

MINI REVIEW・第8回若手研究者育成プログラム奨励賞

数理モデルと情報科学技術を用いた生物学的知見と精神症状の橋渡し研究

高橋 雄太¹⁾

私は、情報科学技術や数理モデルの利用で、生物学的研究の知見と実際に観察される精神症状のギャップを埋めることを目標に研究を行っています。そのアプローチは大きく分けて二つあり、下記に詳細を記します。

1. 小さな効果サイズを機械学習によって組み合わせる（予測する）研究

このアプローチでは、筆者らは GWAS やメタボロームデータ、疫学データを用いてリスク因子間の関係性を考慮して効果的に組み合わせる検討を行っています。1つ目の GWAS データを用いた解析では、機械学習の手法を用いて、遺伝子多型間の連鎖不平衡を効果的に考慮に入れ、さらに実際には表現型と関連のない遺伝子多型（偽陽性）の影響を抑えることで予測精度の向上を目指したモデル（STMGP 法）を共同で開発し、うつ症状の予測を行いました。STMGP 法は、頻用されている Polygenic Risk Scores 法や線形混合モデル法よりも高い予測精度を示し、効果的に遺伝子多型の効果を組み合わせることに成功しました。2つ目に筆者らは、血漿中のメタボロームデータからうつ症状を予測する研究に取り組みました。新しい機械学習の手法（HSIC Lasso 法）を共同で開発しました。この手法では、非線形性も考慮したうえで、代謝物間の関係性を検討し、予測に有用な代謝物を選択します。HSIC Lasso 法では、頻用されているサポートベクトルマシン（SVM）法や Lasso 法、Random Forest 法、Neural Network 法よりも高い精度でうつ症状を予測することに成功しました。最後に、相互作用（個体が複数のリスク因子を有しているとき、リスク因子群の組み合わせ次第では、その効果サイズが個別のリスクの足し算よりも大きくなること）を網羅的に検討するための機械学習手法（MP-LAMP 法）を用いた解析を行いました。筆者らは、東日本大震災で被災した集団で PTSD 症状が遷延するリスク因子の組み合わせを検討するために、この MP-LAMP 法を用いました。この結果では、一部のリスク因子の組み合わせでは、多重比較補正後も有意な関連を示し、さらに効果サイズの面でも単純なリスクの足し算よりもはるかに大きくなることが観察されました。

2. Artificial Neural Network を用いて脳の情報処理を模倣する計算論的アプローチ

脳は外界を内部モデル化する予測器であり、学習と認知のプロセスは予測誤差の最小化の計算原理で説明ができるという予測符号化（predictive coding）理論に基づき、筆者らは2つの階層（感覚作用に相当する低次レベル、意図や表象に相当する高次レベル）をもち、脳の情報処理を模倣した Recurrent Neural Network を用意しました。これに表情動画を入力して、顔のパーツが次にどのように動くのかを学習させたところ、感情の正解は与えていないにもかかわらず、高次のレベルで感情ごとのクラスターリングが生成されることが観察されました。さらに、Neural Network の発火特性を変化させると、低次レベルでは顔のパーツの動きを追うことができるのが、その意味を抽象化できず、未知の表情動画で感情を同定する作業に困難が生じました。これは、ASD の表情認知に類似の状態と考えられました。Neural Network モデルを用いて脳の情報処理を模倣する方法を用いることで、ニューロンの発火閾値の分布と表情認知にかかわる精神症状の関連性を説明することに成功しました。

上記の2つのアプローチ（機械学習手法と計算論的アプローチ）を通して、今後も生物学的な知見と精神症状の橋渡しに貢献していきたいと考えております。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Takahashi Y, Ueki M, Tamiya G, et al (2020) Machine learning for effectively avoiding overfitting is a crucial strategy for the genetic prediction of polygenic psychiatric phenotypes. *Transl Psychiatry*, 10 (1) : 294.
- 2) Takahashi Y, Ueki M, Yamada M, et al (2020) Improved metabolomic data-based prediction of depressive symptoms using nonlinear machine learning with feature selection. *Transl Psychiatry*, 10 (1) : 157.