

令和元年9月3日現在

機関番号：32622

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2013～2017

課題番号：25119006

研究課題名（和文）ヒトの時間認知機構の解明：健忘症例からの検討

研究課題名（英文）Investigation of human time perception: a case study of amnesia

研究代表者

河村 満 (Kawamura, Mitsuru)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：20161375

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 58,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、神経疾患を通して「こころの時間」障害に関連する病態メカニズムを明らかにし、疾患の診断や治療につながる知見を得ることを目的としてきた。これまでの臨床神経心理学の中では「こころの時間」はほとんど扱われてこなかったが、多岐にわたる疾患を検討した本研究によって、そのメカニズムの一端が垣間見えてきた。特に「過去」「現在」「未来」のような「こころの時間の流れ方」への疾患による修飾について、神経基盤に基づいた原因の究明が可能であることが明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は多岐に渡る神経疾患の障害を横断的に検討することによって「こころの時間」を生成・表出・保持するメカニズムが脳部位ごとに分かれており、またそれぞれの機能によって中心的な役割を担う脳部位があることを示した点である。一方社会的意義としては、これらの研究成果は疾患の診断に有用である点、また治療法の選択肢が増えることで、患者の希望に合わせたより柔軟な治療方針を作成するのに役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study has the following findings: 1) Time compression in PD internal clock may be entrained even after learning accurate time duration. This may be associated with disrupted cognition in PD; 2) these is impaired cross-modal function for vision/olfaction due to posterior putamen deficit. Cross-modal dysfunction may serve as the basis of a novel precursor for PD; 3) AD patients alternate past and present without complete awareness and cannot imagine a future other than one ending in death; 4) Correct age awareness is essential for realistic recognition of the remote past in relation to the present.

研究分野：脳科学

キーワード：時間処理障害 パーキンソン病 辺縁系脳炎 分離脳 作話 見当識障害 展望記憶 成人発達障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦社会における高齢化の現状の中で、多くの問題が指摘されている。例えば、最近高齢者のアルツハイマー病やパーキンソン病が急激に増加している。アルツハイマー病の中核症状は、時と場所の見当識障害、健忘、遂行機能障害、失語・失行・失認などとされている。また運動症状を主とするパーキンソン病でも認知機能に低下は発症し、時間認知の障害も報告されている。場所認知障害の責任病巣がこの20年間で明確にされてきた一方で、時間認知の責任病巣は明確でなく、その脳内機構も明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、各疾患症例における時間推測・時間順序の障害の検討、未来感を作り出す展望記憶の検討、時間意識と作話病態との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

各症例において神経心理学的・生理学的なアプローチ法を用いて、非侵襲的に病態を明らかにし、こころの時間をつかさどる脳内の責任領域について調べる。

4. 研究成果

本研究ではパーキンソン病、アルツハイマー病、辺縁系脳炎、脳梁無形成の各疾患症例における(1)時間推測・時間的順序の障害の検討、(2)未来感を作り出す展望記憶の検討、(3)時間意識と作話病態との関連の検討、(4)時間表の計画能力に関する検討を行い、データの収集から論文掲載まで、多岐に渡る症例で成果を挙げた。(1)ではパーキンソン病における時間幅評価の特異性を示し、線条体を中心とする時間処理ネットワークの障害を指摘した(Honma et al., 2016; 2017; 2018)(図1b)。(2)ではアルツハイマー病における未来展望の意識問題を顕在化した(Shiromaru-Sugimoto et al., 2018)。(3)では辺縁系脳炎におけるage awarenessの障害を示し、時間軸の整合性における眼窩前頭皮質の役割に着目した(Kuroda et al., 2015)(図1c)。(4)では脳梁無形成における見当識の時間感覚障害を見出し、時間を保持する楔前部の役割を考察した(Futamura et al., 2018)図1d)。多岐に渡る神経疾患の障害を横断的に検討することによって、「こころの時間」を生成・表出・保持するメカニズムが脳部位ごとに分かれており、またそれぞれの機能によって中心的な役割を担う脳部位があることも明らかになってきた。これらの成果は疾患の診断に役立ち、治療法の選択肢を増やす可能性を持つ。

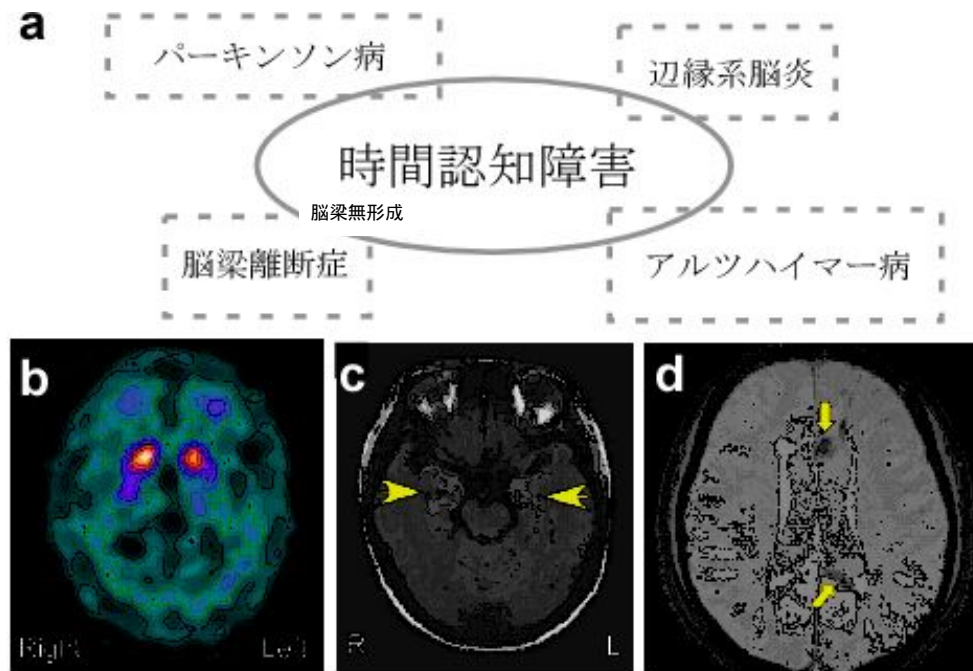


図1：a) 本研究における時間認知障害の症例範囲．b) パーキンソン病における線条体異常．c) 辺縁系脳炎における眼窩前頭皮質異常．d) 脳梁無形成における楔前部異常．

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 46 件)

1. Kawamura, M., & Miller, M.W. History of Amusia. *Frontiers Neurology Neuroscience* 44, 82-87, (2019).
2. Futamura, A., Honma, M., Shiromaru, A., Kuroda, T., Masaoka, Y., Midorikawa, A., Miller, M. W., Kawamura, M., Ono, K. The singular case of the driving instructor: temporal and topographical disorientation. *Neurology and Clinical Neuroscience* 6(1), 16-18, (2018). (査読有)
3. Honma, M., Masaoka, Y., Koyama, S., Kuroda, T., Futamura, A., Shiromaru, A., Terao, Y., Ono, K., & Kawamura, M. Impaired cognitive modification for estimating time duration in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 13(12), e0208956, (2018). (査読有)
4. Honma, M., Masaoka, Y., Kuroda, T., Futamura, A., Shiromaru, A., Izumizaki, M., Kawamura, M. Impairment of cross-modality of vision and olfaction in Parkinson disease. *Neurology* 90(11), 977-984, (2018). (査読有)
5. Shiromaru- Sugimoto, A., Murakami, H., Futamura, A., Honma, M., Kuroda, T., Kawamura, M. & Ono, K. The subjective perception of past, present, and future time in patients with Alzheimer's disease: a qualitative study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14, 3185-3192, (2018). (査読有)
6. Shozawa, H., Futamura, A., Saito, Y., Honma, M., Kawamura, M., Miller, M. W., Ono, K. Diagnostic apraxia: a unique case of corpus callosal disconnection syndrome and neuromyelitis optica spectrum. *Frontiers in Neurology* 9, 653, (2018). (査読有)
7. Honma, M., Murai, Y., Shima, S., Yotsumoto, Y., Kuroda, T., Futamura, A., Shiromaru, A., Murakami, I., & Kawamura, M. Spatial distortion related to time compression during spatiotemporal production in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 102, 61-69, (2017). (査読有)
8. Kobayakawa, M., Tsuruya, N. & *Kawamura, M. Decision-making performance in Parkinson's disease correlates with lateral orbitofrontal volume. *Journal of Neurological Science* 372, 232-238, (2017). (査読有)
9. Murakami, H., Nohara, T., Shozawa, H., Owan, Y., Kuroda, T., Yano, S., Kezuka, M., Kawamura, M., & Ono, K. Effects of dopaminergic drug adjustment on executive function in different clinical stage of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 13, 2719-2726, (2017). (査読有)
10. Okajima, M., Futamura, A., Honma, M., Kawamura, M., & *Yotsumoto, Y. Interhemispheric cortical connections and time perception: a case study with agenesis of the corpus callosum. *Brain and Cognition* 117, 12-16, (2017). (査読有)
11. Oyanagi, K., Kinoshita, M., Suzuki-Kouyama, E., Inoue, T., Nakahara, A., Tokiwai, M., Arai, N., Satoh, J.I., Aoki, N., Jinnai, K., Yazawa, I., Arai, K., Ishihara, K., Kawamura, M., Ishizawa, K., Hasegawa, K., Yagisita, S., Amano, N., Yoshida, K., Terada, S., Yoshida, M., Akiyama, H., Mitsuyama, Y., & Ikeda, S.I. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathology* 27(6), 748-769, (2017). (査読有)
12. Watanabe, K., Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., A., Yoshikawa, A., Kubota, S., Ida, M., Ono, K., & Izumizaki, M. Left posterior orbitofrontal cortex is associated with odor-induced autobiographical memory: an fMRI study. *Frontiers in Psychology*, (2017). (査読有)

13. Honma, M., Kuroda, T., Futamura, A., Shiromaru, A. & Kawamura, M. Dysfunctional counting of mental time in Parkinson's disease. *Scientific Reports* 6, 25421, (2016). (査読有)
14. Midorikawa, A., Suzuki, H., Hiromitsu, K., & Kawamura, M. Wandering behavior of a severely demented patient with frontotemporal dementia. *Neurocase* 22(2), 220-224, (2016). (査読有)
15. Murakami, H., Momma, Y., Nohara, T., Mori, Y., Futamura, A., Sugita, T., Ishigaki, S., Katoh, H., Kezuka, M., Ono, K., Miller, M.W. & Kawamura, M. Improvement in Language Function Correlates with Gait Improvement in Drug-naïve Parkinson's Disease Patients Taking Dopaminergic Medication. *Journal of Parkinson's Disease* 6(1), 209-217, (2016). (査読有)
16. Sugimoto-Shiromaru A, Mori Y, Futamura A, Midorikawa A, Koyama S, Kawamura, M. What you see is not necessarily what you perceive: Picture agnosia and Alzheimer's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* 4(1), 16-18, (2016). (査読有)
17. Honma, M., Koyama, S., & Kawamura, M. Hesitant avoidance while walking: an error of social behavior generated by mutual interaction. *Frontiers in Psychology* 6, 1013, (2015). (査読有)
18. Kuroda T, Futamura A, Sugimoto A, Midorikawa A, Honma M, Kawamura, M. Autobiographical age awareness disturbance syndrome in autoimmune limbic encephalitis: two case reports. *BMC Neurology* 15(1), 238, (2015).
19. Midorikawa, A., & Kawamura, M. The emergence of artistic ability following traumatic brain injury. *Neurocase* 21, 90-94, (2015). (査読有)
20. Mori, Y., Futamura, A., Murakami, H., Kohashi, K., Hirano, T., & Kawamura, M. Increased detection of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus using the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment: A pilot study. *Neurology and Clinical Neuroscience* 3, 89-93, (2015). (査読有)
21. Sugie, M., Kamiya, Y., Iizuka, N., Murakami, H., Kawamura, M., & Ichikawa, H. Revisiting Clinical Utility of Chest Radiography and Electrocardiogram to Determine Ischemic Stroke Subtypes: Special Reference on Vascular Pedicle Width and Maximal P-Wave Duration. *European Neurology* 73 (5-6), 342-350, (2015). (査読有)
22. Sugita, T., Kanamaru, M., Iizuka, M., Sato, K., Tsukada, S., Kawamura, M., Homma, I., & Izumizaki, M. Breathing is affected by dopamine D2-like receptors in the basolateral amygdala. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 209, 23-27, (2015). (査読有)
23. 村上秀友, 河村満, 小野賢二郎. 神経疾患治療の進歩 Parkinson 病および関連疾患の治療の進歩. *神経治療* 34, 506-509, (2018).
24. 河村満. 神経心理学を学ぶ人のために . *神経心理学* 34(2), 104-110, (2018).
25. 渡辺英寿, 河村満, 坂井邦嘉 . スペリーのレガシー . *BRAIN and NERVE*, 70(10), 1051-1057, (2018).
26. 平山恵造, 河村満. 神経症候学の真価. *BRAIN and NERVE* 71(3), 267-272, (2018).
27. 菊池雷太, 河村満. 高次脳機能. *内科* 122(6), 1095-1099, (2018).
28. 菊池雷太, 河村満. 連合運動. *神経内科* 88(1), 55-58, (2018).
29. 河村満. 「ナビゲーション」と「こころの時間」の脳内地図 . *BRAIN and NERVE* 69(11), 1291-1302, (2017).
30. 河村満. 味覚, 社会性, そして時間認知と 12 野. *BRAIN and NERVE* 69(4), 375-381, (2017).
31. 河村満. ブロードマンの脳地図をめぐって. *BRAIN and NERVE* 69(4), 301-312, (2017).
32. 河村満. 非アルツハイマー型認知症の病態研究の最前線 てんかんと認知症 . *内科* 120(2), 253-256, (2017).
33. 二村明德, 四郎丸あずさ, 黒田岳志, 本間元康, 金野 竜太, 小野 賢二郎, 河村満. 時刻

