

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24700286

研究課題名(和文) 縦断的脳研究における統計解析法の開発

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

研究代表者

川口 淳(Kawaguchi, Atsushi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60389319

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高次元・高個人内相関データである脳画像を解析するために近隣ボクセル間の相関を考慮し、その後数値的に相関の高いものをまとめる、という二段階次元縮小法を開発した。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。認知症やパーキンソン病患者に対する経時測定脳画像データに適用し実行可能性と合理的な判別精度を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We developed a two-step dimension-reduction method to analyze high-dimensional and high intra correlational brain imaging data. A simulation study showed more significant advantage for the proposed method comparing with existing methods. We show that the proposed method offers classification functions with feasibility and reasonable prediction accuracy in studies of Alzheimer's and Parkinson's disease.

研究分野：生物統計学

キーワード：脳・神経 画像解析 統計学 高次元複雑データ 国際情報交換 経時測定 認知症

1. 研究開始当初の背景

認知症は脳の病気であり、記憶・判断力などが低下しそれまでの生活が困難になる。最も多いのは、脳の神経細胞が死んでいく「変性疾患」と呼ばれる病気で、そのうちのアルツハイマー型認知症の患者が日本では推定 100 万人と言われている。アルツハイマー病では、早期発見により薬で進行を遅らせることができたり、症状の軽いうちに病気の理解や身の回りの準備をしておけば、認知症を患っても自分らしい生き方を全うすることができたりする。近年発展してきた MRI (Magnetic Resonance Imaging) という撮像技法により、脳の萎縮を量的に捉えて早期発見へとつなげる研究が盛んに行われている。

私は 2006 年から 2 年間アメリカに留学し脳の機能を見る functional MRI (fMRI) についての研究を行った。帰国後 2008 年からは科学研究費補助金の助成を受け脳研究に関する統計解析の研究を継続して行った。また、本研究と密接に関連する structural MRI 解析 (脳形態解析) についていくつかの研究を行っている。精神・神経疾患開発委託費「精神・神経疾患の画像リファレンスの構築に関する研究」の分担者として、認知症に対する画像解析の統計学的評価を担当している。脳画像データ解析はアメリカの US-ADNI が盛んに行われており、現在は国際規模の観察研究 (WW-ADNI) が進められている。2011 年 7 月フランスで行われたアルツハイマー病協会が主催する国際会議においても、早期診断・治療に向けた脳病態の進行過程の解明に関心が集まっている。

認知症は早期に発見し薬で進行を遅らせるなどの対処する事により患者の QOL を高める事が期待される。近年は脳の萎縮を画像から評価し早期発見するための研究が行われた。それらは横断研究が多く、また情報量が多いため情報を縮約した形で既存の統計解析手法が適用されてきた。本研究ではそれを発展させ縦断的研究において経時的に測定されたデータの解析法を開発する。脳の萎縮は加齢によっても起こり得るため、認知症による萎縮を評価するためには縦断研究は有効であると言われている。

2. 研究の目的

本研究では、経時的に測定された脳画像の情報を有効に活かし、認知症罹患を予測するための統計モデルの構築及び応用を行い、脳に関するデータから疾患の治療や発見に役に立つような原因または特徴などの有効な情報を取り出す統計解析手法の開発を目的とした。認知症などの脳疾患に対する効果的な量的評価ができる事が期待される。

3. 研究の方法

(1) 方法論の研究

高次元・高個人内相関データである脳画像を解析するために二点の工夫を入れた回帰分析法を開発した。一つ目は、近隣ボクセル間の相関を考慮し、その後数値的に相関の高いものをまとめる、という二段階の次元縮小法である。二つ目は次元縮小する際に疾患とは関係のない脳部位を見いだす可能性もある。そこで臨床アウトカムにも関連するように教師付学習法を組み込んだ。

こうして、膨大な情報を持つ脳画像を効率的に次元圧縮し、統計学的推測を可能とする方法である。さらにはその推測結果を元の脳画像の次元に復元することが可能であり、結果の臨床的な解釈において役に立つ事が期待される。

この開発した方法を脳画像解析に応用するために、各解析目的に応じた拡張を行い、数値実験により従来法との比較などを行い提案方法の性質を調べ、実データへの応用により実行可能性などを調べた。

(2) 臨床研究における統計解析

開発された方法を基に、悪性神経膠腫、アルツハイマーなどの脳疾患に関する臨床研究データの統計解析を行った。

4. 研究成果

(1) 方法論の研究

① 経時測定脳画像解析法の開発

経時的に測定された脳画像を入力として、その患者が認知症になる確率を算出できるような方法を開発した。その内容として、二段階次元縮小法と教師付学習法を組み込んだ方法により脳画像の次元を統計解析できるように縮小した上で、伝統的な統計学的経時測定データ解析法である混合効果モデルを適用したものである。従来法より高精度の予測ができることが示唆された。国際学会で発表し、書籍 *Statistical Techniques for Neuroscientists* の第 9 章に掲載予定である。

提案方法の特殊の場合として、合成基底関数法を提案し脳画像から萎縮をとらえ認知症発症を予測するための方法論の研究を行った。その成果が *Advances in Data Analysis and Classification* 誌に掲載された。

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経時的に測定される脳画像からその測定期間内に被験者が行った運動に対応する脳活動部位を抽出するための方法を開発し、実 fMRI データへの適用を行った。その成果が *Independent Component Analysis for Audio and Biosignal Applications* 誌に掲載された。またこの方法を包括的にまとめた内

容が書籍 *Statistical Techniques for Neuroscientists* の第 6 章に掲載予定である。

② 包括的方法への発展

また付加的な成果として、経時測定データ解析用に開発した方法を複数の画像同士の関連性を解析する包括的な方法に発展させた。アルツハイマー病研究データベースの実データに適用された。同一症例内で、異なる時点、異なるモダリティ（アミロイド画像と脳形態画像）によって測定された脳画像を用いて、モダリティ間での関連を調べるための解析に応用した。実行可能性を示した上で合理的な結果を得ることが出来たので、提案法が有効であると考えられる。その成果を計量生物学会年会の特別セッションで発表した。

また、この際に、数値実験を行い提案方法の性質を網羅的に調べた。その結果、従来法と比べてある条件においては提案方法の優越性を示す事ができた。その条件は実データにもあてはまると考えられるものであった。他の条件においては同等の精度であった。さらには複数の脳画像解析を行い合理的な結果を得た。

この包括的方法のソフトウェアを開発して解析ソフトウェア R のパッケージとして公開した。この方法をさらにはネットワークデータに適用できる事を遺伝子データにより提示し、その成果が書籍 *Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes* の一つの章として掲載された。

③ ノンパラメトリック法

疾患などのイベントが発生するまでの時間を主要評価項目とする臨床研究におけるノンパラメトリック共変量調整法に関する研究を行った。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。研究成果を学会において発表した。

(2) 臨床研究における統計解析

① 脳画像と臨床データとの関連解析

血液検査により得られる臨床データと脳萎縮との関連を調べるための方法を開発し、その成果が *Computational and Mathematical Methods in Medicine* に掲載された。

認知症発症予測に関連する脳部位と臨床検査値や脳髄液バイオマーカーとの関連を調べるための方法を開発し、その成果を計量生物学会年会で発表し、論文が日本統計学会和文誌に掲載された。

② 脳腫瘍解析

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高次元データからの予後予測方法を開発し、研究成果は国際特許として出願し、*Clinical Cancer Research* 誌に論文を発表した。

脳疾患に関する臨床研究において、本研究と関連する統計学的手法を駆使して次のような有用な成果を上げることができた。脳 MRI から原発性中枢神経系リンパ腫に対する病変頻度マップを作成し、その成果を *Neuro-Oncology* 誌に論文として発表した。

遺伝子の発現が標準病理学より客観的に神経膠腫サブグループを定義するのに有用かどうか調査した。3 つの遺伝子と年齢による予後予測スコアが、グレード 4 の神経膠腫の予後をよく予測することを示し、その成果を *Cancer Science* 誌に論文として発表した。

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, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Natsumeda M, Takahashi H, Fujii Y, Kakuma T, Yamanaka R. Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with glioblastoma. *Cancer Science*, 査読有, 104(9), 2013, 1205-10. DOI: 10.1111/cas.12214
- ② Kinoshita M, Sasayama T, Narita Y, Yamashita F, Kawaguchi A, Chiba Y, Kagawa N, Tanaka K, Kohmura E, Arita H, Okita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Hashimoto N, Yoshimine T. Different spatial distribution between GCB and non-GCB primary central nervous system lymphoma revealed by MR group analysis. *Neuro-Oncology*, 査読有, 16(5), 2014, 728-734. DOI: 10.1093/neuonc/not319
- ③ 吉田寿子, 川口 淳, 山下典生. 脳画像データとバイオマーカーとの関連解析 - sparse PLS の応用 -. 日本統計学会和

文誌, 査読有, 43(1), 2013, 85-97.

