

Resting-state functional MRI に基づく機能的結合と機械学習を用いた
軽度認知障害の分類における特徴量選択手法の比較
Comparing feature selection in classification of mild cognitive impairment
using machine learning and functional connectivity from resting-state functional MRI

南 遼佑[†] 秦野 亮[†] 西山 裕之[†]
Ryosuke Minami Ryo Hatano Hiroyuki Nishiyama
for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

1. 序論

認知症は早期発見が重要であり、認知症の前段階である軽度認知障害(MCI)が注目されている。MCI の診断では MRI や認知機能検査など複数種類の医療データと AI 技術の融合が研究されている。しかし、1 種類の医療技術と AI 技術を組み合わせで高精度な MCI の診断は難しい。そこで、安静時の脳の活動情報を分析する resting-state functional MRI (rs-fMRI) と AI 技術の融合が注目されている。

Rs-fMRI を用いた分析に機能的結合 (functional connectivity, FC)分析がある。Rs-fMRI データを用いると海馬など関心領域(ROI)から BOLD 信号を抽出可能であり、FC 分析では BOLD 信号より ROI 間の相関を求め ROI 間の接続を明らかにする。

Rs-fMRI と AI 技術を融合させた研究では FC に着目したものがあり、例えば Zhu ら[1]は BOLD 信号上の複数時点の FC を分析し、その情報を機械学習(ML)モデルに学習させて高精度な片側難聴の分類を行った。このように FC 分析で特徴量を生成し分類精度向上を目指す一方で、生成した特徴量から分類に有効なものを適切に選択することも重要である。

以上より、本研究は FC 分析の結果から得られる特徴量から選択を行い、高精度に認知機能正常(CN)と MCI を分類することが目的である。分類では ML モデルであるロジスティック回帰(LR)を使用した。特徴量選択では検定に基づく手法とモデルベースの手法を使用し、分類精度を比較した。本研究の成果は MCI 患者を効率的に早期発見することに貢献すると考えられる。

2. 提案手法

2.1 データセット

本稿の作成に使用したデータは、the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)データベース(adni.loni.usc.edu)

[†] 東京理科大学創域理工学研究科経営システム工学
Department of Industrial and Systems Engineering,
Graduate School of Science and Technology, Tokyo
University of Science

*本稿の作成に使用したデータは、アルツハイマー病神経画像化イニシアチブ(ADNI)データベース

(adni.loni.usc.edu) から取得しました。ADNI の研究者は ADNI の設計と実装に貢献し、またデータも提供しましたが、本報告書の分析や執筆には関与していません。ADNI の研究者の全リストは以下をご覧ください。:

http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf

から取得した。ADNI は、主任研究員であるマイケル・W・ウィーナー医学博士が率いる官民パートナーシップとして 2003 年に設立された。ADNI の主な目的は、連続的な磁気共鳴画像(MRI)、陽電子放出断層撮影(PET)、その他の生物学的マーカー、そして臨床のおよび神経心理学的評価を組み合わせることで、軽度認知障害(MCI)および早期アルツハイマー病(AD)の進行を測定できるかどうかを検証することである。

使用データは不均衡データである(CN: 94 個, MCI: 24 個)。全ての rs-fMRI データのパラメータは統一されており、例えば繰り返し時間(TR) = 3,000 ms でエコー時間(TE) = 30 ms である。

2.2 FC 分析

rs-fMRI データより 116 個の ROI から信号を抽出した。FC の強度の指標は相関係数である。従って、FC 分析でサイズが116×116 の相関行列を作成し、その対角要素より上半分の要素が特徴量となる。よって、総特徴量数は 6,670 個である。

2.3 特徴量選択

FC 分析で生成した 6,670 個の特徴量から CN と MCI の分類に有効なものを選択した。

2.3.1 検定に基づく選択

各特徴量に対して CN と MCI で差があるか検定を行い、有意差がある場合はその特徴量を選択した。検定手法について、まずは Shapiro-Wilk 検定で各特徴量が正規分布に従うか否かをチェックした。次に、ある特徴量について CN と MCI 一方でも正規分布に従わないと仮定できた場合は U 検定で差の検定を行った。一方で、CN と MCI が正規分布に従うと仮定できた特徴量に対してはルービン検定で等分散性をチェックした。そして、等分散を仮定できた場合は t 検定を使用し、等分散を仮定できない場合はウェルチの t 検定を使用した。全ての検定の有意水準は 5%とした。

2.3.2 モデルベースの選択

LR にデータを学習させ回帰係数の絶対値を元に各特徴量の重要度を算出し、それを元に各特徴量を順位付けし、その順位に基づき選択を行った。具体的には、重要度が最低な特徴量を削除し、事前に設定した数まで学習を繰り返して特徴量を減らす再帰的特徴量除去(RFE)と重要度が最高な特徴量を選択する再帰的特徴量選択(RFS)を行った。

2.4 オーバーサンプリングとモデル評価

LR による学習では層化 5 分割交差検証を行い、訓練データには SMOTE でオーバーサンプリングを行った。モデルの評価指標として F1 スコアを使用した。

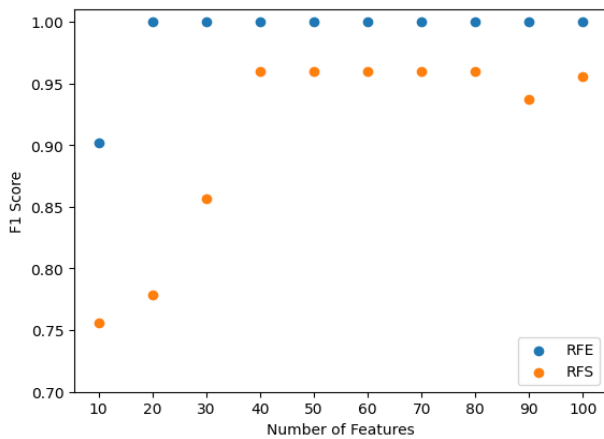


図 1 各選択特徴量数における F1 スコア

3. 実験結果

特徴量選択を行わない場合の F1 スコアは 0.229 ± 0.214 で CN と MCI をほとんど分類できないことが分かった。次に検定に基づく特徴量選択を行った結果、459 個の特徴量が選択されたため、RFE と RFS の選択特徴量数を 459 個に設定した。この時の F1 スコアは、検定を用いた時が 0.776 ± 0.143 、RFE を用いた時が 1.000、RFS を用いた時が 0.978 ± 0.044 であった。よって、モデルベースの手法を用いた時の方が検定に基づく手法より分類精度が高いことが分かった。

また、RFE と RFS それぞれの選択特徴量の数を 10 個ずつ増やした時の F1 スコアを図 1 に示す。図 1 より、選択特徴量数が 100 個まででは、RFE を用いた時の方が RFS と比較して分類精度が高いことが分かった。

4. 考察

実験結果より、モデルベースで特徴量選択を行った時の方が検定で選択を行った時と比べて分類精度が高いことが分かった。この結果となった理由として多重検定の問題が発生し、CN と MCI で有意差が無い特徴量が誤って選択されたためと考えられる。特徴量のラベルを元に各手法で選択された特徴量の類似度をジャッカド係数で求めた。すると、検定に基づく手法と RFE で選択された特徴量の類似度が 0.306 で検定に基づく手法と RFS の類似度が 0.308 であり、検定に基づくか否かで選択された特徴量が異なることを確認した。以上より、本研究ではモデルベースで選択を行った時の方が高い分類精度を出せると考えられる。今後は、多重検定の問題を考慮して有意水準を補正した上で特徴量選択を行い、検定に基づく手法の有効性を検証する。

また、RFE を用いた時は RFS と比べて分類精度が高いことが分かった。この結果となった理由は、RFS は RFE と比べて重要ではない特徴量を選びやすいためと考えられる。

RFE は重要度が最低な特徴量を削除していく一方で、RFS は重要度が最高な特徴量を選択していく。実験結果より全特徴量を使った時の F1 スコアが 0.229 ± 0.214 でほとんど分類不可であった。このように分類精度が低い中で重要度が最低な特徴量は、実際の分類においても重要ではないと考えられる。一方で、重要度が最高な特徴量が実際の分類においても重要とは言いきれずノイズとも考えられる。また、RFS では学習を反復すると重要度が高い特徴量が抜け

ていくため、その後も分類精度が低い中で特徴量を選択すると考えられる。以上より、RFS は RFE と比べて重要ではない特徴量を選びやすく、分類精度が低いと考えられる。

5. まとめ

Rs-fMRI に基づく FC 分析より生成した特徴量から重要なものを選択し、LR に学習させることで、CN と MCI を高精度に分類した。選択手法として検定に基づくものとモデルベースのものを使用した。結果はモデルベースの手法を用いた方が検定より高い精度での分類に成功した。また、モデルベースの手法の中でも RFE は RFS より分類精度が高かった。本研究の成果は MCI 患者の早期発見・認知症移行の予防に貢献すると考えられる。また、使用モデルが LR であり、その他の ML モデルや深層学習モデルと比べて計算コストが小さいため、患者 1 人当たりにかかる診断時間が短いと考えられる。よって、効率的な MCI 患者の診断実現にも貢献すると考えられる。

今後は他の rs-fMRI データセットに対して提案手法を適用し、汎化性能を調査する。

謝辞

このプロジェクトのデータ収集と共有は、アルツハイマー病神経画像化イニシアチブ(ADNI)(米国国立衛生研究所助成金 U01 AG024904)および国防総省 ADNI(国防総省交付番号 W81XWH-12-2-0012)の資金提供を受けて実施された。ADNI は、米国国立老化研究所、米国国立生物医学画像・生物工学研究所、そして以下の団体からの多大な寄付によって運営されている：AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; , Takeda Pharmaceutical Company; および Transition Therapeutics. カナダ健康研究機構は、カナダにおける ADNI 臨床施設を支援するために資金を提供している。民間セクターの寄付は、国立衛生研究所財団(www.fnih.org)によって促進されている。助成金受領組織は北カリフォルニア研究教育研究所であり、本研究は南カリフォルニア大学のアルツハイマー病治療研究所によって調整されている。ADNI データは、南カリフォルニア大学の神経イメージング研究所によって配信されている。

参考文献

- [1] Yifan Zhu, Xuesong Li, Yufei Qiao, Ruihong Shang, Gen Shi, Yingying Shang, and Hua Guo. 2021. Widespread plasticity of cognition-related brain networks in single-sided deafness revealed by randomized window-based dynamic functional connectivity. *Medical Image Analysis* 73(Oct.2021). <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102163>