

脳機能画像における個人差と環境差を考慮した 統一的診断プラットフォーム開発の基礎

所属：神戸大学 大学院システム情報学研究科 計算科学専攻

助成対象者：松原崇

概要

脳機能画像を始めとする多様な医用データの蓄積に伴い、機械学習を用いて精神疾患などに関わるバイオマーカーを発見することが期待されている。研究代表者は脳機能画像と被験者の状態（疾患の有無）を深層学習の手法を用いてモデル化した。このモデルを統合失調症及び双極性障害の大規模データセットに適応することで、既存手法に比べ10%近い診断精度の向上を達成した。またモデルの特徴を用いることで、診断の根拠となった脳の部位の可視化にも成功した。また個人差及び環境差に対して堅牢なモデルの構築も行った。特に個人差のモデル化においては、さらなる診断・特定性能の向上も達成した。また環境差、特に拡大縮小に着目することで、そのような変化に堅牢な深層学習システムの設計を達成し、一定の成果を得ることができた。

abstract

With the increasing neuroimaging datasets such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) in size, machine learning techniques are expected to find biomarkers related to psychiatric disorders. I built a model of combination of fMRI images and subject's condition (healthy or suffering from disorder) using deep learning techniques. The model improved the diagnosis accuracies by around 10 % in the datasets of schizophrenia and bipolar disorder

compared to competitive models. Analyzing the model visualized the brain regions related to the disorders. I expanded the model to the individual and environmental variability. With the individual variability, the model improved a further improvement. With the environmental variability, the model contributed to a recognition robust to variability of the target such as scaling.

研究内容

研究成果を記述ください。

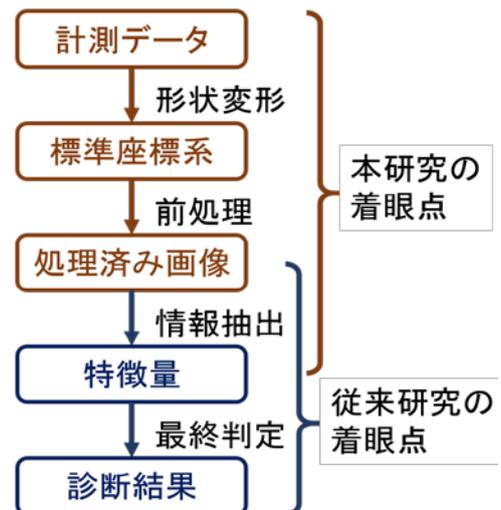
適宜、「背景」「目的」「結果」「今後」等の段落分けして頂いて結構です。

図表を使って頂いても結構です。

研究背景：現代社会において、増加を続ける精神疾患への適切な診断と治療は喫緊の課題となっている。一般に診断には問診が用いられるが、医師の判断にはばらつきがあり、責任感の強い患者がうつ病と診断されないように嘘の回答をする事もあり(偽陰性)、治療が遅れる危険性がある。このような問題を回避するため、fMRIにより計測した脳機能画像など客観的指標に基づく統一的な診断プラットフォームが求められている。精神状態が脳機能画像に与える影響は微量であり、目視でなく機械学習の手法を用い

ることが望ましい。またその前段階として、個人差の大きい脳形状を吸収するため標準的座標系へ変換して正規化し、計測機器の性能差や計測状況のばらつきを吸収するために前処理を行う必要がある(上図)。しかし「どこまでが個人差や環境差であり、どこまでが真に診断に必要な情報であるか」を区別することは容易ではない。計測機器を変更すると診断結果が全く変わってしまったり、既存手法で切り捨てられる情報が判断に有益であることは珍しくない。これでは汎用的な診断プラットフォームとしては実用的でない。

研究目的：本研究は脳機能画像における患者の個人差や機械の個体差を吸収し、真に診断



に必要な情報のみを取り出し、統一的に正確な診断を下すことが出来る機械学習プラットフォーム開発の基礎作りのため、以下の研究テーマに取り組む。

(1) 深層学習を用いた画像補正技術等とベイズ推定の手法を応用し、脳形状の個人差を調整するアルゴリズムを開発する。

(2) 脳機能画像ビッグデータに対し、環境差を取り除く前処理と診断に必要な特徴量の抽出など後段の処理とを統一的に行うことで、真に診断に必要な情報を抽出するアルゴリズムを開発する。

(3) 抽出した情報を可視化し、診断根拠を視覚的に提示できるアルゴリズムを開発する。

研究結果：

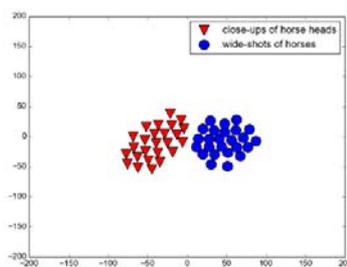
(1)及び(2)個人の脳形状の変化について堅牢なネットワークを設計するため、まずは一般的な画像に関する考察を行った。右図はCIFAR-10と呼ばれるデータセットに含まれる馬の画像であるが、見てのとおりに拡大図と縮小図の両方が混在している。左下パネルのように、通常の深層学習ではそれぞれをばらばらのクラス



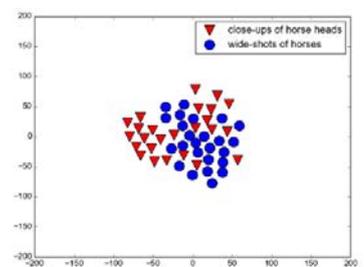
(a)



(b)



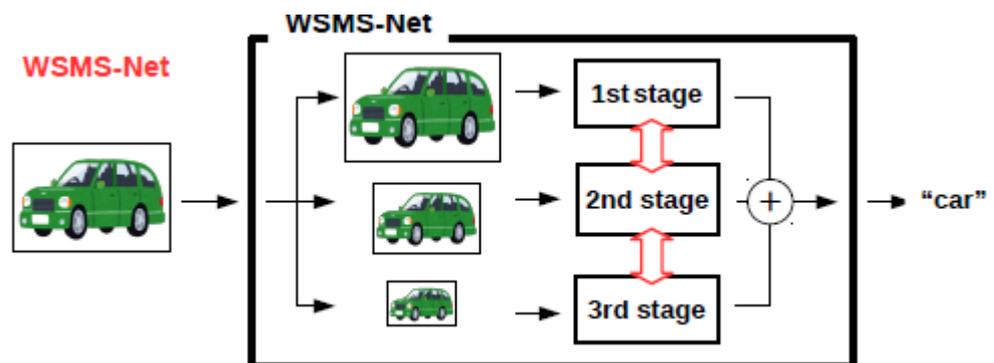
(c)



(d)

法ではこれらを前処理で拡大することなく、右下パネルのように単一クラスタとして認識させることに成

功した。これは右図のように複数の倍率の画像を同時に与え、そのうち必要なものをデータ駆



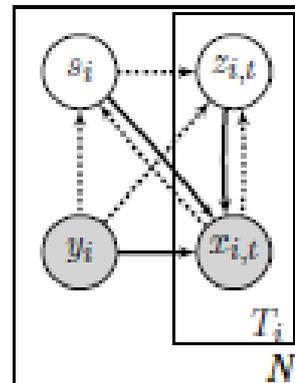
動的に自動的に取捨選択させる新しいネットワーク構造によって達成でき、前処理などが不要になるという利点がある。

またベイズの手法を用いて、深層生成モデルを構築し、同様に個々の特徴を抽出する手法を開発した。このモデルは数式で表現すると以下のとおりである。

$$p_{\theta}(\mathbf{x}_i|y_i) = \prod_{t=1}^{T_i} p_{\theta}(\mathbf{x}_{i,t}|y_i) = \prod_{t=1}^{T_i} \int_{s_t} \int_{z_{i,t}} p_{\theta}(\mathbf{x}_{i,t}|z_{i,t}, y_i,$$

これについて、以下のように変分法を用いた式変形を行った。

$$\begin{aligned} \log p_{\theta}(\mathbf{x}_i|y_i) &\geq \mathbb{E}_{q_{\phi}(z_i, s_i|\mathbf{x}_i, y_i)} \left[\log \frac{p_{\theta}(\mathbf{x}_i, z_i, s_i|y_i)}{q_{\phi}(z_i, s_i|\mathbf{x}_i, y_i)} \right] \\ &= -D_{KL}(q_{\phi}(s_i|\mathbf{x}_i, y_i)||p(s_i)) \\ &\quad - \sum_{t=1}^{T_i} \mathbb{E}_{q_{\phi}(s_t|\mathbf{x}_i, y_i)} [D_{KL}(q_{\phi}(z_{i,t}|\mathbf{x}_{i,t}, y_i \\ &\quad + \sum_{t=1}^{T_i} \mathbb{E}_{q_{\phi}(s_t|\mathbf{x}_i, y_i)} [\mathbb{E}_{q_{\phi}(z_{i,t}|\mathbf{x}_{i,t}, y_i, s_t)} [\log p_{\theta}(\mathbf{x}_{i,t}|z_{i,t}, y_i, s_t)]] \\ &=: \mathcal{L}_g(\mathbf{x}_i, y_i) \end{aligned}$$

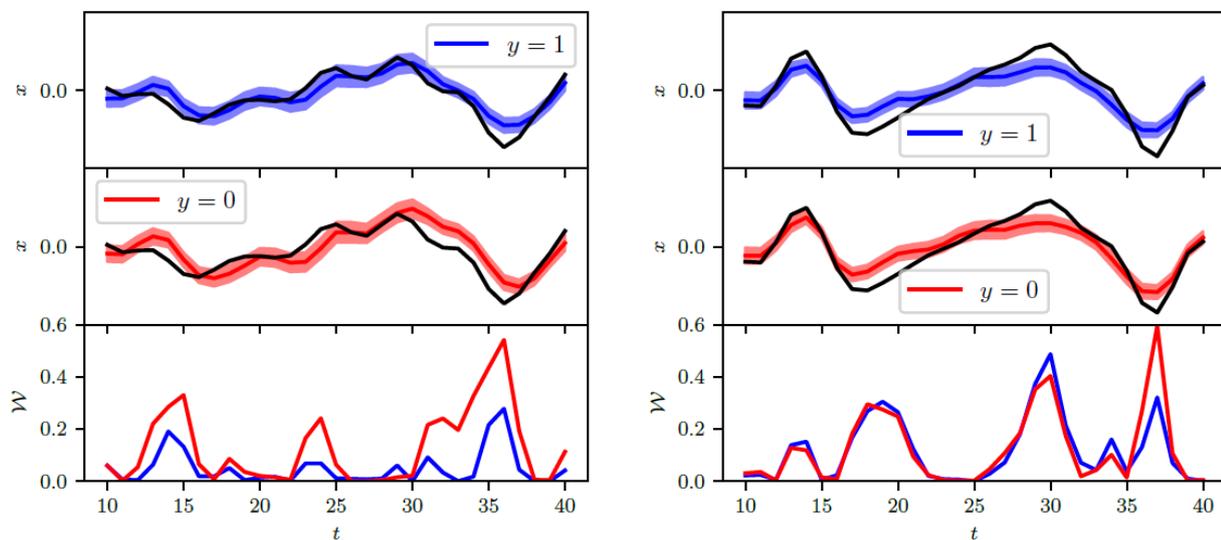


このときいわゆる変分下界であるLを利用し、ベイズの定理を用いると、 $\mathcal{L}(\mathbf{x}_j; y=1) > \mathcal{L}(\mathbf{x}_j; y=0)$ であれば疾患の可能性が高い、という診断方法が導ける。このモデル(DGM)について統合失調症の患者のデータ(OpenfMRI, ds00030)を用いて検証したところ、個人差を考慮しない場合(DGM)でも単なる深層学習(LSTM)に対して約6%、個人差を考慮した場合(sw-DGM)では10%の性能向上を達成することができた(下表参照)。またその他の比較手法であるサポートベクターマシン(SVM)や混合ガウスモデル(GMM)などよりも高い精度を示しており、提案手法の有効性が実証できたと考える。

Model	Schizophrenia			Bipolar		
	BACC	SPEC	SEN	BACC	SPEC	SEN
PCC+Kendall+PCA+c-means [3]	0.640	0.635	0.645	0.602	0.565	0.640
PCC+SCCA+SLR [5]	0.639	0.779	0.500	0.607	0.735	0.480
SVM [15]	0.505	0.788	0.223	0.512	0.855	0.169
LSTM [16]	0.661	0.854	0.467	0.571	0.802	0.340
DGM [8]	0.722	0.920	0.524	0.619	0.650	0.587
AE+HMM [6]	0.618	0.554	0.682	0.616	0.490	0.742
sw-DGM (proposed)	0.767	0.812	0.722	0.622	0.844	0.401

(3)次にベイズ的モデル化の発想を用いて、要素ごとの寄与率を求めるアルゴリズムを検討

した．通常のビッグデータ解析では，あるデータに対して下した判断の根拠を，明確に示すことが難しい．このような特徴は深層学習においては特に顕著であり，ブラックボックスのようであると形容される．これでは一般のユーザに疑念を呼び起こし，社会的に受け入れられることが難しい．しかし深層生成モデルは，他のビッグデータ解析技術と異なり，疑似データを作り出すことができる．そして得られたデータと疑似データを比較することで，「もし疾患がなかったらどのような撮像結果が得られるはずか」あるいは「どの部位が正常な脳に比べて異なる活動を示しているか」といった情報をユーザに提示することができる．これによって，ユーザの疑念を払拭することができるのみならず，医学研究者や医療従事者に対して新しい知見を与えることができる．この手法が疾患関連部位の特定が可能であることを示す．下図は前述の統合失調症のデータセットのうち，一人の患者の視床下部と前楔部のデータの疑似データである．左が左視床下部，右が左前楔部であり，黒線が実際のデータ，青線が疾患有りの仮定の下での疑似データ，赤線が疾患無しの仮定の下での疑似データである．こうしてみると，左前楔部において疾患無しの仮定の下での疑似データは，明らかに本来のデータである黒線から乖離している．つまり左視床下部のデータには，疾患に由来する成分が含まれていることが示唆されている．

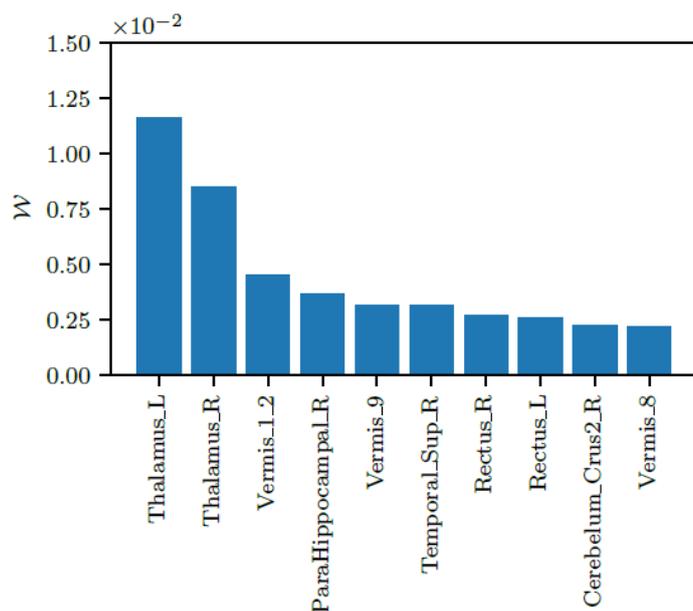


これらの差を定量的に測るため，ベイズ統計学の手法を応用して，次のような指標の導出に成功した．

$$W_r = \mathbb{E}_{i,t} [\log p_{\theta}(x_{i,t,r}|y_j) - \log p_{\theta}(x_{i,t,r}|1 - y_j)|x_{i,t}]$$

下図はこの指標の下で，個人差を考慮しない場合に疾患に大いに関連有りとされた部位で

ある。視床などの部位は既存研究においても何度か関連が指摘されている部位であり，提案した深層生成モデルが正しく疾患に関連する部位を同定できたことを示唆している。



本助成に関わる成果物

[論文発表]

- Tetsuo Tashiro, Takashi Matsubara, and Kuniaki Uehara, “Deep Neural Generative Model for fMRI Image Based Diagnosis of Mental Disorder,” *Proc. of The 2017 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2017)*, Cancun, Dec. 2017, pp. 700–703, 5169.
- Ryo Takahashi, Takashi Matsubara, and Kuniaki Uehara, “Multi-Stage Convolutional Neural Networks for Robustness to Scale Transformation,” *Proc. of The 2017 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2017)*, Cancun, Dec. 2017, pp. 692–695, 5056.
- Ryo Takahashi, Takashi Matsubara, and Kuniaki Uehara, “Scale-Invariant Recognition by Weight-Shared CNNs in Parallel,” *Proc. of The 9th Asian Conference on Machine Learning (ACML 2017)*, Seoul, Nov. 2017.

[口頭発表]

- 田代哲生，松原崇，上原邦昭，“脳機能画像解析のための深層生成モデル,” *2017年度第30回人工知能学会全国大会 (JSAI2017)*, 1K3-2, 名古屋, 5月, 2017.

- 高橋良, 松原崇, 上原邦昭, ``幾何学的不変性獲得のための多段 CNN の提案,`` 2017 年度 第 30 回人工知能学会全国大会 (JSAI2017), 4M1-3, 名古屋, 5 月, 2017.

[ポスター発表]

該当しない

[その他]

該当しない