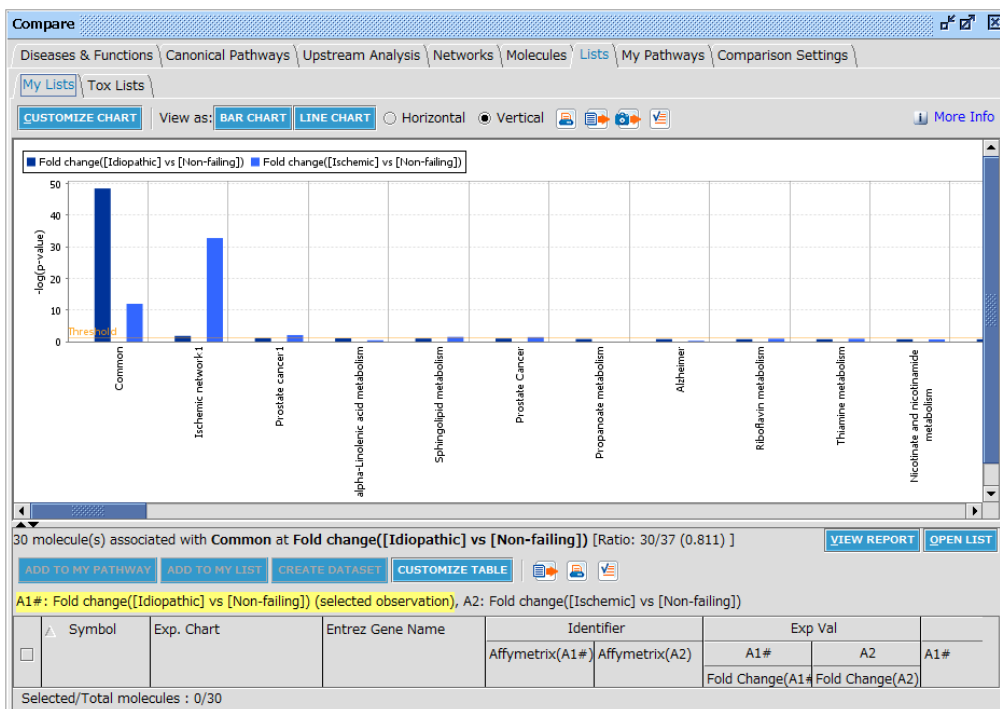
Analysis	ID	C...	Node ...	Regul...	R...	Target...	T...	Disea...	Di...	Know...
Fold chang...	1	24.191	67	12	↓G...all	1240	↓A...all	4015	an...all	1527% (49/1...
Fold chang...	2	23.608	63	7	ARNT ...all	742	↓A...all	4214	ap...all	1427% (26/98)
Fold chang...	3	20.076	35	5	mir-10 ...all	521	↓A...all	219	angi...all	956% (25/45)
Fold chang...	4	18.169	56	8	ARNT ...all	838	↓A...all	3810	ap...all	1021% (17/80)
Fold chang...	5	16.310	69	9	ARNT ...all	948	↓A...all	4812	ab...all	1222% (24/1...
Fold chang...	6	15.963	72	13	AGT ...all	1351	↓A...all	518	for...all	821% (22/1...
Fold chang...	7	14.849	72	12	ARNT ...all	1250	↓A...all	5010	ap...all	1026% (31/1...
Fold chang...	8	14.350	59	9	CTGF ...all	942	↓A...all	428	abn...all	850% (36/72)
Fold chang...	9	14.087	34	4	mir-10 ...all	420	↓A...all	2010	ap...all	1048% (19/40)
Fold chang...	10	13.060	78	7	ANG...all	761	↓A...all	6110	cell...all	1026% (18/70)
Fold chang...	11	12.836	64	11	AGT ...all	1147	↑A...all	476	for...all	630% (20/66)
Fold chang...	12	11.672	47	6	MAP...all	637	↓A...all	374	cell...all	433% (8/24)
Fold chang...	13	11.659	92	14	CTGF ...all	1465	↓A...all	6513	ab...all	1324% (44/1...
Fold chang...	14	11.353	59	7	CTGF ...all	746	↓A...all	466	cell...all	645% (19/42)
Fold chang...	15	10.873	31	4	ARNT ...all	422	↓B...all	225	diffe...all	530% (6/20)
Fold chang...	16	10.851	65	8	CTGF ...all	853	↓A...all	534	cell...all	441% (13/32)
Fold chang...	17	10.633	45	7	miR...all	734	↓ATM...all	344	abn...all	40% (0/28)
Fold chang...	18	10.522	57	6	CTGF ...all	643	↓A...all	438	cell...all	854% (26/48)
Fold chang...	19	9.922	44	5	CTN...all	533	↓A...all	336	cell...all	627% (8/30)
Fold chang...	20	9.597	111	12	AGT ...all	1286	↑A...all	8613	con...all	1321% (32/1...
Fold chang...	21	8.875	78	7	ERK1/2...all	764	↑A...all	647	cell...all	737% (18/49)
Fold chang...	22	8.315	30	3	ERK1/2...all	322	↓A...all	225	deg...all	533% (5/15)
Fold chang...	23	8.232	44	5	ARNT ...all	534	↓A...all	345	cong...all	520% (5/25)
Fold chang...	24	7.799	38	3	EDN1 ...all	329	↓A...all	296	cell...all	639% (7/18)
Fold chang...	25	7.748	36	4	ARNT ...all	428	↓A...all	284	cell...all	456% (9/16)

## Network タブ

Compare した Single Analysis の結果から生成されたネットワークがすべて一覧表示されます。

## Lists タブ

Lists タブでは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、既知の毒性リストと、各解析結果との関連が解析ごとに表示されます。



### **My Pathways タブ**

My Pathways タブはユーザーが事前に編集して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、各解析結果の関連が解析ごとに表示されます。

### **Molecules タブ**

Molecule タブは Compare Analysis に含まれる全分子を表示することができます。

### **Comparison Setting タブ**

Compare Analysis に表示する Observation の順番を設定できます。Up、Down ボタンで順番を入れ替え、Reorder Comparison をクリックすることで表示順が変更されます。

## ネットワーク/パスウェイ表示

IPA では作成したネットワーク/パスウェイの編集、アノテーションの閲覧を行うことができます。

### メニューボタンについて

保存メニュー：左のボタンで・カスタマイズしたネットワークを My Pathway として保存、右のボタンで選択した分子を My List に保存できます。



エディットメニュー：左のボタンから順に・ネットワーク生成後にナレッジに加わった相互作用の追加・分子、相互作用の削除・コピー・ペースト・アンドゥ・リドゥ・ネットワーク内の分子の検索、ができます。



さらに、My Pathway ではノート欄の編集ボタンが表示されます。




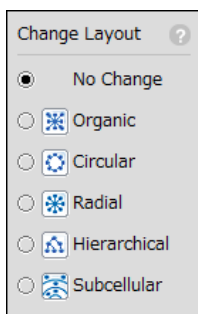
左のボタンから順に・Build ツール・Overlay ツール・Path Designer ツールを開きます。



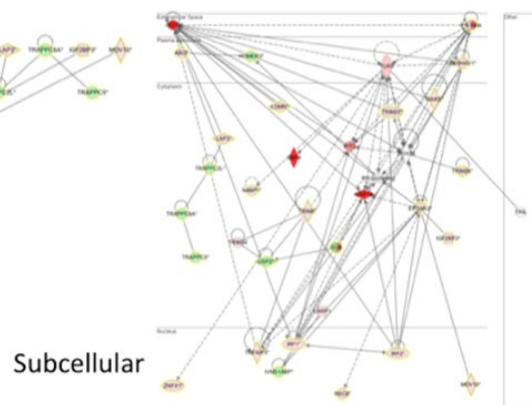
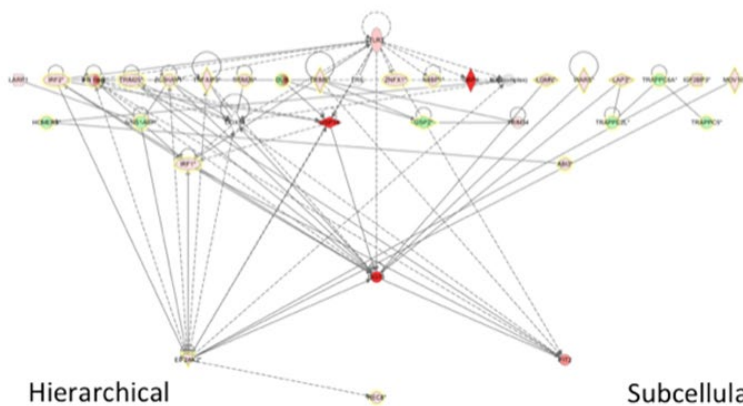
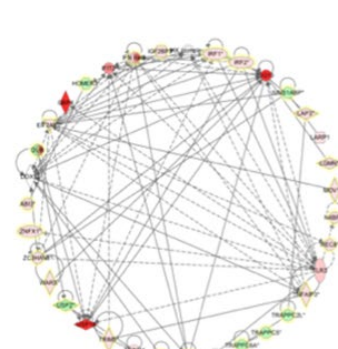
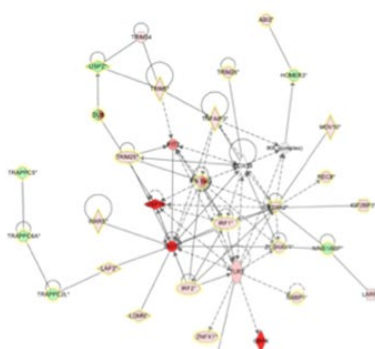
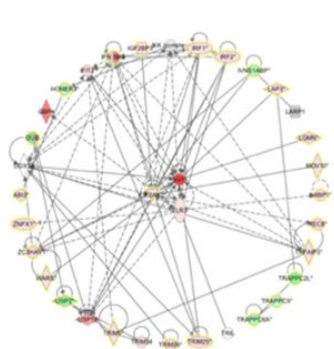
ビューメニュー：左のボタンから順に・全画面表示・ネットワークのレイアウト変更・Path Tracer・各分子のアノテーション表示・ネットワーク中のフォントサイズの変更、ができます。



 をクリックすると以下の様なネットワークのレイアウトを選択できます。



Organic では分子をバランス良く配置することができます。

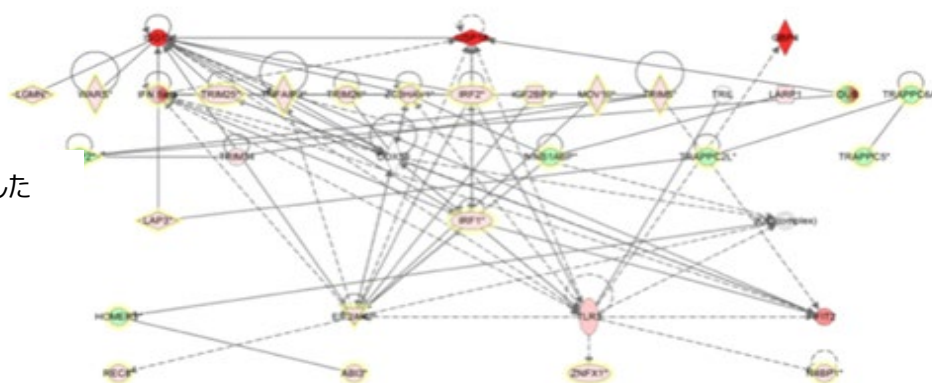



Radial と Hierarchical では 1 つ以上の分子を選択後に実行すると、選択した分子を中心あるいは上流に配置したレイアウトを作成できます。

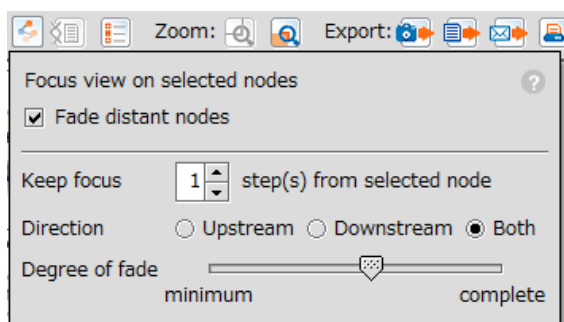
分子 3 つを選択した  
Radial



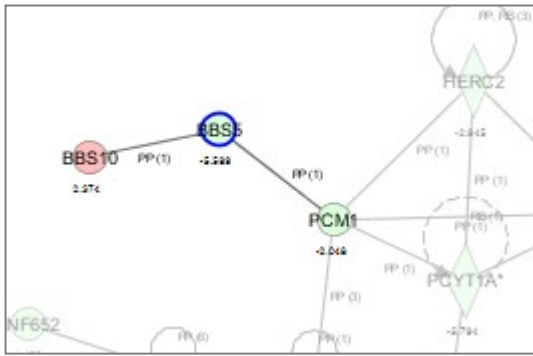
分子 3 つを選択した  
Hierarchical



 Path Tracer をクリックし、Fade distant nodes にチェックを入れ分子をクリックすると、Keep focus で設定した数より離れた分子、相互作用がフェードされます。







例：BBS5 を選択し、BBS5 と 2 ステップ以上離れた分子、相互作用がフェードされた状態  
さらに、Canonical Pathway、My Pathway ではレポートボタンが表示されます



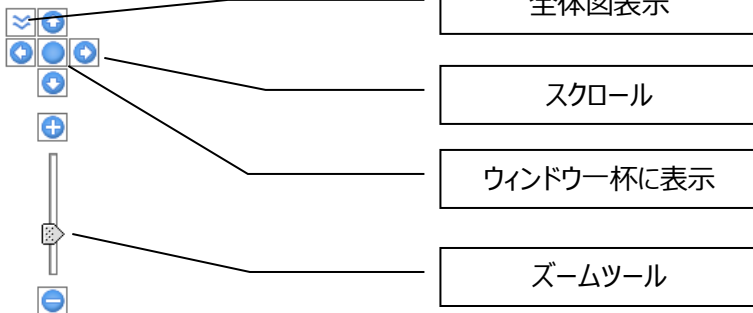
ズームメニュー：左のボタンから順に・Drug したエリアの拡大・虫眼鏡による部分拡大ができます。



エクスポートメニュー：左のボタンから順に・画像エクスポート・分子のテキスト形式エクスポート・ネットワークのメール送信・印刷  
ができます。



グラフナビゲーションツール

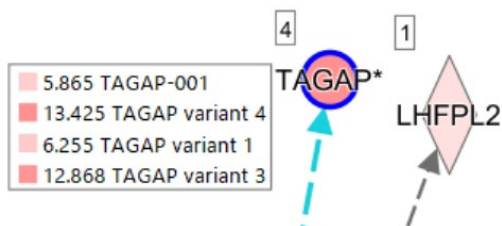


## 分子と相互作用について

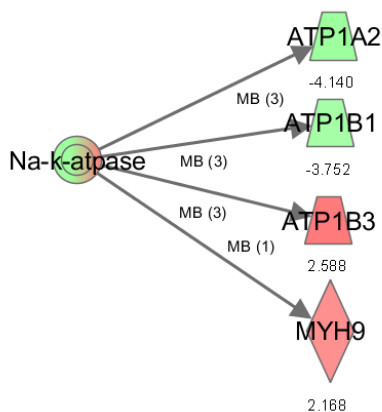
分子の形と相互作用の形およびラベル（E などの頭文字）で分子、相互作用の種類を表しています。

詳しくは「[IPA 分子と相互作用](#)」をご覧ください。

RNA-seq データ解析時など、複数の Isoform 別の発現量を持つ場合は分子の左上に Isoform 数が、複数のリン酸化サイト情報を持つデータセットを用いた場合は右上にリン酸化サイト数が表示され、数字をクリックすると Isoform/リン酸化サイト別情報が表示されます。再度数字をクリックすると非表示となります。例えば下図の TAGP は 4 個の Isoform 別の発現量を持っています。



2 重丸などで表わされる Group/Complex 分子に発現量を Overlay している際、グラデーションがついた色が表示されることがあります。これは Group/Complex を構成しているメンバーの発現量に応じて表示されているためです。Group/Complex 分子を選択後、右クリックで「Show Members/Membership」を選択することで、以下のように Group/Complex を構成しているメンバーが表示されます。

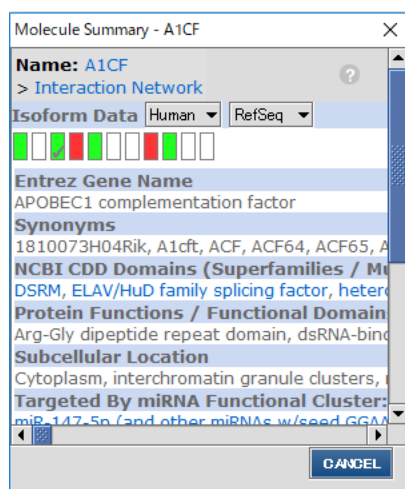


## 右クリックメニュー

Hide Tool Tips	Tool Tips (マウスを重ねた際のサマリー) を非表示にします
Show Members/Membership	Members/Membership を表示します (前ページ)
Edit Custom Molecule	Custom Molecule を編集します
Full Screen View	全画面表示、選択範囲の拡大、虫眼鏡表示をします
Zoom Selected	
Magnifying Lens	
Delete	選択した分子、相互作用の削除、カット、コピー、ペーストをします
Cut	
Copy	
Paste	Network を印刷します
Print	Network を e-mail で送信します
Send By E-Mail	全選択します
Select All	Path Tracer のフェード以外の部分を選択します
Select Opaque Area	ハイライト部分を選択します
Select Highlighted	隣接する Node を選択します
Select Nearest Neighbor(s)	選択部分をハイライトします
Highlight Selected	選択部分のハイライトを解除します
Unhighlight Selected	ハイライトを解除します
Reset Highlight	選択部分を反転します
Invert Selected	ハイライト部分を反転します
Invert Highlight	Network 内の分子のリファレンスの一覧を表示します
View References	

それぞれの分子をダブルクリックすることで Molecule Summary を閲覧できます。

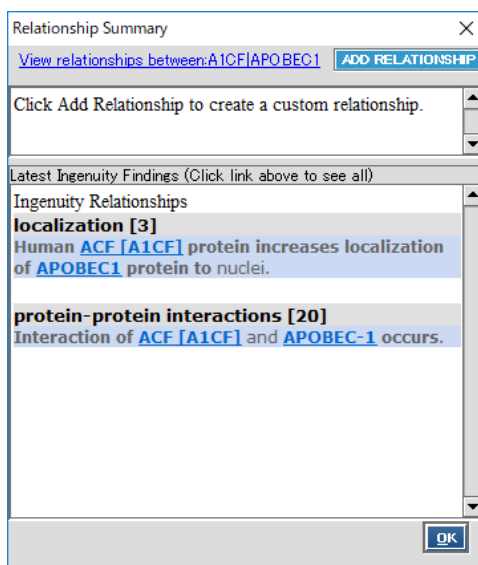
Isoform 別の発現量をオーバーレイしている際は Isoform Data 欄に Isoform 別の発現量が表示されます。



さらに、Summary 内の分子名をクリックすると分子の詳細情報を確認できます。

Interaction Network をクリックすることで分子と相互作用を持つ分子のネットワークが表示されます。

それぞれの相互作用をダブルクリックすることで Relationship Summary を閲覧できます。



さらに、View Relationships Between \* \* \* \* \* をクリックすると文献情報を確認できます。

## Build メニュー



BUILD ボタンをクリックすることで、任意の方法でネットワークを拡張することができます。  
Spices などの絞り込みの設定は[こちら](#)をご参照ください。

Grow : 選択した分子と相互作用を持つ分子、または分子と関連する疾患、機能を挿入します。

Path Explorer : 分子間の経路を探索し、分子間に介在する分子を挿入します。

Connect : 分子間の相互作用を挿入します。

Trim : 不要な分子や相互作用などを削除します。

Keep : 指定した種類の分子や相互作用などを残し、他の分子、相互作用を消去します。

Add Molecule/Relationship : 新しい分子と相互作用を追加します。

## 選択した分子から、関連する分子、疾患/機能を検索する : Grow

Molecules タブ

選択した分子と関連がある分子をネットワークに追加します。相互作用の種類や分子の種類などを選ぶことができます。Grow では Grow 元の分子と、Grow で追加された分子の間の相互作用のみが追加されます。

The screenshot shows the 'Grow' tool interface with the following annotations:

- Tool:** Grow (circled in red)
- Molecules | Diseases & Functions** (tab)
- Filter Summary:** Consider only relationships where confidence = Experimentally Observed (Directly/Indirectly interacting interactions are selected)
- General Settings:**
  - Interactions:** Direct and Indirect (Upstream/downstream are selected)
  - Grow out...:** Get max of 10 molecules at a time (Number of molecules to be added is selected)
  - ...that are:** Upstream or Downstream (Upstream/downstream are selected)
  - ...and limit molecules to:** Use Ingenuity Knowledge Base (Interaction data source is selected)
  - Use Molecules from Analysis/Dataset/List... (Origin of interaction is selected)
- Data Sources:** All (Biological relationship information is selected)
- Confidence Level:** Experimentally Observed (Organization, Cell Line relationship information is selected)
- Species:** All (Presence/absence of mutation is selected)
- Tissues & Cell Lines:** All (Interactions to be added are selected)
- Mutation:** All (Publication year of data source is selected)
- Relationship Types:** All (Type of molecule to be added is selected)
- Publication Date Range:** All (Disease-related molecules are selected)
- Node Types:** All (Molecules appearing in Biofluids are selected)
- Diseases:** All
- Biofluids:** All
- Buttons:** RESET and APPLY (Clicking a node in Grow and selecting (multiple selection possible) after, clicking the APPLY button will grow)

Diseases & Functions タブ

現在閲覧しているネットワーク中の分子 1 つ以上が関連する疾患/機能が Fisher's Exact Test の p-value 順に表示されます。



ネットワーク中の分子を選択すると、その分子に関連する疾患/機能がハイライトされます。

Any : 複数分子を選択した際にいずれかの分子が関連する機能がハイライトされる  
 All : 複数分子を選択した際に全ての分子が関連する機能がハイライトされる

Diseases and Functions	p-value	Molecules
function of muscle	8.93E-06	FST, ANKRD2...all 5
hydrolysis of lysophosphatidylcholi	3.88E-05	JMJD7-PLA... ..all 2
import of K+	1.22E-04	ATP1A1, K... ..all 2
generation of actin stress fibers	3.77E-04	MYOC, FRZB ...all 2
mass of quadriceps femoris	5.95E-04	FST, SSPN ...all 2
essential hypertension	7.67E-04	ATP1A1, ECE1...all 3
formation of osteoblasts	7.90E-04	FST, FRZB ...all 2
delay in initiation of differentiation	9.16E-04	SSPN ...all 1
hydrolysis of L-alpha-lysophosphat	9.16E-04	JMJD7-PLA... ..all 1
mass of skeletal muscle	9.48E-04	FST, TNFS... ..all 3
dysfunction of heart	1.04E-03	TNFSF12, ... ..all 3
contact growth inhibition of squam	1.22E-03	SULF1 ...all 1

ハイライトされた疾患/機能をクリックして Apply をクリックすると、選択した分子と疾患/機能との関連性を示すエッジがネットワークに追加されます。

Diseases and F...	p-value	Molecules
running	2.84E-04	PRKAB1, PRKAB2...all 2
cell death of myotuber	4.05E-04	PRKAB2, PRKAB1...all 2
reactivation of HIV-1	5.58E-04	SUPT6H, SUP... ..all 2
bone mineral density	1.03E-03	PRKAB1, PRKAB2...all 2

分子を選択せずに、疾患/機能を選択して Apply をクリックすると、選択した疾患/機能と関連するネットワーク中の全分子がエッジで結ばれます。

Diseases and F...	p-value	Molecules
running	2.84E-04	PRKAB1, PRKAB2...all 2
cell death of myotuber	4.05E-04	PRKAB2, PRKAB1...all 2
reactivation of HIV-1	5.58E-04	SUPT6H, SUP... ..all 2
bone mineral density	1.03E-03	PRKAB1, PRKAB2...all 2

## 介在する分子を検索する : Path Explorer

特定の分子間に介在する分子を検索します。

The screenshot shows the Path Explorer tool interface with various settings and options. The tool name 'Path Explorer' is circled in red at the top. The interface includes a 'Filter Summary' section, 'General Settings', 'Interactions' section, and a list of filters. Annotations point to specific elements:

- Tool:** Path Explorer (circled in red)
- Filter Summary:** Consider only relationships where confidence = Experimentally Observed
- Interactions:**
  - Direct,  Indirect
  - Set A: ADD REMOVE
  - Direction: From Set A to Set B
  - Set B: ADD REMOVE
- Data Sources:**
  - Use Ingenuity Knowledge Base
  - Use Molecules from Analysis/Dataset/List...
- Filters:**
  - Confidence Level: Experimentally Observed
  - Species: All
  - Tissues & Cell Lines: All
  - Mutation: All
  - Relationship Types: All
  - Publication Date Range: All
  - Node Types: All
  - Diseases: All
  - Biofluids: All

Annotations on the right side of the interface:

- 直接的・間接的相互作用を選択
- 分子（複数可）を選択し ADD で追加
- 相互作用の方向を選択
- 分子（複数可）を選択し ADD で追加
- 挿入する分子をナレッジ全体からさがすか、特定の解析結果、データセット、リスト内の分子に限定するか選択
- 相互作用のデータソースを選択
- 使用する相互作用の由来を選択
- 生物種関連情報を選択
- 組織、Cell Line 関連情報を選択
- 分子のミューテーションの有無を選択
- 追加する相互作用を選択
- データソースの発表年月を選択
- 追加する分子のタイプを選択
- 疾病関連分子を選択
- Biofluids でタンパクが発現している分子を選択
- RESET
- APPLY で検索開始

注 : Directions の Any Direction とは  $A \rightarrow C \leftarrow B$  や  $A \leftarrow B \rightarrow C$  などの対抗する向きのことです。

分子を検索した後、該当する分子を追加します。

# 経路の追加

Overlay: FC ([Ischemic] vs [Normal])

Tool: Path Explorer

3 shortest paths were found.

Filter Summary  
Consider only relationships where confidence = Experimentally Observed

Set A: ADD REMOVE  
CYTH3

Use Ingenuity Knowledge Base  
Use Molecules from Analysis/Dataset/List  
Current Analysis/Dataset/List: FC ([Ischemic] vs [Normal])  
Change Analysis/Dataset/List

Data Sources All  
Confidence Level Experimentally Observed  
Species All

経路候補を選択

追加された経路

介在する分子数を選択

ADD TO MY PATHWAY HIGHLIGHT

Paths	Set A Molecules	Node 1	Node 2	Set B Molecules
<input checked="" type="checkbox"/>	↓ CYTH3	↓ SLC2A4	UBE2I	↓ NOL6
<input type="checkbox"/>	↓ CYTH3	↓ ARF6	EED	↓ NOL6
<input type="checkbox"/>	↓ CYTH3	↓ ARRB1	↓ G3BP1*	↓ NOL6

※介在する分子数は Shortest（最短）、Shortest+1 から選択可能です。

## 分子間の相互作用を探す : Connect

選択した複数の分子間で、相互作用（ダイレクト、インダイレクト）があるものを相互作用で結びます。

Tool: Connect

Connect selected molecules based on specified criteria. Click Apply to view new connections.

