

## 精神疾患脳画像機械学習のライフコースデータへの当てはめ

Zhu Yinghan

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

## 【研究の背景】

近年、AIが注目されており、精神疾患の脳画像研究(MRI)も機械学習や深層学習を活用したバイオマーカー開発が求められている。特に、臨床現場で判断が難しい発症前後の初発精神病(FEP)および統合失調症ハイリスク群(CHR)に対して、発症予測、臨床転帰予測を中心としたバイオマーカー開発の機運が高まったが、いまだ臨床応用に至るものはない。その原因として、疾患共通・特異性、計測機種間差が挙げられる。特に機種間差は、バイオマーカー開発およびほかの臨床施設に汎化させる際に問題となり、脳画像が持つ精神疾患由来の特徴量より大きいことがわかっている<sup>2)</sup>。そこで機械学習で問題となるインフォメーションリーク、すなわちデータセット間の差が機械学習の性能に干渉してしまうことを避けるため、判別器作成と検証を独立したデータセットで行うという手法を新たに開発した<sup>3)</sup>。また国際コンソーシアム Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis for Clinical High Risk (ENIGMA CHR)の大規模データにおいて、HC群とCHR群(追跡調査によるのちの発症群をCHR-P、非発症群をCHR-NP)の群間差は認められたが、群間差よりも年齢の影響が大きく、その影響が直線的でなく非線形であり、年齢の影響が各群で異なる可能性を示した<sup>1)</sup>。この結果は、統合失調症の思春期好発、進行性脳病態と合致したものである。

## 【目 的】

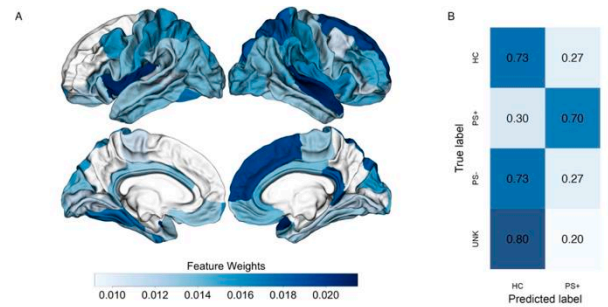
研究①Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis for Clinical High Risk (ENIGMA CHR)データの多施設脳画像データをneuroComBat法にてハーモナイズした上で、機械学習を行った。その際、各脳構造特徴の発達曲線を一般線形加法モデル(GAM)により高精度で作成し、健常の発達変化から逸脱した脳構造特徴量を抽出し、汎用性の高い統合失調症の学習器を作成しようとした。研究②①で作成した学習器の汎用性を検証するため、国内オープンデータセット(SRPBS DecNef)、population-neuroscience Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC)を用い、疾患共通・特異性および思春期症状発現の予測可能性をそれぞれ検討した。さらに、汎用性の高いものを先進医療等の臨床応用フェーズに乗せることを提案した。

## 【方 法】

研究①ENIGMA CHR (HC群 1,029名、CHR群 1,165名)の脳画像データについて、neuroComBat (Fortin et al., 2007)を用い、機種間差を補正した。次に、HC群データのみGAMを適用し、各脳構造特徴における年齢と年齢×性別交互作用の非線形効果を明らかにした。そのうえで、CHR群データにも適用し、「標準からの逸脱度」を抽出した。この特徴量を用いてHC群と追跡調査による144名発症群(CHR-PS+)の機械学習器を構築し、統合失調症発症の予測可能性を検討した。さらに、統合失調症の発症予測にどのような脳構造特徴が重要かを明らかにした。研究②SRPB DecNef (<https://bicr.atr.jp/decnefpro/>) 1,185名およびpn-TTC (<http://klab.c.u-tokyo.ac.jp/project/cohort/pn-ttc/>) 459名、のべ1061計測のデータをTraveling Subject (TS)ハーモナイズにより高精度に結合した。研究①で得られた学習器を、結合したデータセットに対して疾患確率を計算した。

## 【結 果】

研究①トレーニングデータセットと独立した確認データセットにおいて学習器の精度は、それぞれ 85%と 73%であった。右上前頭回、右上側頭皮質、および両側島皮質の面積は、CHR-PS+ を HC から分類するのに強く寄与した(図 A)。また発症なし群および追跡不能群に対して、ほとんどが HC 群として予測した(図 B) (Zhu et al. *Mol Psychiatry* Revision accepted)。研究②研究①で得られた学習器を結合したデータセットに対して計算した疾患確率はどれも HC 群寄りであった。



## 【考 察】

思春期発達における変化を非線形で補正することによって、統合失調症の発症予測において汎用性の高い学習器を作成できた。研究①の成果のアクセプトとともに、研究②の成果の論文投稿と更なる新規のデータに対する精度を検証し、先進医療などの臨床応用段階へ進めていく(特願 2022-165573)。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

これらの結果は、青年期の脳の発達を考慮する場合、CHR 患者のベースライン MRI スキャンが予後を特定するのに役立つ可能性があることを示唆していた。特に、右の上側頭回、両側の島皮質、上前頭領域は、CHR-PS+ と HC の区別に最も貢献した。これらの領域は精神病の発症に関連する病態生理学への理解を向上させる上で有益である可能性がある。思春期の発達に応じて精神病関連の脳の特徴がどのように変化するのか、また分類器が臨床現場で役立つかどうかについては、今後の新規のデータに対してさらなる検証の必要がある。

## 【参考・引用文献】

- ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Jalbrzikowski, M., Hayes, R. A., Wood, S. J., Nordholm, D., Zhou, J. H., Fusar-Poli, P., Uhlhaas, P. J., Takahashi, T., Sugranyes, G., Kwak, Y. B., Mathalon, D. H., Katagiri, N., Hooker, C. I., Smigielski, L., Colibazzi, T., Via, E., Tang, J., Koike, S., ... Hernaus, D. (2021). Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(7), 753. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0638>
- Yamashita, A., Yahata, N., Itahashi, T., Lisi, G., Yamada, T., Ichikawa, N., Takamura, M., Yoshihara, Y., Kunimatsu, A., Okada, N., Yamagata, H., Matsuo, K., Hashimoto, R., Okada, G., Sakai, Y., Morimoto, J., Narumoto, J., Shimada, Y., Kasai, K., ... Imamizu, H. (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 Biology*, 17(4), e3000042. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000042>
- Zhu, Y., Nakatani, H., Yassin, W., Maikusa, N., Okada, N., Kunimatsu, A., Abe, O., Kuwabara, H., Yamasue, H., Kasai, K., Okanoya, K., & Koike, S. (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. *Schizophrenia Bulletin*, sbac030. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac030>