

令和元年9月2日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09709

研究課題名(和文) 神経疾患における眼と手の協調関係に関する総合的検討

研究課題名(英文) Eye-hand coordination in neurological disorders

研究代表者

寺尾 安生 (Terao, Yasuo)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：20343139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日常動作では、扱う物体やターゲット(標的)の位置に眼が先行して到達し、それに遅れて手が到達する(眼と手の協調関係)。日常動作における眼と手の協調関係を定量的に計測・評価できる装置を開発し、正常者および脊髄小脳変性症(SCD)、パーキンソン病(PD)などの神経疾患患者で検討を行った。手のreaching課題において脊髄小脳変性症患者で眼の動きが指の動きの正確さを決めるが、SCDではこの協調関係が障害され、そのために手の動きが不正確になることがわかった。書字の際の眼と手の協調関係を検討すると、小字症を認めるPD患者では、書字の際の視線の動きが小さく小字症の一因になっている可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小脳疾患、パーキンソン症状等を呈する神経疾患患者において様々な日常動作での解析を行うことにより、大脳基底核、小脳の機能が目と手の協調運動を通じて日常動作にどのように関わるかを明らかにできると思われる。このような検討はスマートホンなどタッチパネルが広く用いられるようになった現在、ますます重要な意味をもつと思われる。

研究成果の概要(英文)：In daily actions, a tight temporal and spatial coordination is noted between the gaze and limb movements; for example, in reaching for an object, the gaze reaches the target first and the hand follows. We devised a system which can record the eye-hand coordination during daily actions, and studied this coordination in normal subjects as well as in patients with spinocerebellar degeneration (SCD) and Parkinson's disease (PD). In normal subjects, the accuracy with which the gaze acquired the target determined the accuracy of following hand reaching the same target, with the hand reaching the target within a relatively narrow time interval. In SCD patients, the temporal and spatial coordination between the gaze and hand was disrupted and the accuracy of hand was deteriorated accordingly. Investigating eye-hand coordination during hand writing in PD patients and normal subjects, we showed that the gaze movements was hypometric in patients and this led to the emergence of micrographia.

研究分野：神経生理学

キーワード：眼と手の協調関係 脊髄小脳変性症 小脳 眼球運動 運動制御 大脳基底核

1. 研究開始当初の背景

我々が日常生活で行う動作では、殆どの場合手や足が単独で動くのではなく、視線と動作との間には緊密な時間的・空間的協調関係がみられることが多い。例えば日常生活での基本動作であるリーチング reaching の動作では、目の前の物体に手を伸ばす際に、眼が先行してターゲットの位置に到達し、その後視線がまずターゲットを捉えるように動き、それに遅れて手がターゲットの位置に到達する動きがみられる (Biguer et al., 1982; Prablanc and Martin, 1992; Johansson et al., 2001)。このような視線と四肢の密接な運動の協調関係は、眼と手の協調関係と呼ばれている。

このような眼と手の協調において、手の運動は外界の視覚情報に基づいて行われるため、手の運動に先立つ眼球運動は運動調節に必要な情報を集めていると考えられる。動作をスムーズに行うにはこれから動作を行おうとする対象の物体に先行して視線を向けることによりタイミングよく視覚的な情報を獲得する必要があり、そのために眼と手の動きのタイミングは時間的・空間的に緊密に連動している必要がある。実際、これから動作を行おうとする対象の物体に先行して視線を向けることにより、その動作がより正確に行われるようになる (Donkelaar et al. J Neurophysiol, 1994)。逆に目の動きを制限すると動きの正確さは低下する。これらの理由から、いろいろな日常生活の場面でこのような眼と手の協調運動は普遍的に、かつほとんど無意識に起きると考えられる。

小脳は、多数の筋肉の動きをタイミングよく協調し、運動をスムーズに行う役割を果たすとされるが (Holmes 1939)、小脳が眼と手の協調関係においても重要な役割を果たしていると考えられている。Nitschke ら (2004) は fMRI を用いて、眼と手を強調して動かす場合には、手や眼が単独で動いている場合に比較して小脳の活動が増していることを示した。Miall と Jenkinson らは、被験者が眼と手での tracking movement を行った際の fMRI を検討し、小脳に eye-hand coordination と連動する BOLD 信号があることを示した。このことから手と眼の運動系の協調関係はその場の状況に応じて学習されるものであり、その学習には小脳半球および虫部の小脳の活動がかかわっていると示した (Miall and Jenkinson, 2001; Miall et al., 2005)

神経内科の臨床の場面では小脳症状をみる方法の一つとして指鼻試験が行われる。この診察法は、患者にまず指先を自分の鼻にあてさせ、次に検者の指先を触らせるといように、患者の鼻と検者の指の間を交互に行き来させるものである。小脳疾患患者では目的の場所で指を止めることができず、指が鼻の位置を過ぎたり (測定過大 hypermetria) 到達する前に止まってしまうたりする (測定過小 hypometria)。また行き来する間の指の運動の軌道がぎこちなく、いくつかの動きに分解したようになる (運動分解)。この診察法はまさに眼と手の協調関係を調べる診察法である。しかしこのような診察の際に眼の動きに注目しておこなった検討はない。またこれまで眼と手の協調関係については正常者の検討が主であり、臨床的な場面でどのような異常が見られるかはあまり注目されてこなかった。

小脳の機能が障害される脊髄小脳変性症ではこの眼と手の協調関係が障害されることが予想される。とりわけ小脳障害患者では眼の不正確さがあるために、その結果として手のばらつきが生じているのか、それとは関係なく手の正確さが障害されているかは不明である。このような協調関係の障害は、神経疾患患者における様々の動作障害の原因になっている可能性があるが、この観点からの研究はこれまで殆どない。眼と手の協調関係は小脳疾患だけでなく、パーキンソン病を含む多くの神経疾患で障害され、動作障害の原因になっている可能性がある。そこで本研究は年齢をマッチした正常者と神経疾患患者 (脊髄小脳変性症、パーキンソン病) で視線と手 (指) の動きを同時計測することにより、この協調関係がどのように障害されるかを検討することが

臨床的に重要と考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、健常者・神経疾患患者が日常動作を行う際の眼と手の協調関係がを調べ、その障害が神経疾患の動作障害にどのように影響するかを明らかにすることである。そのために動作中の眼球運動をビデオ式アイトラッキング・システムで、動作中の手や指の運動をタッチパネルやモーションキャプチャー・システムで記録する装置を作成し、これを用いてさまざまな動作課題を試行している間、眼球と四肢の運動を同時に計測する方法を開発する。課題としてはリーチング課題、書字課題、系列動作課題を用い、実験室的場面および日常的場面双方での運動動作における眼と手の協調関係を正常人および神経疾患患者で解析する。この結果から動作の遂行にこの協調関係が果たす役割を明らかにし、神経疾患における動作障害の病態基盤とそれに対する対策を明らかにする。

3. 研究の方法

正常人・神経疾患患者が様々な場面で動作をしているときにみられる眼と手の協調関係を明らかにするために以下のような実験を行い、神経疾患でみられる協調関係の異常、それが動作障害に及ぼす影響について調べる。

【リーチング reaching 動作における眼と手の協調関係】 純粹小脳型の脊髄小脳変性症患者 8 名 (SCA6 と 31) と健常者 (NC) 11 名を対象に小脳障害と眼球と手の協調関係障害の関係を検討した。課題としてタッチパネル画面上の様々な位置にターゲットを提示し、タッチパネル上を指をスライドさせながら動かして、提示されたターゲットの位置にもっていくような視覚誘導性リーチング (VGR) 課題と、被験者にいったターゲットの位置を覚えさせておき、ターゲットが消えた後記憶に従ってリーチング動作をする記憶誘導性リーチング (MGR) 課題を用いた。ビデオ式アイトラッカーで眼球運動を、タッチパネルで指の運動を同時記録し、サッカーの潜時、一連のサッケードが終わって視線がターゲットに到達するまでの時間、眼の動き始めから指の動き開始までの時間、眼の指標到達から指の動き開始までの時間、指の運動時間、最終的な指の標的到達時間、サッケード振幅と手の動き距離を計測し、両群で比較した。

【書字における眼と手の協調関係】 対象は健常者 12 名、PD 患者 14 名。書字課題を用いて、タッチパネル上に書字をする際の眼と手の協調関係を検討する。被験者に漢字・ひらがなを含む様々な長さの単語・文章を指でタッチパネル上で書かせ、その軌跡を記録すると同時に、書字を行っている最中の視線の動きをビデオ式アイトラッキングシステムで記録した。一部のパーキンソン病患者については、文字を書いているうちにだんだん字が小さくなっていく小字症を認めた。そこで小字症を認める PD 患者 3 名、小字症のない PD 患者 11 名で比較を行い、小字症に眼と手の協調関係がどのように関連しているかを調べた。

【系列動作における眼と手の協調関係】 ブロック積み課題を含む一般の日常の系列動作をしている際の視線と手の協調関係を計測・解析する。系列動作中の視線の動きは上記のビデオ式アイトラッキング・システムを用いて、手指の動きは磁気を用いたモーション・キャプチャーシステムを用いて同時計測ができるような装置を作成した。これを用いて健常者および神経疾患患者と被験者が複数のブロックをある配列で積みあげる課題を行っている時の手と視線の動きの協調関係を記録した。

4. 研究の成果

【リーチング reaching 動作における眼と手の協調関係】 VGR 課題における眼の動きに

については、健常者（NC）ではほぼ一回の視線の動きで提示されるターゲットを捉えることができたが、脊髄小脳変性症（SCA）患者では目的の場所で眼を止められず、行き過ぎてしまったり（測定過大）、到達する前に止まってしまうことが多かった（測定過小）。また手の動きに関しては、NC では手がほぼ全ての試行で一回の動きでターゲットを捉えていたが、SCA 群では目的の場所で手を止められず行き過ぎたり、手前で止まったりすることが多かった。眼と手の協調関係については、SCA 群と NC 群に共通して健常者・神経疾患患者とも視線がまずターゲットを捉えるように動き、それに遅れて手がターゲットの位置に到達する動きが見られた。この際、眼がターゲットを捉える正確さと指がターゲットに到達する精度は相関していた。

他方 MGR 課題では SCA 群と NC 群とも眼が指に先行する協調関係が明らかでなく、指に先行する視線の動きも小さいか、見られないことも多かった。また眼と指がターゲットを捉える精度には相関がなかった。両課題とも最終的な指の標的到達時間が有意に延長し、特に指の運動時間と眼が標的到達した後、指の動きが開始するまでの時間の延長が健常者より目立った。

両課題とも SCA 群では最終的に指が指標に到達するまでの標的到達時間が健常者に比較して有意に延長し、そのうちわけでは、指の運動開始から停止までの時間と眼の標的到達後指の動きが開始されるまでの時間・指の運動時間の延長が目立った。

【書字における眼と手の協調関係】健常者、PD 患者とも書字をしている際には、一つ一つの字の書き始めに、視線はまず文字の左上をみて、そこを目印にして各文字の書字が開始される。次いで書字の経過をモニターしながら、字の真ん中、さらに右下をみるというように注視点を移動させる傾向がみられた。視線が文字に先行して視覚情報を参照して指を動かす何らかの神経機構が働いている可能性がある。PD 患者では小字症の有無に関係なく、注視点の移動が小さい傾向があった。これらの患者では PD 症例のなかでも注視点の移動が著しく障害されていた。このことから PD 症例のなかでも注視点の移動が著しく障害された場合に小字症が出現すると推測された。

PD の小字症の先行研究では、正常に比して文字は小さく、行頭に比べ行末の字が小さくなることが報告されている。本研究でも同様の現象を確認したが、小字症の原因については、小字症の程度と書字中のサッカーの振幅とが相関していたことから、書字中のサッカーの振幅が小字症の原因の一つとなっている可能性を考えた。しかし検査をおこなった PD 患者は比較的初期の患者が多かったので、今後はさらに症例数を増やし、重症例についても検討をしていく予定である。

【系列動作における眼と手の協調関係】さらにタッチパネル上ではなく、より一般的な日常動作中でも手と眼の動きを同時記録できる装置を作成し、これにより健常者、神経疾患において日常動作における動作に眼と手の協調関係の果たしている役割を検討した。いくつかのブロック積みを行わせると、被験者の視線がまずブロックを手で持ち上げる位置のところに向かい、その後手が同じ場所にやってきてブロックを持ち上げる。ブロックを台などに置く場合には、ブロックを置く場所にまず視線が向かい、そこに手がやってきてブロックを置くという順序で手と眼が協調していた。系列的にいくつかのブロックの動きを行う際には上記のような動作が繰り返された。

少数例の脊髄小脳変性症患者においても同様の検討を行ったが、動作の途中に余分な眼の動きが介在することがあり、スムーズな眼と手の協調関係が障害される傾向があった。計測を症例を増やして行っていくことにより、神経疾患における眼と手の協調関係の障害による動作障害の病態基盤の解析に役立つことが示唆された。

【結論】

最近 20 年、視線解析装置・コンピューターの性能の向上により眼球運動計測分野の研究は飛躍的に進歩したが、眼と手の協調関係 eye hand coordination の観点から日常動作について検討した研究はまだ少ない。そこで本研究ではヒトの運動動作において視線の果たす役割を検討し、さらに正常人だけでなく神経疾患患者など臨床症例でも

検討を行った。これまで殆ど検討がなかった、日常生活でしばしば行われる系列動作や書字動作においても眼と手の協調関係の解析を行った。実験室的な課題だけでなく、より一般的な日常動作で視線の動きがどのような役割を果たすか、その一部を明らかにできた。小脳疾患、パーキンソン症状等を呈する神経疾患患者において様々な日常動作での解析を行うことにより、大脳基底核、小脳の機能が目と手の協調運動を通じて日常動作にどのように関わるかを明らかにしていくことができると思われる。

また今回開発した装置を用いて実験室的状況のみならず、より日常生活に近い状況での眼と手の協調関係を臨床の場面で定量的に計測・評価できると考えられる。このような手法は、様々な神経疾患での動作障害の原因を調べるために役に立つと思われる。このような検討は緊密な眼と手の協調関係を必要とするスマートホンの操作などタッチパネルが広く用いられるようになった現在、ますます重要な意味をもってくると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Terao Y, Fukuda H, Sugiyama Y, Inomata-Terada S, Tokushige S-I, Hamada M, Ugawa Y. Recording Horizontal Saccade Performances Accurately in Neurological Patients Using Electro-oculogram. *J Vis Exp* 2018;(133): e56934. doi: 10.3791/56934. 査読有

Tokushige SI, Matsuda SI, Oyama 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. doi: 10.1016/j.clinph.2018.08.003. 査読有

〔学会発表〕(計 13 件)

寺田さとみ、宇川義一、徳重真一、松田俊一、濱田雅、寺尾安生。脊髄小脳変性症の眼と手の協調関係。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 運動失調症の医療基盤に関する調査研究班 班会議 東京、2019年1月11日。

寺尾安生。Parkinson病を眼球運動から診る。つくばニューロサイエンスセミナー つくば、2018年12月11日(招待講演)。

寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、濱田雅、辻省次、宇川義一、辻省次、寺尾安生。純粋小脳型症状を呈する遺伝性脊髄小脳変性症における眼球と指の運動協調について。第48回臨床神経生理学会学術大会学術大会 東京、2018年11月9日。

寺尾安生、徳重真一、寺田さとみ、宇川義一。音読の際の視線と声の協調関係 - パーキンソン病における検討 -。第48回臨床神経生理学会学術大会 東京、2018年11月9日。

徳重真一、松本英之、松田俊一、寺田さとみ、濱田雅、辻省次、宇川義一、寺尾安生。視線解析を用いたアルツハイマー病の視覚注意障害の評価。第48回臨床神経生理学会学術大会 東京、2018年11月8日。

Terao Y, Tokushige S-I, Inomata-Terada S, Ugawa Y. Eye voice coordination in Parkinson's disease. Society for Neuroscience Annual Meeting 48, San Diego, USA, Nov 6, 2018.

Inomata-Terada S, Tokushige S-I, Matsuda S, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. The interaction of eye and hand movements in visual reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration. Society for Neuroscience Annual Meeting 48, San Diego, USA, Nov 5, 2018.

Terada-Inomata S, Tokushige S-I, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y. Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration. 第41回神経科学学会学術大会、東京、2018年7月26日。

寺尾安生. パーキンソン病の眼球運動異常と DBS による運動障害改善. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 26 日 . (シンポジウム).

徳重真一、松本英之、松田俊一、寺田さとみ、濱田雅、辻省次、宇川義一、寺尾安生. Impaired top-down visual attention in Alzheimer's disease detected by visual scanning tasks. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 25 日.

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. Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 23 日.

寺尾安生、徳重真一、寺田さとみ、宇川義一. 眼球運動の速度波形から大脳基底核、小脳の機能異常を調べる -多系統萎縮症とパーキンソン病での検討-. 第 21 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 東京、2018 年 3 月 16 日.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者なし

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者なし

研究協力者氏名 :

ローマ字氏名 :