

【総説】

脳 MRI による精神疾患の未病同定の可能性

小池 進介¹⁾⁻³⁾

¹⁾ 東京大学心の多様性と適応の連携研究機構

²⁾ 東京大学大学院総合文化研究科附属進化認知科学研究センター

³⁾ 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構

要約

精神疾患は障害調整生命年のうち大きな位置を占める。精神疾患の診断は精神科医による面接に基づいており、単一の生物学的基盤というより症候群である。そのため、遺伝子や脳磁気共鳴画像 (MRI) による客観的指標の開発が期待されている。近年、脳 MRI の機械学習や深層学習による判別分析が普及し、臨床応用が期待されている。さらに、脳画像に基づいたサブタイプ分類も進みつつあり、現状の診断体系では困難であった生物学的再定義の可能性が広がっている。こうした検討には多施設大規模データが必須であり、国際脳プログラム等の大規模プロジェクトが進行中である。未病研究において、精神疾患で見られる脳特徴がいつ、どのように表れるかは、病態解明だけでなく未病同定手法の開発に直結する。思春期発達や加齢に伴って複雑に変化する脳特徴のライフコースを、より繊細に描出する計測と解析技術が必要となる。

キーワード：診断分類、生物学的分類、機械学習、思春期発達、Population-neuroscience
Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC)

1. 精神疾患の概要

精神疾患は、個人に苦痛や障害をもたらす心理・認知・行動パターンの異常を呈する疾病と定義される。日本における時点有病率は5.2%、生涯罹患率は22.0%である^[1]。WHO では疾病の重要度を障害調整生命年 (disability-adjusted life years; DALYs) で評価しており、先進諸国において精神疾患は主要な位置を占める (図1)。主に認知症が含まれる神経疾患と合わせると、がん、循環器疾患とともに、大きな割合を占める^[2]。精神疾患の DALYs は障害生存年数 (Years of life lived with disability, YLDs) の寄与が大きいことが特徴的である。これは、精神疾患の約半数が18歳、75%が24歳までに発症し^[3]、その後の人生に影響を与え続けているためと考えられる。

精神疾患を持つ人、特に若い人は、自身の問題について話したり、相談することが少ない。この要因の一つに、

精神疾患への差別や偏見 (スティグマ) がある^[4]。したがって、精神疾患を持つ人の早期発見と適切な評価を客観的に行うことは、精神疾患に対する社会的認知の向上にもつながり、最終的に個人の転帰を改善させると考えられる^[5]。

2. 精神科臨床の現状と課題

精神疾患の診断は主に、精神科医による臨床面接に基づいている。例えば統合失調症の診断基準は、「妄想」「幻覚」などの症状が一定期間存在するかによって判定される。ICD-10^[6]、DSM-5^[7] といった現行の診断マニュアルが広く用いられるが、そこでは症状が簡潔に記載されているだけである。しかし実際の診療場面は、「統合失調症によくみられる」妄想、幻覚について、検討したうえで診断されている。統合失調症でよくみられる幻覚は幻聴が多く、その内容に特徴がある。例えば、^{こうそう かせい}考想化声 (自分の考えが声になって聞こえること)、第三者が言い合う形の幻聴、自己の行動とともに発言する実況中継の幻声 (例、「座って精神科医と話し始めましたね」)、命令形式の幻声などが挙げられる。さらに、統合失調症の幻声は被害妄想とセットになり、被害的な幻声がほとんどである。こうした特徴的な幻聴が認められた場合、精神

連絡先：〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1
電話：03-5454-4327
FAX：03-5454-4327
E-mail：skoike-tky@umin.ac.jp

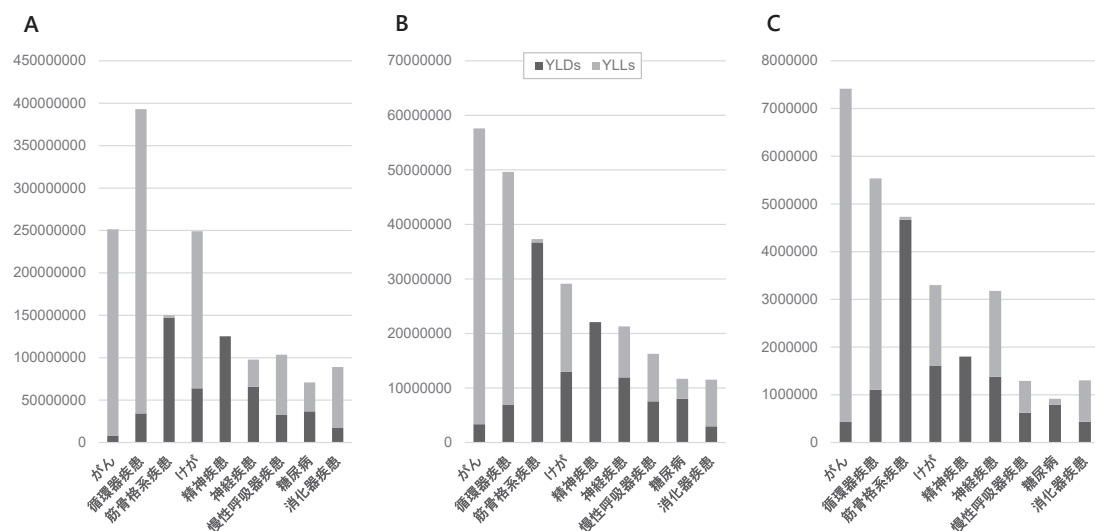


図1 主要な非感染性疾患の障害調整生命年

A. 世界全体、B. 先進国全体、C. 日本における、主要な非感染性疾患の障害調整生命年 (DALYs) を示す。先進国全体における DALYs の高い順に並べた。DALYs は、損失生存年数 (Years of Life Lost, YLLs) と障害生存年数 (Years of life lived with disability, YLDs) を足し合わせて算出される。GBD Results tool: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> より抽出して作成。

科医は統合失調症を念頭に置く。いっぽう同じ幻聴でも、要素幻聴（アラーム音など）や音楽性幻聴の場合は、ほかの疾患を考慮に入れつつ診療する。こうした他科には見られない診断手順であるが、長い年月をかけて洗練されてきたため、専門医間の診断一致率が他の身体疾患と比べて大きな違いはないことが分かっている。コロナ禍における電話診療と一般診療の比較においても、精神疾患は他の身体疾患と比べて高い診断一致率であった^[8]。

いっぽう、生物学的研究を念頭に置いた場合、同一の生物学的基盤をみているとは必ずしも言えない。統合失調症の有力な仮説のひとつとしてドパミン仮説があるが、これは幻覚や妄想がドパミン D2 受容体拮抗薬で改善すること、ドパミン作動薬である覚せい剤で幻覚や妄想が惹起されることなど、臨床知見から得られた仮説である。そして、ポジトロン断層撮像法 (Positron emission tomography; PET) の登場により、線条体のドパミン活動亢進と治療薬効果が可視化できるようになった^[9]。しかし、Psychiatric Genomics Consortium による統合失調症 74,776 例と健常対照 101,023 例による大規模ゲノムワイド関連解析 (Genome wide association study; GWAS) では脳に関与する様々な遺伝子変異がリスク遺伝子として挙がったが、ドパミン関連遺伝子の寄与は驚くほど小さかった^[10]。

現在の診断手順に基づく精神疾患のほとんどは症候群と考えられており、複数の病態基盤が混在したうえで、環境ストレスによって発症に至ると考えられている。機械学習や深層学習の手法が広く普及し、多変数を効率よく用いて予測が行えるようになったが、現時点で遺伝子解析のみで疾患を判別できる学習器の構築は困難で、リスクスコアの算出等で臨床応用研究が進められている。

3. 臨床症状のみで精神疾患未病をとらえる困難さ

統合失調症を早期に支援し、ひいては発症を予測しようとする試みが世界各国で行われてきた^[5, 11]。この研究を行うため、過去の後向き研究から臨床的ハイリスク群 (Clinical High Risk for Psychosis; CHR) を定義し、前向き研究も広く行われてきた。具体的には以下の3つの基準のいずれかに該当するもので、上記で示した妄想や幻覚などの精神病症状を有するが持続期間が短い (Brief Intermittent Psychosis Syndrome; BIPS)、閾値下の精神病症状を有する (Attenuated Positive Symptoms Syndrome; APSS)、第一度親族に精神病を有し、かつこの12カ月で社会機能の低下を認める (Genetic Risk and Deterioration Syndrome; GRDS) である。しかし、こうした臨床症状のみでのちの精神病発症を予測するのは高くても30%程度である^[11]。残り70%の非発症群のうち約半数は精神病圏以外の精神疾患診断がされ、残り半数が寛解して診断名がつかない状態になるといわれている^[12, 13]。つまり、CHRは生物学的にはさらに不均質 (heterogeneity) な集団となる。

