

個人分析と集団分析を媒介する--認知症公開データを用いた研究 Mediating Individual and Population Analysis--A Study Using Publicly Available Dementia Data

赤間 啓之^{1,2,3}, 中谷 太河³, 染谷 芳明¹, 高岡 裕^{1,2}, 岩佐 憲一⁴, 長井 篤⁴, 山口 修平⁵,
高村 真広^{4,6}, 小野田 慶一⁷

¹ 富山大学 医学部 附属病院 データ科学・AI研究推進センター ² 神戸大学 大学院医学研究科 地域社会
医学・健康科学講座医療システム学部門医療法・倫理学分野 ³ 元東京工業大学 生命理工学系 ライフエン
지니어リングコース ⁴ 島根大学医学部 内科学講座 内科学第三 ⁵ 島根県立中央病院 神経内科 ⁶ 藤田医
科大学 IR 推進センター ⁷ 追手門学院大学 心理学部心理学科 心理学専攻

akama.h.aa@people.kobe-u.ac.jp

概要

本研究では安静時 fMRI データにおける脳活動の個人的特徴が、アルツハイマー病の進行に伴いどのように変化するかを検証した。症状の進行レベルの異なる3つの参加者グループを対象に、Differential Power (DP)を利用した、個人単位の個人差特徴分析、および、動的機能的連結性(dFC)とK平均法を組み合わせた、集団レベルでのネットワーク部分状態の滞留時間解析を行った。結果、いずれも同様な関心領域ネットワークをシェアしていることが明らかになり、fMRIが安静時機能的連結性(RSFC)という形で将来臨床利用される際、こうしたハイブリッドな解析が個別の診断や治療に活かされる可能性を垣間見させる結果となった。

キーワード：安静時fMRI、アルツハイマー病

1. はじめに

高齢化の進む日本において懸念されているのが、認知症患者の増加である。認知症は脳の萎縮などを伴い、認知機能の低下などの症状がみられることが特徴で、日常生活にも影響を与えることから、その患者数の増加は介護や医療の負担を増やすことに直結する。認知症の中でもとりわけ患者数が多いのがアルツハイマー型認知症 (Alzheimer Disease, 略して AD) で、その早期診断や治療法の開発が急がれている。この問題の解決に向け、ニューロイメージング研究の分野では、機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた AD の研究が盛んに行われている[1-6]。これは脳の fMRI データが疾患に特有の認知情報等を保持しており、バイオマーカーとしての利用が期待されているためである。

特に安静時と呼ばれる課題や刺激を行わない状態で撮像された fMRI データについて、デフォルトモードネットワーク (DMN) 内の結合性の低下といった脳活動パターンの変化が多数例確認されている[1]。多様な研究がされている AD の fMRI 研究だが、しかしながらまだ研究が不十分な領域も存在する。本研究は、中谷&

赤間の『アルツハイマー病の進行による個人的特徴の変化について』(2023)を発展させ、脳の個人分析と集団分析を懸橋するハイブリッドな解析を行い、個別の患者に合った治療法の確立を指向するものである。

2. 方法

2.1 概要

我々は Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 公開データを用い、健常者 (Controlled Normal, 略して CN) から、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment, 略して MCI)、AD への認知的健康状態の悪化を調べるため、脳の安静時機能的連結性 (Resting State Functional Connectivity, 略して RSFC) データを通じ、個人レベルと集団レベルの二つの視点でアプローチした。この二つのアプローチとは、1) Differential Power (DP) を利用した、個人単位の個人差 (fingerprint) 特徴分析[7-8]、および、2) 時間窓を導入した動的機能的連結性 (Dynamic Functional Connectivity, 略して dFC) と K 平均法を組み合わせた、集団レベルでのネットワーク部分状態[9-11]の滞留時間解析である。このうち、1) は中谷&赤間の[12]を再度異なる視点から取り上げる。

2.2 前処理

我々は、ADNI の Dicom データから出発して、Docker 上の Bidskit を利用し、全データを Bids 形式に変換した上で、Child Mind Institute の提供する The Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (略して C-PAC) v. 1.6 のパイプラインを使い、独自に前処理からデータ取得まで行った。ここでは AAL (Automated Anatomical Labelling) という脳アトラスを使い、AAL が分割した関心領域 (ROI) ごとに BOLD の時系列推移データ (ROI timeseries) を計算した。

機能ネットワークは、感覚運動ネットワーク (Sensory Motor Network; SMN)、視覚ネットワーク (Visual Network; VN)、実行注意ネットワーク (Execution and Attention Network; EAN)、デフォルトモードネットワーク (DMN)、大脳基底核ネットワーク (Subcortical Nuclei Network; SNN)、小脳ネットワーク (Cerebellum Network; CBN) の 6 つに限定した。

2.3 参加者

本研究では、個人差分析は実験デザインの都合上 2 回以上撮像した参加者を対象としており、CN が 120 人、MCI が 60 人、AD が 17 人となっている。dFC 分析の対象者は CN が 234 人、MCI が 106 人、AD が 33 人であり、グループによって人数に差があることが一つ制約として挙げられる。ADNI というデータセットの大きさに比べて本研究のデータサイズが小さいのは、ADNI でも fMRI を撮像したケースが少ないのが要因である。さらに、前処理で ROI timeseries まで出力したセッションのみを採用したため、データの質に問題があってパイプラインの途中でストップした多くのセッションは解析から除外しているからである。

2.4 分析手法

2.4.1 個人差(fingerprint)特徴分析

個人を予測する際にどの領域間の機能的結合性が予測に貢献したかを調べるため、Differential Power (DP) を FC 相関行列の要素、つまりエッジ一つ一つに計算している。DP はエッジの個人における特有性を定量化し、個人予測の能力を反映する。DP が大きければそのエッジには個人差が現れやすいということになる。また機能ネットワーク単位での個人予測を行い、各グループでもどの機能ネットワークが個人を同定する精度が高いかを調べた。方法論の詳細は中谷&赤間 (2023) を参照されたい。

2.4.1 dFC と K 平均法

本解析では各 ROI 時系列データに対し、sliding window approach を用いて各ウィンドウ停止状態内の範囲で ROI 間のピアソンの時系列相関を計算し、それぞれにフィッシャーの z 変換を施した。ウィンドウの幅は 45 秒に相当する 15 volumes 分、また移動の際に隣りあうウィンドウの重なりは 36 秒に相当する 12 ヴォリューム、すなわち overlapping ratio は 0.8 で行った。得られた参加

者全員の相関行列の系列データについて、その上三角部分(対角成分は含まない)を用いて k-means クラスタリングを行った。k-means クラスタリングは EM アルゴリズムに基づき、各データ点をクラスタに割り当てることでデータ点を分類する方法である。

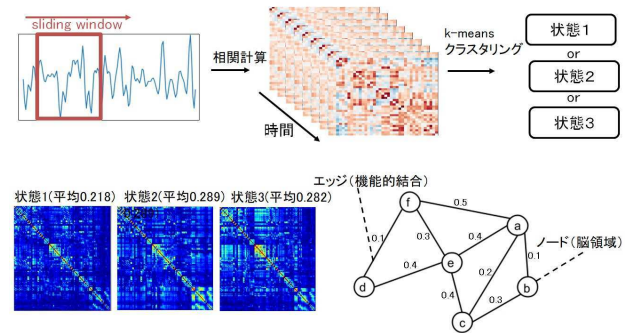


図1 動的な機能的連結性データの取得及び解析法

クラスタ数はあらかじめ 3 に設定した。そして CN、MCI、AD の各グループで、相関行列の系列データがクラスタにどのように割り当てられるか違いを見た。また各クラスタが状態としていかなる特徴を有しているかを調べる。さらに、クラスタの重心行列からネットワーク指標を計算した。ここでは脳領域をノード、領域間の結合強度(時系列相関)をエッジ、また無向重み付きネットワークとして相関行列を隣接行列に見立てている。使用したネットワーク指標はノード次数、ノード強度、クラスタ係数、グローバル効率などである。

3. 結果

3.1 個人差(fingerprint)特徴分析

Differential Power (DP) を利用した、個人差特徴分析として、領域間の関係をグラフのエッジに見立て、それを単位として行った分析結果を中谷&赤間 (2023) より再掲する。図 2 は DP 上位 1% のエッジがネットワーク内・間に存在する割合を示している。CN グループでは実行注意 (EAN)、デフォルトモードネットワーク (DMN) に分布が多いことが確認できる。また MCI グループではそれに加え感覚運動 (SMN) や小脳 (CBN)、AD グループではデフォルトモード (DMN) ・感覚運動 (SMN) 間にグループの特徴を表す多くのエッジが分布していることが分かる。またネットワーク単位での個人予測では、どのグループでも感覚運動、実行注意、DMN の各ネットワークの正答率が高いという結果になった。また、DMN と感覚運動ネットワークは後半のグループで正答

