

中山科学振興財団 活動報告書 2012

研究助成

目は口ほどにものを言うか？

機械学習を応用した眼球運動の解析から精神・神経疾患を検出する新しい技術の開発

渡邊 雅之

Centre for Neuroscience Studies, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

New Zealand Brain Research Institute, Christchurch, New Zealand

連絡先: colliculus@gmail.com

共同研究者

小林 康 大阪大学大学院・生命機能研究科

喜多村 祐里 大阪大学大学院・医学系研究科

Douglas P. Munoz Centre for Neuroscience Studies, Queen's University

Thomas Trappenberg Faculty of Computer Science, Dalhousie University

謝辞

中山科学振興財団からの今回のご支援により、本稿で報告する成果を国際誌に発表することができ、また、今後の展開への布石を打つことができました。心より御礼申し上げます。また、以下の大学院生の皆様のご協力なしには、今回の成果をあげることはできませんでした。松尾有華(大阪大学・医学系研究科)、査凌(同)、田中文哲(大阪大学・生命機能研究科)、浅原舜平(同)、Hailey McInnis (Centre for Neuroscience Studies, Queen's University) (敬称略)。この場をお借りして改めて御礼申し上げます。

## 要旨

「目は口ほどにものを言う」ということわざの通り、精神・神経疾患によって様々な眼球運動に異常が生じる。本研究の目標は、この眼球運動をバイオマーカーとして活用し、精神・神

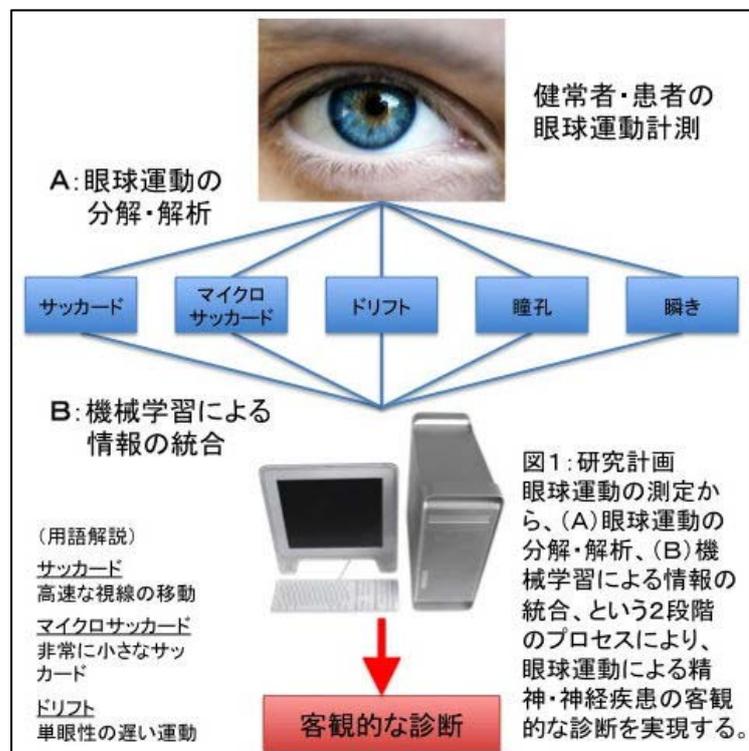


経疾患を客観的に検出する方法を開発することである。この目標を達成するために、以下2段階の計画を立てた。(A)同時に計測される多様な眼球運動の分解・解析。(B)機械学習アルゴリズムによる情報の最適な統合。本稿では、これまでに成果が得られた(A)に対応する研究の一部について報告する。具体的には、ある対象を注視している時に無意識に生じる非常に小さな両眼の動き(マイクロサッカード)が、以下3つの性質を持つことを明らかにした。①随意的な行動に先行する「運動準備」を反映する。②「パーキンソン氏病」による運動準備障害の検出に有効である。③随意運動に現れる「個性」と関係がある。今後、より多くのデータを取得し、機械学習によるデータマイニングを駆使することで、眼球運動のバイオマーカーとしての可能性を引き続き追究していく。

## 序論

本研究の最終目標は、眼球運動を定量的に測定可能なバイオマーカーとして活用し、精神・神経疾患を誰でも簡単に検出することを可能にする新しい技術の開発である。

これまでの眼球運動を対象とした臨床研究の多くは、ある特定の眼球運動[例:サッカード(高速な視線の移動)]を対象として行動異常の解析が行われ



てきた。しかし、眼球運動には様々なタイプが存在し[例:マイクロサッカード(非常に小さなサッカード)、ドリフト(単眼性の低速な運動)、瞳孔調整、瞬き]、それらが同時に障害される可能性が高い。ところが、それぞれの精神・神経疾患によって、どのようなパターンで眼球運動の異常があらわれるかについては、ほとんど明らかにされていない。この現状をふまえ、我々は以下2段階の研究計画を立てた(図1)。

- A. 同時に計測された様々な眼球運動を分解・解析し、各眼球運動の特徴を、健常者を対象とした基礎実験から明らかにする。さらに、精神・神経疾患によって生じる眼球運動パターンの障害を臨床実験から特定する(図1A)。
- B. 成分ごとに解析された眼球運動情報を機械学習アルゴリズムによって最適に統合し、客観的かつ高精度に様々な精神・神経疾患を眼球運動から判定する技術を開発する(図1B)。

今回、中山科学振興財団からご支援頂いた約半年間の研究期間において、上記(A)の基礎となる実験を健常者に対して行い、その結果の一部(マイクロサッカード)を国際誌に発表した<sup>1</sup>。この成果をもとに、健常者の他の眼球運動(ドリフト、瞳孔、瞬き)の解析、及び、パーキンソン氏病患者を対象とした実験が現在進行している。本稿では論文発表の成果、及びパーキンソン氏病患者での予備的な実験の結果の一部について報告する。今後もこの実験を継続し、また新たな共同研究者からの協力を得ることで(後述)、より多くの健常者および患者の眼球運動パターンを明らかにし、上記(B)のステップへと移行していく予定である。

## 方法

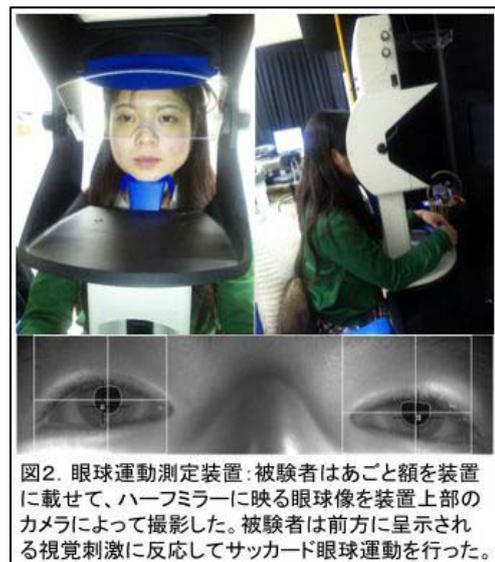
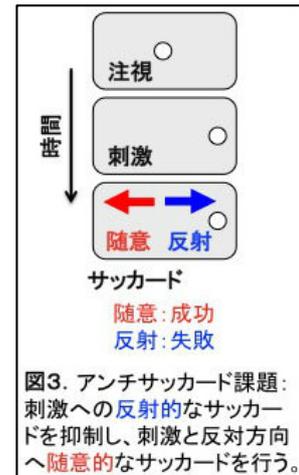


図2. 眼球運動測定装置:被験者はあごと額を装置に載せて、ハーフミラーに映る眼球像を装置上部のカメラによって撮影した。被験者は前方に呈示される視覚刺激に反応してサッカード眼球運動を行った。

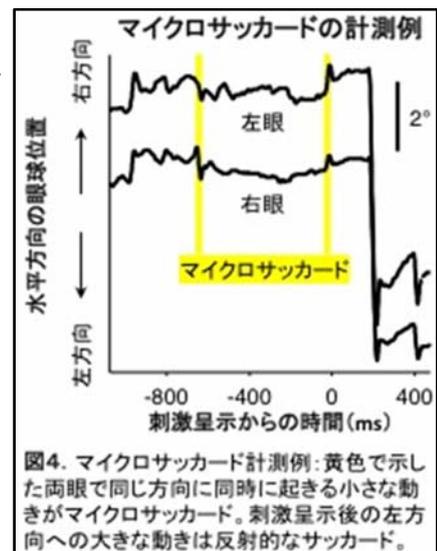
眼球運動の測定には、瞳孔追跡システムを採用した装置を用いた(図2;Iview X Hi-Speed, SensoMotoric Instruments)。眼前に設置されたハーフミラーに映る両眼像を、装置上部のカメラによって500Hzの時間解像度で撮影した。被験者は計測装置に頭部を固定し、前方に設置されたコンピュータースクリーンに呈示される視覚刺激に対してサッカード眼球運動を行った。この行動課題遂行中に生じたサッカード、及び、マイクロサッカード、ドリフト、瞳孔サイズ、瞬きを解析した。以下の結果では、すでに成果が得られたマイクロサッカードの性質を中心に報告する<sup>1)</sup>。



## 結果と考察

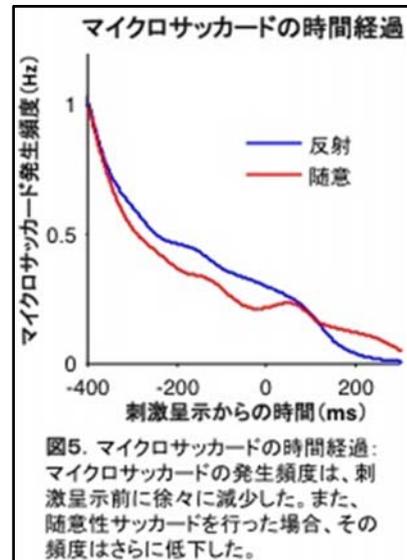
被験者は「あっち向いてホイ！」とよく似た課題である「アンチサッカード」を行った(図3)。具体的には、視野中心に呈示される注視点に視線を移動した後、左右どちらかに視覚刺激が呈示され、その刺激とは反対方向にサッカードを行う。このアンチサッカードを遂行するには、以下2つの随意的な行動制御が必要である。①刺激と反対方向への**随意的なサッカード**の促進(即ち、『アクセル』)。②刺激への**反射的なサッカード**の抑制(即ち、『ブレーキ』)。パーキンソン氏病では、この「アクセル」、「ブレーキ」の制御が同時に障害される<sup>2)</sup>。

注視点を見ながら刺激呈示を待っている間、被験者は無意識のうちに振幅が $2^{\circ}$ 以下の非常に小さな両眼の動きであるマイクロサッカードを行っている(図4)。この無意識の運動を詳細に解析することで、マイクロサッカードが以下3つの性質を持つことを明らかにした。①随意的な行動に先行する「運動準備」を反映する。②「パーキンソン氏病」による運動準備障害の検出に有効である。③随意運動に現れる「個性」と関係がある。以下の章では、これら3点について順に詳しく述べる。



## 1. 「運動準備」とマイクロサッカード

アンチサッカードの遂行に必要な「アクセル」と「ブレーキ」による運動制御は、刺激呈示後にはじめて駆動されるのではなく、刺激呈示前からその準備が行われている<sup>3</sup>。これまで、この運動準備の脳内過程の解析には、神経細胞・発火活動の直接記録<sup>3</sup>、脳機能イメージング<sup>4</sup>、発現した運動からの計算モデルによる逆推定<sup>5</sup>、といった特殊な技術が必要であった。しかし今回、注視点を見ながら刺激呈示を待っている間、被験者が無意識のうちに行うマイクロサッカードを解析することで、上記の「アクセル」と「ブレーキ」の2種類の運動準備信号を同時に解読できることを世界で初めて明らかにした(図5)<sup>1</sup>。

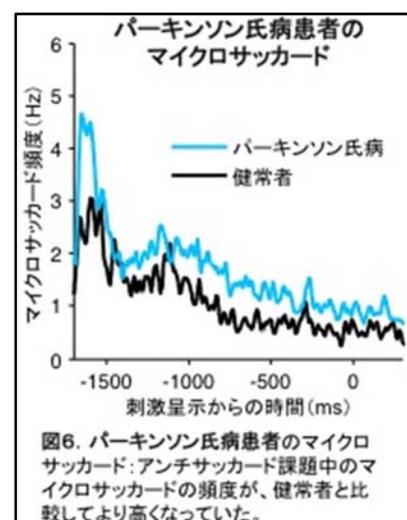


具体的な発見は以下2点である。①マイクロサッカードの発生頻度は時間と共に減少し、それに伴い、刺激に対してより素早くサッカードで反応できるようになった。即ち、サッカードを促進する「アクセル」信号がマイクロサッカードに反映されていた。また、②反射的なサッカードの抑制に成功し、随意的なアンチサッカードを行った時、マイクロサッカードの発生頻度は減少した。即ち、反射的なサッカードを抑制する「ブレーキ」信号もマイクロサッカードに反映されていた。

以上より、随意的にサッカードを制御する上で必須の「アクセル」、「ブレーキ」が、マイクロサッカードの発生頻度に反映されていることが明らかになった。

## 2. 「パーキンソン氏病」とマイクロサッカード

パーキンソン氏病によるアンチサッカード障害は、「アクセル」、「ブレーキ」の両方に異常が生じることによって起こる<sup>2</sup>。不適切な運動準備が、この「アクセル」、「ブレ



一キ」の異常を引き起こしているのであれば、運動準備信号を反映するマイクロサッカードからその異常が検出できると予想される。実際、アンチサッカード課題遂行中のパーキンソン氏病患者のマイクロサッカードは、健常者よりも高頻度に発生していることを予備的に突き止めている(図6)。前述の結果(図5)との比較より、パーキンソン氏病によるアンチサッカード障害は、反射的なサッカードをより生成しやすい運動準備状態が原因であると考えられる。この結果は、ごく最近報告された脳機能イメージングの結果と合致する<sup>4</sup>。したがって、パーキンソン氏病患者の「アクセル」、「ブレーキ」の運動準備障害は、マイクロサッカードの解析から検出できるという可能性が示唆された。

### 3. 「個性」とマイクロサッカード

随意的な行動に個性があるのと同様に、マイクロサッカードの発現パターンにも個性がある。これらの個性の間にはどのような関係があるのかを明らかにするため、健常被験者を対象に、アンチサッカードの成績(反射的なサッカードを抑制できた割合)とマイクロサッカードとの関係を調べた<sup>1</sup>。その結果、図7に示すように、アンチサッカードを失敗する割合が高い人ほど、刺激呈示前のマイクロサッカードの頻度が高く(図7A)、振幅は大きかった(図7B)。

では、眼球運動に現れる個性と、衝動性(深く物事を考えずに行動する)や刺激追求(パーティーやアウトドアなどの刺激的な経験を求める)といった性格気質の個性との間に関係はあるだろうか?この問いに答えるべく、我々は現在、眼球運動の計測と、心理学的なアンケート調査による性格診断とを組み合わせた派生的な研究にも取り組んでいる。

#### 今後の展開

今回の結果より、随意性サッカードの制御に必要な

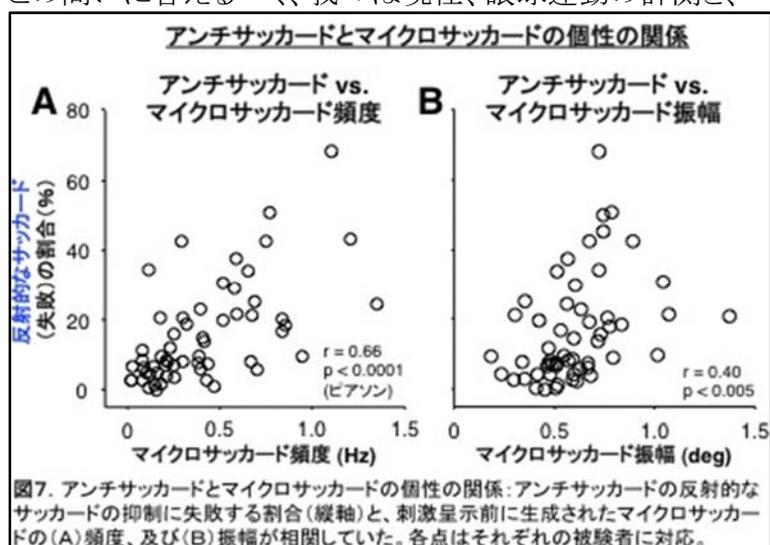


図7. アンチサッカードとマイクロサッカードの個性の関係:アンチサッカードの反射的なサッカードの抑制に失敗する割合(縦軸)と、刺激呈示前に生成されたマイクロサッカードの(A)頻度、及び(B)振幅が相関していた。各点はそれぞれの被験者に対応。

「アクセル」、「ブレーキ」の運動準備信号とマイクロサッカードとの関係、及びパーキンソン氏病によるマイクロサッカード異常が明らかになった。また、図1に示した他の眼球運動の成分であるドリフト、瞳孔、瞬きについても現在解析を進めている。図7から分かるように、眼球運動には様々な個性があり、その多様性はパーキンソン氏病患者ではさらに顕著になる<sup>6</sup>。この多様な個性を科学的に取り扱うためには、可能な限り多くの健常者、患者のデータを収集することが必須である。そのため、今後新たに、刀根山病院の佐古田三郎院長、New Zealand Brain Research Institute の Michael MacAskill 博士、Tim Anderson 教授にご協力を賜り、カナダ、ニュージーランド、日本の 3 カ国の協力により、これまでにない膨大な眼球運動のデータベースを構築する体制が整った。そのデータベースをもとに、機械学習によるデータマイニングを駆使することで、眼球運動のバイオマーカーとしての可能性を引き続き追究していく。

## 参考文献

- [1] Watanabe, M., Matsuo, Y., Zha, L., Munoz, D.P., Kobayashi, Y. Fixational saccades reflect volitional action preparation. *Journal of Neurophysiology* in press
- [2] Cameron, I.G.M., Watanabe, M., Pari, G., Munoz, D.P. Executive impairment in Parkinson's disease: response automaticity and task switching. *Neuropsychologia* 48: 1948 – 1957, 2010
- [3] Watanabe, M., Munoz, D.P. Presetting basal ganglia for volitional actions. *Journal of Neuroscience* 30:10144 – 10157, 2010
- [4] Cameron, I.G.M., Pari, G., Alahyane, N., Brien, D.C., Coe, B.C., Stroman, P.W., Munoz, D.P. Impaired executive function signals in motor brain regions in Parkinson's disease. *Neuroimage* 60:1156 – 1170, 2012
- [5] Watanabe, M., Munoz D.P. Saccade suppression by electrical stimulation in monkey caudate nucleus. *Journal of Neuroscience* 30: 2700 – 2709, 2010
- [6] MacAskill, M.R., Graham, C.F., Pitcher T.L., Myall, D.J., Livingston, L., van Stockum, S., Dalrymple-Alford, J.C., Anderson, T.J., The influence of motor and

cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease.

*Neuropsychologia* 50: 3338 – 3347, 2012