

■ 若手最優秀奨励賞

1,000 計測以上の脳画像データの解析技法開発と臨床応用

小池 進介^{1,2,3)}

抄録：脳磁気共鳴画像 (MRI) 研究が一般的となり、多施設データを適切に取り扱える技術開発が進み、機械学習による鑑別診断や予後予測、脳画像に基づく生物学的再分類が現実的となった。今後はこうした解析が一般的となることを見越して、遺伝情報などと組み合わせた階層性データを利活用する病態解明、臨床応用研究が重要になる。日本で精神疾患脳画像研究を推進すべき理由はいくつかあるが、その中でも、精神科医が研究に深く関与していることは重要であり、今後も臨床家、当事者との協同による臨床応用技術開発が必要である。病態理解の点では、小児期から老年期に至るまで、ライフコースにわたる脳画像データの結合が重要であり、これに付随する思春期発達の階層性データベースの利活用が期待される。質・量ともにデータが拡大し続けるなか、精神科医が担える部分はさらに限られてくるが、分野横断のチームを取りまとめ、精神科臨床研究が進むべき道を示すことが求められる。

日本生物学的精神医学会誌 34 (4) : 171-178, 2023

Key words : brain image, machine learning, clinical application, magnetic resonance imaging, harmonization

1. 1,000 計測以上の脳画像データを取り扱う

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) が精神疾患の臨床研究に应用されて 30 年余りが経ち、国内外で多施設共同研究による大規模解析が一般的となった^{2, 6, 7, 29, 31, 38)}。大規模データによる一貫した結果は、精神疾患の病態解明へと結びつく手がかりとなっている^{7, 22, 29)}。一方、MRI 研究で発生するバイアスの混入、性差や発達・加齢変化など精神疾患以外の要因、臨床研究そのものが現状の診断体系に依存している点から、MRI 研究成果を個人に当てはめる臨床応用は未だ一般的ではない。これまで筆者は、こうした多施設共同 MRI 研究の欠点に着目し、MRI 研究で発生するバイアスを軽減し、精神疾患以外の要因をより適切に取り除く手法を検討してきた^{16, 25)}。これらの内容はすでに

2022 年の本誌¹⁹⁾、および他の誌面^{17, 18, 20, 21)}でも紹介させていただいたため、ここではこれから脳画像研究で何をすべきかを中心に議論する。

2. 脳画像の機械学習解析

機械学習や深層学習の手法は脳 MRI 研究でも普及しており、統計解析では難しかった判別式作成を容易にした。精神疾患を対象とした脳 MRI データにおいては経験的に各群 100 サンプル以上が望ましく、判別率が 80% を超えることはまれである³⁹⁾。判別率が 80% を超える研究成果も散見されるが、現状の精神医学に基づいたラベルを分類する教示あり学習であることを考えると、そのほとんどは過学習によるもので、汎化性能に乏しいと考えられる。

脳画像データを用いた疾患群と健常対照群を分け

Development of analysis techniques for more than 1,000 human brain imaging data and its clinical application

1) 東京大学心の多様性と適応の連携研究機構 (〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1) Shinsuke Koike : UTokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind. 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

2) 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 (〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1) Shinsuke Koike : Center for Evolutionary Cognitive Sciences at the University of Tokyo. 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

3) 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1) Shinsuke Koike : The University of Tokyo International Research Center for Neurointelligence. 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

【小池 進介 E-mail : skoike-tky@umin.ac.jp】

る学習器作成手法はほぼ確立したといえる⁴⁰⁾。遺伝子研究はサンプルサイズで先を行くが判別式作成は難しく、それと比較すると、はるかに少ないサンプルサイズで判別式が作成可能であることを示唆している。それでも脳 MRI 計測をここまで大規模に行える施設は少なく、多施設・プロトコルで得られたデータの結合が必要となる^{17, 25, 39, 40)}。さらに、開発された判別器を臨床応用するためには、研究施設外で得られた脳画像にも適用できる必要があり、既存の多施設データを結合するだけでなく、新たに得られたデータにも適用可能なハーモナイズ技術が必須となる^{16, 18, 25)}。