率が増加しており、疾患の進行との関連が示唆される。

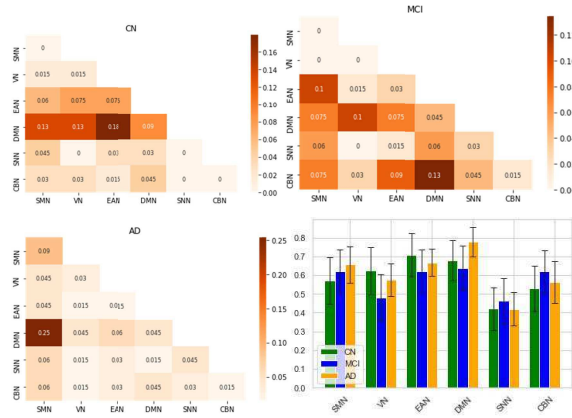


図2 各グループのDP 上位1%のエッジのネットワーク内-間割合とネットワークごとの個人予測課題結果

3.2 集団レベルのネットワーク分析

次に、時間窓を導入した動的機能的連結性(dFC)とK平均法を組み合わせた、集団レベルでのネットワーク部分状態の滞留時間解析の結果を示す。各クラスタの重心行列は、図1の左下部に埋め込んであるが、図示にあたり、フィッシャーのz変換を戻し、その絶対値をとった。各クラスタ重心行列の対角成分を除いた平均値は状態1, 2, 3の順に0.218, 0.289, 0.282となった。状態1は全体的に領域ごとの値の差がほとんどなく、状態2は小脳領域、状態3は小脳領域に加え、前頭領域でも局所的に高い値を示す様子が確認された。各状態の全体に占める割合については、疾患の進行に伴い状態1が減少、状態2が増加している。特に状態2については、CN, MCI 間でその割合の大きな増加が見られる。続いて、各クラスタの重心行列に対してグラフ指標を計算した結果をもとに、各状態に最も特徴的に関与しているROIを明らかにした。

表1. ノードの強度の大きい上位10のROI

状態1			状態2		
ROI	network	degree	ROI	network	degree
Frontal_Sup_Medial_R	DMN	10.4	Cerebellum_6_L	CBN	14.2
SupraMarginal_R	SMN	9.41	Cerebellum_Crus1_L	CBN	12.9
Frontal_Sup_Medial_L	DMN	9.37	Cerebellum_Crus1_R	CBN	12.5
Rolandic_Oper_R	SMN	8.31	Cerebellum_6_R	CBN	12.3
Temporal_Sup_R	SMN	7.27	Lingual_L	VN	11.7
Precentral_R	DMN	7.12	Precentral_R	DMN	11.5
Temporal_Sup_L	SMN	7.02	Fusiform_R	VN	11.3
Rolandic_Oper_L	SMN	6.86	Lingual_R	VN	11.2
Occipital_Sup_L	VN	6.69	Cerebellum_4_5_L	CBN	10.7
Postcentral_R	SMN	6.63	Cerebellum_Crus2_R	CBN	10.6

表1は状態1, 2のクラスタ重心行列から計算した各ROIのノード強度について、上位10個をリストアップしたものである。状態1はDMNに属する左右の内側上前頭回(Frontal_Sup_Medial)などが上位に現れ、状態

2は小脳関連のROIが多いことが確認できる。また図3は、各状態におけるクラスタ重心行列のグラフ指標の計算結果であるが、どの指標も状態1, 2, 3の順に値が大きくなっていることが確認できる。

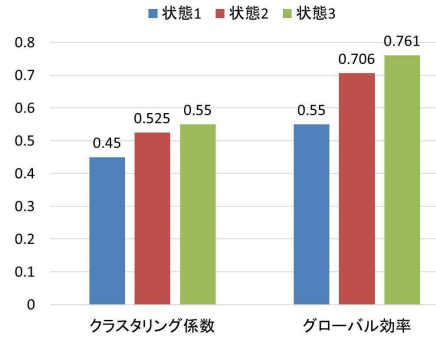


図3 各状態におけるクラスタ重心行列のグラフ指標

4. 考察

双方の分析結果を比較したところ、1)個人単位の個人差(fingerprint)特徴分析と2)集団レベルでのネットワーク部分状態の滞留時間解析の二つを密接に関連付ける、以下の事が明らかになった。

dFC 集団分析によると、健常者では、DMN や感覚運動ネットワーク(SMN)を中心とする機能的結合状態(状態1)の滞留時間が長く、小脳ネットワーク内を中心とする機能的結合状態(状態2)の滞留時間が短い。またDPが明らかにする個人差は、DMNと実行注意ネットワーク(EAN)のネットワーク内、間の結合にその特徴が集中している。

MCIへと健康状態が悪化すると、dFC 集団分析では、DMNやSMNを中心とする機能的結合状態(状態1)の滞留時間が短くなるが、DPによる個人予測の特徴分析では、MCIにおいては、同じDMNもSMNも他の様々なネットワークとの間の機能的連結性が個人差を表すようになる。またDMN-SMN間は、MCIではこれら個人の特徴的なネットワーク間結合のひとつにすぎないが、ADではそれが個人差を集中的に表す結合となる。

またMCIでは、dFC 集団分析によると小脳ネットワーク内を中心とする機能的結合状態(状態2)の滞留時間が長くなるが、DPによる個人予測の特徴分析では、MCIへと健康状態が悪化すると、小脳と他のネットワーク(特にDMN)との間の機能的連結性が個人差を表すようになる。ACに関してはサンプルサイズが小さいので、解釈に慎重な扱いが必要だが、MCIの個人、集団の双方の分析で見られた傾向が拡大している。特に状態2は状態1よりもネットワークとして効率が良いこ

とがグラフ指標による評価により明らかで、これは疾患により受けた損傷を埋め合わせるための変化である補償機構が働いている可能性がある。

概して脳の認知的健康状態の悪化とともに、集団分析でも個人特徴分析でも、小脳の果たす役割が大きくなってゆく。認知障害が進むと、小脳内ネットワークへの滞留時間が長くなり、小脳間ネットワークが個人差において決定的な意味をもつ。一方DMN, SMNに関しては、健常者では利用時間が長くEANとともに個人特徴を表すが、脳の認知的健康状態の悪化とともにそれぞれの内部ネットワークの滞留時間が短くなり、それが個人的特徴にも関与すると予想される。しかし、さらにADに至って、滞留時間がさらに減少し、DMN - SMN間のネットワークのみが個人特徴を表すようになると考えられる。

5. 結論

このように、DPに基づく個人差(fingerprint)特徴分析と、dFC-K平均法による集団分析は、全く異なる方法論でありながら、健常者(CN) / 軽度認知障害(MCI)の特徴解析において、いずれも同様な関心領域ネットワークをシェアしていることが明らかになり、fMRIがRSFCという形で将来臨床利用される際、こうしたハイブリッドな解析が個別の診断や治療に活かされる可能性を垣間見させる結果となった。今後はこのような一致の深い理由を明らかにしつつ、大規模データを用いた精度の高い解析により、MCIの各段階の評価も含め、臨床研究の現場へ具体的に反映させる方向性を模索することが課題となる。

参考文献

[1] G. D. Michael, S. Gaurav, L. R. Allan and M. Vinod, "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 13, p. 4637-4642, 2004.

[2] K. Supekar, V. Menon, D. Rubin, M. Musen and M. D. Greicius, "Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease," *PLoS computational biology*, vol. 4, no. 6, p. e1000100, 2008.

[3] Y. Liu, K. Wang, C. Yu, Y. He, Y. Zhou, M. Liang, L. Wang and T. Jiang, "Regional homogeneity, functional

connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies," *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 6, p. 1648-1656, 2008.

[4] D. T. Jones, P. Vemuri, M. C. Murphy, J. L. Gunter, M. L. Senjem, M. M. Machulda, S. A. Przybelski, B. E. Gregg, K. Kantarci, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen and C. R. J. Jr, "Non-stationarity in the "resting brain's" modular architecture," *PloS one*, vol. 7, no. 6, p. 39731, 2012.

[5] Y. Li, B. Jing, H. Liu, Y. Li, X. Gao, Y. Li, B. Mu, H. Yu, J. Cheng, P. B. Barker, H. Wang and Y. Han, "Frequency-Dependent Changes in the Amplitude of Low Frequency Fluctuations in Mild Cognitive Impairment with Mild Depression," *Journal of Alzheimer's disease*, vol. 58, no. 4, p. 1175-1187, 2017.

[6] A. Loddo, S. Buttau and C. D. Ruberto, "Deep learning based pipelines for Alzheimer's disease diagnosis: A comparative study and a novel deep-ensemble method," *Computers in biology and medicine*, vol. 141, p. 105032, 2022.

[7] E. S. Finn, X. Shen, D. Scheinost, M. D. Rosenberg, J. Huang, M. M. Chun, X. Papademetris and R. T. Constable, "Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity," *Nature neuroscience*, vol. 18, no. 11, p. 1664-1671, 2015.

[8] J. Liu, X. Liao, M. Xia and Y. He, "Chronnectome fingerprinting: Identifying individuals and predicting higher cognitive functions using dynamic brain connectivity patterns," *Human Brain Mapping*, vol. 39, no. 2, 2017.

[9] C. Chang and G. H. Glover, "Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI," *NeuroImage*, vol. 50, pp. 81-98, 2010.

[10] E. A. Allen, E. Damaraju, S. M. Plis, E. B. Erhardt, T. Eichele and V. D. Calhoun, "Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state," *Cerebral cortex*, vol. 24, no. 3, p. 663-676, 2014.

[11] A. Zalesky and M. Breakspear, "Towards a statistical test for functional connectivity dynamics," *NeuroImage*, vol. 114, pp. 466-470, 2015.

[12] 中谷太河, 赤間啓之, 『アルツハイマー病の進行による安静時機能的連結性の個人的特徴の変化について』, 2023年度日本認知科学会第40回大会発表論文集, p.589-592.