

上肢小脳機能障害の病態生理本質の解明:早期発見・治療効果判定に向けて

業務担当責任者:宇川義一(福島県立医科大学神経内科・教授)¹⁾

研究協力者:寺尾安生(東京大学神経内科・講師)²⁾・松田俊一²⁾・古林俊晃^{2,3)}
徳重真一²⁾・濱田雅²⁾・堤涼介⁴⁾・清水崇宏²⁾・田中信行²⁾・
寺田さとみ²⁾・花島律子⁴⁾・松本英之⁵⁾・辻省次²⁾

1) 福島県立医科大学神経内科、2) 東京大学神経内科、3) 東北文化学園
大学、4) 北里大学神経内科、5) 日本赤十字医療センター神経内科

研究要旨

脳による時間の情報処理には、時間の長短を判断したり(認知)提示された時間と同じ長さの時間を再現する(再生)機能などがあり、小脳や大脳基底核、前頭・頭頂葉などが関わるのが近年明らかにされつつある。時間的統合はどのくらいの時間の長さを”一塊り“の時間(時点)として認識し、脳内に保持できるかという能力であり、正常人ではその限界は2-3秒とされる。脊髄小脳変性症における時間保持機能を検討したところ、健常者と比較して有意に短縮していた。この短縮は小脳疾患患者における運動失調症状では説明できず、これとは別の独立した小脳の機能を見ている可能性がある。

A. 研究目的

脳による時間の情報処理には、時間の長短を判断したり(認知)、時間を再現する(再生)機能などがあり、小脳や大脳基底核、前頭葉・頭頂葉などが関わるのが近年明らかにされつつある。一般には0.5s秒以下の時間処理には小脳が、それ以上の長さの時間処理には大脳基底核が主に関わるとされている。一方である時点と別の時点が同時、あるいはどちらが先か、というような判断をする時間情報処理(時間的統合)についての研究はまだ少ない。時間的統合にはどのくらいの時間の長さを”一塊り“の時間(時点)として認識し、脳内に保持できるかという能力が重要となる。即ちある時間の長さ以下の時間は一つの”塊“として捉えられるが、その長さを超えると一塊りとしては認識しにくくなる時間の限界があり、正常人では2-3秒とされる(Matesら、

1994)。脊髄小脳変性症(SCA)における時間保持機能の異常について検討した。この機能の異常を詳細に評価することにより、治療薬の開発の評価に役立てたり、小脳の機能異常を発症初期から検知して早期治療に貢献することが可能になると思われる。

B. 研究方法

対象は純粹小脳型のSCA症例17例(SCA6:11名,SCA31:6名、年齢 65.0 ± 11.0)、年齢をマッチさせた正常人17名(年齢 63.0 ± 11.0 歳)である。時間保持機能を調べる課題としてタッピング課題を用いた。この課題では被験者に一定の間隔で鳴る音(音自体の持続は50ms)を聞かせ、その音と丁度一致するようなタイミングでボタン押しをさせた。音がなる間隔(interstimulus interval, ISI)は200ms(5Hz)ごとの速い頻度から、5秒に一回程

度 (0.2Hz) までの遅い頻度まで様々に変えた。各 ISI に対し 100 試行を行った。もし被験者がある音と次の音との間隔を正しく“一つのまとまった時間”としてとらえられれば、被験者は次の音のタイミングを予測してボタン押しするので、ボタン押しのタイミングは音のなるタイミングとまったく一致するか、やや先行する。逆に“一つのまとまった時間”としてとらえられなくなれば、被験者は音がしてからボタンを押すようになり、ボタン押しは音より遅れることが予想される。先行するタイミングから、遅れるタイミングでのボタン押しへの「移行」がどの ISI で起きるかを検討し、正常人・SCA の両者での ISI(移行帯)を比較・検討した。

(倫理面への配慮)

東京大学医学部研究倫理委員会で承認された方法に従い (審査番号 2814-(4)) 検査に先立ち被験者に方法についてよく説明しインフォームド・コンセントを得た上で実験を行った。被験者が耐え難い不快を感じるがあれば検査を中止した。プライバシー確保のため得られたデータを研究分担者らが所定の場所に責任をもって保管し、研究分担者ら以外がアクセスしないような管理体制とした。

C. 研究結果 (平成 26 年度)

健常者では移行帯の ISI は 2400-3600ms であった。これに対し SCA 患者では、1200-2400ms と有意に早い ISI で移行が起こっていた。コントロールとして検査を行った球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の患者ではボタン押しのタイミングはばらつくものの移行帯は正常だった。移行帯の短縮は、小脳の運動症状の臨床スコア (ICARS) と有意な相関を示さなかった。

D. 考察

SCA 患者では保持できる時間の長さが正常

者より有意に短縮していた。小脳の時間保持機能を反映すると思われるが、その短縮の程度は小脳の運動症状の臨床スコアとは有意に相関せず、臨床的に評価される小脳症状とは異なる、運動を実行するための時間予測に必要な能力を評価していると考えられた。

SCA 患者において、音の出るタイミングを予測してキーボードを押す運動準備をする能力が低下しているとの報告もあるが (Molinari ら、2005) 本研究のように ISI を変えて移行帯を検討したものはない。また 500ms と短い ISI の音に対するタッピング課題を用いた脳磁図の検討では、小脳、視床、感覚運動野をつなぐループがこのような正確なタッピングに関わる可能性が示唆されている (Müller ら、2000)。これまで 1 秒以上の時間処理については、小脳より大脳基底核の関与が強いとされてきたが、1 秒以上の時間保持能力については小脳も上記のループを通じて関与している可能性がある。

E. 結論

小脳の時間保持能力は SCA 患者では健常者と比較して有意に短縮していた。この短縮は小脳疾患患者における失調症状では説明できず、これとは別の独立した小脳の機能を見ている可能性がある。

[参考文献]

- 1) Mates J, Pöppel E et al. Temporal integration in sensorimotor synchronization. *J Cogn Neurosci* 1994 ; 6 ; 332-340.
- 2) Molinari M, et al. Sensorimotor transduction of time information is preserved in subjects with cerebellar damage. *Brain Res Bull* 2005 ; 67 ; 448-58.
- 3) Müller K, et al. Neuromagnetic correlates of sensorimotor synchronization. *J Cogn Neurosci* 2000 ; 12 ; 546-555.

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

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. Visual scanning area is abnormally enlarged in hereditary pure cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2014 [Epub ahead of print]

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. Top-down but not bottom-up visual scanning is affected in hereditary pure cerebellar ataxia. *PLoS One* 2014;9(12):e116181.

2. 学会発表

松本英之、寺尾安生、古林俊晃、弓削田晃弘、福田秀樹、江本正喜、花島律子、宇川義一。パーキンソン病の注視範囲狭小化は大脳基底核障害に由来する。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 22 日、福岡。

田中信行、堤涼介、清水崇宏、松田俊一、寺田さとみ、濱田雅、寺尾安生、宇川義一、花島律子。4 連発磁気刺激(QPS)を用いたゾニサミドによる大脳皮質可塑性変化の検討。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 22 日、福岡。

堤涼介、花島律子、寺尾安生、代田悠一郎、清水崇宏、田中信行、宇川義一。一次運動野の反復単相性 4 連発経頭蓋磁気刺激 QPS による対側一次運動野への可塑性誘導。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 23 日、福岡。

榎本 博之、寺尾安生、門脇傑、榎本(中谷)雪、小林俊輔、宇川義一。QPS による運動野 intrinsic plasticity の誘導。第 55 日本神経

学会学術大会。2014 年 5 月 23 日、福岡。

徳重真一、松田俊一、寺尾安生、清水崇宏、田中信行、堤涼介、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田雅、花島律子、辻省次、宇川義一。パーキンソン病における書字動作中の眼と手の協調運動の解析。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 23 日、福岡。

花島律子、内村元昭、北澤茂、大南伸也、堤涼介、清水崇宏、田中信行、寺尾安生、辻省次、宇川義一。脊髄小脳変性症患者におけるプリズム順応障害と古典的運動失調症状との関連。第 55 日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 24 日、福岡。

清水崇宏、花島律子、堤涼介、代田悠一郎、濱田 雅、田中信行、松田俊一、寺尾安生、宇川義一。前補足運動野に対する四連発経頭蓋反復磁気刺激がヒト視覚運動系列学習に与える影響。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 24 日、福岡。

徳重真一、寺尾安生、松田俊一、清水崇宏、田中信行、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田雅、宇川義一。パーキンソン病の小字症に及ぼす眼球運動の影響。第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会、2014 年 11 月 19 日、福岡。

寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、清水崇宏、田中信行、弓削田晃弘、濱田雅、宇川義一、寺尾安生。脊髄小脳変性症における眼球運動の解析。第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会、2014 年 11 月 19 日、福岡。

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

