

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：多施設間共同研究における安静時機能的 MRI の撮像解析技術開発

研究分担者 花川 隆

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部 部長

研究要旨

うつ病をはじめとする気分障害による社会的損失は深刻な問題である。ところが、気分障害対策の礎となる精神疾患の診断は、基本的に患者の訴えに基づいてなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立していない。この問題を打破するために、気分障害の診断に有用な客観的バイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能結合 MRI [resting-state functional connectivity MRI (rsfcMRI)]を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能ネットワークの評価システムを構築し、診断補助検査として実用化することを目的とする。今回同一ベンダーの MRI 装置を用いて、異なる研究サイトの異なる撮像条件から得られた健常被験者と気分障害患者の rsfcMRI データから判別機を作成した。現在のところ、単一施設データでは 80%を超える高い精度を示すものの、複数施設のデータを混在させて学習させた場合には、精度・汎化精度ともに 60-70%の成績に留まっている。本研究班によるプロトコル統一、データベース蓄積、解析法のさらなる洗練によって、条件に影響されにくい頑強なバイオマーカーの作成が期待される

A. 研究目的

うつ病をはじめとする気分障害による社会的損失は深刻な問題である。医療機関を受診する気分障害患者は 95.8 万人に上り、これは日本の全人口の約 7%にあたる。この患者数の増加に対して、適切な対応が急務であるが、そもそも対策の礎となる精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。本研究は、オールジャパン体制の連携により、どの施設でも施行可能な、気分障害の鑑別診断に資する MRI 検査法の実用化を目的とする。その一つとして期待されている安静状態機能的結合 MRI (resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging : rsfcMRI)は、被験者に課題遂行を課さずに脳の機能的結合ネットワークに関する情報が得られることから、課題成績に影響されないバイオマーカーの確立に寄与することが期待されている。しかし、現在報告されている疾患研究のほとんどは単一サイト・同一のスキナーから得られたデータを用いている。サイト間・機種間のデータの差を特徴量作成の時点で考慮に入れる事は、多施設で使用できるような汎化性の

高い判別器を作る上で重要である。本年度は、同一メーカーの MRI 装置を用いているが、異なる施設において異なるプロトコルを用いて撮像されたデータを用いて、rsfcMRI による気分障害患者と健常者の判別性能をテストした。

B. 研究方法

大阪大学または東京大学で、GE 社製の 3 テスラ MRI を用いて撮像されたデータを解析した。被験者は、大阪大学で検査された健常者 20 人（女性 14 人、平均年齢 44±14 歳）、気分障害群が 10 人（女性 7 人、平均年齢 42±14 歳）、東京大学で検査された健常者 36 人（女性 16 人、平均年齢 21±1 歳）、気分障害群が 23 人（女性 9 人、平均年齢 38±10 歳）であった。東京大学データは本研究班で採用した TR=2500 ms、ボクセルサイズ 3.3 x 3.3 x 3.2 (0.8 mm gap)、10 分間の開眼条件の rsfcMRI 撮像であったのに対し、大阪大学データはプロトコル統一前の TR=2000 ms、閉眼条件の 5 分間 rsfcMRI 撮像であった。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理審査委員会において承認を受けた

研究プロトコルに基づき、書面による説明と同意のもと取得された画像データを匿名化した状態で受け取り、NCNP で解析を行った。

解析は、Matlab®を利用した解析ツールであるSPMとCONN toolbox、Rを用いておこなった。

画像の下処理として、頭の動き補正、スライス撮像タイミング補正、T1 強調解剖画像との位置合わせ、灰白質・白質・脳脊髄液への分解、空間的標準化、ガウシアンフィルターによる空間的平滑化を行った。また、本解析ではMD群とHC群の判別に用いるrsfcMRIデータには全脳(全ボクセル)のデータを用いず、過去の研究に基づき、疾患群の特徴を示す脳領域に関心領域を設定した。関心領域セットとして、2010年以降の安静状態の脳活動の論文(rsfcMRIとポジトロン断層法を用いた研究による)のメタ分析において、うつ病罹患者群と健常者群で差異が見られた計24箇所を用いた。まず関心領域セットに含まれる領域の信号の平均値を全脳のrsfcMRIデータから抽出してFCを計算した。この際、関心領域セット内でそれぞれの被験者の灰白質に相当するボクセルのrsfcMRIデータから、白質・CSF・体動に由来している信号を除いた上で、0.08-0.1Hzの低周波成分を抽出し、機能結合指標(FC)として単相関係数を計算した。単相関係数以外にも、偏相関係数、最大遅れ相関係数を用いた検討を行ったが、今回は単相関係数のみの結果を報告する。さらにFCに対して、被験者(サンプル数)にたいして特徴量が多いという特徴量過多による精度低下を避けるため、次元削減を行った。本解析では、Craddock(2009)と同様に、群間の事前t検定($p < 0.05$)による特徴量の次元削減を採用した。その後、採用された特徴量を用いて、線形サポートベクターマシン(support vector machine; SVM)を用いた判別器を作成した。汎化精度を検討するために、両大学データを合わせた被験者データ(MD群33名,HC群56名)のうち、ブートストラップ法(300回リサンプリング)を用いて20%の被験者をテスト用データ、残り80%を学習用データに分けた。学習データの判別成績を精度、テストデータの判別精度を汎化精度として評価を行った。汎化精度は正解率、精度はLOOCVにより算出した。

C. 研究結果

精度・汎化精度は、ブートストラップ法に基づき300回判別器を作成したものの平均値を用いて評価した。

結果を以下の表に示す。*は二項検定の結果、p値が0.05以下であったことを示す。なお、詳細は割愛するが、施設の情報判別器の入力として追加することで汎化性能の向上が認められた。

	次元削減なし		次元削減あり	
	精度	汎化精度	精度	汎化精度
ピアソン相関	59.3%	61.7%	70.2%	71.7%*

D. 考察

本研究で使用した画像は、複数の施設のMRI装置から得られたものであり、撮像プロトコルも相当異なる。学習データに複数サイトのデータを用いたときに判別精度が下がることは、Nielsenら(2013)も述べており、今回の結果はこの知見を支持するものであった。単一サイトを用いた場合は、そのサイトのデータに特化して判別器が過学習を起こしているために一見成績が良いと考えられる。また、施設を特徴量として追加した場合に判別器の精度が向上する傾向にあった。現在、研究班内で撮像プロトコルの統一を進めており、異なる施設・MRI装置から同一プロトコルを用いたrsfcMRIデータが蓄積していく予定である。統一rsfcMRIプロトコルにより判別成績が向上することが期待される。

E. 結論

今回、異なる撮像条件から得られたrsfcMRIによる気分障害患者と健常被験者の判別を試みた。まだ性能は十分と言えないが、本研究によるプロトコル統一と解析法のさらなる洗練によって判別成績の向上が期待される。頑強なバイオマーカーの作成は診断法確立への第一歩であり、今後、気分障害に関わる国民の保健・精神医療の進歩に向けて多大なる貢献ができると期待される。

なお、本内容は、東京大学医学部附属病院精神神経科(笠井清登教授)、大阪大学医学系研究科精神医学教室(橋本亮太准教授)、及び国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部(緒方洋輔、岡右里恵、花川隆)の共同研究として行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hanakawa T and Hosoda C: Functions of the cortico-basal ganglia circuits for spoken language may extend beyond emotional-affective modulation in adults.

Behav Brain Sci 37(6), 555-556, 2014

細田千尋、花川 隆：言語能力の向上・減退と脳可塑性の検討 —多次元イメージング法を用いた脳可塑性の可視化— 精神科 25(2): 192-195, 2014.

星野 英紀、花川 隆：MRI. Clinical Neuroscience 32(7): 783-785, 2014.

2. 学会発表

花川 隆：統合イメージングを用いた脳ネットワーク機能解剖の解明 .第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会シンポジウム、2014 年 11 月 20 日、福岡国際会議場

花川 隆：rsfMRI の撮像方法と質評価 . 第五回脳表現型の分子メカニズム研究会、平成 26 年 12 月 6 日(土)、コンベンションルーム AP 品川、東京 .

岡 右里恵、緒方 洋輔、福永 雅喜、橋本 亮太、花川 隆：Resting-state functional connectivity MRI を用いた気分障害患者と健常者の判別精度に対する手法の影響の検討 .平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、平成 26 年 12 月 12 日、ホテル東京ガーデンパレス

草野利樹、倉重宏樹、南部功夫、守口善也、花川 隆、和田安弘、大須理英子：安静時脳活動に内在する運動表現のマルチボクセルパターンについての検討 . 電気情報通信学会信越支部大会、平成 26 年 10 月 4 日(土)、

信州大学 長野(工学)キャンパス

細田 千尋、花川 隆、本田 学、岡ノ谷 一夫、大須 理英子：脱三日坊主：基底核—前頭極の機能・解剖的結合を強化する学習法 .平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、平成 26 年 12 月 12 日、ホテル東京ガーデンパレス

Ogata Y and Hanakawa T: Neural mechanisms underlying changes in preference for visual motor stimuli after exposure with imitation and observation. Neuroscience2014, November 17, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA.

Hosoda C, Okanoya K, Honda M, Osu R, Hanakawa T: Dynamic neural network reorganization associated with improvement of prospective metacognition. Neuroscience2014, November 15, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA.

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

該当なし。

3. その他

該当なし。