

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 義一¹⁾、寺田 さとみ²⁾、徳重 真一³⁾、松田 俊一⁴⁾、濱田 雅⁵⁾、
寺尾 安生²⁾

所属 1) 福島県立医科大学神経再生医療学、2) 杏林大学医学部病態生理学、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とパーキンソン病患者について、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、また標的に対して指で reaching 動作をするときの眼と指の動きを、タッチパネルを用いて同時計測し、各パラメータ(サッケードの潜時・振幅・速度・到達点と標的との距離、指の潜時・振幅・到達点と標的との距離など)を比較した。脊髄小脳変性症では、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る。眼と指の協働関係では、眼の正確さと指の正確さにみられる相関関係が弱く、眼と指の動きははじめのタイミングの同期性が緩く、眼と指の協働関係が障害されていることが示唆された。パーキンソン病では、サッケードでは振幅が小さくなり、眼と指の関係では健常者に近い結果が認められた。

眼球あるいは指運動の各パラメータや相互の関係が小脳症状の定量的バイオマーカーとして役立つ可能性があり、脊髄小脳変性症の早期診断・鑑別診断にも有用である可能性がある。

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。さらに標的に対して指で reaching 動作をするときの眼と指の動きと同時計測を行い、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) PD 10名、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、標的は中央固視点より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) PD 6名、NC 10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：SCA では潜時の延長、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。一方 PD では、潜時は延長傾向を示したが重症度との相関は認めず、振幅は有意に減少し重症度との相関を認めた。SCA と異なりオーバーシュートするサッケードは少なかった。

眼と指の協働関係：SCA では NC や PD に比べて指が最終到達点に到達するまでの時間が有意に長い。指の動きにかかる時間の延長が目立つが中心から 10° に標的を提示した場合は PD の方が SCA より有意に延長を認めた。VGR 課題では、眼の動き of 最終到達点と指標との距離が近いほど指の動き of 最終到達点と指標とがより近く reaching が正確になるという関係が認められたが、SCA ではその相関が NC や PD に比べて弱かった。SCA で眼の最終到達点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関を認めなかった。NC や PD では眼の動きははじめから指の動き始めまでの間隔がほぼ一定であったのに対して、SCA ではばらつきが大きく、眼と指の時間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。

D. 考察

latency の延長

PD で延長傾向を認めるが、SCA では延長が重症度との相関を認めた。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 での上丘など小脳皮質以外の病変への拡大の可能性を考えた。

振幅のばらつきの増大

PD とは異なり、SCA では振幅は小さいものだけでなくオーバーシュートするサッケードも増加する。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があるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

眼と指の協働関係

SCA では NC に比べて指が最終到達点に達するまでの時間が有意に長く PD よりも有意に長く、特に指の動きにかかる時間が延長していた。PD でも NC に比べて指が最終到達点に達するまでの時間が有意に長く、指の動きにかかる時間は SCA よりも長い場合が認められた。

特に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相関関係を認めたが、SCA では NC や PD と比べてその関係が弱かった。NC や PD では眼の動きははじめと眼の動きははじめから指の動き始めまでの間隔が一定となる傾向があったのに対して、SCA ではばらつきが大きく、SCA 特異的に眼と指の時間的空間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。

E. 結論

サッケードのパラメーターで臨床症状との相関を認める項目は、PD とは異なっていた。

眼と指の協働関係については、SCA で眼と指の時間的空間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。これらの異常所見は PD では認められないことから、SCA に特異的と考えられ、小脳症状のバイオマーカーとして治療やリハビリテーションの効果判定などに役立つ可能性がある。また、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も検討すれば、これらの異常所見が病型鑑別や早期診断を可能にするバイオマーカーとなることも期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Terao Y, Tokushige S, Inomata-Terada S, Fukuda H, Yugeta A, Ugawa Y. *Clin Neurophysiol* 2019;130(12):2203-2215. Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with parkinsonism by saccade velocity profiles.
- 2) Tokushige S, Matsuda S, Ohyama G, Shimo Y, Umemura A, Sasaki T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Hattori N, Terao Y. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on visual scanning. *Clin Neurophysiol* 2018;129(11):2421-2432.
- 3) 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(Suppl1):e201-202.
- 4) 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(133).
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

- 8) 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) 寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、濱田雅、宇川義一、辻省次、寺尾安生. 遺伝性脊髄小脳変性症でのリーチング課題施行時の眼と指の運動協調 (Eye-hand coordination in two types of reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration.) 第49回日本臨床神経生理学会学術大会(福島) 2019.11.30.
- 2) 寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、弓削田晃弘、濱田雅、宇川義一、辻省次、寺尾安生. パーキンソン病における眼球運動の二次元的解析 第34回大脳基底核研究会(米子) 2019.8.25.
- 3) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y. Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration- correlation with accuracy of eye position. The 42th Annual Meeting of The Japanese Neuroscience Society (Niigata, Japan) Jul., 2019.
- 4) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y. Eye-hand coordination in visually and memory guided reaching tasks in hereditary spinocerebellar degeneration. The 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (Osaka, Japan) May 23th, 2019.

- 5) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, UgawaY, Terao Y. The interaction of eye and hand movements in visual reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration. Neuroscience 2018, San Diego, November 5, 2018.
- 6) 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 31th ICCN, Washington D.C., May 5, 2018.
- 7) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, UgawaY, Tsuji S, Terao Y. Saccadic eye movements in hereditary spinocerebellar degeneration – horizontal and vertical saccades. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 17, 2017.