

千葉工業大学、瞳孔径から ADHD の推定を可能にする解析アルゴリズムを開発

－ 瞳孔径の時間的複雑性から ADHD の覚醒や注意機能の異常を推定 －

【 概 要 】

学校法人千葉工業大学情報科学部情報工学科 ^{のぶかむさう} 信川創 准教授および、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（NCNP）精神保健研究所児童・予防精神医学研究部の ^{しらまあや} 白間綾 リサーチフェロー、国立大学法人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）/ 国立大学法人福井大学学術研究院医学系部門（客員准教授）/ 魚津神経サナトリウム（副院長）^{たかはしてつや} 高橋哲也、昭和大学医学部 ^{とだしげのぶ} 戸田重誠 准教授（他5名）は、瞳孔径の大きさに対する時間的な複雑さと左右瞳孔の対称性の解析により、ADHD の覚醒や注意機能を担う脳活動の異常をリアルタイムに推定する新しい技術を開発しました。

この研究成果は、2021年4月19日午後6時（イギリス時間：2021年4月19日午前10時）に、「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

■研究の背景

^{ちゅういけつじょうたどうしょう} 注意欠如多動症（ADHD）は、不注意と多動・衝動性によって特徴付けられる高い罹患率を持つ発達障害であり（図1）、患者の生活に深刻な心的・社会的影響を及ぼすことから、早期診断に続く適切な治療や支援が重要です。現在、問診を主体とした診断が行われていますが、それに加えて客観的で定量的な生物学的指標の実現が期待されています。

ところで、「目は心の窓」ということわざにあるように、古くから目はその人の精神状態を映し出すことが経験的に知られています。人間の瞳には虹彩に囲まれた ^{どうこう} 瞳孔 があり、ここから外界の光を眼球内に取り込んでいます。光が強くまぶしい時に ^{どうこう} 瞳孔 は収縮し、暗い場所ではより光を取り込もうと拡大します。さらに近年の研究では、^{どうこうけい} 瞳孔径 が閉じたり開いたりする変化（時系列の挙動）は、覚醒や注意などの ADHD に関連する認知機能に関わる神経活動を反映することが明らかになってきました。しかし瞳孔径を制御する神経系は、^{こうかんしんけい} 交感神経 と ^{ふくこうかんしんけい} 副交感神経 の2重支配を受けるなど単純ではなく（図2）、^{どうこうけい} 瞳孔径 挙動の ADHD に特徴的なパターンの抽出は困難でした。

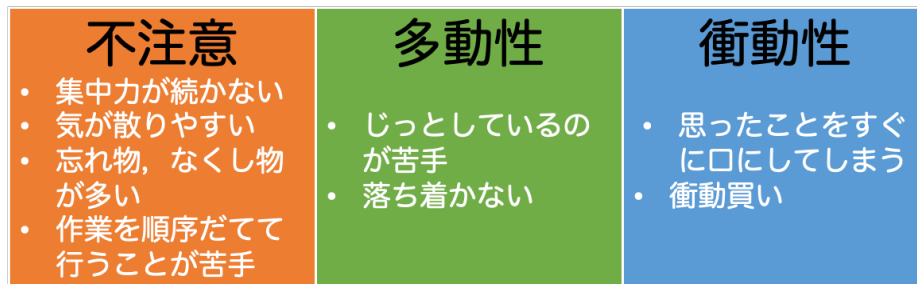


図 1 注意欠如多動症(ADHD)の主な症状

複雑性について

近年、複雑系研究は自然科学と社会科学における重要性を増しています。複雑系の定義は必ずしも単一ではありませんが、多くの要素が自律的に動作し、且つ要素間の相互作用によって、単一の要素では保持し得ない全体として新しいレベルでの機能が創発するシステムを指します。特に、脳は単一の要素であるニューロン(神経細胞)が 1000 億個以上相互に結合した複雑系の最たるシステムと言えます。そしてこのような複雑系の特徴を示すのが複雑性です。神経活動時系列における複雑性の低下は、さまざまな精神疾患(うつ、統合失調症、アルツハイマー型認知症等)と関連づけられます。カオスと呼ばれる決定論的システムから生まれる複雑性によって定量化されることが多いです。

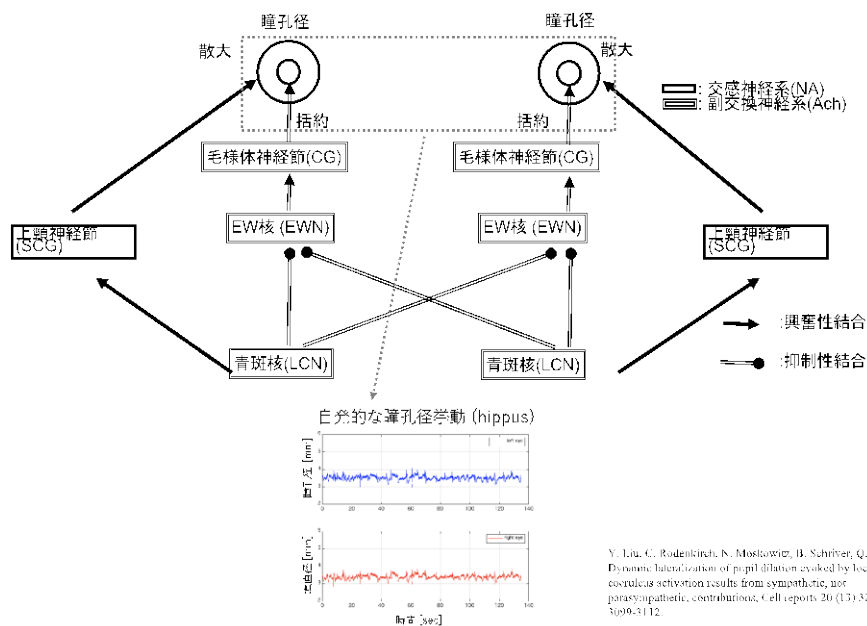


図 2 瞳孔径の制御神経系

研究の概要

近年の私たちの研究から、瞳孔径時系列データに含まれる複雑性、左右瞳孔の対称性は、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 ^{せいほんかく} 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反映することが分かっています(引用文献 1)。さらに青斑核の活動異常は ADHD 患者に広くみられます。本研究で私たちは、ADHD の瞳孔径時系列データを解読するため、瞳孔径時系列データの複雑性、左右瞳孔の対称性を解析しました。

私たちの研究グループでは、20 人の健康な成人と ADHD と診断されている成人 16 名(内 ADHD の未治療被験者 11 名)から瞳孔径を測定しました。つぎに、瞳孔径の大きさと、サンプルエントロピー(用語の説明 1)による複雑性、移動エントロピー(用語の説明 2)による対称性の評価を行いました。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わかりました。

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明らかになりました。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りますが、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ました。

