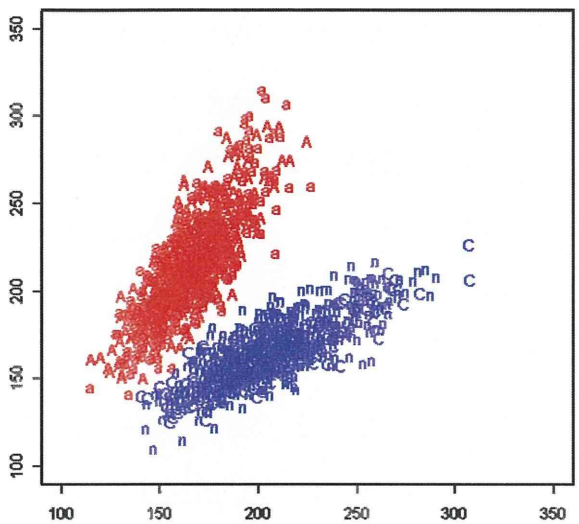
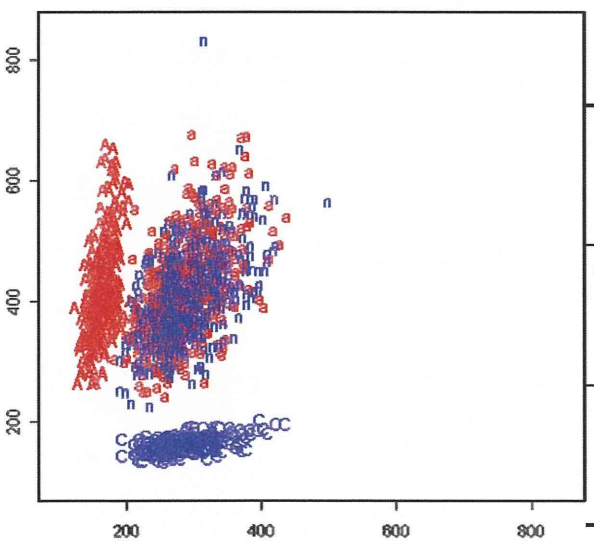
図. 5　Mahalanobis を用いた、ジェノタイプデータの解析結果

A　全検体を学習に用いた場合



Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity
GWAS	Case	411	0	100.00%
	Control	1	288	99.65%
		Accuracy		99.86%
Custom	Case	520	1	99.81%
	Control	1	518	99.81%
		Accuracy		99.81%
All	Case	931	1	99.89%
	Control	2	806	99.75%
		Accuracy		99.83%

B　ＧＷＡＳ集団のみを学習に用いた場合



Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity
GWAS	Case	411	0	100.00%
	Control	0	289	100.00%
		Accuracy		100.00%
Custom	Case	512	9	98.27%
	Control	507	12	2.31%
		Accuracy		50.38%
All	Case	923	9	99.03%
	Control	507	301	37.25%
		Accuracy		70.34%

- 縦軸は、健常対照群中心からの Mahalanobis 距離
- 横軸は、緑内障群中心からの Mahalanobis 距離
- 図中の各 Plot の記号が意味する内容は以下の通り

A	GWAS 緑内障群		C	GWAS 健常対照群
a	Custom 緑内障群		n	Custom 健常対照群

ノタイプデータの様な複雑かつ多次元なデータを、カーネル関数による数値変換を行う事で、単純かつ最も効果的な判別が可能な数値空間に射影する方法である。カーネル関数については、あらゆるデータ特性に対して各々最適に合致する様に、様々な種類が現在も世界中で考案されている。また、カーネル関数で射影された後の値に対する判別に対しては、2群を最も良く分離できる判別境界面を、その付近のデータから十分な距離（マージン）を取る形で作成する様に学習を行う。もし十分なマージンが無ければ、未知のデータに対する評価が、わずかな差異を過大に考慮する様になってしまうために、結果的に誤判定に繋がる事になってしまう。

SVM では、予測精度を向上させるために、各検体に対して前述のマージンを考慮した判別境界面からの距離を用いたスコアを算出する。本プロジェクトの様な2群の判別の場合、片方の群が判別境界面から＋1、もう片方が－1になる様に、スコアは算出される。この様子を描いたものが、図.6である。これは、実際にジェノタイプデータを用いたSVM解析の結果、出力されたスコアをプロットしたものである。この図より、学習に用いたGWAS 集団では、SVM のスコアがCase では－1、Control では＋1付近に分布する様に学習されている様子が解かる。そして、この学習したSVMを用いた予測診断結果は、概ね Caseが0より下、Control が0より上に来る様になっている。従って、各検体のスコアの正負を以って判別すれば、効果的な診断が可能と考えられる。

実際に診断した結果を表.4にまとめた。前述のカーネル関数に関しては、一般的に最も効果的と考えられている「動径基底関数（Radial Basis Function、RBF)」と、多項式を想定した「Polydot」の2つを試してみた。何れのカーネル関数を用いた場合でも、表.3でまとめたLDA結果よりも高い予測診断精度を発揮している事が解る。従って、SVM はジェノタイプデータを用いた症例診断に対して、有用な解析手法の1つであると考えられる。

また、少し異なる非線形判別として「決定木（Decision Tree、DT)」とい

図.6　ジェノタイプデータに対するSVMのスコア分布を用いた概念図

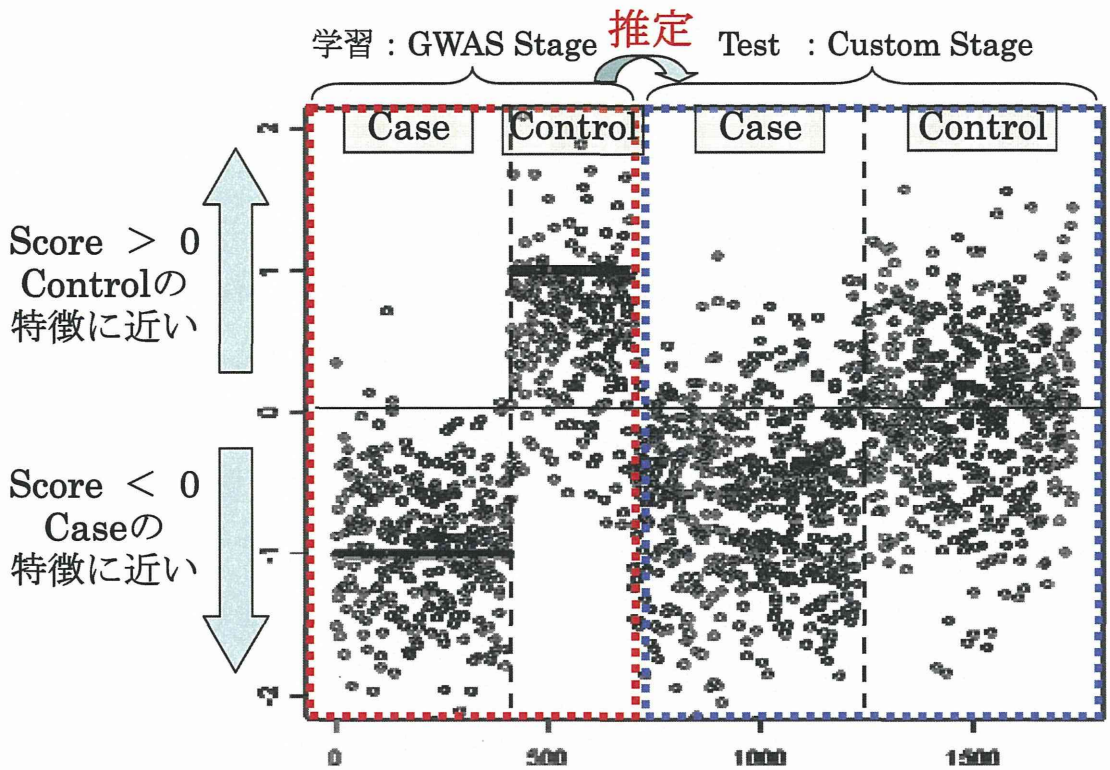


表.4　SVMのKernel関数の違いによる解析結果

	Stage	集団	All Samples Learning				1st Stage Samples Learning			
			＋	－	Sensitivity / Specificity	Accuracy	＋	－	Sensitivity / Specificity	Accuracy
RBF	GWAS	Case	381	30	92.70%	91.57%	403	8	98.05%	94.29%
		Control	29	260	89.97%		32	257	88.93%	
	Custom	Case	472	49	90.60%	86.35%	445	76	85.41%	69.90%
		Control	93	426	82.08%		237	282	54.34%	
	All	Case	853	79	91.52%	88.45%	848	84	90.99%	79.71%
		Control	122	686	84.90%		269	539	66.71%	
Polydot	GWAS	Case	358	53	87.10%	86.86%	395	16	96.11%	93.71%
		Control	39	250	86.51%		28	261	90.31%	
	Custom	Case	420	101	80.61%	77.21%	407	114	78.12%	66.35%
		Control	136	383	73.80%		236	283	54.53%	
	All	Case	778	154	83.48%	81.09%	802	130	86.05%	77.36%
		Control	175	633	78.34%		264	544	67.33%	

う手法も試した。DT は、与えられたデータに対して、各説明変数の値を何らかの基準により多段的に分岐させてゆき、最終的に分類を実現させる解析手法である。この時、複数の分岐を持った全体像が、まるで樹木の様な形をしている事からこの様な名前が付いている。理論的には、全ての説明変数について細かく分岐して行けば、非常に精度の高い分類が可能になるが、一方で少しの例外や分岐順序の違いにより、未知データに対する予測能力が低下する。従って DT には、何らかの評価係数、もしくはエントロピー等の算出を行い、出来うる限り少ない分岐数で、より単純な木構造を構築しようとする学習機能が備わっている。

