

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究－確率論・統計論的なモデルの構築

研究分担者 松田 圭悟 名古屋大学

研究要旨

アルツハイマー病には早期発見が必要である。脳画像から疾患予測を行う様々な研究がされてきたが、病態進行の連続的な回帰推定や医学的解釈に関する検討は十分ではない。そこで本研究では、MRI 画像を用いて疾患進行に関連する複数の指標の回帰推定を行い、寄与分析と階層的な入力領域の絞り込みによる注目領域の特定を行う。モデルは MMSE を 0.444, HDSR を 0.493, 萎縮度を 0.726 の決定係数で推定することが可能であった。また寄与分析の結果、上前頭回、海馬 CA1、海馬尾が重要領域として特定された。これらは認知機能や萎縮度に関連する領域であり、既存の医学的知見と整合した。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は進行性の神経変性疾患であり、認知症の原因となる疾患の一つである。認知症発症後の回復は困難であるが、その前段階の軽度認知障害では適切な取り組みにより進行の抑制や回復が可能であるため、AD の早期発見が重要である。頭部 MRI 画像を用いた脳萎縮の評価は診断方法の一つであるが、AD 初期の構造変化を捉えることは困難である。近年、機械学習を用いた画像診断が試みられているが、既往研究は分類が主流であり、病態進行の連続的な回帰推定や、その判断根拠に対する医学的解釈は十分ではない。そこで本研究では、AD 進行に関連する複数の指標の回帰推定を行う機械学習モデルの構築を行うほか、寄与分析と階層的な入力画像医の選択

を通してモデルが注目する領域の特定および医学的妥当性の検証を行った。

B. 研究方法

本研究では、回帰推定の目的変数として、認知機能スクリーニング検査である Mini-Mental State Examination (MMSE) および Revised Hasegawa Dementia Scale (HDSR) のスコア、脳萎縮の程度を測る検査である VSRAD にて算出された全脳灰白質の萎縮の程度 (萎縮度) を用いた。患者ごとに実施した検査が異なるため、MMSE は 252 例、HDSR は 256 例、萎縮度は 202 例のデータを用いてモデルの訓練と寄与分析を行った。

MRI 画像に対して FreeSurfer による領域の抽出および SPM による空間的標準化を施した画像を入力とした。回帰推定モデルと

して Residual Block を導入した 3D CNN を構築した．図 1 にモデルの構造を示す．画像が Conv 層と Pool 層を繰り返し通ることによって数値の特徴量に落とし込み，最終的に全結合層を経て目的の指標を出力する．Residual Block により，層が深いモデルにおいても学習が進みやすくなることが期待できる [He 2016]．

ランダムに初期化されたモデルに対して勾配降下法により最大 100 エポックの訓練を行った．損失関数には平均二乗誤差を用い，損失関数が改善されない場合には学習率減少や早期打ち切りを行った．5 分割交差検証により決定係数の平均値と標準偏差を算出し，モデルの性能として評価した．

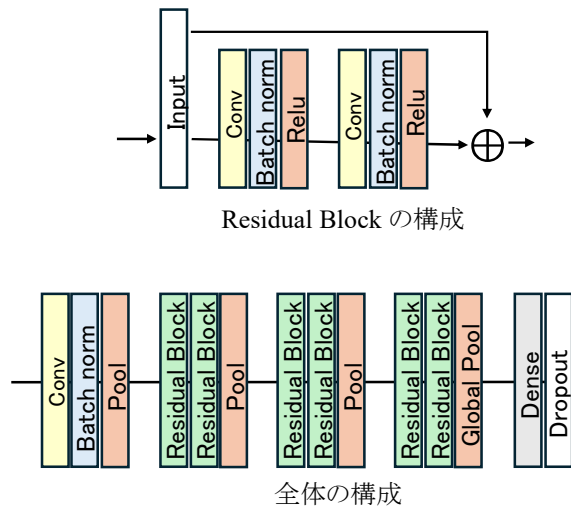


図 1 構築したモデルの構造

図 2 に回帰推定と寄与分析の流れを示す．訓練済みのモデルに対して 3D Grad-CAM [Selvaraju 2017] を用いて入力画像に対する寄与度分布を算出した．Grad-CAM は通常，分類モデルに対して適用されるが，回帰モデルに対して適用し，推定結果の根拠を可視化することも可能である [Kanda 2020]．寄与度分布において，閾値以上の部分にお

ける占有率により領域ごとに寄与度を定量化した． $G(v)$ をボクセル v における寄与度， τ を閾値， R を対象領域に属するボクセルの集合として対象領域の寄与度 A は式(1)のように表される．

$$A = \frac{|\{v \in R | G(v) \geq \tau\}|}{|\{v | G(v) \geq \tau\}|} \quad (1)$$

まず全脳を入力として回帰モデルの訓練と，脳葉や皮質下組織における寄与度の定量化を行った．これにより高い寄与度を示した領域を特定し，これらの領域を入力として同様に回帰モデルの訓練と，さらに細かい領域における寄与度の定量化を行った．さらに，ここで高い寄与度を示した領域を入力として同様に回帰モデルの訓練を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

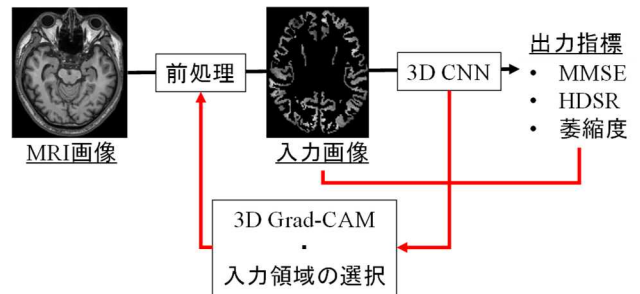


図 2 回帰推定と寄与分析の流れ

C. 研究結果

寄与分析の結果，全脳を入力として MMSE と HDSR を出力とするモデルにおいては側頭葉が高い寄与度を示した．側頭葉を入力とするモデルにおいては下側頭回と紡錘状回が高い寄与度を示した．また，萎縮が AD 早期から現れる海馬を入力とするモデルに対して同様に寄与分析を行った結果，CA1

と海馬尾が高い寄与度を示した。
全脳を入力として萎縮度を出力とするモデルにおいては前頭葉と側頭葉が高い寄与度を示した。これらを入力とするモデルにおいては上前頭回と紡錘状回がそれぞれ高い寄与度を示した。海馬を入力とするモデルに対して同様に寄与分析を行った結果、CA1 が高い寄与度を示した。

寄与分析により特定された領域について、回帰推定における決定係数の平均値と標準偏差を表 1 に示す。寄与分析により特定された部位のうち、上前頭回、CA1、海馬尾を入力とするモデルにおいて比較的高い決定係数での回帰が可能であった。

D. 考察

特定された領域に関して、上前頭回は作業記憶 [du Boisgueheneuc 2006]、海馬尾は空間やエピソードの記憶、CA1 は記憶過程の諸側面に関与し、かつ AD において顕著な神経細胞脱落を示す領域である [Strange 2014]。寄与度および回帰性能が高い領域が認知機能や脳萎縮と医学的に強い関連を持つことから、モデルが注目した領域の妥当性が示唆された。

入力を局所領域に絞ることで回帰性能が向上する傾向が一部で認められた。例として MMSE 推定において 全脳入力に比べて海馬入力の決定係数が高かった。これは、対象を絞ることで推定に不要な情報が低減されたためと考えられる。一方で、寄与度が高いにもかかわらず単独での回帰性能が低い領域もみられた。例として側頭葉入力の MMSE 推定において、下側頭回や紡錘状回は高い重要度を示したが、単独での決定係数は比較的低かった。これは、これ等の領

域単体ではなく、隣接領域との構造的な相互作用が推定に寄与しているためと考えられる。

表 1 回帰推定モデルの決定係数の平均値（標準偏差）

入力領域	出力指標		
	MMSE	HDSR	萎縮度
全脳	0.401 (0.088)	0.481 (0.100)	0.726 (0.073)
前頭葉	–	–	0.570 (0.196)
側頭葉	0.372 (0.105)	0.493 (0.043)	0.529 (0.142)
海馬	0.444 (0.119)	0.443 (0.109)	0.369 (0.178)
上前頭回	–	–	0.428 (0.159)
下側頭用	0.186 (0.162)	0.254 (0.170)	–
紡錘状回	0.126 (0.091)	0.231 (0.149)	0.257 (0.050)
CA1	0.385 (0.061)	0.254 (0.069)	0.399 (0.144)
海馬尾	0.311 (0.142)	0.428 (0.061)	–

E. 結論

本研究では、アルツハイマー病の進行に関連する複数の指標を回帰推定する 3D CNN モデルを構築した。MMSE、HDSR、および萎縮度の推定において良好な精度が得られ、特に入力領域を海馬などの局所へ絞り込むことで推定性能が向上する傾向を明らかにした。また、寄与分析により特定された重点領域は既存の医学的知見と整合しており、

構築したモデルの妥当性と病態進行の連続的な把握における有用性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

3. 学会発表

・関谷 拓己、坂本 和貴、小林 良太、川勝忍、松田 圭悟. アルツハイマー病関連指標予測のための CNN モデルの構築と評価, 2025 年度 人工知能学会全国大会 (第 39 回), 105-OS-18b-03, 2025 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

モデルベースにて出願予定 (2026 年 6 月)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Reference

- [He 2016] He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J.: Deep Residual Learning for Image Recognition, in Proc. of *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pp. 770-778 (2016)
- [Selvaraju 2017] Selvaraju, R. R., Cogswell, M., Das, A., Vedantam, R., Parikh, D., and Batra, D.: Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization, in Proc. of *IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pp. 618-626 (2017)
- [Kanda 2020] Kanda, D., Kawai, S., and Nobuhara, H.: Visualization Method Corresponding to Regression Problems and Its Application to Deep Learning-Based Gaze Estimation Model, *Journal of Advanced*

Computational Intelligence and Intelligent Informatics, Vol. 24, No. 5, pp. 676-684 (2020)

[du Boisgueheneuc 2006] du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnéhun, S., Samson, Y., Zhang, S., and Dubois, B.: Functions of the Left Superior Frontal Gyrus in Humans: Evidence from Lesion Studies, *Brain*, Vol. 129, No. 12, pp. 3315-3328 (2006)

[Strange 2014] Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., and Moser, E. I.: Functional Organization of the Hippocampal Longitudinal Axis, *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 15, No. 10, pp. 655-669 (2014)