（様式３号）

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 A H M Fahad

〔題名〕

Explainable AI-Driven Identification of Multimodal Biomarkers for Early Prediction of Cognitive Decline

(説明可能 AI によるマルチモーダル・バイオマーカーの同定と認知機能低下の早期予測)

〔要旨〕

本研究は、日本の地域在住高齢者を対象に、ベースライン時の多様なデータから 18 ヶ月後の MMSE に基づく認知機能状態を予測する二段階の説明可能な機械学習フレームワークを開発した。第一段階では認知機能正常群と異常群（軽度認知障害の可能性または impaired）を識別し、第二段階では異常群内で MCI 可能性群と impaired 群を分離する階層的設計を用いた。Imbalanced-Learn Random Forest とペナルティ付きロジスティック回帰を Leave-One-Out 交差検証下で訓練し、第一段階では中程度の識別性能（Random Forest AUC=0.72、ロジスティック回帰 AUC=0.71）、第二段階では高い分離性能（Random Forest AUC=0.95、ロジスティック回帰 AUC=0.82）を達成した。SHAP 解析により各段階で解釈可能なバイオマーカーを同定した。第一段階では腎・代謝マーカー（クレアチニン、尿酸、尿素窒素）、アミノ酸・酸化還元関連代謝物（D-セリン、アスパラギン、アラニン、グルタミン酸、シスタイン、メチオニンスルホキシド）、ウェアラブル由来の活動変動指標が重要であった。第二段階ではグルコース、アルブミン、尿酸、ウリジン、コリン、カルニチン、複数のアミノ酸（フェニルアラニン、プロリン、オルニチン、トリプトファン、スレオニン）、酸化・エネルギー関連マーカー（ニコチンアミド、エルゴチオネイン）、血液学的指標、高 MET 活動変動指標が特徴的であった。本研究は、臨床化学検査、標的メタボロミクス、腸内微生物叢多様性、ウェアラブル行動指標を統合した説明可能な AI フレームワークにより、地域における認知機能低下の段階的リスク層別化と監視のための生物学的に解釈可能でスケーラブルな戦略を提供する。

作成要領

１．要旨は、８００字以内で、１枚でまとめること。

２．題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

（様式９号）

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 7 月 27 日

報告番号	医 博 甲 第 1769 号	氏　名	A. H. M. Fahad
論文審査担当者	主査教授	朝霧成孝	
	副査教授	浅井義之	
	副査教授	坂本啓	

学位論文題目名（題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。）

Explainable AI-Driven Identification of Multimodal Biomarkers for Early Prediction of Cognitive Decline
（説明可能 AI によるマルチモーダル・バイオマーカーの同定と認知機能低下の早期予測）

学位論文の関連論文題目名（題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。）

Explainable AI-Driven Identification of Multimodal Biomarkers for Early Prediction of Cognitive Decline
（説明可能 AI によるマルチモーダル・バイオマーカーの同定と認知機能低下の早期予測）

掲載雑誌名

AI in medicine 第 1 巻　第 2 号　12 項（ 2026 年 5 月 掲載）

著者（全員を記載）

(A H M Fahad, Masahiko Nakatsui, Takeshi Abe, Takahide Hayano, Hossain Mahbub, Ryosuke Hase, Natsu Yamaguchi, Yoshihiro Hayakawa, Yusuke Inohana, Yutaka Umakoshi, Ryo Yamaguchi, Ren Kimura, Hisashi Tsujimura, Mitsuharu Matsumoto, Fumiaki Higashijima, Takuya Yoshimoto, Kazuhiro Kimura, Tsunahiko Hirano, Keiji Ohishi, Keiko Doi, Kazuto Matsunaga, Tsuyoshi Tanabe, Yoshiyuki Asai)

（論文審査の要旨）

本研究は、日本の地域在住高齢者を対象に、ベースライン時の多様なデータから 18 ヶ月後の MMSE に基づく認知機能状態を予測する二段階の説明可能な機械学習フレームワークを開発した。第一段階では認知機能正常群と異常群（軽度認知障害の可能性または impaired）を識別し、第二段階では異常群内で MCI 可能性群と impaired 群を分離する階層的設計を用いた。Imbalanced-Learn Random Forest とペナルティ付きロジスティック回帰を Leave-One-Out 交差検証下で訓練し、第一段階では中程度の識別性能（Random Forest AUC=0.72、ロジスティック回帰 AUC=0.71）、第二段階では高い分離性能（Random Forest AUC=0.95、ロジスティック回帰 AUC=0.82）を達成した。SHAP 解析により各段階で解釈可能なバイオマーカーを同定した。第一段階では腎・代謝マーカー（クレアチニン、尿酸、尿素窒素）、アミノ酸・酸化還元関連代謝物（D-セリン、アスパラギン、アラニン、グルタミン酸、システイン、メチオニンスルホキシド）、ウェアラブル由来の活動変動指標が重要であった。第二段階ではグルコース、アルブミン、尿酸、ウリジン、コリン、カルニチン、複数のアミノ酸（フェニルアラニン、プロリン、オルニチン、トリプトファン、スレオニン）、酸化・エネルギー関連マーカー（ニコチンアミド、エルゴチオネイン）、血液学的指標、高 MET 活動変動指標が特徴的であった。本研究は、臨床化学検査、標的メタボロミクス、腸内微生物叢多様性、ウェアラブル行動指標を統合した説明可能な AI フレームワークにより、地域における認知機能低下の段階的リスク層別化と監視のための生物学的に解釈可能でスケーラブルな戦略を提供する。

この研究は、高齢者 100 名程度のコホートにおいて計測開始時点のマルチモーダルデータ（臨床検査・代謝物・腸内細菌叢など）から 18 か月後の認知機能状態を、説明可能 AI で 2 段階的に予測し、腎機能・代謝・アミノ酸・活動量の指標が早期の認知低下に関わることを示した研究です。

以上により、学位論文として価値あるものと認めた。