

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461309

研究課題名(和文) 神経疾患における時間情報処理の中枢機構に関する総合的検討

研究課題名(英文) Elucidating the mechanism of abnormal processing of temporal information in patients with neurological disorders

研究代表者

寺尾 安生 (Terao, Yasuo)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20343139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：時間処理能力の異常を神経疾患、特に大脳基底核疾患であるパーキンソン病(PD)で検討した。用いた課題は異なる長さの音を2つ聞かせ、その後どちらの音が長いかが判断させる課題、ある長さの音を聞かせた後、同じ長さの時間を再生させる課題、ある一定の間隔で鳴る音にあわせてPCのキーボードをタッピングさせる課題、の三つである。これらの課題で、PD患者では健常者と比較して差をみとめ、時間情報処理に異常があると考えられた。特に処理される時間の長さが数秒程度を超えると正常者とPD患者で差が目立つようになってくるため、数秒以下と以上の時間認知には異なる情報処理機構が関与することが推定された。

研究成果の概要(英文)：Previous studies suggest that temporal information processing is abnormal in patients with neurological disorders, including Parkinson's disease (PD). We used three tasks to elucidate and characterize the abnormal processing. One task was to compare the duration of two sounds (S1 and S2) presented in succession. Another was to reproduce the duration of sound just presented by pressing a button for the same duration of time. The third was to tap the keyboard in synchrony with the tones (duration: 50 ms) that were regularly presented with an interval of 200ms to 5000ms. In all three tasks, performance differed between PD patients and age-matched normal subjects. We suggest that processing of temporal information is different between PD patients and normal subjects, especially when the time to be processed has a duration longer and shorter than several seconds.

研究分野：神経内科学、神経生理学

キーワード：時間認知 時間再生 時間的統合 大脳基底核 小脳 神経疾患 パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

時間は生体の生存と適応にとって不可欠な情報であるが、これにかかわる神経機構については近年研究が始まったばかりである。中でも比較的短い範囲(ミリ秒から数秒)の時間的情報処理には、小脳・大脳基底核・前頭葉などの神経構造が関与することが最近知られるようになったが、これらの神経機能が障害される神経疾患において時間的情報処理がどのように変化するかについて臨床的検討は殆どない。とりわけ millisecond の範囲の時間認知には主として小脳が、1 秒以上の時間認知には主として大脳基底核が関わるとされているが、長短の時間的情報処理が異なっているかについては、まだ一致した意見がなく、時間の長さによる時間情報処理機構の違いは明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は多数の手法により時間的情報処理が脳内のどのような神経機構により行われるかを明らかにし、様々な神経疾患においてそれがどう障害されるか、神経疾患の病態にどのように寄与しているか、さらに様々な治療によりその機能がどう変化するかについて総合的基礎的な検討を行うことを目的とした。また一秒以上、一秒以下の時間のように処理される時間の長さによって時間処理機構の違いがあるかを検討することを目的とした。各種の時間情報処理課題をパーキンソン病などの基底核疾患、小脳疾患患者における結果と比較することにより、さらに病態の解明がなされることが期待される。

3. 研究の方法

正常被験者および神経疾患患者(PD、小脳疾患、大脳局所病変患者)において時間認知・再生課題・時間的統合課題を行わせ、時間的情報処理がどのように各群で異なるかを調べる。時間処理能力の異常を神経疾患、とくにパーキンソン病(PD)、小脳疾患患者において検討した。用いた課題は異なる長さの音(S1, S2)を2つ聞かせ、その後どちらの音が長いと判断させる課題(時間認知課題) ある長さの音を聞かせたあと、それと同じ長さの音を再生させる課題(時間再生課題) 及び ある一定の間隔(ISI)で鳴る音にあわせてコンピューターのキーボードをタッピングさせる課題(タッピング課題、ないし時間的統合課題)の三種類である。とりわけ時間の長さ(たとえば1秒以上と一秒以下)により情報処理が異なるかを検討した。

