

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07928

研究課題名(和文) 事象関連電位と瞳孔径変化から解明する発達障害におけるパニックの神経基盤

研究課題名(英文) Investigating the neural mechanisms underlying neurodevelopmental disorder-related panic state using event-related potential and pupillometry

研究代表者

戸田 重誠 (Toda, Shigenobu)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：00323006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：当初の研究計画はCOVID-19禍の影響で、予定通り施行できなかった。そのため、成人定型発達者とADHD患者の課題施行中の瞳孔径変化の違いを解析し、ADHDで高いベースライン値と、一過性瞳孔径変化の抑制を確認し、論文発表した。また、瞳孔径ベースライン値、瞳孔径のサンプルエントロピー、左右瞳孔径の非対称性を示すトランスファーエントロピーの3指標を用いることで、機械学習的なADHD診断の精度が向上することを証明し、これを特許出願および論文発表した。さらに、ADHDにおいて、左瞳孔径のサンプルエントロピーおよび瞳孔径左右差のサンプルエントロピーが定型発達者と異なることを確認、論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADHDの症状に関する教育が進んだ結果、患者数は増加の一途を辿っている。一方、同障害の簡便な診断は未だに困難で、専門的知識と十分な経験を要する。また、その病態はよくわかっていない。本研究では瞳孔径の発火頻度がノルアドレナリン神経核の発火頻度と同期する原理を利用し、pupillometryを用いて、成人ADHDと定型発達者の瞳孔径変動の違いを世界で初めて明らかにした。さらに瞳孔径変動の非線形的性質に着目し、複雑系解析の指標を用いることで、同障害の機械学習的診断の精度が大きく向上することを示し、実用化を目指して特許申請を行った。瞬目活動からも病態生理に迫りつつあり、将来の応用発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Unfortunately, the recent COVID-19 pandemic severely hampered our original research plan. Alternatively, we compared the sizes of pupils between typically developed (TD) and the patients with ADHD in adults during an attention-requiring continuous performance task. As a result, we demonstrated a significant increase in tonic and a significant decrease in phasic components of pupil size and have published these results. Next, we proved that the combination of tonic pupil size, the sample entropy of pupil size, and the transfer entropy that represents the difference between right- and left-pupil sizes was highly beneficial to diagnose ADHD using a machine learning algorithm precisely. Based on the results, we applied for a patent and published an article. Finally, we confirmed that the pupil sizes on the left and the sample entropy of the right-left difference in the pupil sizes were significantly different in ADHD compared to TD, and, we have published a report about these findings.

研究分野：精神医学

キーワード：ADHD pupillometry attention eye blink noradrenaline nonlinear analysis

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (以下、ASD) 患者は、予測能力に乏しく想像力を欠くことが多いこともあり、予期せぬ事態に直面したり、認知負荷が過剰になると単なる驚愕を超えた反応を呈しやすい。この時、ASD 患者は無目的な行動をとったり、自暴自棄になったり、遁走などの原始反応を呈することもある。このような状態は「パニック」と言われるが、いわゆる不安障害で見られるパニック発作と異なり、行動の統制 (=top-down control) を失い、次に行うべき行動を見失った状態を呈する。一般にヒトや動物は予期せぬ事態や刺激に直面して非常に驚いた場合、一旦その時点で行っていた行動が停止する。その後、驚愕以前の行動に対して向けられていた注意は、より重要な新しい対象に向けて改めて割り当てられるか、あるいは元の対象に再度向けられる。一方、ASD 患者では、驚愕反応後に直ちに元の仕事に戻ったり、あるいは新たに優先すべき課題にスイッチを切り替えることがスムーズにできない。反対に、途方に暮れたように行動がストップしたままであったり、多動を伴うパニック反応を起こすことがしばしば観察される。すなわち、ASD 患者では、驚愕反応 (bottom-up control) 後に注意の reorienting や再統制 (top-down control) にスムーズに移行できず、default モードのまま停滞してしまう、と推察される。パニックで見られる多動は、top-down control が減弱した結果として表出されると考えられる。一方、この障害が起きる原因として、①驚愕刺激に対する oversensitivity のために注意の固定が定型発達者 (TD) に比べて非常に遅延し、その後の情報処理過程を妨げているのか、それとも、②reorienting 以降に障害があるのか (例; 強い刺激を伴う新事象と、直前まで行なっていた作業の間で、優先順位をつけられない、等)、等は不明である。驚愕反応は事象関連電位 (event-related potential; 以下、ERP) では reorienting negativity (RON) として捕捉されるが、それより簡易な手法がなかった。

2. 研究の目的

ヒトや動物は驚くと瞳孔が開大する。これは予期せぬ出来事に対するノルアドレナリン (以下、NA) 神経の反応によって起きる。瞳孔径は NA 神経の発火頻度をリアルタイムで反映することから、注意機能を含む脳の覚醒系の指標として汎用されている。例えば、予期せぬ出来事や刺激が起きるとまず NA 神経が phasic に強く発火し、特に前帯状回での NA の強い放出の結果、驚愕として認知される。直後に、視床下核が強く活性化されて遂行中の行動が一旦停止する。急性ストレスや NA 神経への直接的な強い刺激が行動と注意の default 化を誘導し、行動や認知機能を妨げることは、瞳孔径変化をリアルタイムでモニタリングする pupillometry の技術を用いて確認可能である。

そこで、本研究では、①驚愕反応を引き起こす刺激を含む課題施行中の被験者の瞳孔径と ERP をリアルタイムで同時にモニターすることで、瞳孔径変化から ERP における RON に相当する指標を同定し、NA 神経の制御機構との関連を検討する。さらに、②上記指標について TD 群と ASD 群の違いを解析することで、ASD におけるパニックの病態機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

ERP と pupillometry の同時計測を、TD を被験者に驚愕刺激を含む課題施行中に行い、RON に相当する成分を瞳孔径モニタリングより抽出した。課題には、聴覚刺激分別 oddball 課題 (Berti, Psychophysiology, 2008) を用いた。具体的には、被験者にヘッドホンより、同じ 600 Hz だが長さの異なる (200 ms と 400 ms) 2 つの音刺激をランダムに提示して刺激の時間的長さを押しボタンで区別させる課題施行中に、課題と関係のない 200 ms で 660 Hz の聴覚刺激が予告なしに妨害的に提示される実験デザインとした。被験者には予め、検査中は集中を切らさず、課題を継続するように指示を与えた。被験者は、20-60 歳の成人 (男女比; 約 1:1) とし、TD 群、ASD 群それぞれ 25 名を募集を予定した。ASD 群は既に薬物療法の施行例、ADHD との合併例も可とした。診断には DSM-V、AQ、CAARS を用いた。また、全例でハミルトン不安尺度 (不安

も瞳孔径に影響を与えるため) と WAIS-III を施行した。

4. 研究成果

当初の計画は、コロナ禍のため医療機関である研究代表所属先での被験者の募集及び検査の実施に関して長期間にわたる停滞が生じ、特に、**covid-19**感染のリスクを回避

