

テンソル分解に基づく変数選択を用いた
メラノーマの 1 細胞遺伝子発現プロファイルからの遺伝子選択
**Genes selection from single cell gene expression profiles of
melanomas using tensor decomposition based feature extraction**

松田信周^{1)*}, 田口善弘¹⁾
Nobuchika Matsuda^{1)*}, Y-h. Taguchi¹⁾

¹⁾中央大学理工学部物理学科
¹⁾Department of physics, Chuo University
* 責任著者: n.matsuda.phys@gmail.com

要旨: 本研究ではメラノーマ(悪性黒色腫)の 1 細胞 RNA シークエンシング (scRNA-seq) による遺伝子発現プロファイルにテンソル分解を用いた変数選択を実施し、サンプル(腫瘍)に依存せず発現する遺伝子の選択を試みた。結果として得られた遺伝子セットについてエンリッチメント解析を行ったところ、パスウェイや Gene Ontology (GO) に関する語彙を得ることができた。

Abstract: In this work we applied tensor decomposition based feature extraction to gene selection from gene expression profiles of melanomas of single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) aiming for a gene set that is expressed without depending on the samples (melanomas). We performed an enrichment analysis of the selected gene set and consequently obtained terms of pathways and Gene Ontology (GO).

キーワード: 機械学習, 癌

1 はじめに

scRNA-seq によって得られた遺伝子発現プロファイルは非常に疎(sparse)であり、すなわち遺伝子発現が 0 と記録されることがバルク(bulk)のものよりも多い。しかもそれが生物学的な理由なのか技術的な限界に依るのかは判別できない[1]。我々は GEO(Gene Expression Omnibus)に収録されている GSE72056 という scRNA-seq によるヒトのメラノーマの発現プロファイル[16]について、テンソル分解を使った変数選択を適用した。この方法はサンプルに比べて変数が極端に多いデータに対して効力を発揮し、特にマルチオミックスデータにおいては教師あり学習より遥かに精度が良いことが確認されている[14]。また、scRNA-seq データにおいても成功例がある[15]。この方法によりサンプルに依存しない遺伝子を選択し、選ばれた遺伝子と有意に被る既知の遺伝子セットをエンリッチメント解析により調べることで、分析手法の有効性の確認とメラノーマに関する知見の獲得を

試みた。

なお本稿は、学部4年次の学生松田が卒業研究で行った分析とその結果を取りまとめたものである。

2 材料と方法

2.1 3階テンソル形式の発現プロファイル

ここで言うテンソルとは多次元配列のことである。例えば3階テンソルは直方体の形で図示できる。まず今回扱う GSE72056 は(遺伝子)×(細胞)の行列 $x_{ij} \in \mathbb{R}^{23686 \times 4645}$ であり、19人の患者から概ね別々の部位で切除されたメラノーマのプロファイルである。なお患者の性別、治療歴、変異状態なども各々で異なる。さらにこれを(遺伝子)×(ランダムな30個の細胞)×(サンプルのカテゴリー)の3階テンソル $x_{i_1 i_2 i_3} \in \mathbb{R}^{23686 \times 30 \times 35}$ に形成し、

