



シンポジウム：目に見えるストレス：ニューロイメージング心身医学の新展開

機械学習によるニューロイメージングの新時代

鹿野理子^{*1*2*3}

抄録：約 30 年前に脳画像による研究が一般化して以来，目に見えないストレス状況も脳活動として視覚的に示されるようになった。特に心身医学，精神医学，心理学領域では，その病態研究において非常に大きな貢献をしてきたといえる。病態を研究するうえでのこれまでの脳画像研究のスタンダードな手法は，ある病態とその対照条件との比較という形で示されてきた。しかし，この手法は主に，ある病態，あるいは，現象に関係して活動する脳の部位はどこか，という検索であり，病態解明には非常に興味深いツールであるものの，実際の臨床場面では，どれほどの意味があるのかという疑問ももたれてきた。近年，アルゴリズムに基づいてデータから情報を抽出する機械学習の手法が応用されるようになり，脳画像情報から，ある状況，あるいは疾患を分類する特徴を描出することが可能となった。脳活動のパターンから，臨床診断，治療効果の予測などができる可能性が出てきた。

Key words：ニューロイメージング，機械学習，アルゴリズム

機械学習とは

ニューロイメージング研究における，従来の一般的なアプローチは，心理課題を遂行しているときや，疼痛時などの脳活動を計測し，脳のどの部位が活動するか，あるいはどの部位とどの部位の活動が相関するか，という課題や刺激に関連した脳部位を同定するものであった¹⁾。後に発展した安静時の脳活動や脳の構造研究においても，病態群と健常群での違いに相当する脳部位を同定する手法がスタンダードである。機械学習を用いるアプローチでは，ある患者，あるいは検査の参加者の脳活動を，脳の活動パターン(=signature)に照らし合わせることで，

その患者がどのような状態であるかと予測する^{1)~3)}。例えば，“痛い”と感じているか，あるいはどの程度痛いと感じているかを予測できる。つまり，従来型では，何らかの現象に伴う脳活動を探索するものであったが，機械学習を用いたアプローチでは，脳活動からのアウトプット，その脳活動が起きているときの現象を予測することになり，解析の方向がいわば逆になる(Fig. 1)。この手法により，例えば痛いか痛くないかという現象だけでなく，ある脳活動から，疾患群に相当するか否かというような分類もでき，脳活動に基づいた，疾患の診断，治療経過の追跡，介入の評価などが可能になる¹⁾。

機械学習では，MVPA^{a)}，PCA^{b)}(主成分分析)，LASSO-PCR^{c)}，ICA^{d)}(独立成分分析)などを用いて，ある現象時，例えば痛みに伴う脳活動より，その現象に特異的な脳活動パターン，つまり signature，あるいは，ある現象とその現象，あるいは，疾患群と対照群を弁別できる classi-

^{*1}東北大学学際科学フロンティア研究所
(連絡先：鹿野理子，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1)

