

2021年4月15日

## 脳画像データを用いた疾患関連解析における セミパラメトリック階層混合モデルによる効果サイズ推定

認知症などの精神疾患は日本でも五大疾患に指定されており、社会の急速な高齢化に伴い、精神疾患のメカニズム解明や有効な診断法の開発が喫緊の課題となっている。これらの課題の解決に資する研究の一つとして、患者と健常人の脳画像データを比較することで疾患に関連する部位のスクリーニングを行う疾患関連解析がある。この解析における統計学的な課題は、仮説検定による疾患に関連する部位の検出と、各部位の関連の大きさ(効果サイズ)の推定である。

従来の統計的手法の多くは疾患関連部位の検出に重点を置いており、近年では脳機能の局在性を考慮するために確率場理論の確率モデルを用いるなどの提案がみられる。一方、効果サイズ推定に関しては、検出された部位の単純な推定量が多くの研究で報告されているが、このような推定量には効果サイズを実際より大きく推定してしまうという推定バイアスの問題が指摘されている。しかし、この問題に対しては、検証用の集団を別途用意するなどの簡易的な対処法が提案されるに留まっている。そこで、本研究では、脳画像データの特徴である空間的な従属構造を考慮した、より推定バイアスの小さな効果サイズの推定法を提案する[1]。

脳画像の構成単位である各ボクセルの効果サイズの統計学的モデルを考える際には、隣接するボクセル間には強い相関が存在するという従属構造、及び、効果サイズ分布の形状に関する情報が欠如していることをモデルに反映させる必要がある。本研究では、ボクセル間の従属構造をモデルに組み込む隠れマルコフ確率場モデルと、効果サイズの分布の柔軟なモデリングを可能にするセミパラメトリック階層混合モデルを統合する。このモデルのもとでの疾患との関連の有無の仮説検定は LIS 統計量に基づく多重比較法の枠組みで行うことができる。また、ノンパラメトリック分布を離散分布により近似する手法を用いて提案モデルのもとでの効果サイズの経験ベイズ推定を考え、新たな効果サイズ推定量を提案する。

提案する効果サイズ推定量の真の値からの乖離(バイアス)が小さいことを、様々な設定のもと数値実験により確認した。また、実データへの適用として、Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) における OASIS-2 という公開データを用いて、軽度認知障害(MCI)からアルツハイマー病(AD)への進行と脳の部位の関連解析を提案手法により行った。また、推定された効果サイズの大きい部位の多くは、従来の研究で関連が指摘されている領域であり、従来の研究とも一貫した結果であった。

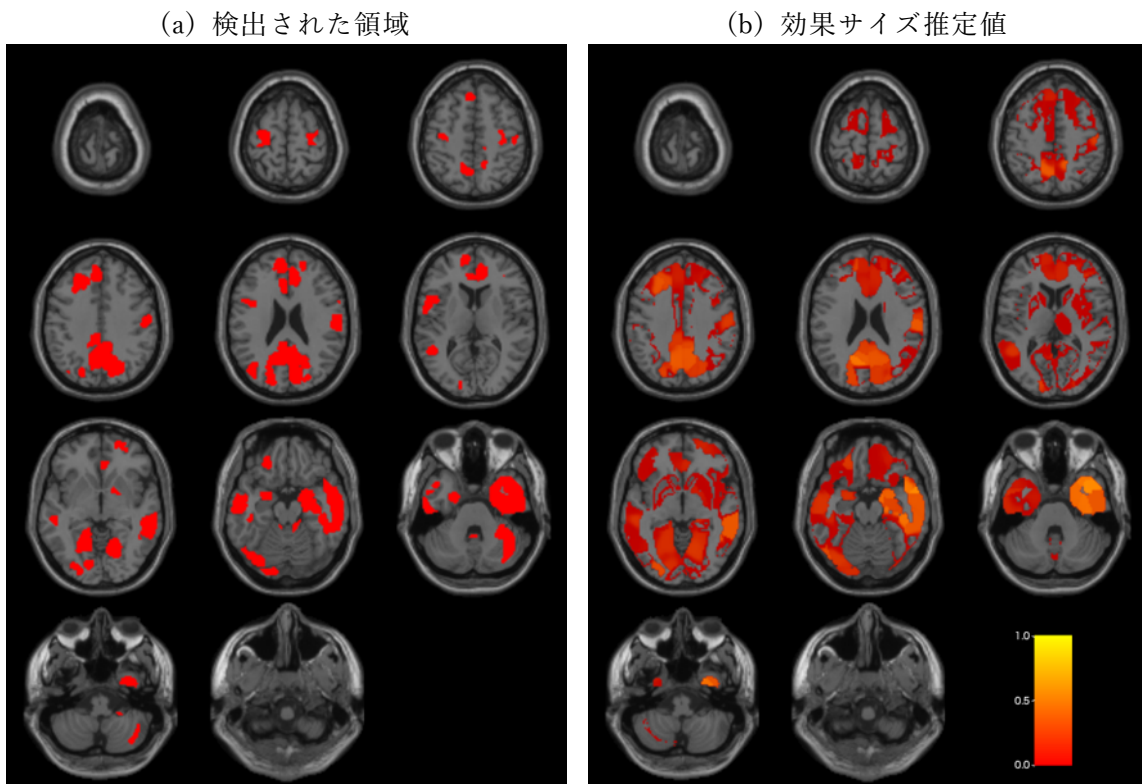


図 1: 実データへの適用結果。(a) は FDR 0.05 での棄却領域、(b) は正の効果サイズ（疾患の進行患者で萎縮している領域は正の効果サイズを持つ）の推定値を示している。

提案法により、多重検定を通じた疾患関連ボクセルの検出だけでなく、個々のボクセルのより正確な効果サイズの推定が可能となる。図 1 (b) に示すように、個々のボクセルの効果サイズの推定により、検出された脳領域と疾患との関連に関する詳細で偏りのない情報が提供でき、検出された領域の生物学的または臨床的検討に役立つことが期待される。また、検定統計量ではなく効果サイズの統計モデルを用いたことにより、サンプルサイズに依存しない評価が可能となっており、サンプルサイズの異なる研究間での効果サイズの比較に役立つことも期待される。さらに、効果サイズは患者背景などの共変量が存在する場合にも拡張可能であり、提案する推定の枠組みは、線形モデルを用いる fMRI や DTI データなど多くの脳画像を用いた関連解析に適用可能である。

最後に、本研究の重要な側面として、脳画像データに含まれる多数のボクセル全体を通しての効果サイズの分布を柔軟にモデリングしていることがあげられる。これにより、ある脳領域もしくは隣接するボクセルといったごく小さな領域に対しても正確な推論を行うことが可能となる。また、提案したモデルの拡張により脳の空間的構造に加えて機能的構造を考慮するといった発展も可能である。

## 参考文献

1. Emoto, R., Kawaguchi, A., Takahashi, K., & Matsui, S. (2020). Effect-Size Estimation Using Semiparametric Hierarchical Mixture Models in Disease-Association Studies with Neuroimaging Data. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2020.