

多モダリティの情報から統合的に学習できる「人工知能」の開発

私たちは、先端的脳画像（神経ネットワーク、白質や灰白質の構造の評価）に加えて、歩行解析、包括的認知機能評価を、脳の各システムが障害された疾患群を対象に行っており、薬剤の投与前後の評価も含むデータベースを構築し、脳の障害されたシステムの同定や薬剤による治療効果を推定する「マルチモーダル学習」を実装した人工知能の基盤を開発しています。

従来、行動学的指標（歩行などの運動機能、包括的認知機能評価）に対応する神経基盤を画像から同定するためには、研究者が合理的な仮説を立て、画像所見と症状の程度の相関解析をする「仮説検証型」の手法がとられてきました。しかし、想定外の発見はできないという限界がありました。また、行動学的指標の特徴として、非常に多くの変数を存在し、かつ、変数間の相互関係が複雑なため、統計学的手法の適用が難しい場合があります。そこで、私たちは仮説検証型に加えて、「データ駆動型」のアプローチによって膨大なデータを処理し、学習できる人工知能を利用し、新知見を発見することができる人工知能の開発を目指しています。

先端的脳画像の深層学習による病態把握

今日、MRI の撮像技術の発達により、神経ネットワークという機能的情報や、白質の線維連絡、白質や灰白質の微小構造、体積といった構造的情報を含む先端的脳画像が、30 分といった日常臨床の枠内でも撮像可能となってきました。先端的脳画像の中には、障害された脳のシステム、発症前の顕在化しない病態、治療効果などの膨大な情報が含まれていることが想定されます。

近年、人工知能が急速に発達し、なかでも特に深層学習を利用した画像分類の精度が飛躍的に向上しています。そこで私たちは、先端的脳画像を入力データとして、疾患名、行動学的指標などを教師データとして与える「教師あり」学習モデルを構築し、未知の患者の先端的脳画像を入力すると、高い精度での病態把握が可能となる人工知能の確立を目指しています。

深層学習に脳 MRI 画像に適用して解析するには、次に説明する 3 つの課題がありますが、下記のように解決しながら進めています。

① 複雑な 3 次元画像処理

MRI 画像は、複雑な 3 次元構造であり、疾患の特徴を効率的に学習させるために、NIFTI 形式の 3 次元 MRI 画像を、水平断面、冠状断面、矢状断面の 2 次元スライス画像に変換したのちに、深層学習のライブラリ Keras に投入して学習を行っています。

水平断、冠状断、矢状断、それぞれのスライス位置を変化させた画像を深層学習に投入し、どのスライスで疾患群と健常者群の分類精度が高いかを評価します。分類精度の高いスライスには、疾患群を特徴づける画像パターンが含まれると考えられます。このように 3 次元 MRI 画像からスライスを介して、画像に現れる疾患の特徴を引き出しています（図 1）。

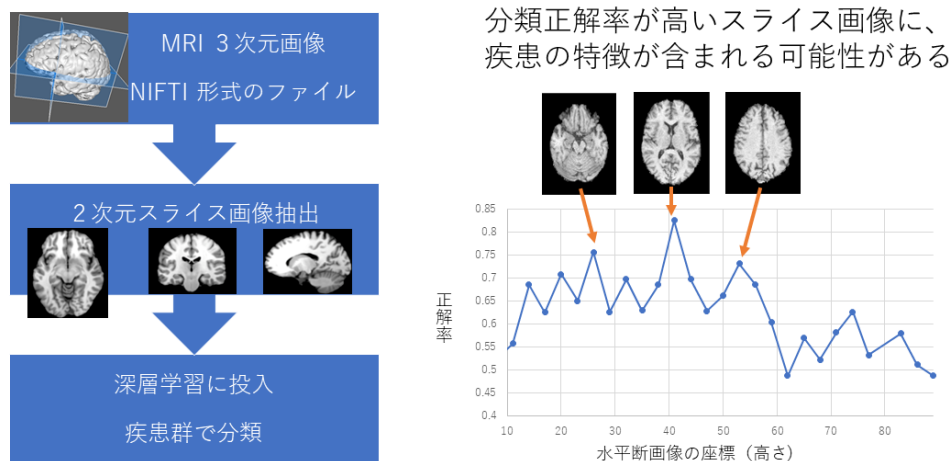


図 1 3 次元画像から疾患の特徴を探索

② 限られたデータ数からの深層学習

深層学習は複雑な画像のようなデータを入力とし、高い精度での予測を実現していますが、その性能を発揮するには一般的に 1,000 以上の大量のデータを学習させることが必要となります。しかしながら医療施設、そのように大量のデータを集めることは簡単ではありません。