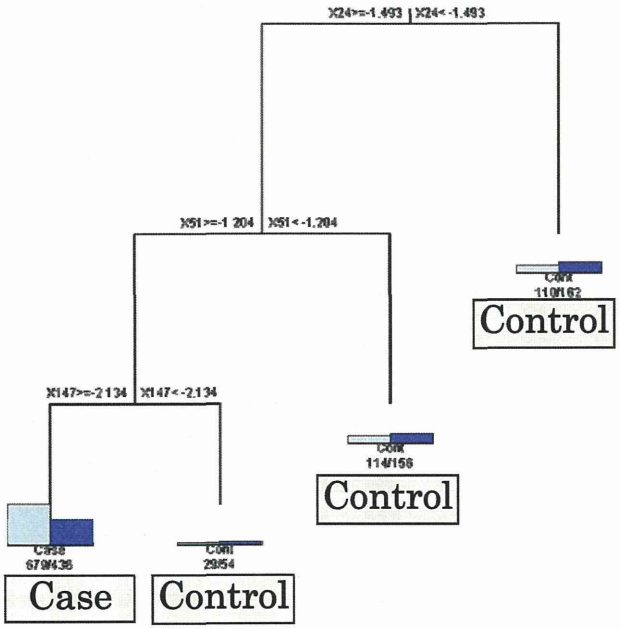
本プロジェクトに照らし合わせると、ジェノタイプデータを各 SNP の値により分岐させ、緑内障と健常者の予測診断を可能とする木構造を得る事が目的となる。また、DT では順序関係が明確になるため、SNP の関連する遺伝子に対し、生理活性の経路に関する知見を得られる可能性もある。

DT を用いて実際に診断した結果を、図. 7 にまとめた。これまでの例と同様に、全検体を用いて学習した結果（A）と、GWAS 検体のみを用いて学習した結果（B）の 2 種類を作成した。DT では、自動的に分岐のパターンが設定されるが、今回はいずれの DT でも、分岐点で右側の条件に該当する場合は Control、左側は Case という形で多段的に分類される木構造になった。これらの学習結果では、元データの 165 SNPs 中、DT で使用されるものが 2〜3 SNPs と非常に少なくなっている。しかし、いずれも Case を陽性と判定する Sensitivity は高いものの、一方で Specificity は低くなる傾向があり、他の SNPs に比べて判別に対する寄与が大きい SNPs が少数あるものの、それら各々のみでは分類が不十分である事を示唆している。そのため、木構造を単純化すると、全体としても分類能力が低くなり、予測精度が悪くなると考えられる。

DT の結果を、165 SNPs 全てを使用した SVM 等の結果と合わせて考えてみると、疾患に関連する SNPs はもう少し多い可能性が考えられる。また DT は欠点として、一度分岐に使用した SNP は再度使用出来ない事、複数

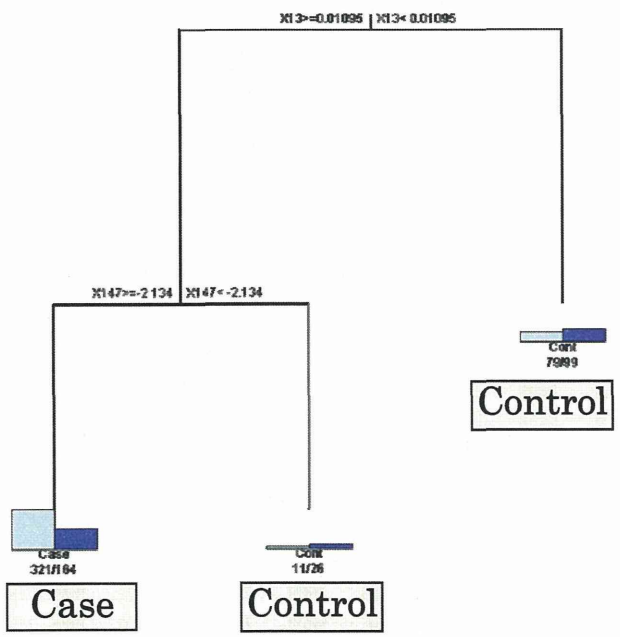
図. 7　DT を用いたジェノタイプデータの解析結果

A 全検体を学習に用いた場合



Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity
GWAS	Case	308	103	74.94%
	Control	147	142	49.13%
		Accuracy		64.29%
Custom	Case	371	150	71.21%
	Control	289	230	44.32%
		Accuracy		57.79%
All	Case	679	253	72.85%
	Control	436	372	46.04%
		Accuracy		60.40%

B ＧＷＡＳ集団のみを学習に用いた場合



Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity
GWAS	Case	321	90	78.10%
	Control	164	125	43.25%
		Accuracy		63.71%
Custom	Case	371	150	71.21%
	Control	337	182	35.07%
		Accuracy		53.17%
All	Case	692	240	74.25%
	Control	501	307	38.00%
		Accuracy		57.41%

の経路が考えられるパターンの分類には弱い事が挙げられる。従って、実際の疾患には図.7に示す木構造が複数絡んでいる可能性もある。DTの使用は有用ではないものの、木構造を用いた解析手法全体が否定される訳ではなく、何らかの改良があれば有用になる可能性は十分にある。

最後に、「単純ベイズ分類器（Naïve Bayes Classifier、NBC）」を試した。これはこれまでの解析手法と異なり、確率論を用いた分類手法である。すなわち、手元にあるデータから各パターンの出現頻度を割り出す事で事前確率を算出し、ベイズ理論を用いる事で事後確率を算出し、各パターンの起こり得る確率を求める事で、分類を行うという手法である。本プロジェクトのデータで言えば、SNPs毎のジェノタイプ頻度より、緑内障群と健常対照群とで異なる頻度があるので、診断対象のデータの持つジェノタイプデータが、最終的にどちらの傾向に近いかを確率によって算出する。実際にNBCで解析した結果を表.5にまとめた。

表.5　NBCによるジェノタイプデータの解析結果

A 全検体を学習に用いた場合

Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity
GWAS	Case	337	74	82.00%
	Control	38	251	86.85%
		Accuracy		84.00%
Custom	Case	379	142	72.74%
	Control	144	375	72.25%
		Accuracy		72.50%
All	Case	716	216	76.82%
	Control	182	626	77.48%
		Accuracy		77.13%

B GWAS集団のみを学習に用いた場合

Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity
GWAS	Case	361	50	87.83%
	Control	48	241	83.39%
		Accuracy		86.00%
Custom	Case	399	122	76.58%
	Control	211	308	59.34%
		Accuracy		67.98%
All	Case	760	172	81.55%
	Control	259	549	67.95%
		Accuracy		75.23%

GWAS集団のみの学習からCustom集団の予測診断を行った結果では、SVMに比べて、学習に用いたGWAS集団自体の診断率は劣るものの、一方でCustom集団への予測精度では上回っている。この結果は、LDAやSVMとは異なる傾向を有しつつも、

NBC もジェノタイプデータの予測診断には有用な手法の１つである事を示している。

さて、SVM の説明で用いた図.６を見ると、Case の予測はほぼ同じ－１のスコア付近で分布しているのに対して、Control の予測では＋１ではなく０付近で分布してしまっている。これは、SVM の結果で Sensitivity に比べて Specificity が低い事（表.４を参照）を、別の角度で見たものになっており、SVM に限った事ではなく、LDA、DT、NBC でも同様の傾向がある。

原因の１つとしては、GWAS 集団で Case が 411 検体であるのに対して、Control が 289 検体と両集団間の検体数に差がある事が考えられる。すなわち、Case の方が多いために、その特徴を必要以上に強く捉える方向に学習が進んだ結果、健常対照群を陽性と誤判定する傾向が強まり、Specificity が下がったという可能性である。他の原因としては、使用している SNPs 自体に、Case 寄りの判定を導きやすいものが含まれている可能性などが挙げられるが、いずれにせよ、何らかの方法でそうしたバイアスを取り除く必要があると考えられる。

そこで、この様な好ましくない傾向に対処するため、Case と Control 両集団から同数ずつ検体を抽出し、両集団の数としての重みが等しくなる様にした解析を試す事にした。ただし、常に同じ検体を用いるとバイアスが生じるので、元の検体群から同数をランダム抽出した検体群を用いる事にする。

また、この様にランダム抽出した検体を用いて何らかの解析を繰り返し、各解析結果を最終的に統合する方法を「集団学習」と呼ぶ。通常は、ここまでに述べた LDA や SVM を基礎的な解析として用い、それらの結果を統合して最終結果を出す事から、この様な方法をメタアナリシス手法という。

実際に、「バギング（Bootstrap Aggregating、Bagging)」と呼ばれる手法を試した。Bagging は、ブートストラップ法を用いたランダム抽出後の各解析結果を一つずつ記憶し、最終的にそれらの結果を多数決する事で、解の統合を図っている。例えば、ある検体に対して、101 回のランダム抽出集団による基礎的解析手法を用いた

学習とテストを繰り返した時、陽性判定が 70 回、陰性判定が 31 回ならば、陽性として最終結果を出している。またこの時、ランダム抽出回数とその後の判定回数が偶数の場合、半分に割れて判定不可能になる事があるため、必ず奇数になる様に回数を設定する。例えば、100 回ランダム抽出する場合、1 回増やして 101 回等に設定する。ここでは、基礎的な解析手法として、LDA と SVM を用いている。また SVM では、カーネル関数として「RBF」「Polydot」「anovadot」「vanilladot」「tanhdot」「laplacedot」「besseldot」の 7 つを試してみた。

