



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0021797
(43) 공개일자 2023년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16B 40/00 (2019.01) G06N 20/00 (2019.01)
G06N 3/04 (2023.01) G06N 3/08 (2023.01)
G16B 20/20 (2019.01) G16B 45/00 (2019.01)
G16H 30/40 (2018.01) G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16B 40/00 (2019.02)
G06N 20/00 (2021.08)

(21) 출원번호 10-2021-0103573

(22) 출원일자 2021년08월06일

심사청구일자 2021년08월06일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

석홍일

서울특별시 성북구 길음로 118, 411동 1202호(길음동, 길음뉴타운)

고원준

서울특별시 성북구 보문로26길 83-12, 201호(안암동1가)

(74) 대리인

송인호, 윤형근, 최관락

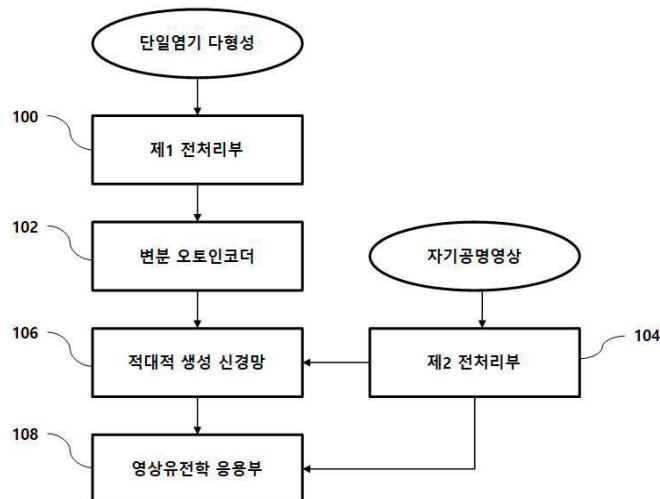
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 방법 및 장치를 개시한다. 본 실시예에 따르면, 인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하는 제1 전처리부; 상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하는 변분 오토인코더; 뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하는 제2 전처리부; 상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하고, 상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하는 적대적 생성 신경망; 및 상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하는 영상유전학 응용부를 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치가 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G06N 3/042 (2023.01)
 G06N 3/08 (2023.01)
 G16B 20/20 (2019.02)
 G16B 45/00 (2019.02)
 G16H 30/40 (2018.01)
 G16H 50/20 (2018.01)
 G16H 50/50 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711131277
과제번호	2019R1A2C1006543
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	멀티-모달, 멀티-스케일, 멀티-도메인 뇌 연결망 분석 및 설명 가능한 알츠하이머병
조기 진단 기술 개발	
기 여 율	2/3
과제수행기관명	고려대학교산학협력단
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711126110
과제번호	2019-0-00079-003
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	정보통신기획평가원
연구사업명	정보통신방송혁신인재양성
연구과제명	인공지능대학원지원(고려대학교)
기 여 율	1/3
과제수행기관명	고려대학교산학협력단
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치로서,

인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하는 제1 전처리부;

상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하는 변분 오토인코더;

뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하는 제2 전처리부;

상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하고, 상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하는 적대적 생성 신경망; 및

상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하는 영상유전학 응용부를 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제1 전처리부는,

정상, 동종 변이 및 이종 변이의 발현된 유전자형에 따라 이산된 값을 갖는 상기 단일염기 다형성 데이터의 각각의 위치에서 상기 발현된 유전자형의 비율을 인구 통계학적으로 계산하는 사상 행렬 계산부; 및

상기 발현된 유전자형을 상기한 사상 행렬을 기반으로 0에서 1까지의 연속된 값으로 치환하여 상기 수치 임베딩 벡터로 변환하는 단일염기 다형성 변환부를 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 변분 오토인코더는,

상기 수치 임베딩 벡터를 입력 받아 상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 분포의 평균 및 분산을 추출하는 인코딩 신경망; 및

상기 평균과 분산의 정규 분포로부터 샘플링되어 결정된 잠재 특징 벡터를 입력으로 하여 단일염기 다형성 데이터를 재구성하는 디코딩 신경망을 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 적대적 생성 신경망은,

상기 잠재 특징 벡터 및 인구 통계학적 코드를 연결한 데이터를 입력으로 하여 상기 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하는 생성기; 및

상기 인공 자기공명영상과 상기 실제 자기공명영상을 비교하여 이들의 유사도에 관한 정보를 생성기로 전달하는 판별기를 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 인구 통계학적 코드는 성별, 나이, 학력을 포함하는 사회경제적 정보를 벡터로 표현한 정보인 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제2 전처리부는,

상기 실제 자기공명영상에서 교련 제거, 밝기 조절, 두개골 제거, 미리 정의한 템플릿 적용한 관심영역 추출, 상기 관심영역에서의 회백질 부피 계산, 상기 계산된 결과를 정규화하여 전처리하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 영상유전학 응용부는,

상기 실제 자기공명영상과 상기 진단 보조 벡터와 하다마르드 곱을 통해 결합된 데이터를 입력 받아 상기 결합된 데이터의 특징을 추출하는 특징 추출 신경망;

상기 추출된 특징으로부터 질병을 진단하는 질병 진단 신경망; 및

상기 추출된 특징으로부터 인지 점수를 예측하는 인지 점수 예측 신경망을 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 8

딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치로서,

프로세서; 및

상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되,

상기 메모리는,

인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하고,

상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하고,

뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하고,

상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하고,

상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하고,

상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하도록,

상기 프로세서에 의해 실행 가능한 프로그램 명령어들을 저장하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치.

청구항 9

프로세서 및 메모리를 포함하는 장치에서 딥러닝 기반으로 유전자-뇌영상 데이터를 분석하고, 질병을 진단하는 방법으로서,

인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하는 단계;

상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하는 단계;

뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하는 단계;

상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하는 단계;

상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하는 단계; 및

상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하는 단계; 및

상기 프로세서에 의해 실행 가능한 프로그램 명령어들을 저장하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 방법.

청구항 10

제9항에 따른 방법을 수행하는 컴퓨터 판독 가능한 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 방법 및 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 인간의 사전 지식 없이 딥러닝을 통해 유전체와 뇌영상의 생물정보학적 관계를 추론하고 추론된 관계를 토대로 뇌질환을 진단하고 인지 점수를 예측하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 영상유전학 기술은 유전체 데이터와 뇌영상 데이터를 함께 분석하여 유전체-뇌영상의 연관성을 분석하고 질환 진단 등 의료 응용에 유의미한 정보를 추출하는 기술로서 신경과학적, 임상적으로 높은 가치를 지닌다.

[0003] 영상유전학 기술에 쓰이는 데이터의 종류는 다양하지만, 최근에는 인구통계학적 정보를 내포하는 단일염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 데이터와 인체에 무해하며 촬영 방향이 자유로운 자기공명영상 데이터에 기반한 분석이 활발히 이루어지고 있다.

[0004] 단일염기 다형성 데이터는 인구집단에서 일정 비율 이상 존재하는 염기서열의 차이를 의미하며, 질병 발생 여부와 연관성이 매우 높은 특성을 가진다.

[0005] 자기공명영상은 핵자기공명 원리에 기반하여 체내의 병변 등의 위치를 정확히 판별할 수 있을 뿐만 아니라 병변이 암과 같은 악성인지 여부도 확인이 가능한 진단 장치이다.

[0006] 최근 통계적 방법 및 기계학습을 이용한 영상유전학 연구는 성능 향상을 보여주고 있지만 딥러닝 기반 영상유전학 연구는 유전체-뇌영상 연관성 분석에서 한계를 보이고 있다.

[0007] 또한, 기존의 딥러닝 기반 영상유전학 연구는 뇌질환 진단 등의 단일 임무에만 치중하였을 뿐, 임상적으로 큰 의미를 지니는 인지 점수 예측은 함께 수행하지 못하는 문제점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 대한민국공개특허공보제 제10-2021-0068713호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 상기한 종래기술의 문제점을 해결하기 위해, 본 발명은 유전체-뇌 연관성을 분석함과 동시에 뇌질환 진단 및 인지 점수 예측이 가능한 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 방법 및 장치를 제안하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기한 바와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치로서, 인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하는 제1 전처리부; 상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하는 변분 오토인코더; 뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하는 제2 전처리부; 상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하고, 상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하는 적대적 생성 신경망; 및 상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하는 영상유전학 응용부를 포함하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치가 제공된다.
- [0011] 상기 제1 전처리부는, 정상, 동종 변이 및 이종 변이의 발현된 유전자형에 따라 이산된 값을 갖는 상기 단일염기 다형성 데이터의 각각의 위치에서 상기 발현된 유전자형의 비율을 인구 통계학적으로 계산하는 사상 행렬 계산부; 및 상기 발현된 유전자형을 상기한 사상 행렬을 기반으로 0에서 1까지의 연속된 값으로 치환하여 상기 수치 임베딩 벡터로 변환하는 단일염기 다형성 변환부를 포함할 수 있다.
- [0012] 상기 변분 오토인코더는, 상기 수치 임베딩 벡터를 입력 받아 상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 분포의 평균 및 분산을 추출하는 인코딩 신경망; 및 상기 평균과 분산의 정규 분포로부터 샘플링되어 결정된 잠재 특징 벡터를 입력으로 하여 단일염기 다형성 데이터를 재구성하는 디코딩 신경망을 포함할 수 있다.
- [0013] 상기 적대적 생성 신경망은, 상기 잠재 특징 벡터 및 인구 통계학적 코드를 연결한 데이터를 입력으로 하여 상기 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하는 생성기; 및 상기 인공 자기공명영상과 상기 실제 자기공명영상을 비교하여 이들의 유사도에 관한 정보를 생성기로 전달하는 판별기를 포함할 수 있다.
- [0014] 상기 인구 통계학적 코드는 성별, 나이, 학력을 포함하는 사회경제적 정보를 벡터로 표현한 정보일 수 있다.
- [0015] 상기 제2 전처리부는, 상기 실제 자기공명영상에서 교련 제거, 밝기 조절, 두개골 제거, 미리 정의한 템플릿 적용한 관심영역 추출, 상기 관심영역에서의 회백질 부피 계산, 상기 계산된 결과를 정규화하여 전처리할 수 있다.
- [0016] 상기 영상유전학 응용부는, 상기 실제 자기공명영상과 상기 진단 보조 벡터와 하다마르드 곱을 통해 결합된 데이터를 입력 받아 상기 결합된 데이터의 특징을 추출하는 특징 추출 신경망; 상기 추출된 특징으로부터 질병을 진단하는 질병 진단 신경망; 및 상기 추출된 특징으로부터 인지 점수를 예측하는 인지 점수 예측 신경망을 포함할 수 있다.
- [0017] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치로서, 프로세서; 및 상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되, 상기 메모리는, 인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하고, 상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하고, 뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하고, 상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하고, 상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하고, 상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하도록, 상기 프로세서에 의해 실행 가능한 프로그램 명령어들을 저장하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 장치가 제공된다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 프로세서 및 메모리를 포함하는 장치에서 딥러닝 기반으로 유전자-뇌영상 데이터를 분석하고, 질병을 진단하는 방법으로서, 인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리하는 단계; 상기 수치 임베딩 벡터의 잠재 특징 벡터를 추출하는 단계; 뇌에 대한 실제 자기공명영상을 전처리하는 단계; 상기 잠재 특징 벡터를 이용하여 인공 자기공명영상 및 진단 보조 벡터를 생성하는 단계; 상기 전처리된 실제 자기공명영상과 상기 인공 자기공명영상의 유사도를 판별하는 단계; 및 상기 전처리된 실제 자기공명영상 및 상기 진단 보조 벡터를 이용하여 질병을 진단하고 인지 점수를 예측하는 단계; 및 상기 프로세서에 의해 실행 가능한 프로그램 명령어들을 저장하는 딥러닝 기반 유전자형-표현형 데이터 분석 및 질병 진단 방법이 제공된다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기한 방법을 수행하는 컴퓨터 판독 가능한 프로그램이 제공된다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따르면, 기존의 인간 지식 뿐만 아니라, 새로운 유전자형과 자기공명영상 간의 연관 관계를 분석할 수 있으며, 이를 통해 뇌질환 진단이나 인지 점수 예측과 같은 의료 기술에 이용할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 장치의 상세 구성을 도시한 도면이다.
 도 2는 본 실시예에 따른 딥러닝 기반 영상유전학 프레임워크를 도시한 도면이다.
 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 제1 전처리부의 상세 구성을 도시한 도면이다.
 도 4는 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 제2 전처리 과정을 도시한 도면이다.
 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 영상유전학 응용부의 상세 구성을 도시한 도면이다.
 도 6은 본 실시예에 따른 프레임워크의 모든 신경망을 훈련하기 위한 완전한 의사 알고리즘을 나타낸 것이다.
 도 7은 분류 및 회귀 작업에 대한 (M)AUC 및 RMSE(Root Mean Squared Error) 아래의 (다중 클래스) 면적을 각각 추정한 결과이다.
 도 8은 제안 프레임워크의 요소들을 제거해가며 분류 및 회귀 작업에 대한 (M)AUC 및 RMSE(Root Mean Squared Error) 아래의 (다중 클래스) 면적을 각각 추정한 결과이다.
 도 9는 본 실시예에 따른 올바르게 분류된 알츠하이머 샘플(AD, 상단) 및 인지 정상 샘플(CN, 하단)의 시각화된 진단 보조 벡터를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다.

[0023] 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0025] 본 실시예는 변분 오토인코더를 이용하여 유전체 데이터의 잠재 분포를 추론하고, 학습된 분포를 적대적 생성 신경망에 입력하여 인공 자기공명영상과 진단 보조 벡터를 반복적으로 생성하여 최종적으로 생성된 진단 보조 벡터와 뇌영상을 이용하여 영상유전학 기술의 성능을 개선한다.

[0026] 도 1은 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 장치의 상세 구성을 도시한 도면이고, 도 2는 본 실시예에 따른 딥러닝 기반 영상유전학 프레임워크를 도시한 도면이다.

[0027] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 장치는 제1 전처리부(100), 변분 오토인코더(102), 제2 전처리부(104), 적대적 생성 신경망(106) 및 영상유전학 응용부(108)를 포함할 수 있다.

[0028] 본 실시예에 따른 장치는 프로세서 및 메모리를 포함하며, 여기서 프로세서는 컴퓨터 프로그램을 실행할 수 있는 CPU(central processing unit)나 그밖에 가상 머신 등을 포함할 수 있다. 메모리는 고정식 하드 드라이브나 착탈식 저장 장치와 같은 불휘발성 저장 장치를 포함할 수 있다. 착탈식 저장 장치는 콤팩트 플래시 유닛, USB 메모리 스틱 등을 포함할 수 있다. 메모리는 각종 랜덤 액세스 메모리와 같은 휘발성 메모리도 포함할 수 있다.

[0029] 도 1의 제1 전처리부(100) 내지 영상유전학 응용부(108)는 상기한 프로그램 명령어들에 의해 실행되는 기능 모듈로 정의될 수 있다.

[0030] 본 실시예에 따른 제1 전처리부(100)는 인구 기반 변환 행렬을 적용하여 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 0 내지 1 사이의 연속된 값을 갖는 수치 임베딩 벡터로 전처리한다. 이는 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터를 전처리하여 인구통계학적 정보가 강조된 값을 출력하는 것일 수 있다.

[0031] 도 2를 참조하면, 제1 전처리부(100)는 이산된 값을 갖는 X_{SNP} 에 인구 기반 변환 행렬(사상 행렬) M 을 적용하여 수치 임베딩 벡터 e_{SNP} 를 출력한다.

[0032] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 제1 전처리부(100)의 상세 구성을 도시한 도면이다.

[0033] 도 3에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 제1 전처리부(100)는 사상 행렬 계산부(300) 및 단일염기 다형성 변환부(302)를 포함할 수 있다.

[0034] 사상 행렬 계산부(300)는 아래의 수학식 1을 통해 0(정상), 1(동종 변이), 2(이종 변이)의 발현된 유전자형에 따라 이산된 값을 갖는 단일염기 다형성 데이터에 대해 각각의 위치에서 정상, 동종 변이, 이종 변이의 비율을 인구 통계학적으로 계산한다.

수학식 1

$$m^{(k,j)} \equiv \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} \delta(x_{\text{SNP}}^{(i,j)}, k)$$

[0035]

[0036] 여기서, $\mathbf{X}_{\text{SNP}} \in \{0, 1, 2\}^{N_s \times F_{\text{SNP}}}$ 는 획득된 단일염기 다형성 데이터, $\mathbf{M} \in [0, 1]^{3 \times F_{\text{SNP}}}$ 는 사상 행렬, N_s 는 획득된 단일염기 다형성 데이터의 개수이다.

[0037] $\delta(v, w)$ 는 크로네커-델타 함수로서 $v=w$ 이면 1을 반환하고 그렇지 않으면 0을 반환한다.

[0038] F_{SNP} 는 단일염기 다형성 데이터의 차원, $x_{\text{SNP}}^{(i,j)}$ 는 $\mathbf{X}_{\text{SNP}}$ 의 i 번째 행, j 번째 열의 원소이다.

[0039] 본 실시예에 따른 사상 행렬은 단일염기 다형성 데이터의 표현형 학습에 문제를 일으킬 수 있는 많은 0의 값을 억제하며 또한, 각 단일염기 다형성 데이터의 중요성을 더욱 잘 반영할 수 있도록 한다.

[0040] 단일염기 다형성 변환부(302)는 각각의 위치에서 발현된 유전자형을 상기한 사상 행렬을 토대로 0에서 1까지의 연속된 값으로 치환하여 상기한 수치 임베딩 벡터로 변환한다.

[0041] 임의의 i 번째 단일염기 다형성 벡터는 수학식 1을 통해 계산된 사상 행렬로부터 치환되며, 치환된 벡터 $\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(i)} \in [0, 1]^{F_{\text{SNP}}}$ 는 아래의 수식과 같이 계산된다.

수학식 2

$$\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(i)} = \left[m(x_{\text{SNP}}^{(i,1)}, 1), m(x_{\text{SNP}}^{(i,2)}, 2), \dots, m(x_{\text{SNP}}^{(i, F_{\text{SNP}})}, F_{\text{SNP}}) \right]$$

[0042]

[0043] 본 실시예에 따른 변분 오토인코더(102)는 제1 전처리부(100)에 의해 전처리된 단일염기 다형성 데이터(수치 임베딩 벡터)의 잠재 특징 벡터(latent feature vector, $\mathbf{z}_{\text{SNP}}$)를 추출한다.

[0044] 본 실시예에 따른 변분 오토인코더(102)는 인코딩 신경망(200) 및 디코딩 신경망(202)을 포함하며, 입력된 데이터의 분포를 학습하고 이들을 가장 잘 표현하는 중요 정보를 학습하도록 구성된다.

[0045] 도 2에 도시된 바와 같이, 인코딩 신경망(200)은 제1 전처리부(100)에 의해 전처리된 단일염기 다형성 데이터를 입력 받아 잠재 분포의 평균(μ)과 분산(σ)을 추출하며, 잠재 특징 벡터는 평균과 분산의 정규 분포에서 샘플링된다.

- [0046] 디코딩 신경망(202)은 추출된 잠재 특징 벡터를 입력으로 하여 다시 단일염기 다형성 데이터($\hat{\mathbf{e}}_{\text{SNP}}^{(i)}$)를 생성한다.
- [0047] 도 1 내지 도 2에서 제1 전처리부(100) 및 변분 오토인코더(102)는 단일염기 다형성 데이터로부터 잠재 표현형 데이터를 추출한다는 점에서 표현 모듈(Representation Module)로 정의할 수 있다.
- [0048] 다시 도 1을 참조하면, 제2 전처리부(104)는 입력된 자기공명영상에 포함된 외부 잡음 및 불필요한 영역을 제거하는 과정을 통해 실제 자기공명영상을 전처리한다.
- [0049] 도 4는 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 제2 전처리 과정을 도시한 도면이다.
- [0050] 도 4를 참조하면, 본 실시예에 따른 제2 전처리부(104)는 실제 자기공명영상에서 좌뇌와 우뇌를 연결하는 교련을 제거하고(단계 400), 교련이 제거된 실제 자기공명영상의 밝기를 조절하여 잡음을 제거한다(단계 402).
- [0051] 이후, 분석에 중요하게 작용하지 않는 두개골을 실제 자기공명영상에서 제거하고(단계 404), 두개골이 제거된 실제 자기공명영상에 미리 정의된 템플릿을 적용하여 실제 자기공명영상의 관심영역 부분의 값을 추출한다(단계 406).
- [0052] 제2 전처리부(104)는 관심영역 내에서의 회백질의 부피값을 계산하고(단계 408), 회백질의 부피 값을 두개골 내의 부피로 나누어 정규화한다(단계 410).
- [0053] 적대적 생성 신경망(106)은 생성기(204) 및 판별기(206)를 포함한다.
- [0054] 생성기(204)는 단일염기 다형성의 잠재 특징 벡터와 전처리된 실제 자기공명영상을 이용하여 인공 자기공명영상($\mathbf{x}'_{\text{MRI}}$) 및 진단 보조 벡터(주의 마스크 벡터, $\mathbf{a}$)를 생성한다.
- [0055] 보다 상세하게, 생성기(204)에는 잠재 특징 벡터와 인구 통계학적 코드($\mathbf{c}$)가 결합한 데이터가 입력된다.
- [0056] 여기서, 인구 통계학적 코드는 성별, 나이, 학력 등의 사회경제적 정보를 벡터로 표현한 것이다.
- [0057] 따라서, 생성기(204)에 입력되는 정보는 $\mathbf{z}^{(i)} = \text{Concat}(\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)}, \mathbf{c}^{(i)})$ 로 표현할 수 있다. 여기서, $\text{Concat}(\mathbf{v}, \mathbf{w})$ 는 $\mathbf{v}$ 와 $\mathbf{w}$ 의 연결 연산자이다.
- [0058] 판별기(206)는 인공 자기공명영상과 실제 자기공명영상을 비교하여 이들간의 유사도에 관한 정보를 생성기(204)로 전달한다.
- [0059] 생성기(204)는 이를 토대로 실제 자기공명영상의 분포를 학습하여 더욱 실제와 비슷한 인공 자기공명영상을 생성함은 물론 자기공명영상 진단에 더욱 유의미한 정보를 보여주는 진단 보조 벡터를 생성한다.
- [0060] 상기한 바와 같이, 적대적 생성 신경망(106)은 생성기(204)와 판별기(206)를 통해 표현형과 유전자형의 연관성을 학습한다는 점에서 연관 모듈(Association module)로 정의될 수 있으며, 진단 보조 벡터는 이러한 연관성을 반영하고 있는 것으로 가정할 수 있다.
- [0061] 마지막으로 영상유전학 응용부(108)는 실제 자기공명영상 및 진단 보조 벡터의 하다마르드(Hadamard) 곱($\otimes$)으로 획득되는 진단자 $\mathbf{C}$ 를 이용하여 뇌질환 진단($\hat{\mathbf{y}}$) 및 인지 점수 예측($\hat{\mathbf{s}}$)을 수행한다.
- [0062] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 영상유전학 응용부의 상세 구성을 도시한 도면이다.
- [0063] 도 5를 참조하면, 제2 전처리부(104)에서 전처리된 실제 자기공명영상은 적대적 생성 신경망(106)에서 추론된 진단 보조 벡터와 하다마르드 곱을 통해 결합되어 변조되고, 특징 추출 신경망(500)은 상기과 같이 변조된 입력 데이터의 특징을 추출한다.
- [0064] 또한, 질병 진단 신경망(502)은 추출된 특징을 이용하여 사용자의 질병을 진단하고 인지 점수 예측 신경망(504)은 추출된 특징을 이용하여 인지 점수를 예측한다.
- [0065] 영상유전학 응용부(108)는 특히 뇌 질병 진단 및 인지 점수 예측과 같은 멀티태스킹을 학습하기 위해 엄격한 매

개변수 공유 전략을 사용한다. 보다 상세하게, 영상유전학 응용부(108)는 복수의 피드포워드 레이어를 포함하며, 공유 매개변수에 의해 다음과 같이 중간 특징 벡터($\mathbf{f}^{(i)}$)가 추출된다.

수학식 3

$$\mathbf{f}^{(i)} = \sigma \left(\left(\mathbf{a}^{(i)} \otimes \mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(i)} \right) \mathbf{W} + \mathbf{b} \right)$$

여기서, σ 는 비선형 활성화 함수, $\mathbf{W}$ 는 가중치 매트릭스, $\mathbf{b}$ 는 바이어스 벡터를 나타낸다.

마지막으로 분류 및 회귀 작업을 위해 두 개의 서로 다른 피드포워드 레이어가 아래와 같이 정의된다.

수학식 4

$$\hat{\mathbf{y}}^{(i)} = \sigma_{\text{clf}} \left(\mathbf{f}^{(i)} \mathbf{W}_{\text{clf}} + \mathbf{b}_{\text{clf}} \right)$$

수학식 5

$$\hat{\mathbf{s}}^{(i)} = \sigma_{\text{reg}} \left(\mathbf{f}^{(i)} \mathbf{W}_{\text{reg}} + \mathbf{b}_{\text{reg}} \right)$$

여기서, σ_{clf} , σ_{reg} , $\mathbf{W}_{\text{clf}}$, $\mathbf{W}_{\text{reg}}$, $\mathbf{b}_{\text{clf}}$ 및 $\mathbf{b}_{\text{reg}}$ 는 각각 분류 및 회귀를 위한 활성화 함수, 가중치 매트릭스 및 바이어스를 나타낸다.

본 실시예에 따르면, 제안된 프레임워크를 종단 간 방식(end-to-end)으로 훈련한다.

첫 번째 목적 함수는 표현 모듈을 최적화하며, 여기서 변분 오토인코더를 활용하여 잠재 특징 벡터를 샘플링하고 표현 모듈에 사용되는 재구성 손실을 정의한다.

표현 모듈 최적화를 위해 다음과 같이 재매개변수화 트릭(reparameterization trick)을 사용한다.

수학식 6

$$\begin{aligned} \epsilon &\sim \mathcal{N}(\mathbf{0}_{\text{dim}(\mathbf{z}_{\text{SNP}})}, \mathbf{1}_{\text{dim}(\mathbf{z}_{\text{SNP}})}) \\ \mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)} &= \boldsymbol{\mu}^{(i)} + \sqrt{\boldsymbol{\sigma}^{(i)}} \otimes \epsilon, \end{aligned}$$

여기서, $\mathbf{0}_v$ 및 $\mathbf{1}_v$ 는 각각 v 사이즈의 all-zeros 벡터 및 all-ones 벡터를 나타낸다.

그런 다음의 수학식과 같은 evidence lower bound(ELBO)를 추정하고, 재구성 손실 L_{rec} 에 대한 음의 ELBO를 최소화한다.

수학식 7

$$L_{\text{rec}}^{(i)} = -\text{ELBO} \left(\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(i)}, \mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)}, \hat{\mathbf{e}}_{\text{SNP}}^{(i)} \right) = -\mathbb{E}_{\mathcal{Q}(\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)} | \mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(i)})} \left[\log \mathcal{P} \left(\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(i)} | \mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)} \right) + \log \mathcal{P} \left(\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)} \right) - \log \mathcal{Q} \left(\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(i)} | \mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(i)} \right) \right]$$

[0079] 두 번째 및 세 번째 함수는 연관 모듈에 사용된다.

[0080] 본 실시예에 따른 적대적 생성 신경망은 최소 제곱(least square)이 이용될 수 있고, 이는 가짜 샘플에 패널티를 주어 생성기가 결정 경계(decision boundary)에 더 가까운 인공 샘플을 합성할 수 있도록 한다.

[0081] 따라서 생성기 손실은 다음과 같이 정의될 수 있다.

수학식 8

$$L_{\text{gen}}^{(i)} = \text{MSE} \left(\mathcal{D} \left(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(i)'} \right), 1 \right)$$

[0083] MSE는 평균 제곱 오차이다.

[0084] 또한, 판별기 손실은 다음과 같이 정의될 수 있다.

수학식 9

$$L_{\text{dis}}^{(i)} = \text{MSE} \left(\mathcal{D} \left(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(i)} \right), 1 \right) + \text{MSE} \left(\mathcal{D} \left(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(i)'} \right), 0 \right)$$

[0086] 마지막으로 분류 및 회귀에 대한 네 번째 및 다섯 번째 함수를 각각 추정한다. 이러한 목적 함수는 영상유전학 응용부에 포함된 신경망을 훈련하는데 사용된다. 여기서 클래스 불균형 문제를 제어하기 위해 분류에 초점 교차 엔트로피를 사용한다.

수학식 10

$$L_{\text{clf}}^{(i)} = \text{FCE} \left(\mathbf{y}^{(i)}, \hat{\mathbf{y}}^{(i)}, \zeta \right)$$

[0088] $\text{FCE}(\mathbf{v}, \mathbf{w}, \zeta) = -\mathbb{E}[\mathbf{v}(1-\mathbf{w})^\zeta \log \mathbf{w}]$ 이고, $\mathbf{y}^{(i)}$ 는 i번째 샘플의 질병 상태이다.

[0089] 또한 회귀에 MSE 함수를 사용한다.

수학식 11

$$L_{\text{reg}}^{(i)} = \text{MSE} \left(\mathbf{s}^{(i)}, \hat{\mathbf{s}}^{(i)} \right)$$

[0091] 여기서, $\mathbf{s}^{(i)}$ 는 i번째 샘플의 인지 점수이다.

[0092] 전체 최적화를 위해 하이퍼파라미터 $\alpha_{\text{rec}}, \alpha_{\text{gen}}, \alpha_{\text{dis}}, \alpha_{\text{clf}}, \alpha_{\text{reg}}, L_{\text{rec}}, L_{\text{gen}}, L_{\text{dis}}, L_{\text{clf}}, L_{\text{reg}}$ 각각 곱하여 손실 값의 비율을 제어한다.

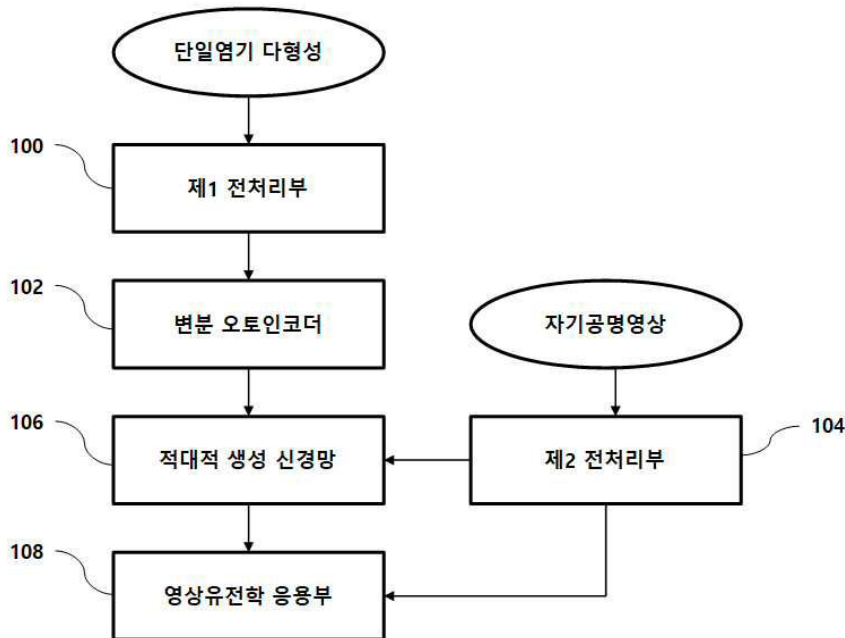
[0093] 도 6은 본 실시예에 따른 프레임워크의 모든 신경망을 훈련하기 위한 완전한 의사 알고리즘을 나타낸 것이다.

[0094] 도 7은 분류 및 회귀 작업에 대한 (M)AUC 및 RMSE(Root Mean Squared Error) 아래의 (다중 클래스) 면적을 각각 추정한 결과이며, 도 8은 제안 프레임워크의 요소들을 제거해가며 분류 및 회귀 작업에 대한 (M)AUC 및 RMSE(Root Mean Squared Error) 아래의 (다중 클래스) 면적을 각각 추정한 결과이다.

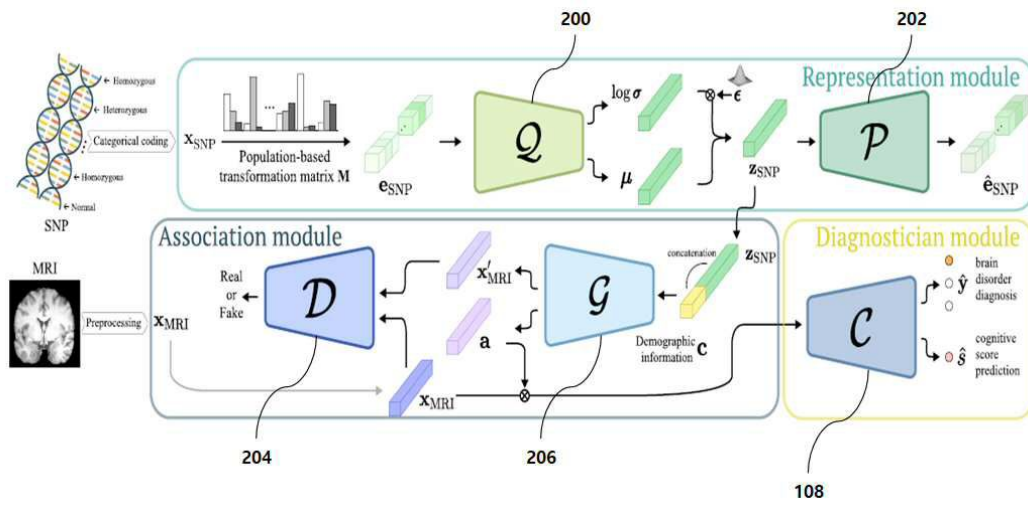
- [0095] 도 7 및 도 8에서 각 셀은 각 작업(행)에 대한 각 방법(열)의 평균과 표준 편차 값을 나타낸 것이다.
- [0096] 도 7 내지 도 8을 참조하면 본 실시예에 따른 프레임워크가 가장 유효함을 실험적으로 확인할 수 있다.
- [0097] 또한, 도 9는 올바르게 분류된 알츠하이머 샘플(AD, 상단) 및 인지 정상 샘플(CN, 하단)의 시각화된 진단 보조 벡터를 나타낸 것이다.
- [0098] 도 9를 참조하면, 본 실시예에 따른 프레임워크에서 생성된 진단 보조 벡터를 시각화하였을 때, 기존에 신경 과학에서 알츠하이머병 진단에 유의미하게 쓰이던 바이오 마커가 높은 활성도를 보이는 것을 확인할 수 있고, 정상 피험자의 경우 대부분의 뇌부위가 비슷한 값을 가지며 분포하는 것을 알 수 있다.
- [0099] 상기한 본 발명의 실시예는 예시의 목적을 위해 개시된 것이고, 본 발명에 대한 통상의 지식을 가지는 당업자라면 본 발명의 사상과 범위 안에서 다양한 수정, 변경, 부가가 가능할 것이며, 이러한 수정, 변경 및 부가는 하기의 특허청구범위에 속하는 것으로 보아야 할 것이다.

도면

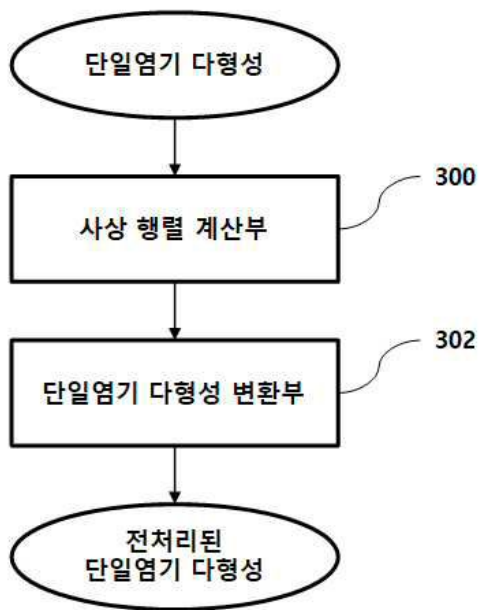
도면1



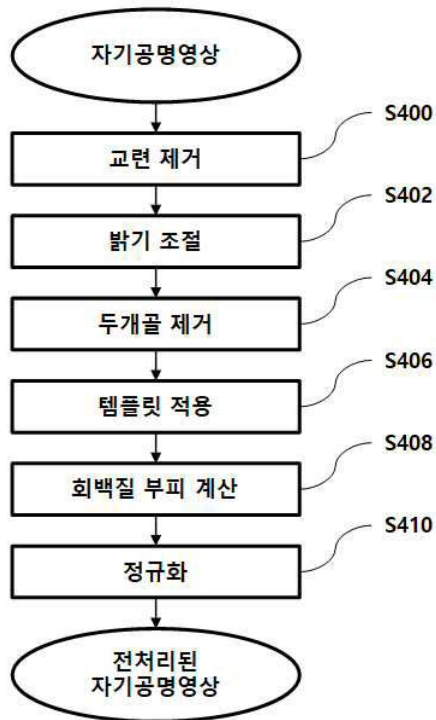
도면2



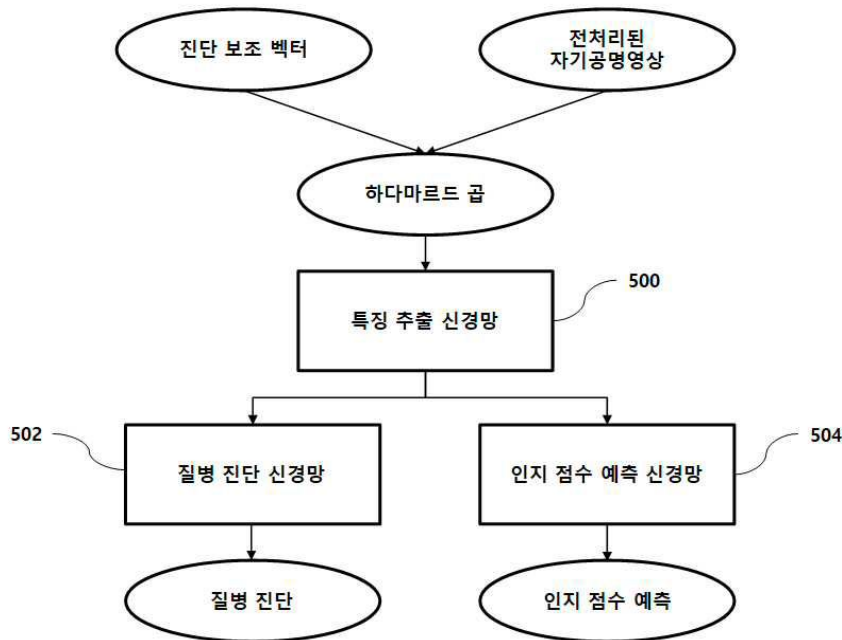
도면3



도면4



도면5



도면6

Algorithm 1: Pseudo-code for the proposed framework

Input: Training dataset $\mathbf{X}_{\text{MRI}}, \mathbf{X}_{\text{SNP}}, \mathbf{C}, \mathbf{Y}, \mathbf{s}^T$; network architectures $\mathcal{Q}, \mathcal{P}, \mathcal{G}, \mathcal{D}, \mathcal{C}$ and their parameters $\Theta_{\mathcal{Q}}, \Theta_{\mathcal{P}}, \Theta_{\mathcal{G}}, \Theta_{\mathcal{D}}, \Theta_{\mathcal{C}}$; an optimizer SGD and hyperparameters ζ, η ; loss control hyperparameters $\alpha_{\text{rec}}, \alpha_{\text{gen}}, \alpha_{\text{dis}}, \alpha_{\text{clf}}, \alpha_{\text{reg}}$

- 1 Estimate the SNP mapping matrix $\mathbf{M}$ where $m^{(i,j)} = \sum_{k=1}^{N_s} \delta(x_{\text{SNP}}^{(k,j)}, i) / N_s$
- 2 **while** Network parameters not converged **do**
- 3 Draw data $\{\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(b)}, \mathbf{x}_{\text{SNP}}^{(b)}, \mathbf{c}^{(b)}, \mathbf{y}^{(b)}, \mathbf{s}^{(b)}\}$ # Mini-batch is ignored for the brevity
- 4 Map the given SNP vector $\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(b)} = [m^{(x_{\text{SNP}}^{(b,1)}, 1)}, m^{(x_{\text{SNP}}^{(b,2)}, 2)}, \dots, m^{(x_{\text{SNP}}^{(b,F_{\text{SNP}})}, F_{\text{SNP}})}]$
- 5 $(\mu^{(b)}, \sigma^{(b)}) \leftarrow \mathcal{Q}(\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(b)})$ # Encoding embedded SNP vector
- 6 $\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(b)} \leftarrow \mu^{(b)} + \sqrt{\sigma^{(b)}} \otimes \epsilon$ where $\epsilon \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{I})$, $\hat{\mathbf{e}}_{\text{SNP}}^{(b)} \leftarrow \mathcal{P}(\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(b)})$ # Representation & reconstruction
- 7 $L_{\text{rec}}^{(b)} \leftarrow -\alpha_{\text{rec}} \text{ELBO}(\mathbf{e}_{\text{SNP}}^{(b)}, \mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(b)}, \hat{\mathbf{e}}_{\text{SNP}}^{(b)})$ # Reconstruction loss
- 8 $\mathbf{z}^{(b)} \leftarrow \text{Concat}(\mathbf{z}_{\text{SNP}}^{(b)}, \mathbf{c}^{(b)})$ # Concatenating latent vector with demographic vector
- 9 $(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(b)'}, \mathbf{a}^{(b)}) \leftarrow \mathcal{G}(\mathbf{z}^{(b)})$ # Generating fake MRI and attentive mask
- 10 $L_{\text{gen}}^{(b)} \leftarrow \alpha_{\text{gen}} \text{MSE}(\mathcal{D}(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(b)'}, 1), 1)$, $L_{\text{dis}}^{(b)} \leftarrow \alpha_{\text{dis}} \text{MSE}(\mathcal{D}(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(b)'}, 1), 1) + \alpha_{\text{dis}} \text{MSE}(\mathcal{D}(\mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(b)'}, 0), 0)$ # GAN loss
- 11 $\hat{\mathbf{y}}^{(b)}, \hat{\mathbf{s}}^{(b)} \leftarrow \mathcal{C}(\mathbf{a}^{(b)} \otimes \mathbf{x}_{\text{MRI}}^{(b)'})$ # Analyzing neuroimaging data
- 12 $L_{\text{clf}}^{(b)} \leftarrow \alpha_{\text{clf}} \text{FCE}(\mathbf{y}^{(b)}, \hat{\mathbf{y}}^{(b)}, \zeta)$, $L_{\text{reg}}^{(b)} \leftarrow \alpha_{\text{reg}} \text{MSE}(\mathbf{s}^{(b)}, \hat{\mathbf{s}}^{(b)})$ # Classification & regression loss
- 13 $\Theta_{\mathcal{Q}} \leftarrow \Theta_{\mathcal{Q}} + \text{SGD}(L_{\text{rec}}^{(b)} + L_{\text{gen}}^{(b)}; \eta)$, $\Theta_{\mathcal{P}} \leftarrow \Theta_{\mathcal{P}} + \text{SGD}(L_{\text{rec}}^{(b)}; \eta)$ # Update representation module
- 14 $\Theta_{\mathcal{D}} \leftarrow \Theta_{\mathcal{D}} + \text{SGD}(L_{\text{dis}}^{(b)}; \eta)$, $\Theta_{\mathcal{G}} \leftarrow \Theta_{\mathcal{G}} + \text{SGD}(L_{\text{gen}}^{(b)} + L_{\text{clf}}^{(b)} + L_{\text{reg}}^{(b)}; \eta)$ # Update association module
- 15 $\Theta_{\mathcal{C}} \leftarrow \Theta_{\mathcal{C}} + \text{SGD}(L_{\text{clf}}^{(b)}; \eta)$ and/or $\text{SGD}(L_{\text{reg}}^{(b)}; \eta)$ # Update diagnostician module respectively

도면7

Task		SVC/R	PCA	LPP [32]	MLP-Concat [18]	MLP-Fusion [16]	Proposed
CN/AD	AUC	.8544 $\pm$.0170	.8454 $\pm$.0350	.8811 $\pm$.0231	.8488 $\pm$.0195	.9091 $\pm$.0211	.9231 $\pm$.0248
	RMSE	2.769 $\pm$.3770	2.684 $\pm$.2872	2.861 $\pm$.3093	3.035 $\pm$.2905	3.121 $\pm$.3088	2.718 $\pm$.3025
CN/MCI	AUC	.6309 $\pm$.0476	.6070 $\pm$.0651	.6309 $\pm$.0449	.5940 $\pm$.0436	.6691 $\pm$.0311	.6973 $\pm$.0281
	RMSE	1.942 $\pm$.0949	1.926 $\pm$.1070	1.990 $\pm$.1031	1.801 $\pm$.1730	1.882 $\pm$.3154	1.803 $\pm$.0811
sMCI/pMCI	AUC	.6500 $\pm$.0518	.6802 $\pm$.0557	.6571 $\pm$.0790	.7134 $\pm$.0615	.7361 $\pm$.0544	.7351 $\pm$.0355
	RMSE	1.772 $\pm$.0804	1.777 $\pm$.0830	1.900 $\pm$.0957	1.812 $\pm$.1306	1.933 $\pm$.1502	1.733 $\pm$.0811
CN/MCI/AD	mAUC	.6539 $\pm$.0501	.6723 $\pm$.0332	.6761 $\pm$.0688	.6122 $\pm$.0263	.7014 $\pm$.0481	.7133 $\pm$.0513
	RMSE	2.518 $\pm$.1209	2.716 $\pm$.1100	2.524 $\pm$.1308	2.580 $\pm$.1950	2.588 $\pm$.2011	2.490 $\pm$.1085
CN/sMCI/pMCI/AD	mAUC	.6566 $\pm$.0553	.6635 $\pm$.0493	.6274 $\pm$.0638	.6074 $\pm$.0507	.6700 $\pm$.0639	.6931 $\pm$.0510
	RMSE	2.698 $\pm$.0481	2.829 $\pm$.1402	2.545 $\pm$.1477	2.594 $\pm$.2233	2.760 $\pm$.3671	2.553 $\pm$.1322

도면8

Task		Case I	Case II	Case III	Case IV	Proposed
CN/AD	AUC	.8241 $\pm$.0270	.8320 $\pm$.0421	.8772 $\pm$.0205	.8818 $\pm$.0428	.9231 $\pm$.0248
	RMSE	3.540 $\pm$.3819	3.668 $\pm$.3968	3.304 $\pm$.2935	3.349 $\pm$.3492	2.718 $\pm$.3025
CN/MCI	AUC	.6417 $\pm$.05117	.6070 $\pm$.0950	.6610 $\pm$.0443	.6646 $\pm$.0420	.6973 $\pm$.0281
	RMSE	2.133 $\pm$.0855	1.992 $\pm$.1138	1.833 $\pm$.2069	2.016 $\pm$.4709	1.803 $\pm$.0811
sMCI/pMCI	AUC	.6388 $\pm$.0860	.6125 $\pm$.1047	.6841 $\pm$.2000	.6748 $\pm$.1109	.7351 $\pm$.0355
	RMSE	2.003 $\pm$.1105	1.996 $\pm$.0954	1.941 $\pm$.1319	1.906 $\pm$.0971	1.733 $\pm$.0811
CN/MCI/AD	mAUC	.6798 $\pm$.0851	.6210 $\pm$.1209	.6624 $\pm$.0406	.6833 $\pm$.0318	.7133 $\pm$.0513
	RMSE	2.688 $\pm$.1860	2.533 $\pm$.1295	2.581 $\pm$.1776	2.570 $\pm$.2025	2.563 $\pm$.1908
CN/sMCI/pMCI/AD	mAUC	.6308 $\pm$.0953	.6032 $\pm$.1370	.6760 $\pm$.0373	.6581 $\pm$.0318	.6931 $\pm$.0510
	RMSE	2.881 $\pm$.0571	2.790 $\pm$.1533	2.633 $\pm$.1090	2.631 $\pm$.1129	2.553 $\pm$.1322

도면9

