

安静時機能的結合を通じた自閉スペクトラム症の神経基盤理解と臨床応用の可能性

八幡 憲明

脳神経画像による精神疾患の神経基盤探索が長く行われてきたなか、近年は安静状態における脳の自発的な活動状態から、脳領域間の時間的な同期関係（安静時機能的結合）を精査し、疾患理解を定量的に深めようという試みが脚光を浴びている。例えば、機械学習による特徴抽出技術を用いることで疾患特異的な機能的結合パターンをデータ駆動で見出し、これをもとに個人の診断属性（特定の疾患か否か）を80～90%近くの精度で予測する手法が提唱されている。しかし、任意の独立データにおける信頼性についてはこれまで十分に検証されておらず、臨床場面における活用には至っていない。本稿では、背景にある過学習や攪乱変数など方法論上の問題を検討するとともに、その克服をめざした著者らによる最近の試みを紹介する。国内の成人自閉スペクトラム症（ASD）当事者ならびに定型発達者の大規模安静時脳機能画像データに機械学習理論を適用し、ASDを特徴づける機能的結合を抽出、これを用いて個人の属性（ASDもしくは定型発達）を高精度に自動判別する手法が開発された。全脳にわたる約10,000個の機能的結合のうち、機械学習によって抽出されたわずか0.2%（16個）を用いることで、国内データならびに米国の独立データに含まれる個人の属性判別が高精度に行われた。当該の機能的結合は、当事者のコミュニケーションの障害度も統計的に有意に予測できたことから、脳活動に特徴的に起こる時空間のゆらぎに反映されるASDの実体と考えられた。さらに、同手法から個人毎に得られるASD傾向の指標を用いて複数精神疾患の関係性を定量的に検討したところ、うつ病や注意欠如多動症に比べ、特に統合失調症においてASDとの類似性が明らかになり、過去の遺伝子研究と矛盾しないことが示された。ASDに対する判別手法の開発過程を他の精神疾患にも拡張することで、今後、複数精神疾患の関係性を生物学的見地から理解できる可能性が示唆された。

<索引用語：自閉スペクトラム症，安静時脳機能画像，機能的結合，機械学習，バイオマーカー>

はじめに

精神疾患の定義は今なお症候に基づくものであり、病因や病態にかかわる生物学的要因については未解明の部分が多く残されている¹⁰⁾。臨床場面で患者の診断や治療計画決定の一助となるようなバイオマーカーも現状では開発途上にある。脳神経画像を用いて精神疾患を特徴づける試行錯誤が続けられるなか、近年は特に、安静状態における

自発的な脳活動を機能的MRIなどで記録し（安静時脳機能画像）、脳領域間の時間的な同期関係（機能的結合）を対照群との間で比較検討することで、精神疾患の神経基盤についての理解を深めようとする試みが増えている⁴⁾。心理課題遂行に伴う脳の賦活パターンを評価するタイプの画像研究と比べると、安静状態の脳活動計測は簡便に実行できるため、その適用対象は潜在的に広く、精神科臨

床における診断ツールとしての応用が視野に入りうる。ヒト研究と疾患モデル動物研究との間で知見をトランスレーションする手段としても有用なモダリティになる可能性がある¹⁵⁾。加えて、従来の症候ベースの疾患分類に代わり、生物学的視点から精神疾患を捉え直すための手段としても可能性が期待できる⁷⁾。

本稿では、脳神経画像中に精神疾患の特徴を見出すこれまでの試みを概観しながら、今後、得られた知見を臨床活用する上で克服すべき方法論上の問題点を検討する。後半では具体的な取り組み例として、大規模安静時脳機能データに機械学習技術を適用し、データ駆動で自閉スペクトラム症 (ASD) の特徴抽出を行った著者らの研究にふれる²⁰⁾。当該研究では、ASD 特異的な機能的結合を用いて個人の ASD 傾向を数値化する手法が確立され、これを用いて ASD と他の精神疾患との間の関係性が定量的に検討された。今後の精神医学研究の枠組みで、このような研究の意義と役割について論じる。

I. 脳神経画像を通じた精神疾患の特徴抽出の試みと克服すべき課題

これまで 20 年あまり、磁気共鳴撮像法 (MRI) や陽電子放射断層撮像法などの脳神経画像を用いて、システムレベルにおける精神疾患の中間表現型 (endophenotype) を探索する研究が行われてきた。疾患群と対照群を分ける脳の構造・機能・物質代謝に関する知見がさまざまな形で蓄積されてきたが、そこで明らかにされた群間差に個人の状態を信頼性高く判定するほどの統計的検出力はなく、疾患のバイオマーカーとして臨床場面で活用することは一般的に困難であった²⁾。

一方、疾患群と対照群から構成される脳画像のデータセットに機械学習理論を適用し、研究仮説を設けることなく (hypothesis-free)、データ駆動 (data-driven) で疾患の特徴を抽出し、これをもとに個人の疾患状態や治療反応性、予後の予測などを試みた報告が増えてきている²⁾。例えば、脳構造ないし脳機能画像を用いて個人の診断属性

を予測する試みでは、統合失調症、気分障害、注意欠如多動症、ASD など多くの精神疾患において 80~90% 程度の精度で「特定の疾患か否か」の二値判断が可能な手法が提唱されている。しかし残念ながら、その信頼性 (すなわち判別手法の「汎化」性能) が独立コホートで十分確立されているものではなく、直ちに臨床応用を検討する段階にはない。

このような状況をもたらしている主な要因として、過学習 (overfitting)¹⁹⁾ と攪乱変数 (nuisance variable) の取り扱いの問題が挙げられる。一般的に、説明変数 (例えば脳画像から得られる計測値) を過剰に含んだ従属変数 (例えば診断属性) の予測モデルは、両者を結ぶ真の関係性だけでなく、所与のデータに含まれるノイズ成分までも説明しうるものとなる。するとモデル決定に使用されたデータセット内では、これを構成する各データを極めて精度高く予測できても、独立の外部データにおいては予測能力が極めて劣る結果となる¹⁹⁾。この過学習の状態を解消するためには、サンプル数を増やし説明変数を減らす必要がある。脳画像研究の多くは、サンプル数が 10^2 (単施設研究) ~ 10^3 (複数施設連携研究) 程度である一方、予測モデルの説明変数は画素数 (例えば MRI 構造画像で $\sim 10^6$, 機能画像で $\sim 10^5$ 程度) に関連するため過学習が起りやすく、適切な次元削減 (dimensionality reduction)¹³⁾ を講じる必要がある。また、年齢や性別、データ取得条件などの攪乱変数が従属変数に及ぼす影響についても、これを適切に評価し取り除く手段を確立することが、予測モデルの信頼性を担保する上で重要である。これらは安静時脳機能画像を使用した研究においても特に重視すべき事柄であり、以下に詳述する。

II. 安静時機能的結合による疾患神経基盤の探索

覚醒下・安静状態にある脳が自発的に行う活動のうち、長周期成分 (>10 秒) の同期性について空間的な分布を精査し、システムレベルにおける脳の機能的統合性 (functional integrity) を検討する手法が近年注目されている¹⁶⁾。例えば、機能

的 MRI で記録された安静時脳機能画像の時系列データに独立成分分析を適用することで、視覚や聴覚、注意・実行機能などを司るネットワークやデフォルトモード・ネットワークなどに対応する成分が抽出される¹⁷⁾。課題遂行時に共賦活する (coactivate) 脳領域同士は安静時にも互いに相関する傾向にあること、これは課題練習によって強化されるとの報告があることなどから、安静状態における機能的結合はそれを構成する脳領域の共賦活のヒストリーを反映するものと考えられている¹⁶⁾。このような手法を精神医学研究に適用し、疾患の神経メカニズムをシステムレベルで捉える試みが多く報告されるようになった。機械学習を用いた研究では、脳領域間の機能的結合や、グラフ理論に基づく計量値など³⁾を用いて、疾患の特徴抽出が試みられている。前項で述べた説明変数次元の削減については、主成分分析や独立成分分析などで抽出される構成成分や、数十～数百個の解剖学的領域において平均波形間の相関関係が検討されることが多い。また、機械学習アルゴリズムによる特徴抽出の過程で、最適化の対象である損失関数に正則化項 (regularization term) を加えることでモデルの複雑化を回避する手法も近年採用されるようになってきている^{9,21)}。一方、機能的結合の計量値は、さまざまな攪乱変数 (年齢、性別、服薬状況など) さまざまな被検者属性およびデータ取得条件) やノイズ (データ取得中の心拍・呼吸ならびに体動など) の影響を受けることが指摘されている。これをデータの前処理や特徴抽出の段階で取り除く試みは様々に提唱されてきているものの、現時点で標準的な処理体系が確立されるには至っていない。

