

特集 1 数千オーダーの精神神経疾患脳 MRI データから何がわかるのか？

2. Traveling subject (TS) + ComBat-GAM Harmonization と標準年齢軌跡を用いた脳構造解析の提案

舞草 伯秀¹⁾, 小池 進介^{2, 3)}

抄録：精神疾患における脳構造変化は、多施設間で収集された大規模な脳磁気共鳴画像 (MRI) データの解析によって徐々に解明されてきている。しかし、施設間の計測手法やサンプル特性の違いに起因するバイアスが、解析の信頼性と解釈の一貫性を損なう要因となっている。筆者らはこれまで、複数施設における同一被験者の撮像 (traveling subject : TS) に基づく harmonization と統計学的手法である ComBat-GAM 法を統合する新たな手法を考案してきた。この方法は、計測バイアスを低減しつつ、負担のかかる TS 計測なしでも条件付きでデータ統合できる可能性を示唆した。さらに、大規模健常データを用いた非線形回帰によるライフスパンの軌跡を推定することで、疾患に特有の変動をより際立たせ、従来のメタ解析を超える高感度な解析を可能にするとともに、新規データの追加など柔軟な解析を可能にした。今後、統合されたデータを基に、精神疾患ごとの脳構造変化の特徴が明らかになり、疾患の病態解明や診断精度の向上に貢献することが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 36 (1) : 8-15, 2025

Key words : MRI, psychiatric disorder, harmonization, multi-site study, age trajectory, normative model

はじめに

脳磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) は、精神疾患の病態生理を解明するための重要なツールである。しかし、これまでの MRI 研究では、サンプルサイズの不足や研究手法の違いが再現性に影響を与え、結果の信頼性を損なう課題があった^{2, 4, 21, 35)}。こうした問題を克服するために、多施設から収集されたデータを統合し、標準化した解析が進められている。その一例が「Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA)」コンソーシアムであり、統一された画像前処理とメタ解析手法を活用している^{4, 35)}。

ENIGMA では、主要な精神疾患 (大うつ病^{31, 32)}, 統合失調症^{36, 37)}, 双極性障害^{12, 13)}) および臨床状

態 (例：自閉スペクトラム症³⁸⁾, 精神病高リスク状態^{5, 6, 42)}) における脳構造変化を報告している。同様に、わが国の多施設データを活用する「Cognitive Genetics Collaborative Research Organization (COCORO)」も、ENIGMA と類似した手法で精神疾患関連の脳構造変化を統合的に解析している^{19, 27)}。

これらの研究により、統合失調症における特定の皮質下構造 (例：海馬, 側坐核, 扁桃体) の容積変化などが一貫して示されている^{26, 36)}。さらに、ENIGMA および COCORO は、症例対照研究で得られたいくつかの構造変化が、精神疾患全体に共通する特徴である可能性を示した^{4, 24, 25, 28, 35)}。しかし、メタ解析には出版バイアスやデータ品質のばらつきといった制約があり、集団レベルの変化を明らかにする一方で、個別レベルの差異を探ることには限界

The proposal of traveling subject (TS) + ComBat-GAM Harmonization and lifespan trajectory analysis in structural brain images

1) 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) Norihide Maikusa : Center for Evolutionary Cognitive Sciences, Graduate School of Art and Sciences, The University of Tokyo. 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

2) 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 : University of Tokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind (UTIDAHM). 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

3) 東京大学国際高等研究所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 International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCIN), The University of Tokyo Institutes for Advanced Study (UTIAS) 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

【舞草 伯秀 E-mail : maikusa@g.ecc.u-tokyo.ac.jp】

がある^{1, 25, 43)}。皮質厚と表面積の構造的差異の効果量に関する相関分析では、精神疾患間で0.8以上の類似性が示された²⁴⁾。一方、最近の個人レベルの疾患横断的比較では、疾患特異的な変化が示されている^{1, 2, 33, 41, 43)}。

また、多施設MRI研究の解析では、施設固有の違いから生じるバイアスが大きな課題となっている。これらのバイアスは、撮像装置や撮像プロトコルの違いによる「計測バイアス」と、サンプル特性の違いによる「サンプル変動」に分類される^{14, 17, 18, 20, 30, 34, 40)}。従来の統計モデルに基づく手法(ComBat^{8, 9)}やComBat-GAM²⁹⁾では、これらのバイアスを完全に分離することが難しく、疾患特異的な情報が失われる可能性がある^{20, 40)}。一方traveling-subject (TS) harmonizationは、複数施設で同一被験者を撮像することで、計測バイアスを直接補正する手法である^{17, 20, 30, 40)}。TS harmonizationは、構造MRI²⁰⁾、resting-state functional MRI⁴⁰⁾、拡散強調MRI³⁰⁾において、従来の統計的調和手法を超えるバイアス低減効果を示した。さらに、TS harmonizationは信号対雑音比を40%向上させる一方で、ComBatはわずか3%の改善に留まる⁴⁰⁾。

さらに、精神疾患研究において、年齢に応じた脳構造の標準年齢軌跡(normative age trajectory)のモデリングは、エフェクトサイズが小さくなる疾患横断解析による疾患共通・特異性の発見において重要な役割を果たす。このモデリングにより、疾患による変化と非疾患要因(例:年齢、性別)の影響を分離することが可能となるが、非線形な変化を適切にみるためには、高精度に統合された数千のサンプルサイズが必要となる^{3, 10, 15, 16, 22, 23)}。

筆者らは、TS harmonizationとComBat-GAMを統合することで施設間バイアスを低減しつつ、十分なサンプルサイズを確保して疾患共通・特異的な変化をみる新しい解析手法を提案する。ここで得られる十分なサンプルサイズによって、非線形の年齢変化の標準年齢軌跡を求め、その差を検討することで、精神疾患における脳構造変化の共通・特異性を明らかにし、その病態解明と診断精度向上が期待される。本稿では、提唱する解析手法について予備解析結果と共に概説する。

1. 方法

a. 被験者とMRIデータの画像解析

複数施設から統一されたあるいは独自のMRIプロトコルで撮像された2,914名のMRI T1強調像を

解析対象とした。撮像は計14通りの施設と装置あるいは撮像プロトコルの組み合わせで実施された。これらのデータセットと独立して、TS harmonizationのために、TSの撮像を行っている。TSの撮像は計35名の被験者が各施設に赴き、撮像を受けた。TS harmonizationは施設と装置あるいは撮像プロトコルの組み合わせごとに計測バイアスの推定と補正を行うため、計10通りの組み合わせについて撮像を行った。ただし4施設においてはTSの撮像が行われなかったため、TSデータを保有しない施設が存在するデータセットとなっている。各計測施設では、所定の倫理委員会の審査と承認を受けたうえで、すべての被験者から、文書によるインフォームド・コンセントを得た。本研究は東京大学倫理審査委員会においても承認されたのち実施された。

集められたデータのうちには、1,542名の12歳から65歳の健常者(healthy controls: HC)、このほか、大うつ病群、統合失調症群、双極性障害群、初発精神病群、精神病超高リスク群、自閉スペクトラム症群が含まれる。今回はそのうち、HCデータを用いる。現在および過去に精神的問題あるいは薬物乱用または依存のある被験者は除かれている。

取得したT1強調像はHuman Connectome Project (HCP)のFreeSurferパイプライン(バージョン4.3.0)¹¹⁾を用いて前処理を行った。HCP FreeSurferパイプラインは、従来のFreeSurferを改良し、信頼性を向上させた手法である⁷⁾。3D T2w画像を取得可能であった被験者についてはHCP style、T1w画像のみを取得した被験者にはlegacy styleでのパイプラインを実行した。

解析フローを図1に示す。

b. harmonization

精神疾患研究において、施設間での計測バイアスを低減することは、データの統一性を確保し、解析結果の信頼性を向上させるうえできわめて重要である。TS harmonizationはTSの撮像を必要とするため、TS撮像が行われていない施設あるいは装置では実施不可能である。そこで筆者らはTS harmonizationと従来のComBat-GAM harmonization²⁹⁾を組み合わせることで、計測バイアスの低減を行った。TSおよびComBat-GAM harmonizationの概要を示す。

i) TS harmonization

TS harmonizationは、同一の被験者を複数の施設でスキャンし、被験者間の計測値の差異から各施設

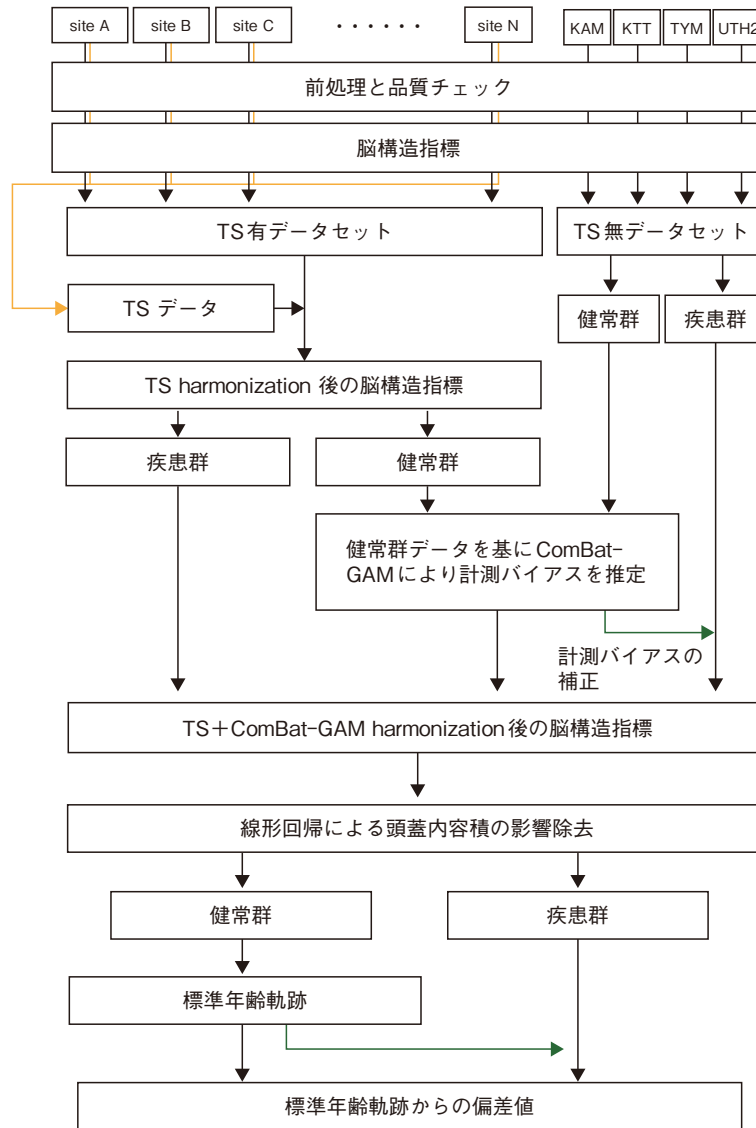


図 1 解析フロー

での計測バイアスを直接推定し補正する方法である^{17, 20, 30, 40}。

ii) ComBat-GAM harmonization

一部の施設では TS データが存在しないため、これら施設の計測バイアスを低減するために ComBat-GAM を適応した^{8, 9, 14}。ComBat は、施設間の計測バイアスを統計的にモデル化し、一般化線形モデル (generalized linear model: GLM) を用いてサンプル変動と計測バイアスを分離し除去する方法である。ComBat-GAM は ComBat を拡張し、年齢のような非線形共変量を考慮するために一般化加法モデルを適用した手法である (式 1)。

$$y_{ijv}^{ComBat} = \frac{y_{ijv} - g_v(X_{ij}) - \gamma_{iv}^*}{\delta_{iv}^*} + g_v(X_{ij}) \quad (式 1)$$

ここで、 g_v はリンク関数を表し i は被験者の、 j

は撮像施設の、 v は脳構造指標の添え字である。

ComBat 法の欠点として、サンプル変動と計測バイアスが適切に分離できない場合に過剰な補正が行われる可能性があることが挙げられる。図 2 は、皮質厚の模擬データにおける ComBat 法による過剰な補正の例を示したものである。適切なサンプル変動の分離が行えないように、年齢の効果を考慮しない ComBat 法のモデルを作成した。図 2a は ComBat 適用前であるが、計測バイアスにより本来年齢に依存して減少する平均皮質厚が site B で増加してしまっている。一方年齢の効果を適切に推定できなかった結果である図 2b では、年齢依存の皮質厚の減少と計測バイアスが分離できないため、2つのサイト間での皮質厚の差が消失してしまっているが、図 2c では適切なグラフとなっている。これらの結果は、適切にサンプル変動を推定できない場合、

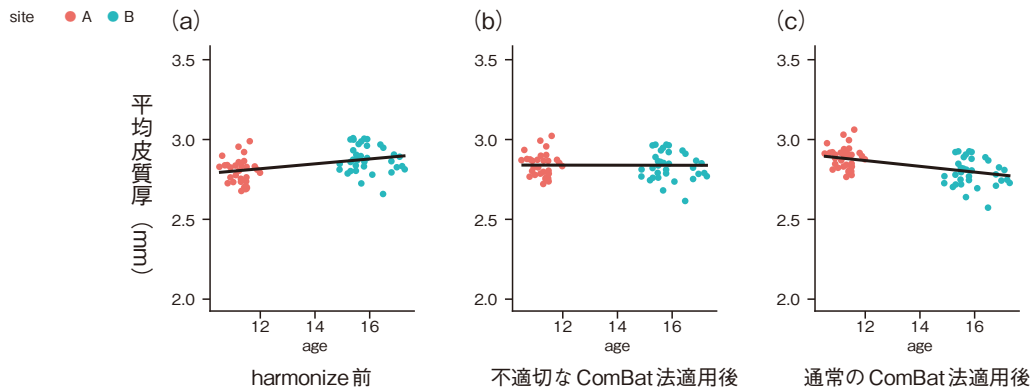


図2 ComBat法における適切なサンプル変動の推定が行われなかった場合の問題点の概要図
(a) : harmonize 前, (b) : age の影響が適切に推定できなかった場合での ComBat 適用後, (c) : 適切な age の推定による ComBat 適用後

計測バイアスから分離できず適切な補正が行えないことを示している。

iii) TS + ComBat-GAM harmonization

前述のとおり大規模画像データセットを構築しようとする場合、TS データを取得した施設と未実施の施設が混在する。これら複合データセットの harmonization を行うため、TS harmonization を実施したデータセットを基準データとして扱い、TS データが存在しない施設からのデータと基準データについて ComBat-GAM を適用した。この統合手法は「TS + ComBat-GAM」と命名しており、計測バイアスの低減と施設間でのサンプル変動の保持を両立させることを目的としている。

iv) normative modeling

健常群における生涯にわたる脳構造変化の標準年齢軌跡をモデル化し、精神疾患群との差を用いて解析を行った。

このモデル化では、harmonize された HC データを用い、脳構造指標（皮質厚、表面積、皮質下構造体積など）の変化を推定した。具体的には標準年齢軌跡のモデル化には一般化加法モデル³⁹⁾を採用し、年齢および年齢と性別の相互作用を非線形項として、性別を線形項として考慮した。得られた構造指標において各被験者が標準年齢軌跡からどの程度逸脱しているかを定量化するため、その偏差 n_{iv} を求めた (式2)。

$$n_{iv} = y_{iv} - g_v(X_{ij}),$$

ただし、

$$g_v(X_{ij}) = s_1(\text{age}_i) + \beta \text{sex}_i + s_2(\text{age}_i, \text{sex}_i) + \varepsilon \quad (\text{式2})$$

ここで s は平滑化関数、 β は性別に関する線形効果、 y は各被験者の構造的脳特徴を示す。 ε は誤差

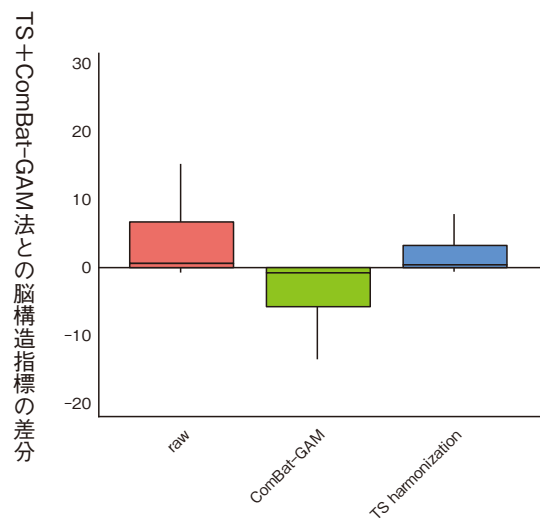


図3 TS + ComBat-GAM法と比較した場合の脳構造指標の差分

項である。この偏差を用いることにより、年齢および性別の人口統計的要因を除き疾患特異的な変化を捉えることが可能である。

harmonization の効果を確認するため、harmonize 前、TS 実施施設のみ、TS harmonization 後、全施設の ComBat-GAM および TS + ComBat-GAM harmonization 後の標準年齢軌跡からの偏差の群間比較を一般化線形混合モデルを用いて行った。標準年齢軌跡からの偏差を従属変数、harmonization 法を固定効果、被験者をランダム効果とした。統計的有意性は、FDR を用いて補正 P 値 0.05 未満とした。事後分析では、Holm の方法による補正を用いて TS + ComBat-GAM の結果を基準として、各 harmonization 法および harmonization 前との対応のある t 検定を行った。

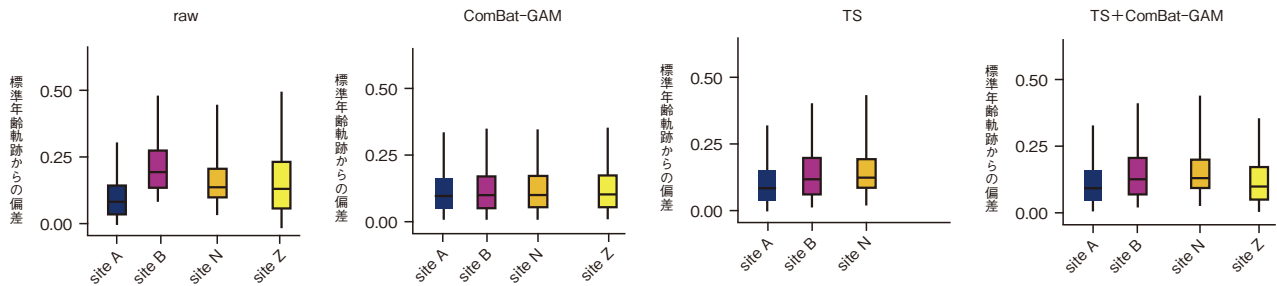


図4 harmonization法の違いによる補正結果のイメージ図
siteAからsiteNはTSデータを伴う施設、それ以降はTSデータが存在しない施設を想定。

3. 結果

多施設から収集されたharmonization後のデータセットを用いて精神疾患ごとの脳構造変化を解析した。その結果、いくつかの重要な結果が得られた。

図3は標準年齢軌跡からの偏差に関してharmonization前、ComBat-GAMおよびTS harmonization後の標準年齢軌跡からの偏差をTS+ComBat-GAMを基準として比較したものである。

群間比較では、150のすべての脳構造指標について各harmonization法で有意差が認められた。事後分析では、特にharmonization前とTS+ComBat-GAMで差が多くみられ、136の脳構造指標に関して有意差がみられた。一方、ComBat-GAMとTS+ComBat-GAMとの差は、ComBat-GAMが126の脳特徴量において有意に小さく、差すべてゼロ以下であった。

4. 考察

多施設から収集されたMRIデータに対してTS+ComBat-GAM harmonizationを適応し、精神疾患ごとの脳構造変化を解析した。その結果から、以下の点が特に重要と考えられる。

従来のメタ解析は、集団レベルでの変化を把握するには有効であったものの、個別レベルの差異や微細な構造変化を捉えるには限界があったとされる^{4, 24, 35)}。

harmonization前とTS+ComBat-GAMとの比較では、136の脳構造指標で有意差がみられており、harmonizationによる改善効果を示しているものと考えられる。一方ComBat-GAMとの比較では、TS+ComBat-GAMと比較して、すべての脳構造指標で低い値を示した。このことは、ComBat-GAMは施設間のバイアスを低減したものの、同時に疾患特

異的な個人差が失われるような過剰な補正が行われた可能性が考えられる。

図4はこの結果からの知見に基づく、harmonization前、従来の統計学的手法であるComBat-GAM、TS+ComBat-GAM harmonization後の標準年齢軌跡からの偏差のイメージ図である。

一方でTS+ComBat-GAM法は、施設間や撮像法間のばらつきを適切に調整しつつも「過度の補正」を回避することにより、疾患特異的な変化をより鮮明に捉えることに成功した。harmonization前では、施設間や撮像法のばらつきが大きく、疾患の検出に必要な構造変化が失われてしまっている。一方ComBat法やメタ解析アプローチによる統計学的手法のharmonizationでは施設間・撮像法間のばらつきを低減する一方、サンプルの年齢・性別・重症度などに起因する「サンプル変動」までも補正しすぎる(過補正)リスクがある。

また、harmonizeされた健常者群のデータを基に構築した標準年齢軌跡との比較により、精神疾患群が正常な年齢軌跡から逸脱していることが明らかになった。この逸脱のパターンは疾患ごとに異なり、疾患特異的な脳構造変化を強調するものと考えられる^{5, 6, 18, 34, 42)}。このアプローチは、人口統計学的要因を除外しつつ疾患特異性を捉える点で優れており、これまでの研究では捉えられなかった微細な変化を明確化することが可能である。

しかしながら、今回の検討で用いられたデータは横断的な解析モデルを想定したものであり、今後の研究では縦断的なデータを収集し、疾患の進展に伴う脳構造の変化を追跡することが可能であるかの検証が必要であると考えられる^{17, 18)}。

TS+ComBat-GAM harmonizationは、従来のComBat-GAM harmonizationよりも高い疾患検出力を示し、疾患特異的な変化を高感度で捉えられることが期待される。さらに、従来のメタ解析では捉えにくかった微細な脳構造変化(皮質厚、表面積、

皮質下構造体積など)を明確化できることが期待される。得られた大規模サンプルにより標準年齢軌跡を高精度に描出して年齢や性別の効果を可能な限り取り除くことで、新規データや経時データの追加解析などがより柔軟に行えるようになり、将来的に、本手法が個別医療や早期診断への応用につながることを期待される。

本研究の成果は、統合された脳構造指標を用いることにより、精神疾患の病態解明や診断精度の向上に貢献するとともに、新たな治療目標の設定や個別化医療の実現に向けた基盤を提供するものである。これらの知見を活用することで、疾患進行の早期予測や治療介入の最適化が期待される^{41, 43)}。

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) Bedford SA, Lai MC, Lombardo MV, et al (2024) Brain-charting autism and attention deficit hyperactivity disorder reveals distinct and overlapping neurobiology. *Biol Psychiatry*, online ahead of print.
- 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) 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.
- 5) ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group (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.
- 6) ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group (2024) Normative modeling of brain morphometry in clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry*, 81 : 77-88.
- 7) Fischl B (2012) FreeSurfer. *Neuroimage*, 62 : 774-781.
- 8) Fortin JP, Cullen N, Sheline YI, et al (2018) Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *Neuroimage*, 167 : 104-120.
- 9) Fortin JP, Parker D, Tunç B, et al (2017) Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. *Neuroimage*, 161 : 149-170.
- 10) Frangou S, Modabbernia A, Williams SCR, et al (2022) Cortical thickness across the lifespan : data from 17,075 healthy individuals aged 3-90 years. *Hum Brain Mapp*, 43 : 431-451.
- 11) Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, et al (2013) The minimal preprocessing pipelines for the Human connectome project. *Neuroimage*, 80 : 105-124.
- 12) Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, et al (2018) Cortical abnormalities in bipolar disorder : an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA bipolar disorder working group. *Mol Psychiatry*, 23 : 932-942.
- 13) Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG, et al (2016) Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 21 : 1710-1716.
- 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 (2024) 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. *日本生物学的精神医学会誌*, 35 : 61-67.
- 17) 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.
- 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) Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ, et al (2022) Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature*, 603 : 654-660.
- 22) Marquand AF, Kia SM, Zabihi M, et al (2019) Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Mol Psychiatry*, 24 : 1415-1424.
- 23) Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J, et al (2016) Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models : beyond case-control studies. *Biol Psychiatry*, 80 : 552-561.
- 24) Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, et al (2023) Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry*, 28 : 4915-4923.
- 25) 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*, 28 : 5206-5216.
- 26) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 21 : 1460-1466.
- 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) Opel N, Goltermann J, Hermesdorf M, et al (2020) Cross-disorder analysis of brain structural abnormalities in six major psychiatric disorders : a secondary analysis of mega- and meta-analytical findings from the ENIGMA consortium. *Biol Psychiatry*, 88 : 678-686.
- 29) Pomponio R, Erus G, Habes M, et al (2020) Harmonization of large MRI datasets for the analysis of brain imaging patterns throughout the lifespan. *Neuroimage*, 208 : 116450.
- 30) Saito Y, Kamagata K, Andica C, et al (2023) Traveling subject-informed harmonization increases reliability of brain diffusion tensor and neurite mapping. *Aging Dis*, 15 : 2770-2785.
- 31) Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al (2017) Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA major depressive disorder working group. *Mol Psychiatry*, 22 : 900-909.
- 32) Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al (2016) Subcortical brain alterations in major depressive disorder : findings from the ENIGMA major depressive disorder working group. *Mol Psychiatry*, 21 : 806-812.
- 33) Segal A, Parkes L, Aquino K, et al (2023) Regional, circuit and network heterogeneity of brain abnormalities in psychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 26 : 1613-1629.
- 34) Shi J and Koike S (2024) Human brain magnetic resonance imaging studies for psychiatric disorders : the current progress and future directions. *JMA J*, 7 : 197-204.
- 35) 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.
- 36) van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, 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.
- 37) van Erp TG, Walton E, Hibar DP, et al (2018) Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) consortium. *Biol Psychiatry*, 84 : 644-654.
- 38) van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, et al (2018) Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan : results from the ENIGMA ASD working group. *Am J Psychiatry*, 175 : 359-369.
- 39) Wood SN (2017) Generalized additive models : an introduction with R second edition. Chapman and Hall/CRC, New York.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) Zhu Y, Maikusa N, Radua J, et al (2024) Using brain structural neuroimaging measures to predict psycho-

sis onset for individuals at clinical high-risk. *Mol Psychiatry*, 29 : 1465-1477.

43) 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. *Schizophrenia Bull*, 48 : 563-574.

■ ABSTRACT

The proposal of traveling subject (TS) + ComBat-GAM Harmonization and lifespan trajectory analysis in structural brain images

Norihide Maikusa¹⁾, Shinsuke Koike^{2,3)}

1) *Center for Evolutionary Cognitive Sciences, Graduate School of Art and Sciences, The University of Tokyo*

2) *University of Tokyo Institute for Diversity & Adaptation of Human Mind (UTIDAHM)*

3) *The International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCIN), The University of Tokyo Institutes for Advanced Study (UTIAS)*

Brain structural alterations in psychiatric disorders are being progressively elucidated through the analysis of large-scale brain magnetic resonance imaging (MRI) data from multiple sites. However, biases arising from differences in scanning procedures and sample characteristics between MRI sites have compromised the reliability of the analyses and consistency of interpretation. The authors here intend to propose a method integrating harmonization based on multi-site imaging of the same subject (traveling subject ; TS) and the statistical method ComBat-GAM to assess disorder-specific structural brain changes in psychiatric disorders. This method suggests the possibility of data harmonization without burdensome TS scans while reducing measurement bias. Furthermore, by estimating normative lifespan trajectories using nonlinear regression with large-scale healthy control data, we can highlight disease-common and -specific variation, enabling highly sensitive analysis beyond conventional meta-analysis and flexible analysis, including the addition of new data. Based on the harmonized data, it is expected that the characteristics of brain structural changes for each psychiatric disorder will be clarified in the future, contributing to the elucidation of the pathophysiology of the disorders and the improvement of diagnostic accuracy.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (1) : 8-15, 2025)