その解決方法の一つに、元の学習データに変換(画像の反転、回転、拡大など)を加えてデータ量を増やすデータ拡張 (Data Augmentation) と呼ばれる方法があります。MRI 画像のような特殊な画像に対しても、数パーセントの予測精度向上を見込めることを確認しています。しかし、データ拡張を多用すると、過学習(Over fitting)と呼ばれる、特定の学習データばかりで学習し過ぎて、そのデータだけに強い学習モデルが生成されてしまう懸念があります。データ拡張は、原画像に変形を加えただけなので、見かけ上データ量が増えたとしても、本質的な特徴には変わりがなく、そのデータにのみ特化したモデルが作成されやすいと考えられます。

他の解決法として、私たちは「転移学習」という手法を用いています。転移学習とは、目的の画像とは異なる画像を用いて事前に学習させたモデルを用いて、目的の画像を後で追加学習させる手法です。具体的には、学習済みモデルとして、ImageNet の 120 万枚の画像を学習した畳み込みニューラルネットワークである VGG16 を利用しています。VGG16 は入力層と出力層の間に 13 個の畳み込み層と 3 個の全結合層を含む学習モデルですが、このうち入力に近い層の学習データを固定し、出力に近い層のみに対して MRI 画像を学習させることで、MRI 画像に適応する学習モデルの構築を進めています (図 2)。

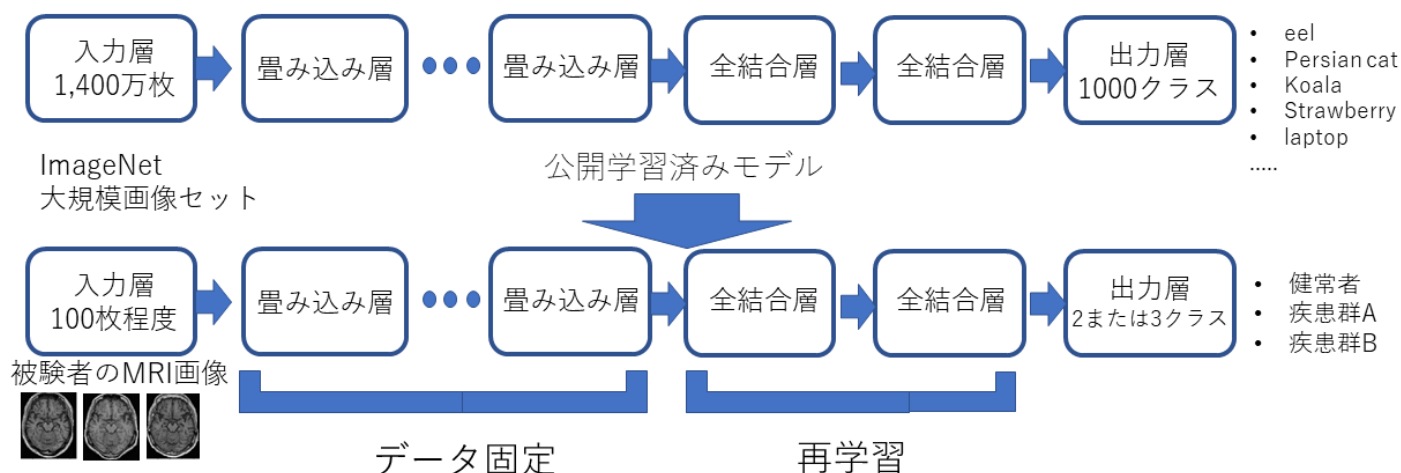
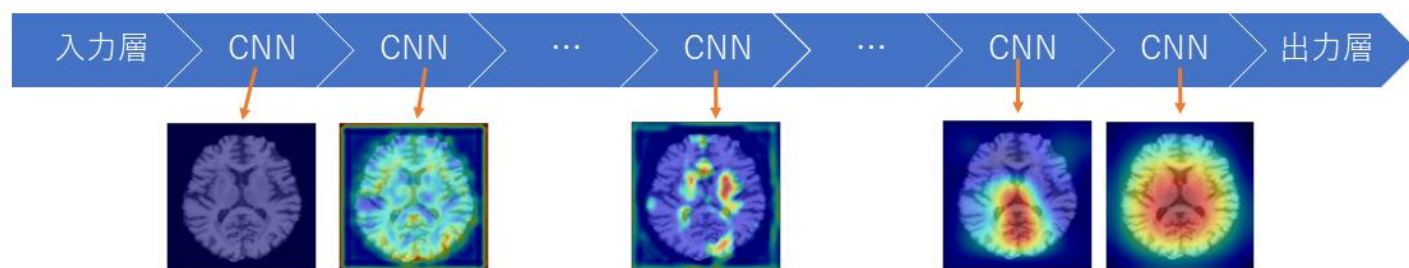


