

未病研究から始まるゆらぎの生物学

富山大学和漢医薬学総合研究所 研究開発部門 未病分野

小泉 桂一

はじめに

和漢医薬学総合研究所は、(1)伝統薬学を科学するとともに、(2)伝統医学の概念(経験知)を科学的に解明する、この2つのミッションを有しています(図1)。(1)に関しては和漢研ではすでに多くの研究がなされています。一方で、(2)に関しては多くは行われていません。そこで私は、伝統医学の概念(経験知)である未病を科学的に定義化し、さらには未病医療とも言うべき新たな医療を構築すべく、2014年に未病研究への初めの一步を踏み出しました。



図1. 和漢医薬学総合研究所の2つのミッション

本総説では、1. 未病研究の初めの一步に至る経緯、2. 未病研究の現状、および3. 今後の展望、未病研究から発信する DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学に関して概説します。

1. 未病研究の初めの一步に至る経緯

1 回目の挑戦、伝統医学の概念(経験知)である証を科学する

最初に、未病研究への初めの一步に至るまでの経緯を述べたいと思います。現富山大学の前身の富山医科薬科大学時代に、現和漢医薬学総合研究所の前身である和漢薬研究所や医学部の和漢診療学講座を中心として富山医科薬科大学の学部横断的に、国の大型プロジェクトである 21 世紀 COE プログラム(2003 年～2007 年)の支援を受けて、伝統医学の概念(経験知)を科学する 1 回目の挑戦が行われました。研究テーマは、患者血液のプロテオミクス解析による漢方医学診断基準(証)の解明です。その当時の最先端のテクノロジーであるプロテオミクス解析とデータサイエンスを導入することによって、漢方医学における概念(経験知)である「証」(症候と体質診断)の存在を科学的に証明すること、さらに漢方薬の投与前後の血液中タンパク質の解析により薬効の評価を進め、診断および治療マーカーを特定することを目的としました。

具体的には、関節リウマチ患者のうち瘀血(おけつ)の証を症例としました。瘀血は、生体の物質的側面を支える血(けつ)の流通に障害をきたした病態をいいます。(寺澤, 1990, Morita *et al.*, 2022)。

本臨床研究のデザインを示します。(1)関節リウマチ患者のうち瘀血と診断された 16 名の患者にエント

瘀血の診断基準 (瘀血スコア)					
	男	女		男	女
眼輪部の色素沈着	10	10	臍傍圧痛抵抗 左	5	5
顔面の色素沈着	2	2	臍傍圧痛抵抗 右	10	10
皮膚の甲錯(肌の荒れ)	2	5	臍傍圧痛抵抗 正中	5	5
口唇の暗赤化	2	2	回盲部圧痛・抵抗	5	2
歯肉の暗赤化	10	5	S状部圧痛・抵抗	5	5
舌の暗赤紫化	10	10	季肋部圧痛・抵抗	5	5
細絡(毛細血管の拡張)	5	5			
皮下溢血	2	10	痔疾	10	5
手掌紅斑	2	5	月経障害		10
				(科学技術庁・研究班)	
				20点以下：非瘀血病態	
				21点以上：瘀血病態	
				40点以上：重症の瘀血病態	

表 1. 科学技術庁研究班 寺澤らの瘀血スコア

りしていただき、(2)代表的な駆瘀血剤である桂枝茯苓丸を投与前、投与後4週目、および12週目に血漿を採取、(3)CIPHERGEN社のプロテインチップシステム(SELDI-TOFMS)を用いて、血漿中のタンパク質を網羅的に解析しました。重要なポイントは、(2)の血液採取前に、漢方医師が、各々の患者の瘀血スコアを判定する点です。瘀血スコアは、和漢診療学

