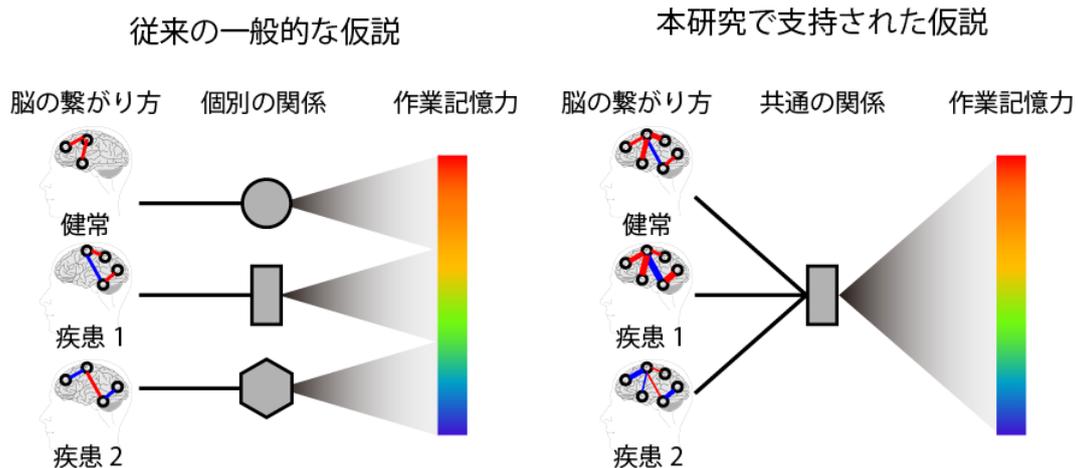


複数の精神疾患における記憶力を  
共通のモデルで予測することに成功  
-疾患に共通する認知機能低下のメカニズム解明に大きく前進-  
1月8日(火) 8:00am (英国時間)・eLife 誌に掲載

### 本研究成果のポイント

- ✓ 統合失調症やうつ病を含む複数の精神疾患では共通して、情報を一時的に記憶して操作する能力(作業記憶)が低下することが知られています。
- ✓ このような複数の疾患に共通する認知機能低下の原因に関して、精神疾患ごとに個別に存在するという説もあれば、疾患に共通した原因があるという説もありました。
- ✓ 私たちの研究グループは、過去に機械学習の手法を用い、健常者の安静時の脳領域間の繋がり方から、作業記憶力の個人差を予測するモデルを作成しました。
- ✓ 本研究では、そのモデルを用いて統合失調症患者の作業記憶低下の個人差を予測するだけでなく、統合失調症、大うつ病、強迫症、自閉スペクトラム症の4つの精神疾患における集団レベルの作業記憶力を予測しうることを示しました。
- ✓ この結果は、健常者における脳領域の繋がり方と作業記憶力の対応関係が、複数の精神疾患に共通して存在することを示しています。



脳の繋がり方と作業記憶力の関係は、疾患ごとに異なるという仮説(左)と、健常者やさまざまな疾患で共通性があるという仮説(右) 健常者で作成した予測モデルが、複数の疾患における作業記憶力を予測できることから、右の図の仮説が支持された。

## 概要

暗算をしたり、複雑な話を理解したりするときには、脳の中に一時的に情報を記憶し、操作することが必要になります。こうした記憶力は作業記憶と呼ばれています。作業記憶は健常な加齢によっても低下していきませんが、同じようなことは複数の精神疾患（統合失調症など）においても生じることが知られています。外部から観察される現象としては「記憶力が下がった」という一言で片付けられてしまいますが、この現象を生み出していると考えられる脳領域間の繋がり方を探ると、脳領域間の繋がり方と作業記憶力の対応関係において共通した関係があるのか、あるいは疾患ごとに個別の対応関係が存在しているのか、はっきりとしたことは分かっていません。精神疾患に関する従来の研究では、統合失調症、うつ病などの診断に基づいて、病因の解明や治療方法が検討されてきました。そうした研究の経緯では、診断分類ごとに異なる対応関係が存在すると考えるのが自然と思われれます。しかし、近年になり、複数の疾患に共通する生物学的・神経科学的な要因があることが解ってきました。本研究では、作業記憶力の低下に焦点を絞り、複数の疾患に共通した脳領域の繋がり方と作業記憶力の対応関係があるのかどうかを検証しました。

株式会社国際電気通信基礎技術研究所(ATR) 脳情報通信総合研究所では、健常者が安静にしている時の脳活動から脳領域間の繋がり方を調べ、脳領域間の繋がり方から個人の作業記憶力を予測する機械学習アルゴリズムを過去に作成しました(注①)。今回の研究では、京都大学などの研究グループと共同で、このアルゴリズムを用いて、さまざまな疾患の患者さんが安静にしているときの脳活動から、作業記憶力を予測しました。その結果、統合失調症患者の作業記憶力低下の個人差、そして4つの精神疾患間の作業記憶力低下の集団差を予測することができました。この結果は、健常者における脳領域間の繋がり方と作業記憶力の対応関係は、複数の精神疾患患者における対応関係にも共通しているということを示しています。

## 背景

ヒトの脳は巨大な情報ネットワークと見なすことができます。このネットワークは、遺伝で大まかな構造が決まり、さまざまな経験をすることで、その人に固有なネットワークが形作られます。最近では、機能的磁気共鳴画像法を用いて、わずか5～10分の脳活動を計測するだけで、その人の脳内の領域同士がどのように繋がっているかをある程度解読できるようになりました。これは、個人に特有な脳の配線図とも言えます。この脳の配線図から、年齢・個性・認知能力などを予測することも可能になって来ました。

加齢や精神疾患などで生じる脳の障害も、この脳のネットワークの障害として理解されるようになりました。加齢や精神疾患による認知機能の低下の一部は、比較的少数の特定の配線の繋がりが正に偏りすぎたり負に偏りすぎたりし、情報の流れの異常によって生じると考えられています。

研究グループは、この脳の配線図を基に、作業記憶力を予測する機械学習アルゴリズムの開発に成功していました(注①)。しかし、精神疾患患者においても健常者と全く同じアルゴリズムで作業記憶力を予測することができるかは分かっていませんでした。

## 研究内容

研究グループが行った過去の研究では、健常被験者(17名、女性6人、19-24歳)が安静にしているときの脳活動を5分間撮り、脳の各領域の間の時間変動の相関を計算することで機能的な繋がり(結合性)を推定しました(図1)。これとは別に、文字の羅列を覚え、3つ前に表示された文字と同じかどうかを判定する作業記憶トレーニングを1時間ほど行なってもらい、その学習曲線から成績上限を推定しました(図1)。こうして得られた被験者個人の脳の繋がり方のパターンと作業記憶トレーニングの訓練成績を使って、被験者個人の脳領域の繋がり方のパターンから作業記憶能力を定量的に予測するアルゴリズムを開発しました。予測には16種類の結合が関係していました(図2)。

今回の研究ではこのアルゴリズムを使い、さまざまな精神疾患の患者さんの作業記憶力を予測できるかを調べました。健常者と複数の疾患の患者さんで、脳領域間の繋がり方と作業記憶力の対応関係が共通しているならば、共通のアルゴリズムで作業記憶力を予測できると考えられます。京都大学では、統合失調症患者(58名、平均37.9歳、女性28名)に実験に参加していただきました。個人の作業記憶力を調べるために、数列(例えば、9、7、3、6)を聞いて、小さい順番に並べ替えて(正解は3、6、7、9)口頭で答えるテストを受けてもらいました。そして、安静状態の脳活動から脳領域間の繋がり方を推定して予測アルゴリズムに適用すると、予測された作業記憶力が高い被験者ほど、実際に測定された数字並べ替えテストの成績も高いことが分かりました(図3)。

