

## 平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

## 1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	脳科学研究戦略推進プログラム	
研究開発課題名	DecNef を応用した精神疾患の診断・治療システムの開発と臨床応用拠点の構築	
機関名	株式会社国際電気通信基礎技術研究所	
研究開発 担当者	所属 役職	脳情報通信総合研究所 所長
	氏名	川人 光男

## 2. 研究開発成果の内容

## ①DecNef 法の技術開発

改良版 DecNef 法を用いて、ヒト被験者の顔に対する好みを好きと嫌いの両方に操作可能であることを示すための実験を行った。この目的のために、被験者を好き誘導群と嫌い誘導群の 2 つの群（各 12 名）に分け、DecNef 実験を行った。その結果、改良版 DecNef 法によって、好き誘導群の被験者において顔に対する好みが好き方向に、嫌い誘導群の被験者において顔に対する好みが嫌い方向に変化することが確認された。また、改良版 DecNef 法による特定の脳活動パターン誘導がうまい被験者ほど、この変化の度合いが大きいことがわかった。さらに、DecNef 法による脳活動パターン誘導が、ターゲットと定めた脳部位に限局しているかを確かめるための大規模解析の手法を確立し、今回の試みで得られた顔に対する好みの変化が、実際にターゲットとなった脳部位の活動変化によって引き起こされていることを確かめた。

## ②多疾患・薬効バイオマーカーの作成

多疾患バイオマーカー探索においては、複数の精神疾患の間関係を明らかにすることが重要である。平成 27 年度においては、ASD に関して学校法人昭和大学（昭和大）・国立大学法人東京大学と、うつについては国立大学法人広島大学と、統合失調症については国立大学法人京都大学（京大）と連携を行い、複数疾患の間関係をそれら疾患の違いを判別アルゴリズムの観点から解析を行い、その関係にかかわる疾患分布を導き出した。また、それぞれの疾患を 2 グループに分けて判別を行ったところ、それぞれに 70%以上の判別率を得ることができた。さらに、服薬の機能結合の影響については、東大との連携のもと、抗うつ薬・抗精神病薬・抗不安薬のそれぞれに対する判別機を作成し、それら服薬と脳機能結合の関係をデータ駆動の手法を用いた取得済みのデータに関する結果として導き出した。

## ③うつ病の次世代 rTMS 治療法の開発

まず対象とする機能結合の選択を行った。安静時脳機能結合の解析対象者を、異質性の高いうつ病群の均質性を上げるよう、メランコリー型のうつ病と抑うつ度の低い健常者に限定した。この結果、広島大学系列の異なる 4 施設で、うつ病判別率 70%を達成した。ニューロフィードバックに使用する

結合は、上記手法で選択された 16 結合と、うつ尺度得点(BDI-II)を回帰し、選択された 31 結合との重複で一番重みの高いものとした(左中前頭回-左楔前部)。

次に、ニューロフィードバックのメソッド改良、安全性確認の目的で、うつ病サブクリニカル群 17 名(BDI-II 得点 $\geq 10$  点)を対象に結合ニューロフィードバックを行った。ニューロフィードバック中の機能結合値の推定精度を上げるため、①機能結合を算出する時間を 14 秒から 40 秒に変更、②関心領域の位置決め方法(標準脳で定義された関心領域(例：左扁桃体など)を、ニューロフィードバック時に個人脳に合わせて変形する、そのやり方)を改良し、③fMRI の時間、空間精度を上げる multiband 撮像法を導入した。全ての改良を整えた最終 5 名のニューロフィードバックでは、望ましい結合値を被験者が誘導できたかの指標となるニューロフィードバック得点が初日から最終日にかけて有意に上昇し( $p = 0.047$ )、BDI-II 得点が減少傾向を示した( $p = 0.054$ )。さらに京大医学部付属病院と連携し、1 名のうつ病被験者に対するニューロフィードバックを試験的にを行い、安全性の確認、教示、スケジュールの妥当性の検証を行った。

#### ④腰痛の DecNef による治療法の開発

##### (1) 腰痛のニューロフィードバックを施行するためのバイオマーカー開発

平成 27 年度は、データ数および取得施設数の増加に伴い頭部体動補正の精度を上げたデータ前処理法を導入し判別の再解析を行ったが、各単一施設での判別精度は 68~75%となり、マイルストーンである 85%を達成することはできなかった。脳結合ネットワークのグラフ理論に基づくトポロジー解析により、クラスタ係数から算出されるハブ障害度(Hub disruption index: HDI)が腰痛患者で減少すること、さらに、腰痛患者と健常者のクラスタ係数の差分が、腰痛評価尺度の 1 つである短縮版マギル痛み質問票スコアと有意に相関することを示した。

##### (2) 複数施設からのデータにも汎化可能なバイオマーカーの開発

米国ノースウェスタン大学から腰痛患者の安静時脳活動データの提供を受け、これまでに取得したデータを併せ日米英の 3 施設で得られた健常者 90 名、腰痛患者 75 名、計 165 名の脳画像データベースを構築した。一施設でのデータを訓練データとし他施設のデータを未学習データとした判別予測により汎化性能を調べたが、いずれの場合もマイルストーンである 70%以上の精度を達成することはできなかった。日英間で得られた判別器から診療評価尺度の予測を行い、疼痛関連の診療評価尺度(抑うつ度、痛覚評価度、罹患期間)が精度よく予測できることを示した。

