

安静時機能的脳画像からの ネットワークベース診断確率推定

佐賀大学医学部 地域医療科学教育研究センター

佐賀大学医学部附属病院 臨床研究センター

佐賀大学大学院医学系研究科 生物統計学・生物情報学分野

川口 淳

- はじめに : 脳機能画像とネットワーク解析
- 方法 : 階層型教師付主成分分析法
- 適用 : US-ADNI data
- まとめ

2016年度統計関連学会連合大会

平成28年9月7日(水)

金沢大学角間キャンパス

脳機能マッピング



脳とこころの 健康大国実現 プロジェクト

脳科学研究戦略推進プログラム

革新的技術による

脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

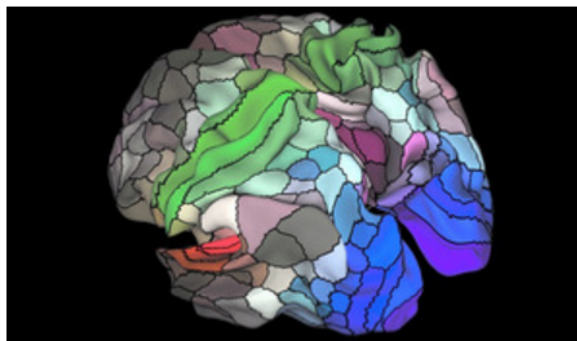
朝日新聞
DIGITAL

Glasser et al. (2016 Nature)

シリーズ：その他

「脳の地図」を作製、180領域に分類 米グループ

瀬川茂子 2016年8月9日06時34分



構造や働きによって脳を180の領域に分けた「地図」を作製したと、米ワシントン大のグループが英科学誌ネイチャーに発表した。米国の脳研究の国家プロジェクトの一環で、これまでの地図より解像度が高い。今後、多くの研究者に利用される基盤情報となり、脳の働きや病気の研究に役立つそうだ。



Brain/MINDS

Brain Mapping by Integrated
Neurotechnologies for Disease Studies

革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト

脳機能画像

➤ 安静時脳機能画像

» resting-state functional MRI

» 時空間(4D)データ

> 64x64x49ボクセルx128(時点) / 人

➤ 脳関連疾患で機能画像を評価

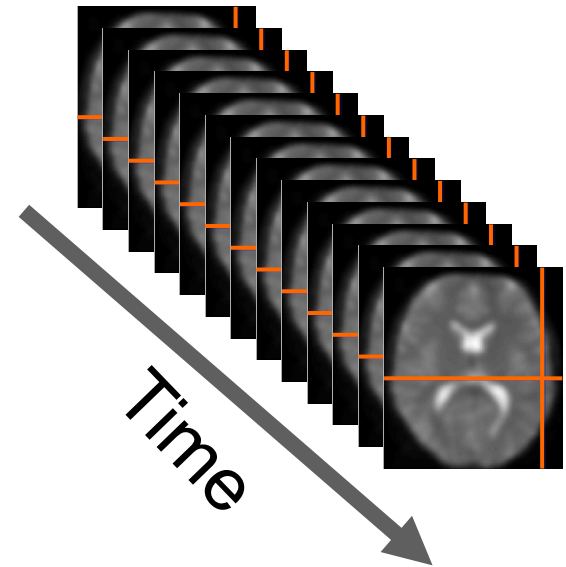
» 総説 (Joo et al, 2016, Psychiatry investigation)

» アルツハイマー(Chase, 2014 Nat Rev Neurol)

» 自閉症(Khan et al., 2013 PNAS)

» 統合失調症(Karbasforoushan, 2012 Curr Top Med Chem)

» うつ病(Murrough, 2016 Human Brain Mapping)