図 2 学習済みモデルを転移学習

③深層学習の可視化

畳み込みニューラルネットワークを利用した深層学習は、画像認識の領域で高い性能を発揮していますが、判断の過程が不透明であることが課題となっています。そこで、人工知能の判断根拠を可視化するために、私たちは、Grad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping)技術を採用しています。これによって、深層学習がMRI画像でどの領域に注目して判断をしたかを可視化しています。例えば、アルツハイマー病と健常者のMRI画像で深層学習を使って学習させた場合、アルツハイマー病と認識した際には、海馬の領域を認識していることがヒートマップによって示されます（図3）。

それぞれの畳み込みニューラルネットワーク層(CNN)で、予測結果に及ぼす影響の大きい特徴領域をヒートマップで表示



Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM)技術を利用

アルツハイマー患者のMRI画像で学習した例

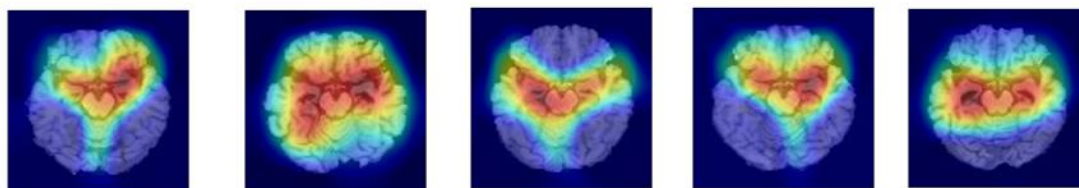


図3 人工知能が注目した領域の可視化

歩行データの機械学習による疾患予測

私たちは歩行分析システム WALK-MATE VIEWER を用いて、15m 最大努力歩行における一步ごとのストライド長、歩行速度、ストライド周期、持ち上げ高さ、遊脚期、立脚期などの定量的データを取得しています。足首と腰に小型軽量の無線機能付きセンサーを装着して歩行をすることで、タブレット端末上で一步ごとの歩行運動を解析することが可能となります。

これまでに、ストライド長および歩行速度などの代表的な特徴データは、先行研究で検討されています。我々のシステムでは、より多くの特徴データを収集しており、病態を反映する有益な情報が含まれていると考えています。現在、歩行解析データからは合計 50 項目以上の指標が得られていますが、変数間の関係も複雑で統計解析も容易ではないので、機械学習を利用した包括的な解析を進めています。

歩行解析データは、大きく分けると平均値、変動性、左右対称性の 3 種類に区分されます。それぞれは独立したデータと考えられるため、それぞれに最適な学習モデル（サポートベクターマシン、ランダムフォレスト等）が異なる可能性があります。例えば、平均値データに対してはサポートベクターマシンが、変動性データに対してはランダムフォレストが適しているかもしれません。各個人のデータを解析する際にも、そのデータごとに最も優れた学習モデルを用いて分析をして、最後に多数決などの方法で結論します（図 4）。

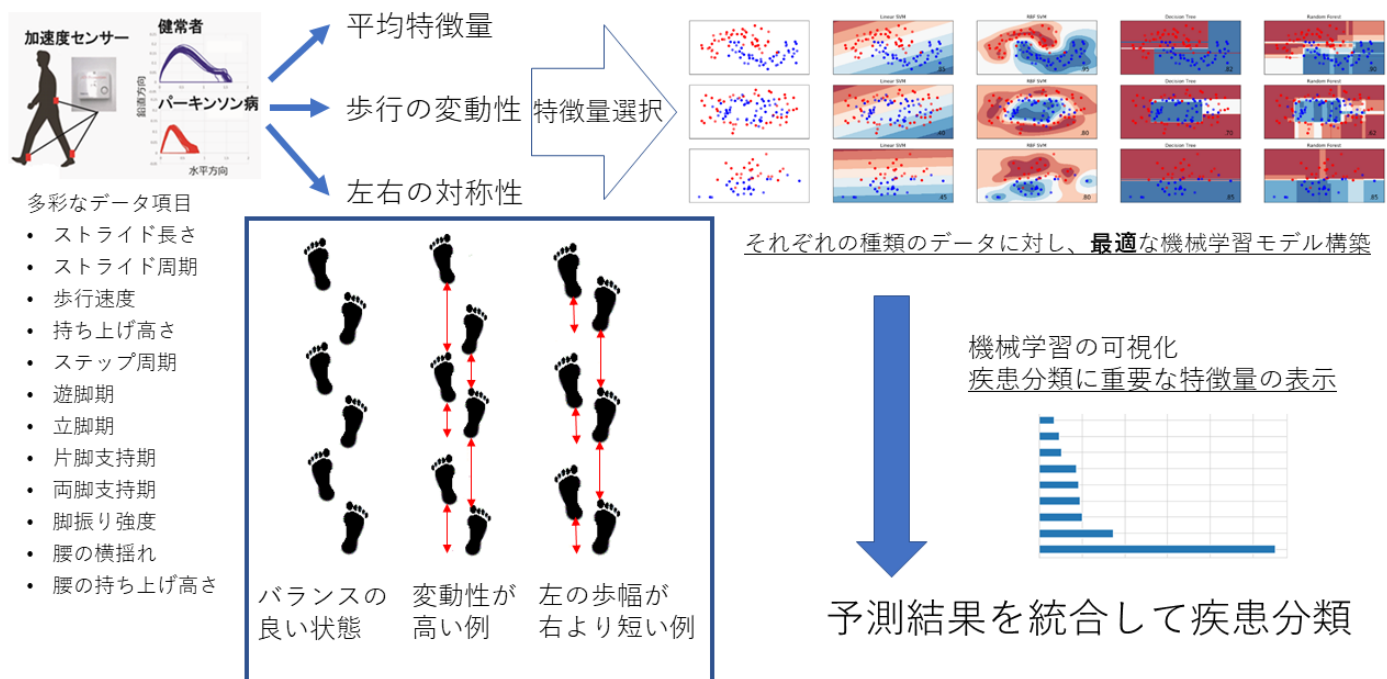


図 4 歩行データの機械学習による疾患予測

包括的認知機能データの機械学習による病態把握、診断予測

私たちは、包括的認知機能評価によって、記憶機能（短期）、記憶機能（遅延）、視空間認知、言語機能、注意機能、遂行機能の6つの認知機能ドメインごとの障害の定量的評価を行っています。さらに、症状の変化を見るために、治療の前後も含めて、包括的認知機能評価を縦断的に蓄積しています。

これらの認知機能データは、同じ年齢の健常データと比較して正規化(z-score)し、患者の認知機能をグラフにして可視化することで、その患者で障害されている認知機能ドメインが一目瞭然となり、患者群間の比較にも使用できます（図5左）。特定の認知機能ドメインの障害の程度は、それに対応する神経基盤の障害を示唆します。例えば、遂行機能は、目標を達成するために計画を立てて行動して問題解決してゆく能力を含みますが、その責任領域として前頭前野が想定されます。特定の認知機能ドメインの障害は、その患者の有する病態の主座を反映していると考えられます。

私たちは、認知機能データの解析を、「教師あり学習」と「教師なし学習」の2つのアプローチで実施しています。「教師あり学習」では、「入力データ」としての認知機能データと「正解データ」としての疾患名をコンピューターに与え、コンピューターが両者の特徴を学習していき、未知の入力に対して、疾患名を予測できるようになります（図5左下）。一方で、「教師なし学習」は、教師あり学習と異なり「正解データ」を与えず、コンピューター自身が共通項をもつクラスターに分割、頻出パターンを見つけ出す学習方法です。例えば、6つの認知機能ドメインの平均 z-score 値を階層的クラスタリングすると、z-score が比較的同じ挙動を示す認知機能ドメインが束ねられます。その結果、同じ記憶に関する認知機能でも、即時記憶の障害と遅延再生（近時記憶）の障害は異なるクラスターに属しており、二つの記憶機能の神経基盤は異なっているということが示唆されます（図5右）。このように同定したクラスターを、先端的脳画像データと対比しつつ学習させることで、詳細な病態把握、診断予測を可能とする人工知能の実現につなげてゆきます。

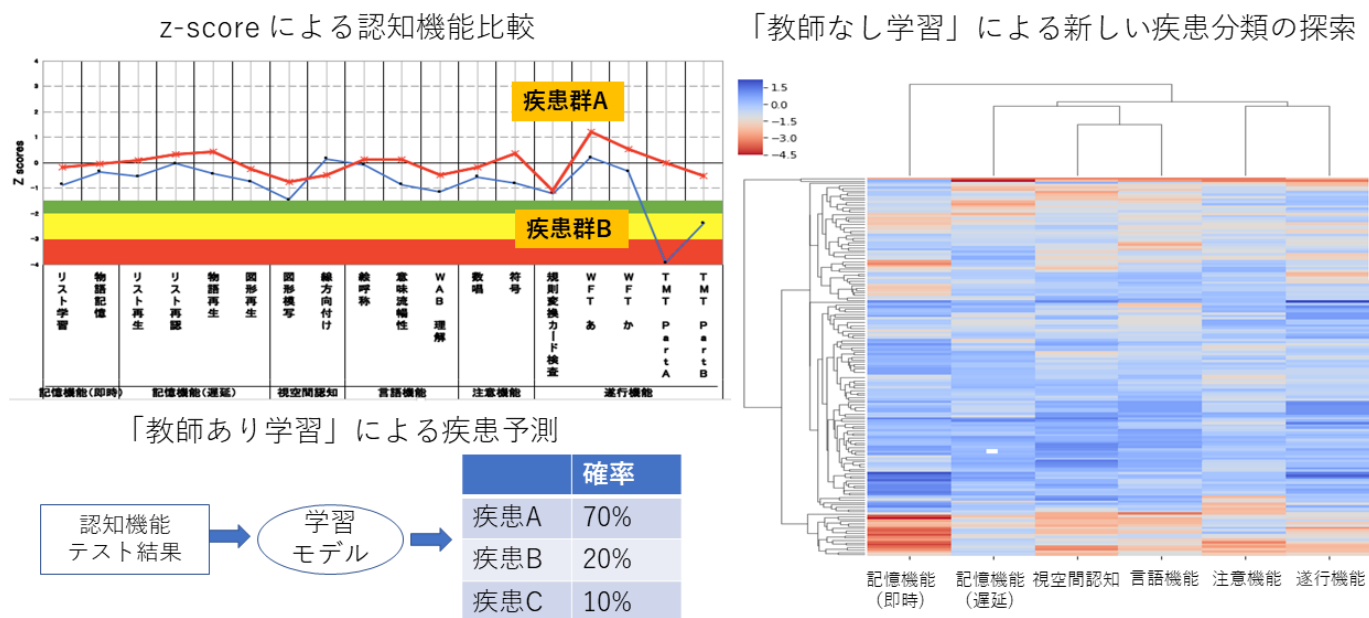


図5 包括的認知機能データの機械学習による疾患予測

脳 MRI 画像、歩行、認知機能データを統合したマルチモーダル機械学習

脳画像への深層学習の応用は、アルツハイマー病のように有病率が高く、通常の MRI でも異常が検出できる疾患を中心に、病態解析や診断を目的として進んでいます。しかし、パーキンソン病のように多くの神経疾患では、通常の MRI 画像だけでは病態の把握や診断が困難です。私たちは、安静時 fMRI による機能的結合（神経ネットワーク）、拡散テンソル画像（白質の微小構造）、Arterial Spin Labelling（脳血流）、3 次元 T1 強調像（灰白質の厚み、灰白質・白質の体積）を用いることで、より多くの機能的、構造的な異常を検出することを目指しています。

私たちは、先端的脳画像、歩行解析、動画解析、包括的認知機能評価を相互に比較しながら、データ駆動方式で学習し、新たな知を創出できるマルチモーダル機械学習の実現を目指しています。具体的には、先端的脳画像に対して、歩行解析、動画解析や包括的認知機能評価を教師データとする「教師あり学習」とすることで、先端的脳画像のみから運動機能や認知機能などを予測できるようにします。こうしたデータベースを構築することで、先端的脳画像のみから、障害された脳のシステム、病態の把握、薬剤による治療効果などの臨床的に重要な情報を引き出せるようになることを目指しています。

さらには、包括的認知機能評価のみから障害された脳のシステムを推測したり、歩行解析や動画解析のみから障害された脳のシステムや認知機能を推測できるようにすることを目指しています。こうした技術開発の結果として、先端的脳画像、歩行解析、動画解析、包括的認知機能評価の一部からでも他のデータを補完的に推測できたり、患者に起きている病態を把握できるようになることを目指しています。

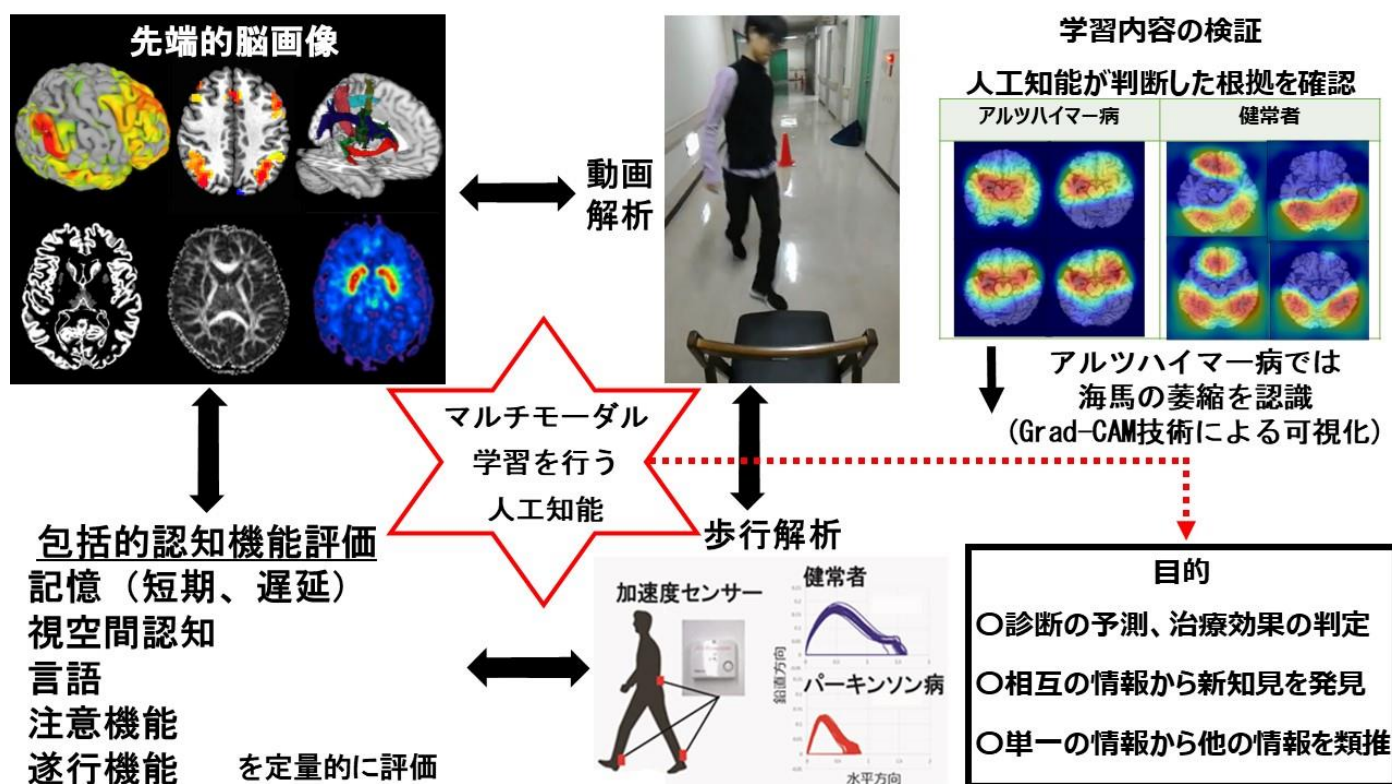


図6 マルチモーダル機械学習