3. 臨床研究を超えて —脳が大きいことは良いことか？

精神病ハイリスク (clinical high risk : CHR) および初回エピソード精神病 (first-episode psychosis : FEP) を対象とした脳画像研究から、統合失調症の進行性脳病態¹¹⁾、発症前から発症後数年にかけて脳体積が減少することがわかった^{34, 35)}。CHR は発症前といっても、すでに何らかの精神症状を抱え医療機関を受診している一群であるため、病態発現の解明という点では限界があり、一般集団を対象としたコホート研究が必要となる。

東京ティーンコホート (Tokyo TEEN Cohort : TTC) は、思春期を対象としたコホート研究で、3,171 名を 10 歳からおおむね 2 年おきに調査している (<http://ttcp.umin.jp/>)^{1, 20, 23)}。追加計測にご協力いただけただけの研究参加者を対象に、脳 MRI 計測、唾液から得られる性ホルモン濃度、遺伝子など、さまざまな生物学的情報を得る population-neuroscience TTC (pn-TTC) が行われている^{23, 28)}。pn-TTC もおおむね 2 年おきに調査が継続され、2023 年 6 月現在で 479 名より、のべ 1,249 計測を行った。

思春期発達において脳 MRI 画像で観察される脳構造特徴量のほとんどは年齢とともに減少し、その程度は脳部位によって異なり、非線形である (図 1)。加えて、年齢が脳特徴に与える影響は性別によって異なり、それは年齢層や脳部位によって異なることが想定される (=年齢と性別の非線形な交互作用)²⁾。性別を疾患群と置き換えたときも同様で、ENIGMA CHR 研究において、健常群 (n = 1,377) と CHR 発症群 (n = 253) の差は、計測年齢が 5 歳異なる際の変化より小さく、変化パターンは群間によって異なる可能性が示唆された⁶⁾。

「脳構造や機能的特徴量が大きければ実社会での

機能・予後が良いのか？」は今後注目すべき課題である。これまで多くの臨床研究で「精神疾患では脳体積の減少が認められる」ことを示してきた。しかし、小児期から生理的に体積減少は認められ、精神疾患好発年齢である思春期でその変化が大きく、精神疾患に基づく脳特徴変化より大きい^{2, 6)}。「脳が大きいことは良いこと」という概念だけでは解けない問題について、多変量・非線形解析から抽出された「標準からの逸脱」をライフステージごとに検討する必要がある。

4. 精神疾患の層別化研究

既存の診断体系に基づく単一カテゴリーと病態が一对一であるとするには限界があり、臨床転帰、症状特徴などの臨床指標に基づくサブタイプ分類が以前から試みられてきた。例えば、マルチモダリティ脳計測とその後の転帰調査¹⁵⁾を組み合わせ、CHR 群では下前頭回左眼窩部の皮質表面積と 13 カ月後の解体症状に負の相関が、FEP 群では左島皮質表面積と 28 カ月後の機能の全体的評定尺度に正の相関があることを明らかにした¹²⁾。また、統合失調症の幻聴に着目し、幻聴あり群 (n = 58) では、幻聴なし (n = 29) 群や健常対照群 (n = 117) に比べて左尾側中前頭回、左中心前回の皮質表面積が小さく、健常対照群と比べて左島皮質表面積と左右の海馬体積が小さいことを明らかにした³³⁾。

こうした臨床知見に基づくサブタイプ分類は、脳画像研究に限らず生物学的再分類に近づくことが期待されていた。しかし、従来のケース・コントロール研究を超えるエフェクトサイズが再現性をもって得られることはほぼない。病態基盤の解明には貢献してきたかもしれないが、生物学的再分類の検討まで発展しない。大規模研究を行うにしても、分類手法の違いだけでなく、治療・支援環境の違い、文化差、遺伝的なばらつきなどを考慮する必要があるため、発展させづらい欠点がある。

5. 脳 MRI に基づいた 精神疾患の生物学的再分類

脳 MRI データを用いて、数理的にサブタイプを見いだそうという試みも始まっている。機械学習では、ラベルがついたデータを分類する教示あり学習と比して教示なし学習といわれ、さまざまな手法が開発されている。Chandらは、307 名の統合失調症脳構造データを用い、脳皮質、皮質下構造物全体

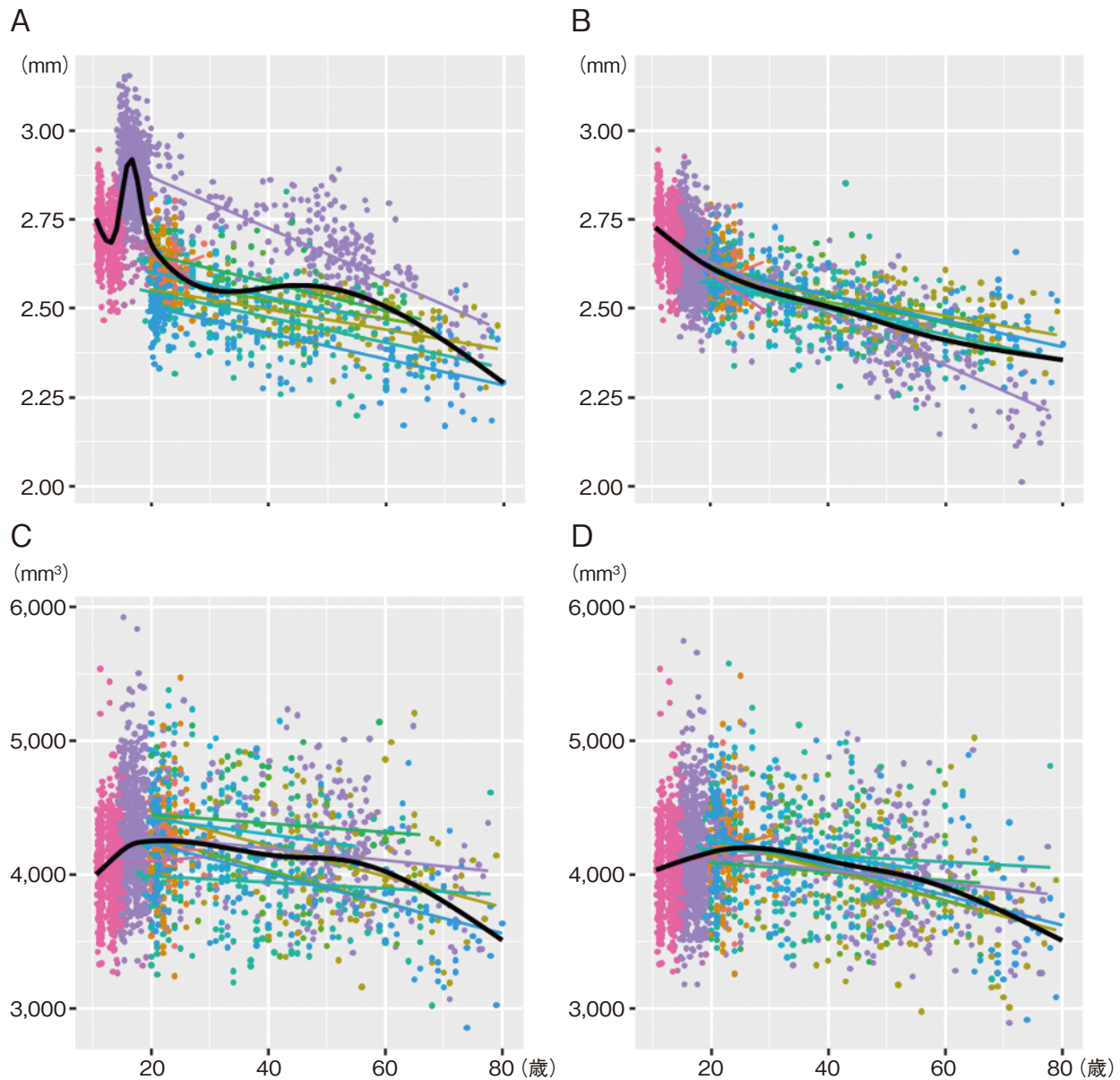


図1 ハーモナイズ前後の脳構造特徴量

11 プロトコルで取得された 1,509 人のべ 2,175 計測の健常対照データを用い、ハーモナイズ前後の左皮質厚平均 (mm, A および B)、左海馬体積 (mm^3 , C および D) と、計測時年齢の関係を描出した。18 歳未満のデータのほとんどは pn-TTC で取得された。横軸は年齢、カラーの点および線は各計測値とデータセットごとの直線回帰を示す。黒線は全データを用いた一般加法モデルによる非線形回帰を示す。ハーモナイズにより、データセットごとの直線回帰で示される機種間差が全体の回帰モデルに近づき、機種間差が軽減していることがわかる。また、ハーモナイズ後の脳構造特徴量を比較すると、ライフコースにわたる変化は大きく異なり、特に思春期ではその変化率が大きいことがわかる。

的に体積減少を認めるサブタイプ 1 と、脳基底核の体積増大を認め、それ以外の脳構造は健常対照群と違いがないサブタイプ 2 に分けられる可能性を示した⁴⁾。さらに、この分類を FEP 群に適用し、サブタイプ 2 はサブタイプ 1 と比して、最終学歴が高く、初回評価時の陽性症状が重く、1 年後、5 年後の寛解率が高いことを明らかにした⁵⁾。このような同一の臨床カテゴリー内を複数の脳パターンに分類する試みは、経験的に数百程度のサンプルで安

定した結果が得られるようである。

一方で、疾患横断的に、さらには健常対照データを含めた層別化による生物学的再分類の試みも行われてきた。しかし再現性が担保できず、現状で臨床応用過程に至った成果報告はない。これまでの精神疾患脳画像研究は主に、単一の疾患群と健常対照群のデータセットが主で、疾患群同士を直接比較し、疾患共通性・特異性をみる目的では取得されてこなかった。疾患群同士、さらには生物学的再分類も念

頭に置いたサブタイプ共通・特異性の検討においては、ハーモナイズ技術と年齢や性別などの精神疾患以外の要因を取り除いた大規模かつ高品質のデータセット (図 1) であれば、再現性のある結果が得られるのかもしれないと期待している。

6. 脳画像による層別化と階層性データの組み合わせで何が期待されるか？

統合失調症のドーパミン仮説は主に薬理学研究で見いだされ、ポジトロン断層撮像法 (positron emission tomography : PET) の登場により、線条体のドーパミン活動亢進と治療薬効果が可視化できるようになった¹⁰⁾。一方、Psychiatric Genomics Consortium による統合失調症 74,776 例と健常対照 101,023 例による大規模ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) では脳に関与するさまざまな遺伝子変異がリスク遺伝子として挙がったが、ドーパミン関連遺伝子の寄与は驚くほど小さかった³⁷⁾。

この原因はいくつか考えられるが、複数の病態基盤が存在し、その下流でドーパミン神経系の異常を引き起こすという仮説を立てれば、脳画像データによる数理的再分類が起点となってブレイクスルーが生まれるかもしれない。そのためには、脳画像データだけではなく遺伝子、脳波など、さまざまな生物学的指標を取得した階層性データが必要となる。

階層性データは疾患の典型例を同定するのにも役立つかもしれない。現在、大規模 GWAS 成果に基づいて多遺伝子リスクスコア (polygenic risk score : PRS) を容易に算出することができる^{27, 30)}。遺伝子は脳画像と異なり、さまざまな疾患や状態 (例 : 身長、性格傾向) を高頻度の遺伝子多型からスコア化できる。このスコアを単独で用いても診断分類は難しいことがわかっているが、脳画像機械学習成果と組み合わせた「生物学的に典型的な」一群、つまり脳画像機械学習も PRS も統合失調症スコアが高い亜群について検討できるようになると、病態解明、臨床応用ともにさらに一步を進めることができるのではと期待している。

pn-TTC ではすでに全ゲノム解析が完了し、網羅的エピゲノム解析³⁾ や性ホルモン解析も MRI 計測時点ごとに順次行っている。つまり、多施設疾患研究と pn-TTC の階層性データは大規模な単一データセットとして解析できる見込みが立ち (図 1)、今後はこの膨大な階層性データをいかに活用するかが焦点となる。近年、単一の計測モダリティだけで

もデータ量が膨大となり、登録制データベースに保管して、研究者に広く活用してもらう流れが一般的となった。TTC, pn-TTC でもデータ利用申請を随時受け付けている (<http://value.umin.jp/data-resource.html>)。

