

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 14 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009~2011

課題番号：21591117

研究課題名（和文）多モダリティ視覚刺激による感覚・情動・自律神経系の統合的機能検査

研究課題名（英文）Integrated Functional Tests of Sensory-Emotional-Autonomic System Using Multimodality Visual Stimulation

研究代表者

黒岩 義之 (KUROIWA YOSHIYUKI)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：40135249

研究成果の概要（和文）：パターン反転刺激による視覚誘発電位の正常波形に関して、世界で最も精密なデータ蓄積と解析に成功した。注意関連の電位について、新たな知見を得られた。立体視（3D）刺激による、特に Integral Imaging Method や Illusory Stereoscopic Imaging method を用いて、世界で初めて大脳機能を電気生理学的にみる方法を確立した。Parkinson 病での情動感情障害を視覚誘発電位、脳血流検査を用いてみる方法を確立した。Parkinson 病での慣れの減少を反映する Myerson 徴候を測定する方法を確立した。各種不随意運動 120 例における体性感覚誘発電位の測定を行い、データを集大成した。

研究成果の概要（英文）：We obtained data on normative waveforms of pattern reversal VEPs. New findings were obtained on attention-related potentials. We found methods to evaluate cerebral functions during stereoscopic (3D) visual stimulation using Integral Imaging Method, or Illusory Stereoscopic Imaging method. We could evaluate emotional disorders in Parkinson disease. Myerson sign was studied to research on impaired habituation. Somatosensory evoked potentials were measured in 120 patients with various involuntary.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医学系

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：oddball 課題、S1-S2 課題、選択的視覚注意課題、視覚誘発電位（P1）、分配的視覚注意課題、視覚性事象関連電位（P3）、錯視刺激、立体視刺激

## 1. 研究開始当初の背景

高次脳機能検査としては「神経心理学的検査」（MMSE、WAIS-R、WCSTなど）が臨床の現場で用いられてきた。しかし認知症やうつ病の患者が急増しているなか「神経心理学的検査」を補う、あるいはそれらに置き換わる優れた臨床神経生理学的検査システムが求められていた。国内外における認知機能の研究分野では近年、視覚的な快・不快刺激、報酬課題、大脳磁気刺激などを用いて、前頭前野や

「検査」を補う、あるいはそれらに置き換わる優れた臨床神経生理学的検査システムが求められていた。国内外における認知機能の研究分野では近年、視覚的な快・不快刺激、報酬課題、大脳磁気刺激などを用いて、前頭前野や

辺縁系などの脳機能を機能的MRI・近赤外線スペクトロスコープ・脳磁図などで測定する魅力的な研究が活発になされている。本研究の位置づけとしては、外界刺激として多彩なモダリティの視覚刺激（形刺激・色刺激・快／不快刺激・錯視刺激・立体視刺激・報酬課題）を用いて、この分野の生理学的知識を広げ、更にこれを臨床的に応用して、感覚・認知行動・情動・自律神経反応の各機能を総合的に評価できるシステムを確立することを目指すものである。研究代表者はこれまで過去30年にわたって、①網膜機能を評価する網膜電図（a波・b波）、②視覚伝導路機能（視神経～視覚皮質）を評価する視覚誘発電位検査（P1）、③認知行動系を評価するoddball課題、S1-S2課題、選択的視覚注意課題、分配的視覚注意課題、色（赤・緑）刺激、立体錯視刺激による視覚性事象関連電位検査（P3・反応時間）、④自律神経系を評価する自律神経機能検査（交感神経皮膚反応・心拍変動係数）、⑤感情・情動に関する症候学（Parkinson病の感情障害）について研究してきた。これらの研究成果を踏まえ、視覚刺激手法として、感情・情動系を興奮させる視覚刺激（色刺激・快／不快刺激・錯視刺激・立体視刺激・報酬課題など）を導入して、これまでの研究成果を発展させることが、基本的な着想の背景である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は各種の視覚刺激（形刺激・色刺激・快／不快刺激・錯視刺激・立体視刺激・報酬課題）を用いて、感覚・認知行動・情動・自律神経反応の各機能を総合的に評価できる「高次脳機能検査システム」を確立することにある。

## 3. 研究の方法

各種の視覚刺激（形刺激・快／不快刺激・色刺激・錯視刺激・立体視刺激・報酬課題）に対する視覚誘発電位（P1）、視覚性事象関連電位（N2・P3）、反応時間、自律神経反射（交感神経皮膚反応）をまず正常成人で記録して、それらの正常波形や正常値に関してデータを収集、解析する。次に、脳卒中患者、神経変性疾患患者（Parkinson病、Alzheimer病）、うつ病患者（内因性うつ病、脳卒中後うつ）に上記検査を適用し、これらの測定の異常値が認知症や感情障害（うつ・不安）をどのように反映するかを明らかにする。

## 4. 研究成果

平成21年度より平成23年度までの3カ年間にわたり、「多モダリティ視覚刺激による

感覚・情動・自律神経系の統合的機能検査」についておこなわれた研究成果をまとめる（研究課題番号21591117）。まず、本研究は1) 昭和60～61年度・一般研究(C)「視覚誘発電位による潜在的視覚伝導路障害の早期診断に関する研究（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号60570369；130万円）」（視神経の脱髄に伴う視覚伝導機能障害検出に視覚誘発電位が役立つことを明らかにした研究）、2) 昭和63～平成2年度・一般研究(C)「パターン反転刺激による網膜・大脳皮質伝導時間の測定と潜在的視覚伝導障害の検出（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号63570369；210万円）」（パターン反転刺激を用いて網膜電図・大脳誘発電位を同時測定する検査法を確立した研究）、3) 平成3～5年度・一般研究(C)「パターン反転二発刺激法による網膜電図・大脳誘発電位の測定と視覚伝導障害の検出（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号03670429；150万円）」（40～180msの刺激間隔でのパターン反転二発刺激検査法を世界で始めて確立した研究）、4) 平成6～7年度・一般研究(C)「多モダリティー刺激を用いた視覚誘発電位の臨床応用（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号06670663；70万円）」（パターン反転刺激の他にGanzfeld刺激や図形刺激も含めた多モダリティー刺激が視覚誘発電位の有用性を高めることを明らかにした研究）、5) 平成8～10年度・基盤研究(C)「図形・文字刺激を用いた視覚性事象関連電位の臨床応用（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号08670721；220万円）」（oddball課題やS1-S2課題を用いて、パーキンソン病・進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症を対象として図形刺激を用いた視覚性事象関連電位の有用性を明らかにした研究）、6) 平成11～14年度・基盤研究(C)「視覚・聴覚律動刺激による神経変性疾患患者の認知情報処理速度に与える影響（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号11670633；350万円）」（oddball課題で提示される図形の刺激間隔を固定したとき、ランダムに変動させたときの視覚性事象関連電位の変化に関して明らかにした研究）7) 平成16～19年度・基盤研究(C)「視覚性事象関連電位とポジトロン断層撮影を用いた定量的高次脳機能検査システムの開発（研究代表者・黒岩義之；研究課題番号16590838；360万円）」の成果を基礎として発展させたものである。本研究での成果は、大きく以下に記す（1）～（6）の6項目に分けられる。

（1）パターン反転刺激による視覚誘発電位の正常波形に関して、世界で最も精密なデ

一タ蓄積と解析に成功した研究成果

本研究では健康成人 167 例のパターン V E P (P50, N75, P100, N145) の各潜時については、年齢・性・チェックサイズがそれぞれ独立因子として影響することがわかった。また、パターン V E P (N75, P100) の各振幅については、性・チェックサイズがそれぞれ独立因子として影響することがわかった。年齢の影響は無かった。パターン V E P の潜時・振幅いずれも頭囲の影響は受けないことから、その性差は脳の形態学的性差(大きさの性差)によるものではなく、機能的性差によると考えられる。パターンリバーサル誘発電位の潜時から考える限りにおいて、視覚系の成熟は満 5 歳ではまだ完成しないようである。パターン V E P は、多因子の影響を複雑に受けている。

(2) 注意関連の電位について、新たな知見を得られた研究の成果

対象は正常対照群 (NC 群) 23 例、多発性硬化症群 (MS 群) 20 例、視神経炎群 (ON 群) 14 例、非炎症性視神経障害群 (NI 群) 13 例。短時間視覚刺激としては持続時間 2 分 30 秒のオドボール図形刺激を用いた。長時間視覚刺激としては持続時間 35 分のパターン反転図形刺激を用いた。健康成人で 2 分 30 秒の短時間オドボール課題を課した所、視覚性注意に関連する N1 振幅、P1/N1 振幅が減衰した。短時間刺激でも、視覚性注意にかかわる中枢機能の疲労または可塑的代償が生理的におきるものと推定された。健康成人、各種の視神経障害患者で 35 分の長時間パターン反転刺激を課した所、NC 群・MS 群・ON 群・NI 群いずれにおいても P100 潜時は刺激の継続時間が長くなるほど有意に延長した。長時間刺激では、視覚情報の伝導速度にかかわる中枢機能の疲労が、生理的あるいは病的におきるものと推定された。

(3) 立体視 (3D) 刺激による、特に Integral Imaging Method や Illusory Stereoscopic Imaging method を用いて、世界で初めて大脳機能を電気生理学的にみる方法を確立した研究成果

近年、特殊な眼鏡などを必要としない、誰もが容易に楽しめる裸眼立体映像の開発が徐々に進んでいる。インテグラルイメージング方式(以降 I I 式と略す)による表示システムの実現に取り組んでいる。一方で、立体映像は、輻輳・調節に矛盾が生じやすく、映像酔いなど生体への影響が懸念され、既に幾つかの研究がなされてきた。I I 式立体映像が生体へ及ぼす影響を調べ、医学的側面からも、映像安全性を確かめた。立体映像を見たときに、

人がどの様に感じているのか、認識しているのかなどを調べる目的である。立体ディスプレイによる映像を見た時に、脳波にどのような反応が現れるのかを、基礎的な側面から観測を試みた結果、立体ディスプレイによる映像で、立体知覚による反応が確認されることが確かめられた。試験は再現性の確認のため、① 0 cm と +1 cm の刺激、② 0 cm と -1 cm の刺激、③ -1 cm と +1 cm の刺激、④ -1 cm と 0 cm と +1 cm の刺激の組み合わせで構成される、4 つのスキームに分けて実施した。

(4) Parkinson 病での情動感情障害を視覚誘発電位、脳血流検査を用いてみる手段を確立したこと

パーキンソン病 (PD) 患者 113 例の運動障害(振戦または筋固縮)の発現の左右差(左優位群および右優位群に分類)と非運動性臨床症状との関連性を検討した。また、性差と非運動性臨床症状との関連についても調査した結果、以下の成績が得られた。① 左優位群の非運動性臨床症状では「元気がない(いわゆる「うつ」)」、「おっくうな気分・面倒くさい」、「不眠」、「情緒不安定」、「仮面様顔貌」および「向精神薬投与歴」の頻度が高かった。② 右優位群の非運動性臨床症状では、「妄想」、「攻撃的行動・不穏・せん妄・易怒性」、「多弁」および「Kinesie paradoxale」の頻度が高かった。③ 男性群の非運動性臨床症状では「幻視」および「横紋筋融解症・悪性症候群」の頻度が高かった。一方、女性群に頻度の高い非運動性臨床症状は見られなかった。

(5) Parkinson 病での慣れの減少を反映する Myerson 徴候を測定する方法を確立したこと

Myerson 徴候は、パーキンソン病(以下 PD)をはじめとしてパーキンソニズムを有する患者において認められる徴候として知られている。検者の手指で被験者の眉間を繰り返し叩打した際に、叩打に繰り返し反射瞬目が認められる現象である。PD 患者と正常対照における違いを、電気刺激を用いる blink reflex を応用し、圧感知が可能なモニタを利用して眼輪筋の表面筋電図を記録することで、電気生理学的に定量的評価を行った。とくに、PD 患者において欠如していると考えられる「慣れ (habituation) の現象」との関連性について注目し、解剖学的病変部位について検討した。PD 患者における Myerson 徴候の特徴について、圧感知可能なセンサを応用し、電気生理学的な評価を試みた。PD 患者、とくに Myerson 徴候が陽性の患者では、眉間部の連続叩打刺激に伴い、瞬目反射が持続して観察され、眼輪筋の表面筋電図上の反応も

持続的に誘発された。また、R1・R2 波形の出現は、Myerson 徴候陽性 PD 群、Myerson 徴候陰性 PD 群、NC 群の 3 群間で比較した場合、鼻根部と、鼻根部から 2cm 上の部位で出現頻度の差をみとめた。すなわちそれらの部位での眉間叩打が Myerson 徴候の診察手技上、適した叩打部位であると言える。また、Myerson 徴候の評価は、刺激への「慣れ」が生じづらいことを示唆する診察手技であり、Parkinson 病の病態を追究するうえでの手がかりとなりうる可能性がある。

(6) 各種不随意運動 120 例における体性感覚誘発電位の測定を行い、データを集大成した研究成果

各種不随意運動を伴う疾患の病態生理を体性感覚誘発電位 (SEP) と長経路反射 (R2 反射) を用いて研究した。対象は正常対照群 (NC 群) 32 例、各種不随意運動患者 (IM 群) 121 例、不随意運動を伴わない脳疾患患者 (非 IM 群) 60 例の合計 213 例。IM 群の内訳は振戦 75 例、ミオクローヌス 22 例、舞踏アテトーシス 8 例、口舌ジスキネジア 9 例、ジストニア 7 例。左右手関節で正中神経刺激を行い、刺激対側体性感覚野から SEP (N20, P25) を計測、刺激同側母指球筋から R2 反射を検索。不随意運動有無 (IM/非 IM)、R2 有無 (R2+/R2-)、刺激側 (左/右) の 3 要素が SEP 振幅に与える影響を 3 way ANOVA で調べた。上記症例に含まれる本態性振戦 (EST) 15 例、パーキンソン病 (PD) 27 例、脳血管障害 (CVD) 38 例については、疾患群、R2 有無 (R2+/R2-) などの要因が SEP に与える影響を調べた。SEP 振幅 (N20/P25) に関する影響は以下の通りであった。各種不随意運動有無、R2 有無の 2 要因は有意であった。ミオクローヌス有無、R2 有無の 2 要因は有意であった。舞踏アテトーシス有無、R2 有無の 2 要因は有意であった。口舌ジスキネジア有無は有意であった。振戦とジストニアに関しては ANOVA で有意な結果を認めなかった。各種不随意運動の有無、R2 の有無が SEP 振幅に与える影響は、ミオクローヌス/舞踏アテトーシスの場合、特に顕著であり、それらの病態と体性感覚皮質の興奮性との関連が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 103 件)

① Omoto S, Kuroiwa Y, Otsuka S, Baba Y, Wang C, Li M, Mizuki N, Ueda N, Koyano S, Suzuki Y, Nagatani H, Hirayama Y: Modulation of human visual evoked

potentials in three-dimensional perception after stimuli produced with an integral imaging method. *Clinical EEG and Neuroscience*, 2012. (査読有).

② Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-T, A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara, N, Kawauchi, H, Nagasaka, K, Okamoto N, Mori, T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara S, Kure S, Matsumoto N: Homozygous c.14576G>A Variant of <I>RNF213</I> Predicts Early-Onset and Severe Form of Moyamoya Disease. *Neurology*, 78(11):803-10, 2012, DOI:10.1212/WNL.0b013e318249f71f (査読有) .

③ Miyazaki T, Kunii M, Tada H, Sano A, Kuroiwa Y, Goto T, Malinow R, Takahashi T: Developmental AMPA receptor subunit specificity during experience-driven synaptic plasticity in the rat barrel cortex. *experience-driven synaptic plasticity in the rat barrel cortex. Brain Research*, 30 : 1435:1-7, 2011. DOI : 10.1016/j.brainres.2011.11.033 (査読有)

④ Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Morita R, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N: Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet*, 89(2): 320-7, 2011. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.07.012 (査読有).

⑤ 黒岩義之, 三谷博子: 「脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために」長ループ反射. *臨床神経生理学*, 39 : 521-528, 2011.

⑥ 黒岩義之, 三谷博子: 「脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために」交感神経皮膚反応. *臨床神経生理学*, 39 : 529-534, 2011.

⑦ 黒岩義之, 上田直久, 波木井靖人: パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価 (第6報). *厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 平成22年度 総括・分担研究報告書 (主任 西澤正豊)*, 58-60, 2011.

⑧ Naito M, Johkura K, Momoo T, Nomiya T, Kudo Y, Kuroiwa Y: Dementia and capsular genu ischemia in patients with severe

bacterial meningitis. *Neurol Sci*, 31: 133-136, 2010.

DOI:10.1007/s10072-009-0168-x(査読有).

⑨Doi H, Koyano S, Suzuki Y, Nukina N, Kuroiwa Y: The RNA-binding protein FUS/TLS is a common aggregate-interacting protein in polyglutamine diseases. *Neurosci Res*, 66: 131-133, 2010.

DOI: 0.1016/j.neures.2009.10.004(査読有).

⑩Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N, Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y: Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: clinical features and (99m) Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci*, 290: 172-176, 2010. DOI:10.1016/j.jns.2009.11.008, (査読有).

⑪Omoto S, Kuroiwa Y, Otsuka S, Baba Y, Wang C, Li M, Mizuki N, Ueda N, Koyano S, Suzuki Y: P1 and P2 components of human visual evoked potentials are modulated by depth perception of 3-dimensional images. *Clinical Neurophysiology*, 121: 386-391, 2010.

DOI: 10.1016/j.clinph.2009.12.005 (査読有)

⑫Nozaki I, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Morikawa F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Sirabe S, Harada M: prion disease in Japan. *Brain*, 133: 3043-3057, 2010. DOI:10.1093/brain/awq216 (査読有).

⑬Uematsu E, Kishida H, Nakano T, Iwahashi Y, Ueda N, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y: Electrophysiological analysis of Myerson sign in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257: S214, 2010.

⑭Otsuka S, Kuroiwa Y, Omoto S, Baba Y: Statistical analysis of VEPs to transient full-field pattern-reversal stimulation in 167 normal adults. *Clinical Neurophysiology*, 121: S101, 2010.

[学会発表] (計52件)

- ① 黒岩義之, 尾本 周, 馬場泰尚, 児矢野繁, 鈴木ゆめ: 視覚誘発電位の特徴に関する研究: 二次元刺激と三次元刺激の比較. 第52回日本神経学会総会, 名古屋, 2011, 5.
- ② 黒岩義之: 各種不随意運動患者121例における体性感覚誘発電位と長経路反射. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010, 5.
- ③ 黒岩義之: 日常生活から見た神経学. 第28回日本神経治療学会総会, 横浜, 2010, 7.
- ④ 黒岩義之: 「平成22年度総務省が実施する情報通信分野の研究開発に関する追跡調査—映像が生体に与える悪影響を防止する技術—」に関する現在までの調査結果. 快適3D 基盤研究推進委員会, 東京, 2010, 10.
- ⑤ 黒岩義之: 3D 映像の生体安全性について: 臨床医の立場から. CEATEC JAPAN 2010, 幕張, 2010, 10.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒岩 義之 (KUROIWA YOSHIYUKI)  
横浜市立大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 40135249

### (2) 研究分担者

鈴木 ゆめ (SUZUKI YUME)  
横浜市立大学・附属病院・教授  
研究者番号: 70236024  
(H21→H22: 連携研究者)

児矢野 繁 (KOYANO SHIGERU)  
横浜市立大学・医学部・准教授  
研究者番号: 50315818  
(H21→H22: 連携研究者)

### (3) 連携研究者