

機能局在を考慮したL1正則化ロジスティック回帰法によるfMRIデータ解析

吉田 光佑^{1,2,a)} 清水 優¹ 吉本 潤一郎¹ 土岐 茂³ 高村 真広³ 岡本 泰昌³ 山脇 成人³
銅谷 賢治¹

概要：うつ病の診断及び治療等において従来の経験に頼った手法ではなく、機能的核磁気共鳴 (fMRI) 技術を用いる研究が盛んに行われている。本研究では、言語流暢性課題におけるうつ病患者の fMRI データを対象に、L1 正則化付きロジスティック回帰を用いることで、より精度の高い客観的診断および関わりのある脳領域の特定を行った。

1. はじめに

うつ病は、感情の落ち込みや意欲低下に特徴づけられる精神疾患であり、社会問題化している自殺や長期休職の主要因ともなっていることから、その病態解明や効果的な診断・治療法の開発が急務となってきている。うつ病の原因の一つに脳神経系の不調が考えられるが、機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) 技術の進歩によって、精神活動に関連した脳機能解析が可能となってきた。この技術を積極的にうつ病診断に利用しようと、うつ病患者を含む複数の被験者から取得した fMRI 画像データに機械学習法を適用して、脳活動状態をうつ病診断のバイオマーカーに取り入れようという試みが始められている。例えば、[1] では、約 60 人の被験者から取得したデータセットにガウス過程分類器と決定木を適用することによって、約 80% の精度でうつ病患者群と健常対照群の分類に成功でき、主に情動制御と報酬予測に関わる脳活動レベルの差がその分類に寄与していたという報告がなされている。しかし、臨床現場への応用を考えるとまだこの精度では不十分であり、うつ病診断のバイオマーカーとして利用できそうな脳の機能領域も十分に絞り込んでいるわけではない。この原因の一つとして、データセットのサンプル数 (被験者数) に比べて、fMRI 画像データのボクセル数 (次元数) が非常に大きいことが挙げられるが、その解決策には以下の二つが考えられる。一つは、被験者数を増やすことであるが、これは臨床上の制約から

容易なことではない。もう一つは、解析対象となる fMRI 画像のボクセルを制約する、すなわち、特徴選択機能を持つ機械学習法を適用することである。本研究では、後者のアプローチとして L1 正則化ロジスティック回帰法を採用し、これに fMRI 画像特有の拘束条件を課すことによって、上記の問題点が解決できるかについて予備検討した。

2. 手法

2.1 解析データ

まず、合計 $N = 59$ 人の被験者 (うつ病患者 20 人と健常者 39 人) から言語流暢性課題時 [2] の脳血流量変化 (BOLD 信号) を fMRI により撮像した。言語流暢性課題とは、一定時間間隔の休止状態の合間に、提示されたカテゴリに含まれる言葉を想起する課題である。各被験者 n ($n = 1, \dots, N$) から撮像された fMRI 画像データは、SPM8 [3] を用いて標準化や平滑化などの標準的な前処理が施された後、脳組織が存在すると思われる $D = 15340$ ボクセル分だけが切りだされた。その後、各ボクセル単位で、休止状態時に対する課題遂行時の脳血流量変化を Z スコアで評価することによって、その被験者の課題時脳活動度を表す特徴ベクトル $x_n = (x_{n,1}, \dots, x_{n,D}) \in \mathbb{R}^D$ を得た。さらに、この被験者がうつ病患者群に属するならば $y_n = +1$ 、そうでないならば $y_n = -1$ という二値変数 $y_n \in \{\pm 1\}$ を特徴ベクトル x_n と対応付けることによって、解析用データセット $T = \{(x_n, y_n) | n = 1, \dots, N\}$ を構成した。

2.2 機能局在を考慮した L1 正則化ロジスティック回帰

データセット T から二値分類教師あり学習を行うために、本研究では以下のロジスティック回帰モデルを用いた。

¹ 沖縄科学技術大学院大学神経計算ユニット
Okinawa Institute of Science and Technology, 1919-1 Tan-
cha, Onna, Kunigami, Okinawa 904-0495, Japan
² 京都大学大学院情報学研究科
³ 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
^{a)} kosuke.yoshida@oist.jp

ロジスティック回帰モデルは、入力ベクトル $x \in \mathbb{R}^D$ からそれが属するクラス $y \in \{\pm 1\}$ の所属確率を予測する統計モデルであり、以下で定義される。

$$P(y|x; \beta) = 1 / (1 + \exp[-yx^T \beta]) \quad (1)$$

$\beta = (\beta_1, \dots, \beta_D) \in \mathbb{R}^D$ は回帰係数ベクトルであり、その各要素は、予測に対する各入力要素（各ボクセル）の寄与度に対応付けられる。一般に、 β の値は、データセットに対するモデルの適合度が最適になるよう負の対数尤度 $f(\beta) \equiv -\sum_{n=1}^N \log P(y_n|x_n; \beta)$ が最小になるように決定されるが、これは $N < D$ の時に不良設定問題となる。そこで、本研究では fused LASSO [4], [5] と呼ばれる正則化項を加えた以下の目的関数が最小になるように β を選択するものとした。

$$J(\beta) = f(\beta) + \lambda_1 \|\beta\|_1 + \lambda_2 \|L\beta\|_1 \quad (2)$$

ここで、 $\|\cdot\|_1$ はベクトルの L1 ノルムを表している。また、 L は、各要素が $\{0, \pm 1\}$ のいずれかの値を取る行列で、 $\|L\beta\|_1 = \sum_{d=1}^D \sum_{d' \in \mathcal{N}(d)} |\beta_d - \beta_{d'}|$ を満たすように設定されるものである。ただし、 $\mathcal{N}(d)$ は、ボクセル d の近傍に位置するボクセルインデックスの集合であり、その詳細は後述する。簡潔に言えば、(2) 式の第 2 項は重み係数の非ゼロ要素数を制限する働きを、第 3 項は近傍ボクセル間での回帰係数の変化を抑制する働きを持つ正則化項である。これによって、モデル適合度を保ちながら、予測に寄与するボクセルを可能な限り fMRI 画像上の連続領域として選択しようというのが、本手法で期待するところである。さらに、脳の構造的特性を考慮して、近傍ボクセル集合 $\mathcal{N}(d)$ は以下の基準を満たすように設定された。

- $\mathcal{N}(d)$ に含まれる全ボクセルは、灰白質に対応するボクセルであり、かつ、ボクセル d からのマンハッタン距離が 1 となる。
- ボクセル d が白質ならば、必ず $\mathcal{N}(d) = \emptyset$ である。

3. 解析結果

fused LASSO には、2つの正則化項の強さを調節する設計パラメータ λ_1 と λ_2 が存在する。これらを適切に調整するために、まず、 $\lambda_2 = 0$ の条件で λ_1 の空間をグリッド探索し、10-fold cross validation における精度が最大になる λ_1 の値を求めた。この時、テストデータに属する特徴ベクトル x に対する分類予測は $y = \operatorname{argmax}_{y \in \{\pm 1\}} P(y|x; \beta)$ で与えるものとした。この結果、 $\lambda_1 = 10$ の時に精度は 78.3% (感度 95.0%, 特異度 71.7%) で最大となった。次に、 $\lambda_1 = 10$ に固定した条件で、 λ_2 の空間をグリッド探索し、上記と同じ手続で精度が最大となる λ_2 の値を求めた。その結果、 $\lambda_2 = 0.046$ の時に精度は 80.0% (感度 74.1%, 特異度 90.0%) で最大となった (図 1)。

診断のためのバイオマーカーに利用できる脳の機能領域検

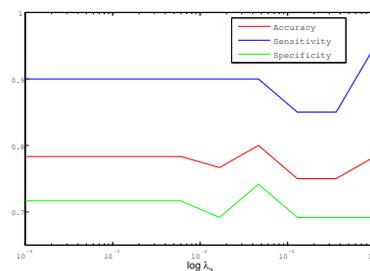


図 1 様々な λ_2 に対する精度の比較 ($\lambda_1 = 10$ に固定時)

表 1 うつ病診断に寄与する脳領域 ($\lambda_1 = 10$ に固定時)

$\lambda_2 = 0$	重みの合計	$\lambda_2 = 0.046$	重みの合計
Lingual_R	0.2098	Temporal_Mid_L	0.3792
Temporal_Mid_L	0.1394	Preceneus_L	0.1277
Preceneus_L	0.0242	Temporal_Mid_R	0.1112
Temporal_Mid_L	0.0076	Ceneus_L	0.0482
Insula_R	-0.0308	Preceneus_R	0.010
Insula_L	-0.2110	Thalamus_L	-0.0592
Cingulum_Mid_L	-0.2334	Insula_L	-0.1737

出という観点から、近傍ボクセル間の連続性制約の効果調べるため、 $(\lambda_1, \lambda_2) = (10, 0)$ および $(\lambda_1, \lambda_2) = (10, 0.046)$ の各条件で、回帰係数 β が非ゼロの値を持つ要素に対応するボクセルを検出し、それが属する脳領域を調べた。その結果、前者の条件では平均 7.7 個後者の条件では平均 9.1 個が予測に寄与するボクセルとして検出され、それらが属する脳領域は表 1 のようになった。

4. まとめと考察

本研究では、fused LASSO 型ロジスティック回帰法による fMRI 画像データからのうつ病診断に関する予備検討を行った。表 1 で示される通り、うつ病診断に寄与する脳領域として情動制御に関わるものが自動検出された点においては興味深い結果が得られた。一方で、近傍ボクセル間の連続性制約の導入については期待された効果はあまり見られず、この解決策については今後の課題である。

参考文献

- [1] Hahn, T. et al.: Integrating neurobiological markers of depression, *Archives of General Psychiatry*, Vol. 68, No. 4, pp. 361–368 (2011).
- [2] Bechtoldt, H.: An application of factor analysis in neuropsychology, *Psychological Record*, Vol. 12, pp. 147–156 (1962).
- [3] Friston, K.: *Statistical Parametric Mapping*, Elsevier (2006).
- [4] Tibshirani, R. et al.: Sparsity and smoothness via the fused Lasso, *Journal of the Royal Statistical Society B*, Vol. 67, No. 1, pp. 91–108 (2005).
- [5] Ye, G.-B. and Xie, X.: Split Bregman method for large scale fused Lasso, *Computational Statistics & Data Analysis*, Vol. 55, No. 4, pp. 1552–1569 (2011).