

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関、学研都
市記者クラブ、大阪科学・大学記
者クラブ

令和2年3月12日

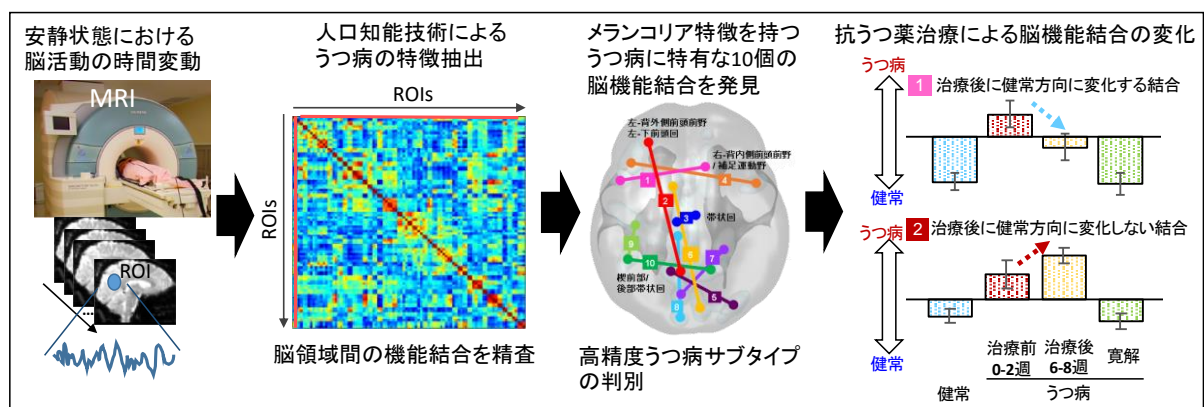
国立大学法人 広島大学大学院医系科学研究科
株式会社 国際電気通信基礎技術研究所(ATR)

記者説明会（3月16日（月）11:00・霞キャンパス）のご案内

10分間のMRI検査とAIを用いたうつ病の高い精度の 判定による新たな診断法を開発しました

【本研究成果のポイント】

- ✓ うつ病の客観的な診断法については未だ確立されておらず、様々なサブタイプも指摘されています。また、抗うつ薬は十分でなく効果の発現までに時間がかかることも分かっています。
- ✓ 本研究は、全脳データからうつ病の中核群とされるメランコリア特徴を伴う[1]うつ病に特異的な安静時脳機能結合[2]を抽出し、人工知能(AI)[3]を用いて高い精度で判定できることを初めて明らかにしました。
- ✓ メランコリア特徴を伴ううつ病に特異的な10個の安静時機能結合のうち、1つの結合(第二結合)は、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)[4]による治療により変化がみられないことがわかりました。
- ✓ これらの結果から、10分間のMRI検査によりうつ病の中核群の判定ができること、抗うつ薬による変化がみられない脳機能結合を標的とした新しいうつ病の治療法開発が期待されます。



【概要】

広島大学・岡本泰昌教授、市川奈穂特任助教らを始めとした、国際電気通信基礎技術研究所(ATR) 脳情報通信総合研究所、量子科学技術研究開発機構(QST)、昭和大学、慶應大学、京都大学、東京大学の研究グループは、安静時に撮像された機能的磁気共鳴画像(fMRI)データを基に、うつ病の中核群とされるメランコリア特徴を伴う[1]うつ病を判別する方法(うつ病バイオマーカー)の開発と、抗うつ薬治療による脳機能結合の変化の違いを明らかにすることに成功しました。

現代社会において増え続けているうつ病は、休職や自殺、引きこもりなどの要因であり、適切な診断と治療法の適用が大きな課題となっています。うつ病は、抑うつ気分と意欲減退に、焦燥感や不眠、食欲低下などの精神症状を伴う状態の呼び名であり、実際のさまざまな臨床症状より構成された幅広い症候群です。様々なサブタイプも指摘されていますが、生物学的均質性が高い一群として「メランコリア特徴を伴う」タイプが着目されています。また、うつ病の治療は主として抗うつ薬を用いて行われますが、抗うつ薬の効果発現は必ずしも十分でなく、効果発現までに時間がかかることが知られています。そのため、うつ病の新たな治療法開発のための病態や抗うつ薬のメカニズムの解明が求められています。