4. これまでの統合失調症脳 MRI 研究

磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging; MRI) が精神疾患の臨床研究に応用されて30年余りが立ち、精神疾患の脳病態が可視化されてきた。例えば、図2は筆者らが過去に行った統合失調症を対象とした脳 MRI 研究で、下前頭回と呼ばれる言語生成や社会性に関与する脳部位の皮質体積を統合失調症群20名と健常対照群 (年齢や性別などを合わせた健常者群) 20名で比較したものである^[14]。この結果から何がわかるだろうか？

ひとつは、統合失調症群は健常対照群と比べて下前頭回皮質体積が小さく、脳病態の一つである可能性があることである。こうしたケース・コントロール研究の積み

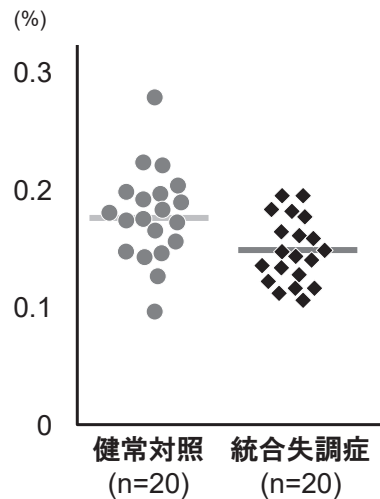


図2 精神疾患脳 MRI ケース・コントロール研究の例
縦軸は頭蓋内容積に対する下前頭回の皮質体積の比 (%)

重ねにより、脳病態の推定や、そもそも「精神疾患は脳の病気である」が一般常識となった。脳画像研究の進歩により、多くの人が精神疾患を「心の持ちよう」という考えから、より科学的な視点や解決法の検討にシフトしたことから、精神疾患へのスティグマの低減に大きく貢献した。

もう一つ重要な事実として、遺伝子研究と同様に、集団レベルでは差が出るが、個人レベルでは重なりが大きいことである。両群のラベリングは、既存の精神科臨床に基づいている。もしラベリングされていないとすると、下前頭回の皮質体積が最も大きい人と小さい人は、それぞれ健常対照群にいる。下前頭回皮質体積をバイオマーカーとして用いようとしても、十分な判別率は得られない。

5. 脳 MRI を用いた統合失調症の機械学習

機械学習や深層学習の手法は脳MRI研究でも普及してきている。精神疾患を対象とした脳MRIデータにおいては経験的に、各群100サンプル以上が望ましい^[15]。これは遺伝子研究と比べてはるかに小さいサンプルサイズであるが、それでも脳MRI計測をここまで大規模に行える施設は少なく、多施設共同研究が必要となる^[15, 16]。そのうえ、開発された判別器を臨床応用するためには、研究施設外で得られた脳画像にも適用をする必要がある。そのため、多施設の大規模データを適切に結合し、施設間差を軽減するハーモナイズ技術が必須となる^[17-19]。日本医療研究開発機構戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳、2018～2023 年度。後述）では、精神医学、神経医学、放射線医学、脳画像解析学、神経科学、数理科学など、関連する研究者が密な連携を図り、既存の精神神経疾患 MRI 研究の限界点をクリアし、病態解明とバイオマーカー開発を目標としている（<https://hbm.brainminds-beyond.jp/ja/>; 図3）^[18, 19]。

東京大学医学部附属病院で行われてきた脳 MRI 研究は、機種やプロトコルの更新により、3つの異なるデータセットに分かれていた。そこで我々はハーモナイズ技

術を用い、合計 359 名分の多疾患データセットを得ることができた^[20]。そこから、慢性期統合失調症（ChSZ; chronic schizophrenia）群 83 名、健常対照群 113 名の脳構造画像をテストデータセットとし、全脳の灰白質、計 554,992 の脳構造特徴変数をサポートベクターマシーンを用いて機械学習器を構築した。この機械学習器は 75% の精度で判別でき、学習器構築に関与させなかった独立データセット（ChSZ 群 10 名、健常対照 28 名）でも 76% の精度を維持した。さらに、異なる臨床病期である CHR 群 27 名、初回エピソード精神病（FEP; first-episode psychosis）群 24 名に当てはめたところ、それぞれ 41%、54% が ChSZ と判別した。一方、自閉スペクトラム症群 64 名に当てはめたところ、ChSZ と判別したのは 19% であり、健常対照群の 21% と同程度であった。つまり、統合失調症と自閉スペクトラム症の鑑別が困難になることがある臨床現場においても有用な機械学習器に発展することが期待される。

