

ADHDにおける瞳孔制御モデルの構築

Controlling models for pupil diameter in ADHD

熊野 開* 信川 創* 白間 綾† 高橋 哲也‡ 戸田 重誠§

Hiraku Kumano Sou Nobukawa Aya Shirama Tetsuya Takahashi Shigenobu Toda

1 はじめに

注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD) は、不注意、衝動性、および多動性を特徴とする神経発達障害である。ADHD の症状は成人になるにつれて、多動性と衝動性があまり目立たなくなる。したがって、成人の ADHD の症状を検出することは、子供よりも困難である。

ADHD 患者と健常者の違いを調べるために、脳の神経活動の比較が行われており、特に覚醒機能と注意機能に重要な役割を果たすノルアドレナリン (NA) 神経経路の起点である青斑核 (Locus caeruleus: LC) の過活動が原因であることが明らかになっている [1]。

LC 活動を推定するために、瞳孔径の挙動が注目されている。近年の研究では、瞳孔径の挙動が、覚醒機能や注意機能などの ADHD に関連する認知機能に関わる神経活動を反映していることが明らかとなった [2]。したがって、瞳孔径は、いくつかの精神障害における注意機能と覚醒機能の機能障害を示している可能性がある。

異常な LC 活動を検出するために、瞳孔径の挙動によって推定された神経活動を利用して、瞳孔径の複雑な時間的パターンと両眼の瞳孔径の非対称性に焦点を当てた研究が行われている。Poynter は、瞳孔の非対称性が注意力の負荷、および不注意や多動性という ADHD の症状を反映していることを示した [3]。さらに Liu らによる瞳孔制御神経経路の最近の研究では、LC からの副交感神経経路は、以前考えられていた同側部分に加えて、エディンガー・ウェストファル核 (EWN) の同側および対側の両方の部分に抑制的に投射し、瞳孔括約筋を制御することが明らかになった [4]。この成果により、瞳孔径挙動と LC 活動の関係性、特に瞳孔径挙動の対称性についての起源が解明されつつある [4]。

LC を起源とする神経経路からの瞳孔径挙動のメカニズムと、覚醒機能および注意機能との関係を説明するために、瞳孔径を制御する神経系の数学的モデルが提案されている。最近では、Nobukawa らが LC から EWN への新たに発見された対側投影に焦点を当てた瞳孔径の制御モデルの作成を行った。このモデルは、瞳孔径の時間的挙動の複雑性と対称性が非線形の決定論的なプロセスを反映していることを明らかにした [5]。

ADHD の瞳孔径の複雑性と対称性の研究が行われている [6]。しかし、ADHD の特徴である LC の過活性と非対称性が瞳孔径にどのような影響を与えるかはモデルベースの解析が必要であるが、そのような研究は未だ行われていない。そこで、そのような ADHD の瞳孔径制御モデルを作成すれば、瞳孔径の挙動

から ADHD の LC 活動の推定が実現出来るという仮説を立てた。本研究では、LC から EWN への反対側の投影を組み込んだ瞳孔径制御モデルに対して、LC の過活動及び右半球の LC の機能障害を反映させた瞳孔径モデルを構築し、仮説の検証を行う。具体的には、瞳孔径の時間の複雑性の尺度として、サンプルエントロピー (Sample Entropy: SampEn) を分析した。さらに、左右の瞳孔径の非対称性の尺度として、移動エントロピー (Transfer entropy: TranEn) を分析した。

2 手法

2.1 瞳孔径分析: 複雑性

瞳孔径の時間的な複雑性を定量化するために、SampEn を計算した。\$m\$ 次元のベクトルは、\$n\$ 個の確率変数を \$z\$ スコアで正規化されたもので構築される。これを (1) 式で示す。

$$x_i^m = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}\} \quad (1)$$

また、確率 \$C_m(r)\$ は \$i\$ と \$j\$ (\$i \neq j, i, j = 1, 2, \dots\$) のベクトルを使用して計算される。これを (2) 式に示す。

$$C_m(r) = \sum_{i,j \in r, i \neq j} \frac{|x_i^m - x_j^m|}{(N-m+1)(N-m)} \quad (2)$$

\$|x_i^m - x_j^m|\$ は \$x_i^m\$ と \$x_j^m\$ の 2 つのベクトルの距離が許容誤差 \$r\$ よりも小さい時の数を示している。SampEn の \$h(r, m)\$ は (3) 式で定義される。

$$h(r, m) = -\log \frac{C_{m+1}(r)}{C_m(r)} \quad (3)$$

今回の研究では、\$r = 0.2, m = 2\$ を使用した。\$h(r, m)\$ は時系列の複雑性が増加すると、値が増加する。

2.2 瞳孔径分析: 対称性

左右の瞳孔径の対称性を評価するために、左右の瞳孔径から得られた時系列データから TranEn を計算した。TranEn の \$T_{X \rightarrow Y}\$ は、時系列データ \$\{x_1, x_2, \dots, x_t, \dots\}\$ と、異なる時系列データ \$\{y_1, y_2, \dots, y_t, \dots\}\$ を使用して計算される。これを (4) 式で定義する。

$$T_{X \rightarrow Y} = \sum_{y_{t+\tau}, y_t, x_t, dx} p(y_{t+\tau} | y_t, dy, x_t, dx) \log \left(\frac{p(y_{t+\tau} | y_t, dy, x_t, dx)}{p(y_{t+\tau} | y_t, dy)} \right) \quad (4)$$

ここで \$t\$ は時間指標であり、\$p(\cdot | \cdot)\$ は条件付き確率である。\$x_{t, dx}\$ と \$y_{t, dy}\$ は \$dx\$ と \$dy\$ の次元遅延ベクトルを示している。これを (5)、(6) 式で示す。

$$x_{t, dx} = (x_t, x_{t-\tau}, \dots, x_{t-(dx-1)\tau}) \quad (5)$$

$$y_{t, dy} = (y_t, y_{t-\tau}, \dots, y_{t-(dy-1)\tau}) \quad (6)$$

今回は、\$\tau = 10\$ (0.033 秒の間隔に対応)、\$dx = 5, dy = 5\$ に設定した。もし \$X\$ と \$Y\$ の間に因果関係がない場合は、\$T_{X \rightarrow Y} = 0\$ となる。\$X\$ から \$Y\$ への因果関係の値が増加すれば、\$T_{X \rightarrow Y}\$ は大きくなる。今回の研究では、右瞳孔径から左瞳孔径

* 千葉工業大学情報工学科
Department of Computer Science, Chiba Institute of Technology

† 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
National Center of Neurology and Psychiatry, Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders, National Institute of Mental Health

‡ 金沢大学 子どものこころの発達研究センター
Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University
福井大学 学術研究院医学系部門
Department of Neuropsychiatry, University of Fukui
魚津神経サナトリウム
Uozu Shinkei Sanatorium

§ 金沢大学 医薬保健学域医学類
Department of Psychiatry and Behavioral Science, Kanazawa University
昭和大学医学部 精神医学講座
Department of Psychiatry, Showa University East Hospital, Showa University

への TranEn と、左瞳孔径から右瞳孔径への TranEn を測定した。高い TranEn ($\gg 0$) は瞳孔径間の高い対称性を示し、低い TranEn (≈ 0) は非対称性を示す。

2.3 瞳孔径制御の神経モデル

Liu ら (2017) によって発見された LC から EWN への対側の投影が含まれているモデルを構築する。LC は全体的に同期する 1 つの神経細胞集団ではなく、複数の同期的に発火する神経細胞集団で構成されることが明らかになっている。従って、今回の研究では左と右の LC で異なる神経集団を想定した。LC のニューロン集団の活動を説明するために、結合されたローレンツモデルを利用した。

LC の神経集団活動 x_i ($i = \text{left, right}$) を (7) で示す。

$$x_i = L \text{zscore}(x_i) + b_i \quad (7)$$

L と b_i はパラメータであり、 b_i は LC の発火率を表している。今回の研究では、 $b_{\text{left}} \neq b_{\text{right}}$ である。zscore は z スコア変換を適用した。副交感神経経路では、EWN から毛様神経節への出力 S_{left} と S_{right} を (8), (9) 式で示す。

$$S_{\text{left}} = f(-\omega_{\text{left left}} x_{\text{left}} - \omega_{\text{right left}} x_{\text{right}} + \beta_{\text{left}}) \quad (8)$$

$$S_{\text{right}} = f(-\omega_{\text{right right}} x_{\text{right}} - \omega_{\text{left right}} x_{\text{left}} + \beta_{\text{right}}) \quad (9)$$

$\omega_{\text{right left}}$ は LC_{right} から EWN_{left} への抑制のシナプス結合の重み、 $\omega_{\text{left right}}$ は LC_{left} から EWN_{right} への抑制のシナプス結合の重みである。 β_{left} は EWN_{left} への他のすべての入力、 β_{right} は EWN_{right} への他のすべての入力を表している。ここで活性化関数を (10) 式で示す。

$$f(x) = \tanh(x) + 1 \quad (10)$$

交感神経経路では、上頸神経節への入力を (11) 式で示す。

$$D_i = S_i x_i \quad (11)$$

D_i は上頸神経節への LC 接続のシナプス荷重を示している。ここで、 S_i と D_i はそれぞれ瞳孔径の散大筋、括約筋の役割を示している。瞳孔径に散大筋と括約筋の活性化に対応させた式を (12) 式で示す。

$$P_i = D_i - S_i + P_0 \quad (12)$$

本研究では、 $\omega_{\text{left left}} = \omega_{\text{right right}} = 0.3$, $\omega_{\text{left right}} = \omega_{\text{right left}} = 0.15$, $S_i = 0.3$, $\beta_i = 3.5$, $P_0 = 3.0$, $L = 1.5$ と設定した。

3 結果

瞳孔径制御の神経モデルから計算された瞳孔径の変化の複雑性と対称性を評価した。図 1 は左右の瞳孔径から得られた SampEn と TranEn の差分を示しており、左右瞳孔径での差が、SampEn で -0.06 から 0.08 (SampEn の最大最小の幅に対して 66.7%)、TranEn で -0.06 から 0.08 (TranEn の最大最小の幅に対して 57.1%) を示している。

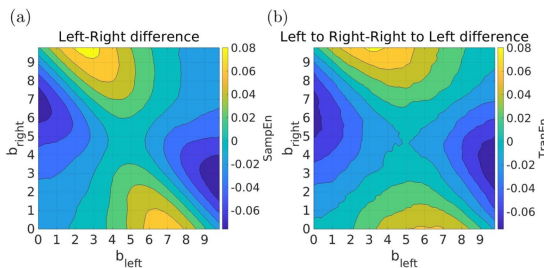


図 1 左右瞳孔径の複雑性と対称性の差分 (a) 左瞳孔径の SampEn と右瞳孔径の SampEn の差分, (b) 左瞳孔径から右瞳孔径への TranEn と右瞳孔径から左瞳孔径への TranEn の差分。

4 考察

本研究では、ADHD の瞳孔径のモデルを構築し、瞳孔径の自律的变化の複雑性と対称性の評価を行った。左右瞳孔径の複雑性と対称性解析の結果、LC 活動の差は、複雑性、対称性において、瞳孔径の左右差の程度に対して顕著に表れる領域と表れない領域が存在することが明らかとなった。そして、その領域は LC 活動の左右差の程度に対して非線形的に分離されることが示された。

本研究で得られたこの非線形的なプロフィールを持つ複雑性と対称性の左右差は、実際の注意機能に関わる LC 活動の左右差を反映した瞳孔径にも表れると考えられ、これらの特性を取り入れた LC の活動状態の推定に利用できると考えられる。

5 おわりに

この研究では、ADHD の瞳孔径制御モデルを構築し、SampEn と TranEn を使用して、ADHD の瞳孔径の LC 活動の左右差がどのように複雑性、及び対称性に現れるのかを明らかにした。この知見は、ADHD や他の精神疾患の LC 活動異常の特定に利用される可能性があると考えられる。

謝辞

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)] の助成を受けた。

参考文献

- [1] Donald L Rowe, PA Robinson, IL Lazzaro, RC Powles, E Gordon, and LM Williams. Biophysical modeling of tonic cortical electrical activity in attention deficit hyperactivity disorder. *International journal of neuroscience*, Vol. 115, No. 9, pp. 1273–1305, 2005.
- [2] J Rajkowski. Correlations between locus coeruleus (lc) neural activity, pupil diameter and behavior in monkey support a role of lc in attention. *Soc. Neurosci., Abstract, Washington, DC, 1993*, 1993.
- [3] William D Poynter. Pupil-size asymmetry is a physiologic trait related to gender, attentional function, and personality. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, Vol. 22, No. 6, pp. 654–670, 2017.
- [4] Yang Liu, Charles Rodenkirch, Nicole Moskowitz, Brian Schriver, and Qi Wang. Dynamic lateralization of pupil dilation evoked by locus coeruleus activation results from sympathetic, not parasympathetic, contributions. *Cell reports*, Vol. 20, No. 13, pp. 3099–3112, 2017.
- [5] Sou Nobukawa, Aya Shirama, Tetsuya Takahashi, Toshinobu Takeda, Haruhisa Ohta, Mitsuru Kikuchi, Akira Iwanami, Nobumasa Kato, and Shigenobu Toda. Pupilometric complexity and symmetricity follow inverted-u curves against baseline diameter due to crossed locus coeruleus projections to the edinger-westphal nucleus. *Frontiers in Physiology*, Vol. 12, p. 92, 2021.
- [6] Sou Nobukawa, Aya Shirama, Tetsuya Takahashi, Toshinobu Takeda, Haruhisa Ohta, Mitsuru Kikuchi, Akira Iwanami, Nobumasa Kato, and Shigenobu Toda. Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetricity of pupil diameter. *Scientific Reports*, Vol. 11, No. 1, pp. 1–14, 2021.