脳内ネットワーク

➤ バイオマーカー

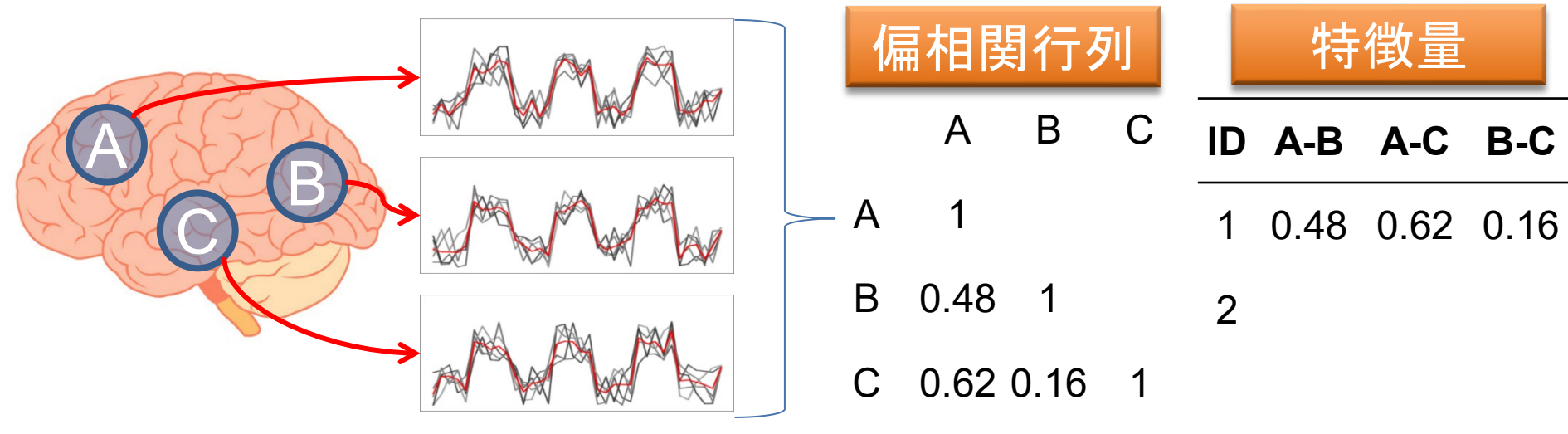
- » 脳機能画像そのもの (Suk et al. 2016 NeuroImage)
- » グラフ理論の指標 (Small World性など)
- » ネットワークの強さ (エッジ) を特徴量とする (本研究)
 - > ネットワーク出力, 解釈がしやすい

➤ 脳機能画像からの脳内ネットワーク推定法

- » 偏相関係数 (Liang et al., 2012 PlosOne, Wang 2016 Frontiers in Neuroscience)
- » 独立成分分析 (Li et al., 2012 Neurobiol Aging)
- » スパース線形回帰 (Wee et al., 2014 Brain Struct Funct)

既存の解析法

- 複数のボクセル(脳画像最小単位)から成るROI (Region of Interest, 関心領域)における平均時系列を算出.



- 【各被験者に対して】 グラフィカルモデル(偏相関係数, graphical lasso)
- 【全被験者に対して】 判別分析(SVMなど機械学習法, 正則化法)
 - » Challis et al. (2015 NeuroImage), Wee et al. (2015 Brain Imaging and Behavior), Chen et al. (2016 Human Brain Mapping)

本研究の目的

- 診断確率をより精度良く推定するためのネットワーク及び判別特徴量(スコア)推定法を開発する.
- 階層的教師付主成分分析法
 - » Kawaguchi (2016) では, 先に推定されたネットワーククラスタリングを用いて, そこからスコアを算出した.
 - » 本発表では, ネットワーク推定も同時に行う

方法

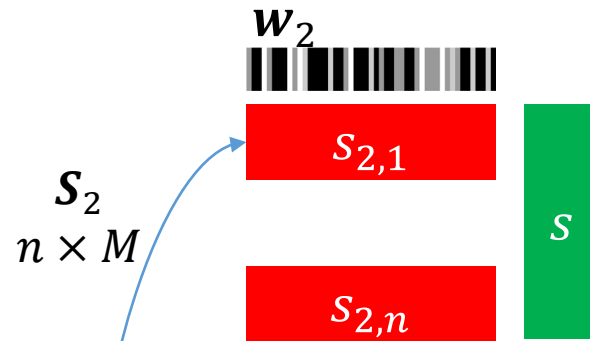
記法

- n 人の被験者を考える.
- X_i : i 番目の被験者の $T \times M$ 画像時系列
 - » T : 時系列の長さ, M : 脳領域の個数
 - » 各列は平均0に標準化されているとする.
- Z : n 次元アウトカムベクトル
 - » $Z_i = 1$: 病気, $Z_i = 0$: 健康

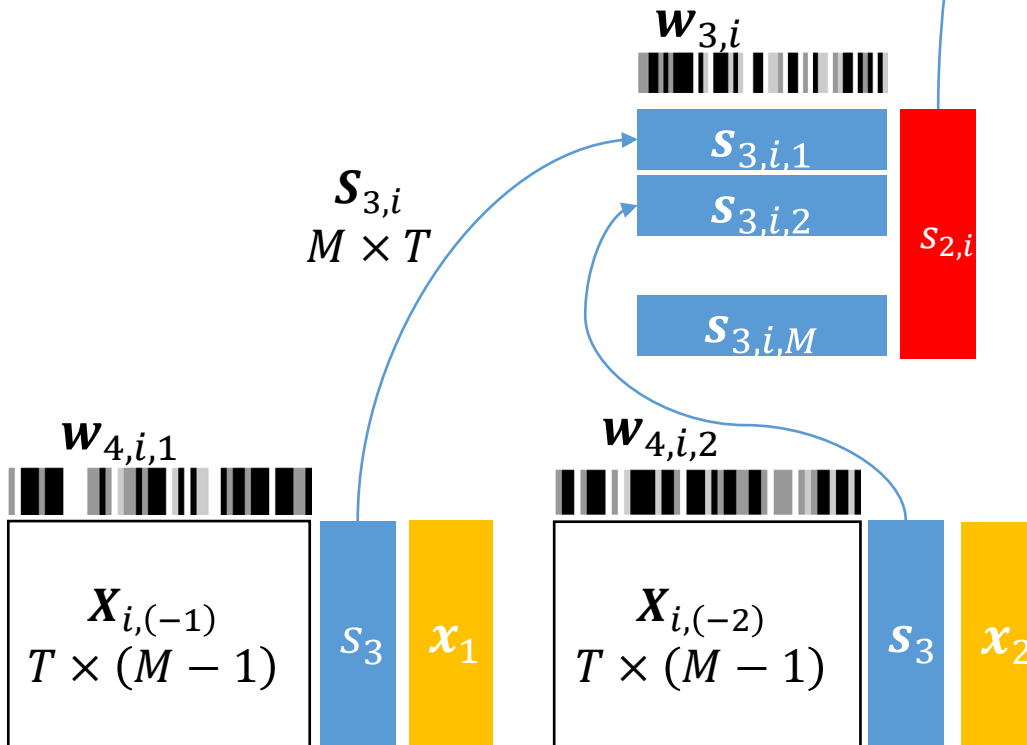
提案方法の概要 (階層的スコア表現)

Scoring Model (Population level)

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}_2 \mathbf{w}_2 = \sum_{m=1}^M w_{2,m} \mathbf{s}_{2,m}$$



Network Model (Individual level)



$$\mathbf{s}_{2,i} = \mathbf{S}_{3,i} \mathbf{w}_{3,i}$$

$$\begin{aligned} s_{2,i,m} &= \sum_{t=1}^T s_{3,i,m}(t) w_{3,i}(t) \\ &= \mathbf{s}_{3,i,m} \mathbf{w}_{3,i} \end{aligned}$$

$$\mathbf{s}_{3,i,m} = \mathbf{X}_{i,(-m)} \mathbf{w}_{4,i,m}$$

$$s_{3,i,m}(t) = \mathbf{x}_{i,(-m)}^\top(t) \mathbf{w}_{4,i,m}$$

重みの推定

目的関数の最大化

➤ 目的関数

$$L_0(\mathbf{w}) = L_{01}(\mathbf{w}) + L_{02}(\mathbf{w}) + L_{03}(\mathbf{w})$$

➤ Scoring Model (Population level)

$$L_{01}(\mathbf{w}) = \mu \text{var}(\mathbf{s}) + (1 - \mu) \text{cov}(\mathbf{s}, \mathbf{Z}) - P_{\lambda_2}(\mathbf{w}_2)$$

➤ Network Model (Individual level)

$$L_{02}(\mathbf{w}) = \sum_{i=1}^n \left\{ \text{var}(\mathbf{s}_{2,i}) - P_{\lambda_{3,i}}(\mathbf{w}_{3,i}) \right\}$$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}_2 \mathbf{w}_2$$

$$\mathbf{s}_{2,i} = \mathbf{S}_{3,i} \mathbf{w}_{3,i}$$

$$L_{03}(\mathbf{w}) = \sum_{i=1}^n \sum_{m=1}^{M_X} \left\{ -\|\mathbf{x}_m - \mathbf{s}_{3,i,m}\|^2 - P_{\lambda_{4,i,m}}(\mathbf{w}_{4,i,m}) \right\}$$

$$\mathbf{s}_{3,i,m} = \mathbf{X}_{i,(-m)} \mathbf{w}_{4,i,m}$$

➤ 制約 $\|\mathbf{w}_2\|^2 = 1, \|\mathbf{w}_{3,m}(t)\|^2 = 1, \|\mathbf{w}_{4,m}\|^2 = 1$

➤ $P_{\lambda}(w) = \lambda|w|$

診断確率推定

- 主成分分析法と同様に複数のコンポーネントを得ることができる.

