



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

タンパク質間相互作用ネットワーク解析によるせん  
妄関連遺伝子についての研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-11-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高橋, 由起子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/81596">http://hdl.handle.net/20.500.12099/81596</a>

タンパク質間相互作用ネットワーク解析による  
せん妄関連遺伝子についての研究

Studies on delirium-related genes  
using protein-protein interaction network analysis

2021 年

高橋 由起子



## 目次

1.	序論	1
2.	材料と方法	2
2.1	せん妄に関連する遺伝子	2
2.2	ヒトタンパク質間相互作用 (PPI) ネットワークの構築	2
2.3	せん妄関連遺伝子によってコードされるタンパク質間の PPI サブネットワーク	2
2.4	PPI サブネットワークシミュレーション	3
2.5	パスウェイと GO 解析	3
2.6	精神障害関連解析	4
2.7	HAR に位置する遺伝子とのオーバーラップ	4
3.	結果	4
3.1	CTD データベースの化学物質-遺伝子相互作用に由来するせん妄関連遺伝子の PPI ネットワーク解析	4
3.2	せん妄 PPI ネットワーク内の密に接続されたモジュールの同定と解析	7
3.3	せん妄関連モジュールの精神疾患との関連	12
3.4	せん妄関連モジュールに含まれる HAR-Brain 遺伝子	14
4.	考察	16
5.	文献	18
	謝辞	24
	Appendix	25



## 1. 序論

せん妄は、身体的異常や薬物の使用を原因として急激に発症する意識障害や意識の変容を本態としており、認知機能障害、幻覚幻想、気分変動など様々な精神状態を呈する疾患である[1-3]。高齢者になるほどせん妄の発症リスクは上昇し、特に入院中にせん妄を発症するリスクが高い。入院中の合併症としてせん妄を発症すると、在院日数の延長や死亡率を増加させることが報告されている[4]。せん妄の病態生理学的な発症機構は複雑であり、複数のメカニズムが発症に関与していることが知られている[5,6]。これらの中でも、特に炎症、神経内分泌、および神経変性のメカニズムは、直接および間接的にせん妄の発症に関与することが示唆されている[7]。さらに、せん妄に関する候補遺伝子についての研究は、アポリポタンパク質 E (apolipoprotein E) [8]、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyltransferase) (COMT) [9]、およびドーパミン受容体 2 (dopamine receptor 2) [10]などのドーパミンシグナル伝達遺伝子がせん妄のリスクに関連していることを明らかにしている。インターロイキン関連遺伝子と Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換輸送体 (sodium/hydrogen exchanger) 遺伝子も、せん妄に焦点を当てたゲノムワイド関連研究 (GWAS) によってせん妄の危険因子として特定されている[6]。こうした多くの因子は、せん妄の発症メカニズムにとって重要であると考えられるが、せん妄に関連する遺伝子がどのように発症に寄与し、それらのいずれが重要な役割を果たすかについてはほとんど明らかにされていない。また、その他の発症要因も考慮する必要があるかもしれない。

多くの化学薬品がせん妄を引き起こし、最も単純な誘発因子と考えられている[11]。とりわけ、麻薬や抗コリン薬などのある特定の向精神薬は、より一般的なせん妄の誘発因子であることが報告されている[12]。過去 10 年間で、化学物質と遺伝子および疾病の関連についての多くのデータが、様々なトキシコゲノミクス研究 (Toxicogenomic Studies) から入手できるようになった。Comparative Toxicogenomics Database (CTD) は、化学物質が人の健康に与える影響を分析することを目的とした公開リポジトリである[13]。CTD では、化学物質を原因とする各疾病メカニズムの研究を支援するために、化学物質と遺伝子 (chemical-gene) 相互作用および化学物質と疾病 (chemical-disease) 関連性についてのデータが蓄えられ、公開されている。これらのデータを互いに関連づけることにより、最終的には遺伝子と疾病 (gene-disease) 関連性についてのデータも大量に保存されている。CTD データベースを検索することにより、せん妄に関連する何千もの遺伝子リストを得ることができる。一方、近年のオミクス情報と計算技術の急速な発展は、システム生物学とネットワーク科学の手法を組み合わせたネットワーク医学のフレームワークを提供している[14]。これらの中でも、ネットワーク解析は、疾病の分子メカニズムの解明やその診断と予防法を改善するために使用できる候補遺伝子の同定などに頻繁に使用されている[15,16]。したがって、CTD から全てのせん妄関連遺伝子についてのデータを収集し、それらをネットワークベースの解析に適用することにより、せん妄の発症に関わる新たな重要遺伝子を

特定することが可能であると考えられる。

本研究では、せん妄に関連する遺伝子を CTD から取得し、これらに対してタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction; PPI) ネットワーク解析、サブネットワークモジュール解析、GO および KEGG パスウェイ解析を統合したシステムレベルの研究を遂行した。CTD から得られたせん妄関連遺伝子は、高度に接続された分子ネットワークを構成しており、神経機能とせん妄リスクに関連する遺伝子が豊富な 2 つのネットワークモジュールが特定された。また、ヒトゲノムの加速領域 (human accelerated regions; HARs) に関する進化データを参照することにより、せん妄の病因に関与する分子パスウェイ (Molecular pathways) と主要なハブ遺伝子を見出した。

## 2. 材料と方法

### 2.1 せん妄に関連する遺伝子

Comparative Toxicogenomics Database (CTD, <http://ctdbase.org/>) は、化学物質と遺伝子/タンパク質の相互作用、化学物質と疾病、および遺伝子と疾病の関係に関する情報を提供している[13]。この CTD データベースに対して、2020 年 2 月 8 日にキーワードを「delirium」として検索を実行し、せん妄関連遺伝子のリストを得た。せん妄関連遺伝子をランク付けするために、CTD inference score でリストをソートし、スコアが 40 を超える上位の遺伝子をシード遺伝子 (Seed gene) として解析に用いた。

### 2.2 ヒトタンパク質間相互作用 (PPI) ネットワークの構築

タンパク質相互作用データは、初期データセットとして iRefIndex データベース (<http://irefindex.org>) からダウンロードした。iRefIndex は、BIND、BioGRID、CORUM、DIP、HPRD、InnateDB、IntAct、MatrixDB、MINT、MPact、MPIDB、MPPI などの多くの個別的な PPI データベースが集められたものである[17]。これに加え、PPI ネットワークの信頼性と完全性を高めるために、ハイスループットアフィニティー精製質量分析によって得られた大規模な BioPlex2.0 相互作用データセットを統合した[18]。さらに、過去に公開された論文[15]から、タンパク質リン酸化などの直接的な物理的結合以外の相互作用データを PPI データセットに組み込みこんだ。また、ヒト以外のソースからの相互作用と自己相互作用するペアは除外した。最終的に、ヒトの全タンパク質遺伝子にほぼ対応する合計で 22,616 のノードと、515,015 のエッジ (相互作用) を含むヒト全 PPI ネットワークが構築された。

### 2.3 せん妄関連遺伝子によってコードされるタンパク質間の PPI サブネットワーク

CTD inference scores で 40 以上の上位遺伝子をシード遺伝子として、ヒト全 PPI ネットワークにマッピングし、Cytoscape プログラム (バージョン 3.7.1) を用いて PPI サブネットワークとして最大連結成分を抽出した[19]。密に接続された PPI クラスタ (モジュール) を同定するために、Cytoscape に実装されたプラグインである Molecular Complex Detection (MCODE) クラスタリングツール[20]を使用した。実行条件は、fluff density cutoff = 0.5、K-core = 2、node score cutoff = 0.2 とし、max depth = 100 とした。得られたモジュールとせん妄との関連をさらに評価するために、フィッシャーの正確確率検定を用いて、マウスのせん妄モデルの差次的発現遺伝子 (DEG) や GWAS に由来するせん妄関連遺伝子を有意に多く含むモジュールを確定した。マウスせん妄モデルの DEG は、マウスの周術期神経認知障害時の脳遺伝子発現を研究した Xiang et al.による報告から取得した[21]。GWAS によるせん妄関連遺伝子は、ゲノムワイド関連研究カタログ (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) [22]および DisGeNET データベース[23]から取得した。脳発現遺伝子については、Enrichr Web サーバーを使用して決定した[24]。PPI ネットワークのハブ遺伝子は、Cytoscape プラグインの CytoHubba を使用して評価した[25]。ノードの次数 (degree) に加えて、最も広く使用されている 3 つのパラメーターである、betweenness centrality、maximal clique centrality (MCC)、および maximum neighborhood component (MNC) を計算し、ハブ遺伝子を特定した[25,26]。

## 2.4 PPI サブネットワークシミュレーション

せん妄 PPI ネットワークの接続性は、largest connected component (LCC) と shortest distance (SHD) によって定量化した[15]。LCC と SHD の計算は、既に Python スクリプトプログラムが公開されているので、これを一部修正して用いた[15]。また、LCC と SHD の平均分布からの偏りを評価するために、せん妄 PPI ネットワークと等しい数の遺伝子セットをランダムに合計 1000 セット生成し、予想される null distribution を得た。せん妄 PPI ネットワークの 2 つのネットワークパラメーターである LCC と SHD が 1000 のシミュレートされたネットワークと大幅に異なるかどうかを推定するために Z-score を計算した。これらの計算も全て上述の Python スクリプトで行った。

## 2.5 パスウェイと GO 解析

遺伝子クラスターを構成する遺伝子の特徴を機能レベルで調べるために、clusterProfiler (<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/clusterProfiler.html>) を使用して、Reactome pathway、KEGG pathway、および GO (All) term についての解析を実行した。多重検定補正後の有意水準は、FDR < 0.05 とした [27]。各遺伝子クラスターの機能カテゴリの比較には、ClusterProfiler パッケージの compareCluster 関数を使用した。結果の表示には、遺伝子比率と調整された p 値を用いてドットプロットを作成した。



## 2.6 精神障害関連解析

遺伝子-精神障害関連データは、Psychiatric Disorders Gene Association NETWORK (PsyGeNET) データベース[28]から取得した。このデータベースは8つのカテゴリの精神障害への遺伝的関連を明らかにするように設計されており、それぞれの精神障害とそれに関連する遺伝子に関する情報が含まれている。これらの精神障害関連分析には、Rのpsygenet2rパッケージを使用した[29]。精神障害関連遺伝子の含有比率については、超幾何分布を使用したRパッケージのphyper関数によりp値を計算し、p値が0.05未満は有意に大きい含有比率であると見なした。

## 2.7 HARに位置する遺伝子とのオーバーラップ

HARは、生物間で比較的保存されているゲノム領域の中で、ヒトで特異的に進化速度が上昇している部分をいう。Doanらによる比較ゲノム解析によって[30]、HARに位置している2163個の遺伝子が見出されており、本研究ではこれらをHAR遺伝子として使用した。また、HAR遺伝子の中で脳組織で有意に多く発現している415個の遺伝子がWei et al.によって同定されており[31]、これらもHAR-Brain遺伝子として研究に用いた。HAR遺伝子とHAR-Brain遺伝子がせん妄PPIネットワークに含まれる比率の検定は、Rのfisher.test関数を用いて、フィッシャーの正確確率検定（片側）により実施した。

# 3. 結果

## 3.1 CTDデータベースの化学物質-遺伝子相互作用に由来するせん妄関連遺伝子のPPIネットワーク解析

CTDでは、さまざまなソースからの化学物質-遺伝子、化学物質-疾病、および遺伝子-疾病の関係を専門家が解析・解釈することにより、遺伝子と化学物質との関連性を統合している[13]。今回の研究では、最初にCTDのせん妄に関連する化学物質-遺伝子相互作用データを使用して、CTD inference scoreが20以上のせん妄関連遺伝子として合計3573個を特定した。この遺伝子リストをさらにCTD inference scoreでソートした後、inference scoreが40を超える上位297の遺伝子を、PPIネットワーク解析のシード遺伝子として採用した（Appendix 表S1）。次に、このシード遺伝子をもとにして、ヒト全PPIネットワークからせん妄関連遺伝子によってコードされるタンパク質間のPPIサブネットワークを抽出した。PPIネットワーク解析の元になるヒト全PPIネットワークは、タンパク質間の物理的な結合に加え、リン酸化などの相互作用を含むいくつかのデータセットから構築している（材料と方法を参照）。297個のシード遺伝子をこのヒト全PPIネットワークにマッピングすると、266のノードと1709のエッジで構成されるせん妄PPIネットワークが得られた（図1）。

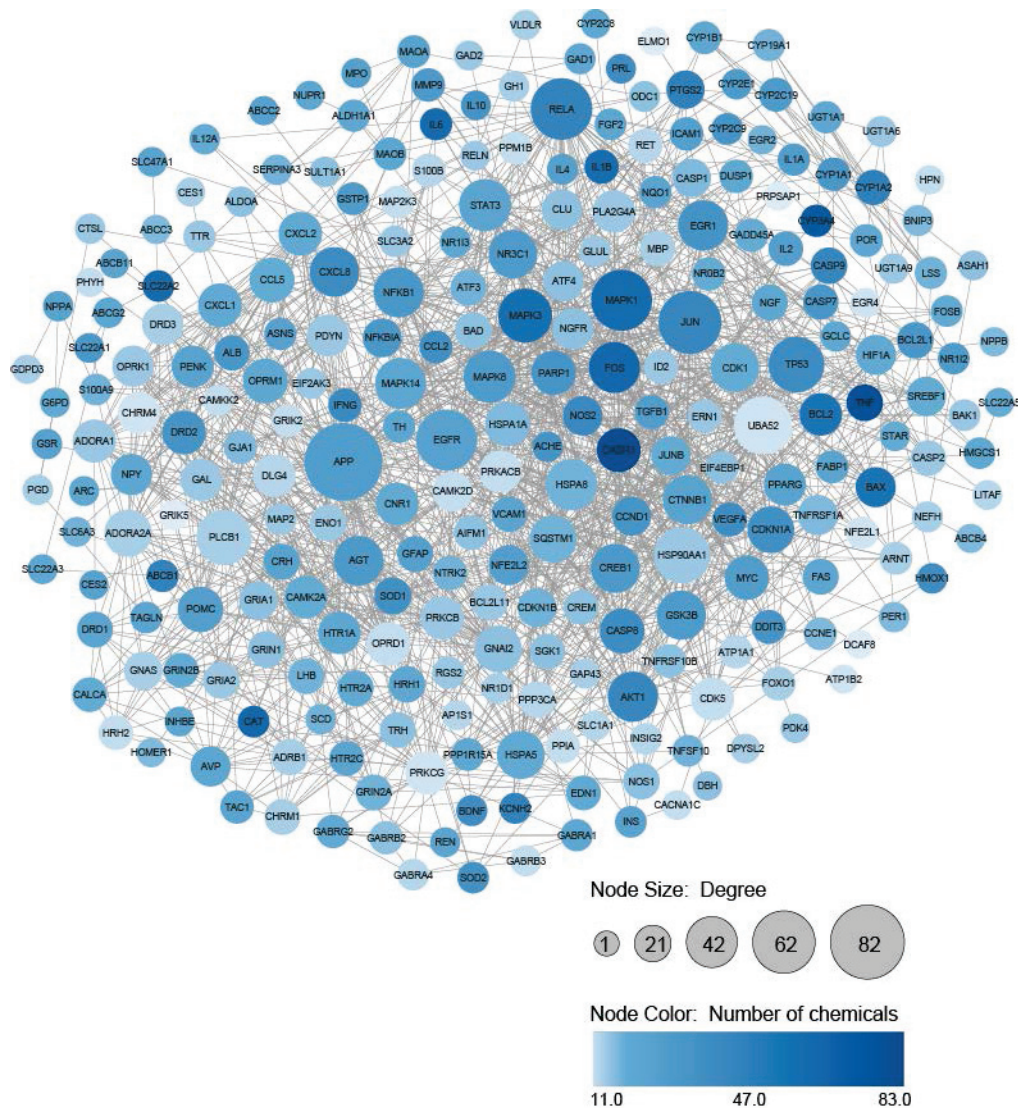


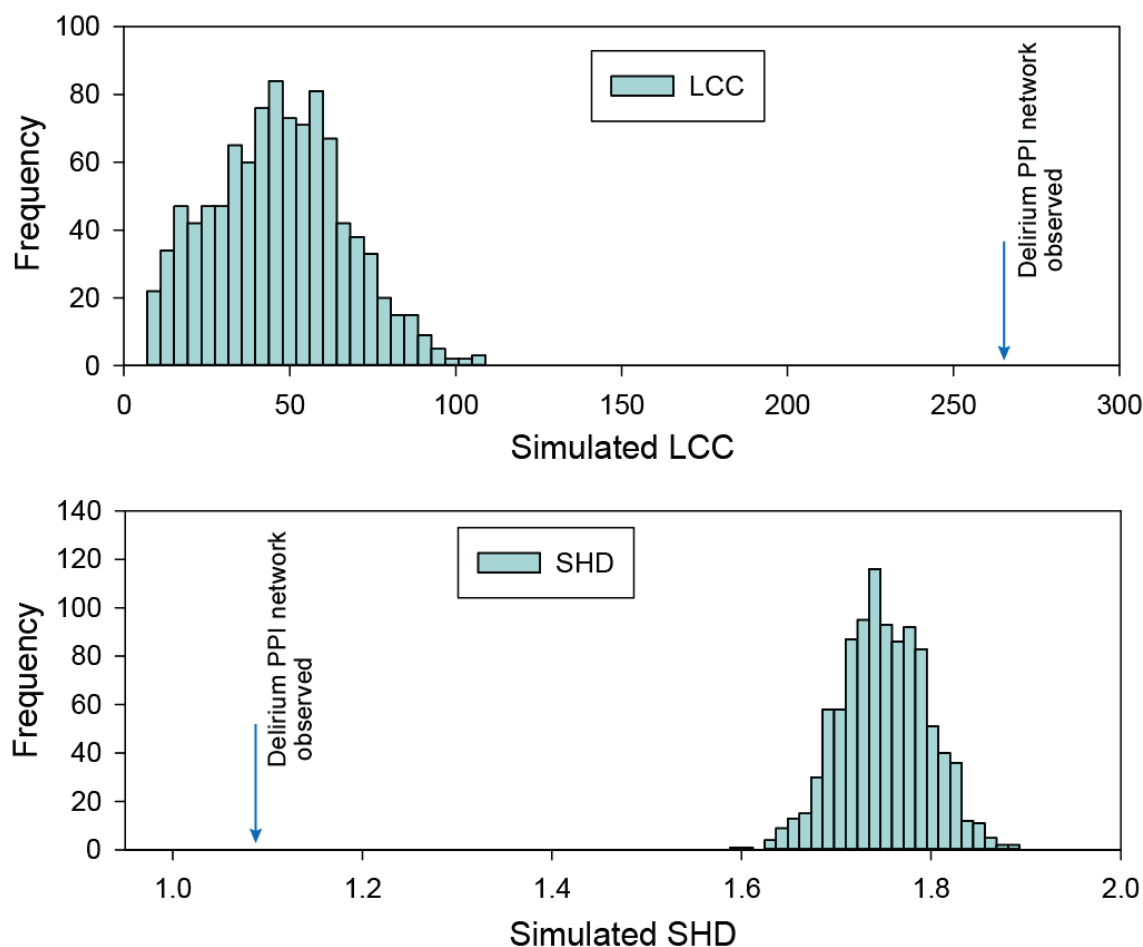
図 1. せん妄 PPI ネットワーク

CTD データベースから抽出したせん妄関連遺伝子で構築されたせん妄 PPI ネットワーク。ノードはせん妄関連遺伝子を表し、ノードの大きさ（直径）はその次数に比例する。ノードの色（明るい色から暗い色）は、せん妄に関連する化学物質-遺伝子相互作用をサポートする化学物質の数に比例する。

このサブネットワークは、Cytoscape プラグイン NetworkAnalyzer によって計算された各ノードの次数から解るように、高度に相互接続されたノードで構成されていた。また、図 1 のノードの色からわかるように、より高い次数を持つ多くのノードは、せん妄に関連する化学物質-遺伝子相互作用をサポートする化学物質の数も多く存在していた。

せん妄 PPI ネットワークのタンパク質間相互作用の接続性の大きさを評価するために、1000 個のランダム PPI ネットワークを生成し、LCC のサイズを観察されたせん妄 PPI ネットワークと比較した[15]。図 2 に示すように、せん妄 PPI ネットワークの LCC は、ラン

ダムな偶然によって予想されるよりも大幅に大きかった (LCC = 266、Z-score = 10.9)。LCC のサイズに加えて、せん妄関連遺伝子とランダム遺伝子によってコードされた PPI ネットワークの SHD も比較した。せん妄 PPI ネットワークの SHD 値は 1.0 に著しく近く、ランダム遺伝子の値と比較して大幅に小さいことが解った (SHD = 1.08、Z-score = -14.5) (図2)。これらの結果は、CTD の化学物質-遺伝子情報に由来するせん妄関連遺伝子のタンパク質産物が高度に相互作用しており、その接続性が著しく大きいことを示している。



**図2. せん妄 PPI ネットワークとランダムネットワークの LCC と SHD**

せん妄 PPI ネットワークの LCC と SHD は、青い矢印の位置であり、1000 個のランダムネットワークのシミュレーション結果はヒストグラムで表示されている。

次に、せん妄 PPI ネットワークの機能的特徴を調べるために、clusterProfiler を使用して Reactome pathway についての解析を実行した。せん妄 PPI ネットワーク構成遺伝子が高い比率で含まれる Reactome pathway を図3に示す。これらのパスウェイには、インターロイキンによるシグナル伝達、化学シナプスを介した伝達、アポトーシスの経路、およ

び生体異物などが含まれる。さらに、ここに示したパスウェイ以外に、合計 189 の統計的に有意な Reactome pathway が見いだされた。それらは、主に神経プロセス、薬物反応、および炎症に関連するパスウェイであった (Appendix 表 S2)。ここで同定された多くのパスウェイは、せん妄に関する従来の研究で神経内分泌および炎症メカニズムの重要性を示唆した報告と一致している[7]。

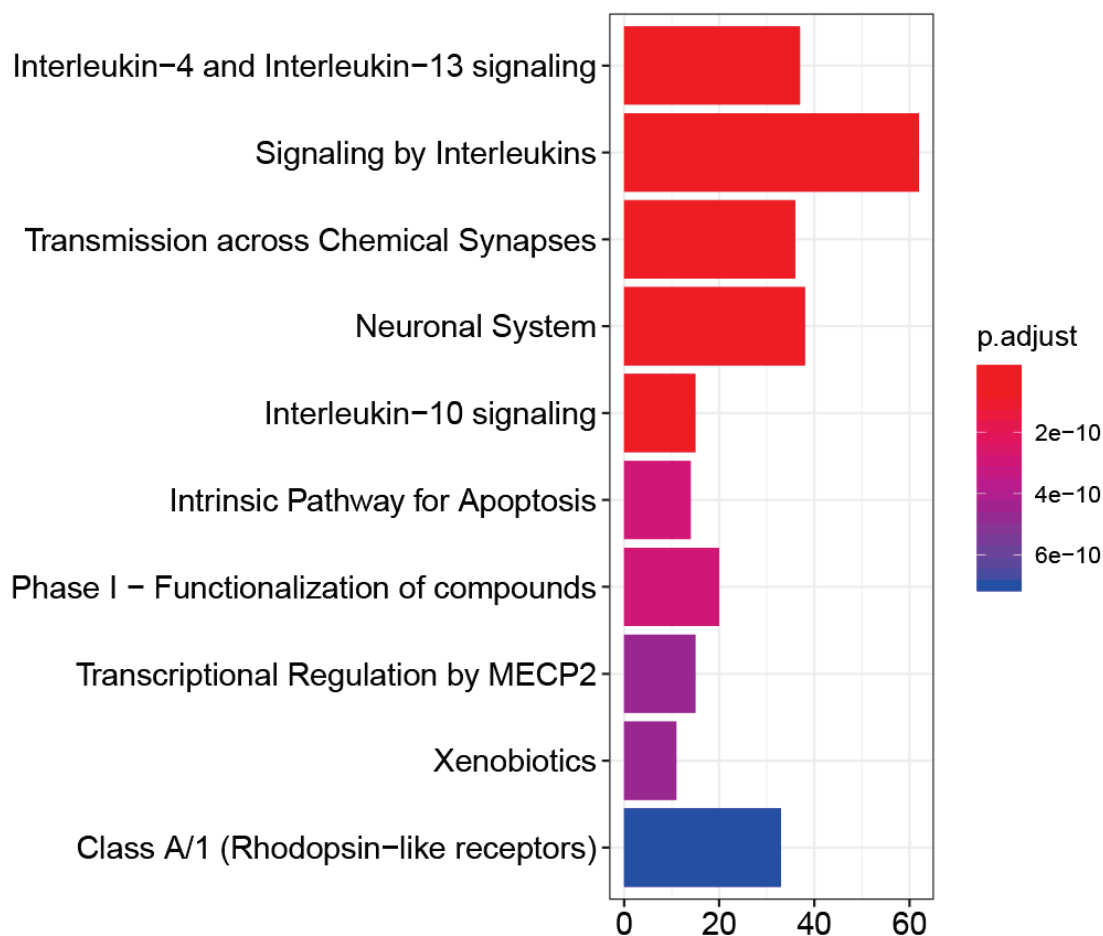


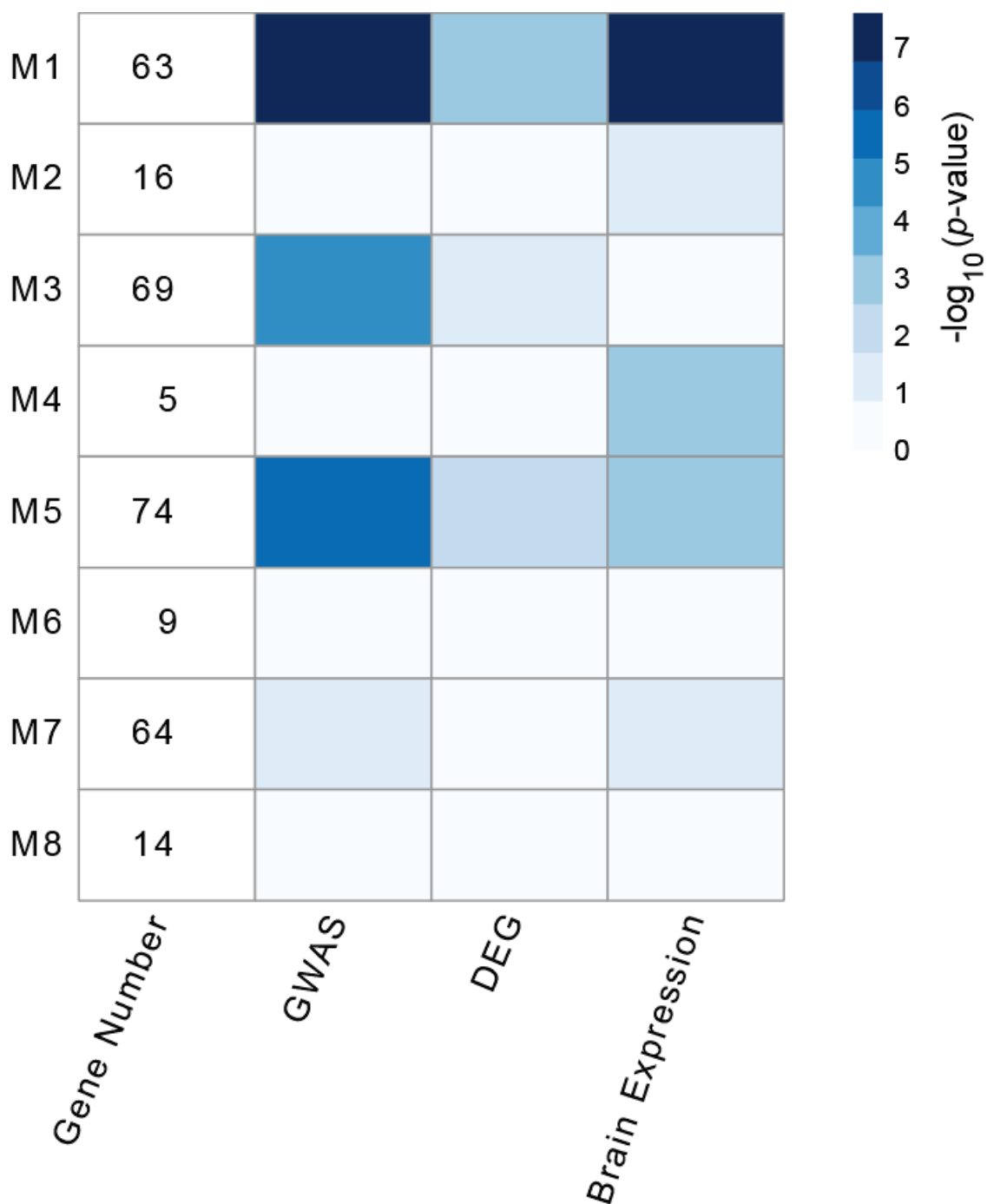
図 3. せん妄 PPI ネットワーク構成遺伝子の Reactome pathway 解析