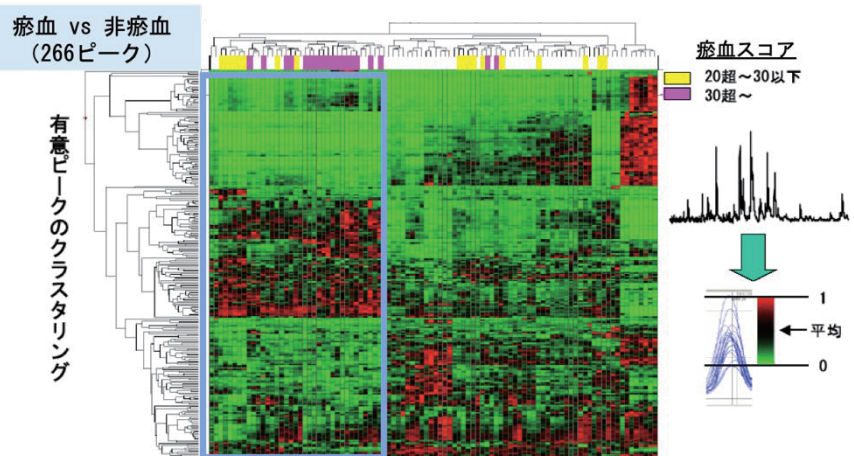


図2. 関節リウマチ患者の血漿プロテオーム解析による階層クラスタリング (Matsumoto et al., 2008の図を改変)

講座の初代教授である寺澤捷年先生らが開発したものです(表1)。瘀血スコアは、男女で点数が違います。男の場合は、眼輪部の色素沈着があれば10点、歯肉の暗赤化があれば2点というように項目ごとの点数の合計を計算します。このスコアが20点以下を非瘀血病態、21点以上を瘀血病態、および40点以上を重症の瘀血病態と分類するものです。まさに、この瘀血スコアに漢方医学の概念(経験知)が詰まっています。最終的に、我々はSELDI-TOFMSのピークを元に階層クラスタリングを行いました(図2)。青で囲んだ検体は、明らかにほかの検体とパターンが違うことがお分かりいただけると思います。図2上部に各患者の瘀血スコアを色で示しておりますが、興味深いことに、瘀血の診断基準であるスコア20以上(黄色)、特に30以上の人(ピンク)がこのクラスターに多く集まっていることがわかりました。これらの結果から、我々は漢方医学の概念(経験知)である瘀血の存在を科学的に証明することに成功しました(Matsumoto et al., 2008)。次に、先ほどの血漿中のタンパク質のピークを同定することで、桂枝茯苓丸が効果を示す人を判別するマーカーの探索いたしました。その結果、ハプトグロビンHp2-1型が漢方薬、桂枝茯苓丸のレスポンドマーカーであることも明らかになりました(Ogawa et al., 2007)。これらの研究体験から、私は、伝統医学の概念(経験知)は、網羅的な生体情報を収集し、(1)オミクス解析と(2)数理や情報解析を用いることで科学知に翻訳できることを学びました(Kiga et al., 2005)。また、学部の垣根を越えて大学全体で1つの研究テーマに挑戦する楽しさも知った体験でした。

2. 未病研究の現状

新たな挑戦、伝統医学の概念(経験知)である未病を科学する

この証の存在を明らかにしてから10年後の2014年、不思議なご縁で世界的に有名な数学者である合原一幸先生(現東京大学特別教授)にお会いしたことで、今度は、伝統医学の概念(経験知)である未病を科学する新たな挑戦の機会を得ました。その挑戦の基盤は、合原教授らが開発したDNB理論でした(Chen et al., 2012, Dahlem et al., 2014, Aihara et al., 2022)。2000年前にまとめられた中国最古の医学書である「黄帝内経」に、未病という言葉は遡ります。その中に「上医治未病」、未病の時期を捉えて治すことが最高の医療(以降、未病医療と記します。)と記載されています。この未病医療は決して2000年前の古めかしい医療戦略ではありません。この医療は本邦の目指す近未来医療の一つとして位置付けら

れており、未病医療の構築は国策となっています。実際に、平成26年に閣議決定された内閣府の健康・医療戦略推進本部の健康・医療戦略に、「健康と病気を連続的に捉える未病の考え方が重要になり、新たなヘルスケア産業が創出されるなどの動きも期待される。」と記載され、閣議決定が行われています。一方で現状では、未病は伝統医学の概念（経験知）であり、未病医療を確立す

