

博士学位論文

眼に表れる覚醒度と
適応的焦点調節制御に関する研究

梅本 峻矢

中部大学大学院工学研究科情報工学専攻

目次

第1章 序論.....	1
1.1 背景.....	1
1.2 本論文の構成.....	3
第2章 視覚機能と覚醒度／周期性への適応機構.....	5
2.1 散瞳／縮瞳.....	5
2.2 開眼／閉眼.....	5
2.3 眼球運動.....	6
2.3.1 Saccade／固視.....	6
2.3.2 輻輳／開散.....	8
2.3.3 Smooth pursuit.....	8
2.3.4 視運動性眼振.....	9
2.3.5 前庭動眼反射.....	9
2.4 焦点調節.....	10
第3章 覚醒度低下に伴う眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序.....	11
3.1 はじめに.....	11
3.2 方法.....	12
3.2.1 参加者.....	12
3.2.2 実験.....	12
3.2.3 データ解析.....	14
3.3 眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序.....	30
3.4 眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序と神経メカニズム.....	33
3.4.1 眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序.....	34
3.4.2 眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序の妥当性と、発生順序から考察する神経メカニズム.....	34
3.5 まとめ.....	36
第4章 周期的刺激に対する適応性焦点調節の獲得と維持.....	37

4.1	はじめに.....	37
4.2	方法.....	38
4.2.1	参加者.....	38
4.2.2	実験.....	38
4.2.3	データ解析.....	40
4.3	正弦波刺激呈示周期数増加に伴う焦点調節ゲイン・位相の変化.....	41
4.4	正弦波刺激呈示中の適応性焦点調節の獲得と維持.....	43
4.5	まとめ.....	45
第5章	周期的刺激消滅後の適応性焦点調節の維持.....	47
5.1	はじめに.....	47
5.2	方法（第4章との差異）.....	47
5.2.1	参加者.....	47
5.2.2	実験.....	48
5.2.3	データ解析.....	50
5.3	正弦波刺激消滅後の焦点調節応答.....	50
5.4	正弦波刺激消滅後の適応性焦点調節の維持.....	53
5.5	まとめ.....	53
第6章	総括.....	55
	謝辞.....	57
	参考文献.....	58
	研究業績.....	67

第1章

序論

1.1 背景

我々哺乳類の祖先は昼行性の恐竜による捕食から逃れ、また恐竜との餌の奪い合いを避けるため、夜間に活動していた[1]。しかし、約 6650 万年前の中生代末に小惑星衝突が原因と見られる大規模災害により恐竜が絶滅する[2]と、約 5200 万年前、我々の祖先は哺乳類の祖先の中でもいち早く昼間の活動を始めた[1]。活動時間帯が従来と逆転したが、自律神経の概日リズムはそれに適応したと考えられる[3]。また、光に溢れた昼間の環境に適応することで、網膜中心窩には錐体細胞を高密度に発達させた[4]。遙か遠くまで見通せる昼の世界では、どのような距離にある対象も焦点調節（ピント合わせ）により鮮明にその眼に映すようになった[5]。遠い祖先が有したこのような環境への適応力を我々ヒトも受け継いでいる。

昼は遠くにも近くにも視線を移し、夜は大人しく夜明けを待つ、という恐竜絶滅以降の哺乳類の祖先の生活と、現代のヒトの生活は大きく異なっている。我々の祖先の概日リズムは昼夜逆転の生活にさえ適応したことは先述したとおりだが、夜でも照明により煌々と照らされ、光環境の周期性自体を喪失していることも多い現代の生活に、我々ヒトが適応し切れない可能性は高い。それは世界保健機構の国際疾病分類第 11 回改訂版 (ICD-11) [6]に「睡眠-覚醒障害」という章が新設されたことにも表れている。また、心身の健康への影響のみならず覚醒度低下を原因としたヒューマンエラーによる重大な事故も懸念される。さらに、文字や本の開発に端を発してヒトが一定の距離に長時間ピントを合わせ続ける機会は増え、また今日ではコンピュータやスマートフォンのモニターを介した情報収集や他者との意思疎通の機会も多い。先述した周期性の喪失も相まって、昼夜の別なくスマートフォンを手放せない生活を送るヒトも決して少なくないだろう。過度の焦点調節は、ただ眼精疲労や倦怠感の原因となるだけでなく、焦点調節を支配する自律神経[7]を介して全般性不安障害を始めとした精神疾患の原因にさえなり得る[8]。

このような懸念から、ヒトの正常な機能や、生じた異常を評価・検知したい。このとき、焦点調節の評価で「眼」を計測対象とするのは当然だが、自律神経や覚醒度について評価する場合も「眼」が重要な指標となる。「目は口ほどに物を言う」と言われるように、ヒトの内面が眼や眼瞼（瞬目）に反映されることは研究者でなくても漠然と気付くことだが、研究者がその特性や制御について知識を深めまた言語化するとき、工学的視点から説明・解釈を

試みることがある。これは“Cybernetics”[9]と呼ばれ、ヒトを含む生体と機械に共通する制御・情報処理の原理に着目し、工学理論により生体の仕組みを説明する（あるいは生体の仕組みを機械に組み込む）という思想である。例えば、時間的に周期性を持つ刺激（入力）に対する眼球運動、焦点調節など視覚機能の応答（出力）の振幅比率および遅れが、制御工学で用いられる「ゲイン」および「位相」により表現される。また、眼は Saccade（視線の跳躍）と固視（視線の停滞）を交互に繰り返すが、これは Saccade のトリガーとなる速度信号 [10] と、これを Neural integrator と呼ばれる脳内機構が時間積分することで得られる Saccade 後の視線方向を表す位置信号 [11, 12] による視線制御と説明される。Saccade は覚醒度低下に伴い速度が異常に低下 [13, 14] し、最終的には消失することが知られている [15] が、この状態では Neural integrator への入力が不安定になり視線が制御不能に陥ると予想される。事実このタイミングで生じる視線の異常な動揺 (*Slow eye movement*) [16, 17] を検出する技術は、ヒトの覚醒度低下という異常状態検知に応用されている [16, 18]。

技術の発展により得られた現代の便利な生活をヒトは捨てられない。技術が今後も発展していくのなら、同時に、人工的な環境におかれたヒトに生じた異常を軽減・解消する技術もまた開発されるべきと考える。この技術を得るための道のを 3 つの段階に分けた。第一段階はヒトを知るための研究である。例えばヒトの体内時計・覚醒度が眼にどのように表れるかを知るための研究がこれに当たる。第二段階は様々な人工的環境におかれたヒトがどのような影響を受けるかの研究、第三段階は人工的環境におかれたヒトを自然環境の周期性に適応させるためにどのように介入するかの研究であるが、道のは長く、これら第二、三段階の研究は将来の課題としたい。本論文では第一段階のヒトの研究、特に「眼」の特性を評価した研究について記述する。具体的には以下の 3 つの研究を行った。1) 覚醒度低下の過程で、瞳孔／眼球運動に逐次表れる他覚的覚醒度指標の発生順序を評価する。眼球覚醒度指標から他覚的に覚醒度低下の度合を知ることができれば、覚醒度低下の各段階における適切な介入により覚醒度の上昇・低下を促すことで、より適切な概日リズムの形成に導く（人工的な環境におかれたヒトを自然環境の周期性に適応させる）手法の開発に繋がる。この眼球覚醒度指標が生じる神経メカニズムから指標発生順序の妥当性を論じ、また逆に指標発生順序から未知の神経メカニズムについて考察する。2) 焦点調節は時間的に周期性を持つ刺激に適応する特性を持つが、この適応性焦点調節の獲得・維持特性は未だ明らかでなく、本研究ではこれを評価する。周期的刺激に対する応答の位相遅れや、刺激と応答の振幅の比率すなわちゲインを評価し、刺激呈示周期数の増加に伴う変化を辿る。3) 焦点調節の従来研究では周期的刺激呈示中の焦点調節応答が評価されているが、本研究では刺激を失った後の焦点調節維持特性を評価する。未だ不明なことも多い正常な焦点調節の知識を深めていけば、現代のヒトの生活により焦点調節に異常をきたした場合にも、その異常をすくさま検知し対処できるようになるだろう。

1.2 本論文の構成

本論文は6つの章で構成される (図 1.1).

第2章では, 本論文の研究背景として, そして考察のために必要な予備知識として, 本研究で扱う瞳孔/眼球運動の動特性や神経メカニズムに関する従来知見をまとめる.

第3章では, 覚醒度が低下する過程で眼球に表れる覚醒度指標の発生順序について評価した結果を述べる. また, 覚醒度指標の根底にある神経メカニズムからその発生順序の妥当性について論じ, また逆に覚醒度指標の発生順序から未知の神経メカニズムについて考察する.

第4章では, 時間的に周期性を持つ刺激を呈示中の焦点調節ゲイン・位相遅れの変化から, 適応性焦点調節の獲得と維持について評価した結果を述べる.

第5章では, 時間的に周期性を持つ刺激を呈示後, 突然刺激を喪失した場合の適応性焦点調節の維持について評価した結果を述べる.

第6章では, 本論文を総括する.

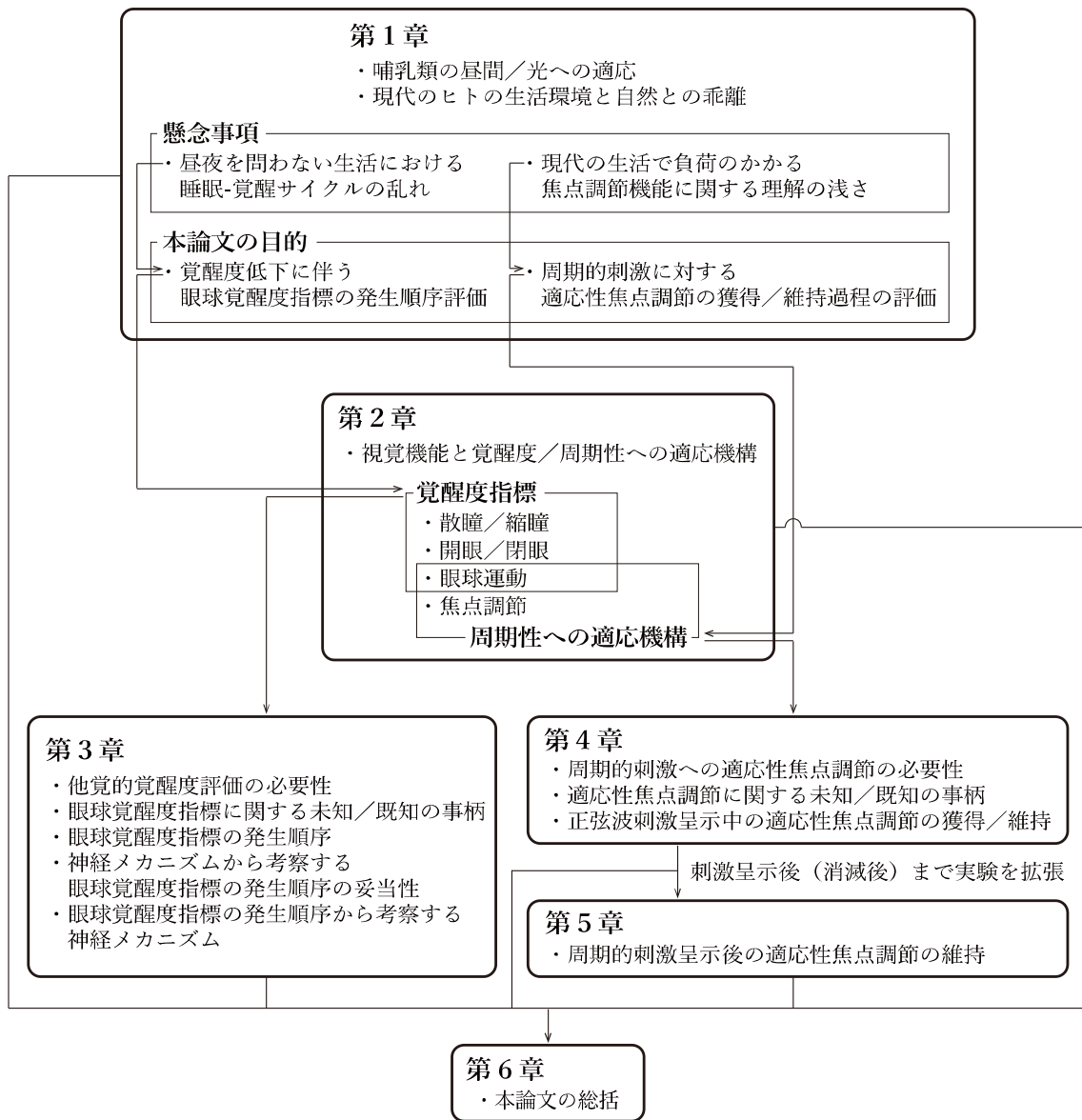


図 1.1 本論文の構成

第2章

視覚機能と覚醒度／周期性への適応機構

2.1 散瞳／縮瞳

瞳孔は自律神経により制御され、縮瞳（縮小）または散瞳（散大）することで眼内に入射する光量[19]および焦点深度[20]を反射的に調整する。広範な脳領域を覚醒させるノルエピネフリンを生成する青斑核[21, 22]の活動と瞳孔径には相関があることが知られ[23]、青斑核の発火頻度が上昇すると、覚醒するとともに交感神経が亢進し散瞳する。また逆に青斑核の活動が低下すると、当人が眠気を自覚する前から副交感神経の亢進とともに縮瞳する[14, 17, 24, 25]。

2.2 開眼／閉眼

上眼瞼挙筋（随意筋）と Muller 筋（不随意筋、交感神経支配）が協調して上眼瞼を持ち上げることで開眼する。意識的に開眼するとき、上眼瞼挙筋の速筋が収縮する。これにより Muller 筋の機械受容器が刺激されると、これが伝達された上眼瞼挙筋の遅筋が収縮し、常に意識し続けなくても開眼状態が維持される[26]。それだけでなく、Muller 筋の機械受容器への刺激は、三叉神経中脳路核を介して、覚醒と密接に関連する青斑核（2.1を参照）を活性化する可能性がある[27]。覚醒度低下時のヒトは眼を大きく見開く、あるいは手で眼（上眼瞼）をこするといった行動を取るが、これは無意識に Muller 筋を刺激して覚醒度の回復を図っていると考えられる。

閉眼、中でも瞬目（まばたき）は角膜表面の涙の膜を維持することが基本的な役割[28]だが、緊張や不安などの精神的要因[29]、実験タスク[30]、そして覚醒度低下[30]により、その頻度を変える。また、普段経験するように覚醒度低下は瞬目の持続時間を増加させ、大きく低下すれば持続的な閉眼が生じる[30, 31, 32, 33]。

2.3 眼球運動

静止したヒトが静止した景色を見ているとき、ヒトは Saccade と固視を繰り返す。また、遠くから近く、あるいはその逆に視線を移せば輻輳（寄り眼）／開散（離れ眼）が生じる。これらは注意の対象へと視線を向ける眼球運動である。

一方、視覚対象物または視野を覆う景色全体が動く場合には、それぞれ Smooth pursuit または視運動性眼振が生じる。またヒト自身（特にその頭部）が動く場合に、それと逆方向に視線が動く前庭動眼反射により網膜像のブレが補正される。これらは外部（前庭、視覚）刺激が無ければ生じず、外界が変化しても視界を安定させるための眼球運動である。

以下に、それぞれの眼球運動について記述する。

2.3.1 Saccade／固視

注意の対象を固視（視線の停滞）したヒトが、次に注意を引くものを見つけると Saccade（視線の跳躍）する。Saccade の生成は、多くの皮質および皮質下領域から信号を受けとり、眼と頭部の運動制御に関与する運動前野に出力する上丘で始まる[34]。上丘（特に吻側上丘）の出力を受け取る Premotor neuron 群の一つは縫線核の Omni-pause neuron である[35]。固視中、Omni-pause neuron は比較的一定の頻度で発火するが、任意の方向の Saccade の直前（約 0.02 s 前）に発火を停止する。これらの Neuron は発火中に傍正中橋網様体の興奮性 Burst neuron を抑制する[36]。その結果、興奮性 Burst neuron は固視中には発火せず、Saccade の直前（約 0.01 s 前）と Saccade 中のみ高頻度のバースト発火活動を示す[10]。興奮性 Burst neuron は、同側の外直筋を神経支配する同側の外転神経 Motoneuron と興奮性単シナプス結合する。したがって、興奮性 Burst neuron の Omni-pause neuron からの脱抑制は、急速な同側への視線跳躍すなわち Saccade を生じる。もう一つの外転神経 Motoneuron への入力 Neural integrator からの眼球位置に応じた頻度のトニック発火信号であり、これは興奮性 Burst neuron 活動を時間積分し、眼球速度情報を眼球位置情報に変換したものである[11]。これら 2 つの主要な入力は、Saccade とそれに続く固視の間に、外転神経 Motoneuron の発火活動をバースト-トニックにする。

振幅 15~20 deg の Saccade は、振幅とピーク速度がほぼ比例する Main sequence 特性を持つ[37]ことが知られているが、覚醒度低下時にはこの Main sequence 特性が崩れ、Saccade の速度が異常なまでに低下した *Slow saccade* が生じる[13, 14, 15]。また、覚醒度の低下は *Slow eye movement* と呼ばれる視線の動揺をも生じさせる[15, 17, 38, 39]。Henn et al. (1984)[15]は、覚醒度が低下したサル、単一の Omni-pause neuron, 興奮性 (Medium lead) Burst neuron, および外転神経 Motoneuron の細胞外活動を記録した。彼らのサルは、浅い

睡眠状態で *Slow saccade* を生じ、後期には *Slow eye movement* を生じた。サルが *Slow saccade* を生じた期間の直前に、代表的な Omni-pause neuron のトニック発火頻度は低下し、その後ゆっくりと停止したが、代表的な興奮性 Burst neuron は、正常な(急速な)Saccade を生じるときより低い頻度かつより長い持続時間でしか発火しなかった。その結果、主に興奮性 Burst neuron の活動により生じる外転神経 Motoneuron のバースト成分は、覚醒度が低下し始める頃の *Slow saccade* の持続時間の増加に応じて、頻度が低下し、持続時間が増加した。Neural integrator からの入力による外転神経 Motoneuron のトニック成分に関して、Henn et al. (1984)[15]は、浅い睡眠中に、眼の位置に対応するトニック発火頻度が低下し、また不安定になることを報告した。これらの結果は、覚醒度の低下過程における Omni-pause neuron 活動の変化により、興奮性 Burst neuron がより低い頻度かつより長い持続時間で発火し、結果として Saccade が遅くなること、すなわち *Slow saccade* が生じることを示唆している。更なる覚醒度低下により興奮性 Burst neuron がついにはバーストしなくなると、Neural integrator によるこれらの信号の時間積分がゆっくりと変動し、それにより外転神経 Motoneuron のトニック成分も変動するため、その結果、*Slow eye movement* として視線がゆっくりとドリフトする。ヒトを対象とした Functional MRI 研究[40, 41]により、Omni-pause neuron が位置する縫線核は、覚醒-睡眠のサイクルと高い相関を見せることが実証されている[42]。

Saccade と次の Saccade の間隔 (Inter-saccadic interval : ISI) は最短で 0.15 s とされる [43, 44]が、覚醒度低下時にはそれを超えて短縮する (*Frequent saccade*) [44, 45]。一般的に Saccade は随意性だが、*Frequent saccade* は不随意性に生じる。これと類似の特性を持つ眼球運動が、固視微動 (固視中に生じる微小な眼球運動) の一つ Microsaccade である。Microsaccade は空間的な潜在的注意 (視線を向けた対象への顕在的注意と異なり、視線を向けていないものに対する注意を潜在的注意という) と密接に関連することが示されている[46]。さらに、上丘、外側膝状核、V1、V2、V4 などの視覚皮質領域、および下側頭葉皮質を含む様々な視覚領域の Neuron は、(最近の研究[47]では上丘 Neuron の活動は Microsaccade 生成によって因果的に変化しないことが示されたものの) Microsaccade が生成されたタイミングで注意の変調を示す[48, 49, 50, 51]。Microsaccade は、上で要約した Saccade とほぼ同じ基本的な神経メカニズムを共有すると考えられており、特性 (例えば前述の Main sequence 特性) にも Saccade との共通点を持つとされる[52]。一方で、一般に Saccade が随意性であるのに対し Microsaccade は不随意性に生じるという相違点があり、*Frequent saccade* は Saccade よりむしろ Microsaccade に近い特性を持つ可能性がある。

Saccade の潜時は通常 0.18 s 程度だが[53]、そもそも随意性の眼球運動であり、予測により潜時 0 の応答も可能である。それどころか、刺激より前に Saccade が生じることさえあり、例えば球技では視線が球を先回りするように Saccade することが知られている[54, 55]。

2.3.2 輻輳／開散

遠くから近くに視線を移すとき輻輳（寄り眼）し，逆に近くから遠くに視線を移すとき開散（離れ眼）する．典型的な輻輳／開散では左右眼が異なる方向に動くが，左右眼が同方向に異なる振幅で動いた場合も輻輳角（左右眼の視線が交わる角度）が変化し，これも輻輳／開散である[56]．覚醒度低下時，当人が眠気を自覚するより前から開散が生じることが示されている[17]．

視線を遠くから近くに移すと，縮瞳（先述），焦点調節（後述）および輻輳の連鎖，すなわち「近見反射」が生じる．覚醒度が低下した際には近見反射に反し，開散と縮瞳が同時に生じることがある[17]．近見反射の神経メカニズムには未だ不明な点が多いが，輻輳角・速度に対して感受性を示す Neuron は，動眼神経核の背側および外側に位置する動眼神経核上部で発見された[57, 58, 59]．最近の研究では，焦点調節 Premotor neuron が位置する動眼神経核の外側の中央中脳網様体[60]で，非共同性 Saccade（すなわち，左右眼の振幅が違うことで輻輳または開散をもたらす Saccade）中にバースト活動を示す Neuron が発見された[56]．中央中脳網様体 Neuron は，動眼神経核の内直筋運動 Neuron と，縮瞳と焦点調節を制御する Motoneuron を含む節前 Edinger-Westphal 核に出力することが実証されている[60, 61, 62]．これらの中脳領域に，覚醒度低下時に近見反射に反して開散と縮瞳が同時発生する原因があることが示唆されるが，直接的な因果関係はまだ評価されていない．

覚醒度低下時に開散する原因と考えられるもう一つの神経メカニズムは，眼球位置信号を生成する Neural integrator からの不安定な出力である[63]．2.3.1 で先述したとおり，覚醒度が低下すれば（Omni-pause neuron を含めた）縫線核の活動が不安定になるため，その出力を受ける Neural integrator や外転神経 Motoneuron のトニック発火頻度までもが不安定になり視線を保持できなくなる可能性は高い．覚醒度低下時に視線を保持できなくなる神経メカニズムだけでは「外側に」視線がドリフトする原因は説明できないが，和久井・平田（2011）[17]は，覚醒度の低下で両眼の視線を一点に留められなくなると両眼の視線が解剖学的安静位（外眼筋が完全に弛緩したときの眼球位置）に向かうと考えた．多くの場合，解剖学的安静位は正面よりも外側にある[64]ため，結果として開散する．

輻輳／開散は Saccade と同じく（覚醒度低下時に生じるものを除いては）随意的に生じる眼球運動であり，遠くから近く，あるいはその逆に視線を動かす場合に，ヒトの予測さえ正しければ刺激からの潜時が 0 の，あるいは刺激に先んじた輻輳／開散も生じうる．

2.3.3 Smooth pursuit

移動する視覚対象物を追従する眼球運動は Smooth pursuit と呼ばれる．なお，移動する

視覚刺激無しに Smooth pursuit しようとしても小さな Saccade が連続してしまい、実は我々は視覚対象物無しには滑らかに視線を動かすことはできない。視覚対象物の速度に対する眼球速度の比率すなわちゲイン (=眼球速度/刺激速度) が 1 であれば、対象物を安定して視界の中央で捉えられるが、覚醒度低下時にはゲインが低下し、対象物を十分に追従できなくなる [13, 65].

随意性の眼球運動 (視覚対象物を追う意思を持って追従する) ではあるが、視覚刺激が無ければ生じない眼球運動であり、Saccade や輻輳/開散のように刺激の移動について予測が的中しても潜時は 0 にはならない。しかしながら、左右方向に時間的に周期性を持って移動する (よって予測可能な) 視標を呈示すると、視標の移動と Smooth pursuit の位相差が短縮し、追従性が向上する機構を有することが知られている [66, 67, 68].

2.3.4 視運動性眼振

景色が一定の方向に流れると、ヒトの視線は景色を反射的に追従 (視運動性眼球運動) し、その後、視線を急速に戻した後、再び視運動性眼球運動が生じる。この繰り返しは視運動性眼振と呼ばれる。視覚刺激がなければ生じない眼球運動という点では Smooth pursuit と同様だが、Smooth pursuit は注意の対象を追従するのに対し、視運動性眼球運動は景色全体の流れを追従する眼球運動である。景色の速度に対する視運動性眼球運動速度の比率すなわちゲイン (=眼球速度/刺激速度) が 1 であれば視界は安定するが、覚醒度低下時にはゲインが低下し、視界の安定性を十分に保てなくなる [68, 69].

視野全体を覆う刺激を左右方向に回転させ、その回転方向を一定周期で切り替えた場合、その回転の中心に位置する被検体 (金魚) の眼には視運動性眼球運動が生じる。この刺激を繰り返し呈示すると、視運動性眼球運動の追従性が向上し、さらには回転方向の切り替わりに備え、予め眼球速度を低下させる (刺激回転方向の切り替えに備える) ようになる [70, 71]. 反射性眼球運動である視運動性眼球運動もこのように刺激の周期性に適応する機構を有している。

2.3.5 前庭動眼反射

頭が上下左右に振られた場合、ヒトは反射的に頭部と反対方向に同速度で眼球を動かすことで視界の安定化を図る。これは前庭動眼反射と呼ばれる。頭部速度に対する眼球速度の比率すなわちゲイン (=眼球速度/刺激速度) が 1 であれば、対象物を安定して視界の中央で捉えられるが、覚醒度低下時にはゲインが低下し、視界の安定性を十分に保てなくなる [72].

時間的に周期性を持つ前庭刺激に対する前庭動眼反射の適応機構の有無について未だ明確に示したものはないが、そもそも前庭動眼反射は、潜時が僅か 0.01 s 程度と非常に短く [73]、元来より視線のブレをほぼ遅れ無く補正する反射性眼球運動である。

2.4 焦点調節

焦点調節は眼のピント合わせ機能である。焦点調節は眼球内部で行われ、眼球外部からの観察は他の視覚機能（瞳孔、眼瞼、眼球運動）と比較して難しい。そのため、他の視覚機能に関しては既知の点も多い低覚醒状態において生じる異常についての知見が存在せず、現状明らかになっているのは高覚醒状態における動特性のみだが、それにさえ不明な点が多い。それでも、焦点調節が自律神経により制御され、基本的には網膜像のボケにより反射的に働くことは知られている [74]。さらに、知覚された視覚対象物の近さが反映されるとする近接性 [75]、ピント合わせの努力が反映されるとする随意性 [76]、刺激の移動を予測することで働くこととされる予測性 [77, 78] など、反射性以外の要因によっても働くこととされる。実際に、焦点調節は潜時が 0.3~0.4 s 程度 [79, 80] と比較的長く（一方で眼球運動、特に Saccade など随意性のものであれば予測により潜時 0 とすることも可能である）、視線が対象に向けられていても鮮明な網膜像が得られない時間があることから、予測などにより潜時や位相遅れを短縮する機構が焦点調節にもあるべきと言える。ただし、意識、努力、予測など、網膜像のボケ以外が焦点調節に介入する条件・神経メカニズムは未だ不明である。なお、本論文では、周期的刺激に対する反射性以外の焦点調節、すなわち近接性・随意性・予測性の焦点調節をまとめて「適応性」焦点調節と呼称する。

第3章

覚醒度低下に伴う眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序

3.1 はじめに

人命に係わる事故にさえ繋がるヒューマンエラーを防止し[31], 素早い入眠[81]や効率的な仕事/学習[82]に適した環境を提供するために, 覚醒度の他覚的モニタリングは不可欠と考えられてきた. このような目的で多くの研究が, 逸話的に「心の窓」と見なされる眼に注目している. 神経生理学的研究および脳イメージング研究により, 大脳皮質, 脳幹, および小脳を含む様々な脳領域が瞳孔/眼球運動の制御に関与することが示され[83, 84, 84], 脳の状態が様々な形で瞳孔/眼球運動に反映されることがわかっている. 例えば, 精神的努力の増加は, 覚醒に関連することが知られる青斑核[21, 23]の活性化と並行して散瞳させる[25]. ヒトが眠気を感じる前に, 縮瞳[24, 86], 開散[17], 前庭動眼反射のゲインの低下(頭部動揺を十分に補正できない)[72]が発生することが実証されている. また, 我々が眠気を自覚した後は, 瞬目(閉眼)持続時間の延長[30, 87], *Frequent saccade*[44, 45], *Slow saccade*[13, 14, 15], *Slow eye movement*[15, 17, 38, 39], 視運動性眼球運動[68, 69]や *Smooth pursuit* のゲインの低下(視覚刺激を追従しきれない)が生じる[13, 65, 88]. まとめると, これら一連の根拠により, 覚醒状態では発生しない異常な瞳孔/眼球運動が, 他覚的な覚醒度モニタリングの信頼できる指標になり得ることが保証されている. ただし, 従来研究ではこれらのうち1つまたは少数の異常な瞳孔/眼球運動しか同時に評価されてこなかったため, 覚醒度の低下過程でヒトにどのような順序でこれらの異常な瞳孔/眼球運動が発生するかは未だ明らかになっていない.

本研究は, 覚醒度低下中のヒトの参加者における, 異常な瞳孔/眼球運動の発生順序を特定することを目的とした. 静止環境下での両眼の眼球, 瞳孔, および眼瞼の運動を, 覚醒度の内省報告とともに計測した. 外部刺激が無くても自発的に生成される次の5つの眼球, 瞳孔, および眼瞼の運動を評価した: 1) Saccade, 2) 緩徐な眼球運動, 3) 輻輳角, 4) 瞳孔径, および5) 瞬目(閉眼).

3.2 方法

眼球覚醒度指標を，完全覚醒状態では決して発生しない異常な瞳孔／眼球運動と定義した．これらの異常な瞳孔／眼球運動を Ocular Alertness Indices と呼称し，以下では OAI と略す．

3.2.1 参加者

参加者は 22～26 歳の健康な男子学生 14 名だった．研究の目的と実験の手順を説明した後，参加への同意を得た．参加者には最小限の制限を与えた．すなわち，実験中に高い覚醒状態を維持してしまうことや突然眠りに落ちることを防ぐために，実験の 1 時間前以降はカフェイン入りの飲み物や食事を禁じた．

3.2.2 実験

環境

参加者はヘッドマウントアイトラッカー EyeSeeCam (EyeSeeTech) [89] を装着し，暗室のリクライニングチェアで仰臥位を取った (図 3.1)．EyeSeeCam は“Penlight” (図 3.1) の距離に呈示したターゲットでキャリブレーションされた．両眼の水平および垂直の眼球位置および瞳孔径は，256 Hz の Sampling rate で MacBook Pro (Apple) に記録された．彼らの覚醒度を高める可能性のあるイベント (視覚刺激，音響ノイズ，振動など) は発生しなかった．実験は午前 11 時～午後 5 時のうちに 1 時間ほどかけて実施された．

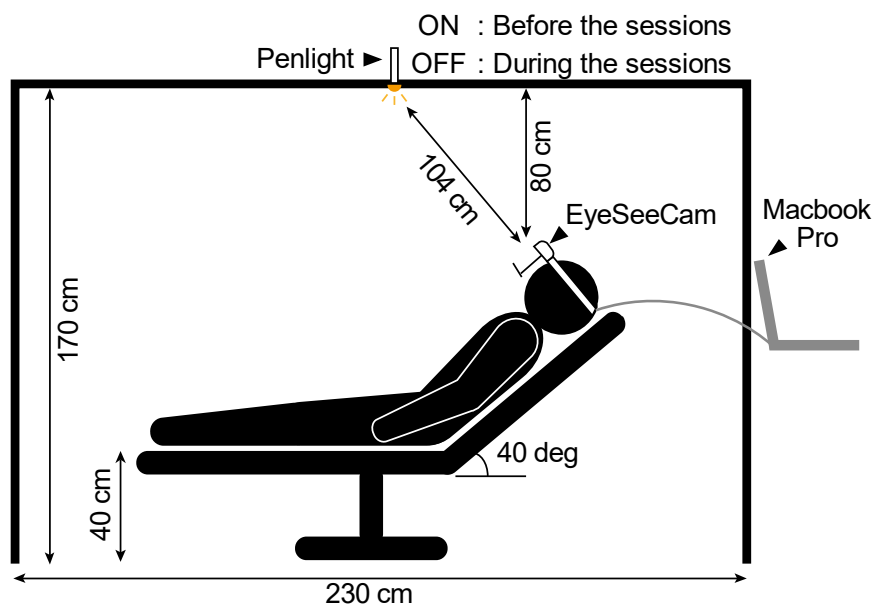


図 3.1 実験環境の模式図

手順

参加者は Control と Test の 2 つの実験 Session に参加した。Control session のデータは正常時の（すなわち覚醒時の）瞳孔／眼球運動を知るために、Test session のデータは異常な（すなわち覚醒度低下時の）瞳孔／眼球運動（= OAI）を検出するために使用された。6 名の参加者は先に Test session に参加し、他の参加者は先に Control session に参加した。

各（Control および Test）Session の前後に、参加者は Visual analog scale（VAS）により自覚的な覚醒度を報告した[90]。VAS では、100 mm の水平直線の左端と右端に「非常に眠い」と「全く眠くない」というフレーズが呈示された。参加者は、現在の自覚的な覚醒度を表現するために、水平線の左端から右端の間のどこかに垂直線を引くよう求められた。「全く眠くない」から縦線までの距離を自覚的な覚醒度として定量化した。

Control session

Control session では、参加者は暗算タスク[72]によって完全覚醒状態を維持した(図 3.1)。この暗算タスクでは 999, 1000, または 1001 から各参加者にランダムに割り当てられた数字から、7 を連続して引く内容とした。瞬目と呼吸は自然にさせた。彼らは静止するよう指示され、天井の一点（図 3.1 の“Penlight”）周辺に視線を向けるよう求められた。ただし、この Penlight を点灯したのは Session 開始前のみで、視覚刺激により生じる瞳孔／眼球運動を排除し、純粋に覚醒度低下によってのみ生じる OAI を評価するために、Session 中は消灯した。したがって、Session 中の参加者は消灯した Penlight 周辺の大まかな位置にしか視

線を向けられなかったが、視線が大きく逸れて計測に異常をきたす事態（例えば瞳孔の端が眼瞼の内に隠れてしまうなど）を避ける効果を期待した。各 Session は約 200 s 続き、入眠の初期段階の、眼瞼が閉じる前の覚醒度を評価した。Control session 中の暗算タスクに正答した 30 s の瞳孔／眼球運動データを、各参加者の完全覚醒状態のデータとみなした。

Test session

Test session でも、参加者は Control session と同じ環境におかれ、暗算タスクの有無を除いて Control session と同じ手順で実施した。参加者は眠気を我慢しないよう指示された。Test session で記録されたデータから OAI が検出され、またその発生順序が決定された。

3.2.3 データ解析

記録された両眼の瞳孔／眼球位置データは、オフライン解析のために MATLAB (Mathworks) にインポートされた。Penlight 位置 (EyeSeeCam をキャリブレーションした位置) を見たときの眼球位置が 0 deg と記録されたが、正面を見た時の水平眼球位置データが 0 deg になるようオフラインで補正された。内省報告データも MATLAB で解析された。

内省報告

VAS では、「全く眠くない」から、各参加者が 100 mm の水平線上に引いた垂直線までの距離に基づいて、自覚的な覚醒度を評価した。0~33 mm の報告を「覚醒」、34~100 mm の報告を「眠気」と定義した。

Test session 前後の VAS でそれぞれ覚醒と眠気を報告した参加者のデータを解析した。また、Test session の前後両方の VAS で覚醒を報告した参加者のデータも解析した。これは、自覚なく覚醒度が低下している可能性があるためである[24,72]。一方で、覚醒度低下の過程で生じる OAI を評価する本研究では、Test session 前の VAS で既に眠気を感じていた参加者のデータは解析しなかった。さらに、Control session の前後両方の VAS で眠気を報告した参加者は、完全覚醒状態のデータを取得できなかったため、さらなる解析から除外された。

眼球覚醒度指標 (OAI)

ヒトの覚醒度が低下するときに発生することが以前から知られる OAI は、1) *Frequent*

saccade[44, 45], 2) *Slow saccade*[13, 14, 15], 3) 開散[17], 4) 縮瞳[14, 17, 24, 86], 5) *Slow eye movement*[15, 17, 38, 39], 6) 延長した閉眼[31, 32], 7) 延長した瞬目[30, 87], 8) ゲインが低下した（頭部動揺を十分に補正できない）前庭動眼反射[72], 9) ゲインが低下した（視覚刺激を追従しきれない）視運動性眼球運動[68, 69], および 10) ゲインが低下した（視覚刺激を追従しきれない）Smooth pursuit[13, 65, 88]. 本研究では, 1), 2), 5) をそれぞれ, *Frequent saccade*, *Slow saccade*, *Slow eye movement* と呼称する. 3) と 4) については, 覚醒度に関係なく, 遠くまたは近くに視線を移すと, それぞれ開散と縮瞳が生じる可能性があるため, 個別には評価しなかった. 代わりに, 近見反射に反して開散 (Divergence) と縮瞳 (Miosis) の同時発生を評価し, 本研究では *Divergence & Miosis (Div-Mio)* と呼称する. 6) と 7) については, まとめて *Elongated eyelid closure duration (EECD)* として評価した. 8), 9), および 10) については, 本研究では参加者を覚醒させる可能性のある外部 (前庭, 視覚) 刺激を与えなかったため, これらのタイプの眼球運動が誘発されず, 評価できなかった.

眼球覚醒度指標 (OAI) 検出アルゴリズム

OAI および関連する瞳孔／眼球運動 (Saccade[91], *Slow eye movement*[16], 閉眼の延長[31, 33], 瞬目の延長[30]) の自動検出のために開発された従来アルゴリズムが存在する. 本研究では, これらの従来アルゴリズムを採用し, 本研究で評価している OAI をより適切に検出するためにそれらを修正／拡張した. 本研究では OAI を完全覚醒状態では発生しない異常な瞳孔／眼球運動と定義したため, Control session の完全覚醒状態にあった 30 s のデータ (正常時のデータ) を逸脱した異常な瞳孔／眼球運動を Test session のデータから検出し, これを OAI とみなした. 全ての修正アルゴリズムで, 開始から 10 s 以内に検出された OAI は無視された. これは, おそらく参加者の心理的不安定性が原因で, この期間のデータが不安定になる傾向があるためである. さらに, OAI が一度検出されても続く 30 s の間に再検出されない場合には誤検出とみなした. 以下では, OAI 検出の従来アルゴリズムを要約し, 本研究で行った修正／拡張について詳しく説明する.

Slow saccade / Slow eye movement

Slow saccade はピーク速度が正常なもの (Normal saccade) より遅い Saccade であり, *Slow eye movement* はゆっくりとした視線動揺である (2.3.1 節を参照). これらと Normal saccade に共通するのは, 暗室で (外部刺激無しに) 発生する共同性眼球運動 (左右眼が同方向に動く眼球運動) という点である. 修正アルゴリズムでは, Engbert et al. (2015a)[91] が提案した最も一般的な Saccade 検出の従来アルゴリズムの一つを修正／拡張し, これらの眼球運動 (Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement*) を固視から分離

した。従来アルゴリズムでは、Normal saccade を検出するために2つのしきい値が使用される。一つは Saccade 速度に対するしきい値、もう一つは Saccade 持続時間に対するしきい値である。このアルゴリズムの主な注意点の一つは、眼球データの高周波ノイズが Saccade として誤検出される可能性があることである（後述する図 3.4I を参照）。Engbert et al. (2015b)[92]の研究では、0.5 deg 以上の振幅を持つ Normal saccade のみを評価したため、問題にはならなかっただろう。対照的に本研究では、より小さな Saccade（振幅 ≥ 0.07 deg）などの眼球運動をも検出する必要があった。このアルゴリズムを修正して、2段階の速度しきい値処理と、持続時間しきい値および振幅しきい値を採用することで、ノイズを誤検出することなく、Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement* を検出することを目指した（図 3.2A）。2段階速度しきい値の第一段階では、速度しきい値を眼球速度データの SD の3倍（従来アルゴリズムでは5倍）に設定して、ピーク速度が比較的高い Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement* を検出した（図 3.2A ①）。第二段階では、第一段階で検出されたものを除外した後の眼球速度データの 1SD をもう一つの速度しきい値に設定した（図 3.2A ②）。さらに、これらのしきい値を 10 s 毎にリセットし、参加者の覚醒度による眼球速度特性の変化（覚醒度が低下するほどピーク速度の遅い Saccade が増える）[45]に応じて適応的に設定し直した。このようにして、同等のピーク速度を持つ小さな Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement* を確実に検出することができる。これらの眼球運動の開始時間は、眼球速度がしきい値（各参加者の眼球速度の3または1SD）を超える前に 2 deg/s を超える直前とした（図 3.2A ③）。終了時間は、Over-shoot しなかった場合は眼球速度がしきい値（眼球速度の3または1SD）を超えた後に、Over-shoot した場合はそれに続く視線補正の後に、初めて 2 deg/s を下回ったタイミングとした[93, 94]（図 3.2A ③）。この Over-shoot とは（後述する図 3.4G の Normal saccade のように）視線が着地点を超える現象を指す。ある眼球運動の終了時間と次の眼球運動の開始時間が重なるケースがあった。この2つが同じ方向であれば、連なった一連の眼球運動とみなされる（図 3.2A ④）。誤検出を厳密に防ぐために、修正アルゴリズムでは、従来アルゴリズムで使用された 0.006 s の代わりに 0.04 s 以上という Duration threshold（図 3.2A ⑤）と、0.07 deg 以上という Amplitude threshold（図 3.2A ⑥）を採用した。

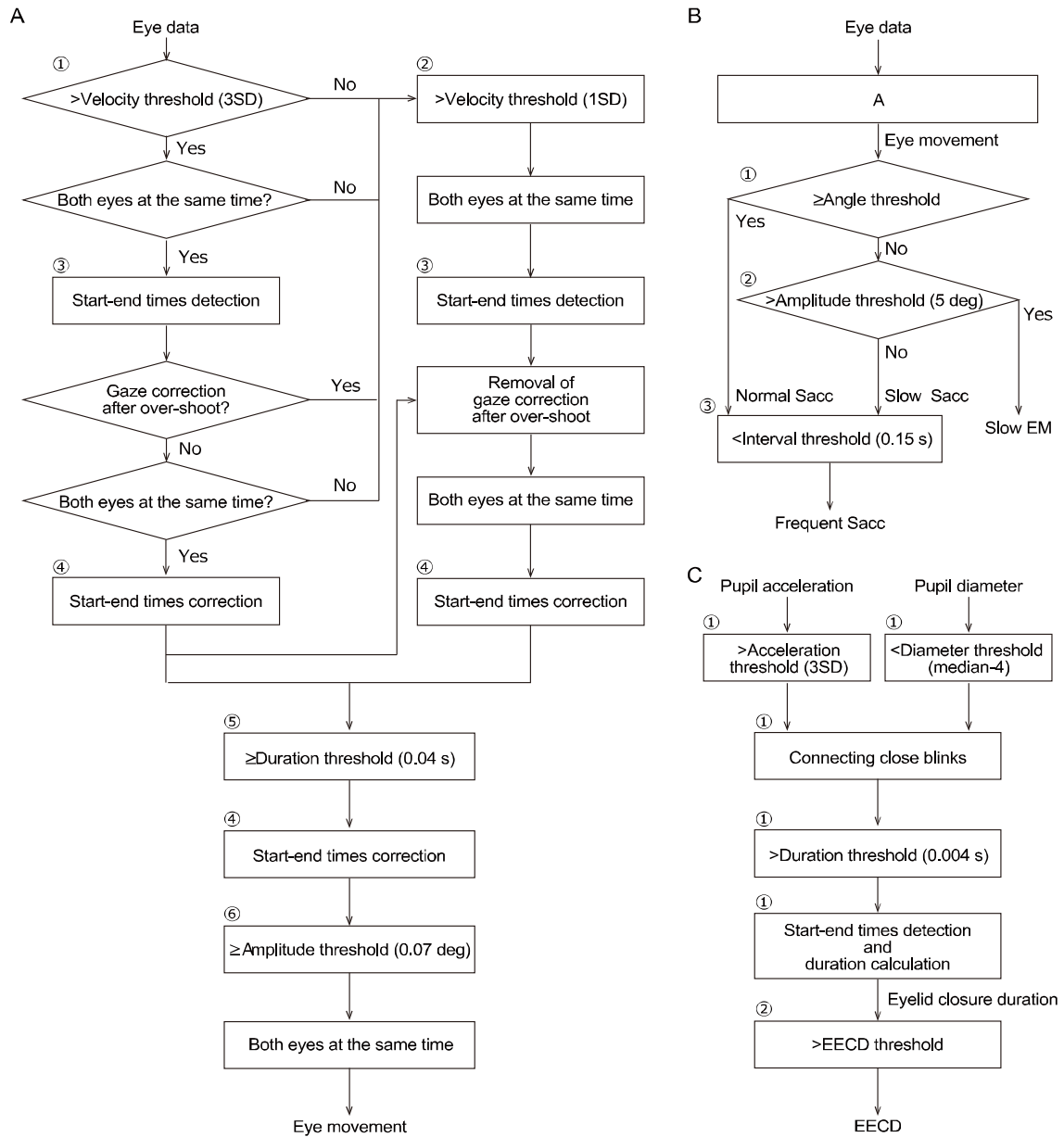


図 3.2 検出アルゴリズムのフローチャート. A: 眼球運動 (Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement* を含む) を固視から分離する検出アルゴリズム. B: Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement* を分類し, さらに *Frequent saccade* を検出するアルゴリズム (Sacc: Saccade, Slow EM: *Slow eye movement*). C: *EECD* 検出アルゴリズム.

このような方法(図 3.2A)で検出した眼球運動を, 図 3.2B に示す方法で Normal saccade, *Slow saccade*, および *Slow eye movement* に分類した. Shin et al. (2011)[16]は *Slow eye movement* を検出するために, Main sequence 図の速度と振幅のしきい値に基づくアルゴリズムを使用した. なお, 彼らのアルゴリズムはあくまで *Slow eye movement* を検出するためのものであり, *Slow saccade* の検出は意図していなかった. 15~20 deg の Saccade 振幅に比例することが知られ, より一般的に使用されるピーク速度の代わりに, 彼らの Main sequence 図では縦軸に個々の眼球運動 (Saccade, *Slow eye movement* など) の平均速度が採用された[37]. 一方, 修正アルゴリズム (図 3.2B) では, 縦軸がピーク速度の一般的な Main sequence 図を使用した. また, 従来アルゴリズムでは *Slow eye movement* を検出するために平均速度 < 30 deg/s という眼球運動の振幅によらず一律の Velocity threshold を用いた. しかし, 本研究では, *Slow eye movement* だけでなく, 振幅の小さな *Slow saccade* をも Normal saccade から分離する必要がある, これは従来アルゴリズムのような一律の Velocity threshold では実現できなかった. 修正アルゴリズムにおいては, 横軸と, 各眼球運動を表す各データと原点を結ぶ直線が交わる角度を評価した. ピーク速度(縦軸)が速く, 振幅(横軸)が小さいデータは, 角度が大きくなる. 各参加者の Control session で記録された完全覚醒状態のデータの最小角度は, 各参加者の Angle threshold として設定された. この Angle threshold を Test session のデータに適用し, Angle threshold 以上の角度を持つ眼球運動を Normal saccade に分類した (図 3.2B ①). 残った眼球運動のうち, 振幅しきい値 (5 deg, 従来アルゴリズムと同じ) より大きいものを *Slow eye movement* に分類し, 残りを *Slow saccade* に分類した (図 3.2B ②).

Slow eye movement[16, 95]および *Frequent saccade*[45]は多くが水平方向の眼球運動であることが知られているが, 完全な水平方向または垂直方向の眼球運動はおそらく稀である. したがって, 上記2つのアルゴリズム (図 3.2A, B) では, 次の式により計算される斜め方向の眼球速度または振幅 (c) にしきい値を設定した.

$$c = \sqrt{a^2 + b^2} \quad (3.1)$$

ここで, a と b はそれぞれ水平方向と垂直方向の眼球速度または振幅である.

Frequent saccade

Frequent saccade は Normal saccade より短い間隔 (ISI) で生じる Saccade である. 最初に, 先述のアルゴリズム (図 3.2A, B) において Normal saccade または *Slow saccade* として検出された眼球運動の ISI を計算した. 次に, *Frequent saccade* を, ISI が正常な成人で最も短い 0.15 s (Interval threshold) より短い Saccade (Normal saccade と *Slow saccade* の両方を含む) のペアと定義した (図 3.2B ③) [43, 44]. なお, 本研究では OAI を完全覚醒

状態では発生しない異常な瞳孔／眼球運動と定義したため、完全覚醒状態における最短の ISI を *Frequent saccade* を検出するための Interval threshold とするのが順当である。しかし、Control session の完全覚醒状態でさえ 14 名中 10 名で ISI が 0.15 s より短かった（この発見については 3.4.2 で詳しく議論する）ため、最短の ISI を Interval threshold としてしまえば正しいしきい値が設定できない。そのため、全参加者において従来研究で正常なヒトにおける最短の ISI であることがわかっている 0.15 s を Interval threshold とした。*Frequent saccade* の発生タイミングは、*Slow saccade* が Interval threshold (0.15 s) より短い ISI で生成された場合、*Slow saccade* の発生タイミングと一致する可能性があることに留意のこと。

Div-Mio

和久井・平田 (2011) [17] は、眠気のある参加者では、開散と縮瞳が同時に発生する（負の値にさえ開散する）、つまり近見反射に反することを示した。彼らは、コード化したアルゴリズムを記述せず、この現象を目視検出した。つまり従来アルゴリズムは誰にも提案されていないため、本研究において *Div-Mio* を検出するアルゴリズムを開発した。

まず、正が輻輳を表すように、左眼の水平眼球位置データから右の水平眼球位置データを差し引いて輻輳角データを取得した。正面を見た時の水平眼球位置データが 0 deg となるよう補正したため（前述）、左右の視線が平行なときの輻輳角が 0 deg であり、この輻輳角は「左右眼の視線が交わる角度」という定義（2.3.2 節を参照）に沿った値である。近見反射では、一定の光環境下で、視線を遠くから近くに、または近くから遠くに移すと、それぞれ輻輳と縮瞳、または開散と散瞳が同時に誘発される（2.3.2 節を参照）。しかし、本研究では、Control session で記録された 30 s の完全覚醒状態のデータにさえ小さな開散と縮瞳が同時に発生する短い期間があった。したがって、*Div-Mio* を検出するためのアルゴリズムでは、最初に、これらの「短い期間」における開散と縮瞳の最大速度を、各参加者のしきい値 (*Div* および *Mio* threshold) として設定した。これら 2 つのしきい値が Test session に適用され、これらのしきい値を同時に超えると *Div-Mio* が検出された。この *Div-Mio* 検出アルゴリズムは、Saccade (Normal saccade と *Slow saccade* の両方) が生成された部分のデータには適用されなかったことに留意のこと。これは、最初に *Div-Mio* を報告した以前の研究 [17] で、覚醒度が低下した参加者が Saccade 中に *Div-Mio* を示さなかったためである。

EECD

本研究では、*EECD* は、各参加者の完全覚醒状態で認められた最長の持続時間よりも長く続く閉眼持続時間と定義された。PERCLOS は、閉眼を特徴付ける OAI として従来使用されてきた [31, 32]。通常は 1 分間当たりの閉眼時間の比率として定義され、この比率が 80% を超えると覚醒度が低下したと判断される [32]。PERCLOS は、閉眼の頻度と持続時間

の両方を考慮する。前者は覚醒度だけでなく、緊張や不安などの精神的要因[29]や実験課題の内容[30]によっても変化する。一方、Wilkinson et al. (2013)[33]や田中 (1999) [30]は、後者のみを考慮したもう一つの従来アルゴリズムを提案した。彼らは、閉眼または瞬目の持続時間が、覚醒度の低下とともに延びることを示した。本研究では *EECD* を検出するために彼らのアルゴリズムを採用した。まず、閉眼時に異常値が記録された瞳孔データを用いて、各参加者の Control session における完全覚醒状態での個々の閉眼の持続時間を検出した(図 3.2C①)。その最大持続時間が、Test session のデータで *EECD* を検出するためのしきい値 (*EECD*threshold) として採用された(図 3.2C②)。閉眼時は他の OAI が計測不能だったため、*EECD* と他の OAI は同時に検出されなかった。

眼球覚醒度指標 (OAI) 発生順序の決定方法

ある OAI が別の OAI より先に発生した参加者を数え、逆順になる参加者も数えた。各参加者の Test session データで各 OAI の相対的な初発生タイミングを評価した。さらに、対応のある 2 標本 t 検定 (片側検定) を使用して、OAI の相対的な初発生タイミング (OAI の様々なペアの初発生タイミングの差) が有意であるか評価した。検定の多重性を考慮する必要がある場合、p 値を False discovery rate 補正した[95]。

眼球覚醒度指標 (OAI) 検出アルゴリズムの評価

OAI 検出アルゴリズムのしきい値が、暗算への回答と Control session 前後の VAS から推定された参加者が完全覚醒状態にあった 30 s 間の Control session データに基づいて設定された。その後、この OAI 検出アルゴリズムを、Test session 前後の VAS でそれぞれ覚醒と眠気を報告した参加者か、または Test session 前後両方の VAS で覚醒を報告した参加者に適応した例を示す。

Control session

14 名の参加者のうち 2 名は、Control session の前後両方の VAS において眠気を報告した(表 3.1)。Control session データが完全覚醒状態を反映していない可能性があるため、この 2 名はさらなるデータ解析から除外された。残り 12 名の参加者については、Control session における完全覚醒状態のデータを基に適切なしきい値を決定し、次節で記述する Test session のデータに適用して OAI を検出した。解析の対象となった 12 名の参加者が完全覚醒状態だった、つまり暗算に正答した 30 s を表 3.2 に示す。さらに、この 30 s の完全覚醒状態のデータを基に設定した OAI 検出のためのしきい値を表 3.3 に示す。

図 3.3 は、代表的な参加者 (参加者 g) の Control session 全体における水平眼球位置

(A), 垂直眼球位置 (B), 輻輳角および瞳孔径 (C) のトレースを示している. A~C の a~f の破線の四角形部分は, 完全覚醒状態だった, つまり暗算に正答した 30 s (図 3.2 の参加者 g で示されている 30 s 間) のデータで, これは D~F において拡大されている. この D~F のデータからこの参加者 (参加者 g) のしきい値を設定し, 次節で述べる Test session のデータから OAI を検出した.

表 3.1 VAS による自覚的覚醒度報告. Before : Session 前の報告 (数字が大きいほど自覚的な眠気が強い), After : Session 後の報告, Change : Session 前後の変化 (正の変化は自覚的な眠気が増したことを表す).

Participant	Control session			Test session		
	Before	After	Change	Before	After	Change
a	9	0	-9	13	80	67
b	37	14	-23	17	61	44
c	10	5	-5	10	22	12
d	19	4	-15	46	36	-10
e	29	49	20	27	55	28
f	13	13	0	16	58	42
g	14	2	-12	11	25	14
h	9	1	-8	18	37	19
i	8	3	-5	6	61	55
j	53	64	11	97	97	0
k	62	61	-1	33	60	27
l	14	3	-11	26	36	10
m	62	0	-62	76	89	13
n	61	8	-53	73	79	6

表 3.2 Control session で各参加者が完全覚醒状態だった（暗算に正答した）30 s .

Participant	Time when each participant was fully awake [s]					
a	40 - 43	59 - 64	71 - 78	90 - 94	103 - 112	144 - 146
b	21 - 23 134 - 136	26 - 34 153 - 155	38 - 41 181 - 182	50 - 55 186 - 188	81 - 82 192 - 194	122 - 124
c	28 - 43	48 - 52	78 - 81	91 - 96	109 - 112	
d	35 - 38 173 - 175	42 - 51	77 - 80	85 - 94	107 - 110	170 - 171
e	21 - 26 191 - 195	32 - 37	97 - 101	108 - 111	137 - 142	172 - 176
f	25 - 31	38 - 50	125 - 131	185 - 191		
g	41 - 44	62 - 68	77 - 88	115 - 119	139 - 142	195 - 198
h	29 - 37	48 - 55	71 - 75	87 - 91	107 - 111	178 - 181
i	22 - 25	28 - 32	46 - 59	120 - 130		
l	21 - 35	38 - 54				
m	23 - 32 113 - 115	57 - 59 130 - 132	75 - 79 150 - 154	84 - 85 200 - 202	96 - 98	107 - 109
n	22 - 26	61 - 75	83 - 86	101 - 105	123 - 128	

表 3.3 OAI を検出するためのしきい値. Angle threshold : *Slow saccade* および *Slow eye movement* を Normal saccade から分離するためのしきい値 (図 3.2B ①および図 3.4N). 振幅しきい値 : *Slow saccade* と *Slow eye movement* を分離するためのしきい値 (図 3.2B ② および図 3.4N). Interval threshold : *Frequent saccade* を検出するためのしきい値. Normal saccade と *Slow saccade* から *Frequent saccade* を検出するためのしきい値 (図 3.2B ③). Divthreshold : *Div-Mio* の *Div* 部分を検出するためのしきい値 (図 3.4P). Mio threshold : *Div-Mio* の *Mio* 部分を検出するためのしきい値 (図 3.4P). EECD threshold : *EECD* を検出するためのしきい値 (図 3.2C ②および図 3.4R).

Participant	Angle threshold [-/s]	Amplitude threshold [deg]	Interval threshold [s]	Div threshold [deg/s]	Mio threshold [-/s]	EECD threshold [s]
a	25.2	5.00	0.15	-1.68	-0.35	-
b	10.4	5.00	0.15	-2.08	-0.35	0.66
c	10.2	5.00	0.15	-2.01	-0.22	0.47
d	3.51	5.00	0.15	-4.15	-0.68	0.91
e	20.5	5.00	0.15	-1.38	-0.52	0.57
f	6.48	5.00	0.15	-2.32	-0.61	1.96
g	23.3	5.00	0.15	-0.87	-0.28	0.63
h	8.71	5.00	0.15	-3.70	-1.17	0.87
i	7.66	5.00	0.15	-3.97	-0.38	0.54
l	16.6	5.00	0.15	-3.43	-0.75	1.46
m	1.79	5.00	0.15	-4.31	-0.29	0.54
n	3.84	5.00	0.15	-4.40	-1.05	0.79

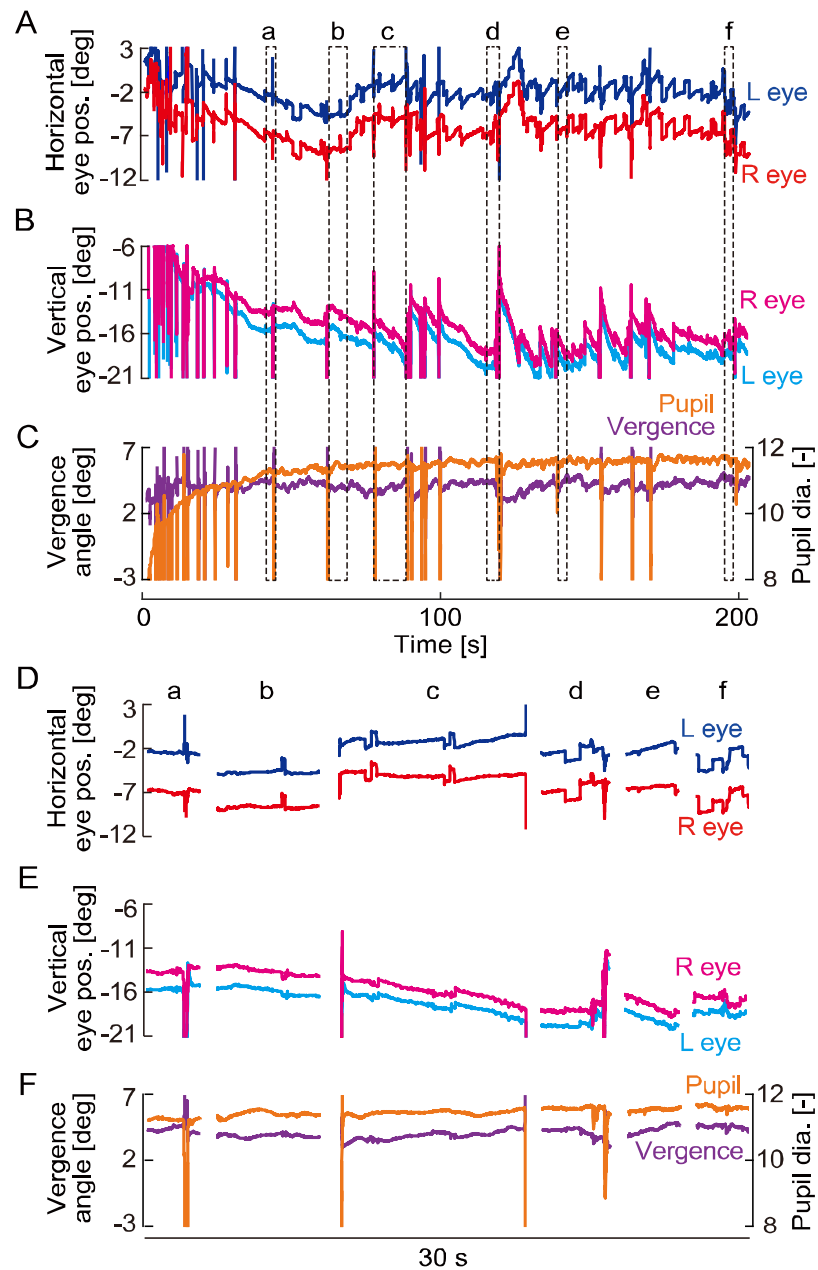


図 3.3 Control session 全体の瞳孔／眼球運動と、完全覚醒状態だった（暗算に正答した）30 s 間の拡大データ（参加者 g）。A：水平眼球位置（青：左眼，赤：右眼）。B：垂直眼球位置（シアン：左眼，マゼンタ：右眼）。C：輻輳角と瞳孔径（紫：輻輳角，オレンジ：瞳孔径）。D：拡大された完全覚醒状態の水平眼球位置（青：左眼，赤：右眼）。E：拡大された完全覚醒状態の垂直眼球位置（シアン：左眼，マゼンタ：右眼）。F：拡大された完全覚醒状態の輻輳角と瞳孔径（紫：輻輳角，オレンジ：瞳孔径）。

Test session

Test session では、12名の参加者のうち9名が、Test session 前後のVASでそれぞれ覚醒と眠気を報告した（7名）か、またはTest session 前後両方のVASで覚醒を報告した（2名）。この9名のTest session データを評価してOAIの発生順序を決定した。全ての参加者のTest session 前後のVASの結果についても、先述のControl sessionと同様に表3.1にまとめた。

図3.4は、代表的な参加者（参加者g）のTest session 全体の水平眼球位置（A）、垂直眼球位置（B）、輻輳角および瞳孔径（C）を示している。A～Cの破線の四角形部分はD～Fで拡大され、D～Fの四角形部分はG～L、O、Qでさらに拡大されている。

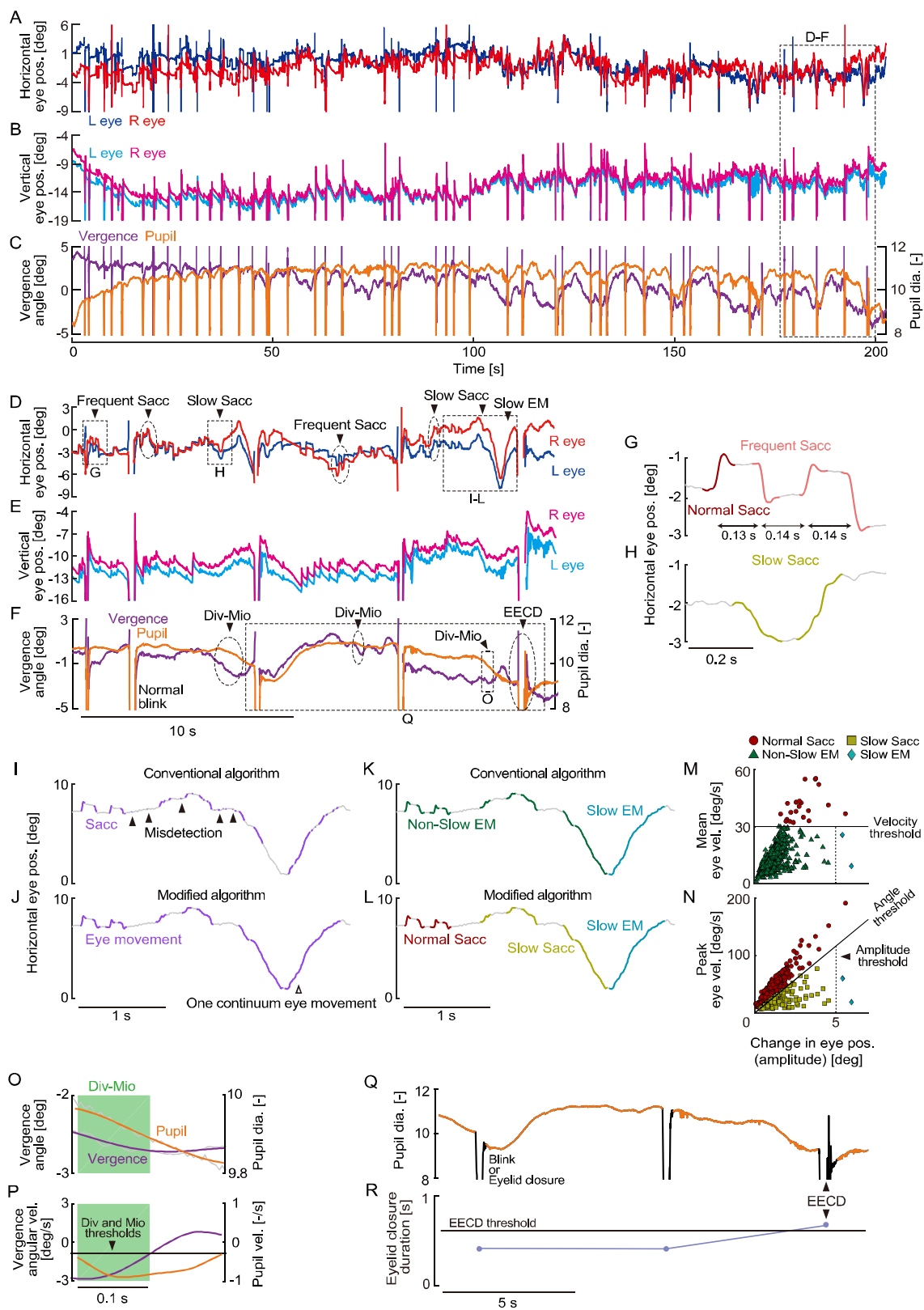


図 3.4 Test session 全体の瞳孔/眼球運動と、拡大されたデータおよび検出された OAI (参加者 g)。A：水平眼球位置 (青：左眼，赤：右眼)。B：垂直眼球位置 (シアン：左

眼, マゼンタ:右眼). C:輻輳角と瞳孔径(紫:輻輳角, オレンジ:瞳孔径). D:拡大された水平眼球位置(青:左眼, 赤:右眼)とOAI. E:拡大された垂直眼球位置(シア
ン:左眼, マゼンタ:右眼). F:拡大された輻輳角と瞳孔径(紫:輻輳角, オレンジ:瞳
孔径)とOAI. G:*Frequent saccade*(グレー:右眼, 濃赤:Normal saccade, ピンク:
Frequent saccade). H:*Slow saccade*(グレー:右眼, 黄:*Slow saccade*). I:従来アルゴ
リズム[91]によるSaccade検出(グレー:右眼, 薄紫:Saccadeまたは誤検出). I~Lの縦
座標は実際の値ではないことに留意のこと. J:修正アルゴリズムによる眼球運動検出(グ
レー:右眼, 薄紫:眼球運動). K:従来アルゴリズムによるNormal saccade, Non-*Slow*
eye movement, および*Slow eye movement*への分類(グレー:右眼, 濃緑:Non-*Slow*
eye movement, 水色:*Slow eye movement*). L:修正アルゴリズムによるNormal
saccade, *Slow saccade*, および*Slow eye movement*への分類(グレー:右眼, 濃赤:
Normal saccade, 黄:*Slow saccade*, 水色:*Slow eye movement*). M:従来アルゴリズム
[16]による*Slow eye movement*検出(濃赤の円:Normal saccade, 濃緑の三角形:Non-
Slow eye movement, 水色の菱形:*Slow eye movement*). N:修正アルゴリズムによる
Normal saccade, *Slow saccade*, および*Slow eye movement*への分類(濃赤の円:Normal
saccade, 黄の四角形:*Slow saccade*, 水色の菱形:*Slow eye movement*, 黒ライン:Angle
threshold, 黒破線:Amplitude threshold). O:拡大された輻輳角と瞳孔径, および*Div-*
*Mio*検出(紫:輻輳角, オレンジ:瞳孔径, 緑で塗られた四角形:*Div-Mio*). P:拡大さ
れた輻輳角速度と瞳孔速度, および検出された*Div-Mio*(紫:輻輳角, オレンジ:瞳孔
径, 黒:*Div*および*Mio* threshold, 緑で塗られた四角形:*Div-Mio*). Q:拡大された瞳孔
径(オレンジ:瞳孔径, 黒:眼瞼閉鎖区間). R:閉眼持続時間と*EECD*(紺色:閉眼持続
時間, 黒:*EECD* threshold). Sacc:Saccade, Slow EM:*Slow eye movement*.

前節の Control session における完全覚醒状態のデータ (図 3.3D~F) に基づいてしきい値が設定された OAI 検出のための修正アルゴリズムを Test session のデータに適用した。以下に、修正アルゴリズムによる OAI 検出の結果を示す。

Slow saccade / Slow eye movement / Frequent saccade

図 3.4J では、修正アルゴリズムにより眼球運動 (Normal saccade に加えて、*Slow saccade* および *Slow eye movement* を含む) を検出した結果の例を、図 3.4I の従来アルゴリズムによる検出結果の例と比較する形で示す[91]。I に示す従来アルゴリズムは誤検出したノイズ部分を、J に示す修正アルゴリズムは誤検出していない。12 名の参加者全員について、修正アルゴリズムは従来アルゴリズムより誤検出を 96.6%削減した。また、従来アルゴリズムでは個々の Saccade しか検出しない (I) が、修正アルゴリズムでは複数の眼球運動が連続した一連の眼球運動 (J の“*One continuum eye movement*”) を検出できた。このように視線が留まらず流れ続ける眼球運動は異常 (*Slow saccade* または *Slow eye movement*) であり、次の段落に示すようにこの眼球運動は *Slow eye movement* に分類された。

図 3.4L と N では、修正アルゴリズムによる *Slow saccade* と *Slow eye movement* を Normal saccade から分離した結果の例を、図 3.4K と M の従来アルゴリズムによる *Slow eye movement* 検出の例と比較する形で示す[16]。K と M に示した従来アルゴリズムは *Slow saccade* の検出を目的としたものではない。一方、L と N に示した修正アルゴリズムは *Slow eye movement* だけでなく *Slow saccade* も検出できた。

図 3.4G では、*Frequent saccade* として検出された、ISI が 0.15 s より短い連続した Saccade の例を示している。

Div-Mio

図 3.4O は本研究で作成したアルゴリズムによる *Div-Mio* 検出結果の例を示している (負の輻輳角と瞳孔径がそれぞれ開散と縮瞳を表す)。図 3.4P は、輻輳角と瞳孔径の変化の一次導関数を示している。*Div-Mio* を検出する従来アルゴリズムはない。P に示す本研究で作成したアルゴリズムは *Div-Mio* (緑で塗られた四角形の部分) を検出できた。

EECD

図 3.4Q と R は本研究で作成したアルゴリズムによる *EECD* 検出結果の例を示している。Q の瞳孔径データの黒い部分は瞳孔が眼瞼で隠れた閉眼期間であり、その瞳孔径が正確に記録されなかった。この黒い部分はアルゴリズム (図 3.2C) により自動的に検出され、閉眼持続時間データが計算された。R で示したアルゴリズムはこの閉眼持続時間データから

EECDを検出できた。

3.3 眼球覚醒度指標 (OAI) の発生順序

OAI の発生順序を評価する。表 3.4 は、Test session 前後の VAS でそれぞれ覚醒と眠気を報告した 7 名の参加者 (A) と Test session 前後両方の VAS で覚醒を報告した 2 名の参加者 (B) の、Test session 中の各 OAI の初発生タイミングを示している。“-”は各 OAI が検出されなかったことを表す。9 名の参加者全員に *Frequent saccade* が発生した。*Slow saccade* と *Slow eye movement* はそれぞれ 8 名と 7 名の参加者で発生し、*Div-Mio* と *EECD* は 5 名の参加者で発生した。表 3.5 は、表 3.4 でも示した各 OAI (ただし *EECD* を除く) の初発生タイミングを発生順に並べ替えたものである。*Frequent saccade* と *Slow saccade* の両方が発生した 8 名の参加者のうち、6 名では *Frequent saccade* が *Slow saccade* より早く発生し、残り 2 名は逆の順序で発生した。*Frequent saccade* または *Slow saccade* の後、*Slow eye movement* は 7 名の参加者で、*Div-Mio* は 5 名の参加者で発生した。*Slow eye movement* と *Div-Mio* が発生するときは常に *Frequent saccade* または *Slow saccade* の後だった。*Div-Mio* と *Slow eye movement* の両方が発生した 5 名の参加者のうち、*Div-Mio* は 4 名の参加者で *Slow eye movement* より早く発生した。まとめると、これらの OAI の発生順序は典型的には *Frequent saccade* → *Slow saccade* → *Div-Mio* → *Slow eye movement* であった。なお、*Frequent saccade* と *Slow saccade* の両方が発生した参加者 8 名中 2 名でのみこの 2 つの OAI が典型的順序とは逆順に発生し、*Div-Mio* と *Slow eye movement* の両方が発生した参加者 5 名中 1 名でのみこの 2 つの OAI が典型的順序とは逆順に発生した。図 3.5 は、代表的な参加者 (参加者 1) の全ての OAI 発生タイミングを示すラスタプロットと初発生タイミング (先述したとおり開始から 10 s 以内に検出された OAI は無視された点に留意のこと) を示す黒丸の例を示している。この黒丸が示しているように、この参加者の OAI も、表 3.5 にも示されている典型的な順序 (*Frequent saccade* → *Slow saccade* → *Div-Mio* → *Slow eye movement*) で発生した。興味深いことに、*EECD* は常に *Frequent saccade* より遅く発生したが、典型的な発生タイミングはなく散発的に発生した (表 3.4)。要約すると、OAI は典型的には *Frequent saccade* → *Slow saccade* → *Div-Mio* → *Slow eye movement* の順に発生したが、*EECD* は一貫性のないタイミングで発生した。

表 3.4 Test session 前後の VAS でそれぞれ覚醒と眠気を報告した 7 名の参加者 (“Awake → Drowsy”) と, Test session の前後両方の VAS で覚醒を報告した 2 名の参加者 (“Awake → Awake”) の, 各 OAI の初発生タイミング. Sacc : Saccade, Slow EM : *Slow eye movement*.

VAS	Participant	Frequent Sacc	Slow Sacc	Div-Mio	Slow EM	EECD
Awake → Drowsy	a	12.63	14.88	40.84	114.6	-
	b	10.41	197.5	-	-	-
	e	63.87	48.54	96.97	172.1	109.7
	f	11.68	53.32	-	193.7	47.41
	h	10.66	112.4	-	-	-
	i	11.23	-	-	155.3	149.0
	l	11.22	11.35	69.62	175.1	-
Awake → Awake	c	12.21	19.99	151.6	80.53	118.8
	g	18.80	15.82	104.3	197.7	169.1

表 3.5 Test session 前後の VAS でそれぞれ覚醒と眠気を報告した 7 名の参加者 (“Awake → Drowsy”) と, Test session の前後両方の VAS で覚醒を報告した 2 名の参加者 (“Awake → Awake”) の, 発生順序に並べ替えた各 OAI (EECD 以外) の発生タイミング. Sacc : Saccade, Slow EM : *Slow eye movement*.

VAS	Participant	Frequent Sacc	Slow Sacc	Div-Mio	Slow EM
Awake → Drowsy	a	12.63	14.88	40.84	114.6
	b	10.41	197.5		
	e	48.54	63.87	96.97	172.1
	f	11.68	53.32	193.7	
	h	10.66	112.4		
	i	11.23	155.3		
	l	11.22	11.35	69.62	175.1
Awake → Awake	c	12.21	19.99	80.53	151.6
	g	15.82	18.80	104.3	197.7
		1	2	3	4
Emergence order					

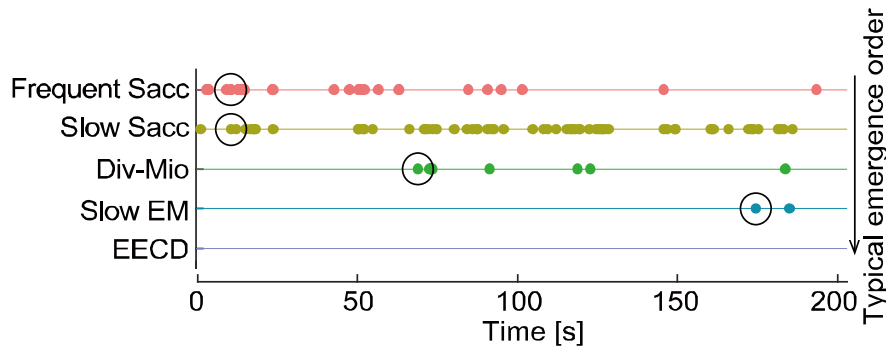


図 3.5 Test session でアルゴリズムにより検出された各 OAI の発生タイミングのラスタープロットおよび初発生タイミングを表す黒丸（ただし開始から 10 s 以内に検出された OAI は無視された）（参加者 1）。上から *Frequent saccade*（ピンク）、*Slow saccade*（黄）、*Div-Mio*（緑）、*Slow eye movement*（水色）、*EECD*（紺）の順（図 3.3 および図 3.4 で認められた典型的な発生順序）。黒丸は各 OAI の初発生タイミングを表す。Sacc : Saccade, Slow EM : *Slow eye movement*.

OAI の相対的な初発生タイミングを定量化する。*Frequent saccade* と *Slow saccade* の初発生タイミングの差は平均で 40.28 s（最大 187.0 s，最小 -15.33 s）だった ($t(7) = 1.63$, $p > 0.05$, Cohen's $d = 0.92$)。 *Slow saccade* と *Div-Mio* の初発生タイミングの差は平均で 70.54 s（最大 131.6 s，最小 25.96 s）だった ($t(4) = 3.86$, False discovery rate-corrected $p < 0.05$, Cohen's $d = 0.66$)。 *Div-Mio* と *Slow eye movement* の初発生タイミングの差は平均で 55.33 s（最大 105.5 s，最小 -71.04 s）だった ($t(4) = 1.72$, False discovery rate-corrected $p > 0.05$, Cohen's $d = 1.63$)。 OAI の中で *EECD* のみが参加者毎に一貫性のないタイミングで発生した。ただし、*EECD* の初発生タイミングは *Frequent saccade* より遅かった（初発生タイミングの差は平均 95.25 s，最大 150.3 s，最小 35.73 s。 $t(4) = 4.07$, False discovery rate-corrected $p < 0.05$, Cohen's $d = 3.19$)。要約すると、これらの OAI の初発生タイミングには 40.28~95.25 s の差があった。

3.4 眼球覚醒度指標（OAI）の発生順序と神経メカニズム

多くの文化において「目は心の窓」と呼ばれる。眼球，眼瞼，および瞳孔の運動の様々な特徴は，他覚的な覚醒度指標とみなされてきた[15, 17, 24, 32, 44, 45]。にもかかわらず，各研究はそれらのうちの 1 つまたは少数を同時に評価しただけであり，覚醒度低下時のそれらの発生順序は不明なままである。本研究では，自然な静止状態で発生する OAI を検出し，

その発生順序を特定した。以下では、各 OAI の根底にある神経メカニズムと併せて、今回特定された OAI の発生順序について議論する。

3.4.1 眼球覚醒度指標 (OAI) の発生順序

本研究では次の 5 つの眼球、瞳孔、および眼瞼の運動を評価した：1) Saccade, 2) 緩徐な眼球運動, 3) 輻輳角, 4) 瞳孔径, および 5) 瞬目 (閉眼)。OAI は、完全覚醒状態の参加者では発生しないものと定義した。OAI は典型的には次の順序で発生することがわかった：*Frequent saccade* → *Slow saccade* → *Div-Mio* → *Slow eye movement*。ただし、*Frequent saccade* と *Slow saccade*, または *Div-Mio* と *Slow eye movement* の発生順序は、稀にはあるが逆転する場合があることに留意する必要がある。また、ヒトの覚醒度低下を検出するために広く使用されている PERCLOS と基本的に同等である *EECD*[30, 33]は、評価した OAI の中でも一貫性のないタイミングで発生した。これらの結果は、徐々に低下する覚醒度をモニタリングすることを可能とする眼球-瞳孔測定法の基礎を提供する。この眼球-瞳孔測定法では、Test session の前後両方の VAS で覚醒を報告した参加者でさえ、典型的な順序と類似した順序で OAI が発生したため、覚醒度の潜在的な低下さえ評価できると考えられる (表 3.4 および 3.5 の “Awake → Awake”)。

本研究では、相対的な覚醒度を OAI の初発生タイミングの差として定量化した。OAI の発生タイミングの差が僅か (例えば、ほんの数 s の差) である場合、これらの OAI から覚醒度が徐々に低下する過程をモニタリングすることは困難である。しかし、実際には OAI の発生タイミングの差は 40.28~95.25 s と大きく、OAI が幅広い覚醒度を反映することがわかった。したがって、我々が提案する眼球-瞳孔測定法は、OAI の検出により覚醒度低下の過程をモニタリングできることが示唆される。

3.4.2 眼球覚醒度指標 (OAI) の発生順序の妥当性と、発生順序から考察する神経メカニズム

覚醒度の低下に伴い、Saccade の頻度の増加とピーク速度の低下の内どちらが先に生じるかこれまで明らかでなかったが、本研究では典型的には *Frequent saccade* が *Slow saccade* より早く発生した。本研究で観察された *Frequent saccade* は、振幅が小さく (56.4%が 1 deg 未満)、また不随意に発生し、その多くが Microsaccade に相当することが示唆される (2.3.1 節を参照)。Microsaccade は潜在的な注意を反映してその頻度などを変えるとされ

る[46]が、*Frequent saccade*についても、覚醒度の低下を原因として、あるいはその前兆として、周辺環境への注意の低下により生じると考えられる[44]。本研究の結果では、参加者14名中10名のISIの最小値は、Control sessionの完全覚醒状態でさえ通常の最短ISIである0.15 sより短かった。これはおそらく暗室を原因とした周辺環境への注意の低下によるものであり、必ずしも覚醒度の低下とは関係しない。ただし、運転中など、完全な暗所以外の環境における*Frequent saccade*は、多くの場合、覚醒度低下の表れまたは前兆である可能性が高い。なお、瞳孔/眼球運動は暗所と明所で異なる場合がある。本研究では、視覚刺激により生じる瞳孔/眼球運動を排除し、純粋に覚醒度低下によってのみ生じるOAIを評価するために、暗室で実験した(キャリブレーションに用いたPenlightも各Session中は消灯した)。今後の研究において明所でOAI(*Frequent saccade*以外のOAIも含む)を検出して覚醒度を評価する際には、本研究で明らかになったOAIの発生順序を参考にしつつも、視覚刺激などの環境毎にOAIの生じやすさを評価することが望まれる。

本研究で定義したOAIの中で*Slow saccade*と*Slow eye movement*だけは、サルにおける発生順序が既に知られており[15]、覚醒度と並行して縫線核の活動が低下する中で*Slow saccade*が先に発生する(2.3.1節を参照)。本研究でヒトの参加者に認められた典型的な発生順序はサルにおけるこの発生順序と一致しており、*Slow saccade*が*Slow eye movement*より先に発生した。

*Div-Mio*の神経メカニズムが解明されていないこともあり(2.3.2節で前述)、*Div-Mio*とその他のOAIとの発生順序は不明だった。本研究では、*Div-Mio*は典型的には*Slow eye movement*より早く発生するが、稀に前後することを示した。*Slow eye movement*は縫線核(Omni-pause neuron)やNeural integratorの誤動作により生成される可能性が高い(2.3.1節で前述)。Neural integratorと青斑核の活動に関連付けられる縮瞳との繋がりには不明だが、本研究の結果はNeural integratorが*Slow eye movement*だけでなく*Div-Mio*の発生にも関与する可能性を高めたと考えられる。ただし、本研究において*Div-Mio*は典型的には*Slow eye movement*より早く発生したため、2.3.2節で記述した中脳領域など、Neural integrator以外の神経メカニズムや脳領域も*Div-Mio*の発生に関与する可能性は依然残っている。

2.2節で述べたように、眼を見開く・手で眼瞼をこするなどの覚醒を保つための行動は青斑核を活性化する可能性があり、参加者がそのような行動を取った場合には青斑核の活動と相関があることが知られる瞳孔径変動(OAIの中で言えば*Div-Mio*)とEECDの発生タイミングに何らかの関係が認められるかもしれない。しかし本研究のTest sessionにおける眠気に抗わないよう指示された参加者は青斑核を活性化するための行動を取ることはなく、したがってEECDと他のOAIの神経メカニズムには強い関連性がない。これはEECDがOAI間で一貫性のないタイミングで発生したという本研究の結果を裏付けている。

3.5 まとめ

ヒトが覚醒度を低下させる間に順次発生する OAI の発生順序を評価した。覚醒度が低下し始めたとき、または覚醒度低下の前兆として、*Frequent saccade* が発生する。その後、*Slow saccade* が発生し、さらに覚醒度が低下して視線を保つことが困難になる頃、*Div-Mio* や *Slow eye movement* が発生する。*Frequent saccade* と *Slow saccade*、あるいは、*Div-Mio* と *Slow eye movement* の発生順序が稀に典型的な順序と逆転する可能性があることに留意する必要があるが、本研究の結果は、これらの OAI がヒトの覚醒度をモニタリングするための信頼できる他覚的指標になり得ることを示唆している。さらに、*EECD* は *Frequent saccade* の後ならばいつでも発生する可能性がある。これらの結果は、徐々に低下する覚醒度のモニタリングを可能にする眼球-瞳孔測定法の基礎を提供する。

第4章

周期的刺激に対する適応性焦点調節の獲得と維持

4.1 はじめに

我々が視線を動かす際、通常は眼球運動と焦点調節が強調動作する[96, 97]。しかしながら、視覚応答課題において、前者の潜時は約 0.18 s (Saccade の場合) [53]であるのに対し、後者の潜時は 0.30~0.40 s [79, 80]であり、0.10~0.20 s 程度の差がある。この 0.10~0.20 s 程度の遅延の間、我々の視線は正しく視標に向けられていても、鮮明な網膜像は得られない。このような眼球運動と焦点調節の潜時の差は、視線移動後に 0.50 s 程度、視覚認知のための刺激しきい値が上昇する原因の一つの可能性がある[98]。周期的で、そのため予測可能な視覚刺激移動に対する視線移動タスクでは、予測性制御により随意性の眼球運動(Saccade, 輻輳/開散)の潜時はほぼ 0 となる[99]。また、第2章で先述したように、Smooth pursuit や視運動性眼球運動(眼振)についても、遅れは 0 にならないまでも刺激の周期性に適応してゲインを上昇させ、また位相遅れを軽減させる機構を有する[66, 67, 68, 70, 71]。したがって、我々の焦点調節が潜時を短縮する機能を有していない場合、視線移動後に鮮明な網膜像を得るまでの遅延はますます長くなる。

Phillips et al. (1972)[77]は焦点調節刺激強度が周期的、ステップ状に変化するとき、焦点調節潜時が 0.18 s 程度まで短縮することを示した。対照的に、それとよく似たステップ刺激を用いた Otero et al. (2019)[100]は、刺激の周期性は焦点調節の潜時と振幅(ゲイン)に影響を与えないことを示した。また、彼らは、周期的なステップ刺激を 120 s 間呈示し、刺激呈示時間の増加による焦点調節の変化を評価したとき、潜時と振幅が全体を通して変化しなかったと報告した。一方、Krishnan et al. (1973)[78]は、0.30~1.0 Hz の周波数帯の正弦波刺激と不規則刺激の間に、焦点調節ゲインの違いは観察されなかったが、前者の刺激に対する位相遅れは後者のそれよりも有意に小さいと報告した。彼らは、残念ながら長さが記載されていないデータ全体からゲインと位相遅れを計算したため、正弦波刺激に対する応答の位相遅れを短縮する焦点調節制御の獲得過程は未だ明らかにされていない。焦点調節[101]と眼球運動[102, 103]では生成に関わる神経メカニズムが異なる。したがって、焦点調節が周期的刺激に適応するのに要する時間は、眼球運動が周期的刺激に適応するのに要する時間(例: サルの Smooth pursuit は 3 周期以内に周期的刺激に適応する[104])から推

定することはできない。また、獲得した位相遅れ短縮の維持特性は明らかにされていない。焦点調節位相遅れを短縮することによって焦点の合った網膜像が得られた後は高精度の焦点調節を維持する必要性が無い可能性があるが、Krishnan et al. (1973)[78]は実験終盤のパフォーマンス低下の可能性も考慮しなかった。

本章では、ゲインの増加と位相遅れの短縮を特徴とする焦点調節の周期的刺激に対する適応性制御の獲得と維持の過程を明らかにすることを目的とし、正弦波刺激の各周期におけるこれらのパラメータの変化を評価した。

4.2 方法

4.2.1 参加者

参加者は 21~24 歳の健康な男子学生 6 名だった。研究の目的と実験の手順を説明した後、参加への同意を得た。参加者の屈折異常（近視、遠視、Diopter[D]単位）をオートレフラクトメータ（WAM-5500、シギヤ精機製作所、後述する図 4.1）で計測し、レンズと眼鏡型フレーム（サンニシムラ）により補正することで、屈折異常（近視、正視、遠視）の個人差による刺激強度の差を排除した。

4.2.2 実験

環境

焦点調節力（D 単位）はオートレフラクトメータにより計測された（図 4.1）。Sampling rate は設定可能な最大値の 6 Hz に設定された。刺激（視標）は視標線形移動制御システム（WMT-2、シギヤ精機製作所、図 4.1）により、+2~+5 D（50~20 cm）（設定可能な最大の移動範囲と速度は+1~+5 D と 99.9 cm/s）で参加者に呈示された。視標位置は視標線形移動制御システムに組み込まれた専用ソフトウェアにより、100 Hz の Sampling rate で計測された。これらの値は、焦点調節力と同期され、コンピュータに記録された。

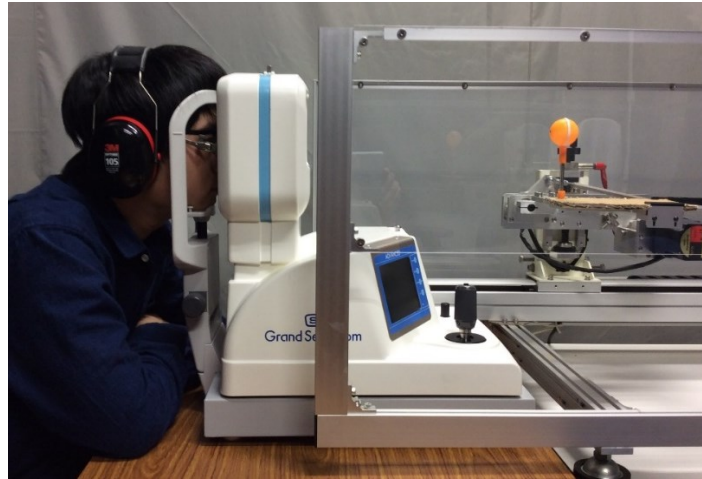


図 4.1 参加者とオートレフラクトメータ WAM-5500 および視標線形移動制御システム WMT-2

実験は明るい部屋で実施された。参加者は座位を取り、額当てとあご台により頭部を固定された。視標の位置や速度が変化した際に視標線形移動制御システムから生じる動作ノイズは、視標位置に関する聴覚情報を提供し[105]、参加者の注意を視覚情報から逸らす可能性があるため、参加者はイヤーマフを装着した。

視標は直径 4 cm のピンポン球の中心に打った直径 3 mm の黒い点（ピンポン球視標）だった（図 4.2）。Labhishetty et al. (2019)[106]が視角 1~14 deg（本研究で視標が最も参加者に近づく刺激強度+5 D のときでさえ、本研究の視標（3 mm の点）の視角は約 4.6 deg であり、ピンポン球全体でも約 11.4 deg である）の視標を用い、視標の視角（つまり視標サイズ）による焦点調節応答の差はほぼ無いことを示しており、本研究でも焦点調節に対する視標サイズの影響は大きくないことが示唆される。自然環境では、視覚対象物の見掛けのサイズは、それを観察する者からの距離に応じて変化する（近づくほど視角が大きくなる）。これは正確な焦点調節を達成するのに役立つ手がかりを提供する[107, 108]。この設計により自然環境と似た環境下での焦点調節を計測できた。

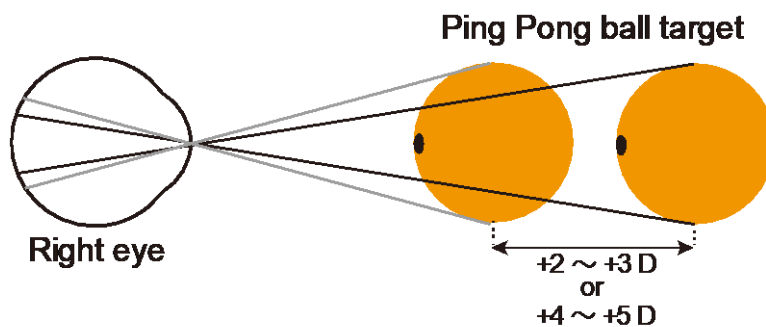


図 4.2 実験で使用したピンポン球視標

右眼の焦点調節を計測した。近見反射の影響を排除した焦点調節計測でしばしば行われる[77,78,96]のように、非計測眼（左眼）は遮蔽された。また、視標を計測眼（右眼）の正面に置くことで、視標が移動しても眼球運動が発生しないようにした。

手順

Krishnan et al. (1973)[78]と同様に正弦波刺激を使用した。彼らの結果は、周波数 0.30～1.0 Hz の正弦波刺激に対する焦点調節位相遅れが不規則刺激に対するものより小さいことを示しており、本研究ではこの範囲をカバーするために 0.25, 0.50, 0.75, 1.0 Hz の刺激周波数を選択した。各刺激は 10 周期呈示された。Krishnan et al. (1973)[78]の刺激移動範囲は+1～+3 D のみだったが、異なる移動範囲が異なる焦点調節を誘発する可能性があることが示唆される[109]ため、本研究では+2～+3 D (50～33 cm) と+4～+5 D (25～20 cm) の2つの刺激移動範囲が使用された。実験開始前に、実験で使用されたものと同じ動的刺激が呈示される練習 Session があった。したがって、最初の試行でも、参加者に未知の刺激が呈示されることはなかった。ただし、全ての実験で、刺激はランダムな順序で呈示され、参加者は現在の試行における刺激の移動範囲や周波数を知らされなかった。刺激移動範囲、周波数、参加者毎に 12 回計測した。

参加者は呈示された視標にピントを合わせるよう指示された。各試行間は 30 s おかれ、この間、参加者は額当てとあご台から頭部を外し休憩できた。試行開始の 5 s 前に口頭で次の試行の開始を参加者に知らせる合図を出した。

4.2.3 データ解析

計測されたデータは MATLAB (Mathworks) に読み込み、解析した。まず、焦点調節データの外れ値がしきい値処理により排除された。各刺激周波数で生データに含まれる刺激 1 周期分のデータ点数は異なる。全ての刺激周波数で同じ位相分解能にするため、刺激周波数の 30 倍の Sampling rate (位相分解能は 12 deg) で 3 次スプライン補間された。例えば、刺激周波数が 0.50 Hz の場合、15 Hz で補間された。位相分解能 (12 deg) は、正弦波刺激に対する位相遅れが不規則刺激に対するものより約 30 deg 小さいことを示した Krishnan et al. (1973)[78]の結果に基づいて選択された。各参加者の焦点調節波形を補間した後、12 回の計測値について算術的に平均化された。

Krishnan et al. (1973)[78]は、計測時間全体のデータによりゲインと位相遅れを評価し、刺激呈示周期数の増加に伴ってゲインと位相遅れがどのように変化するかは評価しなかった。そこで本研究では、次の方法を用いて、各周期毎に正弦波刺激により誘発された焦点調節のゲインと位相遅れを評価した。離散フーリエ変換 (Discrete Fourier transform : DFT)

を各周期に適用し、刺激と焦点調節の DFT 値を用いて、それぞれ式 (4.1) と (4.2) で焦点調節ゲインと位相遅れを計算した。

$$G(f_{stim}) = \frac{|Y(f_{stim})|}{|X(f_{stim})|} \quad (4.1)$$

$$\phi(f_{stim}) = \arg(X(f_{stim})) - \arg(Y(f_{stim})) \quad (4.2)$$

ここで、X と Y はそれぞれ刺激と焦点調節の DFT であり、 f_{stim} は刺激周波数 (0.25, 0.50, 0.75, または 1.0 Hz) である。

最後に、1 周期目と 2 周期目以降のゲインおよび位相遅れを統計的に比較 (ダネットの検定) し、焦点調節が各周期でどのように変化したか評価した。

4.3 正弦波刺激呈示周期数増加に伴う焦点調節ゲイン・位相の変化

図 4.3 は、各参加者の平均焦点調節から求められた刺激周期毎の焦点調節ゲインと位相遅れを示している。青い箱ひげ図が刺激移動範囲+2~+3 D 条件、赤い箱ひげ図が+4~+5 D 条件である。各箱ひげ図は、6 名の参加者 (参加者毎に 12 回の計測) から取得したデータから作成された。刺激周波数 0.50 Hz 以下の場合 (図 4.3A, B), いずれの刺激移動範囲でも、1 周期目から 10 周期目までほぼ一定のゲインと位相遅れが観察された (1 周期目と 10 周期目の比較: $p > 0.9$)。一方、刺激周波数 0.75 Hz 以上の場合 (図 4.3C, D), 刺激移動範囲+2~+3 D では、1 周期目と比較して 3 周期目と 2 周期目 (それぞれ 0.75 Hz と 1.0 Hz の刺激条件の場合) でゲインが有意に ($p < 0.05$) 増加した (図上部の*)。ただし、4 周期目と 6 周期目 (それぞれ 0.75 Hz と 1.0 Hz の刺激条件の場合) にはゲインが減少し、1 周期目との有意差はなくなった ($p > 0.1$)。また、刺激周波数 0.75 Hz 以上の場合 (図 4.3C, D), 2 周期目の位相遅れは 1 周期目より有意に ($p < 0.01$) 小さかった (図上部の*)。刺激移動範囲+4~+5 D の場合、この有意差は 10 周期目まで維持された ($p < 0.01$) が、+2~+3 D の場合、0.75 Hz と 1.0 Hz においてそれぞれ 3 周期目と 9 周期目で有意差がなくなった ($p > 0.05$)。一方、刺激周波数 0.25 Hz の場合 (図 4.3A), 1 周期目でも位相遅れはほぼなく ($\phi(0.25 \text{ Hz}) \approx -20 \text{ deg}$), 2 周期目以降でも有意差は認められなかった (1 周期目と 10 周期目の比較: $p > 0.9$)。言い換えれば、刺激周波数が高く ($\geq 0.75 \text{ Hz}$), 1 周期目の位相遅れが大きい場合 (1 周期目の平均位相遅れ: 0.75 Hz で -86.8 deg , 1.0 Hz で -117.5 deg), ゲインの増加と位相遅れの短縮は 2 周期目以降に認められる。この発見については 4.4 で

詳しく考察する。

刺激移動範囲に関係なく、刺激周波数が高いほど、1周期目と比較して2周期目でゲインの増加が大きく、位相遅れが小さくなる傾向が認められた(図4.4)。先述したとおり、これらの変化は一時的な場合もあれば継続的な場合もある。

ピンポン球視標(距離による視角の変化有り)を用いたこの実験では、6名中1名の参加者が自覚的なボケを報告した。

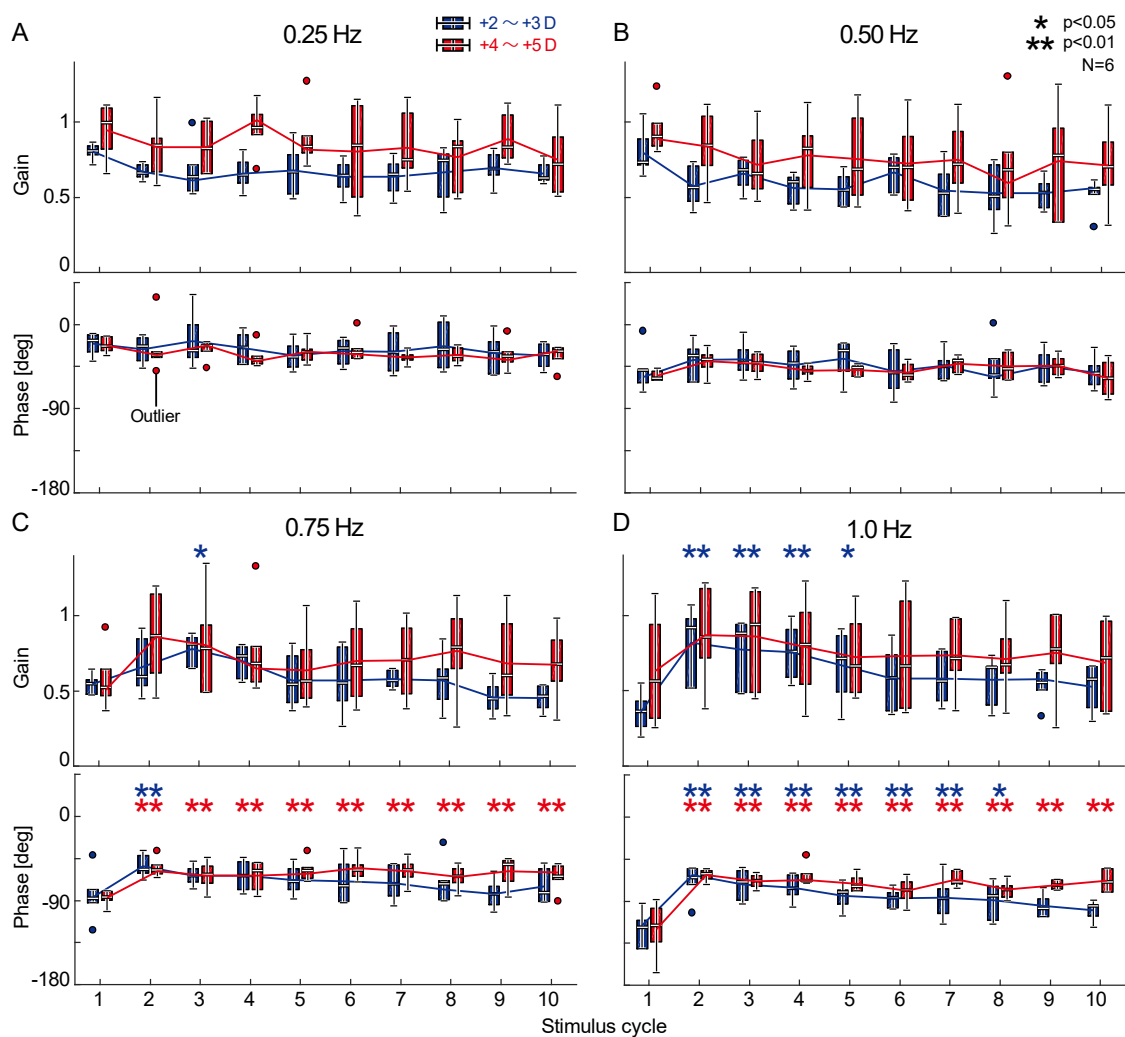


図 4.3 正弦波状に移動するピンポン球視標により誘発された焦点調節ゲインと位相遅れ。A : $f_{stim} = 0.25$ Hz, B : $f_{stim} = 0.50$ Hz, C : $f_{stim} = 0.75$ Hz, D : $f_{stim} = 1.0$ Hz. 箱ひげ図 : 四分位範囲 (箱) と最大/最小値 (ひげ). 参加者 N = 6. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (1周期目をコントロールとしたダネットの多重比較)。

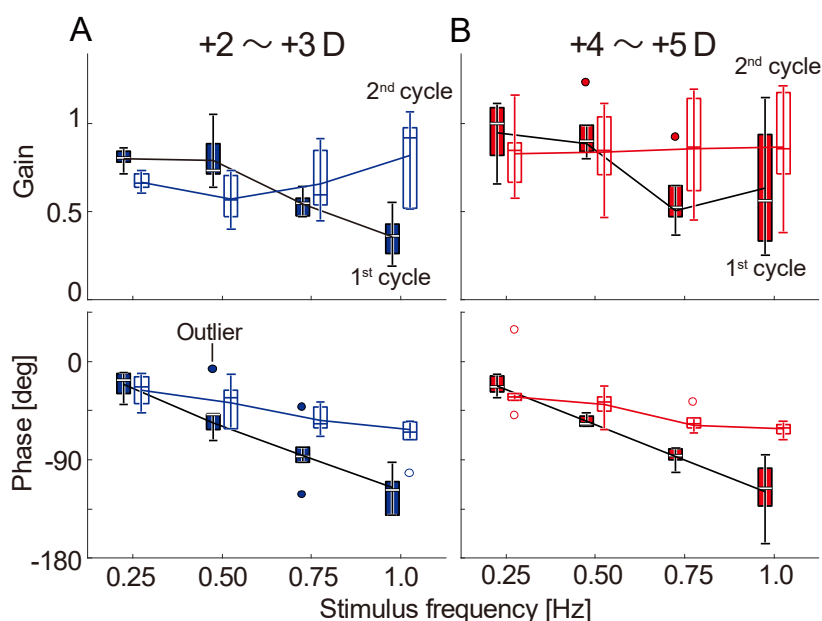


図4.4 正弦波状に移動するピンポン球視標により誘発された1周期目と2周期目の焦点調節ゲインと位相遅れ. A: 刺激移動範囲+2~+3 D, B: +4~+5 D. 箱ひげ図: 四分位範囲(箱)と最大/最小値(ひげ). 色を塗られた箱: 1周期目, 色を塗られていない箱: 2周期目. 参加者 N = 6.

4.4 正弦波刺激呈示中の適応性焦点調節の獲得と維持

中心窩の焦点深度は ± 0.45 D[110]程度であることが知られ, これは本研究で採用した刺激移動幅(± 0.50 D)より僅かに小さいだけである. しかし, 特に刺激が参加者に近い場合, 参加者は網膜像のボケを防ぐために必要な最小限の大きさの焦点調節(刺激の大きさ > 調節の大きさ[20])しか生成しないこともまた知られている. したがって, 刺激移動幅が焦点深度とさほど変わらない場合でも, 特に接近する刺激の場合はボケが発生する可能性が高い. 実際に, ピンポン球視標(距離による視角の変化有り)を用いた本章の実験の参加者6名中1名と, 後述するタブレット視標(距離による視角の変化無し)を用いた次章の実験(刺激移動幅は本章の実験と同様)の参加者5名全員から一時的なボケが報告された.

Krishnan et al. (1973)[78]は, 周波数 0.30~1.0 Hz の正弦波刺激に対する焦点調節位相遅れが不規則刺激に対するものより小さいことを示した. ただし, 焦点調節が周期的刺激に適応するのに要する時間は未だ不明であり, 眼球運動が周期的刺激に適応するのに要する時間からは推定できない. Krishnan et al. (1973)[78]は, 残念ながら長さが記載されていないデータ全体を使用して位相遅れを計算した. しかし, 本研究では刺激呈示周期数の増加に

伴う位相変化を解析することにより、焦点調節パラメータが時間経過とともにどのように変化したかを評価することができた。刺激 1 周期目で大きな位相遅れが観察された高周波条件 (≥ 0.75 Hz) では、2 周期目の開始前後、つまり刺激を 1~1.3 s (1.0 Hz の 1 周期~1.3 Hz の 1 周期) だけ見た後に位相遅れが短縮された (図 4.2C, D)。図 2 に示す四分位範囲 (箱ひげ図の箱) が十分に小さく、6 名の参加者それぞれの平均焦点調節を集めて実施された統計的検定で有意差が示されたことから、6 名の参加者の焦点調節はよく似たパターンを示したことがわかる。2 周期目での位相遅れの短縮は、本研究で評価した両方の刺激移動範囲でほぼ同様に生じた。一方、刺激移動範囲によって適応性焦点調節の維持特性は異なる。刺激移動範囲+4~+5 D の場合、10 周期目まで位相遅れ短縮が維持された。対照的に、+2~+3 D の場合、位相遅れ短縮は 3~9 周期目で失われた (0.75 Hz で 1 周期 (1.3 s) 程度、1.0 Hz で 7 周期 (7 s) 程度、高いパフォーマンスを維持)。適応性焦点調節のこのような維持特性は以前の研究では評価されていない。この発見については、焦点調節ゲインに関する発見とともに、次の段落で考察する。

Krishnan et al. (1973)[78]は正弦波刺激と不規則刺激の間の焦点調節ゲインの差を報告せず、また刺激呈示周期数の増加に伴うゲインの変化を評価しなかった。我々が刺激呈示周期数の増加に伴うゲインの変化を評価したところ、刺激移動範囲+2~+3 D の場合、焦点調節ゲインは 1 周期目に比べて 3 周期目と 2 周期目 (それぞれ 0.75 Hz と 1.0 Hz の刺激条件の場合) で有意に上昇することがわかった。ただし、4 周期目と 6 周期目 (それぞれ 0.75 Hz と 1.0 Hz の刺激条件の場合) にゲインが低下し (0.75 Hz で 1 周期 (1.3 s) 程度、1.0 Hz で 4 周期 (4 s) 程度、高いパフォーマンスを維持)、1 周期目で認められたゲインと有意差がなくなった (図 4.2C, D)。これらの結果は、刺激周波数が高い場合 (≥ 0.75 Hz)、焦点調節ゲインは上昇するが、上昇したゲインの維持は困難であることを示唆している。この困難さは、ここで示されている焦点調節ゲインの上昇がこれまでの研究努力によっても見過ごされた原因の一つの可能性がある。刺激移動範囲+2~+3 D では、ゲインが上昇したのに加え、先述したように位相遅れが短縮された。したがって、焦点調節パフォーマンスは 0.75 Hz の 3 周期目と 1.0 Hz の 2 周期目で十分に改善された可能性がある。ただし、この刺激移動範囲では、0.75 Hz の 4 周期目と 1.0 Hz の 9 周期目で位相遅れとゲイン両方のパフォーマンスが低下した (0.75 Hz で 2 周期 (2.6 s) 程度、1.0 Hz で 7 周期 (7 s) 程度、ゲイン上昇か位相遅れ短縮のいずれかは維持)。この結果は、焦点調節パフォーマンスが向上して鮮明な網膜像が得られると、それ以降は高い焦点調節パフォーマンスが維持されなくなる可能性があることを示唆している。この推論が正しければ、刺激移動範囲+4~+5 D で、2 周期目の位相遅れ短縮が 10 周期目まで続いた理由は、ゲインが有意に上昇せず (焦点調節パフォーマンスの向上が不十分)、鮮明な網膜像が得られなかったためと考えられる。ただし、一般に刺激強度が大きいほど焦点深度 (または被写界深度) が大きく [20] なるため、刺激移動範囲+4~+5 D では焦点調節パフォーマンスが十分に改善されていなくても鮮明な網膜像が得られた可能性がある。逆に、刺激が参加者に近い場合、参加者は最低限の焦点

調節力で刺激を見ることが知られており[20], 特に近づいてくる刺激に対してはボケが発生しやすいという推測もできる. しかし, この予想に反して, 6名の参加者のうち1名のみが自覚的なボケを報告した. Mucke et al. (2010)[111]によると, 焦点調節速度が約1.4 D/sを超えると感度が低下し始める (Accommodation suppression). ただし, 本研究では焦点調節速度が1.4 D/sを大きくは超えなかったため, 自覚していない (潜在的な) ボケが焦点調節に影響を与えた可能性も低い. 以上のことから, 刺激移動範囲によるゲインおよび位相遅れの差の原因は, 網膜像のボケの有無ではなかったことが示唆される. 近接性/随意性/予測性焦点調節 (本研究ではこれらをまとめて適応性焦点調節とみなす) の大きさは, 刺激から参加者までの距離により (距離の把握しやすさなどの要因のために) 異なる可能性があるが, 残念ながら, 本研究では, 焦点調節を, 網膜像のボケに対する反射性焦点調節と適応性焦点調節に分けることは難しい. 将来の研究でこれを達成することは, 改善されたゲインと位相遅れ (適応性焦点調節) の維持/喪失の原因のより深い理解に繋がる可能性がある.

最後に, 刺激周波数 ≤ 0.50 Hz では, ゲインと位相遅れは1周期目から10周期目まで変化しなかった. これには2つの解釈が考えられる. 1) 焦点調節パフォーマンスを向上させる必要がなかった (つまり, 刺激に適応しなくても鮮明な網膜像が得られた). 2) 焦点調節パフォーマンスは1周期目で既に向上していた (つまり, 刺激が遅く移動し, 適応が容易だった). 先述のように, 本研究では, 焦点調節応答を網膜像のボケによる反射性焦点調節と適応性焦点調節に分離することは難しい. これが将来の研究で可能になれば, 上記2つの解釈のどちらが正しいかを明らかにすることが可能になるはずである. 焦点調節パフォーマンスの向上が小さすぎて, 焦点調節が刺激に適応しているか判断することができない状況を回避するには, 参加者にとって視標移動をより認識しやすくするために刺激移動幅を本研究 (± 0.50 D) を超えて拡大することを検討する必要があるかもしれない. さらに, 将来の研究では, 本論文でカバーされておらず, また従来研究でも評価されたことのない覚醒度低下時の焦点調節応答についても評価したいと考えている.

4.5 まとめ

本研究では, 周波数 0.25, 0.50, 0.75, または 1.0 Hz, 移動範囲+2~+3 D または+4~+5 D の正弦波刺激により誘発された焦点調節の刺激呈示周期数の増加に伴う変化を評価した. 刺激周波数が高く (≥ 0.75 Hz), 1周期目の位相遅れが大きい (1周期目の平均位相遅れ: 0.75 Hz で-86.8 deg, 1.0 Hz で-117.5 deg) 場合, 焦点調節パフォーマンスが上昇することがわかった. 刺激移動範囲+4~+5 D では視標を 1~1.3 s (1.0 Hz の1周期~0.75 Hz の1周期) だけ呈示した後に位相遅れが短縮するのみでゲインは上昇しないが, この位相遅れ短縮は試行終了まで維持された. 刺激移動範囲+2~+3 D の場合, 視標を 1~1.3 s (1.0 Hz の1周期~0.75 Hz の1周期) 呈示した後に位相遅れが短縮するが, それに加え, 1~

2.6 s (1.0 Hz の 1 周期～0.75 Hz の 2 周期) 呈示した後は焦点調節ゲインが増加することがわかった。ただし、このゲイン上昇 (1.3～4 s[0.75 Hz の 1 周期～1.0 Hz の 4 周期] だけ維持) や位相遅れ短縮 (1.3～7 s[0.75 Hz の 1 周期～1.0 Hz の 7 周期] だけ維持) は一時的なものだった。将来の研究で焦点調節をボケに対する反射性焦点調節と適応性焦点調節に分けることができれば、改善されたゲインと位相遅れ (適応性焦点調節) の維持／喪失の原因のより深い理解に繋がる可能性がある。さらには、刺激周波数が低い (≤ 0.50 Hz) 場合にゲインと位相遅れが試行開始から終了まで変化しなかった原因の理解にも繋がると考えられる。また将来の研究では、従来研究で未だ評価されたことのない覚醒度低下時の焦点調節応答についても評価したいと考えている。

第5章

周期的刺激消滅後の適応性焦点調節の維持

5.1 はじめに

前章では正弦波刺激呈示中の適応性焦点調節を評価した。刺激 1 周期ごとのゲインと位相遅れを評価した点は新規性が高いが、正弦波刺激呈示中の焦点調節応答を評価した既存の研究は存在する。一方で、刺激を失った後の焦点調節応答の維持特性を評価した研究はこれまでにない。焦点調節は、網膜像のボケにより働く反射性焦点調節と、本論文で適応性焦点調節と総称している反射性以外の焦点調節からなる [75, 76, 77, 78]。刺激呈示中の焦点調節はこの2つの焦点調節が混在していると考えられるが、刺激を失った後に潜時 (0.35 s [79, 80]) が経過すると、どちらの焦点調節も弛緩するか、または適応性焦点調節のみが維持される。本章では正弦波刺激が消滅した後の適応性焦点調節が維持されるか、あるいはすぐさま弛緩するかという点に注目した。

5.2 方法 (第4章との差異)

本研究の実験環境は前章とほぼ同様である。したがって、ここでは前章と異なる部分のみ説明する。なお、前章の実験が本章の実験におけるパフォーマンスに影響することを防ぐために、2つの実験の間は5ヶ月空けた。

5.2.1 参加者

5名が参加した。そのうち4名は前章の実験にも参加したが、残り1名は本研究で初めて参加した。

5.2.2 実験

環境

視標はタブレットデバイス (iPad mini 3, Apple) の黒い背景に表示される白い“X”だった (タブレット視標)。“X”のサイズは参加者からタブレットまでの距離に応じて変化するように設定され、どの距離にあっても“X”の視角が 0.5 deg を維持するように調整された (図 5.1)。この設計により網膜像のボケにより生成される焦点調節と (刺激に適応すれば) 適応性焦点調節のみから構成される焦点調節を計測できた。ゲームエンジン Unity (Unity Technologies) を使用して、視標サイズを操作した。

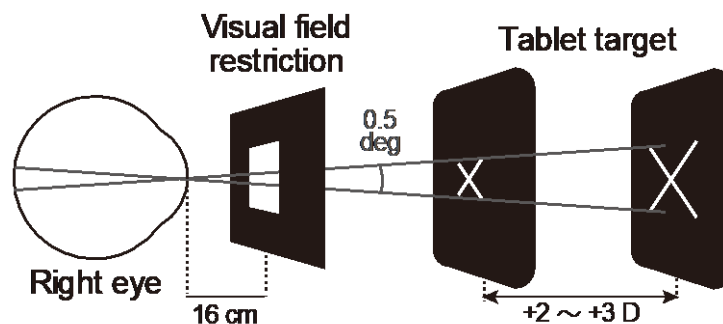


図 5.1 実験で使ったタブレット視標

実験は暗室で実施された。これにより、参加者は視標の位置を示す他の手がかり (つまり、視標サイズや周辺視野からの手がかり) を得られなかった。さらに、タブレットのベゼルと視標線形移動制御システムのフレームは視標位置を示す手がかりとしても機能してしまう可能性があるため [112]、参加者は 2 cm × 2 cm の正方形の穴を通して視標を見た (図 5.1)。加えて、本研究では音の影響を完全に排除するため、参加者は計測中、白色雑音を流すイヤホンとともにイヤーマフを着用した。

手順

時間的に周期性を持つ刺激が消滅した後の焦点調節を評価するために a と b の 2 つの実験を実施した。実験 a では正弦波状に移動するタブレット視標が参加者に 1 または 5 周期呈示された後、突然消滅 (刺激-off. タブレット画面の“X”が非表示になり、再表示はされなかった) し (図 5.2A, B)、刺激-off 後の焦点調節の維持特性が評価された。1 周期 (本質的に非周期的) と 5 周期 (周期的) の結果を比較し、刺激-off 後に認められる焦点調節の差に焦点を当てた。刺激-off 後も維持される焦点調節をニュートラル状態 (dark focus : 約 +1.5

D[113]) に向かう焦点調節の弛緩と区別するために、刺激強度の増加中（刺激が参加者に近づいている途中）に刺激が消滅するように設計された。実験 b では、実験 a で用いられたものと同じ刺激が 1 または 5 周期呈示されたが、各周期の最初の 1/4 は刺激が非表示となり（図 5.2C,D）、その後（実験 a と同様に）突然完全に消滅（刺激-off）し、焦点調節の維持特性が評価された。実験 a では刺激-off 時に参加者が初めて刺激を喪失する。一方、実験 b では、完全な刺激-off 前に、刺激の非表示と一定の位置での再表示を経験することで再表示位置を知っている参加者が、刺激の完全な刺激-off 後に焦点調節応答を維持するか評価できた。なお、実験 a/b 両条件において、刺激移動範囲は+2~+3 D（50~33 cm）、周波数は 0.25 Hz（低周波）または 1.0 Hz（高周波）とした。

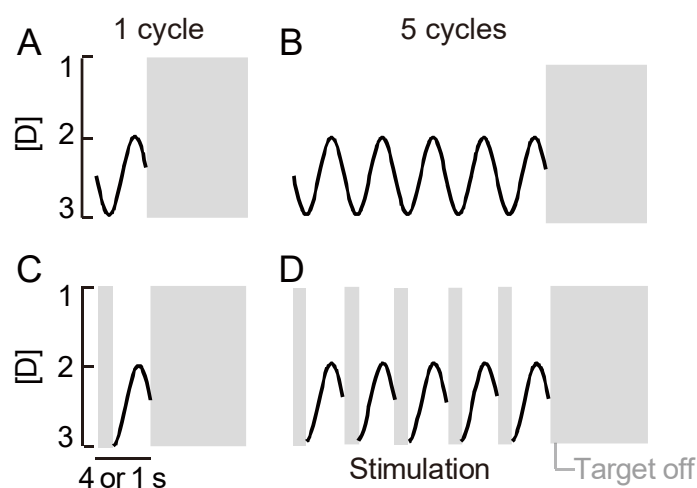


図 5.2 実験 a/b で用いた刺激。実験 a（A：1 周期呈示，B：5 周期呈示），実験 b（C：1 周期呈示，D：5 周期呈示）。

実験 a/b に加えて、刺激が 5 周期以上継続して呈示された ON 条件（タブレット視標で刺激が常に“ON” [表示状態] だったことに由来）も実施した。先述した実験 a/b の焦点調節応答が、刺激-off から潜時が経過した後、刺激が常に呈示された ON 条件と同様（類似）の応答をどの程度維持するか評価した。全ての参加者が最初に実験 a および ON 条件に参加し、その後実験 b に参加した。各条件（実験 a/b および ON 条件）において、刺激移動範囲、周波数、参加者毎に 10 回計測した。

次の刺激を呈示する 5 s 前にあご台を軽くタップし、次の試行の開始を参加者に知らせる合図とした。口頭で合図するのではなくタッピングキューを用いたのは、参加者の聴覚入力 が厳密に排除されたためである。

5.2.3 データ解析

刺激が一時的に非表示となり、参加者の焦点調節が正弦波ではなかったため、前章のような DFT による周波数解析では応答特性を捉えることはできなかった。刺激が呈示されたままの場合（ON 条件）には、実験 a/b における刺激-off のタイミングから 1/4 周期をかけて刺激は参加者に向かって移動（刺激強度が増加）した。この暗闇期間では、焦点調節は互いに打ち消し合う 2 つの要素で構成されると予想される。一つは見えない視標に対する持続的な追従（焦点調節力が増加。刺激-off 後も維持される適応性焦点調節）であり、もう一つは dark focus（約+1.5 D[113]）に向かう焦点調節の弛緩（焦点調節力の減少）である。この期間（刺激-off から 1/4 周期）を超えると、見えない視標を追従する焦点調節と dark focus へ向かう焦点調節が同方向であり、これらを分離することができない。そこで、刺激-off から潜時（0.35 s[79, 80]）が経過したタイミングから刺激 1/4 周期経過するまでの焦点調節応答を評価した。この期間の焦点調節を定量化するために、前章で示した方法で処理した各参加者 10 回分の平均焦点調節データを基に、刺激-off から潜時（0.35 s）が経過したタイミングからの焦点調節の変化量を計算した。また、次の式 (5.1) で $\varepsilon(t)$ を最小化する c_1 および c_2 を推定することにより、実験 a/b、および ON 条件のそれぞれで 50% のオーバーラップで 1/15 周期毎に焦点調節を線形近似した。

$$y(t) = c_1 t + c_2 + \varepsilon(t) \quad (5.1)$$

ここで、 $y(t)$ は、刺激-off 後の期間の各参加者の全ての試行に亘って平均化された焦点調節を示している。次に、計算された傾き (c_1) と刺激-off から潜時が経過したタイミングからの焦点調節の変化量を、1) 刺激-off 前の 2 つの呈示周期数（1 または 5）の間で（2 標本 t 検定、有意水準：0.05）、または 2) ON 条件と実験 a/b の間で（2 標本 t 検定、有意水準：0.025 [= 0.05/2. Bonferroni 補正]）比較した。

5.3 正弦波刺激消滅後の焦点調節応答

図 5.3 は、0.25 Hz (A, B) や 1.0 Hz (C, D) の正弦波刺激（タブレット上の“X”）を 1 周期 (A, C) または 5 周期 (B, D) 呈示した後で突然刺激-off にした場合の、暗闇（灰色の網掛け）で評価された実験 a の結果を示している。各パネルには、5 名の参加者に亘る（各参加者につき 10 回計測）総平均焦点調節が示されている。左の各パネルの薄い色の帯は、各

参加者の全ての試行の平均焦点調節から計算された総平均±標準誤差を示しており、黒い正弦波は刺激を示している。A~Dの右のパネルでは、左のパネルに示された長方形部分の総平均焦点調節を拡大している。また、刺激を常に呈示した ON 条件の対応する結果を、直接比較するために、刺激-off から潜時 (0.35 s[79, 80]) が経過したタイミング (縦の点線) で実験 a の総平均焦点調節と一致させて重ね描きしている。全ての条件 (A~D) で、刺激-off の前 (白い領域) では総平均焦点調節は正弦波状に反応している。明らかに、A~D 全ての右パネルにおいて、実験 a の総平均焦点調節は、潜時が経過した直後に ON 条件の総平均焦点調節から離れ、dark focus (約 1.5 D[113]) に向かって弛緩している。実験 a の焦点調節の傾き c_1 (式 5.1) は、A~D 全てにおいて、潜時が経過したすぐ ($\leq 1/15$ 周期) 後に ON 条件のそれと有意に ($p < 0.025$) 異なっている。また、実験 a の潜時が経過したタイミングからの焦点調節の変化量 (5.2.4 を参照) は、A~C の潜時の $1/15$ 周期後、また、D の $1/10$ 周期後に、ON 条件より有意に ($p < 0.025$) 小さくなっている。実験 a の 1 周期条件と 5 周期条件で、傾き c_1 と焦点調節の変化量に統計的に有意な差はない ($p > 0.3$)。

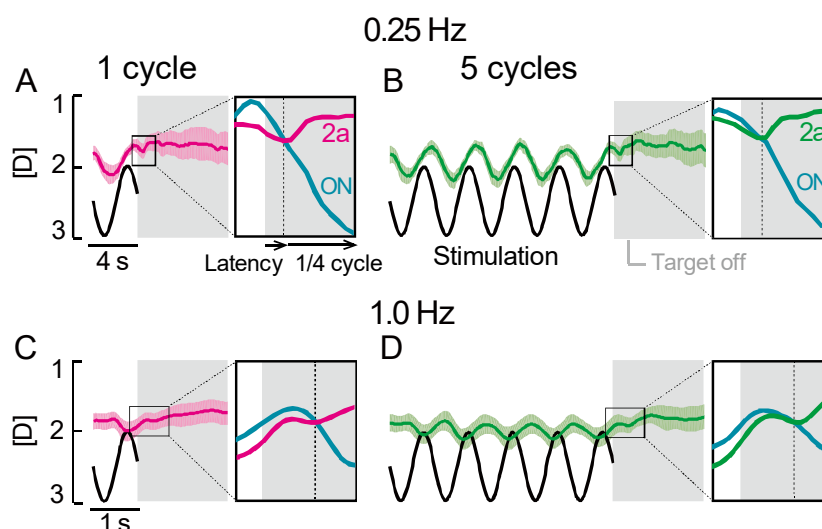


図 5.3 実験 a の正弦波状に移動するタブレット視標により誘発された、10 回の計測全てと参加者 5 名全ての総平均焦点調節応答。左パネル：薄い色の帯は総平均±標準誤差、黒い正弦波は刺激。右パネル：左パネルの長方形部分の総平均焦点調節応答の拡大図。ON 条件の対応する結果を、刺激-off から潜時 (0.35 s) 経過時点 (縦の点線) で実験 a のそれと一致させて示している。低周波刺激 (0.25 Hz. A: 1 周期呈示, B: 5 周期呈示), 高周波刺激 (1.0 Hz. C: 1 周期呈示, D: 5 周期呈示)。

図 5.4 は、図 5.3 (実験 a) と同じ形式で、実験 b の結果を示している。実験 a とは異なり、実験 b の正弦波各周期の最初の 1/4 周期は、参加者が刺激-off のタイミングや再表示位置を予測できるように非表示にした。右の各パネルでは、実験 b の結果と実験 a および ON 条件の対応する結果が、刺激-off から潜時が経過したタイミング (縦の点線) で一致するように重ね描きされている。明らかに、A~D 全ての右パネルで、実験 b の焦点調節は実験 a の総平均焦点調節の下を走り、より ON 条件の総平均焦点調節に近い位置を走っている。ただし、A~C では、実験 b の焦点調節の傾き c_1 に ON 条件の傾き c_1 と有意差がない ($p > 0.025$) のは潜時経過時点から 1/30 周期の間のみである。また、実験 b の潜時経過時点からの焦点調節の変化量は、A と B では潜時経過時点の 1/15 周期後まで、C では 1/10 周期後までのみ、ON 条件のそれと有意差がない ($p > 0.025$)。対照的に D では、実験 b の焦点調節の傾き c_1 と変化量は、潜時経過時点の 1/4 周期後まで、ON 条件のそれと有意差がない ($p > 0.025$)。実験 b の 1 周期条件と 5 周期条件で、傾き c_1 と焦点調節の変化量に統計的な有意差はない ($p > 0.3$)。

タブレット視標 (視標距離に応じて視角が変化しない) を用いたこの実験では、5 名の参加者全員 (うち 4 名は前章の実験にも参加) が一時的な自覚的なボケを報告した。

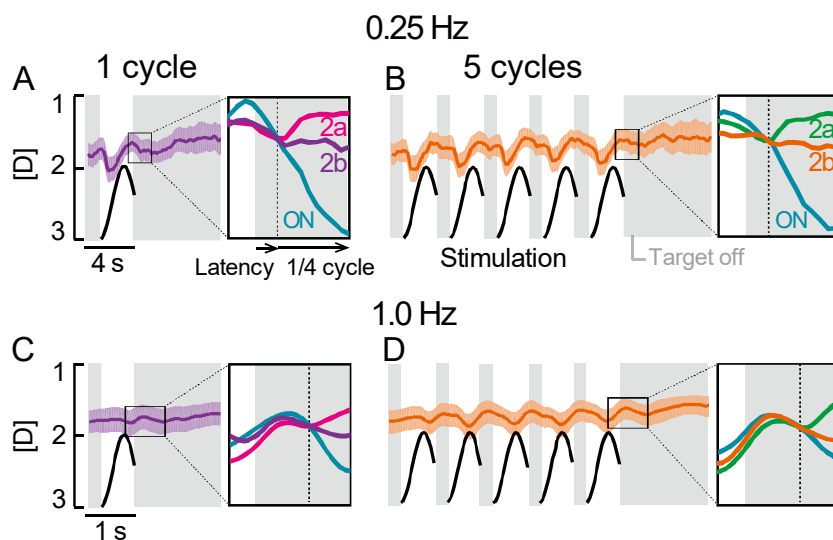


図 5.4 実験 b の正弦波状に移動するタブレット視標 (最初の 1/4 周期が非表示) により誘発された、10 回の計測全てと参加者 5 名全ての総平均焦点調節応答。左パネル：薄い色の帯は総平均±標準誤差、黒い正弦波は刺激。右パネル：左パネルの長方形部分の総平均焦点調節応答の拡大図。実験 a と ON 条件の対応する結果を、刺激-off から潜時 (0.35 s) 経過時点 (縦の点線) で実験 b のそれと一致させて示している。低周波刺激 (0.25 Hz. A : 1 周期呈示, B : 5 周期呈示), 高周波刺激 (1.0 Hz. C : 1 周期呈示, D : 5 周期呈示)。

5.4 正弦波刺激消滅後の適応性焦点調節の維持

ON 条件の焦点調節は見える刺激を追従した。刺激-off から潜時が経過した後でさえ、実験 a/b と ON 条件の間で焦点調節（具体的には、傾き c_1 および潜時からの変化量）に有意差がなかった時間の長さ（有意差が発生する直前までの時間）を評価した。この時間は、実験 a/b の焦点調節が見えない刺激をまるで見えるかのように追従した時間、つまり、適応性焦点調節が刺激無しで維持された時間と解釈した。実験 a（図 5.3）では、周期的刺激の消滅から潜時が経過したすぐ（傾き c_1 : $\leq 1/15$ 周期；変化量 : $\leq 1/10$ 周期）後には、焦点調節の傾き c_1 と刺激-off から潜時が経過したタイミングからの変化量が ON 条件で刺激を追従する焦点調節のそれと有意に異なっていた。これらの有意差が発生した後の焦点調節には、少なくとも dark focus に向かう焦点調節を打ち消すのに十分な大きさの見えない刺激を追従する焦点調節は含まれていなかった。図 5.4A~C（実験 b）では、実験 b の焦点調節の傾き c_1 と潜時経過時点からの変化量が ON 条件のそれと有意差が無かった時間の長さは、実験 a の場合とほとんど変わらなかった（傾き c_1 : 実験 b の方が $1/30$ 長い；変化量 : 最大 $1/15$ 長い）。対照的に D（1.0 Hz, 5 周期呈示）では、潜時に加えて $1/4$ 周期経過するまでの間、実験 b と ON 条件の間で焦点調節の傾き c_1 と潜時経過時点からの変化量に有意差はなかった。すなわち、適応性焦点調節は、一時的に非表示と再表示を 1.0 Hz で繰り返す（5 周期）実験 b の刺激-off 後、暗闇で潜時（0.35 s）に加えて少なくとも $1/4$ 周期（0.25 s）維持された可能性がある。この時間は、刺激-off までは常に刺激が呈示された実験 a より少なくとも $1/6$ 周期（0.17 s）長かった。自然環境でも、視覚対象物を（遮蔽物などにより）見失った後、もう一度見るという経験を繰り返すと（つまり、対象物が再呈示される位置やタイミングなどがわかっていれば）、対象物が再び見えなくなった後でも焦点調節が応答し続ける可能性がある。これにより、対象物が再び視界に入ったとき、視覚情報を素早く取得できると考えられる。

5.5 まとめ

2 種類の周波数の刺激（0.25 または 1.0 Hz）を呈示し、その後、刺激を消滅させた。刺激消滅までは刺激が常時呈示された実験 a では刺激消滅後、潜時（0.35 s）が経過すると焦点調節応答は失われる。刺激消滅までにも一時的な非表示と一定の位置での再表示を繰り返す刺激（視標が再表示される位置を参加者に知らせてから消滅させる刺激）を用いる実験 b では、高い周波数（1 Hz）で周期的に移動し、一時的な非表示と再表示を繰り返す刺激を失

った後の焦点調節は、暗闇で（視覚情報が無い状態で）潜時（0.35 s）に加えて少なくとも0.25 s間、見えない刺激を追従し続けたと考えられる。

第6章

総括

本論文は、自然環境と乖離した現代の生活環境に生きるヒトの自律神経、覚醒度の理解を深めるために、それらの指標となる様々な覚醒度における「眼」の特性を評価したものである。

第2章では、本論文の研究背景として、そして考察のために必要な予備知識として、本研究で扱う瞳孔／眼球運動の動特性や神経メカニズムに関する従来知見をまとめた。

第3章では、覚醒度低下過程で順次現れる異常な瞳孔／眼球運動 (OAI) の発生順序を評価した。まず個々の参加者の完全覚醒状態における正常な瞳孔／眼球運動を計測し、次にそこから逸脱した異常な瞳孔／眼球運動すなわち OAI を検出し、その発生順序を明らかにした。覚醒度低下の早い段階で Saccade の頻度が上昇し (*Frequent saccade*)、次にピーク速度が低下した (*Slow saccade*)。さらに覚醒度が低下すると視線の維持が困難になり、近見反射に反して開散と縮瞳が同時に生じ (*Div-Mio*)、また視線がゆっくりと揺らいだ (*Slow eye movement*)。さらに、閉眼持続時間の延長 (*EECD*) は、Saccade 頻度の上昇後の様々なタイミングで生じた。この発生順序について、既知の神経解剖学および生理学的知見からその順序の妥当性を確認し、神経メカニズムが明らかでないものは、既知の知見と本研究の結果を比較対照し、推測した。これらの結果に基づき、ヒトの覚醒度低下過程を他覚的にモニタリングする新しい眼球-瞳孔測定法を提案した。

第4章では、刺激の周期性に対する適応性焦点調節に着目し、その獲得の過程および維持の特性について評価した。従来から正弦波刺激に適応して短縮するとされてきた位相遅れは、素早く (刺激移動開始から 1~1.3 s 程度で) 刺激に適応して短縮した。従来は上昇することが示されていなかった焦点調節ゲインについても 1~2.6 s 程度で上昇したが、位相遅れに加えてゲインまでもが上昇した場合 (刺激移動範囲+2~+3 D、つまり刺激が参加者から比較的遠く刺激強度が弱い場合) には、焦点調節パフォーマンス (ゲインおよび位相遅れ) の上昇は一時的なものだった。従来研究で周期的刺激に対するゲイン上昇が見過ごされたのはこの特性が原因の可能性がある。

第5章では、第4章の正弦波刺激呈示中の適応性焦点調節の評価を拡張して、正弦波刺激呈示後 (つまり正弦波刺激を突然消滅させた後) の適応性焦点調節の維持特性を評価した。刺激消滅までは刺激が常時呈示された場合、刺激消滅から潜時が経過するとすぐに焦点調節応答は失われた。刺激消滅までの間に一時的な非表示と一定の位置での再表示を繰り返す (5 周期呈示) 刺激 (一時的に非表示となった刺激の再表示位置を参加者に知らせてから消滅させる刺激) を高い周波数 (1 Hz) で移動させると、刺激消滅後も暗闇で (視覚情報が無い状態で) 潜時に加えて少なくとも 0.25 s 間、見えない刺激を追従し続けるように焦点

調節応答は維持された。焦点調節は網膜像のボケに対する反射性の応答と予測などそれ以外の要因によるもの（それらを本論文では「適応性焦点調節」と総称する）からなるが、後者が刺激消滅後も維持されたと考えられる。

本論文では、現代の生活による概日リズムの乱れが懸念されるヒトの心身の健康のため、覚醒度低下過程で現れる異常な瞳孔・眼球運動（OAI）の発生順序を明らかにし、他覚的な眼球-瞳孔測定法を提案した。しかしながら、それぞれの OAI 発生タイミングにおける覚醒度低下がどの程度なのか、例えば視覚刺激に対する応答時間がどの程度延長するかなどは未だ明らかでない。例えば *Slow saccade* が生じるときの Psychomotor vigilance task（視覚刺激への応答課題）への応答時間が 0.30~0.66 s 程度（覚醒時は 0.26 s）であることが過去に示された[14]が、本当に知りたい「*Slow saccade* が生じてから“次の OAI（典型的な順序では *Div-Mio*）が生じるまで”の応答時間」については既知の知見からはわからない。将来の研究では、それぞれの OAI と他の覚醒度指標（例えば、先述した応答時間の延長や、脳波、心拍、呼吸などの生体データ）との対応を取ることが、この他覚的な眼球-瞳孔測定法の価値を高めると考えられる。そして、この眼球-瞳孔測定法により様々な人工的環境におかれたヒトの覚醒度を評価したい。さらには、覚醒度低下の各段階における適切な介入により覚醒度の上昇・低下を促すことで、より適切な概日リズムの形成に導く（人工的環境におかれたヒトを自然環境の周期性に適応させる）手法の開発へと繋げていきたい。また本論文では、網膜像のボケに対する反射性焦点調節と、それ以外の焦点調節（適応性焦点調節）が混在した焦点調節応答を、反射性と適応性に分類することは難しい。これが将来の研究で可能になれば、低い周波数で移動する刺激に対する焦点調節パフォーマンスが刺激呈示時間の増加により変化しなかった原因に関する知見を得ることができると考えられる。さらに、将来の研究では、覚醒度の低下など異常をきたしたときの焦点調節応答についても評価したいと考えている。このように未だ不明なところも多い焦点調節に関する知識を深めていけば、現代のヒトの生活により焦点調節に異常をきたした場合にも、その異常をすぐさま検知し対処することができるようになっていこう。

謝辞

本研究を行うにあたり，中部大学工学部ロボット理工学科 平田豊 教授には長年の熱心なご指導を賜り，深く感謝致します。研究室メンバーには実験に参加して頂き，この学位論文および学術論文は彼らの協力なくして執筆できませんでした。お礼申し上げます。筑波大学の小野誠司 教授には，学位審査を引き受けて頂いたこと，そして遠方よりご足労頂いたことに感謝致します。中部大学工学部情報工学科 山内康一郎 教授，山下隆義 教授には，ご多忙の中，学位審査を引き受けて頂き感謝致します。

参考文献

- [1] Maor, R., Dayan, T., Ferguson-Gow, H., & Jones, K. E. (2017). Temporal niche expansion in mammals from a nocturnal ancestor after dinosaur extinction. *Nature Ecology & Evolution*, 1(12), 1889–1895.
- [2] Schulte, P., Alegret, L., Arenillas, I., Arz, J. A., Barton, P. J., Bown, P. R., ... Willumsen, P. S. (2010). The Chicxulub asteroid impact and mass extinction at the Cretaceous–Paleogene boundary. *Science*, 327(5970), 1214–1218.
- [3] Eastman, C. I., Liu, L., & Fogg, L. F. (1995). Circadian rhythm adaptation to simulated night shift work: effect of nocturnal bright-light duration. *Sleep*, 18(6), 399–407.
- [4] Ankel-Simons, F., & Rasmussen, D. T. (2008). Diurnality, nocturnality, and the evolution of primate visual systems. *American Journal of Physical Anthropology, Suppl* 47, 100–117.
- [5] Heesy, C. P., & Hall, M. I. (2010). The nocturnal bottleneck and the evolution of mammalian vision. *Brain, Behavior and Evolution*, 75(3), 195–203.
- [6] World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Retrieved December 12, 2022 from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- [7] Chen, J. C., Schmid, K. L., & Brown, B. (2003). The autonomic control of accommodation and implications for human myopia development: a review. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 23(5), 401–422.
- [8] Khalid, K., Padda, J., Pokhriyal, S., Hitawala, G., Khan, M. S., Upadhyay, P., Cooper, A. C., & Jean-Charles, G. (2021). Pseudomyopia and its Association with Anxiety. *Cureus*, 13(8), e17411.
- [9] Wiener, N. (1948). *Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine*. The MIT Press.
- [10] Keller E. L. (1974). Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *Journal of Neurophysiology*, 37(2), 316–332.
- [11] Moschovakis, A. K. (1997). The neural integrators of the mammalian saccadic system. *Frontiers in Bioscience*, 2, d552–d577.
- [12] Sanchez, K., & Rowe, F. J. (2018). Role of neural integrators in oculomotor systems: a systematic narrative literature review. *Acta Ophthalmologica*, 96(2), e111–e118.
- [13] De Gennaro, L., Ferrara, M., Urbani, L., & Bertini, M. (2000). Oculomotor impairment after 1 night of total sleep deprivation: a dissociation between measures of speed and accuracy. *Clinical Neurophysiology*, 111(10), 1771–1778.
- [14] McClelland, L. E., Pilcher, J. J., & Moore, D. D. (2010). Oculomotor measures as

- predictors of performance during sleep deprivation. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 81(9), 833–842.
- [15] Henn, V., Baloh, R. W., & Hepp, K. (1984). The sleep-wake transition in the oculomotor system. *Experimental Brain Research*, 54(1), 166–176.
- [16] Shin, D., Sakai, H., & Uchiyama, Y. (2011). Slow eye movement detection can prevent sleep-related accidents effectively in a simulated driving task. *Journal of Sleep Research*, 20(3), 416–424.
- [17] Wakui, H., & Hirata, Y. (2011). Detection of aimless stage by the vergence angle. *Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering*, 49(5), 693-702.
- [18] Sakai, H., Shin, D., Uchiyama, Y., Terashima, R., & Wakita, T. (2011). Slow eye movement as a possible predictor of reaction delays to auditory warning alarms in a drowsy state. *Ergonomics*, 54(2), 146–153.
- [19] Winn, B., Whitaker, D., Elliott, D. B., & Phillips, N. J. (1994). Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 35(3), 1132–1137.
- [20] Bernal-Molina, P., Montés-Micó, R., Legras, R., & López-Gil, N. (2014). Depth-of-field of the accommodating eye. *Optometry and Vision Science*, 91(10), 1208–1214.
- [21] Carter, M. E., Yizhar, O., Chikahisa, S., Nguyen, H., Adamantidis, A., Nishino, S., Deisseroth, K., & de Lecea, L. (2010). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience*, 13(12), 1526–1533.
- [22] Ross, J. A., & Van Bockstaele, E. J. (2021). The Locus Coeruleus-Norepinephrine System in Stress and Arousal: *Unraveling Historical, Current, and Future Perspectives*. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 601519.
- [23] Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 403–450.
- [24] Nishiyama, J., Tanida, K., Kusumi, M., & Hirata, Y. (2008). Evaluation of the drowsiness by pupil fluctuation. *Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering*, 46(2), 212–217.
- [25] Alnæs, D., Sneve, M. H., Espeseth, T., Endestad, T., van de Pavert, S. H., & Laeng, B. (2014). Pupil size signals mental effort deployed during multiple object tracking and predicts brain activity in the dorsal attention network and the locus coeruleus. *Journal of Vision*, 14(4), 1.
- [26] Ban, R., Matsuo, K., Osada, Y., Ban, M., & Yuzuriha, S. (2010). Reflexive contraction of the levator palpebrae superioris muscle to involuntarily sustain the effective eyelid

- retraction through the transverse trigeminal proprioceptive nerve on the proximal Mueller's muscle: verification with evoked electromyography. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(1), 59–64.
- [27] Matsuo, K., Ban, R., Hama, Y., & Yuzuriha, S. (2015). Eyelid opening with trigeminal proprioceptive activation regulates a brainstem arousal mechanism. *PLoS ONE*, 10(8), 1–19.
- [28] Németh, J., Erdélyi, B., Csákány, B., Gáspár, P., Soumelidis, A., Kahlesz, F., & Lang, Z. (2002). High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 43(6), 1783–1790.
- [29] Harrigan, J. N., & O'Connell, D. M. (1996). How do you look when feeling anxious? Facial display of anxiety. *Personality and Individual Differences*, 21(2), 205–212.
- [30] Tanaka, H. (1999). Arousal level and blink activity. *The Japanese Journal of Psychology*, 70(1), 1–8.
- [31] Wierwille, W. W., Wreggit, S. S., Kirn, C. L., Ellsworth L. A., & Fairbanks, R. J. (1994). Research on vehicle-based driver status/performance monitoring: development, validation, and refinement of algorithms for detection of driver drowsiness. *National Highway Traffic Safety Administration Final Report*.
- [32] Knippling, R. (1998). PERCLOS: a valid psychophysiological measure of alertness as assessed by psychomotor vigilance. Tech Brief FHWA-MCRT-98-006 U.S. Department of Transportation, 1–4.
- [33] Wilkinson, V. E., Jackson, M. L., Westlake, J., Stevens, B., Barnes, M., Swann, P., Rajaratnam, S. M., & Howard, M. E. (2013). The accuracy of eyelid movement parameters for drowsiness detection. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(12), 1315–1324.
- [34] Sparks, D. L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(12), 952–964.
- [35] Büttner-Ennever, J. A., Horn, A. K., Henn, V., & Cohen, B. (1999). Projections from the superior colliculus motor map to omnipause neurons in monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 413(1), 55–67.
- [36] Scudder, C. A., Kaneko, C. S., & Fuchs, A. F. (2002). The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. *Experimental Brain Research*, 142(4), 439–462.
- [37] Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical Biosciences*, 24, 191–204.
- [38] Cajochen, C., Zeitzer, J. M., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of

- human alertness. *Behavioural Brain Research*, 115(1), 75–83.
- [39] Wakui, H., & Hirata, Y. (2014). Eye movements and pupil fluctuation reflecting alertness and their neuronal mechanisms. *The Brain & Neural Networks*, 21(1), 20–31.
- [40] Beliveau, V., Svarer, C., Frokjaer, V. G., Knudsen, G. M., Greve, D. N., & Fisher, P. M. (2015). Functional connectivity of the dorsal and median raphe nuclei at rest. *NeuroImage*, 116, 187–195.
- [41] Beliveau, V., Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Højgaard, L., Fisher, P. M., Svarer, C., Greve, D. N., & Knudsen, G. M. (2017). A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *The Journal of Neuroscience*, 37(1), 120–128.
- [42] Portas, C. M., Bjorvatn, B., & Ursin, R. (2000). Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Progress in Neurobiology*, 60(1), 13–35.
- [43] Carpenter, R. H. S. (1988). *Movements of the Eyes (2nd ed.)*. Pion.
- [44] Schleicher, R., Galley, N., Briest, S., & Galley, L. (2008). Blinks and saccades as indicators of fatigue in sleepiness warnings: looking tired? *Ergonomics*, 51(7), 982–1010.
- [45] Wakui, H., & Hirata, Y. (2013). Detection of reduced arousal by saccadic eye movements. *Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering*, 51(6), 328–341.
- [46] Hafed, Z. M., & Clark, J. J. (2002). Microsaccades as an overt measure of covert attention shifts. *Vision Research*, 42(22), 2533–2545.
- [47] Yu, G., Herman, J. P., Katz, L. N., & Krauzlis, R. J. (2022). Microsaccades as a marker not a cause for attention-related modulation. *eLife*, 11, e74168.
- [48] Leopold, D. A., & Logothetis, N. K. (1998). Microsaccades differentially modulate neural activity in the striate and extrastriate visual cortex. *Experimental Brain Research*, 123(3), 341–345.
- [49] Kagan, I., Gur, M., & Snodderly, D. M. (2008). Saccades and drifts differentially modulate neuronal activity in V1: effects of retinal image motion, position, and extraretinal influences. *Journal of Vision*, 8(14), 1–25.
- [50] Krauzlis, R. J., Lovejoy, L. P., & Zénon, A. (2013). Superior colliculus and visual spatial attention. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 165–182.
- [51] Lowet, E., Gomes, B., Srinivasan, K., Zhou, H., Schafer, R. J., & Desimone, R. (2018). Enhanced neural processing by covert attention only during microsaccades directed toward the attended stimulus. *Neuron*, 99(1), 207–214.e3.
- [52] Hafed Z. M. (2011). Mechanisms for generating and compensating for the smallest possible saccades. *The European Journal of Neuroscience*, 33(11), 2101–2113.
- [53] Zorn, A., Joiner, W. M., Lasker, A. G., & Shelhamer, M. (2007). Sensory versus motor

information in the control of predictive saccade timing. *Experimental Brain Research*, 179(3), 505–515.

- [54] Land, M. F., & McLeod, P. (2000). From eye movements to actions: how batsmen hit the ball. *Nature Neuroscience*, 3(12), 1340–1345.
- [55] Mann, D. L., Nakamoto, H., Logt, N., Sikkink, L., & Brenner, E. (2019). Predictive eye movements when hitting a bouncing ball. *Journal of Vision*, 19(14), 28.
- [56] Quinet, J., Schultz, K., May, P. J., & Gamlin, P. D. (2020). Neural control of rapid binocular eye movements: saccade-vergence burst neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46), 29123–29132.
- [57] Mays, L. E. (1984). Neural control of vergence eye movements: convergence and divergence neurons in midbrain. *Journal of Neurophysiology*, 51(5), 1091–1108.
- [58] Mays, L. E., Porter, J. D., Gamlin, P. D., & Tello, C. A. (1986). Neural control of vergence eye movements: neurons encoding vergence velocity. *Journal of Neurophysiology*, 56(4), 1007–1021.
- [59] Judge, S. J., & Cumming, B. G. (1986). Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. *Journal of Neurophysiology*, 55(5), 915–930.
- [60] May, P. J., Billig, I., Gamlin, P. D., & Quinet, J. (2019). Central mesencephalic reticular formation control of the near response: lens accommodation circuits. *Journal of Neurophysiology*, 121(5), 1692–1703.
- [61] May, P. J., Warren, S., Bohlen, M. O., Barnerssoi, M., & Horn, A. K. (2016). A central mesencephalic reticular formation projection to the Edinger-Westphal nuclei. *Brain Structure & Function*, 221(8), 4073–4089.
- [62] Bohlen, M. O., Warren, S., & May, P. J. (2017). A central mesencephalic reticular formation projection to medial rectus motoneurons supplying singly and multiply innervated extraocular muscle fibers. *The Journal of Comparative Neurology*, 525(8), 2000–2018.
- [63] Okamura, N., Baker, R., & Hirata, Y. (2011). Monocular eye position specificity in the oculomotor neural integrator. *Twentieth Annual Computational Neuroscience Meeting*, Stockholm, Sweden, July, 2011.
- [64] Kawamura, M. (1986). The examination for ocular position and binocular vision. *Japanese Orthoptic Journal*, 14, 1–11.
- [65] Porcu, S., Ferrara, M., Urbani, L., Bellatreccia, A., & Casagrande, M. (1998). Smooth pursuit and saccadic eye movement as possible indicators of nighttime sleepiness. *Physiology & Behavior*, 65(3), 437–443.
- [66] Bahill, A. T., & McDonald, J. D. (1983). Smooth pursuit eye movements in response to

- predictable target motions. *Vision Research*, 23(12), 1573–1583.
- [67] Collewijn, H., & Tamminga, E. P. (1984). Human smooth and saccadic eye movements during voluntary pursuit of different target motions on different backgrounds. *The Journal of Physiology*, 351, 217–250.
- [68] Reisine, H., & Raphan, T. (1992). Neural basis for eye velocity generation in the vestibular nuclei of alert monkeys during off-vertical axis rotation. *Experimental Brain Research*, 92(2), 209–226.
- [69] Yakushin, S. B., Raphan, T., & Cohen, B. (2017). Coding of velocity storage in the vestibular nuclei. *Frontiers in Neurology*, 8, 1–19.
- [70] Miki, S., Baker, R., & Hirata, Y. (2018). Cerebellar Role in Predictive Control of Eye Velocity Initiation and Termination. *The Journal of Neuroscience*, 38(48), 10371–10383.
- [71] Miki, S., Urase, K., Baker, R., & Hirata, Y. (2020). Velocity storage mechanism drives a cerebellar clock for predictive eye velocity control. *Scientific Reports*, 10(1), 6944.
- [72] Nishiyama, J., Kinoshita, S., & Hirata, Y. (2010). Prediction of drowsiness by the vestibulo-ocular reflex. *Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering*, 48(1), 1–10.
- [73] Collewijn, H., & Smeets, J. B. (2000). Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: latency and gain. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 376–389.
- [74] Stark, L.A., Takahashi, Y., & Zames, G. (1965). Nonlinear servoanalysis of human lens accommodation. *IEEE Transactions on Systems Science and Cybernetics*, 1, 75–83.
- [75] Fogt, N., Toole, A. J., & Rogers, D. L. (2016). A review of proximal inputs to the near response. *Clinical & Experimental Optometry*, 99(1), 30–38.
- [76] Blank, K., Provine, R. R., & Enoch, J. M. (1975). Shift in the peak of the photopic Stiles-Crawford function with marked accommodation. *Vision Research*, 15(4), 499–507.
- [77] Phillips, S., Shirachi, D., & Stark, L. (1972). Analysis of accommodative response times using histogram information. *American Journal of Optometry and Archives of American Academy of Optometry*, 49(5), 389–400.
- [78] Krishnan, V. V., Phillips, S., & Stark, L. (1973). Frequency analysis of accommodation, accommodative vergence and disparity vergence. *Vision Research*, 13(8), 1545–1554.
- [79] Campbell, F. W., & Westheimer, G. (1960). Dynamics of accommodation responses of the human eye. *The Journal of Physiology*, 151(2), 285–295.
- [80] Shao, Y., Tao, A., Jiang, H., Shen, M., Zhong, J., Lu, F., & Wang, J. (2013). Simultaneous real-time imaging of the ocular anterior segment including the ciliary muscle during accommodation. *Biomedical Optics Express*, 4(3), 466–480.

- [81] Muzet A. (2007). Environmental noise, sleep and health. *Sleep Medicine Reviews*, 11(2), 135–142.
- [82] Lovato, N., & Lack, L. (2010). The effects of napping on cognitive functioning. *Progress in Brain Research*, 185, 155–166.
- [83] Miall, R. C., Imamizu, H., & Miyauchi, S. (2000). Activation of the cerebellum in coordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study. *Experimental Brain Research*, 135(1), 22–33.
- [84] Sweeney, J. A., Luna, B., Keedy, S. K., McDowell, J. E., & Clementz, B. A. (2007). fMRI studies of eye movement control: investigating the interaction of cognitive and sensorimotor brain systems. *NeuroImage*, 36 Suppl 2(Suppl 2), T54–T60.
- [85] Tse, P. U., Baumgartner, F. J., & Greenlee, M. W. (2010). Event-related functional MRI of cortical activity evoked by microsaccades, small visually-guided saccades, and eyeblinks in human visual cortex. *NeuroImage*, 49(1), 805–816.
- [86] McGinley, M. J., Vinck, M., Reimer, J., Batista-Brito, R., Zagha, E., Cadwell, C. R., Tolias, A. S., Cardin, J. A., & McCormick, D. A. (2015). Waking state: rapid variations modulate neural and behavioral responses. *Neuron*, 87(6), 1143–1161.
- [87] Caffier, P. P., Erdmann, U., & Ullsperger, P. (2003). Experimental evaluation of eyeblink parameters as a drowsiness measure. *European Journal of Applied Physiology*, 89(3-4), 319–325.
- [88] Fransson, P. A., Patel, M., Magnusson, M., Berg, S., Almladh, P., & Gomez, S. (2008). Effects of 24-hour and 36-hour sleep deprivation on smooth pursuit and saccadic eye movements. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*, 18(4), 209–222.
- [89] Schneider, E., Villgrattner, T., Vockeroth, J., Bartl, K., Kohlbecher, S., Bardins, S., Ulbrich, H., & Brandt, T. (2009). EyeSeeCam: an eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1164, 461–467.
- [90] Heller, G. Z., Manuguerra, M., & Chow, R. (2016). How to analyze the visual analogue scale: myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian Journal of Pain*, 13, 67–75.
- [91] Engbert, R., Sinn, P., Mergenthaler, K., & Trukenbrod, H. (2015a). Microsaccade toolbox. Retrieved March 3, 2021 from http://read.psych.uni-potsdam.de/index.php?option=com_content&view=article&id=140:engbert-et-al-2015-microsaccade-toolbox-for-r&catid=26:publications&Itemid=34
- [92] Engbert, R., Trukenbrod, H. A., Barthelmé, S., & Wichmann, F. A. (2015b). Spatial statistics and attentional dynamics in scene viewing. *Journal of Vision*, 15(1), 15.1.14.
- [93] Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying

human eye movements. *Mathematical Biosciences*, 24, 191–204.

- [94] Kapoula, Z. A., Robinson, D. A., & Hain, T. C. (1986). Motion of the eye immediately after a saccade. *Experimental Brain Research*, 61(2), 386–394.
- [95] Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300.
- [96] Fincham, E. F., & Walton, J. (1957). The reciprocal actions of accommodation and convergence. *The Journal of Physiology*, 137(3), 488–508.
- [97] Schor, C. M., Lott, L. A., Pope, D., & Graham, A. D. (1999). Saccades reduce latency and increase velocity of ocular accommodation. *Vision Research*, 39(22), 3769–3795.
- [98] Diamond, M. R., Ross, J., & Morrone, M. C. (2000). Extraretinal control of saccadic suppression. *Journal of Neuroscience*, 20(9), 3449–3455.
- [99] Smit, A. C., & Van Gisbergen, J. A. M. (1989). A short-latency transition in saccade dynamics during square-wave tracking and its significance for the differentiation of visually-guided and predictive saccades. *Experimental Brain Research*, 76(1), 64–74.
- [100] Otero, C., Aldaba, M., Díaz-Doutón, F., Vera-Díaz, F. A., & Pujol, J. (2019). Stimulus unpredictability in time, magnitude, and direction on accommodation. *Optometry and Vision Science*, 96(6), 424–433.
- [101] Gamlin, P. D., Zhang, Y., Clendaniel, R. A., & Mays, L. E. (1994). Behavior of identified Edinger-Westphal neurons during ocular accommodation. *Journal of Neurophysiology*, 72(5), 2368–2382.
- [102] Nuding, U., Ono, S., Mustari, M. J., Büttner, U., & Glasauer, S. (2008). A theory of the dual pathways for smooth pursuit based on dynamic gain control. *Journal of Neurophysiology*, 99(6), 2798–2808.
- [103] Keller, E. L., Gandhi, N. J., & Shien, J. M. (1996). Endpoint accuracy in saccades interrupted by stimulation in their omnipause region in monkey. *Visual Neuroscience*, 13(3), 1059–1067.
- [104] Leung, H. C., & Kettner, R. E. (1997). Predictive smooth pursuit of complex two-dimensional trajectories demonstrated by perturbation responses in monkeys. *Vision research*, 37(10), 1347–1354.
- [105] Wagner, S., Ohlendorf, A., Schaeffel, F., & Wahl, S. (2016). Reducing the lag of accommodation by auditory biofeedback: A pilot study. *Vision Research*, 129, 50–60.
- [106] Labhishetty, V., Cholewiak, S. A., & Banks, M. S. (2019). Contributions of foveal and non-foveal retina to the human eye's focusing response. *Journal of Vision*, 19(12), 18, 1–15.
- [107] Kruger, P. B., & Pola, J. (1986). Stimuli for accommodation: Blur, chromatic aberration

and size. *Vision Research*, 26(6), 957–971.

- [108] Kruger, P. B., & Pola, J. (1987). Dioptric and non-dioptric stimuli for accommodation: Target size alone and with blur and chromatic aberration. *Vision Research*, 27(4), 555–567.
- [109] Rosenfield, M., Ciuffreda, K. J., & Hung, G. K. (1991). The linearity of proximally induced accommodation and vergence. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 32(11), 2985–2991.
- [110] Ciuffreda, K., Wang, B., & Vasudevan, B. (2007). Conceptual model of human blur perception. *Vision Research*, 47, 1245–1252.
- [111] Mucke, S., Manahilov, V., Strang, N. C., Seidel, D., Gray, L. S., & Shahani, U. (2010). Investigating the mechanisms that may underlie the reduction in contrast sensitivity during dynamic accommodation. *Journal of Vision*, 10(5), 5, 1–14.
- [112] Schor, C. M., Alexander, J., Cormack, L., & Stevenson, S. (1992). Negative feedback control model of proximal convergence and accommodation. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 12(3), 307–318.
- [113] Leibowitz, H. W., & Owen, D. A. (1978). New evidence for the intermediate position of relaxed accommodation. *Documenta Ophthalmologica*, 46(1), 133–147.

研究業績

学術論文

- [1] Umemoto, S., & Hirata, Y. (2023). Emerging order of anomalous eye movements with progressive drowsiness. *Journal of Vision*, 23(1), 17, 1–17.
- [2] Umemoto, S., & Hirata, Y. (2022). Temporal changes in accommodative responses to periodic visual motion. *Vision Research*, 191, 107969, 1–7.

解説論文

- [1] 梅本峻矢, 三木俊太郎, 山本雅也, 平田豊 (2017). 眼球・瞳孔・調節運動の動特性と予測性制御. *バイオメカニズム学会誌*, 41(4), 165–170.

国際学会発表

- [1] Umemoto, S., & Hirata, Y. Predictive accommodation control in humans. *Society for Neuroscience*. 2019.10.19 (Chicago)

国内学会発表

- [1] 梅本峻矢, 平田豊. 予測性焦点調節の獲得と維持. 映像情報メディア学会ヒューマンインターフェース研究会. 2020.11.28 (オンライン開催)
- [2] 梅本峻矢, 平田豊. 予測性焦点調節の獲得過程. 第 15 回情報学ワークショップ. 2017.11.26 (愛知)
- [3] 梅本峻矢, 平田豊. 予測性焦点調節制御の評価. 電子情報通信学会ヒューマン情報処理研究会. 2016.9.27 (奈良)
- [4] 梅本峻矢, 平田豊. 静的調節刺激強度によるマイクロサッカード発生頻度の変化. 電子情報通信学会電気・電子・情報関係学会東海支部連合大会. 2015.9.28 (愛知)