#### ⑤強迫性障害の DecNef 治療と計算論モデルの作成

京都府公立大学法人京都府立医科大学においてリクルートした強迫性障害患者を対象として、国内 2 施設において安静時 fMRI データを撮像し、一定の精度のバイオマーカーを作成することに成功した(国内 1 施設 : AUC 0.8 程度、国内外データ : AUC 0.7 程度)。更なる妥当性検証のため、我々とは独立な外部研究機関の安静時 fMRI データ獲得を目指し、幾つかの研究機関へデータ提供の呼びかけを行った。結果的にスペインにて取得され、既に国際誌(B. J. Harrison et al., Arch Gen Psychiatry 66, 1189-1200 (2009).)に publish されている強迫性障害患者及び健常被験者、各 20 数名のデータ提供を得ることに成功した。この外部データに関して予備的な検討を行い、我々のデータと比較して、脳ネットワークの分布が異なる可能性が示唆された。機器特性や人種差など今後更なる検討を要する。国内データに関しては、20 名の強迫性障害患者データの追加取得に成功し、多施設データ共有を行っ

た。

強迫症状を特徴付ける脳活動パターンを健常な脳活動パターンに誘導するような DecNef 法を、強迫的傾向の強い健常者 3 名(サブクリニカル被検者)・強迫性障害患者 3 名(うち 1 名は事前に辞退)を対象として実施した。強迫的傾向を持つ健常者 3 名に関しては短期間の DecNef にて改善効果を認めたが、強迫性障害患者に関しては、患者の主観的負担は軽減できたものの現時点では明らかな改善効果を確認できなかった。

#### ⑥DecNef/DecCNef を用いた認知機能の回復と向上

精神疾患で低下した認知機能（特に作業記憶）を DecNef で回復させるため、健常者で作成した認知機能の予測モデルで、4つの精神疾患における作業記憶成績の低下を安静時脳活動データからで予測できるかを検討した。統合失調症、大うつ病、強迫性障害、自閉症スペクトラム障害の患者群 ( $N=58, 77, 46, 69$ ) と年齢と性別を統制した健常（定型発達）群 ( $N=60, 63, 51, 71$ )の安静時脳活動データを用いた。その結果、統合失調症では顕著な低下が生じ、大うつ病ではそれに次ぐ程度の低下、強迫性障害では小さな低下、そして自閉症スペクトラム障害では健常者との差がほとんど無いことを予測した。モデルが予測した低下の程度は、過去の文献のメタ解析で得られた低下の程度の 95%信頼区間に入っており、正確な予測ができていたことが解った。機能的結合を作業記憶能力に変換する関数は、診断カテゴリ間で普遍的・横断的に存在するという診断横断仮説を支持していた。DecNef の対象となる結合は、健常者で作成した予測モデルで特定された結合であり、疾患ごとに変容した結合を、健常者に近づける結合ニューロフィードバックを行えば良いことが解った。

#### ⑦多疾患データベースの構築

株式会社国際電気通信基礎技術研究所にデータベースサーバーを設置し、各機関から提供されたデータの管理・運営を行った。全機関において平成 27 年度に撮像した患者（うつ病 16 名、統合失調症 39 名、成人自閉症スペクトラム障害 35 名、難治性疼痛患者 51 名、強迫性障害患者 20 名、脳卒中 10 名、気分変調などの疾患 26 名）および健常群（250 名）の安静時脳機能画像データの提供があった。また「②多疾患・薬効バイオマーカーの作成」のためのバイオマーカー作成プログラムを、データベースサーバーを介して管理・配布を行うシステムを構築した。また、課題ホームページにおいてバイオマーカー作成プログラムの公開を行った。

#### ⑧プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携と情報共有・進捗管理のため、プロジェクト内の情報共有のため DecNef 多疾患研究会を 13 回、実験計画・実験の進捗共有・論文執筆等のためにテーマ別に 24 回の研究討論、12 回のネット会議、合計 36 回のネット会議を実施した。

Moving phantom について、平成 26 年度までに、3 名の実験協力者が同一施設の fMRI で 5 回の実験（10 分の rsfMRI を 3 回撮像）と 8 施設 10 個の fMRI において 8 回の実験を行った。このデータに対して、現在までに提案されているノイズ除去の方法の中で施設間の違いの影響を取り除ける方法を探り、独立成分分析を使用したノイズ除去が最も施設間の違いの影響を取り除けることを明らかにした。また、平成 27 年度は、平成 26 年度までの結果の信頼性を上昇させるために、被験者をさらに 6 名追加し実験を行った。

平成26年度にプロジェクト内で策定した統一プロトコルについて、革新脳精神疾患グループとの合議・調整を進めた。その結果、標準のデータ収集方法をまとめた「脳MRI標準プロトコルガイドライン(案)」が革新脳精神疾患グループに配布され、統一プロトコルが革新脳精神疾患グループでも利用されつつある。

信頼性の高いバイオマーカー作成のため、ウェクスラー成人知能検査を初めとする4つの臨床・行動指標を満たす被験者を健常者として扱うことにした。

平成26年度に続き、昭和大と協働し、成人ASD当事者を対象としたfMRIによるDecNefの臨床研究を推進した。具体的には、ATRで開発した結合ニューロフィードバックの改良手法(機能結合の推定精度を上げる方法。「③うつ病次世代rTMS治療法の開発」を参照)を昭和大と共有することで、昭和大で行う臨床研究を推進した。

国立大学法人大阪大学齋藤洋一教授を委員長に、DecNef安全性検討委員会を運営、2015年1月～6月を7月に集計、2015年7月～12月分を1月に集計し、集約された要検討事象を外部委員に諮り、いずれも議論の末、安全性に問題なく、研究継続に問題なしと判断された。