

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（精神疾患バイオマーカーの開発と DecNef 等による臨床応用のための技術基盤整備）
機関名		国立大学法人東京大学
研究開発	所属 役職	医学部附属病院 特任准教授
担当者	氏名	荒木 剛

2. 研究開発成果の内容

① 精神疾患バイオマーカーの開発と DecNef 等による臨床応用のための技術基盤整備

(1) 自閉症スペクトラム障害のバイオマーカー開発

株式会社国際電気通信基礎技術研究所ならびに学校法人昭和大学と連携し、自閉症スペクトラム障害（ASD）バイオマーカー開発を推進した。平成 25～26 年度において、安静時機能的磁気共鳴画像データと臨床情報を含んだ多施設（国内 3 施設）データセットに機械学習理論を適用し、ASD を特徴づける脳情報（脳機能結合）を抽出し、ASD 群と定型発達者（TD）群とを高精度に判別できるアルゴリズムを導出した。平成 27 年度は、同アルゴリズムの更なる改善を行いつつ、これを国内外で得られた独立データセットに適用することで信頼性の評価を行った。結果として、国内 3 施設データでも独立データセットでも ASD 群と定型発達群を高精度に判別できることが確認され、開発された機械学習アルゴリズムによって ASD に関わる脳機能結合が信頼性高く抽出されていたことを検証した。またこれらの脳機能結合群は、その端点にヒト社会機能に関わる脳部位を多く含み、かつ ASD 当事者の社会性の障害を表す臨床評価尺度のひとつを精度高く予測できることが示され、ASD 特異的とする脳機能結合の抽出結果が、神経科学的な観点とも整合し、臨床的にも妥当であることが示された。これらの研究成果を取りまとめ、国際専門誌への論文投稿を行った。

(2) 向精神薬がバイオマーカーに及ぼす影響の客観的検討

前項(1)の ASD バイオマーカー開発に関連して、当事者の向精神薬の服薬状況が、ASD 特異的な脳機能結合（特徴量）の抽出過程に及ぼす影響に関して検討を行った。(1)で開発された方法論とデータセット（患者群・対照群合わせて 100 人超）を用いて、向精神薬（抗うつ薬・抗精神病薬・抗不安薬）の服薬状況を判別するアルゴリズムを作成したところ、向精神薬の服薬状況に関連して選択された脳機能結合と、ASD を特徴づける脳機能結合とは重複しないことが示された。従って、開発された ASD バイオマーカーの判別性能に対する ASD 当事者の服薬の影響は最小限であることが示唆された。

(3) ASD 患者を対象とした DecNef 実施プロトコルの検討

平成 27 年度において学校法人昭和大学は、ASD 当事者 4 人に対して、社会相互性・コミュニケー

ション機能の改善を目的としたデコーディッド・ニューロフィードバック (DecNef) 実験を行った。これを実施するにあたり国立大学法人東京大学グループは、(1)で見出された ASD 特異的な脳機能結合 (計 16 結合) の基本的属性や、ASD 当事者の行動指標との関連性について詳細な情報提供を行い、フィードバック対象となる結合の選定に協力した。また、DecNef 介入前後の個人の脳機能結合状態の変化が定量的に捉えられるよう、被検者の脳機能結合から ASD バイオマーカー値を算出する上で必要な情報の提供を行った。平成 27 年度中、学校法人昭和大学で実施された DecNef の参加者 4 名中 3 名において、介入後の ASD バイオマーカー値が定型発達方向へ変化し、臨床指標の改善が認められた。すなわち ASD バイオマーカーを構成する脳機能結合に基づいた DecNef で、脳活動を定型発達方向に誘導する訓練を行うことが、臨床指標の改善に繋がる可能性が示唆された。

(4) 多疾患 (疾患横断型) バイオマーカー開発のためのデータ収集

当該課題で実施する多疾患 (疾患横断型) バイオマーカー開発のための検討に必要なデータ収集を、国立大学法人東京大学医学部附属病院ならびに医療法人社団豊智会八重洲クリニックに設置されている MRI 装置を用いて推進した。国立大学法人東京大学医学部附属病院精神神経科教授・笠井清登の医学的統轄と、同特任准教授・荒木剛の主導のもと、平成 26 年度に策定された rsfMRI データ・臨床指標収集に関する共通プロトコルに則り、平成 27 年度中に精神疾患患者 (うつ病 12 名、統合失調症 8 名、その他の疾患 26 名) ならびに健常対照者 (100 名) のデータが収集された。八重洲クリニックにおける MRI データ収集では、当該課題を通して設置された MRI モニタリングシステムを用いて被検者の生体情報を同時計測し、開発される精神疾患バイオマーカーへの影響を評価する目的に使用された。収集されたデータに対しては、匿名化処理が行われ、株式会社国際電気通信基礎技術研究所が管理するデータサーバ上で共有するための作業が行われた。

