

小脳疾患における高次脳機能障害の評価と病態生理の解明
- 脊髄小脳変性症と多系統萎縮症での検討

業務担当責任者：田中真樹 北海道大学神経生理学分野
研究協力者：吉田篤司 北海道大学神経生理学分野・放射線診断科
植松明子 北海道大学神経生理学分野
松山 圭 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
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

脊髄小脳変性症を対象に種々の心理物理検査を行い、高次機能障害を抽出して小脳の新たな機能評価法を開発することを目指して研究を進めている。今年度は脊髄小脳変性症6型(SCA6)で認められたオドボール検出課題での反応遅延の責任部位を脳画像を用いた相関解析で探った。神経内科外来を受診したSCA6の12名と統制群12名を対象に、心理物理検査とMRI撮像を行った。拡散強調画像を用いて小脳半球領域ごとの白質の平均FA値を求め、心理物理検査で得られた反応時間と相関を示す部位を探索したところ、患者群でのみ、タイミング予測を必要とする条件で右上小脳半月に有意な相関を認めた。今後、別の行動課題でも同様の解析を行い、小脳半球の各部位の機能を抽出するための行動パラメータの探索を進める。また、類似の行動課題を訓練したサルに脊髄小脳変性症と同様の障害を生じさせ、その病態生理を明らかにするための準備を並行して進める。

A. 研究目的

小脳障害における高次機能障害は既存の認知機能バッテリーを用いた臨床研究で指摘されているが、障害の内容を明らかにして定量化するためには、より詳細な検査法の開発が望まれる。こうした研究は医薬品開発に必要な実効的な臨床評価法を確立するために不可欠である。本研究では、心理物理実験で用いられてきた認知課題を純粹小脳型の脊髄小脳変性症に適用し、その高次機能障害を抽出できる行動パラメータを探索する。本年度

は、脊髄小脳変性症6型で認められた時間予測を必要とする行動課題での成績低下の責任病巣を拡散強調画像(DTI)を用いた相関解析で探った。また、同様の行動課題を訓練したサルに神経生理・薬理学的手法を適用して脳内メカニズムを探究するとともに、ウイルスベクターを用いたモデル動物を作成して病態生理を明らかにすることを目指して準備を進めている。

B. 研究方法

北大病院神経内科外来を受診している患者群 12 名 (62.4±5.8 歳) と統制群 12 名 (63.2±6.2 歳) を対象とした。心理物理検査として、外来に設置した端末を用いてオドボール検出課題を行わせた。この課題では、一定の時間間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激が不意に一拍抜ける (missing 条件) か、刺激の色と音が変化する (deviant 条件) ので、被験者はそれに気づいたら素早くボタンを押すように指示される。脳画像は心理物理検査とは別に 3.0T MRI (Achiva TX, Philips) を用いて DTI (MPG32 軸, b 値: 0, 1000 [s/mm²], TE/TR 85/6158 ms, FOV: 256×256 mm², slice thickness: 3.0 mm) を撮影し, FSL4.1 を用いて tract-based spatial statistics (TBSS) 解析を行い, 小脳アトラスを用いて小脳半球領域ごとの白質の平均 FA (fractional anisotropy) 値を求め, 心理検査で得られた反応時間の相関を示す小脳領域を同定した。

また, 類似の行動課題を訓練したサルに生理・薬理学的手法を適用し, 小脳変性症における病態生理を探っている。

(倫理面への配慮)

脊髄小脳変性症を対象とした心理物理検査に関しては, 北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を受けた上で行っている。同委員会の規定に従い, 被験者には書面と口頭で研究の趣旨と生じうる不利益について担当者から説明をし, 被験者の同意を書面で確認してこれを保存している。被験者の個人情報, とくに遺伝子診断の結果など疾患に関する情報の扱いには細心の注意を払いながら研究を進めている。なお, 本研究で行う心理物理検査では侵襲的な操作は行っていない。

実験動物を用いた研究に関しては, 北海道大学動物委員会の承認を受けた上で, 同委員会の定める動物実験に関する指針を遵守して

行っている。

C. 研究結果

オドボール課題での反応時間に 2 要因分散分析を行ったところ, 群間による主効果のみに有意差を認め, 課題条件による主効果と交互作用に有意差を認めなかった。また, 患者群の臨床スコア (SARA および BBS) と反応時間の間に有意な相関は無かった。

小脳半球の各領域ごとに ROI を設定して相関解析を行ったところ, 患者群で missing 条件では右上小脳半月 (crus) で, deviant 条件では右後四角小葉 (lobule) で FA 値と反応時間に有意な負の相関を認めた ($p < 0.05$, Spearman's rank correlation)。一方, 健常統制群では有意な相関を認めなかった。

動物実験に関しては, オドボール課題を行っている際の小脳核および視床ニューロンの活動を調べるとともに, 小脳外側部の機能を調べるための行動課題の開発を進めている。

D. 考察

今回の画像解析の結果からは, 外界からの刺激に反応する際には右後四角小葉, 内的リズムを用いたタイミング予測には右上小脳半月が関与していることが示唆された。特に上半月小葉は前頭連合野と視床・橋核を介した双方向性の強い結合が知られており, 前頭葉と小脳とのネットワークがタイミング予測の機能に関与している可能性が考えられる。今後, 別の行動課題でも同様の解析を行い, 小脳外側部の各領野の機能を抽出するための行動パラメータの探索を進める。また, 動物実験に関しては, 現在遅れているベクター開発の進捗を見ながら, モデル動物に適用する行動課題の開発を続ける。

E. 結論

純粋小脳型の脊髄小脳変性症を対象とした

心理物理検査により、運動を伴わない知覚判断が低下していることが明らかとなり、その責任病巣として右小脳半月が示唆された。脊髄小脳変性症では同部と前頭葉皮質との機能連関が低下している可能性が考えられ、今後はその病態生理をモデル動物などで詳しく調べるとともに、他の小脳部位の機能を抽出できる検査法の開発を進めることが必要と思われる。

[参考文献]

1. Ohmae S, Uematsu A & Tanaka M : Temporally specific sensory signals for the detection of stimulus omission in the primate deep cerebellar nuclei. *Journal of Neuroscience*, 2013 : 33 ; 15432-15441.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Yoshida A & Tanaka M : Two types of neurons in the primate globus pallidus external segment play distinct roles in antisaccade generation. *Cerebral Cortex*, 2015 : doi:10.1093/cercor/bhu308 (Advanced online publication)
- 2) Matsushima A & Tanaka M : Different neuronal computations of spatial working memory for multiple locations within versus across visual hemifields. *Journal of Neuroscience*, 2014 : 34 ; 5621-5626.
- 3) Matsushima A & Tanaka M : Differential neuronal representation of spatial attention dependent on relative target locations during multiple object tracking. *Journal of Neuroscience*, 2014 : 34 ; 9963-9969.
- 4) 4) 植松明子, 田中真樹 : 高次脳機能と小脳 In : 鈴木則宏, 祖父江元, 宇川義一他編, *Annual Review 神経 2015*, 東京, 中外医学社, 2015 ; 107-114.

2. 学会発表

- 1) 田中真樹 . 計時と予測の神経機構 . 日本神経回路学会 オータムスクール (ASCONE) 諏訪市, 2014年11月2日 .
- 2) 田中真樹 . Neural mechanisms of temporal monitoring and prediction . 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム . 東京, 2014年12月13日 .
- 3) 伊藤健史, 田中真樹 . 眼球運動における時空間予測の学習 . 第8回 Motor control 研究会 . つくば, 2014年8月8日 .
- 4) 伊藤健史, 田中真樹 . 予測性眼球運動の空間および時間学習 . 日本生理学会北海道地方会 . 札幌, 2014年8月30日 .
- 5) Kunimatsu J, Suzuki T & Tanaka M. Anti-saccade signals in the primate cerebellar dentate nucleus. 2014年日本神経科学大会 横浜, 2014年9月11日 .
- 6) Matsuyama K & Tanaka M. Neuronal correlates of temporal prediction in the primate central thalamus. 2014年日本神経科学大会 横浜, 2014年9月11日 .
- 7) 植松明子, 田中真樹 . 2つの時間課題でのサル小脳歯状核の神経活動の比較 . 日本神経回路学会 オータムスクール (ASCONE) 諏訪市, 2014年11月1日 .
- 8) Kunimatsu J, Suzuki T & Tanaka M. Contribution of the cerebellar dentate nucleus to the generation of anti-saccades. Society for Neuroscience . Washington DC, 2014年11月15日 .

- 9) Matsuyama K & Tanaka M. Neurons in the primate central thalamus predicting the timing of periodic stimulus. Society for Neuroscience . Washington DC, 2014 年 11 月 18 日 .
- 10) Matsuyama K & Tanaka M . Role of the primate thalamus in temporal prediction. 2014 International Symposium "Vision, Memory, Thought" . 東京 , 2014 年 12 月 6 日 .
- 11) 伊藤健史 , 田中真樹 . Spatiotemporal adaptation of predictive saccades in monkeys. 第 92 回日本生理学会 . 神戸 , 2015 年 3 月 21 日 .
- 12) 植松明子 , 田中真樹 . Effects of electrical microstimulation to the primate cerebellar dentate nucleus on the detection of stimulus omission in the missing oddball paradigm. 第 92 回日本

生理学会 . 神戸 , 2015 年 3 月 23 日 .

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし