

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17077

研究課題名（和文）次元のアプローチによる精神疾患脳画像への深層学習の応用

研究課題名（英文）Application of deep learning to neuroimaging of psychiatric disorders with dimensional approach

研究代表者

山口 博行（Yamaguchi, Hiroyuki）

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・科研費研究員

研究者番号：40822557

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：深層学習を用いた精神疾患脳画像研究では、カテゴリー的アプローチに基づき、健常者と患者を判別することが多いが、健常者と患者の境界は明確ではなく、判別することの意義は不明である。また、判別に関係がない情報が淘汰され、深層学習は真価を発揮できていない可能性がある。本研究では、症状・行動指標と生物学的基盤の対応を重視する次元のアプローチを採用している。本研究では、3次元脳構造MRI画像を用いて、精神疾患診断ラベルを使用せずに特徴量を抽出する深層ニューラルネットワークを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により構築された深層学習モデルは、人為的バイアスを排除し、自己組織的に特徴量抽出が可能であり、これまで損失していた可能性がある脳画像に内在する情報の抽出が可能である。加えて、従来の精神疾患診断ラベルを使用しないにも関わらず、統合失調症の症状重症度や抗精神病薬の服用量と関連した特徴量を抽出でき、単に統合失調症に限定されず、多様な精神疾患の脳画像への応用の可能性を備えている。また、抽出された特徴量は生物学的指標の一つとしても期待され、将来的には精神疾患の病態解明や薬物反応性、予後予測などに活用される可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：In neuroimaging studies of psychiatric disorders, the application of deep learning techniques often involves categorical approaches to discriminate between healthy subjects and patients. However, the boundary between healthy subjects and patients remains unclear, and the clinical significance of such differentiation has yet to be firmly established. Furthermore, there is a possibility that irrelevant information is filtered out, potentially constraining the capacity of deep learning to fully manifest its capabilities.

In this study, we have adopted a dimensional approach that emphasized the correlation between symptom/behavioral indicators and their underlying biological foundation. Specifically, we have developed a deep neural network that extracts features from three-dimensional structural brain MRI images, without relying on current diagnostic labels associated with psychiatric disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：深層学習 機械学習 人工知能 精神疾患 脳画像 次元のアプローチ

1. 研究開始当初の背景

近年、核磁気共鳴画像法（MRI）などの脳イメージング技術により、精神疾患の神経生物学的基盤の解明が大きく進展しているが、これらの知見が臨床現場での診断や治療に活かされていない。その原因として、現在の診断基準の限界が指摘されている。精神疾患の診断では、精神障害の診断と統計マニュアル（DSM）などが用いられ、疾患を統合失調症や気分障害などカテゴリーに分類していく。しかし、カテゴリー内の患者像は異質であり、他のカテゴリーと重複することも少なくない。これまで多くの生物学的知見が示されているが、カテゴリー分けされた疾患と一対一対の対応関係はなく、治療反応や予後に関する知見を得ることはできていない。この問題に対処するため、アメリカ国立精神衛生研究所（NIMH）は、従来の臨床診断にこだわらず、現時点で明らかになっている生物学的指標をもとに新たな診断基準を作っていく必要があるという考えを示し、RDoC（Research Domain Criteria）を提案した。RDoCは精神疾患を健常から異常に至る非特異的・連続的なスペクトラムとして捉え、症状・行動指標と生物学的基盤の対応を検討する次元的方法を採用している。精神疾患の研究において、次元的方法が注目されている。

深層学習は、急速に進歩を遂げる人工知能の基盤技術であり、画像や音声などの大規模データから、有用な情報（特徴量）を自動的に抽出するアルゴリズムである。現在、深層学習技術は、脳画像研究においても活発に研究されている。しかし、それらの研究の多くは、健常者と患者を判別するカテゴリー的アプローチに基づいており、依然として、上述した精神医学研究の困難

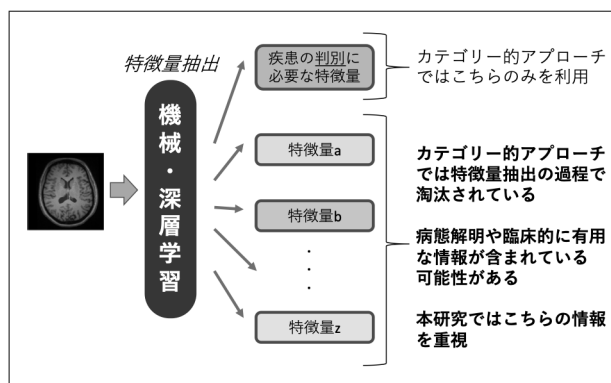


図1：機械・深層学習による特徴量抽出

から活路を見出せていない。深層学習は特徴量抽出に威力を発揮するが、カテゴリー的アプローチでは、疾患の有無を判別する特徴量を抽出しているため、潜在的に価値のある情報を排除してしまっている可能性がある[図1]。

2. 研究の目的

本研究課題は、カテゴリー的アプローチでは削ぎ落とされた情報の中に、精神疾患の病態解明や臨床的に有用な情報が含まれているかを検討することを目的とする。次元的方法を採用し、深層学習により、脳画像に内在する様々な特徴量を効果的に抽出・活用できることが期待される。

3. 研究の方法

本研究では、畳み込み層とプーリング層を経て、自己組織的に特徴量を抽出する機能を持つ畳み込みニューラルネットワーク（CNN: Convolutional Neural Network）を採用したネットワークを構築した。CNNは、入力された画像から空間的特性を保ったまま特徴量を抽出することができ、現在、画像認識に広く利用されている。本研究では、特に学習データそのものをラベルとして利用する自己教師あり深層学習手法であるオートエンコーダーとCNNを組み合わせた、畳み込みオートエンコーダー（CAE: Convolutional Auto-encoder）を用いた。ネットワークの構築については、ChainerやPytorchなどの深層学習ライブラリを用いて行った。

データセットは、京都大学にて収集された統合失調症患者と健常者を対象としたデータセットを用いた。学習したモデルの汎化性能を評価するため、さらに、公開データセットである The Center for Biomedical Research Excellence (COBRE)データセットを使用した。得られたMRI データは、Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12)を用いて前処理を行なった。

ハイパーパラメーターである畳み込み数やチャンネル数を調整した複数のモデルについて、再構成誤差および抽出特徴量による臨床情報の予測性能を評価した。

4. 研究成果

図2Aは、代表例として16チャンネル、3ブロックのモデルの学習曲線を示した。トレーニングロス、バリデーションロス、テストロス全てが十分下がっており、モデルが過学習していないことを示している。

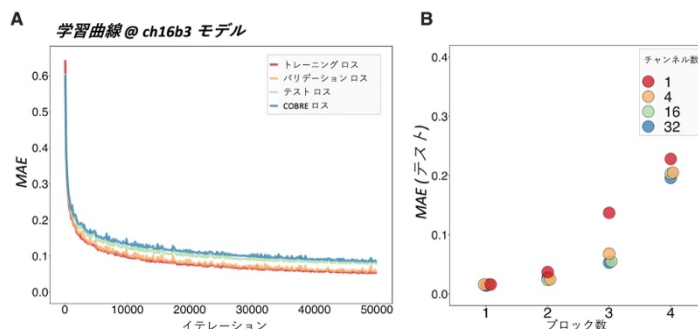


図2：モデルの学習性能

COBRE ロスも下がっており、異なる施設での汎化性能が確認された。

図2Bでは、16種類のモデルの再構成性能の比較である。ブロック数が増えるほど平均絶対誤差 (MAE: Mean Absolute Error) は大きくなる傾向があり、チャンネル数が増えるほど MAE はわずかに小さくなる傾向があった。

提案した手法の有効性は、人口統計学および統合失調症に関連する臨床的情報を予測するための線形回帰分析を用いて評価した。統合失調症に関連する臨床情報 (クロルプロマジン (CPZ) 換算値、陽性症状スコア) を予測する場合、チャンネル数にかかわらず、3ブロックの3D-CAEモデルは他のブロック数のモデルよりも予測性能が優れていた。一方、年齢など、統合失調症とは直接関係のない情報については、チャンネル数にかかわらず、1ブロックの3D-CAEが他のブロック数の3D-CAEよりも優れた予測結果を示した。

特徴量と脳との対応関係を調べるために、顕著性マップを算出した [図3]。このマップによると、3D-CAEを用いたCPZ換算値の予測に寄与した領域は、小脳、右側中側頭回、島皮質、後部帯状皮質、楔前部であった。また、陽性症状の予測に寄与した領域は、小脳、右下側頭回、島皮質、前帯状皮質、中帯状皮質であることがわかった。

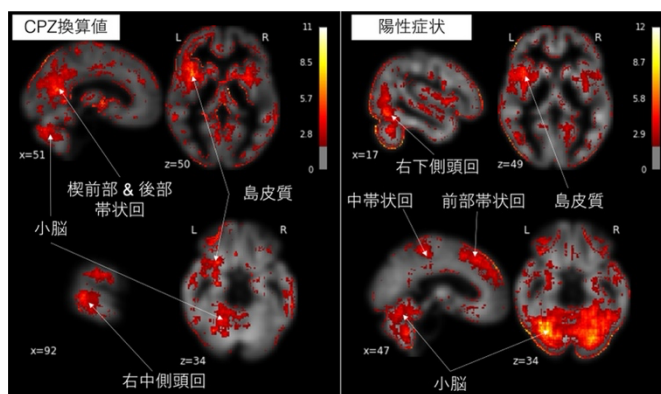


図3：顕著性マップ

提案されたモデルは、3次元脳構造MRIデータから、精神疾患の診断ラベルを必要とせずに、症状などの臨床情報との関連性を保持した特徴量を抽出可能であった。この提案モデルは、精神疾患のような異質性を持つ集団に対し有効であると考えられ、データ駆動型の新たな診断基準の開発に繋がる可能性がある。

本研究成果は、2021年に論文発表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

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 Wang Caihua, Li Yuanzhong, Tsuboshita Yukihiko, Sakurai Takuya, Goto Tsubasa, Yamaguchi Hiroyuki, Yamashita Yuichi, Sekiguchi Atsushi, Tachimori Hisateru, Wang Caihua, Li Yuanzhong, Goto Tsubasa, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	4. 巻 5
2. 論文標題 A high-generalizability machine learning framework for predicting the progression of Alzheimer's disease using limited data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Digital Medicine	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/s41746-022-00577-x	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 山口博行, 清水正彬, 杉原玄一, 菱本明豊, 本田学, 山下祐一
2. 発表標題 深層学習を用いた統合失調症脳画像の生成
3. 学会等名 第24回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水正彬, 杉原玄一, 山口博行, 山下祐一, 高橋英彦
2. 発表標題 深深層学習を用いた MRI 画像の施設間差補正
3. 学会等名 第24回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口博行, 橋本侑樹, 杉原玄一, 宮田淳, 村井俊哉, 高橋英彦, 本田学, 山下祐一
2. 発表標題 深層学習を使った精神疾患脳構造画像の特徴量抽出
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020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 Feature extraction for Schizophrenia brain image using Convolutional neural network
3. 学会等名 International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science (国際学会)
4. 発表年 2020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 feature from structural brain image using convolutional auto-encoder
3. 学会等名 the 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (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
--	---------------------------	-----------------------	----

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