

特集 2 脳画像研究により精神疾患はどこまでわかったか、そして今何をやるべきなのか**2. 脳画像による機械学習解析を臨床現場に応用するために必要なこと**小池 進介^{1,2,3)}

抄録：脳磁気共鳴画像 (MRI) 研究成果によって、鑑別診断や予後予測などを行えないか、という期待があった。しかし、疾患群と健常対照群のオーバーラップが大きく、バイオマーカー開発には至っていない。近年、多変量を用いる機械学習や深層学習の手法が身近になったが、多施設の大規模データを適切に結合するハーモナイズ技術が必要となってくる。筆者らは、こうした多プロトコル脳画像データの欠点を打破すべく検討を重ねており、臨床現場において有用で、病態解明も期待できる機械学習器の作成をめざしている。今後の精神・神経疾患の大規模 MRI 脳画像研究に向けて、高分解能 MRI データを多施設で取得する新規プロトコルの策定、トラベリングサブジェクト法によるデータハーモナイズが進行中である。こうした国内外の共同研究プロジェクトにより、精神疾患の脳画像研究が飛躍的に進展し、国際連携と標準化の促進が期待される。

日本生物学的精神医学会誌 34 (1) : 19–23, 2023

Key words : brain image, machine learning, clinical application, magnetic resonance imaging, harmonization

1. 統合失調症発症前後に着目した脳画像研究

統合失調症を早期に支援し、ひいては発症を予測しようとする試みが世界各国で行われてきた³⁾。この研究を行うため、過去の後ろ向き研究から臨床的ハイリスク群 (clinical high risk for psychosis : CHR) を定義し、前向き研究も広く行われてきた。しかし、臨床症状のみで後の精神病発症を予測するのは高くても 30% 程度である³⁾。残り 70% の非発症群はそのほかの精神疾患の診断がつくか、寛解して診断名がつかない状態になるといわれている^{1, 11)}。そのため、脳磁気共鳴画像 (MRI) によって、予後予測や発症予測を行えないか、という期待があった⁸⁾。これまでの脳画像ケース・コントロール研究の積み重ねにより、脳病態の推定や、そもそも「精神疾患は脳の病気である」という原則は示すことができるようになった。一方、現在の脳画像計測・解析技術

では、時間的・空間的分解能が十分ではなく、精神疾患の主な病態仮説であるシナプス病態とは程遠い。得られる脳構造・機能特徴一つだけみても、疾患群と健常対照群のオーバーラップが大きい。そのため、鑑別診断、病状把握、予後予測などのバイオマーカーの開発に至っていない。

2. なぜ脳画像研究成果がすぐに臨床応用できないのか

2つの多施設大規模研究 (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis [ENIGMA, n = 4,568]¹²⁾ および Cognitive Genetics Collaborative Research Organization in Japan [COCORO, n = 2,564]¹⁰⁾ から、統合失調症の皮質下体積特徴についてきわめて一貫した結果が得られた。一般健常と比して統合失調症では、海馬、扁桃核、視床、側坐

The requirement for the application of machine learning studies using neuroimage to clinical settings

1) 東京大学心の多様性と適応の連携研究機構 (〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1) Shinsuke Koike : UTokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind. 3-8-1, Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

2) 東京大学大学院総合文化研究科進化認知科学研究センター (〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1) Shinsuke Koike : The University of Tokyo, Center for Evolutionary Cognitive Sciences. 3-8-1, Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

3) 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1) Shinsuke Koike : The University of Tokyo, International Research Center for Neurointelligence. 7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

【小池 進介 E-mail : skoike-tky@umin.ac.jp】

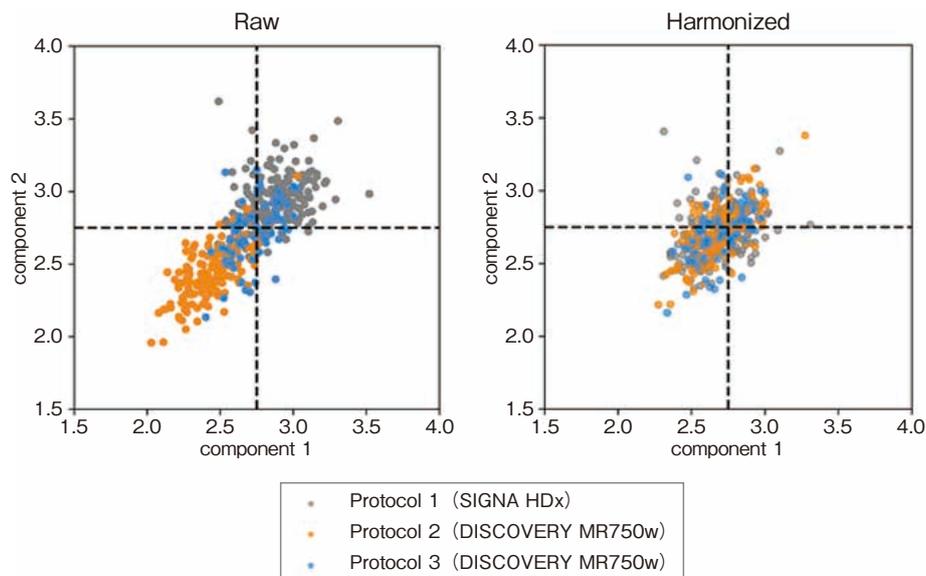


図1 ハーモナイズ前後の脳画像機種間差

使用した脳 MRI データを主成分分析し、第一成分を X 軸、第二成分を Y 軸に示した。各色は機種、プロトコルが異なる 3 つのデータセットを示す。ハーモナイズにより、各データセットの成分がまじりあい、機種間差が軽減している。

核の体積が減少している一方、淡蒼球の体積が増大していることがわかった。ここから、1,000 を超えるサンプルサイズであれば、人種、医療や社会的背景、疾患異種性を越えた統合失調症の特徴が見いだされることがわかった。

しかし、ENIGMA や COCORO では、事前の撮像機種やプロトコルを固定していないため、施設間の計測バイアスが大きく、メタ解析を用いた検討がほとんどである。そのため、この結果を個人に適用することは容易ではない。さらに、これまで、日本でもいくつか多施設共通プロトコル（例 脳プロ・革新脳プロトコル [Strategic Research Program for Brain Science protocol : SRPB]）が策定されてきたが、MRI 装置の機種、ベンダー、撮像条件（解像度やコントラストなど）は寛容な条件設定であり、パラメータ設定後のハーモナイズの検証がなされなかった^{6, 9, 13)}。そのため SRPB の共通プロトコルで得た多施設多疾患 MRI データは、疾患特徴より計測施設間差の効果が大きいことがわかっている¹³⁾。近年、多変量を用いる機械学習や深層学習の手法が身近になったが、十分な検出力を得るためには、多施設の大規模データを適切に結合する技術（ハーモナイズ技術）が必要である^{6, 9, 13)}。

3. 脳画像研究で混入するバイアスの種類

多施設共同研究では主に、計測バイアスとサンプ

リングバイアスを考慮する必要がある^{9, 13)}。計測バイアスは MRI 装置の機種、装置の安定性、MRI の撮像条件・パラメータ、撮像手順などのちがいがから生まれる。サンプリングバイアスは、年齢や性別などの観察可能な要因以外にも、観察できない（もしくはコントロールできない）要因から生まれる。これらの要因を可能な限り取り除けば、疾患・病態に基づいた違い（もしくは、違わないこと）がより明瞭になる。

これまでの多施設共同研究では、一般線形モデル、ベイズ推定、サンプル分割による探索的一確証的解析、メタ解析などが用いられてきた⁹⁾。機械学習においても、施設間クロスバリデーション（n-1 の施設データを用いて分類器を作成し、残り 1 施設のデータを用いて分類器を検証すること）によって過学習を回避し、汎化能力を検証する必要がある¹⁴⁾。

4. 脳画像ハーモナイズ技術を用いた機械学習研究

筆者らは、こうした多プロトコル脳画像データの欠点を打破すべく検討を重ねている。東京大学医学部附属病院で行われてきた脳 MRI 研究は、機種やプロトコルの更新により、3 つの異なるデータセットに分かれていた。そのため、このままデータを結合しても解析が困難であった（図 1）。そこで筆者らは、ハーモナイズ技術の一つである NeuroComBat²⁾

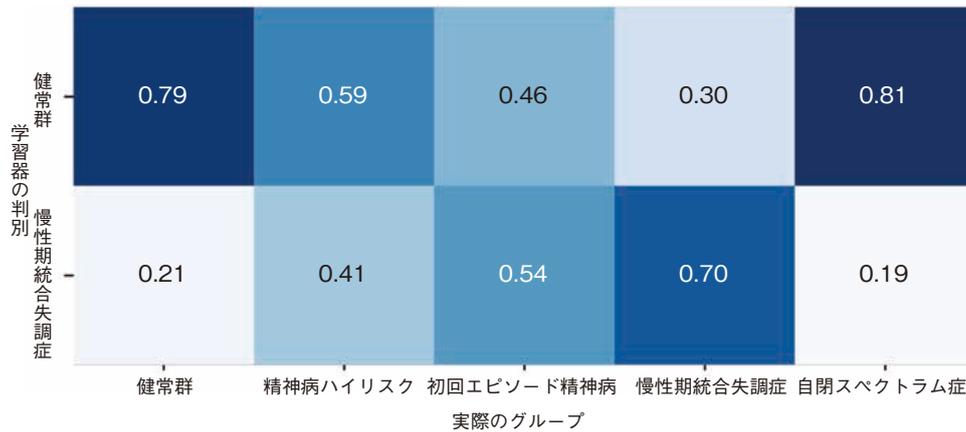


図2 サポートベクターマシン (SVM) による新規のデータに対する予測判別 (文献 14 より改変)

を用い、合計 359 名分の多疾患データセットを得ることができた¹⁴⁾。

そこから、慢性期統合失調症 (chronic schizophrenia: ChSZ) 群 83 名、健常対照 (healthy control: HC) 群 113 名の脳構造画像をテストデータセットとし、全脳の灰白質、計 554,992 の脳構造特徴変数をサポートベクターマシン (support vector machine: SVM) を用いて機械学習器を構築した。この機械学習器は 75% の精度で判別でき、学習器構築に関与させなかった独立データセットでも 76% の精度を維持した。さらに、異なる臨床病期である精神病ハイリスク (clinical high risk: CHR) 群 27 名、初回エピソード精神病 (first episode psychosis: FEP) 群 24 名に当てはめたところ、それぞれ 41%, 54% が ChSZ と判別した (図 2)。一方、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) 群 64 名に当てはめたところ、ChSZ と判別したのは 19% であり、HC 群の 21% と同程度であった。つまり、統合失調症と ASD の鑑別がある臨床現場においても有用な機械学習器に発展することが期待される。一方、学習器による判別が発症や予後を予測することはできず、転帰予測バイオマーカーとしての応用は難しいこともわかった。

本研究で開発された機械学習器は、ChSZ の分類に重要な特徴量として両側淡蒼球と下前頭回三角部を示した (図 3)。これまでの機械学習研究では、既存の脳画像研究成果と整合性が取れず、その信頼性が疑問視されている部分があったが、今回の機械学習器では、既存の脳画像研究成果との整合性も取れた。こうした結果の整合性検討から、今後、機械学習解析を利用したさらなる病態解明も期待される。

5. 今後必要になる脳画像研究の技術開発

日本医療研究開発機構戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳, 2018 ~ 2023 年度) では、精神医学、神経医学、放射線医学、脳画像解析学、神経科学、数理科学など、関連する研究者が密な連携を図り、既存の精神神経疾患 MRI 研究の限界点をクリアし、病態解明とバイオマーカー開発を目標としている⁶⁾。そのため、高い分解能の MRI データを多施設で取得する調和プロトコル (Harmonized Protocol: HARP)、さらに高い分解能と多いデータ量の取得を主眼にしたコネクトーム関連疾患 (Connectome-Related Human Disease: CRHD) プロトコルを策定し、参画 13 施設でトラベリングサブジェクト (traveling subject: TS) における MRI 計測を行った。TS データは「生きたファントム」として MRI 装置間を校正する役目を果たすことが期待され、国際脳チーム内で先行して共有・利活用され、ハーモナイズ技術の開発が進んでいる。疾患データを含むデータや開発技術は国際脳参画施設内で共有され、課題終了後早期に完全公開される予定である。

巨大データセットを得たあと、どのように解析していくかは今後の検討課題である。例えば、思春期発達において脳 MRI 画像で観察される皮質厚は年齢とともに減少する傾向にあるが、その減少程度は脳部位によって異なり、非線形である。これは脳発達だけでなく加齢についても当てはまる。加えて、図 1b のサンプリングバイアスと年齢・性別などの効果の重なりにあるように、年齢変化は性別によって異なり (年齢と性別の交互作用)、さらに、疾患群においても年齢との交互作用が指摘されている^{5, 7)}。発達と加齢の要因以外に、精神疾患の共通因子、特

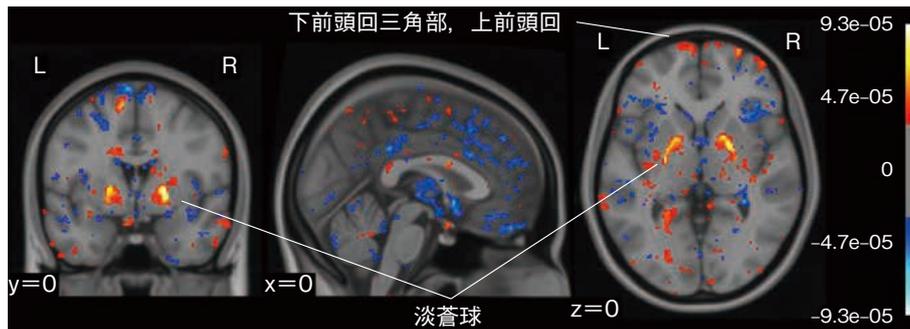


図3 ボクセル空間におけるサポートベクターマシン (SVM) による
重み付けられた特徴量

正(赤)のスコアは慢性統合失調症群を特定するための特徴の寄与の領域を示し、負(青)のスコアは健常対照群における特徴の寄与の領域を示した。(文献14より改変)

異因子、重症度因子などの要因を分類・検出することができれば、病態解明や臨床応用に有用と考えられる。

その中で、「脳構造や機能的特徴量が大きければもしくは高ければ実社会での機能・予後がよいのか？」は今後注目すべき課題である。これまでの多くの臨床研究成果である「精神疾患では脳体積の減少が認められる」は、思春期発達における脳特徴の減少度より小さい⁴⁾。これは認知症研究にも当てはまり、正常加齢の中で脳体積が減少し皮質厚が低下していく中で、どういった脳の特徴の変化が認知症発症をもっとも予測できるか、という問題は解けていない。この問題の一部は「大きいことはよいこと」を示す固定的な発達・加齢観では解けない可能性があり、多変量・非線形解析から抽出された「標準からの逸脱」をライフステージごとに検討する必要がある。

国際脳では研究技術開発と同時に、技術情報の提供・公開や若手教育も積極的に行っている。特に、分野横断の連携が進捗するにつれて、各専門分野の専門知識をある程度理解し、議論を進められる人材育成が急務である。毎年MRIプロジェクトに関連したチュートリアルを開催し、その多くを配布資料、動画の形で公開している (<https://hbm.brainminds-beyond.jp/ja/>)。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

謝辞

本発表は、日本医療研究開発機構委託研究費(JP18dm0307001, JP18dm0307004, JP19dm0207069)、日本学術振興会科学研究費補助金(JP21H05324, JP20KK0193, JP21H02851)、および科学技術振興

機構ムーンショット型研究開発事業(JPMJMS2021)に基づく研究成果をまとめたものである。

文 献

- 1) Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, et al (2011) At clinical high risk for psychosis : outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*, 168 : 800-805.
- 2) Fortin JP, Cullen N, Sheline YI, et al (2018) Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *Neuroimage*, 167 : 104-120.
- 3) Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al (2013) The psychosis high-risk state : a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70 : 107-120.
- 4) Jalbrzikowski M, Freedman D, Hegarty CE, et al (2019) Structural brain alterations in youth with psychosis and bipolar spectrum symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 58 : 1079-1091.
- 5) Koike S, Sakakibara E, Satomura Y, et al (2022) Shared functional impairment in the prefrontal cortex affects symptom severity across psychiatric disorders. *Psychol Med*, 52 : 1-10.
- 6) Koike S, Tanaka SC, Okada T, et al (2021) Brain/MINDS beyond human brain MRI project : A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. *NeuroImage Clin*, 30 : 102600.
- 7) Koike S, Uematsu A, Sasabayashi D, et al (2022) Recent advances and future directions in brain MR imaging studies in schizophrenia : toward elucidating brain pathology and developing clinical tools. *Magn Reson Med Sci*, 21 : 539-552.
- 8) Koutsouleris N, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM,

- et al (2015) Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophr Bull*, 41 : 471-482.
- 9) Maikusa N, Zhu Y, Uematsu A, et al (2021) Comparison of traveling - subject and ComBat harmonization methods for assessing structural brain characteristics. *Hum Brain Mapp*, 42 : 5278-5287.
- 10) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 : 1460-1466.
- 11) Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, et al (2011) Ultra high-risk state for psychosis and non-transition : a systematic review. *Schizophr Res*, 132 : 8-17.
- 12) van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al (2016) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 : 547-553.
- 13) Yamashita A, Yahata N, Itahashi T, et al (2019) Harmonization of resting-state functional MRI data across multiple imaging sites via the separation of site differences into sampling bias and measurement bias. *PLOS Biol*, 17 : e3000042.
- 14) Zhu Y, Nakatani H, Yassin W, et al (2022) Application of a machine learning algorithm for structural brain images in chronic schizophrenia to earlier clinical stages of psychosis and autism spectrum disorder : a multiprotocol imaging dataset study. *Schizophr Bull*, 48 : 563-574.

■ ABSTRACT

The requirement for the application of machine learning studies using neuroimage to clinical settings

Shinsuke Koike^{1,2,3)}

1) *UTokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind*

2) *The University of Tokyo, Center for Evolutionary Cognitive Sciences*

3) *The University of Tokyo, International Research Center for Neurointelligence*

There is an expectation that the findings from human brain magnetic resonance imaging (MRI) for psychiatric disorders could differentiate diagnostic categories and predict future prognosis. However, obtained differences between patients and healthy controls have a considerable overlaps and there has been no developed biological markers from MRI studies. Recently, machine learning and deep learning methodologies which use a lot of variables have been popular, but to utilize the techniques, we need to properly harmonize the MRI data from multiple sites and procedures. We continue to explore for the limitation of the MRI data from multi sites, and build machine learning classifiers which could help to use in clinical settings and to elucidate pathophysiology of psychiatric disorders. For the upcoming large-sample brain MRI studies, we established a novel MRI protocol with high-resolution multi-modal images, and developed a traveling subject method to harmonize the data. In the future, collaborative studies are expected to enable a high-quality multi-site MRI harmonization and to promote international collaboration for standardized diagnosis of neuro-psychiatric diseases with neuroimaging.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (1) : 19-23, 2023)