- 表的行動 - 時間, 行動, 認知機能. BRAIN and NERVE 69, 639-649, (2017).
34. 二村 明德, 河村満. てんかん性高次脳機能障害. Dementia Japan 31, 39-46, (2017).
 35. 河村満. 臨床神経心理学の現在・過去・未来. コミュニケーション障害学, 33, 168-173. (2016).
 36. 村上秀友, 小野賢二郎, 河村満. 神経疾患治療の進歩 Parkinson 病および関連疾患の治療の進歩. 神経治療 33, 518-521, (2016).
 37. 黒田岳志, 本間元康, 二村明德, 四郎丸あずさ, 河村満. 作話: 時間認知の障害という観点から. BRAIN and NERVE 68(5), 559-565, (2016).
 38. 二村明德, 杉本あずさ, 久保田怜美, 河村満. 神経救急における高次脳機能障害と意識障害:一過性全健忘, てんかんと健忘, てんかんと失語. 日本神経救急医学会雑誌. 28(2), 73-77, (2016).
 39. 河村満. 大脳白質病変の症候学. BRAIN and NERVE 67(4), 445-450, (2015).
 40. 二村明德, 森友紀子, 河村満. 糖尿病と認知症. BRAIN and NERVE 67(6),725-732, (2015).
 41. 桑原宏哉, 内原俊記, 河村満. Flail arm syndrome を呈し、速やかに呼吸不全に至った ALS の 48 歳男性剖検例. BRAIN and NERVE 67(5), 639-650, (2015).
 42. 石垣征一郎, 四郎丸-杉本あずさ, 河村満. 高齢者てんかんと認知症の関連. BRAIN and NERVE 67(5), 563-568, (2015).
 43. 本間元康, 黒田岳志, 二村明德, 杉本あずさ, 河村満. パーキンソン病・アルツハイマー病における時間認知障害. BRAIN and NERVE 67(3), 297-302, (2015).
 44. 黒田岳志, 河村満. 免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見: その他の免疫性神経疾患 傍腫瘍性神経症候群 傍腫瘍性辺縁系脳炎. 日本臨床 73, 747-752, (2015).
 45. 石垣征一郎, 村上秀友, 二村明德, 黒田岳志, 河村満. 頸椎症性頸髄症に対する椎弓後方除圧術後に発症した Parkinson 病様静止時振戦. 神経内科 83, 84-88, (2015).
 46. 二村明德, 森友紀子, 河村満. 糖尿病と認知症. BRAIN and NERVE 67(6), 725-732, (2015).

[学会発表](計 21 件)

1. Futamura, A., Kuroda, T., Shiromaru, A., Honma, M., Masaoka, Y., Midorikawa, A., Yamamoto, S., Kitazawa, S., Kawamura, M., & Ono, K. The disconnecting syndromes and temporal order judgment. XXIII World Congress of Neurology, (2017).
2. Honma, M., Masaoka, Y., Kuroda, T., Futamura, A., Shiromaru, A., Izumizaki, M., & Kawamura, M. Impairment of cross-modality of vision and olfaction in Parkinson's disease. XXIII World Congress of Neurology, (2017).
3. Yotsumoto, Y., Okajima, M., Futamura, A., Honma, M., Kawamura, M. Roles of cortical and sub-cortical pathways on time perception: a case study with agenesis of the corpus callosum. 1st Conference of the Timing Research Forum, (2017).
4. Honma, M., Kuroda, T., Futamura, A., Sugimoto, A., & Kawamura, M. Dysfunctional counting of mental time in Parkinson's disease with striatal dopamine transporter deficit. The 31st International Congress of Psychology, (2016).
5. Kawamura, M., Kuroda, T., Futamura, A., Sugimoto, A., Midorikawa, A., & Honma M. Autobiographical age awareness disturbance (AAAD) syndrome in autoimmune limbic encephalitis. The 31st International Congress of Psychology, (2016).
6. Murakami, H., Futamura, A., Kuroda, T., Ishigaki, S., Kezuka, M., Ono, K., & Kawamura, M. Dopaminergic drug management in Parkinson's disease: gait and language function show correlation during treatment. 20th International congress of Parkinson's disease and movement disorders, (2016).
7. Murakami, H., Kezuka, M., Kon, R., Kawamura, M., & Ono, K. Effects of dopaminergic