本研究で開発された機械学習器は、統合失調症特異的な病態抽出という点で、疾患基盤の解明や疾患横断理解に寄与する可能性がある。この学習器は ChSZ の分類に重要な脳部位として淡蒼球、被殻、上側頭回、上前頭回などを用いた結果となった。これまでの機械学習研究では、既存の脳画像研究成果と整合性が取れず、その信頼性が疑問視されている部分があったが、今回の機械学習器では、既存の脳画像研究成果との整合性も取れた。こうした結果の整合性検討から、今後、機械学習解析を利用したさらなる病態解明も期待される。

いっぽう、我々の行った機械学習解析では、統合失調症発症前後の 2 群で判別率が低下した^[20]。統合失調症では発症前後の進行性脳病態が想定されており^[21]、診断が確定した慢性期と比べてその特徴が脳にまだ完全に表れていないから、といえる。さらに、後述するように、統合失調症の好発年齢である思春期から若年成人期では、生理的に 10% 程度の体積減少が起こることが分かっている^[22]。思春期脳 MRI を疾患判別器に投入して、良い判別率を得られるかは今後の検討課題である。

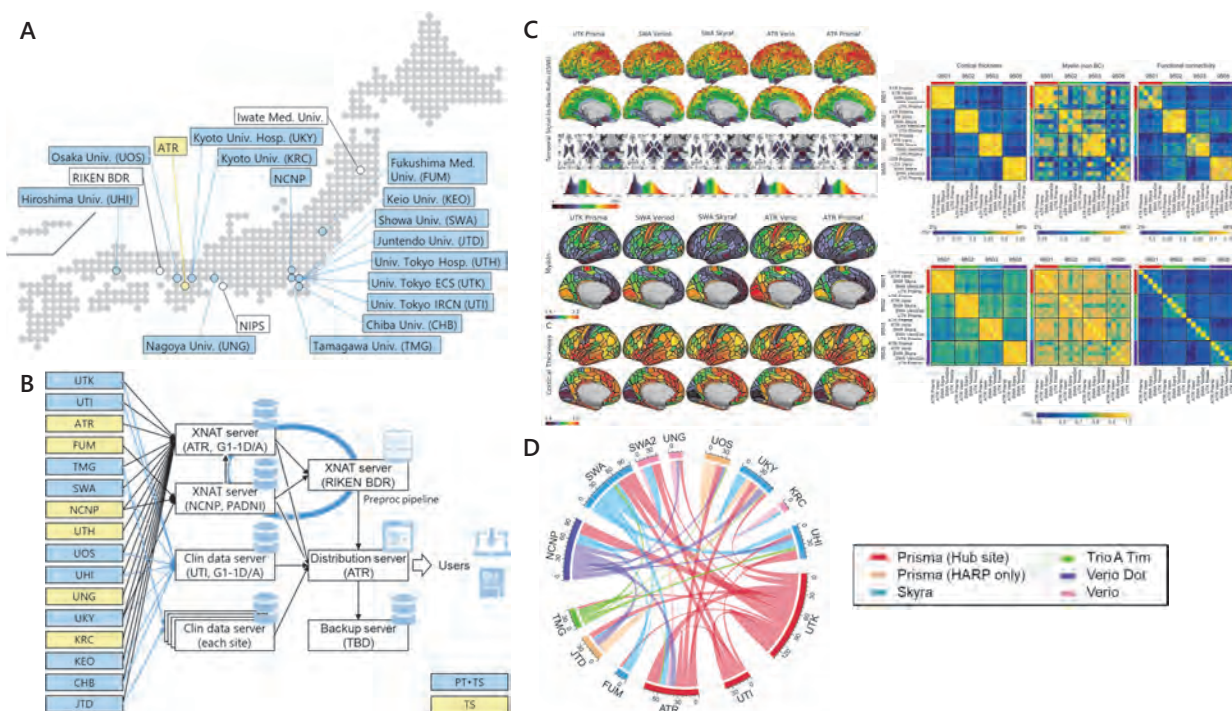


図3 AMED 国際脳プログラムの概要

A. 国際脳プロトコルが導入可能な MRI 機器を有する20近い施設が参画し、精神神経疾患の脳MRIデータを高精度、大規模に集積する仕組みとなっている。国際脳プログラム以外からの参画も受け付けている。水色が研究データとトラベリングサブジェクト (TS) データを計測する施設、黄色がTSデータのみを計測する施設、白抜きが解析技術開発のみを行う施設である。B. データ取得、集積、前処理、共有を国際脳プログラム内で一括し、高い妥当性・信頼性を確保するとともに、利活用の促進を行っている。2022.12時点のデータアップロード状況を色分けで示す。C. 国際脳プロトコルは高精度の計測プロトコルであるが、それでも機種間差は発生するという前提のもと、前処理の評価を事前に行った^[18]。高い被験者内一致度を確認したうえで、さらに機種間差補正する技術を確認している。D. 機種間差を見越しTS計測を実施している。TS被験者の負担軽減、施設追加の円滑化を進めるため、新たな計測、統計手法によるTS計測を行っている。また、のべ600計測のTSデータは先行共有しており、データ取得から共有までの運用体制を確認した。共有されたデータはプロトコル論文での利用ほか、技術開発等ですでに複数の採択論文がある。