**Filter Summary**  
Consider only relationships where confidence = Experimentally Observed

- General Settings**
- Interactions**
  - Direct
  - Indirect
- Data Sources** All
- Confidence Level** Experimentally Observed
- Species** All
- Tissues & Cell Lines** All
- Mutation** All
- Relationship Types** All
- Publication Date Range** All
- Node Types** All
- Diseases** All
- Biofluids** All

RESET APPLY

直接的・間接的相互作用を選択

相互作用のデータソースを選択

使用する相互作用の由来を選択

生物種関連情報を選択

組織、Cell Line 関連情報を選択

分子のミューテーションの有無を選択

追加する相互作用を選択

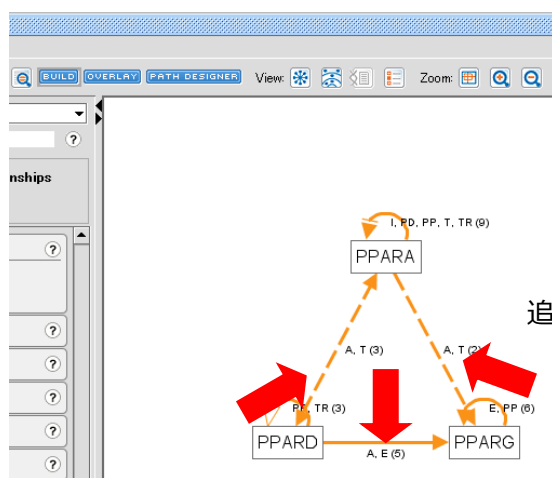
データソースの発表年月を選択

分子のタイプを選択

疾病関連分子を選択

Biofluids でタンパクが発現している分子を選択

Connect したいノードを選択後、APPLY で検索開始



分子 1 つを選択し Connect を実行すると、その分子とネットワーク中の他の分子間の相互作用が追加されます。

## Trim、Keep

設定方法は Connect と同様です。除去 (Trim)、保持 (Keep) 対象としたい分子、相互作用を選択、条件を設定して APPLY をクリックすると、条件に従い、分子、相互作用が除去、保持されます。

## Add Molecule/Relationship

Add Molecule/Relationship ではユーザーが新しい分子と相互作用を追加することができます。

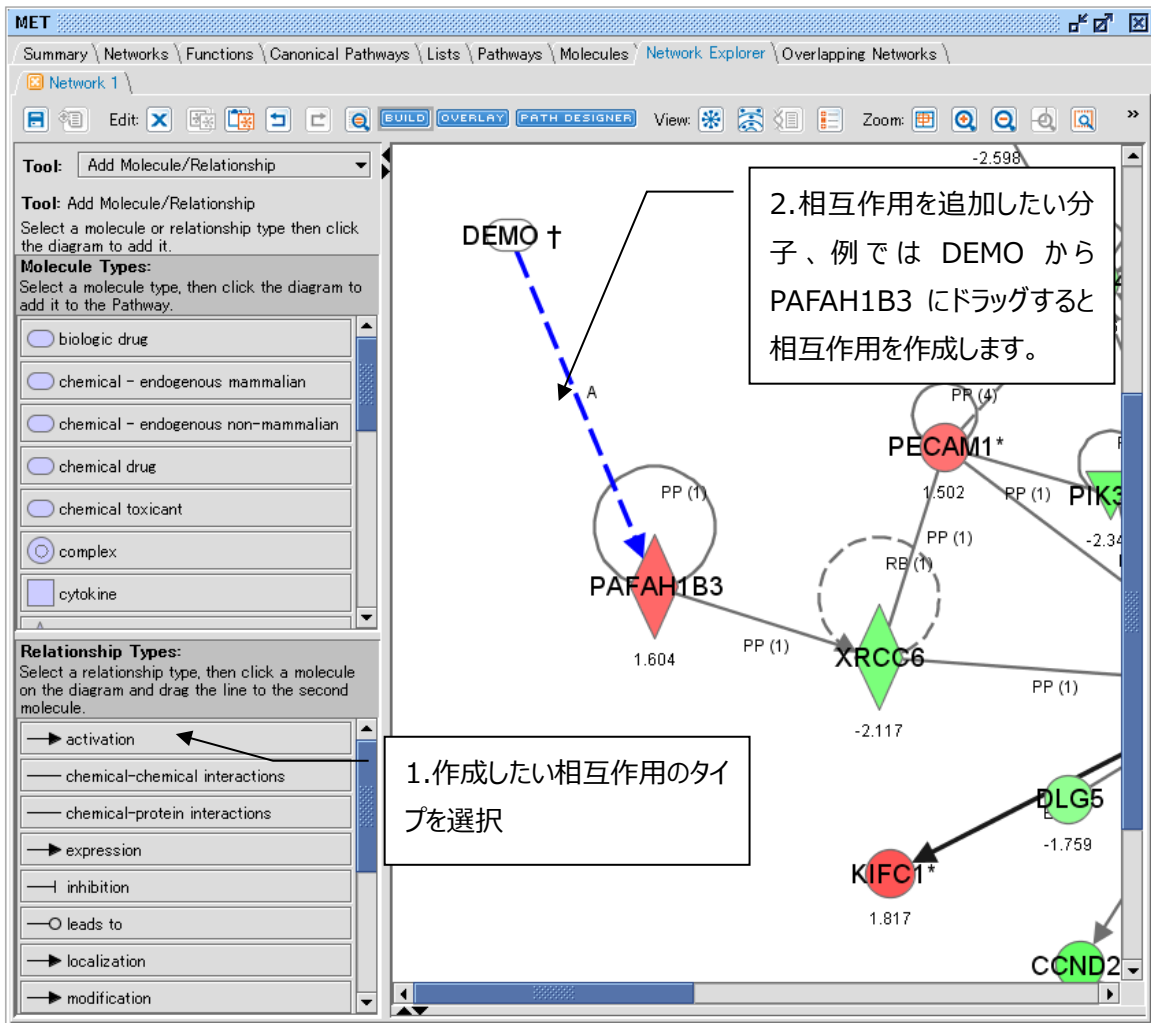
The screenshot shows the MET software interface. On the left, the 'Tool' dropdown is set to 'Add Molecule/Relationship' and is circled in red. Below it, the 'Molecule Types' and 'Relationship Types' are listed. The main window displays a network diagram with nodes like GC, CD4, PECAM1\*, XRCC6, PAFAH1B3, DLG5, KIFC1\*, and CCND2. Annotations include: '1. 追加したいノードの種類を選択' pointing to the tool dropdown, and '2. クリックでノードを追加' pointing to a blue circle on the diagram with a red arrow.

追加した分子をダブルクリックすることで、分子の情報を入力することができます。

The 'Edit Node' dialog box is shown. It has a 'Search' field and a 'Node Settings' section. Annotations include: '検索することでナレッジベースにある分子を割り当てることができます' pointing to the search field, and 'ナレッジベースに無い分子を設定する場合は名前、分子の性質、局在をユーザーが決めることができます。' pointing to the 'Name', 'Family', and 'Location' fields.

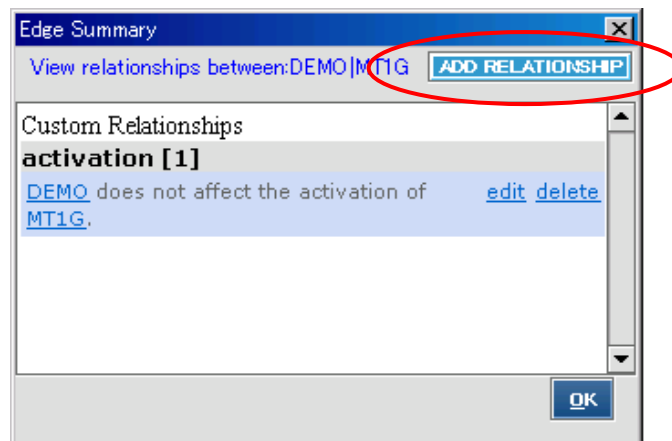
※ユーザーがオリジナルで作成した分子には + マークがつかます。

## 相互作用の追加



## 相互作用情報の追加

オリジナルの相互作用に関する情報を追加したい場合は、相互作用をダブルクリックして、相互作用サマリーから ADD RELATIONSHIP ボタンを選択してください。





生物種を設定

Species

- Human
- Mouse
- Rat
- Other

Node

- DEMO
- MTIG

始点を設定

... does this function

- Indirectly (or undetermined)
- Directly
- Affects: activation
- Increases
- Decreases

相互作用の種類を設定

to Node

- DEMO
- MTIG

終点を設定

Relationship description

相互作用サマリーに表示されるテキストを編集

References, notes, etc.

注釈を自由入力可能

SAVE CANCEL

SAVE ボタンで保存できます。

追加した相互作用はナレッジベースには追加されず、そのネットワーク中でのみ表示されます。

## OVERLAY メニュー



OVERLAY ボタンを押すことで、いろいろな情報をネットワークに表示することができます。  
ここではオーバーレイメニューの概要と、代表的なオーバーレイ機能について解説します。

Analyses, Dataset & Lists : データセットや解析結果内の発現値を色でオーバーレイします。

Drug : Drug と Drug 候補情報を表示します。

MAP : 発現変動予測を行います。

Disease & Function : ネットワーク中の分子と疾患、機能の関連を表示します。

My List : ユーザーがライブラリに保存したリストとの関連を表示します。

Canonical Pathway : 既知のパスウェイとの関連を表示します。

My Pathway : ユーザーがライブラリに保存したネットワークとの関連を表示します。

Ingenuity Tox List : 既知の毒性リストとの関連を表示します。

Biomarkers : 既知のバイオマーカーとの関連を表示します。

Highlight : 生物種や組織などを指定して、該当する分子、相互作用をハイライトします。

## 発現値のオーバーレイ Analyses, Dataset & Lists

他の解析結果や Dataset の Measurement Value や Tissue Expression の発現情報をネットワークにオーバーレイします。バーチャートには異なる種類の Expression Value も表示できます。

**Overlay:** Analyses, Datasets & Lists

Overlay datasets, analyses and lists

Index	Name (select to overlay)	Matching	Expr Fold Chan...	Note	Expr Intensity/...
1	Ischemic	27	✓	✓	
2	HeartFailure(FC, RAW) - [Idiopathic] vs [Normal]	34	✓	✓	

Matching molecules

Symbol	Display name	Index	Measurement	1	2	Ischemic
			Expr Fold Change			7.042
			Expr Intensity/RP...			
KRBA2	KRBA2		Expr Fold Change			
			Expr Intensity/RP...			
• MBD1	MBD1		Expr Fold Change		-3.829	+
			Expr Intensity/RP...			
• MCCC2	MCCC2		Expr Fold Change		2.437	+
			Expr Intensity/RP...			
• MCM2	MCM2		Expr Fold Change		2.357	+
			Expr Intensity/RP...			
MDM2	MDM2		Expr Fold Change			
			Expr Intensity/RP...			
• MFN2	MFN2		Expr Fold Change		-17.564	+
			Expr Intensity/RP...			

Selection meaning:  select nodes  display node charts

Graph overlay options

Fill Measurement Show value Range

Expr Fold Change  Show value Range: -46.855 to 8.740

Expr Intensity/RP...  Show value

Annotations Show value

Note

Display Isoform information






Network Graph Nodes: SESN3 (Test Note 912), MTORC1, ARF6 (Test Note 408), DENND3 (Test Note 471), MFN2 (Test Note 60), HUVE1 (Test Note 1019), MTHFD2 (Test Note 63), C16orf72 (Test Note 1019), RB (1), A (1), PP (1), L, PP (3), MTRD2, PP (1), PP (2), Tr

Annotations:

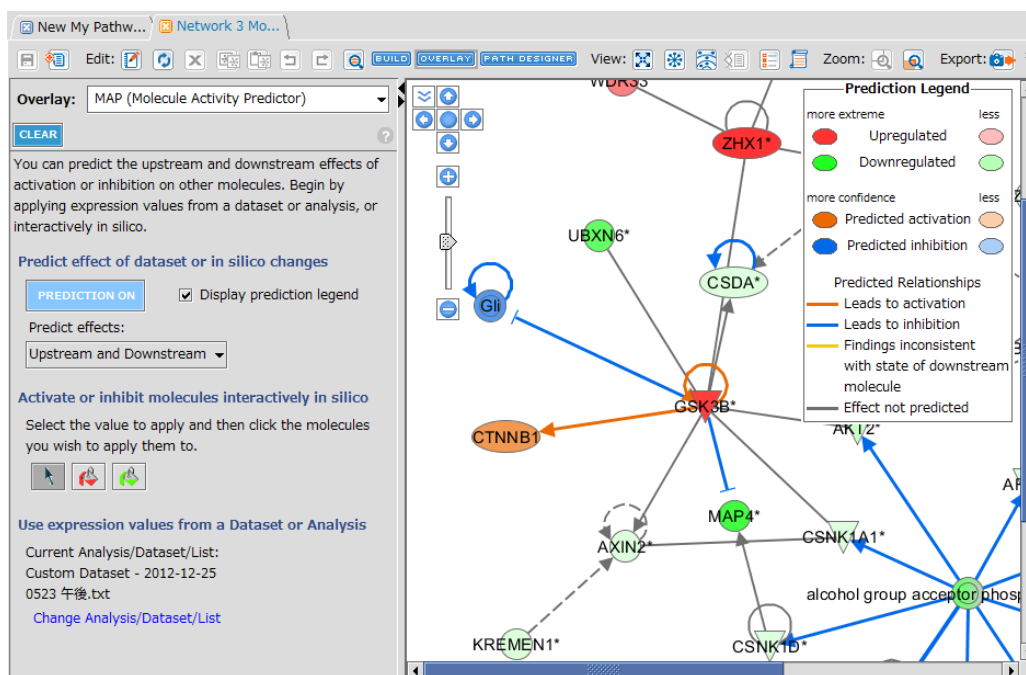
- Cutoff 値を無効
- オーバーレイしたい解析結果、データセット、リストを追加する
- チェックを入れると一覧表で選択した分子横にバーチャートが表示
- 色付けに使う値を選択
- 分子下に数値を表示
- ノート欄の内容を分子下に表示色付
- Dataset 中に Isoform 別発現量がある分子を黄色でハイライト
- チャートをクリックすると拡大。ドラッグで移動可能

## MAP (Molecule Activity Predictor) のオーバーレイ


MAP を選択し **START PREDICTION** をクリックすると、MAP 機能を用いて、発現変動分子によって周辺の分子がどのように発現制御されるかを予測します。下図の例では GSK3B が発現上昇した結果、GSK3B によって発現抑制される Finding がある Gli が発現降下、発現亢進される Finding がある CTNNB1 が発現上昇すると予測されています。

more confidence	less	発現予測は左図のように発現上昇がオレンジ色、降下が青色で表示され、予測の信頼性が高いものほど濃い色で表示されます。
 Predicted activation		リン酸化情報を用いた際には、リン酸化情報が分子の色となり、分子周辺の色が活性予測にもとづきます。(分子が赤で周辺が青の場合はリン酸化が亢進した結果、分子が不活化すると予測されたもの)
 Predicted inhibition		
Glow indicates activity when opposite of measurement		


相互作用の線は Findings に基づき発現亢進をもたらす線がオレンジ色で、発現抑制をもたらす線が青色で、Findings の向きと Data Set 中の発現変動の向きが合致しない際には黄色で表示されます。



**Predict Effect** : 上流分子、下流分子いずれの発現予測を行うのか設定します。

 : 赤ペンキボタンをクリックして任意の分子をクリックすることで、その分子が発現上昇した際に周辺分子の発現変動に与える影響を、緑ペンキボタンをクリックして任意の分子をクリックすることで、発現降下した際に与える影響を予測できます。

**Change Analysis/Dataset/List** : 任意の解析結果/Dataset/List の発現量を用いた予測を行うことができます。

You can view the expected activation state for a canonical pathway.   
Toggle the expected state on and off to view the differences between it and your expression values.  
**Canonical pathway activation**  
 Color by expected activation state (press 'a' on keyboard to toggle)  
 Show additional causal relationships

Canonical Pathway では以下の内容が表示されます。

**Color by expected activation state** : チェックを入れることでカノニカル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** : 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。

## Drug のオーバーレイ

Drug を選択すると、ネットワークに関連のある Drug のリストが表示されます。Drug をチェックすると、ターゲットになっている分子に Drug ラベルが表示されます。FDA で認可された Drug、臨床試験中の薬剤候補、および開発中止薬がリストアップされます。

**Overlay:** Drug

**DRUG SUMMARY**

Select drug labels from table to be displayed on pathway.

<input type="checkbox"/>	Drug Name	# Molecules	Target(s)
<input checked="" type="checkbox"/>	natalizumab	1	Integrin alpha 4 beta 1
<input checked="" type="checkbox"/>	EMD121974	1	Integrin alpha 4 beta 1
<input type="checkbox"/>	collagenase	1	COL5A2*
<input type="checkbox"/>	fludarabine phosphate	1	DNA-directed RNA poly...
<input type="checkbox"/>	efalizumab	1	Integrin alpha 4 beta 1
<input type="checkbox"/>	zoledronic acid	1	FDFT1*
<input type="checkbox"/>	tirofiban	1	Integrin alpha 4 beta 1
<input type="checkbox"/>	TAK-475	1	FDFT1*
<input type="checkbox"/>	TP 9201	1	FDFT1*

オーバーレイしたい Drug を選択する

ラベル、ハイライト表示を選択

ON にすると Drug 一覧にカーソルを合わせるとラベルが表示される

Mode: Label Interactive: OFF

ネットワーク中の Drug ラベルをダブルクリックすることで、Chem View で治験情報などを閲覧することができます。

**Chem View: EMD121974** > Interaction Network > View Reagents (0)

Review the categorized literature findings and database information for this node.

**Summary**

**Synonyms:** 188968-51-6; 2-[(2S,5R,8S,11S)-5-benzyl-11-[3-(diaminomethylideneamino)propyl]-7-methyl-3,6,9,12,15-penta-oxo-8-propan-2-yl-1,4,7,10,13-pentazacyclopentadec-2-yl]acetic acid; C27H40N8O7; cilengitide; cyclic-Arg-Gly-Asp-D-Phe(N-methyl)Val; cyclo(L-arginylglycyl-L-aspartyl-D-phenylalanyl-N-methyl-L-valyl)

**Systematic Name:** cyclo(L-arginylglycyl-L-aspartyl-D-phenylalanyl-N-methyl-L-valyl)

**IUPAC Name:** 2-[(2S,5R,8S,11S)-5-benzyl-11-[3-(diaminomethylideneamino)propyl]-7-methyl-3,6,9,12,15-penta-oxo-8-propan-2-yl-1,4,7,10,13-pentazacyclopentadec-2-yl]acetic acid

**CAS Registry Number:** 188968-51-6

**SMILES:** CC(C)[C@H]1C(=O)N[C@H](C(=O)NCC(=O)N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N1)CC2=CC=CC=C2)CC(=O)O)CCCN=C(N)N

**InChI:** InChI=1S/C27H40N8O7/c1-15(2)22-25(41)33-17(10-7-11-30-27(28)29)23(39)31-14-20(36)32-18(13-21(37)38)24(40)34-19(26(42)35(22)3)12-16-8-5-4-6-9-16/h4-6,8-9,15,17-19,22H,7,10-14H2,1-3H3,(H,31,39)(H,32,36)(H,33,41)(H,34,40)(H,37,38)(H4,28,29,30)/t17-,18-,19+,22-/m0/s1

**Chemical Formula:** C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

**Molecular Weight:** 588.65590

**PubChem Link:** 176873

**HMDB Link:** --

**Canonical Pathways:** --

**Top findings from Ingenuity Knowledge Base (show all 24 categorized literature findings)**

**regulates:** ITGAV, ITGB3, ITGB5

**regulated by:** --

**binds:** ITGAV, ITGB3, ITGB5

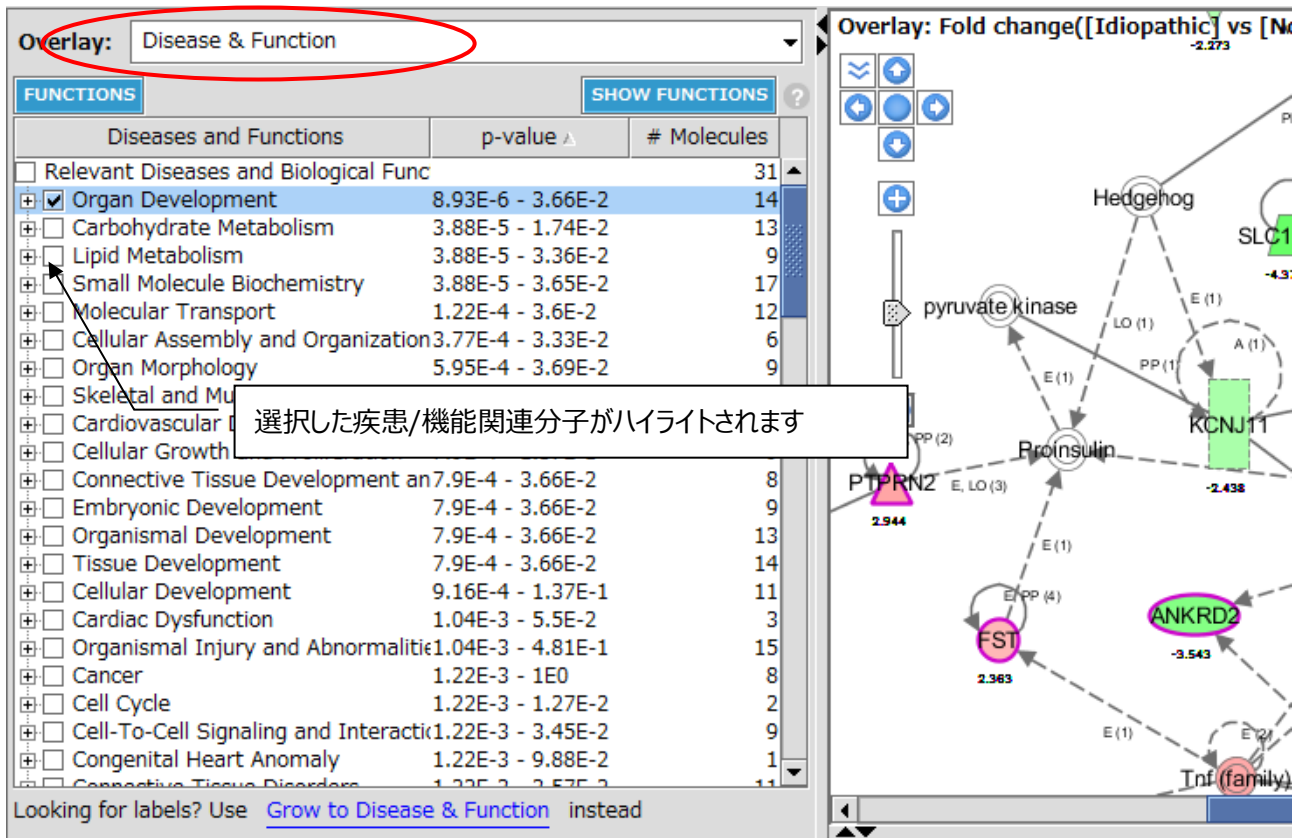
**role in cell:** apoptosis, proliferation, necrosis, infiltration by

**disease:** metastasis, neoplasia



## ネットワークの機能解析 Disease & Function

ネットワーク中の分子と疾患、機能との関連を Fisher's Exact Test の p-value で示します。



FUNCTIONS ボタンをクリックすることで、機能カテゴリーに属する分子の一覧を確認できます。

Filter 横のボックスに機能名を入力し、Enter で確定するとカテゴリーの絞り込みができます。

Functions and Diseases

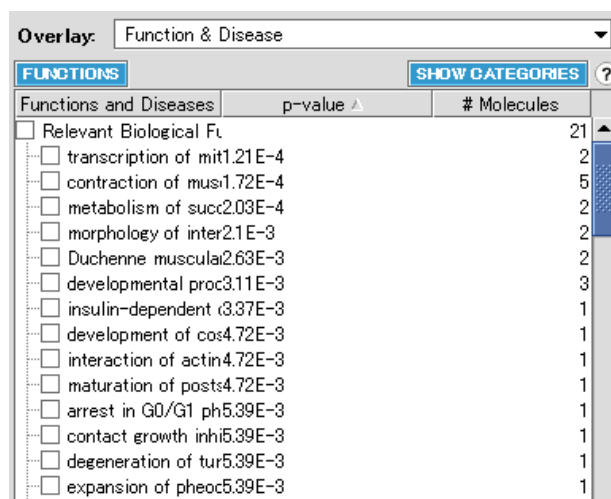
Network 1

Table view | Tree View

FILTER  ADD TO MY PATHWAY ADD TO MY LIST ANNOTATIONS CUSTOMIZE TABLE p-Value 7.27E-06 - 3.08E-03

Category	Functions Annotation	p-Value	Molecules	# Molecules
<input type="checkbox"/> Drug Metabolism	conjugation of glutathione	7.27E-06	↑GSTM3, ↑GSTM4, ↑GSTP1	3
<input type="checkbox"/> Glutathione Depletion In L	conjugation of glutathione	7.27E-06	↑GSTM3, ↑GSTM4, ↑GSTP1	3
<input type="checkbox"/> Gene Expression	transcription of estrogen response element	5.38E-05	↓BAG1, ↓ESR1, ↓PHB2*	3
<input type="checkbox"/> Lipid Metabolism	conjugation of lipid	6.57E-04	↑GSTM3, ↑GSTP1	2
<input type="checkbox"/> Small Molecule Biochemis	conjugation of lipid	6.57E-04	↑GSTM3, ↑GSTP1	2
<input type="checkbox"/> Cancer	breast cancer	1.09E-03	↑BAG1, ↑CLU, ↓DECRI, ↑ESR1, ↑GSTM3, ↑GSTM4, ↑GSTP1, ↓RB1CC1*, ↑VDAC2	9

SHOW FUNCTIONS ボタンをクリックすることで、末端の機能カテゴリーによる一覧表示ができます。



The screenshot shows a software window titled "Overlay: Function & Disease". It features a "FUNCTIONS" button and a "SHOW CATEGORIES" button with a help icon. Below is a table with three columns: "Functions and Diseases", "p-value", and "# Molecules". The table lists various biological processes and diseases, each with a checkbox, a p-value, and a molecule count.

Functions and Diseases	p-value	# Molecules
<input type="checkbox"/> Relevant Biological Ft		21
<input type="checkbox"/> transcription of mit	1.21E-4	2
<input type="checkbox"/> contraction of mus	1.72E-4	5
<input type="checkbox"/> metabolism of succ	2.03E-4	2
<input type="checkbox"/> morphology of inter	2.1E-3	2
<input type="checkbox"/> Duchenne muscular	2.63E-3	2
<input type="checkbox"/> developmental proc	3.11E-3	3
<input type="checkbox"/> insulin-dependent	3.37E-3	1
<input type="checkbox"/> development of cos	4.72E-3	1
<input type="checkbox"/> interaction of actin	4.72E-3	1
<input type="checkbox"/> maturation of posts	4.72E-3	1
<input type="checkbox"/> arrest in G0/G1 ph	5.39E-3	1
<input type="checkbox"/> contact growth inhi	5.39E-3	1
<input type="checkbox"/> degeneration of tur	5.39E-3	1
<input type="checkbox"/> expansion of pheoc	5.39E-3	1
<input type="checkbox"/> ...	...	...

※ラベル機能は Grow ツールの Diseases & Functions タブへ統合されました。

## My Lists

My Listとネットワーク中の分子の関連性を表示します。

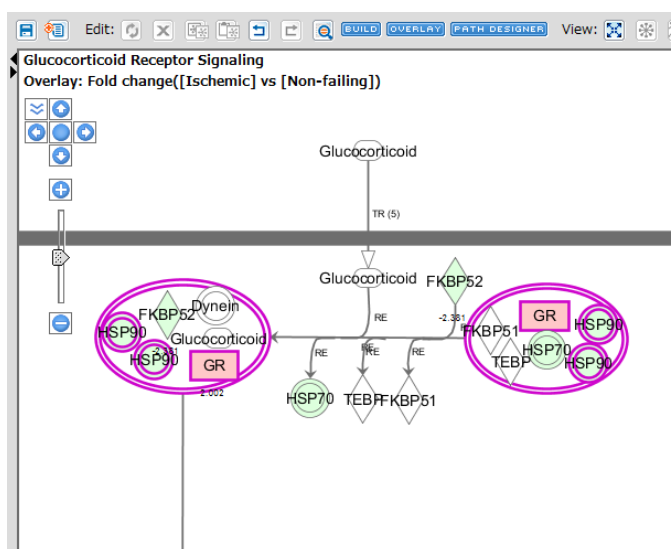
## 既知のパスウェイとのオーバーレイ Canonical Pathway

閲覧しているネットワークと、既知のパスウェイの関連を表示します。

The screenshot shows the Path Designer interface. The 'Overlay' dropdown menu is set to 'Canonical Pathway'. Below it, a table lists various canonical pathways with their respective molecule counts and names. A red circle highlights the 'Overlay:' dropdown. A callout box points to the table with the text 'リストからパスウェイを選択する' (Select pathway from list). Another callout box points to the 'Mode' dropdown, which is set to 'Label', with the text 'ラベル、ハイライト表示を選択' (Select label, highlight display). A third callout box points to the 'Interactive' dropdown, which is set to 'OFF', with the text 'ON にするとパスウェイ一覧にカーソルを合わせるとラベルが表示される' (When ON, labels are displayed when the cursor is over the pathway list).

Pathway Name	# Molec...	Molecule(s)
<input checked="" type="checkbox"/> Glucocorticoid ...	2	HSP90AA1, NR...
<input type="checkbox"/> VDR/RXR Activ...	2	CSNK2A1*, SP1*
<input type="checkbox"/> Telomerase Si...	2	HSP90AA1, SP1*
<input type="checkbox"/> Aryl Hydrocarb...	2	HSP90AA1, SP1*
<input type="checkbox"/> Prolactin Signa...	2	NR3C1, SP1*
<input type="checkbox"/> NF-κB Signaling	1	CSNK2A1*
<input type="checkbox"/> Mitotic Roles o...	1	HSP90AA1
<input type="checkbox"/> VEGF Signaling	1	ELAVL1
<input type="checkbox"/> Glutamate Rec...	1	GLUL*
<input type="checkbox"/> HMGB1 Signaling	1	SP1*
<input type="checkbox"/> Glutamine Bio...	1	GLUL*
<input type="checkbox"/> Estrogen Rece...	1	NR3C1
<input type="checkbox"/> PDGF Signaling	1	CSNK2A1*
<input type="checkbox"/> IL-6 Signaling	1	CSNK2A1*
<input type="checkbox"/> Hypoxia Signal...	1	HSP90AA1
<input type="checkbox"/> GNRH Signaling	1	GNRH
<input type="checkbox"/> Amyotrophic L...	1	GNRH
<input type="checkbox"/> PXR/RXR Activ...	1	GNRH
<input type="checkbox"/> RAR Activation	1	GNRH
		GLUL*
		NR3C1
		CSNK2A1*

ラベルをダブルクリックすることで、既知のパスウェイを閲覧することができます。



ネットワークに含まれていた分子がハイライトされます。

## My Pathways, Ingenuity Tox Lists

それぞれの Pathway、List に属しているネットワーク中の分子を確認できます。

## バイオマーカー情報のオーバーレイ Biomarkers

ネットワーク中のバイオマーカー情報が表示されます。

**Overlay:** Biomarkers

Select Biomarker labels from table to be displayed on pathway.

Application	Disease	# Molecules	Molecule(s)
<input checked="" type="checkbox"/>	Unspecified Ap... Huntington's di...	5	DNA-directed ...
<input checked="" type="checkbox"/>	Diagnosis cervical cancer	3	Myosin, TPM2*...
<input type="checkbox"/>	Response to T... breast cancer	2	Myosin, Tropom...
<input type="checkbox"/>	Unspecified Ap... hepatocellular ...	2	F Actin, Tropo...
<input type="checkbox"/>	Safety breast cancer	1	HRAS
<input type="checkbox"/>	Prognosis bladder cancer	1	HRAS
<input type="checkbox"/>	Prognosis chronic b-cell l...	1	Integrin alpha 4...
<input type="checkbox"/>	Prognosis non-small cell ...	1	Integrin alpha 4...
<input type="checkbox"/>	Efficacy asthma	1	Integrin alpha 4...
<input type="checkbox"/>	Disease Progre... renal cancer	1	Integrin alpha 4...
<input type="checkbox"/>	Prognosis colorectal canc...	1	Integrin alpha 4...

リストからバイオマーカーを選択する

ラベル、ハイライト表示を選択

ON にするとバイオマーカー一覧にカーソルを合わせるとラベルが表示される

ラベルをダブルクリックするとバイオマーカーの根拠が表示されます。

**Findings: Unspecified Application - Huntington's disease**

Review the information that supports the molecule-to-biomarker relationship. Click the plus icon to view the reference information.

PlainText EXPORT REFERENCES

Findings 1 to 17 of 17

**Huntington's disease in humans is associated with downregulation of human DTNA mRNA in vastus lateralis muscle** (Biomarker status: potential biomarker).

