

免疫システムとそれに関連するリスク

200430140 浅野目 哲也

200430143 梶山 啓輔

200430146 椎名 信行

指導教官： 佐藤 美佳

発表の流れ

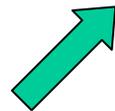
- ◆ はじめに
- ◆ 免疫システムに基づく分業問題最適化手法(椎名)
- ◆ 主成分分析を用いた死因・健康危険因子解析(梶山)
- ◆ 放射線被爆と発ガンリスクについて(浅野目)
- ◆ おわりに

はじめに

分業問題最適化手法



免疫
システム



放射線被爆と発ガンリスク



死因・健康危険因子解析

免疫システムに基づく分業問題最適化手法



背景

◆ 生体システム

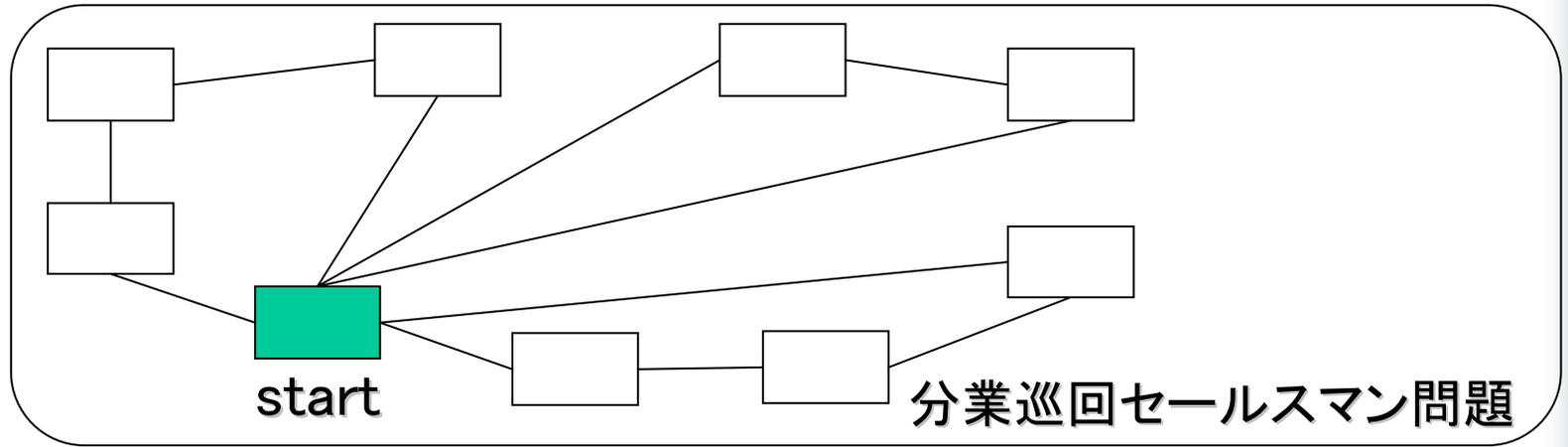
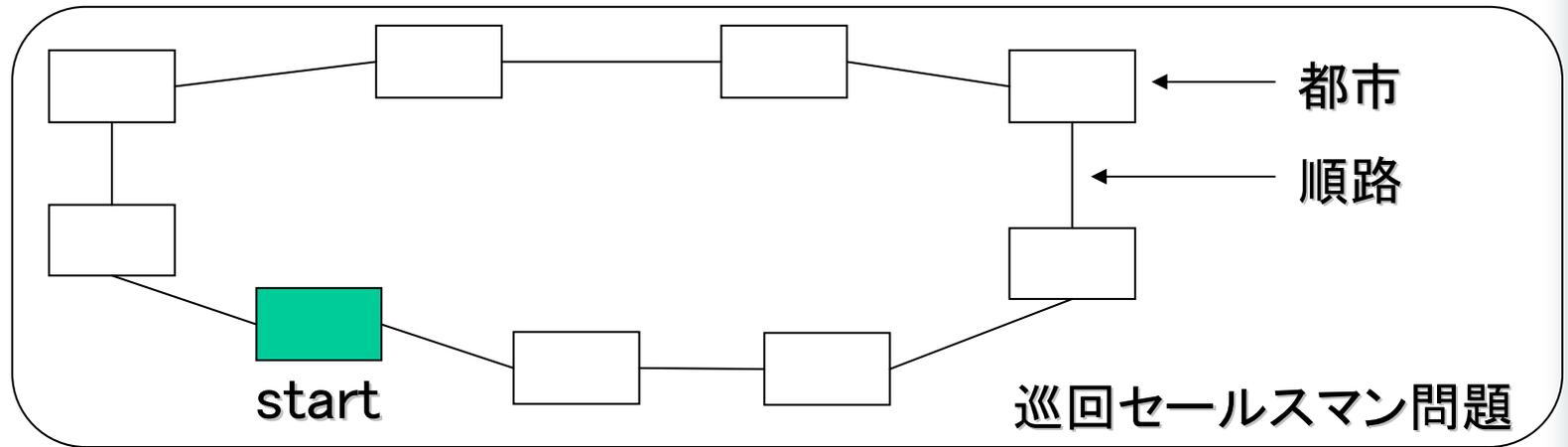
- 脳神経系
- 遺伝適応系
- 免疫系

◆ 既存研究

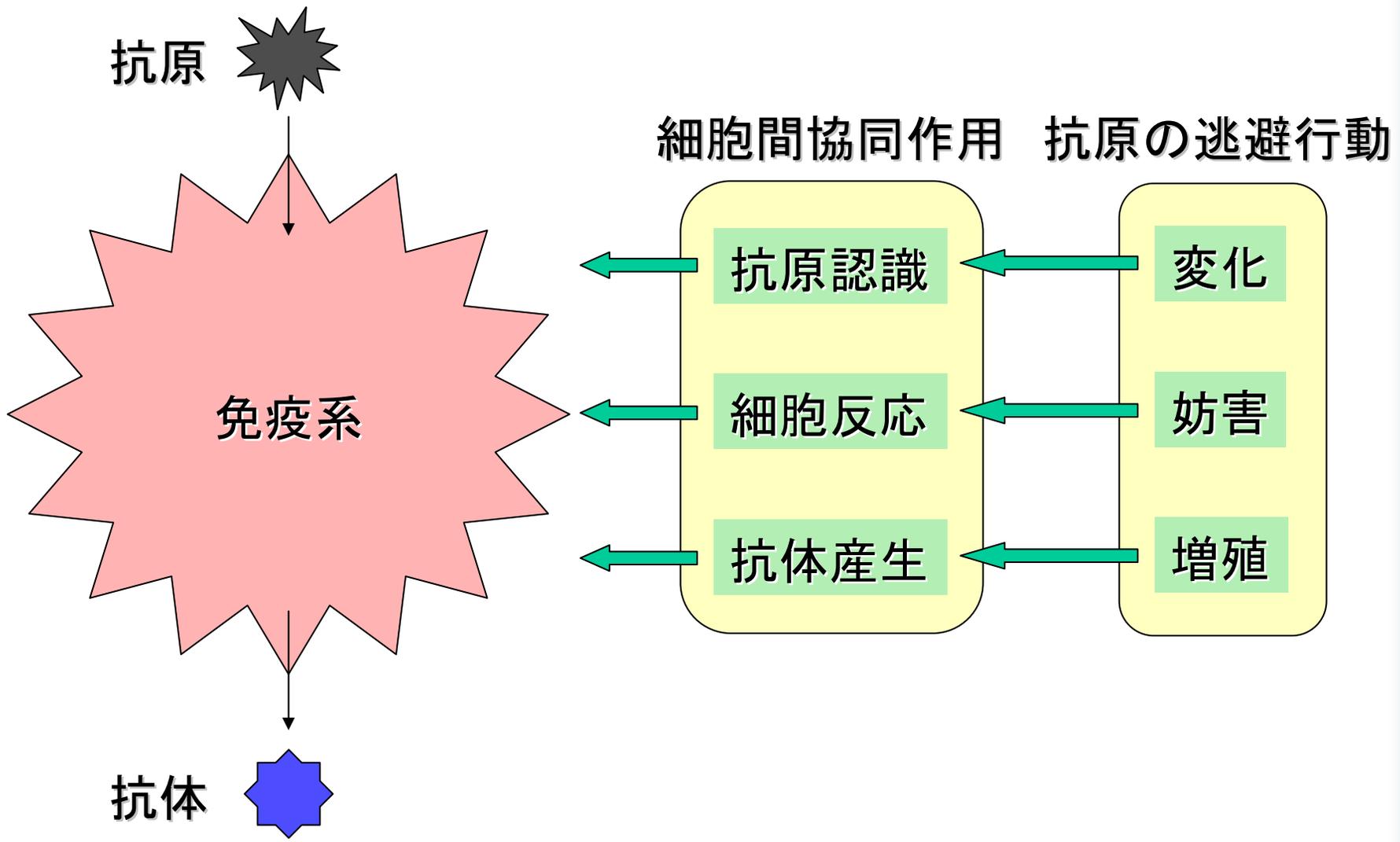
- 「免疫細胞間協同作用および抗原との共進化現象を用いた免疫的分業問題最適化手法の提案と評価」
 - ❖ 當間愛晃、遠藤聡志、山田孝治、宮城隼夫
 - ❖ 日本ファジィ学会誌、Vol.14、No.6、pp.616-629、2002

性能評価問題

◆ 分業問題

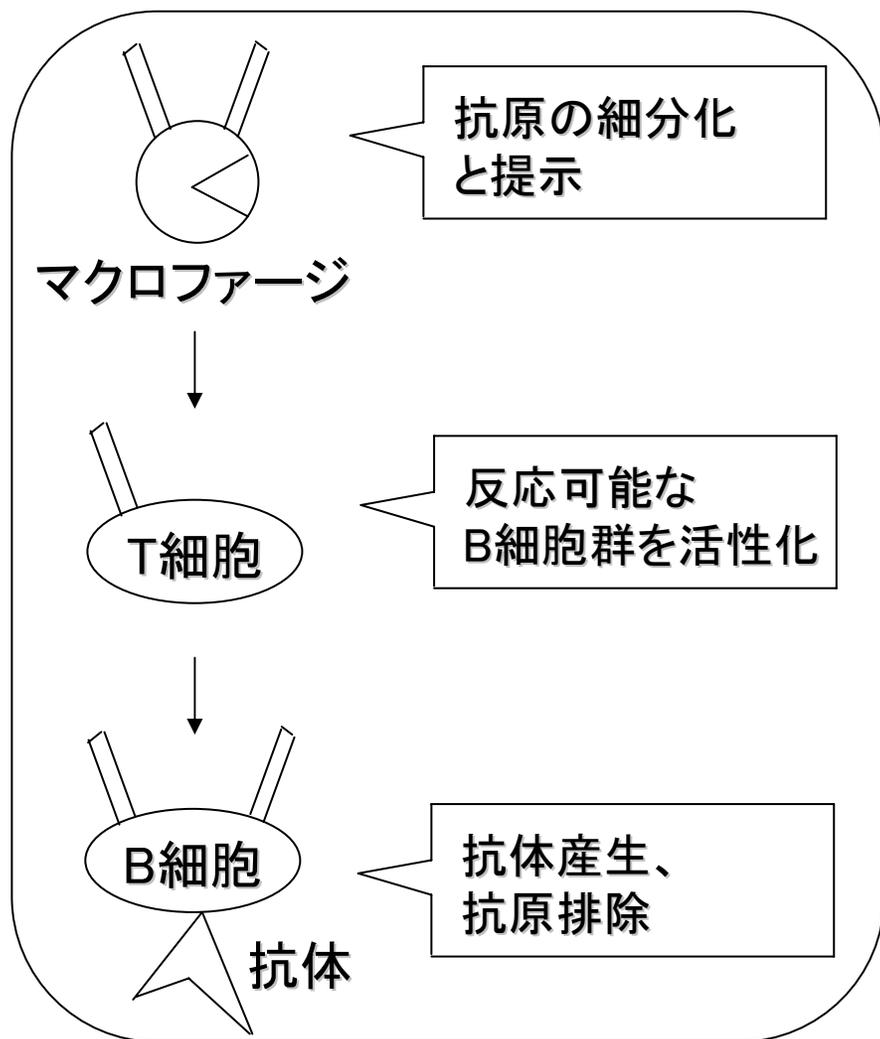


免疫システムとは



モデル化(細胞間協同作用)

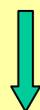
細胞間協同作用



モデル化

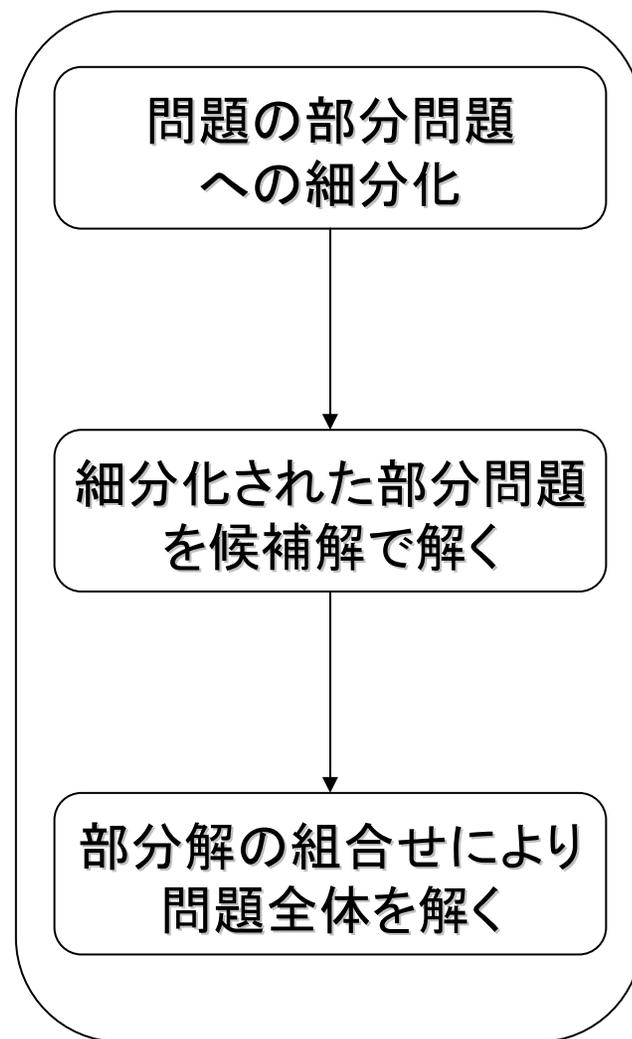


抗原



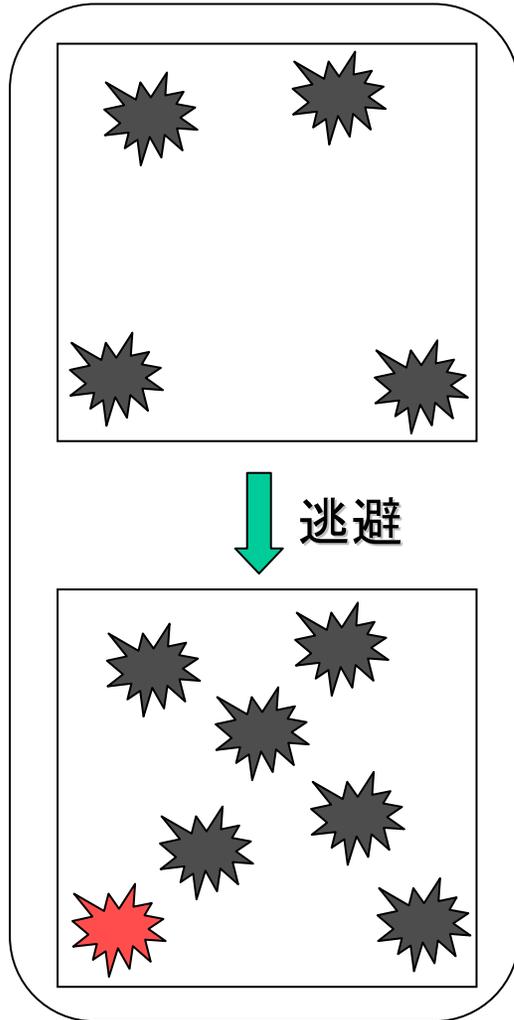
問題

分割・統合処理



モデル化(抗原の逃避行動)

抗原の逃避行動

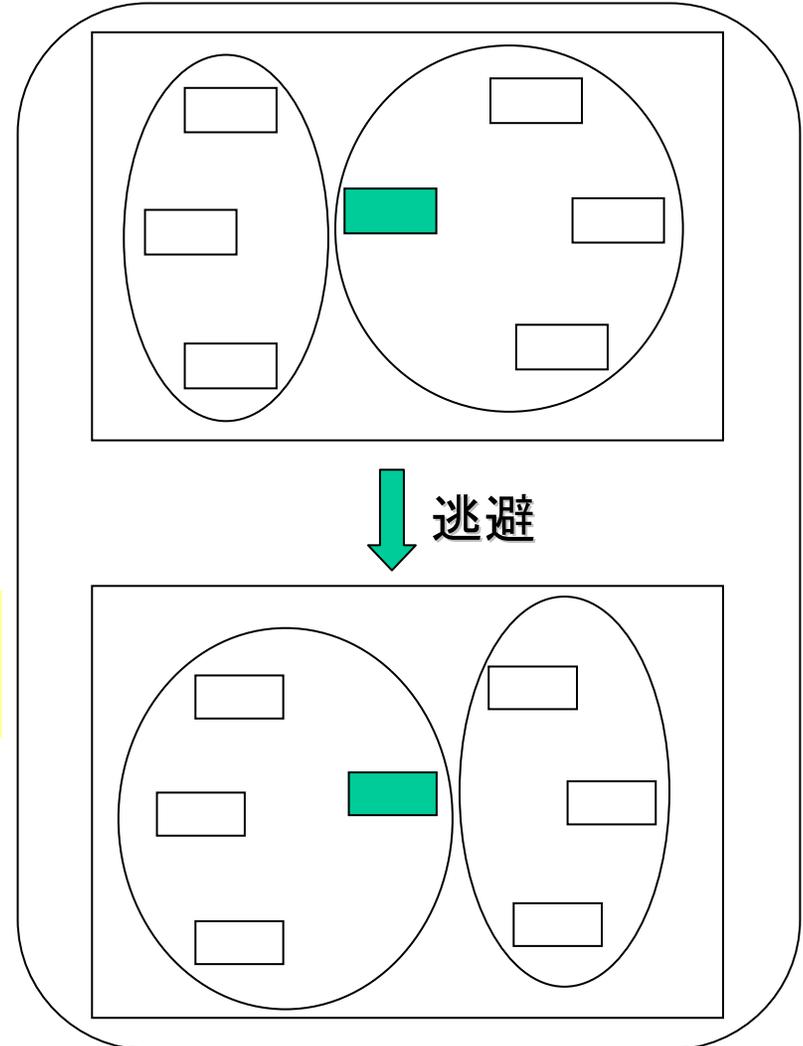


モデル化



細胞反応
の妨害

逃避処理



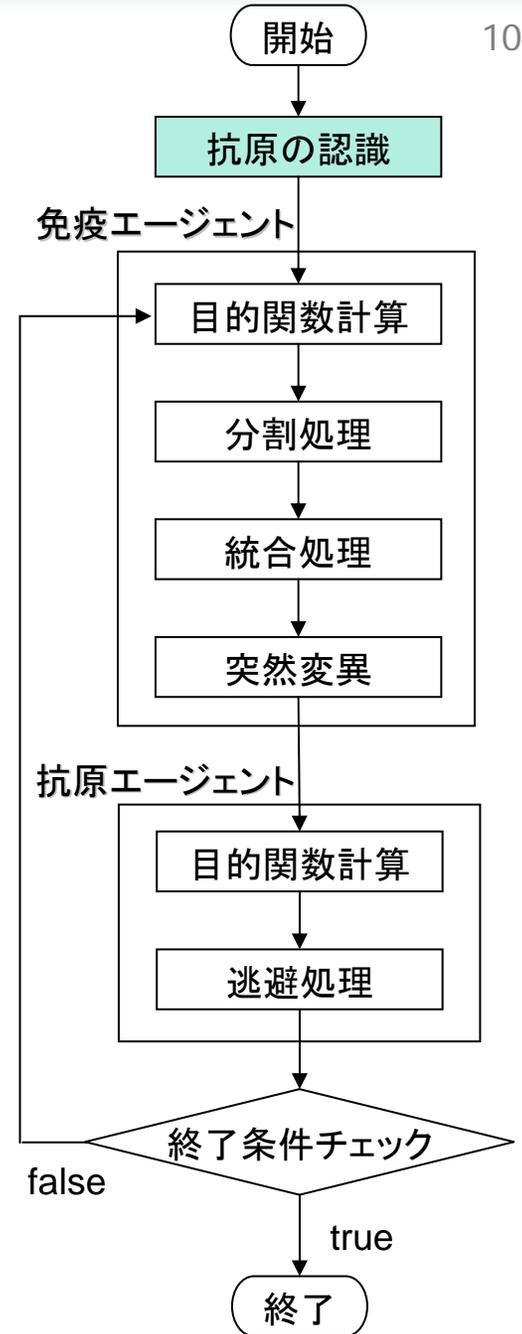
アルゴリズム(抗原の認識)

問題の定式化

- 都市数
- 都市配置
- クラス情報

セールスマンの定義

- セールスマン数
- 初期巡回経路



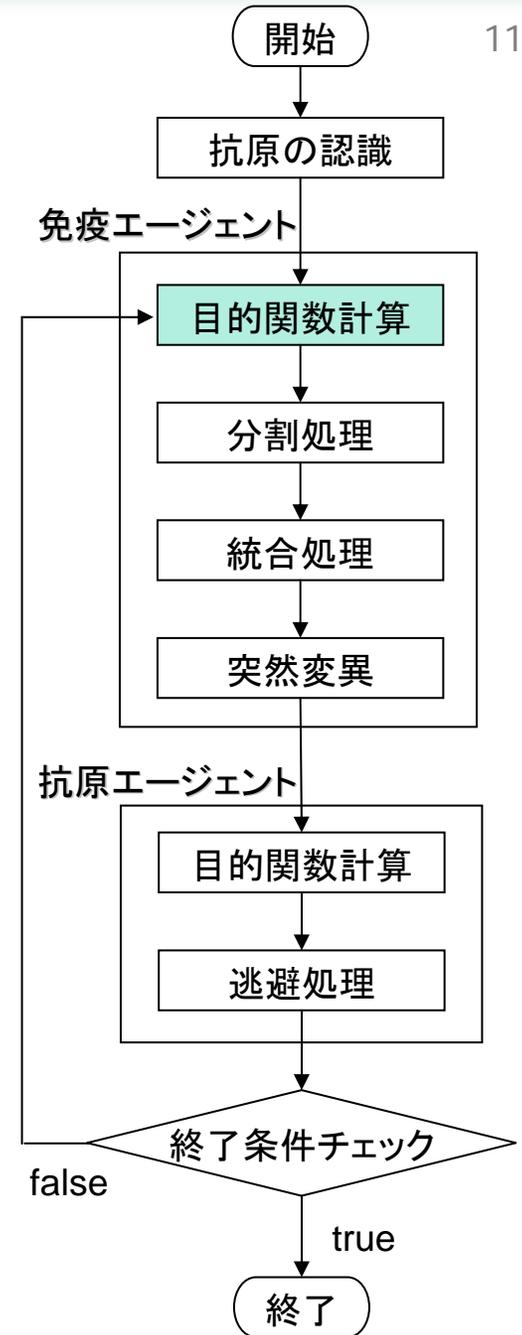
アルゴリズム(目的関数計算)

目的関数計算

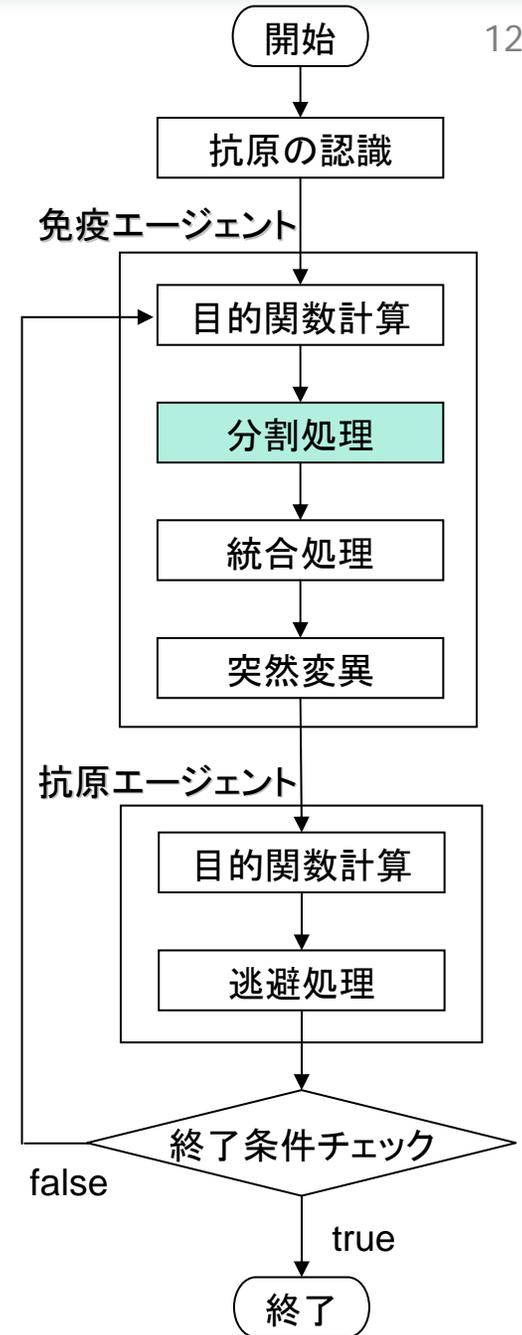
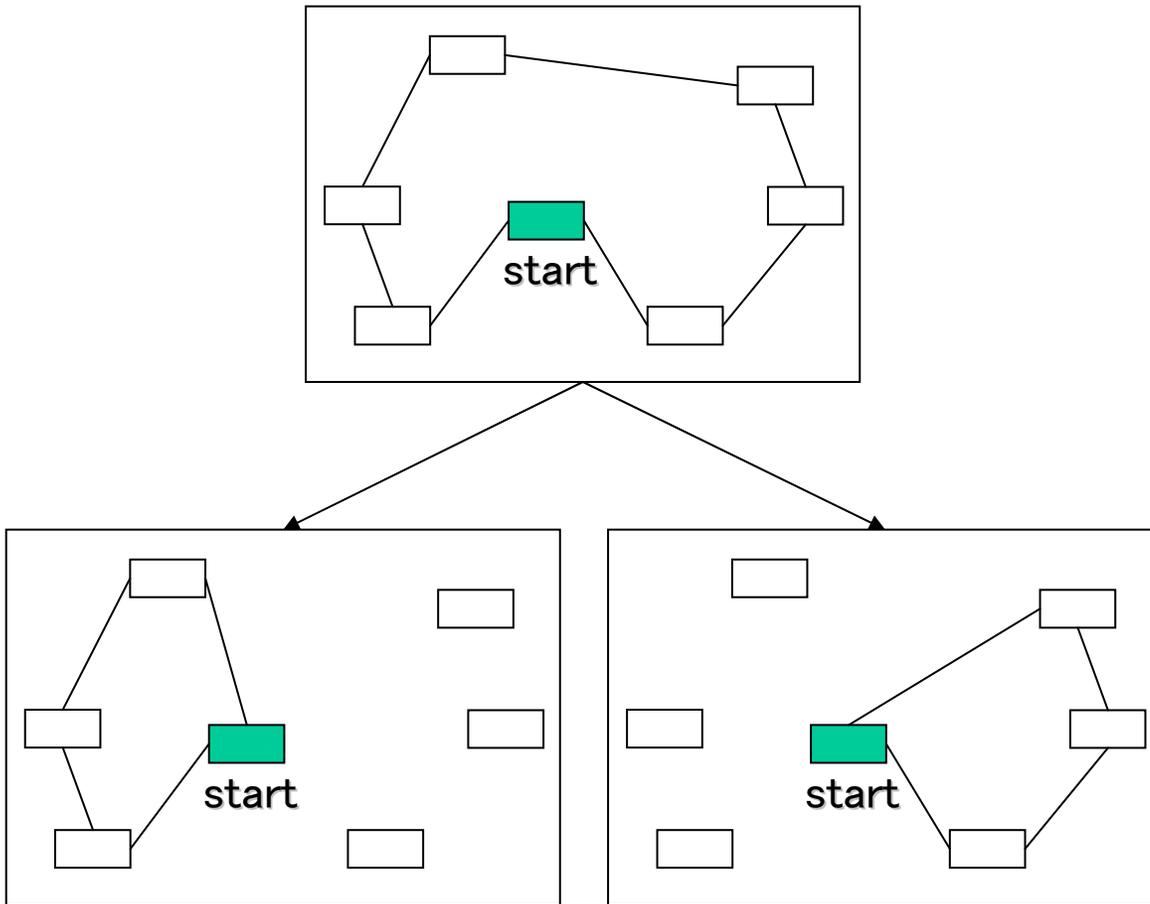
$$Cost(S_i) := \sum distance(tour_{S_i})$$

S_i : セールスマン

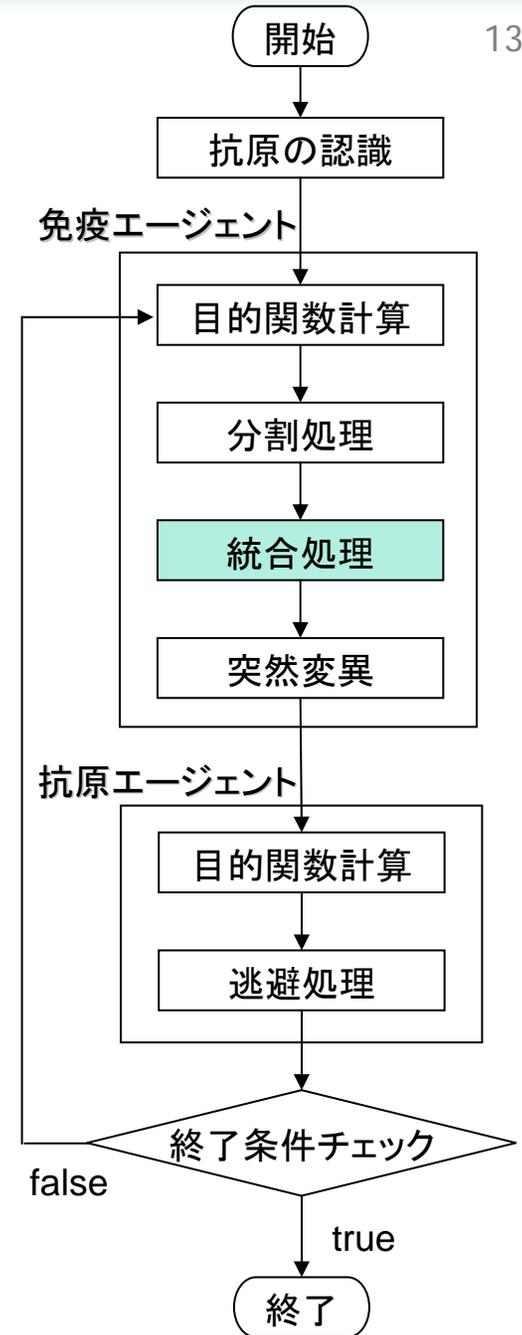
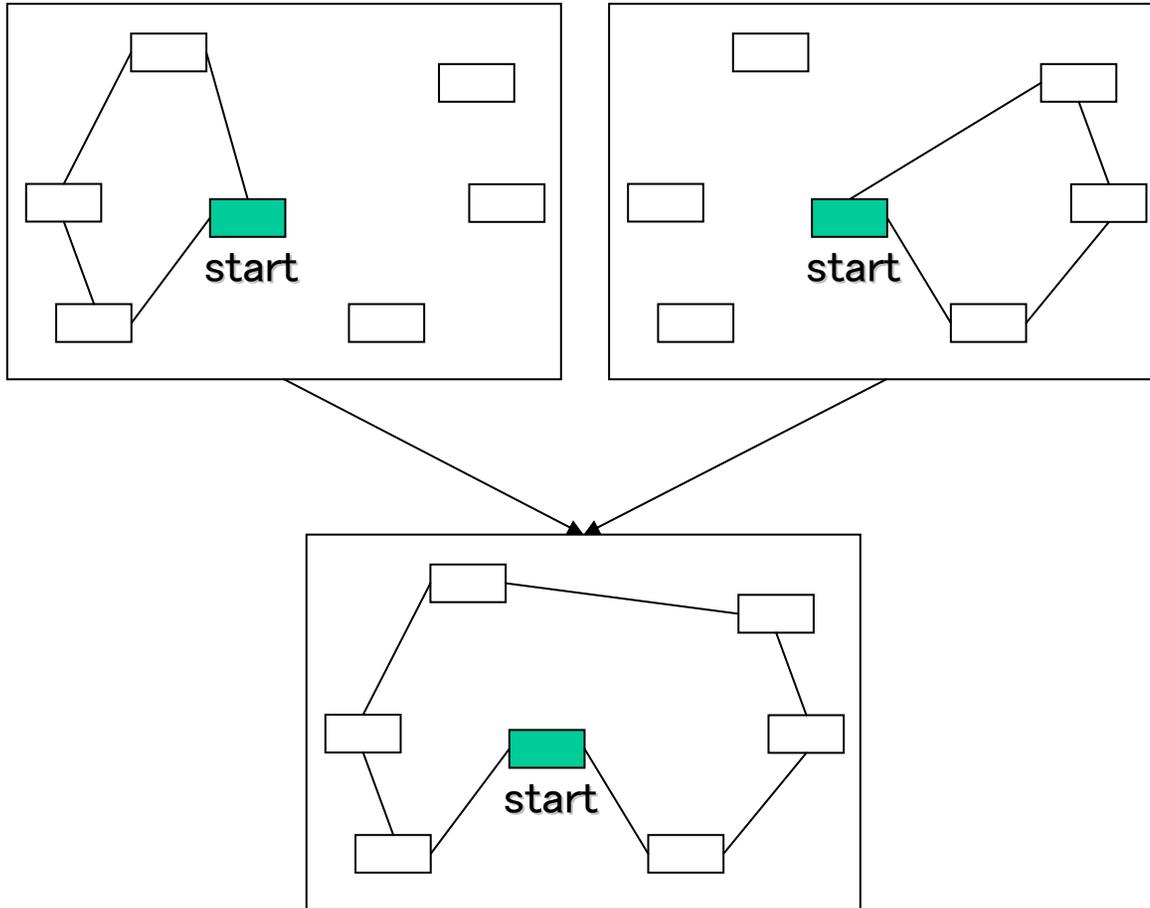
$tour_{S_i}$: セールスマン i の巡回経路



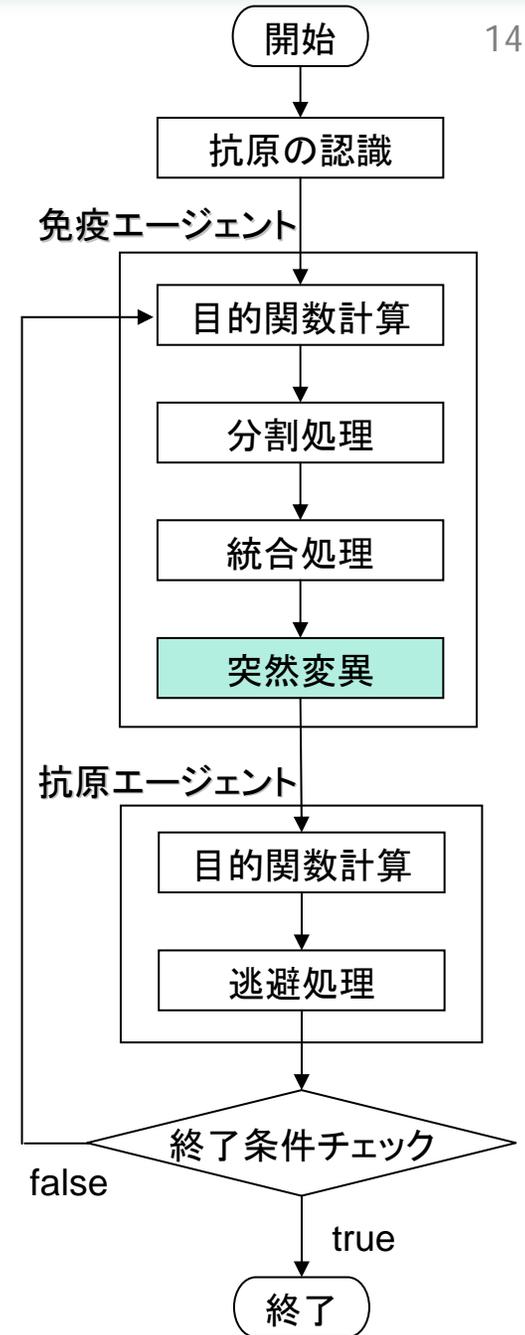
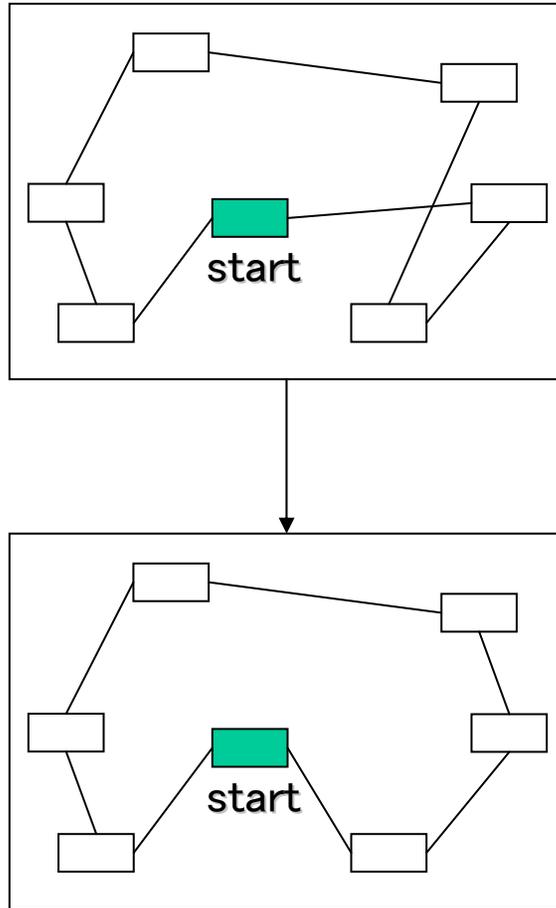
アルゴリズム(分割処理)



アルゴリズム(統合処理)



アルゴリズム(突然変異)



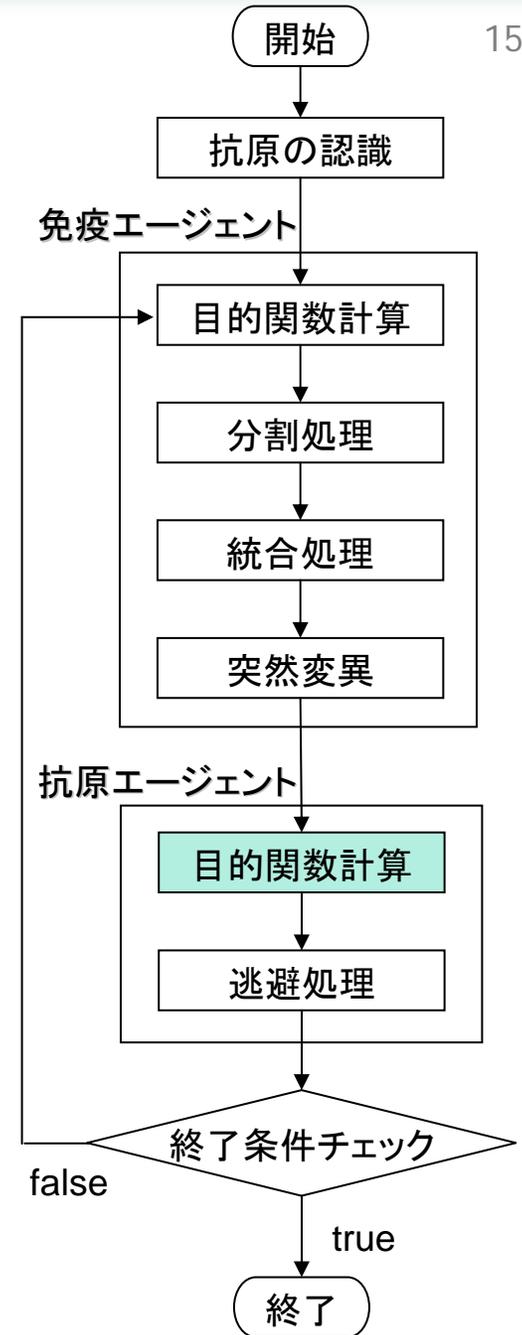
アルゴリズム(目的関数計算)

