

令和 2 年 5 月 23 日現在

機関番号：17104

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K20009

研究課題名(和文) 脊損患者の再生治療の有効性を予測する神経ネットワークモデルの開発

研究課題名(英文) Development of neural network model for prediction of recovery from spinal cord

研究代表者

倉田 博之(Kurata, Hiroyuki)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授

研究者番号：90251371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：外傷性脊損直後の筋力評価や感覚機能評価から、機能回復に影響する因子を4つに絞り込み、回復期終期の神経学的な重症度レベルを予測する重回帰モデルを構築した。受傷後2週間時点の腕や太ももの筋肉の働きや、感覚の有無によって6ヶ月後のASIA impairment scale (AIS)の予測が出来るモデルを開発した。このモデルを用いると早期から最適な治療計画の作成が可能になり、患者の社会復帰への計画立てにも役立つだけでなく、臨床現場において回復予測に必要な評価項目が減るため、臨床における病態レベルの計測にかかる時間を短縮させることが出来る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外傷性脊損直後の筋力評価や感覚機能評価から、運動機能回復予測に影響する因子の絞り込みを図り、早期の病態計測から、6か月後の機能回復を予測する4つの説明変数からなる重回帰モデルを開発した。本モデルによって、最適な治療計画やリハビリテーション計画の作成を可能にし、患者の社会復帰を早めることができる。臨床現場においては、回復予測に必要な評価項目を4因子に減らすことで患者や医療スタッフの評価に関わる負担を大幅に軽減できる。また、外傷性脊損患者に対する再生医療の効果を評価する標準的運動機能回復モデルとして利用できる。

研究成果の概要(英文)：Based on the evaluation of muscle strength and sensory function immediately after traumatic spinal cord injury, the number of the factors affecting functional recovery were narrowed down to four and a multiple regression model was constructed to predict the neurological severity level at the end of recovery. It was possible to predict the ASIA impairment scale (AIS) 6 months after the injury, depending on the function of the arm and thigh muscles and the sensory function at 2 weeks after the injury. The proposed optimal model was evaluated using the bootstrap method. Using this model, it is possible to make an optimal treatment plan from an early stage, and it is useful for planning the rehabilitation of patients. In addition, it is possible to shorten the time required to measure the neurological level, because the number of evaluation items required for recovery prediction is reduced in the clinical field.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：臨床統計 データサイエンス 人工知能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷(以下、脊損)とは、脊椎が損壊や圧迫されることで、その中にある脊髄が損傷を受ける病態である。脊髄は脳と体の各部位を繋ぐ伝導経路で、多くの神経細胞が束状に集まっており、脳と同じ中枢神経系であるため、一度損傷を受けると修復・再生が不可能となる。神経細胞は脊髄から枝分かれして全身に繋がっており、その損傷箇所に伴い、体に麻痺が残る。損傷の程度によっては重大な後遺症が残り、日常生活に大きな支障をきたす。

損傷の程度により、完全麻痺と不完全麻痺に分類される。完全麻痺では、脊髄の機能が完全に壊れた状態であり、脳からの命令は届かず、運動機能が失われる。また、脳へ情報を送ることも出来なくなるため、感覚機能も失われる。ただし、全く何も感じないのではなく、損傷高位以下の部位に痛みや異常な感覚を感じる。不完全麻痺では、脊髄の一部が損傷し、一部機能が残存する状態である。感覚知覚機能のみが残存する重症なものから、ある程度運動機能が残った軽症なものまでである。

現在の医学では損傷した脊髄そのものを復元させ、麻痺を回復させることは不可能である。しかし最近では、脊髄の再生医療が期待され、急性期の脊損に関しては多くの骨髄や神経の幹細胞を用いた神経再生の研究[1]がなされており、現在臨床治験を行っているものもある。ただし、あらゆる治験においても対象が亜急性期の患者のみと限定されており、実用化においてもまだ時間がかかると考えられる。よって残存した機能を最大限に活用するための方法は、リハビリテーションのみで、治療法が存在しないのが現状である。また、再生医療が実用化されるようになったとしても、神経再生後のリハビリテーションは機能回復において非常に重要なものとなる。

リハビリテーションでは主に理学療法と作業療法が行われる。理学療法では運動機能の回復を目的とするトレーニングが行われ、作業療法では生活していく為に必要な動作や社会復帰するために必要な能力の回復を目的とするトレーニングが行われる。残存機能を最大限に活かし、日常生活動作(Activities of Daily Living: ADL)の向上のために受傷後に残った機能を評価し、それに合ったゴールを設定した上で、リハビリテーションを行うことが重要である。

損傷した神経は再生しないとされてきたが、最近、その定説が覆され、動物実験で一定の条件を満たせば、神経が再生することが確認された[2]。日本では、2014年より慶応大学及び総合せき損センターのグループがヒト肝細胞増殖因子(HFG)を投与し、重度麻痺などの改善を目指す臨床試験を世界に先んじて行った。ES細胞やiPS細胞による再生医療研究が始まった[3]。

再生医療の有効性を予測・検証する数学モデルが不可欠である。受傷から退院するまでの筋肉機能や生活動作の回復に関する時系列データ(スコア)を用いて、初期の運動機能スコアから退院時にどこまで歩行を含めた生活動作機能が回復するかを推定する統計モデルが必要である。

2. 研究の目的

本研究では、外傷性脊損直後の筋力評価や感覚機能評価から、機能回復に影響する因子の絞り込みを図り、回復期終期の神経学的な重症度レベルを予測するモデルの作成を行う。このモデルを用いると、早期から最適な治療計画の作成が可能になり、患者の社会復帰への計画立てにも役立つ。また、臨床現場において回復予測に必要な評価項目が減り、計測にかか

る時間を短縮させることが出来る。本研究では、予測モデルの予測子変数は必要最低限に設計し、モデルの適合度は自由度調整済み決定係数(R^2_{adj}) > 0.8 を目標とした。

3. 研究の方法

3.1. 評価項目

脊髄は4つの領域に分けられる。各領域は頸髄(Cervical: C1-C8)、胸髄(Thoracic: T1-T12)、腰髄(Lumbar: L1-L5)、仙髄(Sacral vertebra: S1-S5)と表記される。上から番号が付けられ、髄節ごとに全身と繋がっている場所が変わっているため、損傷高位によってどの辺りの神経が影響を受けるかが分かる。損傷高位は、アメリカ脊髄損傷学会(American Spinal Injury Association: ASIA)が定めた上肢 C5-T1・下肢 L2-S1 の10 髄節を key muscles・key sensory points)[4]として、機能している筋と知覚の髄節を見極める。

3.2 対象

独立行政法人労働者健康安全機構総合せき損センターのデータベースに登録された外傷性脊損者 597 例 (男性 477 例、女性 120 例、平均年齢 59.1 ± 18.8 歳)のうち、受傷後2週間以内に入院、6ヶ月以上の経過観察が出来たもので、損傷高位が C3・非骨傷例で、AIS E を除外した 43 例 (男性 35 例、女性 9 例、平均年齢 66.0 ± 10.8 歳)を対象とした。対象の受傷後2週時評価では AIS A 群: 16 例、B 群: 2 例、C 群: 16 例、D 群: 10 例であった。

データベース自体は受傷後72時間から1年まで計測が行われているが、対象を受傷後2週間以内に入院、6ヶ月以上の経過観察が出来たものと期間を狭めた理由は、総合せき損センターへ転院している患者が多く、受傷後72時間に設定するとサンプル数が減るからである。2週間以降はある程度データが揃っており、早期時期の設定として急性期である受傷後2週間のデータを使用するのが妥当だと考えたからである。また受傷後6ヶ月は回復期の終わりの時期にあたり、リハビリテーションによって最も機能が回復している時期であると共に、この時期辺りから別の施設や自宅に移る患者が増加している。このことから継続的なデータの測定が困難となるサンプルが増えたため、予測時期を受傷後6ヶ月と設定した。

3.3 解析手法

3.3.1. 変数

予測変数を受傷後6ヶ月の AIS とした。説明変数を受傷後2週間の年齢、AMS (20 変数) と LT (56 変数)、PP (56 変数)の計 133 変数とした。脊髄損傷の高齢患者 (65 歳以上)は、若い患者よりも神経学的改善による機能回復の可能性が低い[5]。そのため、年齢は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の2つのグループに分類したうえで変数に加えた。

3.3.2. Stepwise 法と説明変数の選択

受傷後6ヶ月の AIS 予測に影響を与える説明変数を選択するために、Stepwise 法を用いた。Stepwise 法はモデルに用いる説明変数を増化・減少をさせながら、モデルが最も良くなる変数の組み合わせを探索する手法。基準には偏回帰係数の t 値の2乗と一致する値となる F 値を用いる。1つずつ説明変数を追加したり、削除したりしながら、最適な説明変数の組合せを探ることが出来る。交互作用を含む変数が選び出された場合、数値的には良いモデルとなるが、臨床的に関係性を証明することが困難であるため、本研究では交互作用因子は除いて解析を行った。

3.3.3. モデルの適合度評価

2.3.2 で選択した説明変数を組み合わせ、複数の重回帰モデルを作成した。y は目的変数、

x は説明変数、 β は偏回帰係数、 ε は誤差を表す。

$$\text{重回帰モデル } y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \varepsilon$$

それぞれのモデルの適合度を評価するために赤池情報量規準 (Akaike Information Criterion: AIC) と自由度調整済みの決定係数 R^2_{adj} を求めた。AIC の値が最小かつ、 R^2_{adj} の値が最大のモデルを選定した。

3.3.4. 自由度調整済みの決定係数 R^2_{adj}

モデルの複雑さと、データとの適合度とのバランスを取るために使用した。決定係数 R^2 は、 y_i ($i = 1, 2, 3, \dots, n$) は実測値、 \hat{y}_i はモデルから計算した予測値、 \bar{y} は実測値の平均とする。実測値と予測値がほぼ同じになると、分子が 0 に近づくため、 R^2 は 1 に近づく。逆に、観測値と予測値がかけ離れていると、分子が大きくなる値となり、 R^2 は 1 から離れた値となる。

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

R^2 は説明変数を多く選択するほど、値が良くなる傾向を持っている。そのため、 p を説明変数の数、 N を標本数として、自由度調整を行う自由度調整済みの決定係数 R^2_{adj} を用いた。値が 1 に近いほど実測値とモデルから計算した予測値が近いということが分かる。

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 / (N - p - 1)}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 / (N - 1)}$$

3.4. モデルの調整

モデルの適合度を求めた後に、分散分析を行った。分散分析 (Analysis of Variance: ANOVA) 表を調べ、作成したモデルの調節を行った。モデルの中で重要でない因子があった場合、F 値が小さくなり、p 値は大きくなるため、他の因子との関係を比較しながら、各係数と分散分析で各因子の影響度を確認し、あまり効果がない因子は削除すべきか検討を行った。

3.5. モデルの評価

選択したモデルの評価をブートストラップ法で行った。1 つの標本から復元抽出をくり返して大量の標本を生成し、それらの標本から推定値を計算することで母集団の性質やモデルの推測の誤差などを分析することができる。この手法を用いて推定したモデルの妥当性を判断するために用いた。元データから 1000 個の似たデータセットを作り出して解析を行い、毎回残差を割り出した。その残差をヒストグラムで表し、本来のモデルの評価を行った。

4. 研究成果

運動スコア、触覚・痛覚の感覚評価、年齢の 133 個の説明変数から Stepwise 法でそれぞれ因子を選び出した。AIC が小さく、決定係数 R^2_{adj} が 1 に近いモデルを選び、各係数と分散分析を行った結果から最適モデルを選定した。決定係数 $R^2_{adj}=0.90578$ 、AIC=49.9527 となった。AIS 予測に用いた因子と各係数を表 1 で示す。

この因子は全てアメリカ脊髄損傷学会 [4] が定めた key muscle・key sensory point で、機能している筋と知覚の髄節を判断する箇所であった。特に表 1 から x1: 大腿四頭筋_L と x2: LT_T1_L の 2 因子がこのモデルに影響を与えるものだと考えることが出来た。受傷後 2 週間時点の腕や太ももの筋肉の動きや、感覚の有無によって 6 ヶ月後の AIS の予測が出来るモデルの開発が行えた。

表 1 最適モデルの因子と各係数

	Estimate	SE	tStat	pValue
Intercept	1.18444	0.11231	10.5464	7.62E-13
x1: 大腿四頭筋_L	0.30263	0.05003	6.04888	4.88E-07
x2: 触覚_第 1 胸髄_L	0.77057	0.15660	4.92069	1.70E-05
x3: 上腕二頭筋_R	0.19482	0.05644	3.45188	0.00138
x4: 痛覚_第 6 頸髄_L	-0.42611	0.11425	-3.72947	0.00062

ブートストラップ法を用いて、作成した最適モデルの評価を行った。その結果を図 1 で示す。予測モデルから再標本化を繰り返し、元データから 1000 個の似たデータセットを作り出し解析を行い、毎回残差を割り出した。その結果、残差 0 を中心とする正規分布のヒストグラムとなった。この結果から実測と予測での差が少ないと考える。したがって大腿四頭筋_L、触覚_第 1 胸髄_L、上腕二頭筋_R、痛覚_第 6 頸髄_L の 4 因子を用いるモデルは妥当性があるということが証明できた。このモデルを用いると、早期に脊損者の回復度合いが予測できるため、損傷状態に沿った治療を行うことが可能となる。また少ない因子数で AIS の予後予測が出来るため、予測に必要な評価項目の減少に伴い計測時間の短縮に繋がると考えられる。脊損者及び理学療法士の負担軽減も期待される。臨床的にみても有用性のあるモデルになったことは大きな成果である。

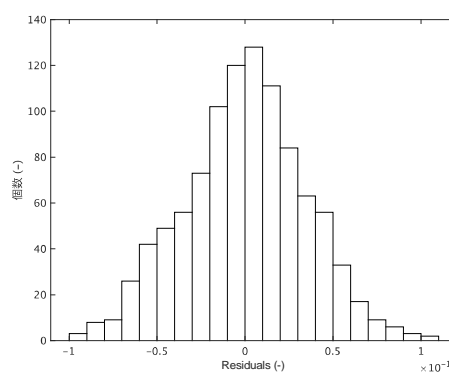


図 1. ブートストラップ法による残差の分布

以上の研究成果は、下記論文誌に掲載された。代表と分担者を太字で示した。

Yuto Ariji, Tesuo Hayashi, Ryuichiro Koga, Satoshi Murai, Fumihiro Towatari, **Hiroaki Sakai**, **Hiroyuki Kurata**, Takeshi Maeda. A prediction model of functional outcome at 6 months using clinical findings of a person with traumatic spinal cord injury at 1 month after injury. *Spinal Cord*, doi.org/10.1038/s41393-020-0488-5.

参考文献

- 1.Matsui, T., et al., *Regeneration of the damaged central nervous system through reprogramming technology: Basic concepts and potential application for cell replacement therapy*. *Experimental Neurology*, 2014. **260**: p. 12-18.
- 2.Kaneko, S., et al., *A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord*. *Nat Med*, 2006. **12**(12): p. 1380-9.
- 3.Kondo, T., et al., *Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice*. *Stem Cell Reports*, 2014. **3**(2): p. 242-249.
- 4.“International Standards for the Classification of Spinal Cord Injury Motor Exam Guide” https://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2016/02/Motor_Exam_Guide.pdf.
- 5.Furlan, J. and M. Fehlings. The Impact of Age on Mortality, Impairment, and Disability among Adults with Acute Traumatic Spinal Cord Injury, *J Neurotrauma* 2009. 26: 1707–17.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Khatun Mst. Shamima, Hasan Md. Mehedi, Kurata Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 PreAIP: Computational Prediction of Anti-inflammatory Peptides by Integrating Multiple Complementary Features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2019.00129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hasan Md. Mehedi, Khatun Mst. Shamima, Kurata Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Large-Scale Assessment of Bioinformatics Tools for Lysine Succinylation Sites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 95 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8020095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hasan Md Mehedi, Khatun Mst Shamima, Kurata Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 A Comprehensive Review of In silico Analysis for Protein S-sulfenylation Sites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Protein & Peptide Letters	6. 最初と最後の頁 815 ~ 821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/0929866525666180905110619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Khatun Mst. Shamima, Hasan Md. Mehedi, Mollah Md. Nurul Haque, Kurata Hiroyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 SIPMA: A Systematic Identification of Protein-Protein Interactions in Zea mays Using Autocorrelation Features in a Machine-Learning Framework	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of IEEE 18th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/BIBE.2018.00030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasan Md Mehedi, Khatun Mst Shamima, Kurata Hiroyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Computational Modeling of Lysine Post-Translational Modification: An Overview	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Synthetic and Systems Biology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2332-0737.1000137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Md. Mehedi Hasan, Guo Dianjing, Hiroyuki Kurata	4. 巻 13
2. 論文標題 Computational identification of protein S-sulfonylation sites by incorporating the multiple sequence features information	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Biosys	6. 最初と最後の頁 2545-2550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7MB00491E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Md. Mehedi Hasan, Mst. Shamima Khatun, Hiroyuki Kurata	4. 巻 6
2. 論文標題 Computational modeling of lysine post-translational modification: an overview	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Synthetic and Systems Biology	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2332-0737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yuto Arijji, Tesuo Hayashi, Ryuichiro Koga, Satoshi Murai, Fumihito Towatari, Hiroaki Sakai, Hiroyuki Kurata, Takeshi Maeda	4. 巻 58
2. 論文標題 An early prediction model of long-term functional outcome for traumatic spinal cord injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spinal Cord	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41393-020-0488-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Computer-Aided Design of Living Systems (CADLIVE)
<http://www.cadlive.jp/>
CADLIVE
<http://www.cadlive.jp>

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	坂井 宏旭 (Sakai Hiroaki) (10707037)	独立行政法人労働者健康安全機構総合せき損センター(研究部)・独立行政法人労働者健康安全機構総合せき損センター(研究部)・研究員(移行) (87114)	