Experiment Type: microarray analysis

15088475 Strand AD, Aragaki AK, Shaw D, Bird T, Holton J, Turner C, Tapscott SJ, Tabrizi SJ, Schapira AH, Kooperberg C, Olson JM. Gene expression in Huntington's disease skeletal muscle: a potential biomarker. Hum Mol Genet 2005 Jul 01;14(13):1863-76.

Source: Ingenuity curated findings

**human Myosin has been used as a biomarker for measuring the response to doxorubicin in the treatment of breast cancer.**

Link to reference Current Controlled Trials.

Source: GVK Biosciences

**Hepatocellular carcinoma in humans is associated with downregulation of human ACYL-COA DEHYDROGENASE [acad] protein(s) and human AMINOACYLASE [ACY1] protein and human ALCOHOL DEHYDROGENASE protein(s) and human FRUCTOSE-BISPHOSPHATE ALDOLASE [aldo] protein(s) and human ACTIN-RELATED PROTEIN 2/3 COMPLEX SUBUNIT 5 [ARPC5] protein and human CA2 protein in human hepatocellular carcinoma and human CATHEPSIN D [CTSD] protein and human FATTY ACID-BINDING [FABP] protein(s) and human FRUCTOSE 1,6 BIPHOSPHATASE protein(s) and human FERRITIN LIGHT CHAIN [FTL] protein and human GLUT [GLUD1] protein and human HAPToglobulin [HP] protein and human NICOTINAMIDE N-METHYLTRANSFERASE [NNMT] protein and upregulation of human ACTG1 protein and human GSTO1 protein and human 3-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE [HSD17B6] protein and human Hsp27 protein(s) and human Hsp70 protein(s) and human METHIONINE ADENOSYLTRANSFERASE [mat] protein(s) and human PROFILIN1 [PFN1] protein and human PEPTIDYLPROLYL ISOMERASE [PPI] protein(s) and human TRIOSEPHOSPHATE ISOMERASE [TPI1] protein and human Tropomyosin protein(s) in human hepatocellular carcinoma and human Tubb4b [tubb3B] protein and human THIOREDOXIN [TXN] protein and human 14-3-3 GAMMA [YWHAG] protein** (Biomarker status: biomarker statistics exist and incomplete biomarker and potential biomarker).

Experiment Type: 2D difference gel electrophoresis

16335951 Lee IN, Chen CH, Sheu JC, Lee HS, Huang GT, Yu CY, Lu FJ, Chow LP. Identification of human hepatocellular carcinoma-related biomarkers by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. J Proteome Res 2005 Nov 01;4(6):2062-9.

## Highlight or Select

この機能は以下のような分子、相互作用をハイライトすることができます。

Overlay: Highlight or Select

Highlight molecules and relationships based on specified criteria. Click Apply to view selections. ?

**Filter Summary**  
No molecule or relationship criteria selected

- General Settings
  - Interactions
    - Direct
    - Indirect
  - + Data Sources
  - + Confidence Level
  - + Species
  - + Tissues & Cell Lines
  - + Mutation
  - + Relationship Types
  - + Publication Date Range
  - + Node Types
  - + Diseases
  - + Biofluids
  - + Biomarkers
  - + Node Fill Overlay
  - + Node Connectivity

Outline RESET APPLY

Interactions: 選択した直接的、間接的相互作用

Data Sources: 選択したデータベース由来の相互作用

Confidence Level: 選択した相互作用由来

Species: 選択した生物種の Ortholog が含まれている分子、生物種で由来の相互作用

Tissue/Cell Lines: 選択した Tissue、Cell Line で mRNA が発現している分子、由来の相互作用

Mutation : 分子のミューテーションの有無

Relationship Types: 選択した種類の相互作用

Publication Date Range: 選択した論文発表年月

Node Types: 選択した種類の分子

Diseases: 選択した疾病に関与している分子

Biofluids: 選択した Biofluids でタンパク質が発現している分子

Biomarkers: 選択した疾病のバイオマーカー

Node Fill Overlay: Up、Down などの Overlay 情報

Node Connectivity: 何個の分子と相互作用を持っているか

## Species、Tissue & Cell Lines の設定について

- Stringent Filter : 選択した生物種の Ortholog が含まれている (Cell Line で mRNA が発現している) 分子、(生物種 Cell Line) 由来の相互作用をハイライトする
- Relaxed Filter : 選択した生物種の Ortholog が含まれている (Cell Line で mRNA が発現している) 分子をハイライトする
- Click to Define a Custom Filter : 以下のような詳細設定ができます
  - Filter Relationships Must match Species・・・生物種由来の相互作用
  - Filter Relationships Must match or be uncategorized (e.g. in vitro)・・・生物種由来もしくは不明 (例: in vitro) の相互作用
  - Filter relationship molecules other must match species・・・相互作用で結ばれる双方が生物種に関連する分子
  - Filter relationship molecules other may be any species or uncategorized・・・相互作用で結ばれる分子のうち 1 つが生物種に関連し、もう 1 つの生物種は問わない
  - Filter Molecule・・・分子に対するフィルタリング

なお、Stringent と Relaxed は以下のような設定になります。

	Advanced の設定内容
Stringent	Filter relationship locations = Location must match Filter relationship molecules = 1 must match; other must also match Filter orthologs = on
Relaxed	Filter relationship locations = off Filter relationship molecules = off Filter orthologs = on

### ・ネットワークの保存



ユーザーが編集したパスウェイは SAVE ボタンで My Pathways フォルダに保存されます。

このとき、Approve this pathway in my Analyses にチェックを入れると、解析結果の My Pathway タブでデータセットとの関連性を表示するパスウェイの候補として登録されます。

## パスデザイナー Path Designer



パスデザイナーは IPA のネットワークをグラフィカルに編集することができるツールです。

編集したいネットワークの画面で **PATH DESIGNER** ボタンを押してください。

また、新規作成で編集したい場合は File メニューから New で Path Designer を選択します。

また、BUILD や OVERLAY 機能も使用できます。Path Designer 内では細胞内局在表示には切り替えできませんので、細胞内局在表示を使用する際には、あらかじめ局在表示にしてから Path Designer を開いてください。

### シェイプ (分子) を追加、編集する



**Shapes:** ボタンを押すとシェイプ一覧が表示されるので、追加したいシェイプを選んでから画面をクリックすることでシェイプを追加することができます。



Node を選択して **Edit Tool** をクリックすることで詳細な編集を行うことができます。

The screenshot shows the 'Edit: Molecules' panel with the following callouts:

- 分子の形の変更 (Change molecule shape)
- 色の変更 (Change color)
- グラデーションの設定 (Set gradient)
- テキストラベルの編集  
生物種別分子名を選択可能  
カスタムタブで分子名を変更可能 (Edit text label, species-specific molecule names selectable, custom tab for molecule name change)
- テキストの位置の編集 (Edit text position)
- テキストの背景編集 (Edit text background)
- テキストの回転 (Text rotation)
- 初期設定に戻す (Restore to default)



## ライン（相互作用）を追加、編集する



ボタンをクリックしてから分子間をドラッグ & ドロップすることで新たな相互作用を作成することができます。



相互作用を選択して **Edit Tool** をクリックすると詳細な編集を行うことができます。

The image shows a software interface for editing a 'Line/Relationship'. The dialog box is titled 'Edit: Line/Relationship' and contains several sections for configuration. On the right side, there are seven callout boxes with arrows pointing to specific controls in the dialog:

- 相互作用ラベルの編集**: Points to the 'Label' text input field.
- ラベルの位置設定**: Points to the 'Position' section, which includes a grid of checkboxes for label placement.
- ラベル表示の有無**: Points to the 'Show Label' checkbox, which is currently checked.
- ラベルの回転**: Points to the 'Rotate Label' section, which includes a slider ranging from 0 to 360 degrees.
- 直線の相互作用かベジエ曲線かを指定**: Points to the radio buttons for 'Straight Line' (selected) and 'Bezier Curved Line'.
- 線種の設定**: Points to the 'Style' section, which shows various line patterns (solid, dashed, dotted) and weights.
- 矢印の設定**: Points to the 'Target Arrow' and 'Source Arrow' dropdown menus.
- 色の設定**: Points to the 'Line Color', 'Label Color', and 'Label Border Color' color selection controls.

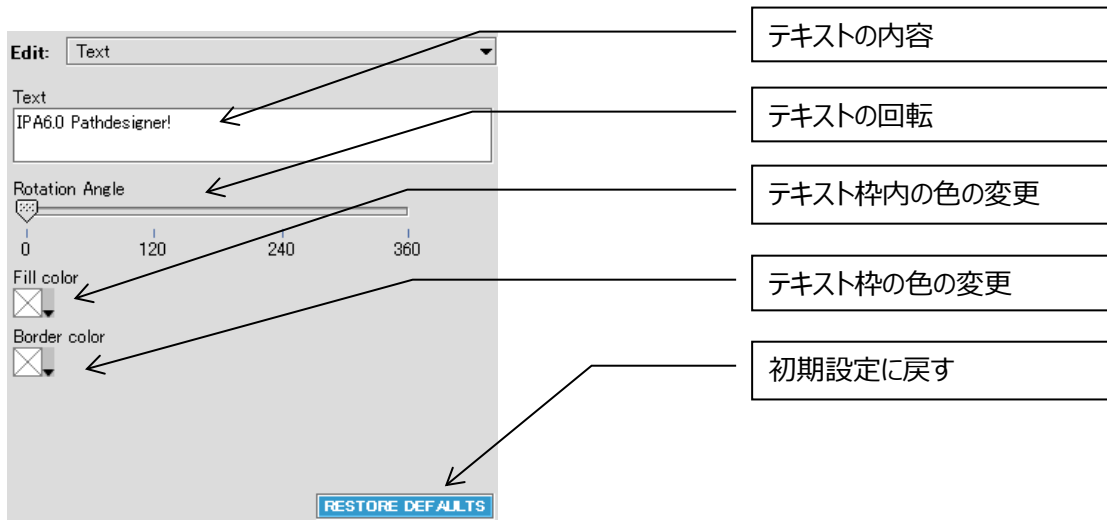
## テキストを追加、編集する



ボタンをクリックしてからテキストを追加したい画面をクリックすることでテキストを入力することができます。



さらに作成したテキストを選択して **Edit Tool** をクリックすると詳細な編集が可能です。



また、テキストの色、フォント、サイズ、位置などは下記のアイコンから編集します。

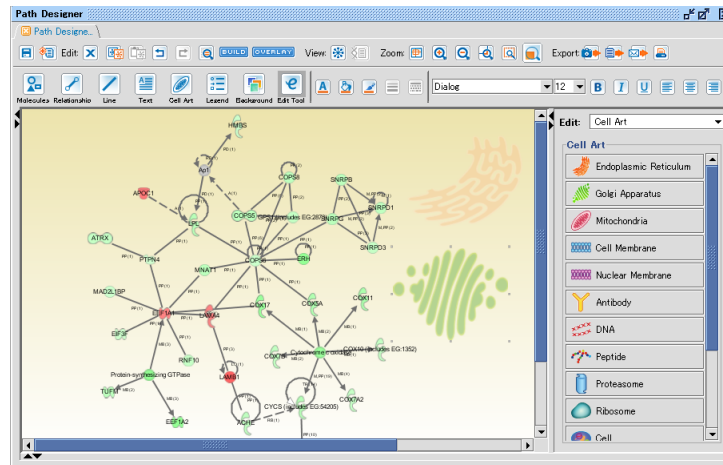


## セルアートを追加する

セルアートはオルガネラなどのイメージをネットワークに追加することができます。



ボタンをクリックすると一覧が表示されるので、追加したいイメージを選択し画面をクリックします。追加されたイメージを選択するとマウスの **Drug** で拡大・縮小を行うことができます。また右クリックメニューから **Move front** と **Move back** でレイヤーを分子の前後に移動することができます。

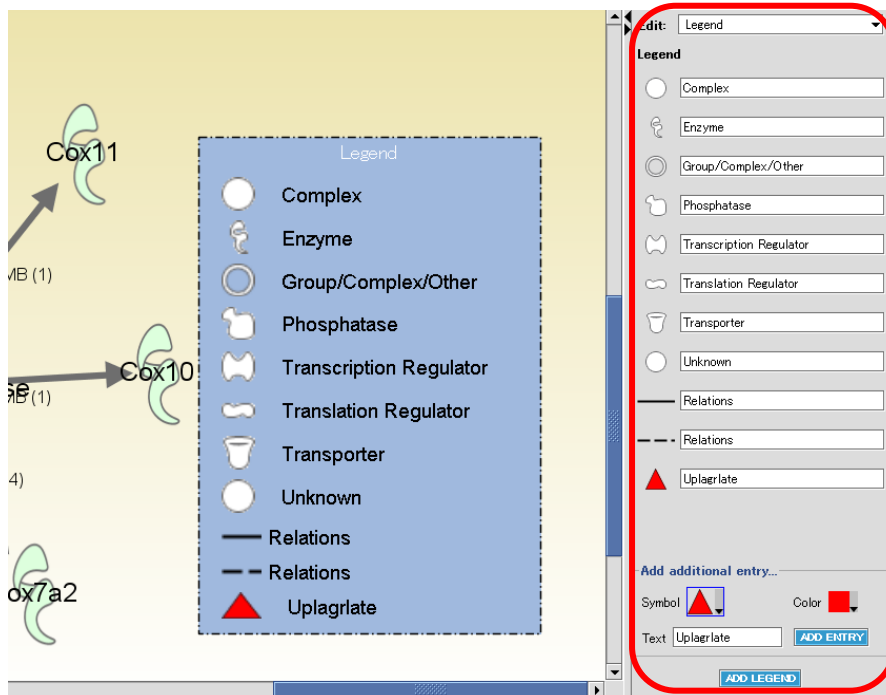


## レジンドを追加する

PathDesigner で作成したシェイプ（分子）について、レジンドを作成してネットワーク画面に挿入することができます。





Legend をクリックすることで、PathDesigner の画面右側にレジンドが表示されます。

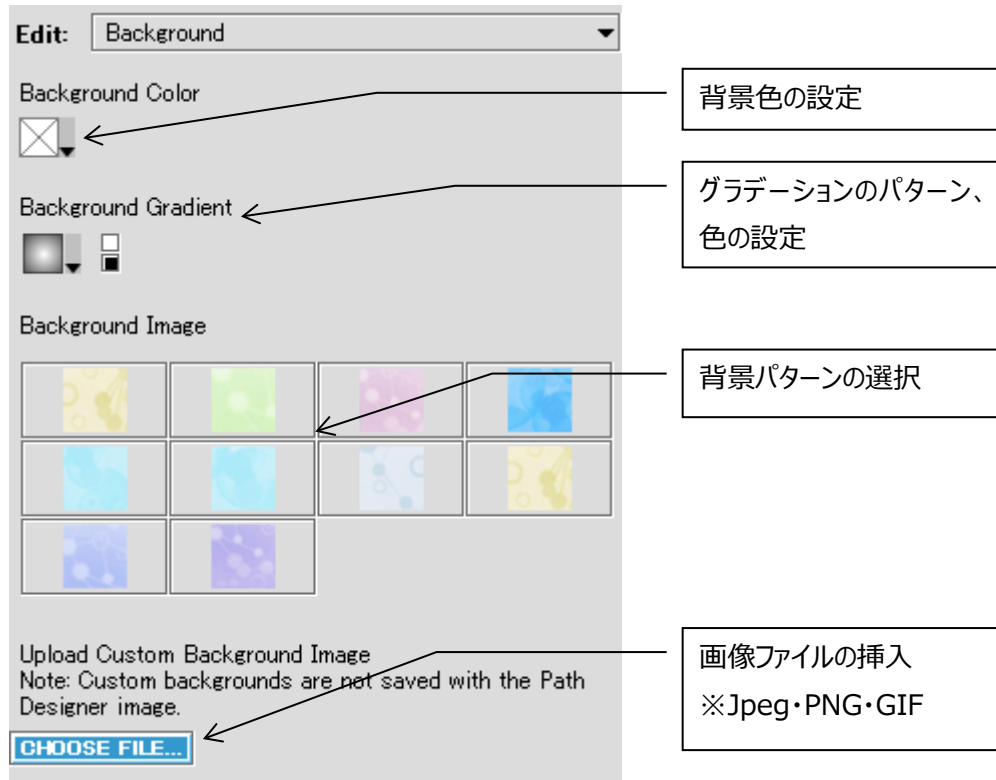


Add Additional Entry で Network 中に含まれない種類の Symbol も追加できます。

必要に応じてレジンドを編集し、最後に **ADD LEGEND** ボタンをクリックすると Legend が追加されます。

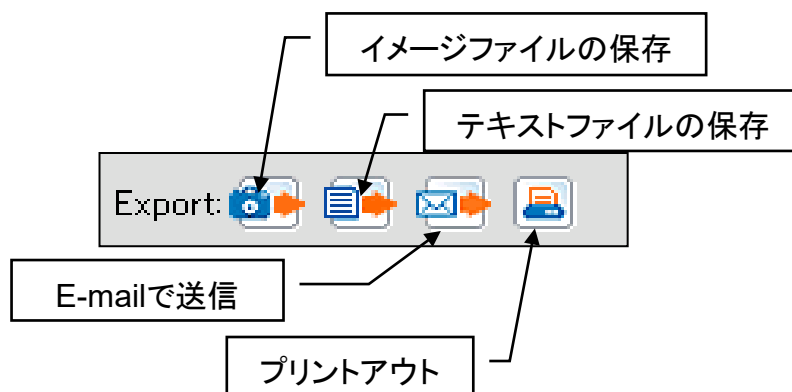
## バックグラウンドを変更する

 を表示してから  をクリックすることで、背景の編集を行います。



## 画像ファイルのエクスポート、印刷など

Path Designer で作成した画像はファイルでの出力や印刷が可能です。



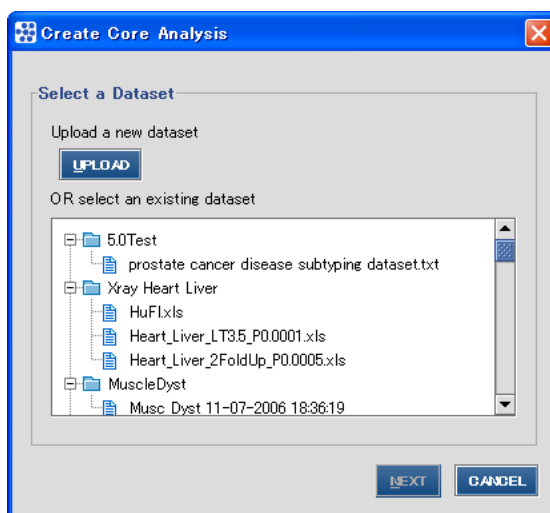
## バイオマーカー解析 IPA-Biomarker

### 1. 解析の開始

ウェルカムスクリーンから IPA-Biomarker > Analyze a dataset を選択、  
または File > New > Biomarker Filter を選択し、解析を開始します。



### 2. データの選択



解析するデータをアップロードする場合には、UPLOAD ボタンをクリックします。詳しくは、[「データアップロード」](#)のセクションをご覧ください。すでにアップロード済みのデータを解析するには、一覧の中から Dataset を選択し Next をクリックします。

### 3. 解析の設定

ここでは Cutoff 値の入力など、解析の設定を行います。

Species:  Select all  
 Mammal  
 Human  
 Mouse  
 Rat  
 Uncategorized

Set Cutoffs

Expression Value Type: Exp Fold Change Cutoff: Range: -143.8362 to 29.694 Focus On: Both Up/Downregulated RECALCULATE 1525 molecules eligible for Biomarker Filter

Exp Intensity/RPKM/FPKM/Counts: 2.1129 to 21933.81

Preview Dataset: HeartFailure(FC,RAW) Observation: FC ([Idiopathic] vs [Normal]) (1525)

Biomarker Filter Eligible (1525) \ Mapped IDs (1803) \ Unmapped IDs (246) \ All IDs (2049)

Exp Fold Change	Exp Intensity/RPKM/...	ID	Notes	Symbol	Entrez Gene Name	Location	Type(s)	Drug(s)
-2.752	187.925	219488_at		A4GALT	alpha 1,4-galactosyltransf...	Cytoplasm	enzyme	
1.553	244.174	230185_at		ABCA9	ATP binding cassette subf...	Cytoplasm	transporter	
1.097	899.398	1554878_a_at		ABCD3	ATP binding cassette subf...	Cytoplasm	transporter	

#### Filters and General Settings セクション

Species・・・選択した生物種の Ortholog が含まれている分子がフィルタリングされます。

Tissues & Cell Lines・・・指定した組織、Cell Line で mRNA が発現している遺伝子のみがフィルタリングされます。

Node Types・・・指定した種類の分子のみがフィルタリングされます

Disease・・・解析対象とする疾患を選択します。ここで指定した疾患と関連する遺伝子のみがフィルタリングされます。

Biofluids・・・解析対象とする Biofluids を選択します。ここで指定した Biofluids でタンパク質が検出された分子のみがフィルタリングされます。

Biomarkers・・・解析対象とするバイオマーカーの種類と疾患を選択します。診断、予後などの Applications と Disease を選択できます。Applications と Disease を両方設定した際には And 条件で分子がフィルタリングされます。

Advanced・・・をクリックすることで、Measurement Value の扱いなどを指定できます。

Advanced Settings

Select measurement for analysis: Expr Fold Change This measurement will be used to calculate directionality (z-scores) in the analysis and will be displayed in color on pathways and networks. If you choose a non-directional measurement (e.g. p-value) then z-scores will not be calculated.

**Duplicate Resolution**

When IDs map to the same gene, protein, or other molecule:

Apply cutoffs before consolidating IDs: Yes (recommended)

Measurement for resolving duplicates: Expr Fold Change

Consolidate IDs using the measurement value: maximum For maximum or minimum, the absolute value is used except for Loss/Gain measurements.

**Observation to Include**

Include	Observation Name	Analysis Ready
#1 <input checked="" type="checkbox"/>	[Idiopathic] vs [Normal]	1525
#2 <input checked="" type="checkbox"/>	[Ischemic] vs [Normal]	1525

OK CANCEL

Select Measurement for analysis : Preview Dataset に表示される Measurement Value です。

Apply cutoffs before consolidating IDs : Duplicate があり複数の入力 ID がひとつの分子にマッピングされる際に、マージ前に Cutoff 値を適用するかを選択します。

Resolve duplicates using Exp Value : Duplicate があり複数の入力 ID がひとつの分子にマッピングされる際に、どの Measurement Value を Duplicate の解決に用いるかを選択します。

Consolidate IDs using the Measurement Value : Duplicate があり複数の入力 ID がひとつの分子にマッピングされる際に、どのような値を分子の Measurement Value とするかを選択します。デフォルト設定は maximum となっており Measurement Value の最大値 (Measurement Value が p-value の際のデフォルト設定は minimum で最小値) を持った入力 ID が使用されます。

1. Maximum : Measurement Value の絶対値が最も大きな値を採用します。(例 : 1 と-2 の場合は-2 が採用)
2. Minimum : Measurement Value の絶対値が最も小さな値を採用します。(例 : 1 と-2 の場合は 1 が採用)
3. Median
  - d. Measurement Value が p-value、FDR、Intensity の場合 : ID の数が偶数の場合は中央 2 つの値の平均値が、奇数の場合は中央の値が採用されます。
  - e. Measurement Value が Log Ratio、Ratio、Other の場合 : ID の数が偶数の場合は中央 2 つの値の平均値が、奇数の場合は中央の値が採用されます。(絶対値では無く、相対値です)
  - f. Measurement Value が Fold Change の場合 : 値をソートし、ID の数が奇数の場合は中央の値が、偶数の場合は負の値に関して $-1/x$  の値を算出し、中央 2 つの値の自然対数値を取り平均した値のべき乗を算出し、1 以下の値の場合は $-1/x$  の値を算出します。



(例 Measurement Value が 6, 3, -5, -10 の場合は、中央 2 つの値のうち 1 以下の値である-5 を  $-1/-5=0.2$  とし、 $\ln(3) = 1.1$   $\ln(0.2) = -1.6$  と自然対数化し、 $(1.1+-1.6) / 2) = -0.25$  と平均化、 $E^{-1.25}=0.77$  とべき乗を算出し、1 以下なので  $-1/0.77=-1.29$  が中央値となります)

#### 4. Average

- d. Measurement Value が p-value、FDR、Intensity の場合 : Measurement Value の総和を計算し、個数で割った値が採用されます。
- e. Measurement Value が Log Ratio、Ratio、Other の場合 : Measurement Value の総和を計算し、個数で割った値が採用されます。(絶対値では無く、相対値です)
- f. Measurement Value が Fold Change の場合 : 負の値に関して  $-1/x$  の値を算出し、全ての値の自然対数値を取り平均した値のべき乗を算出し、1 以下の値の場合は  $-1/x$  の値を算出します。

(例 Measurement Value が 3 と-5 の場合は、1 以下の値である-5 を  $-1/-5=0.2$  とし、 $\ln(3) = 1.1$   $\ln(0.2) = -1.6$  と自然対数化し、 $(1.1+-1.6) / 2) = -0.25$  と平均化、 $E^{-1.25}=0.77$  とべき乗を算出し、1 以下なので  $-1/0.77=-1.29$  が中央値となります)

Observation to Include : 解析対象とする Observation を選択します。

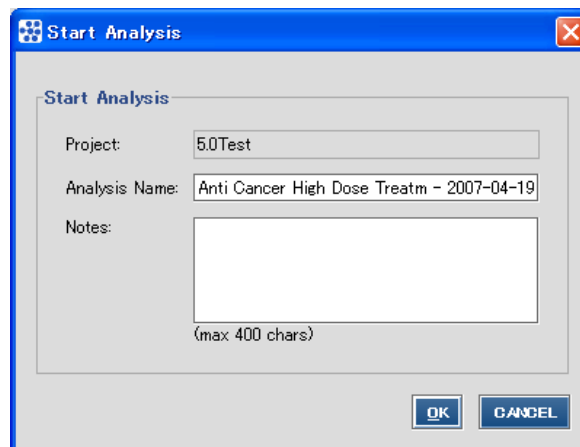
### Preview Dataset セクション

入力データセットの内容、解析に使用される ID などの情報を確認できます。

詳しくは[「Preview Dataste」](#)をご覧ください。

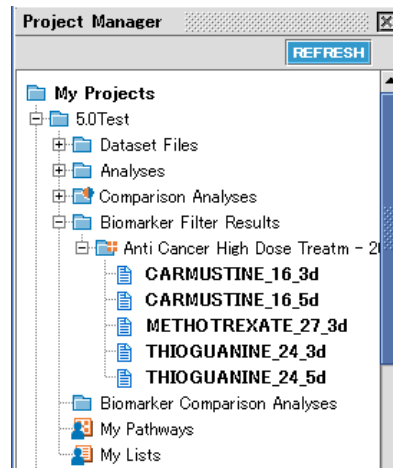
#### 4. 解析の実行

解析の設定を行った後に、「Run Analysis」をクリックすることで、解析が実行されます。





その際、Analysis 名を入力するウィンドウが表示されます。

## 5. 解析結果の閲覧



解析結果は、Project Manager の該当する Project 内の Biomarker Filter Results サブフォルダに保存されます。

解析が実行中の間は  アイコンが表示されています。解析が完了すると  アイコンが表示されます。

注：解析が終了すると E-Mail で通知が送信されます。この E-Mail は設定により送信を解除することができます。

解析結果は、解析名をダブルクリックすることで開き、以下のように Biomarker 候補の一覧が表示されます。

<input type="checkbox"/>	Symbol	Entrez Gene Name	Location	Family	Affymetrix	Fold Change
<input type="checkbox"/>	↓COX7A1	cytochrome c oxidase subunit VIIa polypeptide 1 (muscle)	Cytoplasm	enzyme	204570_at	-2.133
<input type="checkbox"/>	↓EEF1G	eukaryotic translation elongation factor 1 gamma	Cytoplasm	translation regulator	211345_x_at	-2.404
<input type="checkbox"/>	↑FABP7	fatty acid binding protein 7, brain	Cytoplasm	transporter	205030_at	2.870
<input type="checkbox"/>	↓FHL1*	four and a half LIM domains 1	Cytoplasm	other	214505_s_at	-2.095
<input type="checkbox"/>	↓GAPDH (includes EG:2597)*	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Cytoplasm	enzyme	AFFX-HUMGAPDH/M33197_M_at	-373.123
<input type="checkbox"/>	↓HBA1*	hemoglobin, alpha 1	Cytoplasm	transporter	217414_x_at	-34.877
<input type="checkbox"/>	↓HBB (includes EG:3043)*	hemoglobin, beta	Cytoplasm	transporter	209116_x_at	-55.795
<input type="checkbox"/>	↓NNMT	nicotinamide N-methyltransferase	Cytoplasm	enzyme	202237_at	-4.927
<input type="checkbox"/>	↓PRUNE2	prune homolog 2 (Drosophila)	Unknown	other	212805_at	-2.833
<input type="checkbox"/>	↓RPL23A*	ribosomal protein L23a	Cytoplasm	other	208825_x_at	-2.941
<input type="checkbox"/>	↓RPL38 (includes EG:6169)	ribosomal protein L38	Cytoplasm	other	202029_x_at	-3.165
<input type="checkbox"/>	↓SH3BP5	SH3-domain binding protein 5 (BTK-associated)	Cytoplasm	other	201811_x_at	-2.717
<input type="checkbox"/>	↑TFRC	transferrin receptor (p90, CD71)	Plasma Membrane	transporter	208691_at	2.164
<input type="checkbox"/>	↓TPT1 (includes EG:7178)*	tumor protein, translationally-controlled 1	Cytoplasm	other	216520_s_at	-2.493
<input type="checkbox"/>	↓UBC	ubiquitin C	Cytoplasm	other	208980_s_at	-2.105