さらに、この予測アルゴリズムを、京都大学、広島大学、京都府立医科大学、昭和大学、東京大学でそれぞれ収集された4つの精神疾患患者(統合失調症[58名、平均37.9歳]、大うつ病[77名、平均41.6歳]、強迫症[46名、平均32.8歳]、自閉スペクトラム症[69名、平均31.3歳])と、その年齢と性別を統制した健常者(各々[60名、平均35.2歳]、[63名、平均39.3歳]、[47名、平均30.3歳]、[71名、平均33.5歳])に適用して、疾患ごとの作業記憶の低下幅を予測しました。その結果、統合失調症、大うつ病、強迫症の順で低下幅が大きく、自閉スペクトラム症では健常(定型発達)者と同等であることを予測しました(図4A)。作業記憶を簡便に評価するテストとしてよく用いられるテストに数唱があり、これは数列(例えば、9、7、3、6)を聞いて、順番通り(正解は9、7、3、6)あるいは逆順(6、3、7、9)で繰り返すことができた回数をスコアとします。過去の多数の数唱の研究結果を総合的に分析したメタ分析の結果と比較すると、統合失調症、大うつ病、強迫症に関して、モデルが予測した低下幅は過去の文献と一致することが分かりました(図4B)。

以上の結果は、健常者における脳領域間の繋がり方のパターンと作業記憶力の対応関係は、さまざまな精神疾患における対応関係と共通していることを示唆し、作業記憶低下の背景には、複数の疾患に共通した脳領域間の繋がり方があることを示しています。

## 今後の展望

本研究で開発した手法は、作業記憶力の低下など、疾患横断的な症状の背景に、どのような脳領域間の繋がり方のパターンがあるかを調べる方法として有効と考えられます。このような研究が進むことで、患者さんにとって深刻な症状を改善する治療方法に繋がると期待されます。今後は脳の繋がり方のパターンを変容させる機能的結合ニューロフィードバック訓練

法(注②)などを利用して、作業記憶力が改善し得るかどうかを検証していきます。このような訓練方法を、脳波や光トポグラフィーなどの軽量装置に実装することができれば、より沢山の人々に利用していただくことができると考えています。以上のような医療・社会応用は、神経倫理の専門家とともに社会的な影響を検討しながら、医師とともに慎重に進めて行きたいと考えます。また、進捗状況を逐次公開し、社会の理解と評価のもとに進めます。

<注>

① 脳の配線図から個人の作業記憶の上限を予測する

<http://www.natureasia.com/ja-jp/srep/abstracts/61778>

② Megumi, F., Yamashita, A., Kawato, M., & Imamizu, H. (2015). Functional MRI neurofeedback training on connectivity between two regions induces long-lasting changes in intrinsic functional network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, Article 160, pp. 1-14.

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2015.00160/full>

Yamashita, A., Hayasaka, S., Kawato, M., & Imamizu, H. (2017). Connectivity neurofeedback training can differentially change functional connectivity and cognitive performance. *Cerebral Cortex*, 27(10), 4960-4970.

<https://academic.oup.com/cercor/article/27/10/4960/4065305>

Yamada, T., Hashimoto, R. I., Yahata, N., Ichikawa, N., Yoshihara, Y., Okamoto, Y., ... & Kawato, M. (2017). Resting-state functional connectivity-based biomarkers and functional MRI-based neurofeedback for psychiatric disorders: a challenge for developing theranostic biomarkers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(10), 769-781.

<https://academic.oup.com/ijnp/article/20/10/769/3977919>

## 【論文情報】

*eLife* 誌

(2019年1月8日、英国時間、8:00am オンライン版公開)

Yamashita, M., Yoshihara, Y., Hashimoto, R., Yahata, N., Ichikawa, N., Sakai, Y., Yamada, T., Matsukawa, N., Okada, G., Tanaka, S.C., Kasai, K., Kato, N., Okamoto, Y., Seymour, B., Takahashi, H., Kawato, M., & Imamizu, H. (2019). A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity. *eLife* 2019;7:e38844.

