

## 2. 学会発表

- 1) 佐々木秀直: 脊髄小脳変性症 最近の進歩. 第110回日本内科学会講演会, 2013年4月12日, 東京
- 2) 松嶋藻乃, 伊藤さやか, 吉田篤司, Sergey Kurkin, 矢部一郎, 佐々木秀直, 田中真樹: 知覚的予測における小脳の役割 (Contribution of the cerebellum to perceptual prediction). 第36回日本神経科学大会-Neuro2013, 2013年6月20日-23日, 京都
- 3) 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋 研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直: 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 (中間報告). 第54回日本神経学会学術大会, 2013年5月29日-6月1日, 東京
- 4) 佐々木秀直, 松島理明, 矢部一郎, 浜結香, 中村雅一, 佐久嶋 研, 大庭幸治, 丹治邦和, 森 文秋, 若林孝一, 柿田明美, 高橋 均, 内海 潤: 多系統萎縮症における MMP-3, MMP-9, TIMP-1 の検討 (第二報). 第54回日本神経学会学術大会, 2013年5月29日-6月1日, 東京
- 5) 松島理明, 矢部一郎, 廣谷 真, 加納崇裕, 佐々木秀直: SCOPA-AUT 日本語版の信頼性の検討. 第31回日本神経治療学会総会, 2013年11月21日~23日, 東京
- 6) 若林孝一, 森 文秋, 柿田明美, 高橋均, 佐々木秀直, 内海 潤: ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた神経変性疾患の microRNA 解析. 第55回日本神経病理学会総会, 2014年6月3-5日, 東京
- 7) 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋 研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直: 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 第2報. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21~24日, 福岡
- 8) Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Oba K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy -second report. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jun 8-12, 2014, Stockholm
- 9) Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Oba K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy in 1 year. 14<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Neurology, Mar 2-5 2014, Macao, China.
- 10) Sakushima K, Nishimoto N, Nojima M, Matsushima M, Yabe I, Sato S, Mori M, Sasaki H: Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido - the northern most island of Japan: HoRC-MSA project: 14<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Neurology, Mar 2-5 2014, Macao, China.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

発明の名称：オートファジーを調節するマイクロ RNA

出願日：2013年9月11日

出願番号：特願 2013-188234

発明者：佐々木秀直、内海 潤、  
若林孝一

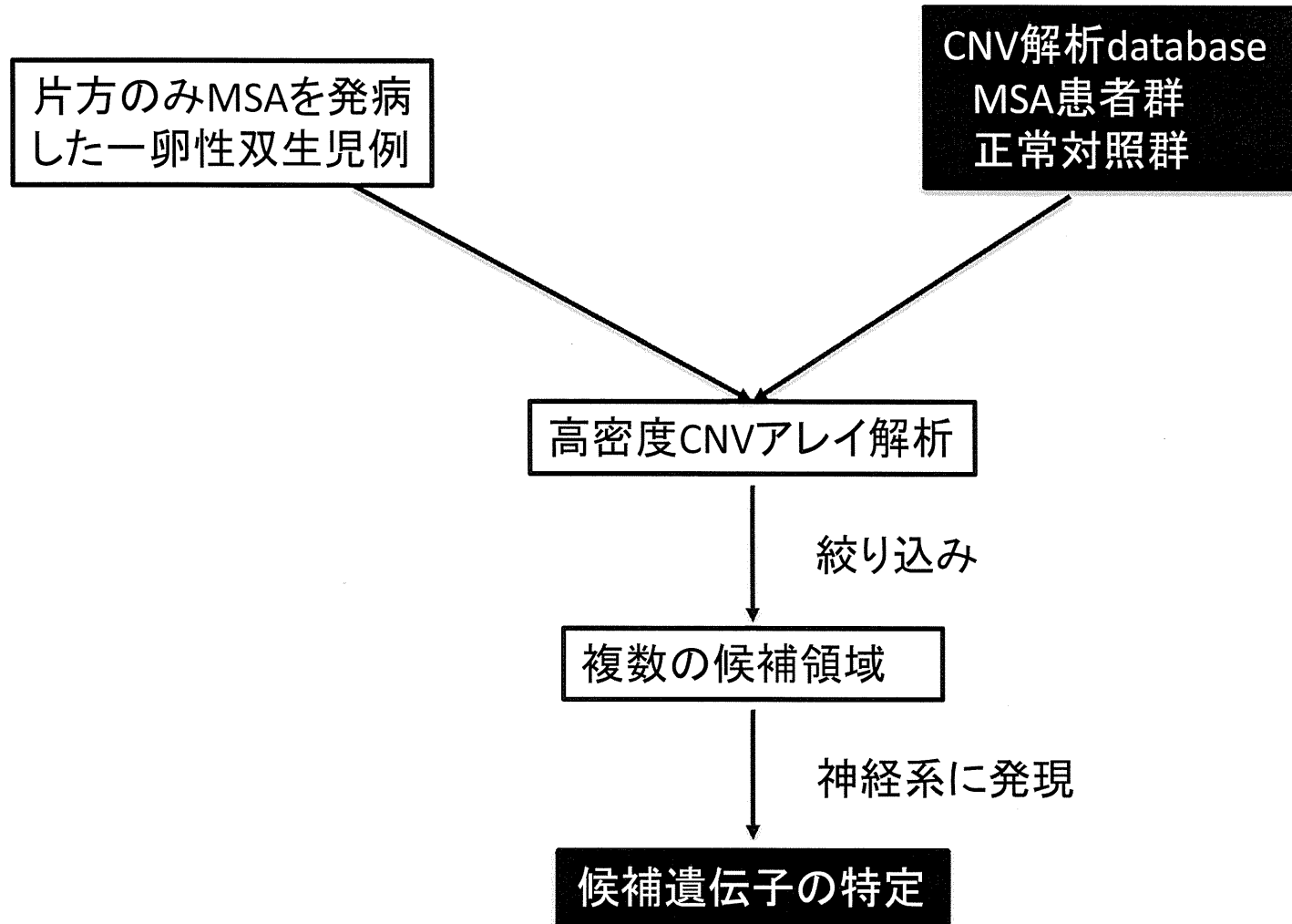
2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

# CNV解析によるMSA素因遺伝子の探索



## 小脳失調症のリズム解析評価の試み(第2報)

研究分担者 中島 健二（鳥取大学脳神経内科）  
共同研究者 安井 建一（鳥取大学脳神経内科）  
田尻 佑喜（鳥取大学脳神経内科）  
吉田 邦広（信州大学第三内科）

### 研究要旨

単音節、上肢、下肢の反復運動が発する音を録音し、その音量、周波数の変動係数(CVs)が運動失調症の評価に用いることができるか検討した。信頼度の評価では総タスク(TCV)、四肢タスク(LCV)でChronbachの $\alpha$ 係数は0.9以上と一定の信頼性を得ることが出来た。35例の脊髄小脳失調症(SCAs)を対象に行った検討ではTCV、LCVはSARAと高い相関が得られ、小脳失調症の評価に有用であることを明らかとした。6,12ヵ月後の追跡評価では病状進行をとらえる数値の変化は確認出来なかった。

### A. 研究目的

脊髄小脳失調症の評価方法はSARA、ICARSなどの半定量的な臨床診察のスコア化によるスケールが最も有用と考えられ、自然史研究や治療研究に用いられている。しかし、客観性、定量性、短期変化量などの複数の側面から十分な評価法とは言えず、今後の研究においてより良い定量的検査の開発が望まれる。われわれは、発語、反復運動で認められる運動失調症のリズム障害に着目し、反復運動におけるリズム解析を行う新たな評価方法を開発しその有用性を検討した。

### B. 研究方法

被験者には自己ペースで、リズム、音量を極力一定とすることを指示した上で、単音節(パ音)、手掌で大腿を叩く運動(左、

右)、足底で床を踏み鳴らす運動(左、右)の5つのタスクを課し、発声または運動の20回分を行わせ、タスクの発する音を録音し、解析した。運動単位毎の速度、音量を数値化し、運動速度(周波数)、運動速度の変動係数(周波数CV)、音量、音量の変動係数(音量CV)を算出した。検査と同時に疾患群ではSARAで小脳失調症を評価し、リズム解析結果との関連性を検討した。

#### (倫理面への配慮)

検査は診察手技の範囲内のものであり、被験者に対する負担は乏しい。研究は鳥取大学、信州大学の倫理委員会承認のもと、同意を得て行った。

## C. 研究結果

### 【検討1】

9例のSCA患者を対象に、同日に神経内科医の2評価者により、9例のSCA患者で、1か月間隔を開けて同一評価者が評価を行い、Cronbachの $\alpha$ 係数、ICCを算出し、評価者間評価(inter-rater)、評価者内評価(intra-rater)を行った結果、Inter-rater、Intra-raterとも、上肢で0.8以上、総タスク、四肢タスクでは、0.9以上と高値であった。不安定な運動失調症状を安定的の評価することは難しいが、不安定な下肢の評価も重要で、複数のタスクの総和で評価することで $\alpha$ 係数を高めることが出来た。

### 【検討2】

鳥取大学および信州大学で治療中の遺伝性脊髄小脳変性症35名(SCA6:20名、SCA31:15名)と健常対照者22名に対して単回評価を検討した結果、健常対照の総タスク、四肢タスクCVはそれぞれ、 $16.1 \pm 3.0$ 、 $12.3 \pm 2.4\%$ であった。これに対し、SCAでは $23.8 \pm 9.1$ 、 $32.5 \pm 13.7\%$ と有意に高値であった。計測値のうち、SARAと高い相関が得られたものは総タスクCV( $R=0.689$ )、四肢タスクCV( $R=0.677$ )であった。概してSCA31の周波数CVはSCA6のそれに比して臨床データと良い相関(それぞれ $R=0.835$ 、 $R=0.822$ )があったことから、同じ純粋小脳型とされる2疾患もリズム障害の観点から異なった病態が存在する可能性が考えられ、昨年の検討と同様の傾向がみられた。

### 【検討3】

鳥取大学通院中のSCA患者(SCA6およびSCA31)12例に対して、0ヵ月、6ヵ月、

12ヵ月の経時的変化を検討した結果、6ヵ月ごとの評価結果を比較すると、一定の再現性は認められたが、ばらつきが強く、経時的な変化による悪化を有意に認めることは出来なかった。

## D. 考察

単音節、手足の反復運動のリズム解析を行い、小脳失調症の評価に用いることができるか検討した。評価者内、評価者間の信頼性は総タスク、四肢タスクで高いICC、 $\alpha$ 係数が得られた。小脳失調症では周波数CVが健常対照に比して高値を示した。総タスクCV、四肢タスクCVはSARAと良い相関を示し、特にSCA31が良い相関を示した。6ヵ月ごとに行った3回の検査ではtotal周波数CVsの再現性が認められたが、病状の変化を反映するような検査値の変化は確認できなかった。

## E. 結論

本評価法は小脳失調症の症状を反映した評価法であり、病状評価に有用であることが明かなとなったが、短期的進行評価への有用性は明らかではない。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

- 1) 安井建一, 中島健二ほか: 小脳失調症のリズム解析評価の試み. 第54回日本神経学会, 2013年5/29-6/1, 東京

- 2) 野村哲志, 中島健二ほか: 多系統萎縮症の REM 期睡眠行動異常症の経過. 7 回 MDSJ, 2013 年 10/10-12, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

### iPatax：小脳性運動失調の新たな定量評価法～第2報～

研究分担者 西澤 正豊（新潟大学脳研究所 神経内科）  
共同研究者 他田 正義（新潟大学脳研究所 神経内科）  
徳永 純（新潟大学脳研究所 神経内科）  
永井 貴大（新潟大学脳研究所 神経内科）  
小野寺 理（新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野）

#### 研究要旨

小脳性運動失調の臨床評価尺度として国際的に広く使用されている SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) は、評価者が被験者の運動遂行能力を観察し、カテゴリー変数によって半定量的に評価する方法である。簡便で重症度評価には有用であるが、僅かな症状の変化を捉える必要のある脊髄小脳変性症 (SCD) の治療介入試験の評価法としては、鋭敏性に乏しく、評価者内・評価者間誤差が大きい等の深刻な欠点を有する。私たちは、鋭敏で信頼性の高い小脳性運動失調の定量評価法を確立することを目的に、iOS6.0/iPad を用いた検査システム iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。本検査システムにおいて、臨床重症度 SARA と視標追跡課題における速度の変動係数が高い正の相関を示すことを明らかにした。運動課題条件の検討から、非連続な、ゆっくりとした視標追跡課題が小脳性運動失調の検出に適していることを示した。さらに、速度の変動係数は課題遂行の後半に低下し、運動学習の効果を反映している可能性が示唆された。学習効率は健常群に比して SCD 疾患群で低値であった。iPatax は小脳性運動失調の定量評価法として有用であることに加え、小脳機能として重要な運動学習を評価できる可能性が示唆された。

#### A. 研究背景・目的

現在、小脳性運動失調の臨床評価尺度として SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) が国際的に広く使用されている。SARA を含む従来のカテゴリー変数による評価法は、評価者が被験者の運動遂行能力を観察して半定量的に評価する方法である。特別な機器が不要で、比較的簡便に評価できるという利

点があるが、短期間の変化を鋭敏に捉える必要がある臨床試験を想定した場合、鋭敏性に乏しく、評価者間変動が大きい等の欠点が問題となる。脊髄小脳変性症 (SCD) の SARA の年間変化率は、病型によって異なるものの、40 点満点中わずか 1.1～2.1 点である。従来の評価法にみられる鋭敏性、安定性の問題点を克服するには、連続変数による定量的評価法の開発が不

可欠である。

私たちは、視標追跡課題により上肢運動機能を評価するための、iOS6.0/iPadを用いた定量的検査システムを開発し、“iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia, 多機能携帯端末 iPad を用いた小脳性運動失調評価アプリケーション)”と命名した。iPatax の解析により、SCD 患者において臨床重症度 SARA と等速移動する視標追跡課題における「速度の変動係数 (coefficient of variation, CV)」が高い相関を示すことを示した (昨年度班会議で報告)。

本研究の目的は、鋭敏で信頼性の高い小脳性運動失調の定量的評価法を開発することである。とくに本年度は、以下の点を明らかにすることを目的に研究を遂行した。(1) 本検査システムにおいてどのような課題が小脳性運動失調を検出するのに適しているのか、課題の至適条件を明らかにする。(2) その課題条件のもとで得られる結果について、健常群と SCD 疾患群との違い、疾患重症群と軽症群との違い、疾患別の違いを比較検討し、特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

本研究に用いた iPatax の検査プログラムは以下のとおりである。

**視標追跡法による等速直線反復運動試験：**直線上 (15 cm 長) を等速 (15 cm/2 ~3 秒) で反復移動する視標を利き手示指で 1 分間追跡し、視標と指の距離 (空間的ずれ)、速度、加速度を測定し、変動係数 (CV=母集団の標準偏差/平均値) を算出した (図 1)。

**視標追跡法による等速曲線反復運動試験：**直径 10 cm の円周上を等速 (1 周/3 ~6 秒) で反復または周回移動する視標を利き手第 1 指で 1 分間追跡し、視標と指の距離、速度、加速度を測定した。

1 分間の検査の後半で被験者の手技が上達するかどうか (運動学習の効果) を明らかにするために、測定区間を

第 1 区間 (S1) : 3-20 秒

第 2 区間 (S2) : 20-40 秒

第 3 区間 (S3) : 40-60 秒

に分け、S1 と S3 の変動係数の変化から運動学習効率を下記のとおり算出した。

$$\text{運動学習効率 } \Delta CV_{S1-S3} = (CV_{S1} - CV_{S3}) / CV_{S1}$$

対象：健常者 36 例 (对患者解析では乱数で抽出した 10 例を使用。平均年齢 41.5 歳、男性 13 例・女性 23 例)、SCD 患者 51 例 (MJD/SCA3 10 例、SCA6 8 例、DRPLA 3 例、CCA 26 例、他の失調症 4 例；平均年齢 60.1 歳、男性 24 例・女性 27 例) を対象に、臨床項目 (発症年齢、罹病期間、ポリグルタミン病原因遺伝子の CAG リピート数)、SARA、iPatax 検査項目の測定値を解析した。統計解析は SPSS ver. 12.0 を使用した。

### (倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会の承認を受け、対象者から書面での同意を得た上で実施した。

## C. 研究結果

1. 課題の至適条件の検証：どのような運動課題が小脳性運動失調を評価するのに適しているのかを明らかにするために、等速移動する視標追跡課題の条件 (周回



vs 反復, 早い速度 vs 遅い速度, 検査の前半 vs 後半) を変えて, 各条件における速度の変動係数と重症度 SARA との相関を比較検討した. その結果, 非連続な (等速曲線運動では周回 ( $r=0.659$ ,  $p<0.001$ ) よりも反復 ( $0.665$ ,  $p<0.001$ )), 比較的ゆっくりとした (曲線では 4 秒/周 ( $r=0.577$ ,  $p<0.001$ ) よりも 6 秒/周 ( $r=0.665$ ,  $p<0.001$ ), 直線では 15cm/2 秒 ( $r=0.593$ ,  $p<0.001$ ) よりも 15cm/3 秒 ( $r=0.699$ ,  $p<0.001$ )) 視標追跡課題が小脳性運動失調を検出するのに適していることが示唆された. また, 検査の最初 (第 1 区間 S1,  $r=0.625$ ,  $p<0.001$ ) よりも後半 (第 2+3 区間,  $r=0.678$ ,  $p<0.001$ ) の方が重症度と高い相関を示した. したがって, 以下の解析では, 反復運動で遅い速度を設定し, さらに (最初の 20 秒間を練習区間として) 後半の第 2+3 区間の測定値を採用して解析した.

**2. 速度の変動係数 CV と重症度 SARA との相関:** 等速直線反復運動 (15 cm/3 秒) における速度の変動係数 CV は, SARA 合計 ( $r=0.699$ ,  $p<0.001$ ) および SARA 上肢機能 ( $r=0.627$ ,  $p<0.001$ ) と各々高い正の相関を示した (図 2A, 2B). 同様に, 等速曲線反復運動における速度の変動係数 CV も SARA 合計 ( $r=0.665$ ,  $p<0.001$ ) および SARA 上肢機能 ( $r=0.577$ ,  $p<0.001$ ) と正の相関を示した (図 2C, 2D). 速度の変動係数 CV と SARA との相関について疾患別の特徴を区別することはできなかったが, 今後症例数を増やすことで明らかとなる可能性がある.

**3. 運動学習の効果:** 健常群, 疾患群ともに, 時間経過に伴い速度の変動係数 CV

の減少を認め, 運動学習を反映している可能性が示唆された (図 3A, 3B). 学習効率  $\Delta CV_{S1-S3}$  は健常群に比して疾患群で低値を示した (図 3C).

## D. 結論と展望

本検査法は連続変数による定量評価であり, 鋭敏性と安定性に優れている. また, 従来の特種な機器を用いた検査法に比べ簡便性や機動性が高い. 運動課題条件の検討では, 非連続な, ゆっくりとした視標追跡課題が小脳性運動失調の検出に適していることが示された. さらに, 速度の変動係数 CV は課題遂行の後半に低下し, 運動学習の効果を反映している可能性が示唆された. 学習効率は健常群に比して疾患群で低値を示した. 本検査システムは小脳性運動失調の定量評価に有用であることに加え, 小脳機能として重要な運動学習を評価できる可能性が期待できる. 今後, 治療研究での実用化に向けて, 日内変動・日差変動, 同一例での経時的変化等のデータを蓄積すること, 時間測定異常や運動学習の障害といった小脳機能をより直接的に検出する解析法を検討することが必要である.

## E. 健康危険情報

とくになし.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Mezaki N, Miura T, Sakai N, Hokari M, Takeshima A, Utsumi K, Kondo T,

- Yokoseki A, Nishizawa M: Abnormal ghrelin secretion contributes to gastrointestinal symptoms in multiple system atrophy patients. J Neurol 2013;260:2073-2077
- 2) Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, Nishizawa M: Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants. BMC Neurol 2012;12:130
- 3) Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, Chinushi M, Aizawa Y, Nishizawa M: Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. Mov Disord 2012;27:570-574
- 4) Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Takeuchi R, Tokutake T, Katada S, Nishizawa M: Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. Mov Disord 2012;27:919-921
- 5) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 西澤正豊, 小野寺理: 【小脳の神経学】 治療研究に向けた小脳機能評価法の将来. 神経内科 2013;78:687-694
- 6) 西澤正豊: 【神経疾患-その多彩な症状と診断手順】 診断の方法と手順 運動失調. Clinical Neuroscience 2013;31:569-570
- 7) 西澤正豊: 神経疾患治療ノート 遺伝性脊髄小脳変性症に合併する末梢神経障害. Clinical Neuroscience 2013;31:1454-1455
2. 学会発表
- 1) 小澤鉄太郎, 徳永純, 石川厚, 荒川武蔵, 竹内亮子, 横関明夫, 西澤正豊: 多系統萎縮症の消化器症状にはグレリンが関与する. 第54回日本神経学会学術大会, 2013/05/30, 東京
- 2) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 小野寺理, 西澤正豊: 等速直線運動の速度変動に着手した小脳性運動失調の新たな定量評価法. 第54回日本神経学会学術大会, 2013/05/30, 東京
- 3) 下畑享良, 西澤正豊: 多系統萎縮症に対するNPPV療法の継続に関する検討. 第31回日本神経治療学総会, 2013/11/22, 東京
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
- とくになし

図1. iPatax 検査の概要

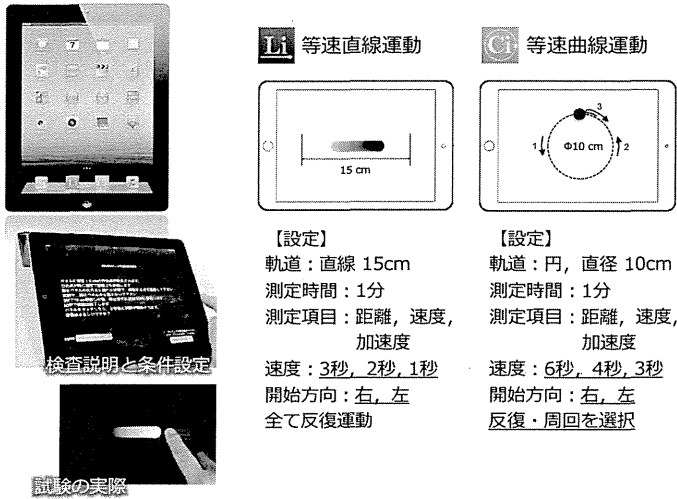


図2. 課題の至適条件の検討

各条件における 速度の変動係数CV とSARA合計との相関 を比較検討した。

1. 反復運動 vs. 周回運動  
 等速曲線運動 (1周/6秒) で比較  
 反復運動 :  $r=0.665$   
 周回運動 :  $r=0.659$
2. 遅い運動 vs. 速い運動  
 等速直線反復運動で比較  
 遅 15cm/3秒 :  $r=0.699$   
 速 15cm/2秒 :  $r=0.593$
3. 遅い運動 vs. 速い運動  
 等速曲線反復運動で比較  
 遅 1周/6秒 :  $r=0.665$   
 速 1周/4秒 :  $r=0.577$
4. 最初 vs. 後半  
 等速直線反復運動で比較  
 第1区間(3-20秒) :  $r=0.625$   
 第2+3区間(20-60秒) :  $r=0.678$

比較的ゆっくりとした，不連続な(反復の) 視標追跡課題が適している。また，数十秒(20秒)の練習後が適している。

図3. 等速直線・曲線反復運動課題における速度の変動係数とSARAとの相関

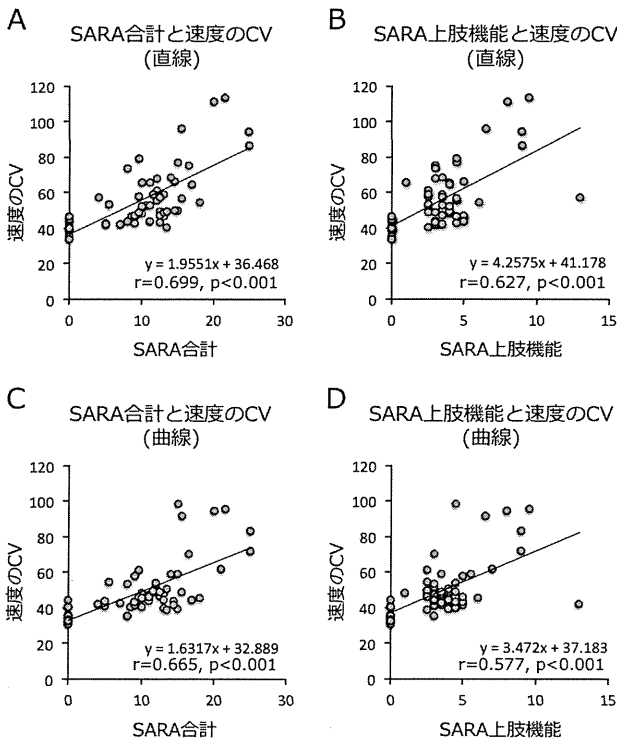
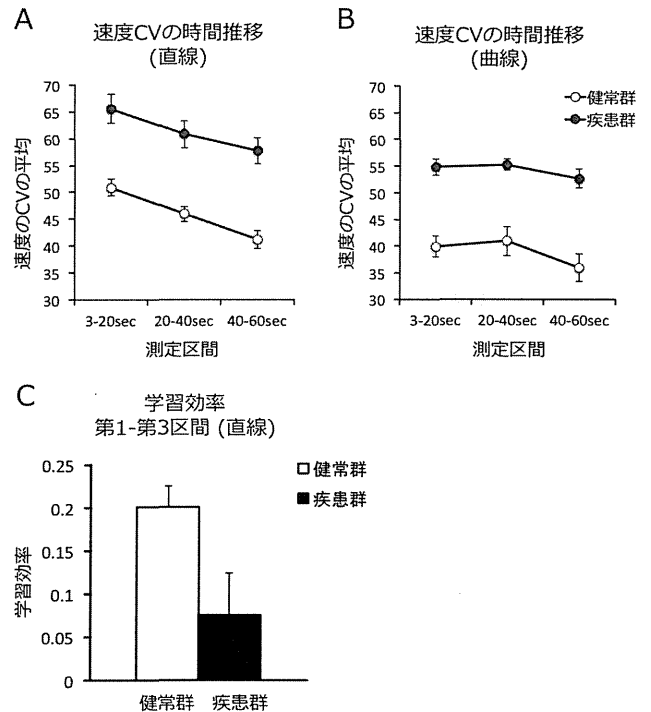


図4. 運動学習 (速度CVの時間推移)



## プリズム適応を用いた小脳機能の定量評価法の開発とその臨床的応用

研究分担者 水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)）  
共同研究者 石川欽也（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)）  
永雄総一（理化学研究所脳科学総合研究センター）  
本多武尊（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)）  
橋本祐二（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)）  
曾我一将（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)）

### 研究要旨

臨床において小脳は運動制御の異常により生じる協調運動障害を小脳症状として観察し評価している。ヒトは練習を繰り返すことで小脳が学習し、その結果作られた記憶を用いて正確な運動が自動的に制御されていると考えられている。基礎研究において運動制御に重要な小脳が関わる運動学習を評価する様々な実験パラダイムが開発されてきた。しかしながら現在、技量を要したり、恐怖や苦痛を伴ったり、特殊な装置や十分な空間が必要になるなど臨床応用しにくい状況にある。そこで我々はプリズム適応課題に基づいた小脳運動学習システムおよび定量評価のためのパラメータを確立した。その結果、脊髄小脳変性症患者での運動学習の異常を見出し、健常者と明確に識別するバイオマーカーを開発できた。今後は、実用化に向けて、簡便かつ汎用性を高めて、多施設での検証を行い普及させていく。

### A. 研究目的

手の到達動作によるプリズム適応を用いて、臨床応用可能な小脳運動学習システムを構築するとともに、学習過程を定量化することで、運動学習についての新しいバイオマーカーを開発する。

### B. 研究方法

個人差の少ない動作で正確かつ迅速に課題を遂行でき、リアルタイムに結果がモニターできるように、タッチスクリーンを用いた手の到達運動のプリズム適応

課題を開発した。課題は、耳朶に取り付けたイヤースエンサーをタッチすることでランダムに出現するタッチスクリーン上の 8mm 大のターゲットを示指でタッチすることとした。標準的のプロトコルはプリズムなしで 50 回、25° 注視を右にずらすプリズムを装着し 100 回、プリズム脱着後 50 回の到達動作を繰り返し連続して行った。その際、指先と視覚情報の協調を防ぐために、到達動作中はゴーグルに装備したシャッターにより視覚を遮断した。評価はターゲットとタッチした示指位置