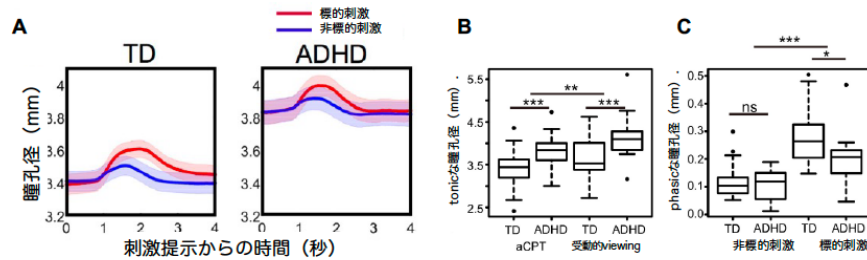


図1 成人TDとADHD患者における聴覚的注意要求性課題 (aCPT) 施行中のtonicおよびphasicな瞳孔径変化。A. 瞳孔径の課題施行時間中の変動。赤; 標的刺激 (ボタンを押して反応)、青; 非標的刺激 (無視する必要がある)。同課題施行中のtonic (ベースライン値); B) およびphasic (課題反応性の一過性変動); C) 瞳孔径変化に関する統計的解析を行い、ADHDではTDに比べ有意な tonic成分の増加と、標的刺激に対するphasic成分の低下を認めた (Shirama et al, 2020)。

しつつ脳波と pupillometryを同時計測する実験環境の確保が極めて難しくなった。そのため代案として、まず、本研究の予備検討として行ってきた

ADHDの瞳孔径に関する研究を解析した。研究は、白間綾 (NCNP)、信川創 (千葉工大)、高橋哲也 (金沢大) らと共同で行った。成人の定型発達者とADHD患者に持続的注意要求性課題を施行時にはADHD群では定型発達群に比べ、有意に高いベースライン値と、課題によって誘導される一過性瞳孔径変化の抑制が起きていることを確認し、論文発表した (図1 ; Shiroma et al, Plos One, 2020)。この結果は、「ノイズ情報が増えて青斑核の発火頻度が上昇し、ベースライン値が上昇すると、かえって課題依存性の一過性神経発火が減少するために注意要求性課題のパフォーマンスが低下する」との既存

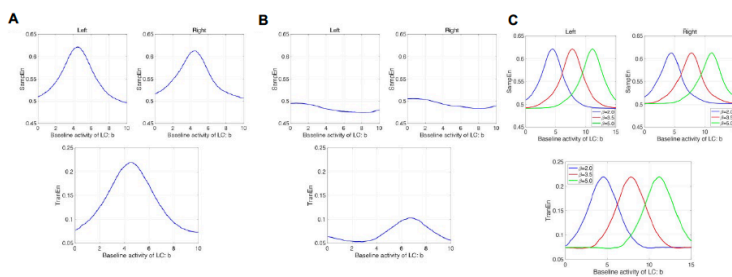


図2 A. 青斑核 (LC) からEdinger-Westphal核への対側的な投射が存在する場合 (A) と、存在しない場合 (B)のSample entropyおよびTransfer entropyのモデル。対側的な投射が存在する場合に、より実際のデータに適合したモデルであることが判明した。C. LC以外からEdinger-Westphal核への入力 β を変更した場合のSample entropyおよびTransfer entropyの変化のシミュレーション。 $\beta=2.0$ がA,Bのモデルに相当する (Nobukawa et al, 2021a)。

モデル (Cohen and Aston-Jones, 2005) に一致した。続いて、同研究の際に得られた基礎データから、瞳孔径を制御する交感神経と副交感神経の相互作用から生じる瞳孔径のリズミクな変動に注目し、特に瞳孔径の左右差が、主に

contralateralな投射を含む NA神経によって制御されることをモデルで示した (図2; Nobukawa et al, Front Physiology, 2021)。加えて、瞳孔径ベースライン値、瞳孔径の一過性変化の複雑系の指標であるサンプルエントロピー、左右瞳孔径の非対称性を示す

トランスファーエントロピーの3指標を同時に用いることで、機械学習的なADHD診断の精度が向上することを証明し、これを特許出願するとともに論文発表した (「精神神経活動推定装置」信川創、高橋哲也、白間綾、戸田重誠 特許出願番号(特願 ; 2020-168949) ; Nobukawa et al, Sci Rep 2021 ; 図3)。

瞳孔径と同様に左右差を呈することを明らかにした (次頁図4)。さらに、ADHDにおいて、左瞳孔径のサンプルエントロピー (次頁表1)、および瞳孔径左右差のサンプルエントロピー (次頁表2) がTDと有意に異なることを確認した。これらの結果をFIT2021 (第20回情報技術科学フォーラム)、および電気情報通信学会のNOLTA

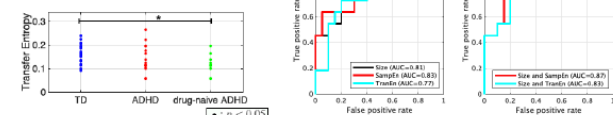


図3 A. TD、ADHD、未治療のADHD間での瞳孔径、sample entropy、transfer entropyの比較。両ADHD間で有意差を認める。B. 瞳孔径、sample entropy、transfer entropyの3指標、あるいは瞳孔径といずれかのentropyの2指標を用いた場合の診断精度の違いを生存曲線で比較した。(a) TD v.s. ADHD、(b) TD v.s. 未治療ADHD、のいずれの場合も、3指標が2指標より正陽性の確率が高まる (Nobukawa et al, 2021b)。

瞳孔径と同様に左右差を呈することを明らかにした (次頁図4)。さらに、ADHDにおいて、左瞳孔径のサンプルエントロピー (次頁表1)、および瞳孔径左右差のサンプルエントロピー (次頁表2) がTDと有意に異なることを確認した。これらの結果をFIT2021 (第20回情報技術科学フォーラム)、および電気情報通信学会のNOLTA

瞳孔径を制御する交感神経と副交感神経の相互作用から生じる瞳孔径のリズミクな変動に注目し、特に瞳孔径の左右差が、主に contralateralな投射を含む NA神経によって制御される

トランスファーエントロピーの3指標を同時に用いることで、機械学習的なADHD診断の精度が向上することを証明し、これを特許出願するとともに論文発表した (「精神神経活動推定装置」信川創、高橋哲也、白間綾、戸田重誠 特許出願番号(特願 ; 2020-168949) ; Nobukawa et al, Sci Rep 2021 ; 図3)。

瞳孔径と同様に左右差を呈することを明らかにした (次頁図4)。さらに、ADHDにおいて、左瞳孔径のサンプルエントロピー (次頁表1)、および瞳孔径左右差のサンプルエントロピー (次頁表2) がTDと有意に異なることを確認した。これらの結果をFIT2021 (第20回情報技術科学フォーラム)、および電気情報通信学会のNOLTA

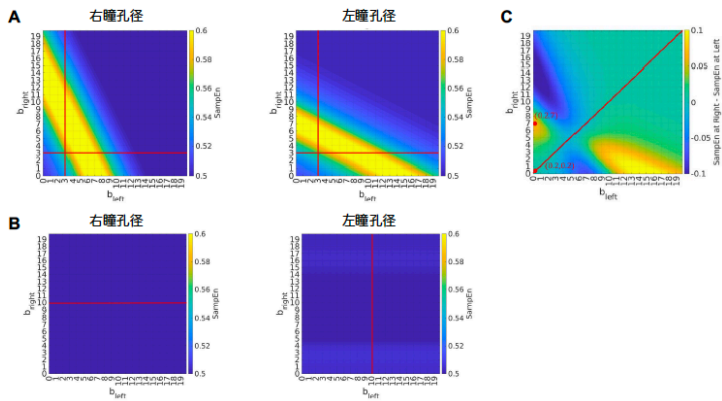


図4 A. 左右瞳孔径における右側 (b_{right}) あるいは左側 (b_{left}) sample entropyへの依存度。B. 青斑核からEdinger-Westphal核への対側的な投射が存在しない場合の検討。C. 瞳孔径のsample entropyと左右差の関係 (Kumano et al, 2022)。左右でbiasが存在する。

の解析を進めた。手法としては、瞳孔径の経時データの欠損タイミングから瞬目のタイミングと経過を計算し、ノイズフィルタリングを行った。その結果、聴覚性持続的

表1	TD versus ADHD	Average Value of TD	Average Value of ADHD
Group effect for size of left	$F = 12.149, p = 0.001, \eta^2 = 0.269$	3.5540 (0.45328)	4.1409 (0.40335)
Group effect for size of right	$F = 7.154, p = 0.012, \eta^2 = 0.178$	3.5799 (0.49577)	4.0639 (0.36458)
Group effect for SampEn of left	$F = 4.817, p = 0.035, \eta^2 = 0.127$	0.1784 (0.07551)	0.1110 (0.07203)
Group effect for SampEn of right	$F = 0.021, p = 0.886, \eta^2 = 0.001$	0.1633 (0.06155)	0.1446 (0.09559)

表2	TD versus ADHD	Average Value of TD	Average Value of ADHD
Group effect for size diff	$F = 2.548, p = 0.12, \eta^2 = 0.072$	0.0259	-0.077
Group effect for SampEn diff	$F = 5.719, p = 0.023, \eta^2 = 0.148$	-0.0151	0.0336

(Kumano et al, 2022)

スキップされているが、反復施行に伴ってTDと同様に獲得される、と推察された (図5; Sekiguchi et al, 投稿準備中)。加えて、ADHD患者のASDへ依存の有無とWAIS-III下位項目との関係について、共分散構造分析による検討を行った (投稿準備中)。

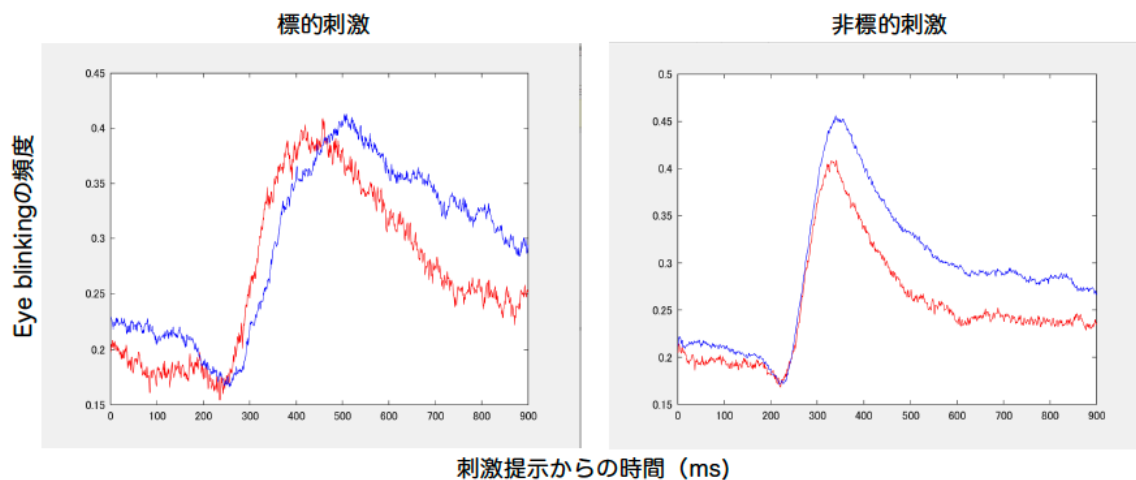


図5 (非) 標準的音を聴いてから1.5秒までの瞳孔データの欠損をeye blinkingとして捉え、欠損率をデータ化。青; TD, 赤, ADHD; 非標準的的刺激ではTDとADHDのピークタイミングが一致しているのに対し、標準的的刺激では、TD群でADHD群に比べて有意なピークの遅れが存在 (Sekiguchi et al, 投稿準備中)。

(Nonlinear Theory and its Application) Societyで発表し、論文発表した (Kumano et al, Neural Comput, 2022)。また、これまでの成果の一部をまとめて、講演発表を行なった (戸田、昭和大学発達障害医療研究所学術セミナー)。

さらに、瞬目がドパミン神経の活動性を反映することに着目し、瞳孔径変化と同時に収集した瞬目の時系列データ

注意要求性課題を試行中、ADHD患者では定型発達者 (TD) に比べ、標的試行時の刺激提示後の瞬目出現のピークが特に最初の試行ブロックにおいて有意に早まることを確認した。この有意差は非標的試行では認めなかった。また、後期ブロックではTDに近づいて消失した。以上の結果より、ADHDではTDに比べ、瞬目出現の遅れを反映する何らかの情報処理プロセスが課題施行の初期には

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sou Nobukawa, Aya Shirama, Tetsuya Takahashi, Toshinobu Takeda, Haruhisa Ohta, Mitsuru Kikuchi, Akira Iwanami, Nobumasa Kato, Shigenobu Toda	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetry of pupil diameter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8439
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88191-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Keita Idemoto, Tamaki Ishima, Tomihisa Niitsu, Tatsuki Hata, Sumiko Yoshida, Kotaro Hattori, Tadasu Horai, Ikuo Otsuka, Hidenaga Yamamori, Shigenobu Toda etc	4. 巻 134
2. 論文標題 Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Psychiat Res	6. 最初と最後の頁 48-56
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpsychires.2020.12.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Keita Idemoto, Tamaki Ishima, Tomihisa Niitsu, Tatsuki Hata, Sumiko Yoshida, Kotaro Hattori, Tadasu Horai, Ikuo Otsuka, Hidenaga Yamamori, Shigenobu Toda etc	4. 巻 301
2. 論文標題 Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders and lithium response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatric Res	6. 最初と最後の頁 113967
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2021.113967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shirama Aya, Takeda Toshinobu, Ohta Haruhisa, Iwanami Akira, Toda Shigenobu, Kato Nobumasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Atypical alert state control in adult patients with ADHD: A pupillometry study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0244662
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0244662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nobukawa Sou, Shirama Aya, Takahashi Tetsuya, Takeda Toshinobu, Ohta Haruhisa, Kikuchi Mitsuru, Iwanami Akira, Kato Nobumasa, Toda Shigenobu	4. 巻 12
2. 論文標題 Pupillometric Complexity and Symmetricity Follow Inverted-U Curves Against Baseline Diameter Due to Crossed Locus Coeruleus Projections to the Edinger-Westphal Nucleus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 614479-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.614479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Keita Idemoto, Tamaki Ishima, Tomihisa Niitsu, Tatsuki Hata, Sumiko Yoshida, Kotaro Hattori, Tadasu Horai, Ikuo Otsuka, Hidenaga Yamamori, Shigenobu Toda et al.	4. 巻 134
2. 論文標題 Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Psychiat Research	6. 最初と最後の頁 48-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2020.12.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Keita Idemoto, Tamaki Ishima, Tomihisa Niitsu, Tatsuki Hata, Sumiko Yoshida, Kotaro Hattori, Tadasu Horai, Ikuo Otsuka, Hidenaga Yamamori, Shigenobu Toda et al.	4. 巻 311
2. 論文標題 Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders and lithium response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 113967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2021.113967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 熊野 開、信川 創、白間 綾、高橋 哲也、戸田 重誠
2. 発表標題 Pupil Diameter Control Model Focusing on the Left-Right Difference of the Neural Activity Locus Coeruleus of ADHD
3. 学会等名 NOLTA / 2021.12.9
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊野 関、信川 創、白間 綾、高橋 哲也、戸田 重誠
2. 発表標題 ADHD における瞳孔制御モデルの構築
3. 学会等名 FIT2021 (第20 回情報技術科学フォーラム)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 精神神経活動推定装置	発明者 信川創、高橋哲也、 白間 綾、戸田重誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-168949	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 哲也 (Takahashi Testuya) (00377459)	金沢大学・子どものこころの発達研究センター・協力研究員 (13301)	
研究分担者	白間 綾 (Shirama Aya) (50738127)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部・室長 (82611)	
研究分担者	信川 創 (Nobukawa Sou) (70724558)	千葉工業大学・情報科学部・教授 (32503)	
研究分担者	住吉 太幹 (Sumiyosi Tomiki) (80286062)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部・部長 (82611)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------