

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21700312

研究課題名（和文） 脳研究に応用される統計手法の開発

研究課題名（英文） Development of statistical methods for brain research

研究代表者

川口 淳（KAWAGUCHI ATSUSHI）

久留米大学・バイオ統計センター・講師

研究者番号：60389319

研究成果の概要（和文）：多様なデータ解析に柔軟に適用できるように、分布の仮定を必要としないノンパラメトリック法を用いて、脳研究へ応用できる統計処理手法の開発を行った。提案した手法は数値実験によって既存の手法より優れていることを示した。パーキンソン病または悪性神経腫瘍の臨床研究において統計解析を行い、有意義な知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：Statistical methods applied to brain research were proposed based on the nonparametric method which required no assumption on the data structure and enable us to apply to several data analysis. A simulation study showed more significant advantage for the proposed method comparing with existing methods. We've also effectively learned about Parkinson's disease and malignant glioma from our statistical analysis

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：バイオ統計学

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：脳・神経・画像解析・国際情報交換・高次元データ・バイオ統計学・統計数学・ノンパラメトリック

1. 研究開始当初の背景

脳研究は国内外で重要な位置づけがされており、特に、アルツハイマー病やパーキンソン病の早期発見や治療法の研究が世界的に盛んになっている。社会的にも、認知症、うつ病などの精神疾患、子どもの発達障害などが問題になっている。このような状況下で、脳の機能や形態を客観的に評価するために統計学の貢献が求められている。

データを統計処理する際に適切な手法を選択する必要がある。それはデータの分布に仮定が成されて開発された手法があるためである。今手元にあるデータがその仮定を満

たしているか否かを判断する為の手段も存在するが、方法の選択を問わないだけでなく、複雑な分布をするようなデータに対しても有効な方法の開発が必要と考える。

脳の機能を定量化出来る撮像法の一つである functional magnetic resonance imaging (fMRI) は、脳神経外科、神経内科、認知心理学、小児発達、リハビリテーション医学、再生科学の分野で広く応用されている。fMRIにより観測される脳の賦活部位を表す画像には一般に計画されたタスクに関連する部位以外にも心拍や呼吸など様々な信号源に起因するアーチファクトも含まれてお

り結果の臨床的解釈の妨げとなっている。このための統計処理手法として独立成分分析が広く用いられている。この既存法に、より柔軟性を持たせることにより、アーチファクト信号源に有意に関係する観測画像を精度良く特定する事ができ、必要なタスク関連部位のみを鮮明な画像として抽出することが見込まれ、そして解釈が容易な解析法として脳研究に役に立つことが期待される。

2. 研究の目的

本研究ではノンパラメトリック法と言われる分布の仮定を必要としない方法を用いて、脳科学へ応用できる統計処理手法の開発を行うことが目的であった。そして、このような多種多様なデータに柔軟に適用できるような方法により、複雑な構造を有する脳に関するデータから脳疾患の治療や発見に役に立つような原因、特徴などの有効な情報を取り出す事を目指した。

3. 研究の方法

- (1) 多種多様なデータに適用することを念頭に置き、分布の仮定を必要としないノンパラメトリック法を用いた方法論の研究を行った。
 - ① 様々な情報が混在する画像から興味のある脳部位画像だけを有効に抽出する統計解析手法である独立成分分析法に関する研究を行った。
 - ② 臨床試験において2種類の治療法を比較するための統計解析手法についての研究を行った。
- (2) 開発された方法を基に、悪性神経膠腫、パーキンソン病やアルツハイマー病などの脳疾患に関する臨床研究のデータの統計解析を行った。
 - ① アメリカのノースカロライナ大学とペンシルバニア州立大学のグループとの共同研究において、パーキンソン病患者の脳機能を明らかにするために、被験者にあるタスクを与えられ撮像されたfMRI データを統計学的手法を用いて解析した。
 - ② 脳に原発する、悪性神経膠腫、中枢神経原発リンパ腫(PCNSL)、において遺伝子情報を用いた予後予測を行った。その際にノンパラメトリック法の1つでその結果の解釈が比較的容易にできる樹形図モデルに関する研究を行った。
 - ③ アルツハイマー病などの脳萎縮に起因する疾患を予測するための方法論として基底展開法による次元縮小法の研究を行い、脳画像データへの適用可能性や結果の解釈の簡便さについて検討した。

4. 研究成果

(1) 方法論の研究

- ① 伝統的な解析法の枠組みを超えてデータを柔軟にモデル化できるスプラインモデリングについての研究を行い Japanese Journal of Public Health 誌に論文を発表した。

次にそのモデリングを利用し、アメリカのノースカロライナ大学の Young Truong 教授との共同研究において脳画像から被験者に課せられた課題に対応する脳活動部位を抽出するための方法を開発した。独立成分分析法においてあらゆるデータの分布に対応できる対数スプライン密度推定を導入し、統計学的に良い性質をもつ最尤法の枠組みでの推定法を開発した。数値実験により、提案手法は推定誤差が小さいという意味で他の手法とは劣らないという結果を得ることができた。その成果を Bulletin of Informatics and Cybernetics 誌に論文を発表した。

そしてこのアルゴリズムを基に従来法より仮定の少ない区間推定法としてブートストラップ法を用いた方法を開発した。コンピュータを用いたシミュレーションデータに対し使用例を示すとともに客観的な評価を行い、提案した手法が合理的な被服確率を与えるという意味で有効な手法であることを示した。

研究成果を2つの国内学会及び1つの国際学会において発表した。国際学会においては最優秀論文賞(Best Paper Award of The 2010 IAENG International Conference on Data Mining and Applications)に選出された。

- ② アメリカのノースカロライナ大学 Gary Koch 教授と共同で臨床試験における治療法の比較を行うためのノンパラメトリック法の開発を行った。共変量を考慮するための方法に回帰式の仮定を必要としない方法の開発ができた。研究成果を2つの国内学会及び1つの国際学会において発表した。この1つが2010年度日本計量生物学会奨励賞を受賞した。またこの方法のいくつかの拡張に成功した。経時的データに適用できるように拡張し検定法と信頼区間の構成を行った。数値実験により提案法の有効性を示し、Journal of Biopharmaceutical Statistics 誌に論文を発表した。また多施設試験など層を持つデータに適用できるように方法を拡張し、研究成果を国際学会において発表し、Statistics in Biopharmaceutical Research 誌に論文を発表した。

- (2) 臨床研究での統計解析
- ① アメリカのノースカロライナ大学とペンシルバニア州立大学のグループとの共同研究において fMRI データの統計解析を担当しパーキンソン病患者における小脳-視床-運動野経路の役割を明らかにし Neuroscience 誌に論文を発表した。さらには、別実験のデータから視床-線条-皮質経路及び小脳-視床-運動野経路の役割を明らかにし Neuroscience 誌に論文を発表した。
 - ② 脳に原発する悪性神経膠腫患者において遺伝子情報を用いた予後予測方法を開発した。関連遺伝子を見つける事ができた。さらには臨床現場に結果を還元するために、予後予測を行うための予測式を導出した。研究成果は特許として出願し、International Journal of Oncology 誌に論文を発表した。さらには、中枢神経原発リンパ腫 (PCNSL) に対する予後予測式も導出し、特許を出願し、論文を専門誌に投稿した。
 - ③ 脳画像を用いる場合、前処理として次元縮小を効果的に行わないとノイズが多く残った状態での適用になり有効な情報を取り出すことが困難になる事がわかった。こうして次元縮小や結果出力の仕方に注意して、脳画像から萎縮部位をとらえ認知症発症を予測するために、基底展開法と主成分分析法を組み合わせ膨大な情報を含む脳画像データから有効に予測に寄与する情報を引き出す方法を開発した。数値実験により既存の方法と比較し開発した方法がより優れている事を示した。アルツハイマー病研究のデータに適用し、実行可能性を示す事が出来た。その成果を1つの国際学会及び2つの国内学会で発表し、国際学術誌に論文を投稿した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① Kawaguchi, A., Yajima N., Komohara Y., Aoki H., Tsuchiya N., Homma J., Sano M., Natsumeda M., Uzuka T., Saitoh A., Takahashi H., Sakai Y., Takahashi H., Fujii Y., Kakuma T. and Yamanaka R. (2012): Identification and validation of a gene expression signature that predicts outcome in malignant glioma patients. International Journal of Oncology, Volume 40 Number 3, 721-730. 査読有

- ② Kawaguchi, A. and Truong, K. Y. (2011): Log spline independent component analysis. Bulletin of Informatics and Cybernetics, 43, 83-94. 査読有
- ③ Kawaguchi, A., Koch, G. G., Wang, X. (2011): Stratified Multivariate Mann-Whitney Estimators for the Comparison of Two Treatments with Randomization Based Covariance Adjustment. Statistics in Biopharmaceutical Research, Vol. 3, No. 2, 217-231. 査読有
- ④ Lewis, M. M., Du G., Sen S., Kawaguchi, A., Truong, Y. Lee, S. Mailman, R. B. Huang, X. (2011): Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease, Neuroscience, Volume 177, Issue 17, 230-239. 査読有
- ⑤ Kawaguchi, A. and Koch, G. G. (2010): Multivariate Mann-Whitney Estimators for the Comparison of Two Treatments in a Three Period Crossover Study with Randomly Missing Data. Journal of Biopharmaceutical Statistics, Volume 20 Issue 4, 720-744. 査読有
- ⑥ Kawaguchi, A. (2010): Statistical Inference for Independent Component Analysis Based on Polynomial Spline Model. Lecture Notes in Engineering and Computer Science: Proceedings of The International MultiConference of Engineers and Computer Scientists 2010, IMECS 2010. 478-480. 査読有
- ⑦ Sen S., Kawaguchi A., Truong K. Y., Lewis M. M., and Huang X. (2010): Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease. Neuroscience, Volume 166, Issue 2, 712-719. 査読有
- ⑧ Kaba, Y., Kawaguchi, A., Yanagawa, T. (2010): Factors that are related to reduced visual acuity in male junior high school students and their effects: findings based on cross-sectional study. Japanese Journal of Public Health, Volume 57 Issue 3, 165-174. 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

- ① Kawaguchi A. and Koch, G. G. Assessing systemic effects in bilateral crossover design. The 3rd East Asia Regional Biometric Conference 2012, February 2-3, 2012, Seoul, Korea
- ② Araki Y. Kawaguchi A. and Yamashita F. The early detection of Alzheimer's diseases based on MRI data via sparse functional logistic classification. Joint Meeting of the 2011, December 16-19, 2011, Taipei, Taiwan.
- ③ 荒木 由布子, 川口 淳, 山下 典夫. 認知症早期発見のための三次元脳画像に基づく関数データ解析. 2011 年度 統計関連学会連合大会, 2011 年 9 月 7 日, 九州大学.
- ④ 川口 淳, 荒木 由布子, 山下 典夫. 関数データ解析の三次元脳画像解析への応用. 日本計算機統計学会第 25 回大会, 2011 年 5 月 8 日, 函館市.
- ⑤ 川口 淳. 拡張二変量順位和統計量の 2 期 2 剤 4 群クロスオーバー試験への応用. 2010 年度 統計関連学会連合大会, 2010 年 9 月 8 日, 早稲田大学
- ⑥ Kawaguchi A., Koch, G. G. Wang X. Stratified Multivariate Mann-Whitney Estimators for the Comparison of Two Treatments with Randomization Based Covariance Adjustment. The 31st ISCB Annual Conference, August 29, 2010, Montpellier, France.
- ⑦ 川口 淳, Koch, G. G. Wang X. 層別多変量マンホイットニー推定量による 2 種類の治療法の比較. 日本計量生物学会年会, 2010 年 5 月 21 日, 統計数理研究所.
- ⑧ Kawaguchi A. Statistical Inference for Independent Component Analysis Based on Polynomial Spline Model. The International MultiConference of Engineers and Computer Scientists 2010, IMECS 2010, March 18, 2010, Hong Kong.
- ⑨ 川口 淳. 多項スプラインモデルによる独立成分分析とその推測. 日本計算機統計学会 第 23 回シンポジウム, 2009 年 11 月 8 日, 札幌学院大.
- ⑩ 川口 淳, fMRI データにおける多項スプライン型独立成分分析, 第 11 回ブレインサイエンス研究会, 2009 年 6 月 7 日, 福岡県柳川市.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称: 中枢神経原発悪性リンパ腫患者の予後予測方法、キット、遺伝子セット及び使用
発明者: 山中龍也, 岩立康男, 藤井幸彦, 角間辰之, 川口 淳, 梶原浩司
権利者: 京都府立医科大学, 千葉大学, 新潟大学, 久留米大学, 山口大学
種類: 特許
番号: 特願 2011-154664
出願年月日: 2011 年 7 月 13 日
国内外の別: 国内

名称: 悪性神経膠腫患者の予後予測方法
発明者: 山中龍也・川口 淳・角間辰之
権利者: 久留米大学
種類: 特許
番号: 特願 2010-084929
出願年月日: 2010 年 4 月 1 日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川口 淳 (KAWAGUCHI ATSUSHI)

久留米大学・バイオ統計センター・講師

研究者番号: 60389319

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし