

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07593

研究課題名（和文）マルチタスク深層学習を用いた脳MRI解析技術の精神・神経疾患への応用

研究課題名（英文）Application of multi-task deep learning with brain MRI to psychiatric and neurological disorders

研究代表者

大石 直也（Oishi, Naoya）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：40526878

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）：脳画像研究におけるセグメンテーションとクラス分類の精度をさらに向上させるため、申請者は脳MRIに対する多岐に渡るマルチタスク深層学習アルゴリズムを開発した。精神・神経疾患において重要であることが示唆されているが微細なため従来の技術では同定困難であった微小脳構造の正確な同定のみならず、外傷性脳損傷や脳腫瘍患者において複数シーケンスのMRIデータを用いることで病巣のより正確な同定が可能となることを示した。このように、今回開発したマルチタスク深層学習アルゴリズムの有用性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

柔軟性・拡張性の高いマルチタスク深層学習アルゴリズムを新規に開発し、健常者における微小脳領域の正確な同定や精神・神経疾患における病巣の正確な同定などに成功した点は学術的意義が高いと考えられる。また、本手法はMRIに限定される技術ではなく、様々な波形（1次元）、画像（2～3次元）、動画（3～4次元）研究において応用可能であり、多岐にわたる臨床応用可能性があるという観点で社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：To further improve the accuracy of segmentation and classification in neuroimaging research, we have newly developed a wide range of multi-task deep learning algorithms for brain MRI. The algorithm not only accurately identifies micro brain structures that have been suggested to be important in psychiatric and neurological disorders but are difficult to identify with conventional techniques due to their minute size, but also enables more accurate identification of foci in patients with traumatic brain injury and brain tumors by using multiple sequences of MRI data. Thus, we have demonstrated the usefulness of the multi-tasking deep learning algorithm developed in the project.

研究分野：医用画像工学

キーワード：深層学習 MRI 脳 精神神経疾患 マルチタスク セグメンテーション クラス分類

1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴画像法(MRI)に代表される非侵襲的脳画像法の進歩は、臨床医学の発展に大きく寄与し、精神・神経疾患の臨床にも広く応用されている。一般的に脳 MRI の臨床・研究応用は、1. 脳梗塞や脳腫瘍の病巣、あるいは脳萎縮領域の同定などの関心領域同定(セグメンテーション)、2. アルツハイマー病や統合失調症といった疾患の診断(クラス分類)に大別される。熟練した臨床医は経験に基づいてこれらを高精度に達成しうるものの、経験の差が精度の差につながり、ひいては患者の予後に関わるため、経験によらない手法の確立が望まれる。申請者はこれまで脳 MRI に機械学習を応用してこれらの問題に取り組み、独自開発のクラスタリング手法を用いた脳腫瘍の悪性度を含めた領域同定(Inano, Oishi, NeuroImage Clin. 2014; Sci Rep. 2016)、軽度認知機能障害の認知症移行予測をサポートベクターマシンにより高精度に行う手法開発(Ota, Oishi, J Neurosci Meth. 2014 & 2016; J Alzheimers Dis. 2016)などを責任著者として論文発表してきた。一方で、熟練者はアルツハイマー病の診断を行うために脳萎縮領域を同定し、逆に関心領域の同定に認知症の診断という先見情報を利用するなど、2つの課題を同時に遂行する(マルチタスク)ことで両者の精度向上を図ることが多い。しかし従来の機械学習技術でこのようなマルチタスクを同時かつ相補的に学習させることは困難であった。

近年、深層学習(ディープラーニング)(LeCun Y, Nature 2015)に代表される手法の登場は、囲碁の世界チャンピオンを凌駕し(Silver D, Nature 2016)人を超えた画像認識力を有するなど飛躍的な発展を遂げている。脳画像への応用でも頭部 CT 画像から脳出血領域を熟練者レベルに同定する手法(Kuo, PNAS 2019)、緊急性を要する脳疾患の分類を極めて高精度に行う手法(Chilamkurthy, Lancet 2018)などが報告されている。申請者も、セグメンテーションとクラス分類を同時に学習する深層学習手法を開発し、急性期主幹動脈閉塞における拡散強調 MRI (DWI)での虚血コア領域同定と予後予測を同時に行い、従来の予測指標と比べて有意に予測精度が高いことを責任著者として論文発表した(Nishi, Oishi, Stroke 2020)。これらの背景から、マルチタスク深層学習により同時かつ相補的に学習させることで、従来独立して行うことが多かったセグメンテーションとクラス分類の精度向上が様々な精神・神経疾患においても実現できるのではないかという考えに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MRI の各シーケンス画像および課題に適したマルチタスク深層学習アルゴリズムを開発し、健常者および精神・神経疾患患者に適用することで各タスク精度の向上性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

マルチタスク深層学習アルゴリズムを基盤技術とし、以下を開発・検証する。

(1) 多種・多次元の脳 MRI に適したマルチタスク深層学習アルゴリズムの開発

申請者が開発した、急性期主幹動脈閉塞における DWI での虚血コア領域同定と予後予測を同時に行うマルチタスク深層学習(Nishi, Oishi, 2020)を基盤として、MRI の各シーケンス画像に適した手法を開発する。本アルゴリズムは、U-Net (Ronnenberger, 2015)を改良した3次元 Residual U-Net を核とし、その高次元縮約情報をもとに深層学習クラス分類を行い、両者を同時に学習させるものである。本研究では、これを、

1. 複数シーケンスの MRI 画像(multiple 3D)を組み合わせたマルチタスク深層学習

2. 単一スライス(single 2D)画像のみでのマルチタスク深層学習

3. 安静時機能的 MRI(rs-fMRI; 4D)に基づく4次元マルチタスク深層学習

に発展させるための技術開発を行う。1は、脳梗塞においては DWI とみかけの拡散係数(ADC)画像を組み合わせたものを、外傷性脳損傷においては T1, T2, FLAIR 画像を組み合わせたものを用いることで精度向上を図る。2は一般的な臨床用 MRI は2次元画像であることから、臨床ニーズを鑑み開発を行う。3は rs-fMRI を用いることで血流動態の異常を同定することができ、これと診断を組み合わせることで学習精度向上を図る。

(2) 健常者による学習アルゴリズムの検証

京都大学医学研究科に設置済の MRI 装置(7 テスラ、Siemens 社製)を用いて、健常者 50 名に対して3次元 T1 画像、DWI、rs-fMRI などを取得する。併せて、これまで撮像した既存のデータ(3T-MRI が約 150 名、7T-MRI が約 50 名)も利用する。さらに、外部検証用データとして、HCP (Human Connectome Project)、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) に代表されるオープンデータを活用する。

健常者データは疾患研究における対照群として用いる他、健常者のみでの検証も行う。クラス分類としては、一般的な年齢や性別の分類、性格傾向や自閉症特性など健常範疇の神経心理学的

特性の分類などを対象とする。関心領域としては、これらの分類に重要な脳萎縮領域の同定や海馬・島皮質などの解剖構造同定などを対象とする。得られた予測精度は、シングルタスクの精度と比較し、学習精度向上の有無を評価する。

(3) 精神・神経疾患患者による学習アルゴリズムの検証

京都大学病院精神科・脳神経外科の元でこれまで撮像した既存のデータ(3T-MRI)に加えて、各診療科の協力の元で7T-MRIの撮像データも収集し利用する。対象疾患としては、アルツハイマー病、統合失調症、脳梗塞、外傷性脳損傷であり、これらのデータはすでに各100名ほど既存データとして利用可能な状況にある。併せて、ADNIに代表される疾患MRIオープンデータも活用していく。

3次元T1画像から脳萎縮領域の同定とアルツハイマー病、統合失調症の疾患分類を学習するアルゴリズムを検証する。併せて、海馬領域の同定など疾患の診断に重要な関心領域同定の検証も行う。また、単一スライスのみを用いた検証も行う。得られた予測精度は、シングルタスクで学習させた場合の精度と比較し、学習精度向上の有無を評価する。

複数シーケンスのMRIを組み合わせたアルゴリズムの検証も行う。脳梗塞においては、DWIとADC画像を組み合わせたもの、外傷性脳損傷においては、T1、T2、FLAIR画像を組み合わせたものを用いる。

4. 研究成果

(1) 多種・多次元の脳MRIに適したマルチタスク深層学習アルゴリズムの開発

TensorFlow、Keras、PyTorchなど既存の高性能オープンソースライブラリを用いて複数シーケンスのMRI画像(multiple 3D)を組み合わせたマルチタスク深層学習手法を確立するとともに、複数種類の領域を同定するためのアルゴリズム開発を行った。これらのアルゴリズムを健常者ならびに精神・神経疾患患者のMRIデータに適応し、評価を実施した。

深層学習のMRIへの応用に関する総説論文(Oishi N. Denoising with graphics processing units and deep learning in non-invasive medical imaging. Practical inverse problems and their prospects. 2023)などの学術的成果を得た。

(2) 健常者による学習アルゴリズムの検証

これまで撮像した既存のデータ(7テスラMRIが約50名)に加えて、7テスラMRI装置を用いて新たに健常者98名の3次元T1画像、DWI、rs-fMRIなどのデータを収集した。

精神・神経疾患において重要であることが示唆されているが微細なため従来の技術では同定困難であった手綱核の正確な同定技術を深層学習により成功し、7テスラMRIデータを用いた健常者での検証を実施した。一致度を示すDice係数が 0.938 ± 0.007 と極めて高精度での同定に成功した(図1)

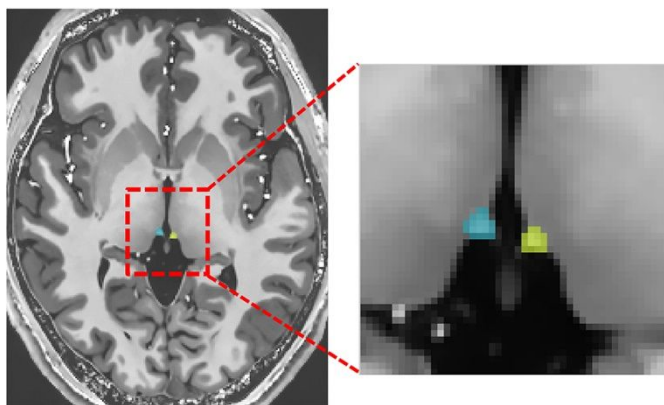


図1. 深層学習を用いた微小脳構造(手綱核)の正確な同定技術

さらに、7T-MRIで得られる構造的情報に関する総説論文(Okada, Oishi et al., Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2022)を共著者として発表するなどの学術的成果を得た。

(3) 精神・神経疾患患者による学習アルゴリズムの検証

7テスラMRI装置を用いて外傷性脳損傷患者30名、うつ病患者35名の7テスラMRIデータを京都大学病院精神科の協力の元で新規に収集した。

複数シーケンスのMRI画像(multiple 3D)を組み合わせたマルチタスク深層学習手法を外傷性脳損傷患者に対する検証を実施した。60名の外傷性脳損傷患者に対して、T1強調、T2強調、FLAIR画像を組み合わせることで単一シーケンスと比べて脳損傷領域の同定精度が向上することを検証した。さらに本手法を前庭神経鞘腫患者に対しても検証を実施した。約60名の前庭神経鞘腫患者に対して、T1強調、T2強調、Gd-T1画像を組み合わせることで単一シーケンスと

比べて腫瘍領域の同定精度が向上することを検証しえた。

また、手綱核の正確な同定技術を 3 テスラ MRI データおよび深層学習においても確立させ、多施設共同研究として健常者およびうつ病患者での手綱核体積の評価を実施するとともに、3 テスラ MRI の他の装置・撮像プロトコルや 7 テスラ MRI への汎化性を明らかにした。本研究を責任著者として論文報告 (Kyuragi, Oishi et al., Biological Psychiatry: Global Open Science, 2024) するなどの学術的成果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 *Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Akasaka T, Thuy DHD, Shima A, Sawamoto N, Oishi N, Zhang Z, Funaki T, Nakamoto Y, Murai T, Miyamoto S, Takahashi R, Isa T.	4. 巻 12
2. 論文標題 A pictorial review of structural neuroimaging at 7T.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	6. 最初と最後の頁 3406-3435
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/qims-21-969	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 *Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Oishi N, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Altered white matter microstructure and neurocognitive function of HIV-infected patients with low nadir CD4.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurovirol.	6. 最初と最後の頁 355-366
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13365-022-01053-8.	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 *Abdelrahman H, Ubukata S, Ueda K, Fujimoto G, Oishi N, Aso T, Murai T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Combining multiple indices of diffusion tensor imaging can better differentiate patients with traumatic brain injury from healthy subjects.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat.	6. 最初と最後の頁 1801-1814
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S354265	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 Katsuno Y, *Ueki Y, Ito K, *Murakami S, Aoyama K, Oishi N, Kan H, Matsukawa N, Nagao K, Tatsumi H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of a new speech support application on intensive speech therapy and changes in functional brain connectivity in patients with poststroke aphasia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Hum. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 870733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2022.870733	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 Siste K, *Pandelaki J, Miyata J, Oishi N, Tsurumi K, Fujiwara H, Murai T, Nasrun MW, Wiguna T, Bardosono S, Sekartini R, Sarasvita R, Murtani BJ, Sen LT, Firdaus KK.	4. 巻 11
2. 論文標題 Altered resting state network in adolescents with problematic internet use.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Clin. Med.	6. 最初と最後の頁 5838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11195838	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 Matsumoto Y, Nishida S, Hayashi R, Son S, Murakami A, Yoshikawa N, Ito H, Oishi N, Masuda N, Murai T, Friston K, Nishimoto S, *Takahashi H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Disorganization of semantic brain networks in schizophrenia revealed by fMRI.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin.	6. 最初と最後の頁 498-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbac157	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 *Fujimoto G, Ubukata S, Sugihara G, Oishi N, Aso T, Murai T, Ueda K.	4. 巻 13
2. 論文標題 A model for estimating the brainstem volume in normal healthy individuals and its application to diffuse axonal injury patients.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports.	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-27202-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 -