^{*2}東北大学大学院医学系研究科行動医学分野

^{*3}東北大学病院心療内科

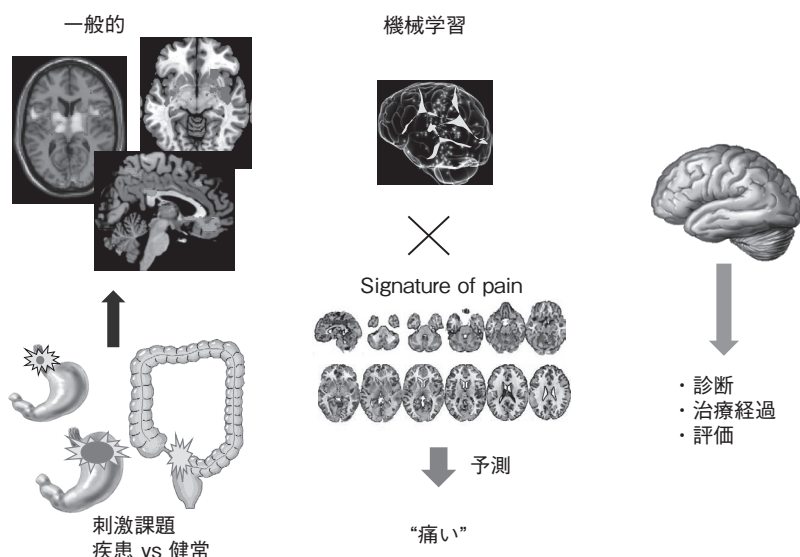


Fig. 1 Machine Learning (機械学習) による脳画像研究のシフト (概念)

fier や SVM^{e)} (サポートベクターマシン) を作成する^{1)~3)}。その脳活動パターンに、新たな被験者の脳活動を照合することで、その被験者のアウトカム、例えば痛みを感じているかどうか、あるいはどれぐらいの痛みかということを予測し、実際のその被患者が申告した痛みレベルとの比較によってその、signature, classifier, SVM の精度を評価する^{1)~3)}。

機械学習による、signature の作成とその精度の評価には cross-validation (交差検証) が用いられる (Fig. 2)。k 分割交差検証の例を挙げる。サンプル数 k のサンプルを 1 つのテストデータとそれ以外の訓練データに分け、訓練データより signature を作成、テストデータをその signature に照合して精度を検証するという作業を k 回繰り返す。これにより未知のデータへの対応能力の高い、signature、汎化性能の高いものを選択できる。

つまり機械学習により、従来の現象に伴う脳

活動を探索するというアプローチから、脳活動から現象を予測するというアプローチが可能になる^{1)~3)}。

機械学習を用いた検討

機械学習を用いたニューロイメージング研究例を示す。Wager ら³⁾は、4 つの異なる疼痛関連 fMRI^{d)} 実験より疼痛の signature (疼痛を有意に予想する脳活動パターン) を、機械学習を用いて作成した。いわゆるペインマトリックスに相当する領域が signature として同定されている。2~6 段階の刺激のレベルを変えた温熱刺激により誘発した疼痛時の fMRI と各被験者の VAS (visual analogue scale)、刺激時の自覚的疼痛を用いて、各被験者で各刺激強度における脳活動が疼痛評価を予測するかを、交差検証を用いて検討した。作成された signature of pain で予測された疼痛レベルと実際の被験者の刺激に対する自覚的疼痛評価を比べると、非常によく相関し

^{a)}MVPA : multi voxel pattern analysis, ^{b)}PCA : principle component analysis, ^{c)}LASSO-PCR : least absolute shrinkage and selection operator-regularized principal components regression, ^{d)}ICA : independent component analysis, ^{e)}SVM : support vector machine, ^{f)}fMRI : functional magnetic resonance imaging

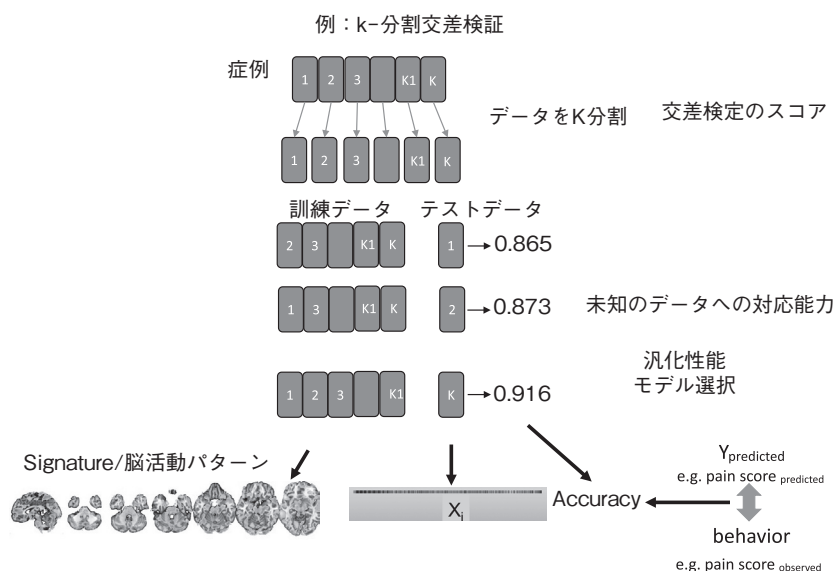


Fig. 2 機械学習によるモデルの評価例 Cross-validation (交差検証)

ていた。また、疼痛と温熱刺激、疼痛と疼痛予期、疼痛と疼痛の想起、それぞれの状況を signature of pain で弁別できる精度は非常に高かった。個人レベルで90%以上の感度、特異度で疼痛の同定ができ、異なる研究、および異なるスキャナーでも同定できることが示され、自己申告の痛みが不確かな状況でもその脳活動から客観的な診断ができる、疼痛のマーカーとして利用できる可能性がある。

Labus ら⁴⁾は過敏性腸症候群 (IBS) を健常群から弁別できる classifier を作成した。80 名の IBS 女性と対照 80 名女性の脳構造画像をテストデータとして用い、IBS と健常群を弁別するアルゴリズムを作成、別の独立した 26 名の IBS 女性と 26 名の健常女性をテストデータとしてそのアルゴリズムを評価すると 70% の精度で脳の構造画像から IBS かどうかを弁別できると報告している。さらなる検証が必要ではあるが、脳の構造画像から IBS か否かを診断できる可能性を示している。

脳活動から薬剤効果も判定する試みがなされている。Duff ら⁵⁾は、鎮痛薬の効果を判定する signature を機械学習アプローチにより作成し

た。8つの中枢作動性鎮痛薬を使用した14の既存ニューロイメージング研究より、MVPAを行い、痛み反応、薬剤効果の弁別をできる classifier を作成し、それぞれの研究を訓練データとして作成した classifier から他の研究をテストデータとして精度を検証した。個々の研究をもとに作成した classifier よりも、全体より作成した classifier のほうが、薬剤効果の評価能力は優れていた。薬剤負荷の MRI 画像より、薬剤評価ができるプロトコルを示したものといえる。同様の方法で薬剤効果のみならず、病状、疾病の進行、疾患のバイオマーカーを作成できる可能性がある。

内臓痛と体性痛の比較

われわれは多施設で行った内臓痛、体性痛の fMRI 研究を、機械学習を用いた MVPA により直接比較検討した。これまでのニューロイメージング研究では、内臓痛はよりあいまいで不快感が強く、体性痛はシャープといわれてきたが⁶⁾、直接的な比較は困難だった。われわれは、直腸にバロスタットバッグを留置してその伸展刺激をした際の脳活動を fMRI で計測した⁷⁾。他

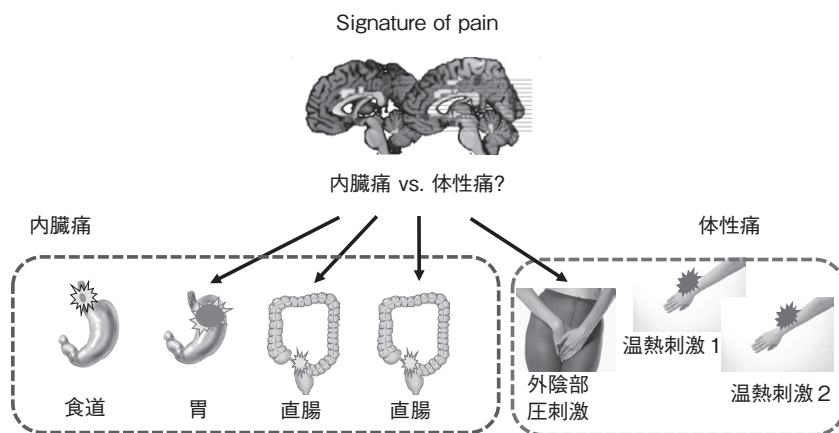


Fig. 3 内臓痛は体性痛と異なるか—機械学習による比較

のグループとの共同研究であり、まったく同一のプロトコルで、ベルギー、ルーベンのグループでは胃底部に留置したバロスタットバックによる胃拡張刺激による内臓痛を、フランス、グルノーブルのグループではわれわれと同様に直腸のバロスタット伸展刺激による内臓痛⁸⁾を誘発したときの脳活動を fMRI で計測した。さらに既存の食道に留置したバルーン拡張刺激による内臓痛⁹⁾、ルーベンのグループによる外陰部の圧刺激による体性痛時の脳 fMRI、およびコロラドのグループが撮像した、前腕部への温熱刺激による体性痛の脳 fMRI の 2 課題の 7 つの内臓痛、体性痛のニューロイメージング研究を比較検討した (Fig. 3)。比較のために、安静時脳活動の機能的結合である Buckner ネットワーク¹⁰⁾¹¹⁾を用いた。Buckner ネットワークは dorsal attention (背側注意領域), ventral attention (腹側注意領域), limbic (辺縁系), frontoparietal (前頭頭頂系), default mode (デフォルトモード), visual (視覚), somatomotor (体性運動野領域) よりなる。このうち ventral attention (腹側注意領域) には、疼痛において重要な島皮質と前帯状回が含まれる。各疼痛刺激が Buckner ネットワークにおいてどの程度説明できるか検討した。

Fig. 4 は前述した、内臓痛、体性痛の 7 つの

研究を全部まとめたサンプルでの検討で、横軸は空間的な双列相関係数により、各 Buckner ネットワーク成分の活動パターンがどの程度、疼痛を予測できるかを示したものである。つまり、Buckner ネットワークに投影した疼痛現象を評価する脳活動パターン基準を形成し、それによる反応の予測値を表している。全体のサンプルでは、腹側注意、前頭頭頂ネットワーク成分の活動が高く、背側注意、辺縁系、視覚、デフォルトモードの活動は低い。Fig. 5 では、食道刺激、胃刺激、2 つの大腸刺激、外陰部刺激、上腕熱刺激の結果を示している。すべての疼痛刺激に共通して、島皮質、前帯状回を含むネットワークである、腹側注意領域の活動が高く、デフォルトモードの活動が低い。胃刺激、大腸刺激 1、大腸刺激 2 ではそれに加えて前頭頭頂ネットワークの活動が高く、体性運動、視覚での活動は低い。大腸刺激 1、2 では背側注意、および体性運動領域の活動が低く、おおむね似たパターンとなっている。一方、外陰部刺激と上腕熱刺激では、腹側注意ネットワークに加えて体性運動野の活動が高い。胃刺激、大腸刺激 1、2 の内臓痛と、外陰部、上腕熱刺激の体性痛の違いは、前頭頭頂ネットワークと体性運動領域の活動の違いによると考えられる。食道刺激は内臓痛と考えられるが、本検討によるパターン

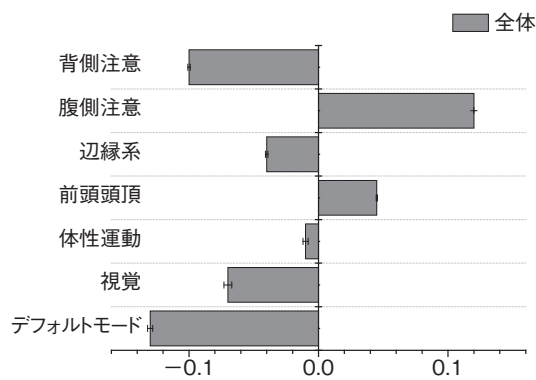


Fig. 4 7つの疼痛研究サンプル全体の検討

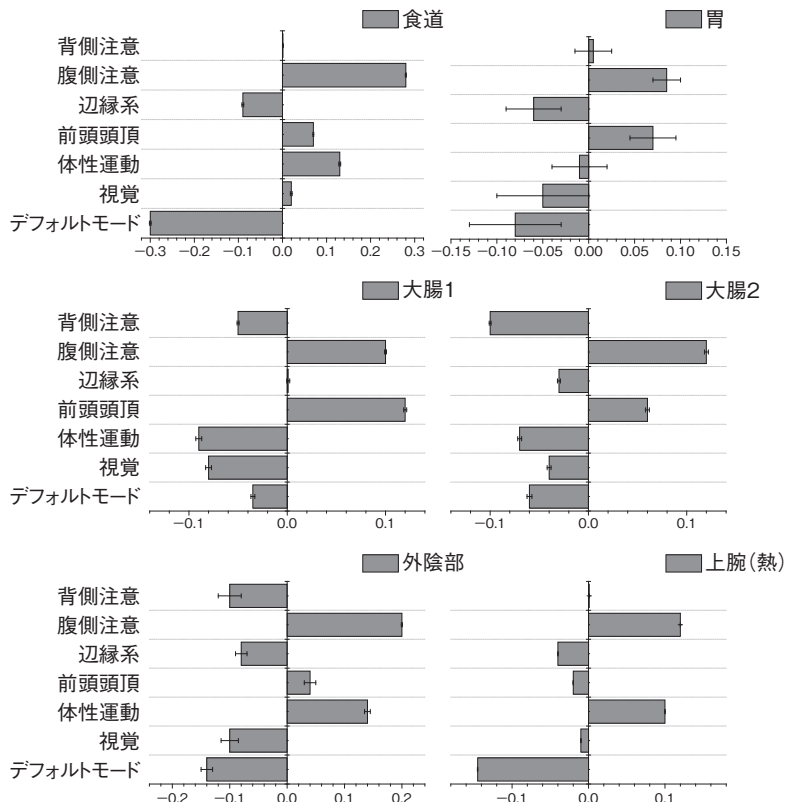


Fig. 5 内臓痛と体性痛の検討

では、前頭頭頂ネットワークは比較的強く、内臓痛に近いが、体性運動領域の活動も強く、体性痛の特徴も持ち合わせている。

さて、痛みには内臓痛や体性痛などの生理学的な痛みと、情動的なこころの痛みがある。特に内臓痛は体性痛よりも情動的な要素が強いと推測されてきた⁶⁾。しかしながら、やはりこれ

まで生理学的痛みと、いわゆる情動的な苦痛に伴う脳活動を、直接的に比較検討することはできなかった。上記と同様に機械学習により、情動的なシーンの写真を提示して陰性情動を誘発した際の脳活動パターンを picture-induced negative affect¹²⁾として作成したもの、振られた恋人の写真を提示して心の痛みを誘発した

romantic rejection¹³⁾により作成した脳活動パターン、他者の痛みを受けているときの写真により誘発した脳活動パターンを vicarious pain¹⁴⁾として作成した。これらの3つの情動的痛みの脳活動パターンと、生理学的な痛みの signature で上記の7つ疼痛研究サンプル（食道刺激、胃刺激、大腸刺激1, 2, 外陰部刺激、前腕温熱刺激1, 2）を比較検討すると、痛み signature では、7つのサンプルすべてその活動をよく予測できるが、picture-induced negative affect, Romantic rejection, Vicarious Pain の脳活動パターンでは、まったく予測できなかった。今回作成したこころの痛み脳活動パターンでは、生理的な痛みと情動的な痛みは脳活動からはまったく別の活動としてとらえられる。

おわりに

機械学習を用いたニューロイメージング研究の新たなアプローチについて、簡潔に概要を示し、臨床レベルでの使用を目的とした先駆的な報告、Signature of pain の作成、IBS と健常者を脳構造画像から弁別できるアルゴリズムの作成、中枢作動性鎮痛剤の効果を判定する classifier を作成した例を示した。さらに、機械学習により、内臓痛、体性痛、情動的な痛みに伴う脳活動を比較するためのベンチマークとしての脳活動パターンを作成し、それぞれの疼痛の特徴をより明確に描出した自験例を示した。実際の臨床場面への応用においては、費用対効果などの問題点があると推測されるが、機械学習によるニューロイメージング研究の革新は、従来の解析法による現象の脳部位のマッピングから、脳活動から現象を予測する分析へのシフトをもたらし、今後のニューロイメージング研究、役に立つ研究への発展に大きく貢献すると期待される。

謝辞：本発表にあたり国内外の共同研究者に心より感謝いたします。

本稿に関して申告すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Pereira F, Mitchell T, Botvinick M : Machine learning classifiers and fMRI : A tutorial overview. *Neuroimage* 45 : S199-S209, 2009
- 2) Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, et al : Predicting individual differences in placebo analgesia : contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neuroscience* 439 : 439-452, 2011
- 3) Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, et al : An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 368 : 1388-1397, 2013
- 4) Labus JS, Van Horm JD, Gupta A, et al : Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain* 156 : 1545-1554, 2015
- 5) Duff EP, Vennart W, Wise RG, et al : Learning to identify CNS drug action and efficacy using multi-study fMRI data. *Sci Transl Med* 7 : 274ra16, 2015
- 6) Johns E, Tracey I : Neuroimaging of visceral pain. *Rev Pain* 3 : 2-5, 2009
- 7) Kano M, Muratsubaki T, Morishita J, et al : Influence of uncertain anticipation on brain responses to aversive rectal distention in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*, in press
- 8) Robio A, Van Oudenhoove L, Pellissier S, et al : Uncertainty in anticipation of uncomfortable rectal distension is modulated by the autonomic nervous system—a fMRI study in healthy volunteers. *Neuroimage* 107 : 10-22, 2015
- 9) Kano M, Farmer AD, Aziz Q, et al : Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304 : G687-699, 2013
- 10) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL : The brain's default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 1124 : 1-38, 2008
- 11) Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al : The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106 : 1125-1165, 2011
- 12) Chang LJ, Gianaros PJ, Manuck SB, et al : A Sensitive and Specific Neural Signature for Picture-Induced Negative Affect. *PLoS Biol* 13 : e1002180, 2015
- 13) Woo CW, Koban L, Kross E, et al : Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nat Commun* 5 : 5380, 2014
- 14) Krishnan A, Woo CW, Chang LJ, et al : Somatic and vicarious pain are represented by dissociable multivariate brain patterns. *ELife* 5 : e15166, 2016 (doi : 10.7554/eLife.15166)

New Era of Neuroimaging by Machine Learning to Clinical Diagnosis

Michiko Kano^{*1*2*3}

^{*1}Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University

(*Mailing Address* : Michiko Kano, 2-1 Seiryō, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan)

^{*2}Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

^{*3}Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital

The advent of functional neuroimaging around 30 years ago has made it possible to visualize invisible stress conditions as brain activities. In particular, the neuroimaging studies have made a great contribution to understand the pathophysiology in the field of psychosomatic medicine, psychiatry, and psychology. In the traditional brain mapping approach, we observed brain activity during psycho-cognitive tasks performance or physical condition such as pain. We investigate the brain areas that associated with some clinical states or clinical symptoms. Although it is a very interesting tool for elucidating the pathophysiology of the diseases, there has been a question how useful the neuroimaging is in the actual clinical situation. Recently a new approach using machine learning has changed brain imaging analysis dramatically. With the methods using machine learning, the brain activity can predict the outcome, for example, feeling of pain or some clinical outcomes. Therefore, we can use this methods for diagnosis of some state from brain activity. Using the new technique by machine learning, a multivariate pattern analysis may provide new possibility to use the neuroimaging for clinical diagnosis and/or quantitative prediction of clinical outcome. We introduce some recent studies which adapted machine learning to clinical settings.

Key words : neuroimaging, machine learning, diagnosis