(全脳機能的結合を用いた健常と精神疾患を横断する作業記憶の予測モデル)

校正前の投稿時の原稿版は、下記 URL にて既に公開しています。

<https://doi.org/10.7554/eLife.38844>.

## 【研究グループ】

本研究は、ATR 脳情報通信総合研究所の山下真寛研究員(やました まさひろ)、京都大学医学部附属病院精神科神経科の吉原雄二郎(よしはら ゆうじろう)、昭和大学発達障害医療研究所の橋本龍一郎客員教授(はしもと りゅういちろう)、量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所の八幡憲明研究員(やはた のりあき;東京大学大学院医学系研究科)、広島大学大学院医歯薬保健学研究科の市川奈穂特任助教(いちかわ なほ)、ATR 脳情報通信総合研究所の酒井雄希研究員(さかい ゆうき;京都府立医科大学)、ATR 脳情報通信総合研究所の山田貴志研究員(やまだ たかし;昭和大学発達障害医療研究所)、京都大学医学部附属病院精神科神経科の松河理子(まつかわ のりこ)、広島大学大学院医歯薬保健学研究科の岡田剛講師(おかだ ごう)、ATR 脳情報通信総合研究所の田中沙織室長(たなか さおり)、東京大学大学院医学系研究科の笠井清登教授(かさ い きよと)、昭和大学発達障害医療研究所の加藤進昌所長(かとう のぶまさ)、広島大学大学院医歯薬保健学研究科の岡本泰昌教授(おかもと やすまさ)、ケンブリッジ大学 Ben Seymour(ベン シーモア;CiNet)、京都大学医学部附属病院精神科神経科の高橋英彦准教授(たかはし ひでひこ)、ATR 脳情報通信総合研究所の川人光男所長(かわと みつお)、東京大学大学院人文社会系研究科の今水寛教授(いまみず ひろし;ATR 脳情報通信総合研究所)の共同研究成果です。 \* ( )内は氏名よみ、兼務先を表記。

## 【研究支援】

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「Brain Machine Interface Development」の中の『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』課題(代表 川人光男)および「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」の中の『脳科学と AI 技術に基づく精神神経疾患の診断と治療技術開発とその応用』課題(代表 川人光男)の研究として行われたものです。一部には、革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)「脳情報の可視化と制御による活力溢れる生活の実現」、日本学術振興会科研費 26120002, Brain/MINDS (AMED)の助成を受けています。

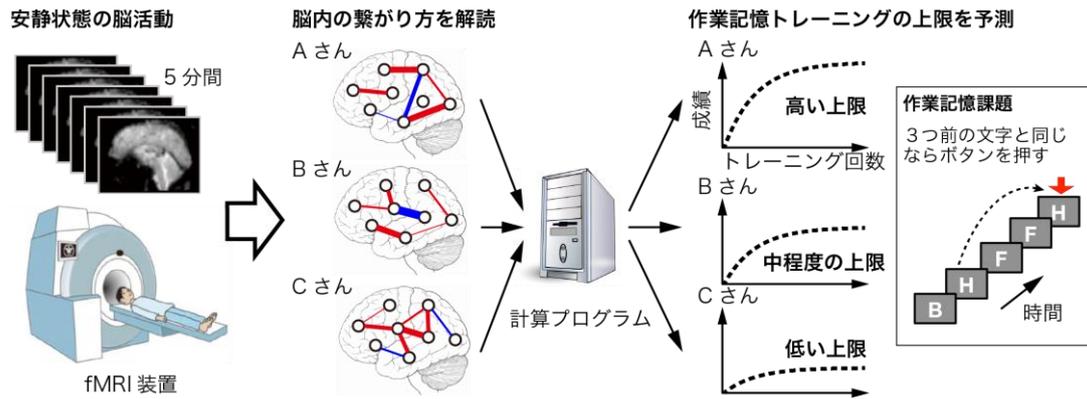


図1 作業記憶力予測アルゴリズムの構築方法。安静にしている時の脳活動をfMRI装置で5分間計測し、個人の脳領域どうしの繋がり方(脳結合パターン)を推定した。また、作業記憶トレーニングの学習曲線から、個人の訓練上限値を推定した。機械学習を用いて、脳結合パターンから作業記憶の上限を予測するアルゴリズムを構築した(注①)。

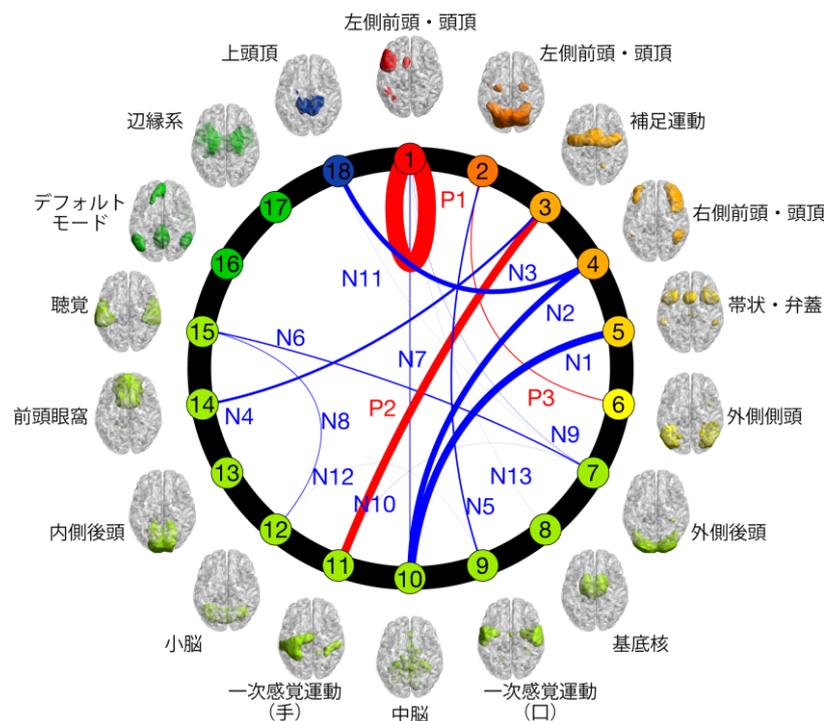


図2 作業記憶力予測に関わる16種類の脳結合。線の太さは予測への寄与率を示す。赤い線の結合が正方向に強い被験者ほど作業記憶力が高く、青い線の結合は負方向に強い被験者ほど作業記憶力が高かった。

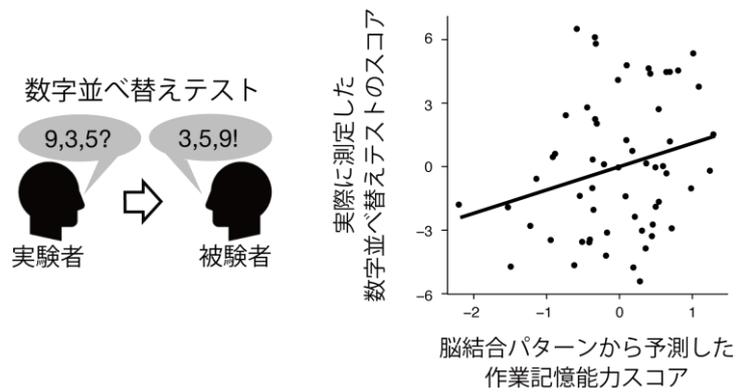


図3 統合失調症患者 58 名における、脳結合から作業記憶力予測値と数字並べ替えテストスコア実測値の散布図。一人の被験者が一つの丸に対応する。作業記憶以外の要素（年齢、一般的な認知機能など）の影響は除外 (Spearman の偏相関係数  $\rho = 0.248$ ,  $p = 0.033$ )。

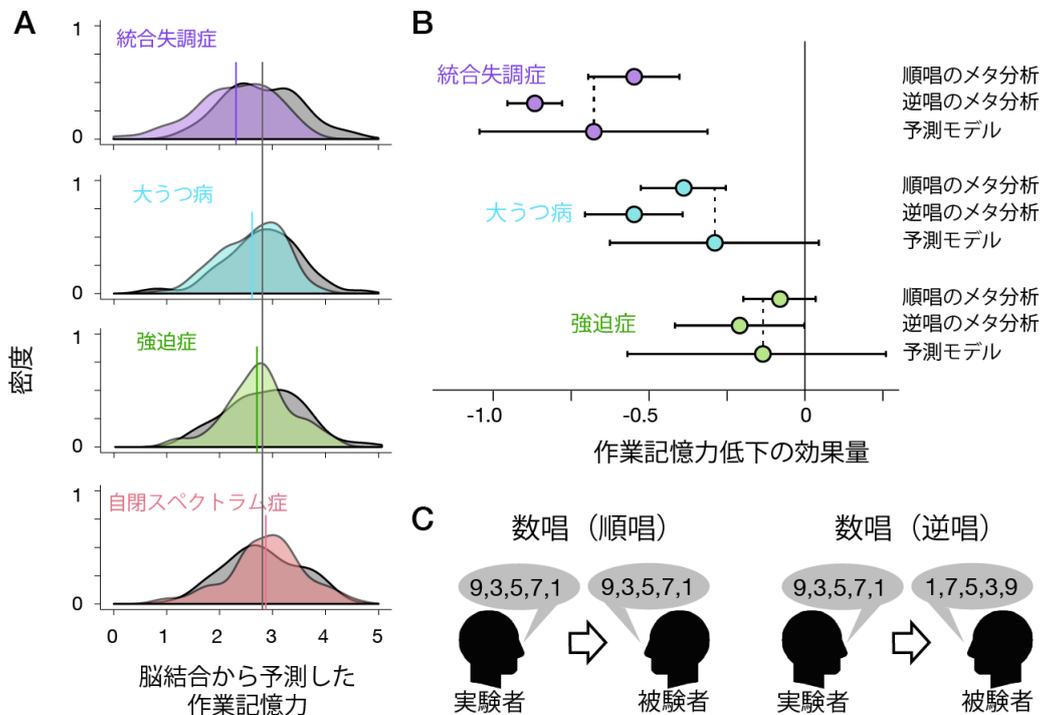


図4 作業記憶予測モデルを4つの精神疾患へ適用した予測の確からしさ。(A) 作業記憶予測モデルを被験者個人の脳結合に適用し、各疾患の患者・健常者集団ごとに予測値に対応する人数の分布を描画した。各色付きの部分は患者群、灰色の部分は健常群の分布を示す。視覚的分かり易さのために、健常群の平均と分散が同じになるように変換した密度分布を示す。縦線は各患者群および健常群の平均値を示す。モデルは統合失調症、大うつ病、強迫症の順で低下することを予測しており、自閉スペクトラム症では健常(定型発達)者と同等であった。これは過去の文献で明らかにされた順位と一致した。(B) 予測値の確からしさを定量的に調べるため、過去に行われた研究結果を分析したメタ分析から推定される各疾患の作業記憶力低下の程度(効果量)を比較した。予測モデルから推定された低下の効果量は、数唱課題の順唱条件に一致した。(C) メタ分析に用いた数唱の模式図。順唱・逆唱は、実験者の言った順番通り、逆の順番でそれぞれ答える。