

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32610

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06752

研究課題名(和文) 神経疾患における二次元的眼球運動検査による定量的病態評価の試み

研究課題名(英文) A trial of objective evaluation of pathophysiology in neurodegenerative disease by two-dimensional measurement of eye movements

研究代表者

寺田 さとみ (Inomata-Terada, Satomi)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：40779807

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：純粋小脳型の脊髄小脳変性症(SCA)患者と健常者の視覚誘導性・記憶誘導性サッカード課題(VGS・MGS)での衝動性眼球運動(サッカード)を、ビデオ式アイトラッカーで計測解析し、臨床症状との対応を検討。SCA群のVGS課題で既報告にある振幅変化のみならず潜時延長を認め、重症度と相関した。主たる病巣が小脳皮質にある病態での潜時延長は、小脳の眼球運動制御経路に関する新しい知見である。また臨床症状と相関するパラメーターは、病態評価に利用可能と考えられる。同じ課題で指標の動きを指でなぞらせた場合の眼と手の動きの同時計測も開始、運動障害における手と眼の関係を確認した。

研究成果の概要(英文)：To clarify the role of the cerebellum in saccadic eye movements, we studied saccade in hereditary spinocerebellar degeneration (SCD) using oculomotor tasks, visual guided (VGS) and memory guided tasks (MGS), with targets presented in two dimensional directions. We studied saccade with a video-based eye tracker and compared the parameters of it between SCD and normal controls. We confirmed elongation of latency besides change of amplitude in VGS in SCD patients, it was related to clinical symptoms. Prolongation of latency in SCD patients in whom cerebellum cortex was mainly affected, suggested new role of cerebellum in the control of saccade. The existence of parameters related to clinical severity may enable us to evaluate the disease progress. Further we devised a system capable of simultaneously recording the trajectory of eye and hand movements when subjects performed a visually guided reaching task. We investigated how cerebellar disfunction affects the eye-hand coordination.

研究分野：主に神経変性疾患における眼球や四肢の運動評価や、臨床神経生理学的解析

キーワード：衝動性眼球運動 脊髄小脳変性症 神経変性疾患 臨床症状 眼と手の協同運動 運動制御

1. 研究開始当初の背景

神経疾患の臨床において、小脳機能をはじめとする神経症状について客観的に評価する手段がないという現状があり、病態評価に使える客観的指標が求められている。

衝動性眼球運動（サッケード）はヒトの運動の中で最も速い随意運動で非侵襲的に計測でき、基底核や小脳の機能障害を反映した異常を呈するという既報告がある。このため、病的に障害が特定部位に局限する遺伝性疾患患者を対象にした眼球運動計測を行うことで、病態評価に使える指標を探索的に検討した。

また、眼と手の動きの間には、eye-hand coordination と呼ばれる協調関係があることが報告されており、これが障害されることが患者の ADL や動作障害に大きな影響を与えている可能性がある。患者において、眼と手の協調関係の障害が動作障害にどのような影響を与えているのか確認するため、眼と手の同時計測を可能とする装置を作成し、両者の関係を検討することを考えた。

2. 研究の目的

以下の2点を目的に研究を行った。

- (1) 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、サッケードの各パラメーターのなかで臨床症状と対応するものを抽出し、病態の定量的評価に有用な指標を検討すること。
- (2) 手の動きと動作時の眼球運動の同時計測を行い、両者の協調関係を確認すること。

3. 研究の方法

(1) サッケード計測による指標抽出

対象は純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA6 と SCA31) 20 例と、年齢を合わせた健康者 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、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、ビデオ式アイトラッキングシステムにて眼球運動を記録、中央固視点消灯後最初のサッケードの各パラメーターを比較した。

(2) 眼と手の協調について

対象は遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA6 と SCA31) 8 例と、年齢を合わせた健康者 9 名。被検者の目のタッチパネル画面で課題を呈示。中央固視点より一定時間後に周辺に指標を呈示し、タッチパネル画面上を指標まで指を滑らせた時の、眼の動きをビデオ式アイトラッキングシステムで、指の動きをタッチパネルで計測、それぞれの動きの時間や移動距離について比較検討した。

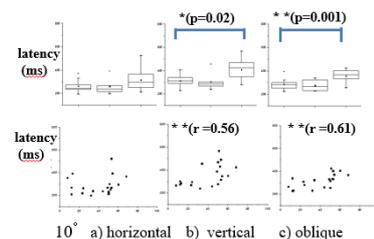
(倫理面への配慮)

本研究は研究施行施設である東京大学病院、杏林大学にて倫理委員会の認可を得た。

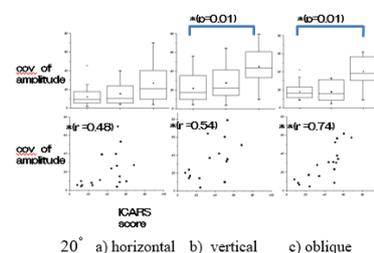
4. 研究成果

(1) サッケード計測による指標抽出

潜時の延長、振幅のばらつき増大、加速時間の短縮と減速時間の延長について、重症度との相関を認めた。ピーク速度は両群で有意差を認めなかった。有意な変化は、刺激呈示が縦方向あるいは斜め方向の施行である場合に出ることが多かった。MGS より VGS で有意差を認めることが多かった。



