

精神科臨床におけるデジタルバイオマーカーの活用による 個別化医療に向けたアプローチ

Approaches for individualized care in psychiatry using digital biomarkers

櫻井武¹²³、小野富大¹²³、糟野新一³

Takeshi Sakurai, Tomihiro Ono, Shin-ichi Kasuno

要旨

昨今の精神科臨床では大量データに基づいたエビデンスに根ざした臨床とその人の状態に応じた個別化した医療の両立が求められている。この達成には何らかの客観的な測定値が重要と考えられるが、そこにデジタルテクノロジーの応用が模索されている。脳画像や EEG に加えてその人の生物学的反応のウェアラブルデバイスによる計測値をその人の脳機能の異常の根本にある回路の異常につなげ、臨床に活用する研究が進んでいる。さらにはビデオゲームを活用しそのプレイスタイルの計測値から精神疾患の診断、治療、予防へのアプローチも試みられている。我々を取り巻く豊富なデジタル環境における測定値に基づいてその人の状態に関係した脳回路に介入するというサーキトリー精神科のアプローチが、精神科領域での個別化医療の一つの方策として今後ますます活用されていく可能性がある。

Abstract

In the field of psychiatry, both evidence based medicine established by a huge data and individualized medicine are necessary. To individualize care and management for the patients in psychiatry, it will be crucial to identify and establish methods of objective measurement that reflects patient's mental states and brain functions. In this review, we discuss the application of digital technologies for such measurements. In addition to the classical brain imaging and EEG, many biological measurements through wearable devices have been investigated for their application as digital biomarkers. Video games have also been tried for diagnosis, treatment and prevention for psychiatric disorders. Using measurements in digital environment, we may be able to intervene the specific brain circuitry for better therapeutics and prevention of psychiatric disorders, an approach called circuitry psychiatry, to achieve individualized care and management in psychiatry.

キーワード サーキトリー精神科、ビデオゲーム、クローズドループによる刺激、デジタルテクノロジー、評価法

Key words circuitry psychiatry, video game, closed loop stimulation, digital technology, evaluation

所属 1 一宮研伸大学 2 京都大学大学院医学研究科 3 Bonbon 株式会社

I はじめに

精神疾患に悩める人達に、その人その人に応じた治療の方策が必要なことは臨床現場におられる医療従事者にとっては当たり前のことだろう。だが、そういった個人に応じた治療方策を策定すること、さらに安定的に実施することには熟練した技と臨床的な勘に基づいたさじ加減が必要なこと、さらには相互信頼に基づいた長期に渡るお付き合いが必要なことも日常感じておられるに違いない。その場合、他の領域の疾患のように病状を数値などを通して客観的に記録・把握できるバイオマーカーなどがあればいいのだが、精神疾患の場合はそういったものがなく、さらに治療の効果の判定、予後の判定の指標になるものがなかなかないのが現状である。それについて、脳画像や脳波

(EEG)、さらにはウェアラブルデバイスなどを用いた生物学的測定値を用いて、デジタルテクノロジーを用いて対処していくという試みが現在、精力的に続けられている (Insel 2018)。また、脳内の情報処理のメカニズムをコンピュータシミュレーションの過程に分解し、それぞれの過程とその責任領域を明らかにして、そのどの過程に異常が生じると精神疾患に繋がるのかを明らかにするコンピュータショナル精神科という分野も生まれてきて (Friston, Redish et al. 2017)、そういった神経科学的知見に基づいて異常があると考えられる神経回路を特異的に標的にすることによって精神疾患のエビデンスに基づいた個別化された治療を行っているというサーキトリ精神科という概念が提唱されている (Gordon 2016)。この流れについて、特に最後の部分についての我々の試みも交えて概説したい。

II エビデンスに基づいた精神科臨床と個別化医療としての精神科臨床

精神科臨床において問題となる主な事項は以下の3つにまとめられる。

1 診断の問題

診断が主に患者さんの主観的な訴え及び診断者の観察のみからなる症状の評価により、血液検査

などのバイオリジカルな診断法が使えない。さらに診断名はカテゴリーであり、オーバーラップがある (例えば自閉症と注意欠陥性多動性症候群、パーソナリティ障害と統合失調症、PTSDとうつなど)。また、症状に変動があり、病気の状態は正常の状態からのスペクトラムとして捉える方が適切と考える動きもある。

2 適応例の判定、有効性の実証の問題

治療法として薬はあるものの効く例と効かない例があり、薬の有効な適応例を見極める方法としては使ってみて確かめ、さらに調節していくしかない。また、認知行動療法などもそれが有効な適応例を見極める方法がなく、さらにその有効性を科学的に立証するのがむずかしい。

3 フォロアアップの問題

一時的な症状の改善が見られることもあるが、本来の形質を変えるには至っていないことが多く、長期にわたったフォロアアップが必要である。また慢性化や再発する確率も高い。その際のフォロアアップのバイオリジカルな指標がない。

こういった状況の中で、他の医療分野と同様に、蓄積されたデータに基づく科学的エビデンスに基づいた精神科臨床が望まれ、そこには何らかのオブジェクティブな計測による数値化が急務と考えられる。昨今のゲノム解析と脳画像解析により生み出された大量のデータを、AIの活用などを通し精神疾患の診断に用いようという試みが進んでいるが (Ferrante and Gordon 2021)、それがバイオマーカーなどの乏しい精神科における、エビデンスに基づいた精神科の臨床につながるのではないかという期待からと考えられる。

一方、がんの治療法をみるまでもなく、個人個人の病態の様々な角度からのアセスメントとそれに応じた個別化された対応が医療において今後ますます必要となってくる。精神科においても、患者さんにはその人特有の症状があり、その症状が直接ゲノムや画像のデータと繋がっているわけでもなく、さらには患者さんが育ってきた環境も大きく影響を与えているはずで、そういったことを加味した個別化された医療が精神科では必要とな

る。こういった個別化医療としての精神科臨床を行うには、先に述べたように診断や有効性の判定などのための化学的なデータに基づいた指標がない現状では、患者さんの状態をモニターし、フォローアップするための何らかの客観的な計測による数値化が必要となる。

いずれにしても、このように集団から得られたビッグデータからのエビデンスに基づいた臨床と個別化された臨床という一見相反することをどのように精神科の臨床で合理的に行っていくかということがこれからの精神科に必要なことと考えられる (HGPI 2020)。精神疾患の症状は脳機能の状態によって生じると考えられるので、最終的には脳の回路、機能を何らかの数値で評価して、先の目的を達成しようというのが現在の精神科領域のコンセンサスと考えられる。

III サーキトリー精神科の臨床

サーキトリー精神科は、神経科学的解析で症状の責任脳部位、回路がかなり詳細に明らかになってきている現状に基づいて、このようにエビデンスに基づいて明らかになった責任回路の活動を様々な方法でモニターし、そこを刺激あるいは抑制して症状の改善を求めるというアプローチから生まれた概念である (Gordon 2019)。例えば、難治性のうつに対する特定の脳領域を標的とした脳深部刺激がよく知られているものである (Scangos, Khambhati et al. 2021)。

考えてみれば、以前から精神疾患の治療に使われている認知行動療法も、患者さんの症状に基づいてその症状に関わる脳機能を改善するために、指定された認知行動を繰り返して特定の回路を繰り返し刺激するので (Bowie, Bell et al. 2020)、いつてみればサーキトリー精神科の一種と言えないこともない。だが、現段階では、こういった回路への介入をその人その人に最適化するためにその患者さんの詳細な認知テスト、心理テストバッテリーによる評価やその他の詳細な生理学的機能評価などを集め個別化を試みることが多いが、これはデータの収集、分析、及び方針の策定すべてが非

常に煩雑であり、さらにこれらのデータがどのように生理学的機構に関連しているのかも不透明なところが多い。そこに脳画像や EEG の計測データを利用しようというのが現在の動きである。例えば、大量の脳画像と AI の組み合わせで疾患の診断に使える脳回路の異常が捉えられるようになって (Koutsouleris, Dwyer et al. 2021)、ある症状を持つ患者さんの集団で広く見られる回路の異常の知見が蓄積されれば、今度はその回路にいかにか効果的に介入していくかという方向の研究に進むと考えられる。こういった流れを加速するように光遺伝学的手法など回路を特異的に刺激したり抑制したりする方法も開発され、こういった技術の人への応用も模索されている (Deisseroth 2017, Tremblay, Acker et al. 2020)。

問題は、ある特定の回路への介入で効果があるのかどうかの適応の判定ならびに、効果の評価をどのようにすればいいのかがまだ十分に明らかにされていないことがまずあげられる。さらには脳機能の何をどのようにどれくらい測ったらその人の精神状態の全体像が見えるのか、及びそうやって評価したその人の情報処理のどこに介入したらいいのかというのは、個人個人の特性や生い立ちに依るところも多いため、汎用的なアプローチでは成果は期待できず、その人に応じた個別化された回路の理解が必要と考えられる。

現在、ニューロフィードバックと言われる手法を用いて、脳画像や EEG を使って脳活動を測定し、それを手がかり/バイオマーカーとして脳活動をさらに調節する方法も研究されている (Trambaiolli, Kohl et al. 2021)。この場合、その人その人で回路での情報処理が異なっている、あるタスクをする際にその人で動く脳活動を記録しそれに基づいてタスクを解く方向に脳回路を調節するので、タスクをさせることでその人その人の回路に応じたクローズドループのフィードバックを用いることができ、いわば介入すべき回路を正確に明らかにせずともその人に適した形で特定のタスクに必要な能力の改善を目指すことができる。つまり、タスクの達成度と脳活動の数値化により、

その人の脳機能を評価し介入するわけで、それが可能になれば、タスクをうまく組み合わせることにより、その人の回路に応じた改善効果が期待される。しかしながら、こういった脳画像や EEG といったデバイスを使った介入治療はそれなりの設備と予算が必要であり、さらにこういった治療をどのようにどれくらいの期間行う必要があるのか、長期の効果はどうか、さらにはこういった改善された能力が他の症状の改善につながるかどうか（効果は他の例えば生活上の領域にも波及するのか、それとも練習したタスクの改善で終わるのか）といったところもまだ明らかではなく、今後の詳細な研究が待たれる (Thibault, MacPherson et al. 2018)。いずれにしても、以前から注目されてきた脳画像や EEG の精神疾患のバイオマーカーとしての可能性について現在、精力的に研究が進められている。

IV デジタルテクノロジーを用いた精神疾患の臨床

もう一つ、精神科臨床での数値化の動きとしてデジタルテクノロジーの活用がある。特に個別化医療で期待されているのは、ウェアラブルデバイス（着用型機器）を使ったデジタルバイオマーカーのアプローチである (Insel 2018)。これは脳画像や脳活動に加えて、表情、視線、交感神経活動、言語、些細な動きなど、生物学的にはかかれるものを詳細に解析し、マシンラーニングなどを駆使して、これらの測定値を指標に評価するというアプローチで、現在Googleやフェイスブックなどで精力的に行われているものである。例えばアップルウォッチを使った心拍数のモニターによりその人のストレスレベルを推測するという仕事がある (Alavi, Bogu et al, 2021)。また、アプリなどを使ってその人の精神状態を観測するものも開発されており、こういったものをデジタルバイオマーカーとして利用して包括的にその人の精神状態を評価、診断、治療、モニタリング、そして予防につなげていこうという試みである。こういったテクノロジーは大量データを集める事が可能で、さ

らにその人その人の経時的なデータを集めることもできる。これは回路そのものにアプローチするものでは必ずしもないが、生物学的な指標のデータが蓄積されれば、デジタルバイオマーカーとしての有用性も確立される可能性がある。

V ビデオゲームを利用した精神疾患へのアプローチ

以上のようなデジタルバイオマーカーの研究の流れの中で、特に注目され現在研究が進められているのはビデオゲームの活用である。ゲームは報酬系を刺激しプレイヤーのモチベーションを誘導するので、嫌々やらされる検査よりもはるかに患者さんの神経回路が活用されている可能性が高い。また、現在 50 歳より下の人たちは生まれた時からなんらかのゲームに接しており、多かれ少なかれ日常のある一定の時間をスマートフォンなどのビデオゲームで過ごしているため、既存の検査よりは汎用的な機器で行え、また見慣れた形態の患者さんが緊張しにくいものともなり得る。そういった実施上の利点や測定上秘めている可能性から、ゲームを様々な医療の中に応用していく試みが進んでいる（ゲーミフィケーション、日本では例えば田辺三菱製薬など）。

その一方でゲームを積極的に精神疾患の診断、治療や予防に役立てていこうという動きもある。つまり、ゲームプレイの様々な計測値をデジタルバイオマーカーとして利用するという試みである。以前から、日常のゲームプレイの時間数が注意力の能力と相関するという報告がある (Green and Bavelier 2003, Bavelier and Green 2019)。また、様々なビデオゲームの精神疾患に対する効果が検証されている。さらに認知症における注意力の改善を測ったビデオゲームについての報告が出てからすでに 10 年近くたつが (Anguera, Boccanfuso et al. 2013)、それに関わった研究者が中心となって（会社名アキリ・インタラクティブ・ラブス、以下アキリ）開発された注意欠陥多動性障害に対する治療アプリが昨年 FDA に認可された (Kollins, DeLoss et al. 2020)。これはその人の能力に応じた

注意を必要とするタスクをゲームに組み込み、それを繰り返し行うことにより、注意回路を刺激、能力の改善を意図するもので、このゲームを繰り返すことで、注意欠陥多動性障害のスコアの改善が見られたという (Kollins, DeLoss et al. 2020)。ビデオゲームの治療応用の可能性を開いたものとして注目される (日本ではシオノギ製薬がアキリと提携している)。また、欧州ではシーヒーロークエスト (Sea Hero Quest) という認知症の早期発見につながるビデオゲームの研究開発が進んでいる (Coughlan, Coutrot et al. 2019)。これは認知症の早期では空間認知能力の低下が見られるという知見に基づいて開発されたビデオゲームで、ネットリリースで沢山の人間に使ってもらって大量のデータを収集し、その解析から認知症のハイリスクの集団のフォローが可能な事を示唆する知見が得られている。このシーヒーロークエストのプロジェクトは、ビデオゲームのアクセシビリティとモチベーションにおける利点を生かした大量データの収集によるエビデンスから適応集団を同定するという個別化医療に向けた試みとして注目される。

我々は様々な認知機能を使うタスクを組み合わせたビデオゲームで認知機能の包括的な評価ができるのではないかという仮説のもと、ビデオゲーム「ポーション」を開発し、現在、その検証を行っている。ビデオゲームで認知機能の評価ができれば、治療効果の判定にも使える可能性がある。さらに、その人の能力に応じたタスクを組み合わせることで治療・予防介入への応用も考えられる。このビデオゲームの介入への活用は前述したクローズドループのフィードバックと同じ考え方でタスクによって回路を標的とするというものであろう (Mishra and Gazzaley 2015)。

ビデオゲームの治療応用の展開の上で一番大きな問題となるのは、ビデオゲームで改善されるタスク解決の能力の向上が、他の認知機能の改善やその人が実社会で生きていく能力の向上にどれくらい投射できるのか (トランスファーできるか)、というところで (Bavelier and Green 2019)、例えば

アキリの場合、ゲームにおける注意力のタスクは改善されるかもしれないが、例えばそれにより、患者さんの学習障害や社会性行動の問題などの彼らが日常生活において支障をきたしているものが改善されるかどうかは不明である。例えて言うなら「いくらルービックキューブが上手くなってもそれが実社会のどこに役立つのか」という批判にどうやって答えていけるのかで、今後の研究結果が待たれる。

他にも、ビデオゲームで脳の特定の回路を刺激しながら、薬を投与するというアジュバントセラピーとしてビデオゲームなどを使っていくやり方も試みられている。例えばゲームで報酬系を刺激した上でドパミン作用薬をつかうなどというアプローチが考えられている (アステラス製薬など)。こういったものもその人の特定の回路を標的とするサーキトリー精神科による個別化の一つのアプローチと考えられる。

IV おわりに

精神科の日常臨床において、エビデンス・一般論に基づいたアプローチと個別化のアプローチをどうバランスよく行っていくのかというのが現在の大きな問題である。その過程には包括的でおおかつ簡便な評価法による数値化が有用と考えられ、その数値化された評価値をどのように診断、治療、特に治療適応の判定、治療効果の判定に使っていくかが今後重要になってくる。また患者さんのモニタリングも大事ではあるが、予防という観点からすれば、セルフアセスメントとセルフマネジメントが今後重要になると考えられ、そういった観点からはウェアラブルデバイスやスマートフォンは非常に相性がいいと考えられる。ビデオゲームもそこに活用できる可能性がある。これらは大量データの収集という観点からも非常に有用であろう。

マインドフルネスという概念があるが (Oliva, Malandrone et al. 2021)、先のようなウェアラブルデバイスによって計測される指標がその人の精神状態に相関することが明らかになれば、セルフ

アセスメント、セルフマネジメントのアプリを医療従事者の監視のもと行うことで、マインドフルネスによるメンタルヘルスの改善が可能になるかもしれない。現在我々が検証中のゲームなどで記録されるプレイスタイルがこういったモニターに使えるかどうかはさらなる研究が必要だが、シーヒーロークエストのようにハイリスク集団の同定にも使える可能性がある。こういったアプローチが個別化された精神疾患の臨床の現場で今後使われるようになれば、病院に来る人達だけでなく、病院に来る前の人達へのケアも可能になるかも知れない。

こういった様々な方法に基づいて精神科の個別化した医療が進んでくれば、さらにはこういった方法を利用して病院にくる前の人たちのメンタルレジリエンスの向上を個人個人にあった形で図ることにより、社会としてメンタルヘルスをサポートしていく仕組みが今後出来ていくことが期待される (Sakurai, in press)。

謝辞

ビデオゲーム開発とディスカッションをしてくれた Bonbon 株式会社のポーション開発グループに感謝する。

利益相反

著者はポーション開発に従事しており Bonbon 株式会社から報酬を得ている。

文献

- C. S. Green and D. Bavelier, 2003, "Action video game modifies visual selective attention." *Nature* **423**(6939): 534-537.
- J. A. Anguera, J. Boccanfuso, J. L. Rintoul, O. Al-Hashimi, F. Faraji, J. Janowich, E. Kong, Y. Larraburo, C. Rolle, E. Johnston and A. Gazzaley, 2013, "Video game training enhances cognitive control in older adults." *Nature* **501**(7465): 97-101.
- J. Mishra and A. Gazzaley, 2015, "Closed-loop cognition: the next frontier arrives." *Trends Cogn Sci* **19**(5): 242-243.
- J. A. Gordon, 2016, "On being a circuit psychiatrist." *Nat Neurosci* **19**(11): 1385-1386.
- K. Deisseroth, 2017, "Optical and chemical discoveries recognized for impact on biology and psychiatry." *EMBO Rep* **18**(6): 859-860.
- K. J. Friston, A. D. Redish and J. A. Gordon, 2017, "Computational Nosology and Precision Psychiatry." *Comput Psychiatr* **1**: 2-23.
- R. T. Thibault, A. MacPherson, M. Lifshitz, R. R. Roth and A. Raz, 2018, "Neurofeedback with fMRI: A critical systematic review." *Neuroimage* **172**: 786-807.
- T. R. Insel, 2018, "Digital phenotyping: a global tool for psychiatry." *World Psychiatry* **17**(3): 276-277.
- G. Coughlan, A. Coutrot, M. Khondoker, A. M. Minihane, H. Spiers and M. Hornberger, 2019, "Toward personalized cognitive diagnostics of at-genetic-risk Alzheimer's disease." *Proc Natl Acad Sci USA* **116**(19): 9285-9292.
- D. Bavelier and C. S. Green, 2019, "Enhancing Attentional Control: Lessons from Action Video Games." *Neuron* **104**(1): 147-163.
- J. A. Gordon, 2019, "From Neurobiology to Novel Medications: A Principled Approach to Translation." *Am J Psychiatry* **176**(6): 425-427.
- S. Tremblay, L. Acker, A. Afraz, D. L. Albaugh, H. Amita, A. R. Andrei, A. Angelucci, A. Aschner, P. F. Balan, M. A. Basso, G. Benvenuti, M. O. Bohlen, M. J. Caiola, R. Calcedo, J. Cavanaugh, Y. Chen, S. Chen, M. M. Chernov, A. M. Clark, J. Dai, S. R. Debes, K. Deisseroth, R. Desimone, V. Dragoi, S. W. Egger, M. A. G. Eldridge, H. G. El-Nahal, F. Fabbrini, F. Federer, C. R. Fetsch, M. G. Fortuna, R. M. Friedman, N. Fujii, A. Gail, A. Galvan, S. Ghosh, M. A. Gieselmann, R. A. Gulli, O. Hikosaka, E. A. Hosseini, X. Hu, J. Huer, K. I. Inoue, R. Janz, M. Jazayeri, R. Jiang, N. Ju, K.

- Kar, C. Klein, A. Kohn, M. Komatsu, K. Maeda, J. C. Martinez-Trujillo, M. Matsumoto, J. H. R. Maunsell, D. Mendoza-Halliday, I. E. Monosov, R. S. Muers, L. Nurminen, M. Ortiz-Rios, D. J. O'Shea, S. Palfi, C. I. Petkov, S. Pojoga, R. Rajalingham, C. Ramakrishnan, E. D. Remington, C. Revsine, A. W. Roe, P. N. Sabes, R. C. Saunders, H. Scherberger, M. C. Schmid, W. Schultz, E. Seidemann, Y. S. Senova, M. N. Shadlen, D. L. Sheinberg, C. Siu, Y. Smith, S. S. Solomon, M. A. Sommer, J. L. Spudich, W. R. Stauffer, M. Takada, S. Tang, A. Thiele, S. Treue, W. Vanduffel, R. Vogels, M. P. Whitmire, T. Wichmann, R. H. Wurtz, H. Xu, A. Yazdan-Shahmorad, K. V. Shenoy, J. J. DiCarlo and M. L. Platt, 2020, "An Open Resource for Non-human Primate Optogenetics." *Neuron* **108**(6): 1075-1090 e1076.
- HGPI (2020). Mental Health 2020 - Proposal for Tomorrow - 5 Perspectives on Mental Health Policy. H. a. G. P. Institute: 1-2.
- S. H. Kollins, D. J. DeLoss, E. Canadas, J. Lutz, R. L. Findling, R. S. E. Keefe, J. N. Epstein, A. J. Cutler and S. V. Faraone, 2020, "A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial." *Lancet Digit Health* **2**(4): e168-e178.
- C. R. Bowie, M. D. Bell, J. M. Fiszdon, J. K. Johannesen, J. P. Lindenmayer, S. R. McGurk, A. A. Medalia, R. Penades, A. M. Saperstein, E. W. Twamley, T. Ueland and T. Wykes, 2020, "Cognitive remediation for schizophrenia: An expert working group white paper on core techniques." *Schizophr Res* **215**: 49-53.
- L. R. Trambaiolli, S. H. Kohl, D. E. J. Linden and D. M. A. Mehler, 2021, "Neurofeedback training in major depressive disorder: A systematic review of clinical efficacy, study quality and reporting practices." *Neurosci Biobehav Rev* **125**: 33-56.
- N. Koutsouleris, D. B. Dwyer, F. Degenhardt, C. Maj, M. F. Urquijo-Castro, R. Sanfelici, D. Popovic, O. Oeztuerk, S. S. Haas, J. Weiske, A. Ruef, L. Kambeitz-Illankovic, L. A. Antonucci, S. Neufang, C. Schmidt-Kraepelin, S. Ruhrmann, N. Penzel, J. Kambeitz, T. K. Haidl, M. Rosen, K. Chisholm, A. Riecher-Rossler, L. Egloff, A. Schmidt, C. Andreou, J. Hietala, T. Schirmer, G. Romer, P. Walger, M. Franscini, N. Traber-Walker, B. G. Schimmelmann, R. Fluckiger, C. Michel, W. Rossler, O. Borisov, P. M. Krawitz, K. Heekeren, R. Buechler, C. Pantelis, P. Falkai, R. K. R. Salokangas, R. Lencer, A. Bertolino, S. Borgwardt, M. Nothen, P. Brambilla, S. J. Wood, R. Upthegrove, F. Schultze-Lutter, A. Theodoridou, E. Meisenzahl and Pronia Consortium, 2021, "Multimodal Machine Learning Workflows for Prediction of Psychosis in Patients With Clinical High-Risk Syndromes and Recent-Onset Depression." *JAMA Psychiatry* **78**(2): 195-209.
- F. Oliva, F. Malandrone, G. di Girolamo, S. Mirabella, N. Colombi, S. Carletto and L. Ostacoli, 2021, "The efficacy of mindfulness-based interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder beyond core symptoms: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression." *J Affect Disord* **292**: 475-486.
- M. Ferrante and J. A. Gordon, 2021, "Computational phenotyping and longitudinal dynamics to inform clinical decision-making in psychiatry." *Neuropsychopharmacology* **46**(1): 243-244.
- A. Alavi, G. K. Bogu, M. Wang, E. S. Rangan, A. W. Brooks, Q. Wang, E. Higgs, A. Celli, T. Mishra, A. A. Metwally, K. Cha, P. Knowles, A. A. Alavi, R. Bhasin, S. Panchamukhi, D. Celis, T. Aditya, A. Honkala, B. Rolnik, E. Hunting, O. Dagan-Rosenfeld, A. Chauhan, J. W. Li, C. Bejikian, V. Krishnan, L. McGuire, X. Li, A. Bahmani and M. P. Snyder, 2021, "Real-time alerting system for

COVID-19 and other stress events using wearable data." *Nat Med*.

- K. W. Scangos, A. N. Khambhati, P. M. Daly, G. S. Makhoul, L. P. Sugrue, H. Zamanian, T. X. Liu, V. R. Rao, K. K. Sellers, H. E. Dawes, P. A. Starr, A. D. Krystal and E. F. Chang, 2021, "Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression." *Nat Med*.
- T. Sakurai, in press, "Social processes and social environment during development." *Seminars Cell and Develop Biol*.