本研究では、精神疾患簡易構造化面接法(MINI)[5]により判定したうつ病患者 92 名と年齢性別を合わせた健常者 92 名のうち、メランコリア特徴を伴ううつ病 65 名と健常者 65 名の計 130 名の安静時脳機能結合データ[2]を対象として、人工知能(AI)、複数の機械学習アルゴリズム[3]を適用することにより、メランコリア特徴を伴ううつ病バイオマーカーを開発を行いました。被験者の脳機能活動は3テスラの MRI 装置により約 10 分間撮像し、撮像中はモニター中央に表示される十字マークを見ながら安静にして眠らないように教示しました。脳機能画像解析は、脳溝アトラスに従って全脳 137 領域から時系列データを抽出し、時系列相関をまとめた相関行列データ(9316 の特徴量)を個人毎に作成しました。全脳より得られた脳機能結合から、10 個の脳機能結合がメランコリア特徴を伴ううつ病バイオマーカーとして抽出されました。このバイオマーカー(判別器)を用いてメランコリア特徴を伴ううつ病が判別率 84% (AUC 0.91)[6]と高い精度で判別できました。この判別器は、異なる施設の独立したデータセットでも有意な判別精度(汎化性能)[7]を示しました。さらに治療開始後 6-8 週[8]に再撮像を行った一部の症例において抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の治療による変化についての検討したところ、10 個の脳機能結合のうち、変化がみられない結合(左背外側前頭前野[9]と後部帯状回/楔前部の機能結合[10])が存在することが明らかになりました。

本研究は、全脳データからうつ病の中核群とされるメランコリア特徴を伴ううつ病に特異的な安静時脳機能結合を抽出し AI を用いて高い精度で判定できること、また、抗うつ薬治療により変化がみられない脳機能結合が存在することを初めて明らかにした研究です。

今後、10 分間の MRI 検査によりうつ病の中核群の判定ができること、抗うつ薬による変化がみられない脳機能結合を標的とした新しいうつ病の治療法開発が期待されます。

この研究成果は、2020年2月26日に「Scientific Reports」に掲載されました。
ついては、本成果につきまして、下記のとおり記者説明会を開催し、ご説明いたします。
ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

日 時： 令和2年3月16日(月)11時00分～12時00分(10時30分から受付)
場 所： 広島大学霞キャンパス(広島市南区霞1-2-3)
臨床管理棟3階 3F1会議室

出席者： 広島大学大学院医系科学研究科 岡本 泰昌 教授
広島大学脳・こころ・感性科学研究センター 市川 奈穂 特任助教

【背景】

近年、脳画像データを用いて精神疾患の特徴を理解するための取り組みが続けられています。なかでも、安静状態における自発的な脳活動を機能的MRIデータとして記録し(安静時脳機能画像:rsfMRI)、脳領域間の時間的な同期関係(機能結合:FC)を求め、疾患と健常対照との差異を比較することにより、精神疾患の神経基盤について理解しようとする試みが増えてきています。しかし、安静時脳機能画像を用いて、うつ病の判別を試みた研究は未だ少なく、特に全脳データから疾患特異的な少数の脳機能結合を同定し、うつ病バイオマーカー(判別器)を開発した研究は行われていません。そこで本研究では、安静時脳機能結合データに人工知能(AI)、複数の機械学習アルゴリズムを適用し、安静時脳機能結合に基づいたメランコリー型うつ病バイオマーカー(判別器)を開発すること、そして、抗うつ薬治療によるこのバイオマーカーの変化について検討することを目的としました。

【研究内容】

本研究は、うつ病バイオマーカー(判別器)の作成のための手続きに従って行いました。うつ病の症例は広島市近郊のクリニックより、健常者は地方紙の広告を介して実験参加に関する募集を行い、精神疾患簡易構造化面接法(MINI)により判定したうつ病患者92名(メランコリア特徴を伴ううつ病65名を含む)と年齢性別を合わせた健常者92名を解析対象としました。うつ病患者に関しては、抗うつ薬治療開始後0-2週以内にMRIの撮像を行い、一部の症例では6-8週後に再度撮像を行いました。外部独立データとしては、量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所のMRIデータを利用しました(投薬前のうつ病患者11名、健常者40名)。他の精神疾患としては、昭和大学の自閉症データ(患者74名、健常者36名)、京都大学の統合失調症データ(患者68名、健常者102名)を検討に用いました。安静時脳機能画像は、3テスラのMRI装置により10分間撮像し、被験者には、撮像中はモニター中央に表示される十字マークを見ながら安静にして眠らないように教示しました。脳

機能画像の解析に必要な下処理を行った後、脳溝アトラスに従って全脳 137 領域から時系列データを抽出し、時系列相関をまとめた相関行列データ(9316 の特徴量)を個人毎に作成いたしました。うつ病の判別器作成に必要な AI (人口知能としての機械学習アルゴリズムの組み合わせ)として、まず、性別、年齢、撮像環境(MRI の機種等)に関わらず、疾患の診断ラベルに基づく特徴量のみを絞り込むために正則化正準相関解析(L1-SCCA)を行い、次に、「うつ病か健常」の判別に特に重要となる少数の脳機能結合を抽出する目的でスパース・ロジスティック回帰(SLR)を行いました。なお、アルゴリズム内における情報漏洩対策として、連続的な入れ子式の特徴選択を行い、一個抜き交差検証(LOOCV)による判別率を得ました[11]。なお、本研究は広島大学の倫理委員会からの承認を得て実施され、十分な配慮の下に同意取得を行い、匿名化されたデータを用いて解析を行いました。

うつ病患者全体を対象として判別器を作成した場合には、21 個の脳機能結合が抽出され、判別率は 60%に留まりましたが、これに対し、メランコリア特徴を伴うつ病に限定した場合には、10 個の脳機能結合が抽出され(図2)、判別率 84%まで成績が向上し、外部独立データに関する統計的に有意な判別が可能であることが示されました。また、他のうつ病のサブタイプ(非メランコリー型、難治性うつ病)や、他の精神疾患(自閉症、統合失調症等)は判別しないことより、メランコリア特徴を伴うつ病に特異的なバイオマーカー(判別器)であることが示唆されました(図3)。

さらに、これらの脳機能結合の SSRI を用いた抗うつ薬治療の変化について検討を行った結果、抗うつ薬治療後 6-8 週間では、ほとんどの結合が健常側に変化しましたが、一つの脳機能結合(左背外側前頭前野/下前頭回から後部帯状回/楔前部の間の時系列相関)は、抗うつ薬治療による変化がみられませんでした(図 4)。

以上、本研究では、全脳データからうつ病の中核群とされるメランコリア特徴を伴うつ病に特異的な安静時脳機能結合を抽出し AI を用いて高い精度で判定できること、また、SSRI 治療により変化がみられない脳機能結合が存在することを明らかにしました。

【本研究の意義と今後の展望】

今回、症候学的に異種性の高いとされる、うつ病全体を対象にバイオマーカーを作成した場合には低い判別率に留まったのに対し、メランコリア特徴を伴うつ病に限定した場合には、判別率の向上と外部独立データにおける有意な汎化性能が確認されました。また、バイオマーカーとして抽出された脳機能結合は抗うつ薬治療による変化に差異がみられ、変化しなかった結合には反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)などの治療標的部位とされている左背外側前頭前野や抑うつの反芻思考に関わる後部帯状回/楔前部が含まれていました。

本研究結果から、今後、10 分間の MRI 検査によりうつ病の中核群の判定ができること、薬物(SSRI 等)による変化がみられない脳機能結合を標的とした新しいうつ病の治療法開発が期待されます。

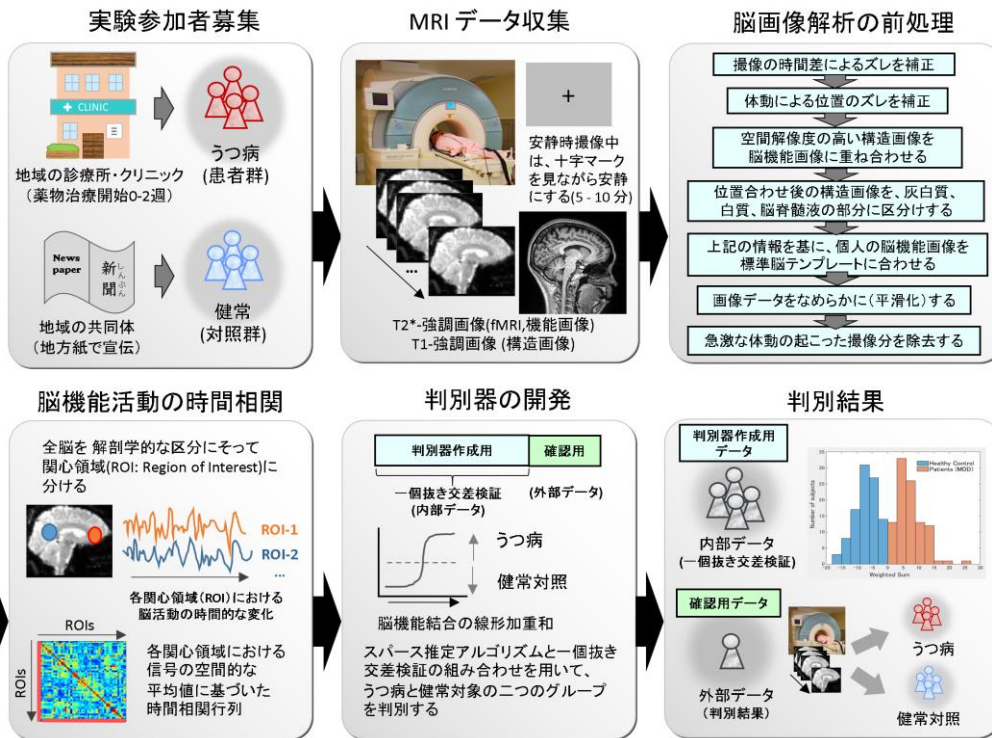


図1. うつ病バイオマーカー(判別器)の作成のための手続き

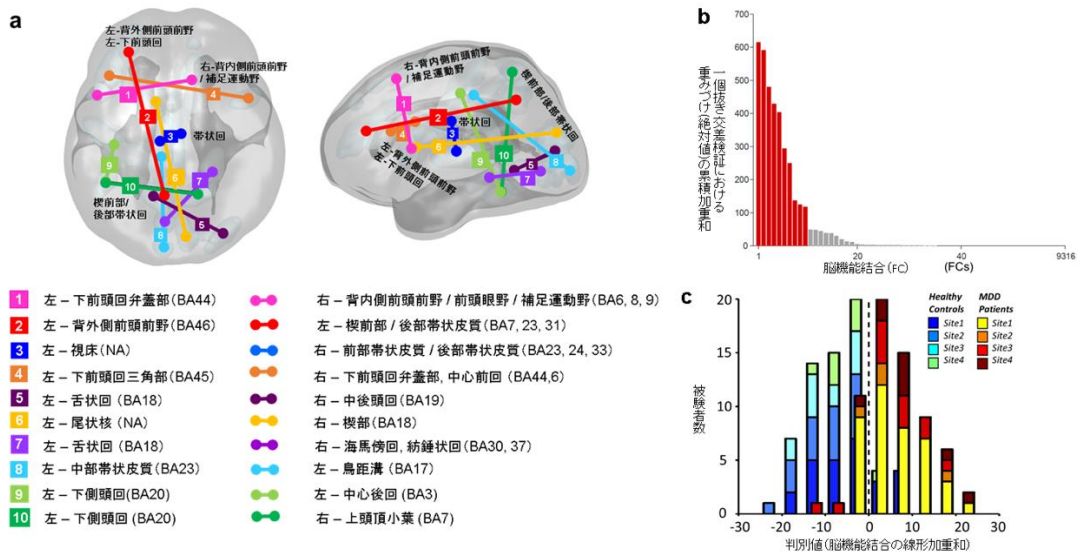


図2. メランコリア特徴を伴ううつ病バイオマーカー(判別器)として抽出された10個の脳機能結合

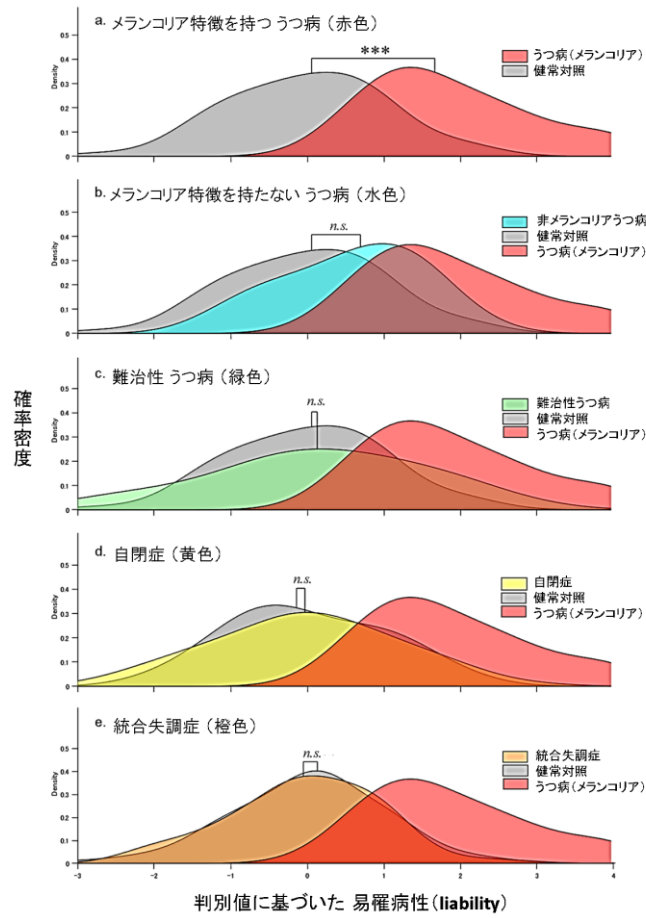


図3. メランコリー型うつ病バイオマーカーの特異性の検討
 (他のサブタイプおよび精神疾患に適用した場合)

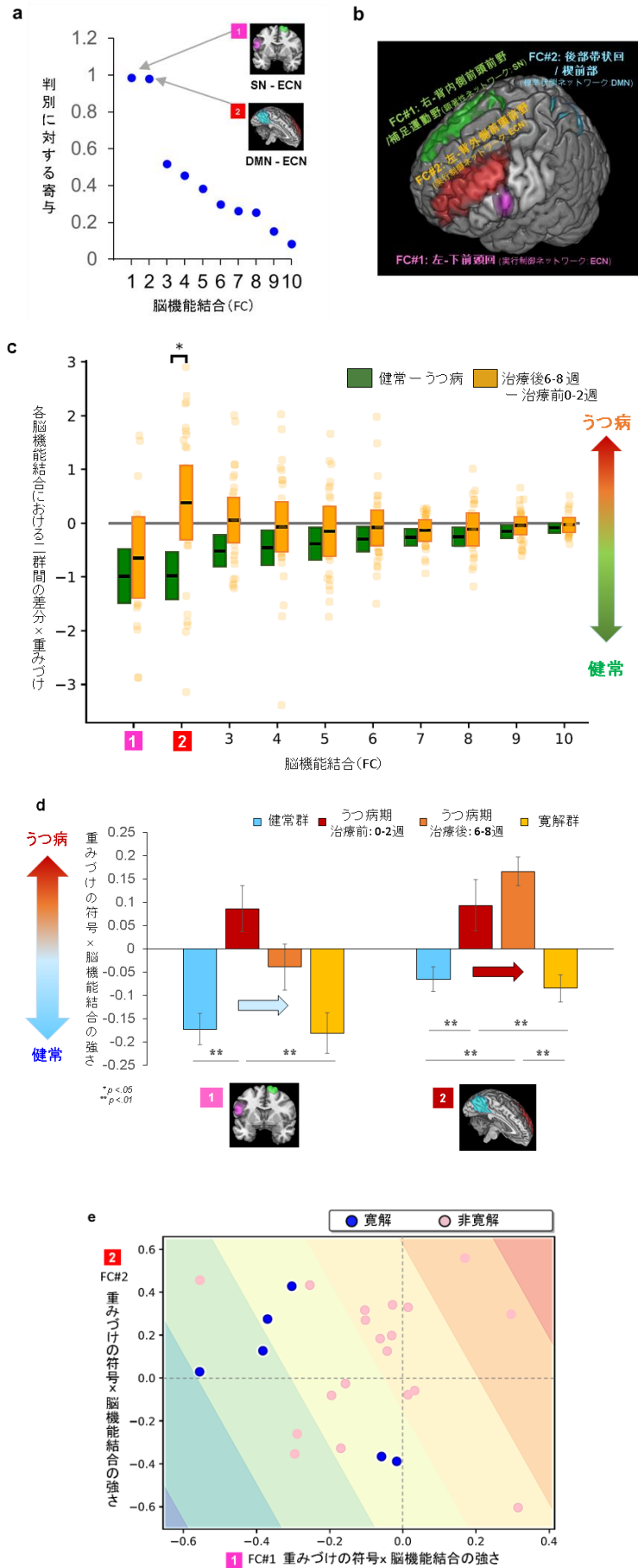


図4. 薬物治療による、安静時脳機能バイオマーカー(10個の脳機能結合)の変化

【論文情報】

- ・ 掲載雑誌: Scientific Reports
- ・ 論文題目: “Primary functional brain connections associated with melancholic major depressive disorder and modulation by antidepressants”
(メランコリー型うつ病に関わる脳機能結合と抗うつ薬による変化)
- ・ 著者: Ichikawa N¹, Lisi G², Yahata N³, Okada G¹, Takamura M¹, Hashimoto R⁴, Yamada T², Yamada M³, Suhara T³, Moriguchi S⁵, Mimura M⁵, Yoshihara Y⁶, Takahashi H⁷, Kasai K⁸, Kato N⁴, Yamawaki S¹, Seymour B^{2,9}, Kawato M², Morimoto J², Okamoto Y^{1*}
- ・ 所属: ¹広島大学大学院、²国際電気通信基礎技術研究所(ATR)、³量子科学技術研究開発機構、⁴昭和大学、⁵慶應義塾大学、⁶京都大学、⁷東京医科歯科大学、⁸東京大学、⁹ケンブリッジ大学

【研究サポート】

AMED: 国際脳(JP19dm0307002、JP19dm0307008)、脳プロ BMI(JP17dm0107044)、融合脳(JP19dm0107093)、脳プロ F、革新脳

【お問い合わせ先】

- ・ 研究内容に関して

広島大学 大学院医系科学研究科 精神神経医科学

〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3

Tel:082-257-5207 Fax:082-257-5209

E-mail: nahoi@hiroshima-u.ac.jp (市川) oy@hiroshima-u.ac.jp (岡本)

(株)国際電気通信基礎技術研究所(ATR)経営統括部 企画・広報チーム

〒619-0288 京都府相楽郡精華町光台 2-2-2

Tel: 0774-95-1176, Fax: 0774-95-1178,

E-mail: pr@atr.jp https://www.atr.jp/index_j.html

- ・ 報道関係に関して

広島大学 財務・総務室 広報部 広報グループ

〒739-8511 広島県東広島市鏡山1-3-2

Tel:082-424-3701 Fax:082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

発信枚数:A4版 12枚(本票含む)

【補足(用語説明・参照リンク)】

[1] メランコリア特徴を伴う:

「メランコリア特徴を伴う」うつ病は、様々なサブタイプも指摘されるうつ病において、生物学的均質性が高く、うつ病の中核群と考えられる。

DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(2014)によれば、メランコリア特徴は以下のように説明される。

A. 現在のエピソードの最も重度な期間に、以下のうち1つが存在する:

1. 全ての、またはほとんどすべての活動における喜びの喪失
2. 普段快適である刺激に対する反応の消失(何かよいことが起こった場合にも一時的にさえ、ずっとよい気分にならない)

B. 以下のうつ3つ(またはそれ以上):

1. はっきりと他と区別できる性質の抑うつ気分があり、深い落胆、絶望、および/または陰鬱さ、またはいわゆる空虚感によって特徴づけられる
2. 抑うつは決まって朝に悪化する
3. 早朝覚醒(すなわち、通常の起床時間より少なくとも2時間早い)
4. 著しい精神運動焦燥または制止
5. 有意な食欲不振または体重減少
6. 過度または不適切な罪悪感

[2] 安静時脳機能結合:

脳は安静状態にあっても自発的な活動を行っている。これを機能的MRIで計測すると、脳活動状態を表す信号値(BOLD信号値)が時間の経過とともにゆらぐ現象として観察される。本研究では、その長周期成分(周期10秒以上)に着目してうつ病に特徴的な時間的変動の検出を目指した。脳機能結合は、空間的に隔たっている脳領域どうしの活動パターンの同期関係(類似度)を表すもの。脳活動を反映するMRI信号(BOLD信号)の時間的変動の相関係数から評価を行った。相関係数は、2領域間の脳活動の類似性が高い(=同時に高め合ったり低め合ったりする)と1に近い値に、互いを抑制しあう関係では(一方の活動性が高いとき、他方の活動性が低いなど)-1に近い値に、互いに関連しないとき0に近い値を取る。本研究では、137個の各脳部位から信号波形を取り出し、全ての脳部位ペア(9,316個=137×136÷2)について相関係数を求めることで、個人の全脳にわたる機能的結合情報を含んだ脳の機能的回路図を得た。それぞれの要素が-1から1の間の値を取る、9,730次元のベクトルを人工知能技術で(メランコリア特徴を伴う)うつ病か否かの2つのクラスに分類する。

[3] 人工知能(Artificial Intelligence; AI)、複数の機械学習アルゴリズム:

特徴量の絞り込みを効率よく行うアルゴリズムとして、正則化スパース正準相関分析(L1-regularized sparse canonical correlation analysis: L1-SCCA)とスパースロジスティック回帰(sparse logistic regression: SLR)という二つの方法を組み合わせる革新的人工知能技術を開発し、[6]で述べるオーバーフィッティング現象が起こりにくい工夫を加えながら、内部・外

部双方のデータについて高い精度が得られる判別器の開発が可能となった。この技術を用いてはすでに自閉症のバイオマーカーを開発している (Yahata et al., A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder, Nature communications 2016)。

[4] 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) :

うつ病治療において、標準的に使用される抗うつ薬の一つである。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は、シナプスにおけるセロトニンの再取り込み阻害作用を共通の薬理学的特徴として持つ。一般的に抗うつ効果発現までには 4-6 週間はかかることが多く、解決すべき大きな問題とされる。

[5] 精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) :

精神障害の診断のための短時間で施行可能な構造化面接である。標準化された質問項目を用いながら、約 15 分程度で実施可能である。

[6] AUC (Area Under the Curve):

Area under the receiver-operator curve の頭文字をとって AUC と略したもの。疾患群・健常群などの2値分類を行う手法の精度を評価する指標。0~1 の値をとり、1 に近づけば近づくほど優れた分類方法であることを表す。0.9~1.0 は高精度、0.7~0.9 は中程度、0.5~0.7 は性能が低いとされる。

[7] 外部独立データにおける有意な判別精度 (汎化性能) :

現在主流の人工知能技術、たとえば深層学習ニューラルネットワークなどは、数百万から数億の莫大な学習用サンプルつまり、ビッグデータが必須である。従来技術ではデータ次元の少なくとも 10 倍のサンプルが必要となるので、本研究のように 9,730 個の機能的結合については、10 万人分の脳活動データが必要ということになる。世界的に見ても、患者でそれだけの学習用サンプルはないし、10 年以内に蓄積されるとも考えづらい。最近数年間の研究では、数十や数百のサンプルで従来型の人工知能技術 (ニューラルネットワークや機械学習アルゴリズム) を用いた論文が多数出版されているが、それらは汎化能力が無く、外部の予測検証用データ (independent validation cohort) については、データレムの答えしか出せなくなる。つまり、バイオマーカーとしては全く役に立たない。具体的に説明すると、MRI 画像から得られる指標をもとに精神疾患状態を判別する試みはこれまでも報告があったが、研究用に集められたデータ (内部データ) については高精度に判別できても、任意の外部データに対する精度は未検証であったか、統計的に意味のある精度に及んでいなかった (正答率 50% と言う場合もある)。後者の理由としては、判別法の開発段階で、疾患属性とは関係のない内部データ上の雑音を含む特性までを取り込んだ機械学習が行われた結果、外部データへの汎化性能が悪くなると考えられる (オーバーフィッティング現象)。外部の予測検証用データで正当化されていない研究については、判別の拠り所となる脳画像上の指標と、疾患との関連性は科学的には主張できない。このような困難は、精神科領域と脳

科学では、世界的に見てもこの2年間ほどで、ようやく認識されるようになった。本研究プログラムでは、人間の学習と同じように、少数個のサンプルからでも学習し、汎化能力を担保できる革新的な人工知能技術を開発した([7]を参照)。

[8] 治療開始後 6-8 週:

一般的に抗うつ薬を至適用量で6週間以上の治療を行った後に、うつ症状の改善度について評価を行う。そのため、抗うつ薬治療による脳活動の変化として、治療開始後 6-8 週の間撮像した fMRI データを用いて検討を行った。

[9] 左背外側前頭前野 (Left dorsolateral prefrontal cortex: L-DLPFC):

意思決定やワーキングメモリ(作業記憶と呼ばれる短期記憶)、社会的認知や、認知的柔軟性などの機能と関連している。課題時の脳機能活動として現れる実行制御ネットワーク (Executive Control Network; ECN)において中心的な脳領域である。

[10] 後部帯状回/楔前部 (Posterior cingulate cortex: PCC / Precuneus):

感情や記憶、内発的な制御、注意の集中などの機能に関連している。安静時の脳機能活動として現れるデフォルトモードネットワーク(Default Mode Network; DMN)における中心的な脳領域である。

[11] 一個抜き交差検証 (leave-one-out cross-validation; LOOCV):

交差検証とは、統計学において標本データを分割し、その一部をまず解析して、残る部分でその解析のテストを行い、解析自身の妥当性の検証・確認に当てる手法を指す。一個抜き交差検証は、標本群から1つの事例だけを抜き出してテスト事例とし、残りを訓練事例とする。これを全事例が一回ずつテスト事例となるよう検証を繰り返す。

(別紙)

【FAX返信用紙】

FAX:082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行

記者説明会(3月16日(月)11:00・霞キャンパス)のご案内

10分間のMRI検査とAIを用いたうつ病の高い精度の
判定による新たな診断法を開発しました

日時:令和2年3月16日(月)11時00分～12時00分

場所:広島大学霞キャンパス(広島市南区霞1-2-3)

臨床管理棟3階 3F1会議室

ご出席 ご欠席

貴社名 _____

部署名 _____

ご芳名 _____ (計名)

電話番号 _____

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、3月13日(金)16時まで
にご連絡願います。