

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11788

研究課題名（和文）機能的脳画像解析のための多層マルチブロックスコアリング法の開発

研究課題名（英文）Multilayer multiblock scoring for functional brain imaging data analysis

研究代表者

川口 淳（Kawaguchi, Atsushi）

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：60389319

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：脳機能画像から各個人のネットワークを推定し、同時にその個人脳機能の接続性を利用して疾患診断のためのスコアを算出するアルゴリズムを開発した。ソフトウェアの開発も行い、シミュレーション研究と実際の認知症と健常者からなる脳画像データへの適用の結果において、構築されたモデルを使用して認知症を高精度に予測できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、脳科学は学術的にも社会的にも関心が高い。医学では、特に精神神経領域において、疾患の早期発見、病態の客観的評価、疾患サブタイプ分類などの研究が盛んに行われている。推定されたネットワークからアウトカム（病気や健康など）を決定するための予測式を構築することができ、脳の機能的接続性を脳障害の診断するための有用なバイオマーカーとして利用することを可能とした。

研究成果の概要（英文）：We developed an algorithm to estimate the network of each individual from functional brain images and to calculate a score for disease diagnosis using the connectivity of the individual's brain functions. The software was also developed, and the results of a simulation study and application to brain imaging data from real dementia and healthy subjects showed that the constructed model can be used to predict dementia with a high accuracy.

研究分野：生物統計学

キーワード：脳・神経 画像解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、脳科学は学術的にも社会的にも関心が高い。医学では、特に精神神経領域において、疾患の早期発見、病態の客観的評価、疾患サブタイプ分類などの研究が盛んに行われている。これらによって、効果的な治療法の選択、患者の生活の質を担保する事につながる。

このような研究において脳画像は客観的な指標として有用性が確立されている。functional MRI によって測定される脳内ネットワークは疾患に特異的な特徴（疾患特異性）を表す。現段階ではその解析方法は制限的であるために、それによって十分な情報が取得されているかには疑問が生じる。特に時間的なネットワークの変化は疾患特異性をより反映すると考える。

この際に、統計学的な課題として、画像は大規模かつ複雑なデータであるので有意義な情報を効率的に得るための方法が必要となる。

2. 研究の目的

本研究は機能的脳画像から算出されるネットワークスコアを中心に考え、他の脳画像技術によって得られた複数の測定データを組み込む先進的な統計学的解析手法を開発し、疾患の客観的評価に貢献する。はじめに脳内ネットワークスコア算出方法を開発する。ここでのネットワークは解剖的に分けられた脳部位をノードとして、その対であるエッジにおいて個人毎に異なるその強さ（エッジ強度、または結合性）が推定される。ここでのスコア化は、臨床応用を目指し被験者の特徴を表すように、1被験者あたり複数の測定値を少数の値に縮約する。このようなネットワーク推定のために多くの層を用いたスコア推定を行うことを提案し、これを多層マルチブロックスコアリング法と呼ぶ。このような脳画像解析に応用される多層マルチブロックスコアリング法の開発を本研究の目的とする。

3. 研究の方法

脳内ネットワークスコア推定法の開発。推定の際には疾患情報との相関も考慮に入れる教師付推定法を採用する。開発された方法を数値実験により性能評価する。

実データへの応用。応用の方法として、ネットワークスコア及びスーパーレベルでのスコアを用い、複数の対象者から疾患診断確率を算出するための関数を構築する。その確率を算出するための関係式におけるパラメータを統計学的に推定する。新規患者に対して疾患診断確率を計算するような枠組みの方法を開発する。実データは公開データを用いる。これまでに使用した US-ADNI データに方法を応用する。ネットワークの変化もしくは疾患特異性が何に起因するものかを明らかにする。ネットワークの多角的な根拠づけを行い臨床的解釈しやすい出力ができるようにする。臨床的に有用な情報発見を目指す。

ソフトウェアの開発。開発した手法に関して R のパッケージ公開する。

4. 研究成果

脳機能画像から各個人のネットワークを推定し、同時にその個人脳機能の接続性を利用して疾患診断のためのスコアを算出するアルゴリズムを開発した。先行研究ではネットワークのみを独立に推定する方法であったため、結果として得られるネットワークは診断での有用性が限られていた。提案された方法の利点は、診断に関連した（教師あり）ネットワークが推定でき、さらにサブネットワーク推定に対応する複数のスコアが算出できるので、結果の解釈に役立つことである。ソフトウェアの開発も行い、シミュレーション研究と実際の脳画像データへの適用の結果において、構築されたモデルを使用して疾患を高精度に予測できることを示した。推定されたネットワークからアウトカム（病気や健康など）を決定するための予測式を構築することができ、脳の機能的接続性を脳障害の診断をするための有用なバイオマーカーとして利用することを可能とした。