Ⅲ. 安静時機能的結合による ASD 自動判別の試み

ASD は約 68 人に 1 人が該当する発達障害であり⁵⁾、当事者は学校や社会で周囲との円滑なコミュニケーションを築きにくく、そこで経験する苦痛から生活の質 (QOL) の低下を招くことが知られている。現在の ASD の診断は、臨床の専門

家が当事者やその家族に対して行う問診や行動観察が主体であるが^{11,12)}、診断に多くの時間や手間を要すること、他の発達障害や精神疾患との鑑別が難しい場合があることなどが課題となっている。そこで、脳神経画像からデータ駆動で ASD の特徴を抽出し、個人の状態 (ASD もしくは定型発達) を自動判別できる手法が確立できれば、臨床診断を補完するツールとして有用である。

安静時脳機能画像を用いた ASD の自動判別の試みは少なくない²⁾。その代表的な先行研究では、全脳にわたって 7,000 個あまりの格子点を配し、格子点間の機能的結合 $\sim 10^7$ 個に基づく判別アルゴリズムが作成され、40 人の ASD 当事者と同数の定型発達者について 79% の精度で個人の診断が予測された¹⁾。ただし、当該研究で見出された ASD と定型発達者を分ける機能的結合の数は $\sim 10^4$ のオーダーで、研究に用いられた被験者数を大幅に上回っていた。一方、同様のアルゴリズムを 16 施設分のデータセット (約 1,000 人分) に適用した研究¹⁴⁾では、判別精度が 60% 程度にとどまる結果となり、前項で挙げた攪乱変数の問題のうち、特にデータ取得にかかわる要因 (データを提供した複数施設間での MRI 装置の機種差、撮像パラメタの相違、被検者に与えた教示内容の相違など) が特徴抽出の過程で十分制御されていなかった可能性が残る。なお先行研究では、判別手法の信頼性を独立コホートで評価したものはない。

Ⅳ. 機械学習による ASD 特異的な機能的結合の 抽出と判別手法の開発、これに基づく 複数精神疾患間の関係性の検討

上述の過学習や攪乱変数取り扱いの問題を克服すべく、著者らは機械学習アルゴリズムを新たに開発し、安静時機能的結合における ASD の特徴抽出と、これによる判別手法を確立した²⁰⁾。その信頼性を独立コホートで確認するとともに、これを用いて複数精神疾患間の関係性を定量的に評価した。

国内 3 施設で募集された成人の研究参加者 181 人 (ASD 当事者 74 人・定型発達者 107 人) の安

静状態における脳活動を、各施設の磁気共鳴画像 (MRI) 装置を用いて約 10 分間計測した。解剖学的情報に基づいて脳を 140 個の小領域に分割し、1 人 1 人について各領域における機能的 MRI の BOLD (blood oxygenation level dependent) 信号の時間波形を取り出し、それらが任意の 2 領域間でどの程度類似しているか Pearson の相関係数を用いて数値化した〔領域間機能的結合 (interregional functional connectivity)〕。140 個の小領域の全てのペア 9,730 個について機能的結合を計算することで、個人の脳全体にわたる「回路」を定量した相関行列が作成される。これを研究参加者全員分について求めたところで、本研究で開発した機械学習アルゴリズムを適用した。その結果、個人の年齢や性別、データの計測条件、服薬状態など、機能的結合に影響を及ぼすと考えられる攪乱変数の影響を排除し、「ASD もしくは定型発達」という属性のみにかかわる機能的結合を特定した。そして、機能的結合の重み付け和 (weighted linear summation) によって個人の ASD 傾向、すなわち「ASD 度」を数値化し、その大小で ASD の自動判別を行った。

ASD を特徴づける機能的結合は、全体から見ると非常に限られており、わずか 0.2% (16 個) しかないことが示された。これら 16 個の機能的結合の値を参加者 1 人 1 人について求め、その重み付け和で全 181 人の ASD/定型発達属性を 85% (AUC=0.93, 診断オッズ比 31.1) の精度で判別することができた (図 1a)。さらに、外部の予測検証用データ (independent validation cohort) を用いて判別性能を評価した。米国で一般公開されているデータ⁸⁾ (ASD 当事者・定型発達者それぞれ 44 人) に対して 75% (AUC=0.76, 診断オッズ比 9.0) という判別成績が得られ、これが偶然起こる可能性は極めて小さいことが示された ($P=1.4 \times 10^{-6}$; 図 1b)。

ASD を特徴づける 16 個の脳機能的結合は、全脳に分布する計 29 個の小領域を結ぶ結合から構成されており、その一部は右下前頭回や上側頭溝など、先行研究でヒトの社会機能への関与が示唆

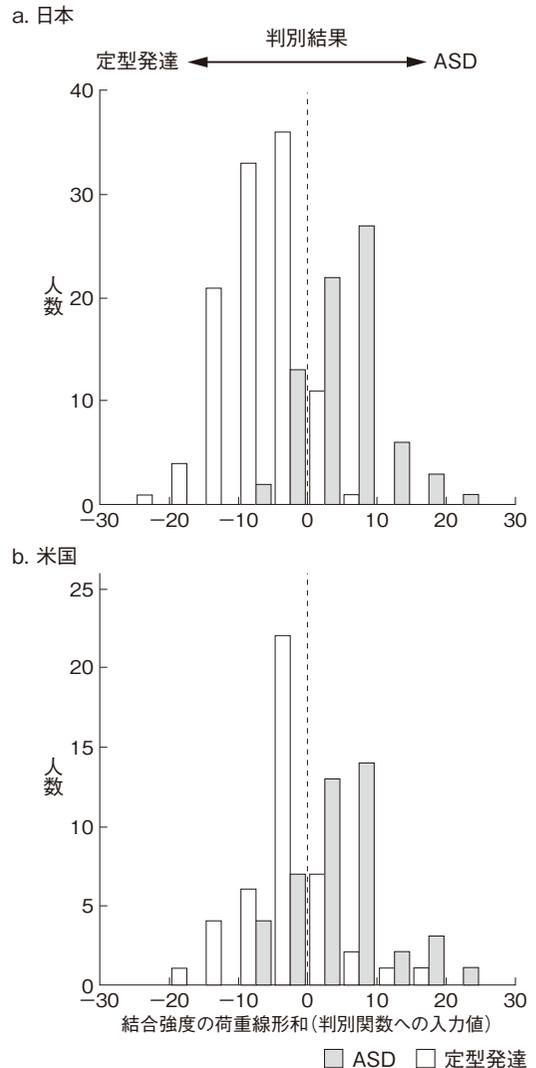


図1 ASD 特異的な安静時機能的結合を用いた ASD/定型発達の判別

ASD に特徴的な 16 個の機能的結合の重み付けの和で個人の「ASD 度」を求め、その値が正なら ASD、負なら定型発達という判別を日本データ (a) ならびに米国データ (b) に適用した。ASD 群 (■) で正しく判別された者は点線 (ASD 度=0) より右側、定型発達群 (□) で正しく判別された者は点線より左側にあたる。(文献 20 より引用)

されているものが多く含まれていた (図 2)。16 個の結合のうち、左右両半球間を結ぶものが 7 割近くを占めていた一方、左半球の小領域どうしを結ぶものは存在しなかった (図 2)。なお、定型発達

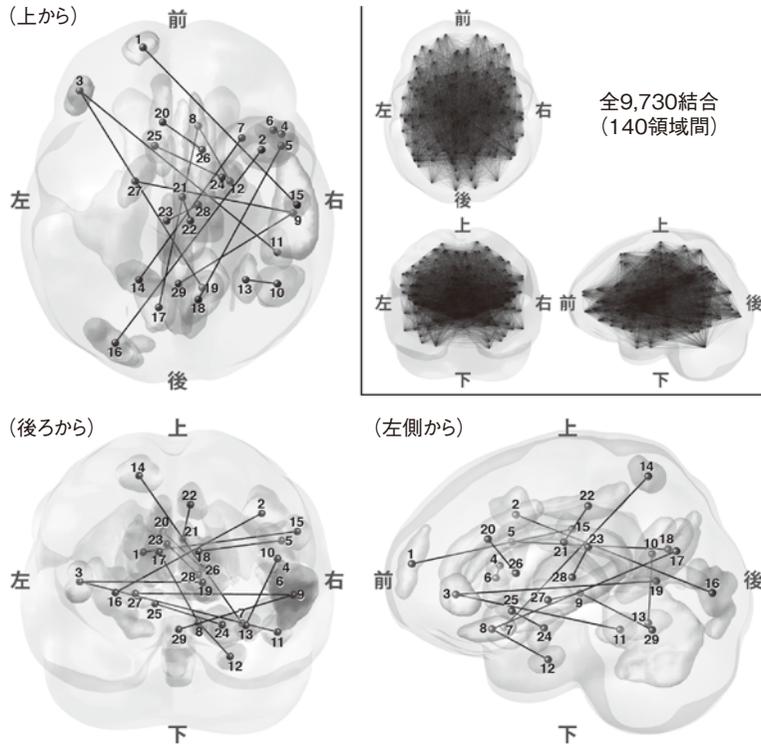


図2 ASD 特異的な16個の機能的結合の空間的分布 (文献20より引用)

群と比べたときの ASD 群における機能的結合強度の大小に関して、これまでさまざまな仮説（弱結合，強結合，距離依存）が提案され関心を集めてきたが，本研究で特定された機能的結合に関してはそのような傾向は認められず，従来の仮説を否定する結果となった。

16 個の機能的結合は，ASD/定型発達の判別において有用であるだけでなく，ASD の診断で標準的に行われる検査の1つである自閉症診断観察検査 (ADOS) において，当事者のコミュニケーション障害度を測る指標 (ADOS-A) についても，統計的に有意な精度で予測できた (図3)。すなわち 16 個の機能的結合は，ASD の脳活動に特徴的な時空間ゆらぎを反映するだけでなく，臨床指標で測られる特徴的な行動特性をも予測するものであり，これが ASD の実体と考えられた。

最後に，ASD 度を用いながら ASD と他の精神疾患 (統合失調症・うつ病・ADHD) との関係性

を定量的に検討した (図4)。各疾患群とその対照群 (健常群/定型発達群) のデータセットについて，群の ASD 度分布を求めたところ，うつ病・ADHD 群についてはそれぞれの対照群との間で統計的に有意な区別がつかなかったものの (ADHD, $P=0.65$, $AUC=0.57$; うつ病, $P=0.83$, $AUC=0.48$)，統合失調症群については患者群と対照群との間で統計的に有意な区別がつけられた ($P=0.012$, $AUC=0.65$)。このことは，ASD 度という脳回路指標から決められた生物学的指標のもと，ASD と統合失調症の類似性を明らかにしたといえる。過去の遺伝子研究で2つの疾患の類似性が報告されていたが⁶⁾，脳のシステムレベルで脳回路指標に基づいて類似性を示したのは本研究が初めてである。

おわりに

近年，大手製薬会社が中枢神経薬の開発から

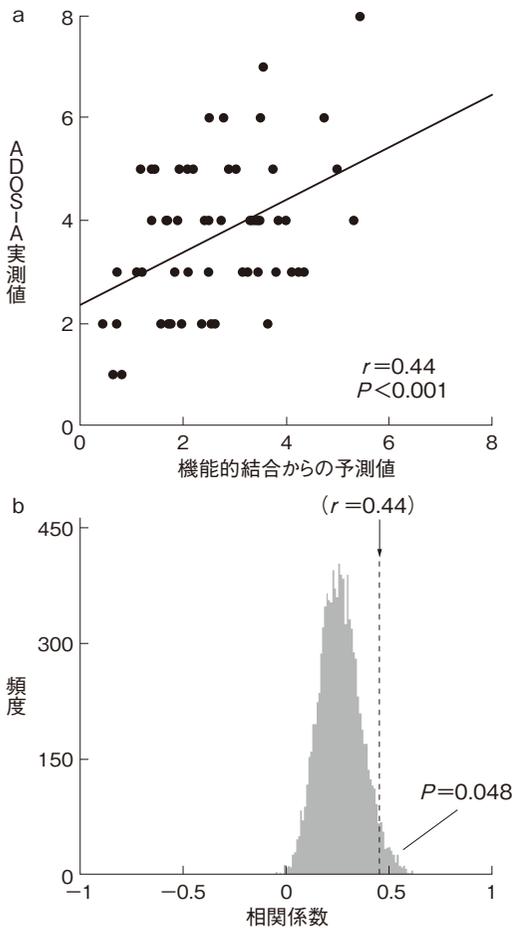


図3 ASD 特異的な機能的結合によるコミュニケーション障害度の予測
 a: ADOS-A の実測値と機能的結合による予測値とが中程度に相関した ($r=0.44$). b: a の結果がブートストラップ法で統計的に有意であることが示された ($P=0.048$). (文献 20 より引用)

続々と撤退している深刻な事態の背景には、生物学的根拠に乏しい、症候に基づいた疾患定義や診断体系に一因があると考えられている¹⁸⁾. 今回開発された機械学習アルゴリズムによる疾患の特徴抽出手法は、ASD 以外の精神疾患にも適用可能である. 今後 ASD 度のような生物学的指標が他の疾患からも複数発見できれば、それらを多次元的に組み合わせることで、生物学的次元の枠組みの中で複数の精神疾患の相互関係が検討できるようになる. 結果として、精神疾患の分類と定義が脳科学的な見地から見直され、診断と治療さらには中枢神経系の創薬に貢献できる可能性がある.

また、疾患についての個人の状態把握の方法として、患者本人の主観的感觉に代わり、生物学的根拠のある客観的手段が確立されたことで、今後の効率的な臨床診断、新規治療法開発に貢献することが期待される. 特に MRI による安静時の脳活動計測は、患者にとって負担が軽く、また全脳の活動状態を一気に把握できるため、複数の疾患に対する多数のバイオマーカーを同時に評価でき、臨床的意義が高いと考えられる.

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)・脳科学研究戦略推進プログラムによって実施されている「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」の中の課題『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』の支援によって行われた.

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない.

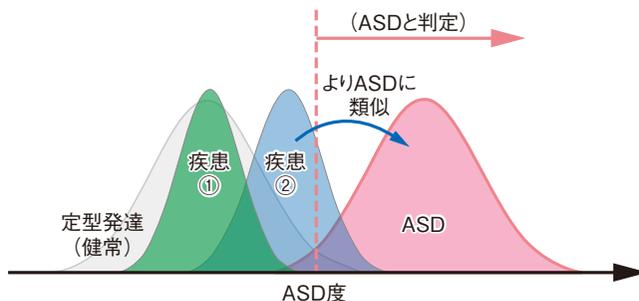


図4 「ASD度」を用いた複数精神疾患間の類似性の検討
 図例では、疾患②の一部が ASD と判定されるため、疾患①よりも ASD に類似していると解釈される. (文献 20 より引用)

文 献

- 1) Anderson, J. S., Nielsen, J. A., Froehlich, A. L., et al. : Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain*, 134 ; 3742-3754, 2011
- 2) Arbabshirani, M. R., Plis, S., Sui, J., et al. : Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging : Promises and pitfalls. *Neuroimage*, 145 ; 137-165, 2017
- 3) Bullmore, E., Sporns, O. : The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, 13 ; 336-349, 2012
- 4) Castellanos, F. X., Di Martino, A., Craddock, R. C., et al. : Clinical applications of the functional connectome. *Neuroimage*, 80 ; 527-540, 2013
- 5) Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden Braun K., et al. : Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*, 65 ; 1-23, 2016
- 6) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium : Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. *Lancet*, 381 ; 1371-1379, 2013
- 7) Cuthbert, B. N., Insel, T. R. : Toward new approaches to psychotic disorders : The NIMH Research Domain Criteria Project. *Schizophr Bull*, 36 ; 1061-1062, 2010
- 8) Di Martino, A., Yan, C. -G., Li, Q., et al. : The autism brain imaging data exchange : towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*, 19 ; 659-667, 2014
- 9) Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J. : *The Elements of Statistical Learning*. Springer Science & Business Media, New York, 2013
- 10) Kapur, S., Phillips, A. G., Insel, T. R. : Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, 17 ; 1174-1179, 2012
- 11) Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., et al. : The autism diagnostic observation schedule-generic : a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*, 30 ; 205-223, 2000
- 12) Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. : Autism Diagnostic Interview-Revised : a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 24 ; 659-685, 1994
- 13) Mwangi, B., Tian, T. S., Soares, J. C. : A review of feature reduction techniques in neuroimaging. *Neuroinformatics*, 12 ; 229-244, 2014
- 14) Nielsen, J. A., Zielinski, B. A., Fletcher, P. T. et al. : Multisite functional connectivity MRI classification of autism : ABIDE results. *Front Hum Neurosci*, 7 ; 599, 2013
- 15) Pan, W. -J., Billings, J. C. W., Grooms, J. K. et al. : Considerations for resting state functional MRI and functional connectivity studies in rodents. *Front Neurosci*, 9 ; 1-17, 2015
- 16) Power, J. D., Schlaggar, B. L., Petersen, S. E. : Studying Brain Organization via Spontaneous fMRI Signal. *Neuron*, 84 ; 681-696, 2014
- 17) Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L. et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 ; 13040-13045, 2009
- 18) Wegener, G., Rujescu, D. : The current development of CNS drug research. *Int J Neuropsychopharm*, 16 ; 1687-1693, 2013
- 19) Whelan, R., Garavan, H. : When optimism hurts : inflated predictions in psychiatric neuroimaging. *Biol Psychiatry*, 75 ; 746-748, 2014
- 20) Yahata, N., Morimoto, J., Hashimoto, R., et al. : A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun*, 7 ; 11254, 2016
- 21) Zou, H., Hastie, T. : Regularization and Variable Selection via the Elastic Net. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B*, 67 ; 301-320, 2005

Use of Resting-state Functional Connectivity to Investigate Neural Mechanisms of Autism Spectrum Disorder and its Potential Clinical Utility

Noriaki YAHATA

*Department of Youth Mental Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
Department of Molecular Imaging and Theranostics, National Institute of Radiological Sciences,
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology
ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group*

There has been a growing interest in the use of resting-state functional connectivity (FC) to quantitatively examine the neural mechanisms of mental disorders. In particular, the application of various machine-learning techniques has enabled the data-driven identification of disorder-specific patterns of FC, the use of which has led to the automatic case-control classification of individuals with an accuracy of 80–90%. However, none of the previous classification methods have ever been successfully validated for an independent cohort due to overfitting and interference from nuisance variables (NVs), thus hampering their clinical application. Here, using a multiple-site dataset from Japan, we developed a classifier for autism spectrum disorder (ASD) by focusing on abnormal FCs in ASD as revealed by resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging (rs-fcMRI). To overcome the difficulties associated with overfitting and NVs, we developed a novel machine-learning algorithm that automatically and objectively identified a small number of abnormal FCs in ASD (0.2% of all FCs considered). This classifier showed high-level diagnostic accuracy for the individuals in the dataset, and also demonstrated a marked degree of generalization for an independent cohort comprised of a different ethnic population in the USA. The same set of FCs in the classifier accurately predicted the communication domain score of the standard diagnostic instrument. Thus, we have established a reliable rs-fcMRI-based biomarker for ASD that reveals a direct link between the underlying neural mechanisms and behavioral characteristics associated with ASD. Finally, we examined the specificity of the ASD classifier for ASD by investigating its generalizability to other psychiatric disorders. We found that our classifier did not distinguish individuals with major depressive disorder or attention-deficit hyperactivity disorder from their controls, but that it did have a moderate ability to distinguish patients with schizophrenia from their controls. Therefore, our findings support the possibility that exploring neuroimaging-based dimensions to quantify multiple-disorder spectrum may contribute to more biologically oriented diagnostic systems in clinical psychiatry.

<Author's abstract>

<**Keywords** : autism spectrum disorder, resting-state functional neuroimaging, functional connectivity, machine learning, biomaker>