- medication on executive function in Parkinson's disease differs according to the clinical stage. 21st International congress of Parkinson's disease and movement disorders, (2016).
8. Okajima, M., Futamura, A., Honma, M., Kawamura, M., & Yotsumoto, Y. Role of interhemispheric cortical connections in time perception: a case study with agenesis of the corpus callosum. Society for Neuroscience 46th annual meeting, (2016).
 9. Honma, M., Kuroda, T., Futamura, A., Sugimoto, A., Murakami, H., & Kawamura, M. Dysfunctional processing of time in Parkinson's disease. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, (2015).
 10. Murakami, H., Owan, Y., Mori, Y., Futamura, A., Saito, Y., Yano, S., Ishigaki, S., Kato, H., Kezuka, M., & Kawamura, M. Effects of dopaminergic medication on cognitive function. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, (2015).
 11. 河村満. 「認知症と高齢者てんかんの鑑別」てんかん診療セミナー（エーザイ株式会社主催）(2018).
 12. 河村満. 芸術を生み出す脳 第6回東福寺高次脳機能研究会 (2018).
 13. 河村満. 「オープニングリマークス」城南 Epilepsy Conference（VIMPAT 主催）(2018).
 14. 河村満. 『わかりやすい認知症「中核症状」の診方』第12回 Sendai Dementia Conference (2017).
 15. 河村満. てんかんと高次脳機能障害 第31回埼玉認知症研究会 (2017).
 16. 河村満. 「ナビゲーション」と「こころの時間」の脳内マップ. 第40回日本神経心理学会学術集会教育講演（2016）
 17. 本間元康, 村井祐基, 島周平, 四本裕子, 黒田岳士, 二村明德, 四郎丸あずさ, 村上郁也, 河村満. 老化とパーキンソン病がリアルタイムな時空間処理に与える影響. 第40回日本神経心理学会学術集会 (2016).
 18. 四本裕子, 岡島未来, 二村明德, 本間元康, 河村満. 時間長知覚における脳梁の役割: 脳梁無形成の症例研究からの検討. 日本視覚学会夏期大会 (2016).
 19. 二村明德, 四郎丸あずさ, 黒田岳志, 石垣 征一郎, 加藤大貴, 河村満, 小野賢二郎. 音楽性幻聴を呈した6症例の検討. 第57回日本神経学会学術大会 (2016).
 20. 倉田なおみ, 斉藤凌, 岸本真, 村上秀友, 小野賢二郎, 河村満. 神経疾患における服用しやすい錠剤の大きさと形に関する研究. 第57回日本神経学会学術大会 (2016).
 21. 村上秀友, 石垣征一郎, 加藤大貴, 河村満, 小野賢二郎. ドパミン作動薬による Parkinson 病の運動症状の改善と認知機能の変化との関連性. 第35回日本認知症学会学術集会 (2016).

〔図書〕(計8件)

1. 河村満. 高次脳機能障害のリハビリテーション 武田 克彦・三村 奨 渡邊 修(編) 失読失書 - Gerstmann 症候群を含む (pp.54-58) 医歯薬出版 (2018).
2. 赤池瞬, 河村満. てんかん・失神と自動車運転. 救急医学. 42(6), 701-708, (2018).
3. Kawamura, M. Iconic Photographs. BRAIN and NERVE 5, 医学書院 (2017).
4. 河村満. 急性期の高次脳機能障害 BRAIN NURSING 33, 7, メディカ出版 (2017).
5. 河村満. 大脳 病気がみえる 脳・神経 22-39, Medic Media (2017).
6. 河村満. 高次脳機能障害 病気がみえる 脳・神経 157-163, Medic Media (2017).
7. 谷川博人, 河村満. 脳脊髄液検査 (CSF). 高木康・市川幾恵 (編) アセスメントに役立つ! 検査値ガイド (pp.50-51) 総合医学社 (2016).
8. 河村満. こころのメモ帳. 新興医学出版社(2015).