パスウェイの検出は、R パッケージ clusterProfiler を使用して行った。上位 10 のパスウェイを棒グラフとして示し、含まれる遺伝子数は棒の長さで、統計的有意性は p 値の小さい程度を濃い赤色で表示した。p 値は Benjamini-Hochberg 法によって多重検定補正した。

### 3.2 せん妄 PPI ネットワーク内の密に接続されたモジュールの同定と解析

疾病関連遺伝子は、互いに相互作用し、分子間相互作用ネットワーク上で集合体として一緒に働く傾向がある[32]。こうした密に集合・連結した部分ネットワークをモジュールと

いう。このような相互作用モジュールの検出は、疾病に関わるパスウェイと重要遺伝子を特定するのに有効であり、病因の根底にある分子メカニズムを明らかにすることに役立つ。せん妄関連遺伝子が高度に接続されたモジュールを形成するかどうかを明らかにするために、Cytoscape の MCODE プラグイン[20]を使用して、せん妄 PPI ネットワーク内のモジュール構造を解析した。図 4 に示すように、MCODE 解析により、密に接続された 8 つのモジュールが同定され、その構成メンバーは 5~74 個の遺伝子数の範囲であった。次に、せん妄の病因と強く関わるモジュールを特定するために、マウスのせん妄モデルの DEG および GWAS から得られたせん妄関連遺伝子を多く含むモジュールを調べた。8 つの PPI モジュールのうち、4 つのモジュール (M1、M3、M5、M7) では GWAS のせん妄関連遺伝子の比率が大きく、3 つのモジュール (M1、M3、M5) では DEG が多く含まれていた (図 4)。脳で発現する遺伝子セットを多く含むモジュールも考慮して、せん妄と最も強く関わるネットワークモジュールとして M1 と M5 を特定した。これらのモジュールは両方とも、この解析で使用された 3 つの遺伝子セットの比率が著しく高い (図 4)。



**図4. せん妄 PPI ネットワークで密に接続されたモジュール**

MCODE プラグインを使用して、せん妄 PPI ネットワークから 8 つの高度に接続された PPI モジュールを抽出した。モジュールレベルの遺伝子セットのエンリッチメントは、3 つのせん妄関連遺伝子セットについて評価した。ゲノムワイド関連研究 (GWAS) に由来するせん妄関連遺伝子、マウスせん妄モデル (DEG) の差次的発現遺伝子、および脳発現遺伝子セット (Brain Expression)。各セルの青色は、フィッシャーの正確確率検定から得た有意性の p 値を示した ( $-\log_{10}(p \text{ 値})$ )。

M1 および M5 モジュールを構成する遺伝子の生物学的機能を知るために、M1 モジュールの 63 個の遺伝子と M5 モジュールの 74 個の遺伝子について、遺伝子オントロジー(GO) および KEGG pathway 解析を行った。図 5 に示すように、モジュール M1 は G タンパク質共役型アミン受容体や G タンパク質共役型セロトニン受容体などの G タンパク質シグナル伝達関連の GO 機能と有意に関連していることがわかった。M5 モジュールについては、主要な GO 機能は主にリガンド依存性イオンチャネル活性とグルタミン酸受容体活性であった(図 5)。さらに、神経伝達物質受容体活性に関与する遺伝子は、両方のモジュールで多く含まれていた。KEGG pathway 解析では、M1 モジュールの遺伝子について最も有意に関連している 2 つのパスウェイは、神経活性リガンド-受容体相互作用と cAMP シグナル伝達であることが解った(図 6)。また、M1 モジュールと M5 モジュールの両方に共通して関連する 4 つの有意なパスウェイがあり、それらは、cAMP シグナル伝達、コカイン中毒、シャーガス病、および TNF シグナル伝達であった。アンフェタミン中毒や IL-17 シグナル伝達のパスウェイは、M5 モジュール遺伝子のみに関連していた(図 6)。まとめると、ここで見いだされたパスウェイや GO 機能は、ニューロンの応答と機能に最も重要であり[33]、従来、様々な精神障害や神経の病態生理に頻繁に関係づけられてきたものが多い[34,35]。こうした結果は、同定された M1 および M5 モジュールの構成遺伝子がせん妄研究にとって潜在的に重要であることを強く示しており、以降の研究ではこれらのモジュールに焦点を合わせた。各モジュールに関連した GO 機能と KEGG パスウェイ、およびそれらに関連する遺伝子の完全なリストは、Appendix の表 S3 に提示した。

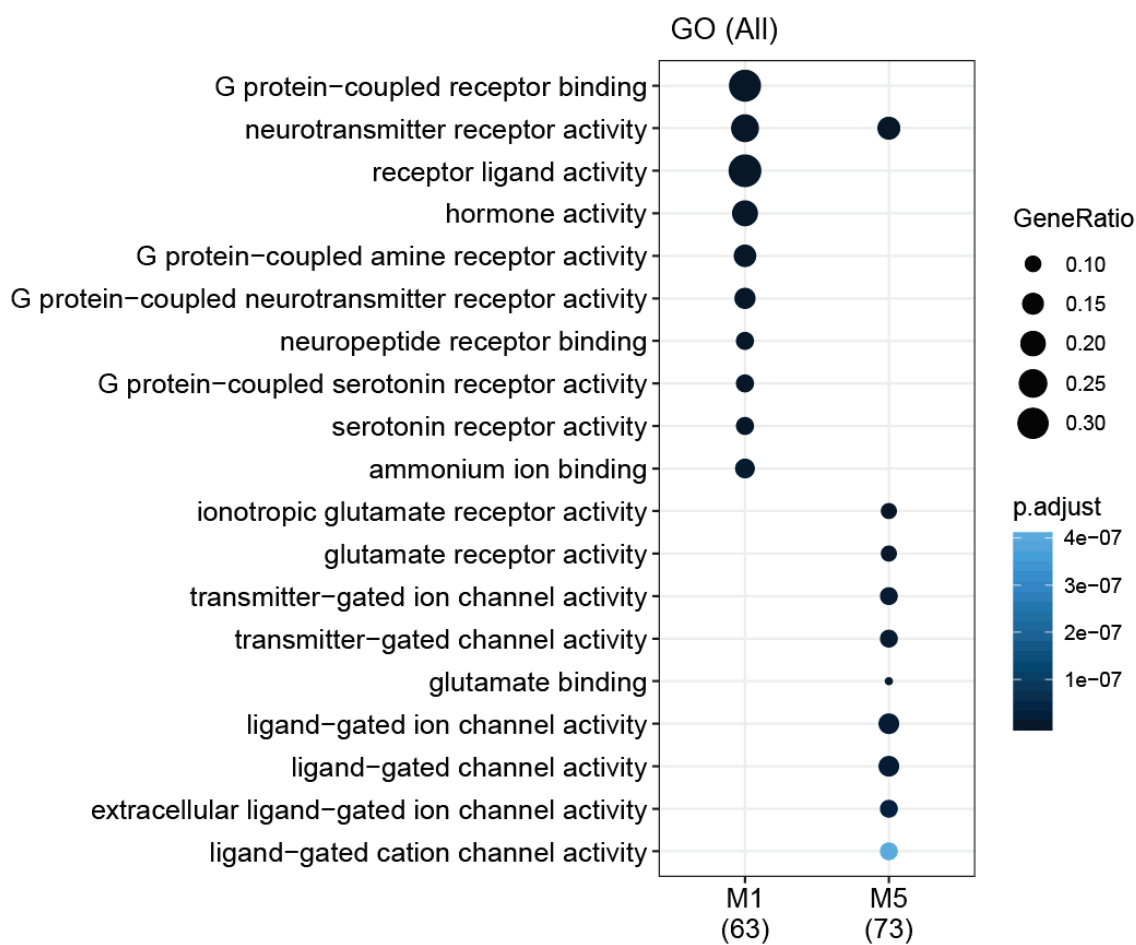


図5. M1 および M5 モジュール構成遺伝子の GO 機能解析

GO 機能は、R パッケージ clusterProfiler の compareCluster 関数を使用して M1、M5 の各構成遺伝子に対して決定した。上位 10 の GO 機能をドットプロットとして示し、含まれる遺伝子比率はドットの大きさで、統計的有意性は p 値の小さい程度を濃い青色で表示した。p 値は Benjamini-Hochberg 法によって多重検定補正した。



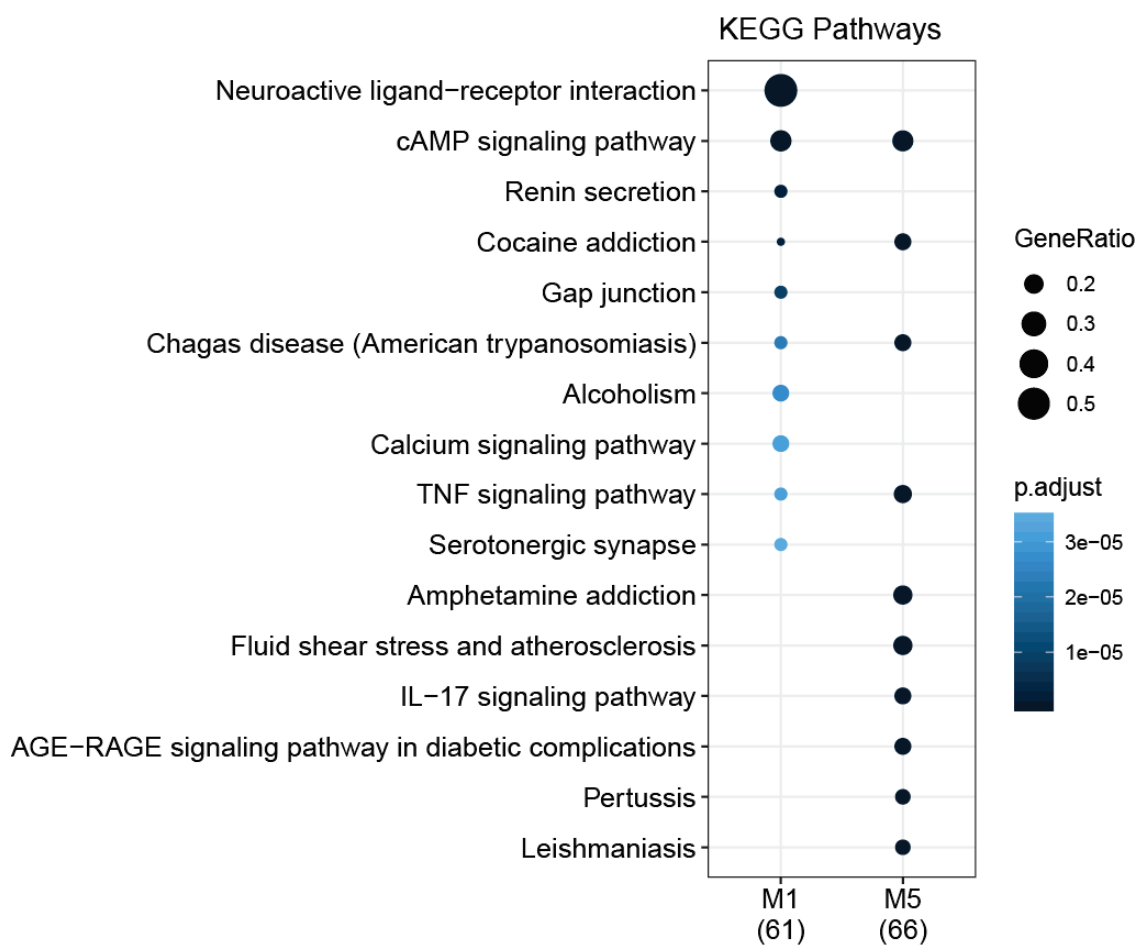


図6. M1 および M5 モジュール構成遺伝子の KEGG pathway 解析

KEGG パスウェイは、R パッケージ clusterProfiler の compareCluster 関数を使用して、M1、M5 の各構成遺伝子に対して決定した。上位 10 の KEGG パスウェイをドットプロットとして示し、含まれる遺伝子比率はドットの大きさで、統計的有意性は p 値の小さい程度を濃い青色で表示した。p 値は Benjamini-Hochberg 法によって多重検定補正した。

### 3.3 せん妄関連モジュールの精神疾患との関連

さまざまな脳障害のリスク遺伝子は、PPI ネットワークで高度に接続されており、相互に関連していることがよく観察されている[36]。せん妄関連モジュールと複数の精神障害との関連を検討するために、8つの精神障害との遺伝的関連を明らかにするように設計されたプラットフォームである PsyGeNET を使用して[28]、M1 および M5 モジュールに精神障害関連遺伝子がどの程度含まれるかを詳細に調べた。その結果、M1 モジュールと M5 モジュールの両方の遺伝子セットがいくつかのカテゴリの精神障害と有意に関連していることがわかった。図7に示すように、精神障害の5つの主要なカテゴリが M1 モジュールと有意に関連していることを確認できた。これらは、アルコール使用障害、双極性障害および関

連障害、鬱病性障害、コカイン使用障害、および大麻使用障害である。対照的に、アルコール使用障害と鬱病性障害を含む3つのカテゴリの障害のみが、M5 モジュールと有意に関連していた。M1 モジュールと M5 モジュールの PsyGeNET 疾患カテゴリに関連する遺伝子の分布はほぼ同じであったが、M1 モジュールでは大麻使用障害とコカイン使用障害に関連する遺伝子の比率が M5 モジュールに比べて大きいことが解った（図8）。

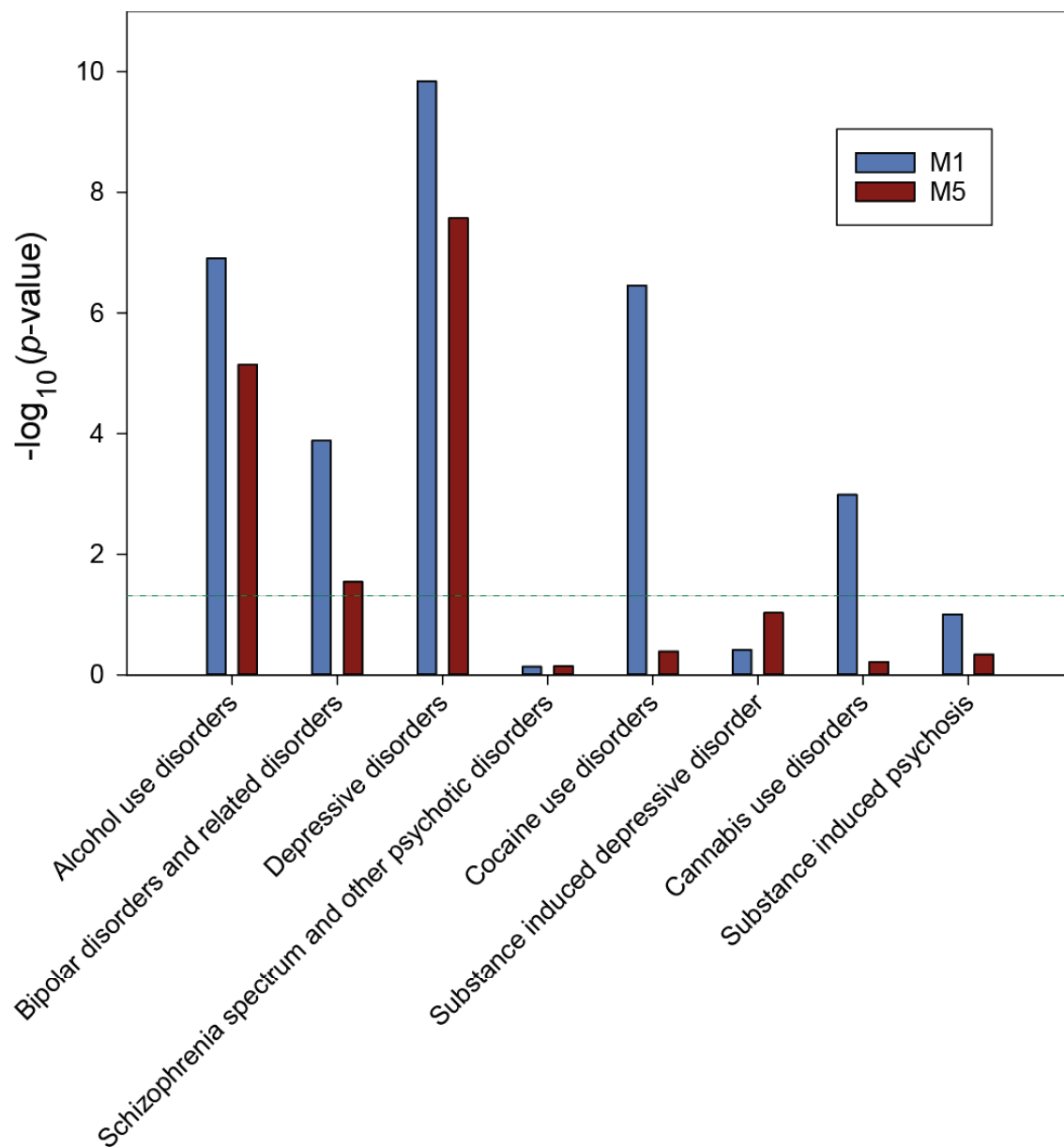


図7. せん妄関連 M1 および M5 モジュールの精神障害関連遺伝子エンリッチメント

8つのカテゴリの精神障害について、Rのpsygenet2rパッケージを使用して、各モジュールに含まれる精神障害関連遺伝子を調べた。精神障害関連遺伝子のエンリッチメントは、超幾何分布検定を使用して0.05未満のp値を統計的に有意であるとした。破線はp=0.05の位置を示す。

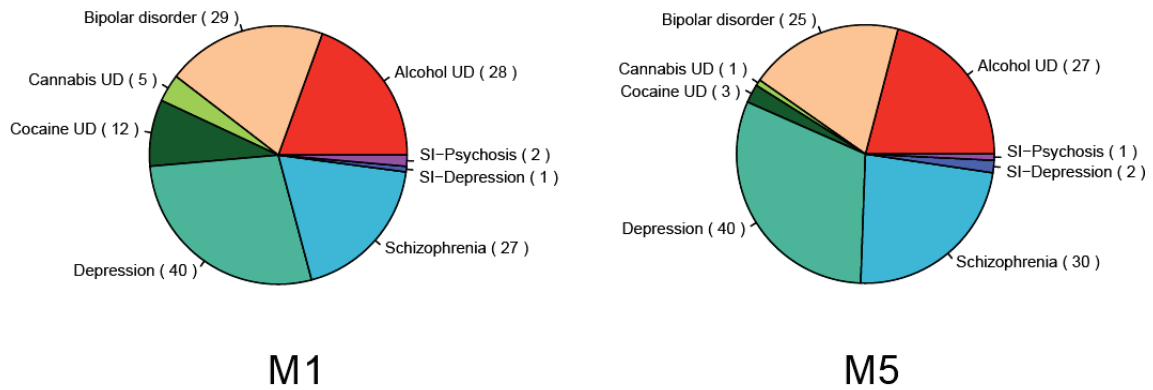


図8. M1 モジュールと M5 モジュールにおける PsyGeNET 疾患カテゴリに属する遺伝子の分布

( ) 内の数字は、各モジュールに含まれる各疾患カテゴリの遺伝子数 (SI、物質誘導性; UD、使用障害)。

### 3.4 せん妄関連モジュールに含まれる HAR-Brain 遺伝子

ヒト遺伝子の比較進化解析から得られた洞察は、重要な疾患遺伝子の発見のために貢献してきた[37]。特に、比較ゲノム研究によって特定された HAR に関連する遺伝子は、神経発生や自閉症スペクトラム障害などの神経障害に関連していることが報告されている[30]。そこで、以前の研究で得られている HAR 遺伝子と HAR-Brain 遺伝子のリストを使用して [30,31]、各モジュールにおけるそれら遺伝子の存在を検証し、含まれる比率の検定を実施した。図9の $-\log_{10}$  (p 値) からわかるように、せん妄に関連する M1 および M5 モジュールは、HAR-Brain 遺伝子を多く含む強い傾向を示した (図9、茶色のバー)。M1 および M5 モジュールでは、HAR-Brain 遺伝子の統計的に有意な存在比率が観察されたが、HAR 遺伝子では M5 モジュールでのみ有意な比率が観察された (フィッシャーの正確確率検定、 $p < 0.05$ )。同定された HAR-Brain 遺伝子は、M1 モジュールでは APP、PLCB1、NPY、および HTR2A であり、M5 モジュールでは GRIN2A、GRIN2B、GRIK2、GAD1、PPM1B、GABRG2、および HTR2A であった (表1)。これらの遺伝子は、図10に示す M1 と M5 のネットワークでは、太い赤い境界線で囲まれた円で表されている。これらの HAR-Brain 遺伝子のほとんどは、神経機能に関連するタンパク質をコードし (表1)、主に神経活性リガンド-受容体相互作用やアンフェタミン中毒などの KEGG パスウェイに参与していた (図6、Appendix 表 S3)。

ハブ遺伝子の特性を調べるために、CytoHubba [25]によって M1 および M5 モジュールの各ノードのネットワーク特徴スコアを計算した。図10に示すように、全体として M1 モジュールには、M5 モジュールよりも高度に接続されたノードが多く存在していることが解った (Appendix 表 S4)。HAR-Brain 遺伝子についても、M1 モジュールの遺伝子が M5 モジュールと比較して高いノード次数値を示した (表1)。さらに、betweenness centrality

やMCC値などの他のハブ遺伝子パラメーターもM1モジュールのHAR-Brain遺伝子で非常に大きく、APPはこのモジュール中で最も次数が大きく最大限に接続されたノードであった(表1、Appendix表S4)。これらの結果は、M1モジュール遺伝子に関連するパスウェイがHAR-Brain遺伝子の欠陥によって重大な影響を受ける可能性を示唆しており、今回M1モジュールに見いだされたHAR-Brain遺伝子がせん妄発症のメカニズムに大きく関わることも十分に予想される。

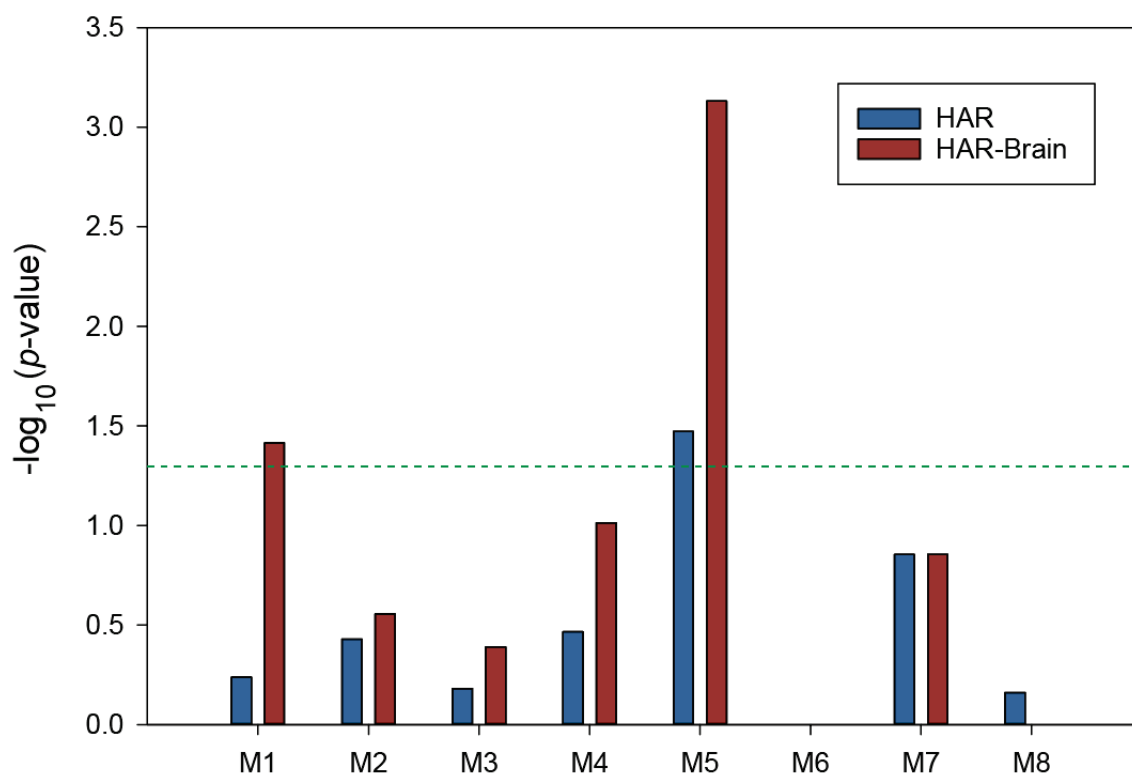


図9. せん妄関連 M1 および M5 モジュールにおける HAR および HAR-Brain 遺伝子のエンリッチメント

各モジュールに含まれる HAR および HAR-Brain 遺伝子を調べ、フィッシャーの正確確率検定を使用してエンリッチメントの検定を実施した。有意水準は  $p < 0.05$  とした。破線は  $p = 0.05$  の位置を示す。

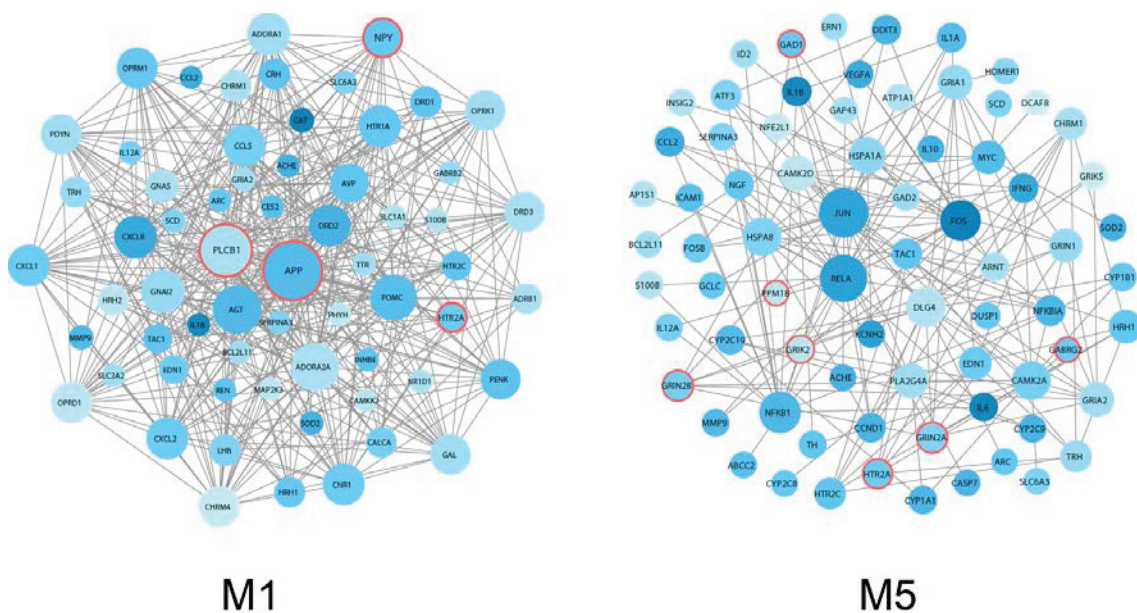


図 10. せん妄関連 M1 および M5 モジュールのネットワーク構造

各ネットワークノードは、せん妄関連遺伝子を表し、ノードの大きさ（直径）はその次数に比例する。ノードの色（明るい色から暗い色）は、せん妄に関連する化学物質-遺伝子相互作用をサポートする化学物質の数に比例する。太い赤い境界線のあるノードは、HAR-Brain 遺伝子を示す。

表 1. M1 および M5 モジュールで見いだされた HAR-Brain 遺伝子

Symbol	Gene full name	Module	Degree	Betweenness	MCC
APP	amyloid beta precursor protein	M1	45	1862.02222	9.22E+13
PLCB1	phospholipase C beta 1	M1	37	353.11032	9.22E+13
NPY	neuropeptide Y	M1	21	0.58095	9.22E+13
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	M1, M5	10	12.21667	15144
GRIN2A	glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A	M5	7	0	5040
GRIN2B	glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B	M5	7	0	5040
GRIK2	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 2	M5	4	1.33333	12
GAD1	glutamate decarboxylase	M5	3	36.12047	4
PPM1B	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1B	M5	1	0	1
GABRG2	gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit gamma2	M5	1	0	1

## 4. 考察

せん妄は、神経活動の調節不全によって引き起こされる神経行動症候群であり、その病因を説明するために多くの因子やメカニズムが提案されている。せん妄に関連する最も一般的な神経要因は、アセチルコリンとメラトニンの不足であり、ドーパミン、ノルエピネ

フリン、およびグルタミン酸の過剰分泌やセロトニン、ヒスタミン、 $\gamma$ -アミノ酪酸などの調節不全なども重要視されている[5]。しかし、これらの要因のいずれかが単独でせん妄の病因を完全に説明する可能性は非常に低い。むしろ、多くの関連遺伝子が一緒に作用して、疾患に特徴的で複雑な認知および行動の変化をもたらすと考えられる。したがって、機能パスウェイにおけるせん妄関連遺伝子の相互接続性についての知識は、せん妄の発症メカニズムを完全に理解するために不可欠である。本研究では、CTD データベース[13]のせん妄に関連する化学物質-遺伝子相互作用に基づいて、最初に 297 の上位シード遺伝子を収集し、このせん妄関連シード遺伝子で構成されるせん妄 PPI ネットワークを構築した。シミュレーション解析の結果から、せん妄 PPI ネットワークのメンバー遺伝子は偶然に予想されるよりも有意に多く相互接続されていることが明らかになった。さらに、Reactome pathway 解析は、せん妄 PPI ネットワークが主に神経プロセス、薬物反応、および炎症に関与する遺伝子に富んでいることを示した (図 3、Appendix 表 S2)。したがって、せん妄 PPI ネットワークの遺伝子は、ヒトの全タンパク質相互作用ネットワーク内にランダムに分布するのではなく、相互作用を通して関連する生物学的機能を実行するために、PPI 中で互いに近接し局所的な接続を形成しているといえる。これにより、今回の研究で特定されたせん妄 PPI ネットワークは、せん妄の発症分子メカニズムの解析に大きく役立つことが期待できる。

類似の生物学的プロセスに関与するタンパク質を含む小さな機能モジュールは、せん妄の機能パスウェイを推測するために役立つため、MCODE プラグインを適用してせん妄 PPI ネットワーク内の密に接続されたモジュールを抽出した。合計で、8 つの高度に接続された機能モジュールが同定された。これらの中から、せん妄関連遺伝子セットの有意なエンリッチメントに基づいて、上位 2 つのせん妄関連ネットワークモジュール、M1 および M5 が取得された。各モジュールの遺伝子の共通の機能とパスウェイは、主に神経機能とその異常に関連しており、これらのモジュールがせん妄に関与する生物学的システムまたはパスウェイを構成する可能性があることを示している。次に、複数の精神障害との関係をさらに検討するために、8 カテゴリーの精神障害についての遺伝子レベルデータが得られる PsyGeNET を使用して、モジュールの構成遺伝子を調べた[28]。結果は、M1 および M5 モジュールにかなりの数の精神障害関連遺伝子があることを示したが、関連する精神障害のカテゴリはこれら 2 つのモジュール間で大きく異なっていた。また、興味深いことに、G タンパク質共役型アミン受容体活性や G タンパク質共役型セロトニン受容体活性などの GO 機能に関わる遺伝子は、M1 モジュールに特異的に多く含まれていたが、リガンド依存性イオンチャネル活性やイオノトロピックグルタミン酸受容体活性などの GO 機能に関わる遺伝子は、M5 モジュールに多く存在した (図 5)。これらの代謝型およびイオンチャネル型受容体は、神経系機能のさまざまな側面に不可欠であると報告されており[38]、その多くは幾つかの精神障害の病態生理に関連している[39,40]。したがって、今回の研究は、せん妄の病態生理学における神経受容体調節不全の重要な役割を示すとともに、2 つのモジュ

ールの個別の機能特性は大きく異なることから、せん妄メカニズムの多様な側面に関する情報を提供するものである。

ヒトと他の霊長類間の HAR の相違は、認知能力などのヒト独自の特性の進化における HAR の重要性を反映していると考えられる[30]。高次脳機能の制御に関わる HAR に対する進化的圧力は、精神障害のリスクの増加を伴う可能性も指摘されている[31,41]。本研究では、HAR-Brain 遺伝子がせん妄 PPI ネットワークのモジュール M1 および M5 にエンリッチメントされており、有意に多く含まれていることを明らかにした。両モジュールに見られる HAR-Brain 遺伝子のほとんどは、ヒトの中樞神経系のシグナル伝達と発達に直接関係している。たとえば、M1 モジュールの APP は、脳の発達中の神経の成長と成熟に関与し[42]、アルツハイマー病の進行において重要な役割を果たす[43]。PLCB1 と NPY は、HTR2A とともに、ニューロンの G タンパク質共役型受容体シグナル伝達において重要な役割がある。一方、M5 モジュールの GRIN2A、GRIN2B、および GRIK2 は、グルタミン酸イオンチャネル型受容体サブユニットであり、中樞神経系では不可欠な要素であると考えられている。GAD1 と GABRG2 は、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 合成酵素および GABA タイプ A 受容体サブユニット gamma2 として知られており、神経伝達物質の放出とニューロンの興奮性の調節に不可欠である。これらの機能特性は、HAR-Brain 遺伝子が神経発生における重要なニューロン調節因子および主要なシグナル分子として機能することを示した以前の研究と一致している[31]。両方のモジュールで特定された HAR-Brain 遺伝子は、モジュール関連パスウェイの調節不全を通じて、せん妄および関連する神経障害のリスクを特異的に増加させる可能性が非常に高い。注目すべきことに、M1 モジュールの HAR-Brain 遺伝子の全ては、せん妄症状を合併することが多いアルツハイマー病[47]の病理に関与していることが報告されている[43-46]。さらに、本研究では、アルツハイマー病の進行に重要な役割を果たす APP が[43]、M1 モジュールの最も高度に接続されたハブ遺伝子として特定された。したがって、アルツハイマー病の病因とせん妄の発症は、共通の経路と重要なリスク遺伝子を共有している可能性がある。M1 モジュールにおける 4 つの HAR-Brain 遺伝子、APP、PLCB1、NPY、および HTR2A の誤調節は、直接にせん妄の発症を促進する分子パスウェイそのものではなく、せん妄発症の感受性に関わっていることも十分に考えられる。今後、M1 および M5 モジュールの HAR-Brain 遺伝子をさらに詳細に解析することにより、せん妄発症の分子メカニズムへの新しい洞察や、せん妄治療の手がかりを得ることも可能であると考えられる。

## 5. 文献

1. Han, J.H.; Suyama, J. Delirium and Dementia. *Clin. Geriatr. Med.* **2018**, *34*, 327-354, doi:10.1016/j.cger.2018.05.001.

2. Inouye, S.K. Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1157–1165, doi:10.1056/NEJMra052321.
3. Kim, M.S.; Rhim, H.C.; Park, A.; Kim, H.; Han, K.M.; Patkar, A.A.; Pae, C.U.; Han, C. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of delirium: A systematic review and network meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* **2020**, *125*, 164–176, doi:10.1016/j.jpsychires.2020.03.012.
4. Hshieh, T.T.; Inouye, S.K.; Oh, E.S. Delirium in the Elderly. *Psychiatr. Clin. North Am.* **2018**, *41*, 1–17, doi:10.1016/j.psc.2017.10.001.
5. Maldonado, J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2013**, *21*, 1190–1222, doi:10.1016/j.jagp.2013.09.005.
6. McCoy, T.H., Jr.; Hart, K.; Pellegrini, A.; Perlis, R.H. Genome-wide association identifies a novel locus for delirium risk. *Neurobiol. Aging* **2018**, *68*, 160 e169–160 e114, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.008.
7. Maclullich, A.M.; Ferguson, K.J.; Miller, T.; de Rooij, S.E.; Cunningham, C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J. Psychosom. Res.* **2008**, *65*, 229–238, doi:10.1016/j.jpsychores.2008.05.019.
8. Vasunilashorn, S.M.; Ngo, L.H.; Inouye, S.K.; Fong, T.G.; Jones, R.N.; Dillon, S.T.; Libermann, T.A.; O'Connor, M.; Arnold, S.E.; Xie, Z., et al. Apolipoprotein E genotype and the association between C-reactive protein and postoperative delirium: Importance of gene-protein interactions. *Alzheimers Dement* **2020**, *16*, 572–580, doi:10.1016/j.jalz.2019.09.080.
9. Vasunilashorn, S.M.; Ngo, L.H.; Jones, R.N.; Inouye, S.K.; Hall, K.T.; Gallagher, J.; Dillon, S.T.; Xie, Z.; Libermann, T.A.; Marcantonio, E.R. The Association Between C-Reactive Protein and Postoperative Delirium Differs by Catechol-O-Methyltransferase Genotype. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2019**, *27*, 1–8, doi:10.1016/j.jagp.2018.09.007.
10. van Munster, B.C.; de Rooij, S.; Yazdanpanah, M.; Tienari, P.J.; Pitkala, K.H.; Osse, R.J.; Adamis, D.; Smit, O.; van der Steen, M.S.; van Houten, M., et al. The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **2010**, *153B*, 648–655, doi:10.1002/ajmg.b.31034.
11. Alagiakrishnan, K.; Wiens, C.A. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad. Med. J.* **2004**, *80*, 388–393, doi:10.1136/pgmj.2003.017236.



12. Markowitz, J.D.; Narasimhan, M. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edgmont)* **2008**, *5*, 29–36.
13. Davis, A.P.; Grondin, C.J.; Johnson, R.J.; Sciaky, D.; McMorran, R.; Wiegers, J.; Wiegers, T.C.; Mattingly, C.J. The Comparative Toxicogenomics Database: update 2019. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47*, D948–D954, doi:10.1093/nar/gky868.
14. Conte, F.; Ficon, G.; Licursi, V.; Bizzarri, D.; D'Anto, T.; Farina, L.; Paci, P. A paradigm shift in medicine: A comprehensive review of network-based approaches. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* **2020**, *1863*, 194416, doi:10.1016/j.bbagr.2019.194416.
15. Menche, J.; Sharma, A.; Kitsak, M.; Ghiassian, S.D.; Vidal, M.; Loscalzo, J.; Barabasi, A.L. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome. *Science* **2015**, *347*, 1257601, doi:10.1126/science.1257601.
16. Ramly, B.; Afiqah-Aleng, N.; Mohamed-Hussein, Z.A. Protein-Protein Interaction Network Analysis Reveals Several Diseases Highly Associated with Polycystic Ovarian Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, doi:10.3390/ijms20122959.
17. Razick, S.; Magklaras, G.; Donaldson, I.M. iRefIndex: a consolidated protein interaction database with provenance. *BMC Bioinformatics* **2008**, *9*, 405, doi:10.1186/1471-2105-9-405.
18. Huttlin, E.L.; Bruckner, R.J.; Paulo, J.A.; Cannon, J.R.; Ting, L.; Baltier, K.; Colby, G.; Gebreab, F.; Gygi, M.P.; Parzen, H., et al. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks. *Nature* **2017**, *545*, 505–509, doi:10.1038/nature22366.
19. Shannon, P.; Markiel, A.; Ozier, O.; Baliga, N.S.; Wang, J.T.; Ramage, D.; Amin, N.; Schwikowski, B.; Ideker, T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* **2003**, *13*, 2498–2504, doi:10.1101/gr.1239303.
20. Bader, G.D.; Hogue, C.W. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC Bioinformatics* **2003**, *4*, 2.
21. Xiang, X.; Yu, Y.; Tang, X.; Chen, M.; Zheng, Y.; Zhu, S. Transcriptome Profile in Hippocampus During Acute Inflammatory Response to Surgery: Toward Early Stage of PND. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 149, doi:10.3389/fimmu.2019.00149.
22. MacArthur, J.; Bowler, E.; Cerezo, M.; Gil, L.; Hall, P.; Hastings, E.; Junkins, H.; McMahon, A.; Milano, A.; Morales, J., et al. The new NHGRI-EBI Catalog of

- published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, D896–D901, doi:10.1093/nar/gkw1133.
23. Pinero, J.; Bravo, A.; Queralt-Rosinach, N.; Gutierrez-Sacristan, A.; Deu-Pons, J.; Centeno, E.; Garcia-Garcia, J.; Sanz, F.; Furlong, L.I. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, D833–D839, doi:10.1093/nar/gkw943.
  24. Kuleshov, M.V.; Jones, M.R.; Rouillard, A.D.; Fernandez, N.F.; Duan, Q.; Wang, Z.; Koplev, S.; Jenkins, S.L.; Jagodnik, K.M.; Lachmann, A., et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* **2016**, *44*, W90–97, doi:10.1093/nar/gkw377.
  25. Chin, C.H.; Chen, S.H.; Wu, H.H.; Ho, C.W.; Ko, M.T.; Lin, C.Y. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst. Biol.* **2014**, *8 Suppl 4*, S11, doi:10.1186/1752-0509-8-S4-S11.
  26. Liu, J.; Yu, Z.; Sun, M.; Liu, Q.; Wei, M.; Gao, H. Identification of cancer/testis antigen 2 gene as a potential hepatocellular carcinoma therapeutic target by hub gene screening with topological analysis. *Oncol. Lett.* **2019**, *18*, 4778–4788, doi:10.3892/ol.2019.10811.
  27. Yu, G.; Wang, L.G.; Han, Y.; He, Q.Y. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS* **2012**, *16*, 284–287, doi:10.1089/omi.2011.0118.
  28. Gutierrez-Sacristan, A.; Grosdidier, S.; Valverde, O.; Torrens, M.; Bravo, A.; Pinero, J.; Sanz, F.; Furlong, L.I. PsyGeNET: a knowledge platform on psychiatric disorders and their genes. *Bioinformatics* **2015**, *31*, 3075–3077, doi:10.1093/bioinformatics/btv301.
  29. Gutierrez-Sacristan, A.; Hernandez-Ferrer, C.; Gonzalez, J.R.; Furlong, L.I. psygenet2r: a R/Bioconductor package for the analysis of psychiatric disease genes. *Bioinformatics* **2017**, *33*, 4004–4006, doi:10.1093/bioinformatics/btx506.
  30. Doan, R.N.; Bae, B.I.; Cubelos, B.; Chang, C.; Hossain, A.A.; Al-Saad, S.; Mukaddes, N.M.; Oner, O.; Al-Saffar, M.; Balkhy, S., et al. Mutations in Human Accelerated Regions Disrupt Cognition and Social Behavior. *Cell* **2016**, *167*, 341–354 e312, doi:10.1016/j.cell.2016.08.071.
  31. Wei, Y.; de Lange, S.C.; Scholtens, L.H.; Watanabe, K.; Ardesch, D.J.; Jansen, P.R.; Savage, J.E.; Li, L.; Preuss, T.M.; Rilling, J.K., et al. Genetic mapping and evolutionary analysis of human-expanded cognitive networks. *Nat Commun* **2019**, *10*, 4839, doi:10.1038/s41467-019-12764-8.

32. Sharma, A.; Menche, J.; Huang, C.C.; Ort, T.; Zhou, X.; Kitsak, M.; Sahni, N.; Thibault, D.; Voung, L.; Guo, F., et al. A disease module in the interactome explains disease heterogeneity, drug response and captures novel pathways and genes in asthma. *Hum. Mol. Genet.* **2015**, *24*, 3005–3020, doi:10.1093/hmg/ddv001.
33. Salzer, I.; Ray, S.; Schicker, K.; Boehm, S. Nociceptor Signalling through ion Channel Regulation via GPCRs. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, doi:10.3390/ijms20102488.
34. Kato, A.S.; Witkin, J.M. Protein complexes as psychiatric and neurological drug targets. *Biochem. Pharmacol.* **2018**, *151*, 263–281, doi:10.1016/j.bcp.2018.01.018.
35. Rifkin, R.A.; Moss, S.J.; Slesinger, P.A. G Protein-Gated Potassium Channels: A Link to Drug Addiction. *Trends Pharmacol. Sci.* **2017**, *38*, 378–392, doi:10.1016/j.tips.2017.01.007.
36. Fromer, M.; Pocklington, A.J.; Kavanagh, D.H.; Williams, H.J.; Dwyer, S.; Gormley, P.; Georgieva, L.; Rees, E.; Palta, P.; Ruderfer, D.M., et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* **2014**, *506*, 179–184, doi:10.1038/nature12929.
37. Chu, X.Y.; Quan, Y.; Zhang, H.Y. Human accelerated genome regions with value in medical genetics and drug discovery. *Drug Discov Today* **2020**, *25*, 821–827, doi:10.1016/j.drudis.2020.03.001.
38. Reiner, A.; Levitz, J. Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron* **2018**, *98*, 1080–1098, doi:10.1016/j.neuron.2018.05.018.
39. Volpicelli, F.; Perrone-Capano, C.; Bellenchi, G.C.; Colucci-D'Amato, L.; di Porzio, U. Molecular Regulation in Dopaminergic Neuron Development. Cues to Unveil Molecular Pathogenesis and Pharmacological Targets of Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, doi:10.3390/ijms21113995.
40. Watkins, L.R.; Orlandi, C. Orphan G Protein Coupled Receptors in Affective Disorders. *Genes (Basel)* **2020**, *11*, doi:10.3390/genes11060694.
41. van den Heuvel, M.P.; Scholtens, L.H.; de Lange, S.C.; Pijnenburg, R.; Cahn, W.; van Haren, N.E.M.; Sommer, I.E.; Bozzali, M.; Koch, K.; Boks, M.P., et al. Evolutionary modifications in human brain connectivity associated with schizophrenia. *Brain* **2019**, *142*, 3991–4002, doi:10.1093/brain/awz330.
42. Coronel, R.; Bernabeu-Zornoza, A.; Palmer, C.; Muniz-Moreno, M.; Zambrano, A.; Cano, E.; Liste, I. Role of Amyloid Precursor Protein (APP) and Its

Derivatives in the Biology and Cell Fate Specification of Neural Stem Cells. *Mol. Neurobiol.* **2018**, *55*, 7107–7117, doi:10.1007/s12035-018-0914-2.

43. Triaca, V.; Calissano, P. Impairment of the nerve growth factor pathway driving amyloid accumulation in cholinergic neurons: the incipit of the Alzheimer's disease story? *Neural Regen Res* **2016**, *11*, 1553–1556, doi:10.4103/1673-5374.193224.
44. Feher, A.; Juhasz, A.; Laszlo, A.; Pakaski, M.; Kalman, J.; Janka, Z. Serotonin transporter and serotonin receptor 2A gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* **2013**, *534*, 233–236, doi:10.1016/j.neulet.2012.12.020.
45. Li, C.; Wu, X.; Liu, S.; Zhao, Y.; Zhu, J.; Liu, K. Roles of Neuropeptide Y in Neurodegenerative and Neuroimmune Diseases. *Front. Neurosci.* **2019**, *13*, 869, doi:10.3389/fnins.2019.00869.
46. Yang, Y.R.; Kang, D.S.; Lee, C.; Seok, H.; Follo, M.Y.; Cocco, L.; Suh, P.G. Primary phospholipase C and brain disorders. *Adv Biol Regul* **2016**, *61*, 80–85, doi:10.1016/j.jbior.2015.11.003.
47. Wang, P.; Velagapudi, R.; Kong, C.; Rodriguiz, R.M.; Wetsel, W.C.; Yang, T.; Berger, M.; Gelbard, H.A.; Colton, C.A.; Terrando, N. Neurovascular and immune mechanisms that regulate postoperative delirium superimposed on dementia. *Alzheimers Dement* **2020**, *16*, 734–749, doi:10.1002/alz.12064.

## 謝辞

本研究の遂行及び論文の作成に当たり、多大なご指導を賜りました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 武藤吉徳教授に心より感謝いたします。

研究を進めるにあたり、ゼミの中で多くのご助言をいただきました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 寺田知新准教授に深く感謝いたします。また、授業でお世話になりました岐阜大学大学院連合創薬の先生方、事務の方々、ゼミの中で理解を助けていただきましたゼミの皆さんに感謝いたします。

最後にこの研究を進めるなか、暖かく見守っていただきました家族に感謝いたします。

## Appendix

Appendix 表 S1: CTD inference score が 40 を超える上位のシード遺伝子

Appendix 表 S2: せん妄 PPI ネットワーク遺伝子の Reactome pathway エンrichメント

Appendix 表 S3: M1 および M5 モジュール遺伝子の GO および KEGG パスウェイ解析の結果

Appendix 表 S4: CytoHubba プログラムによって分析された M1 および M5 モジュールの各ノードのネットワークの特徴スコア

Appendix 表S1: CTD inference scoreが40を超える上位のシード遺伝子

Appendix 表S1-1

Gene Symbol	Gene ID	Disease Name	Disease ID	Inference Score	Reference Count	Chemicals (Inference Network)
SLC22A2	6582	Delirium	MESH-D003693	217.05	149	abrine   Alprazolam   Amiodarone   Amitriptyline   Atropine   Azithromycin   Benzotropine   Bupropion   Chlorpromazine   Cimetidine   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cyclobenzaprine   Cyclosporine   Cyproheptadine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diphenhydramine   Donepezil   Doxepin   Droperidol   Ethanol   Famotidine   Flumazenil   Fluoxetine   Haloperidol   Imipramine   Imipramine   Indomethacin   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Methamphetamine   Metoclopramide   Metoprolol   Nicotine   Olfloxacin   Olanzapine   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Paroxetine   Phenelzine   Pilocarpine   Plant Extracts   Prednisone   Propranolol   Quinidine   Ranitidine   Selegiline   Sulindac   Tacrine   Thioridazine   Trazodone   Triazolam   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
CYP3A4	1576	Delirium	MESH-D003693	199.94	174	abrine   Alprazolam   Amiodarone   Amitriptyline   Azithromycin   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Citalopram   Clarithromycin   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diclofenac   Diltiazem   Disulfiram   Ethanol   Fentanyl   Fluoxetine   Fluoxetine   Haloperidol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Midazolam   Nefirapine   Nicotine   Nifedipine   Nitrazepam   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Ofloxacin   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Phenelzine   Phenytoin   Plant Extracts   Propranolol   Quetiapine Fumarate   Quinidine   Risperidone   Sertraline   Sevoflurane   Tacrine   Theophylline   Thioridazine   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Trazodone   Triazolam   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
CASP3	836	Delirium	MESH-D003693	173.58	204	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diclofenac   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Flecainide   Fluoxetine   Furosemide   Haloperidol   Ibuprofen   Imipramine   Indomethacin   Isoflurane   Ketamine   Levodopa   Lidocaine   Lithium   Lithium Carbonate   Maprotiline   Memantine   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Misoprostol   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitrazepam   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Ofloxacin   Omeprazole   ON 1910   Paroxetine   Pilocarpine   Plant Extracts   Promethazine   Propofol   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Ribavirin   Risperidone   Scopalamine   Selegiline   Sertraline   Sulindac   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thioridazine   Thioridazine   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
POS	2353	Delirium	MESH-D003693	166.32	174	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diclofenac   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitrazepam   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Paroxetine   Pilocarpine   Plant Extracts   Promethazine   Propofol   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Risperidone   Scopalamine   Selegiline   Sertraline   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
CYP2D6	1565	Delirium	MESH-D003693	157.34	120	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Citalopram   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dextromethorphan   Diclofenac   Ethanol   Fluoxetine   Haloperidol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Metoclopramide   Metoprolol   Midazolam   Morphine   Nifedipine   Nicotine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Promethazine   Propofol   Propofol   Propranolol   Quetiapine Fumarate   Quinidine   Risperidone   Sertraline   Selegiline   Sertraline   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
TNF	7124	Delirium	MESH-D003693	155.58	196	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diclofenac   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Misoprostol   Morphine   Naltrexone   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Ofloxacin   Olanzapine   Omeprazole   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Prednisone   Promethazine   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Ribavirin   Scopalamine   Sertraline   Sevoflurane   Sulindac   Temozolomide   Theophylline   Thiopental   Thyroxine   Tramadol   Valproic Acid   Verapamil
CAT	847	Delirium	MESH-D003693	145.26	165	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diclofenac   Digoxin   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Promethazine   Propofol   Propofol   Propranolol   Quetiapine Fumarate   Quinidine   Risperidone   Sertraline   Selegiline   Sertraline   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Trazodone   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
KCNH2	3757	Delirium	MESH-D003693	138.14	127	abrine   Amantadine   Amiodarone   Amitriptyline   Benzotropine   Betahistine   Chlorpromazine   Clarithromycin   Clomipramine   Clozapine   Codeine   Cyclosporine   Desipramine   Dextromethorphan   Digoxin   Diphenhydramine   Doxepin   Droperidol   Ethanol   Fentanyl   Flecainide   Fluoxetine   Haloperidol   Imipramine   Lamotrigine   Lidocaine   Maprotiline   Mefloquine   Methadone   Metoclopramide   Metoprolol   Nicotine   Olanzapine   Phenytoin   Procainamide   Propafenone   Propranolol   Quetiapine Fumarate   Quinidine   Risperidone   Sertraline   Tacrine   Thioridazine   Trazodone   Valproic Acid   Verapamil
PRL	5617	Delirium	MESH-D003693	125.03	117	abrine   Amiodarone   Amisulpride   Benvocriptine (cardiovas. levodopa drug combination   Chlorpromazine   Cimetidine   Citalopram   Clomipramine   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Cyproheptadine   Dexamethasone   Diclofenac   Ethanol   Famotidine   Fluoxetine   Haloperidol   Imipramine   Indomethacin   Isoflurane   Ketamine   Levodopa   Lidocaine   Lithium   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoclopramide   Morphine   Nifedipine   Olanzapine   Omeprazole   Phenytoin   Propofol   Quetiapine Fumarate   Ranitidine   Risperidone   Temozolomide   Thioridazine   Verapamil
MAPK1	5594	Delirium	MESH-D003693	122.84	165	Aminoacpric Acid   Atenolol   Atropine   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Diazepam   Diclofenac   Digoxin   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Memantine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Selegiline   Sertraline   Sevoflurane   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
IL6	3569	Delirium	MESH-D003693	120.28	157	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Ciprofloxacin   Clarithromycin   Clomipramine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diclofenac   Diphenhydramine   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Morphine   Nefirapine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Promethazine   Propofol   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Ribavirin   Scopalamine   Sulindac   Temozolomide   Theophylline   Trimethoprim   Valproic Acid   Verapamil
ABCB1	5243	Delirium	MESH-D003693	118.98	122	Amiodarone   Amitriptyline   Bromocriptine   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Clomipramine   Clozapine   Cyclosporine   Dexamethasone   Digoxin   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Doxepin   Fentanyl   Haloperidol   Ibuprofen   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Omeprazole   Ondansetron   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Prednisone   Propranolol   Quetiapine Fumarate   Quinidine   Risperidone   Scopalamine   Sertraline   Selegiline   Sertraline   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Triazolam   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
IL1B	3553	Delirium	MESH-D003693	118.39	161	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diclofenac   Digoxin   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Memantine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Selegiline   Sertraline   Sevoflurane   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
MAPK3	5595	Delirium	MESH-D003693	117.01	162	Aminoacpric Acid   Atenolol   Atropine   Baclofen   Bromocriptine   Carbamazepine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Diazepam   Diclofenac   Digoxin   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Memantine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Selegiline   Sertraline   Sevoflurane   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
BAX	581	Delirium	MESH-D003693	114.99	158	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Amphotericin B   Antipsychotic Agents   Atropine   Azithromycin   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Diazepam   Diclofenac   Digoxin   Digoxin   Diltiazem   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Memantine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Selegiline   Sertraline   Sevoflurane   Sulindac   Tacrine   Theophylline   Thyroxine   Tramadol   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil   Zolpidem
BDNF	627	Delirium	MESH-D003693	114.46	130	Amantadine   Amiodarone   Antidepressive Agents   Bromocriptine   Carbamazepine   Chlorpromazine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Diazepam   Disulfiram   Ethanol   Fluoxetine   Haloperidol   Imipramine   Ketamine   Lamotrigine   Lithium   Methamphetamine   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Oxycodone   Paroxetine   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Promethazine   Propofol   Propranolol   Quetiapine Fumarate   Risperidone   Scopalamine   Sertraline   Tacrine   Tranlycypromine   Triazolam   Valproic Acid   Zolpidem
SLC22A1	6580	Delirium	MESH-D003693	113.47	64	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Atenolol   Atropine   Cimetidine   Clonidine   Cyclosporine   Dexamethasone   Diclofenac   Digoxin   Diltiazem   Diphenhydramine   Famotidine   Flecainide   Ibuprofen   Imipramine   Indomethacin   Lidocaine   Metoprolol   Nicotine   Nifedipine   Omeprazole   Plant Extracts   Propafenone   Propranolol   Quinidine   Ranitidine   Sulindac   Trimethoprim   Valproic Acid   Verapamil
BC12	596	Delirium	MESH-D003693	110.12	152	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Carbamazepine   Chloroquine   Cimetidine   Ciprofloxacin   Clonidine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Desipramine   Dexamethasone   Dextromethorphan   Disulfiram   Donepezil   Ethanol   Fosfamide   Imipramine   Irbesartan   Ketamine   Lamotrigine   Lidocaine   Loperamide   Maprotiline   Mefloquine   Methadone   Methamphetamine   Methotrexate   Midazolam   Morphine   Nicotine   Nifedipine   Nitroprusside   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Omeprazole   ON 1910   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Propofol   Propranolol   Ranitidine   Scopalamine   Selegiline   Sertraline   Sulindac   Tacrine   Temozolomide   Theophylline   Tranlycypromine   Valproic Acid   Verapamil
DRD2	1813	Delirium	MESH-D003693	109.05	103	abrine   Amisulpride   Bromocriptine   Carbamazepine   Chlorpromazine   Clomipramine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Diltiazem   Ethanol   Fluoxetine   Haloperidol   Lamotrigine   Levodopa   Lithium   mephedrone   Methadone   Methamphetamine   Metoclopramide   Morphine   Naltrexone   Nicotine   Nifedipine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   oxycodone   Oxycodone   Phenytoin   Pilocarpine   Plant Extracts   Quetiapine Fumarate   Risperidone   Thioridazine   Tramadol   Valproic Acid   Verapamil













Appendix 表S1-7

Gene Symbol	Gene ID	Disease Name	Disease ID	Inference Score	Reference Count	Chemicals (Inference Network)
SQSTM1	8878	Delirium	MESH-D003693	42.04	44	abrine   Amiodarone   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Fluoxetine   Furosemide   Ifosfamide   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   ON 01910   Plant Extracts   Sulindac   Valproic Acid
ATP4	468	Delirium	MESH-D003693	41.95	38	abrine   Amiodarone   Carbamazepine   Chloroquine   Chlorpromazine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Ibuprofen   Ifosfamide   Methamphetamine   Oxycodone   Sertraline   Sulindac   Valproic Acid
PRKG	5582	Delirium	MESH-D003693	41.94	59	abrine   Cocaine   Ethanol   Fluoxetine   Ketamine   Lidocaine   Lithium   Mometidine   Methamphetamine   Morphine   Pilocarpine   Valproic Acid
ABCC3	8714	Delirium	MESH-D003693	41.92	46	Amiodarone   Carbamazepine   Chlorpromazine   Ciprofloxacin   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Furosemide   Indomethacin   Methotrexate   Nifedipine   Omeprazole   Phenylethanolamine   Prednisone   Sulindac   Valproic Acid   Verapamil
OPRD1	4985	Delirium	MESH-D003693	41.92	35	Cocaine   Codeine   Dextromethorphan   Ethanol   Loperamide   Methadone   Morphine   Naltrexone   Nicotine   Oxycodone   Plant Extracts   Tramadol   Valproic Acid
CLU	1191	Delirium	MESH-D003693	41.89	45	Amphotericin B1   Chlorzoxipine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Ibuprofen   Ketamine   Methamphetamine   Methazolamide   Nifedipine   Olanzapine   Sulindac   Theophylline   Valproic Acid   Verapamil
ENO1	2023	Delirium	MESH-D003693	41.88	50	Amiodarone   Amphotericin B1   Clozapine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Haloperidol   Ibuprofen   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Omeprazole   Valproic Acid
CCNE1	898	Delirium	MESH-D003693	41.82	36	abrine   Atropine   Carbamazepine   Ciprofloxacin   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Fluoxetine   Ibuprofen   Indomethacin   Lidocaine   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   Plant Extracts   Sulindac   Valproic Acid
ATP1B2	482	Delirium	MESH-D003693	41.77	42	abrine   Amiodarone   Cocaine   Dexmethasone   Ethanol   Haloperidol   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Plant Extracts   Valproic Acid
ARNT	405	Delirium	MESH-D003693	41.72	25	Amphotericin B1   Carbamazepine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Fluconazole   Itraconazole   Methamphetamine   Methotrexate   Nevirapine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Omeprazole   Plant Extracts   Theophylline   Valproic Acid
ATF3	467	Delirium	MESH-D003693	41.65	56	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Bromocriptine   Carbamazepine   Chlorpromazine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Disulfiram   Ethanol   Haloperidol   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   ON 01910   Rantidine   Sulindac   Valproic Acid
TTR	7276	Delirium	MESH-D003693	41.61	50	Carbamazepine   Clozapine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Digoxin   Fluoxetine   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Olanzapine   Plant Extracts   Thyroxine   Valproic Acid
ID2	3398	Delirium	MESH-D003693	41.47	58	Amiodarone   Clozapine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Disulfiram   Ethanol   Haloperidol   Indomethacin   Methamphetamine   Nicotine   ON 01910   Rantidine   Sevoflurane   Thyroxine   Valproic Acid
NFE2L1	4779	Delirium	MESH-D003693	41.45	30	Carbamazepine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Sulindac   Valproic Acid
CYP19A1	1588	Delirium	MESH-D003693	41.43	47	Citalopram   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Disulfiram   Ethanol   Fluconazole   Fluoxetine   Ibuprofen   Indomethacin   Lamotrigine   Levamisole   Methadone   Methotrexate   Nicotine   Paroxetine   Phenytoin   Sertraline   Valproic Acid
BAK1	578	Delirium	MESH-D003693	41.34	29	abrine   Dexmethasone   Diclofenac   Disulfiram   Ethanol   Furosemide   Indomethacin   Isoflurane   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   ON 01910   Plant Extracts   Sulindac   Valproic Acid
LITAF	9516	Delirium	MESH-D003693	41.34	27	Carbamazepine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Nicotine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Sulindac   Valproic Acid
NQO1	1728	Delirium	MESH-D003693	41.33	46	abrine   Amiodarone   Carbamazepine   Cyclosporine   Dexmethasone   Desmethylomidine   Diclofenac   Disulfiram   Ethanol   Furosemide   Ibuprofen   Ifosfamide   Itraconazole   Methamphetamine   Methotrexate   Nitroprusside   Omeprazole   Phenytoin   Plant Extracts   Scopalamine   Selegiline   Sulindac   Tacrine   Valproic Acid
CHRM4	1132	Delirium	MESH-D003693	41.29	44	abrine   Atropine   Cocaine   Ethanol   Haloperidol   Methamphetamine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Pilocarpine   Plant Extracts   Risperidone   Scopalamine   Valproic Acid
CES1	1066	Delirium	MESH-D003693	41.17	42	abrine   Amiodarone   Atropine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Fluoxetine   Homatropine   Meperidine   Plant Extracts   Risperidone   Tacrine   Thiouracil   Valproic Acid
CAMK2D	817	Delirium	MESH-D003693	41.07	42	Carbamazepine   Clozapine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Haloperidol   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Plant Extracts   Theophylline   Valproic Acid
GABRB3	2562	Delirium	MESH-D003693	41.07	65	Amitriptyline   Clozapine   Cocaine   Dexmethasone   Diazepam   Ethanol   Flumazenil   Haloperidol   Methamphetamine   Midazolam   Propofol   Valproic Acid   Zolpidem
PPIA	5478	Delirium	MESH-D003693	41.07	44	Alprazolam   Carbamazepine   Cyclosporine   Dexmethasone   Disulfiram   Ethanol   Ibuprofen   Indomethacin   Lithium   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Valproic Acid
MAP2K3	5606	Delirium	MESH-D003693	40.95	29	abrine   Carbamazepine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Disulfiram   Ethanol   Indomethacin   Methamphetamine   Methotrexate   Sevoflurane   Thyroxine   Valproic Acid
SLC22A8	9376	Delirium	MESH-D003693	40.86	32	Cimetidine   Dexmethasone   Diclofenac   Donepezil   Famotidine   Furosemide   Ibuprofen   Indomethacin   Linezolid   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   Oxvedone   Rantidine   Valproic Acid
CACNA1C	775	Delirium	MESH-D003693	40.83	24	Amiodarone   Atenolol   Diltiazem   Ethanol   Irbesartan   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   Nifedipine   Pilocarpine   Thyroxine   Valproic Acid   Verapamil
EGR3	1960	Delirium	MESH-D003693	40.83	52	abrine   Clomiphene   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Fluoxetine   Morphine   Nicotine   Phenytoin   Pilocarpine   Valproic Acid
SULT1A1	6817	Delirium	MESH-D003693	40.82	65	Carbamazepine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Indomethacin   Ketamine   Lidocaine   Lithium   Methamphetamine   Methotrexate   Morphine   Nevirapine   Phenytoin   Scopalamine   Sevoflurane   Thyroxine   Valproic Acid
ODC1	4953	Delirium	MESH-D003693	40.77	41	abrine   Amiodarone   Carbamazepine   Chlorpromazine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diazepam   Ethanol   Methamphetamine   Methotrexate   Metoprolol   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Pilocarpine   Plant Extracts   Propranolol   Thyroxine   Valproic Acid
CDKN1B	1027	Delirium	MESH-D003693	40.75	46	Carbamazepine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Digitoxin   Disulfiram   Fluoxetine   Indomethacin   Lidocaine   Lithium   Methotrexate   Nicotine   Pilocarpine   Plant Extracts   Prednisone   Sulindac   Temozolomide   Theophylline   Valproic Acid
BCL2L1	10018	Delirium	MESH-D003693	40.7	41	abrine   Amiodarone   Carbamazepine   Cocaine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Furosemide   Indomethacin   Isoflurane   Methamphetamine   Morphine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   ON 01910   Temozolomide   Valproic Acid
ELMO1	9844	Delirium	MESH-D003693	40.66	28	abrine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Disulfiram   Ethanol   Indomethacin   Methamphetamine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Temozolomide   Valproic Acid
RET	5979	Delirium	MESH-D003693	40.6	35	Clomiphene   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Irbesartan   Lithium   Methamphetamine   Methazolamide   ON 01910   Pilocarpine   Plant Extracts   Sulindac   Valproic Acid   Verapamil
MR1	3140	Delirium	MESH-D003693	40.53	44	abrine   Acyclovir   Ibuprofen   Carbamazepine   Clozapine   Cocaine   Cyclosporine   Diclofenac   Ethanol   Ifosfamide   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Valproic Acid
ATP1A1	476	Delirium	MESH-D003693	40.51	69	Amiodarone   Chloroquine   Cocaine   Cyclosporine   Digitoxin   Digoxin   Ethanol   Haloperidol   Ketamine   Lithium   Methamphetamine   Methotrexate   Propranolol   Valproic Acid
HSP90AA1	3320	Delirium	MESH-D003693	40.51	35	abrine   Albendazole   Carbamazepine   Clonidine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Disulfiram   Ethanol   Indomethacin   Methamphetamine   Nicotine   Plant Extracts   Thioriental   Valproic Acid
LBP	3929	Delirium	MESH-D003693	40.38	26	Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Indomethacin   Ketamine   Methotrexate   Plant Extracts   Quinidine   Sulindac   Temozolomide   Theophylline   Valproic Acid
BAD	572	Delirium	MESH-D003693	40.29	37	Clonidine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Fluoxetine   Furosemide   Indomethacin   Isoflurane   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Plant Extracts   Sulindac   Thyroxine   Valproic Acid
CPPED1	55313	Delirium	MESH-D003693	40.26	26	Amiodarone   Amitriptyline   Carbamazepine   Clomipramine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Imipramine   Methotrexate   Plant Extracts   Valproic Acid
GRIK5	2901	Delirium	MESH-D003693	40.26	69	abrine   Clozapine   Cocaine   Ethanol   Haloperidol   Ketamine   Lithium   Methamphetamine   N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine   Pilocarpine   Valproic Acid
MSMO1	6307	Delirium	MESH-D003693	40.19	48	abrine   Amiodarone   Amitriptyline   Clomipramine   Cyclosporine   Dexmethasone   Ethanol   Haloperidol   Imipramine   Indomethacin   Ketamine   Methamphetamine   Methotrexate   Nicotine   Valproic Acid
FOXO1	2308	Delirium	MESH-D003693	40.05	37	abrine   Carbamazepine   Cocaine   Cyclosporine   Dexmethasone   Diclofenac   Ethanol   Indomethacin   Ketamine   Methotrexate   Nicotine   Nicotine   ON 01910   Plant Extracts   Valproic Acid

Appendix 表S2: せん妄PPIネットワーク遺伝子のReactome pathway エンリッチメント

Appendix 表S2-1

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-6785807	Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	37/269	108/10554	2.07E-32	1.96E-29	1.42E-29	FOS/TNF/IL6/IL1B/BCL2/PTGS2/AKT1/VEGFA/NOS2/CXCL8/IL10/POMC/CCL2/BCL2L1/TP53/MAOA/CDKN1A/HMOX1/IL1A/OPRM1/CCND1/MMP9/MYC/FGF2/IL4/IL12A/TGFB1/ICAM1/VCAM1/JUNB/STAT3/HSPA8/HIF1A/OPRD1/HSP90AA1/LBP/FOXO1	37
R-HSA-449147	Signaling by Interleukins	62/269	462/10554	2.16E-28	1.02E-25	7.40E-26	CASP3/FOS/TNF/MAPK1/IL6/IL1B/MAPK3/BCL2/JUN/RELA/PTGS2/AKT1/IFNG/SOD1/VEGFA/CREB1/NOS2/CXCL8/IL10/POMC/CCL2/BCL2L1/TP53/NFKB1/SOD2/MAOA/CDKN1A/HMOX1/APP/IL1A/OPRM1/CCND1/IL2/MAPK8/NFKB1A/MMP9/MYC/FGF2/IL4/MAPK1/IL12A/TGFB1/ICAM1/VCAM1/JUNB/STAT3/HSPA8/CXCL2/CXCL1/CCL5/TNFRSF1A/UBA52/HIF1A/S100B/CASP1/SQSTM1/OPRD1/PPIA/MAP2K3/HSP90AA1/LBP/FOXO1	62
R-HSA-112315	Transmission across Chemical Synapses	36/269	227/10554	5.51E-19	1.74E-16	1.26E-16	SLC22A2/MAPK1/SLC22A1/CREB1/ACHE/MAOA/GAD1/GABRA1/SLC6A4/GABRG2/CAMK2A/BCHE/GRIN2B/GRIN2A/GAD2/GNAI2/GABRB2/GRIA1/SLC6A3/GRIA2/GABRA4/CHRN2B/GRIN1/HSPA8/SLC17A7/GRIK2/DLG4/PLCB1/PRKCB/GLUL/SLC1A1/PRKACB/PRKCG/CAMK2D/GABRB3/GRIK5	36
R-HSA-112316	Neuronal System	38/269	368/10554	1.15E-13	2.72E-11	1.98E-11	SLC22A2/KCNH2/MAPK1/SLC22A1/CREB1/ACHE/MAOA/GAD1/GABRA1/SLC6A4/GABRG2/CAMK2A/BCHE/HOMER1/GRIN2B/GRIN2A/GAD2/GNAI2/GABRB2/GRIA1/SLC6A3/GRIA2/GABRA4/CHRN2B/GRIN1/HSPA8/SLC17A7/GRIK2/DLG4/PLCB1/PRKCB/GLUL/SLC1A1/PRKACB/PRKCG/CAMK2D/GABRB3/GRIK5	38
R-HSA-6783783	Interleukin-10 signaling	15/269	47/10554	3.06E-13	5.78E-11	4.19E-11	TNF/IL6/IL1B/PTGS2/CXCL8/IL10/CCL2/IL1A/IL12A/ICAM1/STAT3/CXCL2/CXCL1/CCL5/TNFRSF1A	15
R-HSA-109606	Intrinsic Pathway for Apoptosis	14/269	44/10554	2.02E-12	2.93E-10	2.13E-10	CASP3/BAX/BCL2/AKT1/CASP9/CASP7/CASP8/BCL2L1/TP53/MAPK8/STAT3/BAK1/BCL2L1/BAD	14
R-HSA-211945	Phase I - Functionalization of compounds	20/269	107/10554	2.17E-12	2.93E-10	2.13E-10	CYP3A4/CYP2D6/CYP1A2/CYP2C9/CES2/CYP2C19/POMC/MAOA/CYP3A5/MAOB/CYP2B6/CYP2C8/CYP2E1/POR/ALDH1A1/CYP1A1/CYP1B1/ARNT/CYP19A1/CES1	20
R-HSA-8986944	Transcriptional Regulation by MECP2	15/269	55/10554	4.03E-12	4.70E-10	3.42E-10	BDNF/CREB1/CRH/GAD1/CAMK2A/OPRM1/SLC2A3/GRIN2B/GRIN2A/GAD2/GRIA2/OPRK1/SGK1/PPARG/CAMK2D	15
R-HSA-211981	Xenobiotics	11/269	24/10554	4.48E-12	4.70E-10	3.42E-10	CYP3A4/CYP2D6/CYP1A2/CYP2C9/CYP2C19/CYP3A5/CYP2B6/CYP2C8/CYP2E1/CYP1A1/ARNT	11
R-HSA-373076	Class A/1 (Rhodopsin-like receptors)	33/269	324/10554	8.08E-12	7.02E-10	5.10E-10	DRD2/HTR2C/PENK/AVP/CXCL8/DRD1/POMC/HRH1/AGT/HTR1A/APP/OPRM1/NPY/TAC1/HTR2A/CNR1/TRH/PDYN/OPRK1/GAL/CXCL2/HRH2/ADORA1/DRD3/CXCL1/CHRM1/LHB/CCL5/EDN1/ADORA2A/ADRB1/OPRD1/CHRM4	33
R-HSA-112314	Neurotransmitter receptors and postsynaptic signal transmission	23/269	156/10554	8.17E-12	7.02E-10	5.10E-10	MAPK1/CREB1/GABRA1/GABRG2/CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GNAI2/GABRB2/GRIA1/GRIA2/GABRA4/CHRN2B/GRIN1/GRIK2/DLG4/PLCB1/PRKCB/PRKACB/PRKCG/CAMK2D/GABRB3/GRIK5	23
R-HSA-211897	Cytochrome P450 - arranged by substrate type	15/269	66/10554	7.07E-11	5.57E-09	4.04E-09	CYP3A4/CYP2D6/CYP1A2/CYP2C9/CYP2C19/POMC/CYP3A5/CYP2B6/CYP2C8/CYP2E1/POR/CYP1A1/CYP1B1/ARNT/CYP19A1	15
R-HSA-211859	Biological oxidations	26/269	223/10554	7.83E-11	5.69E-09	4.13E-09	CYP3A4/CYP2D6/CYP1A2/CYP2C9/CES2/CYP2C19/POMC/MAOA/CYP3A5/MAOB/CYP2B6/CYP2C8/GSTP1/CYP2E1/POR/ALDH1A1/CYP1A1/UGT1A1/GCLC/UGT1A9/CYP1B1/UGT1A6/ARNT/CYP19A1/CES1/SULT1A1	26
R-HSA-112311	Neurotransmitter clearance	7/269	10/10554	7.27E-10	4.91E-08	3.56E-08	SLC22A2/SLC22A1/ACHE/MAOA/SLC6A4/BCHE/SLC6A3	7
R-HSA-500792	GPCR ligand binding	36/269	457/10554	1.30E-09	8.19E-08	5.95E-08	DRD2/HTR2C/PENK/CRH/AVP/CXCL8/DRD1/POMC/HRH1/AGT/HTR1A/APP/OPRM1/NPY/TAC1/HTR2A/CNR1/TRH/CALCA/PDYN/OPRK1/GAL/CXCL2/HRH2/ADORA1/DRD3/CXCL1/CHRM1/LHB/CCL5/EDN1/GNAS/ADORA2A/ADRB1/OPRD1/CHRM4	36

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-2262752	Cellular responses to stress	34/269	426/10554	2.80E-09	1.65E-07	1.20E-07	FOS/CAT/MAPK1/IL6/MAPK3/JUN/RELA/SOD1/VEGFA/CXCL8/NR3C1/TP53/GSK3B/NFKB1/SOD2/CDKN1A/IL1A/CAMK2A/GSTP1/MAPK8/MAPK14/GSR/STAT3/HSPA8/UBA52/HSPA5/HIF1A/HSPA1A/CCNE1/ARNT/CAMK2D/MAP2K3/CDKN1B/HSP90AA1	34
R-HSA-9018677	Biosynthesis of DHA-derived SPMs	8/269	17/10554	3.20E-09	1.78E-07	1.29E-07	CYP3A4/CYP2D6/CYP1A2/CYP2C9/PTGS2/CYP2C8/CYP2E1/CYP1A1	8
R-HSA-375280	Amine ligand-binding receptors	11/269	42/10554	5.11E-09	2.68E-07	1.95E-07	DRD2/HTR2C/DRD1/HRH1/HTR1A/HTR2A/HRH2/DRD3/CHRM1/ADRB1/CHRM4	11
R-HSA-442755	Activation of NMDA receptors and postsynaptic events	11/269	44/10554	8.75E-09	4.35E-07	3.16E-07	MAPK1/CREB1/CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GRIA1/GRIA2/GRIN1/DLG4/PRKACB/CAMK2D	11
R-HSA-9018678	Biosynthesis of specialized proresolving mediators (SPMs)	8/269	19/10554	9.52E-09	4.38E-07	3.18E-07	CYP3A4/CYP2D6/CYP1A2/CYP2C9/PTGS2/CYP2C8/CYP2E1/CYP1A1	8
R-HSA-209560	NF-kB is activated and signals survival	7/269	13/10554	9.73E-09	4.38E-07	3.18E-07	RELA/NFKB1/NFKBIA/NGF/NGFR/UBA52/SQSTM1	7
R-HSA-438066	Unblocking of NMDA receptors, glutamate binding and activation	8/269	20/10554	1.55E-08	6.66E-07	4.84E-07	CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GRIA1/GRIA2/GRIIN1/DLG4/CAMK2D	8
R-HSA-73887	Death Receptor Signalling	18/269	141/10554	1.72E-08	7.05E-07	5.12E-07	CASP3/TNF/RELA/CASP8/NFKB1/MAPK8/NFKBIA/NGF/NGFR/FAS/TNFSF10/CASP2/TNFRSF1A/UBA52/TNFRSF10B/SQSTM1/BC L2L1/BAD	18
R-HSA-418594	G alpha (i) signalling events	31/269	396/10554	2.34E-08	9.01E-07	6.54E-07	MAPK1/DRD2/PENK/CREB1/CXCL8/POMC/AGT/HTR1A/APP/OPRM1/NPY/CNR1/GNAI2/PDYN/OPRK1/GAL/CXCL2/ADORA1/DRD3/CXCL1/PLCB1/CCL5/CDK5/PLA2G4A/PPP3CA/GNAS/PRKACB/PRKCG/OPRD1/TTR/CHRM4	31
R-HSA-168142	Toll Like Receptor 10 (TLR10) Cascade	14/269	85/10554	2.62E-08	9.01E-07	6.54E-07	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-168176	Toll Like Receptor 5 (TLR5) Cascade	14/269	85/10554	2.62E-08	9.01E-07	6.54E-07	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-975871	MyD88 cascade initiated on plasma membrane	14/269	85/10554	2.62E-08	9.01E-07	6.54E-07	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-168164	Toll Like Receptor 3 (TLR3) Cascade	15/269	99/10554	2.67E-08	9.01E-07	6.54E-07	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CASP8/CR EB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	15
R-HSA-166166	MyD88-independent TLR4 cascade	15/269	100/10554	3.07E-08	9.67E-07	7.02E-07	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CASP8/CR EB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	15
R-HSA-937061	TRIF(TICAM1)-mediated TLR4 signaling	15/269	100/10554	3.07E-08	9.67E-07	7.02E-07	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CASP8/CR EB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	15
R-HSA-549132	Organic cation/anion/zwitterion transport	7/269	15/10554	3.49E-08	1.03E-06	7.49E-07	SLC22A2/SLC22A1/SLC22A3/SLC22A5/SLC22A7/SLC22A4/SLC22A8	7
R-HSA-9022699	MECP2 regulates neuronal receptors and channels	7/269	15/10554	3.49E-08	1.03E-06	7.49E-07	CREB1/OPRM1/SLC2A3/GRIN2B/GRIN2A/GRIA2/OPRK1	7
R-HSA-450341	Activation of the AP-1 family of transcription factors	6/269	10/10554	5.00E-08	1.43E-06	1.04E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/MAPK8/MAPK14	6
R-HSA-109581	Apoptosis	19/269	169/10554	5.56E-08	1.54E-06	1.12E-06	CASP3/BAX/BCL2/AKT1/CASP9/CASP7/CASP8/BCL2L1/TP53/MAPK8/CTNNB1/STAT3/FAS/TNFSF10/UBA52/TNFRSF10B/BAK1/BC L2L1/BAD	19
R-HSA-193639	p75NTR signals via NF-kB	7/269	16/10554	6.08E-08	1.64E-06	1.19E-06	RELA/NFKB1/NFKBIA/NGF/NGFR/UBA52/SQSTM1	7
R-HSA-5357801	Programmed Cell Death	19/269	172/10554	7.39E-08	1.94E-06	1.41E-06	CASP3/BAX/BCL2/AKT1/CASP9/CASP7/CASP8/BCL2L1/TP53/MAPK8/CTNNB1/STAT3/FAS/TNFSF10/UBA52/TNFRSF10B/BAK1/BC L2L1/BAD	19
R-HSA-168898	Toll-like Receptor Cascades	18/269	155/10554	7.62E-08	1.94E-06	1.41E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CASP8/CR EB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/S100A9/CTSL/UBA52/S100B/MAP2K3/LBP	18
R-HSA-975138	TRAF6 mediated induction of NFkB and MAP kinases upon TLR7/8 or 9 activation	14/269	93/10554	8.54E-08	2.12E-06	1.54E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-168181	Toll Like Receptor 7/8 (TLR7/8) Cascade	14/269	94/10554	9.80E-08	2.32E-06	1.68E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-975155	MyD88 dependent cascade initiated on endosome	14/269	94/10554	9.80E-08	2.32E-06	1.68E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-168643	Nucleotide-binding domain, leucine rich repeat containing receptor (NLR) signaling pathways	11/269	55/10554	1.06E-07	2.41E-06	1.75E-06	BCL2/RELA/CASP9/CASP8/BCL2L1/NFKB1/APP/MAPK14/CASP2/UBA52/CASP1	11
R-HSA-211999	CYP2E1 reactions	6/269	11/10554	1.08E-07	2.41E-06	1.75E-06	CYP2D6/CYP2C9/CYP2C19/CYP2B6/CYP2C8/CYP2E1	6
R-HSA-166058	MyD88/MAL(TIRAP) cascade initiated on plasma membrane	14/269	95/10554	1.12E-07	2.41E-06	1.75E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NF KB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-168188	Toll Like Receptor TLR6:TLR2 Cascade	14/269	95/10554	1.12E-07	2.41E-06	1.75E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NF KB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-5674400	Constitutive Signaling by AKT1 E17K in Cancer	8/269	25/10554	1.19E-07	2.50E-06	1.82E-06	AKT1/CASP9/CREB1/GSK3B/CDKN1A/CDKN1B/BAD/FOXO1	8
R-HSA-168138	Toll Like Receptor 9 (TLR9) Cascade	14/269	98/10554	1.68E-07	3.30E-06	2.40E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NF KB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-168179	Toll Like Receptor TLR1:TLR2 Cascade	14/269	98/10554	1.68E-07	3.30E-06	2.40E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NF KB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-181438	Toll Like Receptor 2 (TLR2) Cascade	14/269	98/10554	1.68E-07	3.30E-06	2.40E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CREB1/NF KB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3	14
R-HSA-166016	Toll Like Receptor 4 (TLR4) Cascade	16/269	130/10554	1.83E-07	3.52E-06	2.56E-06	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/CASP8/CREB1/NFKB1/APP/MAPK8/NFKBIA/MAPK14/UBA52/S100B/MAP2K3/LBP	16
R-HSA-381042	PERK regulates gene expression	8/269	28/10554	3.21E-07	6.06E-06	4.40E-06	CXCL8/DDIT3/ASNS/CCL2/HSPA5/EIF2AK3/ATF4/ATF3	8
R-HSA-442729	CREB phosphorylation through the activation of CaMKII	7/269	20/10554	3.77E-07	6.99E-06	5.08E-06	CREB1/CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GRIN1/DLG4/CAMK2D	7
R-HSA-438064	Post NMDA receptor activation events	9/269	40/10554	5.43E-07	9.88E-06	7.17E-06	MAPK1/CREB1/CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GRIN1/DLG4/PRKACB/CAMK2D	9
R-HSA-198323	AKT phosphorylates targets in the cytosol	6/269	14/10554	6.56E-07	1.17E-05	8.49E-06	AKT1/CASP9/GSK3B/CDKN1A/CDKN1B/BAD	6
R-HSA-8848021	Signaling by PTK6	10/269	54/10554	8.71E-07	1.50E-05	1.09E-05	AKT1/NR3C1/CCND1/EGFR/STAT3/UBA52/HIF1A/CCNE1/CDKN1B/ELMO1	10
R-HSA-9006927	Signaling by Non-Receptor Tyrosine Kinases	10/269	54/10554	8.71E-07	1.50E-05	1.09E-05	AKT1/NR3C1/CCND1/EGFR/STAT3/UBA52/HIF1A/CCNE1/CDKN1B/ELMO1	10
R-HSA-442742	CREB phosphorylation through the activation of Ras	8/269	32/10554	9.93E-07	1.68E-05	1.22E-05	MAPK1/CREB1/CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GRIN1/DLG4/CAMK2D	8
R-HSA-111885	Opioid Signalling	12/269	83/10554	1.14E-06	1.89E-05	1.37E-05	MAPK1/CREB1/POMC/OPRM1/GNAI2/PDY N/PLCB1/CDK5/PLA2G4A/PPP3CA/PRKACB/PRKCG	12
R-HSA-375276	Peptide ligand-binding receptors	18/269	190/10554	1.62E-06	2.65E-05	1.92E-05	PENK/AVP/CXCL8/POMC/AGT/APP/OPRM1/NPY/TAC1/TRH/PDYN/OPRK1/GAL/CXCL2/CXCL1/CCL5/EDN1/OPRD1	18
R-HSA-2161522	Abacavir transport and metabolism	5/269	10/10554	2.35E-06	3.66E-05	2.66E-05	SLC22A2/ABCN1/SLC22A1/SLC22A3/ABCG2	5
R-HSA-549127	Organic cation transport	5/269	10/10554	2.35E-06	3.66E-05	2.66E-05	SLC22A2/SLC22A1/SLC22A3/SLC22A5/SLC22A4	5
R-HSA-2559583	Cellular Senescence	18/269	195/10554	2.36E-06	3.66E-05	2.66E-05	FOS/MAPK1/IL6/MAPK3/JUN/RELA/CXCL8/TP53/NFKB1/CDKN1A/IL1A/MAPK8/MAPK14/STAT3/UBA52/CCNE1/MAP2K3/CDKN1B	18
R-HSA-2559582	Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP)	13/269	110/10554	4.19E-06	6.39E-05	4.64E-05	FOS/MAPK1/IL6/MAPK3/JUN/RELA/CXCL8/NFKB1/CDKN1A/IL1A/STAT3/UBA52/CDKN1B	13
R-HSA-450294	MAP kinase activation	10/269	64/10554	4.41E-06	6.61E-05	4.80E-05	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/CREB1/NFKB1/MAPK8/MAPK14/UBA52/MAP2K3	10
R-HSA-193704	p75 NTR receptor-mediated signalling	12/269	97/10554	6.10E-06	9.01E-05	6.55E-05	CASP3/RELA/NFKB1/MAPK8/NFKBIA/NGF/NGFR/CASP2/UBA52/SQSTM1/BCL2L1/BAD	12
R-HSA-622312	Inflammasomes	6/269	20/10554	7.44E-06	0.0001082	7.86E-05	BCL2/RELA/BCL2L1/NFKB1/APP/CASP1	6
R-HSA-166520	Signaling by NTRKs	12/269	99/10554	7.57E-06	0.0001083	7.87E-05	MAPK1/MAPK3/BAX/BDNF/CREB1/GRIN2B/MAPK14/NGF/NTRK2/STAT3/CDK5/ADORA2A	12
R-HSA-399719	Trafficking of AMPA receptors	7/269	31/10554	1.01E-05	0.0001378	0.0001001	CAMK2A/GRIA1/GRIA2/DLG4/PRKCB/PRKCG/CAMK2D	7
R-HSA-399721	Glutamate binding, activation of AMPA receptors and synaptic plasticity	7/269	31/10554	1.01E-05	0.0001378	0.0001001	CAMK2A/GRIA1/GRIA2/DLG4/PRKCB/PRKCG/CAMK2D	7
R-HSA-450282	MAPK targets/ Nuclear events mediated by MAP kinases	7/269	31/10554	1.01E-05	0.0001378	0.0001001	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/CREB1/MAPK8/MAPK14	7
R-HSA-977441	GABA A receptor activation	5/269	13/10554	1.13E-05	0.0001523	0.0001106	GABRA1/GABRG2/GABRB2/GABRA4/GABRB3	5
R-HSA-448424	Interleukin-17 signaling	10/269	72/10554	1.30E-05	0.0001735	0.000126	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/CREB1/NFKB1/MAPK8/MAPK14/UBA52/MAP2K3	10



ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-442982	Ras activation upon Ca2+ influx through NMDA receptor	6/269	22/10554	1.37E-05	0.0001801	0.0001308	CAMK2A/GRIN2B/GRIN2A/GRIN1/DLG4/CAMK2D	6
R-HSA-2142753	Arachidonic acid metabolism	9/269	59/10554	1.64E-05	0.0002117	0.0001537	CYP1A2/CYP2C9/PTGS2/CYP2C19/CYP2C8/CYP1A1/ABCC1/PLA2G4A/CYP1B1	9
R-HSA-380994	ATF4 activates genes	6/269	25/10554	3.05E-05	0.00039	0.0002832	CXCL8/DDIT3/ASNS/CCL2/ATF4/ATF3	6
R-HSA-205043	NRIF signals cell death from the nucleus	5/269	16/10554	3.60E-05	0.000453	0.000329	MAPK8/NGF/NGFR/UBA52/SQSTM1	5
R-HSA-9006934	Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	27/269	455/10554	3.73E-05	0.0004633	0.0003365	MAPK1/MAPK3/BAX/BDNF/AKT1/VEGFA/CREB1/GFAP/MMP9/GRIN2B/FGF2/INS/MAPK14/NGF/CTNNB1/NTRK2/EGFR/STAT3/HPN/CDK5/UBA52/ADORA2A/PRKCB/S100B/PRKACB/ELMO1/HSP90AA1	27
R-HSA-112310	Neurotransmitter release cycle	8/269	51/10554	3.95E-05	0.0004848	0.0003521	SLC22A2/SLC22A1/MAOA/GAD1/GAD2/HSPA8/SLC17A7/SLC1A1	8
R-HSA-5357769	Caspase activation via extrinsic apoptotic signalling pathway	6/269	27/10554	4.89E-05	0.0005924	0.0004303	CASP3/CASP9/CASP8/FAS/TNFSF10/TNFRSF10B	6
R-HSA-446652	Interleukin-1 family signaling	13/269	139/10554	5.33E-05	0.0006376	0.000463	IL1B/RELA/NFKB1/APP/IL1A/MAPK8/NFKBIA/IL4/STAT3/UBA52/S100B/CASP1/SQSTM1	13
R-HSA-425366	Transport of bile salts and organic acids, metal ions and amine compounds	10/269	85/10554	5.69E-05	0.0006717	0.0004878	SLC22A2/SLC22A1/SLC47A1/SLC47A2/SLC22A3/SLC22A5/SLC6A3/SLC22A7/SLC22A4/SLC22A8	10
R-HSA-5683057	MAPK family signaling cascades	20/269	293/10554	5.95E-05	0.0006852	0.0004976	MAPK1/IL6/MAPK3/JUN/CAMK2A/IL2/GRIIN2B/MYC/FGF2/GRIN2A/DUSP1/EGFR/GRIIN1/DLG4/UBA52/CDK1/PRKACB/CAMK2D/RET/FOXO1	20
R-HSA-9006925	Intracellular signaling by second messengers	20/269	293/10554	5.95E-05	0.0006852	0.0004976	MAPK1/MAPK3/JUN/EGR1/AKT1/CASP9/CREB1/TP53/GSK3B/CDKN1A/FGF2/INS/EGFR/UBA52/PPARG/PRKACB/PRKCG/CDKN1B/BAD/FOXO1	20
R-HSA-400253	Circadian Clock	9/269	70/10554	6.63E-05	0.0007545	0.000548	CREB1/AVP/NR3C1/PER1/CREM/SREBF1/UBA52/NR1D1/H1F1A	9
R-HSA-5675482	Regulation of neuroptotic cell death	5/269	18/10554	6.76E-05	0.0007608	0.0005526	CASP8/FAS/TNFSF10/UBA52/TNFRSF10B	5
R-HSA-2980736	Peptide hormone metabolism	10/269	89/10554	8.45E-05	0.0009395	0.0006823	ACHE/INHBE/POMC/AGT/REN/BCH/E/INS/CTNNB1/LHB/GH1	10
R-HSA-114452	Activation of BH3-only proteins	6/269	30/10554	9.20E-05	0.0010015	0.0007274	BCL2/AKT1/TP53/MAPK8/BCL2L1/BAD	6
R-HSA-416476	G alpha (q) signalling events	16/269	210/10554	9.22E-05	0.0010015	0.0007274	MAPK1/MAPK3/HTR2C/CREB1/AVP/HRH1/AGT/APP/TAC1/HTR2A/TRH/EGFR/PLCB1/CHRM1/RGS2/EDN1	16
R-HSA-1257604	PIP3 activates AKT signaling	18/269	260/10554	0.0001167	0.0011888	0.0008634	MAPK1/MAPK3/JUN/EGR1/AKT1/CASP9/CREB1/TP53/GSK3B/CDKN1A/FGF2/INS/EGFR/UBA52/PPARG/CDKN1B/BAD/FOXO1	18
R-HSA-8957322	Metabolism of steroids	13/269	150/10554	0.0001168	0.0011888	0.0008634	POMC/ALB/ABCB1/HMGC1/LSS/SCD/STAR/LHB/SREBF1/INSIG2/ABCC3/CYP19A1/MSMO1	13
R-HSA-5213460	RIPK1-mediated regulated necrosis	5/269	20/10554	0.0001174	0.0011888	0.0008634	CASP8/FAS/TNFSF10/UBA52/TNFRSF10B	5
R-HSA-5218859	Regulated Necrosis	5/269	20/10554	0.0001174	0.0011888	0.0008634	CASP8/FAS/TNFSF10/UBA52/TNFRSF10B	5
R-HSA-3371378	Regulation by c-FLIP	4/269	11/10554	0.0001183	0.0011888	0.0008634	CASP8/FAS/TNFSF10/TNFRSF10B	4
R-HSA-5218900	CASP8 activity is inhibited	4/269	11/10554	0.0001183	0.0011888	0.0008634	CASP8/FAS/TNFSF10/TNFRSF10B	4
R-HSA-69416	Dimerization of procaspase-8	4/269	11/10554	0.0001183	0.0011888	0.0008634	CASP8/FAS/TNFSF10/TNFRSF10B	4
R-HSA-204998	Cell death signalling via NUAGE, NRIF and NADE	9/269	76/10554	0.0001271	0.0012641	0.000918	CASP3/MAPK8/NGF/NGFR/CASP2/UBA52/SQSTM1/BCL2L1/BAD	9
R-HSA-76002	Platelet activation, signaling and aggregation	18/269	262/10554	0.0001286	0.0012657	0.0009193	MAPK1/MAPK3/AKT1/SOD1/VEGFA/ALB/APP/SERPINA3/MAPK14/GNAI2/TGFB1/ALDOA/PLA2G4A/PRKCB/HSPA5/PRKCG/CLU/PIA	18
R-HSA-112043	PLC beta mediated events	7/269	46/10554	0.0001477	0.0014391	0.0010452	MAPK1/CREB1/GNAI2/PLCB1/PLA2G4A/PRKACB/PRKCG	7
R-HSA-8849932	Synaptic adhesion-like molecules	5/269	21/10554	0.0001509	0.0014546	0.0010564	GRIN2B/GRIN2A/GRIA1/GRIN1/DLG4	5
R-HSA-76005	Response to elevated platelet cytosolic Ca2+	12/269	134/10554	0.0001565	0.0014935	0.0010846	SOD1/VEGFA/ALB/APP/SERPINA3/TGFB1/ALDOA/PRKCB/HSPA5/PRKCG/CLU/PPIA	12
R-HSA-445989	TAK1 activates NFkB by phosphorylation and activation of IKKs complex	6/269	33/10554	0.0001609	0.0015206	0.0011044	RELA/NFKB1/APP/NFKBIA/UBA52/S100B	6
R-HSA-112040	G-protein mediated events	7/269	47/10554	0.0001698	0.0015891	0.0011541	MAPK1/CREB1/GNAI2/PLCB1/PLA2G4A/PRKACB/PRKCG	7
R-HSA-2219528	PI3K/AKT Signaling in Cancer	10/269	97/10554	0.0001748	0.0016038	0.0011648	AKT1/CASP9/CREB1/GSK3B/CDKN1A/FGF2/EGFR/CDKN1B/BAD/FOXO1	10
R-HSA-381119	Unfolded Protein Response (UPR)	10/269	97/10554	0.0001748	0.0016038	0.0011648	CXCL8/DDIT3/ASNS/CCL2/WIPI1/ERN1/HSPA5/EIF2AK3/ATF4/ATF3	10

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-425407	SLC-mediated transmembrane transport	17/269	246/10554	0.0001844	0.0016753	0.0012167	SLC22A2/SLC22A1/SLC47A1/SLC47A2/AVP/SLC22A3/ALB/SLC2A3/SLC22A5/SLC6A3/SLC17A6/SLC17A7/SLC22A7/SLC22A4/SLC3A2/SLC1A1/SLC22A8	17
R-HSA-6791312	TP53 Regulates Transcription of Cell Cycle Genes	7/269	49/10554	0.0002221	0.0019991	0.0014518	BAX/TP53/CDKN1A/CDK1/GADD45A/CCNE1/CDKN1B	7
R-HSA-5579029	Metabolic disorders of biological oxidation enzymes	6/269	35/10554	0.000226	0.0020144	0.001463	POMC/MAOA/UGT1A1/GCLC/CYP1B1/CYP19A1	6
R-HSA-112409	RAF-independent MAPK1/3 activation	5/269	23/10554	0.0002392	0.0020742	0.0015064	MAPK1/IL6/MAPK3/DUSP1/CDK1	5
R-HSA-209543	p75NTR recruits signalling complexes	4/269	13/10554	0.0002461	0.002095	0.0015215	NGF/NGFR/UBA52/SQSTM1	4
R-HSA-879415	Advanced glycosylation endproduct receptor signaling	4/269	13/10554	0.0002461	0.002095	0.0015215	MAPK1/MAPK3/APP/S100B	4
R-HSA-168638	NOD1/2 Signaling Pathway	6/269	36/10554	0.0002654	0.0022395	0.0016265	CASP9/CASP8/MAPK14/CASP2/UBA52/CASP1	6
R-HSA-3371571	HSF1-dependent transactivation	5/269	24/10554	0.000296	0.002432	0.0017663	CAMK2A/HSPA8/HSPA1A/CAMK2D/HSP90AA1	5
R-HSA-933542	TRAF6 mediated NF-kB activation	5/269	24/10554	0.000296	0.002432	0.0017663	RELA/NFKB1/APP/NFKBIA/S100B	5
R-HSA-982772	Growth hormone receptor signaling	5/269	24/10554	0.000296	0.002432	0.0017663	PRL/MAPK1/MAPK3/STAT3/GH1	5
R-HSA-6804116	TP53 Regulates Transcription of Genes Involved in G1 Cell Cycle Arrest	4/269	14/10554	0.0003376	0.0027506	0.0019976	TP53/CDKN1A/CCNE1/CDKN1B	4
R-HSA-3371556	Cellular response to heat stress	9/269	88/10554	0.0003907	0.0031555	0.0022917	MAPK1/MAPK3/GSK3B/CAMK2A/HSPA8/HSPA5/HSPA1A/CAMK2D/HSP90AA1	9
R-HSA-844456	The NLRP3 inflammasome	4/269	15/10554	0.0004512	0.0036137	0.0026245	RELA/NFKB1/APP/CASP1	4
R-HSA-447115	Interleukin-12 family signaling	7/269	58/10554	0.0006397	0.0050803	0.0036896	IFNG/SOD1/IL10/SOD2/IL12A/STAT3/PPIA	7
R-HSA-140534	Caspase activation via Death Receptors in the presence of ligand	4/269	17/10554	0.0007557	0.0059023	0.0042866	CASP8/FAS/TNFRSF10/TNFRSF10B	4
R-HSA-416993	Trafficking of GluR2-containing AMPA receptors	4/269	17/10554	0.0007557	0.0059023	0.0042866	GRIA1/GRIA2/PRKCB/PRKCG	4
R-HSA-5684996	MAPK1/MAPK3 signaling	16/269	254/10554	0.0007885	0.0061012	0.0044311	MAPK1/IL6/MAPK3/CAMK2A/IL2/GRIN2B/FGF2/GRIN2A/DUSP1/EGFR/GRIN1/DLG4/UBA52/CDK1/CAMK2D/RET	16
R-HSA-1989781	PPARA activates gene expression	10/269	117/10554	0.0007941	0.0061012	0.0044311	FABP1/AGT/HMGCS1/CYP11A1/ABCB4/SREBF1/UGT1A9/PPARG/NR1D1/ARNT	10
R-HSA-187037	Signaling by NTRK1 (TRKA)	8/269	78/10554	0.0008041	0.0061281	0.0044506	MAPK1/MAPK3/CREB1/MAPK14/NGF/NTRK2/STAT3/ADORA2A	8
R-HSA-5633008	TP53 Regulates Transcription of Cell Death Genes	6/269	44/10554	0.0008112	0.0061325	0.0044538	BAX/TP53/FAS/CASP2/TNFRSF10B/CASP1	6
R-HSA-111996	Ca-dependent events	5/269	30/10554	0.0008758	0.0065682	0.0047702	MAPK1/CREB1/PLA2G4A/PRKACB/PRKCG	5
R-HSA-400206	Regulation of lipid metabolism by Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)	10/269	119/10554	0.0009061	0.0067421	0.0048965	FABP1/AGT/HMGCS1/CYP11A1/ABCB4/SREBF1/UGT1A9/PPARG/NR1D1/ARNT	10
R-HSA-6804114	TP53 Regulates Transcription of Genes Involved in G2 Cell Cycle Arrest	4/269	18/10554	0.0009524	0.0069766	0.0050668	BAX/TP53/CDK1/GADD45A	4
R-HSA-881907	Gastrin-CREB signalling pathway via PKC and MAPK	4/269	18/10554	0.0009524	0.0069766	0.0050668	MAPK1/MAPK3/CREB1/EGFR	4
R-HSA-8878166	Transcriptional regulation by RUNX2	10/269	121/10554	0.0010307	0.0074922	0.0054413	MAPK1/MAPK3/BAX/AKT1/NR3C1/GSK3B/CDKN1A/CCND1/UBA52/CDK1	10
R-HSA-3700989	Transcriptional Regulation by TP53	20/269	365/10554	0.0010608	0.0076525	0.0055577	FOS/BAX/JUN/AKT1/TP53/CDKN1A/MAPK14/G6PD/GSR/FAS/CASP2/CDK5/SK1/UBA52/CDK1/GADD45A/TNFRSF10B/CASP1/CCNE1/CDKN1B	20
R-HSA-422085	Synthesis, secretion, and deacylation of Ghrelin	4/269	19/10554	0.0011823	0.0084353	0.0061262	ACHE/BCHE/INS/GH1	4
R-HSA-2871796	FCERI mediated MAPK activation	5/269	32/10554	0.0011872	0.0084353	0.0061262	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/MAPK8	5
R-HSA-9020702	Interleukin-1 signaling	9/269	103/10554	0.0012323	0.0086902	0.0063114	IL1B/RELA/NFKB1/APP/IL1A/NFKBIA/UBA52/S100B/SQSTM1	9
R-HSA-9020591	Interleukin-12 signaling	6/269	48/10554	0.0012953	0.0090669	0.0065849	IFNG/SOD1/IL10/SOD2/IL12A/PPIA	6
R-HSA-383280	Nuclear Receptor transcription pathway	6/269	50/10554	0.0016076	0.0111547	0.0081012	NR3C1/NR1I2/NR0B2/NR1I3/PPARG/NR1D1	6

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-5663202	Diseases of signal transduction	20/269	378/10554	0.0016171	0.0111547	0.0081012	MAPK1/MAPK3/AKT1/CASP9/CREB1/GSK3B/CDKN1A/MYC/FGF2/CTNNB1/EGFR/TGF B1/STAT3/UBA52/TTR/CDKN1B/BCL2L1/HSP90AA1/BAD/FOXO1	20
R-HSA-114608	Platelet degranulation	10/269	129/10554	0.0016773	0.0114857	0.0083416	SOD1/VEGFA/ALB/APP/SERPINA3/TGFB1/ALDOA/HSPA5/CLU/PPIA	10
R-HSA-110056	MAPK3 (ERK1) activation	3/269	10/10554	0.0017204	0.0115305	0.0083741	IL6/MAPK3/CDK1	3
R-HSA-381183	ATF6 (ATF6-alpha) activates chaperone genes	3/269	10/10554	0.0017204	0.0115305	0.0083741	DDIT3/HSPA5/ATF4	3
R-HSA-74749	Signal attenuation	3/269	10/10554	0.0017204	0.0115305	0.0083741	MAPK1/MAPK3/INS	3
R-HSA-8978868	Fatty acid metabolism	12/269	177/10554	0.0019049	0.0126772	0.0092069	CYP1A2/CYP2C9/PTGS2/CYP2C19/CYP2C8/SLC22A5/CYP1A1/SCD/ABCC1/PLA2G4A/PHYH/CYP1B1	12
R-HSA-6804757	Regulation of TP53 Degradation	5/269	36/10554	0.0020456	0.0135184	0.0098179	AKT1/TP53/SGK1/UBA52/CDK1	5
R-HSA-2454202	Fc epsilon receptor (FCER1) signaling	10/269	134/10554	0.0022262	0.0146096	0.0106104	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/RELA/NFKB1/MA PK8/NFKBIA/PPP3CA/UBA52	10
R-HSA-3299685	Detoxification of Reactive Oxygen Species	5/269	37/10554	0.0023168	0.0148214	0.0107642	CAT/SOD1/SOD2/GSTP1/GSR	5
R-HSA-6806003	Regulation of TP53 Expression and Degradation	5/269	37/10554	0.0023168	0.0148214	0.0107642	AKT1/TP53/SGK1/UBA52/CDK1	5
R-HSA-1234158	Regulation of gene expression by Hypoxia-inducible Factor	3/269	11/10554	0.0023212	0.0148214	0.0107642	VEGFA/HIF1A/ARNT	3
R-HSA-193692	Regulated proteolysis of p75NTR	3/269	11/10554	0.0023212	0.0148214	0.0107642	RELA/NFKB1/NGFR	3
R-HSA-977443	GABA receptor activation	6/269	56/10554	0.0028928	0.0182802	0.0132762	GABRA1/GABRG2/GNAI2/GABRB2/GABRA4/GABRB3	6
R-HSA-8950505	Gene and protein expression by JAK-STAT signaling after Interleukin-12 stimulation	5/269	39/10554	0.0029362	0.0182802	0.0132762	IFNG/SOD1/IL10/SOD2/PPIA	5
R-HSA-264870	Caspase-mediated cleavage of cytoskeletal proteins	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	CASP3/CASP7/CASP8	3
R-HSA-381033	ATF6 (ATF6-alpha) activates chaperones	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	DDIT3/HSPA5/ATF4	3
R-HSA-390666	Serotonin receptors	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	HTR2C/HTR1A/HTR2A	3
R-HSA-451306	Ionotropic activity of kainate receptors	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	GRIK2/DLG4/GRIK5	3
R-HSA-451308	Activation of Calcium-permeable Kainate Receptor	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	GRIK2/DLG4/GRIK5	3
R-HSA-6803207	TP53 Regulates Transcription of Caspase Activators and Caspases	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	TP53/CASP2/CASP1	3
R-HSA-6803211	TP53 Regulates Transcription of Death Receptors and Ligands	3/269	12/10554	0.003037	0.0182802	0.0132762	TP53/FAS/TNFRSF10B	3
R-HSA-8878159	Transcriptional regulation by RUNX3	8/269	96/10554	0.0030709	0.018367	0.0133392	TP53/CDKN1A/CCND1/MYC/CTNNB1/TGFB1/UBA52/BCL2L1	8
R-HSA-198725	Nuclear Events (kinase and transcription factor activation)	4/269	25/10554	0.0034223	0.0202128	0.0146797	MAPK1/MAPK3/CREB1/MAPK14	4
R-HSA-9006115	Signaling by NTRK2 (TRKB)	4/269	25/10554	0.0034223	0.0202128	0.0146797	BDNF/GRIN2B/NTRK2/CDK5	4
R-HSA-168928	DDX58/IFIH1-mediated induction of interferon-alpha/beta	7/269	78/10554	0.003653	0.0214416	0.0155722	RELA/CASP8/NFKB1/APP/NFKBIA/UBA52/S100B	7
R-HSA-4420097	VEGFA-VEGFR2 Pathway	8/269	99/10554	0.0037145	0.0216678	0.0157365	AKT1/VEGFA/MAPK14/CTNNB1/PRKCB/PRKACB/ELMO1/HSP90AA1	8
R-HSA-5357786	TNFR1-induced proapoptotic signaling	3/269	13/10554	0.0038743	0.0224615	0.0163129	TNF/CASP8/TNFRSF1A	3
R-HSA-8943724	Regulation of PTEN gene transcription	6/269	61/10554	0.0044513	0.0256493	0.0186281	MAPK1/MAPK3/JUN/EGR1/TP53/PPARG	6
R-HSA-5673001	RAF/MAP kinase cascade	14/269	248/10554	0.0045016	0.0257817	0.0187243	MAPK1/MAPK3/CAMK2A/IL2/GRIN2B/FGF2/GRIN2A/DUSP1/EGFR/GRIN1/DLG4/UBA52/CAMK2D/RET	14
R-HSA-211976	Endogenous sterols	4/269	27/10554	0.0045623	0.025972	0.0188625	POMC/CYP11B1/ARNT/CYP19A1	4
R-HSA-2559580	Oxidative Stress Induced Senescence	9/269	125/10554	0.0046293	0.0261958	0.0190249	FOS/MAPK1/MAPK3/JUN/TP53/MAPK8/MA PK14/UBA52/MAP2K3	9
R-HSA-162658	Golgi Cisternae Pericentriolar Stack Reorganization	3/269	14/10554	0.0048389	0.0268984	0.0195352	MAPK1/MAPK3/CDK1	3
R-HSA-209952	Peptide hormone biosynthesis	3/269	14/10554	0.0048389	0.0268984	0.0195352	INHBE/POMC/LHB	3
R-HSA-3371568	Attenuation phase	3/269	14/10554	0.0048389	0.0268984	0.0195352	HSPA8/HSPA1A/HSP90AA1	3
R-HSA-1168372	Downstream signaling events of B Cell Receptor (BCR)	7/269	83/10554	0.0051573	0.0283349	0.0205785	RELA/NFKB1/NFKBIA/PPP3CA/UBA52/PRKCB/PPIA	7
R-HSA-69202	Cyclin E associated events during G1/S transition	7/269	83/10554	0.0051573	0.0283349	0.0205785	AKT1/CDKN1A/CCND1/MYC/UBA52/CCNE1/CDKN1B	7
R-HSA-202040	G-protein activation	4/269	28/10554	0.0052177	0.0285015	0.0206995	POMC/OPRM1/GNAI2/PDYN	4

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
R-HSA-381340	Transcriptional regulation of white adipocyte differentiation	7/269	84/10554	0.0055069	0.0299081	0.021721	TNF/RELA/NFKB1/EGR2/TGFB1/SREBF1/PARG	7
R-HSA-69656	Cyclin A:Cdk2-associated events at S phase entry	7/269	85/10554	0.005874	0.0313854	0.022794	AKT1/CDKN1A/CCND1/MYC/UBA52/CCNE1/CDKN1B	7
R-HSA-5654732	Negative regulation of FGFR3 signaling	4/269	29/10554	0.0059333	0.0313854	0.022794	MAPK1/MAPK3/FGF2/UBA52	4
R-HSA-8863795	Downregulation of ERBB2 signaling	4/269	29/10554	0.0059333	0.0313854	0.022794	AKT1/EGFR/UBA52/HSP90AA1	4
R-HSA-111447	Activation of BAD and translocation to mitochondria	3/269	15/10554	0.0059358	0.0313854	0.022794	BCL2/AKT1/BAD	3
R-HSA-194138	Signaling by VEGF	8/269	107/10554	0.005945	0.0313854	0.022794	AKT1/VEGFA/MAPK14/CTNNB1/PRKCB/PRKACB/ELMO1/HSP90AA1	8
R-HSA-1295596	Spry regulation of FGF signaling	3/269	16/10554	0.0071695	0.0372262	0.0270359	MAPK1/MAPK3/UBA52	3
R-HSA-159418	Recycling of bile acids and salts	3/269	16/10554	0.0071695	0.0372262	0.0270359	ALB/ABCB11/ABCC3	3
R-HSA-399956	CRMPs in Sema3A signaling	3/269	16/10554	0.0071695	0.0372262	0.0270359	GSK3B/DPYSL2/CDK5	3
R-HSA-5654733	Negative regulation of FGFR4 signaling	4/269	31/10554	0.0075542	0.0388899	0.0282442	MAPK1/MAPK3/FGF2/UBA52	4
R-HSA-3371453	Regulation of HSF1-mediated heat shock response	6/269	68/10554	0.0075722	0.0388899	0.0282442	MAPK1/MAPK3/GSK3B/HSPA8/HSPA5/HSPA1A	6
R-HSA-451326	Activation of kainate receptors upon glutamate binding	4/269	32/10554	0.0084638	0.0432339	0.0313991	GRIK2/DLG4/PLCB1/GRIK5	4
R-HSA-1810476	RIP-mediated NFkB activation via ZBP1	3/269	17/10554	0.0085439	0.0434083	0.0315257	RELA/NFKB1/NFKBIA	3
R-HSA-2559585	Oncogene Induced Senescence	4/269	33/10554	0.0094422	0.0472108	0.0342874	MAPK1/MAPK3/TP53/UBA52	4
R-HSA-5357905	Regulation of TNFR1 signaling	4/269	33/10554	0.0094422	0.0472108	0.0342874	TNF/CASP8/TNFRSF1A/UBA52	4
R-HSA-5654726	Negative regulation of FGFR1 signaling	4/269	33/10554	0.0094422	0.0472108	0.0342874	MAPK1/MAPK3/FGF2/UBA52	4

Appendix 表S3: M1およびM5モジュール遺伝子のGOおよびKEGGパスウェイ解析の結果

GO term

Appendix 表S3-1-1

Module	ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M1	GO:0001664	G protein-coupled receptor binding	20/63	274/17632	2.49E-21	6.28E-19	4.20E-19	ADRB1/AVP/EDN1/ADORA2A/CALCA/CCL2/GNAS/CRH/CXCL2/NPY/CCL5/TAC1/CXCL8/DRD3/AGT/GAL/POMC/ADORA1/GNAI2/CXC	20
M1	GO:0030594	neurotransmitter receptor activity	15/63	117/17632	7.89E-20	9.94E-18	6.65E-18	ADRB1/GRIA2/CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/GABRB2/CHRM4/DRD1/DRD3/OPRM1/ADORA1/PDYN/AVP/EDN1/TTR/CALCA/IL1B/CCL2/INHBE/CRH/CXCL2/NPY/CCL5/PENK/CXCL8/IL12A/AGT/GAL/TRH/POMC/CXCL1/LHB	15
M1	GO:0048018	receptor ligand activity	21/63	478/17632	7.78E-18	6.53E-16	4.37E-16	AVP/EDN1/TTR/CALCA/INHBE/CRH/NPY/PENK/AGT/GAL/TRH/PO	21
M1	GO:0005179	hormone activity	13/63	121/17632	3.03E-16	1.91E-14	1.28E-14	ADRB1/CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/CHRM4/DRD3/HTR1A/ADRB1/CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/CHRM4/OPRM1/HTR1A	13
M1	GO:0008227	G protein-coupled amine receptor activity	10/63	59/17632	8.80E-15	4.43E-13	2.96E-13	EDN1/GNAS/CRH/NPY/TAC1/GAL/POMC	10
M1	GO:0099528	G protein-coupled neurotransmitter receptor activity	9/63	41/17632	1.68E-14	7.04E-13	4.70E-13	CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/CHRM4/HTR1A	9
M1	GO:0071855	neuropeptide receptor binding	7/63	29/17632	7.74E-12	2.78E-10	1.86E-10	CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/CHRM4/HTR1A	7
M1	GO:0004993	G protein-coupled serotonin receptor activity	7/63	34/17632	2.63E-11	7.36E-10	4.92E-10	CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/CHRM4/HTR1A	7
M1	GO:0099589	serotonin receptor activity	7/63	34/17632	2.63E-11	7.36E-10	4.92E-10	CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/HTR2A/CHRM4/HTR1A	7
M1	GO:0070405	ammonium ion binding	8/63	74/17632	2.10E-10	5.29E-09	3.54E-09	HTR2C/HTR2A/SLC6A3/DRD1/DRD3/HTR1A/ACHE/DRD2	8
M1	GO:1901338	catecholamine binding	5/63	20/17632	7.37E-09	1.69E-07	1.13E-07	ADRB1/SLC6A3/DRD1/DRD3/DRD2	5
M1	GO:0005184	neuropeptide hormone activity	5/63	28/17632	4.57E-08	9.60E-07	6.41E-07	AVP/CRH/NPY/PENK/GAL	5
M1	GO:0005125	cytokine activity	9/63	219/17632	7.90E-08	1.53E-06	1.02E-06	EDN1/IL1B/CCL2/INHBE/CXCL2/CCL5/CXCL8/IL12A/CXCL1	9
M1	GO:0035240	dopamine binding	4/63	13/17632	1.03E-07	1.86E-06	1.24E-06	SLC6A3/DRD1/DRD3/DRD2	4
M1	GO:0008009	chemokine activity	5/63	49/17632	8.37E-07	1.41E-05	9.40E-06	CCL2/CXCL2/CCL5/CXCL8/CXCL	5
M1	GO:0042379	chemokine receptor binding	5/63	66/17632	3.74E-06	5.90E-05	3.94E-05	CCL2/CXCL2/CCL5/CXCL8/CXCL1	5
M1	GO:0004952	dopamine neurotransmitter receptor activity	3/63	10/17632	5.12E-06	6.80E-05	4.54E-05	DRD1/DRD3/DRD2	3
M1	GO:0043176	amine binding	3/63	10/17632	5.12E-06	6.80E-05	4.54E-05	HTR2C/HTR2A/HTR1A	3
M1	GO:0051378	serotonin binding	3/63	10/17632	5.12E-06	6.80E-05	4.54E-05	HTR2C/HTR2A/HTR1A	3
M1	GO:0005126	cytokine receptor binding	8/63	281/17632	6.83E-06	8.60E-05	5.75E-05	IL1B/CCL2/INHBE/CXCL2/CCL5/CXCL8/IL12A/CXCL1	8
M1	GO:0004935	adrenergic receptor activity	3/63	17/17632	2.85E-05	0.0003423	0.0002288	ADRB1/DRD3/DRD2	3
M1	GO:0042165	neurotransmitter binding	4/63	55/17632	4.40E-05	0.0005043	0.000337	HTR2C/HTR2A/HTR1A/ACHE	4
M1	GO:0031683	G-protein beta/gamma-subunit complex binding	3/63	20/17632	4.75E-05	0.0005199	0.0003475	GNAS/ADORA1/GNAI2	3
M1	GO:0001965	G-protein alpha-subunit binding	3/63	21/17632	5.52E-05	0.0005798	0.0003875	HTR2A/DRD1/OPRM1	3
M1	GO:0042923	neuropeptide binding	3/63	24/17632	8.34E-05	0.0008407	0.0005618	OPRD1/OPRM1/OPRK1	3
M1	GO:0004435	phosphatidylinositol phospholipase C activity	3/63	26/17632	0.000107	0.0010331	0.0006905	PLCB1/CHRM1/CCL5	3
M1	GO:0004629	phospholipase C activity	3/63	28/17632	0.000134	0.0012471	0.0008335	PLCB1/CHRM1/CCL5	3
M1	GO:0099529	neurotransmitter receptor activity involved in regulation of postsynaptic membrane potential	3/63	45/17632	0.000554	0.0049884	0.0033339	ADRB1/CHRM1/GABRB2	3
M1	GO:0098960	postsynaptic neurotransmitter receptor activity	3/63	47/17632	0.00063	0.0054758	0.0036597	ADRB1/CHRM1/GABRB2	3
M1	GO:0035254	glutamate receptor binding	3/63	48/17632	0.00067	0.0056318	0.0037639	ADORA2A/GNAS/DRD2	3
M1	GO:0005159	insulin-like growth factor receptor binding	2/63	16/17632	0.00146	0.0118674	0.0079314	REN/GNAS	2
M1	GO:0050780	dopamine receptor binding	2/63	17/17632	0.001651	0.0129995	0.008688	GNAS/DRD3	2
M1	GO:0008528	G protein-coupled peptide receptor activity	4/63	145/17632	0.001794	0.0137023	0.0091578	OPRD1/OPRM1/GAL/OPRK1	4
M1	GO:0031690	adrenergic receptor binding	2/63	19/17632	0.002066	0.0149791	0.0100111	ADRB1/GNAS	2
M1	GO:0001653	peptide receptor activity	4/63	151/17632	0.00208	0.0149791	0.0100111	OPRD1/OPRM1/GAL/OPRK1	4

Module	ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M1	GO:0051428	peptide hormone receptor binding	2/63	21/17632	0.002526	0.017679	0.0118155	GNAS/CRH	2
M1	GO:0008083	growth factor activity	4/63	166/17632	0.002931	0.0195704	0.0130797	INHBE/TL12A/AGT/CXCL1	4
M1	GO:0015464	acetylcholine receptor activity	2/63	23/17632	0.003029	0.0195704	0.0130797	CHRM1/CHRM4	2
M1	GO:0033612	receptor serine/threonine kinase binding	2/63	23/17632	0.003029	0.0195704	0.0130797	OPRD1/OPRK1	2
M1	GO:0042277	peptide binding	5/63	285/17632	0.003486	0.0214497	0.0143357	GRIA2/OPRD1/OPRM1/OPRK1/AC	5
M1	GO:0004866	endopeptidase inhibitor activity	4/63	175/17632	0.003541	0.0214497	0.0143357	APP/AVP/AGT/SERPINA3	4
M1	GO:0035586	purinergic receptor activity	2/63	25/17632	0.003575	0.0214497	0.0143357	ADORA2A/ADORA1	2
M1	GO:0030414	peptidase inhibitor activity	4/63	182/17632	0.004072	0.0233158	0.0155828	APP/AVP/AGT/SERPINA3	4
M1	GO:0061135	endopeptidase regulator activity	4/63	182/17632	0.004072	0.0233158	0.0155828	APP/AVP/AGT/SERPINA3	4
M1	GO:0005328	neurotransmitter:sodium symporter activity	2/63	27/17632	0.004164	0.0233158	0.0155828	SLC6A3/SLC1A1	2
M1	GO:0008081	phosphoric diester hydrolase activity	3/63	93/17632	0.004488	0.0245872	0.0164326	PLCB1/CHRM1/CCL5	3
M1	GO:0004867	serine-type endopeptidase inhibitor activity	3/63	95/17632	0.004763	0.0255387	0.0170684	APP/AGT/SERPINA3	3
M1	GO:0015175	neutral amino acid transmembrane transporter activity	2/63	30/17632	0.005125	0.0269038	0.0179808	SLC3A2/SLC1A1	2
M1	GO:0004620	phospholipase activity	3/63	99/17632	0.005343	0.0274798	0.0183658	PLCB1/CHRM1/CCL5	3
M1	GO:0015108	chloride transmembrane transporter activity	3/63	100/17632	0.005495	0.0276931	0.0185083	SLC6A3/GABRB2/SLC1A1	3
M1	GO:0035255	ionotropic glutamate receptor binding	2/63	32/17632	0.005816	0.02874	0.019208	GNAS/DRD2	2
M1	GO:0061134	peptidase regulator activity	4/63	220/17632	0.007909	0.0381667	0.0255082	APP/AVP/AGT/SERPINA3	4
M1	GO:0033218	amide binding	5/63	348/17632	0.008027	0.0381667	0.0255082	GRIA2/OPRD1/OPRM1/OPRK1/AC	5
M1	GO:0048020	CCR chemokine receptor binding	2/63	43/17632	0.010326	0.0481873	0.0322054	CCL2/CCL5	2
M1	GO:0016298	lipase activity	3/63	127/17632	0.010584	0.0484919	0.032409	PLCB1/CHRM1/CCL5	3
M5	GO:0030594	neurotransmitter receptor activity	12/73	117/17632	5.36E-14	1.69E-11	9.98E-12	GRIA2/GRIK2/CHRM1/HRH1/HTR2C/GRIA1/HTR2A/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/GRIK5	12
M5	GO:0004970	ionotropic glutamate receptor activity	7/73	19/17632	7.52E-13	1.19E-10	7.00E-11	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GRIN1/GRIK5	7
M5	GO:0008066	glutamate receptor activity	7/73	27/17632	1.29E-11	1.36E-09	8.01E-10	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GRIN1/GRIK5	7
M5	GO:0022824	transmitter-gated ion channel activity	8/73	61/17632	1.44E-10	9.09E-09	5.36E-09	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/GRIK5	8
M5	GO:0022835	transmitter-gated channel activity	8/73	61/17632	1.44E-10	9.09E-09	5.36E-09	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/GRIK5	8
M5	GO:0016595	glutamate binding	5/73	10/17632	2.62E-10	1.38E-08	8.15E-09	GCLC/GAD1/GAD2/GRIN2B/GRIN	5
M5	GO:0015276	ligand-gated ion channel activity	10/73	144/17632	3.86E-10	1.52E-08	8.99E-09	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0022834	ligand-gated channel activity	10/73	144/17632	3.86E-10	1.52E-08	8.99E-09	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0005230	extracellular ligand-gated ion channel activity	8/73	75/17632	7.87E-10	2.76E-08	1.63E-08	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/GRIK5	8
M5	GO:0099094	ligand-gated cation channel activity	8/73	106/17632	1.27E-08	4.01E-07	2.37E-07	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GRIN1/KCNH2/GRIK5	8
M5	GO:0099529	neurotransmitter receptor activity involved in regulation of postsynaptic membrane potential	6/73	45/17632	2.93E-08	8.41E-07	4.96E-07	GRIK2/CHRM1/GRIA1/GABRG2/GRIN1/GRIK5	6
M5	GO:0098960	postsynaptic neurotransmitter receptor activity	6/73	47/17632	3.83E-08	1.01E-06	5.95E-07	GRIK2/CHRM1/GRIA1/GABRG2/GRIN1/GRIK5	6
M5	GO:0016597	amino acid binding	6/73	59/17632	1.55E-07	3.76E-06	2.22E-06	GCLC/TH/GAD1/GAD2/GRIN2B/G	6
M5	GO:0016712	oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen, reduced flavin or flavoprotein as one donor, and incorporation of one atom of oxygen	5/73	32/17632	1.95E-07	4.41E-06	2.60E-06	CYP1A1/CYP2C8/CYP2C9/CYP1B1/CYP2C19	5

Module	ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M5	GO:0005125	cytokine activity	9/73	219/17632	2.91E-07	6.13E-06	3.61E-06	IL1A/IL6/VEGFA/EDN1/IL10/IL1B/CCL2/IFNG/IL12A	9
M5	GO:1904315	transmitter-gated ion channel activity involved in regulation of postsynaptic membrane potential	5/73	42/17632	7.99E-07	1.58E-05	9.31E-06	GRIK2/GRIA1/GABRG2/GRIN1/GRIK5	5
M5	GO:0070851	growth factor receptor binding	7/73	132/17632	1.21E-06	2.26E-05	1.33E-05	IL1A/IL6/VEGFA/IL10/IL1B/ERN1/IL12A	7
M5	GO:0022839	ion gated channel activity	10/73	342/17632	1.39E-06	2.44E-05	1.44E-05	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0022836	gated channel activity	10/73	351/17632	1.76E-06	2.92E-05	1.72E-05	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0005126	cytokine receptor binding	9/73	281/17632	2.32E-06	3.67E-05	2.16E-05	IL1A/IL6/VEGFA/IL10/NGF/IL1B/CCL2/IFNG/IL12A	9
M5	GO:0005506	iron ion binding	7/73	152/17632	3.12E-06	4.37E-05	2.58E-05	CYP1A1/CYP2C8/TH/CYP2C9/SCD/CYP1B1/CYP2C19	7
M5	GO:0042165	neurotransmitter binding	5/73	55/17632	3.13E-06	4.37E-05	2.58E-05	HTR2C/HTR2A/GRIN2B/GRIN1/ACHE	5
M5	GO:0004497	monooxygenase activity	6/73	98/17632	3.18E-06	4.37E-05	2.58E-05	CYP1A1/CYP2C8/TH/CYP2C9/CYP1B1/CYP2C19	6
M5	GO:0048018	receptor ligand activity	11/73	478/17632	4.05E-06	5.33E-05	3.14E-05	IL1A/IL6/VEGFA/EDN1/IL10/NGF/IL1B/CCL2/IFNG/IL12A/TRH	11
M5	GO:0016705	oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen	7/73	161/17632	4.56E-06	5.77E-05	3.40E-05	CYP1A1/CYP2C8/TH/CYP2C9/SCD/CYP1B1/CYP2C19	7
M5	GO:0005216	ion channel activity	10/73	427/17632	9.94E-06	0.0001208	7.12E-05	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0004993	G protein-coupled serotonin receptor activity	4/73	34/17632	1.14E-05	0.0001288	7.59E-05	CHRM1/HRH1/HTR2C/HTR2A	4
M5	GO:0099589	serotonin receptor activity	4/73	34/17632	1.14E-05	0.0001288	7.59E-05	CHRM1/HRH1/HTR2C/HTR2A	4
M5	GO:0008395	steroid hydroxylase activity	4/73	35/17632	1.28E-05	0.0001392	8.21E-05	CYP1A1/CYP2C8/CYP2C9/CYP2C19	4
M5	GO:0022838	substrate-specific channel activity	10/73	442/17632	1.34E-05	0.0001392	8.21E-05	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0070405	ammonium ion binding	5/73	74/17632	1.37E-05	0.0001392	8.21E-05	HTR2C/HTR2A/TH/SLC6A3/ACHE	5
M5	GO:0019825	oxygen binding	4/73	36/17632	1.44E-05	0.0001423	8.39E-05	CYP1A1/TH/CYP1B1/CYP2C19	4
M5	GO:0015267	channel activity	10/73	467/17632	2.15E-05	0.0002038	0.0001202	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0022803	passive transmembrane transporter activity	10/73	468/17632	2.19E-05	0.0002038	0.0001202	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	10
M5	GO:0099528	G protein-coupled neurotransmitter receptor activity	4/73	41/17632	2.44E-05	0.0002202	0.0001298	CHRM1/HRH1/HTR2C/HTR2A	4
M5	GO:0008391	arachidonic acid monooxygenase activity	3/73	16/17632	3.67E-05	0.0003133	0.0001847	CYP2C8/CYP2C9/CYP2C19	3
M5	GO:0008392	arachidonic acid epoxygenase activity	3/73	16/17632	3.67E-05	0.0003133	0.0001847	CYP2C8/CYP2C9/CYP2C19	3
M5	GO:0005261	cation channel activity	8/73	320/17632	5.20E-05	0.0004326	0.0002551	GRIA2/GRIK2/GRIA1/GRIN2A/GRIK5/GABRG2/GRIN1/KCNH2/DL	8
M5	GO:0003705	transcription factor activity, RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific binding	5/73	108/17632	8.47E-05	0.0006866	0.0004048	NFE2L1/ARNT/NFKB1/JUN/RELA	5
M5	GO:0001228	DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific	9/73	449/17632	9.52E-05	0.0007524	0.0004436	NFE2L1/FOS/FOSB/ATF3/DDIT3/MYC/NFKB1/JUN/RELA	9
M5	GO:0070330	aromatase activity	3/73	22/17632	9.91E-05	0.0007637	0.0004503	CYP1A1/CYP2C8/CYP1B1	3
M5	GO:0008227	G protein-coupled amine receptor activity	4/73	59/17632	0.000104	0.0007794	0.0004596	CHRM1/HRH1/HTR2C/HTR2A	4
M5	GO:0001664	G protein-coupled receptor binding	7/73	274/17632	0.000138	0.0010117	0.0005965	EDN1/CCL2/HSPA8/HSPA1A/TAC1/HOMER1/DLG4	7
M5	GO:0031406	carboxylic acid binding	6/73	192/17632	0.000143	0.0010287	0.0006065	GCLC/TH/GAD1/GAD2/GRIN2B/G	6
M5	GO:0031625	ubiquitin protein ligase binding	7/73	286/17632	0.000179	0.0012588	0.0007422	GRIK2/NFKBIA/HSPA8/HSPA1A/JUN/RELA/KCNH2	7
M5	GO:0099604	ligand-gated calcium channel activity	3/73	27/17632	0.000185	0.0012738	0.0007511	GRIN2A/GRIN2B/GRIN1	3
M5	GO:0048037	cofactor binding	9/73	495/17632	0.000198	0.0013109	0.0007729	GCLC/CYP1A1/CYP2C8/TH/GAD1/GAD2/CYP2C9/CYP1B1/CYP2C19	9

Module	ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M5	GO:0043177	organic acid binding	6/73	204/17632	0.000199	0.0013109	0.0007729	GCLC/TH/GAD1/GAD2/GRIN2B/G	6
M5	GO:0020037	heme binding	5/73	131/17632	0.00021	0.0013553	0.0007991	CYP1A1/CYP2C8/CYP2C9/CYP1B1/CYP2C19	5
M5	GO:0035326	enhancer binding	5/73	133/17632	0.000226	0.0014253	0.0008404	NFE2L1/ARNT/NFKB1/JUN/REL	5
M5	GO:0044389	ubiquitin-like protein ligase binding	7/73	301/17632	0.000245	0.0015181	0.0008951	GRIK2/NFKBLA/HSPA8/HSPA1A/JUN/RELA/KCNH2	7
M5	GO:0033613	activating transcription factor binding	4/73	76/17632	0.000277	0.001683	0.0009923	FOS/MYC/JUN/RELA	4
M5	GO:0046906	tetrapyrrole binding	5/73	141/17632	0.000296	0.0017628	0.0010394	CYP1A1/CYP2C8/CYP2C9/CYP1B1/CYP2C19	5
M5	GO:0005231	excitatory extracellular ligand-gated ion channel activity	3/73	35/17632	0.000405	0.002371	0.001398	GRIA2/GRIK2/GRIA1	3
M5	GO:0030165	PDZ domain binding	4/73	86/17632	0.000444	0.002553	0.0015052	GRIK2/GRIA1/DLG4/GRIK5	4
M5	GO:0046873	metal ion transmembrane transporter activity	8/73	444/17632	0.000487	0.0027494	0.0016211	GRIK2/ATP1A1/GRIN2A/SLC6A3/GRIN2B/GRIN1/KCNH2/GRIK5	8
M5	GO:0001205	distal enhancer DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific	3/73	38/17632	0.000518	0.0028696	0.0016919	NFE2L1/NFKB1/RELA	3
M5	GO:0043531	ADP binding	3/73	39/17632	0.000559	0.0030461	0.001796	GCLC/ATP1A1/ERN1	3
M5	GO:0008083	growth factor activity	5/73	166/17632	0.000624	0.0033428	0.0019709	IL6/VEGFA/IL10/NGF/IL12A	5
M5	GO:0005088	Ras guanyl-nucleotide exchange factor activity	6/73	254/17632	0.00064	0.0033714	0.0019878	CAMK2A/GRIN2A/GRIN2B/CAMK2D/GRIN1/DLG4	6
M5	GO:0016725	oxidoreductase activity, acting on CH or CH2 groups	2/73	10/17632	0.000745	0.0037351	0.0022023	CYP2C8/CYP2C9	2
M5	GO:0043176	amine binding	2/73	10/17632	0.000745	0.0037351	0.0022023	HTR2C/HTR2A	2
M5	GO:0051378	serotonin binding	2/73	10/17632	0.000745	0.0037351	0.0022023	HTR2C/HTR2A	2
M5	GO:0000980	RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific DNA binding	4/73	100/17632	0.000786	0.0038785	0.0022868	NFE2L1/NFKB1/JUN/RELA	4
M5	GO:0047485	protein N-terminus binding	4/73	107/17632	0.001012	0.0049177	0.0028995	GAD1/SLC6A3/HSPA1A/RELA	4
M5	GO:0035254	glutamate receptor binding	3/73	48/17632	0.00103	0.0049327	0.0029084	CAMK2A/HOMER1/DLG4	3
M5	GO:0035240	dopamine binding	2/73	13/17632	0.00128	0.0060389	0.0035606	TH/SLC6A3	2
M5	GO:0001077	proximal promoter DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific	6/73	298/17632	0.00146	0.0067869	0.0040016	FOS/FOSB/DDIT3/MYC/JUN/RELA	6
M5	GO:0001158	enhancer sequence-specific DNA binding	4/73	119/17632	0.0015	0.0068675	0.0040492	NFE2L1/NFKB1/JUN/RELA	4
M5	GO:0005149	interleukin-1 receptor binding	2/73	15/17632	0.001714	0.0075244	0.0044364	IL1A/IL1B	2
M5	GO:0005161	platelet-derived growth factor receptor binding	2/73	15/17632	0.001714	0.0075244	0.0044364	VEGFA/ERN1	2
M5	GO:0016594	glycine binding	2/73	15/17632	0.001714	0.0075244	0.0044364	GRIN2B/GRIN1	2
M5	GO:0001540	amyloid-beta binding	3/73	61/17632	0.002063	0.0089298	0.005265	GRIA2/GRIA1/ACHE	3
M5	GO:0005085	guanyl-nucleotide exchange factor activity	6/73	327/17632	0.002332	0.0099574	0.0058709	CAMK2A/GRIN2A/GRIN2B/CAMK2D/GRIN1/DLG4	6
M5	GO:0000982	transcription factor activity, RNA polymerase II proximal promoter sequence-specific DNA binding	7/73	447/17632	0.002478	0.0104387	0.0061547	FOS/FOSB/ATF3/DDIT3/MYC/JUN/RELA	7
M5	GO:0022843	voltage-gated cation channel activity	4/73	143/17632	0.002928	0.0121737	0.0071777	GRIN2A/GRIN2B/GRIN1/KCNH2	4
M5	GO:1901338	catecholamine binding	2/73	20/17632	0.003061	0.0125621	0.0074067	TH/SLC6A3	2
M5	GO:0015081	sodium ion transmembrane transporter activity	4/73	150/17632	0.003476	0.0140805	0.008302	GRIK2/ATP1A1/SLC6A3/GRIK5	4
M5	GO:0001618	virus receptor activity	3/73	74/17632	0.003576	0.0141241	0.0083276	HTR2A/ICAM1/HSPA1A	3
M5	GO:0104005	hijacked molecular function	3/73	74/17632	0.003576	0.0141241	0.0083276	HTR2A/ICAM1/HSPA1A	3
M5	GO:0044183	protein binding involved in protein folding	2/73	23/17632	0.004043	0.0153943	0.0090766	HSPA8/HSPA1A	2
M5	GO:0051787	misfolded protein binding	2/73	23/17632	0.004043	0.0153943	0.0090766	HSPA8/HSPA1A	2
M5	GO:0070412	R-SMAD binding	2/73	23/17632	0.004043	0.0153943	0.0090766	FOS/JUN	2
M5	GO:0015079	potassium ion transmembrane transporter activity	4/73	160/17632	0.004373	0.016452	0.0097002	GRIK2/ATP1A1/KCNH2/GRIK5	4
M5	GO:0004683	calmodulin-dependent protein kinase activity	2/73	28/17632	0.005961	0.0219035	0.0129144	CAMK2A/CAMK2D	2
M5	GO:0051059	NF-kappaB binding	2/73	28/17632	0.005961	0.0219035	0.0129144	NFKBIA/RELA	2
M5	GO:0071855	neuropeptide receptor binding	2/73	29/17632	0.006386	0.0231936	0.0136751	EDN1/TAC1	2
M5	GO:0005516	calmodulin binding	4/73	192/17632	0.008268	0.0296899	0.0175054	CAMK2A/CAMK2D/GRIN1/GAP43	4



Module	ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M5	GO:0005244	voltage-gated ion channel activity	4/73	199/17632	0.009348	0.032823	0.0193527	GRIN2A/GRIN2B/GRIN1/KCNH2	4
M5	GO:0022832	voltage-gated channel activity	4/73	199/17632	0.009348	0.032823	0.0193527	GRIN2A/GRIN2B/GRIN1/KCNH2	4
M5	GO:0016831	carboxy-lyase activity	2/73	36/17632	0.009726	0.0337723	0.0199124	GAD1/GAD2	2
M5	GO:0042826	histone deacetylase binding	3/73	112/17632	0.011244	0.0385594	0.0227349	CCND1/HSPA1A/RELA	3
M5	GO:0042805	actinin binding	2/73	39/17632	0.011348	0.0385594	0.0227349	NFKB1/RELA	2
M5	GO:0031072	heat shock protein binding	3/73	115/17632	0.012073	0.0405875	0.0239307	HSPA8/HSPA1A/ERN1	3
M5	GO:0005272	sodium channel activity	2/73	41/17632	0.012491	0.0415505	0.0244985	GRIK2/GRIK5	2
M5	GO:0001102	RNA polymerase II activating transcription factor binding	2/73	44/17632	0.014296	0.0470593	0.0277465	FOS/JUN	2
M5	GO:0005262	calcium channel activity	3/73	123/17632	0.014456	0.0470925	0.0277661	GRIN2A/GRIN2B/GRIN1	3
M5	GO:0005267	potassium channel activity	3/73	124/17632	0.014771	0.0476282	0.0280819	GRIK2/KCNH2/GRIK5	3
M5	GO:0044325	ion channel binding	3/73	125/17632	0.01509	0.0481655	0.0283987	ID2/CAMK2D/HOMER1	3

Appendix 表S3: M1およびM5モジュール遺伝子のGOおよびKEGGパスウェイ解析の結果

KEGG pathway

Appendix 表S3-2-1

Module	ID	Description	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M1	hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	32/61	341/8050	1.98E-28	3.16E-26	1.91E-26	ADRB1/PDYN/GRIA2/OPRD1/AVP/CHRM1/HRH2/HRH1/EDN1/HTR2C/ADORA2A/HTR2A/CALCA/CRH/GABRB2/CHRM4/DRD1/NPY/CNR1/TAC1/PENK/DRD3/AGT/OPRM1/GALOPRK1/TRH/POMC/ADORA1/LHB/HTR1A/DRD2	32
M1	hsa04024	cAMP signaling pathway	14/61	216/8050	4.86E-10	3.89E-08	2.36E-08	ADRB1/GRIA2/CHRM1/EDN1/ADORA2A/GNAS/DRD1/NPY/POMC/ADORA1/GNAI2/LHB/HTR1A/DRD2	14
M1	hsa04924	Renin secretion	8/61	69/8050	3.95E-08	2.10E-06	1.27E-06	ADRB1/PLCB1/EDN1/REN/GNAS/AGT/ADORA1/GNAI2	8
M1	hsa05030	Cocaine addiction	7/61	49/8050	6.75E-08	2.70E-06	1.63E-06	PDYN/GRIA2/SLC6A3/GNAS/DRD1/GNAI2/DRD2	7
M1	hsa04540	Gap junction	8/61	88/8050	2.71E-07	8.68E-06	5.25E-06	ADRB1/PLCB1/HTR2C/HTR2A/GNAS/DRD1/GNAI2/DRD2	8
M1	hsa05142	Chagas disease	8/61	102/8050	8.52E-07	2.27E-05	1.38E-05	PLCB1/IL1B/CCL2/GNAS/CCL5/CXCL8/IL12A/GNAI2	8
M1	hsa05034	Alcoholism	10/61	187/8050	1.16E-06	2.65E-05	1.61E-05	PDYN/ADORA2A/SLC6A3/CAMKK2/GNAS/CRH/DRD1/NPY/GNAI2/DRD2	10
M1	hsa04668	TNF signaling pathway	8/61	112/8050	1.74E-06	3.48E-05	2.11E-05	EDN1/IL1B/MAP2K3/CCL2/CXCL2/CCL5/MMP9/CXCL1	8
M1	hsa04726	Serotonergic synapse	8/61	115/8050	2.13E-06	3.58E-05	2.17E-05	PLCB1/APP/HTR2C/HTR2A/GNAS/GABRB2/GNAI2/HTR1A	8
M1	hsa04020	Calcium signaling pathway	10/61	201/8050	2.24E-06	3.58E-05	2.17E-05	ADRB1/PLCB1/CHRM1/HRH2/HRH1/HTR2C/ADORA2A/HTR2A/GNAS/DRD1	10
M1	hsa04728	Dopaminergic synapse	8/61	132/8050	6.00E-06	8.72E-05	5.28E-05	PLCB1/GRIA2/SLC6A3/GNAS/DRD1/DRD3/GNAI2/DRD2	8
M1	hsa04750	Inflammatory mediator regulation of TRP channels	7/61	100/8050	9.31E-06	0.000124	7.51E-05	PLCB1/HRH1/HTR2C/HTR2A/IL1B/MAP2K3/GNAS	7
M1	hsa05146	Amoebiasis	7/61	102/8050	1.06E-05	0.000131	7.91E-05	PLCB1/IL1B/GNAS/CXCL2/CXCL8/IL12A/CXCL1	7
M1	hsa05031	Amphetamine addiction	6/61	69/8050	1.22E-05	0.000139	8.43E-05	PDYN/GRIA2/ARC/SLC6A3/GNAS/DRD1	6
M1	hsa05032	Morphine addiction	6/61	91/8050	5.96E-05	0.000567	0.000343	GNAS/GABRB2/DRD1/OPRM1/ADORA1/GNAI2	6
M1	hsa04923	Regulation of lipolysis in adipocytes	5/61	56/8050	6.01E-05	0.000567	0.000343	ADRB1/GNAS/NPY/ADORA1/GNAI2	5
M1	hsa05134	Legionellosis	5/61	57/8050	6.55E-05	0.000567	0.000343	IL1B/CXCL2/CXCL8/IL12A/CXCL1	5
M1	hsa04270	Vascular smooth muscle contraction	7/61	135/8050	6.55E-05	0.000567	0.000343	PLCB1/AVP/EDN1/ADORA2A/CALCA/GNAS/AGT	7
M1	hsa05323	Rheumatoid arthritis	6/61	93/8050	6.73E-05	0.000567	0.000343	IL1B/CCL2/CXCL2/CCL5/CXCL8/CXCL1	6
M1	hsa04657	IL-17 signaling pathway	6/61	94/8050	7.15E-05	0.000572	0.000346	IL1B/CCL2/CXCL2/MMP9/CXCL8/CXCL1	6
M1	hsa04730	Long-term depression	5/61	60/8050	8.39E-05	0.000639	0.000387	PLCB1/GRIA2/GNAS/CRH/GNAI2	5
M1	hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	6/61	100/8050	0.000101	0.000735	0.000445	PLCB1/EDN1/IL1B/CCL2/CXCL8/AGT	6
M1	hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	7/61	181/8050	0.000405	0.002818	0.001705	PLCB1/IL1B/CCL2/CXCL2/CCL5/CXCL8/CXCL1	7
M1	hsa05144	Malaria	4/61	50/8050	0.00053	0.003531	0.002137	IL1B/CCL2/CXCL8/IL12A	4
M1	hsa04062	Chemokine signaling pathway	7/61	192/8050	0.000578	0.003586	0.002171	PLCB1/CCL2/CXCL2/CCL5/CXCL8/GNAI2/CXCL1	7
M1	hsa04915	Estrogen signaling pathway	6/61	138/8050	0.000583	0.003586	0.002171	PLCB1/GNAS/MMP9/OPRM1/POMC/GNAI2	6
M1	hsa04061	Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	5/61	100/8050	0.000918	0.005418	0.003279	CCL2/CXCL2/CCL5/CXCL8/CXCL1	5
M1	hsa04916	Melanogenesis	5/61	101/8050	0.00096	0.005418	0.003279	PLCB1/EDN1/GNAS/POMC/GNAI2	5
M1	hsa04015	Rap1 signaling pathway	7/61	210/8050	0.000982	0.005418	0.003279	PLCB1/ADORA2A/MAP2K3/GNAS/CNR1/GNAI2/DRD2	7
M1	hsa04934	Cushing syndrome	6/61	155/8050	0.001072	0.005653	0.003422	PLCB1/GNAS/CRH/AGT/POMC/GNAI2	6
M1	hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	5/61	104/8050	0.001095	0.005653	0.003422	IL1B/MAP2K3/CCL5/CXCL8/IL12A	5
M1	hsa04927	Cortisol synthesis and secretion	4/61	65/8050	0.001431	0.007113	0.004305	PLCB1/GNAS/AGT/POMC	4
M1	hsa05163	Human cytomegalovirus infection	7/61	225/8050	0.001467	0.007113	0.004305	PLCB1/IL1B/CCL2/GNAS/CCL5/CXCL8/GNAI2	7
M1	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	8/61	294/8050	0.001572	0.007255	0.004391	IL1B/CCL2/INHBE/CXCL2/CCL5/CXCL8/IL12A/CXCL1	8
M1	hsa04725	Cholinergic synapse	5/61	113/8050	0.001587	0.007255	0.004391	PLCB1/CHRM1/CHRM4/GNAI2/ACHE	5
M1	hsa04724	Glutamatergic synapse	5/61	114/8050	0.00165	0.007335	0.00444	PLCB1/GRIA2/GNAS/GNAI2/SLC1A1	5
M1	hsa05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	4/61	70/8050	0.001884	0.008147	0.004931	CXCL2/CCL5/CXCL8/CXCL1	4
M1	hsa04971	Gastric acid secretion	4/61	76/8050	0.002549	0.010456	0.006329	PLCB1/HRH2/GNAS/GNAI2	4
M1	hsa05133	Pertussis	4/61	76/8050	0.002549	0.010456	0.006329	IL1B/CXCL8/IL12A/GNAI2	4
M1	hsa05143	African trypanosomiasis	3/61	37/8050	0.002678	0.010713	0.006484	PLCB1/IL1B/IL12A	3
M1	hsa04926	Relaxin signaling pathway	5/61	129/8050	0.002838	0.011075	0.006703	PLCB1/EDN1/GNAS/MMP9/GNAI2	5
M1	hsa04072	Phospholipase D signaling pathway	5/61	148/8050	0.005108	0.018745	0.011346	PLCB1/AVP/GNAS/CXCL8/AGT	5
M1	hsa04723	Retrograde endocannabinoid signaling	5/61	148/8050	0.005108	0.018745	0.011346	PLCB1/GRIA2/GABRB2/CNR1/GNAI2	5
M1	hsa04261	Adrenergic signaling in cardiomyocytes	5/61	149/8050	0.005255	0.018745	0.011346	ADRB1/PLCB1/GNAS/AGT/GNAI2	5

Module ID	Description	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M1	hsa04912 GnRH signaling pathway	4/61	93/8050	0.005272	0.018745	0.011346	PLCB1/MAP2K3/GNAS/LHB	4
M1	hsa04713 Circadian entrainment	4/61	97/8050	0.006118	0.021279	0.012879	PLCB1/GRIA2/GNAS/GNAI2	4
M1	hsa04925 Aldosterone synthesis and secretion	4/61	98/8050	0.006342	0.021591	0.013068	PLCB1/GNAS/AGT/POMC	4
M1	hsa04064 NF-kappa B signaling pathway	4/61	104/8050	0.007806	0.026022	0.01575	IL1B/CXCL2/CXCL8/CXCL1	4
M1	hsa04022 cGMP-PKG signaling pathway	5/61	167/8050	0.008444	0.027572	0.016688	ADRB1/PLCB1/OPRD1/ADORA1/GNAI2	5
M1	hsa05164 Influenza A	5/61	171/8050	0.009302	0.029767	0.018017	IL1B/CCL2/CCL5/CXCL8/IL12A	5
M1	hsa05012 Parkinson disease	6/61	249/8050	0.011049	0.034664	0.020981	ADORA2A/SLC6A3/GNAS/DRD1/GNAI2/DRD2	6
M1	hsa04071 Sphingolipid signaling pathway	4/61	119/8050	0.012397	0.037426	0.022653	PLCB1/OPRD1/ADORA1/GNAI2	4
M1	hsa04935 Growth hormone synthesis, secretion and action	4/61	119/8050	0.012397	0.037426	0.022653	PLCB1/MAP2K3/GNAS/GNAI2	4
M1	hsa04614 Renin-angiotensin system	2/61	23/8050	0.012901	0.038225	0.023136	REN/AGT	2
M1	hsa04920 Adipocytokine signaling pathway	3/61	69/8050	0.01522	0.044277	0.026799	CAMKK2/NPY/POMC	3
M1	hsa05135 Yersinia infection	4/61	130/8050	0.016679	0.047654	0.028843	IL1B/MAP2K3/CCL2/CXCL8	4
M5	hsa05031 Amphetamine addiction	13/66	69/8050	5.91E-15	1.26E-12	4.91E-13	S/FOSB/SLC6A3/GRIN2B/CAMK2D/JUN/GRI1	13
M5	hsa05030 Cocaine addiction	11/66	49/8050	1.08E-13	1.15E-11	4.47E-12	GRIA2/GRIN2A/TH/FOSB/SLC6A3/GRIN2B/NFKB1/JUN/GRIN1/RELA/DLG4	11
M5	hsa05418 Fluid shear stress and atherosclerosis	13/66	139/8050	6.45E-11	4.06E-09	1.58E-09	IL1A/VEGFA/EDN1/ICAM1/IL1B/CCL2/FOS/DUSP1/NFKB1/IFNG/JUN/MMP9/RELA	13
M5	hsa04668 TNF signaling pathway	12/66	112/8050	7.59E-11	4.06E-09	1.58E-09	CASP7/IL6/EDN1/NFKBIA/ICAM1/IL1B/CCL2/FOS/NFKB1/JUN/MMP9/RELA	12
M5	hsa04024 cAMP signaling pathway	15/66	216/8050	1.33E-10	5.67E-09	2.20E-09	2A/NFKBIA/GRIN2A/FOS/GRIN2B/CAMK2D/NFKB1/JUN/GRIN1/RELA	15
M5	hsa04657 IL-17 signaling pathway	11/66	94/8050	1.92E-10	6.84E-09	2.66E-09	IL6/NFKBIA/IL1B/CCL2/FOS/FOSB/NFKB1/IFNG/JUN/MMP9/RELA	11
M5	hsa04933 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	11/66	100/8050	3.79E-10	1.03E-08	4.01E-09	IL1A/IL6/VEGFA/EDN1/ICAM1/IL1B/CCL2/CND1/NFKB1/JUN/RELA	11
M5	hsa05133 Pertussis	10/66	76/8050	4.23E-10	1.03E-08	4.01E-09	IL1A/CASP7/IL6/IL10/IL1B/FOS/NFKB1/JUN/IL12A/RELA	10
M5	hsa05142 Chagas disease	11/66	102/8050	4.71E-10	1.03E-08	4.01E-09	IL6/NFKBIA/IL10/IL1B/CCL2/FOS/NFKB1/IFNG/JUN/IL12A/RELA	11
M5	hsa05140 Leishmaniasis	10/66	77/8050	4.82E-10	1.03E-08	4.01E-09	IL1A/NFKBIA/IL10/IL1B/FOS/NFKB1/IFNG/JUN/IL12A/RELA	10
M5	hsa05134 Legionellosis	9/66	57/8050	6.29E-10	1.22E-08	4.75E-09	CASP7/IL6/NFKBIA/IL1B/HSPA8/NFKB1/HS1A/IL12A/RELA	9
M5	hsa05162 Measles	12/66	139/8050	9.67E-10	1.72E-08	6.70E-09	IL1A/IL6/NFKBIA/IL1B/CCND1/FOS/HSPA8/NFKB1/HSPA1A/JUN/IL12A/RELA	12
M5	hsa05321 Inflammatory bowel disease	9/66	65/8050	2.12E-09	3.49E-08	1.36E-08	IL1A/IL6/IL10/IL1B/NFKB1/IFNG/JUN/IL12A/RELA	9
M5	hsa04010 MAPK signaling pathway	15/66	294/8050	9.60E-09	1.47E-07	5.70E-08	IL1A/VEGFA/PLA2G4A/NGF/IL1B/FOS/PPM1B/DUSP1/DDIT3/HSPA8/MYC/NFKB1/HSPA1A/JUN/RELA	15
M5	hsa04724 Glutamatergic synapse	10/66	114/8050	2.36E-08	3.37E-07	1.31E-07	GRIA2/GRIK2/GRIA1/PLA2G4A/GRIN2A/GRI1N2B/GRIN1/HOMER1/DLG4/GRIK5	10
M5	hsa04932 Non-alcoholic fatty liver disease	11/66	150/8050	2.90E-08	3.88E-07	1.51E-07	IL1A/CASP7/IL6/IL1B/FOS/BCL2L1/DDIT3/NFKB1/ERN1/JUN/RELA	11
M5	hsa05323 Rheumatoid arthritis	9/66	93/8050	5.33E-08	6.71E-07	2.61E-07	IL1A/IL6/VEGFA/ICAM1/IL1B/CCL2/FOS/IFNG/JUN	9
M5	hsa04080 Neuroactive ligand-receptor interaction	15/66	341/8050	7.00E-08	8.33E-07	3.24E-07	GRIA2/GRIK2/CHRM1/HRH1/EDN1/HTR2C/GRIA1/HTR2A/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1/TAC1/TRH/GRIK5	15
M5	hsa04210 Apoptosis	10/66	136/8050	1.28E-07	1.44E-06	5.61E-07	CASP7/NFKBIA/NGF/FOS/BCL2L1/DDIT3/NFKB1/ERN1/JUN/RELA	10
M5	hsa05144 Malaria	7/66	50/8050	1.36E-07	1.46E-06	5.66E-07	IL6/ICAM1/IL10/IL1B/CCL2/IFNG/IL12A	7
M5	hsa04066 HIF-1 signaling pathway	9/66	109/8050	2.13E-07	2.17E-06	8.45E-07	IL6/VEGFA/EDN1/CAMK2A/ARNT/CAMK2D/NFKB1/IFNG/RELA	9
M5	hsa05143 African trypanosomiasis	6/66	37/8050	4.59E-07	4.46E-06	1.73E-06	IL6/ICAM1/IL10/IL1B/IFNG/IL12A	6
M5	hsa05033 Nicotine addiction	6/66	40/8050	7.43E-07	6.92E-06	2.69E-06	GRIA2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/GABRG2/GRIN1	6
M5	hsa04380 Osteoclast differentiation	9/66	128/8050	8.44E-07	7.53E-06	2.93E-06	IL1A/NFKBIA/IL1B/FOS/FOSB/NFKB1/IFNG/JUN/RELA	9
M5	hsa05135 Yersinia infection	9/66	130/8050	9.63E-07	8.08E-06	3.14E-06	IL6/NFKBIA/IL10/IL1B/CCL2/FOS/NFKB1/JUN/RELA	9
M5	hsa04720 Long-term potentiation	7/66	67/8050	1.06E-06	8.08E-06	3.14E-06	GRIA2/GRIA1/CAMK2A/GRIN2A/GRIN2B/CAMK2D/GRIN1	7
M5	hsa04713 Circadian entrainment	8/66	97/8050	1.07E-06	8.08E-06	3.14E-06	GRIA2/GRIA1/CAMK2A/GRIN2A/FOS/GRIN2B/CAMK2D/GRIN1	8
M5	hsa05164 Influenza A	10/66	171/8050	1.09E-06	8.08E-06	3.14E-06	IL1A/IL6/NFKBIA/ICAM1/IL1B/CCL2/NFKB1/IFNG/IL12A/RELA	10
M5	hsa04728 Dopaminergic synapse	9/66	132/8050	1.09E-06	8.08E-06	3.14E-06	GRIA2/GRIA1/CAMK2A/GRIN2A/TH/FOS/SLC6A3/GRIN2B/CAMK2D	9
M5	hsa04940 Type I diabetes mellitus	6/66	43/8050	1.16E-06	8.26E-06	3.21E-06	IL1A/GAD1/IL1B/GAD2/IFNG/IL12A	6
M5	hsa04750 Inflammatory mediator regulation of TRP channels	8/66	100/8050	1.36E-06	9.36E-06	3.64E-06	HRH1/HTR2C/CAMK2A/PLA2G4A/HTR2A/NGF/IL1B/CAMK2D	8

