

**富士フイルムと国立精神・神経医療研究センター
AI 技術を用いて
軽度認知障害患者のアルツハイマー病への進行を最大 88%の精度で予測
- 国際学術誌「Nature」の関連誌「npj Digital Medicine」に掲載 -**

2022 年 4 月 13 日

富士フイルム株式会社

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

富士フイルム株式会社（本社：東京都港区、代表取締役社長・CEO：後藤 禎一）と国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（所在地：小平市小川東町、理事長：中込 和幸）は、アルツハイマー病（AD）の進行予測 AI 技術（以下、AD 進行予測 AI 技術）を用いて、2 年以内に軽度認知障害（MCI）患者が AD へ進行するかどうかを最大 88%^{*1}の精度で予測することに成功しました。AD 進行予測 AI 技術は、富士フイルムが高度な画像認識技術などを応用して開発したもので、MCI から AD への進行を AI で高精度に予測する技術^{*2}です。

今後、富士フイルムと国立精神・神経医療研究センターは、AD 治療薬の臨床試験の患者選定に AD 進行予測 AI 技術を適用することを目指して、本技術の有用性の更なる検証を進めていきます。

尚、今回の研究成果は、4 月 12 日、国際学術誌「Nature」の関連誌「npj Digital Medicine」に掲載^{*3}されました。

研究成果のポイント

- 富士フイルムは、写真・医療分野で培った高度な画像認識技術を応用して、学習データが少ない中でも、MCI から AD への進行を AI で高精度に予測する技術（AD 進行予測 AI 技術）を確立。AD 進行予測 AI 技術は、MRI 画像や認知能力スコアなど複数の臨床情報をもとに予測する技術。
- 富士フイルムと、国立精神・神経医療研究センターの研究グループ^{*4}は、異なる人種の 2 つの患者集団（北米人・日本人）のデータベースに AD 進行予測 AI 技術をそれぞれ適用したところ、2 年以内に MCI 患者が AD へ進行するかどうかを 84-88%の精度で予測することを確認。AD 進行予測 AI 技術が汎用性の高い技術であることを実証した。

<研究の背景と経緯>

認知症の患者は、現在、世界中に約 5,500 万人いると推定されています。さらに、人口の高齢化に伴って、2050 年には約 1 億 3,900 万人に増加すると予測されています。認知症の一種である AD の患者は、認知症の中で最も多く、今後もこの傾向は続くと思われています。

近年、AD の新薬開発では、AD の主要な原因物質であるアミロイドβが発症前から蓄積し始めることから、より早期の MCI 患者をターゲットに臨床試験が実施されてきましたが、ほとんどの試験で成功に至っていません。これは、2 年以内に MCI から AD に進行する患者の割合が 2 割未満^{*5}と少なく、臨床試験期間中に進行しない MCI 患者が多く存在することで、対照群（偽薬など）に割り付けた同患者でも進行抑制と判断され、統計的有意差を証明できないことが一因です。このような中、富士フイルムと、国立精神・神経医療研究センターの研究グループは、MCI から AD に進行する患者を AI で予測し、その患者のみを対象にした臨床試験とすることで、新薬の有効性を正しく評価でき、治験の成功に繋がると考えました。

<研究の内容>

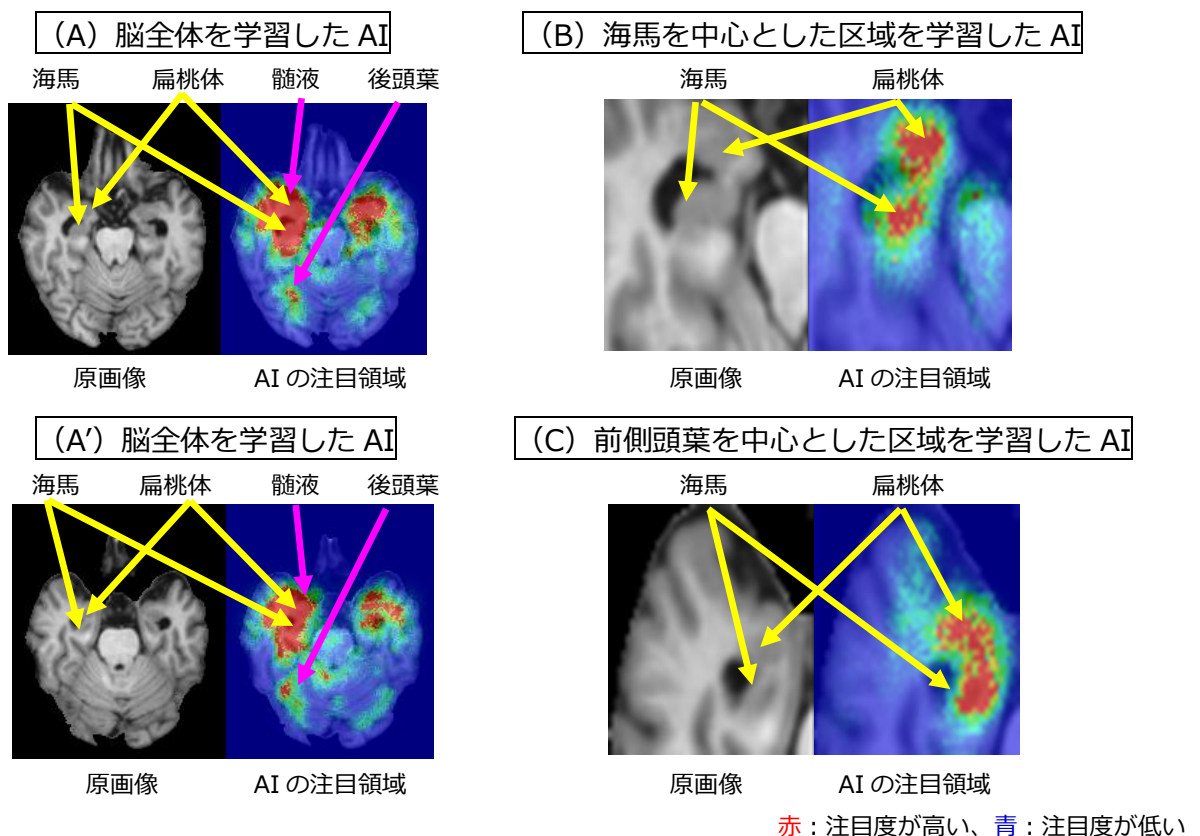
近年、深層学習の導入によって、画像認識の大幅な精度向上を実現した研究成果が数多く報告されていますが、深層学習による効果を十分に引き出すためには数多くの学習データが必要です。現在、

物体認識の研究で最も有名な画像データベース「ImageNet」では、1,000 万点以上の画像がありますが、AD の進行予測では、脳の MRI 画像や認知能力テストスコアなどの複数情報が必要で、世界最大の AD 研究プロジェクト NA-ADNI^{※6} の公開データベースでも 1,000 人前後の MCI 患者のデータしか存在しません。このような中、限られた学習データでいかに予測精度の高い AI 技術を確立するかが最大の課題でした。この課題の解決に向けて、富士フイルムは、AD の進行と関連性が高い、脳内の特定区域を対象とした深層学習による AD 進行予測 AI 技術の構築に取り組みました。

【技術確立】

- ・ 富士フイルムが、写真・医療分野で培った高度な画像認識技術を用いて、脳の MRI 検査の三次元画像から、AD の進行と関連性が高いと言われている、①海馬、②前側頭葉、を中心とした区域をそれぞれ特定。
- ・ 深層学習を用いて、①海馬、②前側頭葉、を中心とする両区域から AD 進行に関わる微細な萎縮パターンを抽出し画像特徴量^{※7}として算出。AI は、両区域で確認され読影診断で重要となる、海馬領域と扁桃体領域の萎縮パターンにより注目し、そのパターンから AD への進行を識別するようになる（図 1）。
- ・ 学習データには、NA-ADNI の MCI 患者データを利用。AD の進行と関連性が高いと言われている、脳内の特定区域における画像特徴量に加え、認知能力テストスコアなど複数の臨床情報から AD への進行を高確率で予測することが可能な技術を確立。

【図 1】AI が AD への進行を予測する上で注目した微細な萎縮パターン（MRI 検査の三次元画像）

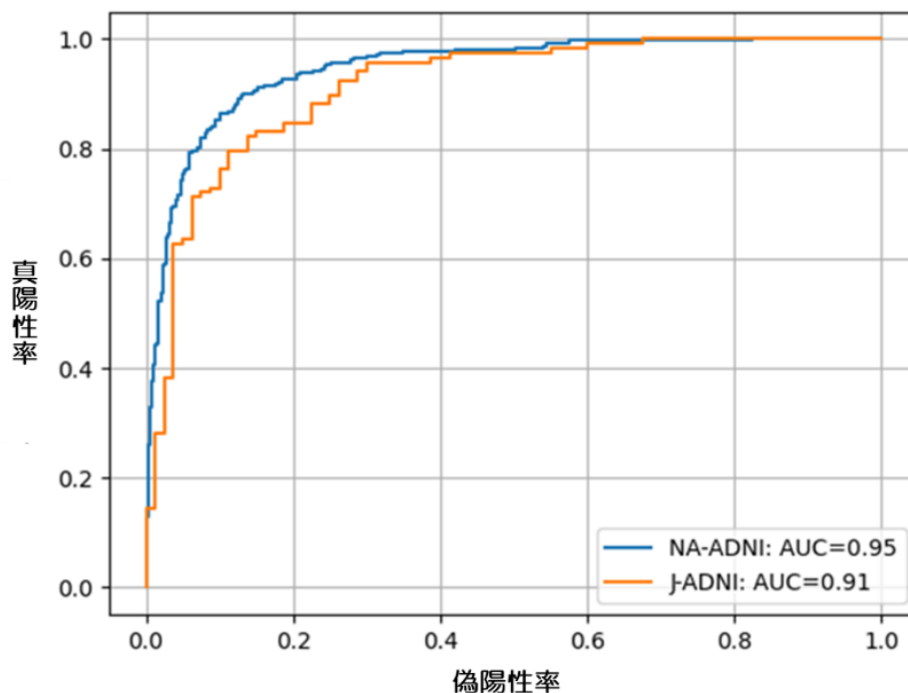


- ・ 脳全体を学習した AI（図 1-A、A'）は、AD の進行と関連性が高い海馬や扁桃体の領域のみならず、関連性が低い髄液や後頭葉も注目してしまう。
- ・ 一方、海馬を中心とした区域（図 1-B）や前側頭葉を中心とした区域（図 1-C）を学習した AI は、より海馬や扁桃体の領域にある微細な萎縮パターンに注目するようになり、そのパターンから AD に進行するかどうかを、脳全体を学習した AI より高精度で識別できるようになる。
- ・ 関連性の低い区域を排除して学習することで、限られたデータでの学習における個人差の影響を低減でき、高い予測精度を実現。

[技術検証]

- ・富士フイルムと、国立精神・神経医療研究センターの研究グループは、AD 進行予測 AI 技術を用いて、2年以内に MCI から AD へ患者が進行するかを予測。NA-ADNI のみならず、AI にとって完全に未知でありかつ日本人から構成される J-ADNI^{※8} のデータベースに AD 進行予測 AI 技術を適用し、本技術の予測精度の客観的評価をあわせて実施した。
- ・MCI 患者群から AD に進行する/しない患者の予測における正解率は、NA-ADNI で 88%、J-ADNI で 84%であった。
- ・また、正解率と同様に AI の重要な精度指標である AUC^{※9} は、NA-ADNI では 0.95、J-ADNI では 0.91 となった(図 2)。

【図 2】 NA-ADNI と J-ADNI での評価結果の ROC 曲線^{※10}



ROC 曲線から導き出した AUC (ROC 曲線下の面積) は、NA-ADNI で 0.95、J-ADNI で 0.91 であった。AUC の最大値は 1 であることから、NA-ADNI、J-ADNI とともに高い精度で AD 進行を予測したことを示している。

以上から、AD 進行予測 AI 技術は、異なる人種でも MCI から AD に進行する患者を高精度に予測することを可能とし、汎用性の高い技術として実証されました。

<今後の展開>

富士フイルムと、国立精神・神経医療研究センターの研究グループは、臨床試験データにて AD 進行予測 AI 技術の予測結果を元に層別した患者の解析を行い、本技術の有用性を更に検証していきます。具体的には、AD 進行予測 AI 技術により患者の認知症進行の速さを予測し、①進行しない患者を臨床試験の対象外とすること、②対照群と治療群での進行速度分布のばらつきを低減すること、により、治験成功率の向上の可能性を検討していきます。そして、AD 治療薬の新たな臨床試験の患者選定に AD 進行予測 AI 技術を適用することを目指します。

また、AD 進行予測 AI 技術のアルゴリズムを、様々な精神・神経疾患の脳画像や臨床データに応用することを検討していきます。これにより、予後や治療反応性の予測にも繋がり、個別化医療の推進の一翼を担えると期待しています。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (JST、OPERA、JPMJOP1842) の支援を受けて実施されました。

- ※1 AIの精度指標の1つである正解率。正解率は、予測結果がどれくらい真の値と一致しているかを表した数値。
- ※2 本技術は、AD その他疾病の診断・治療・予防を行うものではありません。
- ※3 掲載論文
論文名: A high generalizability machine learning framework for predicting the progression of Alzheimer's disease using limited data
著者名: Caihua Wang, Yuanzhong Li, Yukihiro Tsuboshita, Takuya Sakurai, Tsubasa Goto, Hiroyuki Yamaguchi, Yuichi Yamashita, Atsushi Sekiguchi, Hisateru Tachimori and for Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
掲載誌: npj Digital Medicine (国際学術誌「Nature」の関連誌)
URL: <https://www.nature.com/articles/s41746-022-00577-x>
doi: 10.1038/s41746-022-00577-x
- ※4 神経研究所疾病研究第七部 山口博行、山下祐一、精神保健研究所行動医学研究部 関口敦、トランスレーショナル・メディカルセンター (現・病院 臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部) 立森久照
- ※5 Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment.(Petersen, R. C., et al. Neurology 16, 126-135 (2018))
- ※6 ADの発症予測や治療薬の効果の確認法を開発するための世界最大の研究プロジェクト。ADNIは、The Alzheimer's disease neuroimaging initiativeの略で、北米人を中心に構成された研究をNA(North America)-ADNIと表記。
- ※7 画像のどの部分を参考にして進行予測のパターンを見つけ出せば良いかを数値化したもの。
- ※8 厚生労働省・NEDOなどが主導するAD研究プロジェクト。Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiativeの略。
- ※9 AI判別精度の真陽性率と偽陽性率を表す指標。Area Under the Curveの略。真陽性率は、正解データが正であるものを正しく正と予測できた割合、偽陽性率は正解データが負であるものを間違って正と予測した割合。AUCの値が1であれば、AIが完全に正しい判別(真陽性率:100%かつ偽陽性率:0%)を行うことを意味します。また、真陽性率と偽陽性率が同じ場合、AUCの値は0.5であり、最も精度が低いことを意味します。
- ※10 カットオフポイントごとに真陽性率と偽陽性率を計算し、縦軸に真陽性率、横軸に偽陽性率をとった平面にプロットして線で結んで表す曲線。Receiver Operating Characteristicの略。ROC曲線下の面積がAUCの値。

本件に関するお問い合わせは下記にお願いいたします。

【報道関係】

富士フイルムホールディングス株式会社 コーポレートコミュニケーション部 広報グループ
TEL 03-6271-2000
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター総務課 広報係
E-mail: [ncnp-kouhou\(a\)ncnp.go.jp](mailto:ncnp-kouhou(a)ncnp.go.jp) TEL 042-341-2711 (代表)
※E-mailは上記アドレス(a)の部分を変えてご使用ください。

【その他】

富士フイルム株式会社 医薬品事業部 TEL 03-6271-2171