(図1) サッケード潜時 (10° の距離の a) 水平 b) 垂直 c) 斜め方向に呈示された指標試行において)



(図2) サッケード振幅の共分散 (20° の距離の a) 水平 b) 垂直 c) 斜め方向に呈示された指標試行において)

latency の延長

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 での脳幹への病変の拡大の可能性を考えた。

振幅のばらつきの増大

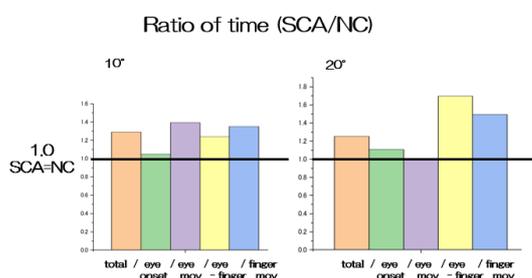
動物実験では両側小脳虫部不活化により hypometria の報告があるが、今回の結果では hypometria と hypermetria の混在が認められた。障害の左右差を反映するのがあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

加速時間の短縮・減速時間の延長小脳皮質からの抑制低下により、加速が増加・減速が障害されたと考えた。

パラメーターの中で臨床症状と相関を認める項目が検出された。今後さらに、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ることにより、これら眼球運動異常が小脳症状のバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

(2) 眼と手の協調について

眼と手の軌跡の分布は、SCA 群で健常者に比べて広く、眼においてより顕著だった。手が指標に到達するまでの時間が SCA 群で有意に延長しており、そこに至る内訳を検討すると、眼が指標に到達してから手が動き始めるまでの時間と、手が動き出してから指標に到達するまでの時間の延長が目立った。



(図3) 指標に指が到達するまでの時間(total)とその内訳の時間(眼の動き始め/ 眼の動いている間/ 眼が指標に到達してから手が動き始めるまでの時間/ 手の移動時間)について、健常者に対する SCA の平均の比

SCA 群で、眼の障害が直接手の異常に反映されるわけではないこと、眼が指標に到達してから手が動き始めるまでの時間が延長しており eye-hand coordination に異常が認められている可能性があることが示唆された。SCA 群において、眼からの情報が無い状況での手の動きの reaction time を確認し、眼が指標に到達してから手が動き始めるまでの時間の延長が、手の動きによるものではなく eye-hand coordination の障害の要素が関与しているかどうか、今後確認していく。眼と手の間で障害が増幅するか、障害が相殺されるかを確認できれば、例えばリハビリテーションなどにあたり有用な所見になると考える。

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 6 件)

- 1) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Terao Y: Saccadic eye movements in Spinocerebellar Degeneration - coorepondence to clinical manifestation *Clin Neurophysiol* , 査読有, 2018 ;129(5):e37.
- 2) Terao Y, Fukuda H, Sugiyama Y, Inomata-Terada S, Tokushige SI, Hamada M, Ugawa Y: Recording Horizontal Saccade Performances Accurately in Neurological Patients Using Electro-oculogram. *J Vis Exp.*, 査読有, 2018;(133): e56934.
- 3) 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*, 査読有,

- 2017 ;128(9):e176.
- 4) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Ugawa Y: How Saccade Intrusions Affect Subsequent Motor and Oculomotor Actions? *Front Neurosci*, 査読有, 2017;12(10):608.
 - 5) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Hamada M, Ugawa Y: Saccades abnormalities in posterior cortical atrophy - A case report. *Clin Neurophysiol*, 査読有, 2017;128(2):349-350.
 - 6) 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*, 査読有, 2017;128(1):31-43.

〔学会発表〕(計 7 件)

- 1) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y: Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration 59th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology, Sapporo, Japan, May 23, 2018.
- 2) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y: Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration The 31th ICCN, Washington D.C., U.S.A., May 5, 2018.
- 3) 寺田さとみ: 脊髄小脳変性症における眼球運動 定量的評価をめざす試み 平成 29 年度運動失調症の医療基盤に関する調査研究報告会 2018.1.12.
- 4) 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, 寺尾安生: 脊髄小脳変性症における眼球運動 - 臨床症状との対応 第 47 回 日本臨床神経生理学会 横浜 2017.11.29.
- 5) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, 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.
- 6) 寺田さとみ, 寺尾安生, 徳重真一, 松田俊一, 弓削田晃弘, 濱田雅, 宇川義一, 辻 省次: パーキンソン病における眼球運動の解析 -8 方向計測の試み 第 46 回 日本臨床神経生理学会 福島 2016.10.29.
- 7) 寺田さとみ, 寺尾安生, 徳重真一, 松田俊一, 弓削田晃弘, 濱田雅, 宇川義一, 辻 省次: パーキンソン病における眼球運動の解析 -8 方向計測の試み 第 57 回 日本神経学会学術総会 神戸 2016.5.21.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 さとみ (Inomata-Terada, Satomi)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号 : 40779807