目的関数計算

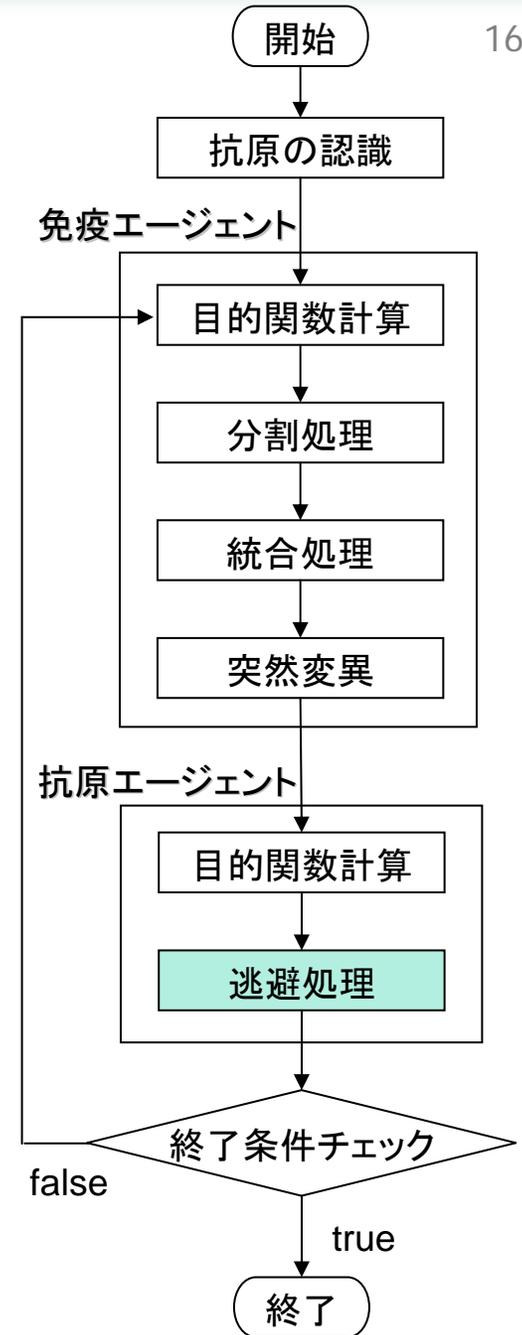
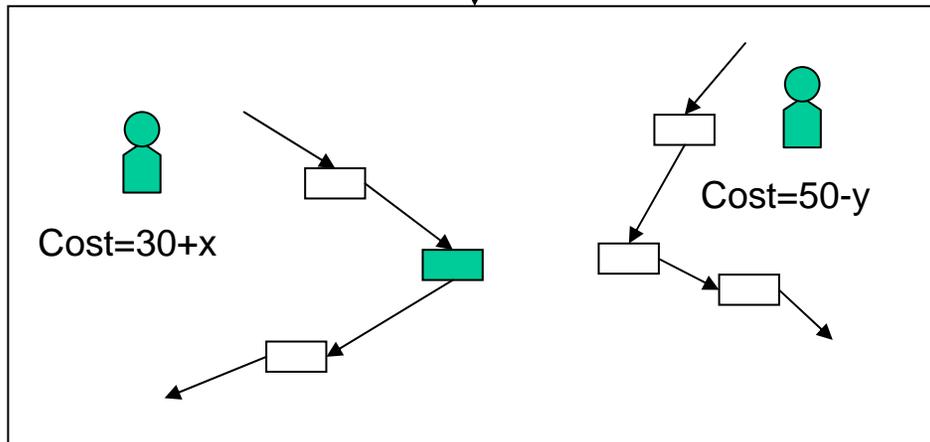
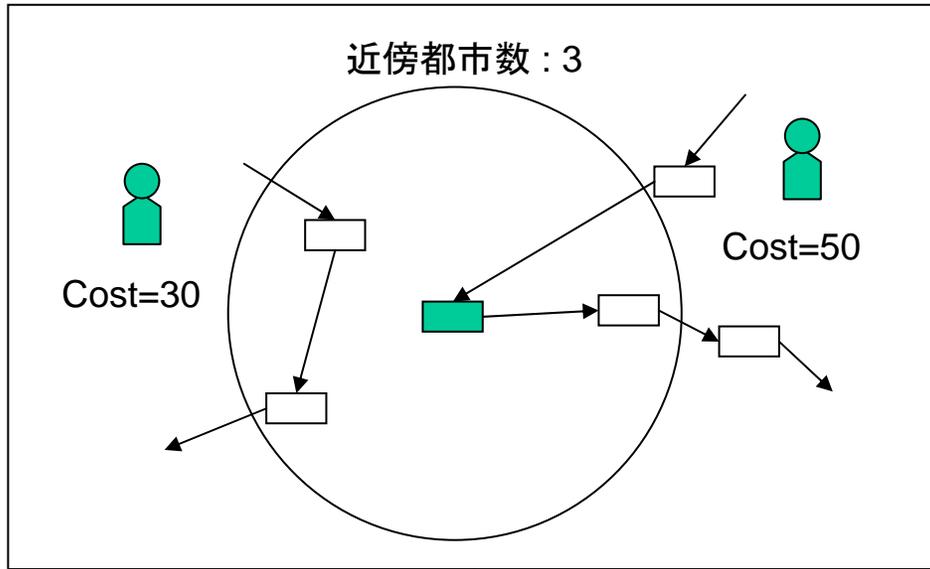
$$Cost(S_i) := \sum distance(tour_{S_i})$$

S_i : セールスマン

$tour_{S_i}$: セールスマン i の巡回経路

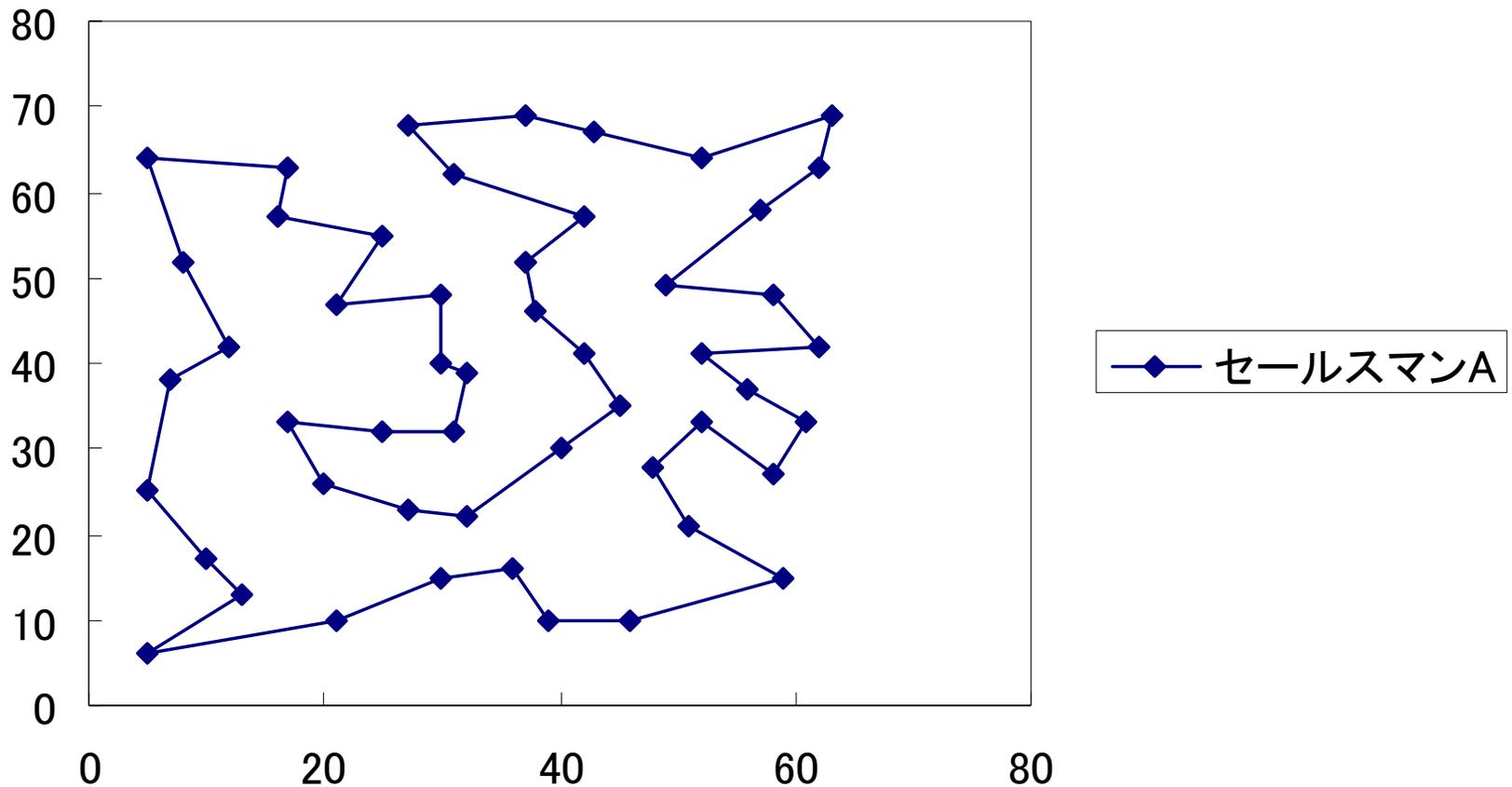


アルゴリズム(逃避処理)



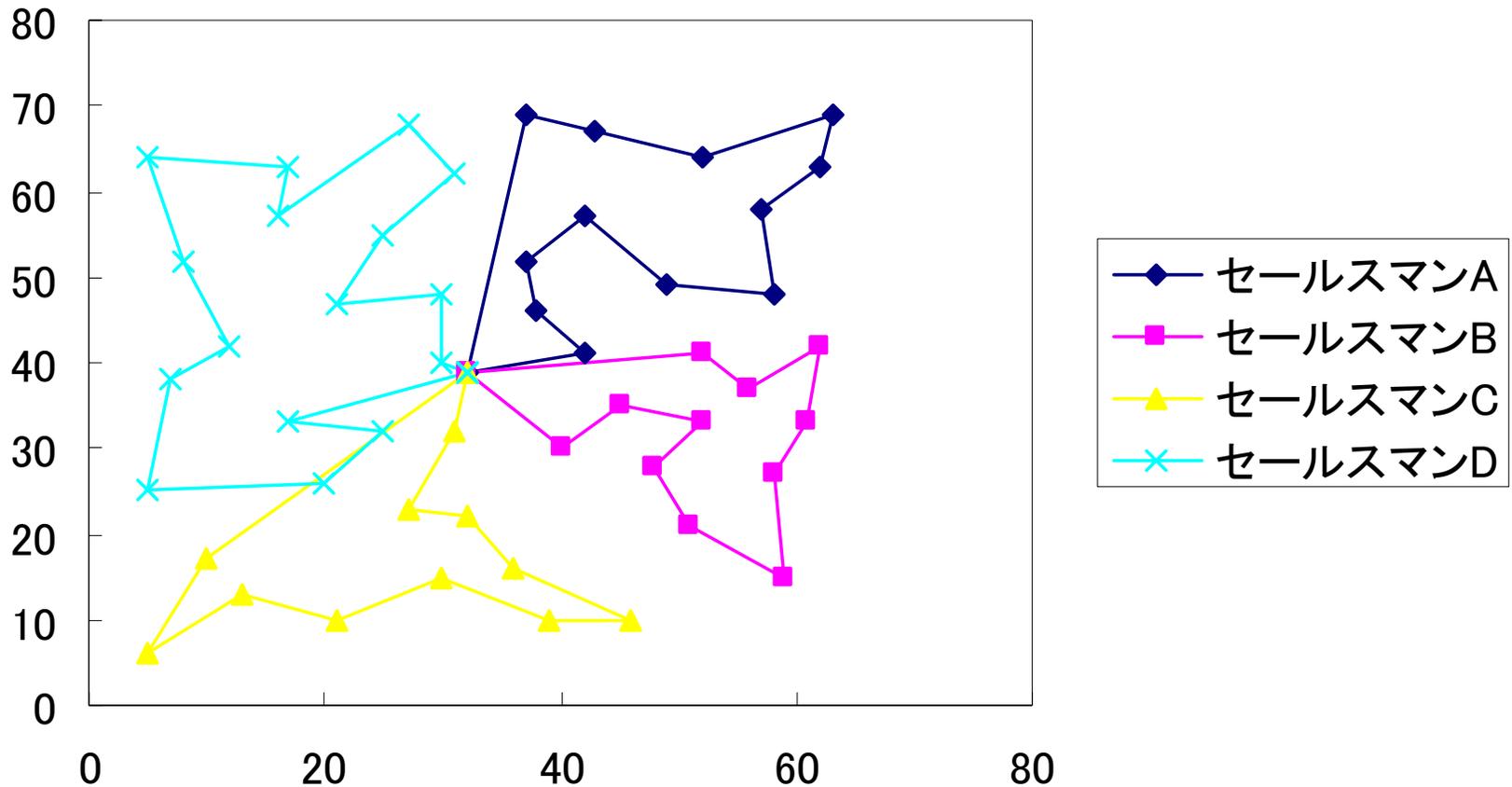
実験結果 (eil51)

◆ 最適解



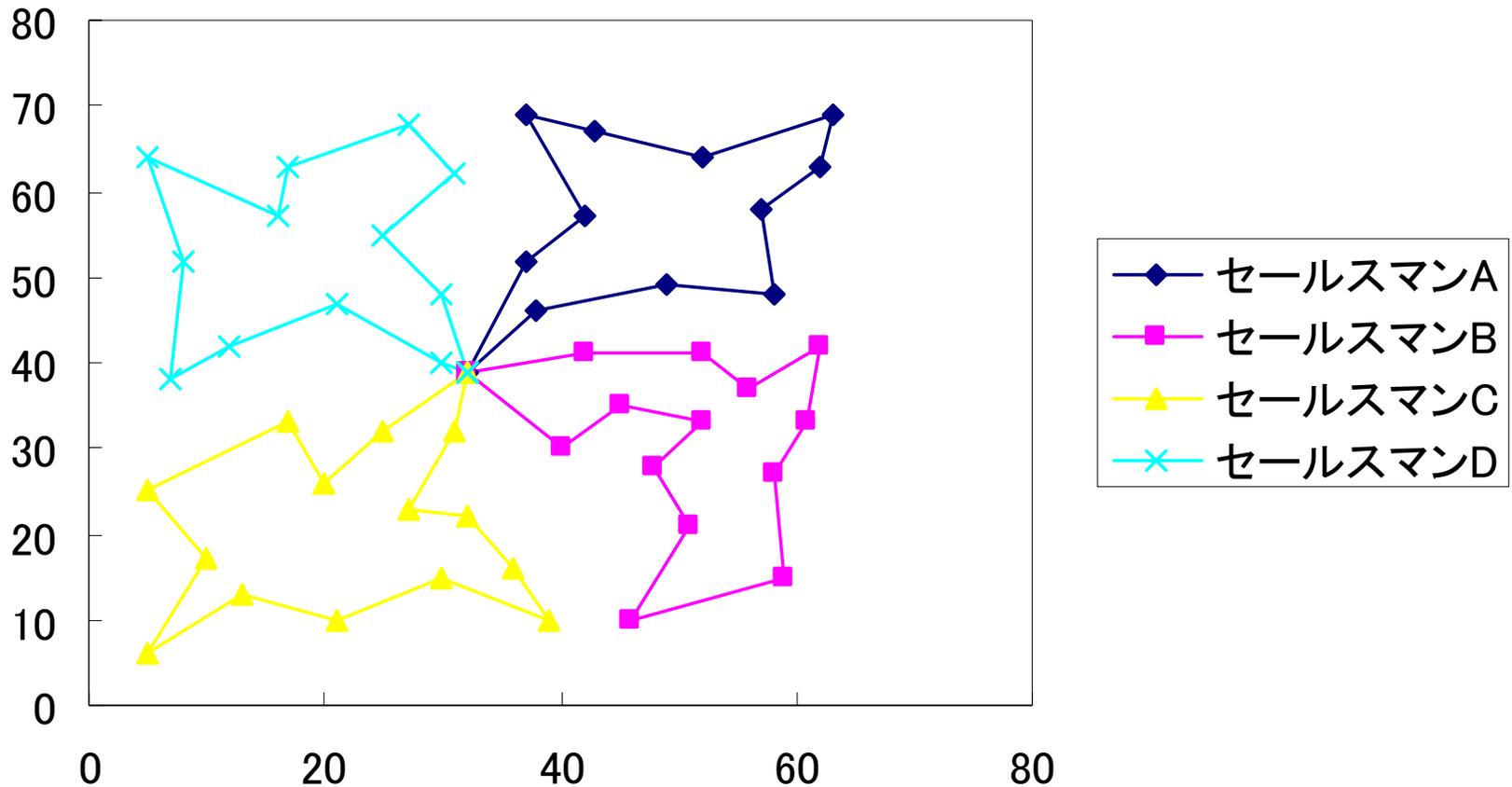
実験結果 (eil51)

◆ クラスタリングなし



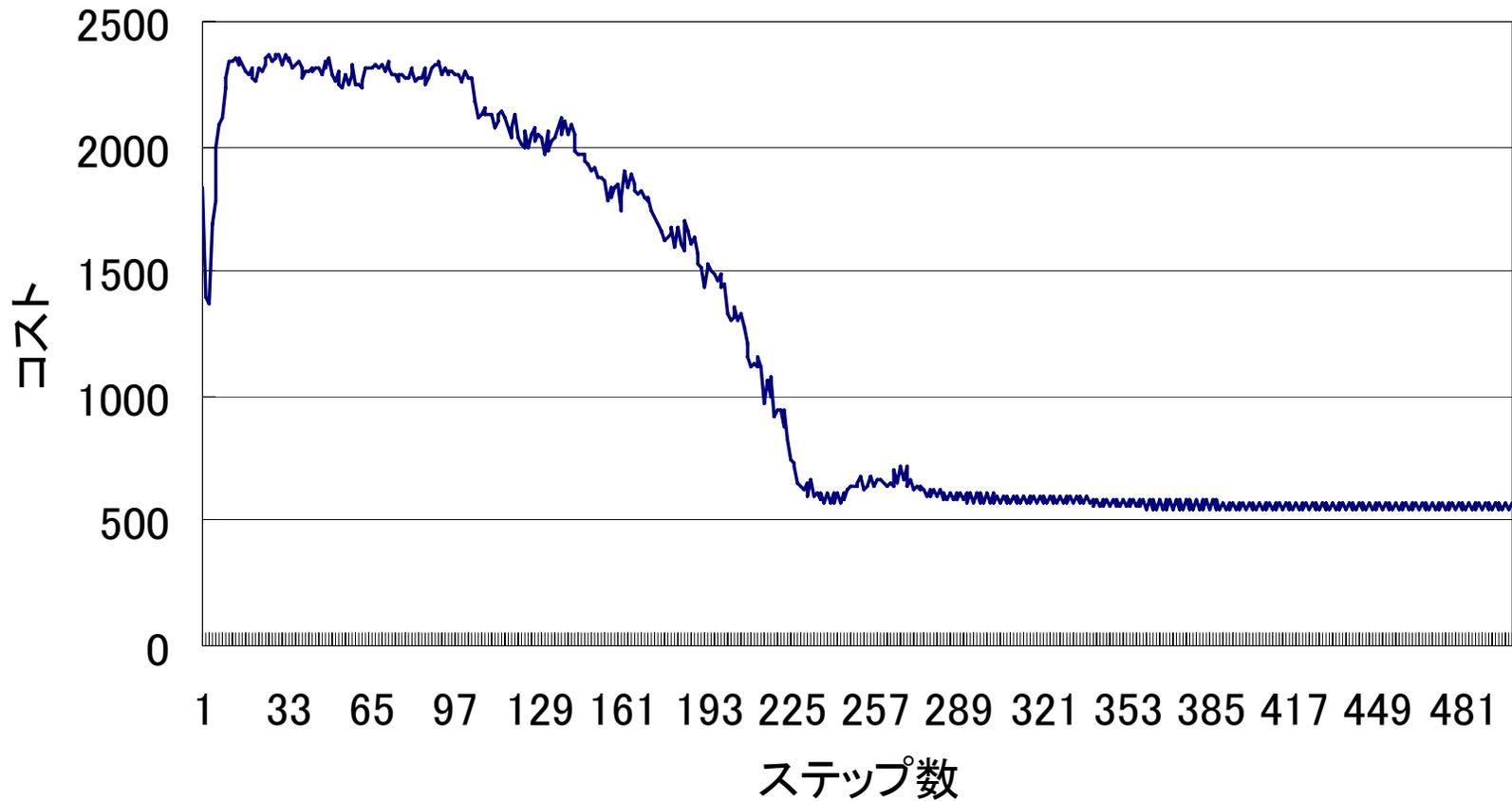
実験結果 (eil51)

◆ k-means法



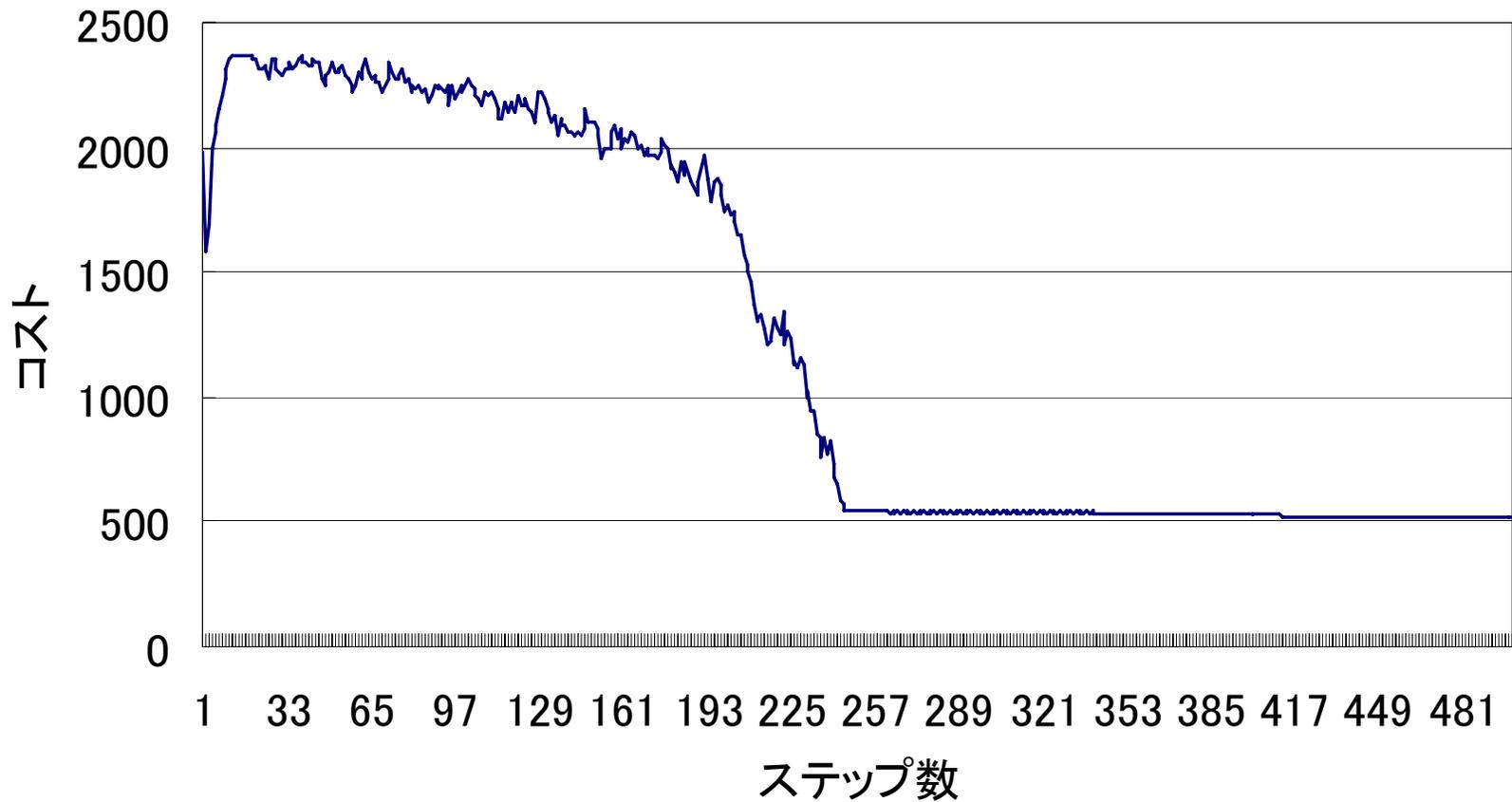
コスト推移 (eil51)

◆ クラスタリングなし



コスト推移 (eil51)

◆ k-means法



まとめ

- ◆ 「クラスタリングなし」の場合、準最適解を求めるのは難しい
- ◆ 適切なクラスタリングを導入することにより、効率よく準最適解を求めることが可能になる
- ◆ どのクラスタリングの手法を用いるかは今後の課題とする

主成分分析を用いた 死因・健康危険因子解析



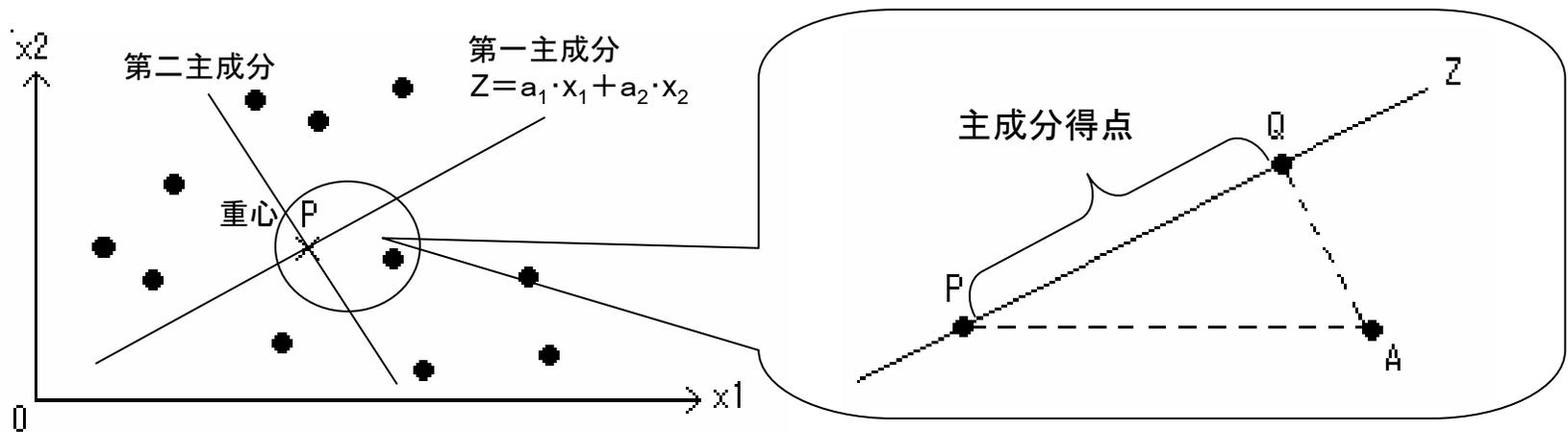
背景

- ◆ 近年多くの自治体が健康診断受診者の予後追跡調査事業を実施
 - データ解析
 - 事後指導や保険事業計画策定への利用、健康意識の向上
- ◆ 「健診受診者生命予後追跡調査事業報告書」(茨城県健康科学センター)より数値データ入手
 - 主成分分析を用いたデータ解析

主成分分析とは

多くの変量をできるだけ情報の損失なしに1個
または少数個の総合的指標(主成分)で代表させる方法

Ex. 2変量の場合



求める情報量を最大にする(AQの和を最小にする)

➡ PQ(主成分得点)の和を最大にする

➡ 各主成分得点の分散が最大となるような $a_1 \cdot a_2$ を求める

主成分分析とは

- 主成分得点の分散Qは

$$\begin{aligned}
 Q &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (a_1 x_{1i} + a_2 x_{2i} - (a_1 \bar{x}_1 + a_2 \bar{x}_2))^2 \\
 &= a_1^2 S_{11} + 2a_1 a_2 S_{12} + a_2^2 S_{22} \\
 \left(\begin{array}{l} S_{11} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 \quad S_{22} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{2i} - \bar{x}_2)^2 \\ S_{12} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{1i} - \bar{x}_1)(x_{2i} - \bar{x}_2) \end{array} \right)
 \end{aligned}$$

- $G = Q - \lambda(a_1^2 + a_2^2 - 1)$ とすると

$$\frac{\partial G}{\partial a_1} = 2a_1 S_{11} + 2a_2 S_{12} - 2\lambda a_1 = 0$$

$$\frac{\partial G}{\partial a_2} = 2a_1 S_{12} + 2a_2 S_{22} - 2\lambda a_2 = 0$$

$$\frac{\partial G}{\partial \lambda} = -(a_1^2 + a_2^2 - 1) = 0$$

- これらより

$$a_1 = \pm \frac{S_{12}}{\sqrt{S_{12}^2 + (\lambda - S_{11})^2}} \quad a_2 = \pm \frac{\lambda - S_{11}}{\sqrt{S_{12}^2 + (\lambda - S_{11})^2}}$$

$$\lambda = \frac{(S_{11} + S_{22}) \pm \sqrt{(S_{11} + S_{22})^2 - 4(S_{11}S_{22} - S_{12}^2)}}{2}$$

多変量の場合は第N主成分まで求められる

第k主成分 Z_k に対して

- 寄与率 c_k ($= \frac{\lambda_k}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_N}$)

⇒もとのデータに対する Z_k の説明力の大きさ

- 因子負荷量 $r(Z_k, x_j)$ ($= \sqrt{\lambda_k} a_{jk}$)

⇒元の変量と因子との相関係数

健診受診者生命予後追跡調査事業報告書について

死亡要因

全循環器疾患

脳卒中(脳梗塞、くも膜下出血)

虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)

全がん

肺がん

危険因子

喫煙

飲酒

血圧値

総コレステロール

HDL(善玉)コレステロール

BMI(肥満度)

血糖値

クレアチニン(腎臓機能)

尿蛋白(腎臓機能・尿管機能)

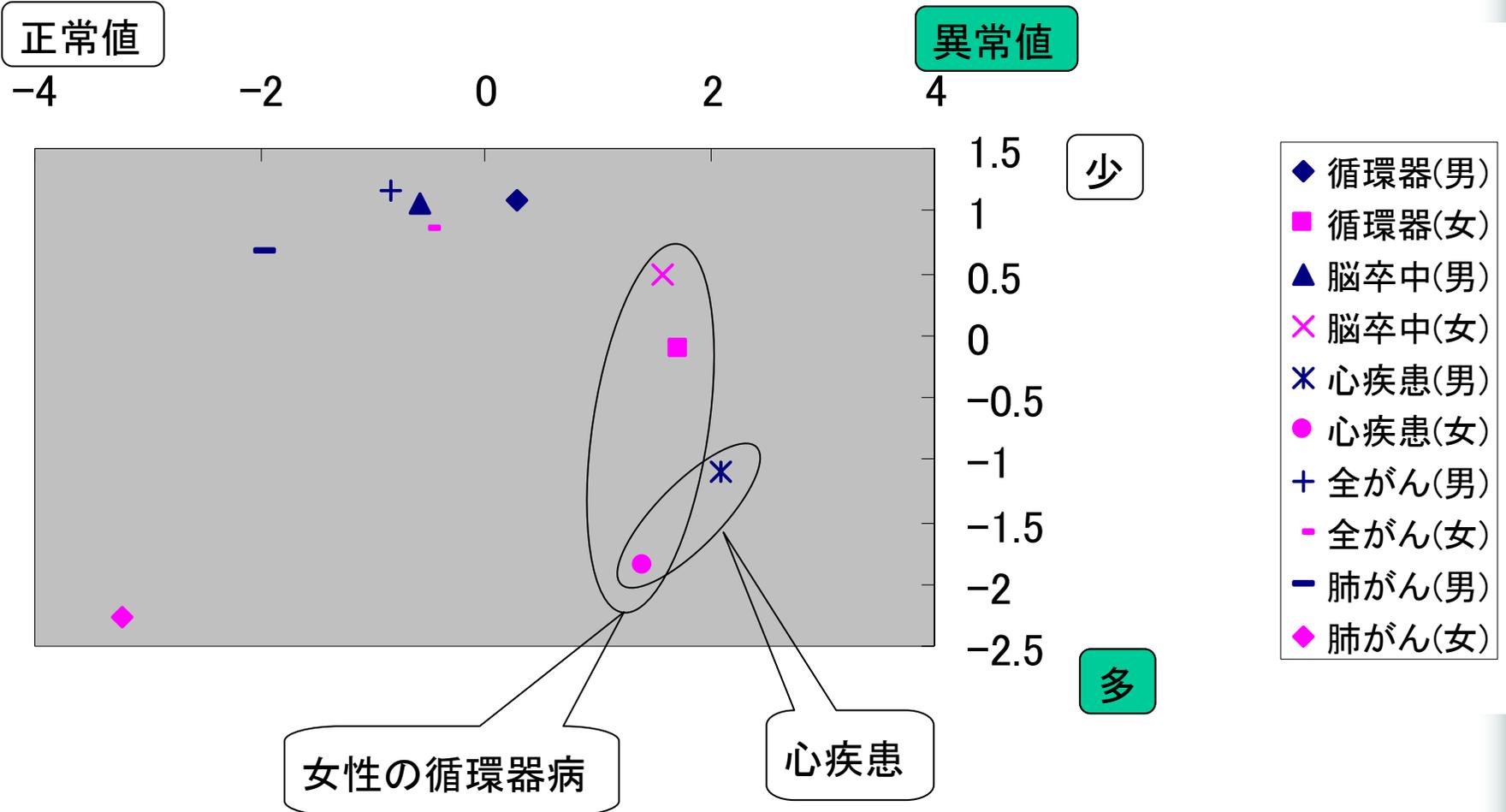
危険因子別死因解析

各危険因子の度合いが
死因にどのように結びついているのか？

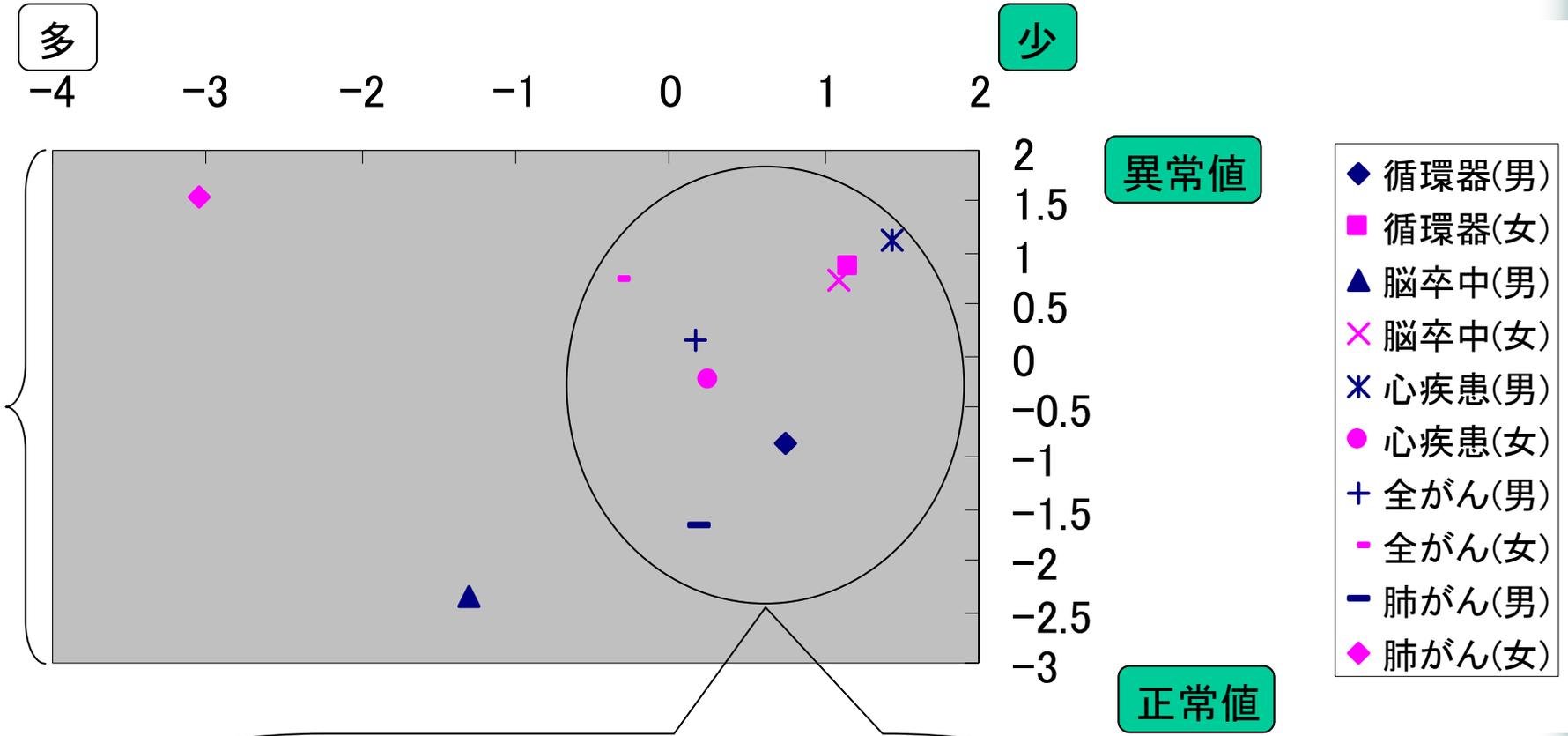
1. 各危険因子の死亡者数を各因子の追跡人年で割る
2. さらに追跡年数である8年で割る
3. その値を標準化(平均値0,分散1)しデータの大きさを揃える

(横軸: 第一主成分、縦軸: 第二主成分)

危険因子別死因解析(④総コレステロール)

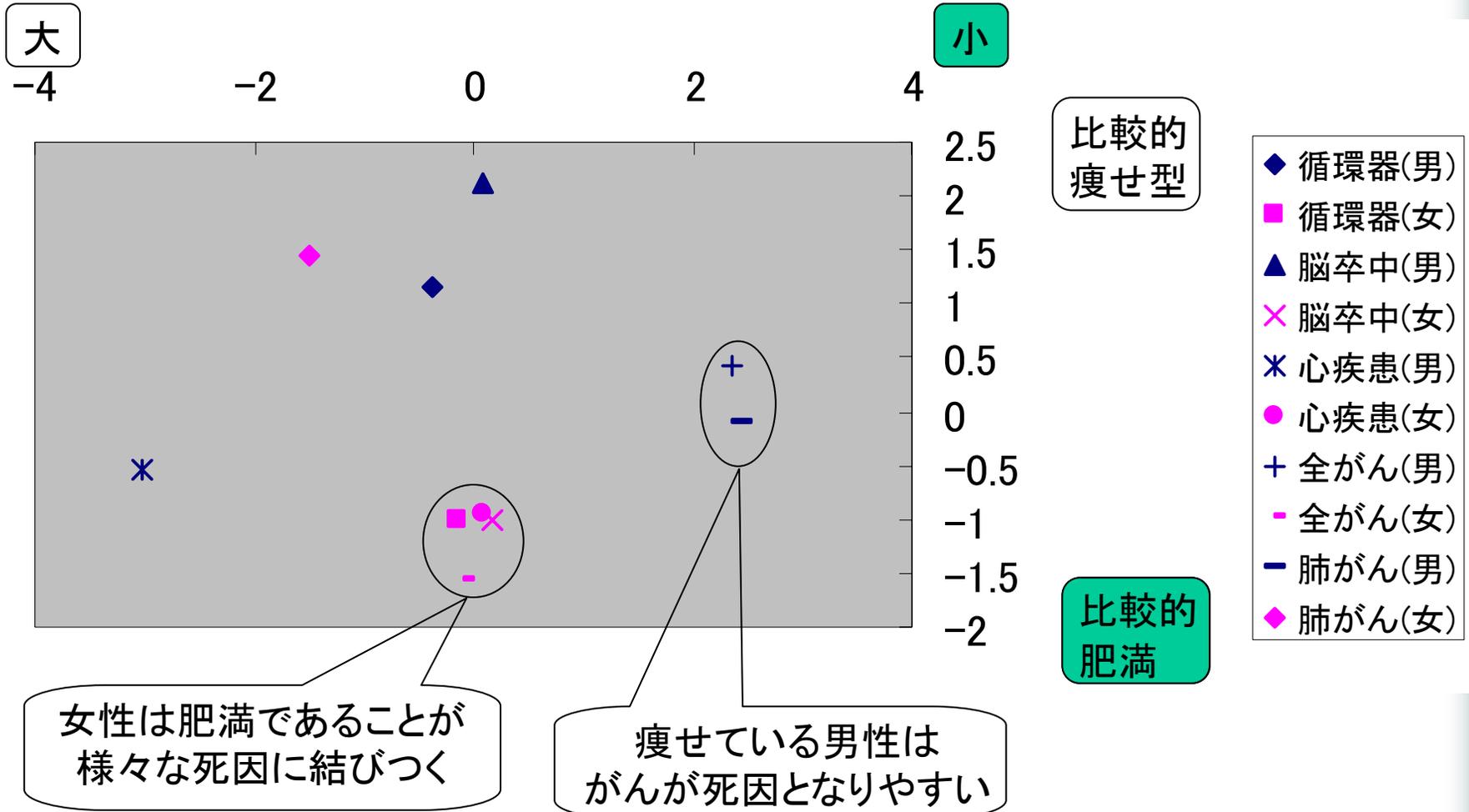


危険因子別死因解析(⑤HDLコレステロール)



異常値であることはあまり死因に影響しないが
多いよりは少ないほうが影響大

危険因子別死因解析(⑥BMI)



危険因子別死因解析(⑥BMI)

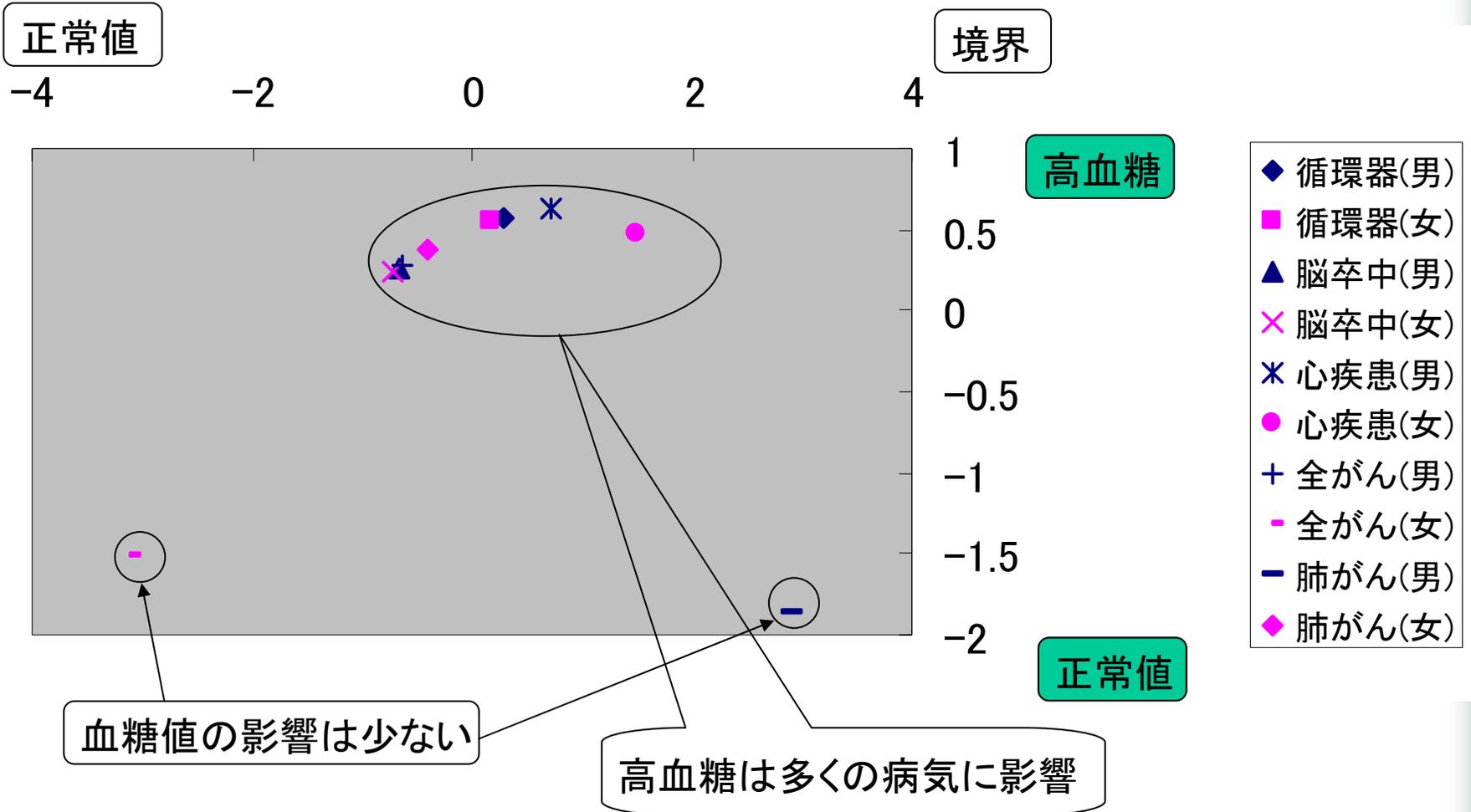
◆ 8月11日 共同通信ニュースより抜粋

日本人男性は、やせているほどがんになりやすく、標準かやや太めに比べ、がん発生率は14－29%高いことが、厚生労働省研究班の調査で分かった。研究班は、40－60代の男女約9万人を1990年から約10年にわたって追跡し、がんの発生率や死亡率と体格指数(BMI)との関係を調べた。

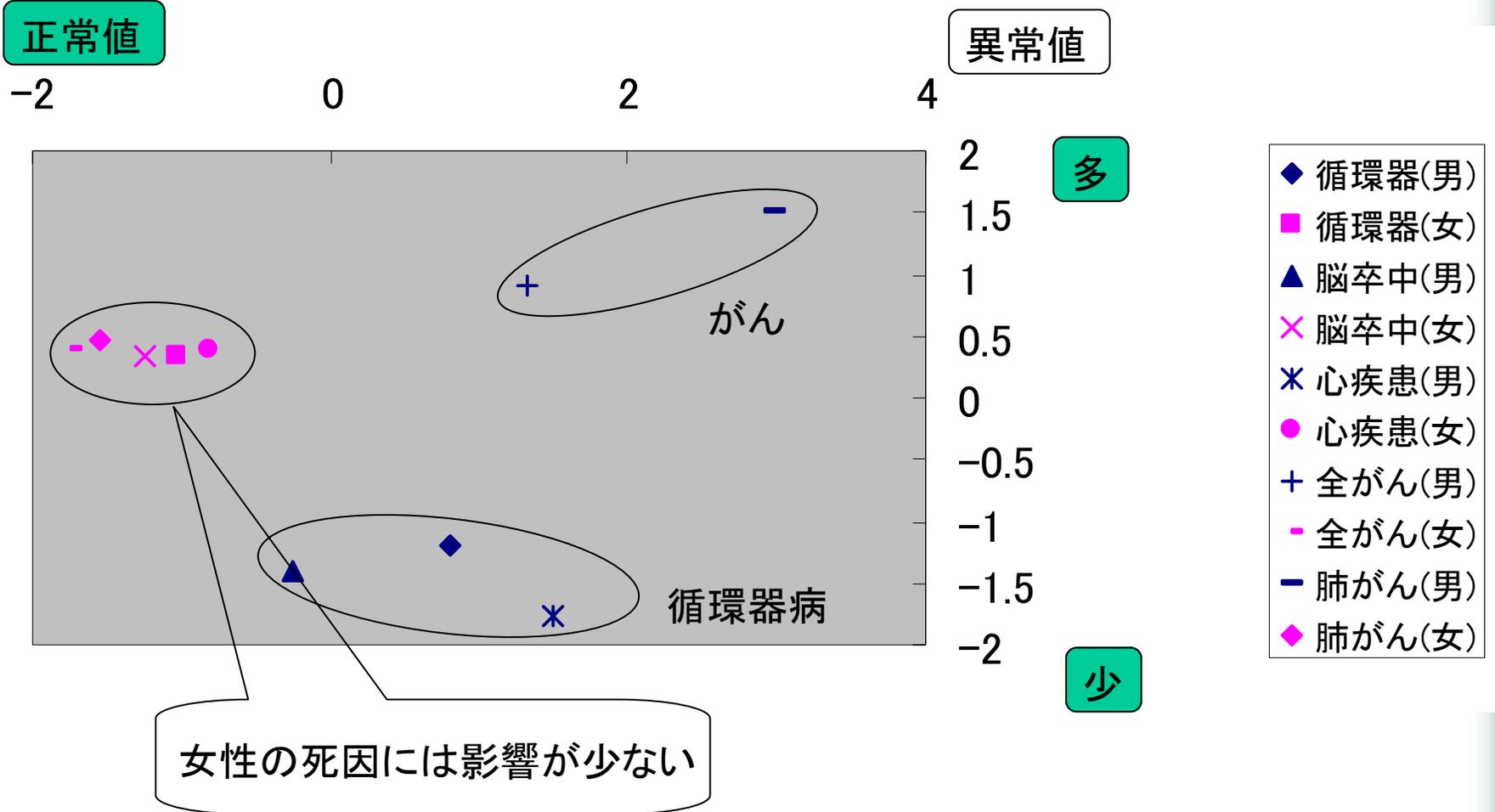
BMIが21－20・9の男性ではがんの発生率はほとんど変わらなかったがやせとされる21未満で増加傾向が顕著だった。女性では、こうした傾向がみられなかった。

→ 主成分分析による健康調査データの解析の妥当性

危険因子別死因解析(⑦血糖値)



危険因子別死因解析(⑧クレアチニン)



結論

- ◆ 茨城県による「健診受診者生命予後追跡調査事業報告書」を基に様々な危険因子と死因との関連性に関する解析を行った
- ◆ 危険因子が死因に及ぼす影響に関して多くの発見をすることができた
- ◆ BMIに関しては国の調査と同様の結果が得られ、主成分分析による健康影響評価の妥当性を確認することができた

放射線被曝と発ガンリスクについて



背景(2/2)

Amy Berrington de Gonzales, Sarah Darby :
“Risk of cancer from diagnostic X-rays:
estimates for the UK and 14 other countries”,
Lancet 2004

Lancet論文の要約

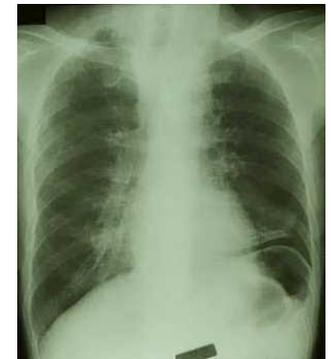
- ・放射線被曝による誘発ガンの累積リスクを推定
- ・日本は15ヶ国内最大の3.2%と推定
- ・他の先進14ヶ国は0.6～1.8%内に位置

放射線とは

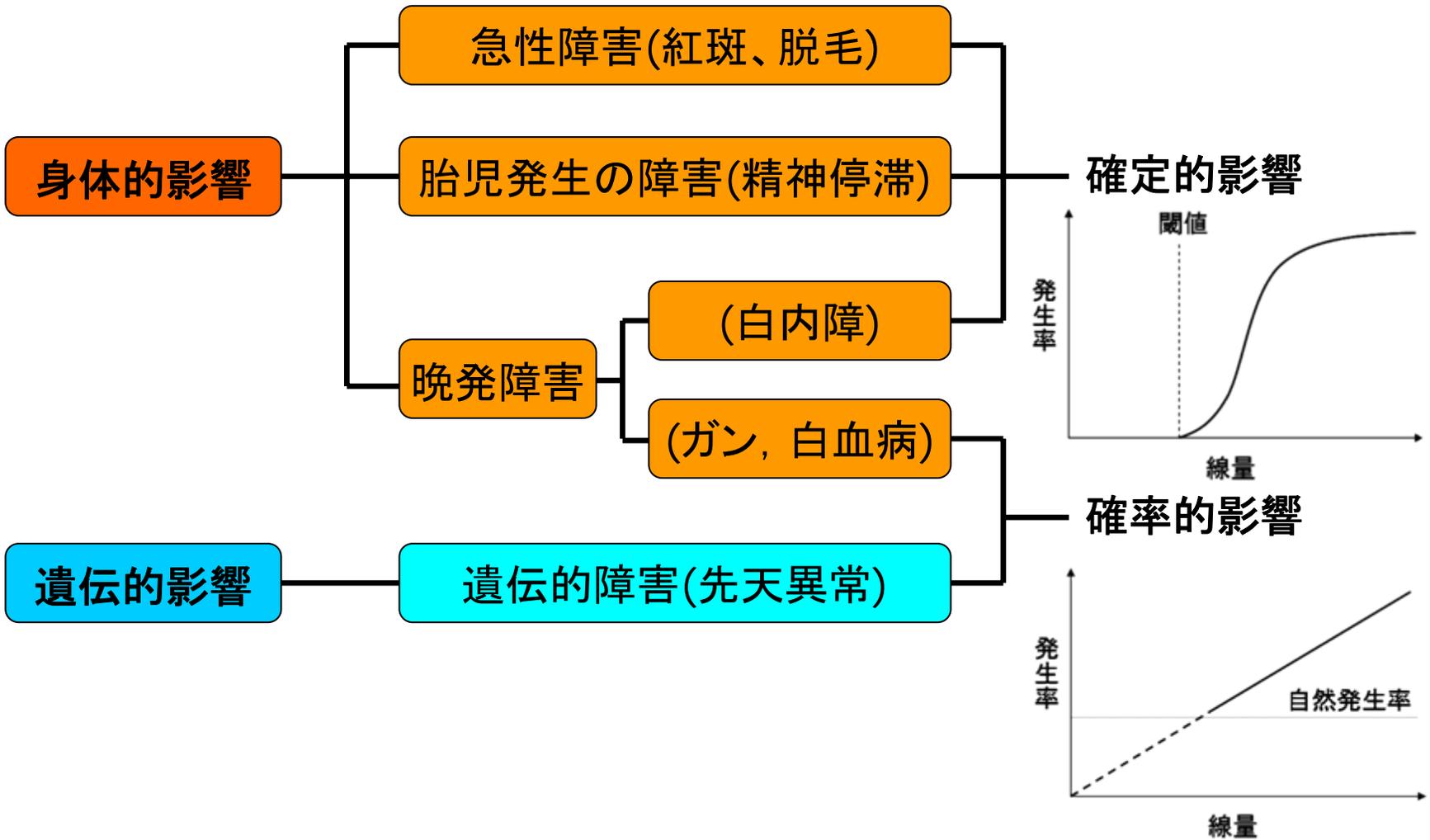
- ◆ 1895年、レントゲン博士が実験中に偶然発見
 - X線：電離、蛍光、写真作用を持つ
- ◆ 放射線：電離作用を持つものの総称

（ α 線、 β 線、 γ 線、X線、中性子線等）
- ◆ X線写真の原理：透過性の違いによる写真作用
（低→白、高→黒）

	電離作用	蛍光作用	写真作用	透過性
α 線	強	強	強	低
β 線	中	中	中	中
X線	弱	弱	弱	高



放射線被曝による人体の影響



放射線被曝と発ガン

- ◆ 人はある確率(自然発生率)でガンを発症
- ◆ 広島、長崎の原爆被曝者の追跡調査や動物実験等



- 被曝線量が多い人はガン発生率が高くなる
- 被曝後数年後から発生率が上昇する

	最小潜伏期間	最大潜伏期間
ガン	10年	生涯
白血病	2年	40年

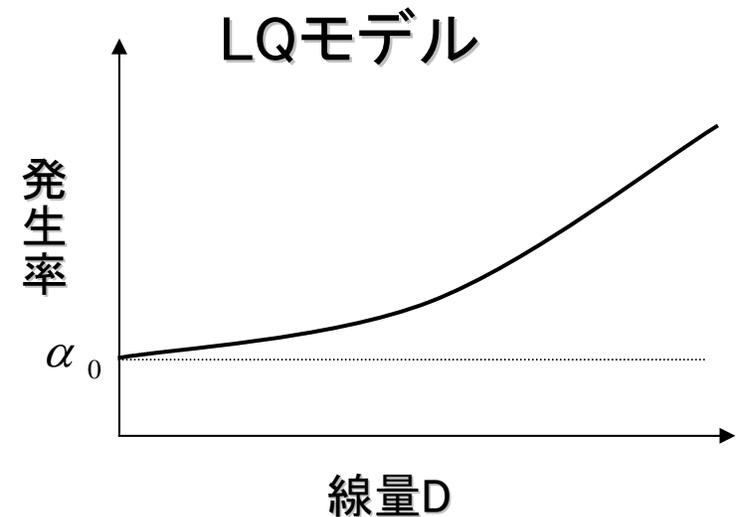
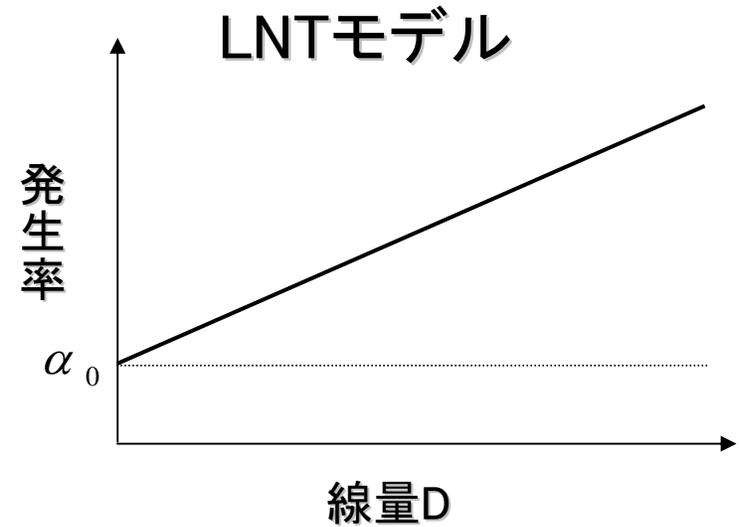
線量反応関係

- ◆ 閾値なし線形モデル(LNT)

$$IR = \alpha_0 + \alpha_1 D$$

- ◆ 線形二次モデル(LQ)

$$IR = \alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2$$



リスクモデル

◆ リスク予測モデル

- ・ 相加予測モデル:

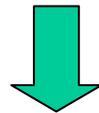
過剰ガン発生率を時間外挿

- ・ 相乗予測モデル:

相対リスクを時間外挿

◆ リスク転換モデル

- ・ 研究対象: 日本の集団(原爆被曝者etc)



他の研究対象に対してリスク転換の必要性あり

Lancet論文(1/2)

- ◆ 調査対象: 15ヶ国(AUS, CAN, CRO, CZE, FIN, GER, JPN, KWT, NED, NOR, POL, SWE, CHE, UK, USA)

- ◆ X線診断による誘発ガンの累積リスクを推定
 - 放射線被曝後に発生するガンのリスクモデル
 - X線の年間平均被曝頻度
 - X線診断の各検査による器官個々の被曝線量
 - 各国の自然ガン発生率、全原因死亡率

Lancet論文(2/2)

◆ リスク予測モデル

- 乳ガン、白血病: 相加予測モデル
- その他の固形ガン: 相乗予測モデル

◆ 線量反応関係

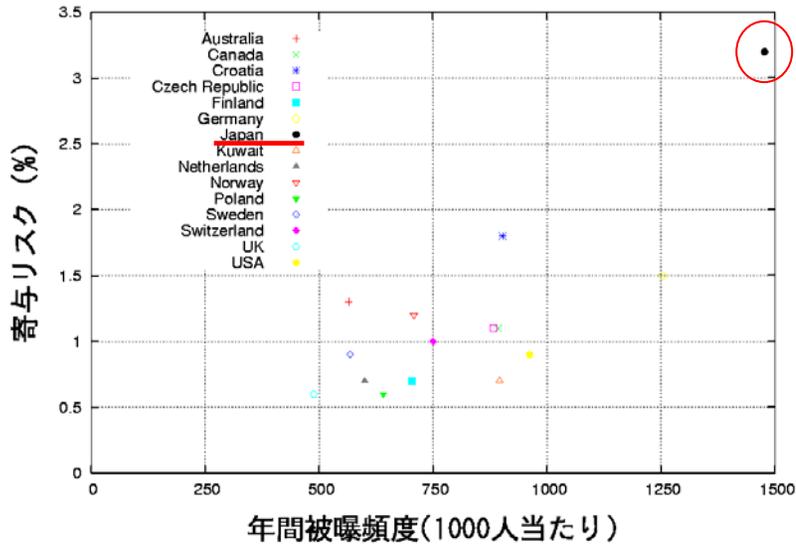
- 固形ガン: LNTモデル
- 白血病: LQモデル

数値計算方法

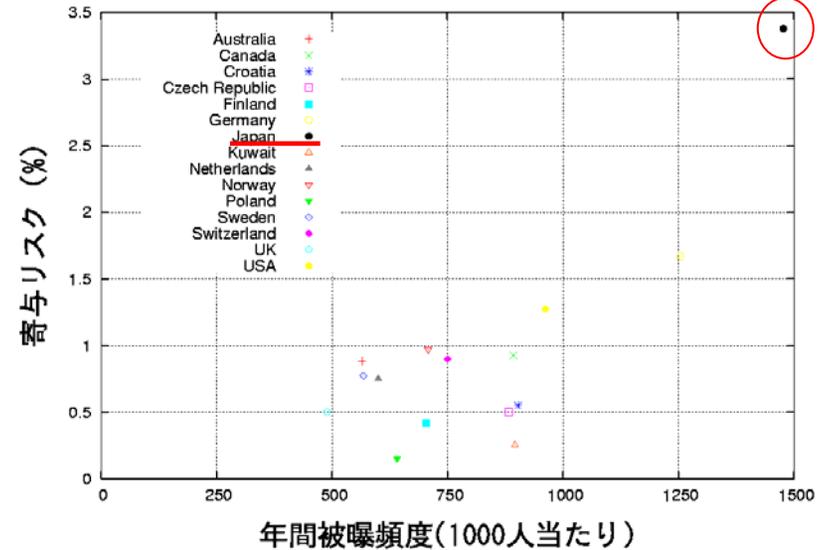
- ◆ 計算過程: Lancet論文の付録(例として結腸ガンの計算過程)に基づく
 - 不明確な点(係数etc)あり
 - 固形ガン、白血病全てにおいて、一定とする係数を採用
- ◆ データ: Lancet論文で用いたものを使用
 - 入手できないデータあり
 - 代用となるデータを組み合わせて使用

数値計算結果

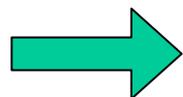
Lancet論文



本稿



- ・被曝頻度と相関性が高い
- ・データの違いや計算過程に多少の不明確さがあれど、累積リスクの傾向はさほど変化なし



モデルに再現性あり

Lancet論文の問題点

1. 多くの仮定を含む
2. 低線量放射線のリスク評価
3. リスク/ベネフィットの評価

日本と他国の年間被曝頻度の違い



{ 被曝線量を最小限に抑える工夫
必要な検査かどうか見極める力

国際機関のリスクモデル(1/4)

- ◆ UNSCEAR (原子放射線の影響に関する国連科学委員会)
 - 報告書: 1993, 1994, 1996, 2000年(最新)
 - 2000年報告書: Sources and Effects of Ionizing Radiation
 - Lancet論文で使用されているデータの大半を占める

国際機関のリスクモデル(2/4)

- ◆ 基準ハザード $h_0(a, s, p)$: a 歳において、放射線被曝のない人が短期間 $(a, a+1)$ で死亡する確率
- ◆ 二種類のERR(過剰相対リスク)モデルが考案

$$h_0^{\text{LSS}}(a, s, e, \cdot) = h_0^{\text{LSS}}(\cdot)[1 + \beta\theta_s d \exp(\gamma e)]$$

$$h_0^{\text{LSS}}(a, s, e, \cdot) = h_0^{\text{LSS}}(\cdot)[1 + \beta\theta_s d a^k]$$

- ◆ 集団間のリスク転換モデル

▶ 相対リスク転換

$$h_{di}^{\text{T}}(a, s, e) = h_{0i}^{\text{T}}(a, s)[1 + \text{ERR}^{\text{J}}(d, s, a, e)]$$

▶ 絶対リスク転換

$$h_{di}^{\text{T}}(a, s, e) = h_{0i}^{\text{T}}(a, s) + \text{EAR}^{\text{J}}(d, s, a, e)$$

国際機関のリスクモデル(3/4)

- ◆ BEIR委員会（電離放射線の生物学的影響に関する委員会）
 - 報告書：I(1972), II(1976), III(1980), IV(1988), V(1990), VI(1998)
 - BEIR V報告書：Effects of exposure to low levels of ionizing radiation
 - 現在、BEIR V報告書の改訂版としてBEIR VII報告書が作成中

国際機関のリスクモデル(4/4)

被曝線量: d 、自然ガン発生率: γ_0 、線量反応関係: $f(d)$
過剰リスク関数: $g(\beta)$ とする

◆相乗的モデル:

$$\gamma(d) = \gamma_0 [1 + f(d)g(\beta)]$$

◆相加的モデル:

$$\gamma(d) = \gamma_0 + f(d)g(\beta)$$

$f(d)$ 、 $g(\beta)$: ガンの部位ごとにモデル化

(白血病、乳ガン、呼吸器、消化器、その他)

まとめ

- ◆ 医学誌Lancetに掲載された論文 ‘Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries’ について紹介した
- ◆ 論文と同様の数値計算を行い、比較を行った
- ◆ 論文に対する考察を行った
- ◆ 代表的な国際機関のリスクモデルを紹介した

おわりに

免疫システムについて3つのアプローチを行った

分業問題最適化手法



クラスタリングを導入することにより、効率の良い分業問題最適化が可能になることがわかった

死因・健康危険因子解析



危険因子が死因に及ぼす影響に関して多くの発見をすることができた

放射線被曝と発ガンリスク



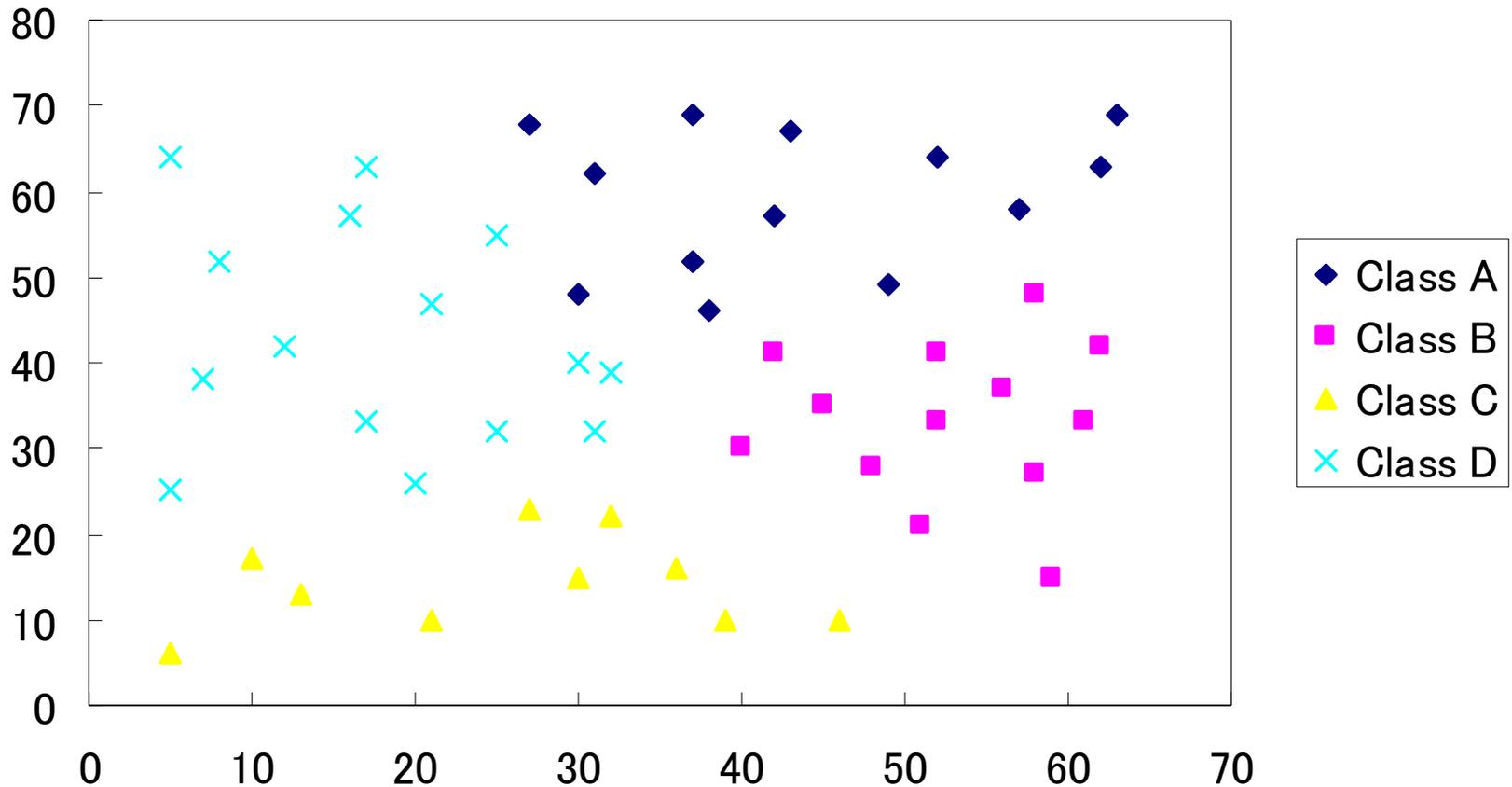
放射線被曝による累積リスクは被曝頻度と相関性が高く、モデル再現性があることがわかった

おわり



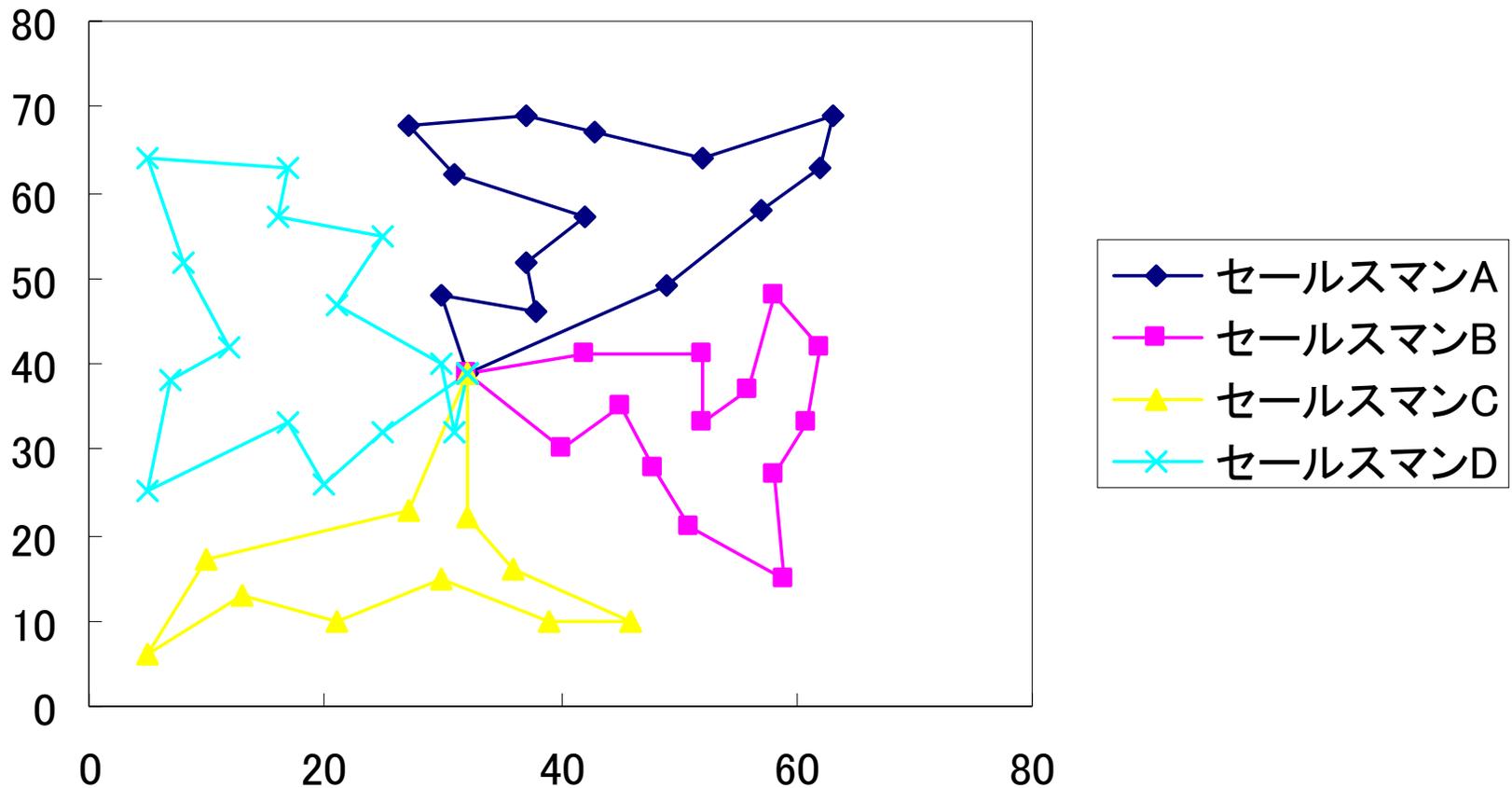
実験結果 (eil51)

◆ 群平均法による4分類



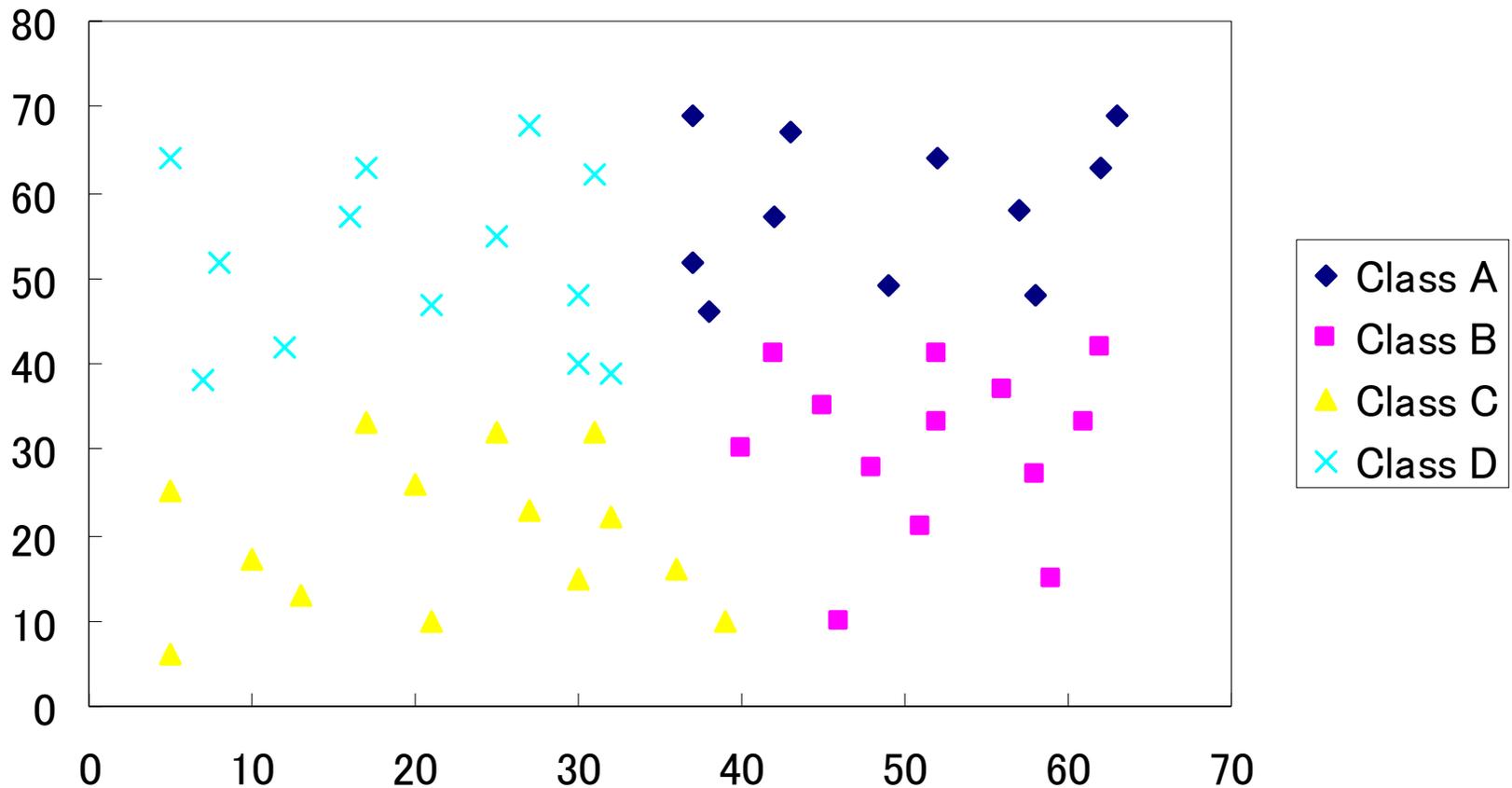
実験結果 (eil51)

◆ 群平均法



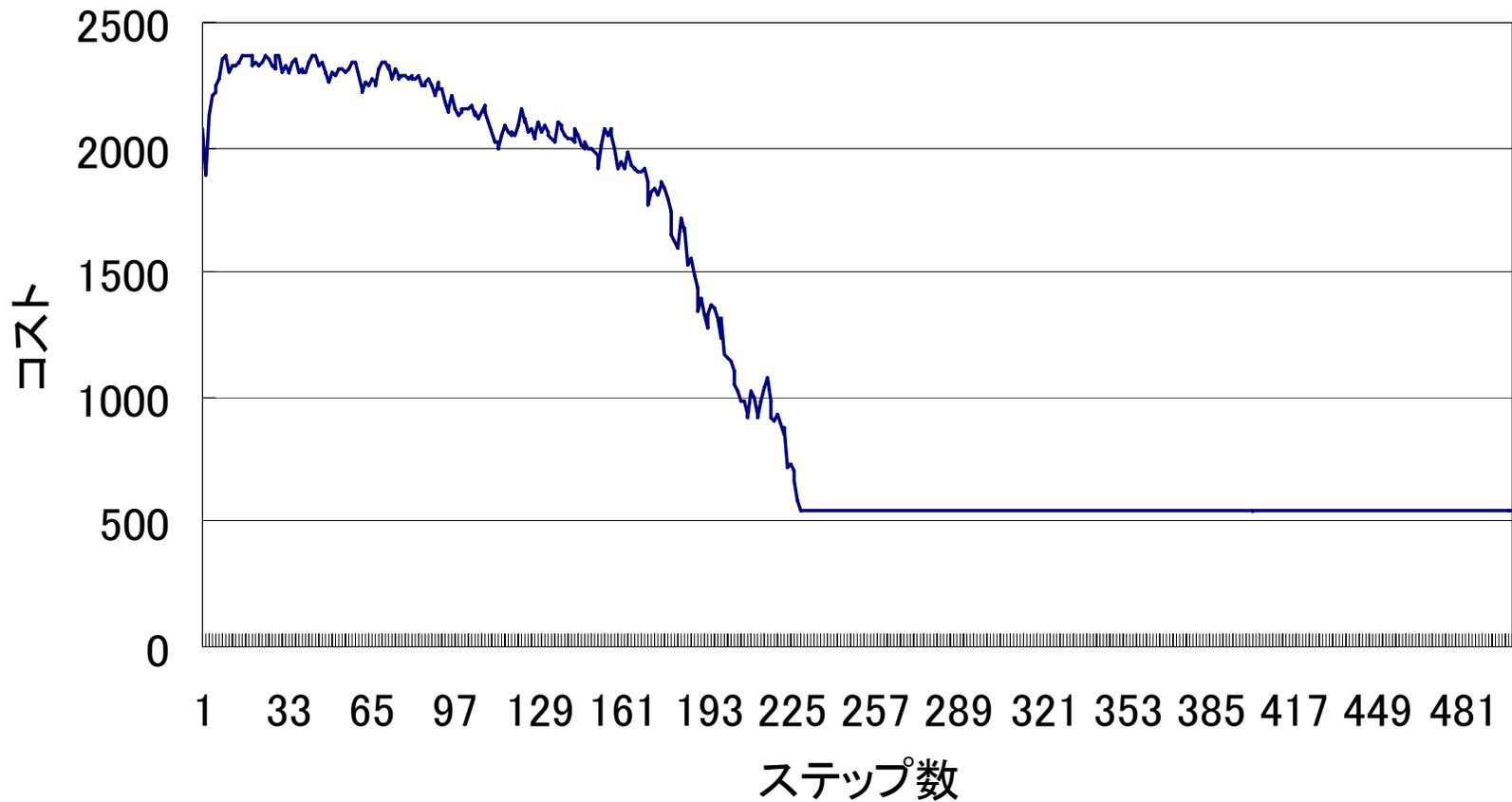
実験結果 (eil51)

◆ k-means法による4分類



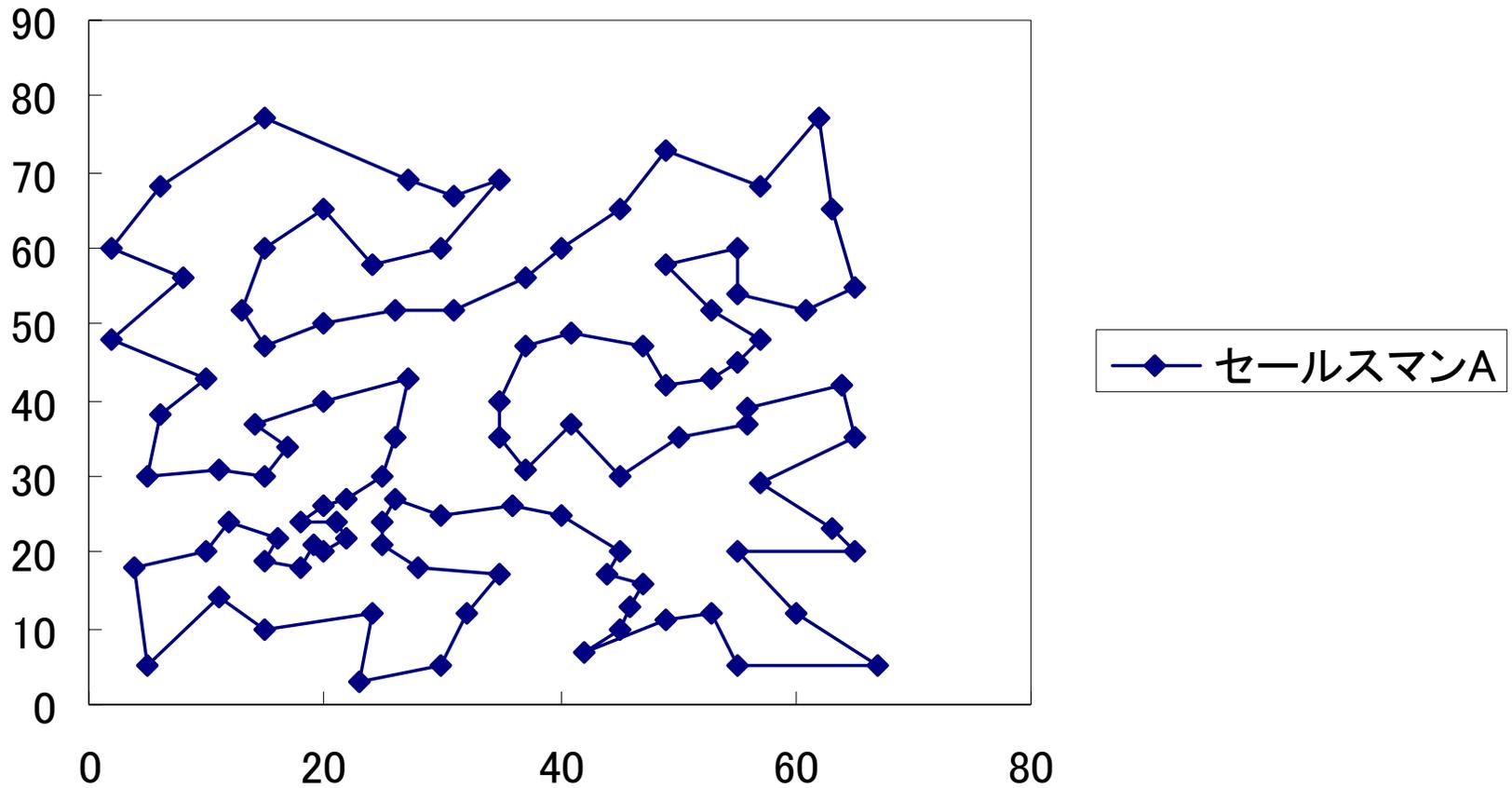
コスト推移 (eil51)

◆ 群平均法



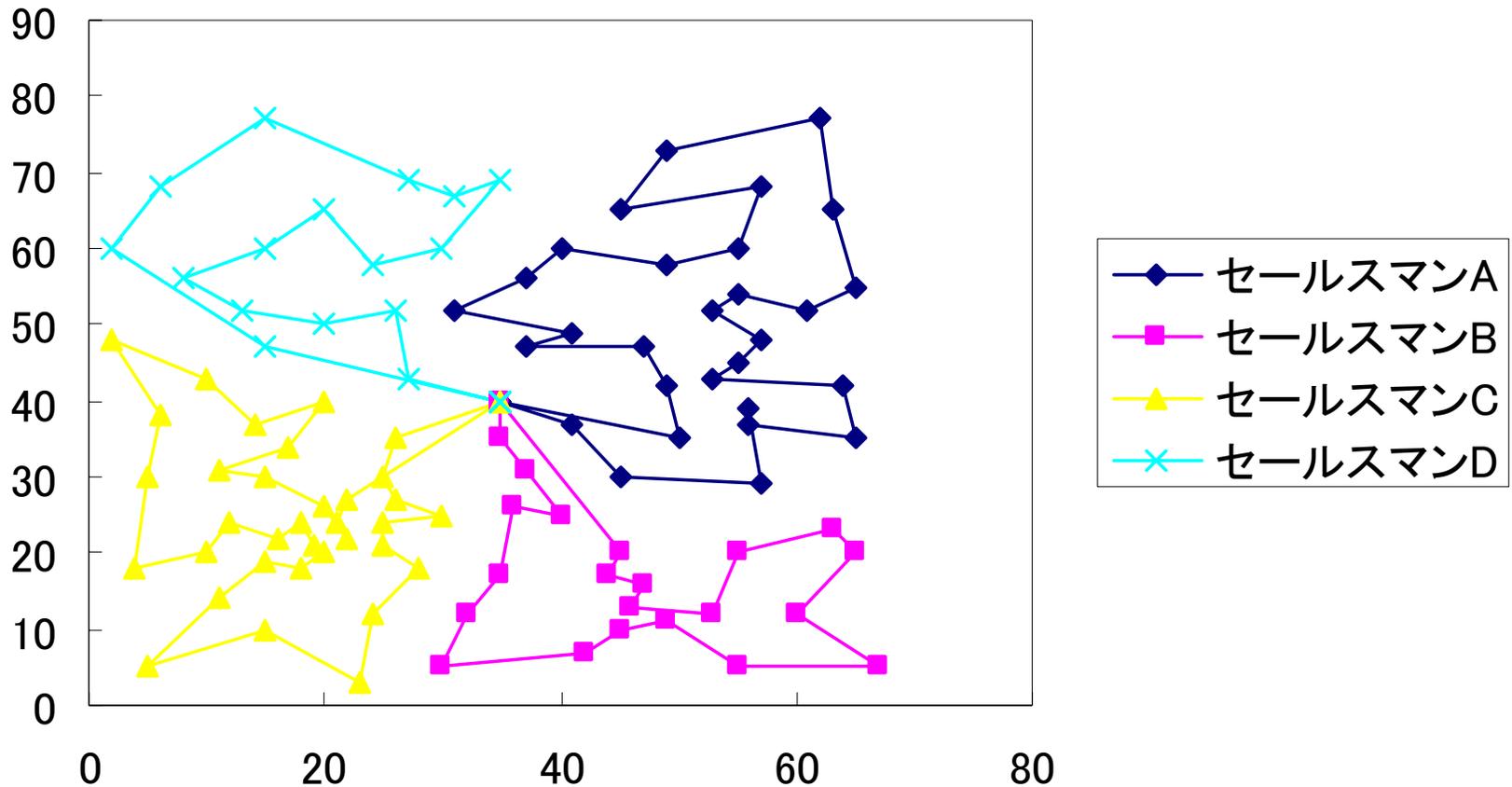
実験結果 (eil101)

◆ 最適解



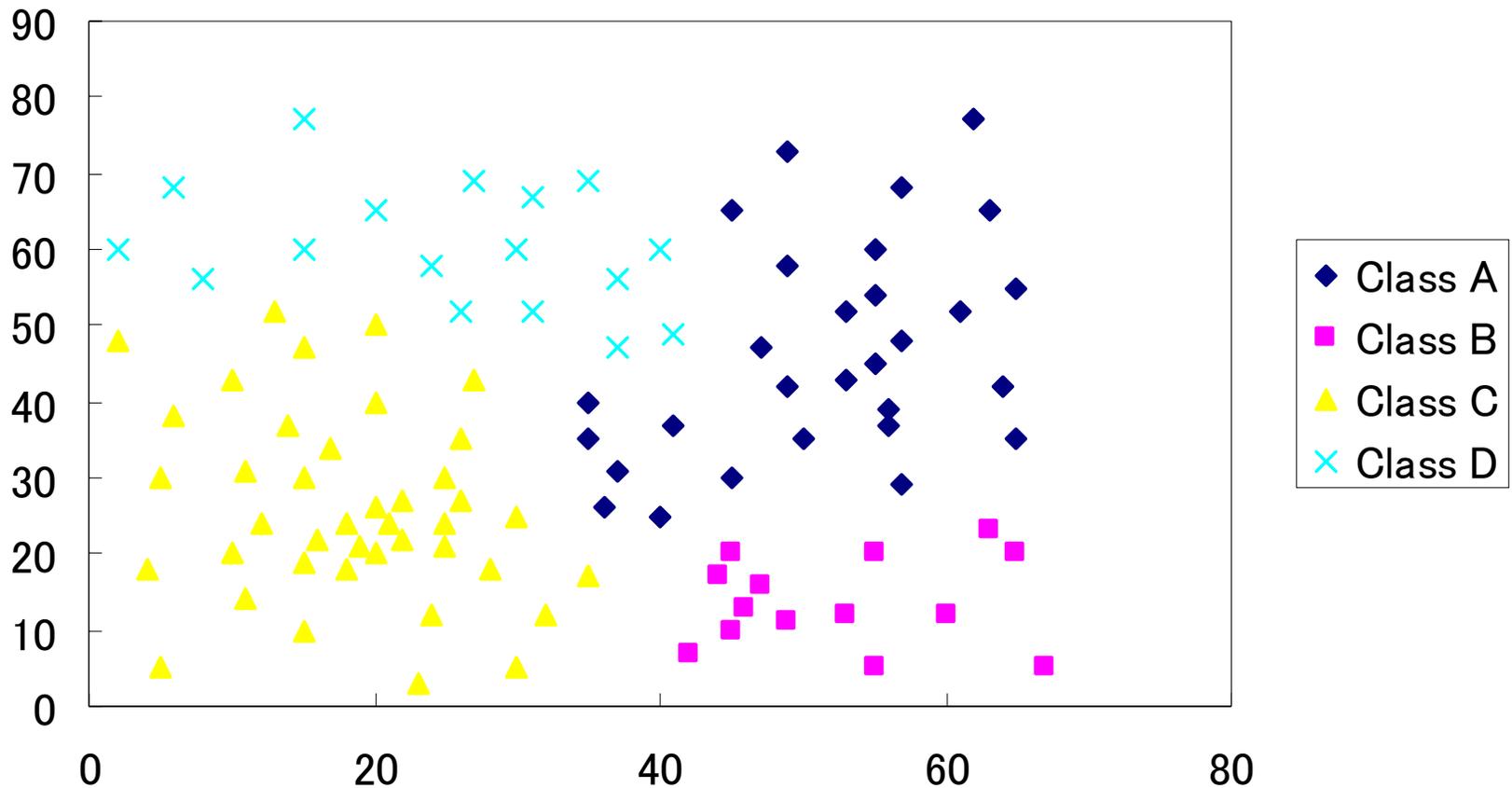
実験結果 (eil101)

◆ クラスタリングなし



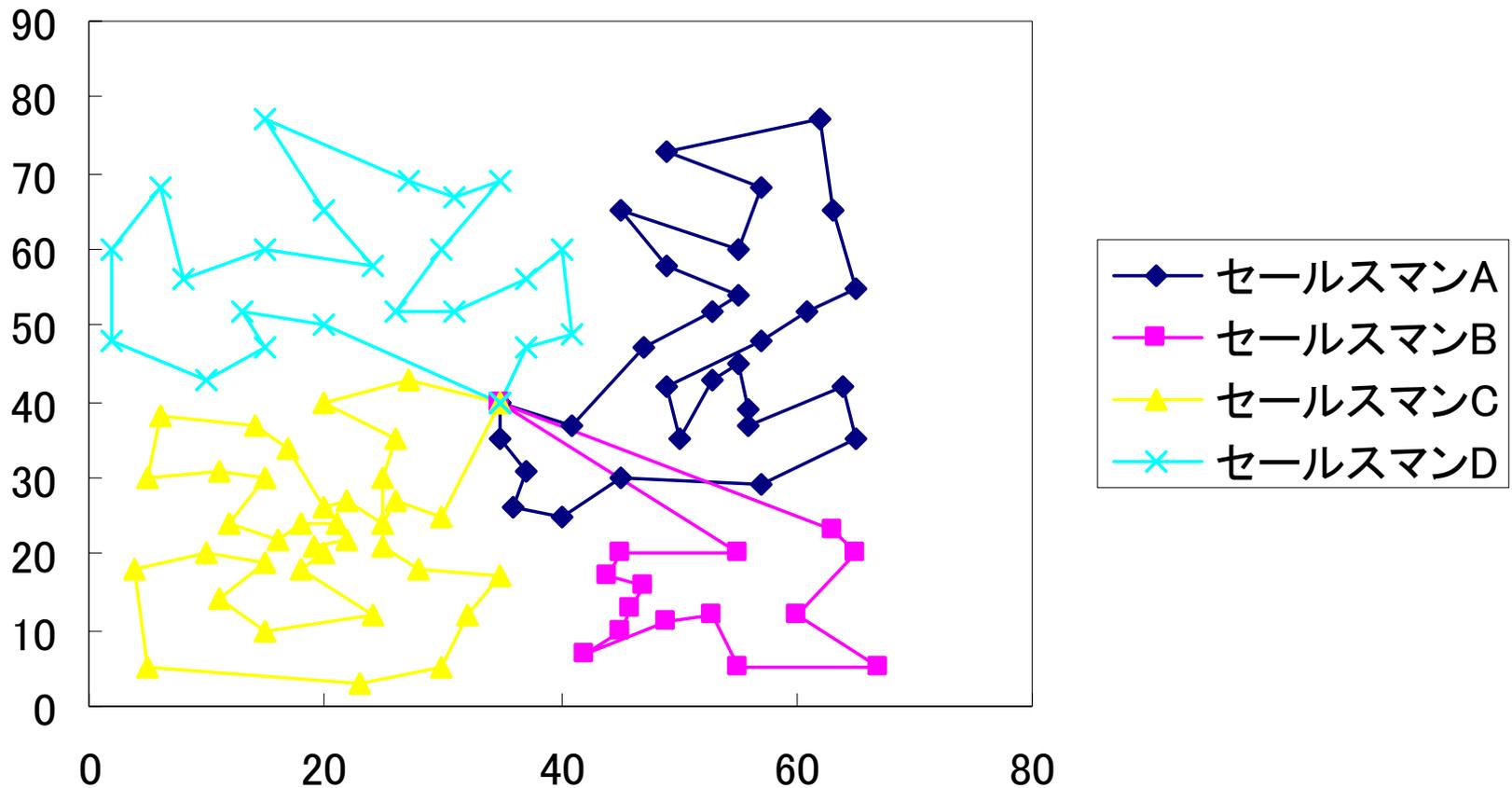
実験結果 (eil101)

◆ 群平均法による4分類



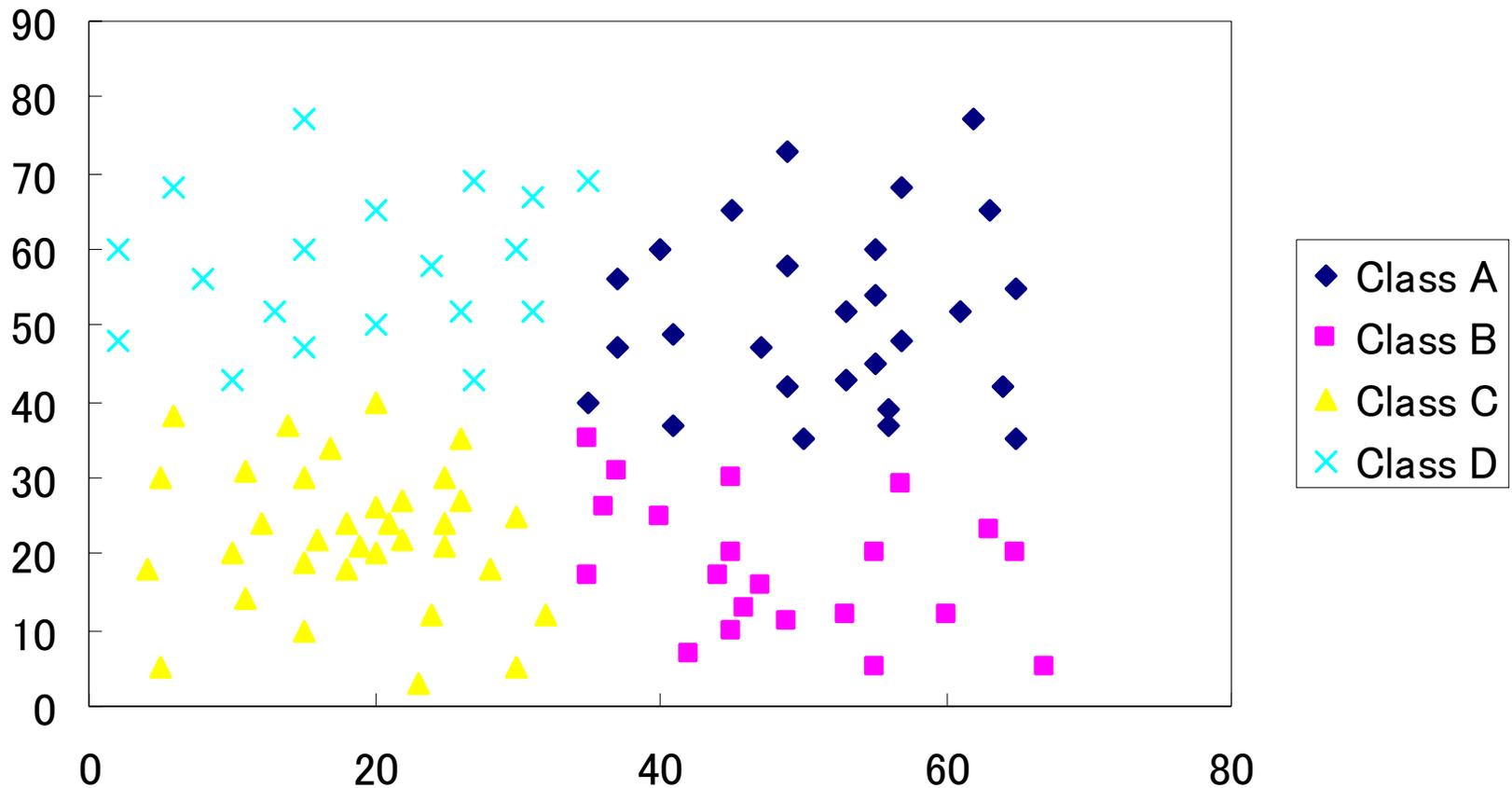
実験結果 (eil101)

◆ 群平均法



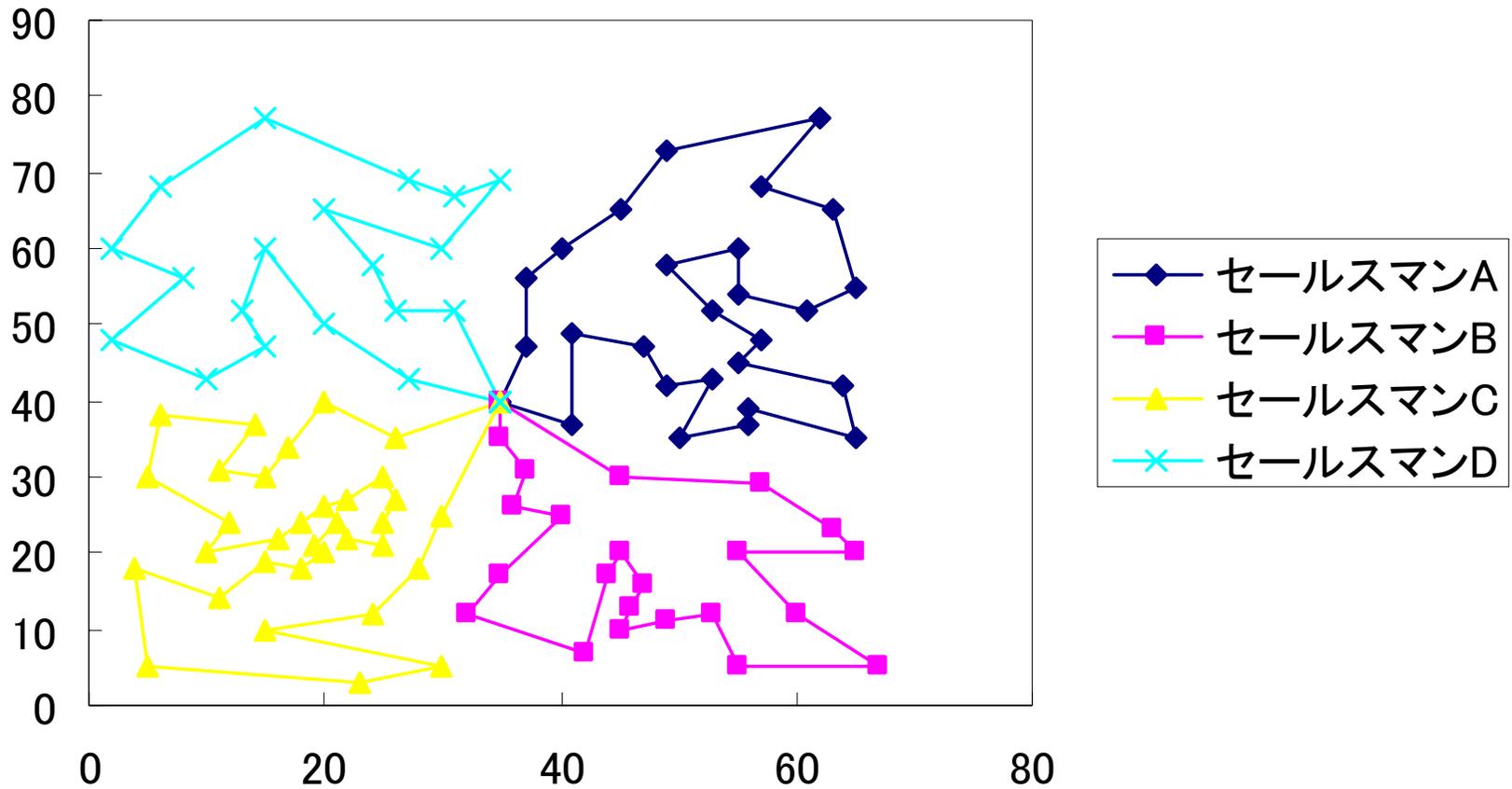
実験結果 (eil101)

◆ k-means法による4分類



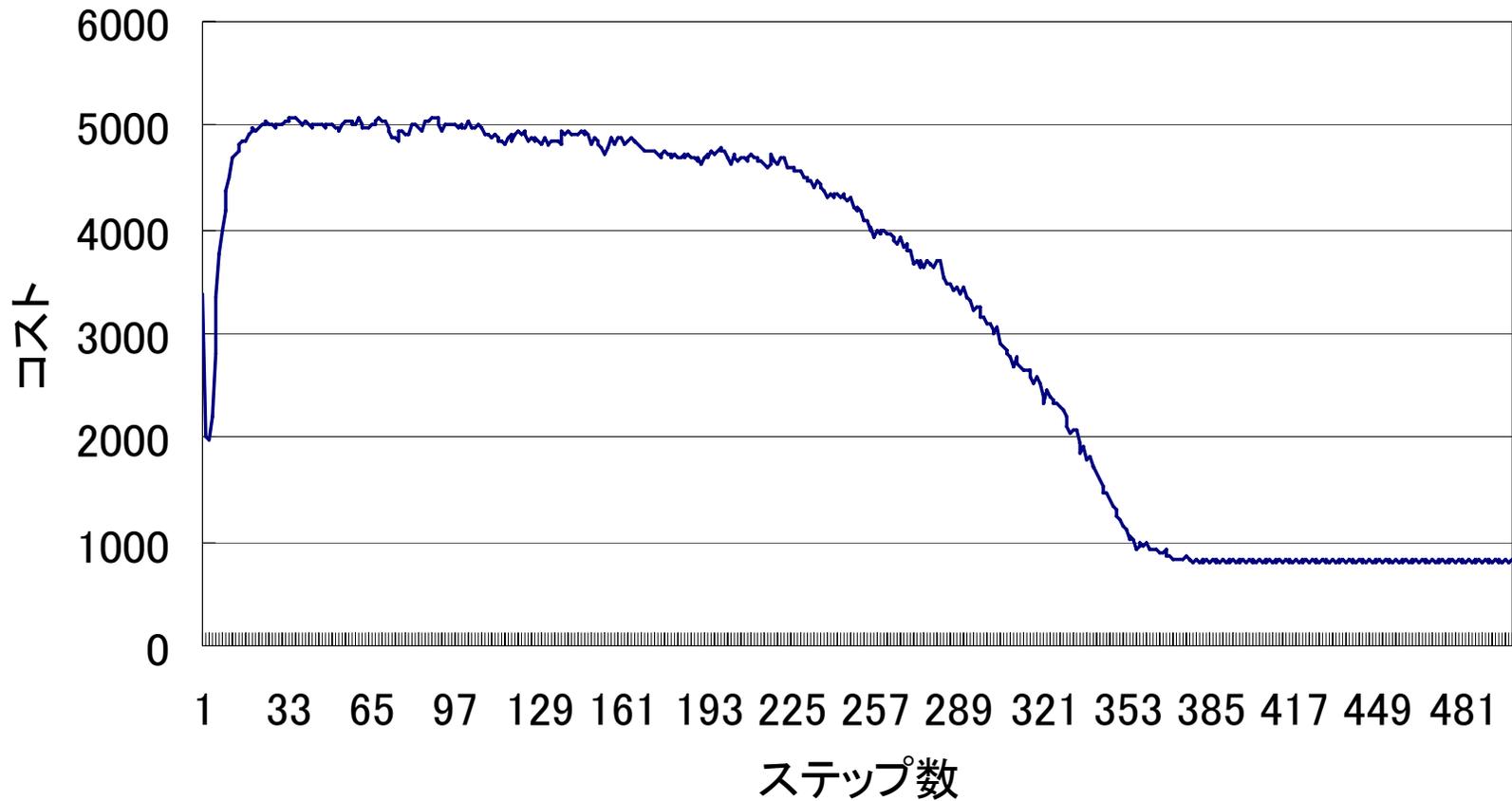
実験結果 (eil101)

◆ k-means法



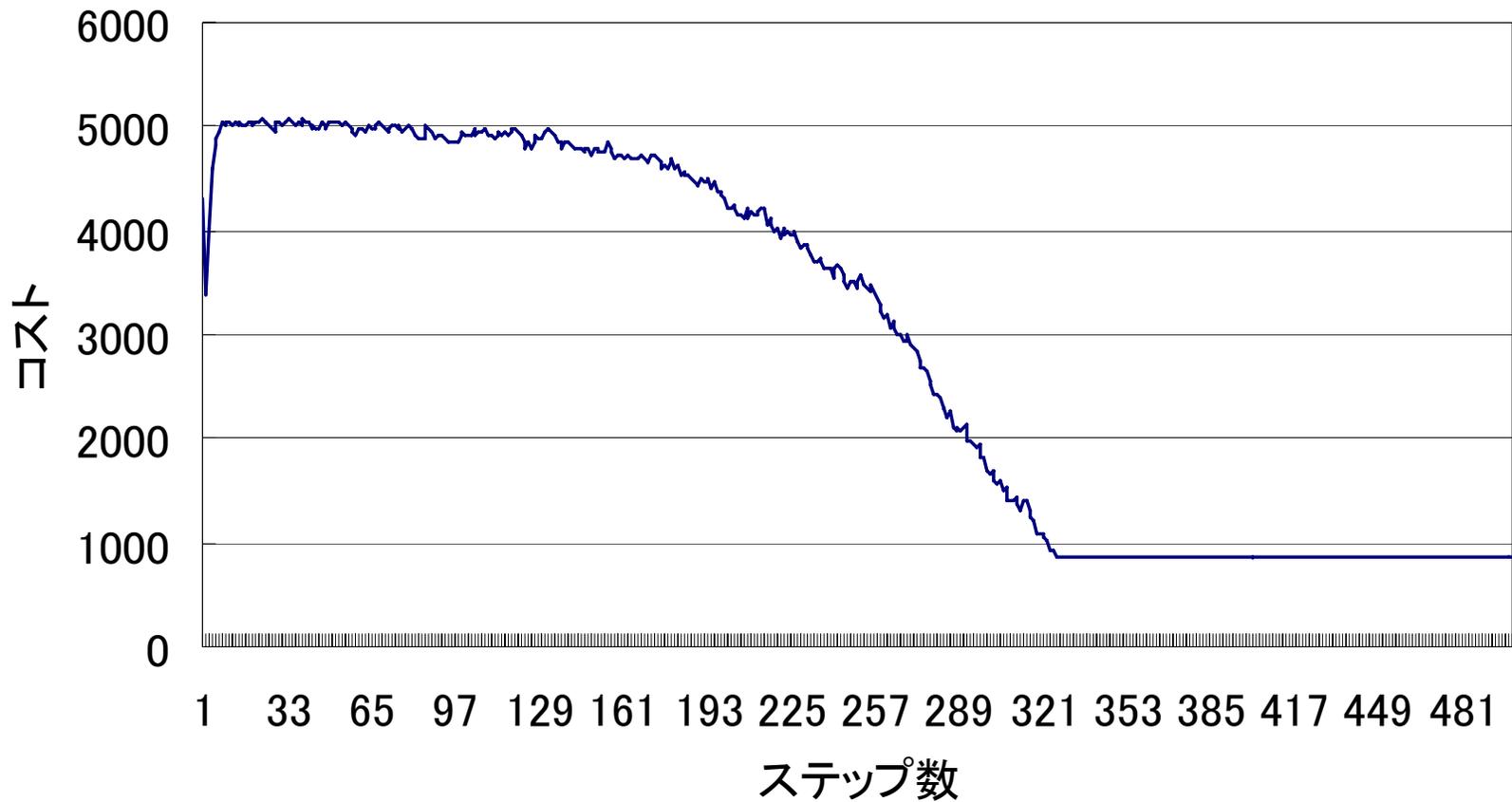
コスト推移 (eil101)

◆ クラスタリングなし



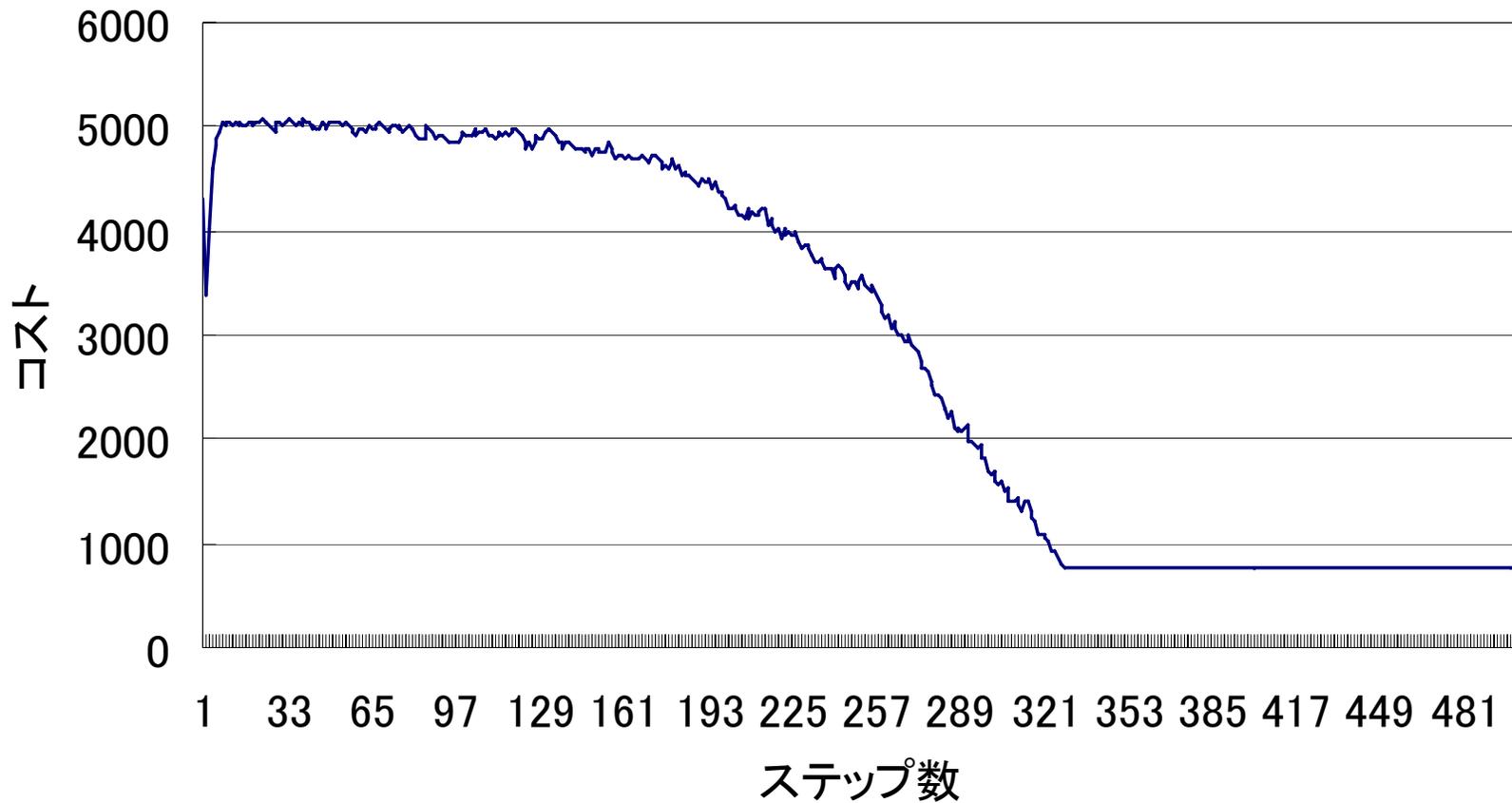
コスト推移 (eil101)

◆ 群平均法



コスト推移 (eil101)

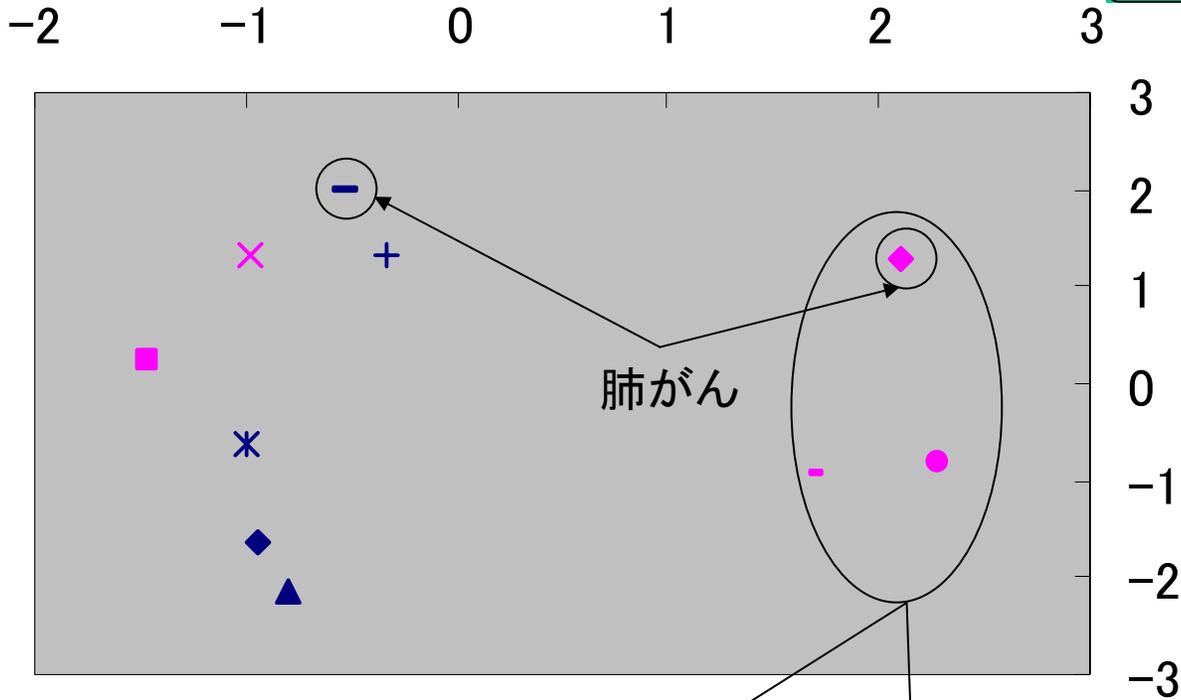
◆ k-means法



危険因子別死因解析(①喫煙)

20本未満

やめた



20本以上

- ◆ 循環器(男)
- 循環器(女)
- ▲ 脳卒中(男)
- × 脳卒中(女)
- ✱ 心疾患(男)
- 心疾患(女)
- ＋ 全がん(男)
- 全がん(女)
- 肺がん(男)
- ◆ 肺がん(女)

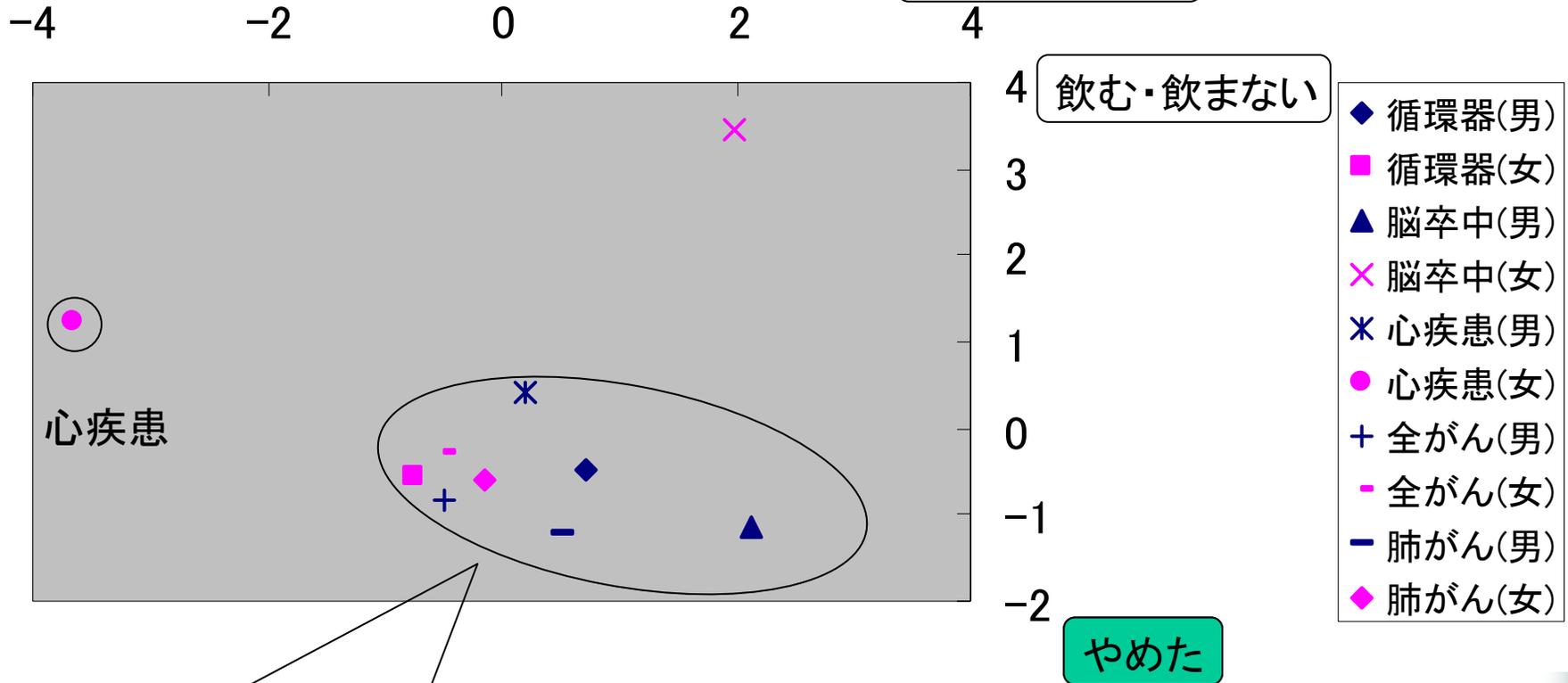
吸わない

女性は喫煙をやめることによる影響は比較的少ない

危険因子別死因解析(②飲酒)

3合以上

少量・飲まない



危険因子別死因解析(③血压)

境界・高血圧

正常値・治療中

-3 -2 -1 0 1 2 3

2.5 正常値・境界

2
1.5
1
0.5
0-0.5
-1
-1.5
-2

- ◆ 循環器(男)
- 循環器(女)
- ▲ 脳卒中(男)
- × 脳卒中(女)
- * 心疾患(男)
- 心疾患(女)
- + 全がん(男)
- 全がん(女)
- 肺がん(男)
- ◆ 肺がん(女)

一般的には高血圧は循環器病へ影響
 (散らばり)
 ↑
 それほど大きくは影響しない

高血圧・治療中

死因別危険因子解析

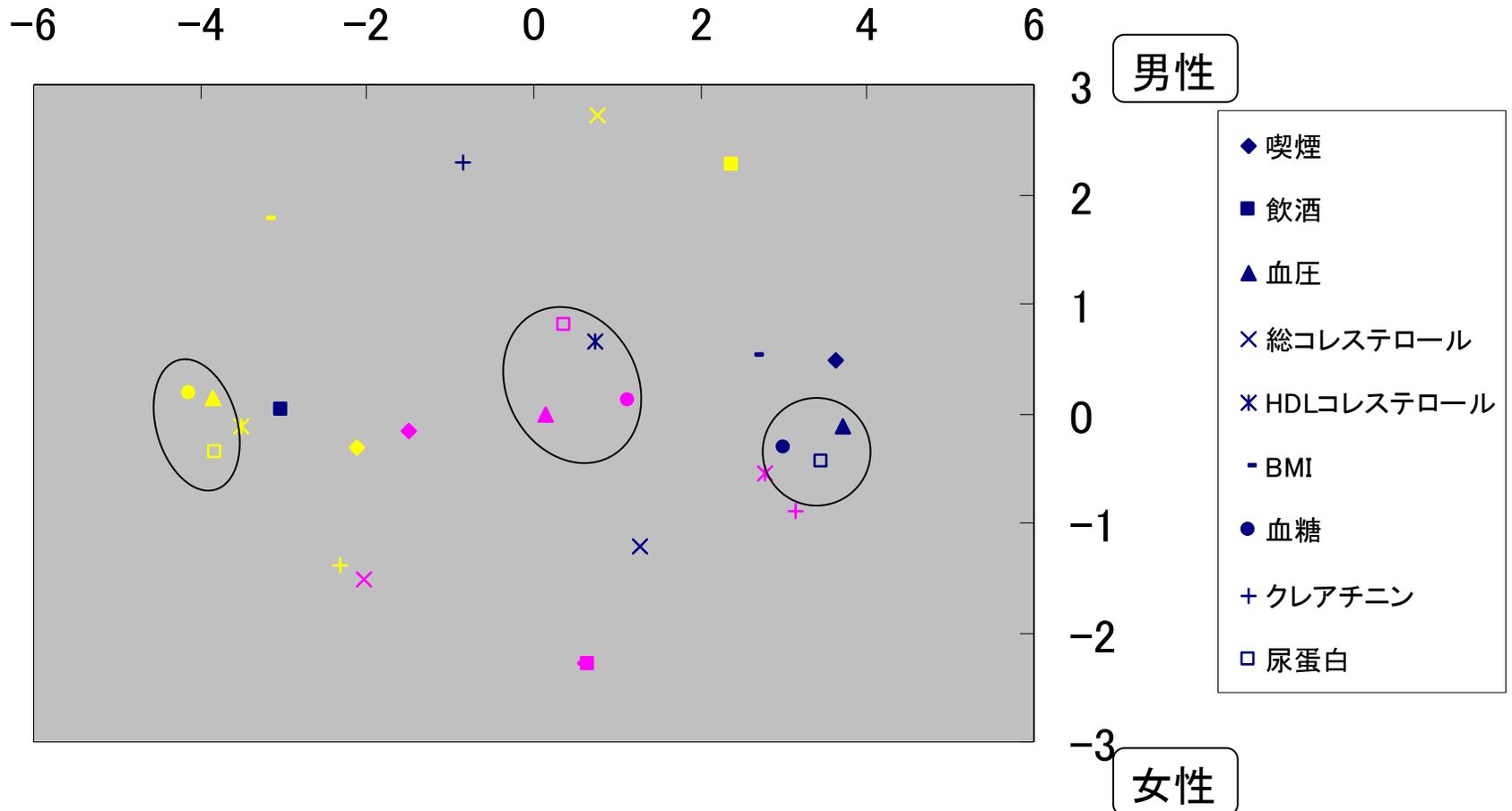
各死因がどのような危険因子によるものなのか？

- ◆ 危険因子の度合いは3段階に統一
ex. 飲酒：飲まない、やめた、1合未満、
2合未満、3合未満、3合以上
⇒ 飲まない・やめた、2合未満・2合以上
- ◆ 各危険度は◆◆◆の順で増していく

死因別危険因子解析

危険度大

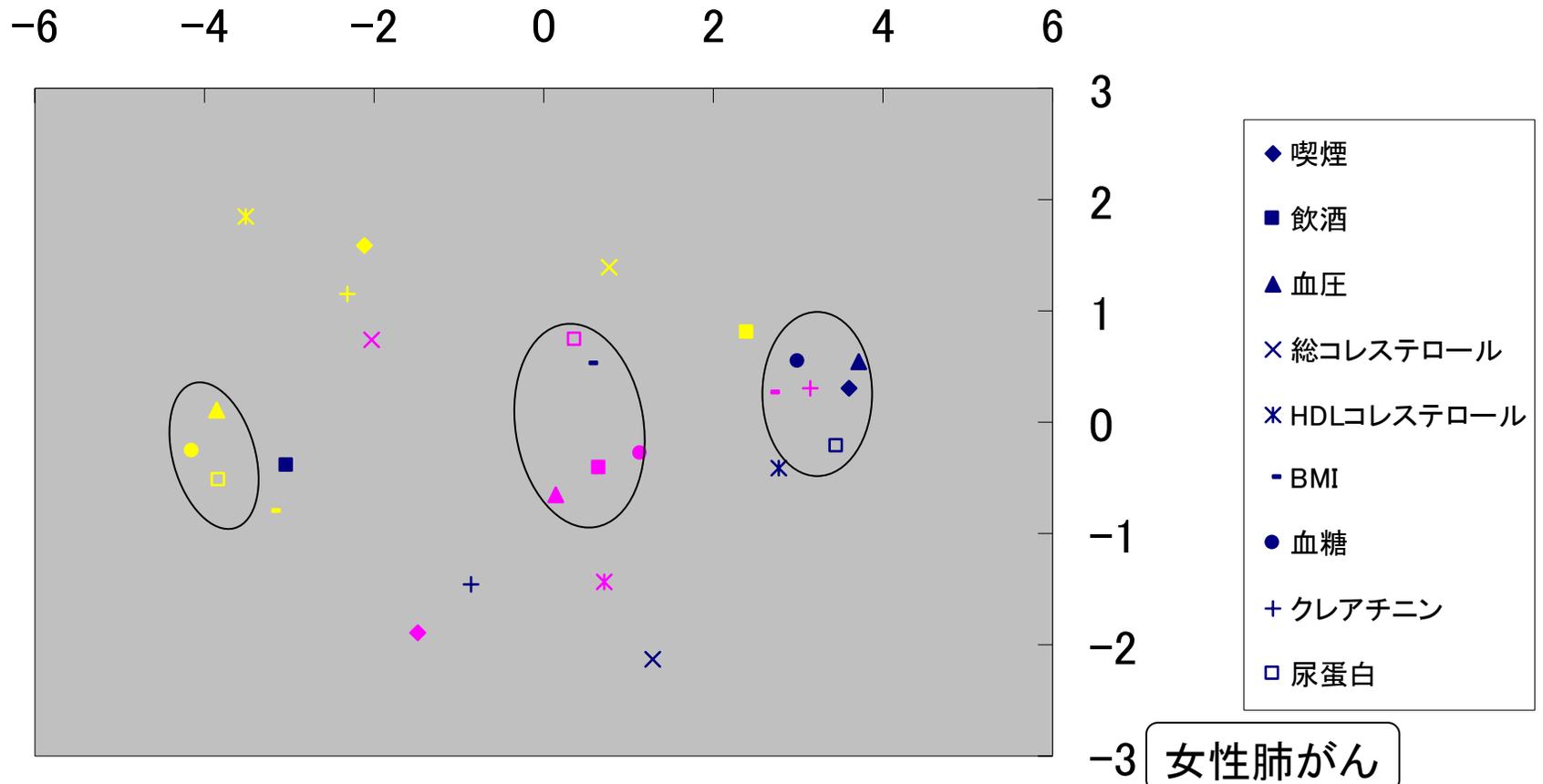
危険度小



死因別危険因子解析

危険度大

危険度小



血圧・血糖・尿蛋白が死因に与える影響は非常に似ている

資料(国際機関のリスクモデル)

その他の国際機関

◆ ICRP(国際放射線防護委員会)

- ・刊行物: 技術報告、勧告(Publ. 1(1958)~92(2004))
- ・最新の勧告書: Publ. 60(1990)

→ 改訂に向けて現在作成中

◆ ECRR(欧州放射線リスク委員会)

- ・1998年、ICRPのリスクモデルを批判するために設立
- ・最新: 2003年勧告書
- ・モデルの構築: ICRPと大きく異なる