るためには、(1)オミクス解析と数理解析に基づく未病の科学的な定義の確立、および(2)未病の検出機器の開発と臨床応用の2つを推進することが重要であると考えられます。

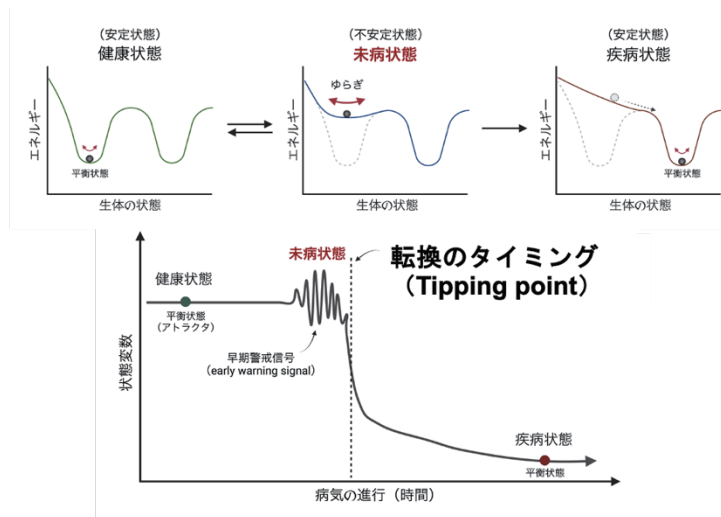


図3. DNB理論と未病状態の概念図（赤木ら、2023の図を改変）

オミクス解析と数理学に基づく未病の科学的な定義の確立

未病の科学的な定義の理論背景は、動的ネットワークバイオマーカー理論（DNB :Dynamical Network Biomarker）に基づきます。DNB理論を用いることで、ある状態Aが次の状態Bに大きく変化する転換のタイミング（Tipping point）を捉えることが可能です。すなわち、安定状態Aを健康、安定状態Bを疾病と想定すれば、エネルギー的に不安定で転換のタイミングが未病と定義することができます。具体的には、DNB理論上は、生体情報の“ゆらぎ”が最大化するポイントを未病と定義することが可能です（図3、赤木ら、2023, Akagi et al., 2023）。現在、我々が行っている未病研究の特徴は、理論科学と実験科学の緊密な連携研究体制にあります。理論科学であるDNB理論から導き出された、生体情報の“ゆらぎ”が最大化するポイントが果たして存在するのか？メタボリックシンドロームのモデルマウスを用いて実証実験を行いました。この研究はFIRST合原最先端数理モデルプロジェクト（2014年度、内閣府）の支援の基に行われました。TSODマウスは、ヒトのメタボリックシンドロームの病態進展によく似ており、3ヶ月齢から肥満を、4ヶ月齢で高脂血症や糖尿病を、6ヶ月齢で脂肪性肝炎を順次自然発症していきます。DNB理論の実証実験としては、3から7週齢ごとにTSODマウスの脂肪組織を摘出し、マイクロアレイ法により網羅的な遺伝子発現情報を取得しました。次に、DNB解析により、この遺伝子発現情報の“ゆらぎ”が最大化する週齢の検出を行いました。その結果、TSODマウスの5週齢目の時点がDNB理論で定義される未病のタイミングであることが明らかとなり、我々は合原教授らと共同で未病の科学的な定義化に成功しました（図4、Koizumi et al., 2019）。

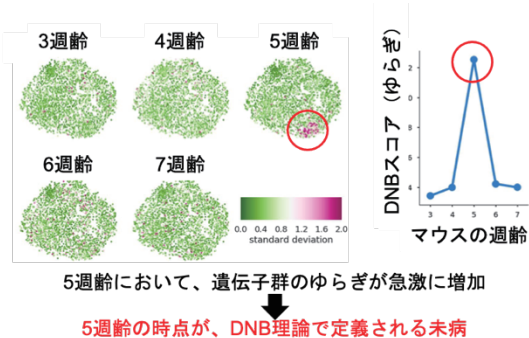


図4. 自然発症メタボリックシンドロームマウスの未病状態を検出（Koizumi et al., 2019の図を改変）

未病研究の加速、未病の検出器の開発と臨床応用（未病医療の構築）に向けて

この未病の定義化の成果を基に、現在、我々は未病の検出器の開発と臨床応用への歩みを進めています。この研究は、2021年度から、ムーンショット型研究開発事業目標2（JST、内閣府）の支援を受けて進められています。この目標は、2050年までに、臓器間の包括的ネットワークの統合的解析を通じて疾患予測・未病評価システムを確立し、疾患の発症自体の抑制および予防を目指すものです。一方で、これまでの我々の未病に関する実証実験は、TSODマウスの臓器を摘出する破壊的かつ侵襲的な方法であり、実際の臨床への応用は困難であるのが現状です。従って、DNB理論の臨床への適応には、非（低）侵襲下において大規模生体情報を入手可能な検査機器が必須です。そこで我々は、これらの条件を満たす計測機器としてラマン顕微鏡を使用することにしました。ラマン効果とは、散乱光の中に入射光と異なる波長の光が観測される現象であり、単色光を物質に照射した際に生じる散乱光の各波長の強度プロファイルは、ラマンスペクトルと呼ばれています。ラマンスペクトルは、分子構造特異的な振動エネルギーの遷移を反映していることから、物質固有なものとなります。具体的には、測定対象の試料にレーザーを照射しそこで発生する散乱光を分光計測することで取得できます。ラマン分光法最大の特徴は、気体、液体、固体を問わず、発生する散乱光を計測するだけで、試料中に含まれる分子の構造や組成を解析できる点です。多様な実験系でリアルタイム・非破壊計測が可能であること、具体的には、細胞や組織などを固定や染色などの処理を必要とせず、生きたままの状態でも継続的に解析できることから、生体試料の計測への応用研究が急激に加速しています（Ozaki *et al.*, 1987, Bot AC *et al.*, 1989, Clarke RH *et al.*, 1988）。

ラマン顕微鏡とDNB理論の融合による血液がんの未病状態の検出

生きたままの状態でも細胞の網羅的な生体情報を解析可能なラマン顕微鏡の特徴を、未病の検出機器開発に活用すべく、我々が最近試みた血液がんの未病状態の検出とその解析に関する知見を述べたいと思います（Oshima *et al.*, 2023）。正常状態においては、抗体産生細胞である形質細胞は骨髄中で休眠状態

です。疾病状態では、この形質細胞が悪性化して多発性骨髄腫（Multiple Myeloma: MM）になると骨髄中で増殖します。一方で、多発性骨髄腫には、前がん状態としてMGUS（Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance）と呼ばれる状態が存在します。MGUSは、日本語で意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症と訳されます（Rajkumar *et al.*, 2014）。正常形質細胞（NL）

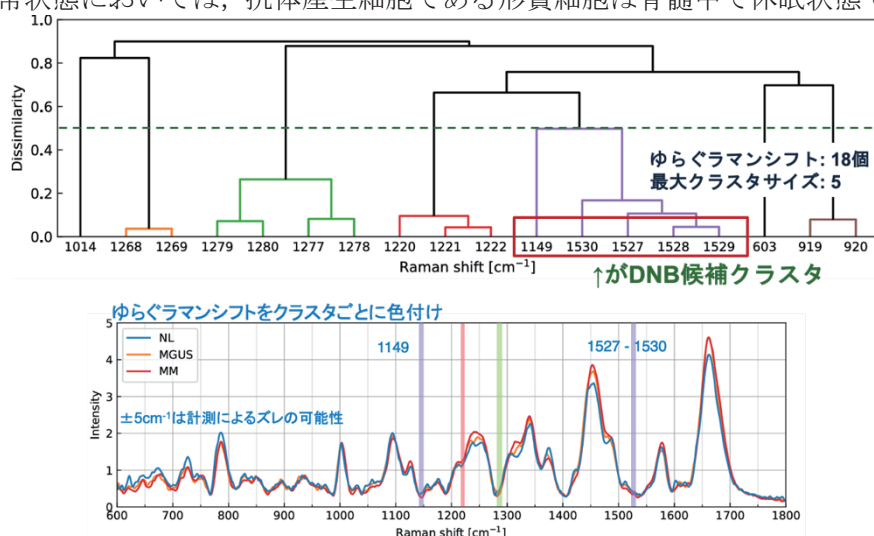


図5. 顕著にゆらぐラマンシフトの抽出とDNB候補 (Yonezawa *et al.*, 2024の図を改変)

MGUS, MM は、形態的に非常に似通っていることから、肉眼的に判断が困難なのが現状です。しかしながら現状では、主に骨髄中の染色像に基づき正常細胞比率が 10%を肉眼で判別し、その結果、抗がん剤治療の有無を判断しています。従って、新たな着想からの鑑別法の方法の開発が必要であり、我々は、DNB 理論とラマン顕微鏡を用いて新たな鑑別法の開発に挑戦しています。ラマンスペクトルのデータセットは NL, MGUS, および MM の 3 状態の患者様計 70 人、各ステージのスペクトル数は 700 以上、トータル 2500 を超える大規模な臨床検体データです。DNB 解析では MGUS を未病状態と仮定し、正常状態のデータと比較します (図 5, Yonezawa *et al.*, 2024)。ゆらぐラマンシフトは 18 個であり、それらの変数間の非類似度をもとに階層型クラスタリングしました。上段の図は 18 個のラマンシフトのデンドログラムです。一番大きなクラスタはサイズ 5 の紫で、そのピーク位置は 1149, 1527, 1528, 1529, および 1530 cm^{-1} です。紫の DNB 候補クラスタが転換のタイミング (Tipping point) を示すかどうかを確認するために DNB 解析を行いました (図 5)。図は左から DNB 候補の DNB スコア, 平均標準偏差, および平均相関強度です。DNB スコアは DNB 候補内の平均標準偏差と平均相関強度の積で、遷移状態の直前で急激に値が上昇しピークを示します。臨床的な時系列が NL, MGUS, および MM の順です。DNB スコアは MGUS で急激なピークを示した結果から、MGUS が DNB 理論で定義可能な未病状態であることが明らかとなりました。DNB ラマンシフトが明らかになったので、次に、各患者の DNB スコアを確認しました (図 6)。図は左から各患者の DNB スコア, 平均標準偏差, および平均相関強度を示し、一番右は各ステージに対応するポテンシャルです。標準偏差の分布において、NL と MM のやや密になっているグループは下の方にあり、MGUS は上の方に広がって分布しています。相関強度においても MGUS のやや密なグループが上に分布しています。各ステージをポテンシャルに対応させると図 6 右のようになります。MGUS の DNB スコアの高い患者は赤色破線のように MM 寄りで、低い患者は青色破線のように NL 寄りではないかと考えています。DNB 理論から考えると、DNB スコアの高い MGUS 患者は MM へ移行しやすいと考えられることから、今後は、DNB スコアと MM の移行の相関性を調査する予定です。なお、現在、他の血液がんの前がん状態も DNB スコアが高いことを確認しており、血液がん全般にラマンスペクトルを DNB 解析することで、未病状態を検出できると考えています。以上をまとめますと、我々は、臨床検体を計測したラマンスペクトルに DNB 理論を適用した結果、多発性骨髄腫の前がん状態である MGUS が DNB 理論で定義できる未病状態であることを同定しました。この

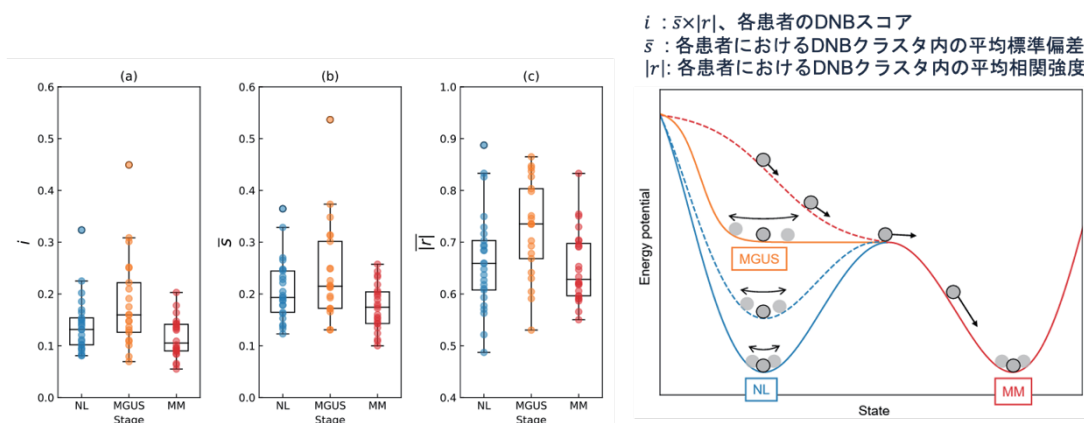


図6. 各患者の DNB スコア (Yonezawa *et al.*, 2024 の図を改変)

ことは、従来の MGUS の病理診断結果と DNB 理論の結果が合致した結果であり、DNB 理論が臨床診断のツールになり得る可能性が示唆される重要な知見であると考えられます。さらに、患者ごとの DNB スコアを求めることで、個々の Tipping point を示すことができる可能性が示唆されました。

3. 今後の展望、未病研究から発信する DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学

DNB 理論の適応は臨床研究のみならず、基礎研究にも適応可能です。最後に、10 年間の未病研究の歩みで見えてきた、DNB 理論の基礎研究への適応の可能性に関して述べたいと思います。具体的には、現在、我々が行っている DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学の研究についての知見を紹介いたします。先にも述べましたが、DNB 理論に基づく未病研究の最終目標は臨床応用です。そのために、DNB 理論による解析対象の時間軸を、健康状態、転換のタイミング (Tipping point) である未病状態、および疾病状態と仮定して、それぞれの臨床検体を用いました。しかしながら、この時間軸の仮定を免疫細胞やがん細胞の基礎的な研究に適応したらどうなるのでしょうか？一例として免疫細胞研究への DNB 理論の適応を考えてみましょう。時間軸の始まりは T 細胞の活性化前の状態、その後の活性化に向かう転換のタイミング (Tipping point)、そして終わりは活性化が終了した状態です。我々は、マウスの脾臓からナイーブ CD4+T 細胞を単離し、CD3 および CD28 に対する抗体により活性化後、ラマン顕微鏡により初期 (0 時間)、活性化開始後 2, 6, 12, 24, および 48 時間に細胞のラマンスペクトルを取得し、DNB 解析を行いました。これまでの研究から、T 細胞の活性化は 48 時間で完了することが明らかとなっています (Ichimura *et al.*, 2014)。一方で、DNB スコアは 6 時間でピークとなり、その後減少し、48 時間では最小値を示すことが確認できました (Haruki *et al.*, 2022, 図 7)。これまでに、活性化前の状態と活性化終了の状態を比較解析する研究は数多く存在します。一方で、我々は DNB 理論を用いることで、活性化の Tipping point を知ることができるようになりました。現在、がん研究においては、がん細胞の上皮間葉転換 (EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition) の Tipping point を検出し、そのタイミングにおける生物学的な応答の解明を行っています。また、理化学研究所と共同で iPS 細胞の分化の Tipping point の検出も行っています (Fujita *et al.*, 2024, Yonezawa *et al.*, 2024)。このように、この転換のタイミング (Tipping point) でどのような生物学的な応答が起きているのか？未病研究から端を発しましたが、これを知ることが、DNB 理論を基盤としたゆらぎの生物学であり、新たな研究領域の開拓につながって行くと考えています。