» デフレーションステップ :

$$X \leftarrow X - \mathbf{s}((X^T \mathbf{s}) / (\mathbf{s}^T \mathbf{s}))^T,$$

- 各コンポーネントスコア $\mathbf{S} = (s_1, s_2, s_3)$ を説明変数としたロジスティック回帰モデル

$$\text{logit Pr}(Z = 1 | \mathbf{s}) = \beta_0 + \mathbf{S}\boldsymbol{\beta}$$

提案方法の特徴

- 診断確率推定のためのネットワークに基づく被験者ごとスコアを算出する
 - » 主成分分析法の要素による
- 診断に有用なネットワークを取り出す。
 - » 教師付学習法による
- 部分ネットワークに分割できる。
 - » componentに分解する

実データへの適用

US-ADNIデータと前処理

| | Normal (n = 23) | eMCI(n = 27) |
|-------------------------------|-----------------|--------------|
| Age [year] | 75 | 72.9 |
| Male [n (%)] | 10 (43.5) | 17 (63.0) |
| APOE4 ≥ 1 [n (%)] | 6 (26.1) | 14 (51.9) |
| Mini-Mental Scale Examination | 28.5 | 27.7 |

➤ 【 Z 】 二値 AD vs. eMCI (Baseline)

» eMCI : 初期段階の軽度認知障害

➤ 【 X 】 fMRIの前処理

» Slice timing, Realign, Normalize, Smoothing, Detrend, band path filter

> Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF) V4.1

» 関心領域32カ所, 130時点

数値比較

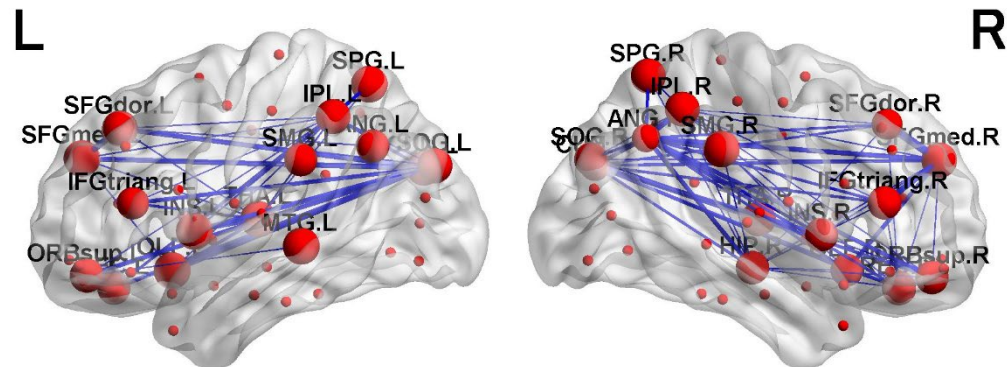
| | AUC | Sens | Spec | Accuracy |
|----------------|-------|-------|-------|----------|
| 提案法 sup | 0.894 | 0.793 | 0.807 | 0.802 |
| unsup | 0.727 | 0.267 | 0.520 | 0.400 |
| Elas. net | 0.794 | 0.363 | 0.530 | 0.452 |
| SVM | 0.776 | 0.447 | 0.683 | 0.580 |
| Random forests | 0.808 | 0.203 | 0.560 | 0.395 |
| Neural net | 0.787 | 0.520 | 0.553 | 0.530 |

- 5 repeated 10-fold cross-validation
- 提案法のパラメータ
 - » $\lambda_2 = 0.05$ $\lambda_3 = 0$, $\lambda_4 = 0.50$ $\mu = 0.5$ (unsup : $\mu = 0$)
- 比較した方法は, graphical lassoでネットワーク推定後に, 推定された偏相関係数を入力として各判別法を適用

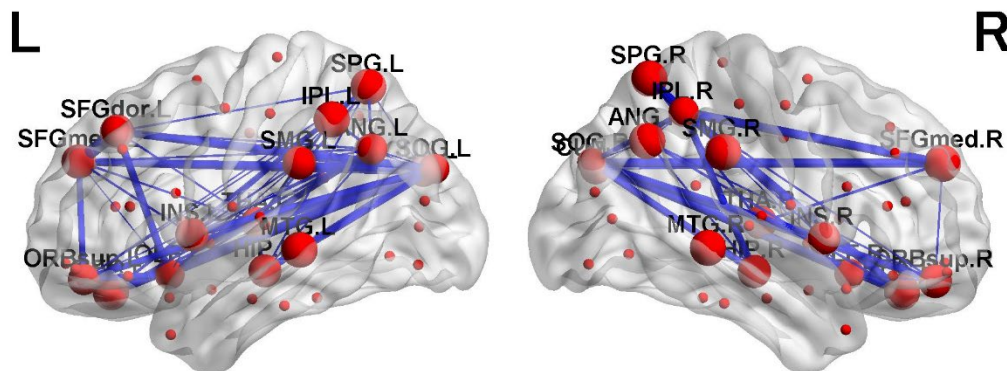
推定されたネットワーク

個人ネットワーク
の平均

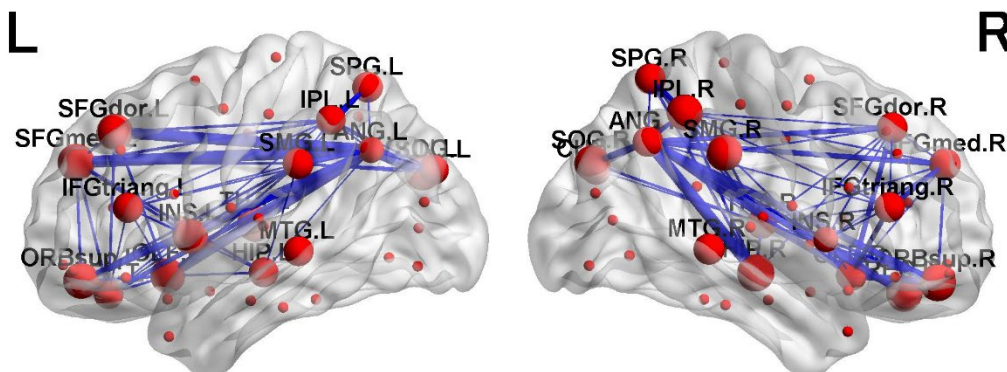
コンポーネント1
 $b = 0.0553$
($p = 0.0043$)



コンポーネント2
 $b = 0.0346$
($p = 0.0122$)



コンポーネント3
 $b = 0.0519$
($p = 0.0095$)



教師ありの効果

すべてのコンポネントネットワークを平均したうえで、
(教師あり $\mu = 0.5$) - (教師なし $\mu = 0$)

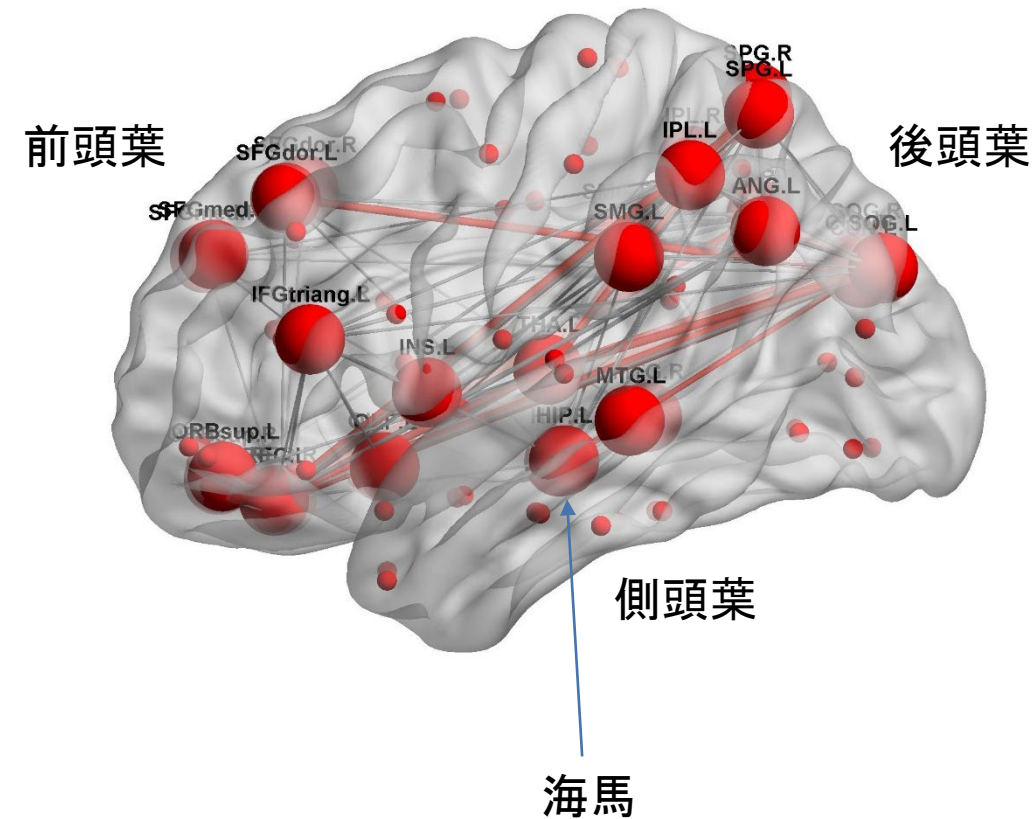


Fig 10. Wee et al. (2015)

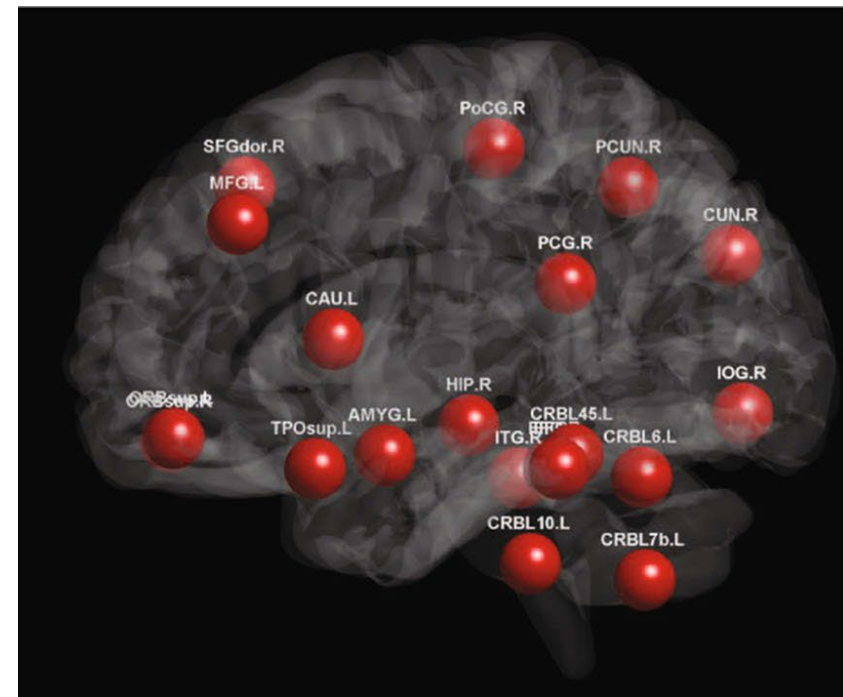


Table 1 eMCI identification performance of the PAC-, PEC-, SICE-, GGL- and the proposed sparse temporal network-based frameworks with $N = 90$ and $s = 2$. (ACC = Accuracy; AUC = Area

| Method | ACC | AUC | SEN |
|----------|--------|--------|--------|
| PAC | 0.6271 | 0.6598 | 0.6552 |
| PEC | 0.6610 | 0.6138 | 0.5517 |
| SICE | 0.6780 | 0.7189 | 0.6897 |
| GGL | 0.7288 | 0.7315 | 0.7586 |
| Proposed | 0.7966 | 0.7920 | 0.7586 |

まとめ

- 安静時脳機能画像時系列から階層的教師付主成分分析により被験者毎にネットワークとそのスコアを算出し、診断確率をロジスティック回帰モデルで推定する方法を提案した.
- 提案方法を実データに適用した.
 - » 提案方法は、ネットワークエッジの重みを入力とした判別分析法よりも、診断精度が高いことが示された.
 - » 関連するネットワークはコンポーネントとして分けられ、解釈できるものであった.