

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()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()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 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。

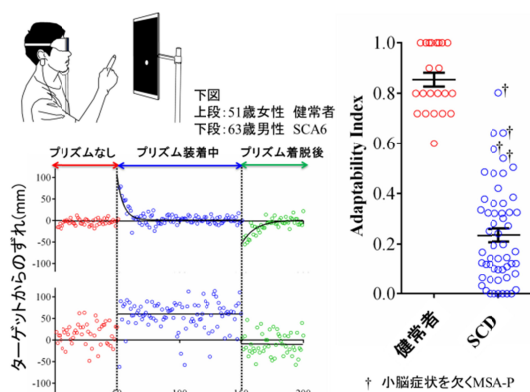
E. 結論

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。

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。

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

- 1) 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)_n in the Purkinje cell nucleus is associated with spinocerebellar ataxia type 31 pathogenesis. *Neuropathology* 2013; 33: 600-611
- 2) 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 1A voltage-gated calcium channel C-terminal fragment (Ca_v2.1-CTF)

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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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. 65th American Academy of Neurology Annual Meeting, 2013. 3. 19, San Diego, USA
- 4) 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
- 5) 本多武尊，橋本祐二，曾我一將，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

