

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 4 月 22 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2006 年度 ～ 2009 年度  
 課題番号：18079011  
 研究課題名（和文） 階層ベイズに基づく安定した生命情報解析法の研究  
 研究課題名（英文） Research for stable bioinformatics method based on hierarchical Bayes inference.  
 研究代表者  
 石井 信 ( Ishii Shin )  
 京都大学 大学院情報学研究科 システム科学専攻 教授  
 研究者番号：90294280

研究成果の概要：少ない量のデータから安定したバイオインフォマティクス解析を可能とする手法を情報統計力学に基づき開発した。具体的には、対象データに適切な階層型モデルを導入したベイズ推定法および多数の情報源を統合するための統計的学習法を開発し、遺伝子発現、タンパク質活性、顕微鏡画像など各種生物学データに適用することで、本分野の研究の進展に寄与した。

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18 年度	10,400,000	0	10,400,000
19 年度	14,300,000	0	14,300,000
20 年度	15,200,000	0	15,200,000
21 年度	13,900,000	0	13,900,000
年度			
総計	53,800,000	0	53,800,000

研究分野：論理生命学

科研費の分科・細目：特定領域研究

キーワード：

ベイズ推定、階層モデル推定、バイオインフォマティクス、統計力学、画像処理

1. 研究開始当初の背景

生命システムは、それを構成する要素が多数であり、かつ本質的に階層をなしている複雑システムであるため、その同定には莫大な量のデータが必要である。近年の計測物理学、分子生物学の進展により、生命システムに関する高精度のデータがハイスループットで得られるようになってきたが、未だ生命の本質に関わる現象を再現するようなシステム同定は困難である。一方で、近年の統計科学、情報統計力学の進展により、大自由度系の各種同定手法が開発され、系の振る舞いの予

測・特徴づけを行うことができるようになってきた。統計科学の一手法であるベイズ法によれば、適切なモデルに基づく自由度の制限、事前知識の導入に基づく解の拘束により、対象の複雑度に比して相対的に少ない量のデータからでも尤もらしい解を得ることができる。しばしば困難な積分計算を伴うことが問題であったが、情報統計力学手法の発展により、近年ようやく実問題に適用できるようになってきた。本研究では、こうした背景に基づき、階層ベイズ推定法に基づくバイオインフォマティクス手法、特に複数の情報源か

らの統合により、単一情報源からの解析の精度を超えつつ、少ない量のデータからの安定した解析を可能とする手法を開発することを目的とした。

## 2. 研究の目的

少ないデータ量から安定したバイオインフォマティクス解析を可能とするために、対象データに適切な階層型事前知識を導入したベイズ推定法を開発することを目的とする。タンパク質など発現量時系列データに適用することで、シグナル伝達に関わる非線形制御機構を同定する。また、顕微鏡などの各種デバイスにより得られる画像データに応用することで、生体内での分子の動態を観測できるような高精度の画像処理を実現する。

## 3. 研究の方法

遺伝子発現計測からの予測（例えば癌の予後が良いかどうかを予測する、癌の種類を判別する、など）を可能とする階層ベイズ推定法を開発する。マイクロアレイなどで計測された遺伝子発現プロファイルデータからの複数クラスへの分類を行う多値判別器の構成法の開発を、情報理論および情報統計力学の拡張により行う。また、多数の遺伝子から予測に関わる遺伝子の抽出（特徴抽出）を行う際に、遺伝子間に相関がある場合に高い検出力を有する特徴抽出法を、階層ベイズ推定の技術を拡張しながら開発する。また、細胞内シグナル伝達系の特徴づけを対象として、分子活性、物理変数（細胞形状）などを観測変数とし、かつゆらぎ（細胞形状の変化）を考慮したシステム同定法を開発する。

計測デバイスに内在する物理的境界を、統計的画像処理などの情報処理技術によって超えようとすることを超解像と呼ぶ。特に複数の低解像度画像からの情報を統合することで、高解像画像を得ようとすることを画像超解像と呼ぶ。対象画像の性質を適切な事前知識として組み入れ、階層ベイズ推定により各種のあいまい性を考慮した画像超解像法を開発する。顕微鏡による一分子計測を模擬した階層モデル（蛍光マーカからの画像の点拡がり関数をモデルにより表現し、未知変数である分子位置については周辺化を行う）を設定し、階層モデル推定に基づいて新たに二点分解能を定義することで、物理計測系の性質に直接縛られない分解能を実現する。これらの手法を実データに適用することで、従来法の性能を上回る解析性能の実現を目指す。

## 4. 研究成果

### (1) 遺伝子発現プロファイルおよびタンパク質活性時系列データの解析法

遺伝子発現プロファイル（入力ベクトル）からの複数種類の癌（ラベル）の分類を可能と

する判別分析法および特徴抽出法の開発を行った。教師あり多値ラベルから二値判別器の出力ラベル（二値ベクトル）への変換を歪みあり伝送路と定義し、その伝送路に当てはめた確率モデルをデータから同定することで、新しい入力の多値ラベルを復号する枠組みを開発した (Takenouchi and Ishii, 2009)。また、誤り訂正出力符号法に基づき多値判別問題を複数回の二値判別問題に符号化する際に、二値判別器の重みをデータから決める手法を開発した (Yukinawa, et al., 2009)。これらの手法により従来法よりも高い性能を持つ多値判別器の構成を実現した。

教師あり特徴抽出は、バイオインフォマティクスの重要課題であるが、次元（説明変数）が多数であり、かつ次元同士に隠れた相関があるような場合に有効な方法は発展途上であった。最適発見手続き (ODP) を確率モデルが階層構造を持つ場合に拡張を行うことで、説明変数同士が相関を持つ場合に有効な統計量の導出を行い、また階層ベイズ推定との関係について理論的な結果を得た (Oba and Ishii, 2009; to appear)。タンパク質活性時系列と細胞の局所挙動との時空間相関解析を行う手法を開発し、RhoファミリーGタンパク質により制御される細胞膜の局所挙動のシステム同定問題に適用した (Tsukada, et al., 2008)。

### (2) ベイズ画像処理に関する研究

複数の低解像度画像から高解像度画像を求める処理を画像超解像と呼ぶ。画像超解像を隠れ層のある事前分布または尤度を持つようなマルコフ確率場として定式化した。階層ベイズ推定に基づき、パラメータの曖昧性を評価した上で超解像を行う手法を開発した (Kanemura et al., 2009; 2010)。隠れ層を持つ尤度を用いることで、被写体に遮蔽がある場合に遮蔽物を除去しながら超解像を行うことができる。また、過去の画像劣化過程のデータに基づき、単一の画像からでも画素増大を可能とする単フレーム超解像法を開発した (Kanemura, et al., to appear)。一分子蛍光イメージングにおいて、顕微鏡による観測画像面内に蛍光分子が1つであるか2つであるかを評価する統計的推定法を開発した。また、X線CTにおいて、組織ごとの減衰係数が大まかに分かっていることを仮定した事前分布を用いた階層ベイズ法により、困難な条件下でも高性能な三次元再構成法を実現した (Fukuda, et al., 2010)。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 21 件）

- ① A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Sparse Bayesian learning of filters for efficient image expansion. *IEEE Transactions on Image Processing*, (to appear).
- ② S. Oba and S. Ishii: Differential gene detection incorporating common expression pattern. *Journal of Physics, Conference Series*, (to appear).
- ③ J. Yoshimoto, M. Sato and S. Ishii: Bayesian normalized Gaussian network and hierarchical model selection method. *Intelligent Automation and Soft Computing*, (to appear).
- ④ A. Kanemura, S. Maeda, W. Fukuda and S. Ishii: Bayesian image superresolution and hidden variable modeling. *Journal of Systems Science and Complexity*, 23(1), 116-136 (2010).
- ⑤ 兼村 厚範, 前田 新一, 石井 信. 複層マルコフ確率場を事前分布とする超解像法におけるハイパーパラメータ推定. *電子情報通信学会論文誌, J92-D(10)*, (2009).
- ⑥ A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Superresolution with compound Markov random fields via the variational EM algorithm. *Neural Networks*, 22(7), 1025-1034 (2009).
- ⑦ S. Maeda and S. Ishii: Learning a multidimensional companding function for lossy source coding. *Neural Networks*, 22(7), 998-1010 (2009).
- ⑧ N. Yukinawa, T. Yoshioka, K. Kobayashi, N. Ogasawara and S. Ishii: A probabilistic model for correlation-based cluster analysis of gene expression data. *IPSJ Transactions on Bioinformatics*, 2, 47-62 (2009).
- ⑨ I. Suzuki, T. Takenouchi, M. Ohira, S. Oba and S. Ishii: Robust model selection for classification of microarrays. *Cancer Informatics*, 7, 141-157 (2009).
- ⑩ M. Shirahata, S. Oba, K. Iwao-Koizumi, S. Saito, N. Ueno, M. Oda, N. Hashimoto, S. Ishii, J. A. Takahashi and K. Kato: Using gene expression profiling to identify a prognostic molecular spectrum in gliomas. *Cancer Science*, 100(1), 165-172 (2009).
- ⑪ S. Oba and S. Ishii: Optimal sufficient statistics for parametric and non-parametric multiple simultaneous hypothesis testing. *International Journal of Biostatistics*, 5(1), 20 (2009).
- ⑫ T. Takenouchi and S. Ishii: A multi-class classification method based on decoding of binary classifiers. *Neural Computation*, 21(7), 2049-2081 (2009).
- ⑬ N. Yukinawa, S. Oba, K. Kato and S. Ishii: Optimal aggregation of binary classifiers for multi-class cancer diagnosis using gene expression profiles. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 6(2), 333-343 (2009).
- ⑭ Y. Tsukada, K. Aoki, T. Nakamura, Y. Sakumura, M. Matsuda and S. Ishii: Quantification of local morphodynamics and local GTPase activity by edge evolution tracking. *PLoS Computational Biology*, 4(11), doi:10.1371/journal.pcbi.1000223 (2008).
- ⑮ J. Hirayama, M. Nakatomi, T. Takenouchi and S. Ishii: Collaborative prediction by multiple Bayesian networks and its application to printer usage modeling. *Behaviormetrika*, 35(2), 99-114 (2008).
- ⑯ J. Hirayama, M. Nakatomi, T. Takenouchi and S. Ishii: Alpha-Bayesian collaboration of multiple predictors and its application to hybrid recommendation and user modeling. *Neural Information Processing - Letters and Reviews*, 12(1-3), 11-20 (2008).
- ⑰ N. Yukinawa, T. Takenouchi, S. Oba and S. Ishii: Combining multiple decisions: applications to bioinformatics. *Journal of Physics*, 95, 12-18 (2008).
- ⑱ J. Hirayama, S. Maeda and S. Ishii: Markov and semi-Markov modeling of source appearances for blind source separation where active sources changes with time. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 18(5), 1326-1342 (2007).
- ⑲ S. Hotta, S. Oba, and S. Ishii: Visual attention model involving feature based inhabitation of return. *International Symposium on Artificial Life and Robotics*. (2010).
- ⑳ W. Fukuda, A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: X-ray computed tomography using material-class modeling by markov random field energy minimization. *International Symposium on Artificial Life and Robotics*, (2010).
- ㉑ W. Fukuda, A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Bayesian X-ray computed tomography using material class knowledge. *International Conference on Acoustics, Speech and Signal processing*, (2010).

[学会発表] (計 28 件)

- ① W. Fukuda, A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Superresolution from occluded scenes. International Conference on Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science, 5864, 19-27 (2009).
- ② T. Mori and S. Ishii: Robust approximation in decomposed reinforcement learning. International Conference on Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science, 5863, 590-597 (2009).
- ③ A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Learning color image expansion filters. IEEE International Conference on Image Processing, 357-360 (2009).
- ④ S. Oba and S. Ishii: Differential gene detection incorporating common expression pattern. International Workshop on Statistical-Mechanical Informatics, (2009).
- ⑤ T. Ueno, M. Kawanabe, S. Maeda and S. Ishii: Optimal online learning procedures for model-free policy evaluation. European Conference on Machine Learning and Principles and Practice of Knowledge Discovery in Databases, Lecture Notes in Artificial Intelligence, 5782, 473-488 (2009).
- ⑥ T. Mori and S. Ishii: An additive reinforcement learning. International Conference on Artificial Neural Networks, Lecture Notes in Computer Science, 5768, 608-617 (2009).
- ⑦ K. Hayashi, J. Hirayama and S. Ishii: Dynamic exponential family matrix factorization. Pacific-Asia Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, Lecture Notes in Computer Science, 5476, 452-462 (2009).
- ⑧ J. Hirayama and S. Ishii: A closed-form estimator of fully visible Boltzmann machines. International Conference on Neural Information Processing, (2008).
- ⑨ J. Dauwels, Y. Tsukada, Y. Sakumura, S. Ishii, K. Aoki, T. Nakamura, M. Matsuda, V. Francois and A. Cichocki: On the synchrony of morphological and molecular signaling events in cell migration. International Conference on Neural Information Processing, (2008).
- ⑩ T. Takenouchi and S. Ishii: Ternary Bradley-Terry model-based decoding for multi-class classification. IEEE International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP), (2008).
- ⑪ T. Ueno, M. Kawanabe, T. Mori, S. Maeda and S. Ishii: A semiparametric statistical approach to model-free policy evaluation. The 25th International Conference on Machine Learning (ICML), 1072-1079 (2008).
- ⑫ S. Oba, M. Kawanabe, K.-R. Mueller and S. Ishii: Heterogeneous component analysis. Advances in Neural Information Processing Systems (NIPS), 20, 1097-1104 (2008).
- ⑬ M. Furuya, S. Oba and S. Ishii: Collaborative filtering based on a weighted maximum margin matrix factorization. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 543-546 (2008).
- ⑭ S. Maeda, S. Oba, N. Yukinawa and S. Ishii: Detection of multiple overlapping string-shaped objects using spectral clustering. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 240-243 (2008).
- ⑮ N. Yano, T. Shibata and S. Ishii: Adaptive particle allocation for multifocal visual attention based on particle filtering. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 211-214 (2008).
- ⑯ A. Ishihara, J. Hirayama, T. Takenouchi and S. Ishii: A unified approach to collaborative and feature-based recommendation based on probabilistic latent semantic models. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 187-190 (2008).
- ⑰ K. Sodebayashi, S. Oba and S. Ishii: Two-way factor analysis for missing value estimation of matrix data. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 85-88 (2008).
- ⑱ H. Nomura, S. Oba and S. Ishii: Re-weighted ODP for differential gene expression analysis. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 67-70 (2008).
- ⑲ T. Takenouchi and S. Ishii: A multi-class



classification with a probabilistic localized decoder. IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology, 861-865 (2007).

⑳ A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Image superresolution under spatially structured noise. IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology, 279-284 (2007).

㉑ Y. Tsukada, Y. Sakumura and S. Ishii: Quantitative morphodynamic analysis of time-lapse imaging by edge evolution tracking. International Conference on Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science, 4984, 817-826 (2007).

㉒ J. Hirayama, M. Nakatomi, T. Takenouchi and S. Ishii: Bayesian collaborative predictors for general user modeling. International Conference on Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science, 4984, 742-751 (2007).

㉓ S. Maeda and S. Ishii: Optimization of parametric companding function for an efficient coding. International Conference on Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science, 4984, 713-722 (2007).

㉔ S. Ishii, N. Yukinawa, T. Takenouchi and S. Oba: Combining multiple decisions: applications to bioinformatics. The International Workshop on Statistical-Mechanical Informatics, 151-161 (2007).

㉕ A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Edge-preserving Bayesian image superresolution based on compound Markov random fields. Artificial Neural Networks - ICANN 2007, Lecture Notes in Computer Science, 4669, II-611-620 (2007).

㉖ S. Maeda and S. Ishii: Convergence analysis of the EM algorithm and joint minimization of free energy. IEEE Machine Learning for Signal Processing Workshop, 318-323 (2007).

㉗ A. Kanemura, S. Maeda and S. Ishii: Hyperparameter estimation in Bayesian image superresolution with a compound Markov random field prior. IEEE Machine Learning for Signal Processing Workshop, 181-186 (2007).

㉘ T. Takenouchi and S. Ishii: A probabilistic decoding approach to multi-class classification.

International Joint Conference on Neural Networks, 1696 (2007).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1件)

名称: X線CT画像処理方法、X線CTプログラムおよび該プログラムが搭載されたX線CT装置

発明者: 前田 新一、福田 航、兼村 厚範、石井 信

権利者: 京都大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-022623

出願年月日: 2010年2月3日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

■論理生命学(石井)研究室HP

<http://hawaii.sys.i.kyoto-u.ac.jp/home>

■石井信HP

<http://hawaii.naist.jp/~ishii/index-ja.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石井 信 (ISHII SHIN)

京都大学・大学院情報学研究科・教授

研究者番号: 90294280

### (2) 研究分担者

前田 新一 (MAEDA SHINICHI)

京都大学・大学院情報学研究科・助教

研究者番号: 20379530

※2006-2007年度

竹之内 高志 (TAKENOUCHI TAKASHI)

奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・助教

研究者番号: 50403340

※2006-2007年度

森 健 (MORI TAKESHI)

京都大学・大学院情報学研究科・研究員

研究者番号: 00457144

※2007年度のみ

### (3) 連携研究者

前田 新一 (MAEDA SHINICHI)

京都大学・大学院情報学研究科・助教

研究者番号: 20379530

※2008-2009年度

竹之内 高志 (TAKENOUCHI TAKASHI)  
奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究  
科・助教  
研究者番号：50403340  
※2008-2009年度

森 健(MORI TAKESHI)  
京都大学・大学院情報学研究科・研究員  
研究者番号：00457144  
※2008-2009年度

平山 淳一郎 (HIRAYAMA JUNICHIRO)  
京都大学・大学院情報学研究科・研究員  
研究者番号：80512269  
※2008年度のみ