

# 脳画像を用いた疾患関連解析における効果サイズ推定

名古屋大学大学院医学系研究科 江本遼  
佐賀大学医学部 川口淳  
名古屋大学大学院医学系研究科 松井茂之

## 1 はじめに

脳 MRI データなどの脳画像データと疾患の関連解析においては、脳画像固有の構造を考慮する必要がある。ゲノムデータなど他の分野で使用されている多次元データに対する解析手法は脳画像固有の構造を考慮しないため、関連する脳画像単位格子（ボクセル）の特定の効率は大幅に低下することが知られている (Sun and Cai, 2009; Shu et al., 2015)。また、疾患の関連解析と共に行われる各ボクセルの効果サイズの推定に関して、脳画像解析における従来の手法では特定されたボクセルの効果サイズは過大推定されることが指摘されている (Reddan et al., 2017)。本研究では隠れマルコフ確率場を用いて空間的構造をモデリングし、効果サイズ分布としてノンパラメトリックな分布を仮定する階層混合モデルを用いることで、脳画像固有の構造を考慮した関連ボクセルの特定を多重検定の指標に基づき行うと共に、ボクセルごとの効果サイズの推定を経験ベイズ推定により改善する枠組みを考える。

## 2 モデル

解析対象となるボクセルの集合を  $S$ 、ボクセル数を  $m$  とし、疾患群と健常群のサンプルサイズをそれぞれ  $n_1, n_2$ 、各ボクセルでの平均を  $\mu_{1s}, \mu_{2s}$ 、共通分散を  $\sigma_s^2$  として、各ボクセルの効果サイズを  $\delta_s = (\mu_{1s} - \mu_{2s})/\sigma_s (s \in S)$  で定義する。空間的構造を考慮するため、疾患への関連の有無を表す潜在変数  $\Theta = \{\Theta_s : s \in S\} \in \{0, 1\}^m$  に対してパラメータ  $\gamma = (\gamma_1, \gamma_2)^T$  を持つイジングモデルを仮定する。

$$P(\Theta = \theta) \propto \exp\{\gamma^T \mathbf{H}(\theta)\},$$

ここで、 $\mathbf{H}(\theta) = \left(\sum_{(s,t) \in S_1} \theta_s \theta_t, \sum_{s \in S} \theta_s\right)^T$  であり、 $S_1$  は  $S$  内で隣接する全てのボクセルの組からなる集合を表す。統計量  $Y_s = (\bar{\mu}_{1s} - \bar{\mu}_{2s})/\hat{\sigma}_s$  の分布は、 $c_n^2 = n/n_1 n_2$  として、 $\theta_s = 0$  の場合、 $Y_s \sim N(0, c_n^2)$  と仮定される。 $\theta_s = 1$  の場合、 $Y_s$  の分布にはノンパラメトリック分布  $g$  を用いた以下の階層モデルが仮定される。

$$Y_s | \delta_s \sim N(\delta_s, c_n^2), \delta_s \sim g(\cdot).$$

このモデルに基づき、Local index of significant (LIS) (Sun and Cai, 2009) と呼ばれる多重検定の指標を用いた関連ボクセルの特定を行う。また、遺伝子発現解析の分野で、同様の過大推定に対して推定量を改善する、高次元データに対する階層混合モデルを用いた事後推測 (Matsui and Noma, 2011) と同様のアプローチによる本モデルに対する効果サイズの推定法を提案する。

数値実験を通して、本手法による多重検定の性能を評価し、効果サイズ推定における過大推定が改善されることを示す。また、アルツハイマー病研究のデータに対して本手法を用いた実例を示す。

## 参考文献

- Matsui, S. and Noma, H. (2011). Estimation and selection in high-dimensional genomic studies for developing molecular diagnostics. *Biostatistics* **12**, 223–233.
- Reddan, M. C., Lindquist, M. A., and Wager, T. D. (2017). Effect Size Estimation in Neuroimaging. *JAMA Psychiatry* **74**, 207–208.
- Shu, H., Nan, B., and Koeppe, R. (2015). Multiple testing for neuroimaging via hidden markov random field. *Biometrics* **71**, 741–750.
- Sun, W. and Cai, T. T. (2009). Large-scale multiple testing under dependence. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* **71**, 393–424.