6. 統合失調症サブタイプの脳 MRI 研究

既存の診断体系による生物学的研究では統合失調症を単一とみることに限界があるため、臨床転帰、症状特徴等に基づいたサブタイプ分類も行われている。ドパミン2拮抗薬に不応である統合失調症当事者の一群は治療抵抗性統合失調症と定義されており、ドパミン仮説に基づかない治療戦略が提唱されている^[23]。また、統合失調症の幻聴は主症状の一つであるが、それを有しない一群があることも知られている。我々は、統合失調症幻聴あり群 58 名、幻聴なし群 29 名、健常対照群 117 名の3群で比較し、幻聴あり群では、幻聴なし群や健常対照群に比べて左尾側中前頭回、左中心前回の皮質表面積が小さく、健常対照群と比べて左島皮質表面積と左右の海馬体積が小さかった^[24]。

こうした臨床知見に基づくサブタイプ分類によって、脳画像だけでなく遺伝子特徴を検討することは、生物学的再分類に近づくと考えられる。一方、分類手法の違いだけでなく、個々の治療・支援環境に文化差、制度の違いが反映されてしまうため、大規模な検討に結び付けにくい欠点がある。

7. 脳 MRI を用いた統合失調症の生物学的再分類

脳 MRI データを用いて、数論学的に統合失調症のサブタイプを見出そうという試みも始まっている。Chandらは、307 名の統合失調症脳構造データを用い、脳皮質、皮質下構造物全体的に体積減少を認めるサブタイプ1と、脳基底核の体積増大を認め、それ以外の脳構造は健常対照群と違いがないサブタイプ2に分けられる可能性を示した^[25]。さらに、この分類をFEP群に適用し、サブタイプ2はサブタイプ1と比して、最終学歴が高く、初回評価時の陽性症状が重く、1年後、5年後の寛解率が高いことを明らかにした^[26]。

8. 脳画像に基づく生物学的再定義は統合失調症の病態解明に近づくか？

脳画像研究の大規模化により、脳画像に基づく診断補助、疾患横断理解、単一症候群の生物学的再定義の可能性がより現実的になった。これまでの機械学習、同一群内再分類の研究成果から、遺伝子解析と比べて、はるかに少ないサンプルサイズで再現性のある結果が得られることが期待される。こうした成果は将来的には臨床応用