Bagging を実際に行った結果を、表. 6 に示す。表. 6 の見方は、まず横方向に、学習用の GWAS 集団である Case 411 と Control 289 の 2 群より、100、150、200、250 検体ずつを非復元抽出で選んだ検体を用いた事を示す。また縦方向には、11、25、51、75、101 回繰り返してランダム抽出したという事を示す。例えば、「LDA」「150 vs 150」「51」の部分は、Case と Control から 150 検体ずつ抽出したデータで LDA を学習し、全検体を用いたテストを 51 回繰り返した後、それらの結果を合算したら全体で 79.4 % の予測診断率があった事を示している。

表. 6 の結果より、LDA や RBF を用いた SVM では、今までの手法では精度の低かった Specificity が 6 割台後半まで回復しており、Custom 集団に対する予測診断精度も 7 割台に回復している。この結果より、この様な手法を用いる事で、ジェノタイプデータによる予測診断は、7 割台の推定ができる可能性がある事が解った。

この様に Bagging は有効であると考えられる一方、ランダム抽出時に何らかのバイアスが存在すれば、解析結果の信頼性が下がってしまう。そこで、もう一つ別のメタアナリシス法である「AdaBoost」を試した。

Bagging では、元の集団から多数繰返しランダム抽出を行う事で、Case と Control 間の検体数の違い、及び各ランダム抽出集団間の違いを吸収していた。これに対して AdaBoost は、ブートストラップ法を用いてランダム抽出される側の元集団に対して補正を加える事で、Case と Control 間の差を是正する手法である。具体的に

表.6　Bagging を用いたジェノタイプデータの解析結果

		100 vs 100				150 vs 150				200 vs 200				250 vs250			
		+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc
LDA																	
11	G Case	358	53	87.1%		371	40	90.3%		366	45	89.1%		365	46	88.8%	
	G Cont	18	271	93.8%	89.9%	28	261	90.3%	90.3%	24	265	91.7%	90.1%	29	260	90.0%	89.3%
	C Case	333	188	63.9%		388	133	74.5%		395	126	75.8%		388	133	74.5%	
	C Cont	224	295	56.8%	60.4%	195	324	62.4%	68.5%	185	334	64.4%	70.1%	182	337	64.9%	69.7%
	All Case	691	241	74.1%		759	173	81.4%		761	171	81.7%		753	179	80.8%	
	All Cont	242	566	70.0%	72.2%	223	585	72.4%	77.2%	209	599	74.1%	78.2%	211	597	73.9%	77.6%
25	G Case	365	46	88.8%		377	34	91.7%		376	35	91.5%		369	42	89.8%	
	G Cont	14	275	95.2%	91.4%	19	270	93.4%	92.4%	22	267	92.4%	91.9%	23	266	92.0%	90.7%
	C Case	371	150	71.2%		394	127	75.6%		380	141	72.9%		395	126	75.8%	
	C Cont	202	317	61.1%	66.2%	193	326	62.8%	69.2%	182	337	64.9%	68.9%	182	337	64.9%	70.4%
	All Case	736	196	79.0%		771	161	82.7%		756	176	81.1%		764	168	82.0%	
	All Cont	216	592	73.3%	76.3%	212	596	73.8%	78.6%	204	604	74.8%	78.2%	205	603	74.6%	78.6%
51	G Case	390	21	94.9%		376	35	91.5%		377	34	91.7%		369	42	89.8%	
	G Cont	8	281	97.2%	95.9%	17	272	94.1%	92.6%	22	267	92.4%	92.0%	27	262	90.7%	90.1%
	C Case	384	137	73.7%		394	127	75.6%		396	125	76.0%		398	123	76.4%	
	C Cont	184	335	64.5%	69.1%	180	339	65.3%	70.5%	183	336	64.7%	70.4%	179	340	65.5%	71.0%
	All Case	774	158	83.0%		770	162	82.6%		773	159	82.9%		767	165	82.3%	
	All Cont	192	616	76.2%	79.9%	197	611	75.6%	79.4%	205	603	74.6%	79.1%	206	602	74.5%	78.7%
75	G Case	382	29	92.9%		380	31	92.5%		372	39	90.5%		365	46	88.8%	
	G Cont	5	284	98.3%	95.1%	15	274	94.8%	93.4%	19	270	93.4%	91.7%	26	263	91.0%	89.7%
	C Case	388	133	74.5%		387	134	74.3%		387	134	74.3%		395	126	75.8%	
	C Cont	178	341	65.7%	70.1%	179	340	65.5%	69.9%	183	336	64.7%	69.5%	178	341	65.7%	70.8%
	All Case	770	162	82.6%		767	165	82.3%		759	173	81.4%		760	172	81.5%	
	All Cont	183	625	77.4%	80.2%	194	614	76.0%	79.4%	202	606	75.0%	78.4%	204	604	74.8%	78.4%
101	G Case	391	20	95.1%		378	33	92.0%		376	35	91.5%		369	42	89.8%	
	G Cont	8	281	97.2%	96.0%	13	276	95.5%	93.4%	22	267	92.4%	91.9%	27	262	90.7%	90.1%
	C Case	389	132	74.7%		385	136	73.9%		390	131	74.9%		398	123	76.4%	
	C Cont	195	324	62.4%	68.6%	187	332	64.0%	68.9%	178	341	65.7%	70.3%	184	335	64.5%	70.5%
	All Case	780	152	83.7%		763	169	81.9%		766	166	82.2%		767	165	82.3%	
	All Cont	203	605	74.9%	79.6%	200	608	75.2%	78.8%	200	608	75.2%	79.0%	211	597	73.9%	78.4%
SVM(rbfdot)																	
11	G Case	361	50	87.8%		364	47	88.6%		376	35	91.5%		382	29	92.9%	
	G Cont	32	257	88.9%	88.3%	22	267	92.4%	90.1%	23	266	92.0%	91.7%	19	270	93.4%	93.1%
	C Case	386	135	74.1%		397	124	76.2%		388	133	74.5%		401	120	77.0%	
	C Cont	185	334	64.4%	69.2%	184	335	64.5%	70.4%	179	340	65.5%	70.0%	175	344	66.3%	71.6%
	All Case	747	185	80.2%		761	171	81.7%		764	168	82.0%		783	149	84.0%	
	All Cont	217	591	73.1%	76.9%	206	602	74.5%	78.3%	202	606	75.0%	78.7%	194	614	76.0%	80.3%
25	G Case	355	56	86.4%		372	39	90.5%		381	30	92.7%		386	25	93.9%	
	G Cont	30	259	89.6%	87.7%	24	265	91.7%	91.0%	20	269	93.1%	92.9%	17	272	94.1%	94.0%
	C Case	390	131	74.9%		405	116	77.7%		398	123	76.4%		400	121	76.8%	
	C Cont	172	347	66.9%	70.9%	172	347	66.9%	72.3%	176	343	66.1%	71.3%	171	348	67.1%	71.9%
	All Case	745	187	79.9%		777	155	83.4%		779	153	83.6%		786	146	84.3%	
	All Cont	202	606	75.0%	77.6%	196	612	75.7%	79.8%	196	612	75.7%	79.9%	188	620	76.7%	80.8%
51	G Case	364	47	88.6%		369	42	89.8%		382	29	92.9%		388	23	94.4%	
	G Cont	29	260	90.0%	89.1%	27	262	90.7%	90.1%	23	266	92.0%	92.6%	19	270	93.4%	94.0%
	C Case	395	126	75.8%		401	120	77.0%		399	122	76.6%		397	124	76.2%	
	C Cont	172	347	66.9%	71.3%	174	345	66.5%	71.7%	176	343	66.1%	71.3%	176	343	66.1%	71.2%
	All Case	759	173	81.4%		770	162	82.6%		781	151	83.8%		785	147	84.2%	
	All Cont	201	607	75.1%	78.5%	201	607	75.1%	79.1%	199	609	75.4%	79.9%	195	613	75.9%	80.3%
75	G Case	364	47	88.6%		372	39	90.5%		382	29	92.9%		388	23	94.4%	
	G Cont	30	259	89.6%	89.0%	26	263	91.0%	90.7%	19	270	93.4%	93.1%	16	273	94.5%	94.4%
	C Case	403	118	77.4%		401	120	77.0%		400	121	76.8%		398	123	76.4%	
	C Cont	172	347	66.9%	72.1%	176	343	66.1%	71.5%	172	347	66.9%	71.8%	172	347	66.9%	71.6%
	All Case	767	165	82.3%		773	159	82.9%		782	150	83.9%		786	146	84.3%	
	All Cont	202	606	75.0%	78.9%	202	606	75.0%	79.3%	191	617	76.4%	80.4%	188	620	76.7%	80.8%
101	G Case	364	47	88.6%		369	42	89.8%		377	34	91.7%		390	21	94.9%	
	G Cont	30	259	89.6%	89.0%	26	263	91.0%	90.3%	20	269	93.1%	92.3%	17	272	94.1%	94.6%
	C Case	404	117	77.5%		400	121	76.8%		401	120	77.0%		397	124	76.2%	
	C Cont	179	340	65.5%	71.5%	172	347	66.9%	71.8%	177	342	65.9%	71.4%	171	348	67.1%	71.6%
	All Case	768	164	82.4%		769	163	82.5%		778	154	83.5%		787	145	84.4%	
	All Cont	209	599	74.1%	78.6%	198	610	75.5%	79.3%	197	611	75.6%	79.8%	188	620	76.7%	80.9%

		100 vs 100				150 vs 150				200 vs 200				250 vs250			
		+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc
SVM(polydot)																	
11	G Case	368	43	89.5%		373	38	90.8%		392	19	95.4%		396	15	96.4%	
	G Cont	22	267	92.4%	90.7%	9	280	96.9%	93.3%	1	288	99.7%	97.1%	4	285	98.6%	97.3%
	C Case	377	144	72.4%		392	129	75.2%		376	145	72.2%		382	139	73.3%	
	C Cont	185	334	64.4%	68.4%	192	327	63.0%	69.1%	197	322	62.0%	67.1%	198	321	61.8%	67.6%
	All Case	745	187	79.9%		765	167	82.1%		768	164	82.4%		778	154	83.5%	
	All Cont	207	601	74.4%	77.4%	201	607	75.1%	78.9%	198	610	75.5%	79.2%	202	606	75.0%	79.5%
25	G Case	358	53	87.1%		390	21	94.9%		394	17	95.9%		402	9	97.8%	
	G Cont	19	270	93.4%	89.7%	6	283	97.9%	96.1%	0	289	100.0%	97.6%	4	285	98.6%	98.1%
	C Case	387	134	74.3%		392	129	75.2%		385	136	73.9%		382	139	73.3%	
	C Cont	186	333	64.2%	69.2%	170	349	67.2%	71.3%	175	344	66.3%	70.1%	196	323	62.2%	67.8%
	All Case	745	187	79.9%		782	150	83.9%		779	153	83.6%		784	148	84.1%	
	All Cont	205	603	74.6%	77.5%	176	632	78.2%	81.3%	175	633	78.3%	81.1%	200	608	75.2%	80.0%
51	G Case	375	36	91.2%		384	27	93.4%		404	7	98.3%		404	7	98.3%	
	G Cont	21	268	92.7%	91.9%	5	284	98.3%	95.4%	0	289	100.0%	99.0%	5	284	98.3%	98.3%
	C Case	398	123	76.4%		393	128	75.4%		384	137	73.7%		388	133	74.5%	
	C Cont	177	342	65.9%	71.2%	195	324	62.4%	68.9%	188	331	63.8%	68.8%	195	324	62.4%	68.5%
	All Case	773	159	82.9%		777	155	83.4%		788	144	84.5%		792	140	85.0%	
	All Cont	198	610	75.5%	79.5%	200	608	75.2%	79.6%	188	620	76.7%	80.9%	200	608	75.2%	80.5%
75	G Case	367	44	89.3%		391	20	95.1%		402	9	97.8%		402	9	97.8%	
	G Cont	16	273	94.5%	91.4%	1	288	99.7%	97.0%	0	289	100.0%	98.7%	5	284	98.3%	98.0%
	C Case	391	130	75.0%		392	129	75.2%		389	132	74.7%		385	136	73.9%	
	C Cont	174	345	66.5%	70.8%	178	341	65.7%	70.5%	176	343	66.1%	70.4%	191	328	63.2%	68.6%
	All Case	758	174	81.3%		783	149	84.0%		791	141	84.9%		787	145	84.4%	
	All Cont	190	618	76.5%	79.1%	179	629	77.8%	81.1%	176	632	78.2%	81.8%	196	612	75.7%	80.4%
101	G Case	375	36	91.2%		391	20	95.1%		405	6	98.5%		404	7	98.3%	
	G Cont	15	274	94.8%	92.7%	3	286	99.0%	96.7%	0	289	100.0%	99.1%	4	285	98.6%	98.4%
	C Case	393	128	75.4%		389	132	74.7%		391	130	75.0%		384	137	73.7%	
	C Cont	172	347	66.9%	71.2%	177	342	65.9%	70.3%	184	335	64.5%	69.8%	189	330	63.6%	68.7%
	All Case	768	164	82.4%		780	152	83.7%		796	136	85.4%		788	144	84.5%	
	All Cont	187	621	76.9%	79.8%	180	628	77.7%	80.9%	184	624	77.2%	81.6%	193	615	76.1%	80.6%
SVM(anovadot)																	
11	G Case	359	52	87.3%		367	44	89.3%		386	25	93.9%		401	10	97.6%	
	G Cont	29	260	90.0%	88.4%	9	280	96.9%	92.4%	2	287	99.3%	96.1%	0	289	100.0%	98.6%
	C Case	354	167	67.9%		385	136	73.9%		376	145	72.2%		366	155	70.2%	
	C Cont	197	322	62.0%	65.0%	191	328	63.2%	68.6%	191	328	63.2%	67.7%	196	323	62.2%	66.3%
	All Case	713	219	76.5%		752	180	80.7%		762	170	81.8%		767	165	82.3%	
	All Cont	226	582	72.0%	74.4%	200	608	75.2%	78.2%	193	615	76.1%	79.1%	196	612	75.7%	79.3%
25	G Case	366	45	89.1%		382	29	92.9%		392	19	95.4%		407	4	99.0%	
	G Cont	15	274	94.8%	91.4%	6	283	97.9%	95.0%	0	289	100.0%	97.3%	0	289	100.0%	99.4%
	C Case	374	147	71.8%		368	153	70.6%		373	148	71.6%		371	150	71.2%	
	C Cont	185	334	64.4%	68.1%	179	340	65.5%	68.1%	193	326	62.8%	67.2%	199	320	61.7%	66.4%
	All Case	740	192	79.4%		750	182	80.5%		765	167	82.1%		778	154	83.5%	
	All Cont	200	608	75.2%	77.5%	185	623	77.1%	78.9%	193	615	76.1%	79.3%	199	609	75.4%	79.7%
51	G Case	367	44	89.3%		389	22	94.6%		402	9	97.8%		410	1	99.8%	
	G Cont	18	271	93.8%	91.1%	6	283	97.9%	96.0%	0	289	100.0%	98.7%	0	289	100.0%	99.9%
	C Case	369	152	70.8%		375	146	72.0%		375	146	72.0%		369	152	70.8%	
	C Cont	184	335	64.5%	67.7%	192	327	63.0%	67.5%	200	319	61.5%	66.7%	181	338	65.1%	68.0%
	All Case	736	196	79.0%		764	168	82.0%		777	155	83.4%		779	153	83.6%	
	All Cont	202	606	75.0%	77.1%	198	610	75.5%	79.0%	200	608	75.2%	79.6%	181	627	77.6%	80.8%
75	G Case	371	40	90.3%		388	23	94.4%		404	7	98.3%		411	0	100.0%	
	G Cont	14	275	95.2%	92.3%	1	288	99.7%	96.6%	0	289	100.0%	99.0%	0	289	100.0%	100.0%
	C Case	381	140	73.1%		380	141	72.9%		362	159	69.5%		375	146	72.0%	
	C Cont	190	329	63.4%	68.3%	185	334	64.4%	68.7%	181	338	65.1%	67.3%	193	326	62.8%	67.4%
	All Case	752	180	80.7%		768	164	82.4%		766	166	82.2%		786	146	84.3%	
	All Cont	204	604	74.8%	77.9%	186	622	77.0%	79.9%	181	627	77.6%	80.1%	193	615	76.1%	80.5%
101	G Case	371	40	90.3%		388	23	94.4%		404	7	98.3%		409	2	99.5%	
	G Cont	15	274	94.8%	92.1%	1	288	99.7%	96.6%	0	289	100.0%	99.0%	0	289	100.0%	99.7%
	C Case	374	147	71.8%		370	151	71.0%		368	153	70.6%		372	149	71.4%	
	C Cont	180	339	65.3%	68.6%	187	332	64.0%	67.5%	192	327	63.0%	66.8%	194	325	62.6%	67.0%
	All Case	745	187	79.9%		758	174	81.3%		772	160	82.8%		781	151	83.8%	
	All Cont	195	613	75.9%	78.0%	188	620	76.7%	79.2%	192	616	76.2%	79.8%	194	614	76.0%	80.2%

