

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10233

研究課題名（和文）安静時脳機能結合に対する向精神薬等の作用モデル構築と臨床データでの有効性実証研究

研究課題名（英文）Machine-learning-based investigation of the effect of psychotropic agents on resting-state functional connectivity

研究代表者

八幡 憲明（Yahata, Noriaki）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学領域・グループリーダー（定常）

研究者番号：70409150

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は向精神薬投与下の動物に磁気共鳴撮像法（MRI）脳計測を実施し、機械学習ベースの情報抽出技術を適用しながら、機能的結合等の脳画像指標と向精神薬服用との間の関係性を定量的に評価可能なモデル開発を目的とした。主要結果として、脳領域間の機能的結合パターンを元に、抗うつ薬（SSRI）の4週間連続投与を受けた群を対照群から自動判別する機械学習モデルが確立された（AUC-0.9）。判別に関わる結合群のノードには、帯状回や線条体、連合野等の皮質・皮質下領域が含まれていた。同様の機械学習モデルを気分障害患者データに適用した所、SSRI服用・非服用群についても統計的有意な判別に成功した（AUC-0.7）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患を脳部位間の機能的な連係異常と捉え、その時空間的特徴を元に疾患のバイオマーカーを確立し、診断や治療に供する可能性に関心が集まっている。特に近年、安静状態にある脳領域間の同期状態（機能的結合）に、正常/疾患を区別する指標を見出す試みが進められている。一方、患者が治療中に服用する薬物が安静時機能的結合に影響を及ぼすことも知られており、機能的結合解析において疾患と薬物の影響を適切に切り分ける必要性があった。本研究を通し、長期薬物投与を受けるマウスの機能的結合の経時的変容について理解が深まった。今後ヒト研究へのフィードバックを通し、画像ベースの疾患バイオマーカーの精度向上への寄与が期待される。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed at establishing a machine-learning-based model that could quantitatively evaluate the effect of psychotropic agents on neuroimaging-based metrics such as interregional functional connectivity. The main results included that the established machine-learning model could successfully classify a group of mice (C57Bl/6) that had received chronic administration of antidepressant (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) for four weeks from a control group (AUC=0.9). For the reliable classification, the machine learning algorithm selected a set of functional connectivity formed by the nodes in both cortical and subcortical areas such as cingulate, striatum, and association area. The similar algorithm was applied to a human data set of mood disorder patients. The derived model could classify two groups of patients with and without administration of SSRI at a level of AUC=0.7, indicating utility of the established methodology in the future biomarker development.

研究分野：脳神経科学

キーワード：脳・神経 精神疾患 安静時脳機能顔図 機能的結合 薬理学 向精神薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精神疾患を脳部位間の機能的な連係異常と捉え、その時空間的特徴を元に疾患のバイオマーカーを確立し、診断や治療に供する可能性に関心が集まっている。特に近年は、安静状態にある脳領域間の同期状態（安静時機能的結合；resting-state functional connectivity）に、正常／疾患を区別する指標を見出す試みが脚光を浴びている。安静状態の脳が示す同期パターンの空間的分布は、視覚・聴覚・注意等、様々な認知機能に関わる複数脳部位が形成する連係構造とも一定の対応関係が見いだされており、システムレベルにおける脳の機能的統合性（integrity）を検討する手段としての有用性が認識されてきている（Power et al. *Neuron* 2012）。精神疾患ではこのネットワーク構造に一定の変容が生じるため、安静時機能的結合を用いて疾患患者と健常者を鑑別する可能性も示唆されている（Castellanos et al. *NeuroImage* 2013）。こうした手法では、特定の心理課題は実施されず、数分間安静を保った状態で脳活動が計測されるため、被検者の負担が軽いという臨床的メリットがある。また、モデル動物研究でも同等の計測が可能のため、ヒトとの間で結果を比較検討しやすいという基礎研究上のメリットも考えられる。

これまで研究代表者は、自閉症の神経基盤解明を目指した研究に従事し、近年は国内複数施設で収集された安静時脳機能画像の大規模データセット（約 200 名分）から自閉症特異的な機能的結合を特定し、自閉症当事者と定型発達者の鑑別診断補助に応用可能な方法論の開発を行った（Yahata et al. *Nat Commun* 2016）。全脳の解剖学的脳部位同士を繋ぐ約 10,000 の機能的結合パラメータ群から、年齢・性別・知能指数などの共変量の影響を取り除き、自閉症と定型発達者の判別に有用な結合だけを信頼性高く抽出し、かつ独立データセットに対しても有効に適用できる頑健性の高いアルゴリズム開発を行った。従来の統計的手法（mass-univariate approach）では多重比較等の問題で目的達成が困難であったため、機械学習ベースの情報抽出技術が新たに開発された。その結果、特定の脳領域を繋ぐ 16 結合（全結合の～0.2%）における同期活動性を指標にすると、両群の判別が最も高精度に行え（85%, AUC=0.93）、また海外から取得した独立データセットに対してもほぼ同等の判別精度（75%, AUC=0.76）が得られることが示された。ここで抽出された脳結合は、自閉症当事者の社会性の障害を測る臨床評価尺度（ADOS-A）を有意に推定でき、また研究代表者らが別途行った社会性障害の神経基盤を探索する functional MRI 研究の結果とも一貫性が見られた。内部・外部データセットに対してほぼ同等の疾患判別性能が得られ、患者の臨床指標も推定可能な機能的結合が同定できた一連の結果は、他の精神疾患に対する類似の先行研究も含めて前例がなく、人種を越えた自閉症の神経基盤探索の可能性が開かれた。しかし今後、上述の手法を自閉症以外の、薬物治療が主体の精神疾患研究にも広く信頼性高く適用するためには、機能的結合解析に向精神薬（精神疾患治療薬）の影響を定量的に取り入れ、疾患の影響と切り分ける必要がある。この問題に定量的に深く踏み込んだ先行研究は殆ど無く、そのため例えば気分障害や統合失調症での検討では、疾患特異的とされる機能的結合上の特徴が、服薬による影響と混同されてきた可能性が残る。前臨床研究でも機能的結合による疾患モデル動物研究に隆盛の兆しがあるが、研究代表者らのような疾患に関わる結合を適切に抽出し、ヒト研究との間で知見を橋渡しする手法は一般的ではなかった。

2. 研究の目的

1 に挙げた問題を克服し、精神医学分野で広く行われている安静時機能的結合研究の妥当性・信頼性を高めるため、本研究では（1）機械学習技術を用いて機能的結合と向精神薬の長期服用の関係をモデル化する研究、および（2）ヒト臨床データを用いて精神疾患症状と服薬とがそれぞれ安静時機能的結合に及ぼす影響を定量的に評価することを目的とした研究を実施した。

3. 研究の方法

マウス（C57B1/6 種）に対し、4 週間にわたる向精神薬投与を行いながら縦断的マルチモダル MRI 脳撮像等を実施した。これに基づき、次に挙げる 3 点の研究開発を遂行した：（1）同一個体から取得されたマルチモダル神経画像データを最適に処理し重畳化する手法（解析パイプライン）を開発する。（2）機能的結合の計量値とその経時的変動を、向精神薬の投与期間などをパラメータとするモデルによって表現する手法を確立する。特に上述の機械学習に基づく情報抽出手法を適用する。（3）前項の手法をヒトデータに適用し、その有効性を検証する。

4. 研究成果

（1）マルチモダル神経画像データの至適重畳化を含む画像処理パイプラインの構築

当該研究で取得されたマウス脳の構造・機能的 MRI 画像を適切に処理し、機能的結合を算出するための解析パイプラインの構築を行った。従前に研究代表者がヒト MRI データ解析用として開発していたパイプラインを元に開発が遂行された。マウス脳 MR 撮像用コイルの特性により、画像全体に亘る空間的歪みならびに感度ムラが顕著であったため、新たな撮像項目の追加ならびに処理ステップの新規開発が行われた。機能的画像取得時と逆の位相エンコード方向の EPI 画像を取得することで空間歪みの補正を行い（topup 歪み補正）、また N4 補正（N4 correction）アルゴリズムを援用することで感度ムラを適切に補正することに成功した。最後に、各個体のマルチモダル神経画像を至適に重畳し、群間統計比較を実施することを目的に、diffeomorphic normalization 法に基づく標準脳空間への画像変換過程を最適化した。

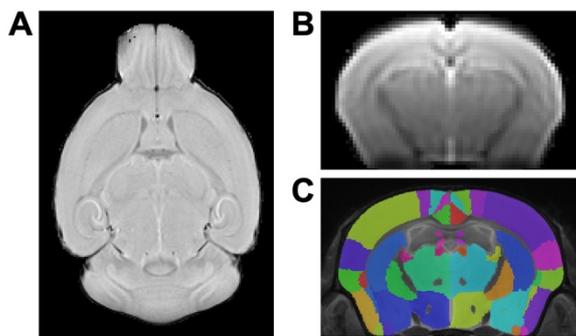


図1：本研究で開発されたMR画像解析パイプラインを用いて作成されたマウス (C57BL/6) の (A) 構造画像のテンプレート、(B) 機能画像テンプレート、(C) 機能的結合の導出時に使用された脳区分 (解剖アトラス)。

結果として、マウス脳の縦断的マルチモダルMRデータセットに対する画像処理パイプラインが確立された (図1)。なお、本研究で収集されたMRデータの一部は国際共同研究に供され、多施設連携による大規模マウス脳画像研究の実施に貢献した (Grandjean et al. NeuroImage 2020)。

(2) 機能的結合の計量とその時間変動の検討

以下、本研究の主要結果として、抗うつ薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬; SSRI) を4週間連続投与したマウス脳における機能的結合の変容について記す。(1)によって確立された画像処理体系を用いてマウス脳MR画像を適切に処理し、各個体における機能的結合の評価を行った。標準脳空間に変換された脳画像に解剖アトラス (図1C)を適用することで皮質・皮質下100領域における平均波形を求め、領域間の相関行列 (interregional correlation matrix) を導出した (図2A)。これを全てのマウス脳画像について求めた上、群 {薬物投与, 非投与} × 経過時間 {0週, 2週, 4週} の2要因分散分析を行ったところ (図2B)、帯状回や線条体などをノードとする機能的結合において、統計的に有意な交互作用が認められ (Corrected $P < 0.05$)、さらに下位検定においても各要因の主効果が統計的に有意であることが示された ($P < 0.05$)。抗うつ薬の連続投与による機能的結合の変化パターンの一例を図2Cに示す。薬物投与による機能的結合の変容は、単にその服用の有無だけでなく、服用期間に依存する結合強度の変化も併せて考慮する必要性が示唆された。

次に、特定の仮説を設けることなく、100脳領域間・4,950個の機能的結合 ($=100 \times 99 / 2$) からSSRIの影響が認められる結合を選定し、投与の有無が自動判別できる機械学習モデルを開発した。機械学習によって判別に必要な機能的結合が10種類程度選択され、対応する相関係数の荷重線形を用いて投与の有無を判別したところ、投与・非投与群を精度高く区別できることが示された (AUC=0.91, leave-one-out cross validation)。データ駆動的に選択された結合群を構成するノードには、上述の帯状回や線条体に加え、連合野などの皮質領域も含まれていた。

(3) ヒト臨床データでの検証

SSRIは、ヒト気分障害治療における第一選択薬である。その服薬が安静時機能的結合に及ぼす影響について(2)と同様の機械学習の手法を用いて検討した。機械学習によって皮質ならび皮質下の領域を結ぶ約20種類の安静時機能的結合が選択され、これらの相関係数の荷重線形を用いることで気分障害患者におけるSSRI服薬の有無がAUC=0.73程度で判別された。ここで選択された結合群と、これとは独立に導出された気分障害を健常者と区別する判別器 (Ichikawa et al. Sci Rep 2020) で選択された結合群を比較すると、結合自体の重複は認められなかったが、帯状回のようにノードとして重複している脳部位が認められた。今後、このようなノード重複のケースに適切に対処できるアルゴリズムを開発しながら、判別器の精度向上の可能性を探索することが有意義と考えられた。

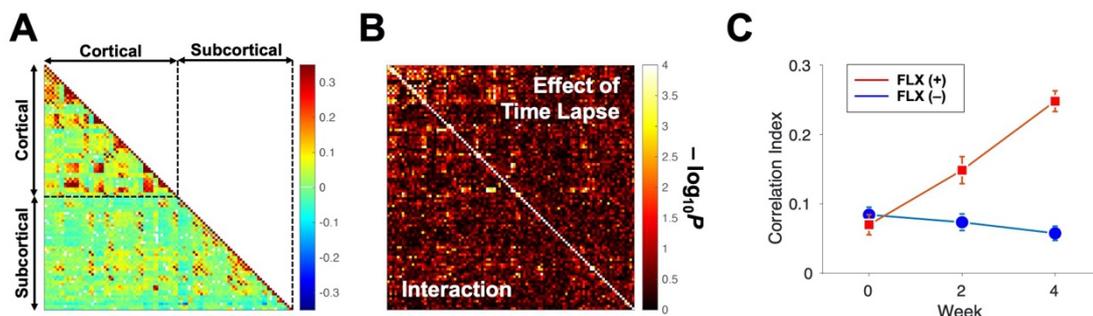


図2 (A) 皮質・皮質下100領域間の機能的結合行列、(B) 群 {薬物投与, 非投与} × 経過時間 {0週, 2週, 4週} の2要因分散分析の結果、(C) 機能的結合の経時的変化の一例。

<引用文献>

- ① Castellanos FX et al. *NeuroImage* 80:527-40 (2013)
- ② Ichikawa et al. *Sci Rep* 10:3542 (2020)
- ③ Grandjean J et al. *NeuroImage* 205:116278 (2020)
- ④ Power JD et al. *Neuron* 72(4):665-78 (2011)
- ⑤ Yahata N et al. *Nat Commun* 7:11254 (2016)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Grandjean J, Canella C, Anckaerts C, Ayranci G, Bougacha S, Bienert T, Buehlmann D, Coletta L, Gallino D, Gass N, Garin CM, Nadkarni NA, Hubner NS, Karatas M, Komaki Y, Kreitz S, Mandino F, Mechling A E, Sato C, Sauer K, Shah D, Strobel S, Takata N, Wank I, Wu T, Yahata N, et al.	4. 巻 205
2. 論文標題 Common Functional Networks in the Mouse Brain Revealed by Multi-Centre Resting-State fMRI Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 116278
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2019.116278	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 八幡憲明
2. 発表標題 Resting-state functional-connectivity-based investigation of the neural substrates of autism spectrum disorder
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yahata N, Ichikawa N, Lisi G, Morimoto J, Okamoto Y, Kawato M.
2. 発表標題 Identification of antidepressant dose-related, resting-state functional connectivity as a novel therapeutic target in neurofeedback: a machine learning-based fMRI study
3. 学会等名 Real-time Functional Imaging and Neurofeedback Conference 2017 (rtFIN 2017)（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八幡憲明
2. 発表標題 安静時脳機能結合を通じた自閉スペクトラム症の神経基盤理解と臨床応用の可能性
3. 学会等名 第112回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Noriaki Yahata
2. 発表標題 Resting-state functional-connectivity investigation of the neural substrates of psychiatric disorders
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (NEURO2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考