

精神疾患多施設データセットの結合による脳画像特徴量スコアの開発

小池進介

国立大学法人東京大学 大学院総合文化研究科

【研究の背景】

精神疾患における脳画像多施設共同研究では、異なるプロジェクトデータセット間でも適切に補正し、大規模データを一括して解析する方法が確立しつつある¹⁾。この方法を用いれば、既存の精神疾患国内多施設データ(SRPBS DecNef)、思春期コホートデータ(Tokyo TEEN Cohort; TTC)の2つの大規模データを一つのデータセットとして個別解析できる見込みである。疾患要因以外の影響(機種間差、年齢・性別等の影響)を極力除外したうえで、疾患横断の脳画像解析により特徴量を抽出し、この特徴量を疾患データに適用し、脳構造・機能からみた典型的/非典型的な疾患群が定量化できる見通しがあった²⁾。さらに、TTC 思春期発達データに適用することで精神疾患の疾患共通・特異性特徴がいつ、どのように発現し、それが精神症状の形成とどう関与するのかを明らかにすることができると考えた³⁾。

【目 的】

本研究ではまず、① 既存の脳構造・機能画像を用いた発達・加齢曲線を一般線形加法混合モデル(General additive mixed model; GAMM)によって推定し、そのうえで各個人の年齢、性別を考慮した個人差を各脳構造・機能特徴ごとに抽出する。次に、② 脳構造特徴を既存の ENIGMA メタ解析結果(図2右)にあてはめ、ENIGMA での疾患横断解析結果との整合性を見る。そのうえで、③ Polygenetic risk score と似た手法で脳画像的な特徴量スコア(Neuroimaging risk score; NRS)の算出法を開発し、疾患分類法の可能性を探るとともに、疾患群内のサブタイプ抽出を目指す。さらに、④ TTC 思春期発達データに適用し、NRS が精神症状の形成を予測するか明らかにする。

【方 法】

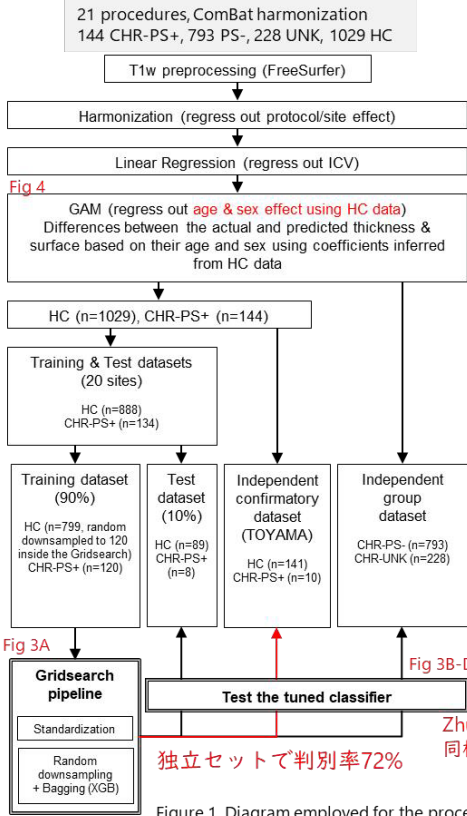
ENIGMA 臨床的精神病ハイリスク(CHR)コンソーシアムに参画し⁴⁾、脳構造画像二次利用データによる機械学習解析を行った。次に、DecNefとTTCデータのトラベリングサブジェクト法による高精度ハーモナイズ¹⁾を試み、GAMM補正による疾患群の特徴量抽出を行った。いずれの脳構造画像もFreeSurferによる前処理を行い、皮質表面積、皮質厚、皮質下体積について、合計150変数での解析を行った。

【結 果】

ENIGMA CHR 脳構造特徴量データ解析については、年齢や性別の線形補正では機械学習が困難であったにもかかわらず、非線形モデルによって、健常群とCHRでのちに発症する群を判別することができ、非線形補正の有用性を明らかにすることができた(Zhu, Koike et al. about to submit, 図1)。また、その過程で脳画像を効率よく補正し、機械学習解析に進めるフローについて、特許を出願した。次に、TTC 3プロトコル459名1061計測と、DecNef 5プロトコル669名(健常群)の脳構造特徴について、全変数で適切に結合できたことをGAMMをもちいて確認した(図2)。そのうえで、年齢、性別の非線形効果を除し、Brain Age Gap(BAG)を全疾患群で抽出した。このデータセットを主成分分析を行ったうえで、クラスター分類すると、明瞭な脳構造特徴をもつサブグループ1と、健常群と違いのないサブグループ2に分離することができた。

小池Gで機械学習の二次利用申請が採択
通常の機械学習ではうまく分離できなかった

非線形回帰によって、年齢と性別の効果を高精度に補正
HC vs. CHR-PS+ (精神病発症群) の機械学習器作成に成功



The non-linear effect of age may differ by group
(*JAMA Psychiatry*2021).

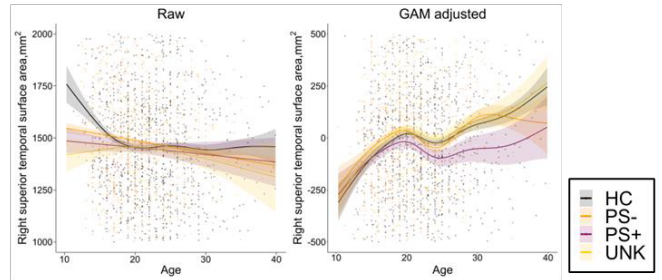
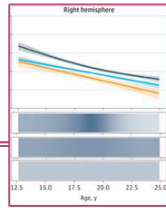


Figure 4. Age association of the surface area in the right superior temporal gyrus.

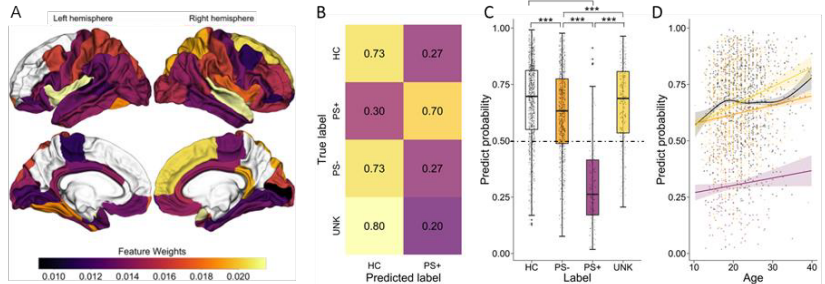


Figure 3. Surface area feature contributions and predictive performance comparisons of the XGBoost classifier.

未発症群(PS-)の73%
追跡不能群(UNK)の80%が
HCと判別

Zhu et al. *Schizophr Bull* 2022と
同様の方法で、Information leakを防止

Zhu, Koike, ENIGMA CHR Working Group, about to submit
特許出願中

Figure 1. Diagram employed for the processing and analysis.

図 1. ENIGMA CHR の機械学習解析結果

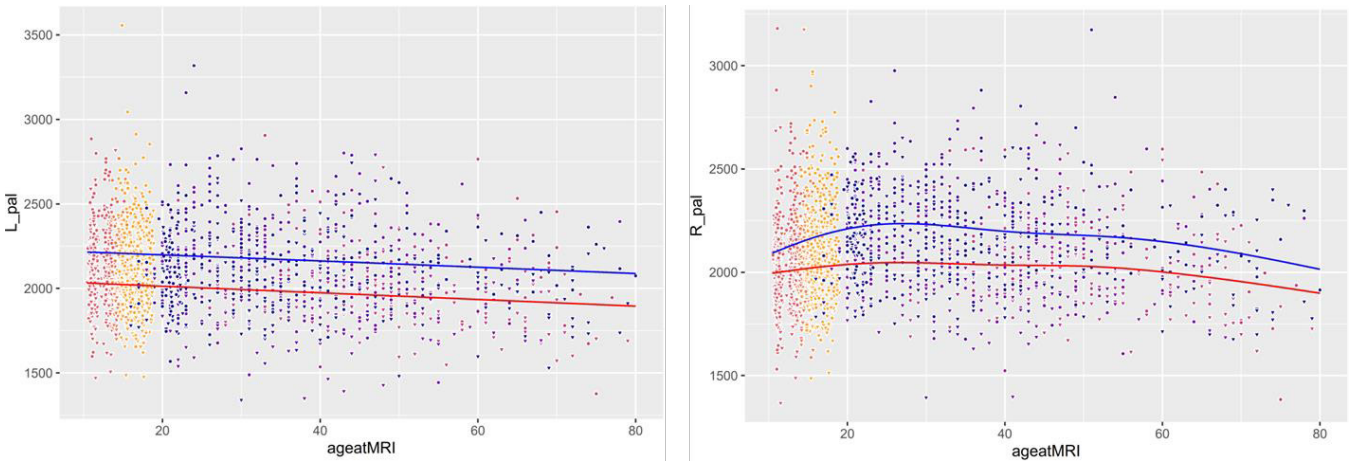


図 2. DecNefとTTC データをハーモナイズした淡蒼球体積

左右体積をそれぞれ示す。色はプロトコルの違い、青線は男性平均、赤線は女性平均を示す。

【考 察】

本研究により、GAMM 補正による疾患横断解析の有用性を明らかにすることができ、今後の思春期精神症状形成の基盤
解明と、機械学習臨床応用に向けた足がかりを築くことができた。目的①については、2 つのデータセットによる有効性の確
認を行うことができた。目的②については、目的③を優先させたためまだ検証できていないが、今後実施していくことにより
これまでの知見との整合性を図りたい。目的③については機械学習手法により NRS の適用可能性を検証することができた。
その過程で、同一症候群内でも複数の亜群が存在するという、これまで数多くの指摘があったことが本研究手法により明らか

にできる見通しが立ったため、研究優先順位を変更して取り組んでいる。今後は脳画像的サブタイプを用いた機械学習解析、病態基盤の検討などを進めていく必要がある。目的④については、TTC 思春期発達データに適用できる見通しがついており、目的③の成果が確実なものとなれば精神症状の形成を予測するかを明らかにしていきたい。

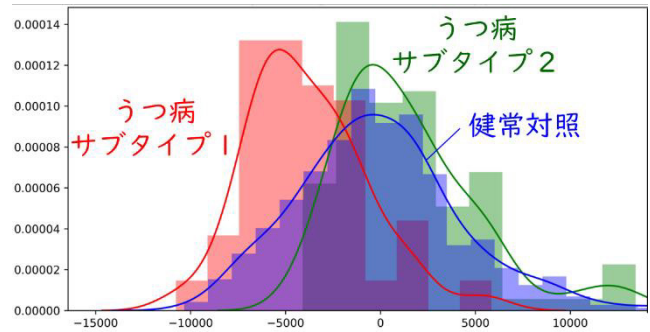


図 3. BAG データによる脳画像的うつ病サブタイプの発見

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、脳画像研究の病態基盤解明、臨床応用双方に新たな可能性を示せたのではないかと考える。

【参考・引用文献】

1. Maikusa N, Zhu Y, Uematsu A, Yamashita A, Saotome K, Okada N, Kasai K, Okanoya K, Yamashita O, Tanaka SC, Koike S: Comparison of travelling-subject and ComBat harmonization methods for assessing structural brain characteristics. *Hum Brain Mapp* 2021;42(16):5278–87. doi: 10.1002/hbm.25615
2. Koike S, Sakakibara E, Satomura Y, Sakurada H, Yamagishi M, Matsuoka J, Okada N, Kasai K: Shared functional impairment in the prefrontal cortex affects symptom severity across psychiatric disorders. *Psychol Med* 2022;52(13):2661–70. doi: 10.1017/S0033291720004742
3. Koike S, Uematsu A, Sasabayashi D, Maikusa N, Takahashi T, Ohi K, Nakajima S, Noda Y, Hirano Y: Recent advances and future directions of brain MRI studies in schizophrenia through the life course: Toward elucidating brain pathology and developing clinical tools. *Magn Reson Med Sci* 2022;21(4):539–52. doi: 10.2463/mrms.rev.2021-0050
4. ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group; Jalbrzikowski M, Hayes RA, Wood SJ, Nordholm D, Zhou JH, Fusar-Poli P, Uhlhaas PJ, Takahashi T, Sugranyes G, Kwak YB, Mathalon DH, Katagiri N, Hooker CI, Smigielski L, Colibazzi T, Via E, Tang J, Koike S, Rasser PE, Michel C, Lebedeva I, Hegelstad WV, Fuente-Sandoval C, Waltz JA, Mizrahi R, Corcoran C, Resch F, Tamnes CK, Haas SS, Lemmers-Jansen ILJ, Agartz I, Allen P, Andreassen OA, Atkinson K, Bachman P, Baeza I, Baldwin H, Bartholomeusz CF, Borgwardt SS, Catalano S, Chee MEL, Chen X, Cho KIK, Cooper RE, Copley VL, Dolz M, Ebdrup BH, Fortea A, Glenthøj LB, Glenthøj BY, de Haan L, Hamilton HK, Harris MA, Haut KM, He Y, Heekeren K, Heinz A, Hubl D, Hwang WJ, Kaess M, Kasai K, Kim M, Kindler J, Klaunig MJ, Kristensen TD, Kwon JS, Lawrie SM, Lee J, León-Ortiz P, Lin A, Loewy RL, McGorry P, McGuire P, Mizuno M, Møller P, Moncada-Habib T, Muñoz-Samons D, Nemoto T, Nordentoft M, Omelchenko MA, Oppedal K, Ouyang L, Pantelis C, Pariente JC, Raghava J, Reyes-Madriral F, Roach BJ, Rössberg JI, Rössler W, Salisbury DF, Sasabayashi D, Schall U, Schiffman J, Schlagenhauf F, Schmidt A, Sørensen ME, Suzuki M, Theodoridou A, Tomyshev AS, Tor J, Værnes TG, Velakoulis D, Venegoni GD, Vinogradov S, Wenneberg C, Westlye LT, Yamasue H, Yuan L, Yung AR, van Amelsvoort TAMJ, Turner JA, van Erp TGM, Thompson PM, Hearnout D: Structural MRI measures associated with psychosis onset in individuals at clinical high risk for developing psychosis: An ENIGMA Working Group mega-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78(7):753–66. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0638