Module ID	Description	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M5	hsa05152 Tuberculosis	10/66	180/8050	1.74E-06	1.15E-05	4.47E-06	IL1A/IL6/CAMK2A/IL10/IL1B/CAMK2D/NFKB1/IFNG/IL12A/RELA	10
M5	hsa04620 Toll-like receptor signaling pathway	8/66	104/8050	1.83E-06	1.15E-05	4.47E-06	IL6/NFKBIA/IL1B/FOS/NFKB1/JUN/IL12A/RELA	8
M5	hsa04625 C-type lectin receptor signaling pathway	8/66	104/8050	1.83E-06	1.15E-05	4.47E-06	IL6/NFKBIA/IL10/IL1B/NFKB1/JUN/IL12A/RELA	8
M5	hsa04659 Th17 cell differentiation	8/66	107/8050	2.27E-06	1.39E-05	5.39E-06	IL6/NFKBIA/IL1B/FOS/NFKB1/IFNG/JUN/RELA	8
M5	hsa05167 Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	10/66	189/8050	2.70E-06	1.61E-05	6.24E-06	IL6/VEGFA/NFKBIA/ICAM1/CCND1/FOS/MYC/NFKB1/JUN/RELA	10
M5	hsa05145 Toxoplasmosis	8/66	112/8050	3.21E-06	1.85E-05	7.21E-06	NFKBIA/IL10/HSPA8/NFKB1/HSPA1A/IFNG/IL12A/RELA	8
M5	hsa01523 Antifolate resistance	5/66	31/8050	4.58E-06	2.58E-05	1.00E-05	IL6/IL1B/NFKB1/ABCC2/RELA	5
M5	hsa04658 Th1 and Th2 cell differentiation	7/66	92/8050	9.10E-06	4.93E-05	1.92E-05	NFKBIA/FOS/NFKB1/IFNG/JUN/IL12A/RELA	7
M5	hsa04926 Relaxin signaling pathway	8/66	129/8050	9.21E-06	4.93E-05	1.92E-05	VEGFA/EDN1/NFKBIA/FOS/NFKB1/JUN/MMP9/RELA	8
M5	hsa05146 Amoebiasis	7/66	102/8050	1.80E-05	9.39E-05	3.65E-05	IL6/IL10/IL1B/NFKB1/IFNG/IL12A/RELA	7
M5	hsa04660 T cell receptor signaling pathway	7/66	104/8050	2.04E-05	0.000104	4.05E-05	NFKBIA/IL10/FOS/NFKB1/IFNG/JUN/RELA	7
M5	hsa05169 Epstein-Barr virus infection	9/66	202/8050	3.54E-05	0.000176	6.85E-05	IL6/NFKBIA/ICAM1/CCND1/BCL2L1/MYC/NFKB1/JUN/RELA	9
M5	hsa05010 Alzheimer disease	12/66	369/8050	3.76E-05	0.000183	7.10E-05	IL1A/CASP7/IL6/CHRM1/GRIN2A/IL1B/DDIT3/GRIN2B/NFKB1/ERN1/GRIN1/RELA	12
M5	hsa04726 Serotonergic synapse	7/66	115/8050	3.93E-05	0.000187	7.26E-05	HTR2C/CYP2C8/PLA2G4A/HTR2A/DUSP1/CYP2C9/CYP2C19	7
M5	hsa05161 Hepatitis B	8/66	162/8050	4.82E-05	0.000223	8.66E-05	IL6/NFKBIA/FOS/MYC/NFKB1/JUN/MMP9/RELA	8
M5	hsa04722 Neurotrophin signaling pathway	7/66	119/8050	4.89E-05	0.000223	8.66E-05	CAMK2A/NFKBIA/NGF/CAMK2D/NFKB1/JUN/RELA	7
M5	hsa05204 Chemical carcinogenesis	6/66	82/8050	5.18E-05	0.000231	8.98E-05	CYP1A1/CYP2C8/CYP2C9/ARNT/CYP1B1/CYP2C19	6
M5	hsa05132 Salmonella infection	9/66	213/8050	5.37E-05	0.000234	9.11E-05	CASP7/IL6/NFKBIA/IL1B/FOS/MYC/NFKB1/JUN/RELA	9
M5	hsa05166 Human T-cell leukemia virus 1 infection	9/66	219/8050	6.66E-05	0.000285	0.000111	IL6/NFKBIA/ICAM1/CCND1/FOS/MYC/NFKB1/JUN/RELA	9
M5	hsa05163 Human cytomegalovirus infection	9/66	225/8050	8.21E-05	0.000338	0.000132	IL6/VEGFA/NFKBIA/IL1B/CCL2/CCND1/MYC/NFKB1/RELA	9
M5	hsa05235 PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	6/66	89/8050	8.22E-05	0.000338	0.000132	NFKBIA/FOS/NFKB1/IFNG/JUN/RELA	6
M5	hsa00591 Linoleic acid metabolism	4/66	29/8050	8.39E-05	0.000339	0.000132	CYP2C8/PLA2G4A/CYP2C9/CYP2C19	4
M5	hsa04623 Cytosolic DNA-sensing pathway	5/66	63/8050	0.000155	0.000613	0.000238	IL6/NFKBIA/IL1B/NFKB1/RELA	5
M5	hsa05130 Pathogenic Escherichia coli infection	8/66	193/8050	0.000165	0.000641	0.000249	CASP7/IL6/NFKBIA/IL1B/FOS/NFKB1/JUN/RELA	8
M5	hsa04020 Calcium signaling pathway	8/66	201/8050	0.000218	0.000833	0.000324	CHRM1/HRH1/HTR2C/CAMK2A/HTR2A/GRIN2A/CAMK2D/GRIN1	8
M5	hsa04917 Prolactin signaling pathway	5/66	70/8050	0.000255	0.000957	0.000372	TH/CCND1/FOS/NFKB1/RELA	5
M5	hsa05219 Bladder cancer	4/66	41/8050	0.000332	0.001226	0.000476	VEGFA/CCND1/MYC/MMP9	4
M5	hsa05020 Prion diseases	9/66	273/8050	0.000353	0.001281	0.000498	IL1A/IL6/GRIN2A/IL1B/DDIT3/HSPA8/GRIN2B/HSPA1A/GRIN1	9
M5	hsa05332 Graft-versus-host disease	4/66	42/8050	0.000365	0.001302	0.000506	IL1A/IL6/IL1B/IFNG	4
M5	hsa05220 Chronic myeloid leukemia	5/66	76/8050	0.000375	0.001314	0.000511	NFKBIA/CCND1/MYC/NFKB1/RELA	5
M5	hsa04662 B cell receptor signaling pathway	5/66	82/8050	0.000533	0.001839	0.000715	NFKBIA/FOS/NFKB1/JUN/RELA	5
M5	hsa04014 Ras signaling pathway	8/66	232/8050	0.000573	0.001946	0.000756	VEGFA/PLA2G4A/GRIN2A/NGF/GRIN2B/NFKB1/GRIN1/RELA	8
M5	hsa04621 NOD-like receptor signaling pathway	7/66	181/8050	0.000658	0.002183	0.000848	IL6/NFKBIA/IL1B/CCL2/NFKB1/JUN/RELA	7
M5	hsa05210 Colorectal cancer	5/66	86/8050	0.000663	0.002183	0.000848	CCND1/FOS/BCL2L1/MYC/JUN	5
M5	hsa04068 FoxO signaling pathway	6/66	131/8050	0.000676	0.002193	0.000852	IL6/IL10/CCND1/BCL2L1/SOD2/HOMER1	6
M5	hsa05017 Spinocerebellar ataxia	6/66	133/8050	0.000733	0.00234	0.000909	GRIA2/GRIA1/GRIN2A/GRIN2B/ERN1/GRIN1	6
M5	hsa05222 Small cell lung cancer	5/66	92/8050	0.000902	0.002838	0.001103	NFKBIA/CCND1/MYC/NFKB1/RELA	5
M5	hsa05202 Transcriptional misregulation in cancer	7/66	192/8050	0.000933	0.002893	0.001124	IL6/DDIT3/MYC/ID2/NFKB1/MMP9/RELA	7
M5	hsa05215 Prostate cancer	5/66	97/8050	0.001145	0.003501	0.00136	NFKBIA/CCND1/NFKB1/MMP9/RELA	5
M5	hsa04064 NF-kappa B signaling pathway	5/66	104/8050	0.001564	0.004663	0.001812	NFKBIA/ICAM1/IL1B/NFKB1/RELA	5
M5	hsa04921 Oxytocin signaling pathway	6/66	154/8050	0.001569	0.004663	0.001812	CAMK2A/PLA2G4A/CCND1/FOS/CAMK2D/JUN	6
M5	hsa04218 Cellular senescence	6/66	156/8050	0.001676	0.004912	0.001909	IL1A/IL6/CCND1/MYC/NFKB1/RELA	6
M5	hsa00590 Arachidonic acid metabolism	4/66	63/8050	0.001708	0.004939	0.001919	CYP2C8/PLA2G4A/CYP2C9/CYP2C19	4
M5	hsa05160 Hepatitis C	6/66	157/8050	0.001731	0.00494	0.00192	NFKBIA/CCND1/MYC/NFKB1/IFNG/RELA	6
M5	hsa04217 Necroptosis	6/66	159/8050	0.001846	0.005199	0.00202	IL1A/CAMK2A/PLA2G4A/IL1B/CAMK2D/IFNG	6
M5	hsa04630 JAK-STAT signaling pathway	6/66	162/8050	0.00203	0.005642	0.002192	IL6/IL10/CCND1/MYC/IFNG/IL12A	6
M5	hsa05221 Acute myeloid leukemia	4/66	67/8050	0.002144	0.005883	0.002286	CCND1/MYC/NFKB1/RELA	4
M5	hsa04151 PI3K-Akt signaling pathway	9/66	354/8050	0.002236	0.006034	0.002345	IL6/VEGFA/CHRM1/NGF/CCND1/BCL2L1/MYC/NFKB1/RELA	9
M5	hsa04725 Cholinergic synapse	5/66	113/8050	0.002256	0.006034	0.002345	CHRM1/CAMK2A/FOS/CAMK2D/ACHE	5
M5	hsa04622 RIG-I-like receptor signaling pathway	4/66	70/8050	0.002519	0.006573	0.002554	NFKBIA/NFKB1/IL12A/RELA	4

Module ID	Description	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	geneID	Count
M5	hsa05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	4/66	70/8050	0.002519	0.006573	0.002554 NFKBIA/NFKB1/JUN/RELA	4
M5	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	8/66	294/8050	0.00262	0.006755	0.002625 IL1A/IL6/IL10/NGF/IL1B/CCCL2/IFNG/IL12A	8
M5	hsa05212	Pancreatic cancer	4/66	76/8050	0.003397	0.008655	0.003363 VEGFA/CCND1/NFKB1/RELA	4
M5	hsa00430	Taurine and hypotaurine metabolism	2/66	11/8050	0.003472	0.008741	0.003397 GAD1/GAD2	2
M5	hsa05330	Allograft rejection	3/66	38/8050	0.003618	0.009003	0.003499 IL10/IFNG/IL12A	3
M5	hsa05012	Parkinson disease	7/66	249/8050	0.004094	0.01007	0.003913 CAMK2A/TH/DUSP1/SLC6A3/DDIT3/CAMK2D/ERN1	7
M5	hsa05034	Alcoholism	6/66	187/8050	0.004148	0.010088	0.00392 GRIN2A/TH/FOSB/SLC6A3/GRIN2B/GRIN1	6
M5	hsa04012	ErbB signaling pathway	4/66	85/8050	0.005075	0.012203	0.004742 CAMK2A/MYC/CAMK2D/JUN	4
M5	hsa04915	Estrogen signaling pathway	5/66	138/8050	0.005326	0.012663	0.004921 FOS/HSPA8/HSPA1A/JUN/MMP9	5
M5	hsa05205	Proteoglycans in cancer	6/66	205/8050	0.006468	0.015211	0.005911 VEGFA/CAMK2A/CCND1/MYC/CAMK2D/MMP9	6
M5	hsa04912	GnRH signaling pathway	4/66	93/8050	0.00697	0.016213	0.0063 CAMK2A/PLA2G4A/CAMK2D/JUN	4
M5	hsa05170	Human immunodeficiency virus 1 infection	6/66	212/8050	0.007586	0.017457	0.006784 NFKBIA/AP1S1/FOS/NFKB1/JUN/RELA	6
M5	hsa04913	Ovarian steroidogenesis	3/66	51/8050	0.008282	0.018843	0.007322 CYP11A1/PLA2G4A/CYP11B1	3
M5	hsa01522	Endocrine resistance	4/66	98/8050	0.008365	0.018843	0.007322 CCND1/FOS/JUN/MMP9	4
M5	hsa04310	Wnt signaling pathway	5/66	160/8050	0.009824	0.021899	0.00851 CAMK2A/CCND1/MYC/CAMK2D/JUN	5
M5	hsa04931	Insulin resistance	4/66	108/8050	0.011678	0.025765	0.010012 IL6/NFKBIA/NFKB1/RELA	4
M5	hsa05016	Huntington disease	7/66	306/8050	0.012218	0.02668	0.010368 GRIA2/GRIA1/GRIN2B/ERN1/SOD2/GRIN1/DLG4	7
M5	hsa04730	Long-term depression	3/66	60/8050	0.012917	0.027922	0.01085 GRIA2/GRIA1/PLA2G4A	3
M5	hsa05206	MicroRNAs in cancer	7/66	310/8050	0.013054	0.027936	0.010856 VEGFA/CCND1/BCL2L11/MYC/NFKB1/MMP9/CYP11B1	7
M5	hsa04213	Longevity regulating pathway - multiple species	3/66	62/8050	0.014112	0.029901	0.011619 HSPA8/HSPA1A/SOD2	3
M5	hsa00830	Retinol metabolism	3/66	68/8050	0.018063	0.037897	0.014726 CYP11A1/CYP2C8/CYP2C9	3
M5	hsa04920	Adipocytokine signaling pathway	3/66	69/8050	0.018776	0.038635	0.015013 NFKBIA/NFKB1/RELA	3
M5	hsa05211	Renal cell carcinoma	3/66	69/8050	0.018776	0.038635	0.015013 VEGFA/ARNT/JUN	3
M5	hsa00982	Drug metabolism - cytochrome P450	3/66	71/8050	0.020247	0.041265	0.016035 CYP2C8/CYP2C9/CYP2C19	3
M5	hsa00650	Butanoate metabolism	2/66	28/8050	0.021819	0.044049	0.017117 GAD1/GAD2	2
M5	hsa05214	Glioma	3/66	75/8050	0.023376	0.046752	0.018167 CAMK2A/CCND1/CAMK2D	3
M5	hsa04971	Gastric acid secretion	3/66	76/8050	0.024197	0.047946	0.018631 ATP1A1/CAMK2A/CAMK2D	3
M5	hsa00410	beta-Alanine metabolism	2/66	30/8050	0.024847	0.048354	0.01879 GAD1/GAD2	2
M5	hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3/66	77/8050	0.025033	0.048354	0.01879 CYP11A1/CYP2C9/CYP11B1	3
M5	hsa05322	Systemic lupus erythematosus	4/66	136/8050	0.025081	0.048354	0.01879 GRIN2A/IL10/GRIN2B/IFNG	4
M5	hsa05203	Viral carcinogenesis	5/66	204/8050	0.025523	0.048767	0.01895 NFKBIA/CCND1/NFKB1/JUN/RELA	5
M5	hsa04612	Antigen processing and presentation	3/66	78/8050	0.025886	0.049022	0.019049 HSPA8/HSPA1A/IFNG	3

Appendix 表S4: CytoHubbaプログラムによって分析されたM1およびM5モジュールの各ノードのネットワークの特徴スコア

M1 module													Appendix 表S4-1
node_name	Degree	MCC	DMNC	MNC	EPC	BottleNeck	EcCentricit	Closeness	Radiality	Betweenness	Stress	Clustering Coefficient	
APP	45	9.22E+13	0.8873	28	15.563	58	0.5	53.5	2.79032	1862.02222	3502	0.2596	
PLCB1	37	9.22E+13	0.68194	37	15.518	3	0.5	49.5	2.66129	353.11032	1278	0.47447	
AGT	31	9.22E+13	0.83226	30	14.887	8	0.5	46.5	2.56452	268.90556	720	0.58065	
ADORA2A	30	9.22E+13	0.85075	30	14.915	5	0.5	46	2.54839	167.5381	700	0.63448	
POMC	28	9.22E+13	0.82145	28	14.891	1	0.5	45	2.51613	154.67143	664	0.62698	
GNAI2	25	9.22E+13	1.04503	24	14.255	3	0.5	43.5	2.46774	154.64286	372	0.77333	
CXCL8	24	9.22E+13	1.10407	23	13.863	2	0.5	43	2.45161	161.34286	396	0.82609	
ADORA1	24	9.22E+13	1.05404	24	14.189	2	0.5	43	2.45161	34.84762	190	0.84783	
HTR1A	23	9.22E+13	1.18029	22	13.866	2	0.5	42.5	2.43548	122.67619	212	0.89328	
CCL5	23	9.22E+13	1.18029	22	14.153	2	0.5	42.5	2.43548	122.67619	212	0.89328	
CXCL1	23	9.22E+13	1.10407	23	14.174	1	0.5	42.5	2.43548	39.34286	202	0.90119	
DRD2	23	9.22E+13	1.16438	21	14.288	3	0.5	42.5	2.43548	242.39048	482	0.81423	
CXCL2	23	9.22E+13	1.10407	23	13.326	2	0.5	42.5	2.43548	39.34286	202	0.90119	
CNR1	23	9.22E+13	1.10891	23	14.108	1	0.5	42.5	2.43548	13.27619	70	0.90514	
OPRM1	22	9.22E+13	1.09673	22	13.774	2	0.5	42	2.41935	14.68571	96	0.90909	
CHRM4	22	9.22E+13	1.18029	22	14.008	1	0.5	42	2.41935	0.67619	14	0.97835	
OPRD1	22	9.22E+13	1.18029	22	13.825	1	0.5	42	2.41935	0.67619	14	0.97835	
NPY	21	9.22E+13	1.16438	21	13.345	1	0.5	41.5	2.40323	0.58095	12	0.98095	
GAL	21	9.22E+13	1.16438	21	13.52	1	0.5	41.5	2.40323	0.58095	12	0.98095	
OPRK1	21	9.22E+13	1.16438	21	13.965	1	0.5	41.5	2.40323	0.58095	12	0.98095	
DRD3	21	9.22E+13	1.16438	21	13.252	1	0.33333	41.16667	2.37097	0.39048	8	0.98095	
PDYN	21	9.22E+13	1.17003	21	13.154	1	0.5	41.5	2.40323	0.47619	10	0.98571	
PENK	21	9.22E+13	1.17003	21	13.34	1	0.5	41.5	2.40323	0.47619	10	0.98571	
AVP	19	3659160	0.60306	19	9.917	6	0.33333	39.33333	2.25806	123.61032	470	0.52632	
GNAS	13	3629041	0.77565	12	8.197	1	0.33333	33.66667	1.90323	26.41905	70	0.67949	
CHRM1	11	30264	0.7466	11	6.956	1	0.33333	35.5	2.14516	16.41032	104	0.8	
LHB	11	3628824	0.81447	11	7.821	1	0.33333	32.66667	1.87097	6.0381	28	0.87273	
DRD1	11	3628920	0.83144	11	7.371	1	0.33333	32.5	1.85484	2.21905	12	0.89091	
HRH1	10	30240	0.81806	10	6.612	2	0.33333	34.83333	2.1129	9.37222	76	0.91111	
TRH	10	30240	0.81806	10	6.697	1	0.33333	34.83333	2.1129	9.37222	76	0.91111	
HTR2A	10	15144	0.71829	10	6.715	1	0.33333	34.83333	2.1129	12.21667	86	0.8	
CALCA	10	3628800	0.89787	10	6.49	1	0.33333	32	1.83871	0	0	1	
HRH2	10	3628800	0.89787	10	6.761	1	0.33333	32	1.83871	0	0	1	
ADRB1	10	3628800	0.89787	10	6.624	1	0.33333	32	1.83871	0	0	1	
CRH	10	3628800	0.89787	10	6.462	1	0.33333	32	1.83871	0	0	1	
HTR2C	9	15120	0.78759	9	6.118	1	0.33333	34.33333	2.09677	9.15	74	0.91667	
TAC1	8	10080	0.78725	8	5.384	1	0.33333	31	1.80645	0.22222	2	0.96429	
EDN1	8	10080	0.78725	8	5.566	1	0.33333	31	1.80645	0.22222	2	0.96429	
CAT	3	3	0.30779	2	2.621	1	0.33333	30.83333	1.95161	8.8381	46	0.33333	
MMP9	3	6	0.46346	3	3.979	1	0.33333	26.16667	1.5	0	0	1	
SOD2	2	2	0.30779	2	1.997	1	0.33333	29.33333	1.83871	0	0	1	
SCD	1	1	0	1	2.172	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
IL12A	1	1	0	1	1.783	1	0.33333	25.16667	1.46774	0	0	0	
NR1D1	1	1	0	1	2.18	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
INHBE	1	1	0	1	2.038	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
MAP2K3	1	1	0	1	2.267	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
ARC	1	1	0	1	2.363	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
TTR	1	1	0	1	1.985	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
S100B	1	1	0	1	2.262	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
PHYH	1	1	0	1	1.965	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
ACHE	1	1	0	1	2.123	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
CES2	1	1	0	1	2.475	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
SLC1A1	1	1	0	1	1.867	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
IL1B	1	1	0	1	2.23	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
BCL2L11	1	1	0	1	1.945	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
SLC3A2	1	1	0	1	1.646	1	0.33333	25.33333	1.48387	0	0	0	
SLC6A3	1	1	0	1	2.12	1	0.33333	25	1.45161	0	0	0	
CCL2	1	1	0	1	1.953	1	0.33333	25	1.45161	0	0	0	
GABRB2	1	1	0	1	1.837	1	0.33333	25	1.45161	0	0	0	
SERPINA3	1	1	0	1	2.054	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
GRIA2	1	1	0	1	1.84	1	0.33333	25	1.45161	0	0	0	
CAMKK2	1	1	0	1	1.981	1	0.33333	28.66667	1.80645	0	0	0	
REN	1	1	0	1	1.989	1	0.33333	26.33333	1.58065	0	0	0	



本学位論文は、学術研究雑誌に収録された次の原著論文をもとにして作成し、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科に提出したものである。

Yukiko Takahashi, Tomoyoshi Terada and Yoshinori Muto

Systems Level Analysis and Identification of Pathways and Key Genes Associated with Delirium

***Genes***,11 (10),1225 (2020)

本論文における原著論文からの引用は、出版社からの許可(クリエイティブ・コモンズ・ライセンス)を得たものである。