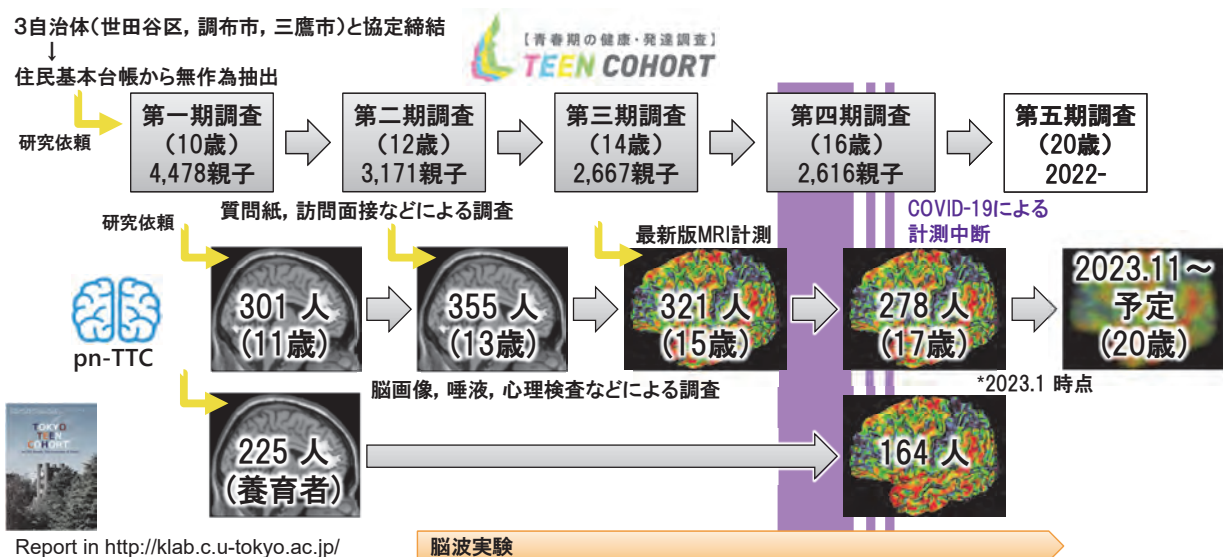


図4 Tokyo TEEN Cohort (TTC) と pn-TTC の概要
2023年1月時点の計測、解析実績を示す。

だけでなく、病態解明に結び付けやすいと考えられる。

現在、解析に用いている診断分類が既存の診断体系に基づいているため、80%を超える判別率は難しいと言える。今後は、生物学的指標に基づいたサブタイプ分類と、その特徴解析が脳画像研究の主流になるだろう。例えば、脳画像に基づくサブタイプによって、遺伝子等を再解析する試みが挙げられる。病態解明に結び付けるために、階層性データの構築は今後必須となる。

9. 日本医療研究開発機構戦略的国際脳科学研究推進プログラム

国際脳プログラムでは、データ取得から共有まで一貫した国内共同研究体制が敷かれている（図3）。高い分解能のMRIデータを取得する調和プロトコル（HARP; HARmonized Protocol）、さらに高い分解能を求めたコネクトーム関連疾患（CRHD; Connectome-Related Human Disease）プロトコルを策定し、MRI計測を行っている。参画機関はトラベリングサブジェクト（TS）計測によって、データハーモナイズを行う。TS計測とは、同一被験者が共同研究施設を回ってMRI撮像を受け、補正データとして用いる手法である。被験者の負担が非常に大きいことが課題であるが、ほかの補正方法よりも計測バイアスが軽減できる^[17-19]。TSデータは先行して共有、利活用され、データベース構築、前処理のための技術開発に役立っている。疾患群を含むデータや開発技術は国際脳参画施設内で共有され、課題終了後早期に非制限公開される。国際脳では研究技術開発と同時に、技術情報の提供・公開や若手教育も積極的に行っている。特に、分野横断の連携が進捗するにつれて、各専門分野の専門知識をある程度理解し、議論を進められる人材育成が急務である。毎年MRIプロジェクトに関連したチュートリアルを開催し、その多くを配布資料、動画の形で公開している（<https://hbm.brainminds-beyond.jp/ja/>）。

10. 思春期発達の階層性データベース

精神疾患の好発年齢が思春期にあることから、病態解明には思春期発達との関連も必要になる。近年の大規模脳画像研究により、ほとんどの脳構造特徴（皮質体積、皮質表面積、皮質厚）は小児期から思春期初期をピークに、生理的に減少し続けることがわかった^[22]。そして、変化の大きさやピーク時期は脳部位によって異なる。これまでの臨床研究の多くは、脳構造特徴が大きいと機能が低いと考えられてきた。多くの精神疾患では脳体積が健常対照群と比べて小さく、体積減少の程度が小さい（健常対照群との差が小さい）と重症度や予後が良いことが示されてきた。一方で思春期発達からは「脳構造・機能特徴が大きければ、実社会での機能・予後が良い」とは言えず、思春期に好発する精神疾患脳病態との整合性を今後見ていく必要がある。思春期だけでなく、脳MRI構造特徴の発達と加齢を詳細に検討したうえで、ライフコースの軌跡からの差を見た検討も必要になる^[27]。