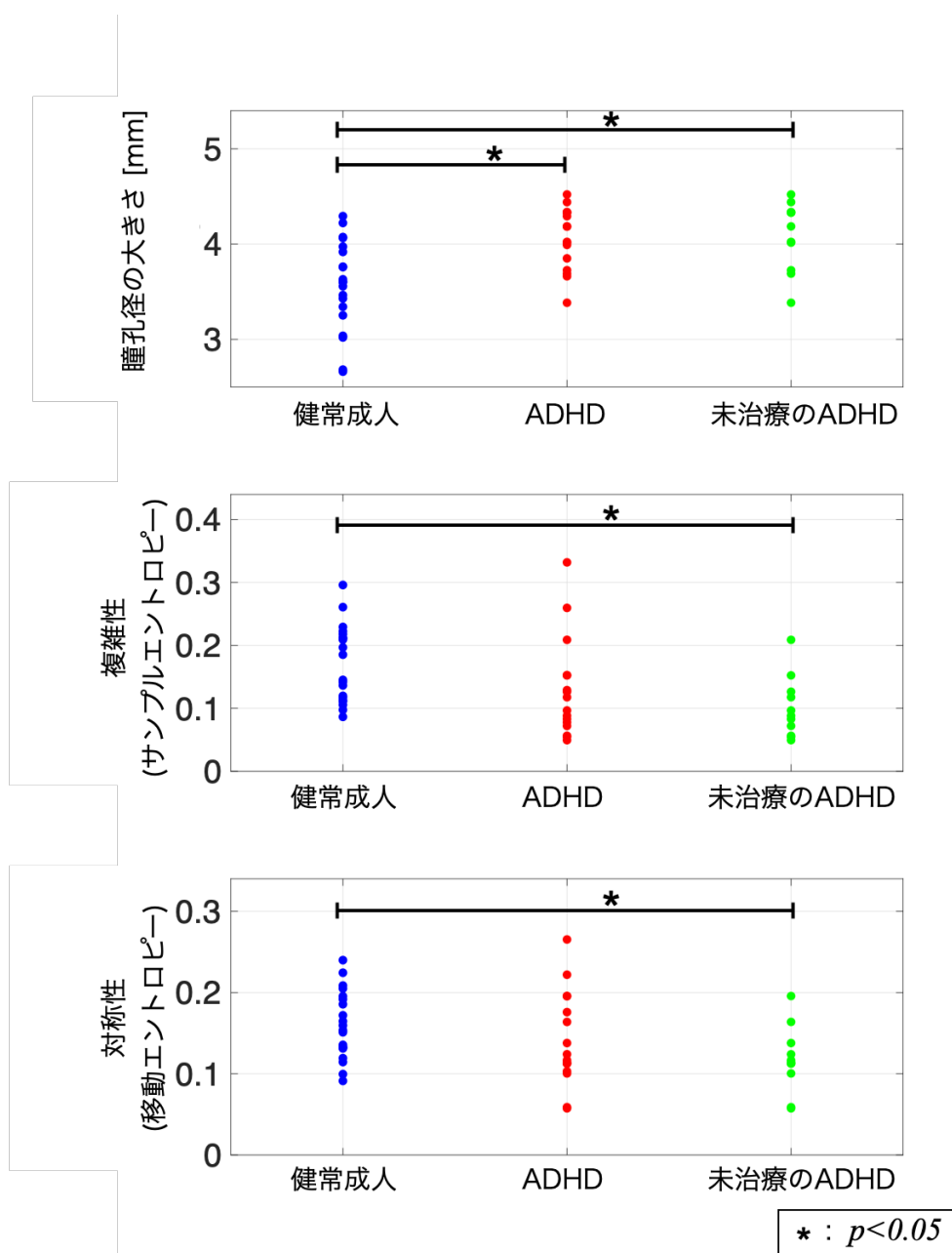


図 3 健常成人群・ADHD 群・未治療の ADHD 群における瞳孔径の大きさと複雑性(サンプルエントロピー)、対称性(移動エントロピー)

■今後の展望

覚醒や注意機能の異常は、自閉スペクトラム症(ASD)や統合失調症をはじめとする精神疾患に多くみられる症状です。そのため、このような疾患においては、瞳孔径の時系列挙動に、単一の評価指標では捉えられない何らかの変化が生じると推測されます。よって、瞳孔径の大きさや時系列のパターン、左右の瞳孔径の対称性を個別に評価するのではなく、複合的/相補的に評価することで、このような精神疾患の診断の補助となる生物学的指標の確立に寄与できるものと考えられます。この評価システムについては、現在、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターと千葉工業大学、昭和大学、福井大学で特許を共同出願(特願2020-168949)しております。

■引用文献

- 1) Nobukawa, S., Shirama, A., Takahashi, T., Takeda, T., Ohta, H., Kikuchi, M., ... & Toda, S. (2021). Pupillometric Complexity and Symmetricity Follow Inverted-U Curves Against Baseline Diameter Due to Crossed Locus Coeruleus Projections to the Edinger-Westphal Nucleus. *Frontiers in Physiology*, 12, 92.

■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ます。本研究では瞳孔径の時間的複雑性を定量化するのに使われました。

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ります。その一方、交感神経系は同側のみの経路となります。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ります。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ました。

■原著論文情報

- ・ 論文名：Scientific Reports (公開日: 4月19日)
- ・ 著者：Sou Nobukawa, Aya Shirama, Tetsuya Takahashi, Toshinobu Takeda, Haruhisa Ohta, Mitsuru Kikuchi, Akira Iwanami, Nobumasa Kato, Shigenobu Toda
- ・ 掲載誌: Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetricity of pupil diameter
- ・ <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88191-x>

■研究経費

本研究は Joint Usage/Research Program of Medical Institute of Developmental Disabilities Research, 昭和大学、日本学術振興会 科研費 [研究活動スタート支援 (研究課題/領域番号 19K23395)、基盤研究 C (20K03490) (研究代表者 白間綾)], [基盤研究 C (研究課題/領域番号 17K10270, 20K07928) (研究代表者 戸田重誠)]

〈研究についてのお問い合わせ〉

信川 創（ノブカワ ソウ）

千葉工業大学 情報科学部 情報工学科

〒275－0016 千葉県習志野市津田沼 2-17-1

TEL : 047-478-0538

E-Mail: nobukawa@cs.it-chiba.ac.jp

〈広報関連についてのお問い合わせ〉

大橋 慶子（オオハシ ケイコ）

千葉工業大学 入試広報部

〒275－0016 千葉県習志野市津田沼 2-17-1

TEL : 047-478-0222 FAX : 047-478-3344

E-Mail: ohhashi.keiko@it-chiba.ac.jp