

脳科学とAIでこころの不安に打ち克つ

川^{かわ}人^と光^{みつ}男^お

1. コロナ禍とこころの不安

コロナ禍で多くの方がこころの不安に悩んでおられます。米国では、うつ病の患者数が倍増しました。日本では、昨年夏以降に自殺率が増加し、昨年十月だけの自殺者数がそれまでの新型コロナウイルス死亡者数を上回りました。株式会社国際電気通信基礎技術研究所、通称ATRとKDDIは共同で、年代と性別毎の自殺者数がコロナによる心的外傷後ストレス障害で良く説明できることを示しました。

日本の主な精神疾患（統合失調症、気分障害、ストレス障害など）の患者数は増加傾向で三百五十万人に

療計画で、精神疾患は従来の四大疾病、がん、心臓疾患、脳卒中、糖尿病に加えて、五大疾病の一つとなりました。計画では、早期の発見や適切な治療に振り分けることなどが重点対処項目に挙げられています。

2. うつ病診断の現状と課題

うつ病は、抑うつ気分、喜びの減弱、体重減少や増加など九つの項目のうち五つ以上が当てはまるかなど、医師の問診によって診断されます。がんでは遺伝子検査、心臓疾患では心電図、糖尿病では血糖値など、生物学的・生理学的な検査とバイオマーカーが診断と治療選択に重要な役割を果たしますが、精神科にはそれに対応するものがありません。複数の医師の診断がどれ程一致するかを評価するカップ係数は、認知症〇・七八、心的外傷後ストレス障害〇・六七等に比べて、うつ病ではとても低い〇・二八です。これは精神科医の診断一致率ですが、日本ではうつ病患者の九割以上が精神科以外の科を受診し、そこで患者さんを正しく診断する率は五〇%以下になってしまっています。

さらにうつ病と診断される患者さんにも異なる生物学的、社会的要因で引き起こされたタイプがあり、タイプ毎に異なる種類の抗うつ薬、認知行動療法、電気療摩療法、経頭蓋磁気刺激法などの治療効果が違うと

達し、様々な疾患の中で一から二位を占めます。疾患が社会に与える負担は、死亡で失われた年数だけでは測れず、生活の質が低下した障害生存年数も考慮する必要があります。両者を考えに入れた障害調整生命年では、二〇三〇年にうつ病が様々な疾患の中で一位になると予想されています。精神疾患と発達障害が引き起こす社会経済損失は世界全体で二百五十兆円になります。一方、精神神経薬の世界市場は四兆円程度で、医師や患者一人あたりの医療費は比較的低くなっています。

このような状況を踏まえて、二〇一三年の第六次医

考えられています。しかしタイプ分けに使える検査方法がありませんので、治療法の選択は試行錯誤に頼るしかなくなります。

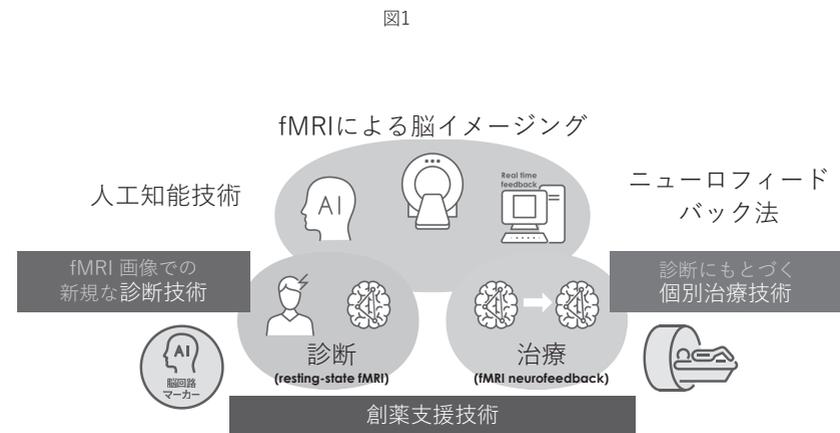
3. 脳科学にもとづく精神医学の新しい試み

精神医学では、診断に生物学的検査が使われないという課題を解決するために、米国立精神衛生研究所は二〇一二年にRD0Cプロジェクトを始めました。従来の症候以外にもとづく診断から脱却するためには、遺伝子、脳活動、生理学的な指標から精神疾患を再定義しなくてはなりません。二〇一〇年代後半にはいくつかの目覚ましい研究成果も得られました。

日本では二〇〇八年からの十年二期にわたる脳科学研究戦略推進プログラム、及び二〇一八年からの戦略的国際脳科学研究推進プログラムで、多数の神経科学者、精神医学者、AI技術者が協力して、複数の精神疾患の脳データベースと脳回路マーカー、そして革新的治療法などを開発してきました（図1）。

4. 脳活動計測で判る脳の回路図

脳の理論には大きく分けて、脳を感覚情報入力から運動司令出力へと変換する情報処理装置と見なす説と、入出力情報が無くても神経結合にもとづいて状態



精神疾患で異常になることも判りました。

5. 機械学習で解き明かす精神疾患脳回路マーカー

多くの神経科学者と精神医学者が精神疾患は異常な脳回路による異常なダイナミクスがその本質であると考えています。とすると、fMRI安静時脳機能結合がバイオマーカーとして役に立つのでは無いでしょうか。そのために、前述の三つの脳科学研究プロジェクトで、機械学習、ビッグデータ構築、多施設データの調和の三つの課題を解決しました。まず、精神疾患の診断補助に使えるためには、脳回路マーカーは脳のダイナミクスを詳細に反映しなければなりません。そのために、脳を少なくとも数百以上の領域に分割して機能結合を求める必要があります。すると脳機能結合の数は数万個になります。脳内の全ての機能結合を用いて、見たことの無いデータ（独立検証コホート）に対しても、正しい判断（機械学習の汎化）をするためには、数百万人分のサンプルが必要になります。しかし、それは現時点では不可能です。そこで、少数の重要な脳機能結合だけを自動的に選ぶスパース機械学習（人工知能技術の一種）アルゴリズムを開発しました。それにしても、できるだけ多くの患者さんの脳データを撮る必要があります。複数施設で数千サンプルの

が変化することが本質と考えるダイナミクス説の二つがあります。感覚刺激、運動や認知課題が無い場合の脳の活動は、動物では自発脳活動、ヒトでは安静時脳活動と呼びます。近年は、この自発・安静時脳活動がエピソード記憶、メンタルシミュレーション、マインドワンダリングなどを理解する上で重要なことが判り、ダイナミクス説が注目されています。

小川誠二博士は、脳血液中のヘモグロビンの酸化還元状態（BOLD信号）が脳活動を反映していることにもとづいて、ヒト脳を傷つけずに活動を計る機能的磁気共鳴画像（fMRI）法を発明されました。安静時に二つの脳領域のBOLD信号の時間変化がどれ程度同期しているかにもとづいて、脳回路を定量化する指標を安静時脳機能結合と呼びます。

まず被験者にボットとしていてくださいとお願いして、感覚刺激、運動、認知課題が無い環境で全脳の活動を数分間にわたりfMRIで計測します。脳を数百個の領域に分割し、領域間のBOLD信号の時間相関を全て計算します。こうして得られた数万個の安静時脳機能結合はダイナミクスで決まる脳の設計図と言えます。そして神経線維の走向で決まる解剖学的な領域間結合と七〇八割一致します。しかもそれから知能指数、記憶力、年齢、個人認証などが予測できる上に、

データを撮像し、データベースとして公開しました。このとき、施設間のデータの違いが大きな困難になります。機械や撮像プロトコルの違いが原因の施設間差を補正するために、十名ほどの被験者が十以上の施設を訪問して繰り返し撮像する、旅行被験者調和法を開発しました。

過去十年にこのテーマで世界中で数百本の論文が出版されましたが、どれも複数の独立検証コホートについて汎化できていませんでした。これでは、科学的には再現性が無く、医学的には信頼性が無いので、実用的な脳回路マーカーには学習の汎化は絶対条件です。日本の神経科学者、精神医学者、機械学習技術者は緊密に共同して、様々な努力を積み重ねて、世界で初めて、複数の独立検証コホートへの汎化に成功しました。自閉スペクトラム症、うつ病、統合失調症の脳回路マーカーは、世界に誇れる画期的な成果です。

うつ病の脳回路マーカーのカップ係数は精神科医のそれを上回ります。自閉スペクトラム症と統合失調症の二つの脳回路マーカーを開発して解析すると、影響される脳回路の包含関係も明らかになりました。抗うつ薬として最も広く使われている選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、数週間服用すると、メランコリアうつの脳回路マーカーで選ばれた脳回路の多くは健常化しま

すが、重要な一本はかえって悪化することが判りました。脳回路マーカは、脳機能結合を線形加重して計算しますので、重症度や治療効果を定量化できます。診断補助のための脳回路マーカを出発点にして、機械学習のアルゴリズムで患者のクラス分けをすると、特定の治療法の適合性も予測できることも判りました。これは、脳回路にもとづく患者の層別化マーカと呼べるもので、最適治療を選択できる個別化医療や、創薬支援技術として期待されます。

6. fMRIニューロフィードバック治療

うつ病の治療には薬剤、認知行動療法、電気痙攣療法、経頭蓋磁気刺激法などがあります。最も広く使われているのは薬剤ですが、生涯有効なのは患者の四割程度です。薬剤や電気痙攣療法は脳全体に作用し、副作用もあります。脳回路マーカの研究から、疾患によって脳の回路のごく一部だけが影響されていることがわかりました。従って、異常な回路だけに作用する治療法が、回路に対応する症状だけを改善し、副作用が少なく望ましいものです。fMRIニューロフィードバックは、特定の回路だけに作用する革新的な治療法です。二〇〇〇年代に開発が始まり、最近十年間で急激に研究が進み、その治療作用が偽薬効果では無いこ

脳機能結合が三カ月程度変化します。また、ある結合を増減すると、それに応じて異なる認知機能に異なる変化が生じます。

前述の脳科学研究プロジェクトでは、自閉スペクトラム症、うつ、統合失調症の脳回路マーカで選ばれた異常な結合を標的にして、それが定型発達もしくは健全方向に自発的に揺らいだ時に報酬を与える機能結合ニューロフィードバックを実施しました。安静時脳機能結合から計算した自閉スペクトラム症の脳回路マーカが、介入後数週間でも定型発達型に維持されていました。また、治療抵抗性のうつ患者に有効でした。さらに、うつの脳回路マーカの改善とうつ症状の改善に有意な相関がありました。薬剤では治療するのが難しい統合失調症の陰性症状の認知機能の低下も回復しました。

7. ベンチャーを介した社会還元

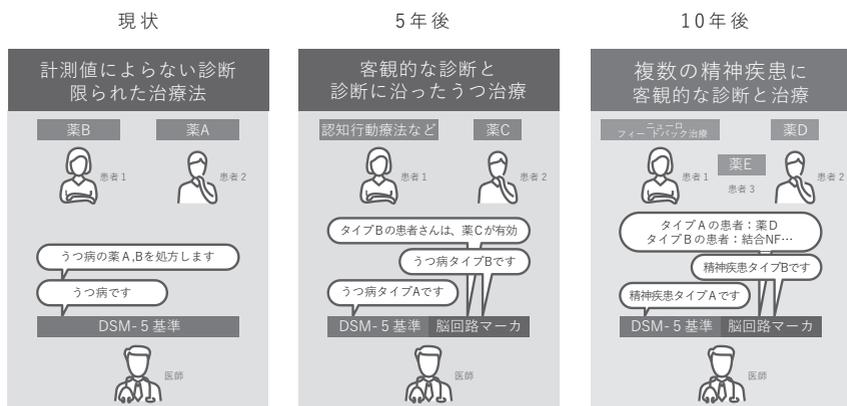
脳科学研究プロジェクトでの多くの研究者、医学者との共同研究のおかげで、精神疾患の脳回路マーカが開発され、それにもとづいて汎化する患者の層別化マーカも発見され、更に、複数の疾患で先端的なニューロフィードバック治療が有効であることも示されました。その成果を発表したおりに、複数の方から、多く

とが、私達の研究を含めた二重盲検ランダム化比較試験で示されています。

ATRでは、fMRI多ボクセルパターンに機械学習を適用したデコーディングで脳情報を解読し、その情報を実時間で被験者にフィードバックするデコーディングニューロフィードバック法を開発しました。心理学的には、道具的条件付けのオペラントを神経情報に拡張したものです。ブレインマシンインタフェースの一手法で、患者さんの強化学習能力とシナプス可塑性にもとづいて、自力で脳状態を変容させるパラダイムとも言えます。特定の脳部位の情報を報酬にもとづいて、本人も意識しないうちに望ましい方向に誘導して、その結果、視覚学習、色と方位の連合学習、顔の好き嫌いの増減、自信の増減、恐怖記憶による恐怖反応の低減を実現しました。さらに、動物恐怖症や心的外傷後ストレス障害の治療に有効なこともわかりました。

ATRが開発したもう一つの先端的fMRIニューロフィードバックは、機能結合ニューロフィードバックです。この手法では、疾患の脳回路マーカにも利用した領域間の機能結合を一秒から数十秒で計算して、それを被験者に実時間でフィードバックします。三日間のニューロフィードバックを行うと、標的になった

図2



の患者さんの役に立つためには、ベンチャーを起業して、診断補助脳回路マーカ、層別化マーカ、ニューロフィードバック治療を医療機器プログラムとして承認してもらい、保険診療を目指すべきだと助言を受けました。私は基礎科学の研究者で、しかも浮世離れた計算論的神経科学の専門ですから、実用化の矢面に立つのは無理だろうと逡巡していました。更に何人かの方に背中を押してもらって、二〇一七年に株式会社X Nef（エックスネフ）を立ち上げて前述の技術の社会還元を目指しています。お陰様で、各方面から手厚いご支援とご協力を頂いて、今年中にはうつ病の診断補助に使える脳回路マーカの医療機器プログラムとしての承認申請をする予定です。五年後には、うつ病の診断補助マーカがサーブysinして、層別化マーカによって治療選択のための客観指標を提供でき、ニューロフィードバック治療が選択肢の一つになることを目指しています（図2）。更に十年後には、複数の精神疾患と発達障害で、このような技術が役に立っていることを目指して努力しています。

（ATR 脳情報通信総合研究所長、富山県立大学特任教授、阪大・基礎工博・基礎工修、東大・理・昭51）

学士会会員証（令和3年度用）のご案内

「学士会会員証」は、毎年、3月号に同封してお送りしております。

主な会員特典

「学士会会員証（令和3年度用）をご提示いただくと

☆学士会館レストランでのランチ・ディナー飲食、

同伴者を含め10名まで10%割引

※ランチは平日13時以降の来店に限る。セブンズハウスは除く。入店時に提示。

☆「しがくのやど」（日本私立学校振興・共済事業団運営の会館・宿泊施設）

の割引利用

☆「東京国立近代美術館」の割引利用

☆「大宅壮一文庫」（国内唯一の雑誌専門図書館。

80万冊所蔵）の入館料が無料



（終身会員のみ、上記サービスに加え、さらに）

☆夕食会・午餐会食事時、ソフトドリンク一杯無料

※終身会員証をご提示ください。

※その他の終身会員限定サービスについては、学士会公式サイトをご覧ください。