

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32663

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05485

研究課題名（和文）自己組織化マップを用いた未病状態の診断と改善食の提示システムの開発

研究課題名（英文）Development of the system for diagnosis of unwellness and presentation of diet for improvement using a self-organizing map

研究代表者

増田 正人（Masuda, Masato）

東洋大学・総合情報学部・准教授

研究者番号：60708543

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、人工知能技術の一つである自己組織化マップを用いて血中アミノ酸プロファイルから未病を診断するシステムを開発した。このシステムは血中のアミノ酸プロファイルを入力すると病気を写像した空間に入力された個人が投影され、個人の置かれている病状や疾病リスクが可視化できる。血液検査は健康診断などで毎年行うことができるので、経年で個人の状態を追跡することができ、病気の予防や早期発見に役立てられる。改善食については機械学習を用いて、異常のある血中アミノ酸プロファイルを正常な血中アミノ酸プロファイルに改善する食事のアミノ酸バランスを提示する仕組みを提供する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医師は様々な検査を基に診断を下すが、本システムでは血液中のアミノ酸量を測るだけである程度の病状を予測することができる。このシステムを医師の診断のサポートに使用することや個人の健康管理に役立てられる。また、自己組織化マップを用いることで病気の有無を視覚的に捉え、患者の意識改善にも役立つ。食事によって生じる生活習慣病は食生活を見直すことで症状が改善することがあるが、個人個人の状態によって食事を考える必要がある。現在の体の状態を考え、健康になる最適な栄養を摂取させることが病気の予防や改善に大きな影響を与える。このような試みは世の中に存在せず、データサイエンスを用いた画期的な診断補助システムである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a system to diagnose unwellness from blood amino acid profiles using self-organizing maps, which is one of the artificial intelligence technologies. This system projects the input individual into a space that maps diseases and other factors when the blood amino acid profile is input, and can visualize the disease status and disease risk. Blood analysis can be performed annually for health checkups, etc., so that the individual's condition can be tracked over time, which can be used for disease protection and early detection. For the diet for improvement, the system uses machine learning to suggest the amino acid balance of the diet to improve the abnormal blood amino acid profile to the normal blood amino acid profile.

研究分野：AI、データサイエンス、栄養学

キーワード：AI Data Science Self-Organizing Map Machine Learning Amino Acid

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) とはアルコールを摂取していないにも関わらず、脂肪肝になる病状のことであり、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と非アルコール性脂肪肝 (NAFL) に大別される。NASH は肝がんや肝硬変などの重篤な病気へと進行するため、早期の発見が非常に重要である。一方、NAFL は単純性な脂肪肝であるため、改善も比較的容易に行うことができる病状である。NASH の診断には医師が様々な検査を行い、病理検査の結果をもって最終的な診断を下す。病理検査では肝生研が必要であり、患者への負担がかかることで十分な検査と時間が要せられる。これらの診断を迅速かつ簡便に行う技術開発が望まれている。現状の生活習慣を維持すれば NASH となってしまう状態を未病状態とし、これを早期に発見し、適切な診断や処置を行うことは極めて重要である。

一方、ラットの実験における摂食実験で、様々なアミノ酸組成の餌を作成し、それぞれの餌で 1 週間飼育したラットの血中アミノ酸組成と脂肪肝との関係を示す論文を *Nishi et al., Sci. Rep. 2018.* にて報告しており、血中アミノ酸組成で脂肪肝の状態がヒトでも示すことができるのではないかと考えるに至った。また、血中のアミノ酸組成は摂食したアミノ酸組成に応じて非線形な関係で変化するので、食事による血中アミノ酸組成への介入が可能であると考えられる。

<引用文献>

Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, Goda Y, Kumano M, Toyoshima Y, Takenaka A, Masuda M, Nakabayashi Y, Shioy R, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi S-I., Importance of serum amino acid profile for induction of hepatic steatosis under protein malnutrition, *Sci. Rep.* 8: 5461, 2018.

2. 研究の目的

本研究では NAFLD における、(1)NASH と NAFL の分類を行い、早期に NASH を発見するためのシステムと (2)NAFLD の予防や進行を抑制する食事の提案方法を確立することを目指す。そこで、血中アミノ酸組成を入力として、様々な表現型を可視化できるようなシステムを開発する。また、食事による介入が可能であるかを検討し、血中アミノ酸組成を正常な状態の血中アミノ酸組成へと変化させる可能性のある食事のアミノ酸成分を機械学習により推論させることを検討する。

3. 研究の方法

(1) NAFLD の診断には自己組織化マップ (SOM) を用いて、血中アミノ酸組成から各種表現型をプロットできるシステムを開発した。SOM は入力層と競合層からなる 2 層のニューラルネットワークであり、入力層に入力データを与え、競合層に入力データを写像する手法である。つまり、入力データを次元圧縮して競合層でクラスタリングする手法である。入力データに対して競合層は似たデータを空間上で近くに配置するアルゴリズムを持ち、入力データ間のクラスタ分類が行える。また、SOM は視覚化と運用が容易で、一度マップを作成することで未知のデータに対するクラスタ分類が即時に行える利点がある。本研究では熊本大学で収集したヒト血液サンプルを東京大学で質量分析機にて分析しアミノ酸組成を測定している。測定されたアミノ酸はタンパク質を構成する 20 種のアミノ酸である。また、このサンプルはサンプル毎に脂肪肝の有無や肝臓損傷マーカーの値などの備考情報が対応付けされたデータである。これらを入力データとして SOM 解析を行った。各種アミノ酸や備考情報は項目ごとに正規化処理を施している。

(2) 食事の設計として、血中アミノ酸組成と食事に含まれるアミノ酸の関係を考える必要がある。ヒトでの実験は困難なため、ラットを用いた動物実験にて食事と血液データを基に重回帰分析を行うことで臨む血中アミノ酸組成となるような食事のアミノ酸組成を作成できると考え、重回帰分析を試みた。動物実験は 15% カゼイン相当のアミノ酸を含む対照食や、アミノ酸総量を 5% に減量した低アミノ酸食、これらから 1 種類のアミノ酸のみを減量または添加した飼料の計 42 種類を作成し、これらを 6 週齢 Wistar ラット 132 頭に 1 週間給与、摂食量と血中アミノ酸組成を測定した。なお動物実験は東京大学で行われた。

4. 研究成果

(1) 入力データにタンパク質を構成する 20 種の血中アミノ酸組成を与え、脂肪肝の有無をヒートマップで表した結果を図 1(A) に示す。ヒートマップの色は赤色が脂肪肝を表している。青色から緑いろは正常な肝臓の状態、黄色やオレンジ色は脂肪肝の疑いがある状態である。血中アミノ酸を用いて作成された SOM のマップは、脂肪肝の有無をアミノ酸組成によってクラスタリングするという結果を得た。さらに脂肪肝は 2 つのグループにクラスタリングされ、同じマップを用いて肝臓損傷マーカーである AST (図 1(B)), ALT (図 1(C)) をヒートマップで表示した結果を照らし合わせると、2 つのグループはそれぞれ別の表現型を表していると推察できる。また、

作成されたマップを用いて、血中アミノ酸データを時間経過ごとにプロットすることもでき、視覚的に現状を理解することもできるメリットがある(図 1(D))。

このシステムを用いて、栄養と老化に関する論文を *Kondo et al., Geroscience, 2023.* にて報告している。

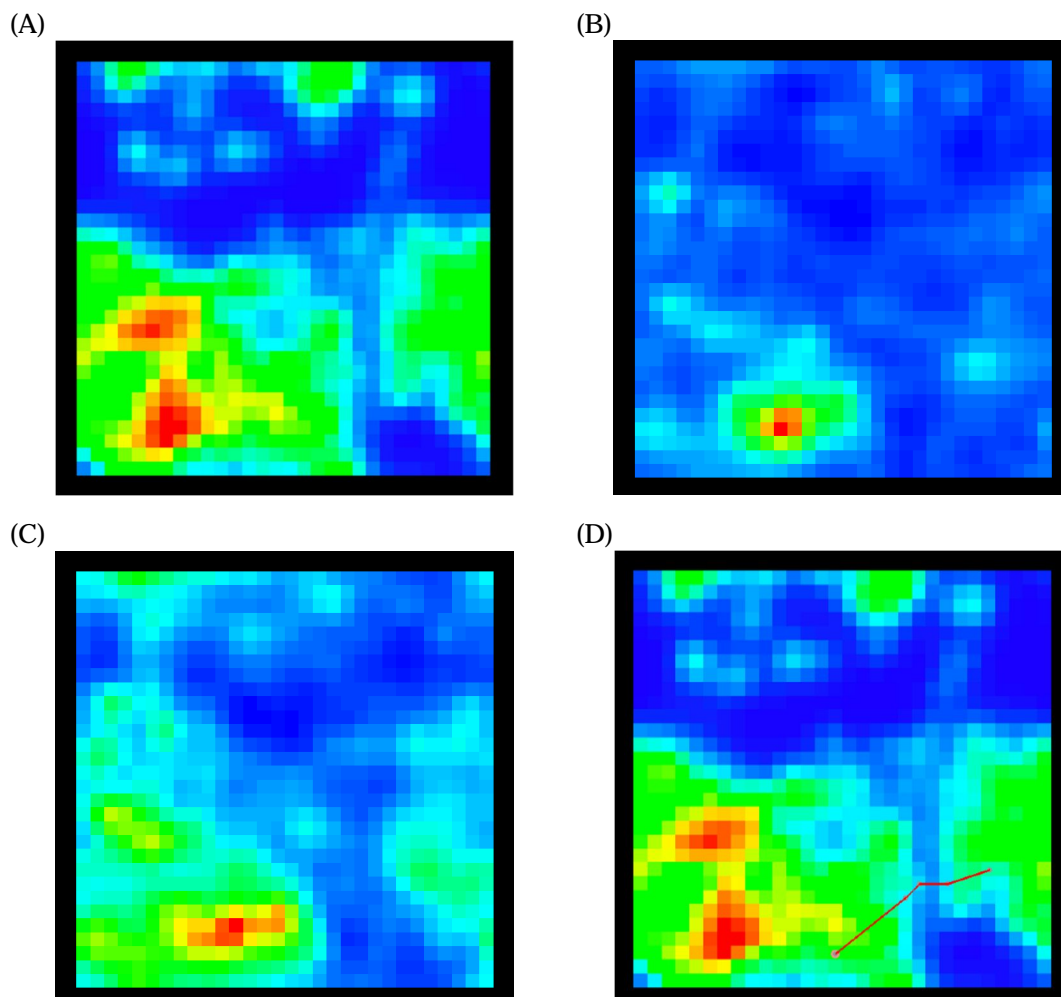


図 1 SOM 分類後の可視化結果

(A) 脂肪肝のヒートマップ、赤:脂肪肝、青:正常。(B) AST のヒートマップ、赤:高い、青:低い。(C) ALT のヒートマップ、赤:高い、青:低い。(D) 脂肪肝のヒートマップに時系列データの可視化、時間情報を持っている未知のデータを入力しそのデータがマップ上でどこに分類されるかを桃色のマーカーで表示し、マーカー間を赤線で結ぶことで時間経過の軌跡をプロットする。

(2) 食事のアミノ酸組成の提案に関しては、線形重回帰分析の Lasso、非線形回帰のサポートベクター回帰(SVR)の2つを用い、精度指標には決定係数 R^2 による評価を行った。まず Lasso を用いて、算出する目的変数を個体ごとの摂取アミノ酸量または飼料中のアミノ酸量とした場合で精度を比較した。その結果、摂取アミノ酸量の場合 ($R^2=0.419\sim0.748$) と比べて、飼料中アミノ酸量を用いると精度が向上した ($R^2=0.570\sim0.878$)。飼料中アミノ酸には摂取アミノ酸量のような個体ごとのばらつきがないことが精度に寄与した可能性がある。次に Lasso と SVR を比較した結果、SVR では R^2 値がさらに増加した ($R^2=0.636\sim0.900$)。SVR において、重要な血中アミノ酸を選抜する特徴抽出についても検討し、特徴抽出による精度向上も認められた ($R^2=0.672\sim0.992$)。最も少ない種類の血中アミノ酸から構築されたモデルは飼料中セリン量を算出する回帰式で、血中セリンとアラニンのみから飼料中セリン量を算出できた。以上の結果は、SVR のモデルで特定の血中アミノ酸組成を誘導する飼料中アミノ酸組成を算出可能であることが考えられる。

以上より、NAFLD に関する早期発見を可能とするシステムの開発を行い、十分なシステムを構築することができた。時系列で個人の血中アミノ酸状態を把握することで、NAFLD に対する診断を補助したり、患者への説明の補助や患者の意識改革に使用できるシステムが完成したと考える。また、食の提案については回帰分析によりある程度の予測が可能であることが示されたが、ヒトへの応用はまだ十分検討しきれていない。ヒトで実証するためには個人差を含むような

大規模で正確性の高いデータが必要となり、現状それほどのデータを健康診断等では入手できず、異なるコホートを用いることが必要であると考え。しかしながら、食事中のアミノ酸組成を算出する方法を検討することができた。

<引用文献>

Kondo Y, Aoki H, **Masuda M**, Nishi H, Noda Y, Hakuno F, Takahashi SI, Chiba T, Ishigami A, Moderate protein intake percentage in mice for maintaining metabolic health during approach to old age, *Geroscience*, 2023

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 増田正人、西宏起、向井一晃、山中大介、鬼木健太郎、伯野史彦、渡邊丈久、高橋伸一郎
2. 発表標題 血中アミノ酸プロファイルによる未病診断
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鬼木 健太郎 (Oniki Kentaro) (00613407)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授 (17401)	
研究分担者	西 宏起 (Nishi Hiroki) (90845653)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・特任研究員 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------