

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20891

研究課題名（和文）スマートフォンでの姿勢推定を用いた、神経疾患早期WEBスクリーニング手法の開発

研究課題名（英文）Web-based screening of neurological diseases using pose estimator

研究代表者

佐藤 謙一郎 (Sato, Kenichiro)

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・助教

研究者番号：10908495

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患についてweb上(含スマートフォン)での早期検出を企図して、『所見を撮影したビデオ動画に対して(モーションキャプチャの代用として)姿勢推定ライブラリを用いることによる、神経所見の自動解析手法』および『Clock Drawing Test (CDT) の絵からの認知機能障害の自動判定手法』を開発することを目的とした。プレクリニカルアルツハイマー被験者について歩行や所見の撮影によるデータ収集を開始し、一次評価も行った。またCDT絵から深層学習で自動判定するモデルを作成し、性能評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の発展により、web上(含スマートフォン)での早期検出を目的としたアプリケーションを用意することができ、より幅広い人に利用してもらうことが可能になるため、従って神経疾患の早期発見がより多くの人で可能になるのではないかと期待できる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to detect neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD) or Parkinson's disease (PD) by web-based applications available in smartphones, by attempting to develop two different methods: one is applying pose-estimating to 2D video movies recording gait, and another is deep learning-based prediction of cognitive decline from Clock-Drawing Test pictures. We started to take data of gait movies from preclinical AD participants. We also built deep learning prediction models to identify those with probable dementia or with executive dysfunction.

研究分野：Neurology

キーワード：歩行解析 自動解析 姿勢推定 深層学習 時計描画テスト 認知機能低下 スクリーニング AI

## 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患、特に有病率の高いアルツハイマー病（AD）・パーキンソン病（PD）の診断、治療、薬剤開発において、症状が軽微な前駆期～発症早期のうちに検出できることが重要と考えられる。例えば、ADにおいては認知機能が低下していないが脳内にアミロイド $\beta$ という異常蛋白が蓄積してきている前駆段階（＝プレクリニカルAD）は根本治療薬の投与ターゲットとして注目されている。またPDにおいては、歩行障害や筋強剛などの運動症状が明らかでない時期（pre-diagnostic/premotor期）にフォローを開始できれば、診断の遅れなく、適切なタイミングで治療を開始できる。

これら前駆期～極早期における症状は文字通り軽微であるため、それ自体で病院を受診することはまず期待できず、一般老年人口の中で誰がちょうど前駆期に該当するのか拾い上げが難しいという問題がある。これに対しては、web上（含スマートフォン）での早期検出を目的としたアプリを用意し、幅広い人に利用してもらうことで解決できるのではないかと期待できる。例えば応募者は、既存の臨床研究データを利用して、『web入力形式で利用できるデータを用いてプレクリニカルADを検出するアルゴリズム』を最近開発した（参考文献1）。この予測アルゴリズムは、年齢・性別・家族歴など基礎的な情報、また自覚症状スコアと、簡易の認知機能検査スコアを組み合わせたものである。

ところが、このようなweb形式での検出システムの問題は、web入力に適したデータ形式である必要があるために利用できるデータの種類が限られており、十分な精度が期待できないという点にあった。例えば、神経所見情報を利用することができないため、運動症状を診ることが肝要なパーキンソン病の検出には困難があるし、上記のプレクリニカルADの予測アルゴリズムにおいてもAD以外の認知症疾患（脳血管性認知症、レビー小体型認知症、正常圧水頭症など）との鑑別が十分にできない。また、web入力で詳細に質問に答えてもらうことで問診の代用としようにも、質問数が多い・内容が複雑であると中途離脱リスクが高まる恐れがあることから、設定できる質問項目の種類と数には限りがある。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、以前開発した『所見を撮影したビデオ動画に対して（モーションキャプチャの代用として）姿勢推定ライブラリを用いることによる、神経所見の自動解析手法』（参考文献2）を用いて、web入力での神経疾患早期検出システムに神経所見情報を組み入れられるようにすることを目的とする。

さらに、多様な情報モダリティを利用するという観点から、スマートフォンおよびスマートウォッチで取得可能な情報として、描画および加速度計のデータを用いて認知症および関連バイオマーカーを判定できるようにすることを目的とした。

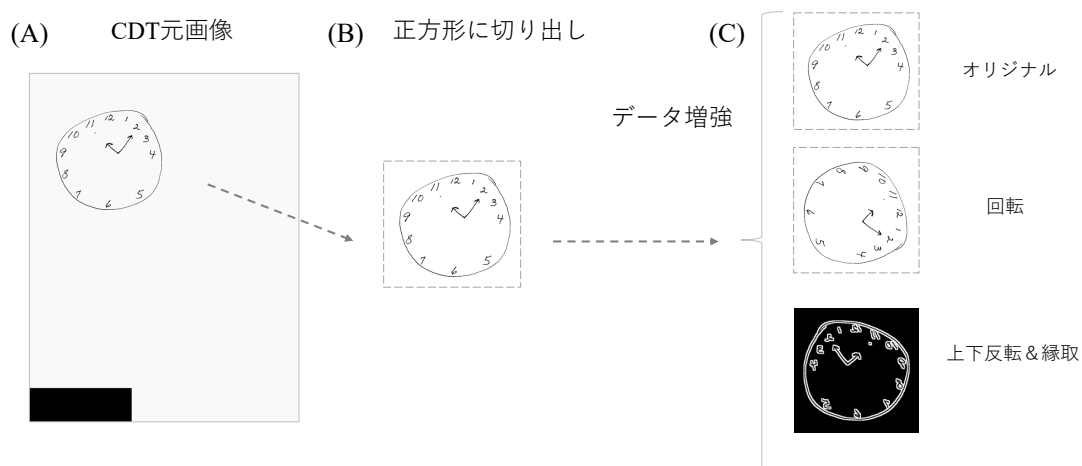
## 3. 研究の方法

本研究においては、以下の方法により検討を行なった。

(1) AD・PDについて、撮影した動画解析を介して検出するためにはどのような

神経所見（歩行・動作）、スマートフォンでの撮像方法、およびデータの特徴が有用か、検討を行った。具体的には、認知機能が明らかに低下していない状態においてアミロイド陽性か否かの情報が得られることが必須であるため、J-TRC 研究、PAD-TRC 研究など、認知機能正常者にアミロイド検査スクリーニングを行う既存の臨床研究の参加者に、協力を依頼してデータ収集を行なった。アミロイド PET で視覚読影陽性ないしセンチロイドスケールが一定以上の方をアミロイド陽性とし、かつ明らかな認知症レベルではない（CDR global 0.5 以下）60 歳以上の被験者を測定対象とした。動画撮影はスマートフォン（iPhone）を用いた。

（2）スマートフォンないしタブレット上で時計の絵を描いてもらうことで認知機能低下を検出する Clock-drawing test（CDT）で実際に認知機能低下を検出可能か、検討を行った。既存のデータとして NHATS というデータベースからのデータを利用し、深層学習によって認知機能の判別を行う予測モデルを作成した。NHATS というのは米国のメディケア受給者からアメリカの高齢者をうまく代表するようにサンプリングされた数千人を対象に、生活状況、社会的状況、などのさまざまなデータを毎年取得して行っている大規模データであり、世界中の研究者にデータが公開されている。NHATS データでは MMSE など診療で用いるような認知機能テストは行われないが、年月日や大統領の名前を尋ねることで見当識のマーカーとし、また簡単な遅延再生のクイズを行って記憶のマーカーとし、さらに CDT の絵を描かせて 1-5 のスコアをつけることで遂行機能のマーカーとしている。これら 3 つの認知機能ドメインのうち 1 つ以上で低下がある者を possible dementia、2 つ以上の者を probable dementia と当該研究では定義していた。CDT の従来から知られている問題としてスコアリングが複雑であるとか評価者に依存するなどの問題がある。ここでは深層学習を用いることを考えた。probable dementia ないし遂行機能障害の有無を予測指標として、CDT の絵をトリミングし入力データとする。元データはさらに反転やノイズ混入などでサンプル数を増やした上で、モデルの学習を行う。



（3）スマートウォッチをつけた状態で睡眠深度を計測することでアミロイド病理などの検出に役立てることが可能か、探索的な検討を行った。これについては、（1）の被験者に同時に加速度計の装着を依頼し、1～2週間程度の間睡眠時データを取得

することにした。

#### 4. 研究成果

##### (1) スマートフォンによる歩行動画撮影からの特徴量抽出

所属施設での倫理申請を経た後に、2022年からデータ取得を開始し、これまで20例弱の歩行時の動画データおよび同時に神経診察を専門医が行いUPDRSを測定したところの動作に関する動画データを取得しており、データ処理を開始している。引き続きデータ取得についても進めていく方針である。

##### (2) CDT画像データから認知機能の自動判定

NHATSデータから取得し、CDTの画像が得られている症例について前処理を行なった。合計9,800例あまりのうち、Probable dementiaのない症例はn=9702,ある症例はn=152であった(同時に、遂行機能障害のない症例はn=9448,ある症例はn=406)。遂行機能障害に対する深層学習予測モデルの精度は93%、陽性尤度比16.3、陰性尤度比0.14、またprobable dementiaに対する予測モデルの精度は86%、陽性尤度比5.1、陰性尤度比0.37であった。本検討における予測指標はprobable dementiaないしCDTを基準とした遂行機能障害という大まかなものではあるが、逆に広くリモートでスクリーニングとして用いることができるという可能性を示唆したものと考えられた。本結果は学術論文として発表している(参考文献3)。

##### (3) スマートウォッチによる睡眠データからの認知症病理の推定の試み

こちら(1)と同様に、所属施設での倫理申請を経た後に、2022年からデータ取得を開始し、これまで20例弱の睡眠時データおよび同時に神経診察を専門医が行いUPDRSデータを取得しており、データ処理を開始している。引き続きデータ取得についても進めていく方針である。

#### <参考文献>

1. Sato K, Ihara R, Suzuki K, Niimi Y, Toda T, Jimenez-Maggiore G, Langford O, Donohue MC, Raman R, Aisen PS, Sperling RA, Iwata A, Iwatsubo T. Predicting amyloid risk by machine learning algorithms based on the A4 screen data: Application to the Japanese Trial-Ready Cohort study. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 Mar 24;7(1):e12135.
2. Sato K, Nagashima Y, Mano T, Iwata A, Toda T. Quantifying normal and parkinsonian gait features from home movies: Practical application of a deep learning-based 2D pose estimator. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0223549.
3. Sato K, Niimi Y, Mano T, Iwata A, Iwatsubo T. Automated Evaluation of Conventional Clock-Drawing Test Using Deep Neural Network: Potential as a Mass Screening Tool to Detect Individuals With Cognitive Decline. *Front Neurol*. 2022 May 3;13:896403.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kurihara M, Mano T, Eto F, Yao I, Sato K, Ohtomo G, Bannai T, Shibata S, Ishiura H, Ikemura M, Matsubara T, Morishima M, Saito Y, Murayama S, Toda T, Setou M, Iwata A.	4. 巻 177
2. 論文標題 Proteomic profile of nuclei containing p62-positive inclusions in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiol Dis.	6. 最初と最後の頁 105989
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nbd.2023.105989.	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 Uchigami H, Sato K, Samejima N, Watanabe A, Kuwana N, Tsuchida T, Toda T, Saito M.	4. 巻 222
2. 論文標題 Preoperative factors associated with shunt responsiveness in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Neurol Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 107425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clineuro.2022.107425.	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 Sato K, Niimi Y, Iwatsubo T, Ishii S.	4. 巻 22(9)
2. 論文標題 Change in long-term care service usage in Japan following the COVID-19 pandemic: A survey using a nationwide statistical summary in 2018-2021.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 803-809
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14461.	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 Katsuse K, Sato K, Tanaka N, Uchida I, Toda T, Mikata T, Motoyoshi Y.	4. 巻 61(15)
2. 論文標題 Predicting the CTG Repeat Size from a Single Spirometry Test Performed at Any Time during the Disease Course of Myotonic Dystrophy Type 1.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2281-2286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.8633-21.	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 Sato K, Niimi Y, Mano T, Iwata A, Iwatsubo T.	4. 巻 16(2)
2. 論文標題 Time to onset of drug-induced parkinsonism: Analysis using a large Japanese adverse event self-reporting database.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biosci Trends.	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/bst.2022.01115.	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 Sato K, Niimi Y, Mano T, Iwata A, Iwatsubo T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Automated Evaluation of Conventional Clock-Drawing Test Using Deep Neural Network: Potential as a Mass Screening Tool to Detect Individuals With Cognitive Decline.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Neurol.	6. 最初と最後の頁 896403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.896403.	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 Sato K, Niimi Y, Ihara R, Suzuki K, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Efficacy and Cost-effectiveness of Promotion Methods to Recruit Participants to an Online Screening Registry for Alzheimer Disease Prevention Trials: Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Internet Research	6. 最初と最後の頁 e26284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/26284	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 Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T	4. 巻 9
2. 論文標題 Disproportionality by sex in the prescription of drugs capable of inducing parkinsonism for the elderly: A survey using statistics of Japanese national health claims from 2014 to 2017	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 211-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12501	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 Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Niimi Y, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A	4. 巻 8
2. 論文標題 Cohort-Specific Optimization of Models Predicting Preclinical Alzheimer 's Disease, to Enhance Screening Performance in the Middle of Preclinical Alzheimer 's Disease Clinical Studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 503-512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14283/jpad.2021.39	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 該当する

1. 著者名 Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T.	4. 巻 82
2. 論文標題 Safety of Memantine in Combination with Potentially Interactive Drugs in the Real World: A Pharmacovigilance Study Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 1333-1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-210524	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 Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T	4. 巻 21
2. 論文標題 Need of care in interpreting Google Trends-based COVID-19 infodemiological study results: potential risk of false-positivity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Med Res Methodol.	6. 最初と最後の頁 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12874-021-01338-2.	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kenichiro Sato, Yoshiki Niimi, Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Atsushi Iwata, and Takeshi Iwatsubo
2. 発表標題 Adverse events reported in association with APOE- 4 allele(s) from placebo arm of clinical trials for Alzheimer 's disease
3. 学会等名 ADPD (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenichiro Sato, Yoshiki Niimi, Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Atsushi Iwata and Takeshi Iwatsubo
2. 発表標題 Safety of fluorine 18-labeled amyloid tracers: pharmacovigilance validation using a large real-world database
3. 学会等名 CTAD (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sato K, Niimi Y, Ihara R, Suzuki K, Iwata A, Iwatsubo T
2. 発表標題 Frequency of preclinical Alzheimer's disease in Japanese clinical study settings: A meta analysis
3. 学会等名 The Alzheimer's Association International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------