平成 30 年度

修士学位論文

# 機械学習による脳構造 MRI からの 個人属性の推定

Prediction of Personal Propert by

applying Machine Learning

from Brain Structural Magnetic Resonance Imaging

1215085 笹谷 健文

指導教員 吉田 真一

2019/2/27

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻

情報学コース

# 要旨

# 機械学習による脳構造 MRI からの

# 個人属性の推定

## 笹谷 健文

近年、世界全体で高齢化が急速に進展しており、その中でも日本の高齢化の進行は急速で ある. そのため、日本では医療・健康診断が普及しており、中でも MRI などの脳に重点を 置いた脳ドックと呼ばれる健康診断が普及しつつある. このような健康診断の普及により、 医療データがビックデータ化しており、それに対して画像認識技術や機械学習を用いた診断 支援が数多く提案されているが、腫瘍や出血など目視で認識できる疾患の認識タスクが主で あった、しかし、健康診断はリスクや兆候を検出・認知することが目的であるため、従来の ような特徴工学による画像認識手法では、有効な検出機の構成が困難である、一方で、表面 的には分かりづらい細かな健康状態・性質・体質の違いや、その未来予測等が長い時間をか けて脳にも影響し、見えにくい形ではあるものの、脳の解剖学的形態や構造に表れていると いう考え方がある、そこで、本研究では、人の状態や性質について脳の構造画像から予測す る判別器を、機械学習を用いてデータから構成することを目指す、そのための最初の課題と して、人の最も基礎的な性質の違いである、性別と年齢を対象として、脳構造 MRI 画像か ら推定する判別器を構築する、将来的には、健康状態や生まれ持った性質や生活習慣の推定 までできることを目標とする、また、より高次な属性として、生活習慣と関係のある喫煙習 慣の推定を脳構造 MRI から推定する. 男女 358 人の MRI 構造画像から, Convolutional Neural Network(CNN)の中でも、2次元空間で特徴抽出を行なう 2D-CNN と3次元空 間で特徴抽出を行なう 3D-CNN の 2 つのモデルで識別率を検証する. その結果, 性別推 定では、97.00%と高い識別率を持つモデルが 2D-CNN で構築され、3D-CNN においても

97.01%で識別可能なため性別に寄与する局所特徴が存在することを示す. 灰白質部分のみ の画像で同様のモデルを構築した場合, 2D-CNN では 85.32%, 3D-CNN では 83.71%と灰 白質部分に性別の特徴があることを示す. 年齢推定・喫煙推定では, 学習データの loss と検 証データの loss に乖離があるため, これらに寄与する明確な特徴が全脳画像・灰白質画像で は検出できないことを示す. また, 解剖学的区分である Brodmann Area を用いて性別推定 を行った結果, 思考・認知に関わる前頭回, 視覚・聴覚に関わる側頭回で 75%を超える高精 度な男女の識別が可能であるため, これらの部位及び脳機能で男女差があることが脳構造的 特徴から証明できることを示す.

**キーワード** 核磁気共鳴画像, 畳み込みニューラルネットワーク, 脳構造画像, T1 画像, ブロードマンエリア

# Abstract

# Prediction of Personal Propert by applying Machine Learning from Brain Structural Magnetic Resonance Imaging

Takenobu SASATANI

In recent years, the aging population of the world is increasing. In Japan, particularly, in the case of countryside area the situation is tremendously serious. Therefore, in order to maintain the level of people's health, medical and health checkup is performed many scenes. Also brain checkup using MRI (magnetic resonance imaging) becomes popular in Japan, which is called brain dock. Due to the spread of such medical checkups, medical data is becoming big data, and there are many studies for diagnosis using image recognition techniques with traditional feature engineering. Conventional studies mainly aim at the recognition task of visually recognizable diseases such as tumor and bleeding. However, since health checks are aimed at detecting and recognizing future risks and signs of diseases, and there is not a clear image feature, it is more difficult to detect them using conventional image recognition. On the other hand, some researchers think that human internal health state and longtime life and foods affect human body including the anatomical shape and structure of brain. Therefore, in this research, we aim at estimation of human internal state using machine learning model. As the first step, we construct a predict model using machine learning to predict gender and age, which are the most fundamental property among people's characteristics from brain structural MRI. Furthermore, as a higher-order attribute, estimation of smoking habit related to lifestyle habit is estimated from brain structural MRI. From the 358 MRI structural image, the accuracy is verified with 2 models of 2D-CNN, which extracts features in two-dimensional space and 3D-CNN, which extracts features in three-dimensional space in Convolutional Neural Networks (CNN). As a result, for the gender estimation, a model with accuracy of 97.00% is constructed using 2D-CNN and it can be predicted using 3D-CNN at 97.01%, indicating that local features contributing to gender exist. When constructing a similar model with an image of only gray matter part, accuracy of 2D-CNN is 85.32%, and that of 3D-CNN is 83.71%, which derive that the gray matter part has characteristics of gender. In prediction age and smoking, since there is a divergence in the loss between the learning data and the validation data, it is shown that definite features contributing to them can not be detected with whole brain image and gray matter image. In addition, as a result of gender using Brodmann Area which is an anatomical division, it is possible to predict male and female with a high accuracy exceeding 75% in the frontal gyrus related to thinking and cognition, the temporal gyrus related to vision and hearing. As a conclusion, it is possible to predict male and female from a brain structural image and there may exist some pattern or features to discriminate the distinction of sex in our brain anatomical structure.

*key words* Magnetic Resonance Imaging, Convolutional Neural Network, Structural Brain Image, T1-weighted image

# 目次

第1章	序論		1
第2章	関連	研究	3
第3章	機械	学習による脳画像からの	
	患者	要素推定	5
3.1	デー	タセット	6
	3.1.1	灰白質画像	6
	3.1.2	Brodmann Area 画像	6
3.2	機械	学習における前処理...........................	7
	3.2.1	スライスの補間	7
	3.2.2	正規化	7
	3.2.3	交差検証法によるデータ分割	8
3.3	シミ	ュレーション実行環境...........................	8
3.4	推定	タスク	9
	3.4.1	性別推定	9
	3.4.2	年齡推定	10
	3.4.3	喫煙量推定	10
第4章	MR	I脳画像の前処理	12
4.1	Resa	mpling: 標準化	12
4.2	Segn	nentation: 分割化	13
4.3	機能行	領域ごとの分割化	13
	4.3.1	IBASPM — Individual Brain Atlases using Statistical Parametric	
		Mapping	14

	4.3.2	Brodmann Area	14
第5章	機械	学習手法	15
5.1	Conv	volutional Neural Network (CNN)	15
	5.1.1	基本構造	15
		畳み込み層 — Convolutional Layer	16
		プーリング層 — Pooling Layer	17
		全結合層 — Full Connection Layer	18
	5.1.2	3D-CNN	19
	5.1.3	過学習制御機構	20
		Dropout	20
		Batch Normalization	21
	5.1.4	特徵可視化手法	22
		中間層の出力の可視化........................	22
		Grad-CAM	22
5.2	Passi	ve Aggressive Classifier	23
第6章	推定 <sup>-</sup>	モデル	<b>25</b>
6.1	2D-C	'NN モデル	25
	6.1.1	3 次元 MRI データへの適用	25
	6.1.2	ネットワーク構成	25
	6.1.3	評価値の算出方法	26
6.2	3D-C	NN モデル	26
	6.2.1	ネットワーク構成	27
第7章	推定約	结果	30
7.1	性別打	推定	30

# 目次

	7.1.1	3D-CNN の乱数による影響	 31
	7.1.2	男女間における特徴マップ	 31
		中間層の出力	 32
		Grad-CAM	 41
7.2	年齡打	推定	 41
7.3	喫煙	量推定	 42
第8章	Broo	dmann Area 別の推定結果	46
8.1	性別打	推定	 46
8.2	高精质	度な領野を全て用いた学習	 47
第9章	まとび	Ø	50
参考文献	t		52
謝辞			55
付録 A	交差相	検証法での各検証結果	58
付録 B	性別打	推定における特徴マップ	61

# 図目次

2.1	既存研究と本研究の違い	4
3.1	推定モデル概要	5
3.2	スライス補間	7
3.3	K 分割交差検証法	8
3.4	検診者の性別分布	9
3.5	検診者の年齢分布	10
3.6	健診者の喫煙分布	11
4.1	Resampling 処理	12
4.2	Segmentation 処理	13
4.3	Brodmann Area	14
5.1	CNN の基本構造	16
5.2	左:畳み込み層,右:畳み込み処理	17
5.3	プーリング層	18
5.4	3DCNN の畳み込み処理	19
5.5	Dropout	20
5.6	Batch Normalization 概要	21
5.7	CAM & Grad-CAM の構成	23
5.8	Passive Aggressive Algorithm の概要	24
6.1	各断面画像における, 2 次元畳み込み	26
6.2	Neural Network モデルの評価方法	28
7.1	第1プーリング層の特徴マップ — 男性 — Sagittal	35

7.2	第1プーリング層の特徴マップ — 女性 — Sagittal	36
7.3	第1プーリング層の特徴マップ — 男性 — Coronal	37
7.4	第1プーリング層の特徴マップ — 女性 — Coronal	38
7.5	第1プーリング層の特徴マップ — 男性 — Horizontal	39
7.6	第1プーリング層の特徴マップ — 女性 — Horizontal	40
7.7	Grad-Cam による特徴マップ	43
7.8	結果: 年齢推定の真値と予測値の散布図	44
7.9	結果: 学習過程 — 喫煙推定 — 2D-CNN	45
8.1	Brodmann Area ごとの性別推定結果	47
8.2	学習が収束しない場合の学習推移	49
8.3	Brodmann Area 27	49
B.1	第 2 プーリング層の特徴マップ — 男性 — Sagittal	62
B.2	第3プーリング層の特徴マップ — 男性 — Sagittal	62
B.3	第2プーリング層の特徴マップ — 女性 — Sagittal	63
B.4	第3プーリング層の特徴マップ — 女性 — Sagittal	63
B.5	第 2 プーリング層の特徴マップ — 男性 — Coronal	64
B.6	第 3 プーリング層の特徴マップ — 男性 — Coronal	64
B.7	第 2 プーリング層の特徴マップ — 女性 — Coronal	65
B.8	第 3 プーリング層の特徴マップ — 女性 — Coronal	65
B.9	第2プーリング層の特徴マップ — 男性 — Horizontal	66
B.10	第3プーリング層の特徴マップ — 男性 — Horizontal	66
B.11	第2プーリング層の特徴マップ — 女性 — Horizontal	67
B.12	第3プーリング層の特徴マップ — 女性 — Horizontal	67

# 表目次

3.1	データセット概要	6
3.2	シミュレーション実行環境	9
3.3	喫煙に関する問診内容	11
6.1	ネットワーク構成 1 — 2D-CNN	27
6.2	ネットワーク構成 — 3D-CNN	29
6.3	ネットワーク構成 — Cole's	29
7.1	結果: 性別推定 — 2D-CNN	31
7.2	結果: 性別推定 — 2D-CNN — 灰白質	32
7.3	結果: 性別推定 — 3D-CNN	32
7.4	結果: 性別推定 — 3D-CNN — 灰白質	33
7.5	5-Fold 交差検証法による性別推定の結果 — Passive Agressive Classifier —	
	Whole Brain	33
7.6	5-Fold 交差検証法による性別推定の結果 — 3DCNN — Whole Brain	33
7.7	Down Scaling での 2D, 3D-CNN モデルの出力サイズ & パラメータ数	34
7.8	<b>3D-CNN</b> における, 各 Fold での識別率の標準偏差	34
7.9	3D-CNN における,モデルの初期値シード値ごとの識別率の標準偏差	34
7.10	結果: 年齡推定 — 2D-CNN	41
7.11	結果: 年齡推定 — 3D-CNN	42
7.12	結果: 喫煙推定 — 2D-CNN	45
8.1	75%以上の精度で性別識別可能な Brodmann Area 領野	48
8.2	高精度な Brodmann Area を用いた性別推定	48

- A.1 5-Fold 交差検証法による性別推定の評価 2DCNN Whole Brain . . . 59
- A.2 5-Fold 交差検証法による性別推定の評価 2DCNN Gray Matter . . . 60

# 第1章

序論

世界全体で高齢化が急速に進展している.世界の総人口に占める 65 歳以上の割合は, 1950年の5.1%から2015年には8.3%まで上昇し,2060年には17.8%まで増加すると見込 まれている.さらに,日本の現状として,2017年の65歳以上人口は3,515万人と総人口の 27.7%を占める高齢化社会となっている.それに対して,日本における医師の総数は2016 年時点で319,480人,2014年からの増減率が2.7%と急速な高齢化の推移に追いついていない[1].また,高知県のような地方では,高齢化が都市部よりも進んでいる上,医師不足も 深刻である[2].この問題の一つの解決案として,画像処理技術などの工学的手法によって, 診断や検査を自動化する取り組みが行われている.

MRI 等の画像診断の自動化に関する研究は、CAD(Computer-Aided Diagnosis, コン ピュータ支援診断)のように画像認識技術を用いた診断支援から始まり、近年では機械学習 を用いた診断の自動化が研究されている.これらは、腫瘍や出血、形態異常など目で見てわ かるものの認識が主である [3].

脳の MRI 構造画像について,明確な画像特徴がないものについても,多くの脳画像デー タから,VBM(Voxel Based Morphometry)を用い,全脳から灰白質・白質の容積比を算出 し,統計的にそれらとアルツハイマー型認知症 (AD)の関係性を導くものが提案・実用化さ れている.また,機械学習を用いた脳機能画像 (fMRI)と精神疾患との関係として,サポー トベクターマシン (Support Vector Machine)を用いて,統合失調症・双極性障害と健康体 の3クラス分類を行い,統合失調症と健康体が 90%,統合失調症と双極性障害が 88%,健 康体と双極性障害が 60%の精度で分類可能であるという報告がある [4].更には,知覚,認 知,認識状態との関係を導く脳情報復号 (ブレインデコーディング)も研究されている. このように.画像診断として明確な画像特徴を定義するものから始まり,近年は大量に蓄 積された画像データと機械学習を用いて画像診断を行なうものの研究が進んでいる.これら の研究は,患者の病変を見つけ,診断することを目的とするものが多いが,近年は,未病の 患者の健康状態,更に未来の健康状態予測が望まれている.人の性質,性格,嗜好は遺伝的 な形質と,生育環境で後天的に得てきたものの両者の影響を受けると考えられ,それらのう ち一部は,脳の構造にも影響を与えると考えることも可能である [5].

そこで本研究では、人の性質として最も根源的な、性別と年齢を対象として、データと機 械学習のみでそれを予測することができるか、そして、更に難しいテーマとして、喫煙と いった日常行動を導くことができるかを研究する.

# 第2章

# 関連研究

MRI 等の画像診断の自動化に関する研究には様々なものがある. CAD(Computer-Aided Diagnosis, コンピュータ支援診断)のように画像認識技術を用いた診断支援から始まり,近年では機械学習を用いた診断の自動化が研究されている. これらは, 腫瘍や出血, 形態異常など目で見てわかるものの認識が主であった [3].

脳の MRI 構造画像について,明確な画像特徴がないものについても,多くの脳画像デー タから,VBM(Voxel Based Morphometry)を用い,全脳から灰白質・白質の容積比を算出 し,統計的にそれらとアルツハイマー型認知症 (AD)の関係性を導くものが提案・実用化さ れている.また,機械学習を用いた脳機能画像 (fMRI)と精神疾患との関係として,サポー トベクターマシン (Support Vector Machine)を用いて,統合失調症・双極性障害と健康体 の3クラス分類を行い,統合失調症と健康体が 90%,統合失調症と双極性障害が 88%,健 康体と双極性障害が 60%の精度で分類可能であるという報告がある [4].更には,知覚,認 知,認識状態との関係を導く脳情報復号 (ブレインデコーディング)も研究されている.こ のように.画像診断として明確な画像特徴を定義するものから始まり,近年は大量に蓄積さ れた画像データと機械学習を用いて画像診断を行なうものの研究が進んでいる.

これらの研究は、患者の病変を見つけ、診断することを目的とするものが多いが、近年は、 未病の患者の健康状態、更に未来の健康状態予測が望まれている。人の性質、性格、嗜好は 遺伝的な形質と、生育環境で後天的に得てきたものの両者の影響を受けると考えられ、それ らのうち一部は、脳の構造にも影響を与えると考えることも可能である [5].

そこで本研究では、図 2.1 に示すように、人の性質として最も根源的な、性別と年齢を対象として、データと機械学習のみでそれを予測することができるか、そして、更に難しい



図 2.1: 既存研究と本研究の違い

テーマとして、喫煙といった日常行動を導くことができるかを研究する.

# 第3章

# 機械学習による脳画像からの 患者要素推定

本章では、MRI 構造画像から被験者の属性要素を推定に用いた環境及び推定手法につい て論ずる.図 3.1 に本研究の全体像を示す.脳構造情報から、各属性要素を推定するモデル を構築することで、属性要素と脳構造の間に相関があることを証明する.撮像された全脳画 像や灰白質、白質など神経細胞の種類で定義された領域における構造情報から各属性推定モ デルを構築する.

また, Brodmann Area や IBASPM など解剖学・脳機能的区分で定義された領野のみを 用いたモデルの構築によって, 各属性と各領野での相関を検証する.





検診者人数368 人男女比210:158

表 3.1: データセット概要

## 3.1 データセット

データセットは、実際の脳ドック検診者のデータを用いた.データラベルの構成要素は表 3.1 に示す.

脳ドックに検診において、様々な部位の画像を異なる方法で撮像するが、各要素推定に は、頭部のT1構造画像を用いる.また各推定タスクにおいて、ラベルやT1画像の存在し ない検診者は除外する.また、MRIで撮像したそのままのデータである全脳画像の他に、 Resampling 処理を行った Resampled 画像、Segmentation 処理によって生成した灰白質画 像、Brodmann Area 画像での各タスクの推定を行なう.

#### 3.1.1 灰白質画像

まず, Resampling 処理で脳の形状を標準化した後に, Tissue Probability Maps によっ て灰白質部分のみを抽出した灰白質画像を学習に用いることで, 頭蓋骨などの余分な情報を 除去し, 灰白質において各タスクに寄与している部位があるのかを検証する. また, MNI space に変換しているので, スライス数を含めデータの形は統一されている.

## 3.1.2 Brodmann Area 画像

Brodmann Area で定義された 47 の領域の各部位のみで学習を行い,各推定タスクにおいて精度の高い部位を特定することで,寄与している部位の特定を行なう.



図 3.2: スライス補間

# 3.2 機械学習における前処理

## 3.2.1 スライスの補間

MRI 構造画像のスライス数は、被験者の頭部の大きさによって異なる. しかし CNN で は入力画像のサイズを合わせる必要がある. 一般的には、Resampling 処理でサイズを合わ せるが、アフィン変換によって一部の脳構造が変化してしまうため、局所的特徴を抽出する CNN では影響がある可能性がある. そこで、図 3.2 のように背景画像 (Pixel 値: 0) のスラ イスを後頭部から後に補間することで、頭部の形状を変化させることなく CNN に学習させ ることを可能にしている.

## 3.2.2 正規化

本実験で用いた NIfTI フォーマットは 32bit で保存されており,今回用いるデータセット では [0, 1900] の範囲のボクセル値となる.しかし, Segmentation 処理によって抽出された 各部位の画像は, [0, 1] に変換されている.機械学習アルゴリズムでは,正確なパラメータ 更新を行なうため特徴空間を [0, 1] で正規化する.これにより,異なる尺度の特徴同士を同 じ空間で計算することができる.本研究では min-max 正規化を用いる.



図 3.3: K 分割交差検証法

## 3.2.3 交差検証法によるデータ分割

生成した推定モデルの評価として,K-分割交差検証法(K-Fold Cross-Validation:CV) を用いて図 3.3 のようにK等分に分割し,各分割データが必ず1度検証データになるよう に学習データと検証データに分割する.これによって,学習データの偏りによる汎化性能の 低下を抑制することが可能となる.また,各エポックにおいて学習データと検証データで精 度に乖離が生じた場合に過学習が行われていると判断できるため,検証データでの精度の推 移による学習の早期停止(Early Stopping)を行なうことで,学習モデルの汎化性能を維持 することが期待できる.

# 3.3 シミュレーション実行環境

2D-CNN モデル及び 3D-CNN モデルは Keras(Tensorflow backend) を用い. 表 3.2 の環 境でシミュレーションを行った.



表 3.2: シミュレーション実行環境

図 3.4: 検診者の性別分布

# 3.4 推定タスク

## 3.4.1 性別推定

検診者の性別を推定するタスクを"Man"と"Woman"の2クラス分類タスクとして推定 実験を行う. 各要素の分布は図 3.4 に示す.

推定モデルの評価は,式 (3.1) で算出した精度 (Accuracy) にて行う.

Accuracy = 
$$\frac{ 正しい推定をした被験者データ数}{ 全被験者データ数}$$
 (3.1)



図 3.5: 検診者の年齢分布

## 3.4.2 年齡推定

健診者の年齢を推定するタスクを回帰推定タスクとして推定実験を行う.各年齢の分布は 図 3.5 に示す.

推定モデルの評価は,式 (3.2) で算出した平均 2 乗誤差 (Mean Squared Error) にて評価 を行なう.

$$MSE = \frac{1}{\text{全被験者データ数}} \sum (推定年齢 - 実際の年齢)^2$$
(3.2)

## 3.4.3 喫煙量推定

喫煙状態の推定には、まず"喫煙中"、"禁煙中"、"未経験"の3クラス分類を行なうことで、喫煙における脳構造の変化が生じるかを検証する。各クラスの定義は、脳ドックの問診調査票の内容を参照し、以下の質問に対する回答内容をクラスラベルに用いる.また、図 3.6 は各喫煙クラスの分布を表示している.

推定モデルの評価は,式 (3.1) で算出した精度 (Accuracy) にて評価を行なう.

質問内容	解答欄
タバコは吸いますか?	はい or いいえ or やめた
1日何本何年間? (はいの場合)	1 日 x 本 y 年間
どの期間? 1 日何本? (やめたの場合)	<i>a</i> - <i>b</i> 歳 1 日 <i>x</i> 本

表 3.3: 喫煙に関する問診内容





# 第4章

# MRI 脳画像の前処理

MRI 画像には,各被験者間に頭部の大きさや撮像時の微細な動きによって,個人差や ノイズが生じる.機械学習においてノイズは誤識別の要因となるため削除または軽減す る必要がある.そのため,本研究では脳解析で一般的に用いられる. Resampling 処理と Segmentation 処理を行う.今回はこの処理を SPM12 上で実行した.

# 4.1 Resampling: 標準化

頭部の大きさや形状による個人差を軽減するために,各被験者の T1-MRI 画像をアフィン変換によって標準脳と呼ばれるテンプレート画像に合わせる.一連の流れを図 4.1 に示す. 本研究では, MNI space テンプレートを用いて Resample 処理を行う.



図 4.1: Resampling 処理



図 4.2: Segmentation 処理

# 4.2 Segmentation: 分割化

被験者間の各脳部位の占める割合による個人差を軽減するために,MRI 画像の領域分割 (Segmentation)は非常に重要な処理の一つであり,図4.2に示すような Tissue Probability Map という各ボクセルを領域ごとの確率マップにマッチングさせる統計的推定によって全 脳画像から灰白質・白質・頭蓋骨・脳脊髄液・脳外軟部組織に分割する.Segmentation 処 理は以下の手順で行われる [6]:

- Resampling 処理で個人差の軽減.
- 生成済みの混合分布モデルによって、各ボクセルの確率分布を算出し、領域を決定.
- 剛体変換を用いて各脳部位の領域を Resampling 処理に再登録.

# 4.3 機能領域ごとの分割化

Tissue Probability Map による分割は、大域的な部位でしか分割できないため細かな 部位の解析が困難となる.そこで神経科学の分野で定義された、脳領域をマスク処理に よって抽出し、脳を領域分割する.本研究では、IBASPM(Individual Brain Atlases using



図 4.3: Brodmann Area

Original :https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray726-Brodman.svg

Statistical Parametric Mapping) と Brodmann area によって定義された脳領域で分割処 理を行なう. 各脳領域のマスク画像生成には, WFU Pickatlas を使用する [7][8].

# 4.3.1 IBASPM — Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping

脳解析ソフトウェアの SPM(Statistical Parametric Mapping) によって独自に定義され たマッピング手法で,解剖学的構造における分割を Registration 処理ベースで行うことで, 各領域を定量的に定義することができる [9].

## 4.3.2 Brodmann Area

1909年に解剖学的構造に基づいて脳機能を区別できるように, Korbinian Brodmann に よって公開された細胞構築マップであり, 大脳皮質を 47 の異なる領域に分割したものであ る [10].本研究では,各部位のみを学習させて,各推定タスクに寄与している部位の特定を 試みる.

# 第5章

# 機械学習手法

# 5.1 Convolutional Neural Network (CNN)

Convolutional Neural Network (畳み込みニューラルネットワーク)は、画像分類をはじ め、様々な認識タスクにおいて高精度な識別が可能なニューラルネットワークである。福島 らは 1980 年代に人間の受容体の視覚認識構造を数理モデル化した Neocognitron を提案し、 教師なし学習として特徴抽出モデルを提案した [11]. この Neocognitron を教師あり学習に 改良したものが Yann らによって提案された CNN である [12]. CNN は Neocognitron の モデルを誤差逆伝搬法による勾配計算によって教師あり学習を実現している.

#### 5.1.1 基本構造

CNN は特徴抽出部と識別部の2つから構成されており,特徴抽出部は入力データの局所 特徴を抽出する機構であり,画像内の部分領域において特徴的な勾配を算出するフィルタ をかける畳み込み層 (Convolutional Layer) と畳み込み層の特徴をより不変的な特徴にす るために平均や最大値などで統合するプーリング層 (Pooling Layer)の2つから構成され, SIFT(Scale Invariant Feature Transform) などの局所特徴の計算と基本的に同じ構造で局 所的な特徴マップ (Feature Map) として算出する [13].

識別部は,特徴抽出部で抽出した特徴マップを用いて,最終的な識別を行なう機構である. 隣接層間のノードすべてを結合した層である全結合層 (Fully Connected Layer) によって特 徴マップの特徴を任意の出力層へ写像する結合を行なう. CNN の基本構造を図 5.1 に示す.

#### 5.1 Convolutional Neural Network (CNN)



図 5.1: CNN の基本構造

### 畳み込み層 — Convolutional Layer

図 5.2 は、畳み込み層におけるフィルタ処理を示す。左図のように解像度 S \* S のチャネル数 C の入力画像 (Original Image) に対して、フィルタを畳み込む処理を行なう。これは、 一般的な画像処理でのフィルタを適応して、画像を平滑化、エッジ検出することと基本的に同じである [14]. 入力画像の各チャネルに任意のサイズのフィルタを畳み込み、全チャネルの畳み込み結果を加算する。2D-CNN の場合、この計算結果は 1 チャネルの画像形式をとる。特徴マップ  $u_{ij}$  はフィルタを  $w_{ijk}((i,j,k) \in [0,L-1] \times [0,L-1] \times [1,N])$  と書くと、

$$u_{ij} = \sum_{k=1}^{N} \left[ \sum_{(p,q)\in P_{ij}} x_{pqk} w_{p-i,q-j,k} \right] + b_k$$
(5.1)

のように計算する. また,  $P_{ij}$  は画像中の画素 (i, j) を頂点とするサイズ  $L \times L$  画素の正方 領域である.

$$P_{ij} = [(i+i', j+j')|i' = 0, ..., L-1, j' = 0, ..., L-1]$$
(5.2)

また、ネットワークの表現力を向上させるために、カーネルによる畳み込み処理によって抽出された特徴マップに活性化関数 (Activation Function) を適応する.これにより、

#### 5.1 Convolutional Neural Network (CNN)



図 5.2: 左:畳み込み層,右:畳み込み処理

線形関数で近似できない複雑な特徴表現を学習することが可能になる [14].本研究では, ReLU(Rectified Linear Unit) 関数を主に用いる.この関数は,

$$a_{\text{ReLU}}(x) = \log(1 + \exp(x)) \simeq \max(0, x) \tag{5.3}$$

により高速に出力計算,勾配計算が可能となる.また,max(0,x)という関数の性質上,多 くの値が0のスパースな出力・勾配となり,ネットワーク自体がスパースな構成となる.こ れによって,深層ネットワークになっても誤差が消失せず伝搬するため,通常の誤差逆伝搬 法で勾配消失問題が抑制できる[15].以上の計算によって,人間の受容野における局所的な 神経反応を重み共有によって実現している.

#### プーリング層 — Pooling Layer

プーリング層では、畳み込み層で算出された特徴マップにおけるフィルタ応答の情報を一部捨てることで、画像内に現れる特徴の微小な変化に対する不変性を確保することを目的としている。図 5.3 では、プーリング処理の例を表している。畳み込み層から出力された特徴マップの一部の領域内にある出力値を1つにまとめる処理を行なう。図のようにストライド sを2に設定すると、プーリング層によって特徴マップのサイズが半分になり、特徴をより



図 5.3: プーリング層

抽象的に表現することが可能となる.

プーリングには、主に2つの方法がある.1つはある領域内の出力の平均を取る平均プー リング (Average Pooling) で、もう1つはある領域内の出力の最大値を取る最大プーリン グ (Max Pooling) がある.これらによって、情報の圧縮を行なう.また畳み込み層と異なり プーリング層には学習するパラメータが存在しない、その上、プーリング層からの出力に活 性化関数を適用しないのが一般的である.本研究では、一般的に精度の向上が期待できる最 大プーリングを主に使用する [16].

#### 全結合層 — Full Connection Layer

畳み込み層とプーリング層にて,抽出・抽象化された特徴を用いて識別を行なう役割を担う層である.隣接層間のノードすべてを結合した層であり,出力層とプーリング層の間に配置される.全結合層の出力に活性化関数を適用することで,分類・回帰問題として解釈可能な出力に変換される.分類問題はSoftmax 関数を用い,定義された各クラスのノードに確率変数が割り当てられる出力となる.回帰問題は正規化したデータの場合,Logistic 関数を用いることでノード1つの出力層から回帰推定値が算出されるように設計される [14].

#### 5.1 Convolutional Neural Network (CNN)



図 5.4: 3DCNN の畳み込み処理

## 5.1.2 3D-CNN

一般的に CNN は 2 次元の画像を対象にしたニューラルネットワークの構成をしている が, [17] や [18] のように動画データの場合, 2 次元画像+フレームの 3 次元構成となる.ま た,フレーム間の情報には関係性があり, 3 次元空間で特徴設計することが有意であるため, 2 次元画像 + 1 次元の付加特徴を追加した 3 次元のデータを対象にした 3D-CNN による推 定器を用いた研究がなされている.

図 5.4 に、3D-CNN における畳み込み処理を示す. 3 次元の畳み込みカーネルを x, y 軸の 2 次元方向にストライドしていき、最後の局所領域まで畳み込みを行ったあと、残った z 軸 1 次元の方向にストライドして、また x, y の方向に畳み込み処理を行なう (式 5.4).

本研究で用いる MRI 構造画像は 3 次元の画像データであり、上記の応用データと異なり、 3 次元の密なデータであるため、 3 次元局所空間での特徴抽出が非常に重要になるため、 3D-CNN を用いた推定器も検証する、

$$u_{ijk} = \sum_{k=1}^{N} \left[ \sum_{(p,q,r)\in P_{ij}} x_{pqrk} w_{p-i,q-j,r-l,k} \right] + b_k$$
(5.4)



#### ⊠ 5.5: Dropout

## 5.1.3 過学習制御機構

ニューラルネットワークは、その表現力の高さから複雑なデータ構造にも適合していくた め、学習データに対する精度は非常に高いが、未知のデータには全く対応できない、過学習 を引き起こす.本研究は、脳構造と各要素との間の関係性を確認するために汎化性能が必須 であり、高次元データのためネットワークが持つパラメータ数も膨大になり過学習が発生し やすい条件であるため、それに対応するための機構について論ずる.

#### Dropout

Dropout 法は,図 5.5 のようにニューラルネットワークの学習の各エポックでいくつかの ノードを無効にして学習を行う方法である.これにより,ネットワークが一部のノードに依 存した構成になりにくくなり,過学習を避けることができる.また,Dropout は,ノードを 無効にして異なる構成のネットワークを複数用いた学習を行う点でアンサンブル学習と近似 しており,画像,音声,文章の教師あり学習において汎化精度の向上が観測されている[19].



図 5.6: Batch Normalization 概要

#### **Batch Normalization**

図 5.6 のように、深くなったニューラルネットワークにおいて、隠れ層と活性化関数で の入力情報の分布が層ごとに変わってしまう問題がある.この現象を内部共変量シフト (Internal Covariate Shift) と呼び、分布の変化が特徴と捉えられ、間違った方向に学習が進 むことが問題となる.特に、高次元データでは、異なる入力分布が大きな損失となる.これ を抑制するのが Batch Normalization であり、各層の入力データを標準化し、内部共変量 シフトなどのノイズを抑制し、データの本質的な勾配のみを学習することができる仕組みで ある [20]. Batch Normalization アルゴリズムでは、以下のようにミニバッチごとに正規化 を行なう.式 5.5、5.6 で、ミニバッチのデータの平均、分散を算出し、式 5.7 で正規化を行 なう.その後、学習パラメータ γ と β を用いて、スケーリングおよびシフトを行なう.これ によって、隠れ層の出力分布が共変量シフトすることを抑制している.

$$\mu_B = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_i \tag{5.5}$$

#### 5.1 Convolutional Neural Network (CNN)

$$\sigma_B^2 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (x_i - \mu_B)^2 \tag{5.6}$$

$$\hat{x_i} = \frac{x_i - \mu_B}{\sqrt{\sigma_B^2 + \epsilon}} \tag{5.7}$$

$$y_i = \gamma \hat{x_i} + \beta \tag{5.8}$$

### 5.1.4 特徵可視化手法

CNN は特徴設計部と識別部が分離している構造であるため、特徴設計部の出力から、 CNN の識別に寄与している特徴マップ (feature map) を取得する手法が提案されている. 本研究では以下の手法を用いて脳構造のどの部位を用いて CNN が識別しているかを特定 する.

#### 中間層の出力の可視化

学習済み CNN モデルの各畳み込み層・プーリング層の出力は,入力画像に対して識別に 有意な特徴を活性化させた特徴マップとなっている.これらの特徴マップをヒートマップや 勾配画像に可視化する手法が提案されている [21].その中で,本研究では,出力された特徴 マップをヒートマップにして識別に有意な領域を抽出する.

#### **Grad-CAM**

中間層の特徴マップは、識別クラスに関係なく入力情報のみから畳み込み処理・プーリン グ処理を用いて活性化した領域分布で構成されている。そのため、特徴マップによっては不 明瞭な部分が現れる場合がある。この問題に対して CAM 及び Grad-CAM が提案されてい る [21][22][23]. 図 5.7 に CAM 及び Grad-CAM の構成を示す。CNN の特徴抽出部から出 力される特徴マップに Grobal Average Pooling を掛けることで、あるクラス c の分類にお いて重要なニューロンの重みを表現することが可能であり、このニューロンに ReLU 関数を 適用し、負の出力を削減することで、クラス c において通常の中間層の出力より有意な特徴

#### 5.2 Passive Aggressive Classifier



図 5.7: CAM & Grad-CAM の構成

のみを表現した特徴マップが生成できる.

# 5.2 Passive Aggressive Classifier

上記で述べた CNN モデルをベースに要素推定モデルの性能を評価する. 評価対象として, Support Vector Machine(SVM) が考えられるが, バッチ学習での学習が前提となっているため, MRI データのような多次元でサンプル数の多い学習データでは, メモリの容量制限によって使用することが困難である.

Passive Aggressive Classifier(PAC) は、SVM が重み更新に用いるマージン最大化を、 バッチ学習によって近似的に実現する学習アルゴリズムである [24]. 図 5.8 に PAC の学習 処理を示す. 2 クラス分類 (binary classification) の場合、学習データを  $bfx_t$  教師ラベルを  $y_t \in +1, -1$  と定義した場合、分類関数  $sign(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x})$  から出力された符号によって 2 クラス 分類を行なう.  $sign(\mathbf{w}_t \cdot \mathbf{x}_t) = \mathbf{y}_t$  となるようにマージン  $y_t(\mathbf{w}_t \cdot \mathbf{x}_t)$  を可能な限り 1 以上の マージンを達成することで SVM のマージン最大化の近似を行なっている. マージンが 1 未 満の場合、そのバッチで発生する損失は、hinge 損失関数によって以下の式のように定義さ 図 5.8: Passive Aggressive Algorithm の概要

文献 [24] の図1を参考に作成

れている.

$$\ell(\mathbf{w}; (\mathbf{x}, \mathbf{y})) = \begin{cases} 0 & y(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}) \ge \mathbf{1} \\ 1 - y(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}) & \text{otherwise} \end{cases}$$
## 第6章

# 推定モデル

本章では、各推定タスクに対する推定モデルの詳細について述べる.2次元及び3次元 CNN モデル, Dropout や Batch Normalization を適用したモデルを検証する.

### 6.1 2D-CNN モデル

#### 6.1.1 3次元 MRI データへの適用

通常 2D-CNN では、2 次元画像に対して適用されるが、本研究で用いる MRI 構造画像は 3 次元データであるため、ある1 次元方向をチャネルとして扱い、2 次元での畳み込みを行 なう. MRI 画像の2 次元画像には断面ごとに以下の定義があり、

horizontal(水平断面): 頭立位で地面に平行な断面

sagittal(矢状断面): 身体を左右に分割する断面

coronal(冠状断面): 矢状面に垂直に交わり, 身体を前後に分割する断面

図 6.1 のようにこれら 3 つの断面を平面とした 3 パターンの推定器を作成した.

#### 6.1.2 ネットワーク構成

表 6.1 は、検証したネットワーク構成を示している。"Fixed Filter"は、各層の畳み込み フィルタの枚数及び畳み込みカーネルのサイズとプーリング領域を固定したモデルであり、 "Down Scaling"は入力層に近い畳み込み層、プーリング層の規模を大きくし、出力層に近 いものの規模を小さくしている。表 6.1 中の畳み込み層欄にある左の数値はフィルタの枚数、



図 6.1: 各断面画像における, 2次元畳み込み

右の数値はカーネルサイズを表す.出力層は,性別・喫煙推定における分類問題は Softmax 関数を年齢推定における回帰問題は Logistic 関数を適用している.

#### 6.1.3 評価値の算出方法

図 6.2 に各モデルの評価値の算出方法を示す. 各学習タスクにおいて, データセットを学 習データ, 検証データ, 評価データに分割している. モデルの構築は学習データを用いたモ デルの学習と検証データを用いた Early Stopping などのパラメータ調節によって行われる. 評価データによって算出された Accuracy や Mean Squared Error などの評価値をそのモデ ルの評価値として比較を行なう.

### 6.2 3D-CNN モデル

3D-CNN モデルでは、入力値を 3 次元構造のまま入力できるので、脳構造の形状を保持 したまま特徴設計が可能となるため、2D-CNN のようにスライス間を畳み込んで特徴を落 とす必要がないので、より高次な特徴設計が可能なり精度向上を期待できる.さらに、中間 層を 3 次元空間で表現できるため、CNN が強い信号を出力している部位と脳構造との照合

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Conv1(Filter, kernel)	10, 5	20, 5	30,  5	30,  5
Activation		Re	LU	
Pooling1	Max(6)	Max(6)	Max(6)	Max(4)
Conv2(Filter, kernel)	10,  5	20, 5	30,  5	20, 4
Activation		Re	LU	
Pooling2	Max(6)	Max(6)	Max(6)	Max(3)
Conv3(Filter, kernel)	10,  5	20, 5	30,  5	10, 3
Activation		Re	LU	
Pooling3	Max(6)	Max(6)	Max(6)	Max(2)
FullConnection		30	000	
Output		Softmax of	or Logistic	

表 6.1: ネットワーク構成 1 — 2D-CNN

が可能なのも 3D-CNN の大きな利点である.

また,関連研究として Cole らの 3D-CNN による年齢推定モデル [25] をベースにタスク ごとに出力層を変更したモデルを用いる.表 6.3 に Cole らのネットワーク構成を示す.複 雑な脳構造の特徴を表現するために,各プーリング層の後に畳み込み層の特徴マップの数を 2 倍にしている.

#### 6.2.1 ネットワーク構成

表 6.2 は,検証したネットワーク構成を示している. 2D-CNN のときと同様に "Fixed Filter" と "Down Scaling" で構成している.



図 6.2: Neural Network モデルの評価方法

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling			
Conv1(Filter, kernel)	10, 4	20, 4	30, 4	30, 4			
Activation		Re	eLU				
Pooling1	Max(8)	Max(8)	Max(8)	Max(6)			
Conv2(Filter, kernel)	10,  3	20, 3	30,  3	20, 3			
Activation	ReLU						
Pooling2	Max(4)	Max(4)	Max(4)	Max(4)			
Conv3(Filter, kernel)	10, 2	20, 2	30, 2	20, 3			
Activation		Re	eLU				
Pooling3	Max(2)	Max(2)	Max(2)	Max(2)			
FullConnection	3000						
Output	Softmax or Logistic						

表 6.2: ネットワーク構成 — 3D-CNN

表 6.3: ネットワーク構成 — Cole's

block No.	Archtechture
1	$\operatorname{Conv1}(8,3) \to \operatorname{ReLU} \to \operatorname{Conv2}(8,3) \to \operatorname{BN} \to \operatorname{ReLU} \to \operatorname{MaxPooling}(2,2)$
2	$\text{Conv3(16, 3)} \rightarrow \text{ReLU} \rightarrow \text{Conv4(16, 3)} \rightarrow \text{BN} \rightarrow \text{ReLU} \rightarrow \text{MaxPooling(2, 2)}$
3	$\operatorname{Conv5}(32, 3) \rightarrow \operatorname{ReLU} \rightarrow \operatorname{Conv6}(32, 3) \rightarrow \operatorname{BN} \rightarrow \operatorname{ReLU} \rightarrow \operatorname{MaxPooling}(2, 2)$
4	$\operatorname{Conv7}(64, 3) \rightarrow \operatorname{ReLU} \rightarrow \operatorname{Conv8}(64, 3) \rightarrow \operatorname{BN} \rightarrow \operatorname{ReLU} \rightarrow \operatorname{MaxPooling}(2, 2)$
5	$Conv9(128, 3) \rightarrow ReLU \rightarrow Conv10(128, 3) \rightarrow BN \rightarrow ReLU \rightarrow MaxPooling(2, 2)$
6	$FullConnection(3000) \rightarrow Output(Logistic or Softmax)$

## 第7章

# 推定結果

### 7.1 性別推定

表 7.1 に,各モデルにおける全脳画像を用いた性別推定の結果を示す.全モデルにおいて, 95%程度の識別率が観測された.2次元画像の断面方向に関わらず高い識別率が観測される ため,平面状でも検出可能な特徴が存在すると考える.また,ネットワークの規模による精 度の変化が見られないため,性別推定に寄与する比較的単純な特徴が存在すると考える.

また, 灰白質部分のみを用いた結果を表 7.2 に示す. 灰白質部分のみで識別モデルを作成 した場合, 80%程度の識別率が確認され, 全脳画像より 10%程度識別率が減少するが, 高い 識別率が観測された. この結果より, 頭蓋骨や頭部の大きさ以外の局所的特徴が灰白質部分 に存在すると考える.

3D-CNN を用いた場合の全脳画像を用いた性別推定では表 7.3 に示すように, "Fixed Filter2"では 97%と高い識別率を計測したが,他のモデルでは 2D-CNN を用いた場合と比較して,約 10%ほど識別率が減少している.識別率の減少の要因として,3D-CNN の初期パラメータが識別率に大きく関与していると考える.表 7.6 は,5-Fold 交差検証法での各Fold の結果である.表 7.6 が示すとおり,同じモデルでも 90%を超える Fold とチャンスレベルである 50%程度の識別率の Fold が観測された.

また,表 7.5 に示す. PAC モデルでの全脳画像の識別率は 88.47%であったため, 2D-CNN 及び 3D-CNN を用いることが,識別率向上・寄与領域の特定の面において優れている.

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Horizontal	90.47%	94.31%	94.29%	92.91%
Coronal	97.00%	95.93%	95.63%	93.75%
Sagittal	92.96%	89.73%	96.50%	96.00%

表 7.1: 結果: 性別推定 — 2D-CNN

#### 7.1.1 3D-CNN の乱数による影響

表 7.7 は, 2D-CNN 及び 3D-CNN の "Down Scaling" モデルでの各層の出力サイズと前 層と結合しているパラメータ数を示す. 総パラメータ数が 2,585,012 の 2D-CNN と比較し て, 3D-CNN の総パラメータ数は 152,582 と約 94%削減されているため, 1 つのパラメー タ値が識別に大きく寄与することが考えられる.

また、モデルの初期パラメータと K-Fold Cross Validation の組み合わせが乱数に影響さ れるため、モデルの精度に大きく関わると考える.表 7.8 は K-Fold で分割する際の組み合 わせを指定する乱数のシード値を固定した5パターンで行ったシミュレーションの結果の標 準偏差である. "Fixed Filter1"は比較的、標準偏差が小さくなったが、その他のモデルに おいては一部の Fold では 20%以上の誤差が生じる結果となるため、データのばらつきが性 能評価に影響を与えると考える.加えて、表 7.9 では、CNN モデルの初期値生成のシード値 を固定した 5 つのモデルで行ったシミュレーションの結果の標準偏差である. Fold の組み 合わせ同様 "Fixed Filter 1"は比較的、標準偏差が小さくなったが、その他のモデルは初期 値によって性能評価が大きく変化する傾向が見られた.

#### 7.1.2 男女間における特徴マップ

脳構造画像から,性別の識別が可能であることを前節で示した.本節では,性別推定にお ける特徴マップを視覚化することで,特徴強度の大きな部位を観測する.

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Horizontal	83.42%	82.62%	84.51%	85.32%
Coronal	83.95%	84.76%	84.78%	83.98%
Sagittal	79.33%	80.43%	82.33%	83.69%

表 7.2: 結果: 性別推定 — 2D-CNN — 灰白質

表 7.3: 結果: 性別推定 — 3D-CNN

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Accuracy	80.14%	97.01%	80.51%	70.51%

#### 中間層の出力

.

図 7.1-7.6 は第1 プーリング層における同年代の男女の性別識別に関する特徴マップを表示したものである.男女間で異なる特徴マップが反応している為,頭部構造において,男女を識別する特徴が存在する.また,顔の表面 (頭蓋骨部分)より内部の領域における反応が高いことから,顔の形状特徴だけではなく,脳の構造に特徴が存在すると考える.図 B.1 - B.12 に第2層以降のプーリング層における男女の特徴マップを示すように,男性と女性で反応強度の強い特徴マップが異なるため,明確な局所特徴によって,男女の識別が行われていると考える.

表 7.4: 結果: 性別推定 — 3D-CNN — 灰白質

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Accuracy	83.71%	77.47%	68.17%	78.55%

表 7.5: 5-Fold 交差検証法による性別推定の結果 — Passive Agressive Classifier — Whole Brain

	1st	2nd	3rd	4th	$5 \mathrm{th}$	Average	S.D.	S.E.
Accuracy	89.19	87.84	88.89	83.56	92.86	88.47	3.333	1.490

表 7.6: 5-Fold 交差検証法による性別推定の結果 — 3DCNN — Whole Brain

Model	1 st	2nd	3rd	4th	5th	Average	S.D.	S.E.
Fixed 1	97.30%	94.59%	56.76%	94.52%	57.53%	80.14%	21.023	9.40
Fixed 2	95.95%	95.95%	100.00%	95.89%	97.26%	97.01%	1.769	0.79
Fixed 3	98.65%	62.16%	51.35%	93.15%	97.26%	80.51%	22.115	9.89
Down Scale	58.11%	54.05%	51.35%	98.63%	90.41%	70.51%	22.240	9.95

	2D-C	NN	3D-CNN		
	OutputSize	OutputSize Parameter		Parameter	
Conv1	$(252,\!252,\!30)$	138,780	$(253,\!253,\!182,\!30)$	1,950	
Pool1	$(63,\!63,\!30)$	0	$(31,\!31,\!22,\!30)$	0	
Conv2	(61, 61, 20)	$5,\!420$	(29, 29, 20, 20)	16,220	
Pool2	(20, 20, 20)	0	(7, 7, 5, 20)	0	
Conv3	(18, 18, 10)	1,810	$(5,\!5,\!3,\!10)$	5,410	
Pool3	(9, 9, 10)	0	$(2,\!2,\!1,\!10)$	0	
$\mathbf{FC}$	3,000	2,433,000	3,000	123,000	
Output	2	6002	2	6002	
Total		$2,\!585,\!012$		$152,\!582$	

表 7.7: Down Scaling での 2D, 3D-CNN モデルの出力サイズ & パラメータ数

### 表 7.8: 3D-CNN における, 各 Fold での識別率の標準偏差

1

	1st	2nd	3rd	4th	5th
Fixed Filter1	5.2%	2.0%	4.3%	2.9%	3.5%
Fixed Filter2	15.6%	19.6%	14.1%	26.3%	2.5%
Fixed Filter3	16.3%	19.5%	3.7%	18.5%	25.1%
Down Scaling	21.2%	18.0%	6.4%	21.2%	18.7%

表 7.9: 3D-CNN における、モデルの初期値シード値ごとの識別率の標準偏差

	1 st	2nd	3rd	4th	5th
Fixed Filter1	3.1%	2.1%	4.4%	4.3%	3.1%
Fixed Filter2	21.9%	15.9%	5.4%	27.8%	17.6%
Fixed Filter3	24.7%	16.5%	2.0%	2.1%	18.0%
Down Scaling	18.8%	22.2%	17.4%	7.5%	20.1%



図 7.1: 第 1 プーリング層の特徴マップ — 男性 — Sagittal



図 7.2: 第1プーリング層の特徴マップ — 女性 — Sagittal



図 7.3: 第1プーリング層の特徴マップ — 男性 — Coronal



図 7.4: 第1プーリング層の特徴マップ — 女性 — Coronal



図 7.5: 第1プーリング層の特徴マップ — 男性 — Horizontal



図 7.6: 第1プーリング層の特徴マップ — 女性 — Horizontal

MSE/MAE	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Horizontal	10.88/8.57	10.70/8.70	10.90/8.70	11.20/9.08
Coronal	11.74/9.52	12.10/9.54	11.13/8.87	10.78/8.67
Sagittal	10.80/8.76	9.87/7.86	10.06/7.89	9.09/7.08

表 7.10: 結果: 年齡推定 — 2D-CNN

#### **Grad-CAM**

図 7.7 は、Grad-CAM を用いて特徴マップを視覚化した結果である。中間層の出力同様 に、顔の形状などに影響する頭蓋骨部分より、脳部分強い反応が見られた。また、Sagittal と Coronal からは、海馬等の存在する脳の中心部分に高強度な特徴が現れ、Horizontal か らは後頭部に高強度な特徴が現れたため、脳構造においてこれらの部位に男女で異なる形状 特徴が存在することで、高識別率な推定が可能であると考える。

### 7.2 年齡推定

表 7.11 に 3D-CNN で全脳画像を学習したモデルでの年齢推定の結果を示す.特徴マップ の数に関係なく,MSE では 10歳,MAE では 8歳程度の誤差での推定となった.この原因 として,図 7.8 で示しているように,予測値の分布が 50 - 60歳の範囲でのみ推定が行われ ており,近似直線が水平に近いため,相関がなく,平均値を出力しているモデルとなってい る.

Cole らのような結果にならない原因として、本研究で用いたデータの年齢分布が40-60代が90%以上を占めているため、その他の年齢層のデータが外れ値扱いされていると考 える、そのため、精度向上として、年齢層の分布を均等にすることが要求される。

#### 表 7.11: 結果: 年齡推定 — 3D-CNN

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling	Cole's
MSE/MAE	10.84/8.68	10.20/8.20	10.76/8.68	10.76/8.68	15.53/12.33

### 7.3 喫煙量推定

表 7.12 に, 2DCNN での喫煙推定の結果を示す. "未経験"の割合が, 全データセットの 54%を占めているため, 識別が行えておらず, 図 7.9 に示すように学習データと検証データ での推移が異なるため, 喫煙推定に寄与する局所的特徴が弱いと考える.



図 7.7: Grad-Cam による特徴マップ



図 7.8: 結果: 年齢推定の真値と予測値の散布図



図 7.9: 結果: 学習過程 — 喫煙推定 — 2D-CNN

表 7.12: 結果: 喫煙推定 — 2D-CNN

	Fixed Filter1	Fixed Filter2	Fixed Filter3	Down Scaling
Accuracy	54.34%	52.43%	51.96%	50.00%

## 第8章

# Brodmann Area 別の推定結果

本章では、Brodmann Area ごとに各推定タスクを行った結果について論ずる.

### 8.1 性別推定

図 8.1 に Brodmann Area ごとの性別推定の結果を示す. チャンスレベル 57.26 %に 対して, 75%を超える精度で識別可能な領野が観測された. 表 8.1 に, それらの部位の Brodmann の皮質領野番号と機能領野, 主な機能についてまとめる. 主に, 思考・認知に関 わる前頭回 (BA: 9 - 12, 43 - 47) や視覚・聴覚などに関わる側頭回 (BA: 20 - 22) で高精度 な識別が可能であった. そのため, これらの認知機能で男女間に違いがあると考える.

14 - 16 領野のようなチャンスレベル程度の識別率になるモデルでは、予測値が全て同じ になり、学習が収束していないため、部位による固有の形状特徴が存在しないと考える。図 8.2 には Brodmann Area 27 領野での学習推移を示す。

図 8.3 は Brodmann Area 27 の部位である. このように識別率が低い領野は容積として 非常に小さく,画像中に数ボクセルしか存在せず CNN による局所特徴の抽出が困難であ ることが考えられるため,より空間分解能の高い撮像機器を用いるか,文献 [26] のような Super-Resolution を用いた画素補間技術により,画像の解像度を向上させることで,これ らの部位に本来存在する局所特徴が抽出できる可能性がある.



図 8.1: Brodmann Area ごとの性別推定結果

### 8.2 高精度な領野を全て用いた学習

ー部の Brodmann 領野において 2D-CNN モデルで 70%を超えるものを観測した. それ らの領野をすべて含んだ画像で性別推定を行った結果を図 8.2 に示す. 識別率は 83%と灰白 質と大きく変わらない値を観測した.

Brodmann Area	名称	機能
9	Dorsolateral Prefrontal Cortex	思考 認知 運動企図
10	Anterior Prefrontal Cortex	思考 認知 運動企図
11	Orbitofrontal Area	思考 認知 運動企図
12	Orbitofrontal Area	思考 認知 運動企図
20	Inferior Temporal Gyrus	形態視
21	Middle Temporal Gyrus	形態視
22	Part of the Superior Temporal Gyrus	聴覚 言語
24	Ventral Anterior Cingulate Cortex	情動 学習 記憶
44	Opercular Part of Inferior Frontal Gyrus	言語 運動の計画
45	Triangular Part of Inferior Frontal Gyrus	思考 認知 計画的行動
46	Dorsolateral Prefrontal Cortex	思考 認知 計画的行動
47	Orbital Part of Inferior Frontal Gyrus	思考 認知 計画的行動

表 8.1: 75%以上の精度で性別識別可能な Brodmann Area 領野

表 8.2: 高精度な Brodmann Area を用いた性別推定

	1st	2nd	3rd	4th	5th	Average	S.D.	S.E.
Accuracy	77.03	95.89	81.08	73.97	87.67	83.13	7.86	3.51



図 8.2: 学習が収束しない場合の学習推移



🗵 8.3: Brodmann Area 27

## 第9章

## まとめ

本論では,脳構造と人間の特性や生活習慣に相関が存在するかを特定するため,MRI構造画像から最も根源的な人間の特性である,性別・年齢推定及び脳構造に変化が生じる生活習慣である喫煙推定を行なう CNN モデルについて,全脳画像・灰白質画像・白質画像にて識別精度の評価を行った.

その結果,性別推定では 2D-CNN モデルの場合,全脳画像で 97.00%と高い識別率を持 つモデルが構築されたため,脳構造にて性別に寄与する局所的な特徴が存在すると考える. また,3 方向のスライス断面において,90%を超える識別モデルが構築されたことから,ス ライス断面及びそれに直交する面に沿った有用な画像特徴量が存在すると考える.また,灰 白質画像で 85.32%と男女間において灰白質に構造的特徴が存在すると考える.3D-CNN を 用いた場合 97.01%と 2D-CNN と同程度の識別率で識別可能であるため,より高次な特徴 マップで特徴抽出部を表現することが可能であるため,寄与部位の特定に有用であると考え る.しかしながら,3D-CNN の識別精度は重みベクトル生成時の乱数や学習データによっ て,大きく変化する傾向が見られた.また,3D-CNN は 2D-CNN と比較して重み係数が 少なく,1つのニューロンが識別に大きく関与してしまうため,精度に偏りが生じると考え る.また,解剖学・脳機能的区分である Brodmann Area の 47 領野を各領野に識別実験を 行なった結果,思考・認知に関わる前頭回,視覚・聴覚に関わる側頭回で高精度な識別が可 能であったため,これらの部位及び脳機能にて男女差があることが脳構造的特徴から証明で きると考える.

年齢推定では、2D-CNN、3D-CNN 共に、MSE で 9.09 歳、MAE で 7.08 歳の誤差で識 別可能であったが、予測値として平均値を出力している傾向が見られるため学習が進んでい ないと考える.原因として、本研究で用いたデータの40-60代の年齢分布が極端に多いた め、今後、より若い年代の脳構造画像を学習データに取り入れることで、精度向上が見込め る.喫煙推定では、"喫煙中"、"禁煙中"、"未経験"の3クラス分類にて、54.34%とほとん ど学習ができていないため、局所的な特徴表現は困難であると考え、脳の萎縮による容積の 減少が医学的に存在するため、VBMのような大域的特徴で推定を行なう手法で有効である と考える.

## 参考文献

- [1] 内閣府, 平成 30 年版高齡社会白書 (全体版). 2018.
- [2] 川内敦文 医療と社会, vol. 26, no. 3, pp. 290–302, 2016.
- [3] S. Hoo-Chang, H. R. Roth, M. Gao, L. Lu, Z. Xu, I. Nogues, J. Yao, D. Mollura, and R. M. Summers, "Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: Cnn architectures, dataset characteristics and transfer learning," *IEEE transactions* on medical imaging, vol. 35, no. 5, p. 1285, 2016.
- [4] H. G. Schnack, M. Nieuwenhuis, N. E. van Haren, L. Abramovic, T. W. Scheewe, R. M. Brouwer, H. E. H. Pol, and R. S. Kahn, "Can structural mri aid in clinical classification? a machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects," *Neuroimage*, vol. 84, pp. 299–306, 2014.
- [5] S. Karama, S. Ducharme, J. Corley, F. Chouinard-Decorte, J. M. Starr, J. M. Wardlaw, M. E. Bastin, and I. J. Deary, "Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex," *Molecular psychiatry*, vol. 20, no. 6, p. 778, 2015.
- [6] C. Blaiotta, P. Freund, M. Cardoso, and J. Ashburner, "Generative diffeomorphic atlas construction from brain and spinal cord mri data," arXiv preprint arXiv: 1707.01342, 2017.
- [7] M. M. Joseph A, "Riipl laboratory::pickatlas." http://fmri.wfubmc.edu/ software/pickatlas.
- [8] J. L. Lancaster, M. G. Woldorff, L. M. Parsons, M. Liotti, C. S. Freitas, L. Rainey, P. V. Kochunov, D. Nickerson, S. A. Mikiten, and P. T. Fox, "Automated talairach atlas labels for functional brain mapping," *Human brain mapping*, vol. 10, no. 3, pp. 120–131, 2000.

- [9] V. Garcia-Vazquez, S. Reig, J. Janssen, J. Pascau, A. Rodriguez-Ruano, A. Udias, J. Chamorro, J. J. Vaquero, and M. Desco, "Use of ibaspm atlas-based automatic segmentation toolbox in pathological brains: effect of template selection," in Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008. NSS'08. IEEE, pp. 4270–4272, IEEE, 2008.
- [10] S. A. Huettel, A. W. Song, and G. M. 福山秀直監訳, *fMRI* 原理と実践 3rd edition. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016.
- [11] K. Fukushima, S. Miyake, and T. Ito, "Neocognitron: A neural network model for a mechanism of visual pattern recognition," *IEEE transactions on systems, man,* and cybernetics, no. 5, pp. 826–834, 1983.
- [12] Y. LeCun, L. Bottou, Y. Bengio, and P. Haffner, "Gradient-based learning applied to document recognition," *Proceedings of the IEEE*, vol. 86, no. 11, pp. 2278–2324, 1998.
- [13] N. Pinto, D. D. Cox, and J. J. DiCarlo, "Why is real-world visual object recognition hard?," *PLoS computational biology*, vol. 4, no. 1, 2008.
- [14] 神蔦敏弘, 麻生英樹, 安田宗樹, 前田新一, and 岡野原大輔, 深層学習. 近代科学社, 2015.
- [15] K. Simonyan and Zisserman.A, "Very deep convolutional networks for large-scale image recognition," arXiv: 1409.1556, 2014.
- [16] T. Serre, L. Wolf, and T. Poggio, "Object recognition with features inspired by visual cortex," tech. rep., 2006.
- [17] S. Ji, W. Xu, M. Yang, and K. Yu, "3d convolutional neural networks for human action recognition," *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 35, no. 1, pp. 221–231, 2013.
- [18] A. Karpathy, G. Toderici, S. Shetty, T. Leung, R. Sukthankar, and L. Fei-Fei, "Large-scale video classification with convolutional neural networks," in *Proceedings* of the IEEE conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 1725–

1732, 2014.

- [19] N. Srivastava, G. Hinton, A. Krizhevsky, I. Sutskever, and R. Salakhutdinov, "Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting," *The Journal* of Machine Learning Research, vol. 15, no. 1, pp. 1929–1958, 2014.
- [20] S. Ioffe and C. Szegedy, "Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift," arXiv preprint arXiv:1502.03167, 2015.
- [21] M. D. Zeiler and R. Fergus, "Visualizing and understanding convolutional networks," in *European conference on computer vision*, pp. 818–833, Springer, 2014.
- [22] B. Zhou, A. Khosla, A. Lapedriza, A. Oliva, and A. Torralba, "Learning deep features for discriminative localization," in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 2921–2929, 2016.
- [23] R. R. Selvaraju, M. Cogswell, A. Das, R. Vedantam, D. Parikh, and D. Batra, "Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization," in *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, pp. 618–626, 2017.
- [24] K. Crammer, O. Dekel, J. Keshet, S. Shalev-Shwartz, and Y. Singer, "Online passive-aggressive algorithms," *Journal of Machine Learning Research*, vol. 7, no. Mar, pp. 551–585, 2006.
- [25] J. H. Cole, R. P. Poudel, D. Tsagkrasoulis, M. W. Caan, C. Steves, T. D. Spector, and G. Montana, "Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker," *NeuroImage*, vol. 163, pp. 115–124, 2017.
- [26] S. Y. C. Zhuo, "Super-resolution using convolutional neural network for magnetic resonance imaging," in *The 8th International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications*, Nov 2018.

## 謝辞

4年間の研究室での活動にあたり、テーマ決めや方針、学会参加にあたって懇切丁寧に指 導して頂いた高知工科大学情報学群の吉田真一准教授に心から感謝いたします.研究活動の 補助だけでなく、サーバ・ネットワークなど研究外における貴重な体験をさせて頂き、私の 貴重な財産となりました.また、今まで人の話を真に受けすぎていたのですが、先生の辛辣 な毒舌を回避するために身についた、聞き流すスキルが非常に私の中での武器になりました ことを感謝致します.ただ、この毒舌を回避できない人もいるので、先生は言葉選びに注意 してください.また、本研究の副査を引き受けてくださった福本昌弘教授・妻鳥貴彦准教授 にも心より御礼申し上げます.お二人とも脳に関するご専門でないにも関わらずセミナーか ら発表会まで、お付き合い頂いたこと心から感謝致します.福本先生には学部時代とは異な り、とても話し易い雰囲気があり、飲み会の席でもお互い遠慮なしで意見が言い合えたよう な気がしており、とても社会勉強になりました.妻鳥先生には主に飲み会の席でご一緒させ ていただき、そのまま朝まで話すこともあり、高知ならではの呑んだくれ生活を経験させて 頂きました.ただ、最近酔っ払ったときの発言が過激になっているので、ご注意ください.

また,様々な外部機関の方にも感謝を申し上げます.高知検診クリニックの朴啓彰氏には 医師の観点からデータに関する情報や本研究を進めるためのアドバイスを頂き,同氏なしで は本研究は発足することさえ困難だったため,本当に感謝致します.電気通信大学の岡本一 志助教授は吉田研 OB でもあるため,度々研究相談させて頂き,プログラムバグを見つけて 頂いたり,異なる視点からのアプローチを提案して頂いたりと研究がより深いものになりま した.

研究室の皆さまのおかげで研究室生活が有意義なものになったことを心から感謝いたしま す.同期の6名は2年間,切磋琢磨しあい自分の成長の糧になりました.佐々木泰一氏は研 究室にはあまり頻繁には来なかったですが,要所で集中的に作業をして,それなりに仕上げ てくる要領の良さに感銘を学部のときから受けています.また趣味に対するリサーチ力が凄 まじいので「これを研究・仕事に使えたら…」といつも思っていました。中山梨奈氏は後 輩にタメロを聞かれるなど一見ちゃらんぽらんに見えて、研究室でも遅くまで残って努力で 問題を解決している頑張り屋の印象がありました。そのスタミナやプレゼンなどの自分の見 せ方が上手な部分は私の中で非常に参考になりました。領内あゆみ氏とは、色々ありすぎた ため何を書けばよいか分かりませんが、一番この大学生活で経験値となった体験をさせて頂 きました。また、吉田先生とは異なる辛辣さがあり、一度 TOEIC を教えてもらう時、1 日 で心を折られたこと今でも覚えています。留学生の Jiang Yunpeng 氏、Zhuo Churong 氏、 Li Xiang 氏のおかげで英語のコミュニケーション能力がかなり向上しました。中国での国 際会議の時は現地の案内や迷子になったときに助けてもらい非常にありがたかったです。中 国版 Uber に乗った経験が非常に印象深いものになりました。また、仕事で中国に行ったと きに会えればと思います。

後輩の皆様にも様々な面で成長させて頂きました、三浦康寛氏は研究室配属の時からすご く苦手な印象で研究室に入ってこないでと願っていましたが、いざ入ってくると見た目と裏 腹に真面目で気弱な性格だったため、扱いやすい後輩でした.これからは完全に引っ張って いく側になるので大学院生として頑張ってください.澤村優希氏とは3年の付き合いです が、非常に寡黙で仕事はしっかりしている印象でした.その聡明さがあれば優秀な大学院生 になれると思います.三浦氏とともに研究室をよろしくお願いします.畠山友華氏は自由奔 放に行動している印象で自分には真似できないなと感心していました.でも、吉田先生とコ ミュニケーション取れてなさすぎで、誰かが仲介しないと意思疎通ができていなかったのに は苦労しました.同じ社会人として頑張っていきましょう.3年生の皆様とは1年間の付き 合いでしたが、それ以上に感じる非常に濃い時間を過ごしたように感じています.主にゲー ムや遊びメインでしたが、3つ下とは思えないほど慣れ慣れしく絡んできてくれたので、修 士の研究の良い息抜きになりました.再来年度に入院される方は無事に卒院できるように残 りの3年間をリア充してください.就職の方はまた東京や大阪で吉田研同窓会でもしましょ う.

6年間資金の面で援助して頂いた家族にも感謝致します.社会人になるので,可能な限り

迅速に返済していきます. 最後に大学・大学院生活において関わった全ての方にこの6年間 が自分の糧となりましたことを心から感謝致します.

## 付録 A

# 交差検証法での各検証結果

	-					-			
Model	Slice Direction	1st	2nd	3rd	4th	$5 \mathrm{th}$	Average	STD Dev	STD Err
Fixed 1	Sagittal	89.19%	89.19%	91.89%	97.30%	97.22%	92.96%	4.079	1.82
Fixed 2	Sagittal	83.78%	91.89%	89.19%	94.59%	89.19%	89.73%	4.009	1.79
Fixed 3	Sagittal	91.89%	91.89%	89.19%	94.59%	89.19%	92.43%	2.961	1.32
Down Scale	Sagittal	89.19%	89.19%	91.89%	97.30%	94.59%	92.43%	3.524	1.58
Fixed 1	Coronal	100.00%	98.65%	95.95%	94.52%	95.89%	97.00%	2.248	1.01
Fixed 2	Coronal	93.24%	94.59%	98.65%	97.26%	95.89%	95.93%	2.131	0.95
Fixed 3	Coronal	100.00%	94.59%	98.65%	91.78%	93.15%	95.63%	3.544	1.58
Down Scale	Coronal	90.54%	94.59%	95.95%	93.15%	94.52%	93.75%	2.049	0.92
Fixed 1	Horizontal	95.95%	90.54%	90.54%	89.04%	86.30%	90.47%	3.515	1.57
Fixed 2	Horizontal	90.54%	89.19%	97.30%	95.89%	98.63%	94.31%	4.199	1.88
Fixed 3	Horizontal	93.24%	97.30%	91.89%	97.26%	91.78%	94.29%	2.784	1.25
Down Scale	Horizontal	93.24%	97.30%	98.65%	86.30%	89.04%	92.91%	5.266	2.36

- Whole Brain
– 2DCNN –
5性別推定の評価 -
交差検証法による
表 A.1: 5-Fold

Model	Slice Direction	1st	2nd	3rd	$4 \mathrm{th}$	$5 \mathrm{th}$	Average	STD Dev	STD Err
Fixed 1	Sagittal	72.97%	85.14%	85.14%	75.34%	78.08%	79.33%	5.596	2.50
Fixed 2	Sagittal	79.73%	77.03%	87.84%	75.34%	82.19%	80.43%	4.897	2.19
Fixed 3	Sagittal	82.43%	77.03%	87.84%	75.34%	82.19%	80.33%	3.281	2.19
Down Scale	Sagittal	83.78%	85.14%	82.43%	90.41%	76.71%	83.69%	4.938	2.21
Fixed 1	Coronal	83.78%	89.19%	85.14%	78.08%	83.56%	83.95%	3.983	1.78
Fixed 2	Coronal	85.14%	89.19%	86.49%	78.08%	84.93%	84.76%	4.104	1.835
Fixed 3	Coronal	86.49%	83.78%	83.78%	84.93%	84.93%	84.78%	1.112	0.50
Down Scale	Coronal	79.73%	87.84%	79.73%	86.30%	86.30%	83.98%	3.930	1.76
Fixed 1	Horizontal	85.14%	86.49%	79.73%	82.19%	83.56%	83.42%	2.622	1.172
Fixed 2	Horizontal	75.68%	86.49%	81.08%	82.19%	87.67%	82.62%	4.776	2.136
Fixed 3	Horizontal	83.78%	85.14%	86.49%	76.71%	90.41%	84.51%	5.011	2.241
Down Scale	Horizontal	90.54%	85.14%	83.78%	83.56%	83.56%	85.32%	2.993	1.339

表 A.2: 5-Fold 交差検証法による性別推定の評価 — 2DCNN — Gray Matter
## 付録 B

## 性別推定における特徴マップ



図 B.1: 第 2 プーリング層の特徴マップ — 男性 — Sagittal



図 B.2: 第 3 プーリング層の特徴マップ — 男性 — Sagittal



図 B.3: 第2プーリング層の特徴マップ — 女性 — Sagittal



図 B.4: 第 3 プーリング層の特徴マップ — 女性 — Sagittal



図 B.5: 第2プーリング層の特徴マップ — 男性 — Coronal



図 B.6: 第3プーリング層の特徴マップ — 男性 — Coronal



図 B.7: 第2プーリング層の特徴マップ — 女性 — Coronal





図 B.9: 第2プーリング層の特徴マップ — 男性 — Horizontal



図 B.10: 第3プーリング層の特徴マップ — 男性 — Horizontal



図 B.11: 第 2 プーリング層の特徴マップ — 女性 — Horizontal



図 B.12: 第3プーリング層の特徴マップ — 女性 — Horizontal