

# 脳画像に基づくサブタイプ分類と判別可能な機械学習器作成

小池進介

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】

磁気共鳴画像 (MRI) が精神疾患研究に利用され 30 年以上経ったが、いまだ臨床応用に至らない。この限界点は大きく 4 つに集約され、A) ほとんどの研究が症例対照研究であり、鑑別診断の臨床応用に直結する疾患横断比較がいまだ途上である。疾患横断脳画像研究では、疾患共通・特異性が指摘されている。B) 複数の精神疾患を対象にした研究施設は極めて限られるため、多施設共同研究が必要であるが、機種・パラメータによる MRI 信号変化 (機種間差) が精神疾患要因よりも大きい。C) 年齢、性別、認知機能など精神疾患以外の要因が脳画像に与える影響を十分考慮に入れていない。特に、精神疾患の好発年齢である思春期は、脳構造・機能がより大きく変化し、その変化が非線形で、脳部位・指標によって大きく異なる<sup>1,2)</sup>。D) 単一の精神疾患でも複数の病態サブタイプを有する症候群と考えられているが、脳画像研究では考慮できていない。近年、脳画像を用いたサブタイプ解析も

みられるようになったが、この解析に必要なサンプルサイズは最低 500 とされ、単一プロトコルではデータ取得が難しい。申請者はこうした限界点に正面から取り組み、A~C を解決する技術開発を行ってきた。その成果によって、現在、脳画像国際コンソーシアム ENIGMA 精神病ハイリスクグループで機械学習解析を担当し、精神病の発症を予測する機械学習器の作成に成功するに至った<sup>3)</sup>。こうした成果を経て、限界点 D で問題となっていたサンプルサイズ不足が解決しつつあった。予備検討結果では、脳画像に基づくサブタイプ分類をしたうえで機械学習器を作成すると、より高精度の判別率が得られることが分かり、この手法について特許出願中である<sup>4)</sup> (図 1)。

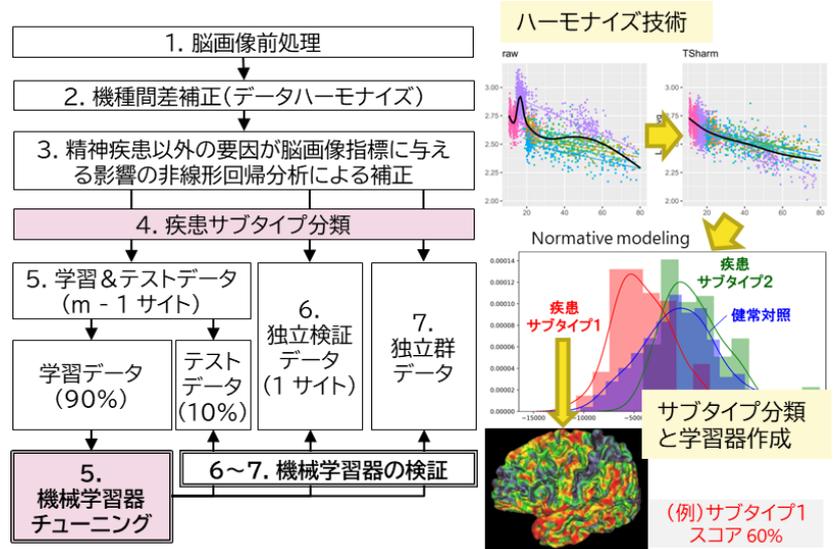


図1. 脳画像に基づくサブタイプ分類と機械学習器の複数開発

## 【目 的】

そこで本研究では、脳 MRI 画像にもとづく機械学習解析パイプラインを継続し、得られた複数の機械学習器をさまざまな精神疾患にあてはめ、その予測精度を検証することを目的とした。

## 【方 法】

9 施設から得られた統合失調症 151 人、大うつ病性障害 445 人、自閉スペクトラム症 154 人、および健常対照 599 人を対象とした。また、年齢、性別の影響を詳細に検討するため、上記 9 施設を含む 12 施設から別途健常対照 1827 計測を対象

とした。12 施設は Traveling subject (TS) 計測という、同一被験者が複数の研究施設に出向き、MRI 計測を繰り返し受けることを行った。T1 強調画像および施設によっては T2 強調画像、Distortion correction 画像も使い、Human Connectome Project Pipeline による統一した前処理を行い、左右 68 脳皮質厚、68 皮質表面積、14 皮質下体積の 150 脳特徴量を得た。この脳特徴量は TS harmonization<sup>5,6)</sup> による機種間差補正を行い、1 つのデータセットとして解析できるようにした(図 2)。さらに、健常対照 2426 計

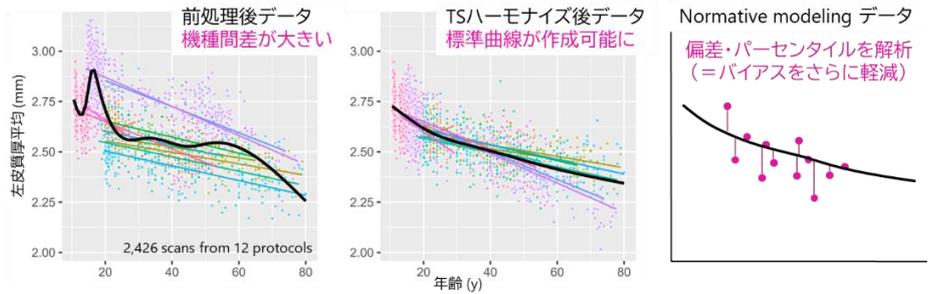


図 2. トラベリングサブジェクト(TS)ハーモナイズと Normative modeling (NM) データの作出

多施設共同 MRI 研究では機種間差など様々なバイアスが混在するが(左)、TS ハーモナイズにより一つの巨大データセットを得ることができる(中)。ここから得られるライフコース標準変化からの偏差やパーセンタイルを用いる(NM)と、精神疾患以外の要因を軽減した個別解析が行える(右)。

測について一般線形加法モデルを実施し、年齢・性別標準曲線を脳特徴量ごとに描出し、その差を求めることで年齢、性別の影響を高精度に除いた脳特徴量(Normative modeling データ)を求めた。

得られた Normative modeling 脳特徴量について、各疾患群においてサブタイプ分類を行った。サブタイプ分類は過去に実績がある Heterogeneity through discriminative analysis (HYDRA)<sup>7)</sup>のほか、k-means などの機械学習手法を複数試した。最も分類妥当性、信頼性が高い手法を用い、サブタイプ分類を確定させた。

## 【結 果】

サブタイプ分類は複数の手法を試したが、予備解析の結果、MRI 解析に実績のある HYDRA が最も再現性が高いことがわかったため、以後、HYDRA によるサブタイプ分類を洗練させた。統合失調症群、大うつ病性障害群において、それぞれ 2 群、3 群のサブタイプに分離することが最も妥当性が高いことを示した。統合失調症群では、過去のサブタイプ分類<sup>7)</sup>と同様に、皮質下体積の増大が比較的限局して見られるサブタイプ 1、皮質厚減少が全脳に見られるサブタイプ 2 に分類された(図 3)。大うつ病性障害群のうち、サブタイプ 2 は統合失調症サブタイプ 2 と極めて類似した脳構造特徴を有することが分かった。自閉スペクトラム症群については、2 群以上のサブタイプ分類の妥当性は担保できなかった。

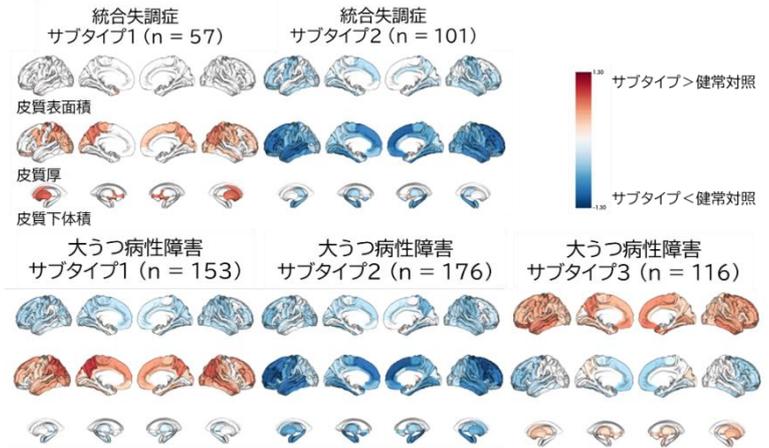


図 3. サブタイプ分類結果

## 【考 察】

本研究では、脳 MRI 画像のハーモナイズを行い、大規模データセットを用いてサブタイプ分類を行った後、機械学習解析を行うというパイプラインを継続すること、そして、得られた複数の機械学習器をさまざまな精神疾患にあてはめ、その予測精度を検証することを目的とした。サブタイプ分類までについては、国外で行われた先行研究結果と類似した解析結果が得られ、さらに本研究の強みである多疾患データでの解析結果も得られたところである。得られた各サブタイプと健常対照の機械学習器の作成については、サンプルサイズの増大と学習器そのものの作成数が増加したことから、当初見込みより完成と性能評価のプロセスでかなりの時間を要しており、時間短縮が今後の検討課題となっている。予備解析結果では、症候群全

体と健常対照を分ける従来の機械学習分類より、サブタイプと健常対照を分ける分類のほうが、全体の機械学習成績が向上することがわかっている。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究成果は、今後臨床転帰を含む臨床データと組み合わせることで、既存カテゴリーの鑑別診断を超えた生物学的分類を提供する可能性がある。例えば、本研究で得られた統合失調症サブタイプ 2 とうつ病サブタイプ 2 の脳特徴が類似する点については、このうつ病サブタイプに特化した治療法の開発にむけた取り組みが重要となる可能性がある。本研究で用いた脳 MRI 解析技術開発の進展によって、新規の脳 MRI データにもこれらのサブタイプ分類、機械学習結果が容易に当てはめ可能であることが可能となっているため、今後の生物学的指標に基づく鑑別診断補助の開発だけでなく、治療・支援技法の開発についても拡張できる可能性がある。

### 【参考・引用文献】

1. Bethlehem, R. A. I. *et al.* Brain charts for the human lifespan. *Nature* **604**, 525-533 (2022).
2. Koike, S. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: Well-known but narrowly explored. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **78**, 631-632 (2024).
3. Zhu, Y. *et al.* Using brain structural neuroimaging measures to predict psychosis onset for individuals at clinical high-risk. *Mol Psychiatry* **29**, 1-13 (2024).
4. 小池進介, 朱映カン&舞草伯秀. 情報処理システム, プログラム及び情報処理方法. 特願 2023-172858.
5. Maikusa, N. *et al.* Comparison of traveling-subject and COMBAT harmonization methods for assessing structural brain characteristics. *Hum Brain Mapp* **42**, 5278-5287 (2021).
6. Yamashita, A. *et al.* 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 (2019).
7. Chand, G. B. *et al.* Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain* **143**, 1027-1038 (2020).