

## プリズム順応の学習速度と記憶保持について

研究分担者：宇川義一 福島県立医大神経内科

研究協力者：花島律子, 堤 涼介 北里大学医学部神経内科

大南伸也 東京大学大学院医学系研究科神経内科

### 研究要旨

小脳には、運動の時間や目的部位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。今年度はこれまでに引き続き、プリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。これまで診察だけでは判定しにくかった早期診断や治療効果の評価法として、プリズム順応課題が使用できるかを試みるのが目的である。今年度は特に、プリズム順応の残効果の減衰現象に注目した。対象は純粋小脳型 SCD で、方法はプリズム眼鏡をかけてターゲットへの指の reaching task の順応過程を評価する。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2種類を行った。プリズムを外したあとに視覚遮断した場合の残効果の減衰を検討した。結果は、gradual 法では残効果の減衰時の直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度が abrupt 法よりもまざっているようであった。また SCD では健常ボランティアと残効果の減衰過程に変化がおきている傾向があった。順応の減衰の評価により、残効果とは違う生理的意味を持つ小脳関連機能を判定できる可能性が示唆された。また、gradual 法では abrupt 法よりも学習効率が高い可能性がありリハビリテーション法としても役立つことが示唆された

### A. 研究目的

小脳には、運動の時間や目的部位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。我々はこれまで、この順応機能を臨床の現場で評価する方法の開発を目指し、プリズム順応を用いた検討を行ってきた。その結果、脊髄小脳変性症患者では、順応機能が低く順応後の残効果が正常者より小さい事を報告してきた。その中で、プリズム刺激を急に与える abrupt 施行と徐々に刺激を与える gradual 施行を行っており、gradual 条件の方で残効果が大きくなる傾向があることを示してきた。今年度はこれまで

に引き続きプリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。これまで診察だけでは判定しにくかった早期診断や治療効果の評価法として、プリズム順応課題が使用できるかを試みるのが目的である。

今年度は、一旦得られた順応の表れである残効果の保持および減衰について解析を加えた。これまでの研究で、学習そのものには小脳皮質が必須であり、その後の学習記憶の保持には、小脳核・運動関連皮質などが関与しているという仮説が提唱されている。このことを踏まえ、脊髄小脳変性症では残効果の保持および減衰に正常者と違いがないか、検証

することを目的として学習モデルに当てはめた。

この結果から、小脳の順応機能のそれぞれのパラメーターの意味を明らかにし、小脳機能障害の新しい評価法として学習・順応課題を用いる際に、最も適したパラメーターを明らかにする。

## B. 研究方法

対象は純粋小脳型 SCD (SCA6, SCA31 など)13 人と年齢を合致させた正常被験者である。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 25 cm 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 回の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 回までは 20 度の偏倚を維持した。その後、プリズムメガネを外し 30 回行った (学習課程)。プリズム後の施行のはじめの 10 回は視界の遮断を行い、記憶の保持 (忘却過程) を検討した。その後、視覚情報を与えて新しい状態への再学習の過程を観察した。特に忘却過程での残効果の減衰を評価した。

### (倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ておこなっている。書面にて説明をおこない同意を得た上で行っている。過度な疲労がおきないように気を配って検査を実施している。

## C. 研究結果

健常者と患者群ともに、直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度は、gradual 施行のほうが abrupt 施行より勝っていた。また、残効果の減衰の速度においても患者と健常者

で差がある傾向がみられた。

## D. 考察

abrupt 法にくらべて gradual 法は健常者、患者群ともに学習課程が勝っていることが示され、誤差の与え方により使用する小脳の部位に差がある、もしくは小脳皮質以外の部位の機能が加わる事が両者での差異の原因である可能性が示唆された。プリズム順応後の減衰過程でも患者群と健常群では異なっている傾向があった。順応の初期は小脳プルキニエ細胞の機能が重要であることは知られているが、学習の保持の機能はまだ不明である。動物実験などからでは小脳核、運動関連皮質などが関わるとされるが、今回の結果からは、学習記憶の保持過程にも、小脳の機能が関与する可能性を否定できないと考えた。今後、計算モデルを検討して、有意な違いであるか更に検討が必要である。

## E. 結論

今後、脊髄小脳変性症において一度獲得した順応の減衰を解析することで、小脳の順応機能の詳細が解明されると考える。残効果とは違う、小脳の今までに解析されていない側面の機能評価を行う事により、運動失調症の病型分類、重症度評価、治療効果判定などに役立つ検査法が確立される可能性が示唆された。

### [参考文献]

- 1) Hadipour-Niktarash A, Lee CK, Desmond JE, Shadmehr R. Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex. *J Neurosci.* 2007;27(49):13413-9.
- 2) Paz R1, Boraud T, Natan C, Bergman H, Vaadia E. Preparatory activity in motor

cortex reflects learning of local visuomotor skills. Nat Neurosci. 2003 Aug;6(8):882-90.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Grimaldei G, Argyropoulos GP, Boeheinger A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales KJM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper. Cerebellum, 2014 Feb;13(1):121-38
- 2) Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. Plos One (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 花島律子、内村元昭、北澤茂、大南伸也、堤涼介、清水崇弘、田中信行、寺尾安生、宇川義一 脊髄小脳変性症患者 (Spino-cerebellar degeneration: SCD) におけるプリズム順応障害と小脳性運動失調の関係 第55回日本神経学会学術大会 福岡 2014年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし;13(1):121-38. doi: 10.1007/s12311-013-0514-7

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他