

pupillometry を用いた ADHD の意思決定と注意制御の関係の解明

戸田重誠

昭和大学医学部 精神医学講座

【研究の背景】

ヒトや動物には“model-free”と“model-based”と呼ばれる 2 つの意思決定のモードがある。Model-based は前頭葉機能や作業記憶に大きく依存するため、多くの精神疾患では十分に機能せず、model-free に偏向しやすい。従来、精神疾患における model-based と model-free に関する研究は、主に fMRI を用いて行われてきた。しかし、fMRI は簡便ではなく、加えて現実世界では頻回に起こりうる両モード間の移行を瞬時に捉えることが困難であった。また、注意機能との関連を調べるには、脳がその作業(課題)に集中しているか否かをリアルタイムで確認することが困難であった。

【目 的】

“model-free”と“model-based”と呼ばれる 2 つの意思決定のモードのバランスは、多くの精神疾患で障害されている。同バランスの制御に持続的注意が関与することから、注意欠陥多動性障害(ADHD)でこのバランスが model-free に偏向すると仮説を立て、リアルタイム瞳孔径モニタリングの手法を用いて検証を行う。本研究は注意機能と両モードとの関係についての初めての検証であると同時に、ADHD 患者の意思決定プロセスにおける病態生理の解明に重要な貢献をなすと期待される。

【方 法】

注意要求性課題には、ヒトで有効性が広く確認されている Markov の 2 段階課題を用いる。課題施行中の被験者の瞳孔径の変化を、Tobii 社製 eye-tracker TX300(サンプリング周波数;300Hz)を用いて経時的にサンプリングし、TD と ADHD の瞳孔径の変化を比較する。被験者には TD、薬物治療開始前 ADHD 患者各 30 名(16-40 歳;男女比;1:1)を募る。国立精神神経医療センター神経研究所の白間綾研究員、福井大学医学部客員教授の高橋哲也博士、千葉工業大学の信川創准教授の協力を得て課題デザイン及びデータ解析を行う。

【結 果】

残念ながらコロナ禍の影響で、被験者を研究代表者の施設に募集しての実際の検査の施行が十分に果たせず、予定よりかなり遅延している。そのため、本研究の背景となった成人 ADHD 患者における瞳孔径拡大の所見に関して、共同研究者らの協力を得てさらに詳細な数理解析を行った。まず、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ックな変動(=hippus)に注目し、瞳孔径変化が主にノルアドレナリン神経の起始核である青斑核からの交感神経の活動性に依存することをニューラルモデルとして提唱した(Nobukawa et al, 2021a)。さらに、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(特許出願済;特願 2020-168949)、論文として出版した(Nobukawa et al, 2021b)。現在、瞳孔径の左右差が左右青斑核の異なる活動性に依存すること、またその左右の活動性の違いが定型発達者と成人 ADHD 患者で異なることをサンプルエントロピーを用いた機械学習によって示

すことに成功し、論文投稿準備中である(Kumano et al, in preparation)。

【考 察】

これまでの検討の結果、瞳孔径変動の直接データのみならず、複雑系理論(サンプルエントロピーとトランスファーエントロピーの概念)と機械学習モデルを解析に導入することで、より精密な ADHD 病態整理の解析と、複数の生理マーカーの組み合わせによる機械学習的診断法の確立への道筋が拓かれた。今後は、同手法を本研究目的にも導入することで、一層の数理的データ解析能力の向上を目指していく予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

瞳孔径と発達障害の関係は世界的にも注目されているが、本邦では本グループが臨床研究としてはほぼ独占的に行っている。Pupillometry は青斑核の発火頻度の変化のみならず、注意機能や認知負荷、意思決定モードの変化をリアルタイムでモニターできる非侵襲性かつ汎用性のあるデバイスである。将来的な臨床現場での普及を視野に入れて、一層のエビデンス収集と有用性の確立が期待される。

【参考・引用文献】

1. Identification of attention-deficit hyperactivity disorder based on the complexity and symmetricity of pupil diameter. S Nobukawa, A Shirama, T Takahashi, T Takeda, H Ohta, M Kikuchi, A Iwanami, N Kato, S Toda. *Scientific Reports*, 11: 8439 2021b.
2. Pupillometric Complexity and Symmetricity Follow Inverted-U Curves Against Baseline Diameter Due to Crossed Locus Coeruleus Projections to the Edinger-Westphal Nucleus. S Nobukawa, A Shirama, T Takahashi, T Takeda, H Ohta, M Kikuchi, A Iwanami, N Kato, S Toda. *Frontiers in Physiology*, 12: 614479, 2021a.