

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：安静時 fMRI を用いた診断アルゴリズム作成

研究分担者 飯高 哲也
名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授

研究要旨

精神疾患の臨床診断はいまだ症候論的な疾患分類の域に留まっており、中枢神経系の生物学的要因に基づいた効果的な診断法の発見と開発が強く望まれている。脳の非侵襲的計測法である機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging: fMRI）は、このような精神疾患のバイオマーカー候補として注目されている。本研究では安静時に撮像された fMRI の時系列データを元に、各脳領域間の活動の相関マトリクスを作成した。さらに得られたマトリクスのパターン認識により、患者と健常者を効果的に判別する手法を開発することが目的である。このために行列計算ソフトウェアである、Matlab に導入されている Support Vector Machine を用いた判別方法を考案した。日本人の精神疾患脳画像データベースは未整備なため、米国における他施設共同研究データベースからデータを取得した。640 名の被験者から得られた安静時 fMRI と臨床所見データを用いて、本手法により自閉症患者と健常者の判別を行った。その結果は、精度 57%、感度 56%、特異度 58%であった。本手法を用いれば多数例の脳画像をデータ駆動的に処理し、その判別を効率的に行うことが可能である。本ソフトウェアは開発途上であり、今後さらに精度を高めるとともに、統計処理方法や他の機械学習アルゴリズムの導入を行う予定である。

A. 研究目的

今世紀の脳科学の目的は、未だ十分な診断・治療方法のないうつ病、自閉症、統合失調症などを含む精神疾患の克服である。このために患者群と健常者群の脳画像データは極めて重要な試料であり、その効果的な解析手法の考案が求められている。現時点でも世界中の研究者が、独自のデータ解析方法を開発・発表している。

また欧米の脳科学領域では、大規模・多施設共同研究が行われるようになっている。これにより多数例（1000 例以上）の実験データを、インターネット上で公開するプロジェクトが進んでいる。ここで公開されるデータは脳画像、臨床所見、遺伝子データなどで、いずれも完全に匿名化され研究者が自由に利用できる体制が整っている。このようなデータ共有の目的は、研究者個人の自由な発想と独自の技術により、データ駆動型科学を通じて 21 世紀における脳科学の発展を促すことであ

る。

機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）は、非侵襲的に脳の機能的情報を得ることができる医療用画像技術である。本手法は基本的に、神経細胞の興奮に伴う脳内の血流量の変化を画像化したものである。一般的には脳活動が亢進すると、画像上の信号コントラストが増加する方向に働く。MRI は被曝がなく同一被験者において何回でも撮像することが可能なことから、本研究目的に最もふさわしい手法と考えられる。大規模データベースから多数例の健常者と患者の脳画像データを取得し、さまざまな解析手法を試みることで、精神疾患のバイオマーカーを探る研究が世界中で進んでいる。

将来的にはわが国でも、気分障害の大規模脳画像データベースが構築される予定である。本研究の目的は第一に、その効果的な解析手法を考案することである。効果的とはすなわち、画像データを元に高い精度で患者と健常

者を分類することを意味している。このために安静時にとられた fMRI データを用い、脳内の 90 か所の領域から得られた脳活動の時系列データを解析した。時系列データの 90 領域間の相関係数をマトリクスとして表示し、そのパターン解析を通じて患者群と健常群を高い精度で判別することを目指した。またこのような大規模データでは、通常のグラフ化などの手法だけでは、その背景構造に迫ることはほとんど不可能である。そこで機械学習アルゴリズムを応用して、データの裏に潜む脳機能構造を明らかにすることも将来的な目的である。

2 群間の判別には、機械学習理論を元にしたサポート・ベクター・マシン (support vector machine: SVM) などが多く利用されている。本研究においても、科学行列計算ソフトである Matlab (Mathworks: <http://www.mathworks.co.jp>) を用いて SVM 解析を行った。今回の報告は主に SVM を用いた 2 群の判別を行うための、fMRI データ処理手順と大規模データベースを利用した予備的解析結果について述べる。

B. 研究方法

Echo Planar Image (EPI) 法で撮像された機能的脳画像を研究に用いた。被験者は課題を行わず、スキャンの間はただ安静にしているように指示された。各被験者の時系列画像データを Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) により標準脳空間に位置合わせし、形の異なるすべての被験者の脳画像を同一空間で処理した。さらにバンドパスフィルター (0.01 - 0.08Hz) などの処理を行ったうえで、時系列データを標準化された脳領域テンプレート (Automated anatomical labeling: AAL) に基づいて 90 個の領域に区分した。

領域ごとにデータの平均値を取ることで、各被験者において 90 個の脳領域の時系列データを得た。これらの処理は Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF: <http://rfmri.org/>) を用いて行った。90 個の数値に関して互いの相関係

数 (Pearson's correlation coefficient) を計算し、さらにこれを標準化 (Fisher's Z transformation) した。得られた結果を 90×90 の脳領域間相関マトリクスとしてグラフ化したものが下に示されている。

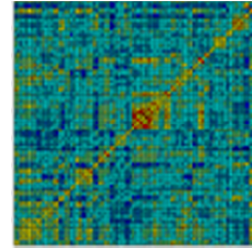


図: 90×90 のマトリクスの縦と横は、それぞれ AAL における 90 の脳領域を示している。対角線のデータは同部位の相関 ($r=1$) であり、計算からは除いた。対角線の上下半分のデータは相同である。対角線から上半分のデータ (4005 個) を用いて解析を行った。

この相関マトリクス内のすべてのデータを用いることは計算量からも非効率的であり、得られた判別結果も芳しくなかった。そのため相関マトリクスから、どのデータを抽出するか (feature selection, 特徴選択) が大きな問題であった。そこで 2 群間の差の効果量を見ながら、その絶対値を変えることで異なった判別結果を得た。それらの結果に対して多項式をフィットさせ、最も判別率が高くなる効果量を決定した。その効果量において決定される各被験者の相関マトリクスを SVM に代入することにした。

今回は日本人気分障害のデータベースが構築中であることから、既に米国で多数例の安静時 fMRI データが集積されているサイトからデータを得た。Autism Brain Image Data Exchange (ABIDE: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/) は自閉症関連のデータベースでは、世界的に最も症例数が多いことで知られている。この多施設共同研究サイトから、640 名におよぶ脳画像と臨床所見のデータを得た。データは匿名化されており、元々の研究施設において倫理委員会の承認と被験者同意が得られている。また名古屋

屋大学医学部倫理委員会においても、このような共有データの研究目的の使用に関する承認を得ている。

今回得られたデータは自閉症患者 312 名と健常者 328 名で総数 640 名という、過去に例のない大規模なものである。被験者の平均年齢は約 13 歳（6 歳から 19 歳まで）で、男女はそれぞれ 540 名と 100 名である。脳画像データである安静時 fMRI は、被験者がスキャナー内で安静にしている約 6 分間に連続して取られた時系列の画像である。

Matlab Toolbox を用いた SVM 解析ソフトウェアの開発（メディカルトライシステム社との共同開発）

●機能概要

相関マトリクスによって表現されるデータを健常群と患者群の 2 グループとして入力し、Support Vector Machine を用いた判別方法により、Leave-one-out Cross Validation (LOOCV) および Permutation Test を行う。

●詳細仕様

基準データとして健常者データをまとめた CSV ファイルを指定する。疾患データとして患者データをまとめた CSV ファイルを指定する。

●SVM と LOOCV

判別方法としてグループ判別に使うアルゴリズムを選択する（今回は SVM のみ対応するが、将来的には他のアルゴリズムも採用する）。解析ボタンを押すことで、基準データおよび疾患データをもとに SVM と LOOCV を実行する。実行後、正解率と標準偏差が表示される。

●Permutation Test

試行回数には Permutation Test の際のランダム試行回数を指定する。解析ボタンにより LOOCV の設定をもとに Permutation Test を実行する。実行後、LOOCV にて算出された正解率に対する、Permutation Test の結果割合が表示される。

●グループ判別

・入力データ：判定を行う結果データが格納

されたフォルダを指定する。

・判別結果：入力データを判別した結果を格納するファイルの保存先を指定する。

・判別方法：判別アルゴリズムを選択する。

今回は SVM のみ対応

・解析ボタン：基準データと疾患データと判別方法をもとに作成したモデルに基づき、入力データの判別を行う。結果は専用フォーマットのファイルに出力される。

●判別結果ファイル

判別結果ファイルは CSV 形式とし、以下の構成となる。

:	

ファイル識別子

ファイルバージョン

解析手法

ファイル名

結果

C. 研究結果

今回行った 2 群の判別結果は、以下のとおりである。

		判別結果	
		患者	健常者
臨床診断	患者	175	137
	健常者	138	190

数字は人数

感度 = 56%

特異度 = 58%

精度 = 57%

D. 考察

今回の解析では自閉症群と健常群の比較で差の効果量を計算し、その大きさによって特徴選択を行った。抽出されたデータを SVM を用いて判別したところ、一定の効果量データにおいて 2 群を 57% の精度で区別することが可能であった。この結果は現時点では被験者

数においては極めて大きい、精度においては不十分であった。しかし特定の仮説に基づいた解析ではなく、完全にデータ駆動型の解析により結果を出したことが特徴である。

本研究課題ではSVMを用いることで、マトリクスの数値パターンに基づいた解析を行った。さらに高い精度を示すマトリクスを探し、その背景にあるデータ構造を明らかにすることも将来的な目的である。これにより将来的に構築される日本人気分障害のデータベースを用いて、患者と健常者の脳機能結合性の相違を明らかにできると考えている。判別精度をさらに高めると共に、脳領域間の相関マトリクスをバイオマーカーとして実用化することを目指したい。

該当なし。

3. その他
該当なし。

E. 結論

データ駆動型科学を実践・応用し、高次元脳科学データの効率的な利用により、精神科診断技術に画期的な変化を起こすことを目的とした。本研究計画は脳科学における大規模・高次元データを機械学習の手法により解析し、疾患を判別する上での効果的なバイオマーカーを開発できる可能性を示している。このような研究は基礎研究から臨床への橋渡しとして、社会への影響という点ではきわめて大きいものがある。今回の解析結果により、今までの臨床研究では得られなかった自閉症患者の脳科学的バイオマーカーを開発する可能性を示すことができた。今後は本手法を、気分障害データにも応用する予定である。研究目的が達成できれば、臨床医学、精神医学、脳科学領域における大きな進歩と見なされるであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録