

# 機械学習法を用いて自閉スペクトラム症の 世代に共通する脳機能結合の特徴を発見

## 研究の概要

昭和大学発達障害医療研究所の板橋貴史講師および ATR 脳情報通信総合研究所の山下歩研究員らは、東京大学、広島大学、京都大学、東京科学大学、量子科学技術研究開発機構および理化学研究所と共同し、同研究グループが先立って開発したうつ病を脳回路から診断予測する手法[1]と日本の多施設から収集された成人の機能的磁気共鳴画像（fMRI）データを用いて、自閉スペクトラム症（ASD）の診断を予測する分類器を開発しました。

ASD は、遺伝的要因、環境的要因、性差など様々な要因が影響しているため、ASD 特有の脳回路の特徴を明らかにすることは困難であると考えられてきました。とくに、発達期の要因が脳回路に与える影響は大きく、ASD は発達軌跡が定型発達者と違う可能性があるため、児童から成人に至る発達期に共通した ASD の特徴を見出すことは困難でした。これまで ASD の診断を脳回路から予測する分類器は開発されていましたが、異なる施設や異なる発達期のデータに対して一定以上の精度を示す分類器はありませんでした。

本研究では、まず国内の複数施設で収集された日本成人の fMRI データ（総数 730 例）から施設間差を除去する調和法[2]を適用しました。次に、機械学習手法を適用することにより、個人の脳回路に基づき定型発達者と ASD 当事者を判別する分類器を開発しました。この分類器は、成人期の国内・国外で収集された独立検証データに対して AUC[3]=0.70~0.78 程度の精度で判別できることを確認しました。また、児童期や青年期の独立検証データに対しても AUC=0.66~0.70 の精度で判別できることを確認しました。

この分類器によって選ばれた脳回路の特徴は、自閉症診断観察検査（ADOS）と呼ばれる面接検査によって評価される意思伝達や相互的対人関係の症状と関連していることが明らかになりました。本研究の成果は、得られた ASD 診断に関わる脳回路特徴を用いたさらなる研究により、ASD の新たな生物学的サブタイプの特定制や注意欠如多動症などの異なる神経発達症・精神疾患との連続性を理解するための手がかりとなることが期待されます。

## 研究背景

ASD は、一般人口の 54 人に 1 人の割合で認められる頻度の高い神経発達症の一種です。ASD は、遺伝的・環境的要因、発達段階および性差など様々な要因が複雑に絡み合い、多様な症状を呈することが知られています。このような ASD の多様さが、ASD の生物学的メカニズムの解明や脳回路の特徴などの客観的指標に基づく診断ツールの開発の大きな壁となっています。

これまで脳回路の特徴に基づいて ASD の診断を予測する分類器の開発は盛んに行われていますが、開発に用いられる訓練データとは異なる独立検証データによる評価や、異なる発達期による検証および分類器が捉えた脳回路特徴に関する検討はあまり行われておらず、診断に関わる脳回路特徴、臨床症状との関係性、神経伝達物質との関連性は明らかになっていませんでした。

そこで本研究は、日本成人の大規模な fMRI データを用いて ASD の診断を予測する分類器を開発し、同じ発達期の独立検証データによる精度検証、異なる発達期の独立検証データに対する精度検証、分類器が捉えた脳回路特徴の臨床症状や神経伝達物質との関係性などの詳細な検討を行いました。

## 研究内容

AMED 脳科学研究戦略推進プログラムの脳画像データベースプロジェクトの一環として、国内 4 施設（京都大・昭和大学・広島大学 COI・東京大）から収集された研究参加者（定型発達者：550 例、ASD 当事者：180

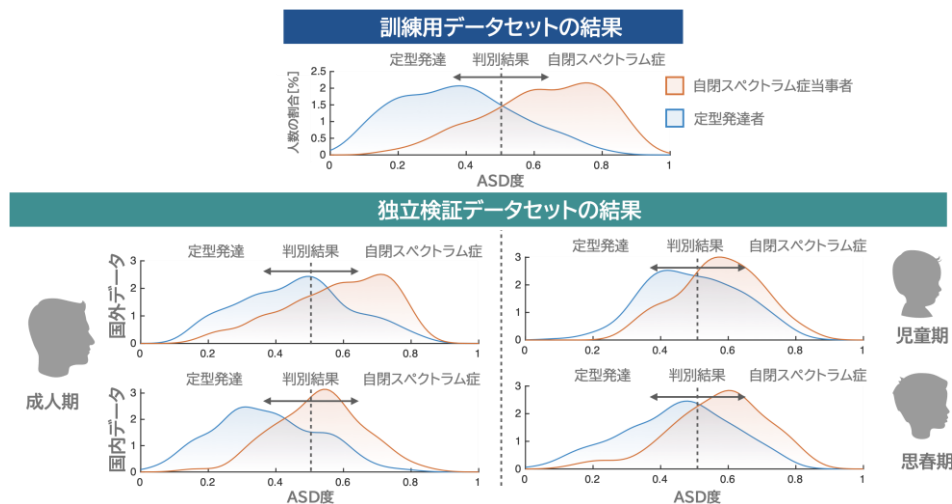
例)の安静状態における脳活動データを訓練データとして用いました。脳を379個の小領域に分割し、研究参加者1名毎に各領域におけるfMRI信号の時間波形を取り出し、それらが任意の2領域間でどの程度似ているか相関係数として数値化しました。これを領域間機能的結合と呼びます。379個の小領域の全てのペア(71,631個)について機能的結合を計算することで、個人の脳全体の回路を定量化しました。これを研究参加者全員について求め、機械学習手法[1]を適用することで研究参加者がASD当事者なのか定型発達者なのか診断ラベルを予測する分類器を作成しました。この分類器では、個人の脳回路からASD度を数値化し、その大小でASDの診断を予測します。その結果、訓練データでは、AUC=0.84の精度で判別することができました。

この分類器が、異なる施設や撮像手法で収集された同じ成人期のデータに対して一定の精度を示すかどうかを検証しました。訓練データを用いて開発された分類器を、ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange) [4]と呼ばれる欧米の様々な施設で収集された121例の成人データ(定型発達者64例、ASD当事者54例)およびAMED戦略的国際脳科学研究推進プログラムの一環として収集された163例の成人データ(定型発達者92例、ASD当事者71例)に対して適用し、その精度を評価しました。成人期のこれら2つの独立検証データに対して、AUC=0.70~0.78の精度で判別できることを確かめました。更に、成人期の判別期が、異なる発達期にも適用可能かを調べるため、児童期(12歳未満)や青年期(12歳以上18歳未満)のデータに対して一定の精度を示すか検証しました。国外の児童期・青年期の研究参加者から収集された総計665例(定型発達者375例、ASD当事者280例)の3つの独立検証データに対して、成人期の訓練データで開発された分類器を適用しました。分類器は、児童・青年期の独立検証データに対して、AUC=0.66~0.71の精度で判別できることを示しました(図1)。

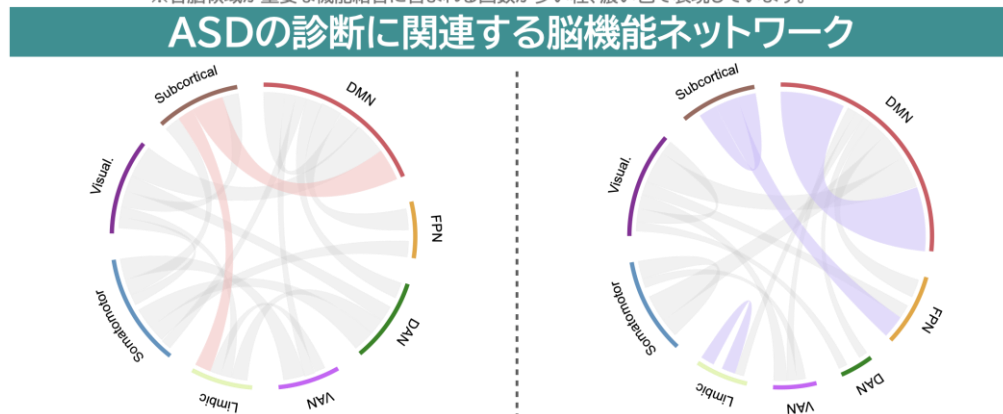
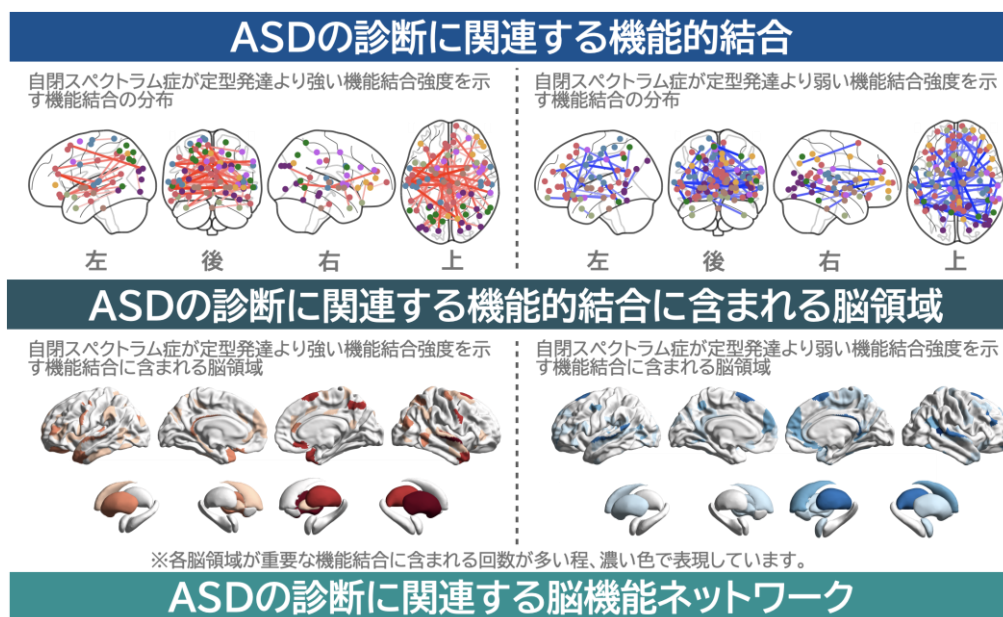
この分類器は、71,631個の機能的結合の中から診断予測に貢献している141個の機能的結合を同定しました。デフォルトモードネットワーク、皮質下、前頭頭頂ネットワークのネットワーク内やネットワーク間の機能的結合が診断予測に貢献していました(図2)。また、部分的最小二乗相関[5]を用いて、141個の機能的結合には、ADOS(自閉症診断観察検査)の意思伝達・相互的対人関係の症状と関連している結合があることを明らかにしました(図3)。さらに、部分的最小二乗回帰[6]を用いて、141個の機能的結合に関連する脳領域が、神経伝達物質の中でもドーパミン(D1、D2受容体)やセロトニンと関連していることを示しました。

## 今後の展望

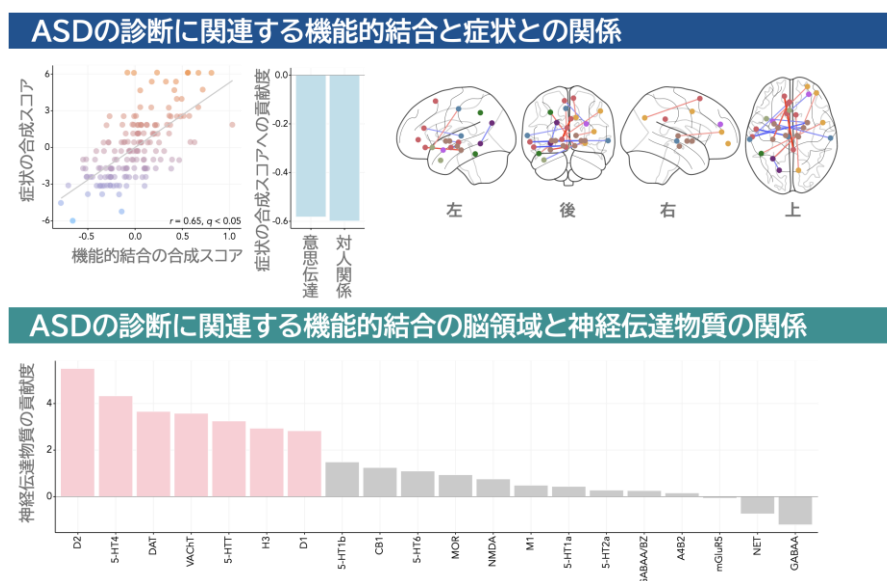
本研究で開発された分類器は、ASDの脳回路メカニズムに関する理解を深めるだけでなく、ASDの診断精度を向上させるツールとして期待されます。また、分類器が捉えた特徴に基づくさらなる今後の研究により、ASDの診断補助としての実用化の可能性だけでなく、ASDの新たな生物学的サブタイプの同定などが期待されます。



**図 1.**開発された分類器を訓練データセット、異なる発達期の独立検証用データセット（成人期、児童期、思春期）に適用した結果。横軸を個人の脳領域間の機能的結合から計算される「ASD 度」とし、0.5 以上であれば ASD の診断を持つと予想する。



**図 2.** 分類器が選択した ASD 診断の有無の判別に関わる機能的結合、脳領域および脳機能ネットワークの図。脳領域の色はその領域の大まかな機能を、線の太さは機能的結合の強さを表す。機能的結合強度が ASD の方が定型発達に比べて強い場合は赤色で表し、機能的結合強度が定型発達に比べて ASD の方が弱い場合は青色で表す。脳機能ネットワークにおける灰色の線は統計的に有意ではない結合を意味する。図の脳機能ネットワークの略語は次のような意味をしています。DMN：デフォルトモードネットワーク、FPN：前頭頭頂ネットワーク、DAN：背側注意ネットワーク、VAN：腹側注意ネットワーク、Limbic：辺縁系ネットワーク、Somatomotor：体性運動ネットワーク、Visual:視覚ネットワーク、Subcortical：皮質下ネットワーク。



**図 3.** 分類器が選択した ASD 診断に関連する機能的結合と臨床症状、神経伝達物質との関連性の図。141 個の機能的結合から 17 個の機能的結合が自閉症診断観察検査（ADOS）の意思伝達・相互的対人関係に関連していた。ドーパミン（D1、D2、DAT）、セロトニン（5-HT4、5-HTT）、アセチルコリン（VACHT）、ヒスタミン(H3)が統計的に有意（ピンク色）に関連していた。

#### 補足説明

##### [1] うつ病を脳回路から診断予測する手法

我々の研究グループは、うつ病患者と健康成人を脳回路から見分ける方法を開発し、2020 年に PLOS Biology 誌で発表しました。うつ病に対するこの手法は、施設によらず、訓練データと検証データで同程度の精度を示しました。

Generalizable brain network markers of major depressive disorder across multiple imaging sites  
PLoS Biol. 2020 Dec 7;18(12):e3000966. doi: 10.1371/journal.pbio.3000966.

##### [2]調和法

異なった施設で取得した MRI データには、MRI 装置、撮像方法の違いによって生じる施設間差が生じます。調和法とは、異なった施設で取得したデータを調和させ、施設間差を取り除くことで、均質なデータとする方法です。

##### [3] AUC

Area Under the Curve の頭文字をとって略した単語になります。2 つの群を分類する手法の精度を評価する指標となり、0 から 1 までの値をとります。1 に近づけば近づくほど、優れた分類方法であることを表します。

#### [4] ABIDE

Autism Brain Imaging Data Exchange の頭文字をとって略した単語になります。欧米の複数施設で ASD 当事者および定型発達者から収集した MRI データを公開しています。

#### [5] 部分的最小二乗相関

部分的最小二乗相関(Partial Least Squares Correlation: PLS-C)は、データの中で複数の変数同士の関係を見つける方法です。PLS-C は 2 つのグループのデータの関連性を調べるために使われます。本研究では、分類器によって選ばれた 141 個の結合強度と ASD 当事者の臨床症状（意思伝達、相互的対人関係）の関係を調べるために、PLS-C を用いました。

#### [6] 部分的最小二乗回帰

部分的最小二乗回帰（Partial Least Squares Regression: PLS-R）は、一方のデータを使ってもう一方を予測するために使われます。本研究では、まず、各脳領域に対して分類器の重みの絶対値を算出しました。次に、一般人口を対象に実施されたポジトロン放出断層撮影(PET)の公開データを用いて、各脳領域に対して 20 種類の神経伝達物質の値を算出しました。この神経伝達物質のデータから、分類器の重みの絶対値を予測することが出来るかを調べるために、PLS-R を使用しました。

#### ■論文タイトル・著者情報

論文タイトル: Generalizable and transportable resting-state neural signatures characterized by functional networks, neurotransmitters, and clinical symptoms in autism.

著者: Takashi Itahashi, Ayumu Yamashita, Yuji Takahara, Noriaki Yahata, Yuta Y. Aoki, Junya Fujino, Yujiro Yoshihara, Motoaki Nakamura, Ryuta Aoki, Tsukasa Okimura, Haruhisa Ohta, Yuki Sakai, Masahiro Takamura, Naho Ichikawa, Go Okada, Naohiro Okada, Kiyoto Kasai, Saori C. Tanaka, Hiroshi Imamizu, Nobumasa Kato, Yasumasa Okamoto, Hidehiko Takahashi, Mitsuo Kawato, Okito Yamashita, and Ryu-ichiro Hashimoto \* (\*責任著者)

掲載誌: Molecular Psychiatry (2024 年 9 月 28 日オンライン掲載)

DOI: 10.1038/s41380-024-02759-3

#### ■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)・戦略的国際脳科学研究推進プログラム・「脳科学と AI 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)、AMED・脳神経科学統合プログラム・「生成/敵対 AI・デジタル脳に基づく脳回路バイオマーカーとニューロフィードバック治療に関する研究開発」課題(代表 Aurelio Cortese)、AMED・脳神経科学統合プログラム・「脳データ統合プラットフォームの開発と活用による脳機能と疾患病態の解明」課題 (代表 影山 龍一郎) の研究として行われたものです。

#### ■お問い合わせ先

<研究について>

昭和大学発達障害医療研究所 講師

板橋 貴史 (イタハシ タカシ)

Tel: 03-3300-5231

email: itapan322@gmail.com

昭和大学発達障害医療研究所 客員教授

橋本 龍一郎 (ハシモト リュウイチロウ)

Tel: 03-3300-5231

email: dbridges50@gmail.com

<広報に関すること>

学校法人 昭和大学 総務部 総務課 大学広報係

TEL : 03-3784-8059

E-mail : press@ofc.showa-u.ac.jp