東京ティーンコホート（Tokyo TEEN Cohort, TTC）^[28]は、思春期を対象としたコホート研究である（図4）。本研究は、東京都内の3自治体（世田谷区、三鷹市、調布市）に住民票を有し、2002年9月から2004年8月までに出生した児童のうち、無作為抽出された約14,500名をまず対象とした。10歳時点の初回調査完了4,478名から、日本の一般人口動態にあわせた3,171名をコホート対象者とし、12歳時点の第二回調査では3,007名（追跡率94.8%）の協力を得た。TTCはその後もおおむね2年おきに調査が継続されており、2022年9月より第5回調査が開始されている（<http://ttcp.umin.jp/>）。

コホート対象者のうち、追加計測にご協力いただいた研究参加者を対象に、脳MRI計測、唾液から得られる性ホルモン濃度、遺伝子など、脳を中心としたさまざまな情報を詳細に得るpn-TTCが行われている（図4）^[29, 30]。初回調査として11歳時点の301名およびその保護者242

名について T1 強調画像、安静時機能画像、MR スペクトロスコピーを取得した。pn-TTC もおおよそ 2 年おきに調査が継続しており、中途参加の研究参加者を含め、2023 年 1 月現在で 479 名より、のべ 1,238 計測を行った。第 4 回調査は 2023 年 4 月で終了とし、第 5 回調査を 2023 年 11 月より再開する予定である。

pn-TTC ではすでに全ゲノム解析が完了し、網羅的エピゲノム解析^[31]や性ホルモン解析も MRI 計測時点ごとに順次行っている。今後はこの膨大な階層性データをいかに利活用するかが焦点となる。近年、単一の計測モダリティだけでもデータ量が膨大となり、登録制データベースに保管して、研究者に広く利活用してもらう流れが一般的となった。TTC, pn-TTC でもデータ利用申請を随時受け付けている (<http://value.umin.jp/data-resource.html>)。

11. おわりに

ヒト脳 MRI 研究の進展に伴い、精神疾患の脳病態について多くのことが分かってきたと同時に、今後行うべき臨床研究が明確化してきた。小規模の探索的研究から、多施設大規模データによる検証的研究、疾患横断理解、疾患再分類にシフトしている。そのうえで、生物学的分類の助けを借りた診断体系の改訂など、パラダイムシフトが求められる。未病研究において、精神疾患で見られる脳特徴がいつ、どのように表れるかは、病態解明だけでなく未病同定手法の開発に直結する。特に脳画像は遺伝子と異なり、脳画像特徴量の生理的な変化と精神疾患の関係など、ライフコースでみる検討が必要となる。すべてを執り行える研究体制は限られており、データベース構築だけでなく、利活用や人材育成も合わせた仕組みが必要である。

文献

- Nishi D, Ishikawa H, Kawakami N. Prevalence of mental disorders and mental health service use in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2019;73:458-65.
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Psychiatry* 2022;9:137-50.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:593-602.
- Koike S, Yamaguchi S, Ojio Y et al. A randomised controlled trial of repeated filmed social contact on reducing mental illness-related stigma in young adults. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2018;27:199-208.
- Koike S, Takano Y, Iwashiro N et al. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophrenia Research* 2013;143:116-24.
- ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン, 新訂版. 医学書院, 2005.
- American Psychiatric Association, 日本精神神経学会, 高橋三郎, 大野裕. *DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル*. 医学書院, 2023.
- Demaerschalk BM, Pines A, Butterfield R et al. Assessment of clinician diagnostic concordance with video telemedicine in the integrated multispecialty practice at Mayo Clinic during the beginning of COVID-19 pandemic from March to June 2020. *JAMA network open* 2022;5:e2229958.
- Ito H, Arakawa R, Takahashi H et al. No regional difference in dopamine D2 receptor occupancy by the second-generation antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:667-75.
- Trubetsky V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* 2022;604:502-8.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107.
- Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS et al. At clinical high risk for psychosis: Outcome for nonconverters. *American Journal of Psychiatry* 2011;168:800-5.
- Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Umbricht D, de Haan L. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophrenia Research* 2011;132:8-17.
- Iwashiro N, Suga M, Takano Y et al. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012;137:124-31.
- Yassin W, Nakatani H, Zhu Y et al. Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis. *Translational Psychiatry* 2020;10:278.
- Koike S, Uematsu A, Sasabayashi D et al. Recent advances and future directions in brain MR imaging studies in schizophrenia: Toward elucidating brain pathology and developing clinical tools. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*