7. なぜ日本で精神疾患脳画像研究を推進すべきか？

諸外国と比べて日本では精神疾患脳画像研究を行いやすいといえる。その要因にはいくつか異なる理由があり、まず第一に、日本は人口当たりの MRI 台数が非常に多く²⁶⁾、臨床研究がしやすい環境にある。MRI 台数が多いということは、それだけ MRI を操作する技術者、研究者が多くおり、研究環境を組み立てやすいといえる。日本より人口当たりの MRI 台数が多い国としてノルウェー、スイス、ギリシャなどが挙げられるが、いずれも人口が少ないため、MRI 研究が盛んとはいえない。そのうえ、疾患研究の場合、人口が少ないと研究参加者のリクルートで制限が強くなる。

また、日本に特徴的な点として、Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO)^{29, 31)} のような精神疾患研究コンソーシアムがあり、多施設共同研究が行いやすい環境が整備されている。さらに、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development : AMED) での大規模プロジェクトによって、精神医学分野以外との共同研究が推進され、最先端の脳画像解析技術が共有されていることも大きい¹⁶⁾。そこで開発された traveling subject (TS) 技術も日本に特徴的な分野である³⁸⁾。日本は移動コストが小さいため、研究参加者が研究施設間を移動して計測を受ける TS 計測が実施しやすい。AMED 国際脳プロジェクトでは、のべ 700 以上の TS 計測を行い、このデータがいち早く共有された。MRI 機種間差補正だけでなく、解析技術開発などに利活用^{24, 25)} されているが、こうした取り組みは日本特有のものであると評価されつつある³²⁾。

8. 臨床応用には臨床家と当事者の関与が必須である

ここまで述べたように、精神疾患脳画像研究は臨床応用に向けた研究が着実に進められている。今後もさまざまな学習器が開発され、より多くの診断補助ツールが臨床試験に進むであろう。

では、ここまで述べてきた研究面の限界をすべて解決すれば臨床応用は成功するだろうか？ 筆者は過去に近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) の研究を行い、精神疾患の鑑別補助について、先進医療、保険収載の協力を行った。これは、多施設共同研究による成果で、うつ病と精神病性障害 (統合失調症と双極性障害) を 80% の精度で判別できるものである^{9, 36)}。鑑別診断プログラムは 2009 年に精神疾患領域で初めて先進医療となり、「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として 2014 年に保険収載された。

臨床応用までの流れには批判もあり、その多くはこれまで MRI 研究で説明してきたような、研究施設以外で得られたデータの適用可能性、同一被験者の繰り返し計測、異なる年齢層での検討が十分ではない、などであった¹⁴⁾。

実際の利用者側と意図が共有しきれなかったところもあった。研究者側も臨床応用までは拙速であることを認識しており、「鑑別診断補助」という名称として、補助的な位置づけであることを繰り返し説明したが、患者本人、家族のみならず医療者も NIRS 判定を過剰に信用してしまうことが散見された⁸⁾。また、研究段階では臨床的に典型的な症候群を対象として判別式が作成されたのに対し、応用段階ではなかなか診断が下せない、いわゆる典型的な症状を有さない患者への適用が目立った。さらには、診断補助アルゴリズムの適応外である疾患群、例えば、適応障害や発達障害に誤って導入し、判別しようとすることも散見された。

こうした経験は MRI 臨床応用の段階でも共有され、臨床応用に即した実証研究も並行して必要になる。日本では依然として、ほぼすべての精神疾患脳画像研究に、精神科医が一定の関与をしている。今後この強みを生かして、臨床応用まで進められるべきである。NIRS 臨床応用プロジェクトでは、上記のような批判にこたえて、CHR, FEP 群を含めた急性期・若年成人での検討¹⁴⁾、大規模疾患横断データによる再検証¹³⁾などを行ってきたが、こうした成果を踏まえてアップデートしていく仕組みが十分ではなかった。今後の生物学的指標の臨床応用試験においては、臨床研究者、臨床精神科医、当事者それぞれが意見を出し合い、アップデートしていく仕組みが望まれる。

9. 10,000 計測以上の縦断脳画像データを 利活用するために

ここまで、多施設共同研究による 1,000 計測以上のデータを取り扱った MRI 研究の現状を概説した。多施設データを適切に取り扱える技術開発が進み、機械学習を用いた鑑別診断や予後予測、脳画像に基づく生物学的再分類が現実的となった。精神科医が脳画像研究を行うことは依然重要であり、基礎研究者と臨床家、当事者とをつないで臨床応用技術開発を進める必要がある。

今後の研究では、10,000 計測以上の縦断脳画像データを取り扱って解析することが一般的となることを前提として、遺伝情報などと組み合わせた階層性データを用いた病態解明、臨床応用研究が重要になる。その中で脳 MRI 研究は、小児期から老年期までライフコースにわたる脳画像データの結合が重要で、発達と加齢の要因を適切に取り除いたうえで、精神疾患の共通因子、特異因子、重症度因子などを分類・検出することができれば、病態解明や臨床応用にさらに近づく。

質・量ともにデータが拡大するなか、研究全体のなかで精神科医が担える部分はさらに限られてくるが、分野横断のチームを取りまとめ、精神科臨床研究が進むべき道を示すことが求められる。

謝辞

この総説は AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム (The Strategic International Brain Science Research Promotion Program 国際脳 ; Grant No. JP18dm0307001, JP18dm0307004), 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies 革新脳 ; JP19dm0207069), および科学技術振興機構 (Japan Science and Technology Agency : JST) ムーンショット型研究開発事業「数理解析手法の精神疾患への応用研究」(JPMJMS2021) の成果を取りまとめたものである。倫理的配慮

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。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Ando S, Nishida A, Yamasaki S, et al (2019) Cohort Profile : The Tokyo Teen Cohort study (TTC) . Int J Epidemiol, 48 : 1414-1414g.

- 2) Bethlehem RAI, Seidnitz J, White SR, et al (2022) Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 604 : 525-533.
- 3) Bundo M, Ueda J, Nakachi Y, et al (2021) Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 26 : 3407-3418.
- 4) Chand GB, Dwyer DB, Erus G, et al (2020) Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain*, 143 : 1027-1038.
- 5) Dwyer DB, Chand GB, Pigoni A, et al (2023) Psychosis brain subtypes validated in first-episode cohorts and related to illness remission : results from the PHENOM consortium. *Mol Psychiatry*, online ahead of print.
- 6) ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Jalbrzikowski M, Hayes RA, et al (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 : 753-766.
- 7) for the ENIGMA Schizophrenia Working Group, van Erp TG, Hibar DP, et al (2016) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 : 547-553.
- 8) 福田正人 (2014) 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス 診断と治療へのアプローチ. 中山書店, 東京.
- 9) 福田正人, 西村幸香 (2017) 光トポグラフィー検査ガイドブッカー NIRS 波形の臨床判読 改訂第2版. 中山書店, 東京.
- 10) Ito H, Arakawa R, Takahashi H, et al (2009) No regional difference in dopamine D2 receptor occupancy by the second-generation antipsychotic drug risperidone in humans : a positron emission tomography study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 : 667-675.
- 11) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al (2003) Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60 : 766-775.
- 12) Koike S, Fujioka M, Satomura Y, et al (2021) Surface area in the insula was associated with 28-month functional outcome in first-episode psychosis. *npj Schizophr*, 7 : 56.
- 13) Koike S, Sakakibara E, Satomura Y, et al (2022) Shared functional impairment in the prefrontal cortex affects symptom severity across psychiatric disorders. *Psychol Med*, 52 : 2661-2670.
- 14) Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, et al (2017) Application of functional near infrared spectroscopy as supplementary examination for diagnosis of clinical stages of psychosis spectrum. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 : 794-806.
- 15) Koike S, Takano Y, Iwashiro N, et al (2013) A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting : the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res*, 143 : 116-124.
- 16) Koike S, Tanaka SC, Okada T, et al (2021) Brain/MINDS beyond human brain MRI project : A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. *NeuroImage Clin*, 30 : 102600.
- 17) Koike S, Uematsu A, Sasabayashi D, et al (2022) Recent advances and future directions in brain MR imaging studies in schizophrenia : Toward elucidating brain pathology and developing clinical tools. *Magn Reson Med Sci*, 21 : 539-552.
- 18) 小池進介, 田中沙織, 林拓也 (2022) 国際脳ヒト脳 MRI 研究プロジェクトによる精神疾患の病態解明. *BRAIN and NERVE*, 74 : 285-290.
- 19) 小池進介 (2023) 脳画像による機械学習解析を臨床現場に応用するために必要なこと. *日本生物学的精神医学会誌*, 34 : 19-23.
- 20) 小池進介 (2023) 精神病臨床的ハイリスク群の脳画像研究による病態解明と臨床応用. *臨床精神医学*, 52 : 375-384.
- 21) 小池進介 (2023) 統合失調症の階層的データ解析. *医学のあゆみ*, 286 : 570-576.
- 22) 小池進介, 笠井清登, 柳下祥ほか (2022) 双方向トランスレーショナルアプローチによる精神疾患の脳予測性障害機序に関する研究開発. *生体の科学*, 73 : 458-459.
- 23) 小池進介, 岡田直大, 安藤俊太郎ほか (2023) 思春期コホートの階層性データベース構築. *生体の科学*, 74 : 152-157.
- 24) Kurokawa R, Kamiya K, Koike S, et al (2021) Cross-scanner reproducibility and harmonization of a diffu-