- ④ Yoshida H, Kawaguchi A, Tsuruya K. Radial Basis Function-Sparse Partial Least Squares for Application to Brain Imaging Data. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 査読有, 2013, Volume 2013, Article ID 591032, 7 pages. DOI: 10.1155/2013/591032
- ⑤ Araki Y, Kawaguchi A, Yamashita F. Regularized logistic discrimination with basis expansions for the early detection of Alzheimer's disease based on three-dimensional MRI data. Advances in Data Analysis and Classification, 査読有, 2013, Volume 7, Issue 1, pp 109-119. DOI: 10.1007/s11634-013-0127-5
- ⑥ 川口淳. 脳 MRI データの統計解析. 計量生物学, 査読有, 33(2), 2012, 145-174. DOI: 10.5691/jjb.33.145
- ⑦ Kawaguchi A, Iwadate Y., Komohara Y., Sano M., Kajiwara K., Yajima N., Tsuchiya N., Homma J., Ogura R., Natsumeda M., Ideguchi M., Aoki H., Kobayashi T., Sakai Y., Hondoh H., Kakita A., Takahashi H., Suzuki M., Fujii Y., Kakuma T., Yamanaka R.. Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with primary central nervous system lymphoma. Clinical Cancer Research, 査読有, 18(20), 2012, 5672-5681. DOI: 10.3892/ijo.2011.1240
- ⑧ Kawaguchi A, Truong Y, Huang X. Application of Polynomial Spline Independent Component Analysis to fMRI Data. Independent Component Analysis for Audio and Biosignal Applications, Ganesh R Naik (Ed.), InTech, 査読有, 2012, 197-208. DOI: 10.5772/50343

[学会発表] (計 10 件)

- ① Kawaguchi A. Supervised dimension reduction methods for brain imaging data analysis. Pacific Rim Cancer

Biostatistics Conference 2015, Seattle. August 15, 2015 (Invited).

- ② Kawaguchi A, Yamashita F. Statistical Method for Association Study between PiB and MRI in Alzheimer's Disease. The 2015 OHBM Annual Meeting in Honolulu, Hawaii. June 17-18, 2015
- ③ 川口淳. 構造的脳画像を目的変数とする方法. 2014 年度日本計量生物学会年会, 京都大学, 2015 年 3 月 12 日.
- ④ 吉田 寿子, 川口淳, 山下 典生, 鶴屋 和彦. 脳画像データ解析のための RBF-sPLS の適用. 科研費シンポジウム「バイオ統計学の挑戦と貢献」, 九州大学医学部百年講堂, 2015 年 2 月 3 日
- ⑤ 吉田 寿子, 川口淳, 山下典生. 認知症患者の脳画像と血液・脳脊髄液バイオマーカーの解析. 日本計量生物学会年会, パルセいいざか(福島市), 2013 年 5 月 23 日.
- ⑥ 吉田 寿子, 川口淳, 鶴屋 和彦. 脳形態と腎機能との関連解析に応用される偏最小二乗回帰法. 統計関連学会連合大会, 北海道大学, 2012 年 9 月 10 日.
- ⑦ 荒木 由布子, 川口淳. 二段階正則化に基づく生存時間解析法と脳画像データへの適用. 統計関連学会連合大会, 北海道大学, 2012 年 9 月 11 日.
- ⑧ Kawaguchi A. Analysis of Structural Brain MRI Data in Longitudinal Study. The XXVIth International Biometric Conference, Kobe, Japan. 2012 年 8 月 30 日
- ⑨ Araki Y and Kawaguchi A. Two-Way Regularized Functional Classification for High Dimensional Brain MRI Data. The XXVIth International Biometric Conference, Kobe, Japan. 2012 年 8 月 30 日
- ⑩ 川口淳. 多施設臨床試験における生存時間解析のためのノンパラメトリック共変量調整法. 2012 年度日本計量生物学会年会, 統計数理研究所, 2012 年 5 月 25 日.

[図書] (計 3 件)

- ① Kawaguchi A. Diagnostic Probability Modeling for Longitudinal Structural Brain MRI Data Analysis. In Statistical Techniques for Neuroscientists, Truong KY. (Ed.), CRC Press, 2016, 361-374. 印刷中
- ② Kawaguchi A, Truong, Y. (2016). Polynomial Spline Independent Component Analysis with Application

to fMRI Data. In Statistical Techniques for Neuroscientists, Truong KY. (Ed.), CRC Press, 2016, 229-264. 印刷中

- ③ Kawaguchi A. Gene expression signature-based prognostic risk score with network structure. In Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes, Yamanaka R (Ed.), 2016. 印刷中

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 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：PCT/JP2012/067922
出願年月日：2012年07月13日
国内外の別：国外

[その他]

R パッケージ

msma: Multiblock Sparse Multivariable Analysis
<https://cran.r-project.org/web/packages/msma/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川口 淳 (KAWAGUCHI ATSUSHI)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：60389319

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし