

**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？****3. 多施設安静時 fMRI 結合変動解析により明らかになった精神神経バイオマーカの開発に影響する因子**山下 宙人<sup>1, 2)</sup>

**抄録：**安静時機能的結合 (rsFC) 法は、脳の機能的ネットワークを調べる方法として、基礎研究・臨床研究で活用されている。臨床研究では、診断・治療標的・サブタイピングを目的とした精神疾患バイオマーカ研究開発への応用が進められているが、実用的なバイオマーカの確立は、依然として課題である。本研究では、疾患要因、非疾患生体要因、計測要因が FC に及ぼす影響を包括的かつ定量的に評価するために、国際脳プロジェクト (BMB, 2018 ~ 2023 年) で計測された大規模旅行被験者データと SRPBS (2012 ~ 2018 年) で計測された多疾患データセット、合計 2,100 ランからなる安静時実験の機能的磁気共鳴画像 (fMRI) データを統合分析した。結果、非疾患要因である個人内試行間、個人間変動が 2 つの主要な要因であり、疾患変動は計測要因であるスキャナや計測プロトコル間変動と同程度の大きさであった。一方、少数ではあるが疾患変動が一番大きい結合も存在した。各要因について変動が大きい脳ネットワークを調べると、要因間でオーバーラップはあるが異なるネットワークが影響を受けていることが観察された。本結果から、信頼性の高いバイオマーカ開発のためには、疾患変動が大きくかつほかの要因が小さい結合を選択すること、および個人内変動、個人間変動を減少させる実験および解析手法の開発が必要であることが示唆される。

日本生物学的精神医学会誌 36 (1) : 16-21, 2025

**Key words :** fMRI, functional connectivity variations, traveling subject experiment, multi-center study, neuropsychiatric biomarker

**はじめに**

安静時機能的結合 (resting-state functional connectivity : rsFC) 法は、脳の機能的ネットワークを可視化・定量化する方法として、基礎研究および臨床研究で活用されている。課題や特定のことを考えない安静時脳活動を、主に機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いて計測し、離れた脳領域間の信号変化の同期度を相関係数などにより指標化する<sup>1)</sup>。シンプルな実験・解析方法にもかかわらず、デフォルトモードネットワークなどのサブネットワークの発見、個人特性との関連、課題時の脳活動との関連が報告されるなど脳機能の理解に貢献している<sup>4, 6, 12, 14)</sup>。

基礎研究におけるさまざまな発見に伴い、その成果を精神疾患バイオマーカなどの臨床応用に役立てようとする橋渡し研究も進められている<sup>5)</sup>。グループ解析により、大うつ病性障害 (major depressive disorder : MDD)、統合失調症 (schizophrenia : SCZ)、自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder : ASD) の患者群と健常対照群との間で異なる機能的結合が同定されるとともに、機能的結合を標的とした新しい治療法も提案されている<sup>2, 11)</sup>。さらに機械学習アルゴリズムを用いた診断マーカの開発やサブタイピングへの応用も行われている<sup>3, 15)</sup>。筆者らの最近の多施設共同研究では、アンサンブルスパース分類器を用いて、学習データと異なる施設にも汎化する頑健な MDD 診断バイオマーカの開

Factors influencing neuropsychiatric biomarker development revealed by multicenter resting-state fMRI connectivity variability analysis

1) 理化学研究所 革新知能統合研究センター (〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-4-1 日本橋一丁目三井ビルディング 15 階) Okito Yamashita : Center for Advanced Intelligence Project, RIKEN. Nihonbashi 1-chome Mitsui Building, 15th floor, 1-4-1 Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-0027, Japan

2) 国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報通信総合研究所 (〒619-0237 京都府相楽郡精華町光台 2-2-2) Okito Yamashita : Brain Information Communication Research Laboratory Group, Advanced Telecommunications Research Institute International. 2-2-2 Hikaridai, Seika-cho, Soraku-gun, Kyoto 619-0288, Japan

【山下 宙人 E-mail : okito.yamashita@riken.jp】

発および ASD 診断バイオマーカの開発に成功した<sup>7, 10, 16)</sup>。しかし、識別性能は MDD で感度 72%、特異度 61% であり、さらなる精度向上が望まれる。

本研究では、バイオマーカ開発に関係するさまざまな因子が機能的結合に及ぼす影響を包括的かつ定量的に評価するために、戦略的国際脳科学研究推進プログラム (Brain/MINDS Beyond : BMB, 2018 ~ 2023 年) で計測した大規模旅行被験者データセット<sup>8)</sup> と脳科学研究戦略推進プログラム (Strategic research program for brain sciences : SRPBS, 2012 ~ 2018 年) で計測した多疾患データセット<sup>13)</sup> を統合解析した。旅行被験者データは同じ被験者が違う計測環境で繰り返し計測を行うユニークな実験パラダイムであり、計測要因と生物要因を分離する唯一の機会を提供する<sup>9, 17)</sup>。この貴重なデータに基づき、全脳の機能的結合について、計測要因であるスキャナ・計測プロトコルの違いおよび生物要因である個人内変動、個人間差を統計モデルにより算出した。そして、MDD, ASD, SCZ の 3 種類の疾患患者群と健常対照群からなる多疾患データセットから算出された疾患要因との定量比較を行った。

## 2. 方法

BMB 旅行被験者データおよび SRPBS 多疾患データセット合計約 2,100 ラン分の 10 分間安静時 fMRI データの統合解析を行った。ここでは紙面の都合上、データセットおよび解析方法の重要な部分のみ記載する。詳細については筆者の bioRxiv の論文に記載されている<sup>18)</sup>。

### a. BMB 旅行被験者データ

17 施設・75 人の被験者 (男性 48 人, 女性 27 人, 平均年齢  $31.8 \pm 10.0$  歳) からなる旅行被験者実験が行われた。各被験者は、ハブ・アンド・スポーク・モデルに従って、3 つのハブサイトのうちの 1 つを含む 3 つ以上の施設を平均 2 ヶ月以内に訪問した。

各施設で撮像に使われた MRI スキャナは異なり、Siemens 社の 6 種類のスキャナと GE HealthCare 社の 1 種類のスキャナの計 7 種類が使われた。また、fMRI 撮像方法は SRPBS, connectome related to human disease (CRHD), harmonized protocols (HARP) の 3 つの計測プロトコルが用いられた。1 日の実験セッションにおいて、10 分間の開眼安静状態の fMRI 撮像を少なくとも 2 回実施した。合計約 1,200 ランの 10 分間開眼安静状態 fMRI データが撮像された。

### b. SRPBS 多疾患データ

広島大学, 京都大学, 昭和大学, 東京大学の 4 施設にて、10 分間の開眼安静状態の fMRI 撮像が各被験者 1 回行われた。MDD, ASD, SCZ および健常群それぞれ、138, 121, 102, 545 人の計約 900 人の被験者のデータから構成される。各施設で使われた MRI スキャナは異なるが、計測プロトコルは SRPBS プロトコルに統一された。

### c. 安静時機能的結合の計算

BMB 旅行被験者および SRPBS 多疾患データセットについて、同一の前処理手順を適用し全脳領域の機能的結合を計算した。まず fMRI 画像前処理として、fMRIPrep 1.0.8 に実装されている標準的なパイプラインを適用した (T1 平衡化のための最初の 10 秒間のデータ除外, スライスタイミング補正, リアライメント, コアジストレーション, フィールドマップを使用した歪み補正, T1 強調構造画像のセグメンテーション, Montreal Neurological Institute 空間への正規化, 皮質表面へのマッピング)。続いて、時系列データに対しても標準的な処理を行い (頭部モーションノイズ除去, 生理ノイズ除去, バンドパスフィルタ, スクラビング, ピアソン相関), Glasser の multimodal-parcellation で定義された皮質の領域分割 360 領域と皮質下領域 19 を合わせた 379 領域間の機能的結合行列を導出した (全脳の結合数は 71,631 本)。最後に、分布を正規分布に近づけるために各要素にフィッシャーの  $z$  変換を適用した。

### d. BMB 旅行被験者データ解析

個人差, スキャナ, 撮像プロトコルの 3 つの因子に注目をし、それぞれを説明変数とする線形固定効果モデルにより機能的結合ごとに各因子の与える影響を推定した。各因子の変動量は、推定された回帰パラメータの因子内分散を計算することにより取得した。また、同じ計測条件で 6 ラン以上計測した被験者データ (31 被験者, 201 ラン) を対象に個人内ラン間変動を計算した。

### e. SRPBS 多疾患データ解析

精神疾患に関連した変動量を、MDD, ASD, SCZ の各患者群と健常対照群とのグループ間の差の絶対値により算出した。スキャナの違いを補正するために、統計的ハーモナイゼーション法を機能的結合に適用した。また、年齢・性別をコントロールするために群間で年齢・性別がマッチするように健

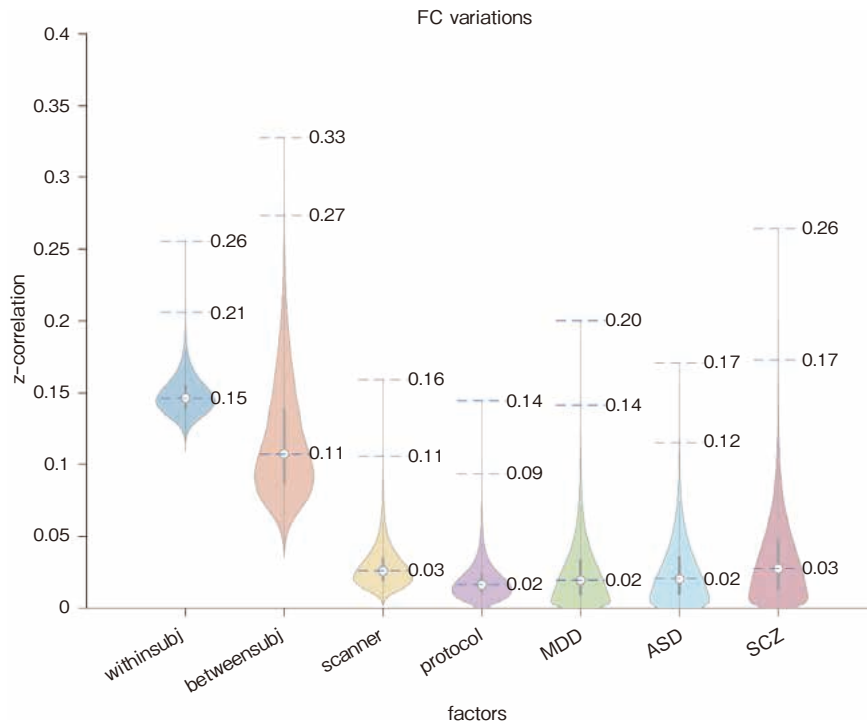


図1 機能結合の変動量の分布

個人内ラン間, 個人間, スキャナ, 計測プロトコル, MDD, ASD, SCZ の各要因の変動値を 71,631 結合について統計したものの。各バイオリンプロットの横にある数値は上から順に 100%, 99.9%, 50% のパーセンタイル点を表す。

常対照群のダウンサンプリングを行った。

### 3. 結果

#### a. 要因ごとの機能的結合変動の分布

まず, 全脳結合 71,631 本について, 個人内, 個人間, スキャナ, 計測プロトコルの 4 つの非疾患要因と MDD, ASD, SCZ の疾患要因の変動量を比較した (図 1)。各要因とも分布の上側の裾の広がりが大きい傾向にあるが, 特に, 個人間変動において顕著である。中央値 (50 パーセンタイル) でみると, 個人内, 個人間, スキャナ, SCZ, MDD, ASD, プロトコルの順に大きい, 99.9 パーセンタイル (上位 71 結合) では, 個人間, 個人内, SCZ, MDD, ASD, スキャナ, 計測プロトコルと順番が入り替わる。また, 疾患内の比較においては, SCZ, MDD, ASD の順番に大きい。

各結合について 7 つの要因を大きい順にランク付けし, ランクの出現回数を調べると, ほとんどの結合において個人内または個人間変動が一番大きい, MDD, SCZ が一番大きい結合も少数存在する (図 2)。

この結果から, 健常対照群と患者を見分ける精神

疾患バイオマーカーのためには疾患要因が大きい少数の結合を選ぶ必要があること, 一方, たとえそのような結合を選んでも個人間・個人内変動は依然大きな影響をもつことがわかる。

#### b. 要因ごとの大きな変動をもつ結合

次に, 各要因について, 変動が大きい結合パターンを調べるために, 各要因上位 0.1% に含まれる結合を Yeo の 7 ネットワークに要約した結果を表示した (図 3)。オーバーラップがあるものの要因間で異なるパターンが観測される。個人内変動は, 運動感覚ネットワークおよび, 視覚ネットワーク内の結合が多く観測される。一方, 個人間は前頭頭頂, 腹側・背側注意, 視覚ネットワーク間の結合が多い。スキャナ, プロトコルの計測要因は, 前頭極や頭下底部などいわゆる fMRI 信号の損失が大きい部位で大きく, その影響は特定のネットワーク内に局在している。MDD, SCZ は視床と運動感覚ネットワーク間結合および, 運動感覚ネットワーク内結合が多く, ASD は後者がより多い。

