

特集 1 気分障害の MRI 研究からわかる、寛解と回復に関連した神経回路基盤**1. 気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究の概要と気分障害における機械学習モデル**

平野 仁一*

抄録：気分障害は、社会的、経済的負担がもっとも大きい疾患の一つである。一方で、各種治療においても寛解率は高くない。そのため、気分障害の精密医療につながる、生物学的な治療機序や回復過程の解明、さらに治療最適化手法の開発は、精神科医療において喫緊の課題である。「気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究（通称：L/R study）」では、気分障害（うつ病）を対象として、薬物療法、認知行動療法、電気けいれん療法、反復経頭蓋磁気刺激療法の4種の治療を実施する各患者群において、MRI 脳画像（構造・機能）、および臨床データなどを縦断的に収集し、寛解・回復に関連する神経回路基盤の解明ならびに精密医療につながる治療最適化手法の開発を目標としている。本稿では、L/R study の概要と気分障害における機械学習モデルについて概観する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (4) : 159-162, 2024

Key words : major depressive disorder, magnetic resonance imaging, resting state functional connectivity, machine learning, precision medicine

1. うつ病に対する通常の治療法

うつ病 (major depressive disorder) は、生活の質、仕事の生産性に悪影響を及ぼす健康に関する世界的課題であるとされる。

わが国では、うつ病の急性期においては、一般的に精神科薬物療法、認知行動療法 (cognitive behavior therapy : CBT)、電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT)、反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) のいずれかの治療法にて治療がなされることが多い。

うつ病の治療目標は心理社会機能の回復を反映する「寛解」の達成とされている⁹⁾。しかしながら、生物学的治療としてもっとも治療効果が高いとされる ECT でも寛解率は 50% 程度¹⁾とされており各治療の寛解率は十分ではない。

うつ病における標準的治療法が十分な寛解率を達成できない背景には、うつ病の生物学的基盤が未だ不明であること、うつ病の寛解に関連する治療共通

の、あるいは各治療ごとに特異的な生物学的基盤も未だ不明であり、治療選択の最適化が困難なことなどが挙げられる。

2. うつ病における脳画像研究

うつ病の病態解明をめざして、生理学、遺伝学、脳画像などから多くの研究がなされている。近年の脳画像の技術的発展は著しく、計測技術や解析技術の発展が精神疾患の神経基盤の解明に寄与している。精神神経疾患の病態解明にあたっては、脳波、近赤外線スペクトロスコピー、磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI)、陽電子放出断層撮影などが用いられるが、計測する対象 (形態、機能、物質) がそれぞれ異なり、また計測における時間分解能と空間分解能における特性に差異がある。概して、空間分解能と時間分解能はトレードオフの関係にあり、時間分解能と空間分解能が共に優れ黄金律となりうる脳画像技術は存在せず、研究目的や現実的制約により計測法の選択がなされてい

Overview of Longitudinal MRI study identifying the neural substrates of remission/recovery in mood disorders (L/R study) and machine learning models in mood disorders

*慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35) Jinichi Hirano : Department of Neuropsychiatry Keio University School of Medicine. 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

【平野 仁一 E-mail : hjinichi@keio.jp】

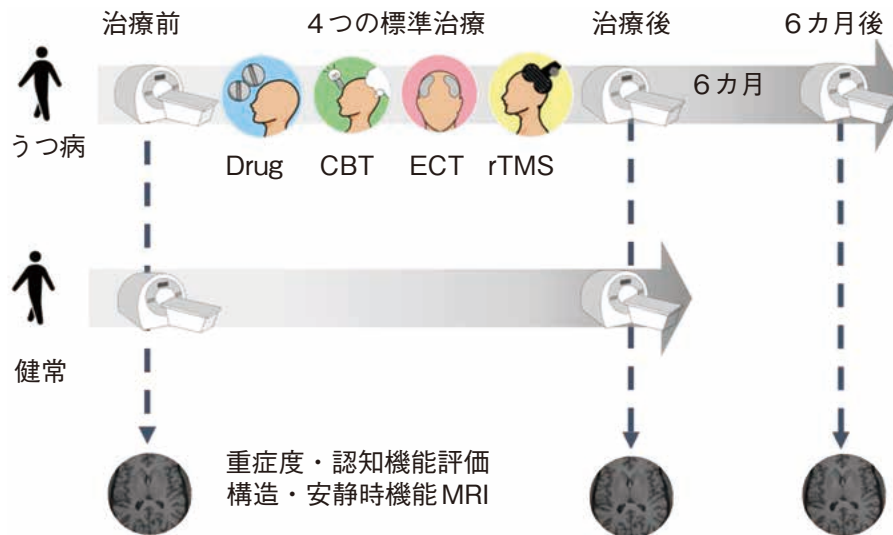


図1 AMED 国際脳プロジェクト
気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究

る。MRI は形態，機能，物質が計測可能であり，解析技術の標準化がなされ，その技術的進展も早い
ため，多くの研究がなされている⁶⁾。

3. 大規模 MRI 脳画像データセットと うつ病における大規模縦断 MRI 脳画像研究

近年，世界的にヒトの高次脳機能解明のために大規模脳 MRI データベースが構築されている (UK Biobank : <https://www.ukbiobank.ac.uk>, Human Connectome Project (HCP) : <https://www.humanconnectome.org>)。わが国においても国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) などの支援を受けて，精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明のための疾患横断多施設脳 MRI データベースである Japanese Strategic Research Program for Brain Science (SRPBS) データセット (<https://bicr-resource.atr.jp>) や国際脳データベースが構築されている。これらの大規模 MRI 脳画像データセットから精神疾患に関して多くの知見が得られている。

しかし，大規模データベースの多くは横断データで構成されており，特定の精神疾患を対象として経時的にデータを取得した大規模縦断データは非常に限られている。気分障害における大規模 MRI 脳画像研究においても，横断研究は多く存在するが縦断研究は限られている。さらに単一の治療法における治療前後を比較した縦断研究は存在するが，複数の治療法による介入を伴う研究は非常に限られている。

4. 気分障害における寛解と回復に関連した 神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究

AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム「気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究 (通称 : L/R study)」は，2019 ~ 2023 年度の間，慶應義塾大学・京都大学・国立精神神経医療研究センターによる多施設共同研究として実施された。薬物療法・CBT・ECT・rTMS を受療するうつ病症例において，各々の治療前，治療後，治療終了 6 カ月後の 3 時点で重症度・認知機能・脳構造 MRI 画像・安静時脳機能 MRI 画像を評価する非ランダム化比較試験であり，各治療ごとに特異的あるいは各治療手法間で共通のうつ病の寛解と回復に関連する神経回路基盤の解明を目的として計画された。研究実施にあたっては，重症度評価における評価者間信頼性が担保され，独自の旅行被験者研究の実施により取得する MRI 脳画像の均てん化も合わせて実施された (図 1)。

結果として，L/R study ではうつ病と健常症例を合わせて 500 例以上が登録され，最大の治療法横断的縦断うつ病脳画像データセットとなった。現在取得したデータを元に，うつ病の寛解に関連する治療共通の，あるいは各治療ごとに特異的な脳構造・機能変化が明らかとなっている (いずれも現在原著論文作成・投稿中であるため，本稿での結果の供覧は控える)。

5. うつ病における機械学習

L/R study は、うつ病における各治療に特異的あるいは各治療間で共通の生物学的基盤を明らかとする目的に加えて、機械学習技術を用いたうつ病における予測モデルの作成も目的の一つとしている。近年うつ病においても機械学習が活用され、脳画像などを特徴量としてさまざまな予測モデル・層別化モデルが作成されている^{2, 4, 8)}。一方で、現時点での気分障害における機械学習モデルに関して、以下の5つが問題と考えられる。

- 1, 機械学習モデルの精度向上には、データ数が重要とされるが⁵⁾、精神疾患における脳画像(機能・構造)モデルにおいては、疾患・治療効果などのラベル情報を有する画像データの絶対数が不足している(データ数が1,000以下の研究が多く存在する)。
- 2, 脳画像自体に依拠したデータ駆動型のモデルが多く、臨床精神医学が有するドメイン知識は十分に生かされていない。
- 3, 限定的サンプル数と関連して、予測に用いられている機械アルゴリズムが support vector machine に偏っている。高精度モデルとして知られる gradient boosting machine や深層学習モデルは限られている。
- 4, 横断データを用いたうつ病判別モデルが多く、縦断データを元にした大規模治療効果予測モデルは限られている⁸⁾。
- 5, 機械学習を用いて、2つの治療においていずれを受療したほうが治療効果が優れているかを提示する治療最適化モデルは限られている^{3, 7)}。

L/R study では治療手法横断大規模縦断データであるという特徴を生かして、上記の気分障害における機械学習モデルの問題点を乗り越える取り組みを行っている(いずれも現在原著論文作成・投稿中であるため、本稿での結果の供覧は控える)。

おわりに

「気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究」の概要とうつ病における脳画像研究と機械学習研究の問題点について概観し、現在解析中の L/R study が有する優

位性について言及した。

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。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, et al (2019) ECT beyond unipolar major depression : systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, 139 (3) : 214-226.
- 2) Bondi E, Maggioni E, Brambilla P, et al (2023) A systematic review on the potential use of machine learning to classify major depressive disorder from healthy controls using resting state fMRI measures. *Neurosci Biobehav Rev*, 144 : 104972.
- 3) Friedl N, Krieger T, Chevreur K, et al (2020) Using the personalized advantage index for individual treatment allocation to blended treatment or treatment as usual for depression in secondary care. *J Clin Med*, 9 (2) : 490.
- 4) Gao S, Calhoun VD and Sui J (2018) Machine learning in major depression : from classification to treatment outcome prediction. *CNS Neurosci Ther*, 24 (11) : 1037-1052.
- 5) Halevy A, Norvig P, and Pereira F (2009) The unreasonable effectiveness of data. *IEEE Intell Syst*, 24 (2) : 8-12.
- 6) 平野 仁一, 三村 将 (2022) 精神疾患とイメージング研究. *生体の科学*, 73 (5) : 452-453.
- 7) Huibers MJ, Cohen ZD, Lemmens LH, et al (2015) Predicting optimal outcomes in cognitive therapy or interpersonal psychotherapy for depressed individuals using the personalized advantage index approach. *PLoS One*, 10 (11) : e0140771.
- 8) Lee Y, Ragguett RM, Mansur RB, et al (2018) Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression : a meta-analysis and systematic review. *J Affect Disord*, 241 : 519-532.
- 9) Trivedi MH (2006) Major depressive disorder : remission of associated symptoms. *J Clin Psychiatry*, 6 : 27-32.

■ ABSTRACT

**Overview of Longitudinal MRI study identifying the neural substrates of remission/
recovery in mood disorders (L/R study) and machine learning models in mood disorders**

Jinichi Hirano

Department of Neuropsychiatry Keio University School of Medicine

Mood disorders are diseases with a social and economic burden. On the other hand, the remission rate is insufficient, even with the different types of treatment available. Therefore, the elucidation of biological treatment mechanisms and recovery processes, as well as the development of treatment optimization methods leading to precision medicine for mood disorders, is an urgent issue in psychiatry. We conducted the clinical study : Longitudinal MRI study identifying the neural substrates of remission/recovery in mood disorders (L/R study). In this prospective study, we evaluated structural and functional MRI at three time points (before and after each treatment and follow-up period), individuals with major depressive disorder undergoing psychopharmacotherapy, cognitive behavioral therapy, electroconvulsive therapy, and repeated transcranial magnetic stimulation, and with healthy control. The L/R study aim to elucidate the neural circuitry associated with remission and recovery and to develop treatment optimization techniques leading to precision medicine. This paper provides an overview of the L/R study and the machine learning model for mood disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (4) : 159-162, 2024)
