

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23395

研究課題名(和文) 瞳孔径解析による統合失調症の非定型アラートネスの解明

研究課題名(英文) Atypical alert state control in schizophrenia: a pupillometry study

研究代表者

白間 綾 (Shirama, Aya)

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・リサーチフ  
ェロー

研究者番号：50738127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症における認知機能の低下は難治療性であり、当事者の社会参加を阻む大きな障害となっている。認知機能に関与する神経系は複数あり、このうち広範な脳領域に投射する青斑核Na系はアラートネスとよばれる機能を担う。前帯状皮質はアラートネスの切り替えに関わるが、統合失調症では同領域に解剖学的・機能的異常が認められる。本研究では、青斑核ニューロンの発火頻度を反映する瞳孔径の時間的な複雑性と左右瞳孔の非対称性の解析により、覚醒や注意機能を担うLCと交感・副交感神経の活動を推定する手法を確立した。なお解析方法については、共同で特許出願を行なった(特願2020-168949)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来から瞳孔径がLC神経の活動を反映することは知られていたが、瞳孔径を支配する神経系は、交感・副交感神経系の二重支配を受けるなど単純ではなく、データの解釈には限界があった。加えて、瞳孔径の時系列の挙動には複雑なパターンが含まれるが、なぜ複雑な挙動が生じるのかほとんどわかっていなかった。本研究の提案により、覚醒や注意機能を担う脳活動をリアルタイムに推定することが可能となった。多くの精神疾患では覚醒や注意機能の異常が見られるが、対象者の心理的・身体的負担が少ない本手法により対象者の覚醒や注意機能の評価を行い、精神疾患の診断の補助とするなどの利用方法が期待される。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairment in schizophrenia is known to be difficult to treat and be a big obstacle to patients' social involvement. There are multiple neural systems that relate to cognitive functions. The noradrenergic (NA) neurons of the locus coeruleus (LC) are one of the neural systems that relate cognitive functions. The LC-NA system which projects a wide area of the brain plays an important role in alertness. Although the anterior cingulate cortex (ACC) is known to play an important role in the shift of alertness modes, some previous studies have shown both anatomical and functional abnormality in the ACC in patients with schizophrenia. In order to estimate neural activity in the LC as well as the sympathetic and parasympathetic neural systems, the present study analyzed temporal complexity in pupil diameter which reflects the neural activation of the LC. The present study established the method to decode temporal complexity and asymmetry of the right and left pupils.

研究分野：神経心理学

キーワード：自律神経系 統合失調症 瞳孔計測

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症では、記憶、注意、作業記憶、問題解決、処理速度などの広範な認知機能に障害が見られる。認知機能障害は患者の生活能力や機能的転帰に対して陽性症状や陰性症状と比べ強い影響力をもち、統合失調症の中心的特徴と考えられている。統合失調症における認知機能障害の病態生理には、多くの神経伝達系が複雑に関与すると考えられ、まだその全容は解明されていない。

### 2. 研究の目的

青斑核ノルアドレナリン(以下 LC-NA)系は、統合失調症の認知機能障害を引き起こす重要な系の一つである。LC-NA 系は大脳皮質および辺縁系に広範な投射をもつ。そのため、LC-NA 系の異常は統合失調症で見られる多様な認知機能障害を引き起こしうる。古典的に LC-NA 系は覚醒と睡眠をコントロールすると考えられてきたが、より複雑なアラートネスとよばれる注意機能を持つことがわかってきた。アラート・モードの切り替えには前帯状皮質 (ACC) が重要な役割を担っており (Muller et al., 2019)、統合失調症では ACC に解剖学的・機能的異常が認められる (Sanders et al., 2002; Salgado-Pineda et al., 2003)。そのため統合失調症では、アラート・モードの切り替えに障害が起こりうる。また、瞳孔径は LC 神経の発火頻度を反映 (Aston-Jones & Cohen, 2005) し、非侵襲的に対象者の自律神経活動をモニターできる。そこで本研究では、瞳孔径の測定から、統合失調症の非定型アラートネスの様相を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

上述のように、従来から瞳孔径が LC 神経の活動を反映することは知られていたが、瞳孔径を支配する神経系は、交・副交感神経系の二重支配を受けるなど単純ではなく、データの解釈には限界があった。加えて、瞳孔径の時系列の挙動には複雑なパターンが含まれるが、なぜ複雑な挙動が生じるのかほとんどわかっていなかった。そこで本研究では、青斑核ニューロンの発火頻度を反映する瞳孔径の時間的な複雑性と左右瞳孔の非対称性の解析により、覚醒や注意機能を担う LC と交・副交感神経の活動を推定する手法を確立した (学会発表 1, 論文 1-3)。なお解析方法については、共同で特許出願を行なった (特許 1)。その一方で、新型コロナウイルス感染症の影響により、患者を対象とした研究の実施が難しい状況となり、統合失調症患者のデータ測定が十分行えなかった。そこで本研究で提案した瞳孔径の解析手法が、非定型アラートネスの研究に有用であるかを調べるため、健康成人 23 名と精神科に通院中の患者 17 名 (注意欠如多動症, ADHD) を対象にしたデータの解析を行なった。

### 4. 研究成果

1) 瞳孔径に現れる ADHD 患者における非定型アラートネス  
ADHD ではアラートネスの異常が現れると考えられているが、その神経基盤についてはほとんどわかっていない。本研究では、健康成人と比較して ADHD でパフォーマンスが低下することが知られる持続的注意課題 (CPT) 時の瞳孔径を測定した。とくに、年齢、性別、IQ をマッチさせた ADHD 成人 17 名、健康成人 23 名の CPT 課題パフォーマンスと瞳孔径を比較した。図 1 は刺激によって惹起された瞳孔径の時系列変動を示す (右: ADHD, 左: TD (健康成人))。図に現れるように、ADHD 成人は健康成人より有意にベースライン瞳孔径が高く、過覚醒の状態にあることが示唆された。その一方で、刺激提示後の一過性散瞳量は ADHD 群は健康成人群より有意に小さかった。従来の LC-NE 系のモデルでは、アラートネスにはベースライン活動が高いが刺激によって駆動される一過性反応が低下するトニック・モードと、対照的にベースライン活動が低く、高い一過性反応を示すフェイジック・モードの 2 種があるとされる。またフェイジック・モ

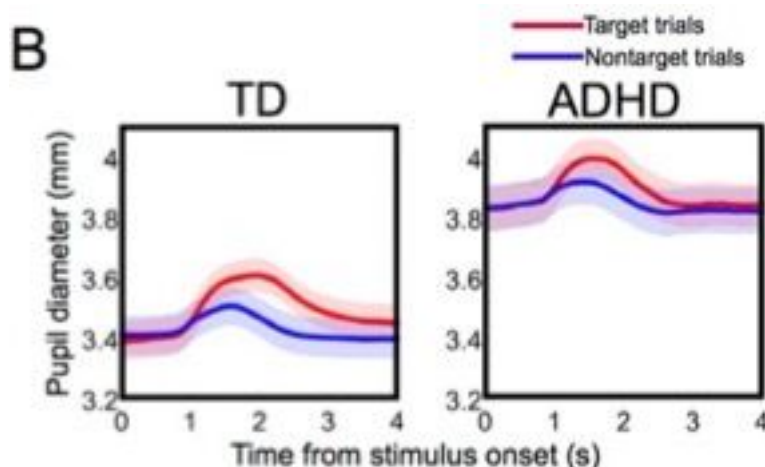


図 1 CPT 時の瞳孔径の時系列変化

ードでは刺激への選択性が高いため、良好な課題パフォーマンスが見られる一方、トニック・モードでは刺激の見落としが生じやすくとされる。ADHD の瞳孔反応パターンはトニック・モードの特徴を備えており、このような非定型な神経活動が ADHD の不注意症状に関連する可能性が示唆される。