Selected/Total molecules : 0/15

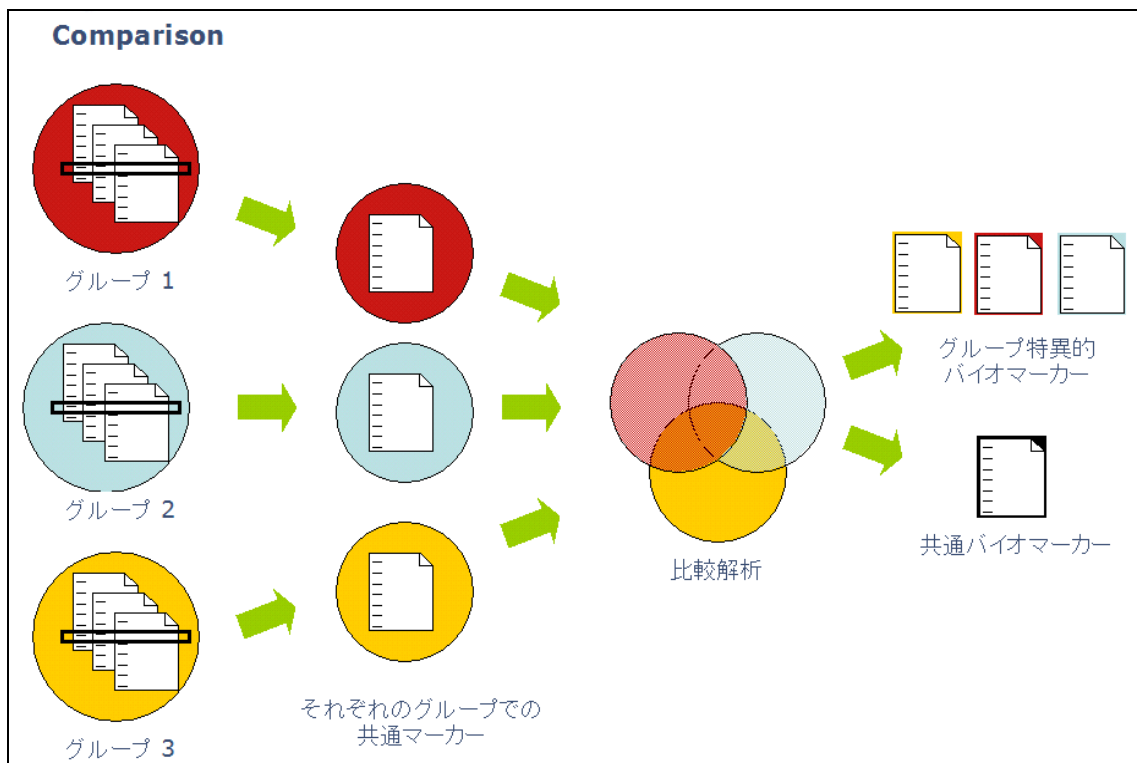
Name 欄の遺伝子名リンクをクリックすることで、それぞれの分子の詳細を見ることができます。

また Name 横のチェックボックスにチェックを入れてから ADD TO MY LIST でリスト保存、ADD TO MY PATHWAY でネットワークエクスプローラにコピーできます。

## Compare Analysis

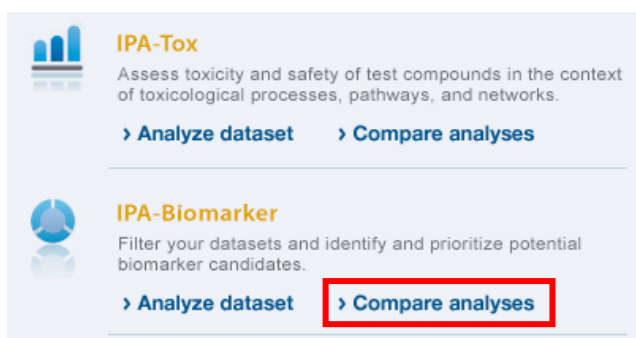
Compare Analysis を行うことで、複数の IPA-Biomarker 解析結果を統合することができます。その結果、各グループ固有の Biomarker 候補や、各グループに共通する Biomarker 候補を絞り込むことができます。比較できるのは IPA-Biomarker の解析結果同士です。事前にフィルターをかけてからご使用ください。

### コンパリゾン解析の概念



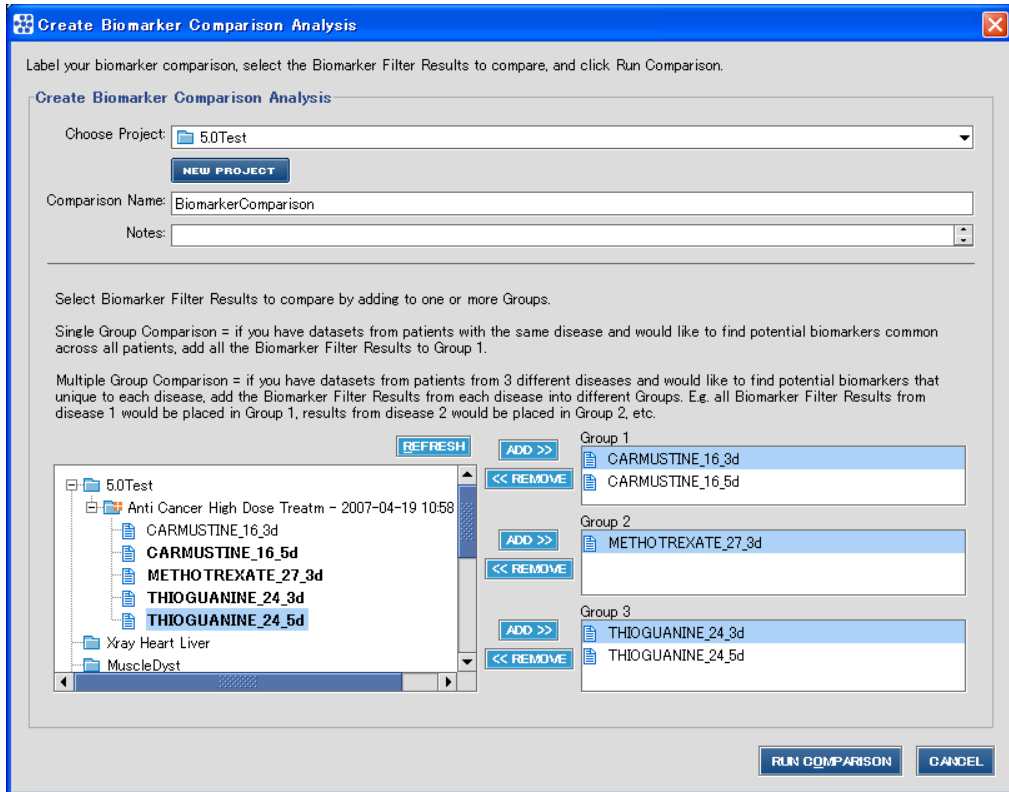
### 1. 解析の開始

ウェルカムスクリーンから IPA-Biomarker > Compare analyses を選択、  
または File > New > Biomarker Compare Analysis を選択し、解析を開始します。



## 2. データの選択

Comparison 名を入力後、比較するフィルター結果をグループに分けて選択し、Run Comparison ボタンをクリックします。



Choose Project : Compare Analysis を保存する Project を選択します。新しい Project に保存する際は、New Project をクリックし Project を作成します。

Comparison Name : 作成する Compare Analysis の名前を入力します。

Select Biomarker Filter :

各グループに所属させる解析結果を選択します。

グループがひとつで、解析結果が複数ある場合（例：同じ疾患に関して複数人の患者のデータがある場合）は Group 1 にすべての解析結果を ADD します。

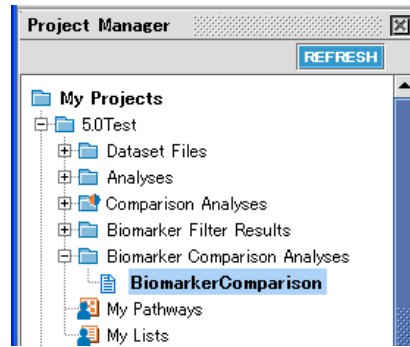
グループが複数ある場合（疾患 1、2、3 に固有、共通の Biomarker を探索したい場合）は Group 1、2、3 にそれぞれの Group の解析結果を ADD します。



上の例では、Group 1 に Carmustine（抗癌剤）投与の解析結果 2 つ、

Group 2 に Methotrexate（免疫抑制剤）投与の解析結果 1 つ、

Group 3 に Thioguanine（白血病治療薬）投与の解析結果 2 つを選択しています。

### 3. 解析結果の閲覧



解析結果は、Project Manager の該当する Project 内の Biomarker Comparison Analysis サブフォルダに保存されます。解析が実行中の間は  アイコンが表示されています。解析が完了すると  アイコンが表示されます。

注：解析が終了すると E-Mail で通知が送信されます。この E-Mail は設定により送信を解除することができます。

解析結果は、解析名をダブルクリックすることで開き、Unique Biomarkers の各 Group の特異的バイオマーカー、もしくは、View Common Biomarkers を選択すると共通バイオマーカーが以下のように Biomarker 候補の一覧として表示されます。また Symbol 横のチェックボックスにチェックを入れてから ADD TO MY LIST でリスト保存、ADD TO MY PATHWAY でネットワークエクスプローラにコピーできます。

Unique Biomarkers

Click a Biomarker Filter Result name to view the potential biomarkers unique to it versus the others.



Group 1  
 Group 2  
 Group 3

Common Biomarkers

Click the link below to view potential biomarkers common across all Biomarker Filter Results that were compared.

View Common Biomarkers

Unique biomarkers in Group 2 \ Comparison Details \

ADD TO PATHWAY ADD TO LIST CUSTOMIZE TABLE  

There are 7 genes in this view.

<input type="checkbox"/>	Symbol	Entrez Gene Name	Location	Family	Affymetrix	Fold Change(A1)	Fold Change(A2)	Fold Change(A3)	Fold Change(A4)
<input type="checkbox"/>	GNAS	GNAS complex locus	Plasma Membrane	enzyme	211858_x_at	-5.642	-59.993	-13.694	-3.004
<input type="checkbox"/>	HBA1	hemoglobin, alpha 1	Cytoplasm	transporter	214414_x_at	-2.913	-2.161	-44.999	-2.785
<input type="checkbox"/>	NNMT	nicotinamide N-methyltransferase	Cytoplasm	enzyme	202237_at	-2.718	-2.258	-2.807	-3.629
<input type="checkbox"/>	PYGM	phosphorylase, glycogen, muscle	Unknown	enzyme	205577_at	-5.817	-15.675	-8.896	-4.119
<input type="checkbox"/>	RPL23A	ribosomal protein L23a	Cytoplasm	other	213084_x_at	-2.265	-177.370	-5.264	-2.366
<input type="checkbox"/>	TPT1 (includes EG.7178)	tumor protein, translationally-controlled 1	Cytoplasm	other	216520_s_at	-6.354	-13.005	-3.326	-4.068
<input type="checkbox"/>	UBB	ubiquitin B	Cytoplasm	other	200633_at	-3.793	-9.658	-2.382	-2.674

Selected/Total molecules : 0/7

Unique Biomarkers : 各グループ固有のバイオマーカー候補です

Common Biomarkers : 各グループ共通のバイオマーカー候補です

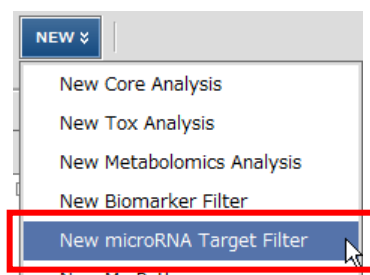
## microRNA Target Filter

microRNA Target Filter では microRNA のターゲット mRNA 情報を探索することができます。

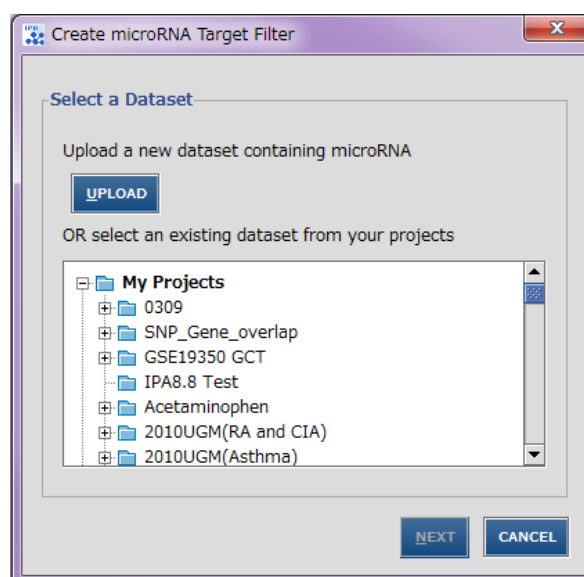
### 1. 解析の開始

NEW メニューから New microRNA Target Filter を選択、

または File > New > microRNA Target Filter を選択し、解析を開始します。



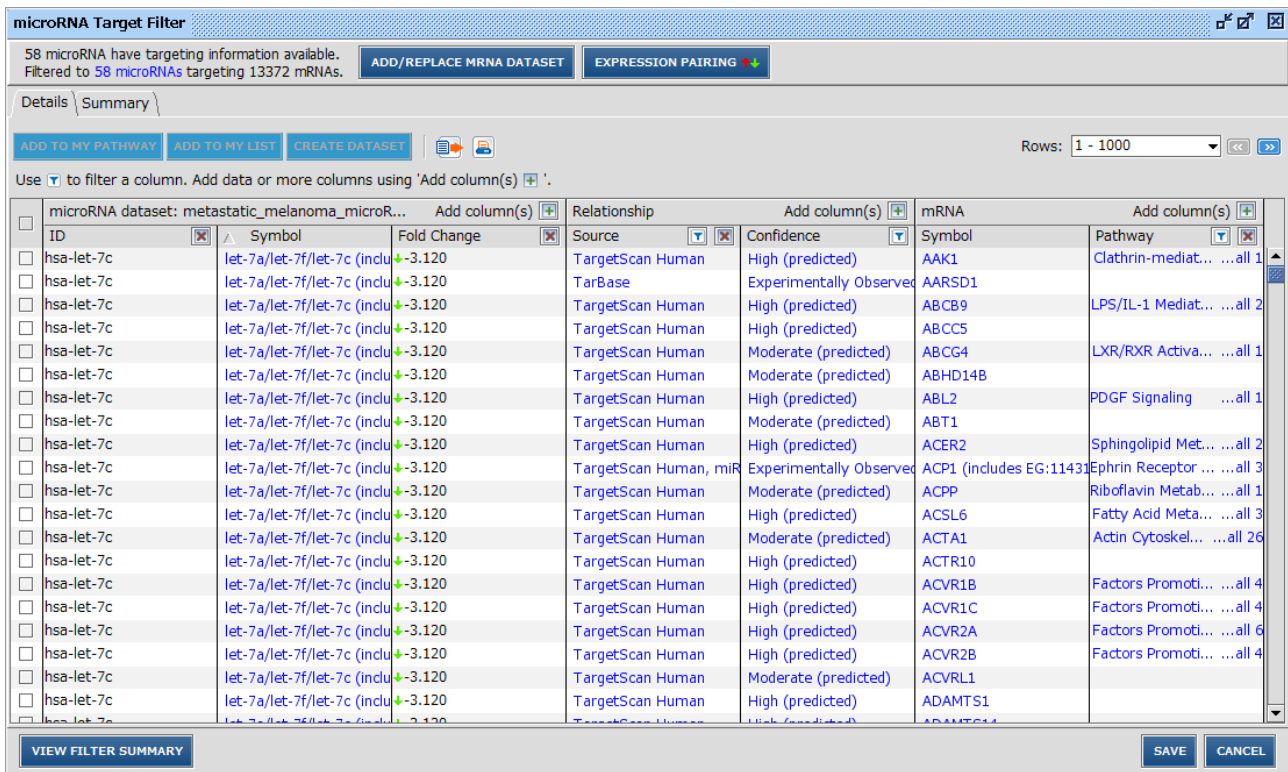
### 2. データの選択



解析するデータをアップロードする場合には、UPLOAD ボタンをクリックします。詳しくは、[「データアップロード」](#)のセクションをご覧ください。すでにアップロード済みのデータを解析するには、一覧の中から Dataset を選択し Next をクリックします。microRNA Target Filter で解析するデータセットには必ず microRNA の ID が含まれている必要があります。

### 3. 解析の設定

ここでは microRNA のターゲットとなる mRNA を絞り込みます。



- microRNA Dataset セクションには miRBase に基づいた microRNA ファミリーと Dataset に含まれる Measurement Value が表示されます。
- Relationship セクションには microRNA-mRNA ターゲット情報のソースとその信頼性が表示されます。

Experimentally Observed は TarBase、miRecords、Ingenuity Expert findings より得られた実験によって確認されたターゲット情報です。

Predicted は TargetScan より得られた予測ターゲット情報です。


High (Predicted) : TargetScan Human の cumulative weighted context score (CWCS) が 0.4 以下のもの。これは microRNA によって、mRNA ターゲットの発現を通常時より少なくとも 25%抑制すると予測されるものです。

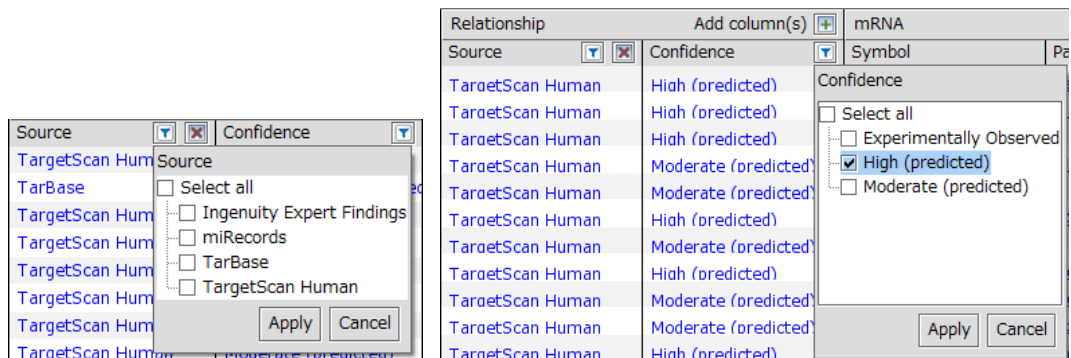
Moderate (Predicted) : TargetScan Human の CWCS が -0.2 から -0.4 の間のもの。これは microRNA によって、mRNA ターゲットの発現を通常時より 13%から 25%の範囲で抑制すると予測されるものです。

- mRNA セクションには microRNA のターゲットあるいはターゲット候補の mRNA が表示されます









## Source、Confidence によるフィルタリング

Relationship セクションの Source、Confidence 横の  ボタンをクリックすることで、特定のデータソース、特定の Confidence に基づくターゲット mRNA 情報のみを表示できます。




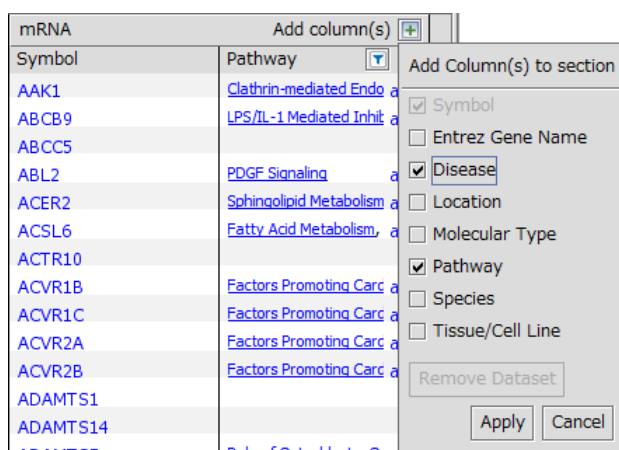
例：Confidence High のターゲット mRNA のみを表示


microRNA Target Filter							
58 microRNA have targeting information available. Filtered to 58 microRNAs targeting 9554 mRNAs.							
Details   Summary							
Rows: 1 - 1000							
Use  to filter a column. Add data or more columns using 'Add column(s) 							
microRNA dataset: metastatic_melanoma_microR...	Add column(s) 	Relationship	Add column(s) 	mRNA	Add column(s) 		
ID	Symbol	Fold Change	Source	Confidence	Symbol	Pathway	
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	AAK1	Clathrin-mediated Endo...	...all 1
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ABC9	LPS/IL-1 Mediated Inhi...	...all 2
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ABCC5	PDGF Signaling	...all 1
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ABL2	Sphingolipid Metabolism	...all 2
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACER2	Fatty Acid Metabolism	...all 3
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACSL6		
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACTR10		
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACVR1B	Factors Promoting Carc...	...all 4
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACVR1C	Factors Promoting Carc...	...all 4
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACVR2A	Factors Promoting Carc...	...all 6
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ACVR2B	Factors Promoting Carc...	...all 4
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ADAMTS1		
<input type="checkbox"/>	hsa-let-7c	let-7a/let-7f/let-7c (inclu) ↓ -3.120	TargetScan Human	High (predicted)	ADAMTS14		

絞り込みを行っている項目では  ボタンの色が変わります。

## mRNA のアノテーション情報の追加


mRNA セクションの Add column  ボタンをクリックすることで、mRNA のアノテーション情報を追加できます。



mRNA セクション  ボタンをクリックすることで、表示されているアノテーション情報に対するフィルタリングを行えます。

例：Cancer に関与するターゲット mRNA のみを表示

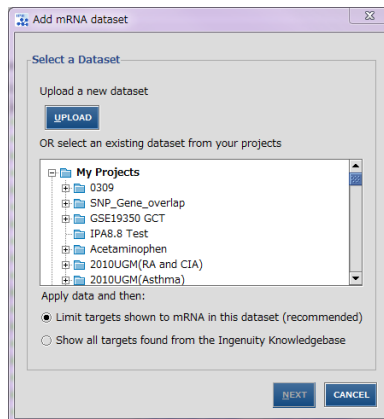
ID	Symbol	Disease	all	Pathway
201131_s_at	CDH1	Cancer	all 14	Colorectal Cancer Meta all 8
228361_at	E2F2	Cancer	all 8	Breast Cancer Requa all 11
203819_s_at	IGF2BP3	Cancer	all 3	
211596_s_at	LRIG1	Cancer	all 8	
206591_at	RAG1	Cancer	all 17	B.Cell.Development, Pti all 2
201890_at	RRM2	Cancer	all 16	Purine Metabolism, Pvi all 2
201131_s_at	CDH1	Cancer	all 14	Colorectal Cancer Meta all 8
228361_at	E2F2	Cancer	all 8	Breast Cancer Requa all 11
203819_s_at	IGF2BP3	Cancer	all 3	
211596_s_at	LRIG1	Cancer	all 8	
206591_at	RAG1	Cancer	all 17	B.Cell.Development, Pti all 2
201890_at	RRM2	Cancer	all 16	Purine Metabolism, Pvi all 2
201131_s_at	CDH1	Cancer	all 14	Colorectal Cancer Meta all 8

絞り込みを行っている項目では  ボタンの色が変わります。

### mRNA Measurement Value の追加とフィルタリング

microRNA 実験などに基づく mRNA の Measurement Value をお持ちの場合には microRNA Target Filter に取り込むことができます。

**ADD/REPLACE MRNA DATASET** ボタンをクリックし、使用するファイル、もしくは Dataset を選択します。



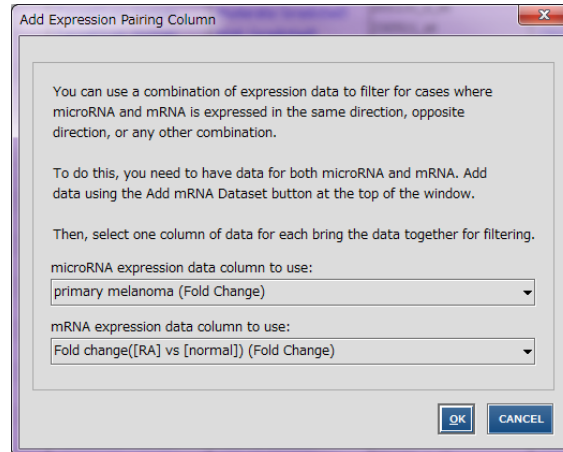
Limit targets shown to mRNA in this dataset (recommended) を選択すると、選択したファイルもしくは Dataset に含まれる mRNA のみが表示されます。

Show all targets found from the Ingenuity Knowledgebase を選択すると、全ターゲット mRNA が表示されます。


microRNA dataset: melanoma_microRNA_data_020211...	Symbol	Relationship	Confidence	mRNA dataset: MDS_GSE4619_FC.xls	Symbol	Fold change([RA] vs [norm])	Pathway
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	219474_at	C3orf52	-1.346	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	Moderate (predicted)	201131_s_at	CDH1	+1.023	Colorectal Cancer Meta all 8
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	230511_at	CREM	-2.959	Cholecystokinin(Gastrin) all 4
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	228361_at	E2F2	-1.598	Breast Cancer Requa all 11
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	206115_at	EGR3	-4.073	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	227410_at	FAM43A	-2.893	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	203819_s_at	IGF2BP3	+3.359	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	226158_at	KLHL24	-1.177	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	226671_at	LAMP2	+1.570	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	211596_s_at	LRIG1	-3.742	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	204114_at	NID2	-1.625	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	235432_at	NPHP3	+1.037	
hsa-let-7a	MIRLET7A (produces hsa-let-7a)	TargetScan Human	High (predicted)	202733_at	NUPA3	-1.707	Urokinase and Proline Me all 1

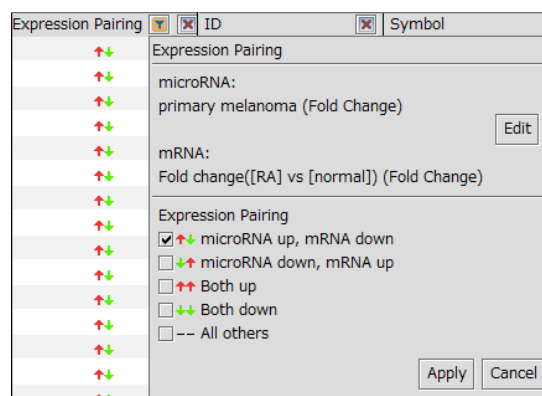
## EXPRESSION PAIRING

をクリックすることで、microRNA と mRNA の発現の向きが表示されます。



Source	Confidence	Expression Pairing
TargetScan Human	High (predicted)	↕↕
TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕↗
TargetScan Human	High (predicted)	↕↕
TargetScan Human	High (predicted)	↕↕
TargetScan Human	High (predicted)	↕↕
TargetScan Human	High (predicted)	↕↕
TargetScan Human	High (predicted)	↕↗
TargetScan Human	High (predicted)	↕↕

さらに、Expression Parsing の  ボタンをクリックすることで、microRNA と mRNA の Measurement Value の向きの組み合わせをフィルタリングできます。



## microRNA Target Filter の保存



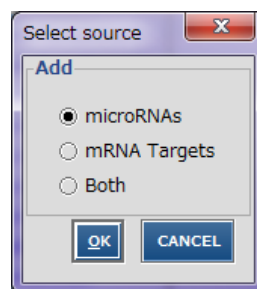
ボタンで microRNA Target Filter の結果を保存します。

microRNA のターゲットとなる mRNA の絞り込みが終わったら、各行左端のチェックボックスにチェックを入れることで、Pathway、List へ追加できます。

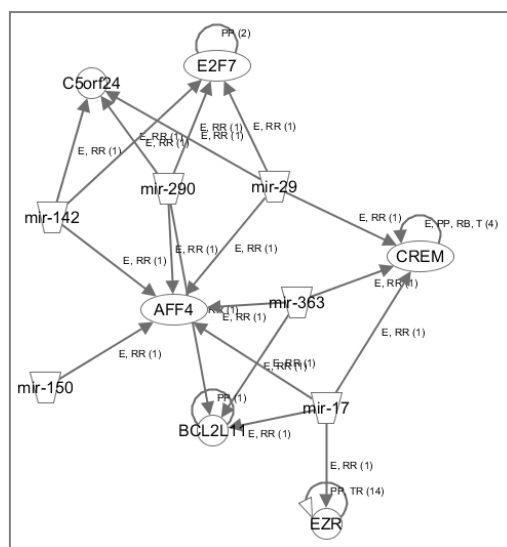
ID	Symbol	primary melanoma (Fold)	Source	Confidence	Expression Pairing
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-206	mir-1	↑1.650	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-122	mir-122	↑1.640	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-122	mir-122	↑1.640	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-122	mir-122	↑1.640	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-122	mir-122	↑1.640	TargetScan Human	High (predicted)	↕
isa-miR-127-5p	mir-127	↑1.100	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-127-5p	mir-127	↑1.100	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕
isa-miR-127-5p	mir-127	↑1.100	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↕

## Pathway への追加


**ADD TO MY PATHWAY** ボタンをクリックし、New Pathway または既存の Pathway を選択すると、下記画面が表示され、追加する分子を microRNA のみ、mRNA のみ、両方から選択できます。

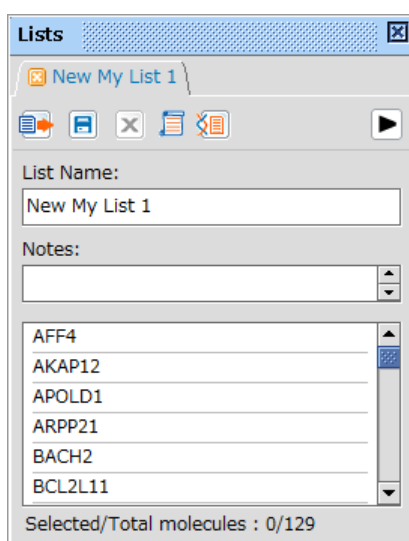
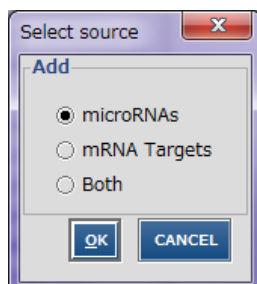



My Pathway で BUILD > CONNECT などを行うことで、以下のようなネットワークを作成できます。



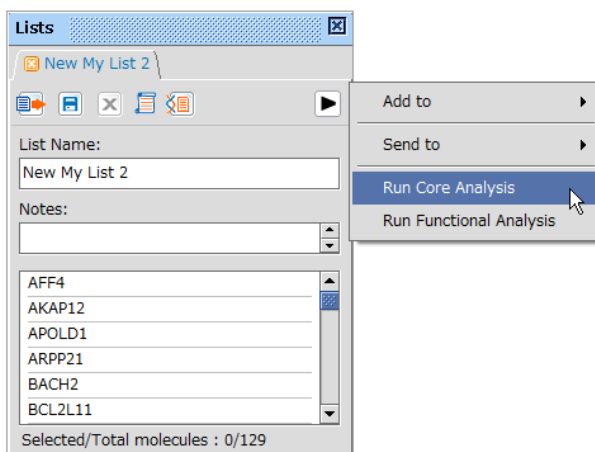
## List への追加

 ボタンをクリックし、New List または既存の List を選択すると、下記画面が表示され、追加する分子を microRNA のみ、mRNA のみ、両方から選択できます。



 ボタンをクリックすると List を保存できます。

List を保存後に、 をクリックすると Core Analysis などを行うことができます。



## Data Set の作成

**CREATE DATASET**

ボタンをクリックすると、下記画面が表示され、追加する分子を microRNA のみ、mRNA のみ、両方から選択できます。OK をクリックすると以下のような Dataset Upload 画面が表示され、Measurement Value を付加した Dataset を作成できます。

**Dataset Upload - Custom Data**

1. Select File Format:  [More Info](#)

2. Contains Column Header:  Yes  No

3. Select Identifier Type:  Specify the identifier type found in the dataset.

4. Array platform used for experiments:  Select relevant array platform as a reference set for data analysis.

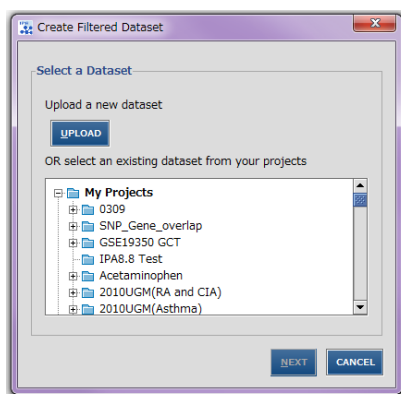
5. Use the dropdown menus to specify the columns that contain identifiers and observations. For observations, select the appropriate expression value type.

Raw Data (7) | Dataset Summary (0)

	<input type="text" value="Ignore"/>	<input type="text" value="Ignore"/>
1	ID	foldchange
2	hsa-let-7c	-3.12
3	hsa-let-7c	-3.12
4	hsa-let-7c	-3.12
5	8052803	1.2238115
6	7922610	-1.3799325
7	7974587	-2.2400358

## Filter Dataset

Quick Start 画面 Shortcuts タブの Filter datasets もしくは、File > New > Filter dataset から開始します。



Filter するデータをアップロードする場合には、UPLOAD ボタンをクリックします。詳しくは、[「データアップロード」](#)のセクションをご覧ください。すでにアップロード済みのデータを Filter するには、一覧の中から Dataset を選択し Next をクリックします。

Enriched Dataset の Filter 結果を表示します

Fold Change	ID	Notes	Symbol	Entrez Gene Name	Location	Type(s)
+1.650	218739_at		ABHD5	abhydrolase domain contai	Cytoplasm	enzyme
+1.155	205268_s_at	D	ADD2*	adducin 2 (beta)	Cytoplasm	other
-1.523	225229_at		AFF4	AF4/FMR2 family, member	Nucleus	transcri
+1.325	221648_s_at		ACMAT	acmatine ureohydrolase (al	Cytoplasm	enzyme

Dataset に対し

- Species
- Tissues & Cell Lines
- Molecule Types
- Diseases
- Biofluids
- Biomarkers

および Measurement Value のフィルターをかけて分子の絞り込みを行うことができます。

(例 : Dataset の中から Cytokine のみを絞り込む)

Filter 結果は Project Manager の Dataset Files セクションに  アイコンをつけて保存されます。



## Dataset の閲覧

Project の Dataset または Filtered Dataset をダブルクリックすることで、Dataset の内容を閲覧できます。

Fold Change	ID	Notes	Symbol	Entrez Gene Name	Location	Type(s)	Drug(s)
1.650	218739_at		ABHD5	abhydrolase domain contain	Cytoplasm	enzyme	
1.155	205268_s_at	D	ADD2*	adducin 2 (beta)	Cytoplasm	other	
1.126	230988_at	D	ADD2*	adducin 2 (beta)	Cytoplasm	other	
-1.523	225229_at		AFF4	AF4/FMR2 family, member 4	Nucleus	transcription regulator	
1.325	221648_s_at		AGMAT	agmatine ureohydrolase (agmatinase)	Cytoplasm	enzyme	
-1.051	219672_at		AHSP	alpha hemoglobin stabilizing protein	Cytoplasm	other	
-5.535	210517_s_at	D	AKAP12*	A kinase (PRKA) anchor protein 12	Cytoplasm	transporter	
-3.320	227529_s_at	D	AKAP12*	A kinase (PRKA) anchor protein 12	Cytoplasm	transporter	
-3.601	227530_at	D	AKAP12*	A kinase (PRKA) anchor protein 12	Cytoplasm	transporter	
-3.469	231067_s_at	D	AKAP12*	A kinase (PRKA) anchor protein 12	Cytoplasm	transporter	
1.178	211560_s_at	D	ALAS2	aminolevulinatase, delta-aminolevulinatase	Cytoplasm	enzyme	
1.370	205389_s_at		ANK1	ankyrin 1, erythrocytic	Plasma Membrane	other	
-2.009	227337_at		ANKRD37	ankyrin repeat domain 37	unknown	other	
-1.461	221031_s_at		APOLD1	apolipoprotein L domain containing 1	unknown	other	
1.015	226192_at		AR	androgen receptor	Nucleus	ligand-dependent nuclear receptor	estradiol valerate/testosterone
4.586	1556599_s_at	D	ARPP21*	cAMP-regulated phosphoprotein 21	Cytoplasm	other	
-1.931	220359_s_at	D	ARPP21*	cAMP-regulated phosphoprotein 21	Cytoplasm	other	
-4.590	231935_at	D	ARPP21*	cAMP-regulated phosphoprotein 21	Cytoplasm	other	
-4.046	221234_s_at	D	BACH2*	BTB and CNC homology 1, basic helix-loop-helix	Nucleus	transcription regulator	
-2.806	236796_at	D	BACH2*	BTB and CNC homology 1, basic helix-loop-helix	Nucleus	transcription regulator	
-1.150	225606_at		BCL2L11	BCL2-like 11 (apoptosis factor 11)	Cytoplasm	other	
-1.598	219433_at		BCOR	BCL6 corepressor	Nucleus	transcription regulator	

Notes:  
"D" - Duplicates. Gene/Protein/Chemical identifiers marked with an asterisk indicate that multiple identifiers in the dataset file map to a single gene/chemical in the Global Molecular Network.  
"O" - Override molecules. Gene/Protein/Chemical identifiers marked as "Override" are displayed with italic text.  
"A" - Gene/Protein/Chemical ID marked as Absent. The gene/protein/chemical will not be used as a focus molecule or appear in networks unless you also explicitly override this flag with the Override column.

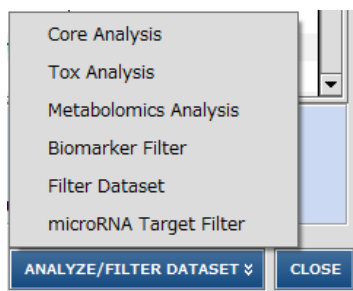
**ADD TO MY PATHWAY** をクリックすることで、チェックを入れた分子を My Pathway 上に配置できます。

**ADD TO MY LIST** をクリックすることで、チェックを入れた分子を My List 上に配置できます。

**CREATE DATASET** をクリックすることで、チェックを入れた分子から Measurement Value 付きの Dataset を作成できます。

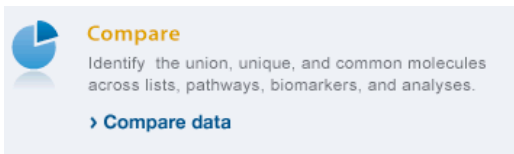
**CUSTOMIZE TABLE** をクリックすることで、表の表示項目を設定できます。

**ANALYZE/FILTER DATASET** をクリックすることで、Core Analysis などを行うことができます。



## Compare

Compare 機能では IPA の Lists, Pathways, Analyses, Biomarker Filters, Canonical Pathways, Tox Lists, Comparison Analyses の Union (全体)、Common (共通)、Unique (固有) な分子リストを作成することができます。



1. Compare data をクリックします。

2. Compare するデータを選択します。

Click in the Venn diagram below to compare different sets.  
Keep the Ctrl key down

A Fold change([Idiopathic] vs [Non-failing])  
B Fold change([Ischemic] vs [Idiopathic])

90 227 1173

Genes Comparison Results (227)

ABI3BP  
ACACB  
ADAMTS9  
ADCK3  
ADCY9  
AGTR2  
ALS2CL

Show All

ADD TO MY PATHWAY ADD TO MY LIST ANNOTATIONS

対象とする Dataset、Analysisなどを ADD します

Compare したい場所をクリックします。Ctrl+クリックで複数選択できます

結果を Pathway、List に追加、プレビューします

表示する種類を選択できます

4 つ以上を対象とした Compare を行くと Venn 図は表示されません。



ボタンをクリックし、和、共通部分、固有部分を選択してください。

3. **ANNOTATIONS** をクリックすると、Compare で抜き出した分子の詳細情報が表示されます。

Molecule Annotations

ADD TO MY PATHWAY ADD TO MY LIST CREATE DATASET CUSTOMIZE TABLE Symbol A4GALT - UBXN6 (p1 of 2)

A1: Fold change([Idiopathic] vs [Non-failing]), A2: Fold change([Ischemic] vs [Idiopathic])

	Symbol	Exp. Chart	Synonym(s)	Entre	Exp Val		Location	T
					A1	A2		
<input checked="" type="checkbox"/>	A4GALT		A14GALT, A4GALT1, Alpha4 GalT, Alpha4Gal-T1, CD77, CD77 synthas, Gb3, GB3 SYNTHA, GB3/CD77, Gb3S, P(k), P1, PK	alpha galact				
					Fold Change(A1)	Fold Change(A2)		
<input checked="" type="checkbox"/>	ACACB*		ACC-beta, ACC2, ACCB, A1597064, AW743042, C87246, HACC275, LOC283445	acetyl-CoA carboxylase beta	1552616_a_at	214584_x_at*		
<input checked="" type="checkbox"/>	ADAM11		AW060611,	ADAM	239837_at	239837_at		

Selected/Total molecules : 107/107

Annotations: 分子を Dataset 化します, 分子をリスト化します, 分子をパスウェイ上に配置します

## ナレッジからの検索

### ナレッジからの情報の検索

IPA のナレッジから遺伝子/遺伝子産物・化合物などを名称や、関連する生物学的機能・疾患情報などから検索することが可能です。検索結果からネットワーク生成を行う、リストとして保存することが可能です。

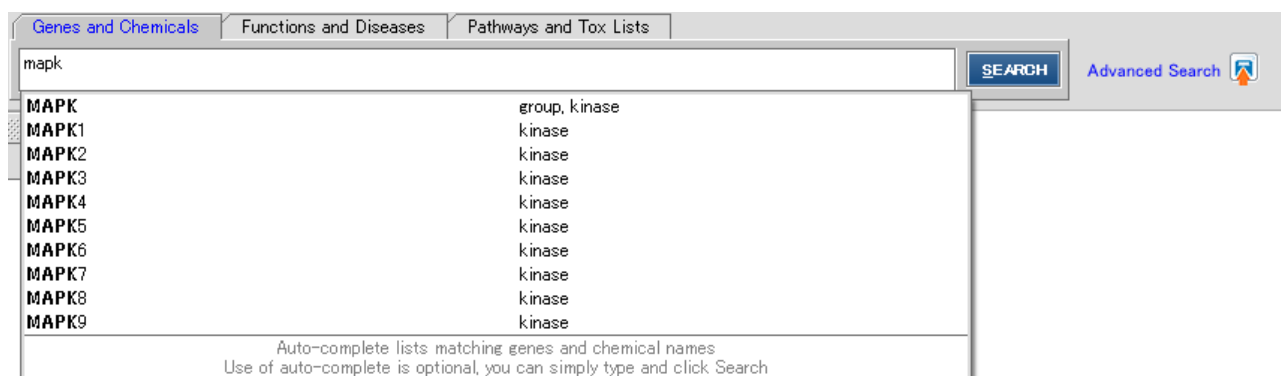
検索キーワードの入力について

- \* 複数検索を行いたい場合にはコンマ「,」でキーワードを区切ることで or 検索を実行できます。または、エクセルなどで 1 行 1 キーワードを入力した列をコピー&ペーストすることでも or 検索を行うことができます。
- \* 「\*」はワイルドカードとして使用できます。
- \* 「"」ダブルクォートでキーワードを囲む（例 “cell death”）と完全一致検索を行うことができます。

### 簡易 Search

ツールバーのサーチ欄を利用して以下のような検索を行うことができます。

#### 1. 遺伝子名、化合物名による検索



Genes and Chemicals を選択することで、以下のような遺伝子名や化合物名を使った検索を行うことができます。オートコンプリート機能により検索候補の一覧が表示されます。

・検索可能な分子の名称

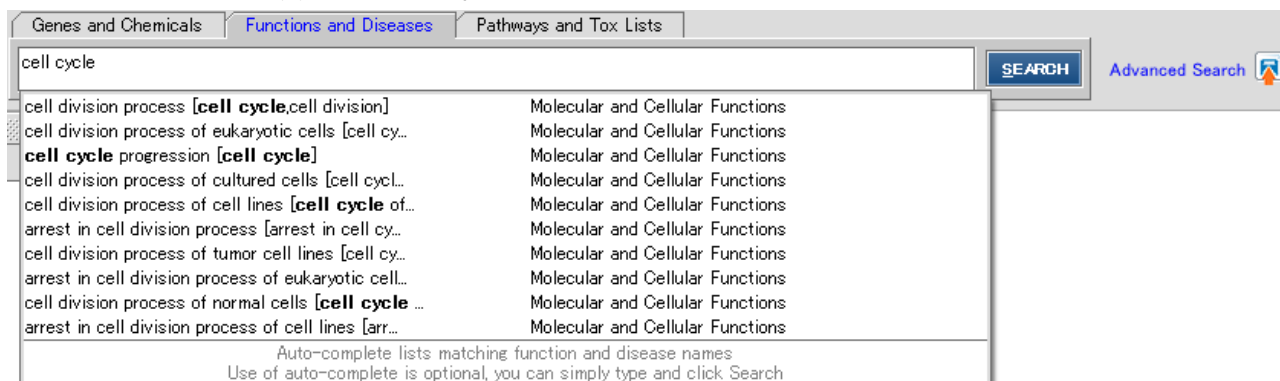
以下の ID、名称を使用できます。

Affymetrix、Affymetrix SNP ID、Affymetrix Transcript cluster ID、Agilent、Applied Biosystems、CAS Registry Number、Codelink、db SNP-NCBI、Entrez Gene、Ensemble ID、GenBank、GenPept、GI Number、HMDB (Human Metabolome Database) mHUGO Gene Symbol、Illumina、International Protein Index、KEGG、miRBase ID-Sanger、PubChem CID、RefSeq、UniGene、UniProt/Swiss-Prot、UCSC (hg18)、UCSC (hg19)、Gene Symbol、Systematic Name、IUPAC Name、Chemical Formula、製品名

検索キーワードを入力し、SEARCH ボタンをクリックすると検索結果の一覧が表示され、オートコンプリートから分子を選択するとその分子のみが表示されます。

検索結果に関しては、[「検索結果」](#)をご覧ください。

## 2. 生物学的機能名、疾患名による検索



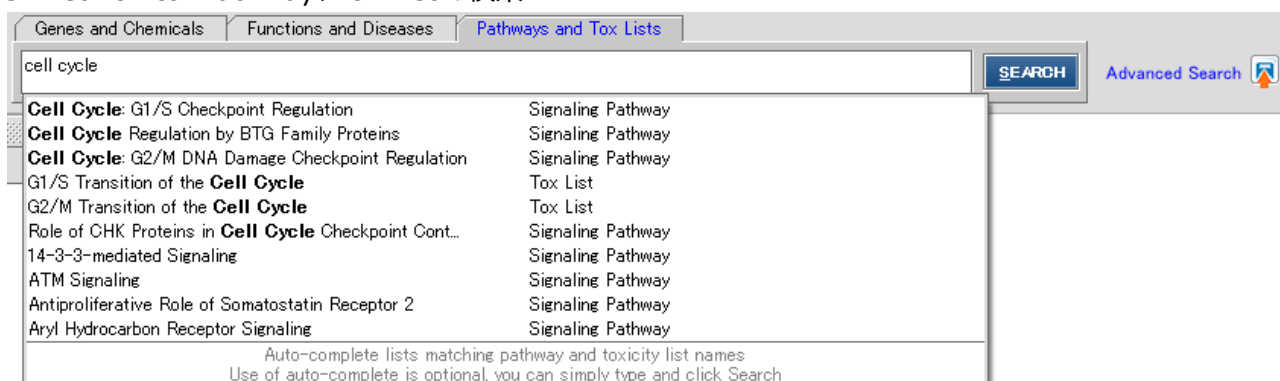
Diseases and Functions を選択することで、生物学的機能、疾患とかかわる遺伝子、化合物の検索を行うことができます。オートコンプリートにより入力した文字を含む検索候補の一覧が表示されます。

生物学的機能名、疾患名は Ingenuity 独自のオントロジーに基づいて構成されています。

検索キーワードを入力し、SEARCH ボタンをクリックすると検索結果の一覧が表示され、オートコンプリートからキーワードを選択するとそのオントロジーのみの検索結果が表示されます。

検索結果に関しては、[「検索結果」](#)をご覧ください。

## 3. Canonical Pathway, Tox List の検索



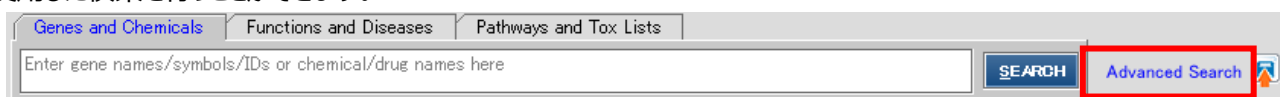
Search for で Pathways & Tox Lists を選択することで、IPA に登録されている既知のパスウェイ、既知の毒性関連分子の検索を行うことができます。

検索キーワードを入力し、SEARCH ボタンをクリックすると検索結果の一覧が表示され、オートコンプリートからキーワードを選択するとその項目のみの検索結果が表示されます。

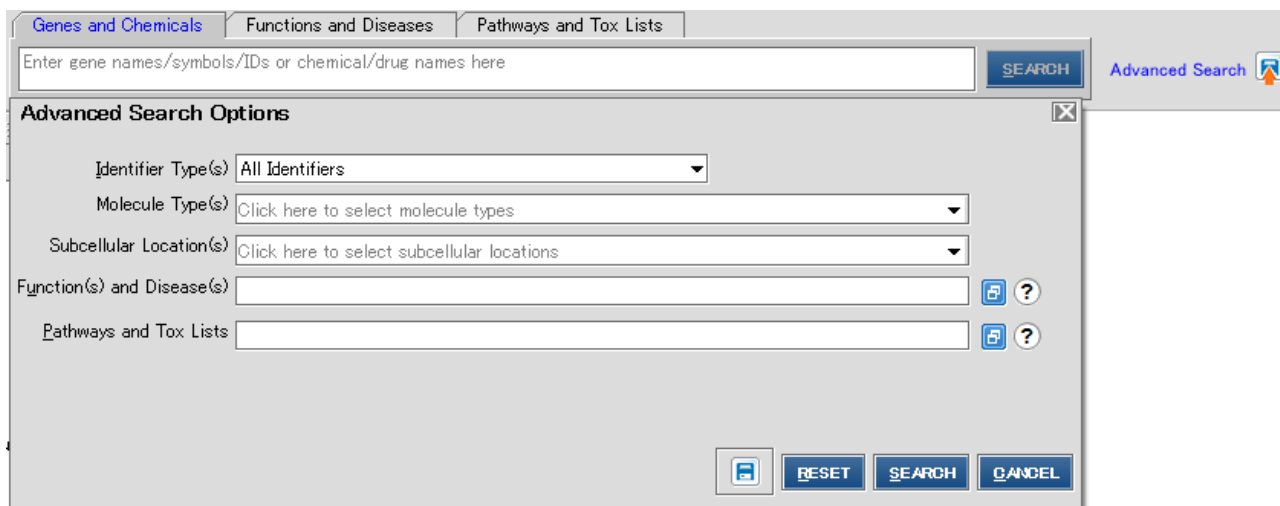
検索結果に関しては、[「検索結果」](#)をご覧ください。

## Advanced Search

Advanced Search を行うことで、遺伝子名、ID と化合物名、生物学的機能や疾患、遺伝子産物の種類などを複合的に使用した検索を行うことができます。



ツールバーの Advanced search をクリックすると以下のようなウィンドウが表示されます。



画面の表示内容は選択している検索タイプにより異なりますが、以下のような設定を行うことができます。

Gene(s), Chemical(s) and Identifier(s) : 分子の検索を行いたいときに入力します。

Identifier Type(s) : ID の種類を指定したいときに設定します。

Molecule Type(s) : 分子の種類を指定したいときに設定します。

Subcellular Location(s) : 分子の細胞内局在を指定したいときに設定します。

Function(s) and Disease(s) : 生物学的機能、疾患とかかわる分子の検索を行いたいときに入力します。

Pathways and Tox Lists : 既知のパスウェイ、既知の毒性関連分子の検索を行いたいときに入力します。

Display Results in : Diseases and Functions を入力した際に選択できます。Table を選ぶと結果が遺伝子、化合物の一覧として、Tree を選ぶと生物学的機能、疾患情報別に表示されます。

 ボタンをクリックすると入力欄が拡張されます。

検索条件は  SAVE ボタン  で保存することができます。

複数の項目を入力、選択した場合は and 検索が行われます。

検索情報を入力、設定し SEARCH ボタンをクリックすると検索結果の一覧が表示されます。

## 検索結果

Table 表示：検索結果が遺伝子、化合物の一覧として表示されます。

Search											
ADD TO MY PATHWAY   ADD TO MY LIST   CREATE DATASET   CUSTOMIZE TABLE											
The search for mapk matched 25 items.											
<input type="checkbox"/>	Symbol	Matched Term	Synonym(s)	Entrez Gene Name	Location	Type(s)	View/Op	Biomarker App	Drug(s)	Target(s)	Species
<input type="checkbox"/>	1	MAP3K1	MAPK	MAPK, MAPKKK1, MEK KINASE, MEK KINASE 1, MEKK, MEKK 1, Raf, SRXY6	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, E3 ubiquitin protein ligase	Cytoplasm	kinase	Reagent Interact			Human, Mouse, Rat
<input type="checkbox"/>	2	Mapk	MAPK, Mapk	MAP Kinase, NGF/EGF DEPENDEN		Cytoplasm	group	Reagent Interact	Diagnosis, Disease Progre Efficacy, Prognosis, Response to T		Human, Mouse, Rat
<input type="checkbox"/>	3	MAPK1	MAPK1, MAPK2, Mapk p42, Mapk1	9030612K14Rik, AA407128, AU018647, BOS 16809, C78273, ERK, ERK2, ERK42, ERT1, Mapk p42, Mapk1,2, MAPK2, MITOGEN ACTIVATE Mpk2, p38, p40, p40 HERAK, p41, p41mapk, P42, p42 Erk, P42MAPK, PRKM1, PRKM2	mitogen-activated protein kinase 1	Cytoplasm	kinase	Reagent Interact	Efficacy		Human, Mouse, Rat
<input type="checkbox"/>	4	MAPK3	MAPK1, MAPK3, Mapk p44, Mapk3	ERK-1, ERT2, Esrk1, HS44KDAP, HUMKER1A, Mapk p44, MAPK1, Mapkapk3, MNK1, MTAP2K, P44.	mitogen-activated protein kinase 3	Cytoplasm	kinase	Reagent Interact	Efficacy		Human, Mouse, Rat

Selected/Total molecules : 0/25

Biomarkers application(s)にはどのようなアプリケーションのバイオマーカーになっているか、Drug(s)にはどのような Drug のターゲットとなっているか、Target には Drug がターゲットとする分子が表示されます。

Tree 表示：検索結果が Functions and Diseases 別に表示されます。

Search	
ADVANCED	
ADD TO PATHWAY   ADD TO LIST   ANNOTATIONS   SHOW FINDINGS   EFFECT ON FUNCTION   EXPAND FUNCTIONS	
The search for cell death matched 1585 functions and diseases.	
Functions & Diseases	Associated Molec
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of microglia [microglial cell]	22
<input type="checkbox"/> 15-deoxy-delta-12,14 -PGJ 2, BTG1, CASP3, CASP4, celecoxib, CX3CL1, FAS, FASLG, IFNB1, IFNG, IL13, lipopolysaccharide, MYD88, nitric oxide, omega-N-methylarginine, prostaglandin E2, STAT1, TGFB1, TICAM2, TLR2, TLR4, TNF	
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of striatal neurons	21
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of tissue	21
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of lung cancer cell	20
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of pre-B lymphocytes [B cell precursor,pre-B-cell]	20
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of mesothelial cell	20
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of photoreceptors [photoreceptor cell]	20
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of skin cancer cell lines	19
<input type="checkbox"/> cell death [tissue death death] of spermatocytes	19
<input type="checkbox"/> delay in cell death [tissue death death] of blood cell [peripheral blood cell]	19

各 Diseases and Functions 横の+マークをクリックすることで、生物学的機能、疾患と関連する遺伝子を確認できます。

### オントロジーツリーの展開

オントロジーに属する下位のグループを参照したいときには「Expand Functions」をクリックしてください。オントロジー横の+マークをクリックすることでそれぞれのカテゴリーを展開できます。

青くハイライト表示されている機能名をクリックすることで、その機能が affect~・increase~・decrease~に分けて表示されます。

The screenshot shows a window titled "Effect On Function" with a toolbar containing buttons for "ADD TO PATHWAY", "ADD TO LIST", "ANNOTATIONS", "SHOW FINDINGS", "SHOW FUNCTIONS", and "EXPAND FUNCTIONS". The main content area displays a tree structure under the heading "Process" with a "# Molecules" column. The tree shows a hierarchy of biological processes, with the top level being "cell division process of muscle cell lines" (20 molecules), which further branches into "affects cell division process of muscle cell lines" (13/20), "decreases cell division process of muscle cell lines" (6/20), and "increases cell division process of muscle cell lines" (2/20). Each branch lists associated genes like CCND3, CDK4, CDKN1A, etc.

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、機能名横のチェックボックスにチェックを入れ、「Show Findings」ボタンをクリックしてください（例：metabolism of amino acids）。

注：複数の機能名にチェックが入っているとボタンを押せません。

### Canonical Pathways、Tox Lists の検索結果

The screenshot shows a window titled "Search" with a toolbar containing buttons for "ADD TO PATHWAY", "ADD TO LIST", and "CUSTOMIZE TABLE". The main content area displays a table of search results for "cell cycle". The table has columns for "Name", "Action", "Group", and "Pathway Category". There are 16 rows of results, each with a checkbox in the first column. The results include various cell cycle regulation pathways and signaling mechanisms.



	Name	Action	Group	Pathway Category
<input type="checkbox"/>	1 Cell Cycle: G1/S Checkpoint Regulation	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation, Ingenuity Toxicity List Pathway:
<input type="checkbox"/>	2 Cell Cycle: Regulation by BTG Family Proteins	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	3 Cell Cycle: G2/M DNA Damage Checkpoint Regulation	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation, Ingenuity Toxicity List Pathway:
<input type="checkbox"/>	4 G1/S Transition of the Cell Cycle	View Report Open ToxList	Tox List	
<input type="checkbox"/>	5 G2/M Transition of the Cell Cycle	View Report Open ToxList	Tox List	
<input type="checkbox"/>	6 Role of CHK Proteins in Cell Cycle Checkpoint Control	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation, Cellular Stress and Injury
<input type="checkbox"/>	7 14-3-3-mediated Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	8 ATM Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	9 Antiproliferative Role of Somatostatin Receptor 2	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	10 Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	11 CDK5 Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	12 Ceramide Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	13 DNA Methylation and Transcriptional Repression Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	14 Integrin Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	15 Mitotic Roles of Polo-Like Kinase	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation
<input type="checkbox"/>	16 Tight Junction Signaling	View Report Open Pathway	Signaling pathway	Cell Cycle Regulation


View Report をクリックすることで Canonical Pathway や Tox List のレポートを、Open Pathway、Open List をクリックすることで Canonical Pathway や既知の毒性関連分子リストを開くことができます。







## 検索結果の活用

検索結果画面からは以下のような操作を行うことができます。

- **Advanced ボタン**：クリックすると Advanced Search の設定画面が表示され、検索条件の変更、絞り込みを行うことができます。
-  **ボタン**：検索条件（検索結果ではありません）を保存できます。
-  **ボタン**：保存した検索条件を呼び出し検索します。

Search						
<a href="#">ADD TO MY PATHWAY</a> <a href="#">ADD TO MY LIST</a> <a href="#">CREATE DATASET</a> <a href="#">CUSTOMIZE TABLE</a> 						
The search for mapk matched 25 items.						
<input type="checkbox"/>	▲	Symbol	Matched Term	Synonym(s)	Entrez Gene Name	Location
<input checked="" type="checkbox"/>	1	MAP3K1	MAPK	MAPK, MAPKKK1, MEK KINASE, MEK KINASE 1, MEKK, MEKK 1, Raf, SRXY6	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, E3 ubiquitin protein ligase	Cytoplas
<input checked="" type="checkbox"/>	2	Mapk	MAPK, Mapk	MAP Kinase, NGF/EGF DEPENDEN		Cytoplas

-  **ボタン**：検索結果のチェックボックスをチェックすると使用可能になります。チェックを入れた遺伝子、化合物をネットワークに追加します。その際 New Pathway を選ぶと新規ネットワークエクスプローラに、表示中のネットワーク名を選ぶとそのネットワークに、Saved Pathway を選ぶと保存したカスタムネットワークに遺伝子、化合物が追加されます。Diseases & Functions の検索結果からは疾患、機能も分子としてネットワークに追加できます。
-  **ボタン**：検索結果のチェックボックスをチェックすると使用可能になります。チェックを入れた遺伝子、化合物をリストとして保存します。
-  **ボタン**（List 表示の時のみ）：検索結果のチェックボックスをチェックすると使用可能になります。チェックを入れた遺伝子、化合物を Dataset として保存します。
-  **ボタン**（List 表示の時のみ）：表示項目を設定することができます。
-  **ボタン**（Diseases and Functions 表示のみ）：選択したカテゴリー内の分子を List 表示します。
-  **ボタン**（Diseases and Functions 表示のみ）：選択したカテゴリーに関する詳細なナレッジや文献情報を表示します。
-  **ボタン**（Diseases and Functions 表示のみ）：選択したカテゴリー内を increase～・decrease～・affect～に分けて表示します。

-  ボタン：検索結果をタブ区切りテキストもしくは、エクセルフォーマットでエクスポートできます。エクスポート内容は検索結果全体か、チェックを入れたもののみとするかを選択できます。
-  ボタン（Diseases and Functions 表示のみ）：3<sup>rd</sup> レベルの Function のみを表示します。Show Categories をクリックすることでカテゴリー別表示に戻ります。
-  ボタン（Diseases and Functions 表示のみ）：カテゴリーの展開、縮小をします。
-  ボタン（Diseases and Functions 表示のみ）：有料オプション機能で検索結果を更に絞り込むことができます。BioProfiler 機能に関しては別マニュアルに記載します。

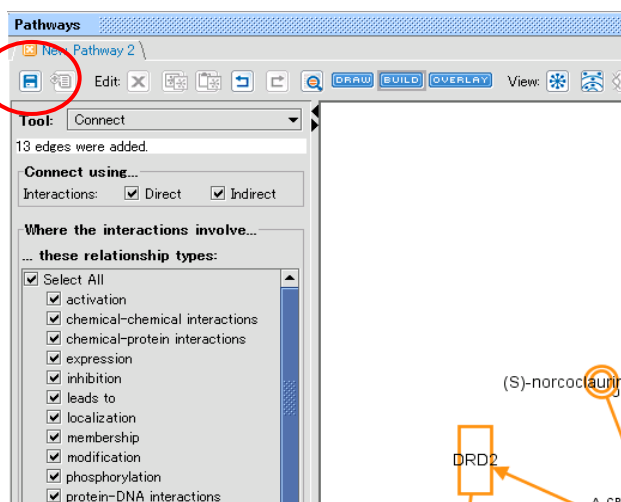
## リストとパスウェイの作成

IPA ではカスタマイズしたパスウェイや検索結果のリストを保存しておくことができます。

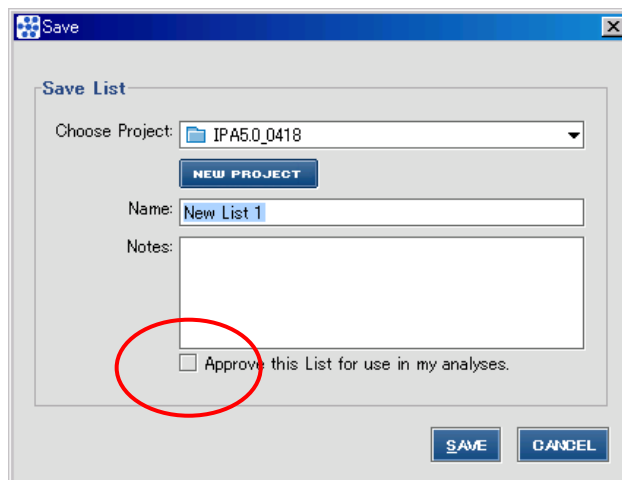
さらに Approved リスト、パスウェイとして登録することにより、次回からの解析にマイパスウェイやマイリストとの関連を検索することができます。

マイパスウェイの作成方法

1. パスウェイをカスタマイズします。
2. SAVE ボタンを押し、保存します。



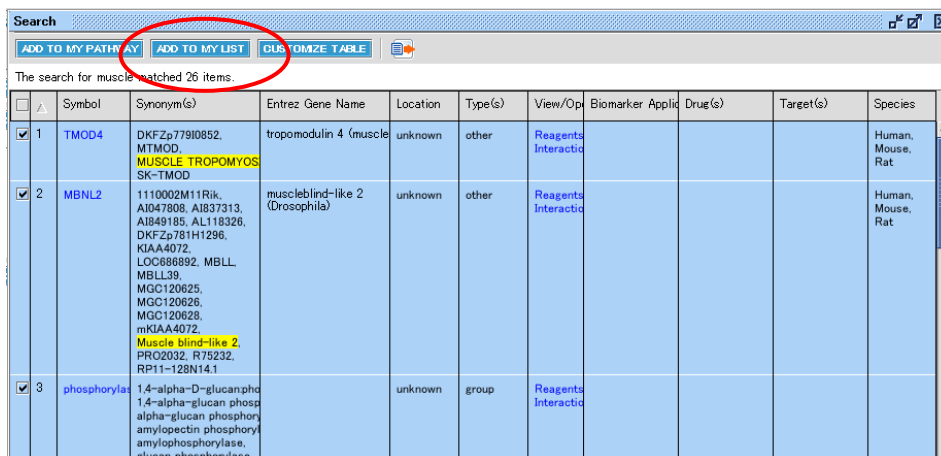
3. パスウェイリストの保存時に Approved Pathway として保存する際には、「Approve this List for use in my analysis」にチェックを入れてください。



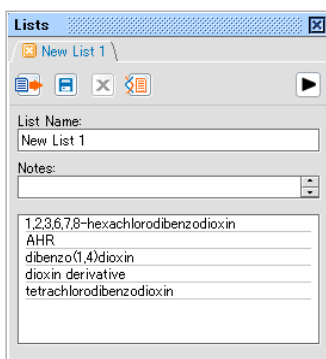
Approved Pathway として保存しておく、次の Core Analysis や IPA-Tox 解析から登録したパスウェイリストとの関連を調べることができます。詳しくは解析結果の閲覧ページをご覧ください。マイリストライブラリに登録すると次回からの解析で関連を見ることができます。また、保存済みの Pathway を右クリックすることで、Approve の有無を設定できます。

### マイリストの作成方法

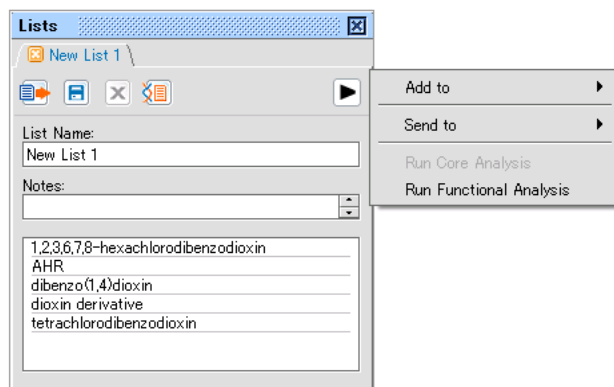
1. 検索結果などから ADD TO MY LIST ボタンをクリックし、リストを作成します。



2. リスト画面から SAVE ボタンで保存します。



リストは IPA またはその他のアプリケーションで使用することができます。



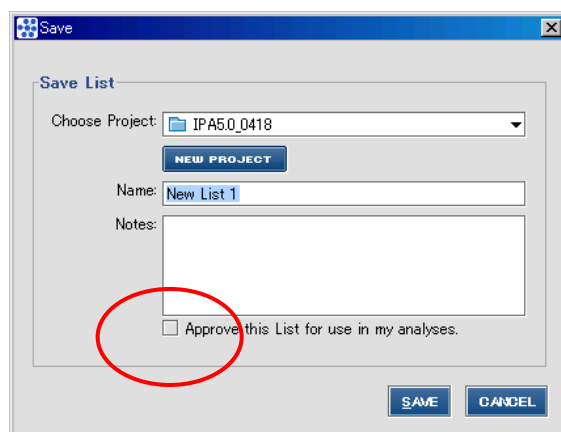
Add to : パスウェイに追加することができます

Send to : その他のアプリケーションにエクスポートすることができます。

Run Core Analysis : List 内の分子を基にしたネットワーク解析を行うことができます

Run Functional Analysis : List 内の分子と IPA オントロジーとの関連を解析します。

3. Approved List として保存するには、リストの保存時に「Approve this List for use in my analysis」にチェックを入れてください。



Approved List として保存しておく、次の Core Analysis や IPA-Tox 解析から登録したリストとの関連を調べることができます。詳しくは解析結果の閲覧ページをご覧ください。

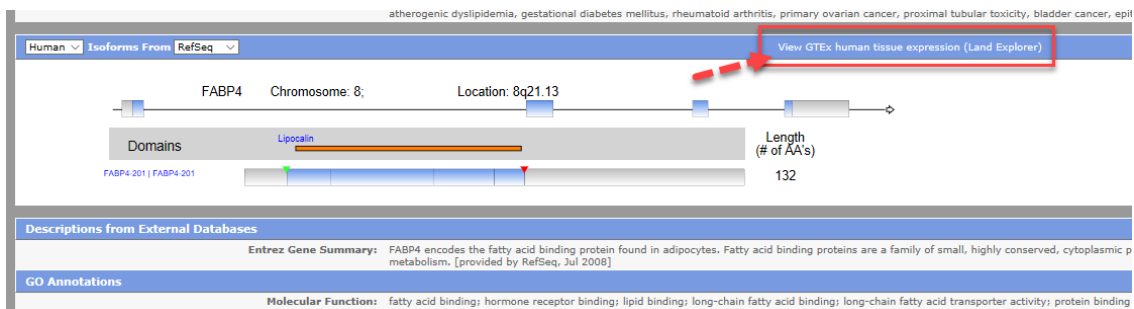
また、保存済みの List を右クリックすることで、Approve の有無を設定できます。



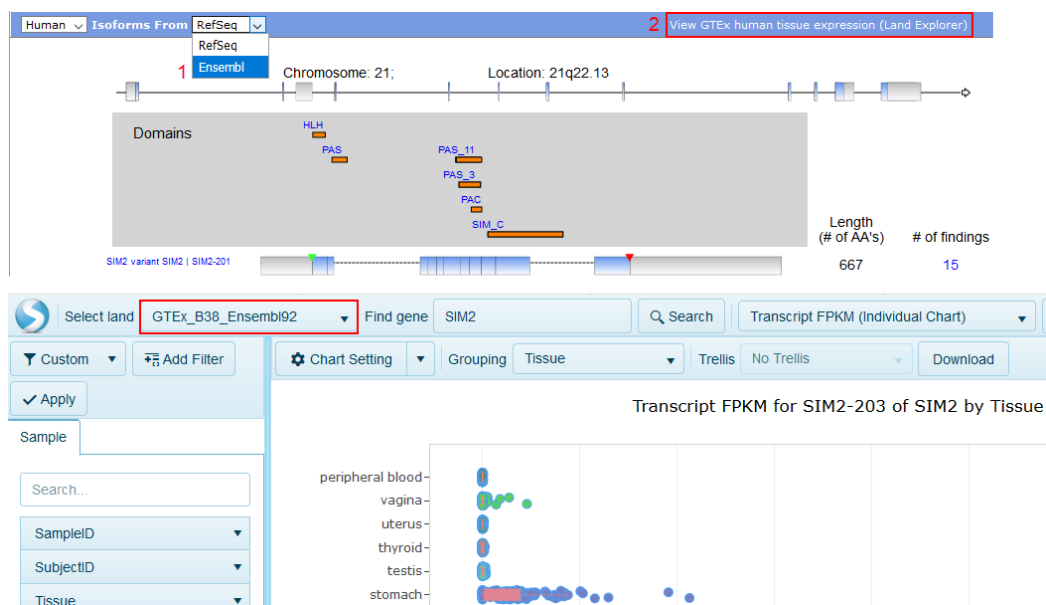
## Land Explorer for IPA\*

アイソフォームビューから直接、ヒト組織全体の詳細な発現パターンを調べることができます。遺伝子レベルと個々のスプライスバリエーションについて、GTEx からの 51 種類のヒト組織に遺伝子発現をインタラクティブにプロットできます。

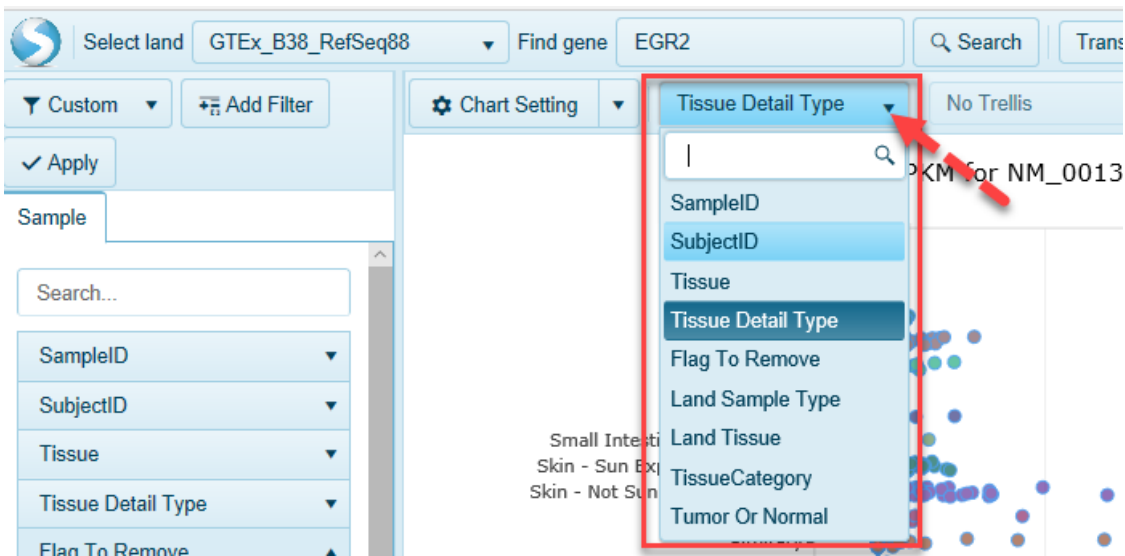
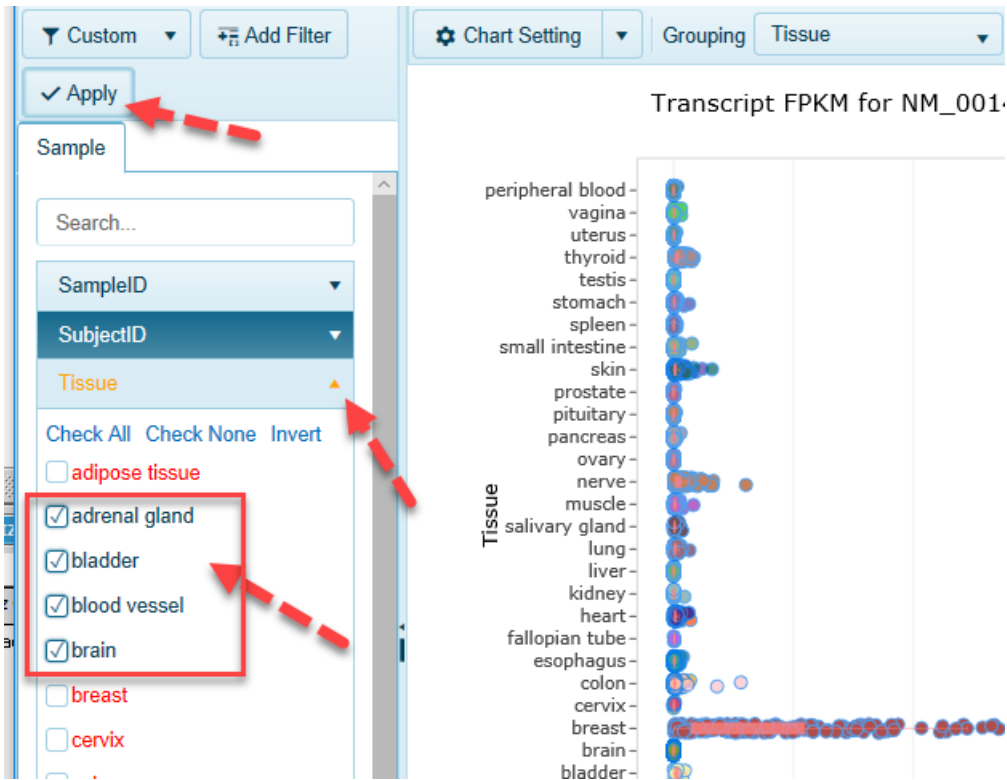
目的遺伝子のアイソフォームビューで「View GTEx human tissue expression (Land Explorer)」をクリックすることで、Web ポータルを開き、遺伝子の発現情報を表示します。

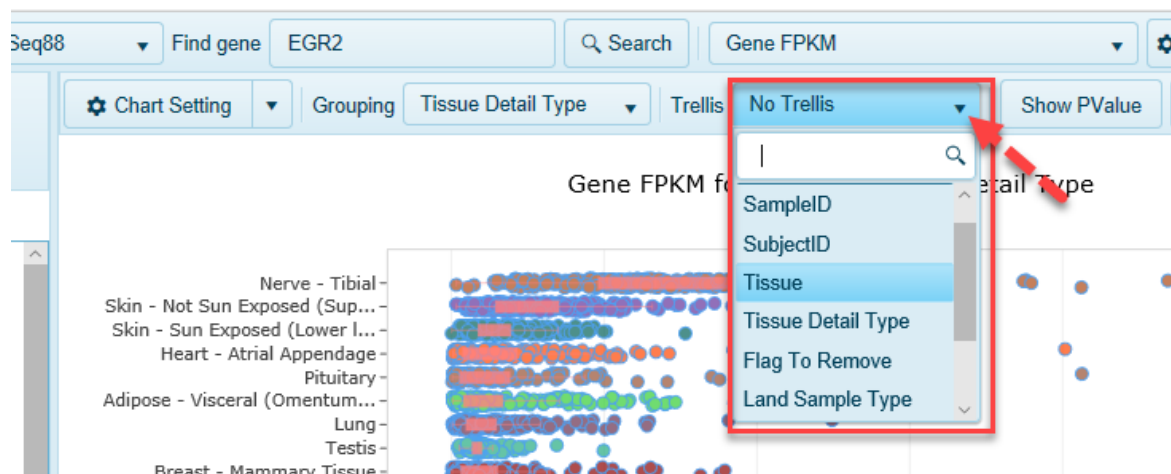


デフォルトでは、RefSeq 遺伝子モデルが使用されています。IPA のアイソフォームビューでドロップダウンボックスを Ensembl に切り替えると、Ensembl 遺伝子モデルを使用して Land Explorer で転写体と遺伝子の定量化を表示できます。

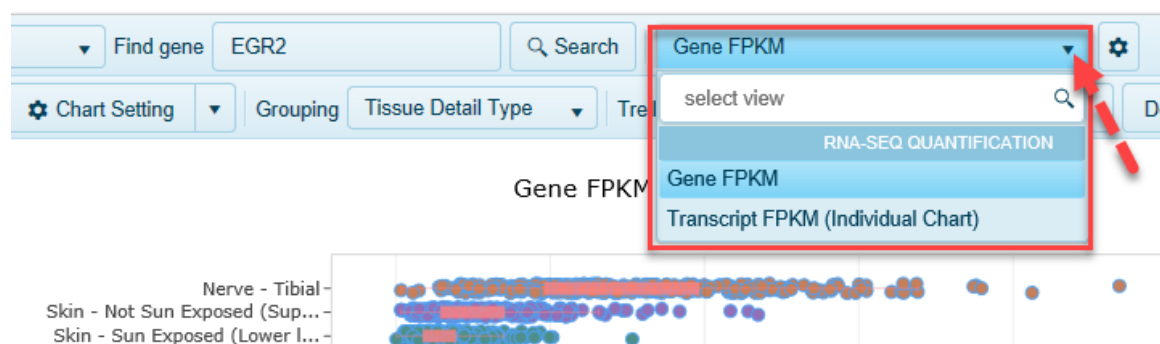


GTEX の各サンプルの広範なメタデータを使用して、組織、性別など、目的のサンプルのみにフィルタリングすることや、再グループ化、Trellis option による分割などが可能です。

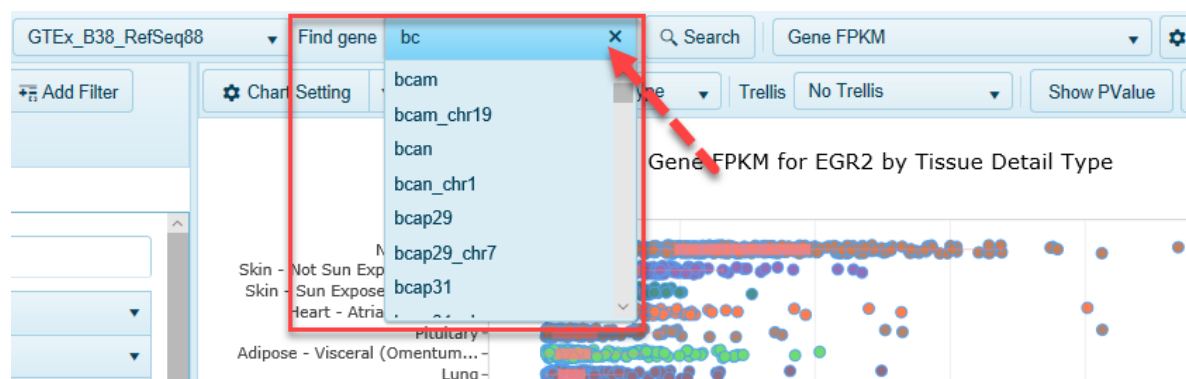




またデフォルトでは、目的の遺伝子の発現データがトランスクリプトで表示されますが、遺伝子レベルの発現情報に切り替えることができます。



「Find gene」により他の興味のある遺伝子の発現を探索することができます。



\* Land Explorer for IPA は、OmicSoft Land Explorer の機能制限版となりますが、すべての IPA ユーザーに無料で、登録や手動サインインを必要とせずに、GTEx からの遺伝子発現データを提供します。さらにその他の健康/疾患組織からの何十万サンプルからなるフルデータへアクセスするためには、OmicSoft Land Explorer が必要です。詳しくはお問い合わせください。



Chem View : 化合物、Drug の情報を表示します。

**Chem View: fenofibrate** > Neighborhood Explorer

Review the categorized literature findings and database information for this node.

**Summary**

**Synonyms:** 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoic acid, 1-methyl-elasterate; Elasterin; Fenofibrate; Fenogal; Fenotard; Lipanthyl; Lipant; Lipirex; Lipoclar; Lipofene; Liposit; Lipsin; Lofibra; Luxacor; Nolipax; chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoate; Protolipan; Secalip; Sedufen; Tricor; Triglide

**Systematic Name:** 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoic acid, 1-methylethyl ester

**IUPAC Name:** propanoic acid, 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-

**CAS Registry Number:** 49562-28-9

**SMILES:** CC(C)OC(=O)C(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)Cl

**InChI:** InChI=1S/C20H21ClO4/c1-13(2)24-19(23)20(3,4)25-17-11-7-15(8-12-17)18(22)14-5-9-16(21)10-6-14/h5-13H,1-4H3

**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub>

**Molecular Weight:** 360.83133

**PubChem Link:** 3339

**Canonical Pathways:** --

**Top findings from Ingenuity Knowledge Base** (show all 737 categorized literature findings)

**regulates:** APOA1, SCARB1, ACOX1, IL6, FABP1, Fibrinogen, TNF, CAT, CRP, ...

**regulated by:** --

**binds:** NR1H2, NR1H3

**role in cell:** production in, quantity, state iii respiration, proliferation, organization, respiration, infiltration by, surface area, expression in, binding

**disease:** hypertrophy, hepatomegaly, myalgia, cardiac fibrosis, oliguria, experimental autoimmune encephalomyelitis, rhabdomyolysis, stroke, hemoglobinuria, asthenia, acute renal failure, albuminuria, hepatic steatosis

**Group/Family of Compound**

**Member of Groups:** --

**Members of Subgroup:** --

**Drug Information**

**Brand Name(s):** Ankebin; Antara; Elasterate; Elasterin; Fenofibrate; Fenogal; Fenotard; Lipanthyl; Lipantil; Lipidex; Lipidil; Lipidil Micro; Lipidil Supra; Lipifen; Lipirex; Lipoclar; Lipofene; Liposit; Lipsin; Lofibra; Luxacor; Nolipax; Protolipan; Secalip; Sedufen; Tricor; Triglide

**Manufacturer(s):** ABBOTT; CIPHER; IMPAX LABS; LIFE CYCLE PHARMA AS; OSCIENTIS

**Therapeutic Categories:** hypolipemic drug

Indication	FDA Approval Status	Trial Status	Clinical Trial Sponsor(s)	NCT#	Last Updated
hyperlipidemia	Approved	--			
obesity	Phase II	Terminated	Solvay Pharmaceuticals	NCT00816829	2009-07-17
burn	Phase II	Completed	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)	NCT00361751	2007-08-22
burn	Phase II	Completed	Shriners Hospitals for Children	NCT00361751	2007-08-22
sleep apnea syndrome	Phase II	Terminated	Solvay Pharmaceuticals	NCT00816829	2009-07-17
hypertriglyceridemia	Approved	--			
hypercholesterolemia	Approved	--			
dyslipidemia	Phase II	Terminated	Solvay Pharmaceuticals	NCT00816829	2009-07-17
hypertension	Phase I	Not yet recruiting	National Institutes of Health (NIH)	NCT00872599	2009-03-30
hypertension	Phase I	Not yet recruiting	Vanderbilt University	NCT00872599	2009-03-30
burn	Phase III	Recruiting	Shriners Hospitals for Children		
burn	Phase III	Recruiting	The University of Texas, Galveston		
primary biliary cirrhosis	Phase II	Recruiting	PBCers Organization		
primary biliary cirrhosis	Phase II	Recruiting	Sciele Pharma	NCT00575042	2007-12-13
primary biliary cirrhosis	Phase II	Recruiting	University of Florida	NCT00575042	2007-12-13

**Target**

PPARA activator

**2 Recently Added Findings** (show details)

**737 Categorized Literature Findings** (show details)

Synonym、構造式などが表示されます

Ingenuity Knowledge Baseに登録されている情報の抜粋が表示されます。Show all~をクリックすることで全情報が表示されます

臨床試験情報などが表示されます

Show detail をクリックすることで最新の追加情報が表示されます

Show detail をクリックすることで全ナレッジが表示されます

## Gene View、Chem View の Findings セクションについて

Show Detailなどをクリックすることで、IPAに登録されている全ナレッジがカテゴリー別に表示されます。

例：PPARAのregulation ofに関するナレッジ

regulation of (15) [ACOX1](#), [CYP2C11](#), [Gal4 response element](#), [PPAR](#), [PLIN2](#), [PPARA](#), [SLC10A2](#), [UCP1](#), [UCP3](#)

localization of (14) [APOB](#), [APOA1](#), [Pte2](#), [ADIPOQ](#), [HDL](#), [INS1](#), [Proinsulin](#), [TNF](#)

metabolism of (14) [fatty acid](#), [lipid](#), [D-glucose](#), [amino acids](#), [lipoprotein](#)

数字は Findings 数です。  
クリックすることで各 Finding を閲覧できます

クリックすることで PPARA と ACOX1 間の Regulation of に関する Finding を閲覧できます

例：PPARAのregulation ofのFindings一覧

**Findings: Functional Roles**

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

PlainText EXPORT REFERENCES

Findings 1 - 15 of 15

**PPARalpha [PPARA] is involved in regulation of StarD2 [PCTP].**  
20045742 Kang HW, Kanno K, Scapa EF, Cohen DE. Regulatory role for phosphatidylcholine transfer protein/StarD2 in the metabolic response to peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha). *Biochim Biophys Acta* 2010 Apr 01;1801(4):496-502.  
Source: Ingenuity ExpertAssist Findings  
Original Sentence: StarD2) is abundantly expressed in liver and is regulated by PPARalpha.

**Human CITED2 protein increases transcriptional regulation of promoter fragment (-581--471) containing a PPRE from Aco [ACOX1] gene that involves conjugated linoleic acid and rat Ppar alpha [Ppara] protein.**  
Experiment Type: luciferase reporter gene assay  
15051727 Tien ES, Davis JW, Vanden Heuvel JP. Identification of the CREB-binding protein/p300-interacting protein CITED2 as a peroxisome proliferator-activated receptor alpha coregulator. *J Biol Chem* 2004 Jun 04;279(23):24053-63.  
Source: Ingenuity Expert Findings

**PPARalpha increases regulation of UCP-1.**  
10873645 Teruel T, Smith SA, Peterson J, Clapham JC. Synergistic activation of UCP-3 expression in cultured fetal rat brown adipocytes by PPARalpha and PPARgamma ligands. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 Jul 5;273(2):560-4.

