

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K03490

研究課題名(和文)3つの神経伝達系の非侵襲的同時測定法を用いた統合失調症の認知機能障害の解明

研究課題名(英文) Estimating the activities in the three neurotransmission systems for clarifying the mechanisms of cognitive dysfunction in schizophrenia

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・室長

研究者番号：50738127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症で障害される認知機能には複数の神経伝達系が関与すると考えられている。本研究では、統合失調症の認知機能障害のメカニズムを理解するために、複数の神経伝達系の働きを推定する非侵襲的な手法を考案した。とくにアイトラッカーで計測された瞳孔径データの時間的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青斑核と交・副交感神経(ACh系、NA系)の活動を推定する手法を考案した。また、網膜電図によるDA系の活動推定の有用性について検討した。続いて、推論課題中の瞳孔径データの解析から、統合失調症患者では覚醒システムの異常により予測の不確実性情報が効果的に利用されていない可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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には複数の神経伝達系が複雑に関与しているのみられるが、従来の手法ではこれらを同時に評価することは難しかった。本研究では、アイトラッカーやERGといった非侵襲的な計測方法を用いて神経伝達系の活動を評価する手法を考案した。

研究成果の概要(英文)：The underlying mechanisms of cognitive dysfunction including impairments of verbal memory, attention, executive function, problem solving, and processing speed in schizophrenia are thought to be involved with different neurotransmission systems. In order to understand the cognitive dysfunction in schizophrenia, the present study invented a new method for estimating activities in several neurotransmission systems non-invasively. We analyzed the complexity and symmetricity of the temporal behavior of pupil size in order to estimate the activities of the sympathetic/parasympathetic (NA/ACh) systems and the locus coeruleus. Also, we examined the efficacy of ERG (electroretinogram) for estimating the DA system activity. In addition, we measured pupil size during an inference task and found that prediction uncertainty mediated by the arousal system is not efficiently utilized in patients with schizophrenia.

研究分野：神経心理学

キーワード：統合失調症 認知機能障害 自律神経系

1. 研究開始当初の背景

精神疾患の早期発見を目的とした研究において瞳孔計測や網膜電図(ERG)が盛んに用いられ、指標の有用性が示されるようになった。例えば、アルツハイマー病では発症の20年以上も前から青斑核に異常が現れることが明らかになっている(Jansen et al., 2015)。このような早期のLCの機能不全を示す指標として瞳孔径の利用が検討されている。また軽度認知症(MCI)では、瞳孔反応において高覚醒状態であることが報告されている(Elman et al., 2017)。統合失調症の出生コホート研究からは、小児期の知能と統合失調症の発症率が負の相関を示す報告がある(Koenen et al., 2009)。このことから統合失調症の認知機能障害については神経発達障害仮説が提案されており、発症以前に兆候が見いだせる可能性が高い。しかし従来の研究では、異なる神経伝達系を推定する目的で瞳孔計測とERGを組み合わせた研究はまだない。

2. 研究の目的

従来の研究では、統合失調症はドーパミン(DA)過剰状態の表れであるとされてきた。例えば、D2受容体の発見や抗精神病薬、DA作動薬を用いた研究から、皮質におけるDA活性の不足と、皮質下における過剰を想定した統合失調症モデルが考案された(Davis et al., 1991)。一方、DA系に作用する抗精神病薬だけでは、統合失調症の認知機能障害を十分に改善できないことから、非ドーパミン系の寄与を含めた包括的な理解が必要である。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。そこで本研究では、瞳孔径および網膜電図からDA、ノルアドレナリン(NA)、アセチルコリン(Ach)の3系を非侵襲的に推定する技術を用い、統合失調症の認知機能障害に各系が及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 瞳孔径の時系列データの交感・副交感神経系活動の推定

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するため、健康成人17名程度から瞳孔径データを収集し分析をおこなった(研究成果1)。

2) 精神疾患における認知機能障害と神経伝達系の異常

新型コロナウイルス感染症の影響により、2020-2021年度は患者を対象とした新規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、精神疾患における認知機能障害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(研究結果1)。続いて、統合失調症患者25名を対象として、知能検査や推論課題等の認知課題を実施するとともに、瞳孔計測とERG計測を行った。そのほか、半構造化面接により統合失調症の症状評価(陽性・陰性症状、難治療性等)を実施するとともに、参加者の背景情報(年齢、学歴、職業等)を収集した(研究成果2, 3)。

4. 研究成果

1) 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。

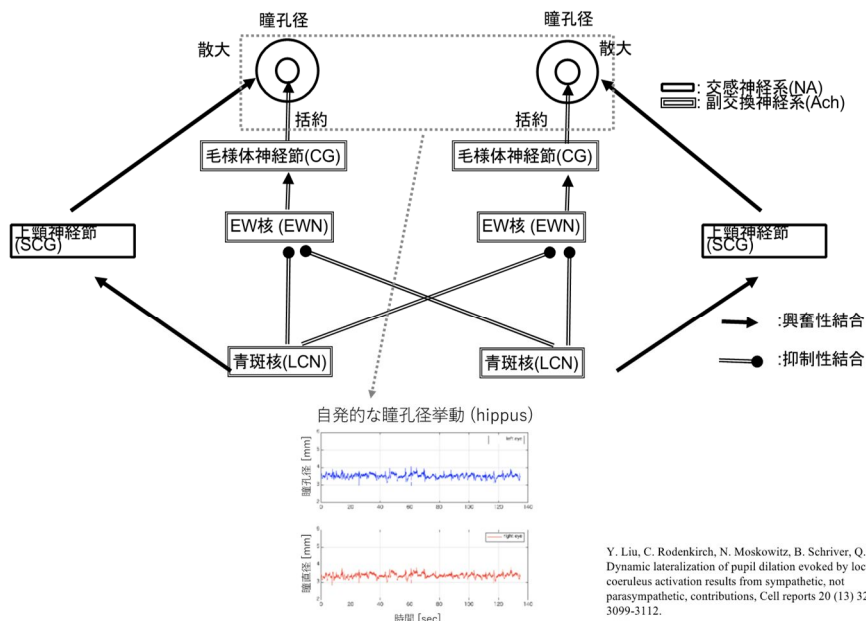


図2 瞳孔径の制御神経系

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)。

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。

2) 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

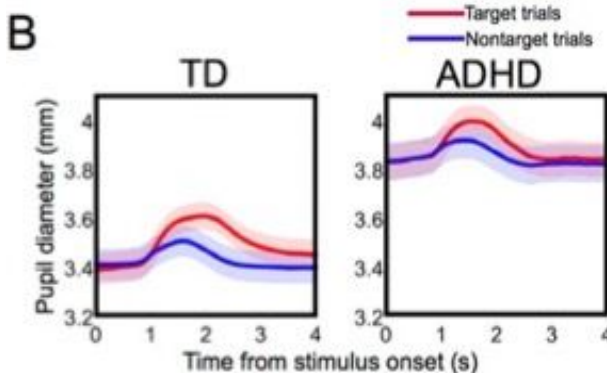


図1 CPT 時の瞳孔径の時系列変化

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いとされる。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。

3)統合失調症における推論の障害と予測の不確実性に対応した瞳孔反応の非定型性

人間は観察されたデータに基づいて、周囲の環境の性質を能動的に推論している。次に何が起こるか(あるいは起こらないか)の予測が信頼できるかどうかは、予測の不確実性として覚醒システムによって広範な脳領域に伝達されると考えられている。また、近年の計算論的モデルを用いた研究では、統合失調症における幻覚や妄想といった現象を、推論の異常として理解する試みが広がっている。しかしながら統合失調症における推論の異常を引き起こす神経メカニズムはまだ十分に理解されていない。そこで本研究では、統合失調症患者(N=25)と健康成人(N=25)を対象に予測的推論課題を実施し、覚醒システムの活動の指標として課題中の瞳孔径を計測した。この課題において、参加者は連続的に提示される数字の系列を予測するように教示されるが、数字の生成基準が一定の確率で変化するため、予測を変化させることが求められた。参加者は数字の生成基準そのものを直接知ることはできないため、得られたデータから基準に関する内部モデルを作る必要があった。健康成人では数字の生成基準が変化する点(変化点)後に、数字が生成される生起分布の平均値に予測が収束していく傾向が見られたが、統合失調症ではこのような予測の収束が起こりにくいことが明らかになった。また健康成人では、試行ごとの瞳孔径は最適パフォーマンスを再現したベイズ推論のモデルから推定される不確実性とパフォーマンスに依存して関係性が変化した。患者群ではこのような一貫した瞳孔径と推定された不確実性との関係は見出せなかった。このことから、統合失調症における推論の障害には、予測の不確実性を伝達する覚醒システムの非定型性が関与している可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5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 Kumano Hiraku, Nobukawa Sou, Shirama Aya, Takahashi Tetsuya, Takeda Toshinobu, Ohta Haruhisa, Kikuchi Mitsuru, Iwanami Akira, Kato Nobumasa, Toda Shigenobu	4. 巻 34
2. 論文標題 Asymmetric Complexity in a Pupil Control Model With Laterally Imbalanced Neural Activity in the Locus Coeruleus: A Potential Biomarker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Computation	6. 最初と最後の頁 2388 ~ 2407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/neco_a_01545	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 Kumano, H., Nobukawa, S., Shirama, A., Takahashi, T., & Toda, S.	4. 巻 ID: 36
2. 論文標題 Pupil Diameter Control Model Focusing on the Left-Right Difference of the Neural Activity Locus Coeruleus of ADHD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of The 2021 NonLinear Science Workshop	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 熊野 開, 信川 創, 白間 綾, 高橋 哲也, 戸田 重誠	4. 巻 121
2. 論文標題 ADHDの瞳孔径制御モデルにより生成された瞳孔径時系列の複雑性解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 信学技法	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) なし	査読の有無 無
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 熊野 開, 信川 創, 白間 綾, 高橋 哲也, 戸田 重誠	4. 巻 2021/9/21-23
2. 論文標題 青斑核活動の非対称性に着目したADHDの瞳孔径制御モデルの構築	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 インテリジェント・システム・シンポジウム2021講演論文集	6. 最初と最後の頁 219-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shirama, A., & Sumiyoshi, T.
2. 発表標題 Predictive inference and pupil-linked arousal systems in schizophrenia
3. 学会等名 NEURO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 信川創, 熊野開, 白間綾, 高橋哲也, 武田俊信, 太田晴久, 菊知充, 岩波明, 加藤進昌, 戸田重誠
2. 発表標題 左右瞳孔径挙動に基づくADHDの判別の検討と数理モデルによる神経活動推定
3. 学会等名 日本成人期発達障害臨床医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kumano, H. Nobukawa, S. Shirama, A. Takahashi, T. Toda, S.
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 The 2021 Nonlinear Science Workshop (国際学会)
4. 発表年 2021年

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 ADHDにおける瞳孔制御モデルの構築
3. 学会等名 第20回情報科学技術フォーラム
4. 発表年 2021年

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 青斑核活動の非対称性に着目したADHDの瞳孔径制御モデルの構築
3. 学会等名 インテリジェント・システム・シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 精神活動推定装置	発明者 2020	権利者 国立精神・神経 医療研究セン ター、千葉工業
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	住吉 太幹 (Sumiyoshi 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
---------	---------