計算脳ダイナミクスチーム
Computational Brain Dynamics Team

山下 宙人
Okito Yamashita

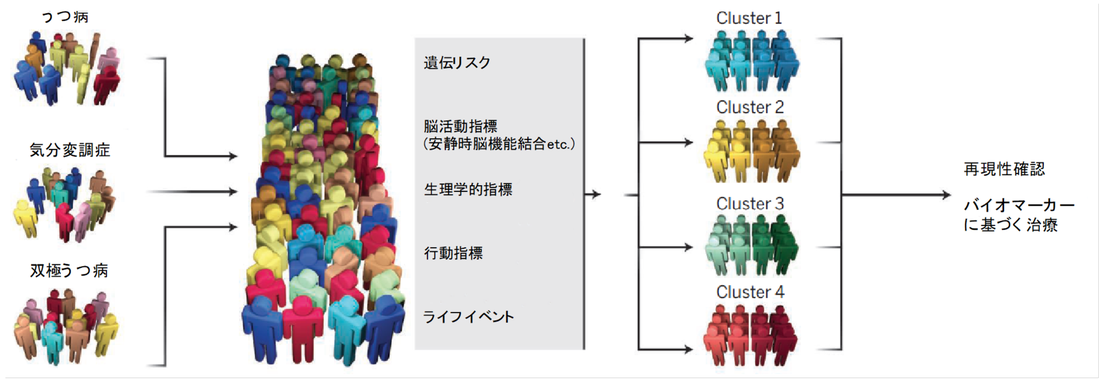
人工知能技術と脳ビッグデータに基づく精神疾患バイオマーカの開発と個別化医療の実現

研究背景

精神疾患による社会損失
失われる健康寿命が28%と全疾患中最大。

不十分な診断体系
面談や質問紙による症候に基づく現在の診断は客観性に欠け治療選択のための十分な情報が得られない。

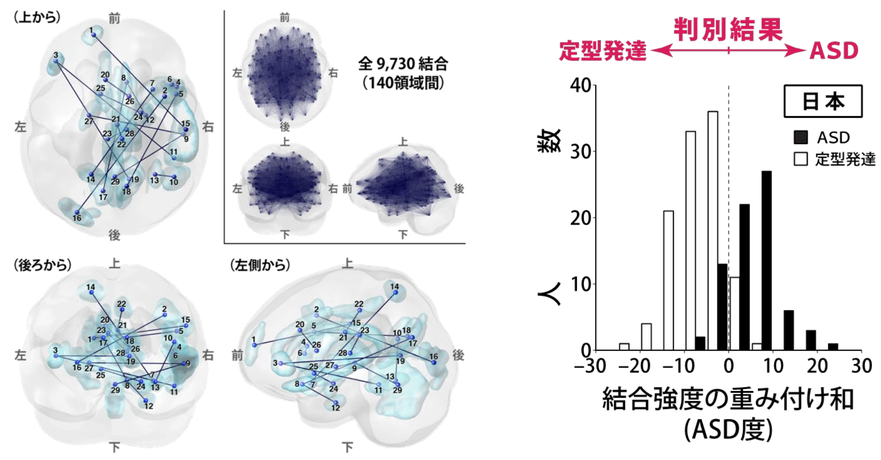
全世界的なバイオマーカ開発の取り組み
遺伝子・脳構造・脳機能データに基づく客観的なバイオマーカ開発が進められている。



Insel T et al. 2015 *Science*を一部改変

研究目的

人工知能技術および脳イメージングのビッグデータに基づき精神疾患を脳回路の観点から再定義し、**脳回路バイオマーカ**に基づく革新的な診断・治療法の創発に貢献する。これにより、従来の症候ベースの診断・治療選択を代替することを目指す。



Yahata N et al. *Nature Communications*, **7:11254**, (2016)

安静時fMRIデータから計算した脳結合（脳回路情報）をもとに自閉症患者と定型発達を個人レベルで判別可能

主な研究成果 (2018年度)

1. fMRI機能結合施設間差問題の分析と新補正法
A.Yamashita et al, Plos Biology, accepted, ATR脳情報通信総合研究所との共同研究

400セッションのトラベリング被験者データと800人規模の精神疾患データを用いて、 fMRIデータの『施設間差問題』に対する定量的要因分析と新しい補正法を提案した。

2.脳信号伝達による脳卒中リハビリモニタリングの実行可能性
Filatova et al. Frontier Neural Circuit, 2018, デルフト工科大学との共同研究

脳波と拡散強調MRIデータを組み合わせた脳ネットワークダイナミクス推定法を用いて、脳卒中患者と健常者で触覚刺激の脳信号伝達に違いがあることを示した。

今後の展望

短期　引き続きサイト間変動補正問題に取り組む。測定バイアス、標本バイアスのモデリング手法・除去方法を開発する。

中長期　安静時fMRI脳機能結合を超える脳神経回路バイオマーカを開発し、飛躍的に精度を向上させる。

	2019年	2020年	2021年	2022以降
課題１　施設間差問題の解決	→	→		
課題2　脳血流バイオマーカの自動抽出技術	→	→	→	→
課題３　脳神経活動バイオマーカの開発			→	→

研究成果: fMRI機能結合施設間差問題の分析と新補正法

要旨

1. 施設間差を**計測要因とサンプリング要因**に分離し（それぞれを計測バイアス、サンプリングバイアスと呼ぶ）、計測バイアス・サンプリングバイアスが疾患差に比べて大きいことを示した。
2. 新しいHarmonizationの方法を提案し、計測バイアスが30%程度減少することを確認した。
3. 計測バイアスの分析：AC→PCの影響大
4. サンプリングバイアス（健常）の分析：　異なるポピュレーションからのサンプリングを示唆

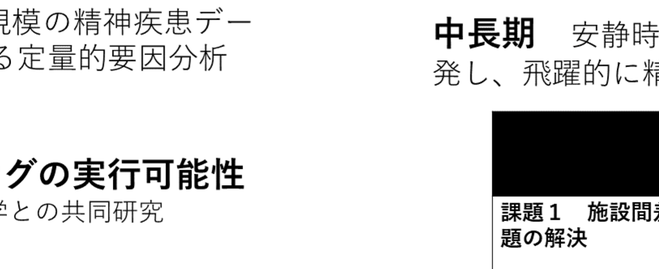
- Traveling subjectデータと大規模精神疾患データを組み合わせ
- サンプリングバイアスと計測バイアスを切り分けるための新しいモデルと推定法　！！

fMRI データセット

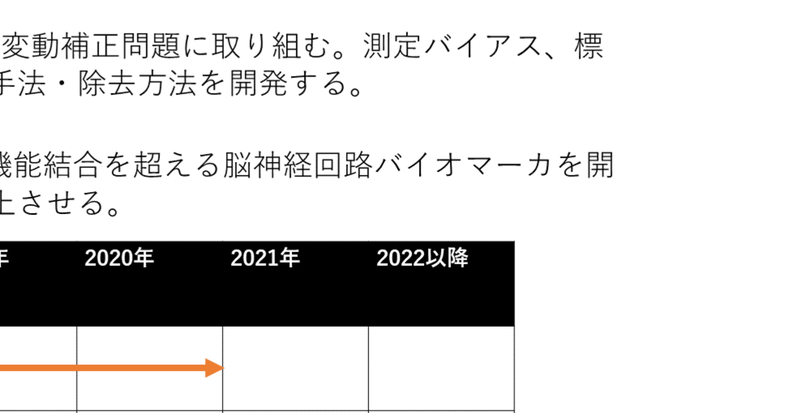
805人
HC: 482(9施設)
MDD : 161 (5施設)
ASD : 49 (1施設)
OCD : 65 (1施設)
SCZ : 48 (3施設)

Population representing psychiatric disorder 1
Population representing psychiatric disorder 2
Healthy control population

411セッション
9人、12施設
脳プロプロトコル



施設間差の可視化



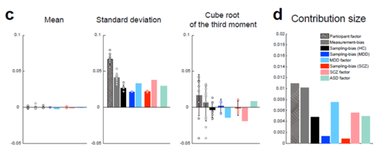
各種要因への分解と統計

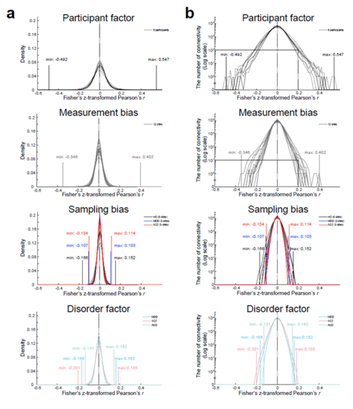
制約付き線形回帰モデルによるバイアス推定

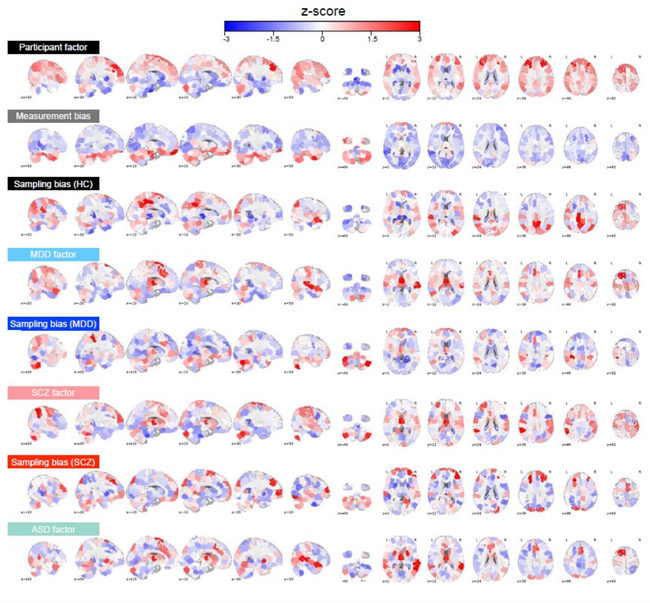
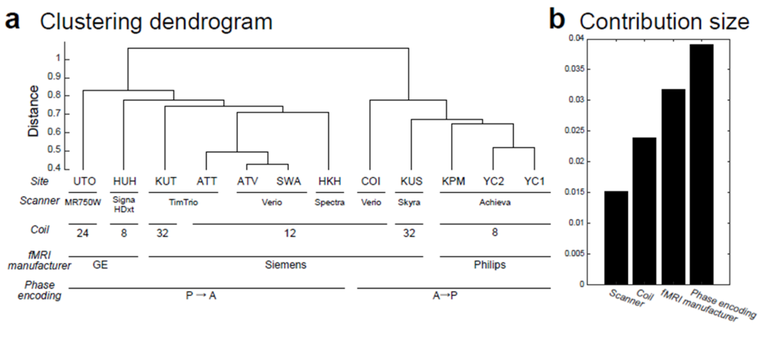
$$Connectivity = \underbrace{\mathbf{x}_m{}^T m + \mathbf{x}_{s_{hc}}{}^T s_{hc} + \mathbf{x}_{s_{mdd}}{}^T s_{mdd} + \mathbf{x}_{s_{scz}}{}^T s_{scz}}_{\text{サンプリング}} + \underbrace{\mathbf{x}_d{}^T d}_{\text{疾患}} + \underbrace{\mathbf{x}_p{}^T p}_{\substack{\text{トラベリング} \\ \text{被験者}}} + const + e,$$

$$\text{such that } \sum_j^9 p_j = 0, \sum_k^{12} m_k = 0, \sum_k^6 s_{hc_k} = 0, \sum_k^3 s_{mdd_k} = 0, \sum_k^3 s_{scz_k} = 0,\ d_1(\text{HC}) = 0,$$

制約付き正則化最小二乗法によるパラメータ推定







計測バイアスの分析