$$\sum_{i_1} x_{i_1 i_2 i_3} = 0 \quad (1)$$

$$\sum_{i_1} x_{i_1 i_2 i_3}^2 = N \quad (2)$$

となるように各細胞のプロファイルを標準化した。ただし N は遺伝子の数である。サンプルのカテゴリー名については表1のようになっている。

1	cy53.1.CD45.pos	13	cy79.p1.CD45.pos.PD1.pos	25	CY88CD45
2	CY58.1.CD45	14	cy79.p3.CD45.pos.PD1.neg	26	CY88CD45POS
3	cy58.1.CD45.pos	15	cy79.p3.CD45.pos.PD1.pos	27	cy88.cd.45.pos
4	cy60.1.cd.45.pos	16	cy79.p4.CD45.pos.PD1.pos	28	CY89A.Core.15
5	CY65.POS	17	cy79.p5.CD45.pos.PD1.pos	29	CY89COREQ1
6	Cy67.CD45pos	18	cy80.CD45.neg	30	CY89A.CD45.POS
7	Cy72.CD45	19	cy80.Cd45.pos.PD1.pos	31	cy94.cd45pos
8	cy72.CD45.pos	20	cy80.CD45.pos.PD1.pos	32	CY94CD45POS.1
9	Cy74.CD45	21	cy80.Cd45.pos.Pd1.neg	33	cy94.cd45neg.cd90pos
10	cy74.CD45.pos	22	Cy81.FNA.CD45	34	monika
11	CY75.1.CD45.CD8	23	cy82.CD45.pos	35	SS2
12	cy79.p1.CD45.pos.PD1.neg	24	cy84.Primary.CD45.pos		

表 1: サンプル(腫瘍)のカテゴリー

また、以下では便宜のために $I_1 \times I_2 \times I_3$ のテンソルの各方向をそれぞれ 1-モード、2-モード、3-モードと呼ぶことにする。

2.2 テンソル分解

本研究ではテンソル分解のなかでも HOSVD(higher-order singular value decomposition) という方法を使った。これを説明するために、まず主成分分析における固有値分解と特異値分解(SVD ; singular value decomposition)について触れる。

あるクロス集計表を行列 $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ とおき、各変量に関するデータが標準化された列ベクトル $\vec{x}_i (i = 1, 2, \dots)$ として与えられているものとする。主成分分析ではこのようなデータを低い次元で解釈するために

$$\vec{z}_1 = a_1 \vec{x}_1 + a_2 \vec{x}_2 + \dots \quad (3)$$

として合成されたベクトルを用い、このベクトルの分散を最大化させる係数 a_i を見つけることで元のデータの情報をできる限り反映させたものとする。この問題は、 $1/m \cdot \mathbf{A}^T \mathbf{A}$ なる相関係数行列に固有値分解を施すことで解け、合成されたベクトルの分散が最大のものから順に固有値として求まり、固有ベクトルにはそれらに対応する係数が格納される [2]。この固有値を $\lambda_i (i = 1, 2, \dots)$ 、固有ベクトルを $\mathbf{u}_i (i = 1, 2, \dots)$ とおくと、以下のように相関係数行列をランク 1 の行列の和に分解できる。

$$1/m \cdot \mathbf{A}^T \mathbf{A} = \sum_{i=1}^m \lambda_i \vec{u}_i \vec{u}_i^T \quad (4)$$

なお $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$ は実対称行列かつ半正定値行列である。したがって固有値は全て非負 [3] であり、固有ベクトルは互いに直交し、また一般に正規化される。

特異値分解は行列 $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ を次のように分解する。

$$\mathbf{A} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T \quad (5)$$

ここで $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{m \times m}$ および $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ は直交行列(それぞれ左特異行列、右特異行列という)、 $\mathbf{\Sigma} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ は対角が非負かつ他が 0 であるような行列で、

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{bmatrix} \mathbf{S} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{S} = \begin{bmatrix} \sigma_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \sigma_r \end{bmatrix}, \quad \sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_r > \sigma_{r+1} = \dots = \sigma_{\min(m,n)} = 0 \quad (6)$$

と定義される。 $r = \text{rank}(\mathbf{A})$ であり、 $\sigma_i (i = 1, 2, \dots)$ は特異値(singular value)とよばれる。2 つの直交行列を $\mathbf{U} = [\vec{u}_1, \vec{u}_2, \dots]$ 、 $\mathbf{V} = [\vec{v}_1, \vec{v}_2, \dots]$ とおけば、 \mathbf{A} をランク 1 の行列の和に分解できる。

$$\mathbf{A} = \sum_{i=1}^r \sigma_i \vec{u}_i \vec{v}_i^T \quad (7)$$

重要な性質として、 $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$ の特異値は $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$ または $\mathbf{A} \mathbf{A}^T$ の固有値の平方根に等しいというものがある [4]。具体的には(5)式を変形して

$$\mathbf{A} \mathbf{A}^T \mathbf{U} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{\Sigma}^T, \quad \mathbf{A}^T \mathbf{A} \mathbf{V} = \mathbf{V} \mathbf{\Sigma}^T \mathbf{\Sigma} \quad (8)$$

となる。つまり主成分分析やそれに基づく変数選択において固有値分解と特異値分解は同等の方法として扱える。なお一般的には $\lambda_i / \sum_i \lambda_i$ あるいは $\sigma_i^2 / \sum_i \sigma_i^2$ と定義される寄与率を基準にデータの縮約を検討する [2, 5]。

HOSVD は特異値分解を高階テンソルの分解にまで拡張したものである。3階テンソル $\mathcal{A} = a_{i_1 i_2 i_3} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times I_3}$ に対する HOSVD は次のように書ける。

$$a_{i_1 i_2 i_3} = \sum_{j_1=1}^{I_1} \sum_{j_2=1}^{I_2} \sum_{j_3=1}^{I_3} s_{j_1 j_2 j_3} u_{i_1 j_1}^{(1)} u_{i_2 j_2}^{(2)} u_{i_3 j_3}^{(3)} \quad (9)$$

ここで $\mathbf{U}^{(n)} = u_{i_n j_n}^{(n)} \in \mathbb{R}^{I_n \times I_n}$ ($n = 1, 2, 3$) は直交行列であり、 $\mathcal{S} = s_{j_1 j_2 j_3} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times I_3}$ をコアテンソルという。上式は、コアテンソルの各モード方向に伸びるベクトルと各直交行列との行列積を行っている。このことを反映すれば、Lathauwer ら[6]の記法に従って、(9)式をモード積という演算により

$$\mathcal{A} = \mathcal{S} \times_1 \mathbf{U}^{(1)} \times_2 \mathbf{U}^{(2)} \times_3 \mathbf{U}^{(3)} \quad (10)$$

と書き換えられる。ここで n-モード積を以下で定義する。

$$(\mathcal{S} \times_n \mathbf{U})_{j_1 j_2 \dots j_n \dots} = \sum_{i_n=1}^{I_n} s_{j_1 j_2 \dots j_n \dots} u_{i_n j_n} \quad (11)$$

以下、引き続き[6]を参考にする。各直交行列はテンソル \mathcal{A} の各モードの行列展開に対する特異値分解における左特異行列として得られる。ここで n-モード行列展開とは、n-モード方向に伸びるベクトル(他のモードのインデックスを指定して得られる)を並べて $\mathcal{A}_{(n)} \in \mathbb{R}^{I_n \times (I_1 \dots I_{n-1} I_{n+1} \dots)}$ なる行列に変換するものである。なお $\mathcal{A}_{(n)}$ の特異値や左特異行列はベクトルの並べ方に依らない。

HOSVD においてもランク 1 のテンソル*1の和による表記が可能であり、 $\mathbf{U}^{(n)} = [\bar{u}_1^{(n)}, \bar{u}_2^{(n)}, \dots]$ とおけば次のように書ける。

$$\mathcal{A} = \sum_{j_1=1}^{I_1} \sum_{j_2=1}^{I_2} \sum_{j_3=1}^{I_3} s_{j_1 j_2 j_3} \bar{u}_{j_1}^{(1)} \otimes \bar{u}_{j_2}^{(2)} \otimes \bar{u}_{j_3}^{(3)} \quad (12)$$

このように HOSVD は、各変数のあいだの変動を特異ベクトル $\bar{u}_{j_n}^{(n)}$ で表現し、その重みをコアテンソルによって与えるものと捉えられる。

2.3 変数選択

HOSVD を用いた変数選択は次のような手順で行う。まず興味ある 2-モードと 3-モードの特異ベクトル $\bar{u}_{j_2}^{(2)}$, $\bar{u}_{j_3}^{(3)}$ を一つずつ選ぶ。(12)式より、これらに対応してコアテンソル $s_{j_1 j_2 j_3}$ の j_2 および j_3 が指定される。次いで指定されたコアテンソルの要素のなかで絶対値が最大のものを選び、これを共有する 1-モードの特異ベクトル $\bar{u}_{j_1}^{(1)}$ を得る。

このようにして選ばれた $\bar{u}_{j_1}^{(1)}$ は各遺伝子の発現差を示す。そこで、外れ値が付与されている遺伝子を選択するために統計検定を行う。ここでは中心極限定理を根拠に $\bar{u}_{j_1}^{(1)}$ の値が正規分布しているという帰無仮説を立て、この仮説では説明しきれないものを調べる。具

*1 ある n 階テンソルが n 個のベクトルのテンソル積で表されるとき、このテンソルをランク 1 とする。

体的には、 $\vec{u}_{j_1}^{(1)}$ を中心化したうえで自由度 1 の χ 二乗分布の上側確率を用いて

$$P_{i_1} = P_{\chi^2} \left[> \left(\frac{u_{i_1 j_1}^{(1)}}{\sigma_{j_1}} \right)^2 \right] \quad (13)$$

として P 値を付与する。ただし σ_{j_1} は $\vec{u}_{j_1}^{(1)}$ の標準偏差である。

しかし同種の検定を遺伝子の数だけ行うことから、このままでは帰無仮説を誤って棄却してしまう割合が大きくなると考えられる[7]。したがって Benjamini-Hochberg 法(以下 BH 法)を用いて多重比較補正を行い、補正 P 値が 0.05 以下のものを選ぶ。

2.4 エンリッチメント解析

エンリッチメント解析とは、入力された遺伝子セットと有意に被る既知の遺伝子セットを選び出す計算手法である。選ばれる遺伝子セットには、実験などのエビデンスに基づいた語彙(term)が割り当てられている。

今回は Enrichr というサーバーを使用した。このサーバーではフィッシャーの正確確率検定を行い、さらに BH 法を用いた多重比較補正を施すものとしている[8]。また、ここでも得られた結果から補正 P 値が 0.05 以下のものを選ぶことにした。

3. 結果

3 階テンソル形式の遺伝子発現プロファイルに HOSVD を実行した結果、特異ベクトル $\vec{u}_1^{(2)}$ および $\vec{u}_1^{(3)}$ は図 1 のように示された。ただしそれぞれのインデックスは各モードの変数に対応する。

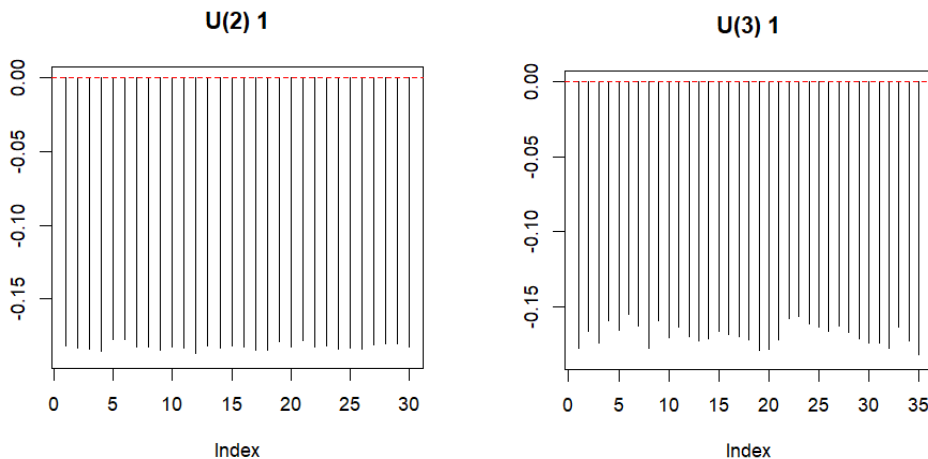


図 1: $\vec{u}_1^{(2)}$ (左)と $\vec{u}_1^{(3)}$ (右)

どちらもすべての変数に負の係数が付与されていることがわかる。また、 $\mathbf{U}^{(2)}, \mathbf{U}^{(3)}$ には他にこのようなベクトルは無かった。

3-モードはサンプルのカテゴリであり、2-モードは各カテゴリからランダムな30個のプロファイルを取得したことに対応するのであった。したがって2-モードに大きく依存した発現差があってはいけないので $\vec{u}_1^{(2)}$ を選び、3-モードについてはサンプルに依存しない遺伝子を選択するために $\vec{u}_1^{(3)}$ を選んだ。

次に、対応するコアテンソルの要素 $s_{j_1 j_2 j_3}$ ($j_2 = j_3 = 1$) のなかで絶対値が最大のものを調べた。すると $j_1 = 1$ がヒットするため(表2)、これを共有する特異ベクトル $\vec{u}_1^{(1)}$ から変数選択を行い、結果として322の遺伝子を得た。これらの遺伝子は全て、発現が特に上昇しているか低下しているかのどちらかである(図2)。ここで $s_{111} > 0$ であることと他の特異ベクトルの成分の符号も考慮すれば、(12)式より発現は上昇していることになる。

こうして得られた遺伝子を Enrichr にアップロードしたところ、これと有意に被った遺伝子セットは”KEEG 2021 Human”で59件、”GO Biological Process 2021 ”で376件、”GO Molecular Function 2021”で37件、”GO Cellular Component 2021”で67件あった*2。以下にそれぞれ補正P値を基準とした上位5件を示す。これらの項目の結果全体は、それぞれ Supplementary data 1~4 に示した。

j_1	$ s_{j_1 11} $
1	3119.3073
2	8.9757611
4	6.8097245
7	6.6416711
6	5.9409476
3	2.6522285
11	2.6088697
10	2.3210520

表2: $s_{j_1 11}$ の絶対値(降順)

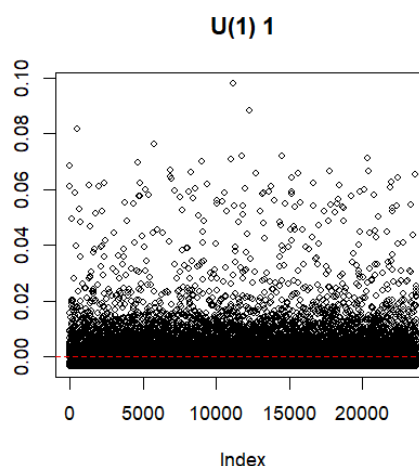


図2: $\vec{u}_1^{(1)}$

*2 結果は下記リンクより確認可能:

<https://maayanlab.cloud/Enrichr/enrich?dataset=e7ddbcd6677660962e52846c19fed67c>

Term	Overlap	Adjusted P value
Ribosome	80/158	1.5647E-100
Coronavirus disease	81/232	1.44554E-85
Antigen processing and presentation	18/78	1.96372E-14
Viral myocarditis	13/60	5.07317E-10
Shigellosis	23/246	5.43221E-10

表 3: KEEG Human 2021 (パスウェイ)

Term	Overlap	Adjusted P value
cytoplasmic translation	80/93	2.6105E-130
SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	79/90	2.6105E-130
cotranslational protein targeting to membrane	80/94	8.5847E-130
protein targeting to ER	79/103	4.8104E-121
nuclear-transcribed mRNA catabolic process, nonsense-mediated decay	80/113	8.4999E-118

表 4: GOBP 2021

Term	Overlap	Adjusted P value
RNA binding	137/1406	2.85176E-70
cadherin binding	35/322	5.56922E-17
mRNA binding	30/263	3.76576E-15
ubiquitin ligase inhibitor activity	7/8	1.50822E-10
ubiquitin-protein transferase inhibitor activity	7/9	5.35496E-10

表 5: GOMF 2021

Term	Overlap	Adjusted P value
cytosolic large ribosomal subunit	47/55	3.40743E-75
large ribosomal subunit	47/59	1.48524E-72
ribosome	42/62	1.39259E-59
focal adhesion	75/387	7.14183E-58
cell-substrate junction	75/394	2.32508E-57

表 6: GOCC 2021

また、選択された 322 の遺伝子の分かりやすい特徴として、遺伝子の名称が”RPL~”であるものが 49, ”RPS~”が 32 あった。NCBI(National Center for Biotechnology Information)のデータベース*3で調べたところ、これらはリボソームタンパク質をコードしているようだ。例えば KEEG(表 3)から”Coronavirus disease”がヒットしているのも、これが理由となっている。

他にも名称で分類でき、上記項目の解析結果にも明確にあらわれた遺伝子があった。例えば ”HLA-~”(ヒト白血球抗原)と”MTRNR2L~”(偽遺伝子)である。表に示していないものも含むが、解析結果によれば HLA は抗原提示などに関わるとされ、MTRNR2L はアンタゴニスト活性やアポトーシス阻害を起こすと推測されているようである。

4. 考察と展望

HOSVD は、変数同士の相関に基づいた変動とその重み(コアテンソル)を表現できる。本研究では他の分析方法との比較や併用はしておらず、また偽陰性も警戒すべきではあるものの、エンリッチメント解析の結果からして選ばれた遺伝子が生物学的に無意味だとは言い難いであろう。

選択された遺伝子それぞれに着目しても結果の間接的な正当化ができると思われる。例えば [13]によれば、癌におけるリボソームの生合成の過剰な活性化や、リボソームタンパク質の異常が様々な研究で示唆されているという。メラノーマの非臨床モデルにおいても、rRNA 合成阻害剤が効力を発揮した例が紹介されている。

ここでさらに、3-モードの他の特異ベクトルを選び出した際の結果も報告しておく。3 番目の特異ベクトル $\vec{u}_3^{(3)}$ では、カテゴリー名に”PD1.pos”あるいは”PD1.neg”が含まれるもののあいだで発現差(特異ベクトルの値が互いに逆符号)がみられた。ここでも同じ手順で分析・解析を行った結果、 $\vec{u}_3^{(1)}$ から 442 の遺伝子を選ばれ、有意に被った遺伝子セット

*3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

も $\vec{u}_1^{(1)}$ のものとは明確な違いがあった*4。つまり、 $\vec{u}_3^{(1)}$ では KEEG から”PD-L1 expression and PD-1 check point pathway in cancer”や”Chemokine signaling pathway”および GOMF からケモカインの結合や受容体活性などの語彙が得られていた。これも含め結果は Supplementary data 5,6 に示してある。ケモカイン系については、その一部が癌に対する PD-1 阻害治療の予後因子になり得るとの報告がある [11, 12]。もう少し詳しい検証は必要だが、この点でも本解析の結果が既存の研究と照応する可能性がある。

しかしメラノーマ特有の情報が得られているか否かも重要である。一般論として、メラノーマでは BRAF, NRAS などの分子の遺伝子異常や、これによる MAPK 回路や PI3K 回路の活性化が多く見られる [9, 10]。今回の分析・解析ではこの現象を明確に示すような遺伝子や語彙は得られていない。このことについては、サンプルの変異状態に依存しない結果が得られたことが理由と考えられる。

なお日本皮膚科学会ガイドライン [10] によれば、メラノーマにおける遺伝子変異と病型は相関があるという。すなわち、日光暴露の累積量や解剖学的部位に応じて BRAF 変異が認められる割合が異なる。今後はこれらの点を考慮した分析も合わせて必要だと思われる。

総括すると本研究では、scRNA-seq の遺伝子発現プロファイルに HOSVD を用いた変数選択を適用した結果、この方法の有効性を確認できたと言える。他方でメラノーマに特徴的な性質と照応する点のはっきりとは見られなかったため、結果をどう解釈するのかという課題が残る。もちろん有益な情報が潜んでいる可能性もあり、例えばリボソームをターゲットにしたメラノーマ治療の提案につながることもあるかもしれない。

各著者の貢献

本稿は松田の卒業研究をまとめたものであり、本人が執筆した。分析手法は指導教員である田口が考案し、分析と結果の解釈は松田が行った。

参考文献

- [1] Wenpin Hou, Zhicheng Ji, Hongkai Ji and Stephanie C. Hicks: “A system evaluation of single-cell RNA sequencing imputation methods”. *Genome Biology* 21 (2020)
<https://doi.org/10.1186/s13059-020-02132-x>
- [2] 永田靖, 棟近雅彦: 『多変量解析入門』. pp.132~150, サイエンス社 (2022)
- [3] 三宅敏恒: 『線形代数学—初歩からジョルダン標準形へ』. pp.188~190, 培風館 (2008)
- [4] V. Klema and A. LAUB: “The Singular Value Decomposition: Its Computation and Some Applications”. *IEEE Transactions on Automatic Control*, Vol. AC-25, No.2 (1980)

*4 $\vec{u}_3^{(1)}$ の結果は下記リンクより確認可能:

<https://maayanlab.cloud/Enrichr/enrich?dataset=ffc0cd3ead567042a4af2abafb4d1359>

- [5] 村上純, 日野満司, 山本直樹, 石田明男: 『統計ソフト R による多次元データ処理入門』. 日新出版 (2017)
- [6] L.D. Lathauwer, B.D. Moor, J.vandewaller: “A Multi-Linear Singular Value Decomposition”. *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications*, Vol. 21, No. 4 (2000)
doi: 10.1137/S0895479896305696
- [7] 松田眞一: 『FDR の概説とそれを制御する多重検定法の比較』. *計量生物学*, Vol. 29, No. 2 (2008)
- [8] Edward Y Chen, Cristopher M Tan, Yan Kou, Qiaonan Duan, Zichen Wang, Gabriela Vaz Meirelles, Neil R Clark, Avi Ma’ayan: “Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool”. *BMC Bioinformatics* 14:128 (2013)
- [9] 横山悟: 『悪性黒色腫におけるシグナル伝達』. *生化学*, 第 85 巻, 第 6 号 (2013)
- [10] 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会: 『皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版 メラノーマ診療ガイドライン』. *日本皮膚科学会誌* (2019)
- [11] Xiao Han, Ying Wang, Jing Sun, Tao Tan, Xiaomin Cai, Peinan Lin, Yang Tan, Bingfeng Zheng, Biao Wang, Jiawei Wang, Lingyan Xu, Zhengyi Yu, Qiang Xu, Xingxin Wu, Yanhong Gu: “Role of CXCR3 signaling in response to anti-PD-1 therapy”. *EBioMedicine* 48 (2019)
doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.067
- [12] Melvyn T. Chow, Aleksandra J. Ozga, Rachel L. Servis, Dennie T. Frederick, Jennifer A. Lo, David E. Fisher, Gordon J. Freeman, Genevieve M. Boland, and Andrew D. Luster: “Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy”. *Immunity* (2019)
doi:10.1016/j.immuni.2019.04.010
- [13] Elhamamsy AR, Metge BJ, Alsheikh HA, Shevde LA, Samant RS: “Ribosome Biogenesis: A Central Player in Cancer Metastasis and Therapeutic Resistance” *Cancer Res* (2022)
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-4087
- [14] Y-h. Taguchi, Turki Turki: “Tensor-Decomposition-Based Unsupervised Feature Extraction Applied to Prostate Cancer Multiomics Data”. *Genes* 11 (2020)
doi:10.3390/genes11121493
- [15] Y-h. Taguchi, Turki Turki: “Tensor Decomposition-Based Unsupervised Feature Extraction Applied to Single-Cell Gene Expression Analysis”. *Frontiers in Genetics* 10 (2019)
doi: 10.3389/fgene.2019.00864

[16] Tirosh I, Izar B, Prakadan SM, Wadsworth MH 2nd, Treacy D, Trombetta JJ, Rotem A, Rodman C, Lian C, Murphy G, Fallahi-Sichani M, Dutton-Regester K, Lin JR, Cohen O, Shah P, Lu D, Genshaft AS, Hughes TK, Ziegler CG, Kazer SW, Gaillard A, Kolb KE, Villani AC, Johannessen CM, Andreev AY, Van Allen EM, Bertagnolli M, Sorger PK, Sullivan RJ, Flaherty KT, Frederick DT, Jané-Valbuena J, Yoon CH, Rozenblatt-Rosen O, Shalek AK, Regev A, Garraway LA: “Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq” *Science* (2016)
doi: 10.1126/science.aad0501