

# 非しきい値型活性化関数を持つ 神経回路網群による生理活性推定法

近藤 和弘<sup>1)</sup>・山森 一人<sup>2)</sup>・吉原 郁夫<sup>3)</sup>

## Physiological Activity Estimation using Multi-modal Neural Network with Non-threshold Activation Function

Kazuhiro KONDO, Kunihito YAMAMORI, and Ikuo YOSHIHARA

### Abstract

Many people expect the third function of foods called as physiological activities that affect our health condition. However, measurement of a physiological activity is troublesome and measurements for all kinds of foods are not impractical. Therefore a system which can easily estimate physiological activities is required. We have proposed a method to estimate physiological activities of foods from protein expression levels using artificial neural networks (ANNs). Estimation of physiological activity using conventional ANN has problems that physiological activities take positive real number more than 1.0, but dynamic range of ANN is limited from 0.0 to 1.0. And estimation accuracy was not enough. To solve those problems, we employ multi-modal neural network with non-threshold activation function. By using multi-modal neural network with non-threshold activation function, ANN can directly handle physiological activities as the training signals those are more than 1.0. Experimental results showed that our method improved estimation accuracy than that of conventional ANN with scaled training samples for some physiological activities.

**Keywords:** physiological activity, protein expression levels, multi-modal neural network, non-threshold activation function

### 1. はじめに

人々は昔から食に対して栄養と味という機能を要求してきた。その一方、1980年以降がんなどによる死亡者数が増加するにつれ<sup>1)</sup>、食による病気の予防や健康維持という側面が注目され始めた。具体的には、 $\alpha$ -カロテンを含んでいるカボチャやニンジンにがん細胞増殖抑制機能があることが村越ら<sup>2)</sup>によって報告されている。また、近年問題になっている高血圧や糖尿病といった生活習慣病や老化の防止に対しても、食による予防が有効であることが分かりつつある<sup>3)</sup>。人間の生体調節に役立つ食品の機能は、一次機能である栄養、二次機能である味に続く三次機能と呼ばれ、三次機能を高めた機能性食品は人々の健康への関心の高まりとともに注目されてきている。

食品の持つ三次機能を利用するには、あらかじめどの食品がどのような三次機能を持っているのかを調べる必要がある。三次機能は食品が人間に与える影響を数値化した生理活性値という指標によって評価される。しかし、さまざまな生理活性値の評価には、多様な測定器を用いての精

密な操作が何度も必要になるなど、手間のかかる作業が必要になる。また、食品の種類は豊富でその生理活性値は収穫場所や時期、品種、加工法等の影響を受けるため、高い三次機能を持つ食品を発見するため網羅的に生理活性値を評価することは現実的ではない。

そこで、バイオマーカ発現量と呼ばれる、特定の刺激に対して特異的な反応を示すたんぱく質の発現量から生理活性値を推定する研究<sup>4,5)</sup>がおこなわれている。バイオマーカ発現量は、複数種の測定を一度におこなうことが可能であり、生理活性値に比べると測定が容易である。バイオマーカ発現量から生理活性値を推定する研究では、細胞に対してあらかじめ効能が既知で測定値にばらつきの生じにくい医薬品や工業的に精製された食品成分を与え、生理活性値とバイオマーカ発現量を測定しておく。そして、生理活性値が未知である実際の食品抽出物を細胞に与えたときのバイオマーカ発現量と測定済みのバイオマーカ発現量とを照合することにより、生理活性値を推定する。

バイオマーカ発現量や生理活性値は生きている細胞で測定するため、測定値にばらつきが生じることは避けられない。そこで、バイオマーカ発現量から生理活性値を推定する手法の一つとして、佃ら<sup>6)</sup>や久野ら<sup>7)</sup>は高い汎化能力を持つ神経回路網を用いた生理活性値推定法を提案して

1) 情報システム工学専攻大学院生

2) 情報システム工学科准教授

3) 情報システム工学科教授

いる。しかし、それらによる生理活性値の推定精度は十分とはいえない。これは、神経回路網の汎化能力を超える測定値のばらつきが学習に悪影響を与えているためと考えられる。従って、推定精度向上のためには、測定誤差を越えたと考えられる外れ値を除外し、より信頼性の高いサンプルを用いて学習を行うことが必要になる。また、一般的な神経回路網の値域は 0.0 から 1.0 であるのに対し、推定対象となる生理活性値は 1.0 以上の値も取るためスケールリングの手間が必要になる。

