

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07597

研究課題名(和文) 精神疾患の多施設脳画像データと機械学習による脳画像特徴抽出の試み

研究課題名(英文) Extracting features of neuroimaging in psychiatric disorders using machine learning and multicenter datasets

研究代表者

杉原 玄一 (Genichi, Sugihara)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：70402261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本申請研究では、脳画像データの施設間差を機械学習により除去し、脳画像における精神疾患の特徴そのものを抽出し、さらに、異種性を考慮に入れた解析を行うシステムを構築することを目的としている。公開データセットを用い、6施設のMRI画像から撮像施設を同定する深層学習のモデルを構築した。このモデルにより、99%を超える正解率で撮像施設を同定するモデルの構築に成功し、撮像施設の特徴の可視化にも成功した。さらに、データセットから2施設を選択し、深層学習の1つである敵対的生成ネットワークを用いて、片方の施設で撮像されたある被験者が別の施設で撮像されたような脳画像を生成することにも成功し、その効果を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請研究により構築された方法により、多施設で撮像された脳画像データセットの施設間差を除去することが広く可能となれば、多くのデータを統合し、サンプルサイズを増やした研究につながる。背景にある病態がさまざまな精神疾患の脳画像を用いた病態解明に向けた研究を遂行していく際には、こうした方法は研究の弱点を補い、さらに研究の促進に寄与することが期待できる。また、ここで構築したモデルは今後、さらに汎用性の高い深層学習モデルに応用される可能性を持っている。

研究成果の概要(英文)：The objective of this applied research is to construct a system that uses machine learning to remove differences between imaging facilities in brain image data, to extract the features of mental disorders in brain images, and to analyze the data with further heterogeneity in mind. Using publicly available datasets, we built a deep learning model to identify the imaging facility from MRI images from 6 facilities. With this model, we succeeded in building a model that identifies imaging facilities with a correct response rate of more than 99%, and we also succeeded in visualizing the characteristics of imaging facilities. Furthermore, by selecting two facilities from the dataset and using an adversarial generative network, a type of deep learning, we have succeeded in generating brain images in which subjects taken at one facility appear to have been taken at another facility, thereby verifying the effectiveness of this method.

研究分野：精神医学

キーワード：機械学習 精神疾患 脳画像解析

1. 研究開始当初の背景

これまで精神疾患の病態解明のために数多くの脳画像研究が行われ、その脳構造・機能の異常が明らかとなってきたが、その病態は十分に解明されたとは言い難い。その要因には、(1) こうした脳構造・機能の異常は一般に軽微であること、(2) 精神障害の診断の背景にある病態が均一でないこと、が挙げられる。このように元来軽微な脳異常しか示さず、異種性を持つ疾患を対象とした脳画像研究において、疾患を均一な群と見なす従来のアプローチには軽微で多彩な異常のパターンが見過ごされるリスクがある。

こうした背景を踏まえ、我々は機械学習を用いたデータ駆動型アプローチを用い、統合失調症の脳構造変化には、複数の異なるパターンがあることを示した (Sugihara et al., 2017; 図1)。本研究で我々は、統合失調症の皮質厚減少のパターンは複数あり、各パターンが抗精神病薬内服量や精神症状と関連する可能性を示した。ここで用いたデータ駆動型アプローチは、異種性を持つ集団に対して、隠れた特徴を見出すことを可能とし、機械学習の中でも臨床応用が期待されている。

一方で、この研究結果を一般化し普遍的で頑強なものにするためには、より多くのデータ、大きなサンプルサイズを要する。ある個人の持つ情報は、年齢、性別、疾患、脳画像、内服薬など多岐に渡り、考慮に入れるべきデータ量は膨大となることも大きなサンプルサイズが必要となる理由の一つである。そのためには、単一の施設でのデータ収集のみでは不十分で、多施設でのデータ収集を要する。

ここで問題となるのは、多施設データセットには施設間差が含まれ、その影響は一般に脳画像研究においては精神障害そのものが持つ影響よりも大きいことである。多施設の脳画像データを使用し、施設のデータへの影響を除去し、精神障害そのものが持つ脳画像異常の特徴を抽出する技術開発が求められている。

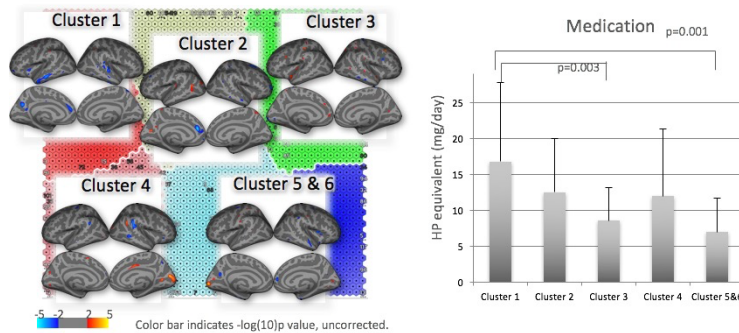


図1 脳皮質厚減少のパターンとクラスターごとの抗精神病薬の内服量

2. 研究の目的

本研究は、多施設の脳画像データから、機械学習を用いて施設の影響を除去し、精神障害そのものが持つ脳画像異常の特徴を抽出することを目的とする。ここで我々は近年発展が著しい深層学習を用いたアプローチをとる。

3. 研究の方法

限定公開されている精神疾患患者および対象健常者の脳画像データセットを用いた。これらのうち、健常成人のデータを用い、1施設50名、5施設、合計250名のMRI画像から撮像施設を同定する深層学習のモデルを構築した。将来的な汎用性を勘案し、データはMRI画像を3次元のまま使用し、極力、前処理を避けるよう心がけた。すなわち、前処理は、各施設のボクセルサイズやボクセル数を統一すること、頭部以外のボクセル値を0にすることのみにとどめ、解析した。

さらに、データセットから2施設を選択し、深層学習の1つである「サイクル敵対的生成ネットワーク(Cycle Generative Adversarial Network; CycleGAN)」を用いて、片方の施設で撮像されたある被験者が別の施設で撮像されたような脳画像を生成するモデルを作成した。この生成の性能の評価には、同一被験者が2つの施設で撮像した画像を用いた (図2)。

これらの解析は、Matlab 上で走る SPM12、CAT12 や、FSL、さらに Python と深層学習ライブラリ PyTorch を用いて研究者らが書いたコードにより行った。

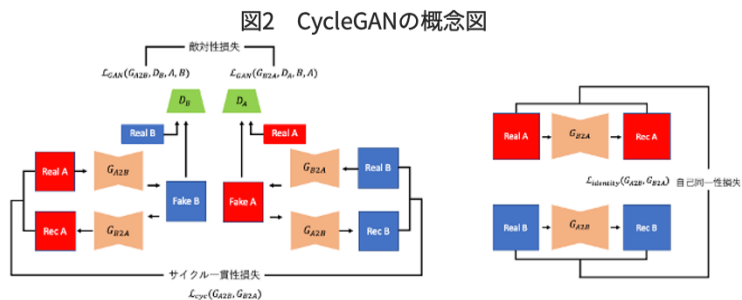


図2 CycleGANの概念図

4. 研究成果

1 施設 50 名、5 施設、合計 250 名の構造 MRI 画像から撮像施設を同定する深層学習のモデルを構築した。また、訓練データのサンプル数を増やす工夫として、脳画像の一部をマスクしたデータで学習する、一部のみを残したデータで学習する、など 3 次元データにおける data augmentation の方法を確立した。こうした学習により、訓練データ、検証データ共に 98% を超える正解率で撮像施設を同定するモデルの構築に成功した。さらに、このモデルが脳画像のどの部位に着目し撮像施設を判断しているかを可視化し、脳内の情報に基づいて撮像施設を判断していることも確認した (図 3)。

さらに、CycleGAN を用いた画像生成においては、2 施設 20 名分の構造 MRI 画像をもとにモデルを訓練し、同一被験者が実際にその 2 施設で撮像を行い得られたデータを用い、モデルの性能を評価した。図 4 に示すように、施設 A で撮像されたデータをもとにモデルから生成された施設 B の特徴をもつ画像と、同一被験者が実際に施設 B で撮像された画像を比べると、施設 A で撮像されたデータから、施設 B に近い画像を生成することが可能となった。

今後、Structural Similarity index (SSIM) や Peak-signal to Noise Ratio (PSNR) などを用いて、生成された画像の定量的な評価を行い、モデルの改良し、結果を論文として公表する。

図3 Grad-CAMによる可視化

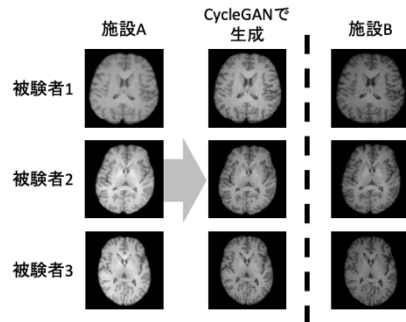
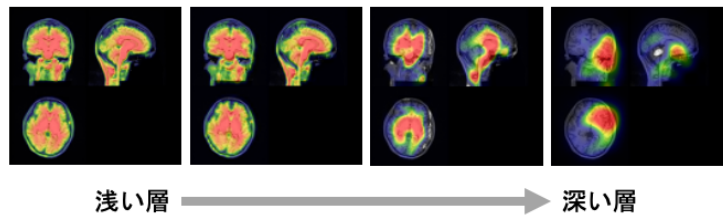


図4 CycleGANにより生成された画像と実際に撮像された画像の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ubukata Shiho, Oishi Naoya, Sugihara Genichi, Aso Toshihiko, Fukuyama Hidenao, Murai Toshiya, Ueda Keita	4. 巻 36
2. 論文標題 Transcallosal Fiber Disruption and its Relationship with Corresponding Gray Matter Alteration in Patients with Diffuse Axonal Injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 1106 ~ 1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/neu.2018.5823	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 Nakagami Yukako, Sugihara Genichi, Takei Nori, Fujii Takao, Hashimoto Motomu, Murakami Kosaku, Furu Moritoshi, Ito Hiromu, Uda Miyabi, Torii Mie, Nin Kazuko, Murai Toshiya, Mimori Tsuneyo	4. 巻 71
2. 論文標題 Effect of Physical State on Pain Mediated Through Emotional Health in Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Care & Research	6. 最初と最後の頁 1216 ~ 1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acr.23779	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 Nakagami Yukako, Sugihara Genichi, Kuga Hironori, Takahashi Hidehiko, Murai Toshiya	4. 巻 73
2. 論文標題 Revision of road traffic law in Japan and mental health stigma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 284 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12831	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 Sugihara Genichi, Hirai Nobuhide, Takei Nori, Takahashi Hidehiko	4. 巻 11
2. 論文標題 COVID 19 vaccination and mental health in hospital workers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2382	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 Yamaguchi Hiroyuki, Hashimoto Yuki, Sugihara Genichi, Miyata Jun, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko, Honda Manabu, Hishimoto Akitoyo, Yamashita Yuichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Three-Dimensional Convolutional Autoencoder Extracts Features of Structural Brain Images With a “Diagnostic Label-Free” Approach: Application to Schizophrenia Datasets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.652987	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 Ishizuya Asami, Enomoto Minori, Tachimori Hisateru, Takahashi Hidehiko, Sugihara Genichi, Kitamura Shingo, Mishima Kazuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Risk factors for low adherence to methylphenidate treatment in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81416-z	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 Aso Toshihiko, Sugihara Genichi, Murai Toshiya, Ubukata Shiho, Urayama Shin-ichi, Ueno Tsukasa, Fujimoto Gaku, Thuy Dinh Ha Duy, Fukuyama Hidenao, Ueda Keita	4. 巻 143
2. 論文標題 A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1843 ~ 1856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa125	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2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yamaguchi H, Hashimoto Y, Honda M, Yamashita Y
2. 発表標題 Extracting feature from structural brain image using convolutional auto-encoder
3. 学会等名 OHBM annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Yamaguchi, Yuki Hashimoto, Genichi Sugihara, Jun Miyata, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi, Manabu Honda, Yuichi Yamashita
2. 発表標題 Extracting features from structural brain image using convolutional autoencoder
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019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
研究分担者	大石 直也 (Oishi Naoya) (40526878)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究分担者	山下 祐一 (Yamashita Yuichi) (40584131)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第七部・室長 (82611)	
研究分担者	孫 樹洛 (Son Shuraku) (60771524)	京都大学・医学研究科・研究員 (14301)	

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