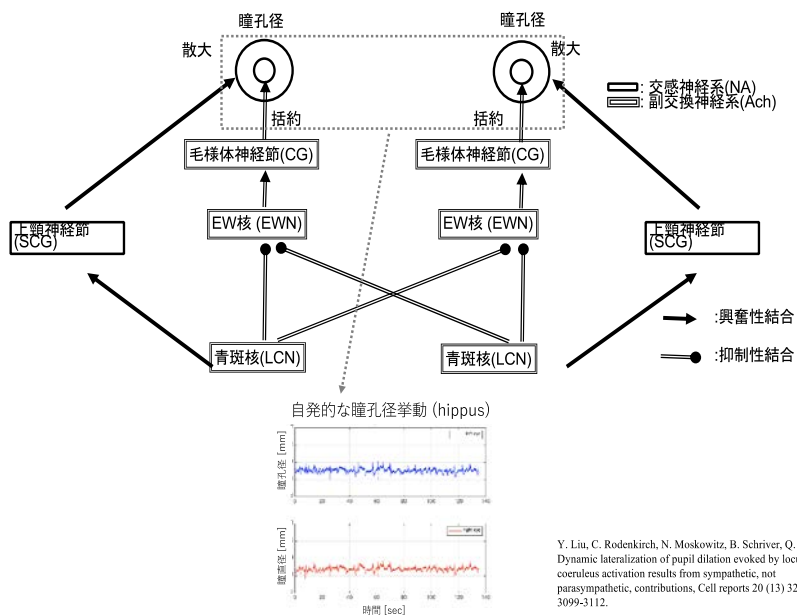


研究テーマ番号	IPSN204003
研究・発明のタイトル	交感・副交感神経系、青斑核神経活動のリアルタイム推定法
研究分野	解析技術、医療
1) 研究・発明の概要	1) 神経活動時系列における複雑性の低下は、さまざまな精神疾患(うつ、統合失調症、アルツハイマー型認知症等)と関連づけられている。なかでも瞳孔径の自発的変動はヒップス (hippus) と呼ばれ、青斑核の活動を反映する。異常なヒップスを有する患者はそうでない患者と比べ、入院後 1 ヶ月の累積死亡率が3倍になることが知られ (Denny et al., 2008)、神経系の異常を反映すると考えられる。しかし瞳孔径の制御神経系は複雑で(図 1)、これまでの解析法には限界があった。今回、発明者らは、瞳孔径時系列の複雑性と非対称性を組み合わせた解析により、交感・副交感神経系、青斑核神経活動のリアルタイム推定法を提案した。
2) 成果概要	2) ・瞳孔径は交感神経系と副交感神経系の二重支配を受ける (図 1)。交感・副交感神経系の主要な入力元として、大脳皮質の覚醒を制御する青斑核がある。青斑核活動は副交感神経系に対して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)。本手法では瞳孔の非対称性・複雑性の解析により、初めて副交感神経系活動と、交感・副交感神経系の相互作用の同時推定が可能になった。  The diagram illustrates the neural control of the pupil. It shows two eyes, each with a pupil. The left eye is labeled '瞳孔径' (Pupil Diameter) and '散大' (Dilation). The right eye is labeled '瞳孔径' (Pupil Diameter) and '括約' (Constriction). The diagram shows the following components and connections: SCG (Superior Cervical Ganglion): Located at the top of each eye, it receives input from the EWN and LCN. It is connected to the pupil via the '毛様体神経節 (CG)' (Ciliary Ganglion). EWN (Edinger-Westphal Nucleus): Located in the midbrain, it receives input from the LCN and sends output to the SCG. LCN (Locus Coeruleus): Located in the pons, it receives input from the SCG and sends output to the EWN and the other LCN (crossed connection). CG (Ciliary Ganglion): Located between the SCG and the pupil, it receives input from the SCG and sends output to the pupil. Legend: - 交感神経系 (NA): Sympathetic nervous system (represented by a solid line). - 副交感神経系 (ACh): Parasympathetic nervous system (represented by a dashed line). - 興奮性結合: Excitatory connection (represented by a solid arrow). - 抑制性結合: Inhibitory connection (represented by a dashed arrow with a dot). Below the diagram, two graphs show '瞳孔径 [mm]' (Pupil Diameter [mm]) over '時間 [sec]' (Time [sec]). The top graph shows '自発的な瞳孔挙動 (hippus)' (Spontaneous pupillary movement (hippus)) with a blue line fluctuating between 2 and 4 mm. The bottom graph shows a red line fluctuating between 2 and 4 mm, with a legend indicating 'SCG' and 'ACh'. Y. Liu, C. Rodenkirch, N. Moskowitz, B. Schriver, Q. Wang. Dynamic lateralization of pupil dilation evoked by locus coeruleus activation results from sympathetic, not parasympathetic, contributions. Cell reports 20 (13) 325 (2017) 3099-3112. 図 1 瞳孔径の制御神経系