本研究ではバイオマーカー発現量からの生理活性値の推定精度向上を目的とし、非しきい値型活性化関数を持つ神経回路網群を用いた生理活性値推定法を提案する。提案手法では、非しきい値関数活性化関数を用いることによりスケールリング処理を無くし、測定値を直接扱うことを可能にする。また、1つの神経回路網によって全ての範囲の生理活性値を推定することは困難である事が予備実験で判明したので、活性化関数の異なる3つの神経回路網を用いることによって、多様なレンジの生理活性値を推定を実現する。さらに、学習サンプルの精度改善のためにスミルノフ・グラブス検定によって外れ値を除外した、ばらつきの小さい測定値を用いて学習サンプルの精度を向上させ、生理活性値を推定精度向上を試みる。

## 2. 階層型神経回路網

神経回路網(ANN:Artificial Neural Network)<sup>8)</sup>は人間の脳細胞の働きをモデルにした数学モデルで、代表的なものとして階層型神経回路網や相互結合型神経回路網がある。本研究では階層型神経回路網を扱う。階層型神経回路網では、複数の人工ニューロンが結合して多層的なネットワーク構造を構成し、下の層の人工ニューロンから上の層へと順番に信号を伝達する。階層型神経回路網の代表的な学習法として誤差逆伝搬法(BP:Back Propagation Algorithm)があり、あらかじめ与えた教師信号と神経回路網出力との誤差を計算し、出力層から入力層へ向かって人工ニューロン間の重みを更新しながら誤差を極小化するように学習を行う。神経回路網は、未知の入力に対してはそれに近い入力信号に対応する教師信号近辺の値を出力する汎化能力により、未知の信号に対しても推定が可能であるという特徴を持つ。

階層型神経回路網は入力層、中間層、出力層を持ち、層間の人工ニューロンが重みを介して完全接続されることでネットワークを構成する。人工ニューロンは図1のように人間の脳のシナプスに相当する重みを持ち、その重みを更新することによって学習を行う。

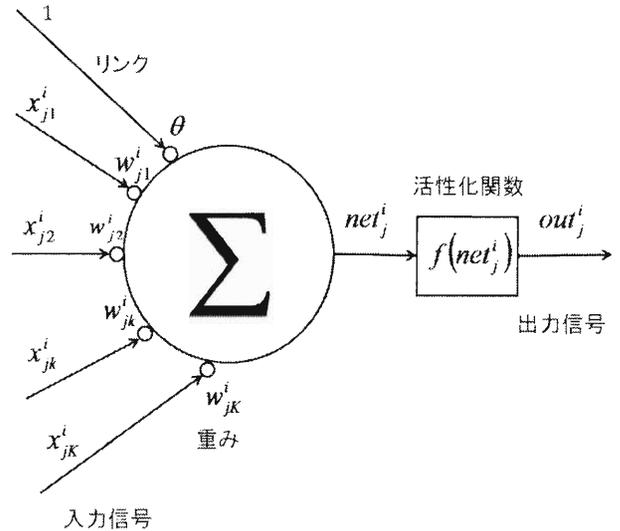


図1. 人工ニューロン.

$i$  層  $j$  番目の人工ニューロンの出力信号  $out_j^i$  は式(1)で計算される。

$$out_j^i = f(net_j^i) \quad (1)$$

$$net_j^i = \sum_{k=1}^K w_{jk}^i \cdot x_k^i. \quad (2)$$

ここで  $net_j^i$  はネット値と呼ばれ、式(2)のように  $i$  層の人工ニューロンへの入力ベクトルである  $\mathbf{x}^i (= [x_1^i, x_2^i, \dots, x_K^i]^T)$  と、 $i$  層  $j$  番目の人工ニューロンが持つ重みベクトルである  $\mathbf{w}_j^i (= [w_{j1}^i, w_{j2}^i, \dots, w_{jK}^i])$  の積和演算によって計算される。神経回路網はこの重みベクトルを更新することによって学習を行う。また、 $f(net_j^i)$  は式(3)のようにネット値があるしきい値  $\theta$  を超えると 1、超えていなければ 0 を出力するヘビサイド関数で、活性化関数と呼ばれる。

$$f(net_j^i) = \begin{cases} 1, & \text{if } net_j^i \geq \theta, \\ 0, & \text{if } net_j^i < \theta. \end{cases} \quad (3)$$

階層型神経回路網では 0 番目の入力  $x_0^i$  を 1 とし、0 番目の結合荷重  $w_{j0}^i$  をしきい値  $\theta$  として入力ベクトル  $\mathbf{x}^i$  と重みベクトル  $\mathbf{w}_j^i$  にそれぞれ追加する。活性化関数としては、ヘビサイド関数を近似し、微分可能な式(4)で表わされるシグモイド関数をもっともよく用いられる。

$$f(\text{net}_j^i) = \frac{1}{1 + e^{-\text{net}_j^i}}. \quad (4)$$

$$\frac{\partial f(\text{net}_j^i)}{\partial \text{net}_j^i} = te^{t \times \text{net}_j^i} \quad (6)$$

### 3. 神経回路網群による生理活性値推定

生理活性値は1.0を基準とした非負の実数で表わされる。細胞に対して測定対象物 A を与えた後の活性 B の生理活性値が1.0であるということは、その測定対象物 A は細胞の活性 B に対して影響を与えないということである。推定対象の生理活性値は、測定対象物を与えることで細胞が影響を受け、基準である1.0から大きく、または小さく変化する。しかし、一般的な階層型神経回路網はシグモイド関数を活性化関数として用いているため、出力値は0.0から1.0が値域であり、そのままでは1.0以上の生理活性値を扱うことができない。

従来研究では、生理活性値をその最大値で除することによって、シグモイド関数の値域である0.0から1.0の間にスケールして推定を行ってきた<sup>9)</sup>。従来手法で得られた推定値はスケールした値であるために、本来の生理活性値を求めるためには、推定値にスケール値を乗ずることによって、再スケールを行う必要がある。しかし、再スケールを行うと実際の生理活性値と推定値間のみかけの誤差も拡大し、十分な推定精度が結果的に得られないことがある。再スケールによるみかけの誤差の増大を避けるために、神経回路網の許容可能誤差もあらかじめスケールしておく方法も試みられている。しかし、許容可能誤差をスケールすると許容可能誤差が小さすぎ、誤差を十分に小さくすることができないまま最大学習回数に達してしまい、やはり十分な推定精度が得られない。

本研究では、スケール処理を無くすため、神経回路網の出力ニューロン活性化関数として式(5)に示す指数関数を用いることを提案する。

$$f(\text{net}_j^i) = e^{t \times \text{net}_j^i}. \quad (5)$$

ここで、 $t$ は任意の正の係数で、実験的に決定する。指数関数の出力値は任意の正の実数値を取ることができるので、生理活性値をスケールなしに直接扱うことができる。

従来手法では、1.0近辺の生理活性値に比べ、それより大きな生理活性値の推定は困難であった。従って、出力ニューロンの活性化関数として指数関数を用いることは、1.0以上の生理活性値の推定精度向上にも有効であることが期待できる。また、指数関数の導関数は式(6)で表わされ、神経回路網の活性化関数として扱いやすいというメリットもある。

指数関数型出力活性化関数を持つ神経回路網では、比較的小さい生理活性値を持つサンプルの推定が難しくなるため、生理活性値別にそれぞれ神経回路網<sup>10,11,12)</sup>を用意して推定を行う。本研究では、生理活性値があるしきい値以上のサンプルを高生理活性サンプル、生理活性値があるしきい値未満のサンプルを低生理活性サンプルとして、高生理活性推定用神経回路網、低生理活性推定用神経回路網、生理活性分類用神経回路網の3つの神経回路網を使用して生理活性値の推定を行う。

生理活性分類用神経回路網は一般的な神経回路網を使用する。高生理活性サンプルには指数関数型出力活性化関数を持つ神経回路網を使用する。一方、低生理活性推定用神経回路網の出力ニューロンの活性化関数は、べき乗関数  $f(\text{net}_j^i) = (\text{net}_j^i)^n$  を採用した。これは、べき乗関数が指数関数に比べ曲線の傾きが緩やかであり、低生理活性値の推定に適していると考えられるためである。

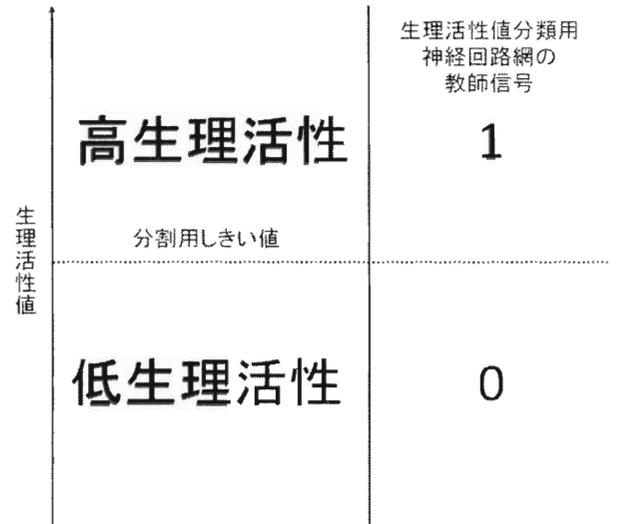


図2. 学習サンプルの分類.

各神経回路網に与える学習サンプルは、図2のように分類用しきい値を基準にして高生理活性と低生理活性にわけて、以下のようにして作成した。

- 生理活性分類用神経回路網の学習サンプル：入力信号をバイオマーカ発現量、教師信号を図2のように高生理活性なら1.0、低生理活性なら0.0としたもの。
- 高生理活性推定用神経回路網の学習サンプル：図2の高生理活性のみを学習サンプルとして扱い、入力信号をバイオマーカ発現量、教師信号を生理活性値の測定値としたもの。

- 低生理活性推定用神経回路網の学習サンプル：図 2 の低生理活性のみを学習サンプルとして扱い、入力信号をバイオマーカー発現量、教師信号を生理活性値の測定値としたもの。

本研究で提案する神経回路網群を用いた生理活性値の推定は、図 3 のようにまず生理活性分類用神経回路網によって推定対象物をバイオマーカー発現量に基づき高生理活性サンプル、または低生理活性サンプルに分類する。次にその分類に基づいてそれぞれの推定用神経回路網を用いて生理活性の推定をおこなう。

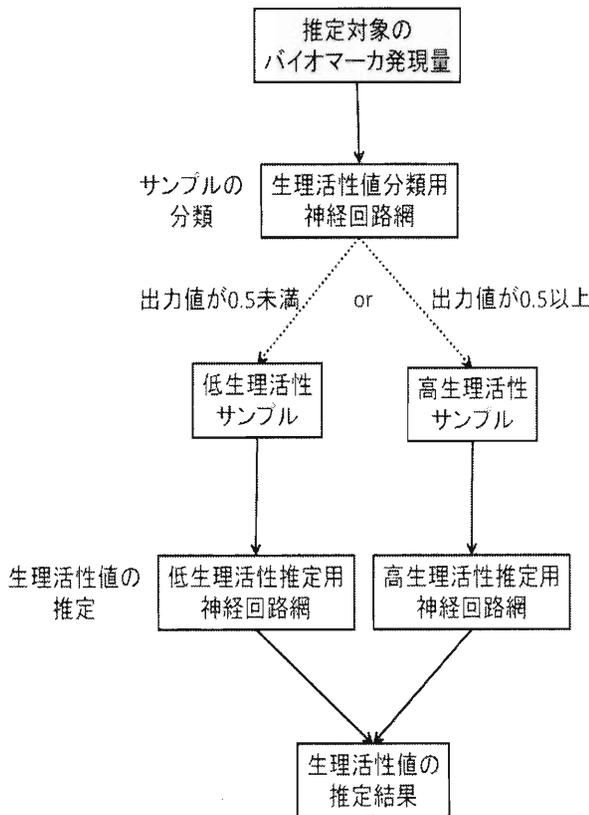


図 3. 神経回路網群を用いた生理活性推定の流れ.

#### 4. 実験結果および考察

神経回路網群を用いて抗酸化ストレス活性、細胞増殖抑制活性、抗炎症活性、血管新生阻活性、抗転移活性、抗血管新生活性の 6 種類の活性について推定精度の評価を行った。生理活性値の推定のために用いるバイオマーカー発現量は Thioredxin, Survivin, HSP70, XIAP, TXNRD1, HSP90, MxA, tNOX, NQO1, ERK2, P53, Bcl2 の 12 種類とする。本研究では、神経回路網を用いた推定精度を、式(7)に示す絶対誤差を 0.2 とした時の推定率として表す。

$$\text{推定率} = \frac{\text{絶対誤差}0.2\text{以下を満たすサンプルの数}}{\text{サンプルの総数}} \times 100[\%] \quad (7)$$

検証用サンプルには、各測定対象物の各濃度からサンプルを 1 個ずつ抜き取って使用し、残りを学習用サンプルとして用いる。各活性ごとの学習用サンプル数と検証用サンプル数値を表 1 に示す。

表 1. 各活性ごとの学習用サンプルと検証用サンプルの数

活性名	学習用サンプル数	検証用サンプル数
抗酸化ストレス活性	427	96
細胞増殖抑制活性	449	102
抗炎症活性	390	88
血管新生阻害活性	449	102
抗転移活性	449	102
抗血管新生活性	449	102

従来型神経回路網での生理活性値のスケーリング値は、各活性ごとの学習用サンプル中の生理活性値の最大値とした。学習サンプルの分類しきい値は、高生理活性サンプル数と低生理活性サンプル数が半々になるように決定し予備実験を行ったところ、生理活性値分類用神経回路網は低生理活性サンプルの影響を受けやすいということが判明したため、高生理活性サンプル数が多くなるように実験的に決定した。

神経回路網の学習時に用いたパラメータを表 2 に示す。これらのパラメータはあらかじめ予備実験を行って決定した。

表 2. 神経回路網のパラメータ

ネットワークの層数	3
入力ニューロン数	12
中間ニューロン数	6
出力ニューロン数	1
学習係数	0.7
慣性係数	0.4
最大学習回数	20,000
指数関数のパラメータ $t$	1/16
べき乗関数のパラメータ $u$	0.5

血管新生阻害活性を例に、実験結果を説明する。血管新生阻害活性の総サンプルは 551 個あり、その中から検証用サンプルを 102 個、残りの 449 個を学習用サンプルとして用いた。その結果、従来型神経回路網での推定率 29.5% に対して、提案手法は推定率 60.8% となり、推定率を大幅に向上させることができた。図 4 に横軸を生理活性値の測定

値、縦軸を生理活性値の推定値とした、血管新生阻害活性の学習用サンプルにおける散布図を示す。

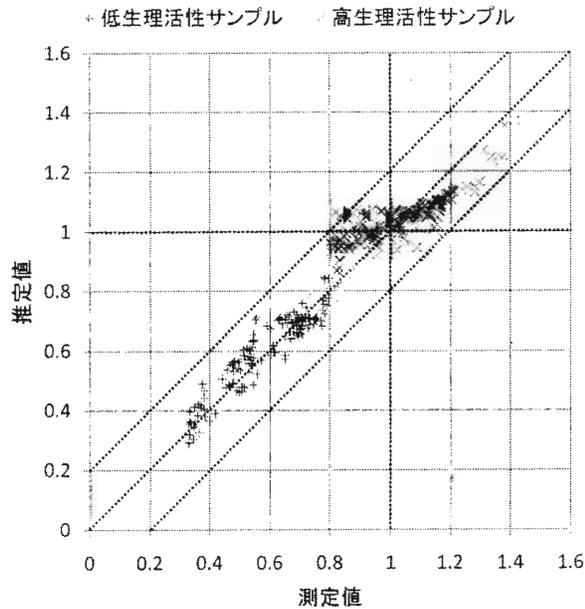


図4. 血管新生阻害活性の学習用サンプルにおける散布図.

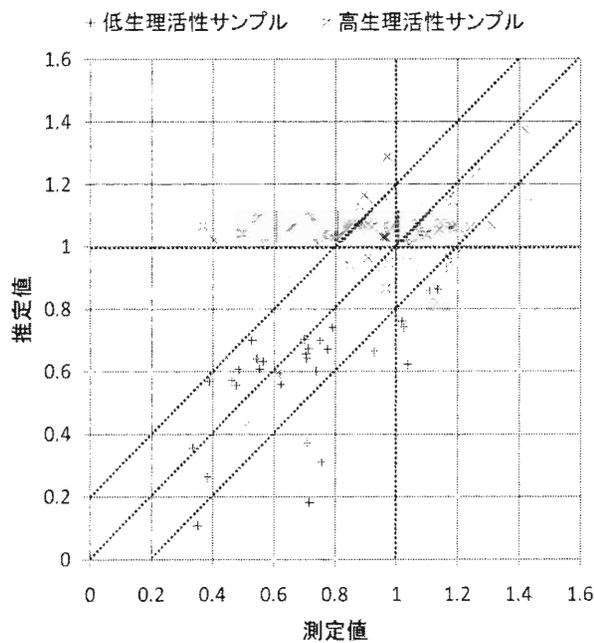


図5. 血管新生阻害活性の検証用サンプルの推定結果.

図4から、推定誤差が $\pm 0.2$ 以上の生理活性学習サンプルが若干あるものの、ほとんどの学習サンプルに対して、測定値と推定値の推定誤差が $\pm 0.2$ 以下になるよう学習できている。

図5に、横軸を生理活性値の測定値、縦軸を生理活性値の推定値とした血管新生阻害活性検証用サンプルでの推定結果を示す。図5を見ると、FalsePositiveの領域にある検証用サンプルの推定誤差が大きく、これらは生理活性値分類用神経回路網が誤識別したサンプルであることが分かる。以上から、血管新生阻害活性については従来型神経回路網に比べ大幅に推定率を向上でき、推定可能な範囲も従来型神経回路網の0.5から1.4の間から0.1から1.4の間に拡大できたことが分かった。

本研究では抗酸化ストレス活性、細胞増殖抑制活性、抗炎症活性、血管新生阻害活性、抗転移活性、抗血管新生活活性の6種類の生理活性値の推定を行った。提案手法と従来型神経回路網による各生理活性値の推定率を図6にまとめた。

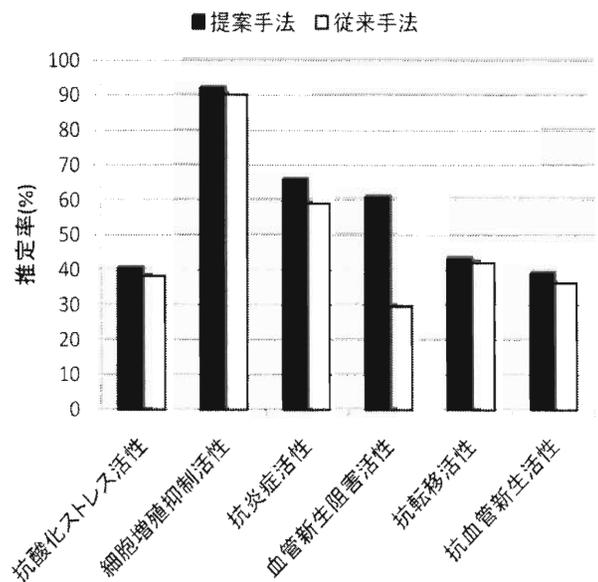


図6. 生理活性値の推定精度.

従来型神経回路網に比べ、提案手法では全ての生理活性値の推定精度において改善されていることが図6より分かる。各生理活性値の推定精度は抗酸化ストレス活性が約40%、細胞増殖抑制活性が約90%、抗炎症活性と血管新生阻害活性が約60%、抗転移活性と抗血管新生活活性が約40%という結果となった。特に血管新生阻害活性の推定精度については30%以上の向上を得た。この理由としては、低生理活性と高生理活性サンプルを分けたことが挙げられる。これまでは1.0以上の生理活性値の推定精度が良いと1.0未満の生理活性値の推定精度が悪く、逆に1.0未満の生理活性値の推定精度が良いと1.0以上の生理活性値の推定精度が悪いというように、大きな生理活性値と小さな生理活性値の推定精度の両立が困難だった。これに対して、大きな生理活性値と小さな生理活性値、それぞれの特性に応じた活性化関数を持つ神経回路網を用いたことも挙げられる。また、生理活性値の出現頻度には偏りがあり、1.0

近辺の生理活性値の出現頻度が最も高く、従来研究ではこの出現頻度の高い生理活性値の学習の影響を、出現頻度の低い生理活性値、つまり1.0から離れた生理活性値が受けてしまい、学習を困難にしていたということが考えられる。推定に用いる神経回路網を増やし、その学習のために使用するサンプルも分けることにより生理活性値の出現頻度のばらつきを緩和し、1.0から離れた生理活性値の学習が容易になったことにより、従来研究で推定が困難だった生理活性値の推定が可能になったことが考えられる。しかし、生理活性値を低生理活性と高生理活性に分ける際に逆に識別しまい、正しく推定できていないサンプルもあり、分類用神経回路網の学習が重要であるということが分かった。

## 5. 結論

近年、食による健康維持や病気の予防に人々の関心が高まるにつれ、食品の持つ三次機能が注目され、多くの研究が行われるようになった。しかし、三次機能を数値化した生理活性値の測定には、多様な測定機を用いた緻密な作業が何度も必要になるので、多種多様な食品の生理活性値を網羅的に測定することは現実的ではない。そこで、比較的測定が容易であるバイオマーカー発現量から生理活性値を推定することが求められている。

本研究では、従来から生理活性値の推定に用いられてきた神経回路網のスケーリングを解消し、推定精度を向上させることを目的とした。スケーリングを無くすために神経回路網の出力が1.0以上の値もとれるように活性化関数を変更し、生理活性測定値を直接扱えるようにした。さらに、従来研究では推定が困難だった生理活性値が特に大きい、あるいは小さいサンプルに対応するために、生理活性値に応じてサンプルを2つに分割し、別々の神経回路網を用いることによってさらなる推定精度の向上を目指した。また、よりばらつきの小さいサンプルを数多く用意するために、スミルノフ・グラブス検定を用いた外れ値の除外と、単回帰分析を用いたバイオマーカー発現量と生理活性値の対応づけを行い、学習サンプルの改善による推定精度の向上も行った。

実験の結果、従来型神経回路網では推定が困難だった、高い、あるいは低い生理活性のサンプルも提案手法で推定が可能となった。絶対誤差0.2以下のサンプルの割合では、提案手法は従来型神経回路網に比べ、全ての活性において向上が得られた。特に、血管新生阻害活性においては約30%の推定精度向上を得た。

その一方で、抗酸化ストレス活性、抗転移活性、抗血管新生活性の3つについては推定精度は向上したが、まだ不十分である。今後の課題としては、現在すべてのバイオマーカー発現量を用いて生理活性値の推定を行っているが、推定対象の生理活性値により強い影響を与えるバイオマ-

カ発現量のみを用いることにより推定精度を向上させることがあげられる。

## 参考文献

- 1) 須見 洋行: 食品機能学への招待, 三共出版, 1997.
- 2) M. Murakoshi, J. Takayasu, O. Kimura, E. Kohmura and et.al: Inhibitory effects of  $\alpha$ -catotene on proliferation of the human neuroblastoma cell line goto, J.Natl Cancer Inst, 1649-1652, 1989.
- 3) 森 一雄・赤羽 義章・子垂 眞: ニューライフ食品学, 建帛社, 2007.
- 4) S. Togo, K. Yamamori, I. Yoshihara and K. Nagahama: Estimating physiological activities of functional foods from protein expression levels using bayesian classifier, The Thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics, 853-856, 2008.
- 5) M. Kamiguchi, K. Yamamori, I. Yoshihara and K. Nagahama: Estimation of Physiological Activity Values from Protein Expression Levels with Multiple Regression Analysis, Memoirs of the Faculty of Engineering University of miyazaki, 269-273, 2008.
- 6) S. Tsukuda, K. Yamamori, I. Yoshihara and K. Nagahama: Estimation of physiology Activity in Foods with Neural Network from Insufficient Data, Memoirs of the Faculty of Engineering University of miyazaki, 345-350, 2007.
- 7) T. Kuno, K. Yamamori, I. Yoshihara and K. Nagahama: Development of Physiological Activity Estimation System of Foods Using Amplitude Extended Neural Networks, The fourteenth International Symposium on artificial Life and Robotics, 853-856, 2009.
- 8) WM. Sholom and I. Nitin: PREDICTIVE DATA MINING, Morgan Kauhmann, 1998.
- 9) 吉原 郁夫・川西 千尋・山森 一人: ニューラルネットワークによる生理活性値推定支援システムの開発, Memoirs of the Faculty of Engineering University of miyazaki, 2008.
- 10) Yoshimasa KIMURA, Noboru SONEHARA: Selective Function Learning Neural Network which Unifies Conflicting Results of Multiple Methods for Distorted Handprinted Kanji Pattern Recognition, International Joint Conference on Neural Networks, 1369-1372, 1993.
- 11) Chee Peng Lim, Phaik Yean Goay, Poh Suan Teoh and Robert F. Harrison: Combination of Decisions from a Multiple Neural Network Classifier System, Third International Conference on Knowledge-Based Intelligent Information Engineering Systems, 191-194, 1999.
- 12) Daren Yu, Qinghua Hu and Wen Bao: COMBINING MULTIPLE NEURAL NETWORKS FOR CLASSIFICATION BASED ON ROUGH SET REDUCTION, IEEE Int. Conf. Neural Networks Signal Processing, 543-548, 2003.