の水平方向のずれ(距離)を測定した。運動学習の定量評価として、新たに定義した Adaptability index( $AI$ )と、従来法の一つでプリズム装着時のずれの減衰の程度を数値化したもの( $\tau$ )とした。前者は、プリズム装着中最後の10トライアル中何回正確なタッチができたかの割合、プリズム脱着直後の5回中何回プリズムと反対方向に一定以上のずれが生じたかの割合、プリズム脱着後の最後の10トライアル中何回正確なタッチができたかの割合から算出した。 $AI$ の範囲は0(適応なし)から1(最適)で数値化した。後者はプリズム装着時のずれをプロットし指数関数でfittingした際の時定数( $\tau$ )とした。

#### (倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理的側面は、倫理指針に則って研究の計画を立案し、研究計画は東京医科歯科大学で承認を受けた。そのうえで患者に口頭と文書で本研究の趣旨などを説明し、同意を得て研究に参加頂いた。

### C. 研究結果

研究対象は、健常者22名(平均55.3歳)、脊髄小脳変性症(SCD)患者55名(平均49.8歳)で行った。SCDの内訳は、純粋小脳型19名(SCA6 5名, SCA8 2名, SCA31 7名, CCA 5名)、多系統型(SCA2 1名, MJD 13名, SCA36 1名, DRPLA 1名, MSA-C 16名, MSA-P 4名)であった。健常者では、初めプリズムなしで、ターゲットの中心付近をタッチし、プリズム装着によりターゲットの右に大きくずれるものの繰り返すことでターゲットをタッチするようになった。その後プリズムを着脱後、プ

リズム装着中の学習によると考えられる記憶により左方向へのずれが生じたが繰り返すことで最後には正確にターゲットがタッチできた。一方でSCD患者では様々なパターンが確認されたが、典型的にはプリズム装着中は右にずれたままターゲットをタッチできず、プリズム着脱直後も左方向へのずれがみられなかった。これらの結果は先行する報告と一致した。

定量評価するため、従来の $\tau$ を使って比較するも健常者とSCDで正確に識別することはできなかった。一方、新たに定義したでは $AI$ では両者での重なりは少なく有意差をもって識別可能とした。また健常者とオーバーラップしたSCD患者は小脳症状を欠くMSA-P患者であった。さらにこれまでの小脳評価法であるSARAや9-hole peg test(9HPT)との関係を検討した。両者ともに負の相関関係が確認された(それぞれ、相関係数=-0.375, -5.000)。

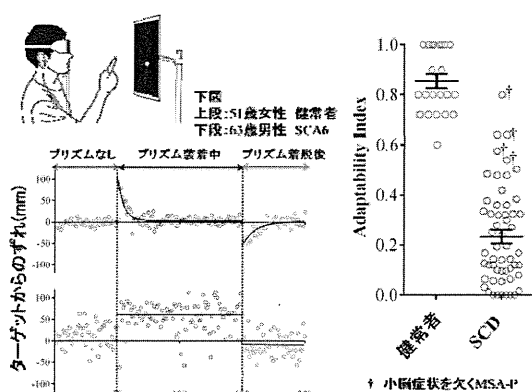
### D. 考察

運動学習の評価指数 $AI$ は健常者とSCD患者をより正確に識別することが可能であり、 $AI$ はSARAや9HPTと負の相関があることから、小脳の運動学習を定量評価する新しいバイオマーカーと考えられる。

### E. 結論

- ①小脳の重要な機能の一つである運動学習の過程をリアルタイムに検出し、 $AI$ により定量評価するシステムを開発した。
- ②従来のSARAなどの小脳評価に加えて、本機器による $AI$ は運動学習の新たなマーカーとなることが期待される。
- ③実用化に向けて、より簡便かつ汎用性

の高い機器を作製し、多施設で検証し、診断の為に普及させていきたい。



## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Niimi Y, Takahashi M, Sugawara E, Umeda S, Obayashi M, Sato N, Ishiguro T, Higashi M, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K: Abnormal RNA structures (RNA foci) containing a penta-nucleotide repeat (UGGAA)<sub>n</sub> in the Purkinje cell nucleus is associated with spinocerebellar ataxia type 31 pathogenesis. *Neuropathology* 2013; 33: 600-611
- Takahashi M, Obayashi M, Ishiguro T, Sato N, Niimi Y, Ozaki K, Mogushi K, Mahmut Y, Tanaka H, Tsuruta F, Dolmetsch R, Yamada M, Takahashi H, Kato T, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K: Cytoplasmic location of  $\alpha$ 1A voltage-gated calcium channel C-terminal fragment (Ca<sub>v</sub>2.1-CTF)

aggregate is sufficient to cause cell death. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e50121

### 2. 学会発表

- 橋本祐二, 本多武尊, 中尾誠, 片野和彦, 石川欽也, 永雄総一, 水澤英洋: ヒトの加齢および小脳疾患における新しい定量的小脳運動学習システムの確立. 第35回日本神経科学大会, 2012年9月19日, 名古屋
- 本多武尊, 中尾誠, 橋本祐二, 片野和彦, 石川欽也, 水澤英洋, 永雄総一: ヒトの手の運動学習の新しい実験パラダイム. 第35回日本神経科学大会, 2012年9月19日, 名古屋
- Hashimoto Y, Ishikawa K, Honda T, Nagao S, Mizusawa H: A Novel System To Evaluate the Dynamic Cerebellar Motor Learning Capability and Its Application Identifies a Clinical Marker in Cerebellar Ataxias. 65<sup>th</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting, 2013. 3. 19, San Diego, USA
- 橋本祐二, 石川欽也, 本多武尊, 中尾誠, 永雄総一, 水澤英洋: プリズム適応を用いた小脳運動学習の定量化. 第54回日本神経学会学術大会, 2013年5月30日, 東京
- 本多武尊, 橋本祐二, 曾我一将, 石川欽也, 水澤英洋, 永雄総一: ヒトの手の到達運動の学習評価のための新しい実験パラダイム. 第7回 Motor control 研究会. 2013年9月6日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

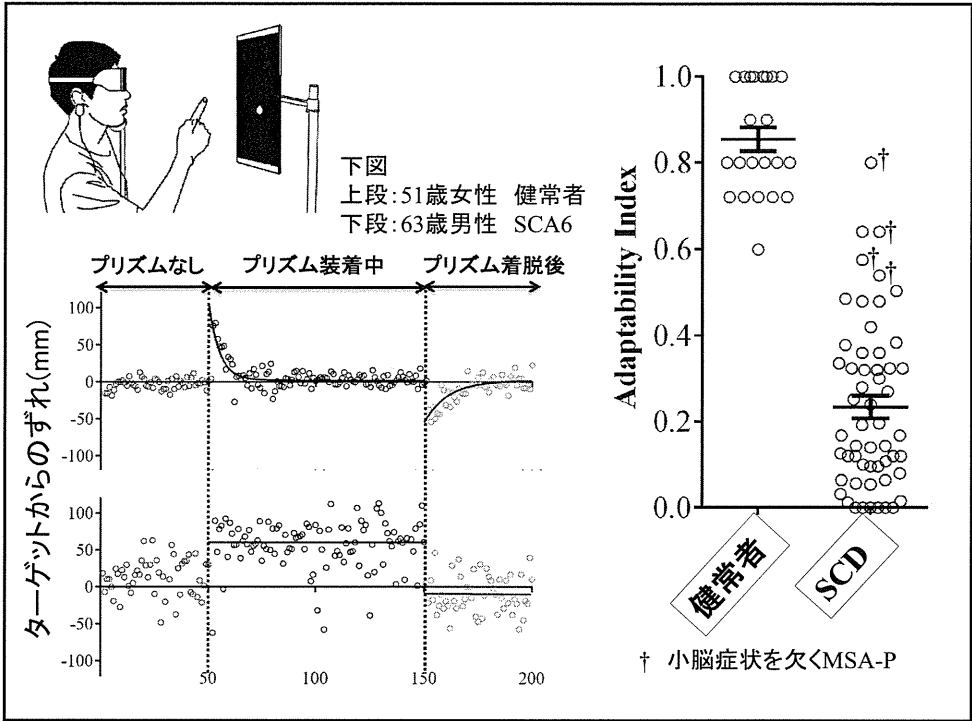
平成25年8月30日 出願（拡大申請）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし





## 従来の小脳症状とプリズム順応の関係

研究分担者 宇川義一（福島県立医大神経内科）

共同研究者 花島律子、大南伸也、堤 涼介

（東京大学医学部附属病院神経内科）

### 研究要旨

小脳の環境に適応する機能は臨床症状としても捕えにくく、これまで絵臨床現場ではあまり評価されていない。プリズム順応には小脳機能が関与していると知られているため、これを脊髄小脳変性症患者での評価に使用し、従来の運動失調症の評価スケールとの関連を明らかにした。純粋小脳型 SCD13 人と健常ボランティアで比較した。急な外乱を与える方法と段階的に少しずつ外乱を与える方法の二種類でプリズム順応を検査した。両方法のプリズム順応において、SCD では aftereffect は減少し、順応の限界量は増大していた。これらのプリズム順応の指標は、ICARS とは相関を示さなかった。反面、プリズム装着前の施行における測定誤差のばらつきのみが、ICARS と相関した。プリズム順応検査では、従来の小脳症状として評価される症状とは異なる小脳機能を検出できる可能性が示された。

#### A. 研究目的

小脳には、運動の時間や場所の調節機能だけではなく、環境の変化に運動を順応させ学習する機能がある。しかし、臨床現場では小脳性運動失調については、主として測定異常や共同運動障害などの運動自体の調節障害が症状として捉えられ評価されている。我々はこれまで、小脳の順応機能を検出する方法として、プリズム眼鏡にて視覚に外乱を与えたときの手指運動の順応課題（プリズム順応）を脊髄小脳変性症(SCD)へ応用してきた。今回は、プリズム順応課題のパラメータと、従来の運動失調評価スケールとの関連を検討した。

#### B. 研究方法

対象は純粋小脳型 SCD13 人（SCA6, SCA31 など）と正常被験者。プリズム順応は、急な外乱を与える方法(abrupt 法)と段階的に少しずつ外乱を与える方法(gradual 法)の二種類をおこなった。まず、30回プリズムなしで25cm先の標的に向かって指を当てるタスクを行った後、abrupt 法では20度のプリズム眼鏡をかけて50回同様のタスクを行った。Gradual 法では90回間でプリズム眼鏡の偏倚を徐々に加えていき、90回目で20度の偏倚を起こすようにして100回まで同じタスクを行った。その後、プリズムメガネを外し30回行った。この間の手の到達点と

標的との距離の誤差の推移を評価した。プリズムを外したときに順応が残っていることにより逆向きへ手が偏倚してしまう程度 (aftereffect)、誤差減少の傾き、誤差改善の限界量などを順応の指標とした。これらと運動失調の国際評価尺度 (International Cooperative Ataxia Scale Rating : ICARS) との相関関係を検討した。

#### (倫理面への配慮)

東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行っている。自由参加、いつでも中止の要望が可能なこと、プライバシーの保護、データの管理に留意している。

#### C. 研究結果

両方法のプリズム順応において、SCDでは aftereffect は減少し、順応の限界量は増大していた。しかし、両方法の aftereffect 量および順応の限界などの指標は、ICARS とは相関しなかった。反面、プリズム装着前の施行における測定誤差のばらつきの大きさは ICARS と相関した。

#### D. 考察

プリズム順応課題では、新しい環境の情報が小脳の顆粒細胞から水平線維および下オリーブ核から登上線維を介して小脳に入力され、プルキニエ細胞で運動プログラムを調節することにより、学習が成立していると考えられている。反面、従来の小脳症状で測定異常や共同運動障害として ICARS の項目として評価している症状は、対象に向かう手を動かす時の到達位置の誤差の増大や誤差のばらつき

である。対象に手を伸ばすという動作は、人間にとって長い間行っている動作であり、学習し習得されて時間がたっている運動機能といえる。この動作を正確に行うための運動調節機能は、小脳順応作用は少量しか使用していないと考える。ところが、プリズム順応で評価している順応は、日常生活では経験することのない全く新しい環境への順応と言える。つまり、プリズム順応によって検出できる脊髄小脳変性症での異常は、従来の臨床評価スケールなどでは評価されていない、小脳の新しい環境への順応機能を検出できたものと考えられる。

#### E. 結論

プリズム順応の障害により、ICARS で評価される測定異常などの従来の小脳症状とは、異なる小脳の機能の障害を評価可能と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## 大脳小脳連関の生理学的解析

研究分担者	田中 真樹	(北海道大学神経生理学分野)
共同研究者	吉田 篤司	(北海道大学神経生理学分野)
	松嶋 藻乃	(北海道大学神経生理学分野)
	伊藤 さやか	(北海道大学神経内科学分野)
	Sergey Kurkin	(北海道大学神経生理学分野)
	矢部 一郎	(北海道大学神経内科学分野)
	佐々木 秀直	(北海道大学神経内科学分野)

### 研究要旨

本研究では、小脳の高次機能への関与を脊髄小脳変性症を対象に調査し、小脳の新たな機能評価法を開発することを目指している。また、類似の行動課題を訓練したサルを用いてその脳内メカニズムを調べるとともに、大脳小脳連関に関わる脳各部への薬理的な操作によって小脳変性症と同様の障害を生じさせることを試みている。今年度は、北大神経内科外来に置いた端末で8種類の心理物理実験課題を行い、感覚予測を必要とする課題の一部で臨床所見(SARA/BBS)との相関を認めた。また、脳画像解析によって、crusの萎縮と一部の課題成績との間に相関を認めた。一方、実験動物を用いた研究では、時間予測に関する小脳核のニューロン活動と同部の不活化効果について論文をまとめて発表した。現在は小脳の信号が視床大脳経路でどのように変換されるか調べている。今後はサル小脳に遺伝子導入を行うことで、小脳疾患モデルを作製することも検討する。

#### A. 研究目的

小脳は運動の制御や調節に関与するが、近年、これに加えて小脳の特に半球部が高次認知機能に関与することが示唆されている。本研究では脊髄小脳変性症の中でも純粋小脳型であるSCA6およびSCA31型、小脳皮質萎縮症(CCA)を対象に、独自に開発した心理物理検査の成績とMRI画像所見の相関解析(VBM解析)を行い、高次脳機能に関与する小脳皮質領域を検索した。また、類似の課題を訓練したサルを

用いて、小脳による予測信号の生成メカニズムを調べた。

#### B. 研究方法

北大神経内科外来にPCを設置し、心理物理検査を行った。課題用のソフトウェアはexe形式で起動できるように開発し、刺激は液晶モニター上に提示した。対象は患者群17名(SCA6 12名、SCA31 2名、CCA 3名)、健常対照群19名。両群ともに8種類の心理物理検査を行ったが、今回は

2種類の検査について報告する。第一の検査（オドボール検出課題）では、一定の周期で提示される視聴覚刺激が不意に一拍抜ける（missing 条件）か、色と音が変化する（deviant 条件）ので、それに気づいたら素早くボタンを押す。第二の検査（スイッチ課題）では、被験者は両手第2指を左右のボタン上にそれぞれ置き、いずれかのボタンが赤色に光るとそのボタンを押し（congruent 条件）、緑色ならば反対側のボタンを押し（incongruent 条件）。

画像は3T MRI (Philips Achiva Tx) にて撮像した。通常の T2 強調像、FLAIR 画像で異常を認めた 2 症例を除外した上で、3D T1 強調画像 (MPRAGE) に対して SPM (Statistical Parametric Mapping) を用いて VBM (voxel-based morphometry) 解析を行った。上記 2 種類の検査で得られた反応時間と相関を示す小脳領域を同定した。

サルを用いた研究に関しては、上記と類似のオドボール課題を用いて、小脳核と運動性視床の神経活動記録と不活化を行った。

#### （倫理面への配慮）

臨床研究に関しては、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。すべての被験者から事前に書面によるインフォームド・コンセントを得た。動物実験に関しては、北海道大学動物実験委員会の承認を受けて行った。

#### C. 研究と考察

全脳を対象とした VBM 解析では患者群で小脳皮質にのみ萎縮を認めた。オドボ

ール課題では、missing 条件でのみ反応時間と両側小脳半球 (Crus I, lobule VIII) の萎縮の程度に有意な相関を認めた。スイッチ課題では、反応時間と有意に相関する領域 (lobule IV-VI, VIII, Crus I, II) を両条件で共通して認めたが、incongruent 条件では congruent 条件に比べ、Crus I, II のより広い部位が関与していた。以上の結果から、小脳半球がリズム学習によるタイミング予測やルールに基づいた行動の切り替えに関与していることが示唆された。いずれの検査でも前頭連合野と強い結合が知られている Crus に有意な相関を認め、前頭前野と小脳とのネットワークが上記の機能に関与している可能性がある。

動物実験に関しては、前年までに得られたオドボール課題での小脳核データの一部を論文として発表するとともに、新たに視床ニューロンの活動を記録し、視床大脳経路では単に情報の伝達を行うのみではなく、積極的な情報変換が行われている可能性が示唆された。

#### D. 結論

運動を伴わない知覚判断の成績が小脳変性症で低下しており、高次機能の軽度の障害が示唆された。これには小脳皮質 crus 葉から歯状核、運動性視床、前頭葉皮質に至る経路が関与している可能性がある。今後はこれらの情報処理を生理実験で調べるとともに、ウイルスベクターを用いてサル小脳への遺伝子導入を行い、脊髄小脳変性症で得られた検査データをサルでさらに深く検証する。