(5) 多疾患 (疾患横断型) バイオマーカー開発のための検討

株式会社国際電気通信基礎技術研究所、国立大学法人京都大学、国立大学法人大阪大学、国立大学法人広島大学、学校法人昭和大学と連携しながら、多疾患 (疾患横断型) バイオマーカー開発のための検討に着手した。参画機関で収集された多施設データをもとに、国立大学法人京都大学が統合失調症、国立大学法人広島大学がうつ病のバイオマーカーの開発を進め、その過程において国立大学法人東京大学は、ASD バイオマーカー開発で得られたノウハウを各機関に提供することで協力を行った。具体的には、株式会社国際電気通信基礎技術研究所と協力して、ASD バイオマーカー開発用に作成された計算ソフトウェアをパッケージ化し、各機関に提供するとともに、これが適切に運用され、結果が導出されるための協力を行った。

② 神経原理に基づいた DecNef 実装の最適化

(1) 強化学習による神経活動の制御

平成 25～26 年度においてマウスを用いた海馬リプル波の神経オペラント条件づけに成功した。神経オペラント条件付けとは「強化学習のパラダイムを用いて、神経活動から報酬・罰信号など強化学習を誘導する情報を直接的に計算して個体にフィードバックし、よって運動、行動など神経活動以外の要素を介さずに直接的に神経活動を変更すること」であり、ヒトにおける DecNef もまた神経オペラント条件づけを根幹としている。同マウス実験系をヒト DecNef の基礎モデルとしてみなし、

DecNef の成立を変調させる可能性のある薬物の効果を検討した。平成 27 年度においては、前年度に ASD、うつ病のヒトバイオマーカー開発ならびにニューロフィードバック実験で対象になった患者の服薬状況、およびバイオマーカー開発のサンプルとなった統合失調患者の服薬状況に鑑み、臨床グループとの議論を通じて検討事項として推挙された SSRI（フルオキセチン）、D1 様受容体阻害薬（SCH-23390）、D2 様受容体阻害薬（スルピリド）、アセチルコリン系モジュレーター（ドネペジル）の 4 種の薬物の効果を検討した。その結果、フルオキセチンおよびドネペジルは、神経オペラント条件づけに影響を及ぼさなかったが、SCH-23390 とスルピリドは神経オペラント条件づけを阻害することがわかった。なお、上記 4 剤にいずれにおいても、てんかん等の異常な神経活動などの所見は観察されなかった。また、神経オペラント条件づけが、海馬以外の脳領域でも成立するかを検討し、第一次運動野では容易に神経オペラント条件づけが成立することを確認した。これらの知見はマウス実験系ならではの高スループット性を最大限に利用して検証されたものであり、この成果を定例の多疾患研究会や分科会等において、ヒト DecNef 研究チームに迅速にフィードバックした。

(2) 微小脳チップ移植への適応学習の検討

ヒト DecNef の特徴として、外部からの誘導により人工的に可塑性を生じさせるという側面がある。そこで平成 27 年度は、新たなラットモデルとして刺激装置を備えた頭部固定式の微小センサーを大脳皮質に慢性移植し、ラットの脳が新しい神経活動の誘導にどれほどすばやく適応できるかを検討した。具体的には、地磁気を感知し、刺激電極を通じて脳へと刺激を送る「磁気センサー脳チップ」を開発し、検討を行った。この微小脳チップを、目の見えないラットの脳に埋め込むと、わずか 2 日の訓練で、あたかも目が見えているかのように、迷路中のエサを上手に見つけることができるようになった。本研究により、本来は身体に備わっていない新奇な感覚でも、脳は柔軟かつ迅速にこれに適応し、有益な情報源として積極的に活かすことができることが証明された。この結果は、脳の潜在的な能力を示唆するもので、神経可塑性の普遍的なメカニズムの解明に向けた布石となる。本研究成果は、米国科学誌「カレントバイオロジー」に掲載された。