- sion MRI structural brain network : A traveling subject study of multi-b acquisition. *NeuroImage*, 245 : 118675.
- 25) Maikusa N, Zhu Y, Uematsu A, et al (2021) Comparison of traveling-subject and ComBat harmonization methods for assessing structural brain characteristics. *Hum Brain Mapp*, 42 : 5278-5287.
- 26) OECD Data (2021) Health equipment - Magnetic resonance imaging (MRI) units. *Health Glance* (<http://data.oecd.org/healthqt/magnetic-resonance-imaging-mri-units.htm>) [Cited 2023 Aug 14]
- 27) 大井一高 (2022) 精神疾患と中間表現型間における遺伝的共通性と特異性. *日本生物学的精神医学会誌*, 33 : 6-9.
- 28) Okada N, Ando S, Sanada M, et al (2019) Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC) : Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 : 231-242.
- 29) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 : 1460-1466.
- 30) 岡田随象 (2021) Polygenic risk score を活用したゲノム個別化医療. *日本内科学会雑誌*, 110 : 400-406.
- 31) Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, et al (2022) Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 : 1-14.
- 32) Radua J, Vieta E, Shinohara R, et al (2020) Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. *NeuroImage*, 218 : 116956.
- 33) Sone M, Koshiyama D, Zhu Y, et al (2022) Structural brain abnormalities in schizophrenia patients with a history and presence of auditory verbal hallucination. *Transl Psychiatry*, 12 : 511.
- 34) Takahashi T and Suzuki M (2018) Brain morphologic changes in early stages of psychosis : Implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 : 556-571.
- 35) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al (2009) Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 66 : 366-376.
- 36) Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, et al (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage*, 85 Pt 1 : 498-507.
- 37) Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 : 502-508.
- 38) Yamashita A, Yahata N, Itahashi T, et al (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 Biol*, 17 : e3000042.
- 39) Yassin W, Nakatani H, Zhu Y, et al (2020) Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis. *Transl Psychiatry*, 10 : 278.
- 40) Zhu Y, Nakatani H, Yassin W, et al (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. *Schizophr Bull*, 48 : 563-574.

■ ABSTRACT

Development of analysis techniques for more than 1,000 human brain imaging data and its clinical application

Shinsuke Koike^{1,2,3)}

- 1) UTokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind
- 2) Center for Evolutionary Cognitive Sciences at the University of Tokyo
- 3) The University of Tokyo International Research Center for Neurointelligence

Since the multi-site properly-harmonized datasets in human brain magnetic resonance imaging (MRI) have been available, the machine learning classifiers to predict clinical diagnoses and prognosis and the biological reclassification in psychiatric disorders will be used in clinical practice soon. When these new research paradigms become more common, hierarchical dataset combining with genetic information, etc., will be important for elucidating the pathophysiology and developing clinically applicable tools in multiple psychiatric disorders. There are several reasons why brain imaging research on psychiatric disorders should be promoted in Japan, especially, one reason is that psychiatrists are deeply involved in the research. The development of biological tools collaborating with clinicians and patients is important in the phase of clinical application. In terms of understanding pathophysiology, brain imaging data across the life course from childhood to old age, especially during adolescence, combing with hierarchical database is expected to be utilized. As these datasets continue to expand in both quality and quantity, psychiatrists will become limited roles in the whole research projects. However, the psychiatrists need to organize cross-disciplinary teams to lead to an appropriate form of the clinical research in psychiatry.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (4) : 171-178, 2023)