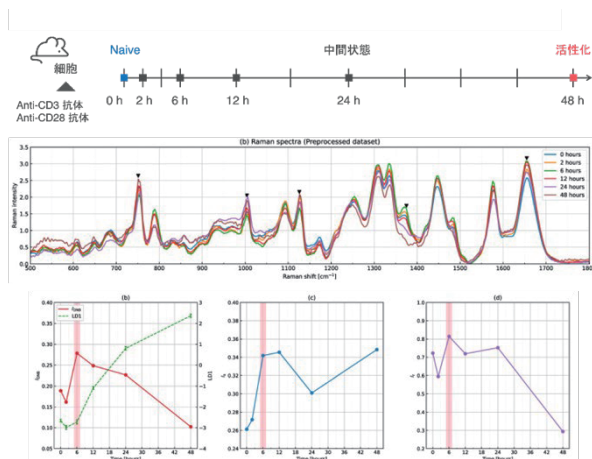


図7. T細胞の活性化の転換のタイミング (Tipping point) を検出 (Haruki *et al.*, 2022の図を改変)

おわりに

これまで述べたように、未病研究は、(1)オミクス解析と DNB 理論に基づく未病の科学的な定義の確

立を行い、次に、(2)未病の検出機器の開発と臨床応用へと少しずつですが歩を進めています。さらに、(3)未病研究から端を発して、DNB理論を基盤としたゆらぎの生物学の開拓の展望が待っていると考えます。一方で、我々は生物学的な応答のゆらぎの解釈に難渋しているのも現状です。また、そのゆらぎを精度良く捉える機器の開発、改良も必須です。これは、医薬学の一分野では手に負えるものではなく、学際的に多くの研究領域の融合が求められます。冒頭でも述べましたが、21世紀COEプログラムと同様な学部横断的な融合研究体制が未病研究でも整い、ムーンショット型研究開発事業目標2(JST, 内閣府)は、新たな学問領域を創る楽しさと厳しさを享受しつつ進行しています。我々の行っている未病研究は、ゼロから道を創る作業だと思っています。その先に、未病学という学問体系の構築があると信じています。

文献

寺澤 捷年 (1990) 症例から学ぶ和漢診療学 医学書院

Morita A, Murakami A, Noguchi K, Watanabe Y, Nakaguchi T, Ochi S, Okudaira K, Hirasaki Y, Namiki T (2022) Combination Image Analysis of Tongue Color and Sublingual Vein Improves the Diagnostic Accuracy of Oketsu (Blood Stasis) in Kampo Medicine. *Front Med (Lausanne)*. 8:790542-790548

Matsumoto C, Kojima T, Ogawa K, Kamegai S, Oyama T, Shibagaki Y, Kawasaki T, Fujinaga H, Takahashi K, Hikiami H, Goto H, Kiga C, Koizumi K, Sakurai H, Muramoto H, Shimada Y, Yamamoto M, Terasawa K, Takeda S, Saiki I (2008) Expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats after oral administration of a Kampo medicine, Hachimi-jio-gan, using SELDI ProteinChip platform. *Evid Based Complement Alternat Med*.5:463-474

Ogawa K, Kojima T, Matsumoto C, Kamegai S, Oyama T, Shibagaki Y, Muramoto H, Kawasaki T, Fujinaga H, Takahashi K, Hikiami H, Goto H, Kiga C, Koizumi K, Sakurai H, Shimada Y, Yamamoto M, Terasawa K, Takeda S, Saiki I (2007) Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of a Kampo (Japanese traditional) medicine keishibukuryogan in rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 40:1113-1121

Kiga C, Nakagawa T, Koizumi K, Sakurai H, Shibagaki Y, Ogawa K, Goto H, Saiki I (2005) Expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats after oral administration of a Kampo medicine, Hachimi-jio-gan, using SELDI ProteinChip platform. *Biol Pharm Bull*. 28:1031-1037

Chen L, Liu R, Liu ZP, Li M, Aihara K (2012) Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers. *Sci Rep*. 2:342-349

Dahlem MA, Rode S, May A, Fujiwara N, Hirata Y, Aihara K, Kurths J (2014) Early diagnosis of complex diseases by molecular biomarkers, network biomarkers, and dynamical network biomarkers. *Med Res Rev*. 34:455-478

Aihara K, Liu R, Koizumi K, Liu X, Chen L (2022) Dynamical network biomarkers: Theory and applications. *Gene*. 15:145997-146007

赤木一考, 小泉桂一, 森下正英, 沈迅, 井村順一, 奥牧人, 笹岡利安, 戸邊一之, 門脇真, 齋藤滋 (2023) 数理学と生物実験の連携によるメタボリックシンドロームの未病遺伝子の同定. 糖尿病・内分泌

代謝科. 57:1-3

- Akagi K, Koizumi K, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S (2023) New Possibilities for Evaluating the Development of Age-Related Pathologies Using the Dynamical Network Biomarkers Theory. *Cells*. 12:2297-2315
- Koizumi K, Oku M, Hayashi S, Inujima A, Shibahara N, Chen L, Igarashi Y, Tobe K, Saito S, Kadowaki M, Aihara K (2019) Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers. *Sci Rep*. 9:8767-8778
- Ozaki Y, Mizuno A, Itoh K, Iriyama K. Inter- and intramolecular disulfide bond formation and related structural changes in the lens proteins (1987) A Raman spectroscopic study in vivo of lens aging. *J Biol Chem*. 262:15545-15551
- Bot AC, Huizinga A, de Mul FF, Vrensen GF, Greve J (1989) Raman microspectroscopy of fixed rabbit and human lenses and lens slices: new potentialities. *Exp Eye Res*. 49:161-169
- Clarke RH, Isner JM, Gauthier T, Nakagawa K, Cerio F, Hanlon E, Gaffney E, Rouse E, DeJesus S (1988) Spectroscopic characterization of cardiovascular tissue. *Lasers Surg Med*. 8:45-59
- Oshima Y, Haruki T, Koizumi K, Yonezawa S, Taketani A, Kadowaki M, Saito S (2023) Practices, Potential, and Perspectives for Detecting Predisease Using Raman Spectroscopy. *Int J Mol Sci*. 24:12170-12185
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 12: e538-e548
- Yonezawa S, Haruki T, Koizumi K, Taketani A, Oshima Y, Oku M, Wada A, Sato T, Masuda N, Tahara J, Fujisawa N, Koshiyama S, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S (2024) Establishing Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance as an Independent Pre-Disease State of Multiple Myeloma Using Raman Spectroscopy, Dynamical Network Biomarker Theory, and Energy Landscape Analysis. *Int J Mol Sci*. 25:1570-1584
- Ichimura T, Chiu LD, Fujita K, Machiyama H, Yamaguchi T, Watanabe TM, Fujita H (2016) Non-label immune cell state prediction using Raman spectroscopy. *Sci Rep*. 6:37562-37569
- Haruki T, Yonezawa S, Koizumi K, Yoshida Y, Watanabe TM, Fujita H, Oshima Y, Oku M, Taketani A, Yamazaki M, Ichimura T, Kadowaki M, Kitajima I, Saito S (2022) Application of the Dynamical Network Biomarker Theory to Raman Spectra. *Biomolecules*. 12:1730-1743
- Fujita H, Haruki T, Sudo K, Koga Y, Nakamura Y, Abe K, Yoshida Y, Koizumi K, Watanabe T (2024) Yuragi biomarker concept for evaluating human induced pluripotent stem cells using heterogeneity-based Raman finger-printing. *Biophysics and Physicobiology*. e211016_1-12
- Yonezawa S, Haruki T, Koizumi K, Watanabe TM, Abe K, Tada Y, Horita Y (2024) Effects of pseudobulk and Gaussian noise on the application of the dynamical network biomarker theory to single-cell RNA-seq data. *Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering*. 11:147-157