		100 vs 100				150 vs 150				200 vs 200				250 vs250			
		+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc
SVM(vanilladot)																	
11	G Case	368	43	89.5%		373	38	90.8%		392	19	95.4%		396	15	96.4%	
	G Cont	22	267	92.4%	90.7%	9	280	96.9%	93.3%	1	288	99.7%	97.1%	4	285	98.6%	97.3%
	C Case	377	144	72.4%		392	129	75.2%		376	145	72.2%		382	139	73.3%	
	C Cont	185	334	64.4%	68.4%	192	327	63.0%	69.1%	197	322	62.0%	67.1%	198	321	61.8%	67.6%
	All Case	745	187	79.9%		765	167	82.1%		768	164	82.4%		778	154	83.5%	
	All Cont	207	601	74.4%	77.4%	201	607	75.1%	78.9%	198	610	75.5%	79.2%	202	606	75.0%	79.5%
25	G Case	358	53	87.1%		390	21	94.9%		394	17	95.9%		402	9	97.8%	
	G Cont	19	270	93.4%	89.7%	6	283	97.9%	96.1%	0	289	100.0%	97.6%	4	285	98.6%	98.1%
	C Case	387	134	74.3%		392	129	75.2%		385	136	73.9%		382	139	73.3%	
	C Cont	186	333	64.2%	69.2%	170	349	67.2%	71.3%	175	344	66.3%	70.1%	196	323	62.2%	67.8%
	All Case	745	187	79.9%		782	150	83.9%		779	153	83.6%		784	148	84.1%	
	All Cont	205	603	74.6%	77.5%	176	632	78.2%	81.3%	175	633	78.3%	81.1%	200	608	75.2%	80.0%
51	G Case	375	36	91.2%		384	27	93.4%		404	7	98.3%		404	7	98.3%	
	G Cont	21	268	92.7%	91.9%	5	284	98.3%	95.4%	0	289	100.0%	99.0%	5	284	98.3%	98.3%
	C Case	398	123	76.4%		393	128	75.4%		384	137	73.7%		388	133	74.5%	
	C Cont	177	342	65.9%	71.2%	195	324	62.4%	68.9%	188	331	63.8%	68.8%	195	324	62.4%	68.5%
	All Case	773	159	82.9%		777	155	83.4%		788	144	84.5%		792	140	85.0%	
	All Cont	198	610	75.5%	79.5%	200	608	75.2%	79.6%	188	620	76.7%	80.9%	200	608	75.2%	80.5%
75	G Case	367	44	89.3%		391	20	95.1%		402	9	97.8%		402	9	97.8%	
	G Cont	16	273	94.5%	91.4%	1	288	99.7%	97.0%	0	289	100.0%	98.7%	5	284	98.3%	98.0%
	C Case	391	130	75.0%		392	129	75.2%		389	132	74.7%		385	136	73.9%	
	C Cont	174	345	66.5%	70.8%	178	341	65.7%	70.5%	176	343	66.1%	70.4%	191	328	63.2%	68.6%
	All Case	758	174	81.3%		783	149	84.0%		791	141	84.9%		787	145	84.4%	
	All Cont	190	618	76.5%	79.1%	179	629	77.8%	81.1%	176	632	78.2%	81.8%	196	612	75.7%	80.4%
101	G Case	375	36	91.2%		391	20	95.1%		405	6	98.5%		404	7	98.3%	
	G Cont	15	274	94.8%	92.7%	3	286	99.0%	96.7%	0	289	100.0%	99.1%	4	285	98.6%	98.4%
	C Case	393	128	75.4%		389	132	74.7%		391	130	75.0%		384	137	73.7%	
	C Cont	172	347	66.9%	71.2%	177	342	65.9%	70.3%	184	335	64.5%	69.8%	189	330	63.6%	68.7%
	All Case	768	164	82.4%		780	152	83.7%		796	136	85.4%		788	144	84.5%	
	All Cont	187	621	76.9%	79.8%	180	628	77.7%	80.9%	184	624	77.2%	81.6%	193	615	76.1%	80.6%
SVM(tanhdot)																	
11	G Case	282	129	68.6%		280	131	68.1%		271	140	65.9%		258	153	62.8%	
	G Cont	85	204	70.6%	69.4%	107	182	63.0%	66.0%	107	182	63.0%	64.7%	116	173	59.9%	61.6%
	C Case	368	153	70.6%		372	149	71.4%		364	157	69.9%		379	142	72.7%	
	C Cont	193	326	62.8%	66.7%	201	318	61.3%	66.3%	191	328	63.2%	66.5%	197	322	62.0%	67.4%
	All Case	650	282	69.7%		652	280	70.0%		635	297	68.1%		637	295	68.3%	
	All Cont	278	530	65.6%	67.8%	308	500	61.9%	66.2%	298	510	63.1%	65.8%	313	495	61.3%	65.1%
25	G Case	294	117	71.5%		274	137	66.7%		268	143	65.2%		253	158	61.6%	
	G Cont	96	193	66.8%	69.6%	99	190	65.7%	66.3%	108	181	62.6%	64.1%	117	172	59.5%	60.7%
	C Case	381	140	73.1%		380	141	72.9%		379	142	72.7%		378	143	72.6%	
	C Cont	182	337	64.9%	69.0%	184	335	64.5%	68.8%	196	323	62.2%	67.5%	193	326	62.8%	67.7%
	All Case	675	257	72.4%		654	278	70.2%		647	285	69.4%		631	301	67.7%	
	All Cont	278	530	65.6%	69.3%	283	525	65.0%	67.8%	304	504	62.4%	66.1%	310	498	61.6%	64.9%
51	G Case	281	130	68.4%		279	132	67.9%		262	149	63.7%		255	156	62.0%	
	G Cont	92	197	68.2%	68.3%	99	190	65.7%	67.0%	108	181	62.6%	63.3%	118	171	59.2%	60.9%
	C Case	366	155	70.2%		376	145	72.2%		371	150	71.2%		365	156	70.1%	
	C Cont	174	345	66.5%	68.4%	187	332	64.0%	68.1%	185	334	64.4%	67.8%	179	340	65.5%	67.8%
	All Case	647	285	69.4%		655	277	70.3%		633	299	67.9%		620	312	66.5%	
	All Cont	266	542	67.1%	68.3%	286	522	64.6%	67.6%	293	515	63.7%	66.0%	297	511	63.2%	65.0%
75	G Case	290	121	70.6%		281	130	68.4%		265	146	64.5%		258	153	62.8%	
	G Cont	92	197	68.2%	69.6%	98	191	66.1%	67.4%	107	182	63.0%	63.9%	122	167	57.8%	60.7%
	C Case	380	141	72.9%		381	140	73.1%		372	149	71.4%		367	154	70.4%	
	C Cont	184	335	64.5%	68.8%	187	332	64.0%	68.6%	181	338	65.1%	68.3%	187	332	64.0%	67.2%
	All Case	670	262	71.9%		662	270	71.0%		637	295	68.3%		625	307	67.1%	
	All Cont	276	532	65.8%	69.1%	285	523	64.7%	68.1%	288	520	64.4%	66.5%	309	499	61.8%	64.6%
101	G Case	289	122	70.3%		281	130	68.4%		267	144	65.0%		248	163	60.3%	
	G Cont	88	201	69.6%	70.0%	102	187	64.7%	66.9%	112	177	61.2%	63.4%	122	167	57.8%	59.3%
	C Case	380	141	72.9%		377	144	72.4%		374	147	71.8%		366	155	70.2%	
	C Cont	174	345	66.5%	69.7%	178	341	65.7%	69.0%	178	341	65.7%	68.8%	177	342	65.9%	68.1%
	All Case	669	263	71.8%		658	274	70.6%		641	291	68.8%		614	318	65.9%	
	All Cont	262	546	67.6%	69.8%	280	528	65.3%	68.2%	290	518	64.1%	66.6%	299	509	63.0%	64.5%

		100 vs 100				150 vs 150				200 vs 200				250 vs250			
		+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc
SVM(laplacedot																	
11	G Case	350	61	85.2%		351	60	85.4%		345	66	83.9%		361	50	87.8%	
	G Cont	30	259	89.6%	87.0%	20	269	93.1%	88.6%	22	267	92.4%	87.4%	26	263	91.0%	89.1%
	C Case	368	153	70.6%		358	163	68.7%		339	182	65.1%		379	142	72.7%	
	C Cont	162	357	68.8%	69.7%	136	383	73.8%	71.3%	132	387	74.6%	69.8%	164	355	68.4%	70.6%
	All Case	718	214	77.0%		709	223	76.1%		684	248	73.4%		740	192	79.4%	
	All Cont	192	616	76.2%	76.7%	156	652	80.7%	78.2%	154	654	80.9%	76.9%	190	618	76.5%	78.0%
25	G Case	349	62	84.9%		360	51	87.6%		351	60	85.4%		360	51	87.6%	
	G Cont	29	260	90.0%	87.0%	24	265	91.7%	89.3%	21	268	92.7%	88.4%	23	266	92.0%	89.4%
	C Case	375	146	72.0%		374	147	71.8%		351	170	67.4%		362	159	69.5%	
	C Cont	155	364	70.1%	71.1%	153	366	70.5%	71.2%	135	384	74.0%	70.7%	147	372	71.7%	70.6%
	All Case	724	208	77.7%		734	198	78.8%		702	230	75.3%		722	210	77.5%	
	All Cont	184	624	77.2%	77.5%	177	631	78.1%	78.4%	156	652	80.7%	77.8%	170	638	79.0%	78.2%
51	G Case	355	56	86.4%		358	53	87.1%		368	43	89.5%		362	49	88.1%	
	G Cont	29	260	90.0%	87.9%	25	264	91.3%	88.9%	26	263	91.0%	90.1%	23	266	92.0%	89.7%
	C Case	373	148	71.6%		369	152	70.8%		380	141	72.9%		352	169	67.6%	
	C Cont	155	364	70.1%	70.9%	149	370	71.3%	71.1%	159	360	69.4%	71.2%	140	379	73.0%	70.3%
	All Case	728	204	78.1%		727	205	78.0%		748	184	80.3%		714	218	76.6%	
	All Cont	184	624	77.2%	77.7%	174	634	78.5%	78.2%	185	623	77.1%	78.8%	163	645	79.8%	78.1%
75	G Case	354	57	86.1%		359	52	87.3%		360	51	87.6%		362	49	88.1%	
	G Cont	27	262	90.7%	88.0%	24	265	91.7%	89.1%	24	265	91.7%	89.3%	22	267	92.4%	89.9%
	C Case	367	154	70.4%		368	153	70.6%		365	156	70.1%		364	157	69.9%	
	C Cont	147	372	71.7%	71.1%	148	371	71.5%	71.1%	149	370	71.3%	70.7%	143	376	72.4%	71.2%
	All Case	721	211	77.4%		727	205	78.0%		725	207	77.8%		726	206	77.9%	
	All Cont	174	634	78.5%	77.9%	172	636	78.7%	78.3%	173	635	78.6%	78.2%	165	643	79.6%	78.7%
101	G Case	359	52	87.3%		353	58	85.9%		361	50	87.8%		360	51	87.6%	
	G Cont	27	262	90.7%	88.7%	22	267	92.4%	88.6%	24	265	91.7%	89.4%	21	268	92.7%	89.7%
	C Case	372	149	71.4%		360	161	69.1%		367	154	70.4%		359	162	68.9%	
	C Cont	156	363	69.9%	70.7%	145	374	72.1%	70.6%	146	373	71.9%	71.2%	143	376	72.4%	70.7%
	All Case	731	201	78.4%		713	219	76.5%		728	204	78.1%		719	213	77.1%	
	All Cont	183	625	77.4%	77.9%	167	641	79.3%	77.8%	170	638	79.0%	78.5%	164	644	79.7%	78.3%
SVM(besseldot)																	
11	G Case	297	114	72.3%		306	105	74.5%		357	54	86.9%		381	30	92.7%	
	G Cont	93	196	67.8%	70.4%	33	256	88.6%	80.3%	10	279	96.5%	90.9%	3	286	99.0%	95.3%
	C Case	285	236	54.7%		260	261	49.9%		275	246	52.8%		264	257	50.7%	
	C Cont	313	206	39.7%	47.2%	299	220	42.4%	46.2%	297	222	42.8%	47.8%	304	215	41.4%	46.1%
	All Case	582	350	62.4%		566	366	60.7%		632	300	67.8%		645	287	69.2%	
	All Cont	406	402	49.8%	56.6%	332	476	58.9%	59.9%	307	501	62.0%	65.1%	307	501	62.0%	65.9%
25	G Case	299	112	72.7%		319	92	77.6%		358	53	87.1%		398	13	96.8%	
	G Cont	105	184	63.7%	69.0%	34	255	88.2%	82.0%	3	286	99.0%	92.0%	2	287	99.3%	97.9%
	C Case	279	242	53.6%		267	254	51.2%		273	248	52.4%		259	262	49.7%	
	C Cont	312	207	39.9%	46.7%	308	211	40.7%	46.0%	307	212	40.8%	46.6%	291	228	43.9%	46.8%
	All Case	578	354	62.0%		586	346	62.9%		631	301	67.7%		657	275	70.5%	
	All Cont	417	391	48.4%	55.7%	342	466	57.7%	60.5%	310	498	61.6%	64.9%	293	515	63.7%	67.4%
51	G Case	301	110	73.2%		321	90	78.1%		368	43	89.5%		402	9	97.8%	
	G Cont	89	200	69.2%	71.6%	33	256	88.6%	82.4%	0	289	100.0%	93.9%	2	287	99.3%	98.4%
	C Case	258	263	49.5%		265	256	50.9%		258	263	49.5%		260	261	49.9%	
	C Cont	299	220	42.4%	46.0%	294	225	43.4%	47.1%	297	222	42.8%	46.2%	294	225	43.4%	46.6%
	All Case	559	373	60.0%		586	346	62.9%		626	306	67.2%		662	270	71.0%	
	All Cont	388	420	52.0%	56.3%	327	481	59.5%	61.3%	297	511	63.2%	65.3%	296	512	63.4%	67.5%
75	G Case	307	104	74.7%		331	80	80.5%		375	36	91.2%		409	2	99.5%	
	G Cont	98	191	66.1%	71.1%	26	263	91.0%	84.9%	1	288	99.7%	94.7%	2	287	99.3%	99.4%
	C Case	262	259	50.3%		267	254	51.2%		263	258	50.5%		257	264	49.3%	
	C Cont	298	221	42.6%	46.4%	300	219	42.2%	46.7%	296	223	43.0%	46.7%	293	226	43.5%	46.4%
	All Case	569	363	61.1%		598	334	64.2%		638	294	68.5%		666	266	71.5%	
	All Cont	396	412	51.0%	56.4%	326	482	59.7%	62.1%	297	511	63.2%	66.0%	295	513	63.5%	67.8%
101	G Case	306	105	74.5%		328	83	79.8%		378	33	92.0%		406	5	98.8%	
	G Cont	100	189	65.4%	70.7%	26	263	91.0%	84.4%	0	289	100.0%	95.3%	2	287	99.3%	99.0%
	C Case	266	255	51.1%		263	258	50.5%		266	255	51.1%		256	265	49.1%	
	C Cont	304	215	41.4%	46.3%	301	218	42.0%	46.3%	299	220	42.4%	46.7%	295	224	43.2%	46.2%
	All Case	572	360	61.4%		591	341	63.4%		644	288	69.1%		662	270	71.0%	
	All Cont	404	404	50.0%	56.1%	327	481	59.5%	61.6%	299	509	63.0%	66.3%	297	511	63.2%	67.4%

※ 略称

G : GWAS, C : Custom, Cont : Control, Se/Sp : Sensitivity/Specificity, Acc : Accuracy

は、例えばCase集団内において、411検体全てを使ったり、それらから単純にランダム抽出したりする解析手法では、多数の検体に含まれるパターンのみを学習して、少数の判別し難い検体を見落とす可能性があった。一方のAdaBoostでは、疾患の特徴が非常に解りやすい検体や、逆に判定に苦慮する検体を重点的に抽出する事で、Case集団の判別能力を高めようとしている。結果的に、全検体を用いなくても高い分類能力を得る事ができるため、Controlとの検体数の差も是正する事に繋がる。

Baggingと同様のLDA及びSVMを用いた8種類の基礎解析手法を用いて、AdaBoostを行った結果を表.7に示す。Resampling回数は、11回、51回、101回の3パターンを試した。これらの結果より、LDAやRBFを用いたSVMは、学習に用いたGWAS集団に対する判別は100%に近いものの、Custom集団に対する予測診断精度はBaggingほど高くない事が解った。ただし、別のメタアナリシス手法を用いても、ある程度の結果を出している事から、サンプリングのバイアスはほぼ無いと考えられる。

以上より、ジェノタイプデータ解析において有用と考えられる手法としては、RBFを用いたSVMが最も良く、次いでLDAやNBCがあり、メタアナリシスも有効だと解った。

（3）使用SNPsの検討

ここまでの検討では、使用するSNPsは全て基本的な統計値等で絞り込んだ165 SNPsを用いていた。しかし、実際に解析で有用なSNPsはもっと少ない可能性があり、余分なSNPsは偽陽性の原因になりうる。何故ならば、GWAS集団で学習し、Custom集団でテストするという流れでは、GWAS集団のみで強く特徴が現れているSNPsのパターンを過学習している可能性があり、それがCustom集団への予測診断精度を悪化させる要因になり得るからである。

しかし一方で、165 SNPsから一定のSNPsの組合せを選ぶにしても、その組合せ数は膨大になり、網羅的に逐一組合せを試すのは難しい。例えば、165 SNPsから100 SNPsを選ぶ時の組合せ総数は約7.05×10^{46}通りにも

表. 7　AdaBoost を用いたジェノタイプデータの解析結果

		11 Resamplings				51 Resamplings				101 Resamplings			
		+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc	+	−	Se/Sp	Acc
LDA	G Case	405	6	98.5%		411	0	100.0%		411	0	100.0%	
	G Cont	3	286	99.0%	98.7%	0	289	100.0%	100.0%	0	289	100.0%	100.0%
	C Case	371	150	71.2%		374	147	71.8%		390	131	74.9%	
	C Cont	197	322	62.0%	66.6%	223	296	57.0%	64.4%	216	303	58.4%	66.6%
	All Case	776	156	83.3%		785	147	84.2%		801	131	85.9%	
	All Cont	200	608	75.2%	79.5%	223	585	72.4%	78.7%	216	592	73.3%	80.1%
SVM	G Case	410	1	99.8%		411	0	100.0%		411	0	100.0%	
(rbfdot)	G Cont	1	288	99.7%	99.7%	1	288	99.7%	99.9%	0	289	100.0%	100.0%
	C Case	417	104	80.0%		404	117	77.5%		406	115	77.9%	
	C Cont	219	300	57.8%	68.9%	220	299	57.6%	67.6%	229	290	55.9%	66.9%
	All Case	827	105	88.7%		815	117	87.4%		817	115	87.7%	
	All Cont	220	588	72.8%	81.3%	221	587	72.6%	80.6%	229	579	71.7%	80.2%
SVM	G Case	411	0	100.0%		410	1	99.8%		411	0	100.0%	
(polydot)	G Cont	1	288	99.7%	99.9%	0	289	100.0%	99.9%	0	289	100.0%	100.0%
	C Case	414	107	79.5%		412	109	79.1%		413	108	79.3%	
	C Cont	224	295	56.8%	68.2%	229	290	55.9%	67.5%	226	293	56.5%	67.9%
	All Case	825	107	88.5%		822	110	88.2%		824	108	88.4%	
	All Cont	225	583	72.2%	80.9%	229	579	71.7%	80.5%	226	582	72.0%	80.8%
SVM	G Case	408	3	99.3%		411	0	100.0%		410	1	99.8%	
(anovadot)	G Cont	1	288	99.7%	99.4%	0	289	100.0%	100.0%	1	288	99.7%	99.7%
	C Case	395	126	75.8%		386	135	74.1%		390	131	74.9%	
	C Cont	227	292	56.3%	66.1%	224	295	56.8%	65.5%	231	288	55.5%	65.2%
	All Case	803	129	86.2%		797	135	85.5%		800	132	85.8%	
	All Cont	228	580	71.8%	79.5%	224	584	72.3%	79.4%	232	576	71.3%	79.1%
SVM	G Case	411	0	100.0%		410	1	99.8%		411	0	100.0%	
(vanilladot)	G Cont	1	288	99.7%	99.9%	0	289	100.0%	99.9%	0	289	100.0%	100.0%
	C Case	414	107	79.5%		412	109	79.1%		413	108	79.3%	
	C Cont	224	295	56.8%	68.2%	229	290	55.9%	67.5%	226	293	56.5%	67.9%
	All Case	825	107	88.5%		822	110	88.2%		824	108	88.4%	
	All Cont	225	583	72.2%	80.9%	229	579	71.7%	80.5%	226	582	72.0%	80.8%
SVM	G Case	297	114	72.3%		284	127	69.1%		277	134	67.4%	
(tanhdot)	G Cont	137	152	52.6%	64.1%	132	157	54.3%	63.0%	131	158	54.7%	62.1%
	C Case	390	131	74.9%		397	124	76.2%		398	123	76.4%	
	C Cont	253	266	51.3%	63.1%	232	287	55.3%	65.8%	240	279	53.8%	65.1%
	All Case	687	245	73.7%		681	251	73.1%		675	257	72.4%	
	All Cont	390	418	51.7%	63.5%	364	444	55.0%	64.7%	371	437	54.1%	63.9%
SVM	G Case	411	0	100.0%		411	0	100.0%		411	0	100.0%	
(laplacedot)	G Cont	289	0	0.0%	58.7%	289	0	0.0%	58.7%	289	0	0.0%	58.7%
	C Case	521	0	100.0%		521	0	100.0%		521	0	100.0%	
	C Cont	519	0	0.0%	50.1%	519	0	0.0%	50.1%	519	0	0.0%	50.1%
	All Case	932	0	100.0%		932	0	100.0%		932	0	100.0%	
	All Cont	808	0	0.0%	53.6%	808	0	0.0%	53.6%	808	0	0.0%	53.6%
SVM	G Case	406	5	98.8%		411	0	100.0%		411	0	100.0%	
(besseldot)	G Cont	1	288	99.7%	99.1%	0	289	100.0%	100.0%	0	289	100.0%	100.0%
	C Case	331	190	63.5%		287	234	55.1%		296	225	56.8%	
	C Cont	371	148	28.5%	46.1%	356	163	31.4%	43.3%	350	169	32.6%	44.7%
	All Case	737	195	79.1%		698	234	74.9%		707	225	75.9%	
	All Cont	372	436	54.0%	67.4%	356	452	55.9%	66.1%	350	458	56.7%	67.0%

※ 略称

G : GWAS, C : Custom, Cont : Control, Se/Sp : Sensitivity/Specificity, Acc : Accuracy

上り、仮に1分間に10万回計算できるコンピュータを使用しても、36年以上かかる事になる。よって、網羅的な計算ではなく、何らかの手段で組合せ最適化を行う必要がある。

従って、ここでは進化的計算手法の一つである「分布推定アルゴリズム（Estimation of Distribution Algorithm、EDA)」を用いて、SNPsの組合せ最適化を検証する。進化的計算法とは、ダーウィンの進化論にヒントを得た人工知能的アプローチである。

概略を図.8Aに示し、以下EDAの動作を、図中のフローチャートの手順を追って説明する。EDAでは、まずランダムに、使用するSNPが1、使用しないSNPが0と表される合計165個の1と0からなる配列を作成する。この様な配列を「解候補」と呼び、一定数作成して解候補集団とする。これが、フローチャート中の「初期集団の生成」のプロセスに相当する。

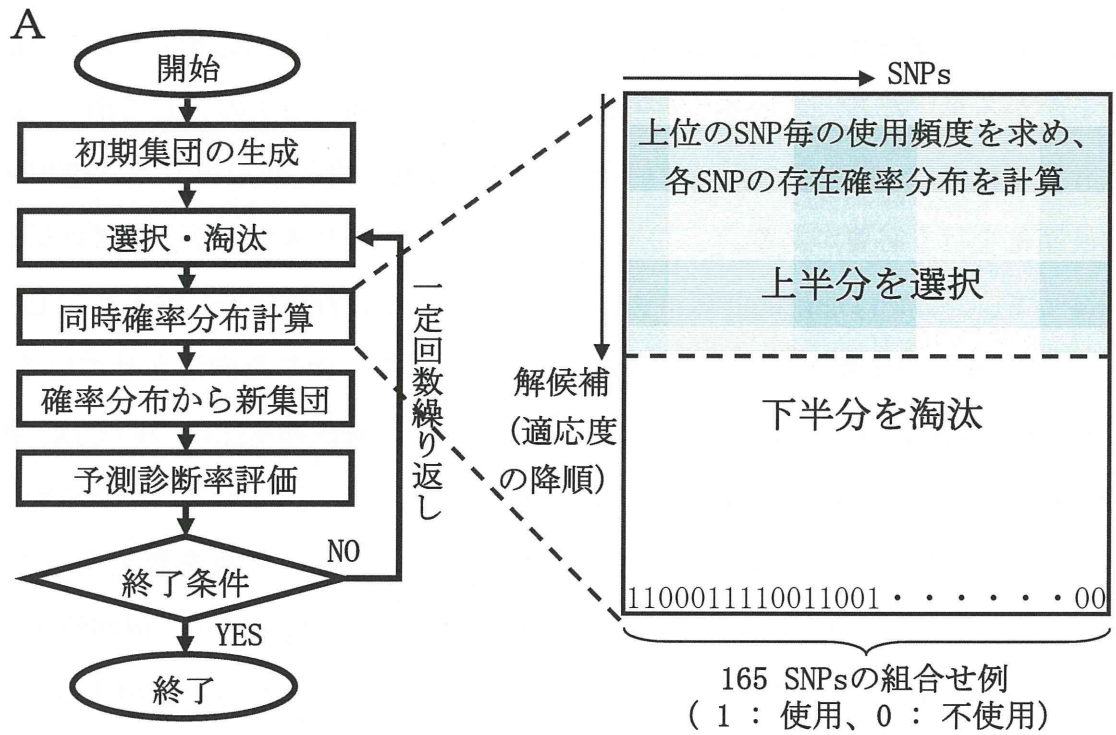
次に、各解候補に対して使用するSNPsのみを用いて解析を行い、予測診断率を算出した後、降順に解候補を並べる。この時、上位ほど診断精度が高いSNPsの組合せとなり、下位ほど診断に向かないSNPsとなる。従って、上位のみを残して（選択)、下位を解候補には不向きなものとして消す（淘汰)。これが進化論を模した「選択・淘汰」のプロセスであり、本プロジェクトでは解候補集団を二分して、上位のみを選択、残りを淘汰させている。

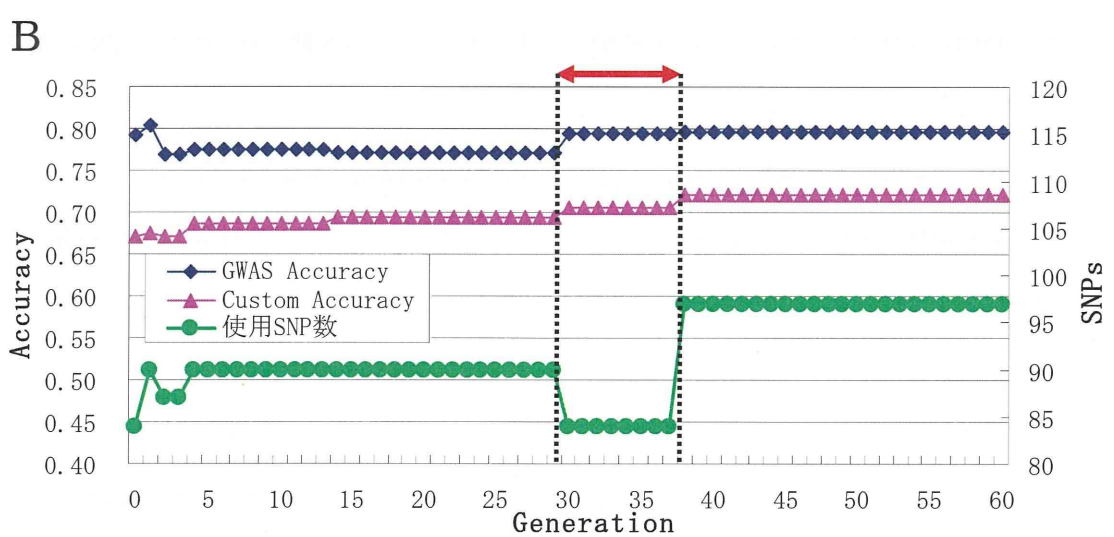
選択した解候補集団については、各SNPsで「1」となっている解候補が幾つあるかという頻度を数え上げる。そして選択集団総数の内、何回使用されているかという割合を算出する。この割合は、診断精度が比較的高い解候補中に該当SNPが存在する確率を表す。すなわち、この確率が高いSNP程、診断精度の向上に寄与しているものと考えられる。これが「同時確率分布計算」のプロセスになる。

ここで作られた確率分布を元に、先に淘汰された分の解候補を新規に作成する。これが「確率分布から新集団」のプロセスになる。例えば、あるSNPで0.9という確率が算出された場合、新集団には90％の解候補中にそのSNPが含まれている事になる。

そして再び、それらSNPsの組合せ

図. 8　EDA を用いた SNPs 組合せ最適化





C

Stage	集団	+	−	Sensitivity / Specificity	Accuracy
GWAS	Case	327	84	79.56%	79.71%
	Control	58	231	79.93%	
Custom	Case	377	144	72.36%	72.02%
	Control	147	372	71.68%	
All	Case	704	228	75.54%	75.11%
	Control	205	603	74.63%	

に対して解析を行い、新たに予測診断率を得る。これが「予測診断率評価」のプロセスになる。基本的にこの工程で、初期集団よりも全体的に診断率が向上している事になる。

以上の過程を「終了条件」を満たすまで繰り返す。この繰返しを世代（Generation）と呼ぶ。本プロジェクトでは、予測診断率がより高いものに更新された後、一定期間更新されなければ繰返しを打ち切る様にしている。

以上が EDA の大まかな流れになる。繰返しの中で、各 SNP の確率分布は予測診断精度を向上させる方向に徐々に改善されるため、次第に診断に有用な SNP が浮かび上がり、組合せが固定されてくる。一方で、あくまで改善されるものは“確率”であるため、例え 90%であってもある解候補からは漏れたり、逆に 10%でも選ばれたりする事がある。従って、一見固定化されつつある組み合わせに対しても、途中で予想外の SNP の取捨選択が起きる事があり、特定の組合せの時のみ診断精度を上げる SNPs など、非常に幅広い組合せの探索を行える。

実際に組合せ最適化を行った結果を、図. 8 の B、C に示す。組合せ最適化は GWAS 集団を学習に用いつつもそのパターンの過学習を避けるため、Custom への予測診断率が上がる方向で最適化を行った。また解析には、安定的に解を求める事のできる LDA を用いた。B では、横軸が世代を表し、世代を重ねる毎に予測診断率が向上している様子が解る。

また使用 SNP 数が途中の 30～35 世代付近で少なくなっている事から、ある時点では SNP 数を減らした方が改善した事が解る。（図. 8 B、赤矢印の範囲参照）これは、それ以前の組合せ探索過程で、余分な SNPs が含まれていたために精度が落ちていたか、もしくはより高い精度で判別できる異なる組合せを見つけた事が要因と考えられる。何れの場合にせよ、多種多様な組合せを探索している事が見て取れる。

また最終的な解を示した C を見れば、GWAS 集団への診断精度は若干落ちているものの、Custom 集団への予測診断精度では Accuracy のみならず Sensitivity、Specificity の全てで 7 割を超える結果になっている。つまり、

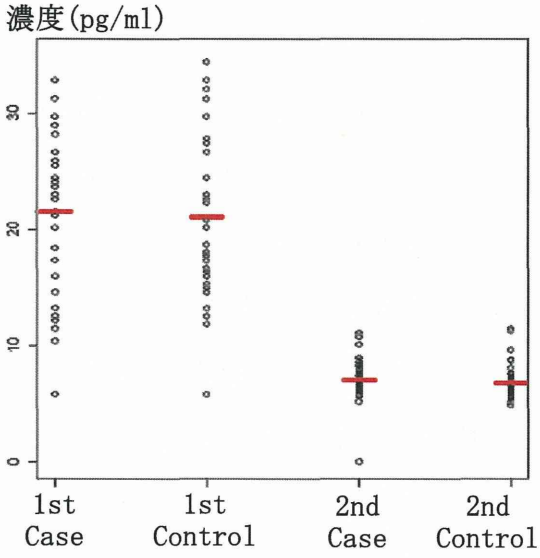
異なる実験条件で得たデータに対して、特に偏りを生じさせること無く、全てで安定的に7割の診断率を達成した事になる。これは、広く一般的な診断を実践する上で、非常に有意義な結果になったと考えられる。

また、この様な組合せ最適化は、別途数値変換やスクリーニングを行った手法が、一度結果を算出した後に追加して行っても良い結果を導く事が解った。組合せ最適化は計算時間がかかるので、何度も繰返し行うのは非効率的である。従って、研究途中の検証・検討の段階では特にこの様な手法を意図せずに行い、後から追加実験として組合せ最適化を行う様にすれば、効果的かつ効率的に研究を進められる。

（4）サイトカインデータ変換

研究内容の項目でも述べた様に、変形プロテオミクス法により得られた血中サイトカイン濃度データには、表.2に示す 1st と 2nd の 2 つの集団がある。また両 Stage のサイトカイン測定日、及び測定項目は異なっており、これが原因と思われるサイトカインデータの傾向の違いも存在する。その具体例を図.9に示す。

図.9 サイトカインデータの一例



この図は、実際に測定したサイトカイン濃度データの内の1項目について、1st と 2nd の各 Stage、及び Case（緑内障群）と Control（健常対照群）の計4群に分けてプロットしたものであり、赤線は各群の平均値を示す。これを見れば解る様に、1st と 2nd の Stage 間では明らかに異なる分布をしていると考えられる。おそらく、このまま何らかの解析手法でパターンの学習とテストを繰り返しても、失敗するだろう事は容易に想像がつく。

従って、サイトカインデータに対して数値変換を行う目的は、ジェノタイ

プデータの解析時と同様、異なる実験データ間の差異に左右されずに、解析手法を評価できる様にする事にある。ただし、ジェノタイプデータは高々数種類の値のみで構成される「離散値」であったのに対して、サイトカインデータは「連続値」であり、図の様に非常に幅広く分布している事が見て取れる。このためジェノタイプデータと同様の正規化法は不可能である。

この様なサイトカインデータに対する、広く一般的に用いられている様な正規化法は未だに存在しない。そこで本プロジェクトは独自のサイトカインデータ標準化法を考案する事にした。通常、図の様な連続値の分布に対する正規化法としては、各データを標準正規分布に従う値に変換する「Z変換」がある。通常、Z変換は以下の式②で表される。

$$M(i,j)=\frac{C(i,j)-m(j)}{s(j)} \quad \text{(式②)}$$

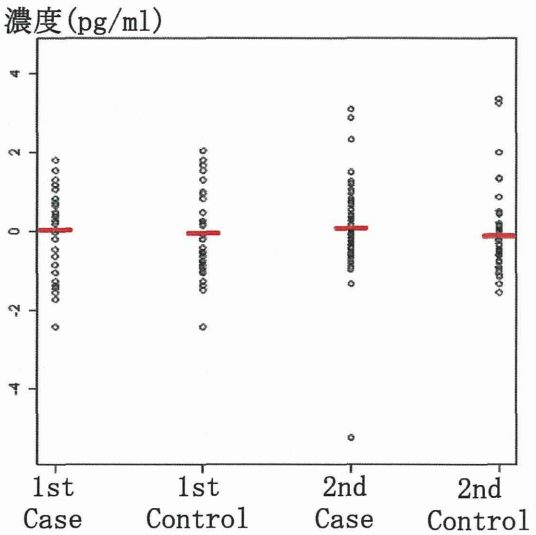
- i は検体、j はサイトカイン番号
- C (i,j) は各サイトカインデータ
- $m(j)$：サイトカイン j の平均値
- $s(j)$：サイトカイン j の標準偏差
- M (i,j) は正規化後の値

この式②により、各データはサイトカイン毎に、平均値 $m(j)$、標準偏差 $s(j)$ の標準正規分布に従う。ここで標準正規分布は全て平均が0、標準偏差が1である事から、Stage毎にZ変換を行えば、総じて一つの標準正規分布として扱える可能性が考えられる。

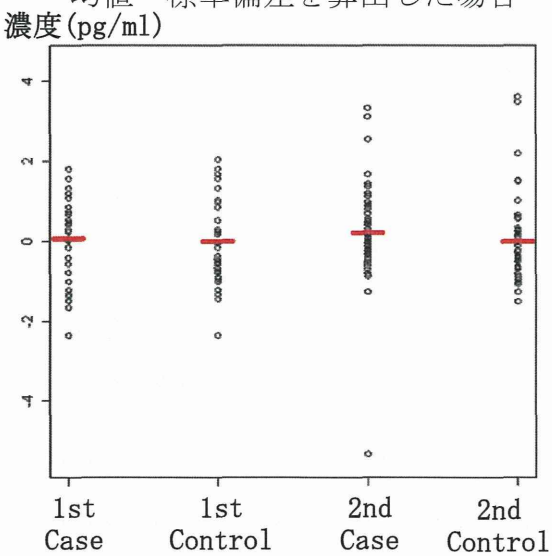
ただし、Z変換時に際して計算に使用する平均値、及び標準偏差の値には注意が必要である。サイトカインの特性から考えると、Case の濃度値はControl と異なると考えられる。つまり、各Stage の全検体を用いて平均値を算出する場合、その様な差が適切に反映されない可能性がある。一方、Case に比べて Control は、各 Stage でもある程度似た傾向を持つと期待される。つまり各Stage 間の Control の差は、そのまま実験条件等によって生じた差と考えられるので、Stage毎のControlのみで算出した平均値と標準偏差を Z 変換に用いた方が良いと思われる。実際に図.9と同じサイトカインデータに対して、2通りのZ変換を行った結果を図.10に示す。

図.10　サイトカインデータの Z 変換後の分布例

A. Stage 毎に全検体で平均値・標準偏差を算出した場合



B. Stage 毎に Control 検体のみで平均値・標準偏差を算出した場合



これらの結果より図.9 と似た分布をしつつも、1st・2nd 両 Stage 共に 0 付近を中心とする分布に揃っており、赤線が示す平均値の位置も近い所にある事が解る。またこの例では A と B の間にはほとんど差が生じてはいないが、これは Case と Control 間の差が小さい場合であったからだと考えられる。しかし、汎用性を考慮すると、Control のみを用いた方が良い場合も想定される事から、B で示された方法を最終的に採用すべきかと思われる。

これらの結果より、本プロジェクトでのサイトカインデータは、各 Stage の Control 検体のみによる平均値と標準偏差を用いた独自の Z 変換により標準化したものを採用する。

（5）サイトカインデータ解析方法

（4）で決定した方法を用いて、独自標準化したサイトカイン濃度データに対して、各種解析法のスクリーニングを行った。ただし、ジェノタイプデータの時に行った同様のアプローチとは異なる点が 2 つある。

1 つ目は欠損値やエラー値の扱い方である。ジェノタイプデータ時は乱数や正規化した値を検討し、最終的に補正して欠損値を埋める方法を採用