## 2) 瞳孔径の時系列の複雑性・非対称性の分析

本研究では瞳孔径時系列データを解読するため、近年新たに報告された瞳孔径の制御機構(図 2)を取り入れたカオス性を保持したニューラルネットワークによるモデルシミュレーションを組み合わせることにより、瞳孔径時系列データに含まれる複雑性(用語説明 1)、左右瞳孔の非対称性(用語説明 2)などを解析した。とくにこのモデルでは得られた瞳孔径の時系列データから、瞳孔径の制御に関わる交感神経系と副交感神経系の活動、そして青斑核と呼ばれる大脳の覚醒や注意に関わる脳部位の活動を推定した。

本研究では、17 人の健康な成人から瞳孔径を測定した。つぎに、瞳孔径の大きさと、サンプルエントロピーによる複雑性、移動エントロピーによる対称性の評価を行った。その結果、瞳孔径に対して複雑性と対称性が逆 U 字特性をもつことが明らかになった。さらに図 1 のように最新の瞳孔径の制御機構を取り入れた青斑核を起点とする交感神経・副交感神経系からなるニューラルネットワークを構築し、青斑核の活動度に対応する複雑性と対称性の評価をシミュレーションによって行った。その結果、シミュレーションにおいても同様の逆 U 字特性が再現され、さらに従来から知られていた青斑核からのエディンガー・ウェストファル核(EWN, 図 1)への対側の投射の存在が、その逆 U 字特性を増強していることを明らかにした。従来、瞳孔径の時間的複雑性がなぜ生じるかほとんどわかっていなかったが、本手法によって、瞳孔径の制御機構(図 1)に関わる交感神経系、副交感神経系、青斑核の活動がダイナミックに変化する様子を推定することが可能になった。

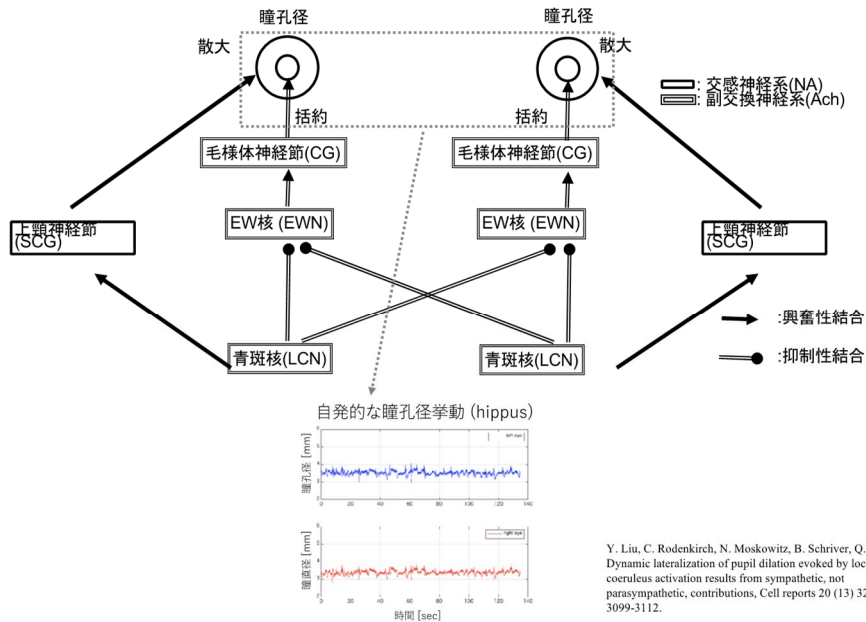


図 2 瞳孔径の制御神経系

図のように瞳孔の収縮・拡大は交感 / 副交感神経の二重支配を受けている(交感:太線, 副交感:二重線)。さらにこの神経路の入力源は, 図の下にある青斑核である。青斑核活動は副交感神経系に対し抑制性の入力として伝わる一方, 交感神経系では興奮性入力として伝わる。と同時に, 副交感神経系では左右の青斑核活動は反対側にも伝達されるが, 交感神経系は同側にしか伝わらない。これにより, 青斑核活動の左右差を反映して, 瞳孔径にも左右差が生じる(Liu et al., 2017)。

## 3) 瞳孔径時系列データの複雑性解析による健康成人と ADHD 成人の判別

本研究では、健康な成人と ADHD と診断されている成人(内 ADHD の未治療被験者 11 名を含む)の瞳孔径を測定した。つぎに、瞳孔径の大きさと、サンプルエントロピーによる複雑性(用語説明 1)、移動エントロピー(用語説明 2)による対称性の評価を行なった。その結果、図 3 でみられるように、ADHD の被験者の瞳孔径は、健康な被験者よりも大きく、特に未治療の ADHD 被験者においては、複雑性と対称性が低下することが明らかになった。さらにこれらの 3 つの特徴量を用いて、機械学習により ADHD の判定確率を出力する判別器を構築したところ、瞳孔径の大きさの場合が最も高い判定精度を示すことが示された。一方、複雑性

と対称性は判定精度では、瞳孔径の大きさの場合よりも劣るものの、それらを複合的に組み合わせることで、瞳孔径の大きさを単体で使用した場合の判定精度からさらなる精度の向上が実現した。

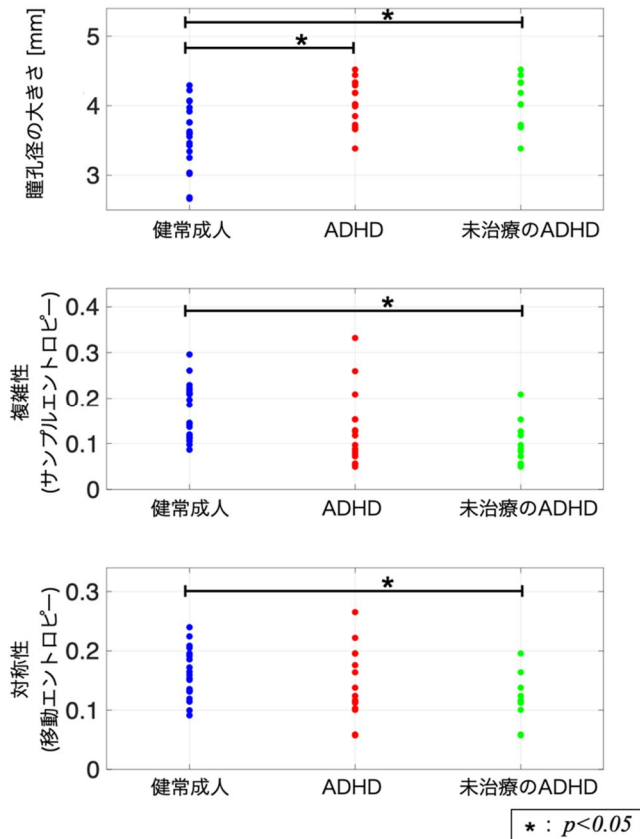


図 3 健常成人群・ADHD 群・未治療の ADHD 群における瞳孔径の大きさと複雑性(サンプルエントロピー)、対称性(移動エントロピー)

#### 用語の説明

##### 1) サンプルエントロピー

脳波等の複雑な振る舞いをする生体時系列データにおける複雑性を定量化するために考案された非線形時系列解析手法において用いられる。本研究では瞳孔径の時間的複雑性を定量化するのに使用した。

##### 2) 移動エントロピー

個別に得られた生体時系列データ間の相互依存度を表す非線形時系列解析手法です。図 1 に示すように、副交感神経系では、左右青斑核の活動は同側だけではなく反対側にも伝わる。その一方、交感神経系は同側のみの経路となる。この構造上、青斑核の活動が高まると副交感神経系を介する左右瞳孔の相互依存度が高まる。本研究では、左右瞳孔径の相互依存度を移動エントロピーにより定量化し、副交感神経系の活動を推定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nobukawa Sou, Shirama Aya, Takahashi Tetsuya, Takeda Toshinobu, Ohta Haruhisa, Kikuchi Mitsuru, Iwanami Akira, Kato Nobumasa, Toda Shigenobu	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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-14
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 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 Symmetry 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 1-11
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 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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shirama, A., Takeda, T., Ohta, H., & Toda, S.
2. 発表標題 Atypical alert state control in ADHD adults: A pupillometry study
3. 学会等名 49th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropsychopharmacology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019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 国立精神・神経医療 研究センター、千葉 工業大学、福井大	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------