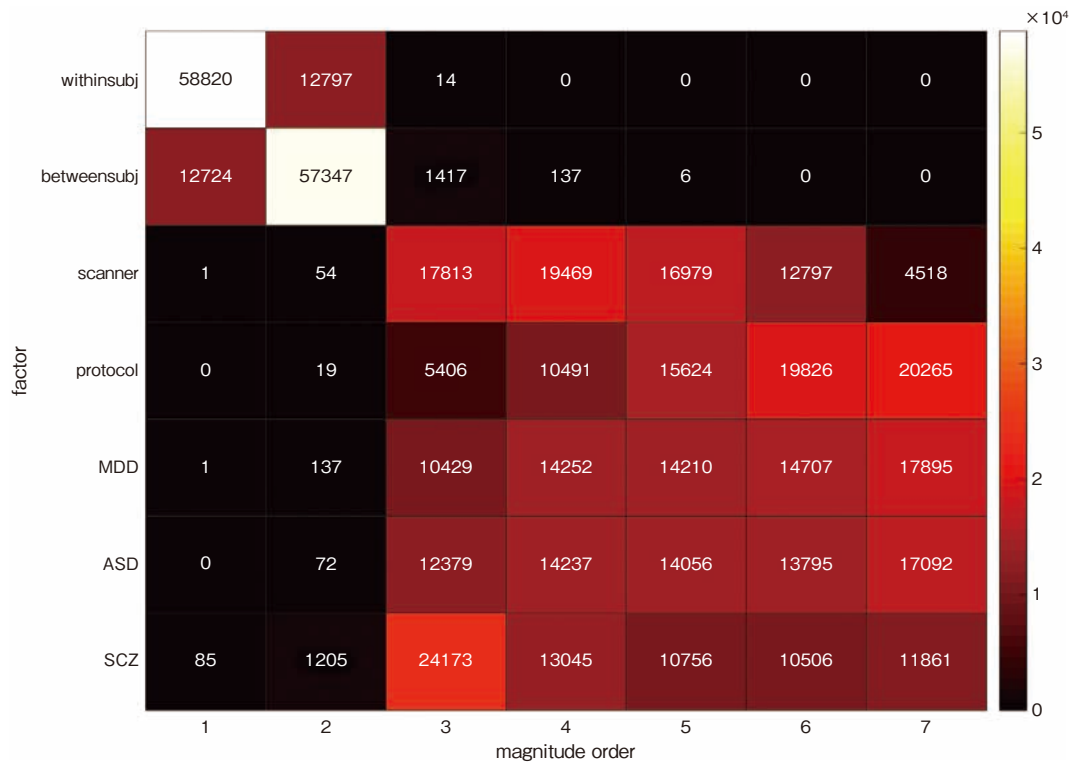


図2 7つの要因変動量の順位比較

各結合について7つの要因を大きい順にランク付けし、全71,631本中各ランクの出現回数をプロットした。

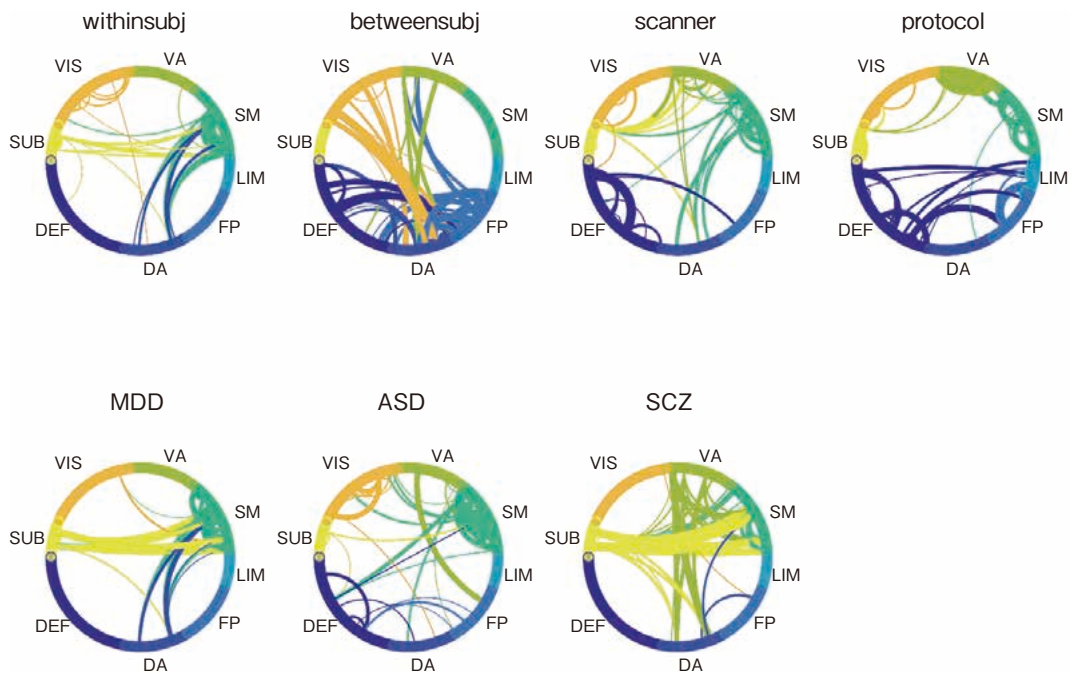


図3 変動量99.9~100パーセンタイルに含まれる結合

値は図1の数字を参照のこと。VIS: visual network, VA: ventral attention network, SM: somatomotor network, LIM: limbic network, FP: fronto-parietal network, DA: dorsal attention network, DEF: default mode network, SUB: subcortical network

#### 4. まとめ

本研究では、BMB, SRPBS の 2 つのプロジェクトで計測された大規模安静時 fMRI データを分析し、機能的結合におけるさまざまな要因の影響を定量化した。結果、結合全体で見ると疾患変動は個人内試行間、個人間変動よりも十分小さく、スキャナやプロトコル間変動と同程度の大きさであることがわかった。しかし、個々の結合で見れば、各要因の影響の大きさは異なり、疾患要因が大きな結合も存在する。本結果から、信頼性の高いバイオマーカー開発のためには、疾患変動が大きくかつほかの要因が小さい結合を賢く選択すること、および個人内変動、個人間変動を減少させる仕組みが必要であることが示唆される。実際に、スパース機械学習とアンサンブル学習を用いた複数の結合情報を組み合わせたバイオマーカーにより、結合の選択と結合の重みづけにより個人内変動、個人間変動を疾患要因より小さくすることができる<sup>18)</sup>。しかし、複数の結合情報を組み合わせたとしても個人内・個人間の変動量は依然大きいため、これらの変動に対処するための実験方法・解析方法の工夫が必要である。

本論文に記載した著者らの研究に関しては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) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34 (4) : 537-541.
- 2) Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, et al (2022) Stanford neuromodulation therapy (SNT) : a double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 179 (2) : 132-141.
- 3) Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al (2017) Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*, 23 (1) : 28-38.
- 4) Finn ES, Shen X, Scheinost D, et al (2015) Functional connectome fingerprinting : identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nat Neurosci*, 18 (11) : 1664-1671.
- 5) Fox MD and Greicius M (2010) Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*, 4 : 19.
- 6) Fox MD and Raichle ME (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8 (9) : 700-711.
- 7) Itahashi T, Yamashita A, Takahara Y, et al (2024) Generalizable and transportable resting-state neural signatures characterized by functional networks, neurotransmitters, and clinical symptoms in autism. *Mol Psychiatry*, online ahead of print.
- 8) 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.
- 9) Noble S, Scheinost D, Finn ES, et al (2017) Multisite reliability of MR-based functional connectivity. *Neuroimage*, 146 : 959-970.
- 10) Okada G, Yoshioka T, Yamashita A, et al (2023) Verification of the brain network marker of major depressive disorder : test-retest reliability and antero-grade generalization performance for newly acquired data. *J Affect Disord*, 326 : 262-266.
- 11) Shibata K, Lisi G, Cortese A, et al (2019) Toward a comprehensive understanding of the neural mechanisms of decoded neurofeedback. *Neuroimage*, 188 : 539-556.
- 12) Smith SM, Fox PT, Miller KL, et al (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (31) : 13040-13045.
- 13) Tanaka SC, Yamashita A, Yahata N, et al (2021) A multi-site, multi-disorder resting-state magnetic resonance image database. *Sci Data*, 8 (1) : 227.
- 14) Tavor I, Hofstetter S and Assaf Y (2013) Microstructural assessment of short term plasticity dynamics. *Neuroimage*, 81 : 1-7.
- 15) Tokuda T, Yoshimoto J, Shimizu Y, et al (2018) Identification of depression subtypes and relevant brain regions using a data-driven approach. *Sci Rep*, 8 (1) : 14082.
- 16) Yamashita A, Sakai Y, Yamada T, et al (2020) Generalizable brain network markers of major depressive disorder across multiple imaging sites. *PLoS Biol*, 18 (12) : e3000966.
- 17) 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 (4) : e3000042.  
18) Yamashita O, Yamashita A, Takahara Y, et al (2024)  
Computational mechanisms of neuroimaging bio-

markers uncovered by multicenter resting-state  
fMRI connectivity variation profile. bioRxiv, doi :  
10.1101/2024.04.01.587535.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Factors influencing neuropsychiatric biomarker development revealed by multicenter resting-state fMRI connectivity variability analysis**

Okito Yamashita<sup>1,2)</sup>

1) *Center for Advanced Intelligence Project, RIKEN*

2) *Brain Information Communication Research Laboratory Group, Advanced Telecommunications Research Institute International*

Resting-state functional connectivity (rsFC) methods have been used in basic and clinical research as a way to visualize and quantify functional brain networks. Although psychiatric disease biomarker research and development for diagnostic and therapeutic targeting and subtyping is underway, establishing a practical biomarker remains a challenge. In this study, to comprehensively and quantitatively assess the impact of various factors related to biomarker development on FC, we have analyzed a large travel subject data set from the Brain Mind/Beyonds Project (BMB, 2018–2023) and a multi-disorder data set measured in SRPBS (2012–2018), consisting of total 2,100 runs of the functional magnetic resonance imaging (fMRI) data during a 10-minute eye-open resting state experiment. The results showed that the two main non-disease factors, intra-individual inter-trial and inter-individual variability, were the two most important factors, with disease variability being as large as the measurement factors, scanner and measurement protocol-to-protocol variability. On the other hand, there were a small number of connectivity in which disease variability was the largest. When the brain networks with the highest variability for each factor were examined, it was observed that different networks were affected with overlap between the factors. These results suggest that for reliable biomarker development, it is necessary to select the connectivity with large disease variability and small other factors, and to develop experimental and analytical methods to reduce intra- and inter-individual variability.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (1) : 16–21, 2025)

---