

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-42598
(P2020-42598A)

(43) 公開日 令和2年3月19日(2020.3.19)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 G06N 3/08 (2006.01) G06N 3/08 120 4C117
 A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/00 G

審査請求 未請求 請求項の数 18 O L (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2018-170121 (P2018-170121)
 (22) 出願日 平成30年9月12日(2018.9.12)
 特許法第30条第2項適用申請有り 刊行物名 AIM
 合同研究会資料 発行日 2018年3月14日 発行
 所 医療情報学会・人工知能学会 該当頁 第02-0
 1頁~第02-06頁
 (出願人による申告)平成29年度及び平成30年度、
 総務省戦略的情報通信研究開発推進事業(SCOPE)
 「{172107101} {階層的深層学習による異環
 境データ統合技術とその社会応用基盤の開発}」委託研
 究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(71) 出願人 504150450
 国立大学法人神戸大学
 兵庫県神戸市灘区六甲台町1-1
 (74) 代理人 110000822
 特許業務法人グローバル知財
 (72) 発明者 松原 崇
 兵庫県神戸市灘区六甲台町1-1 国立大
 学法人神戸大学内
 (72) 発明者 上原 邦昭
 兵庫県神戸市灘区六甲台町1-1 国立大
 学法人神戸大学内
 Fターム(参考) 4C117 XB12 XB16 XE06 XE13 XE18
 XJ34

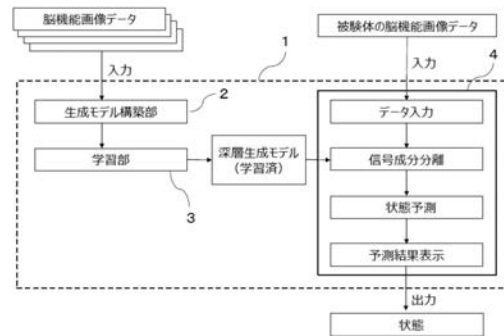
(54) 【発明の名称】 生体信号データからの個体特徴分離による状態予測方法および装置

(57) 【要約】

【課題】被験体毎に追加の学習又は調整を行うことなく、被験体の生体信号データから個体差に関する信号成分を抽出し分離して、被験体の疾患診断精度の向上と疾患関連信号の可視化を可能とする状態予測方法および装置を提供する。

【解決手段】複数の被験体の生体信号を測定して得られた時系列の生体信号データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する。一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、生体信号データに関連付けして深層生成モデルを構築する。そして、複数の被験体の生体信号データを入力して深層生成モデルを学習する。そして、入力した生体信号データから、個体差を表現する特徴量と、上記の信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行う。

【選択図】図2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

複数の被験体の生体信号を測定して得られた時系列の生体信号データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する方法であって、

1) 一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、前記生体信号データに関連付けして前記深層生成モデルを構築するステップと、

2) 複数の被験体の前記生体信号データを入力して深層生成モデルを学習するステップと、

3) 入力した前記生体信号データから、前記個体差を表現する特徴量と前記信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行うステップ、

を備えたことを特徴とする状態予測方法。

【請求項 2】

前記深層生成モデルを構築するステップにおいて、更に測定環境差を表現する特徴量が、前記生体信号データに関連付けられ、状態ラベル、個体差を表現する特徴量、測定環境差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差と測定環境差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、前記生体信号データに関連付けして前記深層生成モデルが構築されることを特徴とする請求項 1 に記載の状態予測方法。

【請求項 3】

前記深層生成モデルにおいて、

同一の被験体の複数の生体信号データが、前記個体差を表現する特徴量を共有し、

前記深層生成モデルが、VAE (Variational Auto-Encoder) で構成される場合には、

前記個体差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化されることを特徴とする請求項 1 に記載の状態予測方法。

【請求項 4】

前記深層生成モデルにおいて、

同一の測定環境で計測された複数の生体信号データが、前記測定環境差を表現する特徴量を共有し、

前記深層生成モデルが、VAE (Variational Auto-Encoder) で構成される場合には、

前記測定環境差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化されることを特徴とする請求項 2 に記載の状態予測方法。

【請求項 5】

前記深層学習するステップにおいて、

前記個体差を表現する特徴量の推定には、

1つの前記生体信号データとそれに関連付けされた状態ラベルを入力として活性値を出力する第 1 のニューラルネットワークと、

前記生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として、前記個体差を表現する特徴量を出力する第 2 のニューラルネットワークと、

から構成される集団符号化器を用いることを特徴とする請求項 1 又は 3 に記載の状態予測方法。

【請求項 6】

前記深層学習するステップにおいて、

前記測定環境差を表現する特徴量の推定には、

同一環境で測定された 1 つ以上の前記生体信号データとそれに関連付けされた状態ラベルを入力として活性値を出力する第 1 のニューラルネットワークと、

前記生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として、前記測定環境差を表現する特徴量を出力する第 2 のニューラルネットワークと、

から構成される集団符号化器を用いることを特徴とする請求項 2 又は 4 に記載の状態予測方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

被験体の状態予測した結果を表示するステップを更に備えたことを特徴とする請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の状態予測方法。

【請求項 8】

前記生体信号データは、fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) 画像データ、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像データ、PET (Positron Emission Tomography) 画像データ、超音波画像データ、脳波データ、心電図データ、心拍数データ、発汗量データ、血中酸素濃度データ、又は、血糖値データの何れかであることを特徴とする請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の状態予測方法。

【請求項 9】

前記深層生成モデルは、VAE (Variational Auto-Encoder) を含むAE (Auto-Encoder)、GAN (Generative Adversarial Nets)、GMM (Generative Moment Matching)、EP (Energy-based Probabilistic Model)、FG (Flow-based Generative Model)、AR (Auto-regressive Model) の何れかを用いたことを特徴とする請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の状態予測方法。

【請求項 10】

複数の被験体の生体信号を測定して得られた時系列の生体信号データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する装置であって、

1) 一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、前記生体信号データに関連付けして前記深層生成モデルを構築する生成モデル構築部と、

2) 複数の被験体の前記生体信号データを入力して深層生成モデルを学習する学習部と、

3) 入力した前記生体信号データから、前記個体差を表現する特徴量と、前記信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行う状態予測部、

を備えたことを特徴とする状態予測装置。

【請求項 11】

前記生成モデル構築部において、更に測定環境差を表現する特徴量が、前記生体信号データに関連付けられ、前記状態ラベル、前記個体差を表現する特徴量、前記測定環境差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差と測定環境とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、前記生体信号データに関連付けして前記深層生成モデルが構築されることを特徴とする請求項 10 に記載の状態予測装置。

【請求項 12】

前記深層生成モデルにおいて、

同一の被験体の複数の生体信号データが、前記個体差を表現する特徴量を共有し、

前記深層生成モデルが、VAE (Variational Auto-Encoder) で構成される場合には、

前記個体差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化されることを特徴とする請求項 10 に記載の状態予測装置。

【請求項 13】

前記深層生成モデルにおいて、

同一の測定環境で計測された複数の生体信号データが、前記測定環境差を表現する特徴量を共有し、

前記深層生成モデルが、VAE (Variational Auto-Encoder) で構成される場合には、

前記測定環境差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化されることを特徴とする請求項 11 に記載の状態予測装置。

【請求項 14】

前記学習部において、

前記個体差を表現する特徴量の推定には、

1つの前記生体信号データと状態ラベルを入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワークと、

10

20

30

40

50

前記生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として、前記個体差を表現する特徴量を出力する第2のニューラルネットワークと、

から構成される集団符号化器を用いることを特徴とする請求項10又は12に記載の状態予測装置。

【請求項15】

前記学習部において、

前記測定環境差を表現する特徴量の推定には、

同一環境で測定された1つ以上の前記生体信号データとそれに関連付けされた状態ラベルを入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワークと、

前記生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として、前記測定環境差を表現する特徴量

10

を出力する第2のニューラルネットワークと、

【請求項16】

被験体の状態予測した結果を表示する表示部を更に備えたことを特徴とする請求項10～15の何れかに記載の状態予測装置。

【請求項17】

請求項1～7の何れかの状態予測方法における各ステップを、コンピュータに実行させるための状態予測プログラム。

【請求項18】

請求項10～16の何れかの状態予測装置における前記生成モデル構築部、前記学習部、及び前記状態予測部として、コンピュータを機能させるための状態予測プログラム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脳機能画像データ、脳波、心拍や発汗データなどの生体信号データから、精神疾患を含む様々な疾患の状態を予測する技術に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、精神疾患を含む様々な疾患をもつ人口は上昇しており、早期発見、早期治療は、喫緊の課題となっている。生体信号データから疾患の進行度を数値化できれば、早期発見のみならず、治療法の評価など様々な応用が可能である。そのため、多様な生体信号データの医用データを活用して、機械学習による疾患に関わるバイオマーカーの発見が期待されている。このようなバイオマーカーの発見は、疾患の機序を明らかにするだけでなく、疾患の早期診断や定量的評価を可能にし、患者のクオリティ・オブ・ライフにも貢献すると共に、治療の有効性評価も可能になる。しかし、医用データの蓄積が行われているが、データセットの大きさは一般画像認識などに比べて遥かに小さく、解析には特徴選択や次元削減のような複雑な前処理と手続きが必要である。

30

【0003】

また、生体信号データには、被験体の年齢、性別、身体的特徴や生活環境などの情報が信号成分として存在する。生体信号データから、疾患に由来するデータのみを抽出し分離することは困難である。また、生体信号データを計測する計測器毎に、分解能や感度(S/N比)が異なるため、これら計測器の特性も不要な信号成分として生体信号データの中に存在する。生体信号データとして脳機能画像データを例に挙げると、頭部の形状や機能的脳地図に個体差が存在する。

40

【0004】

かかる状況下、脳機能画像データの解析に生成モデルの手法を用いた研究成果が報告されている(例えば、非特許文献1～3を参照)。例えば、隠れマルコフモデルを用いて、脳機能画像データの背後にある脳の大規模神経系のダイナミクスのモデル化を試みた研究

50

成果（非特許文献1）や、刺激への応答と線形の生成モデルでモデル化することにより脳機能画像データから刺激を推定した研究成果（非特許文献2）などが報告されている。これらのモデル化では、全被験体に共通のモデルと各被験体の個体差を表現するモデルの組み合わせによるモデル化を行っているため、新しい被験体に適応するためには個体差を表現するモデル部分を新たに調整する必要がある。

【0005】

一方、深層学習と呼ばれる深層ニューラルネットワークを用いて、与えられたデータから、目的に必要な高次の特徴を自動的に学習することにより、様々なタスクで高い性能結果が報告されている。深層学習には主に“教師あり”分類を行う多層パーセプトロンと、“教師なし”次元削減が可能な自己符号化器（オートエンコーダ）が存在し、以前から脳機能画像データの解析に用いられている。深層学習には、深層生成モデルと呼ばれる生成モデルを実装できる構造が存在する。

10

【0006】

本発明者らは、この深層生成モデルを用いて、脳機能画像データに加え被験体の状態（疾患の有無）をモデル化し、高い精度で被験体の疾患を診断できることを既に示している（非特許文献3を参照）。分類に一般的に用いられる識別モデルに比べ、生成モデルはその構造が一種の拘束条件として働くことから、想定した構造が真の構造に近ければ、少ないサンプル数のデータセットに対しても、高い精度で分類できることが知られている（非特許文献4を参照）。被験体の年齢や性別を既知の情報として与えることにより、関連する信号成分を除去するアプローチも知られている（非特許文献5を参照）。そのため、脳機能画像データの背後にある構造を深層生成モデル上で実現することにより、診断精度の向上とさらなる解析の可能性がある。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】H. Suk et al., “State-space model with deep learning for functional dynamics estimation in resting-state fMRI”, NeuroImage, vol.129, pp.292-307, 2016.

【非特許文献2】P. Chen et al., “A Reduced-Dimension fMRI Shared Response Model”, Advances in Neural Information Processing Systems 28, 2015.

30

【非特許文献3】T. Matsubara et al., “Deep Neural Generative Model for fMRI Image Based Diagnosis of Mental Disorder Diagnosis”, arXiv: 1712.06260, 2017.

【非特許文献4】A. Prasad et al., “On Separability of Loss Functions, and Revisiting Discriminative Vs Generative Models”, in Advances in Neural Information Processing Systems (NIPS), pp.7053-7062, 2017.

【非特許文献5】N. Yahata et al., “A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder”, Nature Communications, vol.7, no.7, pp.11254, 2016.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0008】

上述の如く、本発明者らは、脳機能画像データの解析において、構造化深層生成モデルを用いて疾患診断精度の向上を図る研究を行っている（非特許文献3）。

しかしながら、非特許文献3に開示した方法では、個体差の信号成分を分離できておらず、疾患診断精度も限定的であるといった課題がある。被験体毎に機械学習を用いて個体差を分離するアプローチが知られているが（非特許文献2）、個々の被験体に対して膨大な計測データの追加の学習や調整が必要になるといった問題がある。また、被験体の年齢や性別を既知の情報として与えることにより、関連する信号成分を除去するアプローチが知られているが（非特許文献5）、生活環境や計測器の特性の違いなど数値化しにくい信号成分を除去することは困難であるといった問題がある。

50

【0009】

かかる状況に鑑みて、本発明は、被験体毎に追加の学習又は調整を行うことなく、被験体の生体信号データから被験体の年齢、性別、身体的特徴や生活環境など個体差に関する特徴量を抽出し分離して、被験体の疾患診断精度の向上と疾患関連信号の可視化を可能とする状態予測方法および装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記課題を解決すべく、本発明の状態予測方法は、複数の被験体の生体信号を測定して得られた時系列の生体信号データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する方法であって、下記1)～3)のステップを備える。

1) 一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、生体信号データに関連付けして深層生成モデルを構築するステップ。

2) 複数の被験体の生体信号データを入力して深層生成モデルを学習するステップ。

3) 入力した生体信号データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行うステップ。

【0011】

本発明によれば、脳機能画像データなどの生体信号データの解析のために、個体差をモデル化した深層生成モデルを構築し、入力した生体信号データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行い、被験体の疾患診断精度の向上と疾患関連信号の可視化を実現できる。

本発明の状態予測方法は、複数の生体信号データが直接観測不可の潜在変数（個体差を表現する特徴量）を共有しているとし、深層生成モデルを構築する。すなわち、同一被験体の複数の生体信号データであれば、個体差を表現する特徴量を共有しているとする。本明細書において被験体とは、生体信号データを測定するヒトや動物などの生体といった意味で用いる。

【0012】

状態ラベルは、状態の有無を示すラベルであり、一度の計測において変化しないものである。状態ラベルが疾患状態を示す場合は、疾患の有無の診断ラベルである。状態ラベルは、疾患の有無に限らず、有無以外に深程度（慢性痛などには等級が該当）を示すこともある。

個体差は、単一の被験体から得られた全ての生体信号データ（例えば、脳機能画像データ）が共有する潜在変数としてモデル化され、それらの生体信号データから推論することによって、未知の被験体に対しても汎化することが可能である。ここで、個体差を表現する特徴量とは、上記のとおり、生体信号データにおいて個体差を表現する直接観測不可の潜在変数である。

【0013】

深層生成モデルは、入力するデータを多次元同時確率分布で表現し、入力するデータに現われる特徴的な信号成分を効率よく表現できる生成モデルである。本発明では、一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、生体信号データに関連付けして深層生成モデルを構築する。そして、複数の被験体の生体信号データを入力して深層生成モデルを学習して、入力した生体信号データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行う。

【0014】

深層生成モデルにおいて、同一の被験体の複数の生体信号データが個体差を表現する特

10

20

30

40

50

微量を共有する。すなわち、一の生体信号データは同じ被験体から得られた別の生体信号データと個体差を表現する特徴量を共有する。

これを前提にすることにより、生体信号データを信号成分に分解して、再び元の生体信号データを再構築する際には、同じ個体差を表現する特徴量が同じ値を取るという拘束条件を与えることができる。

【0015】

本発明の状態予測方法における深層生成モデルを構築するステップにおいて、更に測定環境差を表現する特徴量が、生体信号データに関連付けられ、状態ラベル、個体差を表現する特徴量、測定環境差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差と測定環境差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、生体信号データに関連付けして深層生成モデルが構築されることが好ましい。

10

【0016】

ここで、測定環境差を表現する特徴量とは、生体信号データを測定する測定機器の特徴量、例えば、機器の分解能や感度（S/N比）などの特性によって変動する信号成分である。

生体信号データでは、個体差と環境差では共有されている範囲が異なる。そのため、同一被験体から得られた生体信号データは単一の特徴量（＝個体差）を共有し、また、単一の測定環境で測定された複数の被験体から得られた生体信号データは単一の特徴量（＝測定環境差）を共有している。すなわち、一の生体信号データは同じ被験体から得られた別の生体信号データと個体差を表現する特徴量を共有し、また、一の生体信号データは同じ測定環境から得られた別の生体信号データと測定環境差を表現する特徴量を共有している。

20

これを前提にすることにより、生体信号データを信号成分に分解して、再び元の生体信号データを再構築する際には、同じ個体差を表現する特徴量と測定環境差を表現する特徴量が同じ値を取るという拘束条件を与えることができる。

【0017】

上記の深層生成モデルにおいて、同一の被験体の複数の生体信号データが、個体差を表現する特徴量を共有する。特に、深層生成モデルが、VAE（Variational Auto-Encoder）で構成される場合には、個体差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化される。VAEは、深層学習を用いた生成モデルとして代表的なものであり、データに存在する潜在変数（特徴量）を高い精度で得られることがわかっている。

30

また、上記の深層生成モデルにおいて、同一の測定環境で計測された複数の生体信号データが、測定環境差を表現する特徴量を共有する。特に、深層生成モデルが、VAEで構成される場合には、測定環境差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化される。

【0018】

上述の深層学習するステップにおいて、個体差を表現する特徴量の推定には、1つの生体信号データとそれに関連付けされた状態ラベルを入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワークと、生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として個体差を表現する特徴量を出力する第2のニューラルネットワークと、から構成される集団符号化器を用いる。

40

第1のニューラルネットワークと第2のニューラルネットワークの2つのニューラルネットワークが重なった（階層化されていない）集団符号化器を用いて、個体差に依存する特徴量を推定、具体的には、事前分布に従う潜在変数に関する重みのパラメータを推定する。第1のニューラルネットワークは、状態ラベルを入力として活性値を出力する。そして、第2のニューラルネットワークでは、活性値の平均を入力として再パラメータ化を用いて個体差を表現する特徴量の事後分布を出力する。

同様に、深層学習するステップにおいて、測定環境差を表現する特徴量の推定には、同一環境で測定された1つ以上の生体信号データとそれに関連付けされた状態ラベルを入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワークと、生体信号データの集合から得

50

られた活性値の平均を入力として測定環境差を表現する特徴量を出力する第2のニューラルネットワークと、から構成される集団符号化器を用いる。

測定環境差を表現する特徴量の推定の場合、一つの被験体の生体信号データでは、個人差を表現する特徴量と区別がつかないことから、同一環境で測定された複数の被験体のデータを使うことが好ましい。

【0019】

本発明の状態予測方法は、被験体の状態予測した結果を表示するステップを更に備える。

本発明における生体信号データは、fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) 画像データ、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像データ、PET (Positron Emission Tomography) 画像データ、超音波画像データ、脳波データ、心電図データ、心拍数データ、発汗量データ、血中酸素濃度データ、又は、血糖値データの何れかである。 10

ここで、fMRI 画像データは時系列データである一方、MRI 画像データは一般に時系列ではないが、時系列データではないMRI 画像データであっても、経過観察などのために複数回撮影したMRI 画像データは、時系列の生体信号データに準じて処理することが可能である。

【0020】

本発明における深層生成モデルは、VAE (Variational Auto-Encoder) を含むAE (Auto-Encoder)、GAN (Generative Adversarial Nets)、GMM (Generative Moment Matching)、EP (Energy-based Probabilistic Model)、FG (Flow-based Generative Model)、AR (Auto-regressive Model) の何れかを用いることが好ましい。なお、深層生成モデルとしてVAEを用いる場合のみ、再パラメータ化、すなわち、上述した集団符号化器の第2のニューラルネットワークにおける活性値の平均を入力として個体差に依存する特徴量の事後分布を表現するパラメータを出力することが可能である。 20

【0021】

次に、本発明の状態予測装置について説明する。

本発明の状態予測装置は、複数の被験体の生体信号を測定して得られた時系列の生体信号データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する装置であって、下記1)~3)を備える。

1) 一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、生体信号データに関連付けして深層生成モデルを構築する生成モデル構築部。 30

2) 複数の被験体の生体信号データを入力して深層生成モデルを学習する学習部。

3) 入力した生体信号データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行う状態予測部。

【0022】

本発明の状態予測装置の生成モデル構築部において、更に測定環境差を表現する特徴量が、生体信号データに関連付けられ、状態ラベル、個体差を表現する特徴量、測定環境差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差と測定環境とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、生体信号データに関連付けして深層生成モデルが構築されることが好ましい。 40

【0023】

本発明の状態予測装置の深層生成モデルにおいて、同一の被験体の複数の生体信号データが、個体差を表現する特徴量を共有し、特に、深層生成モデルが、VAEで構成される場合には、個体差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化される。

同様に、深層生成モデルにおいて、同一の測定環境で計測された複数の生体信号データが、測定環境差を表現する特徴量を共有し、特に、深層生成モデルが、VAEで構成される場合には、測定環境差を表現する特徴量は、事前分布に従う潜在変数としてモデル化される。

【0024】

また、本発明の状態予測装置における学習部では、個体差を表現する特徴量の推定に、1つの生体信号データと状態ラベルを入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワークと、生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として、個体差を表現する特徴量を出力する第2のニューラルネットワークとから構成される集団符号化器を用いる。

同様に、学習部では、測定環境差を表現する特徴量の推定に、1つの生体信号データと状態ラベルを入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワークと、生体信号データの集合から得られた活性値の平均を入力として、測定環境差を表現する特徴量を出力する第2のニューラルネットワークとから構成される集団符号化器を用いる。

10

本発明の状態予測装置は、被験体の状態予測した結果を表示する表示部を更に備える。

【0025】

本発明の状態予測プログラムは、上述の本発明の状態予測方法における各ステップを、コンピュータに実行させるためのプログラムである。また、本発明の状態予測プログラムは、上述の本発明の状態予測装置における生成モデル構築部、学習部、及び状態予測部として、コンピュータを機能させるためのプログラムである。

【発明の効果】

【0026】

本発明によれば、被験体毎に追加の学習又は調整を行うことなく、被験体の生体信号データから個体差に関する特徴量を抽出し分離して、疾患診断精度の向上と疾患関連信号の可視化を図れる効果がある。また測定環境差に関する特徴量を抽出し分離して、更なる精度向上を図ることができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】状態予測方法のフロー図

【図2】状態予測装置の機能ブロック図

【図3】実施例1の深層生成モデルの構成模式図

【図4】深層ニューラルネットワークの概念図

【図5】集団符号化器の構成模式図

【図6】集団符号化器の説明図

30

【図7】符号化器及び復号化器の構成模式図

【図8】符号化/復号化の概念図

【図9】時系列の脳機能画像データのデータ構造の一例

【図10】実施例2の深層生成モデルの構成模式図

【図11】実施例2の符号化/復号化の概念図

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

以下、本発明の実施形態の一例を、図面を参照しながら詳細に説明していく。なお、本発明の範囲は、以下の実施例や図示例に限定されるものではなく、幾多の変更及び変形が可能である。

40

【実施例1】

【0029】

本発明の状態予測方法及び状態予測装置について、生体信号データとして磁気共鳴機能画像法(fMRI; functional Magnetic Resonance Imaging)の脳機能画像データを例に挙げて説明する。fMRIは、MRIを利用して人や動物の脳活動に関連する血流動態反応を視覚化するものであり、MRIが提供する構造情報の上に、脳の機能活動が生じた部位を画像化する。

本実施例の状態予測方法では、複数の被験体の脳機能画像を測定して得られた時系列の脳機能画像データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する。まず、一度の計測において変化しない状態ラベル、個体差

50

を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、脳機能画像データに関連付けして、深層生成モデルを構築する。次に、構築した深層生成モデルに対して、複数の被験体の時系列の脳機能画像データを入力して深層生成モデルを学習する。そして、入力した脳機能画像データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、抽出した特徴量と信号成分を分離した後の信号成分を用いて被験体の状態予測を行う。

【0030】

図1は、本発明の状態予測方法のフローの一実施形態を示している。図1のフローでは、個体差を表現する特徴量にフォーカスしてフローを示しているが、個体差を表現する特徴量以外に、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分も、個体差を表現する特徴量と同様に処理している。

図1に示すように、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を、脳機能画像データに関連付けして、深層生成モデルを構築する(ステップS01)。構築した深層生成モデルの最適化のために、学習用の複数の被験体の脳機能画像データを入力し(ステップS02)、深層生成モデルを繰り返し学習する(ステップS03)。反復学習が完了すれば(ステップS04)、個体差を表現する特徴量、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し分離する(ステップS05)。予測対象の被験体の脳機能画像データを入力し(ステップS06)、入力した脳機能画像データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し分離(ステップS07)した後の信号成分を用いて、被験体の状態予測を行う(ステップS08)。

【0031】

図2は、本発明の状態予測装置の一実施形態の機能ブロック図を示している。

状態予測装置1は、複数の被験体の脳機能画像を測定して得られた時系列の脳機能画像データを入力として、深層ニューラルネットワークによる深層生成モデルを用いて被験体の状態を予測する装置である。生成モデル構築部2では、入力した時系列の脳機能画像データに、状態ラベル、個体差を表現する特徴量、及び、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を関連付けして深層生成モデルを構築する。学習部3では、複数の被験体の脳機能画像データを入力して深層生成モデルを繰り返し学習する。そして、学習済の深層生成モデルを用い、入力した時系列の脳機能画像データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて、被験体の状態予測を行い、状態の予測結果を表示パネルに表示する。

【0032】

(深層生成モデルについて)

次に、本実施例の深層生成モデルについて、図3に示す構成模式図を用いて説明する。

以下では、生体信号データとして脳機能画像データを例に挙げて、深層生成モデルを説明する。脳機能画像データのデータセットを $D = \{x_i, y_i\}_{i=1}^N$ と表す。ここで、 N は被験体数、 i はインデックス番号であり、 x_i は被験体 i から得られた脳機能画像データの集合、 y_i は被験体 i の疾患の状態ラベル(診断結果)である。状態ラベル y_i において、 $y = 0$ が疾患無し、 $y = 1$ が疾患有りの状態を意味する。被験体 i からは T_i 枚の脳機能画像が得られているとし、 $x_i = \{x_{i,t}\}_{t=1}^{T_i}$ で表す。

【0033】

深層生成モデルにおいて、各被験体 i には、疾患の有無とは別に個体差が存在すると仮定する。脳機能画像データにおける個体差とは、被験体によって脳の大きさや形状が異なること、抽象的な意味での脳の使い方や癖などが該当する。なお、脳の大きさや形状の個体差は、脳機能画像データの前処理によって除去が可能な要素であるが、完全に除去することは実際上困難である。ここで、脳機能画像データの前処理とは、磁場の安定を確保するために測定し始めの数枚の脳機能画像をデータから除外したり、撮像平面ごとのタイミングの補正、体動の補正、観測点の座標を標準脳座標系、例えばMNI(Montreal. Neur

ological Institute) 座標系に変換する(空間正規化を行う)ことなどの処理をいう。

【0034】

深層生成モデルは、この個体差が、事前分布 $p(s)$ に従う特徴量 s_i で表現され、脳機能画像データ x_i を生成する直接観測不可の潜在変数としてモデル化される。図3に示すように、各脳機能画像データ $x_{i,t}$ は、状態ラベル y_i 、個体差を表現する特徴量(以下、個体差という) s_i 、そして状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化する信号成分(以下、潜在変数という) $z_{i,t}$ に紐付けられる構成である。潜在変数 $z_{i,t}$ は、事前分布 $p(z)$ に従い、脳機能画像ごとのばらつきを表現するものである。例えば、脳機能画像データの採取中に被験体が頭で考えていたことや、前処理で除去しきれなかった体動などが相当する。

10

【0035】

図4は、深層生成モデルを用いた深層ニューラルネットワークの概念図を示している。例えば、被験体 i から T_i 枚の脳機能画像データ5を入力し、状態ラベルと個体差を考慮して、符号化(Encoder)プロセスによって次元数を減らし、潜在変数 $z_{i,t}$ の事後分布を求め、入力した脳機能画像データ5から、復号化(Decoder)プロセスによって脳機能画像データ5'を復号する。被験体以外の学習用データの脳機能画像データ5とその状態の入力を繰り返し、バックワード計算において、入力した脳機能画像データ5と出力した脳機能画像データ5'の差を減らすように重みパラメータを変更する。入力する脳機能画像データとその状態ラベルが繰り返し与えられることによって、重みパラメータは改善されていく。

20

【0036】

状態ラベル y_i を条件とした脳機能画像データ x_i の生成モデル p は、図3の模式図に示すように構築される。図3において、実線矢印 a ~ c は生成モデルによる復号化を示し、構築された生成モデル p では、状態ラベル y_i と個体差 s_i と潜在変数 $z_{i,t}$ から、脳機能画像データ $x_{i,t}$ が生成される(実線矢印 a ~ c)。VAEで構成される場合、生成モデル p は、下記数式で表される。

【0037】

【数1】

$$\begin{aligned} p_{\theta}(x_i|y_i) &= \prod_{t=1}^{T_i} p_{\theta}(x_{i,t}|y_i) \\ &= \prod_{t=1}^{T_i} \int_{s_i} \int_{z_{i,t}} p_{\theta}(x_{i,t}|y_i, z_{i,t}, s_i) p(z_{i,t}) p(s_i) \end{aligned}$$

30

【0038】

深層生成モデルを単体で学習させることは非常な困難が伴うため、例えば、推論モデルあるいは符号化器と呼ばれる別の深層ニューラルネットワークを導入し、変分法を用いて学習する。ただし、VAEで構成されない場合、必ずしも推論モデルは必要ではない。

40

図3において、点線矢印 d ~ h は推論モデルによる符号化を示している。推論モデルを用いて脳機能画像データ $x_{i,t}$ と状態ラベル y_i からそれぞれ個体差 s_i と潜在変数 $z_{i,t}$ が推論され(点線矢印 d ~ g)、さらに、個体差 s_i から潜在変数 $z_{i,t}$ が推論される(点線矢印 h)。推論モデル q を用いた変分推論により、上記の生成モデル p のモデルエビデンス $\log p(x_i|y_i)$ の下界は、下記数式のように表される。

【0039】

【数 2】

$$\begin{aligned}
& \log p_{\theta}(\mathbf{x}_i | y_i) \\
& \geq \mathbb{E}_{q_{\phi}(s_i, \mathbf{z}_i | \mathbf{x}_i, y_i)} \left[\log \frac{p_{\theta}(\mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i, s_i | y_i)}{q_{\phi}(s_i, \mathbf{z}_i | \mathbf{x}_i, y_i)} \right] \\
& = -D_{KL}(q_{\phi}(s_i | \mathbf{x}_i, y_i) || p(s_i)) \\
& \quad + \sum_{t=1}^{T_i} \mathbb{E}_{q_{\phi}(s_i | \mathbf{x}_i, y_i)} \left[-D_{KL}(q_{\phi}(z_{i,t} | x_{i,t}, y_i, s_i) || p(z_{i,t})) + \mathbb{E}_{q_{\phi}(z_{i,t} | x_{i,t}, y_i, s_i)} [\log p_{\theta}(x_{i,t} | y_i, z_{i,t}, s_i)] \right] \\
& =: \mathcal{L}_g(\mathbf{x}_i, y_i)
\end{aligned}$$

【0040】

10

ここで、 $D_{KL}(\cdot || \cdot)$ は、Kullback - Leibler divergence であり、 $\mathcal{L}_g(x_i, y_i)$ はモデルエビデンスの下界 (ELBO: Evidence Lower Bound) である。ELBO は生成モデル p と推論モデル q の目的関数に相当する。モデルエビデンス $\log p(x_i | y_i)$ の近似値として、 $\mathcal{L}_g(x_i, y_i)$ を用いることにより、被験体 i の状態ラベル y_i の事後確率 $p(y_i | x_i)$ をベイズの定理を用いて下記数式のように表現できる。

【0041】

【数 3】

$$\begin{aligned}
p_{\theta}(y | \mathbf{x}_i) &= \frac{p(y)p_{\theta}(\mathbf{x}_i | y)}{\sum_{y' \in \{0,1\}} p(y')p_{\theta}(\mathbf{x}_i | y')} \\
&\approx \frac{p(y) \exp \mathcal{L}_g(\mathbf{x}_i, y)}{\sum_{y' \in \{0,1\}} p(y') \exp \mathcal{L}_g(\mathbf{x}_i, y')} \\
&=: \exp \mathcal{L}_d(\mathbf{x}_i, y)
\end{aligned}$$

20

30

【0042】

ここで、状態ラベル y の事前確率 $p(y)$ は、例えば、 $p(y=0) = p(y=1) = 0.5$ と仮定する。つまり、 $\mathcal{L}_g(x_i, y=1)$ が大きいほど、被験体 i は対象となる状態である可能性が高いと言える。また状態ラベル y_i の事前確率の対数 $\log p(y_i | x_i)$ の近似値 $\mathcal{L}_d(x_i, y_i)$ も目的関数になり得る。これにより、2つの状態ラベルを明確に識別するようにモデルを学習させることができる。なお、単なる識別モデルと化すことを防ぐため、重みパラメータ $\omega \in [0, 1]$ を用いて、2つの目的関数を下記数式のように調整し、 $\mathcal{L}(x_i, y_i)$ を最終的な目的関数としてもよい (この目的関数に関する詳細については非特許文献 5 を参照)。

【0043】

40

【数 4】

$$\mathcal{L}(x_i, y_i) = \omega \mathcal{L}_g(x_i, y_i) + (1 - \omega) \mathcal{L}_d(x_i, y_i)$$

【0044】

(深層生成モデルの構築について)

ここでは、深層ニューラルネットワークを用いて、生成モデル p と推論モデル q を実装することにより、深層生成モデルを構築する方法について説明する。

例えば、脳機能画像データが前処理された後、得られた脳機能画像データ $x_{i,t}$ 、個体差 s_i 、潜在変数 $z_{i,t}$ を、それぞれ n_x 次元、 n_s 次元、 n_z 次元のベクトルとす

50

る。

例えば、時系列の脳機能画像データにおいて、116の領域（ROI；Regions-Of-Interest）に分割され、それぞれの領域で信号強度を平均化して116次元のベクトルが得られる場合には、脳機能画像データ $x_{i,t}$ の次元数は116である（ $n_x = 116$ ）。個体差として、年齢、性別、脳の大きさ、形状、脳の使い方、薬物の使用歴やその他の精神疾患の既往歴などが考えられる。それらが10次元のベクトルで表現される場合には、個体差 s_i の次元数は10である（ $n_s = 10$ ）。なお、個体差の特徴量において、1つの特徴量が必ずしも1次元であるとは限らず、例えば既往歴のように複雑な特徴量では、1つの特徴量が数次元で表現される。

【0045】

深層生成モデルが、VAEで構成される場合、多次元同時確率分布のパラメータである潜在変数 $z_{i,t}$ 、状態ラベル y_i 、個体差 s_i を推定するために、潜在変数に事前分布を仮定して、深層ニューラルネットワークの出力に事後分布が現われるように、深層ニューラルネットワークで学習する。

一例として、生成モデルは、復号化器（decoder）と呼ばれる単一の深層ニューラルネットワークで構成され、脳機能画像データ $x_{i,t}$ の事後分布 $p(x_{i,t} | z_{i,t}, y_i, s_i)$ は、再パラメータ化の手法を用いて、対角行列を分散共分散行列に持つ n_z 次の多変量ガウス分布 $N(\mu x_{i,t}, \text{diag}(x_{i,t}))$ で表現される。ここで、 $\mu x_{i,t}$ は、脳機能画像データ $x_{i,t}$ の事後分布の平均ベクトルであり、 $x_{i,t}$ は脳機能画像データ $x_{i,t}$ の事後分布の分散ベクトルである。再パラメータ化の手法とは、データを点推定で出力するのではなく、データの事後分布のパラメータを出力する手法であり、再パラメータ化の手法を用いることにより、データの曖昧さやばらつきなどを含めて推定できる。

【0046】

推論モデルは、一例として、 $2 \times n_x$ 個の出力ユニットを持ち、そのうち n_x 個のユニットは恒等関数を活性化関数として用いて、事後分布の平均ベクトル $\mu x_{i,t}$ を表現する。残る n_x 個のユニットは指数関数を活性化関数として用いて、事後分布の分散ベクトル $x_{i,t}$ を表現する。

推論モデルのうち、状態ラベルと個体差に依存しないが時間的に変化する信号成分（潜在変数） $z_{i,t}$ を推論する部分に関しては、同じく符号化器（encoder）と呼ばれる単一の深層ニューラルネットワークによって実装され、復号化器と同様に、再パラメータ化によって事後分布 $q(z_{i,t} | x_{i,t}, y_i, s_i)$ を表現する。

【0047】

一方、推論モデルのうち個体差 s_i を推論する事後分布 $q(s_i | x_i, y_i)$ については調整が必要である。この推論モデルでは、被験体 i 毎に、長さの一定ではない脳機能画像データの集合 $x_i = \{x_{i,t}\}_{t=1}^{T_i}$ を入力として受け取る必要があるため、集団符号化器（collection-encoder）を用いて深層学習を行う。集団符号化器は、図5に示すように、個々の脳機能画像データ $x_{i,t}$ とそれに関連付けられた状態ラベル y_i を入力として活性値を出力する第1のニューラルネットワーク11と、脳機能画像データの集合から得られた活性値の平均化した値を入力として、個体差 s_i を推論する事後分布 $q(s_i | x_i, y_i)$ を出力する第2のニューラルネットワーク12とから構成される。なお、図5において、信号処理のフローは下から上へとなっている。

【0048】

集団符号化器の第1のニューラルネットワーク11は、1枚の脳機能画像データ $x_{i,t}$ と状態ラベル y_i を入力し、活性値 $h_{i,t}$ を出力する。集団符号化器の第2のニューラルネットワーク12は、脳機能画像データの集合 $x_i = \{x_{i,t}\}_{t=1}^{T_i}$ から得られた活性値 $h_i = \{h_{i,t}\}_{t=1}^{T_i}$ から求められた平均値（ $1/T_i \times \sum_{t=1}^{T_i} h_{i,t}$ ）を入力とし、再パラメータ化を用いて個体差 s_i の事後分布 $q(s_i | x_i, y_i)$ を出力する。

具体例で説明すると、図6に示すように、第1のニューラルネットワーク11では、脳

10

20

30

40

50

機能画像 1 において分割した 116 の領域 (ROI) の信号強度に基づく 116 次元の信号データとそれに関連付けされた状態ラベル y_i を入力する。同様に、脳機能画像 2、脳機能画像 3、・・・、脳機能画像 T_i の ROI の信号強度に基づく 116 次元の信号データとそれに関連付けされた状態ラベル y_{T_i} を入力する。第 2 のニューラルネットワーク 12 では、脳機能画像データの集合から得られた活性値の平均化した値を入力として、個体差 s_i を推論する事後分布 $q(s_i | x_i, y_i)$ を出力する。

【0049】

そして、被験体 i の複数の脳機能画像データが直接観測できない個体差 s_i の事後分布 $q(s_i | x_i, y_i)$ を共有しているとし、深層生成モデルを構築する。すなわち、同一被験体の複数の脳機能画像データであれば、個体差 s_i の事後分布 $q(s_i | x_i, y_i)$ を共有しているとする。この深層生成モデルの構造は、脳機能画像データが持つ構造を模しており、適切な拘束条件として作用する。

10

【0050】

本実施例では、符号化器と復号化器にはそれぞれ 3 層の人工ニューラルネットワークを用いた。図 7 (1) は符号化器の構成、図 7 (2) は復号化器の構成を示している。また集団符号化器は、図 5 の構成模式図に示したとおり、第 1 のニューラルネットワーク 11 に 2 層の人工ニューラルネットワークを、第 2 のニューラルネットワーク 12 に 1 層の人工ニューラルネットワークを用いた。

具体例で説明すると、図 8 に示すように、符号化器では、時系列の脳機能画像データ (入力データ) の 116 の領域 (ROI) の信号強度に基づく 116 次元の信号データとそれに関連付けされた状態ラベル y_i と個体差 s_i を入力する。各中間層 (隠れ層) では、それぞれ正規化が行われ、活性化関数として ReLU を用いる。符号化器の人工ニューラルネットワークは、脳機能画像データ $x_{i,t}$ の事後分布の平均ベクトル μ 、分散ベクトル σ を算出し、潜在変数 $z_{i,t}$ の事後分布 $q(z_{i,t} | x_{i,t}, y_i, s_i)$ を表現する。

20

【0051】

上述の如く、状態ラベル y_i の事前確率の対数 $\log p(y_i | x_i)$ の近似値の $ELBO(x_i, y_i)$ は、目的関数となり期待値の計算が必要である。そのため、深層学習の訓練時において、個体差 s_i と潜在変数 $z_{i,t}$ を訓練の反復毎に 1 回サンプルして近似させ、検証時にはそれぞれの MAP 推定 (事後分布を表現する平均ベクトル $\mu_{z_{i,t}}$) を用いた。

30

なお、人工ニューラルネットワークは、Adam optimization algorithm などの最適化アルゴリズムを用いて訓練し、また、状態間の被験体数の不均衡は、オーバーサンプル法によって調整した。

【0052】

図 9 に、時系列の脳機能画像データのデータ構造の一例を示す。図 9 (1) のテーブルは、時系列の脳機能画像データ (入力データ $x_{i,t}$) の 116 の領域 1 ~ 116 (ROI - 1 ~ ROI - 116) の信号強度に基づく 116 次元の信号データを示している。これらの信号データは、時系列の脳機能画像から得られ、時間的に変化するデータである。

一方、これらの 116 次元の信号データに関連付けされた状態ラベル y_i と個体差 s_i は、時系列の脳機能画像において時間的に変化しない (時不変)。状態ラベル y_i は、一度の計測において状態は変化しないものであり、個体差 s_i も計測中に被験体が入れ替わることはなく同一の被験体である限り、計測において変化しないものである。図 9 (2) のテーブルに示すように、例えば、個体差 s_i が 10 次元で表現されるとする。なお、上述の如く、個体差の特徴量において、1 つの特徴量が必ずしも 1 次元であるとは限らず、そのため特徴数と次元数は必ずしも一致しない。また、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化する信号成分 (潜在変数) $z_{i,t}$ も、116 次元の信号データに関連付けされる。潜在変数 $z_{i,t}$ は、状態ラベル y_i と個体差 s_i と異なり、時間的に変化するものである。図 9 の下のテーブルに示すように、例えば、状態ラベルと個体差とに依存しない信号成分 (潜在変数) $z_{i,t}$ が 1 ~ 32 存在し、次元数も 32 とする。

40

50

この場合、時系列の脳機能画像データ（入力データ $x_{i,t}$ ）である 116 次元の信号データは、状態ラベル y_i と、個体差 s_i と、潜在変数 $z_{i,t}$ の次元数の合計 43（ $= 1 + 10 + 32$ ）となり、推論される個体差 s_i と潜在変数 $z_{i,t}$ は、事後分布で表現されるのである。

【0053】

（実験に用いた脳機能画像データについて）

脳機能画像データは、オープンデータベース（Open fMRI）から、統合失調症と双極性障害のデータベースを入手し、以下に説明する前処理を行って使用した。前処理は、磁場の安定を確保するために各被験体の最初の 10 枚の脳機能画像を破棄し、時間方向の調整、体動の補正、そして MNI 座標系を用いた空間正規化を行った。AAL（Automated anatomical labeling）テンプレートにより、116 の領域（ROI）に分割し、それぞれで信号強度を平均化し、116 次元のベクトル $x_{i,t}$ を得た。データの洗浄として、1.5 mm もしくは 1.5° 以上の体動が検出された瞬間から、以降の脳機能画像をすべて破棄した。

破棄した結果、脳機能画像が 100 枚未満しか残らなかった被験体は、被験体のデータ全てを破棄した。また撮像位置のずれなどにより、MNI 座標系に変換できなかった被験体のデータも破棄した。結果的にコントロール群の被験体数は 113、統合失調症の被験体数は 44 人、双極性障害の被験体数は 45 人のデータを得た。

【0054】

（予測精度について）

実施例の状態予測方法による予測精度について説明する。予測精度の評価として、従来法（比較例 1～5）との精度比較を行い評価した。

比較例 1 としては、前処理済みの脳機能画像において分割した 116 の領域（ROI）間のピアソン相関係数（PCC）を機能的結合して用いる方法により予測精度を求め、実施例の状態予測方法による予測精度と比較した。具体的には、比較例 1 では、ROI 間の PCC の機能的結合からケンドールのタウ係数（Kendall coefficient）を用いて、 m 個の特徴を選択し、局所線形埋め込み（LLE; Locally Linear Embedding）により、近傍パラメータ k のもとで d 次元の多様体に埋め込み、 c -means 法によりクラスタリングしたものである。

【0055】

比較例 2 として、前処理済みの脳機能画像を用い、サポートベクターマシン（SVM; Support Vector Machine）を用いて状態予測した場合の予測精度と実施例の状態予測方法による予測精度を比較した。ここで、SVM は、脳機能画像を一枚ずつ受け取り、それぞれに対して二値分類の結果を返すものであり、被験体 i の診断には T_i 枚の脳機能画像に対する分類結果の多数決を用いた。

【0056】

比較例 3 として、前処理済みの脳機能画像を用い、長期短期記憶（LSTM; Long Short Term Memory）を用いて状態予測した場合の予測精度と実施例の状態予測方法による予測精度を比較した。ここで、LSTM は、再帰構造を持ったニューラルネットワークであり、1 の被験体から得られた脳機能画像データの集合 $x_i = \{x_{i,t}\}_{t=1}^{T_i}$ を順番に受け取り、状態の事後確率 $p(y | x_i)$ を、ロジスティック関数を用いて出力する。

【0057】

比較例 4 として、前処理済みの脳機能画像を用い、自己符号化器（AE; Auto-encoder）と隠れマルコフモデルの組み合わせを用いて状態予測した場合の予測精度と実施例の状態予測方法による予測精度を比較した。比較例 4 では、AE を用いて脳機能画像を d 次元に埋め込み、その上で 2 つの隠れマルコフモデルを学習させた。1 つの隠れマルコフモデルは被験体用（ $p(x_{i,t} | y=1)$ ）、もう 1 つはコントロール群用（ $p(x_{i,t} | y=0)$ ）である。それぞれの隠れマルコフモデルはガウス分布でモデル化されており、実施例の深層生成モデルと同様にベイズの法則によって、状態の事後確率 $p(y | x_i)$ を計算する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

比較例 5 として、前処理済みの脳機能画像を用い、発明者らが提案している既知の深層生成モデル、すなわち、脳機能画像 x_i 、状態ラベル y_i 、そして画像毎の差異 $z_{i,t}$ を、符号化器 $q(z_{i,t} | x_{i,t}, y_i)$ と復号化器 $p(x_{i,t} | z_{i,t}, y_i)$ を用いて実装するが、被験体の個体差 s_i はモデル化していない生成モデルを用いて状態予測した場合の予測精度と実施例の状態予測方法による予測精度を比較した。

【 0 0 5 9 】

データセットが不均衡であり、予測精度の比較項目としては、感度 (Sensitivity) = $TP / (TP + FN)$ 、特異度 (Specicity) = $TN / (TN + FP)$ 、バランスした正解率 (Balanced accuracy) = $0.5 \times (\text{感度} + \text{特異度})$ を用いている。ここで、 TP , TN , FP , FN は、それぞれ、True Positive, True Negative, False Positive, False Negative を表す。

10

予測精度の測定結果は、10 分割交差検定の 5 回の平均で採取したものであり、下記表 1 に示す。表 1 から実施例の深層生成モデルの場合では、統合失調症のデータセットに対して、比較例 1 ~ 5 の全ての比較手法より明らかに優れた結果を示し、また、双極性障害のデータセットに対して、ほぼ同等あるいは優れた結果を示すことが確認できた。特に、比較例 5 の発明者らが提案している既知の深層生成モデルよりも高い精度が得られたという点は、実施例の深層生成モデルに与えた個体差 s_i という構造が適切な拘束条件となっていることを示唆しているといえる。

20

【 0 0 6 0 】

【表 1】

モデル	統合失調症			双極性障害		
	正解率	特異度	感度	正解率	特異度	感度
実施例	0.767	0.812	0.722	0.622	0.844	0.401
比較例 1	0.640	0.635	0.645	0.602	0.565	0.640
比較例 2	0.505	0.788	0.223	0.512	0.855	0.169
比較例 3	0.661	0.854	0.467	0.571	0.802	0.340
比較例 4	0.618	0.554	0.682	0.616	0.490	0.742
比較例 5	0.722	0.920	0.524	0.619	0.650	0.587

30

【実施例 2】

【 0 0 6 1 】

実施例 2 の深層生成モデルについて、図 10 に示す構成模式図を用いて説明する。実施例 1 と同様に、時系列の脳機能画像データを例に挙げて、深層生成モデルを説明する。図 10 において、実施例 1 の構成模式図の図 3 と同様に、脳機能画像データのデータセットは $D = \{x_i, y_i\}_{i=1}^N$ 、 N は被験体数、 i はインデックス番号、 x_i は被験体 i から得られた脳機能画像データの集合、 y_i は被験体 i の疾患の状態ラベル (診断結果) である。状態ラベル y_i において、 $y = 0$ が疾患無し、 $y = 1$ が疾患有りの状態を意味し、被験体 i からは T_i 枚の脳機能画像が得られているとする。実施例 2 の深層生成モデルでは、各被験体 i には、疾患の有無とは別に個体差と測定環境差が存在すると仮定する。脳機能画像データにおける測定環境差とは、脳機能画像の測定に用いた測定機器の分解能や感度の違いなどが該当する。また、測定時の周辺ノイズの違いも該当する。測定環境差は、個人差と同様に、脳機能画像データの前処理によって除去が可能な要素であるが、完全に除去することは実際上困難である。

40

【 0 0 6 2 】

50

本実施例の深層生成モデルは、個人差に加えて、測定環境差が、事前分布 $p(f)$ に従う特徴量 f_i で表現され、脳機能画像データ x_i を生成する直接観測不可の潜在変数としてモデル化される。図 10 に示すように、各脳機能画像データ $x_{i,t}$ は、状態ラベル y_i 、個体差 s_i 、測定環境差を表現する特徴量（以下、測定環境差） f_i 、そして状態ラベルと個体差と測定環境差に依存しないが時間的に変化し得る信号成分（以下、潜在変数） $z_{i,t}$ に紐付けられる構成である。

【0063】

本実施例の深層生成モデルを用いた深層ニューラルネットワークでは、被験体から脳機能画像データを入力し、図 11 に示すように、状態ラベル y_i と個体差 s_i と測定環境差 f_i を考慮して、符号化プロセスによって次元数を減らし、潜在変数 $z_{i,t}$ の事後分布を求め、入力した脳機能画像データから、復号化プロセスによって脳機能画像データを復号する。被験体以外の学習用データの脳機能画像データとその状態の入力を繰返し、バックワード計算において、入力した脳機能画像データと出力した脳機能画像データの差を減らすように重みパラメータを変更する。入力する脳機能画像データとその状態ラベルが繰返し与えられることによって、重みパラメータは改善されていく。

10

【0064】

なお、図 10 において、実線矢印は生成モデルによる復号化を示し、状態ラベル y_i と個体差 s_i と測定環境差 f_i と潜在変数 $z_{i,t}$ から、脳機能画像データ $x_{i,t}$ が生成される。点線矢印は推論モデルによる符号化を示し、脳機能画像データ $x_{i,t}$ と状態ラベル y_i からそれぞれ個体差 s_i と測定環境差 f_i と潜在変数 $z_{i,t}$ が推論され、さらに、個体差 s_i と測定環境差 f_i とから潜在変数 $z_{i,t}$ が推論される。

20

上記の深層ニューラルネットワークを用いて、生成モデル p と推論モデル q を実装することにより、深層生成モデルを構築する方法についての説明は、実施例 1 と同様であり割愛する。

【0065】

（その他の実施例）

上述の実施例 1 では、生体信号データとして fMRI の脳機能画像データを例に挙げて説明したが、本発明の状態予測方法及び状態予測装置は、発汗測定、心電図測定、脳波測定など他の時系列の生体信号データに対しても適用できる。

（1）発汗測定の場合、例えば、ヒトの全身の発汗部位（手のひら、足の裏、額、脇の下など）の測定ポイント（仮に 25 カ所の測定ポイント）が存在するならば、25 次元の時系列の発汗信号データ $x_{i,t}$ が取得できることになる。これに被験体の特徴、例えば、年齢、性別、生活習慣、1日の尿の回数、1日の水分補給量、緊張しやすさ、制汗剤の使用度合、毛深さ、病歴などを考慮し、個体差を表現する特徴量 s_i の次元数が決定される。脳機能画像データと同様に、特徴数と次元数は必ずしも一致しない。仮に、個体差を表現する特徴量 s_i の次元数を 8 とし、発汗に関する疾病の状態ラベルの次元数を 1 とし、時間的に変化し得る信号成分の次元数を 5 とする。1人の被験者で1回の発汗測定を行うことにより得られる 25 次元の発汗信号データから、5 次元の時間的に変化するパラメータと 9 次元（＝8 次元＋1 次元）の時不変のパラメータが得られる。個体差を表現する特徴量 s_i は、計測中に不変であり、被験体の各々の個体差を表現する特徴量 s_i に関して得られるデータは時間的に変化するデータではなく固定である。なお、状態ラベルと個人差を表現する特徴量に依存しないが時間的に変化し得る信号成分である潜在変数 $z_{i,t}$ は、時間的に変化する時系列のデータである。

30

40

実施例 1 と同様に、発汗信号データを入力して深層生成モデルを学習し、被験体から入力した発汗信号データから、個体差を表現する特徴量と、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分を抽出し、分離した後の信号成分を用いて被験体の発汗に関する疾病の有無の予測を行うことができる。

【0066】

（2）心電図測定の場合、例えば 12 誘導心電図であれば、12 種の時系列の波形データ、すなわち、12 次元の時系列の心電信号データ $x_{i,t}$ が得られ、被験体の特徴として、

50

年齢、性別、病歴などを考慮し、個体差を表現する特徴量 s_i の次元数が決定される。

(3) 心拍測定の場合、時系列の心拍データが得られ、被験体の特徴として、年齢、性別、スポーツに關与する度合いなどを考慮し、個体差を表現する特徴量 s_i の次元数が決定される。被験体が例えば“スポーツ選手などアスリートであれば常に心拍数が低め”といった情報は、個体差を表現する特徴量 s_i として扱われる。個体差によらず共通な情報、例えば、“現在運動中なので心拍数が高い”という一時的な情報であれば、状態ラベルと個体差とに依存しないが時間的に変化し得る信号成分(潜在変数) $z_{i,t}$ として扱われる。

(4) 脳波測定の場合、時系列の脳波データが得られ、被験体の特徴として、年齢、性別、病歴などを考慮し、個体差を表現する特徴量 s_i の次元数が決定される。

(5) 血中酸素濃度測定や血糖値測定の場合、時系列の血中酸素濃度データや血糖値データが得られ、被験体の特徴として、年齢、性別、体脂肪率、肥満度、食生活などを考慮し、個体差を表現する特徴量 s_i の次元数が決定される。

【0067】

(6) 実施例2の場合には、測定環境差を表現する特徴量 f_i の次元数が決定され、取得する生体信号データの次元数に、個人差を表現する特徴量の次元数、状態ラベルの次元数と同様に、加算される。測定環境差を表現する特徴量 f_i は、同一の測定環境で計測された複数の生体信号データで共有される。

【産業上の利用可能性】

【0068】

本発明は、脳機能画像データ、脳波、心拍や発汗データなど多様な生体信号データを計測する生体信号データの計測器や疾患診断装置に有用である。

【符号の説明】

【0069】

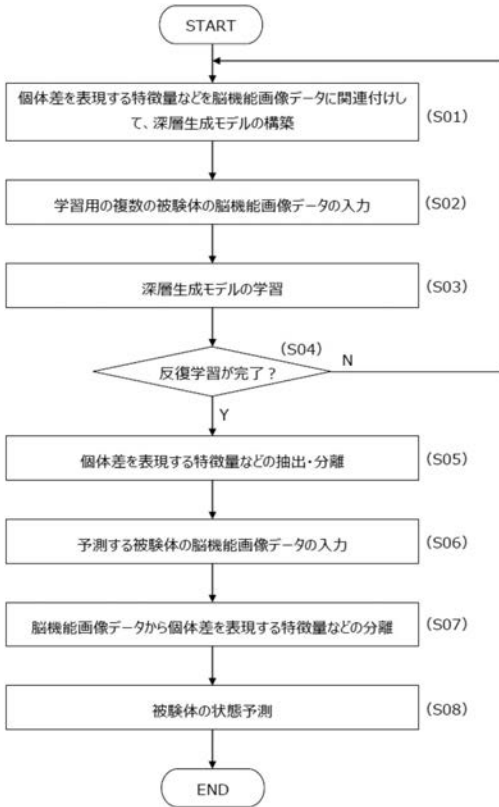
- 1 状態予測装置
- 2 生成モデル構築部
- 3 学習部
- 4 状態予測部
- 5, 5' 脳機能画像データ
- 11 集団符号化器の第1のニューラルネットワーク
- 12 集団符号化器の第2のニューラルネットワーク

10

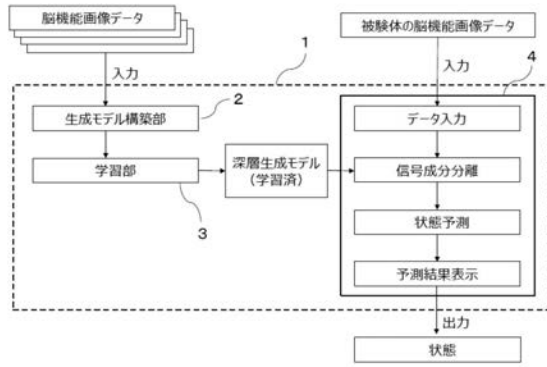
20

30

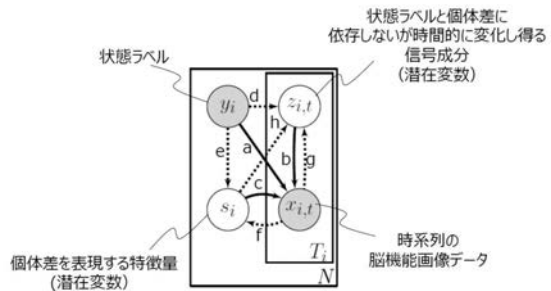
【 図 1 】



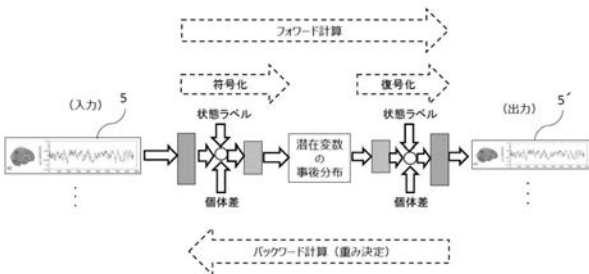
【 図 2 】



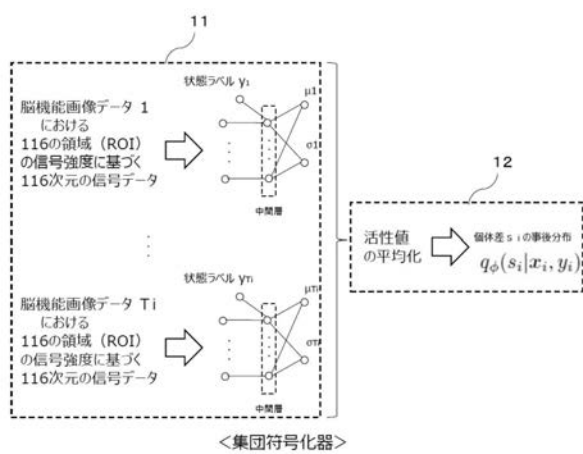
【 図 3 】



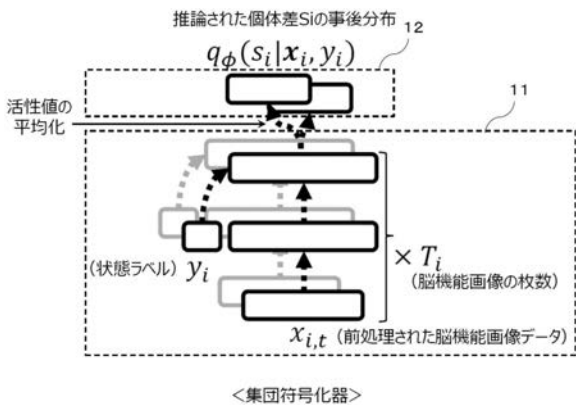
【 図 4 】



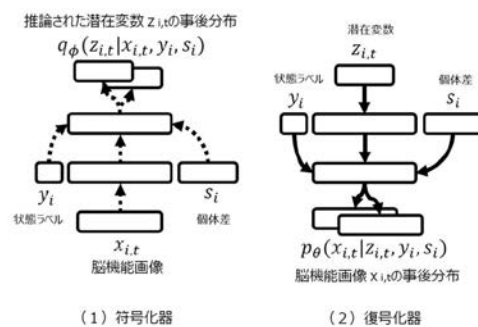
【 図 6 】



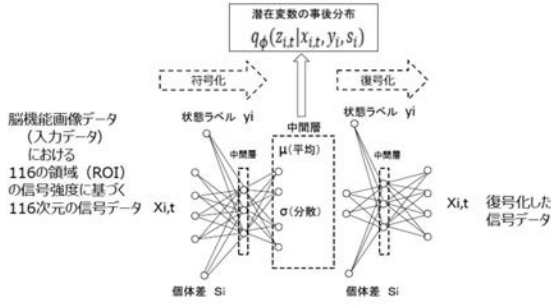
【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】

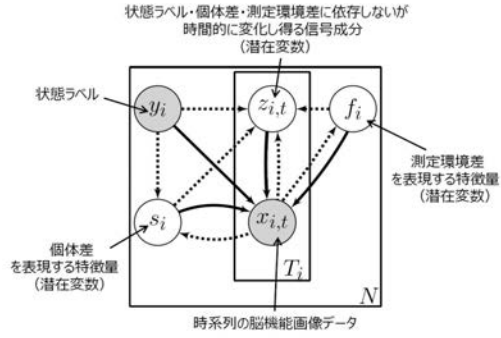
(1)

入力データ($X_{i,t}$)	時系列の脳機能画像(枚数)						時間変化
	1	2	3	...	T_i-1	T_i	
領域1 (ROI-1) データ							時間的に変化
領域2 (ROI-2) データ							
領域3 (ROI-3) データ							
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
領域115 (ROI-115) データ							
領域116 (ROI-116) データ							

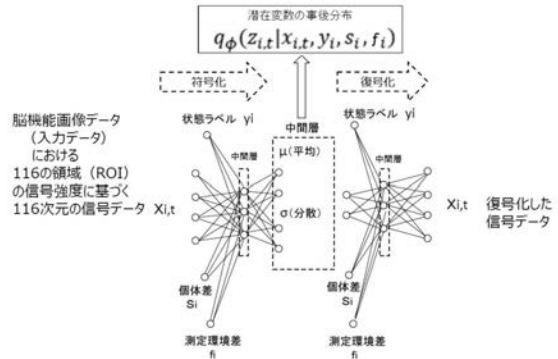
(2)

状態ラベル(y_i)と個体差(s_i)と信号成分($z_{i,t}$)	時系列の脳機能画像(枚数)						時間変化
	1	2	3	...	T_i-1	T_i	
状態ラベル							時不変
個体差を表現する特徴量1							
個体差を表現する特徴量2							時不変
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
個体差を表現する特徴量10							
状態ラベル・個体差に依存しない信号成分1							時間的に変化
状態ラベル・個体差に依存しない信号成分2							
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
状態ラベル・個体差に依存しない信号成分32							

【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



专利名称(译)	通过从生物信号数据中分离单个特征的状态预测方法和装置		
公开(公告)号	JP2020042598A	公开(公告)日	2020-03-19
申请号	JP2018170121	申请日	2018-09-12
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人神戸大学		
申请(专利权)人(译)	国立大学法人神戸大学		
[标]发明人	松原崇 上原邦昭		
发明人	松原 崇 上原 邦昭		
IPC分类号	G06N3/08 A61B5/00		
FI分类号	G06N3/08.120 A61B5/00.G		
F-TERM分类号	4C117/XB12 4C117/XB16 4C117/XE06 4C117/XE13 4C117/XE18 4C117/XJ34		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题:通过从受试者的生物信号数据中提取和分离与个体差异有关的信号分量,而不对每个受试者进行额外的学习或调整,来提高受试者的疾病诊断的准确性并获得与疾病相关的信号。提供了一种能够使上述内容可视化的状态预测方法和设备。解决方案:对象的状态是通过深度神经网络使用深度生成模型预测的,其中时间序列生物信号数据是通过测量多个对象的生物信号获得的,作为输入。与一次生物测量数据相关联的状态生成标记,一次测量不变的特征量,表达个体差异的特征量以及不依赖于状态标记和个体差异但可以随时间变化的信号分量与生物信号数据相关联,以创建深度生成模型。构建。然后,输入多个对象的生物信号数据以学习深度生成模型。然后,从输入的生物信号数据中,提取表示个体差异的特征量和上述信号分量,并使用分离的信号分量来预测对象的状态。[选择图]图2