- 2022;21:539-52.
17. Yamashita A, Yahata N, Itahashi T et al. Harmonization of resting-state functional MRI data across multiple imaging sites via the separation of site differences into sampling bias and measurement bias. *PLOS Biology* 2019;17:e3000042.
 18. Koike S, Tanaka SC, Okada T et al. Brain/MINDS Beyond Human Brain MRI project: A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. *NeuroImage: Clinical* 2021;30:102600.
 19. 小池進介. 国際脳ヒト脳MRI研究プロジェクトによる精神疾患の病態解明. *BRAIN and NERVE* 2022;74:285-90.
 20. Zhu Y, Nakatani H, Yassin W et al. Application of a machine learning algorithm for structural brain images in chronic schizophrenia to earlier clinical stages of psychosis and autism spectrum disorder: A multiprotocol imaging dataset study. *Schizophrenia Bulletin* 2022;48:563-74.
 21. Takahashi T, Suzuki M. Brain morphologic changes in early stages of psychosis: Implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018;72:556-71.
 22. Bethlehem R a. I, Seidlitz J, White SR et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature* 2022;604:525-33.
 23. Wada M, Noda Y, Iwata Y et al. Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment. *Molecular Psychiatry* 2022;27:2950-67.
 24. Sone M, Koshiyama D, Zhu Y et al. Structural brain abnormalities in schizophrenia patients with a history and presence of auditory verbal hallucination. *Translational Psychiatry* 2022;12:1-7.
 25. Chand GB, Dwyer DB, Erus G et al. Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain* 2020;143:1027-38.
 26. Dwyer DB, Chand GB, Pigoni A et al. Psychosis brain subtypes validated in first-episode cohorts and related to illness remission: results from the PHENOM consortium. *Molecular Psychiatry* 2023:1-10.
 27. Marquand AF, Kia SM, Zabihi M, Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF. Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Molecular Psychiatry* 2019;24:1415-24.
 28. Ando S, Nishida A, Yamasaki S et al. Cohort Profile: The Tokyo Teen Cohort study (TTC). *International Journal of Epidemiology* 2019;48:1414-1414g.
 29. Okada N, Ando S, Sanada M et al. Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2019;73:231-42.
 30. 小池進介、岡田直大、安藤俊太郎、笠井清登. 思春期コホートの階層性データベース構築. *生体の科学* 2023;74:152-7.
 31. Bundo M, Ueda J, Nakachi Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2021;26:3407-18.

The possibility of identifying Mibyou for psychiatric disorders using brain magnetic resonance imaging (MRI)

Shinsuke Koike

¹ UTokyo Institute for Diversity and Adaptation of Human Mind(UTIDAHM), The University of Tokyo, Tokyo, Japan

² Center for Evolutionary Cognitive Sciences, Graduate School of Art and Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

³ The International Research Center for Neurointelligence, University of Tokyo Institutes for Advanced Study(UTIAS), Tokyo, Japan

Abstract

Psychiatric disorders cover a large proportion of the disability-adjusted life years. Diagnosis methods for psychiatric disorders is based on a clinical interview by a psychiatrist and is a syndrome rather than a single biological basis. Therefore, the development of objective biological markers based on genetics and brain magnetic resonance imaging (MRI) has been expected. Recently, discriminant analysis based on machine learning and deep learning for brain MRI features has become popular and is expected to be applied in clinical settings. In addition, subtyping based on brain MRI has become available and is expected to reclassify a disease based on biological basis. To do so, large-scale multicenter studies are required, and several nation-wide projects such as Brain/MIND Beyond Program by AMED are underway. In the studies of Mibyou, understanding when and how the brain characteristics seen in psychiatric disorders are manifested is crucial for the development of Mibyou identification as well as for the elucidation of pathophysiology. Measurement and analysis techniques are needed to delineate the complex life course trajectory of brain features and understand its relationship with psychiatric disorders.

Keywords : Diagnostic category; Biological subtype; Machine learning; Adolescent development; Population-neuroscience Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC)