

## II MRI研究の最新動向

# 3. fMRI臨床研究・臨床応用： 課題と展望

雨宮 史織 東京大学医学部附属病院放射線部

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) は、ほかのニューロイメージング技術とともに、脳機能と疾患の理解、診断や治療法の開発を促進する技術として大きな可能性を秘めている。また、過去数十年にわたる広範な研究により撮像・解析技術は洗練され、多くの知見が蓄積された。しかしながら、fMRIの臨床応用は、現状、脳外科手術前の雄弁領域の同定など限定的な用途にとどまり、現在のガイドラインにも疾患診断の項目はない<sup>1), 2)</sup>。画期的な成果の達成のために何が必要なか。本稿では、現在のfMRI臨床研究・臨床応用の課題と、それらを克服するための一連の試みを紹介するとともに、効果量に配慮した実験デザインの必要性およびその実現のために計測対象の理解が重要となる背景を解説する。

## 効果量と実験デザインの重要性

イメージングバイオマーカーの臨床応用困難と再現性危機の根底に共通する要因は、研究のサンプルサイズではなく効果量の小ささである。

1990年のblood oxygenation level-dependent (BOLD) コントラスト発見以降<sup>3)</sup>、fMRIは脳研究のための革新的ツールとして広く応用されている。しかしながら、2010年代以降、医学全般や心理学などと同様に、ニューロイメージング研究の再現性にも問題が指摘され、一部の研究においては信頼性に重大な限界があることも示された。ヒト脳マッピング学会 (OHBM) は、2014年にCommittee on Best Practices in Data Analysis and Sharing<sup>4)</sup>を設立し、ガイドラインの共有やReplication Awardを設けるなど真剣な取り組みを行っている。また、昨今のオープンサイエンス推進によりデータ共有が定着し、複雑化する脳画像データ解析とその記録のオープン化をサポートするクラウドプラットフォーム提供の試みもある<sup>5)</sup>。データハーモナイゼーション技術の向上とともに、サンプルサイズの過小問題にも対応している。

では、臨床研究として有効な結果を得るのに必要なサンプルサイズはどれくらいなのか？「疾患Xに関連する脳領域を探索的に調べる」といった、安静時fMRIあるいは脳構造画像を用いる網

羅的解析は、器質的背景が不明な場合にも可能な利便性の高い方法であり、刺激に関連した神経活動を計測するタスクfMRIと比してサンプルサイズ確保に有利という側面からも近年多用される傾向にある。こうした脳MRI研究における探索的アプローチは、大規模ゲノムコホート研究 (genome-wide association study: GWAS) との類似から、brain-wide association study (BWAS) とも呼ばれる。

現在のGWASのサンプルサイズは十万～百万単位である。多くの疾患は遺伝的要因と環境因子の相互作用で生まれるものであり、ゲノムとの関連を明らかにする探索的研究におけるサンプルサイズは、例えば、UK Biobankの場合50万人と見積もられている<sup>6)</sup>。画像についてはどうであろうか？一般に、知能やメンタルヘルスと画像特徴量 (皮質厚、拡散異方性、機能的結合性など) の関係も複雑で、過去のメタアナリシスからも個々の差 (効果量) は十分小さいことが推定される。実際に、思春期認知発達研究として最大規模の4000人のデータを用いて調べた最近の研究によれば<sup>7)</sup>、BWAS研究において再現性のある結果を得るには、介入を伴う古典的なタスクfMRI (サンプルサイズ1～数十) とは対照的に、効果量の見かけのインフレーションを免れるために、最低数千人のサンプルサイズが必要と見積もられている<sup>7)</sup>。

この結果は、今後のニューロイメージング研究のアプローチを明確に二分する指針を示すものとして重要である<sup>8)</sup>