1. 著者名 Kyuragi Y, *Oishi N, Yamasaki S, Hazama M, Miyata J, Shibata M, Fujiwara H, Fushimi Y, Murai T, Suwa T.	4. 巻 328
2. 論文標題 Information flow and dynamic functional connectivity during electroconvulsive therapy in patients with depression.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Affect Disord.	6. 最初と最後の頁 141-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2023.02.060	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 *Ubukata S, Ueda K, Fujimoto G, Ueno S, Murai T Oishi N.	4. 巻 Nov
2. 論文標題 Extracting apathy from depression syndrome in traumatic brain injury using a clustering method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neuropsychiatry Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1176/appi.neuropsych.21020046.	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 Nishi H, *Oishi N, Ogawa H, Natsue K, Doi K, Kawakami O, Aoki T, Fukuda S, Akao M, Tsukahara T, on behalf of the Fushimi AF Registry investigators.	4. 巻 42
2. 論文標題 Predicting cerebral infarction in patients with atrial fibrillation using machine learning: The Fushimi AF Registry.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab.	6. 最初と最後の頁 746-756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211063802.	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 Shibata H, *Uchida Y, Inui S, Kan H, Sakurai K, Oishi N, Ueki Y, Oishi K, Matsukawa N.	4. 巻 94
2. 論文標題 Machine Learning-Based Model Trained with Quantitative Susceptibility Mapping to Detect Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsonism Relat. Disord.	6. 最初と最後の頁 104-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.12.004.	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 *Fujiwara H, Tsurumi K, Shibata M, Kobayashi K, Miyagi T, Ueno T, Oishi N, Murai T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Life habits and mental health: behavioural addiction, health benefits of daily habits, and the reward system.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 13:813507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2022.813507.	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 *Oishi N	4. 巻 1
2. 論文標題 Denoising with Graphics Processing Units and Deep Learning in Non-invasive Medical Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Practical Inverse Problems and Their Prospects	6. 最初と最後の頁 15 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-99-2408-0_2	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 Takahashi Y, *Oishi N, Yamao Y, Kunieda T, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S, Arakawa Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Voxel based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for predicting the grade and proliferative activity of meningioma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e3201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.3201	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 Saito S, Suzuki K, Ohtani R, Maki T, Kowa H, Tachibana H, Washida K, Kawabata N, Mizuno T, Kanki R, Sudoh S, Kitaguchi H, Shindo K, Shindo A, Oka N, Yamamoto K, Yasuno F, Kakuta C, Kakuta R, Yamamoto Y, Hattori Y, Tahakashi Y, Nakaoku Y, Tonomura S, Oishi N, et al.,	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Cilostazol in Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2344938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2023.44938	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 Hirata R, Yoshimura S, Kobayashi K, Aki M, Shibata M, Ueno T, Miyagi T, Oishi N, Murai T, *Fujiwara H	4. 巻 13
2. 論文標題 Differences between subclinical attention-deficit/hyperactivity and autistic traits in default mode, salience, and frontoparietal network connectivities in young adult Japanese	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-47034-7	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 *Yoshii T, *Oishi N, Sotozono Y, Watanabe A, Sakai Y, Yamada S, Matsuda K, Kido M, Ikoma K, Tanaka M, Narumoto J	4. 巻 14
2. 論文標題 Validation of Wistar-Kyoto rats kept in solitary housing as an animal model for depression using voxel-based morphometry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-53103-2	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 -

1. 著者名 Kyuragi Y, *Oishi N, Hatakoshi M, Hirano J, Noda T, Yoshihara Y, Ito Y, Igarashi H, Miyata J, Takahashi K, Kamiya K, Matsumoto J, Okada T, Fushimi Y, Nakagome K, Mimura M, Murai T, *Suwa T	4. 巻 4
2. 論文標題 Segmentation and Volume Estimation of the Habenula Using Deep Learning in Patients With Depression	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry Global Open Science	6. 最初と最後の頁 100314 - 100314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpsgos.2024.100314	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 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 大石 直也
2. 発表標題 ハイパースペクトルイメージングの脳領域への応用
3. 学会等名 第25回日本ヒト脳機能マッピング学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naoya Oishi
2. 発表標題 Denoising in non-invasive medical imaging
3. 学会等名 Practical inverse problems and their prospects (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石 直也
2. 発表標題 微小脳構造を核とした安静時機能結合MRI
3. 学会等名 第26回日本ヒト脳機能マッピング学会（招待講演）
4. 発表年 2024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
---------	---------