

様式VI

博士学位論文調査報告書

論文題目 Functional magnetic resonance imaging-based methods for translational research of psychiatric disorders
(精神疾患の橋渡し研究のための機能的核磁気共鳴画像法に基づく手法開発)

申請者氏名 山下歩

最終学歴 平成 26年 3月
京都大学大学院 情報学研究科 システム科学専攻修士課程 修了
平成 29年 3月
京都大学大学院 情報学研究科 システム科学専攻博士後期課程
研究指導認定退学

学識確認 平成 年 月 日 (論文博士のみ)

論文調査委員 京都大学大学院情報学研究科
(調査委員長) 教授 石井 信

論文調査委員 京都大学大学院情報学研究科
教授 松田 哲也

論文調査委員 京都大学大学院情報学研究科
教授 加納 学

論文調査委員 国際電気通信基礎技術研究所
脳情報通信総合研究所
所長 川人 光男

(続紙 1)

京都大学	博士 (情報学)	氏名	山下 歩
論文題目	Functional magnetic resonance imaging-based methods for translational research of psychiatric disorders (精神疾患の橋渡し研究のための機能的核磁気共鳴画像法に基づく手法開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>In the field of cognitive neuroscience, researchers have been studying to clarify the mechanism of the brain that causes various phenomena using functional magnetic resonance imaging (fMRI). With the development of new approaches have come attempts to apply fMRI to real-world problems, specifically in medical contexts. The approaches can be roughly divided into two types. One approach is prediction of outcomes (e.g., diagnoses) from neuroimaging data. Growing studies of a data-driven approach point to the utility of resting-state fMRI can be used to interrogate a multitude of functional brain network (functional connectivity) simultaneously to discover the functional connectivity which is associated with psychiatric disorder. This leads, for example, to assist in diagnosing whether participant is in psychiatric disorder or not by observing functional connectivity pattern. The other approach is intervention for psychiatric disorders using fMRI neuro-feedback in which real-time online fMRI signals are used to self-regulate brain function. FMRI neuro-feedback is expected to become a next-generation therapy for psychiatric disorders, because this technique can non-invasively manipulate the brain activity. In the former, however, many previous studies have not been achieved to construct prediction model that can be truly useful for any imaging site because they used the dataset from few imaging sites and were mainly relying on the diagnosis which recently been known that the relationship with the neurobiological basis is weak. In the latter, since neuro-feedback manipulating the local brain activity has not broad utility, improvement of technique is necessary to become a next-generation therapy for psychiatric disorders. In this thesis, we conducted three researches to solve these problems. In the first work, we developed a state-of-the-art harmonization method which enable us to analyze large-scale resting-state fMRI dataset from multiple imaging sites. In the second work, by using large-scale multi-site resting-state fMRI dataset we constructed a reliable prediction model of depressive symptoms which more directly related with biological basis than diagnosis. We found the functional connections which were associated with major depressive disorder diagnosis and depressed symptoms simultaneously. These functional connections are likely to be a therapeutic target of intervention for psychiatric disorder. In the third work, we developed a connectivity neuro-feedback which can induce an aimed direction of change in functional connectivity and a differential change in cognitive performance. This technique could be used for intervening the functional connectivity of therapeutic target. These works would</p>			

provide a possible framework of therapeutic intervention for psychiatric disorder using fMRI.

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

認知神経科学分野では、機能的核磁気共鳴法 (fMRI) を用いて、ヒトの様々な認知機能や精神疾患に関する神経メカニズムの調査が行われてきた。fMRIの解析技術の発展に伴い、近年ではヒト精神疾患に関する臨床的課題の解決に向けた応用に期待が集まっている (fMRIを用いた橋渡し研究)。本論文は、fMRIを用いた精神疾患の診断補助を目的とした、安静時fMRIから推定される脳内ネットワークに基づく高信頼度症状予測モデルの構築、および、fMRIによる治療介入を目的とした、脳領域間の関係 (脳内ネットワーク) を直接的に操作する結合ニューロフィードバック法の開発を行ったものである。その中で、以下のような成果を得ている。

(1) 安静時fMRIを用いた高信頼度症状予測モデルを構築するためには多施設にわたる大規模な安静時fMRIデータの利用が必須であるが、多施設データを使用するにあたってデータの施設間差が重大な問題となっている。本論文ではこの施設間差を較正するハーモナイゼーション技術として、移動被験者データを用いた較正法を提案した。移動被験者データでは同一被験者が複数の施設に実際に訪れて安静時fMRIの撮像を行うことで、測定の違いによる施設間差を推定することができ、結果として、既存のハーモナイゼーション技術よりも施設間差を較正することに成功している。

(2) 従来 of 診断補助を目的とした安静時fMRIに基づく予測モデルの構築では、医師の診断ラベルに対する予測モデルの構築が一般的であったが、医師の診断が必ずしも神経基盤の異常とは関連していない可能性が指摘されている。本論文ではより神経基盤との関連が強いものとして、安静時fMRIからの脳内ネットワークの特徴に基づく精神疾患の症状予測モデルの構築を行った。その結果得られた抑うつ症状予測モデルは、その構築に用いたデータセット内のみならず、モデル構築に使用していない独立データにも汎化することがわかり、高い信頼性が示された。また、うつ病診断と抑うつ症状の両者に関わる脳内ネットワークの特徴 (機能的結合) の同定にも成功しており、この機能的結合は治療介入のターゲットとして有望である。

(3) ヒト精神疾患では、特定の局所脳領域よりも、脳内ネットワークにおける機能的結合の異常が要因の一つであると考えられている。本論文ではこの機能的結合を直接的に操作する結合ニューロフィードバック法により、機能的結合を増加・減少の両方向に操作可能であり、その操作によって、脳全体の機能である認知にも変化を与えうることを示した。

以上を要するに、本論文はヒト精神疾患のためのfMRIを用いた橋渡し研究として、fMRIから推定される脳内ネットワークに対して診断補助と治療ターゲット (機能的結合) の同定を同時に行う情報学的手法を開発すると共に、治療ターゲットとなる

機能的結合を直接的に結合ニューロフィードバック法により操作することで精神疾患の治療介入を行う情報学的手法の基盤を構築した点で重要であり、博士（情報学）の学位に値するものと認める。平成31年2月18日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

注) 論文審査の結果の要旨の結句には、学位論文の審査についての認定を明記すること。更に、試問の結果の要旨（例えば「平成 年 月 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。」）を付け加えること。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開可能とする日付を記入すること。
要旨公開可能日： 年 月 日以降