

特集

単一モダリティの大規模データを起点とした階層性データベース構築の意義

1. 大規模, 疾患横断脳 MRI 研究を起点とした多階層データ解析

小池 進介^{1,2,3)}

抄録: 脳磁気共鳴画像 (MRI) が精神疾患の臨床研究に応用されて 30 年余りが経ち, 少人数のケース・コントロール研究から, 多施設共同研究, メタ解析と進展した。現在は多施設大規模データを適切にハーモナイズする技術が基本となり, 疾患横断解析, 非線形回帰による normative modeling がトレンドになっている。こうした処理のもとで得られる大規模脳 MRI データセットでは, 機械学習やサブタイプ分類が比較的容易に可能で, 今後はこの分類を利活用することを見越した多階層データベースの整備が必要となる。近年の MRI 計測・解析技術の発展によって, 初学者がすべてに取り組むことはさらに難しくなり, それはほかの階層, すなわち遺伝子解析などでも同様である。多階層データの質・量共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 35 (2) : 61-67, 2024

Key words : brain image, magnetic resonance imaging, normative modeling, cross-disorder analysis, multi-layer database

1. 精神疾患を対象とした脳 MRI 研究の現在地

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) が精神疾患の臨床研究に応用されて 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。Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA)^{5, 30)}, Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO)^{19, 27)} では, 多施設からケース・コントロールデータを集積しメタ解析することで, 統合失調症の淡蒼球増大所見など一貫した結果が得られ, 淡蒼球増大を起点とした双方向トランスレーショナル研究が展開されている^{1, 10, 16, 25)}。

一方, さまざまな精神疾患でメタ解析結果を比較したところ, 精神疾患の多くは程度の差こそあれ, 疾患共通の脳構造特徴を有することもわかった^{2, 5, 19, 27, 30)}。そのため, 精神疾患同士を直接比較する疾患横断解

析が求められるが, 好発年齢や性差があることにより, 従来のケース・コントロール研究, すなわち年齢や性別などを統制することによって結果を歪める可能性がある。特に統合失調症の発症前後でみられる皮質特徴のように, 臨床病期によって脳構造特徴が進行性に変化することが想定されている疾患群を取り扱うとき, 得られた変化が発達や加齢に伴う生理的なものか, 病態を反映したものか, 注意を要する^{6, 17, 29)}。

脳はその発生から老年期に至るまで, 絶えず変化を重ねている。近年のライフコース研究によって, T1 強調画像で観察される脳構造特徴量のほとんどが, 小児期より減少していくことが明確になった²⁾。この程度やスパートは皮質構造特徴量だけでなく脳領域によって異なるが, 多くは精神神経疾患の好発年齢である思春期や老年期に大きく減少する。そのため, 多施設共同研究で得られた大量の健常対照

Multi-layer data analysis based on a large-scale cross-disease brain MRI study in psychiatry

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-ky@umin.ac.jp】

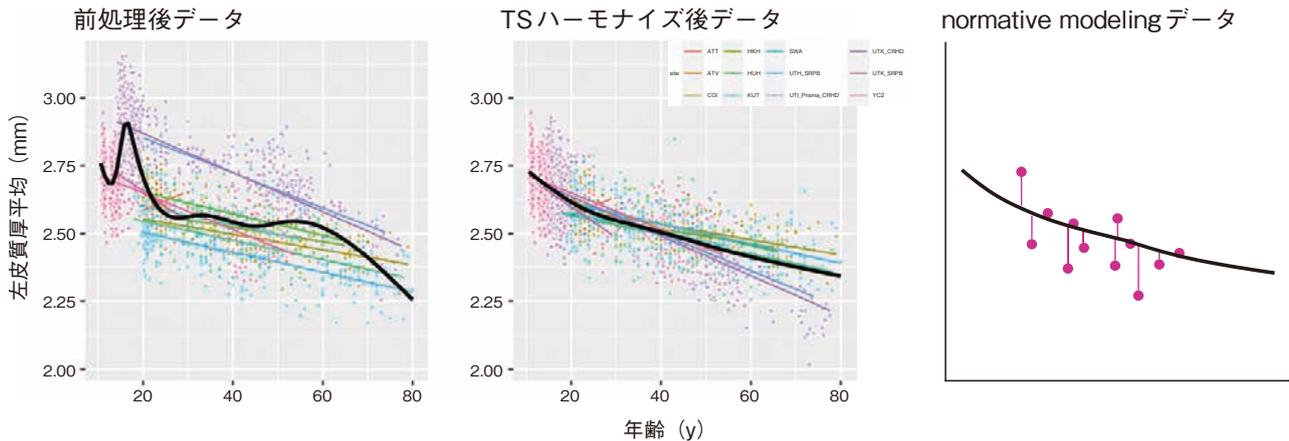


図1 traveling subject harmonization と normative modeling

12 手順 2,426 計測の計測時年齢と左皮質厚平均の関係を示す。各色は機種、プロトコルが同一の個別データセットで、黒線は全データに基づいて一般加法モデルで描出した平均曲線である。traveling subject (TS) ハーモナイズ前のデータは、個別データセットの計測バイアスが多く含まれており、全体平均曲線がいびつである(左)。TS ハーモナイズは、図1に示している個別データとは別に、旅行被験者が各サイトで計測を受け、そのデータを鋳型にすることで計測バイアスを軽減する方法である。TS ハーモナイズ後、全体平均曲線はなめらかになり、各データセットの平均直線も全体平均曲線上にほぼ一致した状態になる(中)。normative modeling は、得られた全体平均曲線からの偏差やパーセンタイルを年齢、性別ごとに求め、解析する手法である。従来の交絡変数に頼った統計モデルより高い妥当性・信頼性のある結果を得ることができるが、normative modeling に利用する全体平均曲線そのものの妥当性・信頼性には常に留意する必要がある。

データから得られた軌跡を健常脳発達・加齢と規定し、その偏差や百分位を検討する normative modeling が近年のトレンドである^{2, 8)}(図1)。しかし、この脳発達・加齢曲線を描くためには大量のサンプルサイズが必要であり、少なくとも数千が必要と見積もられている³⁾。そして、traveling subject (TS)^{18, 20, 28, 32)}などの機種間差補正法にも考慮する必要がある。ComBat 法¹¹⁾に代表される統計学的補正ではバイアスが残ることがわかっており、そのバイアスを減らすために多くのサイト、すなわち機種やパラメータの違いにバラエティをもたせることで、個別のデータセットに含まれるバイアスを低減させるなどの工夫が必要となる。

これらの現状と課題はすでに本誌^{14, 15)}で述べてきたことから、ここでは大規模脳 MRI データセットの利活用と階層性データベースへの拡張について議論する。

2. 臨床からみた

精神疾患ケース・コントロール研究の限界点

精神疾患の診断は主に、精神科医による臨床面接に基づいている。臨床研究も診断名や重症度評価は精神科医の評定によって行われるため、同じラベルでも同一の生物学的基盤をみているとはいえず、症候群として定義される。ほとんどすべての精神疾患

は、複数の遺伝学的病態基盤が混在したうえで、環境因(に基づくエピゲノム修飾、脳構造・機能変化)によって発症に至ると考えられている(図2)。逆に、単一の病態基盤が、異なる精神疾患スペクトラムに関与していることも想定されている。疾患横断研究を考えたとき、より生物学的基盤に近いラベリングで検討できると、病態解明の期待が高まる。

3. 機械学習解析からみた脳画像研究の利点

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 例以上が望ましい。上述の理由から、判別率が 80% を超える研究成果はむしろ妥当性に欠け、インフォメーションリークがある、すなわち学習器の生成過程で用いるデータと検証用データの間で精神疾患由来以外の相関が残ってしまう場合に起こる。

筆者らの研究成果を含め、脳画像データを用いた疾患群と健常対照群を分ける学習器作成手法はほぼ確立したといえる³³⁻³⁵⁾。興味深いことに、遺伝子研究と比較すると、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。ハーモナイズ技術として ComBat 法を使用した例であっても、皮質構造特徴量の最大エフェクトサイズが $d = 0.5$ 程度である

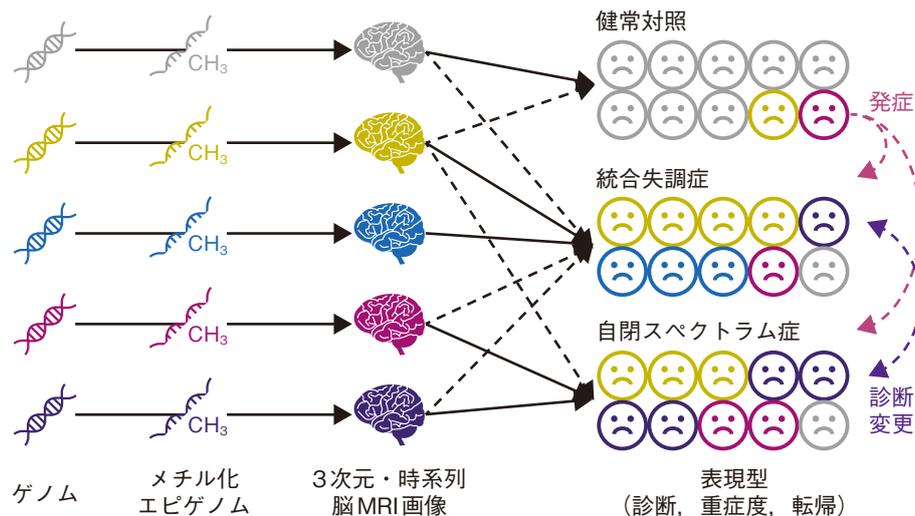


図2 既存の精神疾患研究の限界点

色の違いは一つの遺伝要因から、環境要因が付加され表現型が現れる遺伝環境相互作用を模式的に示している。ゲノムから脳MRI画像まで、図のように一直線で理解できることは現時点では想定していないが、単純化のため理想的に表現している。精神医学研究も現在の精神疾患診断手順に基づいているため、単一症候群に複数の病態基盤が含まれ、単一の病態基盤が複数の表現型を示しうる限界点を考慮する必要がある。脳画像に基づくサブタイプ分類ベースとして、エピゲノム、ゲノムを再解析することにより、特定の病態基盤が解明できることが理想である。

慢性期統合失調症群と健常対照群の間で、100例程度で十分性能がよい学習器が作成できた³⁵⁾。そして、ENIGMA clinical high risk for psychosis (CHR) では、CHRでのちに発症した群と健常対照群の間($d = 0.1$ 程度)で、21サイト1,000例程度のデータであれば70%以上の判別率をもつ学習器が作成できた³⁴⁾。しかしここまでエフェクトサイズが小さいと、わずかなバイアスが結果に影響するようである。先行したENIGMA成果では、多くの皮質構造特徴量についてCHR発症群と健常対照群の群間差より、年齢が5歳異なる差のほうが大きかった⁹⁾。そのため、思春期における大きく複雑な皮質構造変化に埋もれたわずかな差を用いて学習器を作成する必要があり、健常対照のみで皮質表面積の年齢および年齢×性別の交互作用を領域ごとに非線形に描出し、ここからの偏差を求めて利用することで、ようやく学習器が作成できた。線形補正、表面積以外の特徴量を用いた学習器作成はうまくいかなかった。

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。機械学習分野では、ラベルがついたデータを分類する教示あり学習に対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例の統合失調症脳構造データを用い、脳皮質、皮質下構造物全体的に体積減少を認めるサブタイプ1(192例、

62.5%)と、淡蒼球、被殻、尾状核などの皮質下体積の体積増大を認め、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(115例、37.5%)に分けられる可能性を示した⁴⁾。さらに、この分類を初回エピソード精神病(first-episode psychosis: 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⁷⁾。COCOROにおいても、健常対照群を含め5,000例以上の皮質下体積特徴をサブタイプ分類し、疾患横断的に4つのサブタイプに分かれることを明らかにした²⁴⁾。このなかで、統合失調症で明らかとされる淡蒼球増大を示すサブタイプは統合失調症群の26%のみであり、Chandらの報告と一致する結果となった。つまり、ENIGMA、COCOROで見いだされた統合失調症の淡蒼球増大という確固たる所見は、個別にみると統合失調症の3分の1程度にしかみられない所見であり、残りは異なるサブタイプであることが示唆された。

4. 脳画像を起点とした階層性データ

ここまで述べたように、脳MRIによって遺伝子解析よりも少人数で機械学習判別、サブタイプ分類が可能であることがわかってきた。今後は、この結

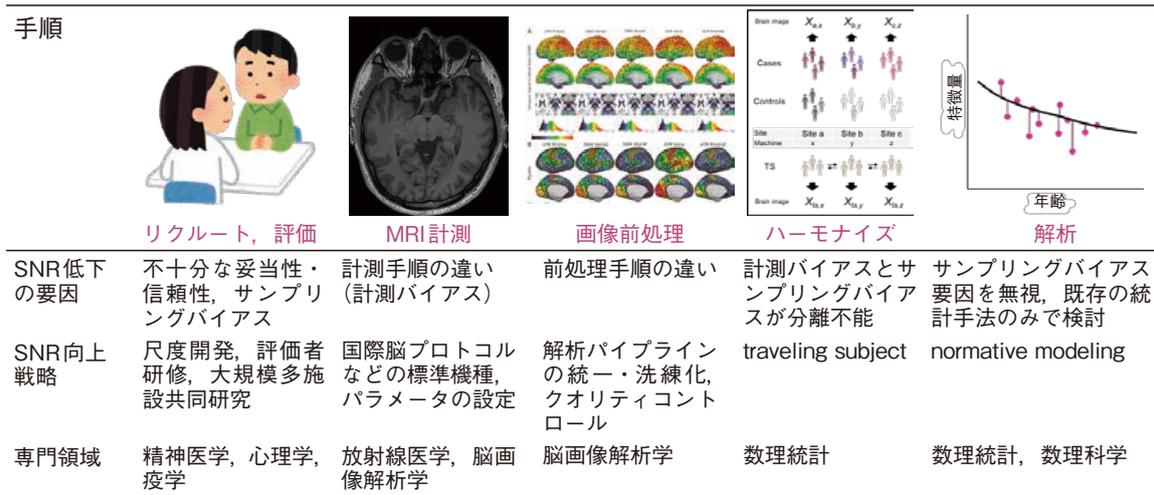


図3 脳MRI研究の手順と専門分化

脳MRI研究が進歩したため, 各解析段階で専門分化してしまい, もはや全領域を一人で理解し, 実行していくのは難しくなっている。

果を臨床応用にもっていくべく解析を継続するだけでなく, ほかのモダリティに適用して病態解明につながる事が期待できる。たとえば, 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¹³⁾。一方, Psychiatric Genomics Consortiumによる統合失調症群 74,776例と健常対照群 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³¹⁾。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数学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。

また, 階層性データは疾患の典型例を同定するのに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^{22, 26)}。遺伝子は脳画像と異なり, 精神疾患に限らずさまざまな疾患, 状態 (例 : IQ, 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」一群を見いだすことができるようになると, 病態解明, 臨床応用共にさらに一歩を進めることができるかと期待されている²³⁾。

こうした解析の実現のためには, 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。現在, 筆者らを含む共同研究チームは, 一定の品質をもつ脳MRI画像に紐づいた遺伝子全ゲノム解析, 網羅的エピゲノム解析を先行して行っており, 2024年度には利用可能な状況となっている。加えてHiranoらは, 脳波事象関連電位の一つである聴性定常反応 (auditory steady state response : ASSR) を臨床脳波計で多施設で取得する共同研究コンソーシアム Asian Consortium on EEG studies in Psychosis (ACEP) を立ち上げている^{12, 21)}。臨床脳波はわが国の精神科臨床においては日常的に取得されており, 10分程度の追加計測で研究用解析も可能にするASSR計測は, 脳MRIに次ぐ大規模解析の期待がもてる。

5. 従来の手法は捨て去る必要がある

ここまで精神疾患MRI研究の進歩について概説した。初期では少数のケース・コントロール研究から始まり, 多施設共同研究, メタ解析と進展し, 今後は疾患横断解析, 非線形回帰によるnormative modelingへ移行していこう。しかし, この技術進歩は主にデータハーモナイズ, 統計解析の部分を説明したに過ぎず, MRI計測や画像前処理においても進歩が目覚ましい (図3)。脳MRIを適切に解析するためには, これらのステップをすべて適切にこなす, 常にアップデートしていく必要があり, 初学者がすべて行うのは非常に難しくなった。この

状況はほかのモダリティ、遺伝子解析や脳波解析でも同様といえる。そのため、各階層のデータは、各専門領域それぞれの研究者が管理し、妥当性・信頼性と新規技術のアップデートを常に行いつつ、多階層データベース本体ではメタ情報の管理に注力している。また、新たに参画する研究者にも広く門戸を開いている。新たな参画者の専門領域を把握したうえで、取り扱いやすい前処理後のデータを提供することなどを心がけ、精神医学以外からの共同研究を推進している。

質・量共にデータが急激に拡大するなか、研究全体のなかで精神科医がすべてを担える状況ではなく、今後も先導を切って行える場面はさらに限定されてくると予想される。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生物学的精神医学には求められている。

おわりに

ここまで、多施設共同研究による大規模 MRI 研究の現状と今後の方向性を概説した。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。今後の研究では、こうした解析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多階層データを用いた病態解明、臨床応用研究が重要になる。そのなかで脳画像解析では、多施設データハーモナイズ技法のみならず、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ある。精神科医が脳画像研究を行うことは依然重要であるが、その役割は変化し続けている。

謝辞

この総説は日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) 戦略的国際脳科学研究推進プログラム (国際脳; Grant No. 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 (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。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Abe Y, Yagishita S, Sano H, et al (2023) Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia. *Cell Rep Med*, 4: 101208.
- 2) Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR, et al (2022) Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 604: 525-533.
- 3) Bozek J, Griffanti L, Lau S, et al (2023) Normative models for neuroimaging markers: impact of model selection, sample size and evaluation criteria. *Neuroimage*, 268: 119864.
- 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) Cheon EJ, Bearden CE, Sun D, et al (2022) Cross disorder comparisons of brain structure in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and 22q11.2 deletion syndrome: a review of ENIGMA findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76: 140-161.
- 6) Chou PH, Koike S, Nishimura Y, et al (2015) Similar age-related decline in cortical activity over fronto-temporal regions in schizophrenia: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Bull*, 41: 268-279.
- 7) 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*, 2008-2017.
- 8) ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Haas SS, Ge R, et al (2024) Normative modeling of brain morphometry in clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry*, 81: 77.
- 9) 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.
- 10) ENIGMA Schizophrenia Working Group, van Erp TGM, 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.

- 11) Fortin JP, Cullen N, Sheline YI, et al (2018) Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *Neuroimage*, 167 : 104-120.
- 12) Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al (2015) Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 : 813-821.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 小池進介 (2023) 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. *日本生物学的精神医学会誌*, 34 : 171-178.
- 16) 小池進介, 笠井清登, 柳下祥, 他 (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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Koshiyama D, Miura K, Nemoto K, et al (2022) Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. *Hum Brain Mapp*, 43 : 182-193.
- 20) 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.
- 21) 中村一太, 鬼塚俊明, 小池進介, 他 (2020) 統合失調症の感覚処理と Neural Oscillation 異常 : アジア圏における脳波国際共同研究に向けて. *日本生物学的精神医学会誌*, 31 : 20-24.
- 22) 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.
- 23) Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, et al (2023) Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks : a combined polygenic risk score approach. *Psychol Med*, 53 : 4454-4463.
- 24) Okada N, Fukunaga M, Miura K, et al (2023) Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders : a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Mol Psychiatry*, online ahead of print.
- 25) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 : 1460-1466.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Saito Y, Kamagata K, Andica C, et al (2023) Traveling subject-informed harmonization increases reliability of brain diffusion tensor and neurite mapping. *Aging Dis*, online ahead of print.
- 29) 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.
- 30) Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK, et al (2020) ENIGMA and global neuroscience : a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry*, 10 : 100.
- 31) Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 : 502-508.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Zhu Y, Maikusa N, Radua J, et al (2024) Using brain structural neuroimaging measures to predict psychosis onset for individuals at clinical high-risk. *Mol Psychiatry*, online ahead of print.

Psychiatry, online ahead of print.

- 35) 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

Multi-layer data analysis based on a large-scale cross-disease brain MRI study in psychiatry

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*

It has been more than 30 years since magnetic resonance imaging (MRI) was applied to clinical research on psychiatric disorders. From case-control studies with a few cases, MRI research for psychiatric disorders has progressed to multi-site studies and meta-analysis. Currently, the research trend is cross-disease analysis and normative modeling based on harmonization techniques and non-linear statistics, handling large-scale data from multi sites. Under these considerations, machine learning classification and subtyping are relatively easy compared to other research field such as genetics. Since MRI-based classification and subtypes become popular, a multi-layer database is needed to utilize the classification. Due to the recent advances in MRI measurement and analysis techniques, it has become more difficult for novice researchers to tackle all analytical steps in clinical MRI research. This situation is also seen in other research fields like genetics. As multi-layer data continue to progress in both quality and quantity, biological psychiatrists will be limited in the areas they can handle. However, they should organize multi-disciplinary teams and show the right way to clinical psychiatry.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (2) : 61-67, 2024)