例：PPARAとACOX1間のregulation ofに関するFindings一覧

**Findings: Functional Roles**

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

PlainText EXPORT REFERENCES


Findings 1 - 2 of 2

**Human CITED2 protein increases transcriptional regulation of promoter fragment (-581--471) containing a PPRE from Aco [ACOX1] gene that involves conjugated linoleic acid and rat Ppar alpha [Ppara] protein.**  
Experiment Type: luciferase reporter gene assay  
15051727 Tien ES, Davis JW, Vanden Heuvel JP. Identification of the CREB-binding protein/p300-interacting protein CITED2 as a peroxisome proliferator-activated receptor alpha coregulator. *J Biol Chem* 2004 Jun 04;279(23):24053-63.  
Source: Ingenuity Expert Findings

**Human CITED2 protein increases transcriptional regulation of promoter fragment (-581--471) containing a PPRE from Aco [ACOX1] gene that involves WY-14643 and rat Ppar alpha [Ppara] protein.**  
Experiment Type: luciferase reporter gene assay  
15051727 Tien ES, Davis JW, Vanden Heuvel JP. Identification of the CREB-binding protein/p300-interacting protein CITED2 as a peroxisome proliferator-activated receptor alpha coregulator. *J Biol Chem* 2004 Jun 04;279(23):24053-63.  
Source: Ingenuity Expert Findings

Findings 1 - 2 of 2

Disease or Function View : Disease や Function に関する分子などを表示します。



**Interactive pathway analysis**  
of complex omics data

Disease or Function View

**INGENUITY**  
SYSTEMS

[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-aminoidan-1,5-dicarboxylic acid, (S)-mevalonic acid, (±)-2-hydroxyoleic acid, 1'-acetoxychavicol acetate, 1,1-diethyl-2-hydroxy-2-nitrosylhydrazine, 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, alpha, 25-dihydroxy vitamin D3, 1-aminocyclopropane-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-naphthylacetylspermine, 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 -PG1 2, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid

**Function ids:** GO:0008219, GO:0016265

**Ontology**

```

graph TD
    function --- cell_biology[cell biology]
    cell_biology --- cell_death_and[cell death and ...]
    cell_death_and --- cell_death[cell death]
    
```

**Target Information** - Overview of known drug targets in Disease or Function

Showing 3 of 451 row(s) of Target data. [Show All](#)

Target (Gene Symbol)	Entrez Gene Name	Location	Type	Drug	
ABCA1	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	Plasma Membrane	transporter	probucol	Human, Mouse, Rat
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	Plasma Membrane	transporter	dofequidar, OC 144-093, valsopodar, XR9576	Human, Mouse, Rat
ABCC1	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1	Plasma Membrane	transporter	sulfinpyrazone	Human, Mouse, Rat


[Back to top >>](#)

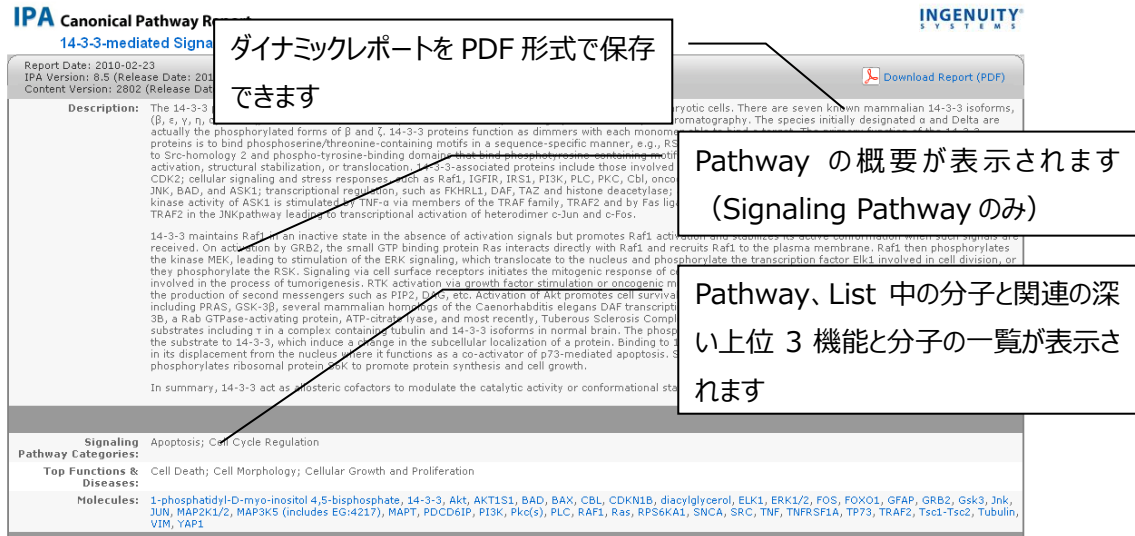
Disease や Function に関する分子を表示します

Disease や Function が属するオントロジーを表示します

ドラッグターゲットとなっている Disease や Function に関連分子を表示します

# ダイナミックレポート

Canonical Pathway、Tox List、My Pathway、My List を表示中に  ボタンをクリックしたり、Project Manager 上で右クリックし、View Report を選択したりすることで、その時点のナレッジが反映されたダイナミックレポートが表示されます。



**ダイナミックレポートを PDF 形式で保存  
できます**

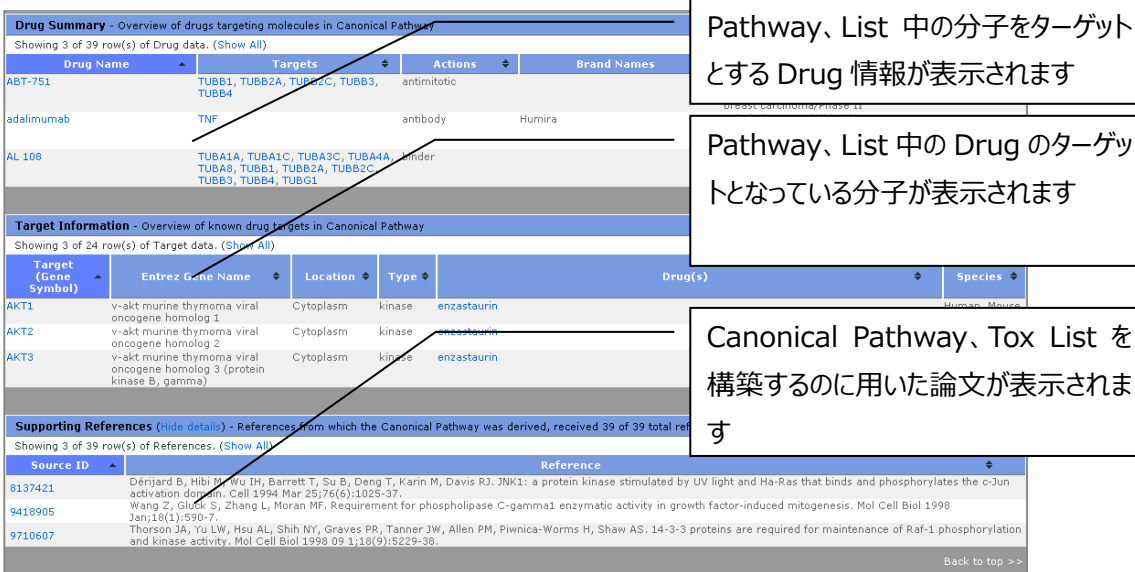
**Pathway の概要が表示されます  
(Signaling Pathway のみ)**

**Pathway、List 中の分子と関連の深い上位 3 機能と分子の一覧が表示されます**

**Signaling Pathway Categories:** Apoptosis; Cell Cycle Regulation

**Top Functions & Diseases:** Cell Death; Cell Morphology; Cellular Growth and Proliferation

**Molecules:** 1-phosphatidy-D-myo-inositol 4,5-bisphosphate, 14-3-3, AKT, AKT1S1, BAD, BAX, CBL, CDKN1B, diacylglycerol, ELK1, ERK1/2, FOS, FOXO1, GFAP, GRB2, Gsk3, Jnk, JUN, MAP2K1/2, MAP3K5 (includes EG:4217), MAPT, PDCD6IP, PI3K, Pkc(s), PLC, RAF1, Ras, RPS6KA1, SNCA, SRC, TNF, TNFRSF1A, TP73, TRAF2, Tsc1-Tsc2, Tubulin, VIM, YAP1



**Drug Summary - Overview of drugs targeting molecules in Canonical Pathway**

Drug Name	Targets	Actions	Brand Names
ABT-751	TUBB1, TUBB2A, TUBB2C, TUBB3, TUBB4	antimitotic	
adalimumab	TNF	antibody	Humira
AL 108	TUBA1A, TUBA1C, TUBA3C, TUBA4A, TUBA8, TUBB1, TUBB2A, TUBB2C, TUBB3, TUBB4, TUBG1	tubler	

**Target Information - Overview of known drug targets in Canonical Pathway**

Target (Gene Symbol)	Entrez Gene Name	Location	Type	Drug(s)	Species
AKT1	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	Cytoplasm	kinase	enzastaurin	Human, Mouse
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2	Cytoplasm	kinase	enzastaurin	
AKT3	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 3 (protein kinase B, gamma)	Cytoplasm	kinase	enzastaurin	

**Supporting References (Hide details) - References from which the Canonical Pathway was derived, received 39 of 39 total references**

Source ID	Reference
8137421	Dérjard B, Hibi M, Wu JH, Barrett T, Su B, Deng T, Karin M, Davis RJ. JNK1: a protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the c-Jun activation domain. Mol Cell 1994 Mar 25;7(6):1253-57.
9418905	Wang Z, Gluck S, Zhang L, Moran MF. Requirement for phospholipase C-gamma1 enzymatic activity in growth factor-induced mitogenesis. Mol Cell Biol 1998 Jan;18(1):590-7.
9710607	Thorson JA, Yu LW, Hsu AL, Shih NY, Graves PR, Tanner JW, Allen PM, Pwnica-Worms H, Shaw AS. 14-3-3 proteins are required for maintenance of Raf-1 phosphorylation and kinase activity. Mol Cell Biol 1998 Oct 1;18(9):5229-38.

**Pathway、List 中の分子をターゲットとする Drug 情報が表示されます**

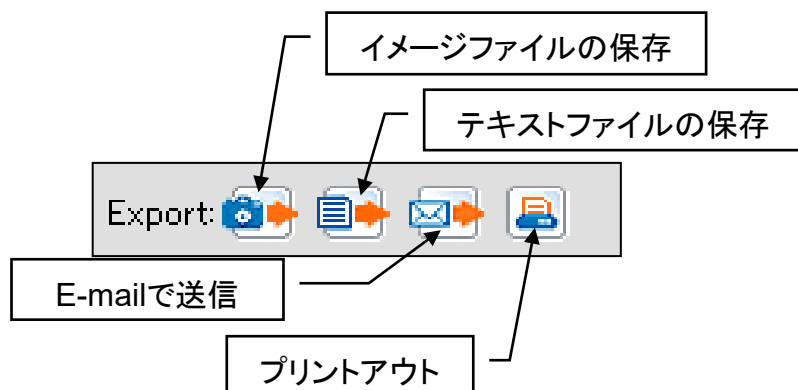
**Pathway、List 中の Drug のターゲットとなっている分子が表示されます**

**Canonical Pathway、Tox List を構築するのに用いた論文が表示されます**

## エクスポート機能

IPA ではデータエクスポートが可能なウィンドウには下記のアイコンが配置されています。イメージデータ・テキストデータが必要な場合はこのアイコンからデータをエクスポートしてください。

注：ウィンドウによっては表示されないアイコンもあります。



イメージファイルの保存：ネットワークのイメージを画像で出力します。画像のファイル形式や解像度などを選択できます。

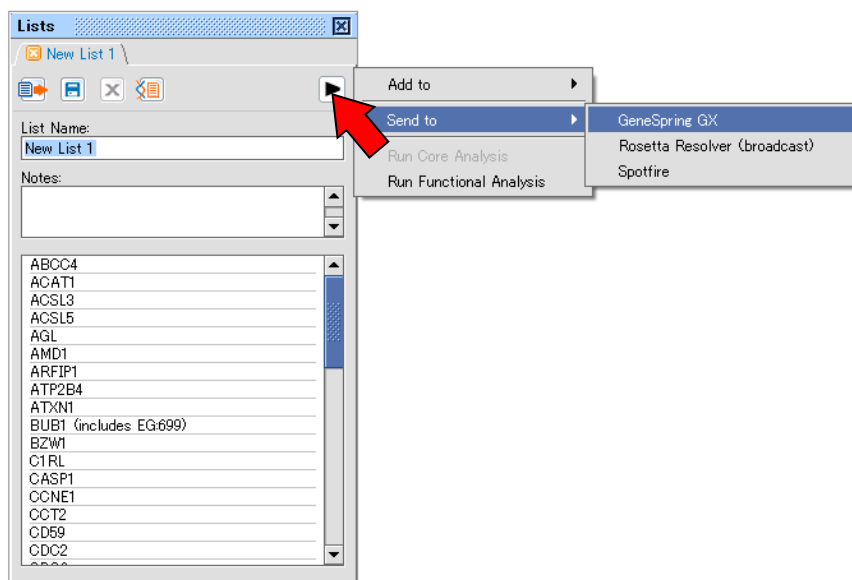
テキストファイルの保存：遺伝子の ID を出力することが可能です。

E-mail で送信：ネットワークの画像を E-mail で送信することができます。

プリントアウト：プリンタ出力することができます。

## その他のアプリケーションへのエクスポート

IPA は List を GeneSpring、Rosetta Resolver、Spotfire へエクスポートすることができます。各アプリケーションに対応した形式でリストを保存します。



### 使用例

IPA のオントロジーで検索した ID をエクスポートし、発現データを観察する。

注：各アプリケーションのバージョンアップなどにより、正常に動作しない場合もあります。

## データのシェアリング機能

IPA では解析したデータをユーザー間でシェアリングすることが可能です。これによりアカウント間での研究結果の共有やデータの引継ぎなどが可能になります。

シェアリングには 2 つの種類がありプロジェクトマネージャで確認できます。



Shared with Others : 自分のデータを任意のアカウントに共有したデータです。

Shared With Me : 他のアカウントから自分宛に共有されたデータです。

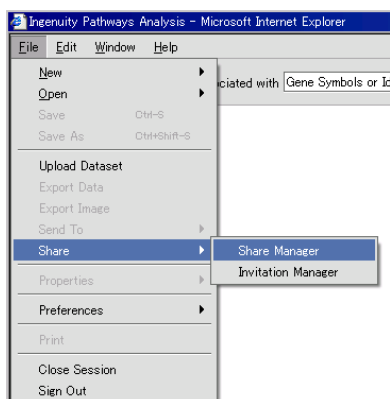
**注意 : シェアされたデータはシェア元のデータを削除するとシェア先のデータも消去されます。シェアされたユーザーがデータを残したい場合は、マイプロジェクトにコピーしてください。**

### Shared with Others の作成

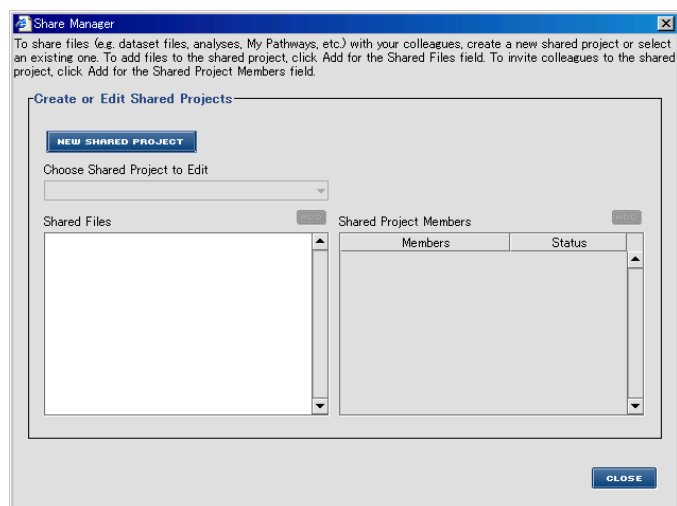
ここでは自分のデータを他の IPA アカウントに共有する方法を説明します。

共有できるデータは、データセット、アナリシス、コンパリゾン、マイパスウェイ、リストです。

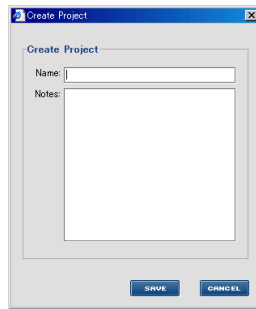
1. File メニューから Share/Share Manager を選択します。



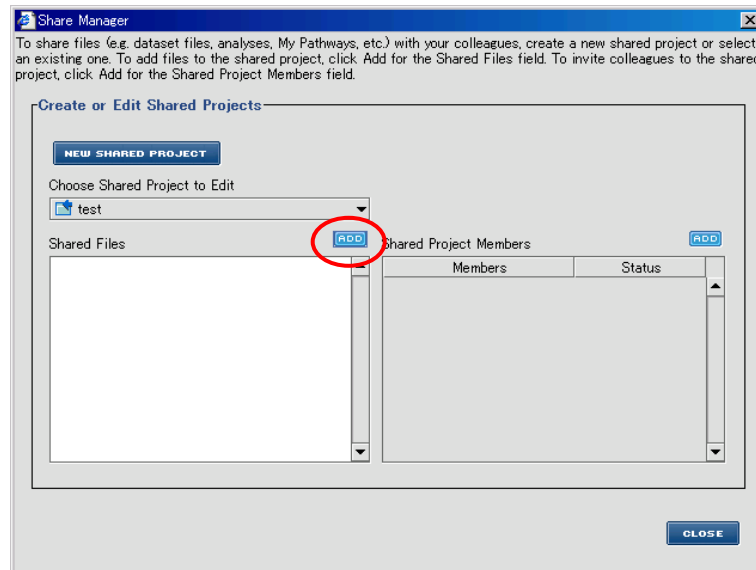
2. Share Manager が開きます。



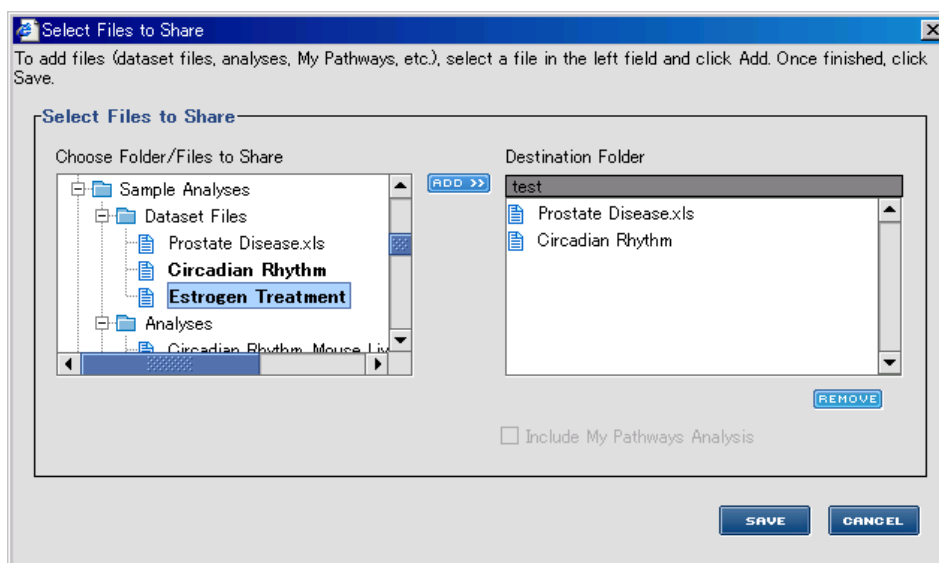
3. New Shared Project をクリックし、名前を入力して共有のためのプロジェクトを作成します。



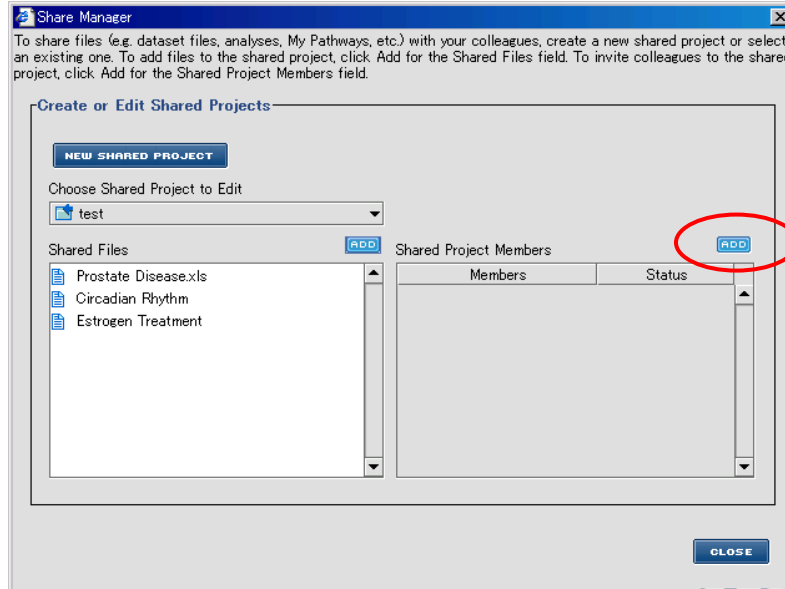
4. プロジェクトを作成したら、ADD ボタンをクリックします。



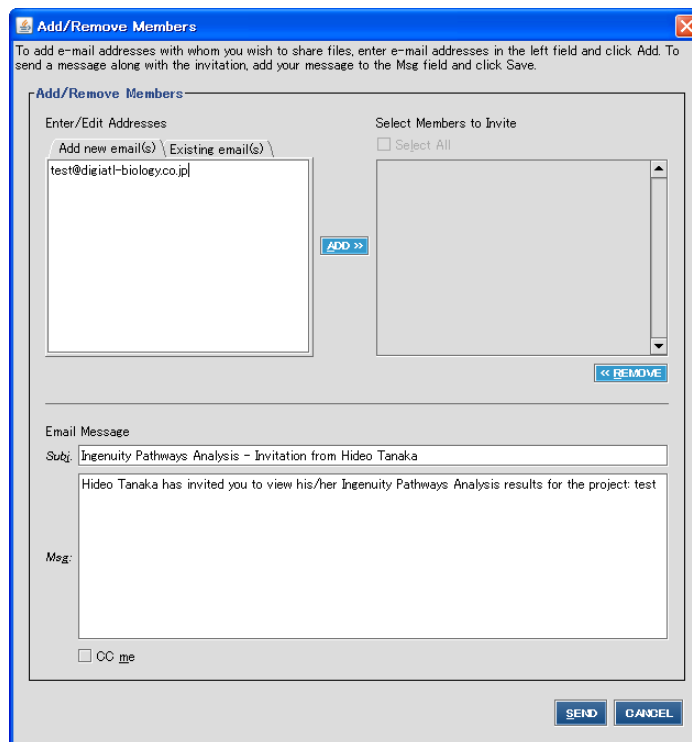
5. Select Files to Share ウィンドウの左側の Choose Folder/Files to Share からシェアしたいデータを選択し、ADD ボタンを押して Destination Folder に移動させてください。Destination Folder から削除したい場合は REMOVE ボタンをクリックしてください。完了したら SAVE ボタンをクリックします。



6. データの指定が終わりましたら、次はシェアする先のアカウントを指定します。  
Share Manager ウィンドウの右側の ADD ボタンを押してください。



7. データをシェアしたいアカウント（E-mail アドレス）を入力、または Existing email(s)タブの過去の共有先からアカウントを選択し、ADD ボタンをクリックします。シェアしたアカウントへ E-mail でのメッセージも可能です。



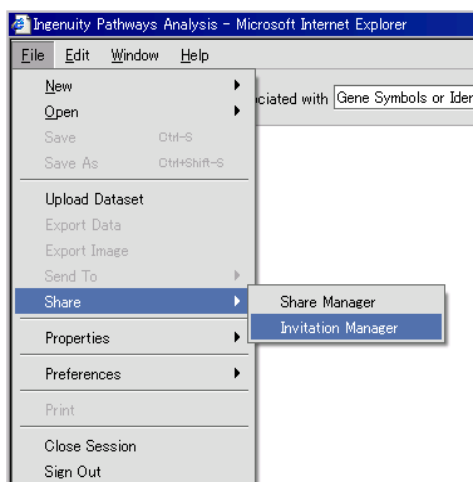
8. SEND ボタンをクリックすると、シェア先に E-mail が送られ、シェア先が Accept する（Shared With Me 参照）とデータシェアが成立します。



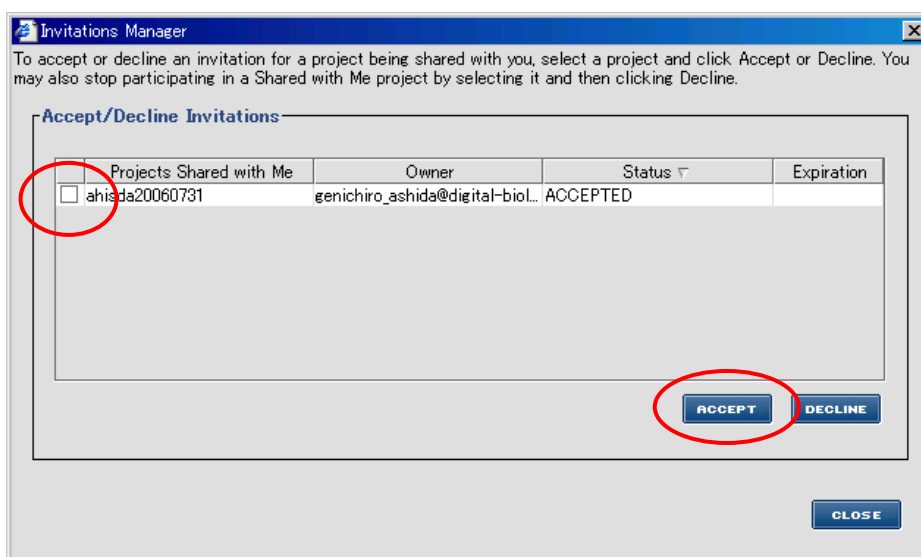
## Shared with Me

ここでは、他の IPA アカウントからシェアされたデータを閲覧する方法を説明します。

1. File メニューから Share/Invitation Manager をクリックします。



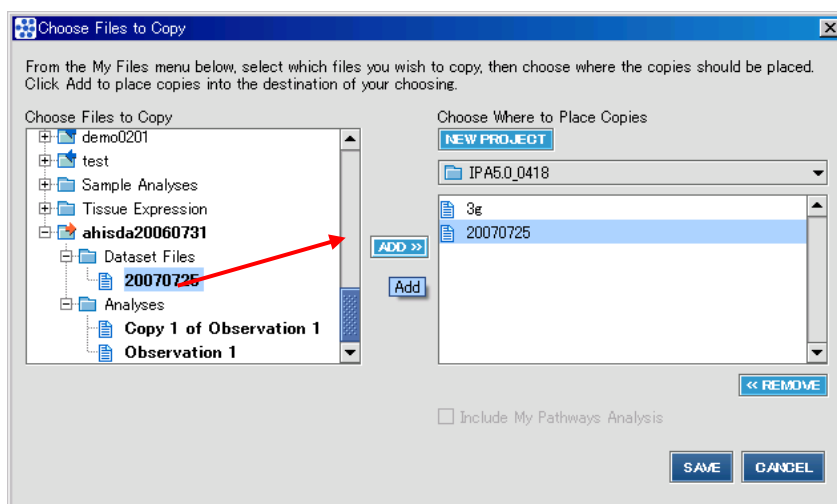
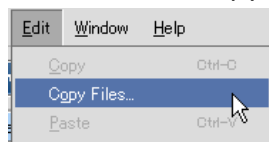
2. Invitation Manager で閲覧したいプロジェクトにチェックを入れ、ACCEPT をクリックします。



3. 以上の操作でプロジェクトマネージャの Shared with Me フォルダで共有データを閲覧できるようになります。
4. 共有データを自分のフォルダに保存しておきたい場合は次項を参照し、自分のフォルダにコピーしてください。


## シェアデータをマイプロジェクトにコピーする

Edit メニューから Copy Files を選択してください。

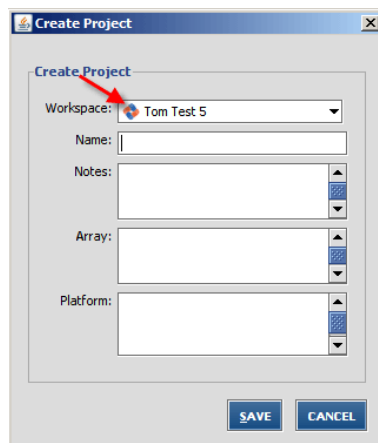


📁 アイコンで表示されるシェアされたプロジェクト内のデータを選択し、ADD ボタンでマイプロジェクトにあるフォルダに加えてください。SAVE ボタンでコピーを開始します。サーバーの処理能力の関係上、大量のデータをコピーする際は小分けにしてコピーするようにしてください。

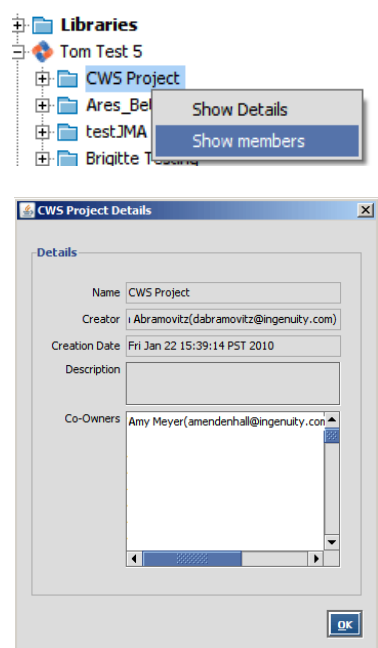
## コラボレーションワークスペース

コラボレーションワークスペースが作成されると Project Manager に  コラボレーションワークスペースのアイコンが表示されます。コラボレーションワークスペースの作成を希望される方は弊社までご連絡ください。

コラボレーションワークスペースを使用していると Project 作成時に以下のように Workspace 欄が表示され、コラボレーションワークスペース内に Project を作成できます。



また、コラボレーションワークスペース内の Project を右クリックし、Show members を選択することで以下のようにコラボレーションワークスペースの Co-Owners をご確認ください。



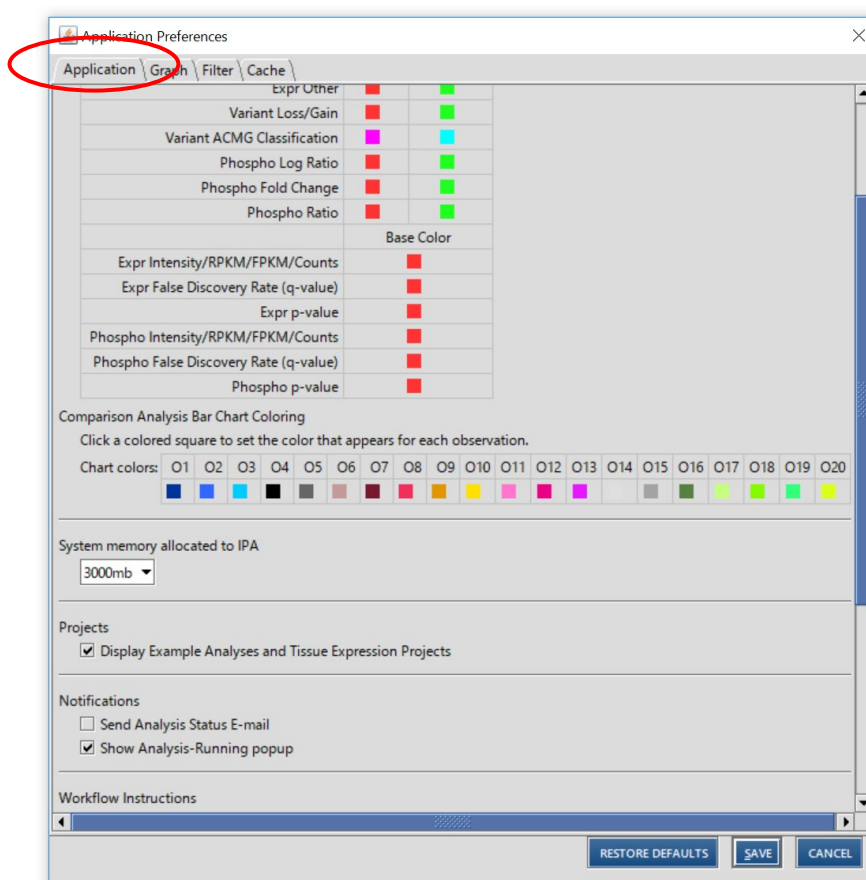
コラボレーションワークスペース（CWS）のアクセス権は以下のように管理されます。

- Project/List/Pathway の作成： CWS にアクセスできるすべての人が作成できます。
- Project の閲覧： CWS にアクセスできるすべての Co-Owner が Project を閲覧できます。
- Project の削除： Project を作成した本人のみが削除でき、Co-Owner は削除できません。
- Project の変更： CWS にアクセスできるすべての人が Network、List、Pathway を変更できますが、別名保存でしか保存できません。

## プリファレンスの設定

### Application Preferences

メニュー-File > Preferences > Application Preferences を選択することで、IPA に関する設定を行うことができます。



**Molecule Coloring** : エクスプレッション値の種類に対応した色を設定できます。

**Bar Chart Coloring** : 条件別にバーチャートの色を設定します。

**Projects** : サンプルプロジェクト、Tissue Expression を表示します。

**Notification** : 解析の終了を E-mail で報告します。

Analysis-Running popup を表示します。

**Advanced Search** : サーチ後に検索設定画面を隠します。

**Workflow Instructions** : 解析開始時にワークフローを表示します。

**Quick Start** : 起動時に Quick Start 画面を非表示にします。

**Auto hide status bar** : Status Bar (解析終了などを知らせるメッセージ) を自動収納します。

**System Memory Allocated to IPA** : IPA で使用するメモリ量を設定できます。メモリ量を多くすることで IPA の動作速度や安定性の向上が期待できます。

**注意** : System Memory Allocated to IPA を大きくしすぎると“Java Virtual Machine” cannot start.というエラーが出て IPA が起動できなくなります。その際には IPA Client から IPA を起動し、

Application Preference の System Memory Allocated to IPA の設定を小さい値に変更してください。

すべての設定が終わったら SAVE ボタンで設定を保存してください。

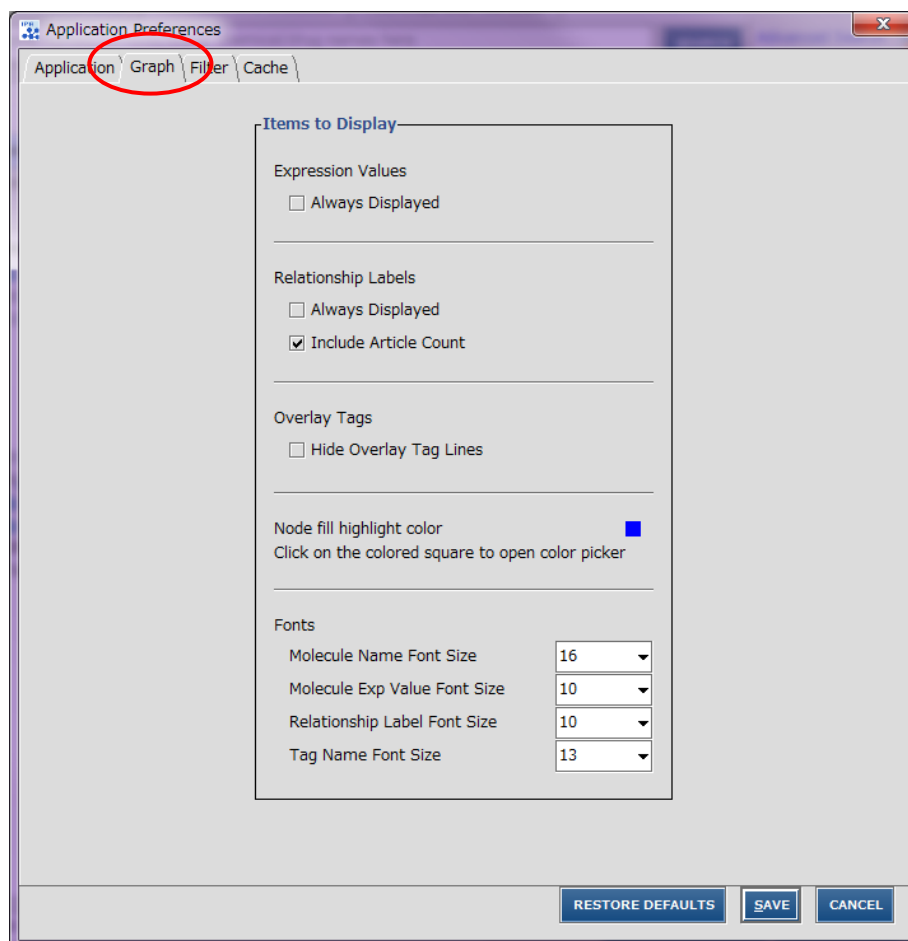
**Set the maximum number of Pathways, Networks, or Lists that can be opened in a windows :**

一度に開ける Pathway 数などを設定できます。

**Set the maximum number of analyses that can be opened :**

一度に開ける Analysis 数を設定できます。

## Graph Preferences



**Expression Values :** Expression Value を常に表示します。

### Relationship Labels

**Always Displayed :** リレーションシップラベルを常に表示します。

**Include Article Count :** リレーションシップラベルに論文数を表示します。

**Overlay Tags :** Drug タグや Canonical Pathway タグの線を隠します。

**Node fill highlight color :** Highlight で Fill 表示をした際の Node の塗りつぶし色を選択します。

### Fonts

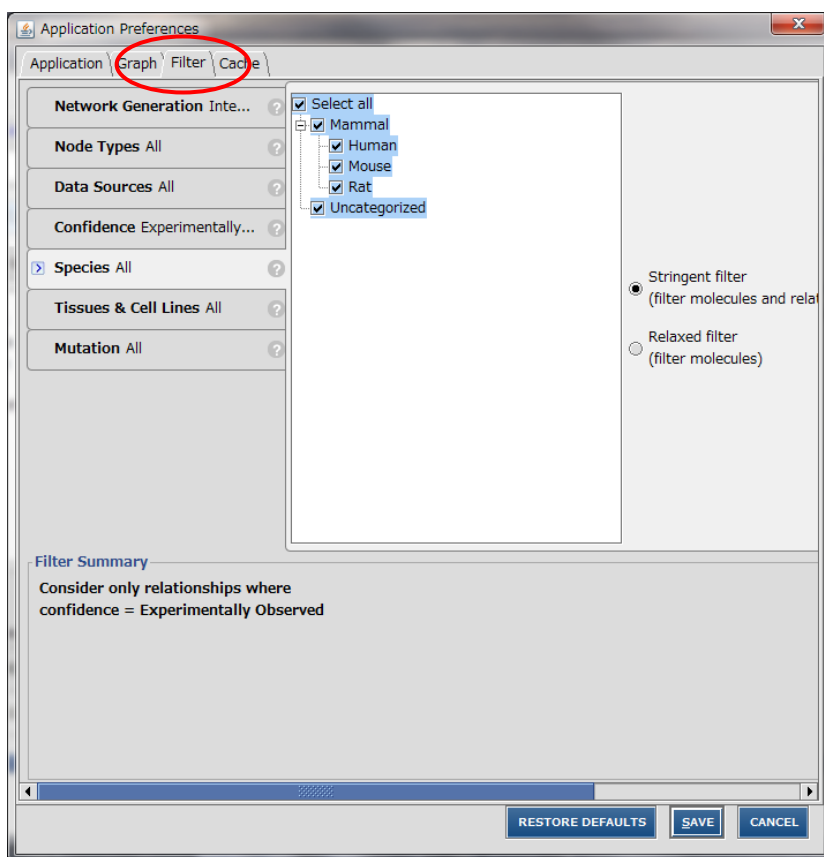
**Molecule Name Font Size :** 分子名の文字サイズを指定します。

**Molecule Exp Value Font Size :** Measurement Value の文字サイズを指定します。

**Relationship Label Font Size :** リレーションシップラベルの文字サイズを指定します。

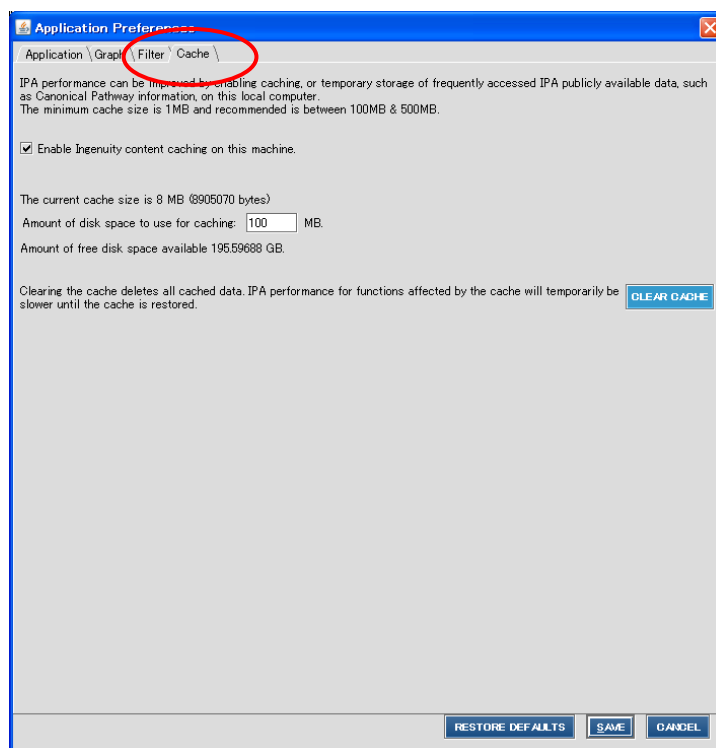
**Tag Name Font Size :** Drug タグや Canonical Pathway タグの文字サイズを指定します。

## Filter Preferences



Core Analysis 時のデフォルト設定を変更できます。

## Cache Preference



Cache (データの一時保存機能) の設定を変更できます。



## 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。

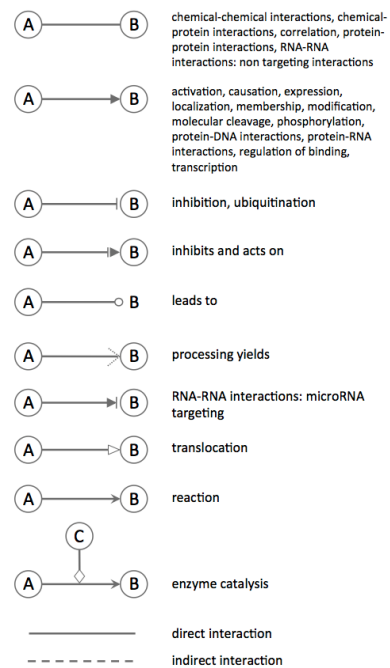
## IPA 分子と相互作用

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	
	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	
	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



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

## 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。

## Tissue Expression について

IPA のプロジェクトマネージャには Tissue Expression というプロジェクトがあります、これは、組織別の mRNA の発現の有無を保存しています。

mRNA 発現情報は下記のソースに由来しています。

### 1. GNF Body Atlas の発現アノテーション

このデータは GNF によって、成体、健康体の C57/BL6 マウスを解剖した組織から得られたマイクロレイデータより生成されています。

GEO の <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE1133> のページや、下記の論文で公開されています。

**A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes.**

**Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 20;101(16):6062-7. Epub 2004 Apr 9**

[http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15075390](http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15075390)

マウス組織サンプルは、C57BL/6 マウス（10-12 週）オス 4 匹、メス 3 匹の 2 群を解剖して採取され、ドライアイスを用いて急速冷凍されています。組織は冷凍状態のまま粉碎し、Trizol (Invitrogen, Calrsbad)を用い~100 mg の組織から total RNA を抽出し、Rneasy miniprep kit (Qiagen, Chatsworth, CA)をプロトコルに従って処理しました。全てのサンプルの品質は Agilent Bioanalyzer を用いてチェックされています。

特定の組織で「Present」と判定された遺伝子は mRNA の発現を示すものとして、Tissue Expression dataset の組織別データに組み込まれています。

### 2. Ingenuity Knowledge Base より得られた発現アノテーション

Ingenuity ナレッジベース内の健康体、成体、哺乳類の組織（ヒト、マウス、ラット、哺乳類のオーソログ） mRNA の発現解析から得られたデータを使用しています。

これらは高品質な mRNA 検出手法（例：ノーザンブロット、定量 RTPCR など）から得られた情報のみを使用しています。

ナレッジベース内に組織での発現を示すデータと否定するデータの双方が存在する遺伝子は組織内で発現する遺伝子として採用されていません。言い換えるとナレッジベース内に矛盾するデータが存在するものは除かれています。

### データの統合

最終的な組織別に発現を示す遺伝子リストは、GNF body atlas もしくは Ingenuity ナレッジベースから得られたものを統合し作成されています。つまり、Tissue Expression dataset 内の組織別遺伝子発現情報は GNF body atlas もしくはナレッジベースから得られた情報により構築されています。組織で発現をしている遺伝子の Measurement Value には 1.0 という値が入力されています。同じ組織で発現、未発現両方のエビデンスのある遺伝子は Tissue Expression List からは除外されています。

## 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>).

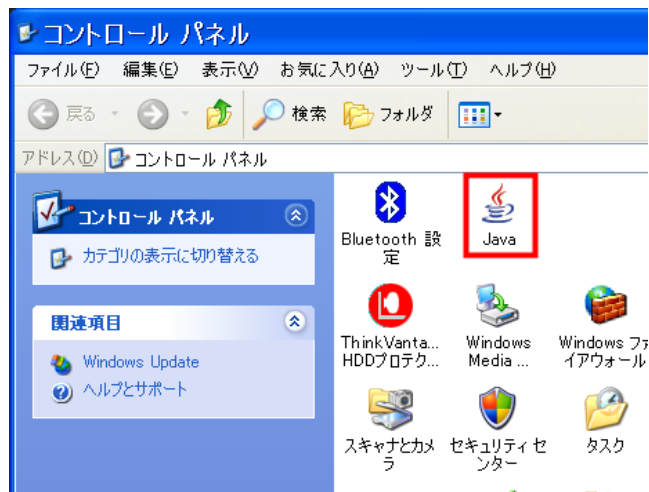
または

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

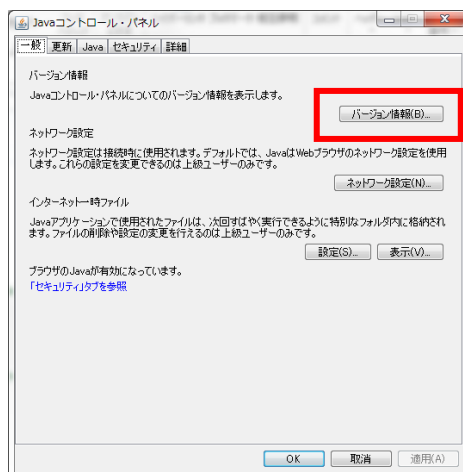
## Java のバージョンのチェック (Windows)

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。

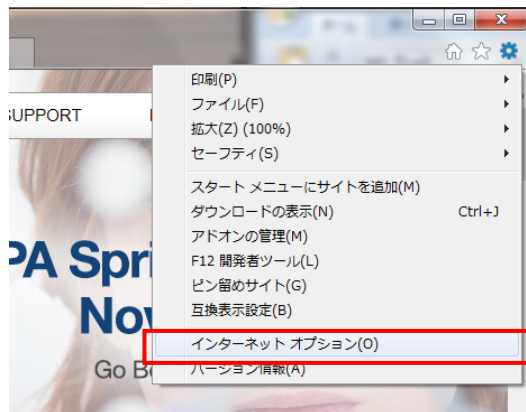
### 1. Windows のユーザーアカウントに起因する問題

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。

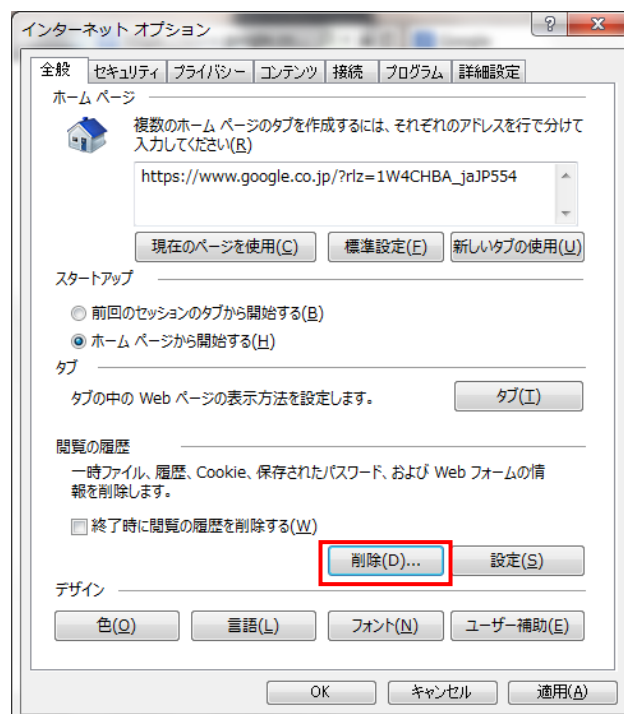
### 2. Web ブラウザのキャッシュのクリア

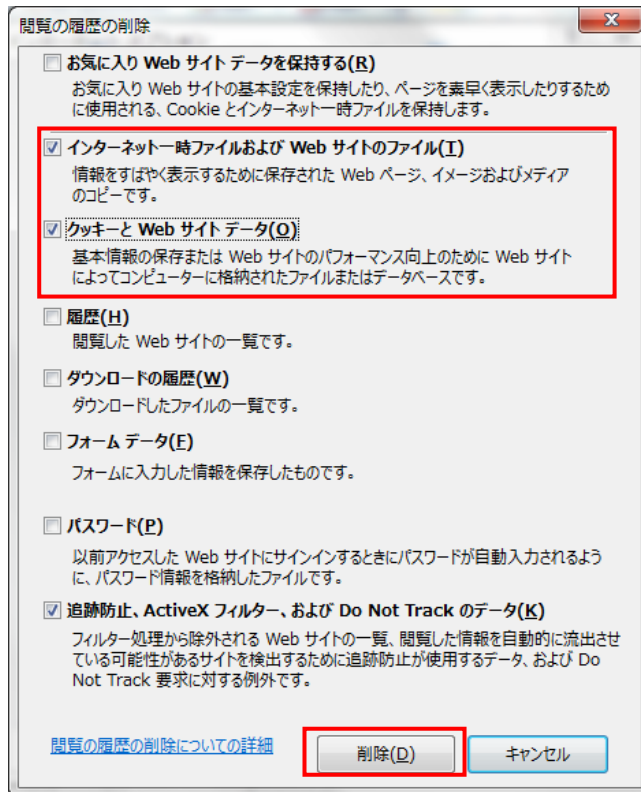
インターネットエクスプローラーの場合、以下の手順に従ってキャッシュの削除を行ってください。

(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。



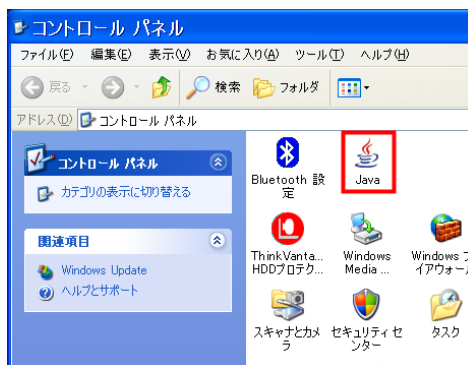


### 3. Java のキャッシュのクリア

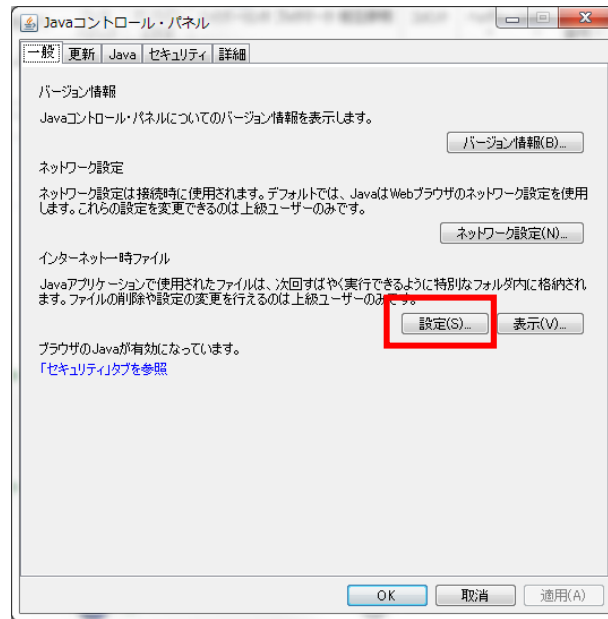
以下の手順に従って、JAVA のキャッシュの削除を行ってください。

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。

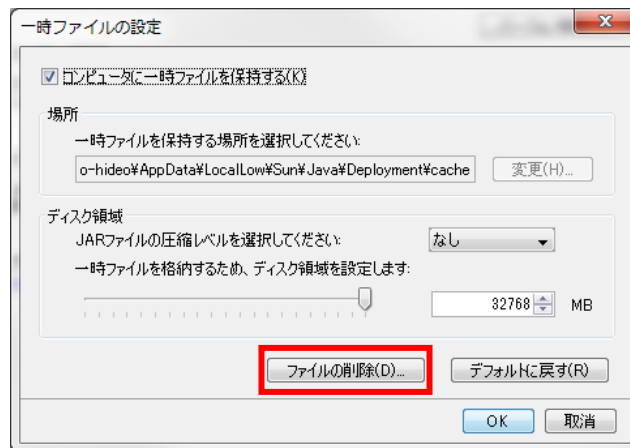
1. コントロールパネル > Java を開く。



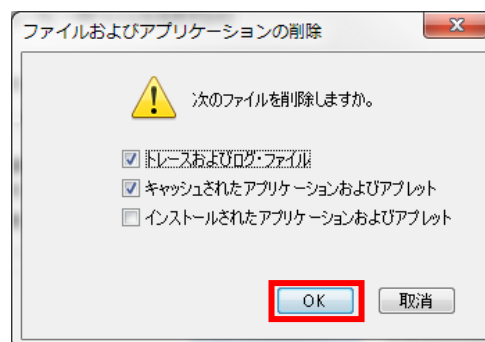
2. インターネット一時ファイルの「設定」を選択する。



3. 「ファイルの削除」をクリックする。



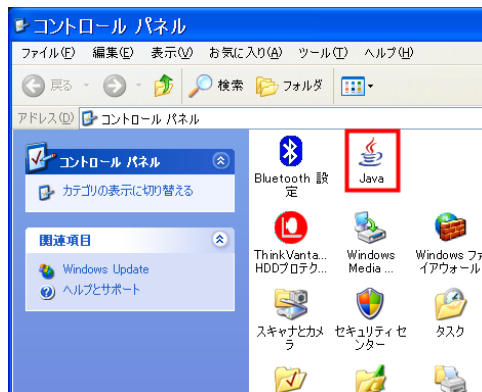
4. 「OK」をクリックする。



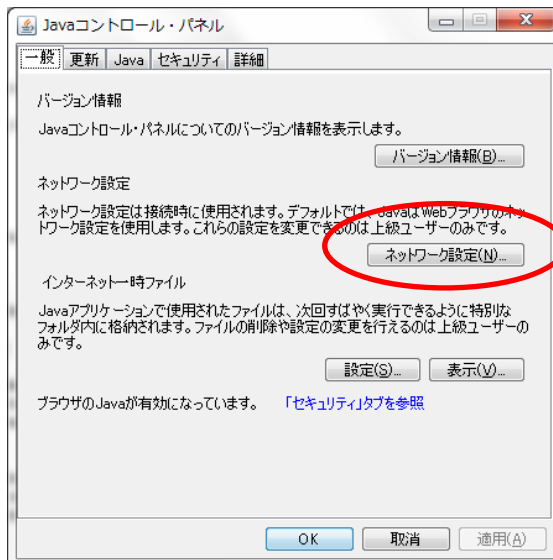
## 4. JAVA の Proxy の設定

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。

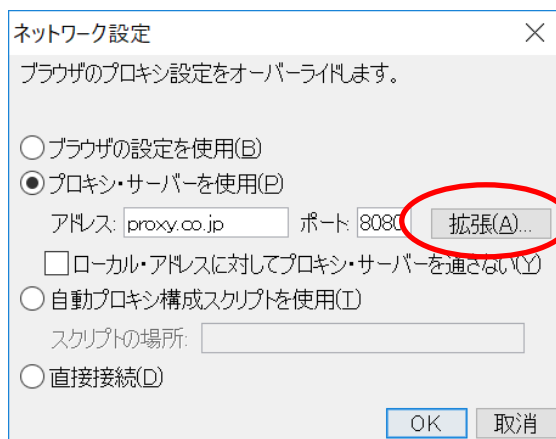
- 1) コントロールパネル > Java (Windows) 、システム環境設定 > Java (Mac) を開く。



- 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ー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、

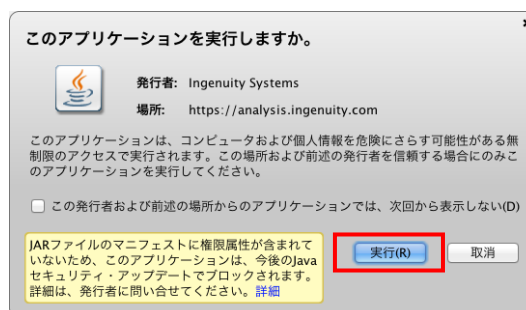
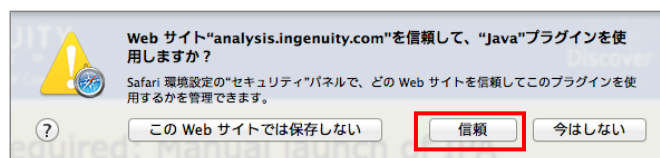
<https://analysis.ingenuity.com/ipa>

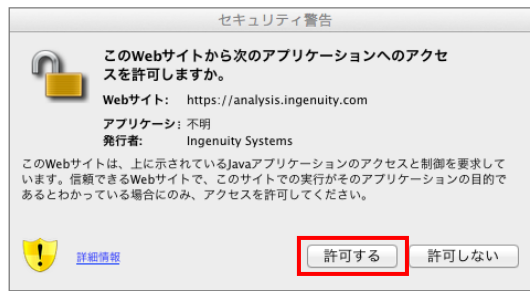
にアクセスしてください。アクセス時にユーザーID とパスワードを求められた場合は入力してください。

・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。

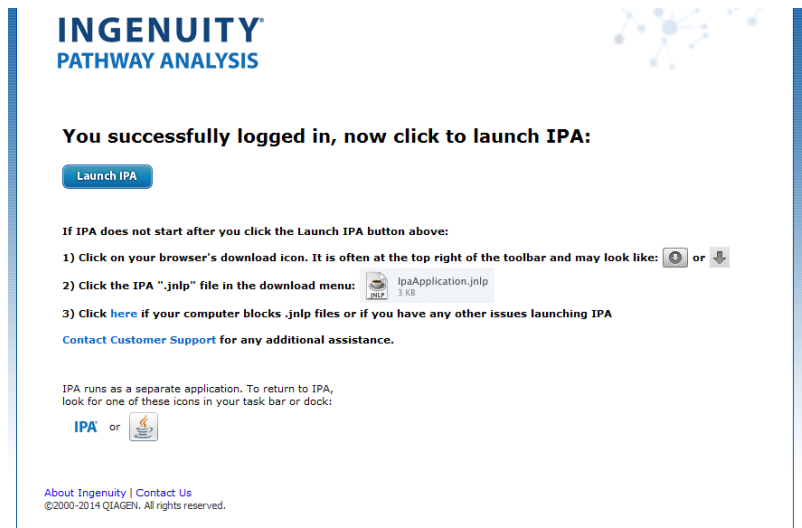
Web ブラウザから起動する場合

(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。





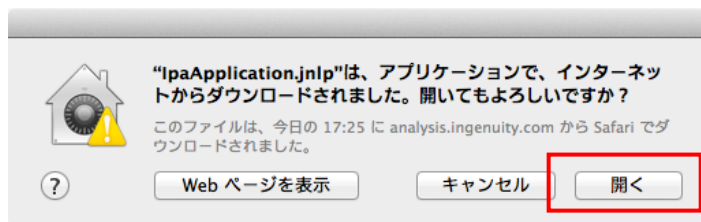
(イ) ログインに成功すると以下の画面が表示されるので、**Launch IPA** をクリックし IPA を起動してください。



(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。

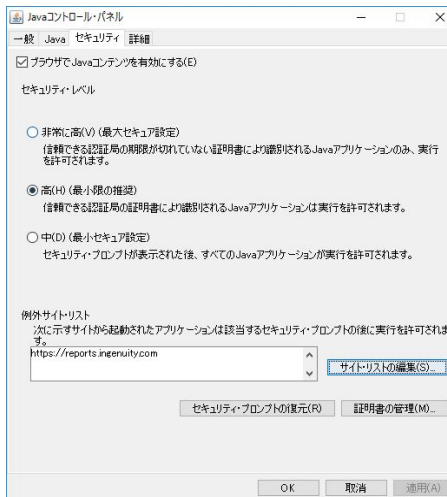


## 6. Web ブラウザで Java のセキュリティ警告が表示される際

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](mailto:support@digital-biology.co.jp)

電話対応時間 平日 9:00～17:30