機械学習の手法は数多く存在するが、本研究では提案するネットワークスコアが特徴量として有用であるかどうか焦点を当てた。このため適用した手法は限られていたが、シミュレーション研究および実データの分析により、いずれの手法も一定の精度で予測可能なスコアを生成することが示された。このことから、提案スコアを用いると、多重ロジスティック回帰モデル（変数選択あり）などの単純な手法を用いて、良好な疾患予測精度で疾患予測確率を推定することが可能である。このような単純なモデルは結果の解釈を容易にし、複雑なモデルの説明可能性を議論することなく結果を解釈するのに非常に有用である可能性があるため、多くの臨床研究で使用されている。

本手法は他の医療データにも応用可能であり、一般臨床データ、教育、社会医学にも有用である可能性がある。本手法は次元削減の要素を持つため、高次元データ解析に有用であり、代表的な領域は遺伝子データである。近年、計測機器、特にシングルセル RNA シーケンシング (scRNA-seq) 計測の発達により、より正確な計測、既知の新しい細胞タイプの識別、各細胞タイプ内の遺伝子間相互作用の特徴付けが可能になった。scRNA-seq データでは同一組織内の様々な細胞タイプ間で異質性が明らかになるため、細胞タイプレベルの遺伝子ネットワークは、これまでの組織レベルの遺伝子ネットワークでは明らかにされていなかった遺伝子間相互作用を明らかにすることが期待される。解析手法は本研究で対象とする機能的脳ネットワークと密接に関連している。統計的に困難な課題が多く指摘されており、これらの課題に向けて本手法の枠組みを展開できる可能性がある。

教師ありおよびデータ駆動型(サブ)ネットワーク推定を用いて、rs-fMRI データから診断確率を推定する方法を開発した。スコアリング法とそのアルゴリズムを導入し、シミュレーション分析と実際の脳画像データへの適用により、作成されたスコアを使用した回帰モデルがより高い精度で疾患を予測できることが明らかになった。この方法にはいくつかの潜在的な拡張があり、今後の課題は、これをさまざまな疾患に適用して新しい医学的知識を得ることである。提案した方法は、機能画像データからの脳疾患バイオマーカーの構築に役立つ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 川口 淳	4. 巻 42
2. 論文標題 脳画像データハーモナイゼーションにおける統計学的解析方法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1～14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/jjmr.2021-1740	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 Ebina Junya, Hara Kazuhiro, Watanabe Hirohisa, Kawabata Kazuya, Yamashita Fumio, Kawaguchi Atsushi, Yoshida Yusuke, Kato Toshiyasu, Ogura Aya, Masuda Michihito, Ohdake Reiko, Mori Daisuke, Maesawa Satoshi, Katsuno Masahisa, Kano Osamu, Sobue Gen	4. 巻 90
2. 論文標題 Individual voxel-based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 114～119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2021.07.025	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 Kawaguchi Atsushi	4. 巻 20
2. 論文標題 Network-based diagnostic probability estimation from resting-state functional magnetic resonance imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 17702～17725
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3934/mbe.2023787	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5件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川口 淳
2. 発表標題 マルチモーダル脳画像解析
3. 学会等名 第44回IBISML研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田尻 涼、川口 淳
2. 発表標題 異種脳画像統合解析のためのネスト成分法
3. 学会等名 日本計算機統計学会第35回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻 涼、川口 淳
2. 発表標題 深層学習により生成した脳画像は解析に使用できるのか
3. 学会等名 科研費シンポジウム「データサイエンス・統計学における方法論と応用の新展開」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口 淳
2. 発表標題 医療データサイエンス
3. 学会等名 2021年度統計データサイエンス研究集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口淳, 石丸悠子, 高尾結佳, 大迫亮介
2. 発表標題 脳画像AI解析における信頼性
3. 学会等名 2023年度 人工知能学会全国大会（第37回）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Atsushi Kawaguchi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 CRC Press	5. 総ページ数 224
3. 書名 Multivariate Analysis for Neuroimaging Data	

〔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
---------	---------