【解析手法】

・本発明の解析では、以下に示すようなヒップス時系列の 3 つの特徴量に基づき精神疾患を査定する（査定には精神疾患と健康成人のデータを学習させた分類器を用いる）。

① 瞳孔径ベースライン(青斑核の活動)

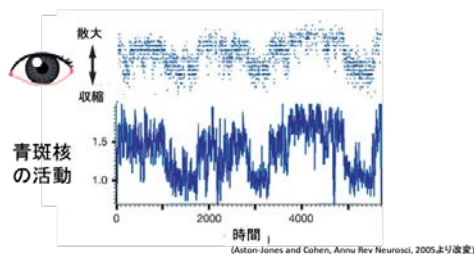


図 2 瞳孔と青斑核ニューロンの同期性

青斑核ニューロン活動と、瞳孔径の活動には同期性があることが報告されている（Aston-Jones & Cohen, 2005；図 2）。これを踏まえて本発明では、瞳孔径ベースラインから青斑核の活動を推定する。

② 左右瞳孔径の因果律（副交感神経系の寄与度）

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である。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因果律が高まる。本手法では、左右ヒップスの因果律をトランスファー・エントロピー（2 つの確率変数の間の相互の依存度を表す量）により定量化し、副交感神経系活動の指標とする。

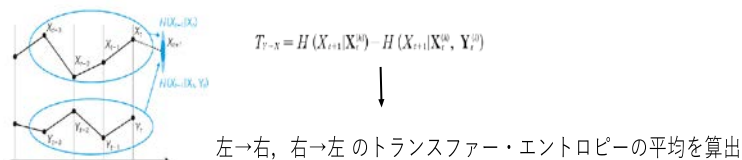


図 3 トランスファー・エントロピー解析

③ 瞳孔径の複雑性（交感・副交感神経系の相互作用）

瞳孔径は交感・副交感神経系の相互作用により複雑な振る舞いをする。マルチスケール・エントロピー解析は、このような生理機能データの複雑さを定量化するために考案された非線形解析法である（図 4）。これまで脳波データ等の解析にこの手法が用いられ、脳の複雑性の低下が精神障害（e.g. うつ、統合失調症、アルツハイマー型認知症）に関連することが示されている。マルチスケール・エントロピーで定量化された複雑性により、交感・副交感神経系の相互作用を推定する。

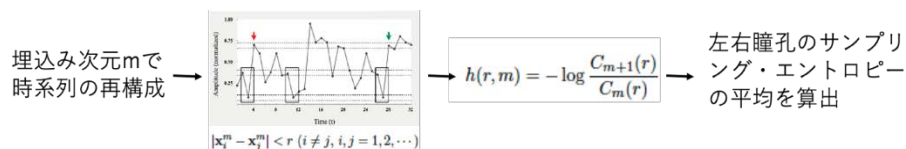


図 4 マルチスケール・エントロピー解析

3) 適用分野・目標 4) 今の研究予定	【実験結果】 ① 健康成人（20 名程度）瞳孔径データの解析とシミュレーションにより本手法の妥当性を確認 ② 注意欠如多動症（ADHD）成人と定型発達成人の判別成績：ADHD 成人 10 名、健康成人 17 名の安静時瞳孔径データから上記 3 つの特徴量を計算し、ADHD/健康成人の分類を試みた。ヒップス時系列の 3 つの特徴量を組み合わせることで、2 群の分類精度を向上させることができた(AUC=0.90)。 ③ 自閉スペクトラム症(ASD)成人、不安特性、睡眠障害についてはすでにデータを取得済みであり、今後解析予定である。また、統合失調症や冬季うつ（網膜メラノプシン細胞-青斑核経路が関連）などへの適応を検討中である。 3) ・瞳孔径時系列の特徴量に基づいた精神疾患特性/精神神経状態の査定 ・瞳孔径時系列の特徴量が薬剤効果のバイオマーカーになりうる点 4) 本解析法に対する詳細な検証の継続
希望する提携の種類	提携形態は問わない。また、本件に係る解析に関心のある企業の参画を求める。
特許出願（予定）	出願済
関連特許の出願の有無	無
学術発表（予定）	有
共同研究の有無	アカデミアとの共同研究有り

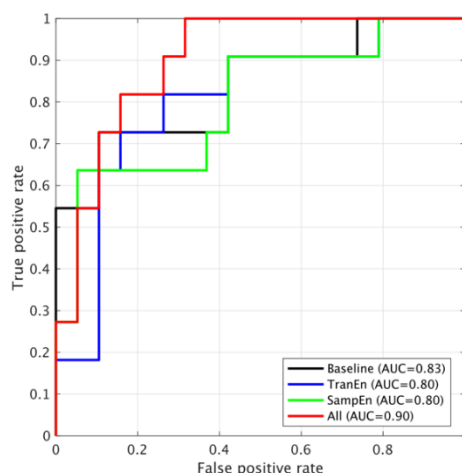


図 5 ROC 曲線による ADHD 成人と健康成人の分類精度の比較

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。