時間の長さにより認知の仕方が異なるかを検討した。2つの長さの音を順番に提示し、その長短を判断する課題を作成し行わせた。第1提示音(S1)の長さはセッション内で700ms、2100ms、3500msのいずれかに固定し、第2提示音(S2)の長さを試行ごとに変化させた。S2の提示終了後、S1とS2の長さの長短を判断させ、

長いと考えた音に対応するボタンを押させた。各S1・S2の組み合わせについて、ボタン押しの正答率と反応時間(RT)を検討した。

音を呈示する時間を、0.50秒から10秒までさまざまに変化させ、音が終わったら、それと同じ時間だけボタンを押すように被験者に指示した。ボタンを押していた時間の長さを計測した。

被験者に一定の頻度(0.2Hz-5Hz)の音(各音の持続は50ms)をきかせ、その音と一致するようにボタン押しをさせた。この課題で時間的統合を調べることができる理由は以下の通りである。もし被験者がある音と次の音との間隔を“一塊りの時間”としてとらえられれば、被験者は次の音のタイミングを予測してボタン押しができるので、ボタン押しは音のなるタイミングと全く一致するか、やや先行するはずである。逆に“一塊りの時間”としてとらえられなくなれば、被験者は音がしてからボタンを押すようになるので、ボタン押しのタイミングは音よりわずかに遅れることが予想される。この移行が起きる音の間隔が、“一塊り”としてとらえられる時間、即ち「時間的統合の限界」に相当すると考えられる。

4. 研究成果

時間認知課題

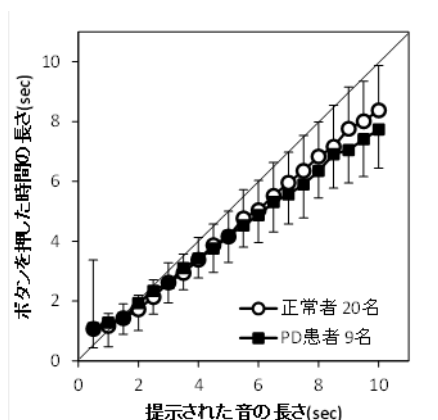
健常人ではS1が400-2000msの間では、正答率はS1、S2の長さの差が短いほど低く、差が大きくなるほど高くなった。RTもS1とS2の長さの差が最小の時に最も長く、それが増すにつれて減少した。短いS1(400-1000ms)では、S1より短いS2の値で正答率が最も低くなり(時間の過小評価)、逆に長いS1(2000ms以上)ではS1より長いS2の値で正答率が最も低くなった(時間の過大評価)。しかしS1が3000-4000msになると、S1、S2の長さの差が変化しても、正答率がそれ程急峻に変わらなくなる傾向がみられた。両群でS1・S2の時間差が小さくなるにつれ、正答率が低下しRTが増加したことは、S1、S2の時間差を判断するのが困難になることを反映すると思われた。しかしこの傾向はS1の長さが長くなるにつれてはっきりしなくなってくることから、millisecondと1秒以上の時間認知には異なる情報処理が関わっている可能性がある。

年齢をマッチしたPD患者16名でも同様の傾向を認めたが、PDではS1が長くなるにつれ、健常者と比較してS2を過小評価する傾向が強くなることがわかった。

時間再生課題

正常者20名、PD患者9名で実施した。時間再生が健常者より不正確だった。PD患者では呈示された時間が3秒以上になると、健常者では時間を短めに再生する傾向がみられた。

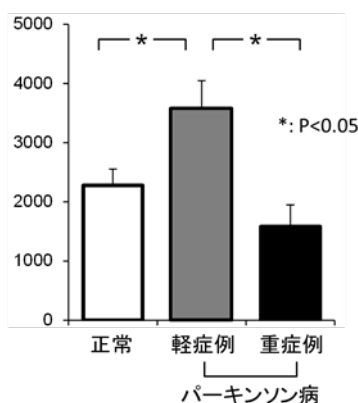
PD 患者でも同様の傾向がみられたが、提示した時間の長さが 5 秒よりも長いと、PD 患者は正常者よりもさらに時間を短く再生する傾向があった。



時間統合課題

本課題では短い ISI では音に合わせてタッピングするのは容易だが、ISI がのびると(1-2 秒以上)音に合わせてボタン押しができなくなる(時間的統合の限界)。この限界は正常者 20 名、PD 患者 16 名で有意に違わなかった。しかし重症度ごとにもみると、PD の軽症群では健常群に比べて限界値は延長するが、中等症以上の群では短縮する傾向があった。小脳疾患患者では時間的統合の限界は正常人と比較し有意に短かった。

時間的統合の限界
=同期できるリズム間隔の限界(ms)



結論

PD では、時間認知課題、時間再生課題、時間統合課題で健常者と比較して異常を認め、時間情報処理に異常があると考えられた。とりわけ処理される時間の長さが数秒程度のところで正常者と PD 患者で差が目立つようになってくるため、数秒以下と数秒以上の時間認知には異なる情報処理が関わっている可能性があると考えられた。小脳疾患では、時間的統合の限界が短かったが、小脳疾患では今のところこの課題については検討数が少ないので今後の課題として残った。小脳疾患患者において時間認知課題・認知課題を

検討し、PD 群、健常群と比較することにより、基底核疾患との間で時間的処理能力の中核神経機構の違いを明らかにしていくことができると思われる。

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 8 件)

Watanabe T, Hanajima R, Terao Y, et al. Bidirectional effects on interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. Hum Brain Mapp. 2014 May;35(5):1896-905. 査読有 doi: 10.1002/hbm.22300.

Tsutsumi R, Hanajima R, Terao Y et al. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. J Neurophysiol. 2014;111(1):26-35. 査読有 doi: 10.1152/jn.00515.2013.

Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O. Parkinson's disease, l-Dopa and "express" saccades: Superior colliculus dyskinesias? 2014;125(3):648-50. 査読有 doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.010.

Terao Y et al. Top-down but not bottom-up visual scanning is affected in hereditary pure cerebellar ataxia PLoS One. 2014;9(12):e116181. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0116181. eCollection 2014.

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Terao Y et al. Visual scanning area is abnormally enlarged in hereditary pure cerebellar ataxia. 査読有 Cerebellum 2015;14(2):63-71. doi: 10.1007/s12311-014-0600-5.

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Terao Y et al. The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. 査読有 2015;10(2):e0118592. doi: 10.1371/journal.pone.0118592.

Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ichikawa Y, Hanajima R, Ugawa Y. Is multiple system atrophy with cerebellar ataxia (MSA-C) like spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy with parkinsonism (MSA-P) like Parkinson's disease? -A

saccade study on pathophysiology. Clin Neurophysiol. 2016;127(2):1491-502.

査読有 doi:

10.1016/j.clinph.2015.07.035.

Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Nomura Y, Hanajima R, Ugawa Y. Saccade abnormalities associated with focal cerebral lesions -How cortical and basal ganglia commands shape saccades in humans-. Clin Neurophysiol 2015 (in press). 査読有 doi:

10.1016/j.clinph.2015.07.041.

(3)連携研究者
なし

〔学会発表〕(計 5 件)

Terao Y et al. Paired TMS: cerebellar stimulation. 5th Asian-Oceanen International congress of Clinical Neurophysiology, 2011年8月28日, Bali, Indonesia.

寺尾 安生、古林 俊晃、徳重 真一他. パーキンソン病における時間認知障害. 第55回日本神経学会総会, 2014年5月23日,福岡国際会議場(福岡県・福岡市).

徳重真一、寺尾安生、松田俊一、佐々木拓也、弓削田晃弘、寺田さとみ、濱田 雅、辻省次、宇川義一. パーキンソン病患者における時間的統合の限界. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会 2015年11月6日,大阪国際会議場(大阪府・大阪市).

寺尾安生. 神経疾患における時間情報処理の異常. 大脳基底核研究会 2015年7月19日,名鉄犬山ホテル(愛知県・犬山市).

寺尾安生、徳重真一、松田俊一、宇川義一. 小脳の時間情報処理の解析. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2015年10月19日,品川プリンスホテル(東京都・港区).

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

寺尾 安生 (TERAO, Yasuo)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 20343139

(2)研究分担者

花島 律子 (HANAJIMA, Ritsuko)

北里大学・神経内科・診療准教授

研究者番号: 80396738