

## 眼球運動を用いた小脳症状のバイオマーカーの確立に関する研究

研究分担者 宇川義一<sup>1)</sup>，寺田さとみ<sup>2)</sup>，徳重真一<sup>3)</sup>，松田俊一<sup>4)</sup>，濱田雅<sup>5)</sup>，寺尾安生<sup>2)</sup>

1) 福島県立医科大学神経内科学、2) 杏林大学医学部細胞生理学、3) 杏林大学医学部  
第一内科（神経内科）、4) NTT 東日本関東病院神経内科、5) 東京大学大学院医学系  
研究科脳神経医学専攻神経内科

### 研究要旨

小脳は他の神経構造と共働して運動の調節に関与するが、眼球運動についても同様である。しかしヒト小脳疾患での眼球運動に関する報告は数少なく、異常についての一致した意見がない。純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症と健常者について、衝動性眼球運動（サッケード）をビデオ式アイトラッキングシステムで計測し、また指を動かしたときの眼と指の動きをタッチパネルも用いて同時計測を行い、各パラメーターを比較した。サッケードでは重症度とともに潜時延長や、振幅のばらつき増大が認められ、脊髄小脳変性症の早期診断・鑑別診断、病状の定量的評価に有用である可能性がある。眼と指の協働関係では、脊髄小脳変性症で健常者と異なるものが示唆された。今後同一患者の経時的比較や脊髄小脳変性症の病型による眼球運動異常の違いを確認することによって、小脳症状のバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

### A. 研究目的

本研究では、純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）を対象にサッケードを計測し、各パラメーターを健常者（NC）と比較し、臨床症状との対応を検討する。小脳障害に伴う眼球運動の特徴を抽出し、病態の定量的評価に有用な指標を検討する。さらに指を動かしたときの眼と指の動きの同時計測を行い、指の動きに対する眼の協働関係を探り、小脳障害による変化を検討する。

### B. 研究方法

**サッケード解析：**対象は純粋小脳型の SCA 20 例（SCA6 と SCA31）と NC 19 名。課題は視覚誘導性サッケード課題（VGS）と記憶誘導性サッケード課題（MGS）で、中央固視点より 8 方向 10°

または 20° の位置にランダムに LED 点灯を行う形で呈示し、中央固視点消灯後最初のサッケードの各パラメーターを比較した。

**眼と指の協働運動：**対象は純粋小脳型の SCA 8 例（SCA6 と SCA31）と NC 11 名。サッケードと同様の課題（VGR, MGR）で、中央固視点から指標までタッチパネル上を指で滑らせる際の眼と指の動きを計測・解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究施行施設である杏林大学医学部、共同研究施設の東京大学病院にて倫理委員会の認可を得て行った。

### C. 研究結果

**サッケード解析：**潜時の延長、振幅のばらつきの増大、加速時間の短縮と減速時間の延長を認め、

重症度との相関が認められた。ピーク速度は両群で有意差を認めなかった。有意の変化は、刺激呈示が縦方向あるいは斜め方向の施行である場合に出ることが多かった。MGS より VGS で有意差を認めることが多かった。

**眼と指の協働関係**：SCA では NC に比べて指が最終地点に到達するまでの時間が有意に長く特に指の動きにかかる時間が延長していた。VGR 課題では、眼の動き of 最終地点と指標との距離が近いほど指の動き of 最終地点と指標とがより近く正確になるという関係が認められたが、SCA で眼の最終地点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関関係を認めず、NC では認められた眼の最終地点の正確さと眼の動きははじめから指の動き始めまでの間隔との相関も認めず、SCA の指の遅さには眼の正確さが NC より関与していないと考えられた。

## D. 考察

### 1. latency の延長

小脳は加速と減速の調整を担っていると言われるが、サッケード開始についての役割は明らかではない。今回の結果より、サッケードのタイミング調節に小脳が関与している可能性あるいは SCA6/31 での脳幹への病変の拡大の可能性を考えた。

### 2. 振幅のばらつきが増大

動物実験では両側小脳虫部不活化により hypometria の報告があるが、今回の結果では hypometria と hypermetria の混在が認められた。障害の左右差を反映するのかあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

### 3. 加速時間の短縮・減速時間の延長

小脳皮質からの抑制低下により、加速が増加・減速が障害されたと考えた。

以上のパラメーターでは重症度との相関も認められ、SCA の病態生理との関連が疑われた。

### 4. 方向による差異

垂直・斜め方向で異常を認めることが多く、少なくとも SCA では、疾患の影響を受けやすいようである。水平方向サッケードと垂直方向サッケードの経路の違いを反映している可能性を考えた。

## 5. 眼と指の協働関係

SCA では NC に比べて指が最終地点に到達するまでの時間が有意に長く特に指の動きにかかる時間が延長していた。視覚誘導性課題では、眼の動き of 最終地点と指標との距離が近いほど指の動き of 最終地点と指標とがより近く正確になるという関係が認められたが、眼の最終地点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関関係を認めず、健常者では認められた眼の最終地点の正確さと眼の動きははじめから指の動きははじめまでの間隔の間の相関も認めず、SCA の指の遅さには眼の正確さが NC より関与していないと考えられた。

## E. 結論

サッケードのパラメーターの中で臨床症状との相関を認める項目が検出された。同一患者の経時的比較や脊髄小脳変性症の病型による眼球運動異常の違いも検討することによって、これらの眼球運動の異常を小脳症状のバイオマーカーとして役立てることができる可能性がある。

眼と指の協働関係については、今回の課題では、小脳障害症例においても健常者と同様、眼の正確さが高いほど指の動きをより正確にしている一方、指の動きの遅さには相関が認められず、健常者との違いが示唆された。今後小脳障害症例の運動障害に、眼の動きがどのように関与しているのか、さらに検討をすすめていく。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration. *Clin Neurophysiol* 2018 ;129(Supp1):e201-202
- 2) Terao Y, Fukuda H, Sugiyama H, Inomata-Terada S, Tokushige SI, Hamada M, Ugawa Y Recording horizontal saccade performances Accuracy in neurological patients using electro-oculogram. *J Vis Exp* 2018 Mar 13;(133)
- 3) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Terao Y Saccadic eye movements in Spinocerebellar Degeneration – study of saccades in eight directions *Clin Neurophysiol* 2017 ;128(9):e176,
- 4) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Ugawa Y How Saccade Intrusions Affect Subsequent Motor and Oculomotor Actions? *Front Neurosci* 2017 ;12(10):608
- 5) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Hamada M, Ugawa Y Saccades abnormalities in posterior cortical atrophy - A case report. *Clin Neurophysiol* 2017;128(2):349-350
- 6) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y Distinguishing spinocerebellar ataxia with pure cerebellar manifestation from multiple system atrophy (MSA-C) through saccade

profiles. *Clin Neurophysiol* 2017;128(1):31-43

### 2. 学会発表

- 1) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y The interaction of eye and hand movements in visual reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration. *Neuroscience* 2018, San Diego, November 5, 2018
- 2) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration. The 31<sup>th</sup> ICCN, Washington D.C., May 5, 2018
- 3) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y Saccadic eye movements in hereditary spinocerebellar degeneration – horizontal and vertical saccades The 23<sup>th</sup> World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 17, 2017

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし