

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 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590954

研究課題名（和文）パーキンソン病の深部電極治療の作用機序及びターゲット決定に関する総合的検討

研究課題名（英文） A comprehensive investigation into the mechanisms of action of deep brain stimulation in Parkinson's disease and its significance in determining the target of stimulation

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

研究成果の概要（和文）：

DBS の効果判定に用いられてきた眼球運動課題や各種手指運動課題に加えて、時間情報処理課題、注意分配課題（視線探索）課題などの認知機能課題を開発した。これらの課題を用いて、DBS の認知機能への影響およびその作用機序について検討した。また眼球運動課題を用いて淡蒼球内節の深部電極治療の作用機序を明らかにした。これらの知見は DBS の認知機能への影響判定や、刺激ターゲットの選択などにも役立つと思われる。

研究成果の概要（英文）： Deep brain stimulation (DBS) of the basal ganglia has come to be widely used for the treatment of Parkinson's disease (PD). However, the exact mechanism of action at the systems level as well as its effect on cognition is largely unknown. The goal of the present study was to elucidate the mechanism of DBS of STN and other targets on cognitive function. In the first part of experiments, we devised cognitive tasks including temporal processing and visual search tasks to study the cognitive efficiency of PD patients. With the STN DBS switched on and off, PD patients also performed a visual search task in which subjects had to find a target from among an array of distractors. DBS not only improved the efficiency of visual search but also the saccade amplitudes during the task. The cognitive tasks used proved useful for evaluating the cognitive functions in PD patients undergoing pre-surgical assessment. The effect of GPi DBS on saccade parameters was relatively small, although it had a significant effect on motor symptoms of PD, in contrast to subthalamic DBS improving the amplitudes of saccades in all tasks studied, suggesting that the mechanisms of actions of STN DBS and GPi DBS were different. Using the cognitive tasks in combination with the clinical assessment of the effect of DBS would not only provide insights into the mechanism of cognitive impairment induced by DBS but also be helpful for selecting targets for DBS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1300000	390000	1690000
23 年度	1100000	330000	1430000
24 年度	1000000	300000	1300000
年度			
年度			
総計	3400000	1020000	4420000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：(1) 反応時間 (2) パーキンソン病 (3) 深部電極治療 (4) 眼球運動 (5) 時間認知 (6) 注意

1. 研究開始当初の背景

深部電極治療 (deep brain stimulation, 以下 DBS) はパーキンソン病 (以下 PD) の運動症状の改善に治療として広く用いられており、視床下核 (STN) の他、淡蒼球 (GPi)・視床 (Th)・脚橋被蓋核 (PPN) など様々なターゲットで行われるようになった。各ターゲットの DBS により最も効果のあるとされる症状は異なっており、どの部位をターゲットとするかは PD のメインの症状によって選択される。しかし適応決定のための客観的基準は明らかでなく、臨床的な経験により判断されているのが現状である。客観的な治療指針の確立には各部位での DBS の作用機序とその相違点を明らかにすることが前提になると思われる。

DBS の作用機序はこれまでヒトの深部電極自体の記録、動物実験などから検討されてきたが、システムレベルでの DBS の作用機序については必ずしも明らかにされていない。現在作用機序として一般的に受け入れられている説は、大脳基底核を刺激するとその出力核である淡蒼球内節の機能が抑制され、逆にその下流の神経組織の機能の抑制が取れる結果として、大脳皮質—基底核—視床—大脳皮質ループの機能が正常化するというものである。しかし同じ基底核でも別の部位を刺激すれば、それによる基底核回路の機能的変化も異なると考えられる。そこで各部位での DBS の作用機序を解明することにより、症例ごとに最適な治療法を選択する上で非常に役立つ情報が得られると期待される。しかし運動認知課題、神経機能画像をあわせた検討は国内外で少数あるにすぎず (Karimi et al., 2008)、各部位での DBS の作用機序について詳しく検討した研究はない。

2. 研究の目的

DBS の臨床効果は Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) などのスコアを用いて評価されているが、このスコアは四肢・体幹の機能、固縮・不随意運動などの雑多な診察所見をあわせて点数化するため、基底核機能を客観的・定量的に評価するものではない。臨床効果のみならず DBS の作用機序をはっきりさせ、より効果の高い治療戦略を立てるためには、より基底核機能を客観的・定量的に評価する指標が大切になる。

本研究では DBS という治療法と、各種の運動・認知課題を用いた定量的な大脳基底核機能の計測法を組み合わせることにより、

DBS による機能的な変化を客観的に捉えることを目標とした。とりわけ眼球運動、特に視線の自発的な動きは、大脳基底核の機能と密接に結びついていると考えられるため、DBS による影響を受けやすいと考えられ、これまで重点的に検討をおこなってきた 1)。今回はこれまで用いてきた手指の運動課題や眼球運動課題の他に、時間情報処理課題、注意分配課題などを開発・作成し、それぞれが DBS の認知機能に対する影響の評価に用いることができるかどうかを検討した。DBS において刺激を on・off にした際に各種の運動課題の遂行能力の変化を検討することで、大脳皮質や基底核機能の機能がどのように変化するかを知ることができる。さらに一番多く行われている視床下核の DBS のみならず、様々な他の核 (GPi, Th, PPN) をターゲットとした深部電極刺激治療を受けている患者で、DBS の効果を比較することにより、各ターゲットの DBS の作用機序を知ることが可能になると思われる。

DBS の作用機序については、ヒトの深部電極自体の記録、あるいは動物実験などから検討されてきたが、システムレベルでの作用機序については必ずしも明らかにされていない。また作用機序以外にも、臨床的に重要だがこれまであまり検討されていない面もある。まず第一にあげられるのは、DBS の認知機能への影響である。DBS は運動機能を改善させる一方で、認知機能に影響を与えたり、一部の患者では精神症状・行動異常をきたすことが知られている。認知機能については、全般的知能低下や前頭葉機能障害がある PD 患者で起きやすいとされる。このような症状の出現を避けるために DBS の術前に種々の神経心理学的検査によりスクリーニングが行われるが、施行に時間がかかり、DBS 前後での認知機能の変化を簡便に評価する目的には適していない。実際 DBS の認知機能への影響を臨床的場面で簡便に短時間に行うことのできる課題はないのが現状である。本研究では認知機能異常の検出に役立つ簡便な課題を開発し、DBS によりこれがどのような影響を受けるかを検討した。DBS の on/off 時の検討を行うことによって、認知機能障害が生じる機序について検討できれば、精神症状の出現などをできるだけ抑えるような治療戦略をたてる上でも役立つと思われる。

様々な認知機能のうち、我々は以下のような前頭葉の実行機能の基礎となる、①認知処理の効率を見る能力、②注意を適切に分配す

る能力の二つの機能に着目した。①を調べるために時間情報処理に関する課題、②を調べるために複数の図形を含む画像を提示した際に、被験者が注意を適切に分配しながら視覚情報処理ができるかどうか、を調べる課題を用いた。これらの課題の遂行には基底核などの他、前頭前野などの大脳皮質も深く関わっていることが知られているが、DBSとの関連で詳細に検討されたことはない。

PD において時間情報処理に注目したのは以下の理由による。我々は、視覚、聴覚もしくは体性感覚等から得られる時間情報を様々に組み合わせることにより、適切なタイミングで行動を起こすことができる。即ち時間の認知は運動の準備や発現とも密接に結びついている。時間情報処理を検討することにより、例えば PD 患者における運動の遅さが内因性の時間感覚(internal clock)の遅れによるのか、それとも internal clock とは関係のない運動そのものの遅さによるのかを調べるために重要な意味をもつと考えられる。internal clock のスピードはいわば認知処理の効率を反映するとも考えられ、全体的な認知機能の“速さ”を知る目安にもなると考えた。

また PD 患者では様々な視覚認知障害がみられ、注意の分配能力も障害されていることがよく知られている。従って注意分配課題は PD の認知機能を調べる課題として適していると考えられる。具体的には PD 患者では注意のリソースが正常者に比較して限定されているため、複数の視覚刺激を提示した場合、それらに対する視覚情報処理が適切にできない可能性がある。本研究では、時間情報処理課題や注意分配課題などの認知機能課題への DBS の影響を検討することで、認知機能への影響の少ない治療法の確立を目指した。

また DBS の作用機序については、一番多く行われている STN の DBS 以外には、様々な他の核 (GPi, Th, PPN) をターゲットとした深部電極刺激治療を受けている患者ではほとんど検討がなされていない。各ターゲットの DBS により最も効果のあるとされる症状は異なっていることから、DBS の作用機序はターゲット部位により異なることが予想されるが、臨床的には DBS の適応部位決定のための客観的基準は明らかでなく、臨床的な経験により判断されているのが現状である。それぞれのターゲット部位別の作用機序の違いを明らかにすることができれば、DBS のターゲット選択や治療戦略を立てる客観的な指標を確立することができ、DBS のターゲットを決定する上でも有用と考えられる。

そこで本研究では、認知機能の基本的な側面をみる時間認知課題、注意分配課題を作成

し、PD 患者の認知機能の障害をこれらの課題で検出できるかどうかを検討した (研究 I)。また DBS の on 時・off 時に認知課題の遂行能力がどのように変化するかをみることに より、DBS の認知機能への影響を検討した (研究 II)。さらに GPi の DBS を行っている患者において、DBS の on 時・off 時に眼球運動課題を行い、そのパラメーターの変化を検討した (研究 III)。知られている基底核回路の生理に基づいて得られた結果を解釈し、どのような機序により効果の差異がもたらされるかを考察した。

3. 研究の方法

(1) 研究 I. 時間的情報処理に関わる課題の作成及び PD 患者における検討

2 種類の時間的情報処理に関わる課題を作成した。時間認知課題は、二つの時間的な長さを持った音のいずれが長い判断させる課題 (時間知覚課題) である。もう一つは、時間的統合の能力をみる課題である。時間的統合の能力とは、どのくらいの長さの時間を一塊の時間の長さとして認識できるかという能力のことである一定のペースで鳴る音にあわせてキーボードを押させるタッピング課題を用いた。

まず PD 患者において、これらの課題の時間情報処理能力が正常と異なるかについて検討を行った。さらに時間統合課題については、1-dopa 投与前後で時間的統合の限界が変化するかどうか検討した。

対象

時間認知課題では、PD 患者 5 名及び健常成人 5 名を対象とした。時間的統合課題では PD 患者 5 名、年齢をマッチした健常者 5 名が参加した。この課題の遂行能力に 1-dopa が及ぼす影響に関する検討については未治療の PD 患者 5 名が参加した。本課題において行った実験はすべて東京大学倫理委員会の承認を得た方法で行われ、ヘルシンキ宣言に基づき実験に先立ち被験者によく方法について説明し理解を得た上、書面によるインフォームド・コンセントを得て行った。

時間認知課題

スピーカーより提示される 2 つの音を聞き、第 1 提示音 (S1) に対する第 2 提示音 (S2) の長短を判断する、もしくはどちらの音が長いかを判断できたら、すばやくマウスのボタンでクリックして答えるものである。S1 は 700ms もしくは 2100ms とし、対応する S2 はそれぞれ 180-1220ms、540-3660ms の範囲で様々に変化させた。正しく時間の長短を判断できたか (S1>S2 あるいは S1<S2; 誤答率 ER で評価)、音の提示からボタン押しをするま

での反応時間 (Reaction time, RT) について検討を行った。

時間的統合課題

時間的統合を調べる課題として、音にあわせてボタン押しをするようなタッピング課題を用いた。この課題は被験者に一定の間隔の音 (音自体の持続は 50ms) を聞かせ、その音と丁度一致するようなタイミングでキーボードをボタン押しさせるものである。音がなる間隔 (inter stimulus interval, ISI) は 200ms (5Hz) ごとの速い頻度から、5 秒に一回程度 (0.2Hz) までの遅い頻度まで様々な間隔とした。1 セッションあたり 110 回の音が提示されるが、はじめの 10 回の試行はデータ解析からはずしたので、全体で 100 回のボタン押しのデータについて解析をおこなった。

この課題を時間的統合を調べるために用い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正しく“一つのまとまった時間間隔”としてとらえられるのであれば、被験者は次の音のタイミングを予測してボタン押しするので、ボタン押しのタイミングは音のなるタイミングと丁度一致するか、やや先行する。逆に“一つのまとまった時間間隔”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。正常人では先行するタイミングのボタン押しから、遅れるタイミングでのボタン押しへの「移行」が音の間隔が 2-3 秒前後となる範囲で起きることが知られている (“移行帯”)。正常人・PD 患者において結果の比較を行い、この“移行帯”がどのように変化するかを検討した。

各セッションの 100 試行について、各ボタン押しのタイミングが音が鳴った時間と比較して何 ms 後ないし前で見られたかを表すヒストグラムを作成した。これを見ることにより、被験者各個人について移行帯を求めたうえで、PD 群、健常者群で移行帯が有意に違っているかを統計学的に検討した。

未治療の PD 患者については、1-dopa 投与前と投与 2 時間後で移行帯が有意に変化したかどうかを検討した。

(2) 研究 II. 注意分配課題の遂行能力に対する STN DBS の効果

この研究では、静止画像の中から予め指示を与えた図形を選びださせるような注意分配障害を見る課題 (視線探索課題) を用いて、PD 患者における視覚情報処理に際しての注意分配能力について検討した。また DBS の on 時・off 時に課題を施行した際に課題の遂行

能力がどのように変化するかを検討した。

対象

3 名の STN DBS を行っている PD 患者が参加した。本課題において行った実験はすべて東京大学倫理委員会の承認を得た方法で行われ、ヘルシンキ宣言に基づき実験に先立ち被験者によく方法について説明し理解を得た上、書面によるインフォームド・コンセントを得て行った。

課題

複数の画像を含む画面を被験者に一定時間提示し提示し、それに対してボタン押しの反応をさせるような課題を用いた。具体的には、2X2 から 8X6 の配列で 21 インチのモニター画面上 (Dell E173FPb) に同じ方向に並んでいる Landolt 環 (例えば環の切れ目が上向き) の中から、一つだけ別の向きに並んでいる Landolt 環 (例えば環の切れ目が下向き) を見つけ出し、見つけたらその Landolt 環を注視した状態でできるだけ早く反応ボタンを押させるような課題である。全部で 10 種類の画面を提示した。いずれの場合も視線の動きは、Eyelink 1000 (SR research, Mississauga, Ontario, Canada) を用いて記録した。記録のトレースから視線のパターンを抽出し、各サッカードの潜時、速度、振幅、サッカード自体の頻度について解析を行った。視線探索課題の遂行能力として、ターゲットを見つけ出すまでの時間も計測した。DBS をスイッチ on/off をした場合に、この課題の施行成績、各種の眼球運動パラメーターがどのように変化するかを検討・比較した。

データ解析

上記の各種の眼球運動のパラメーター、探索している図形を見つけ出すまでの反応時間などのパラメーターを DBS を on/off にしたときにおいて比較した。

(3) 研究 III. 淡蒼球内節の深部電極治療の眼球運動への影響

この研究では、淡蒼球内節深部脳刺激療法 (GPi DBS) が PD 患者の衝動性眼球運動課題に及ぼす効果を検討した。

方法

対象

両側 GPi DBS を受けているパーキンソン病患者 4 名 (Hoehn-Yahr II-III. 62.2±2.3 歳; 男性 2 名 63.5±2.1 歳、女性 4 名 61.5±2.4 歳) で検討を行った。また年齢調整した健常被験者 46 名 (62.2±9.3 歳; 男性 19 名 60.9±10.1 歳、女性 27 名 59.2±8.7 歳) でも同様の検査を行った。本課題において行っ

た実験はすべて東京大学倫理委員会の承認を得た方法で行われ、ヘルシンキ宣言に基づき実験に先立ち被験者によく方法について説明し理解を得た上、書面によるインフォームド・コンセントを得て行った。

課題

眼球運動を左右両眼角に貼った電極より眼電図として記録した。実験中、被験者は径90cmで、多数のLED(light emitting diode)が埋め込まれた黒いドームの前に座った(図2)。

眼球運動については視覚誘導性サッカード(visually guided saccade、VGS)課題、ギャップサッカード課題(gap saccade)、記憶誘導性サッカード(memory guided saccade、MGS)課題、アンチサッカード(antisaccade)課題を用いた。前二者は反射性サッカードの代表であり、後の二つが随意性サッカードの代表である。あわせて反応時間課題も施行した。

VGS(図2上段)では被験者がボタンを押すと、課題が始まる。まずドーム中央のLEDが点灯するので、被験者にそこを注視してもらう。その後2-3秒後のランダムな時間の後に、この注視点が消えると同時に、その左右5度、10度、20度、30度いずれかの位置にターゲットが点灯するので、被験者にここを注視してもらう。ターゲットは、点灯してから2秒から3秒のランダムな時間の後に、明るさがわずかに減少するので、これに気がついたら被験者にボタンから手を離してもらう。

GAP(図2上段)では被験者がボタンを押すと、まずドーム中央のLEDが点灯するので、被験者にそこを注視してもらう。その後2-3秒後のランダムな時間の後に、この注視点が消える。さらに200ms後に、その左右5度、10度、20度、30度いずれかの位置にターゲットが点灯するので、被験者にその位置を注視してもらう。

MGS(図3下段)においても同様に被験者がボタンを押すと、課題が始まる。まずドーム中央のLEDが点灯するので、被験者にそこを注視してもらう。その後1-2秒後に、その左右5度、10度、20度、30度いずれかの位置に眼球運動のターゲットになるcueの位置にLEDが50msの間点灯するので、被験者に中心の固視点を見たまま、場所だけを覚えてもらう。その後1-2秒後のランダムな時間の後に中心の固視点が消えるので、これを合図に被験者に覚えておいた位置を注視してもらう。

AS課題は課題呈示の仕方はVGS課題と同様である。被験者がボタンを押すと、まずドーム中央のLEDが点灯するので、被験者にそこを注視してもらう。その後2-3秒後のランダム

な時間の後に、この注視点が消える。それと同時に、その左右5度、10度、20度、30度いずれかの位置にターゲットが点灯するので、被験者にその位置と左右対称の位置を注視してもらう。

データ解析

記録した眼電図のトレースより、眼球運動の潜時、振幅、速度を計測した。振幅の正確度の指標として、計測した眼球運動の振幅をターゲットの実際の位置(眼球運動の動かすべき振幅)で割り算した比率を用いた。また不必要なサッカードを随意的に抑制する能力の指標としてMGSでは、cue刺激に対して眼球を動かしてしまう(saccade to cue)頻度を調べた。DBSをonにした時、offにした時を比較して、これらの眼球運動のパラメーターに変化が見られるかどうかを検討した。DBS on時、off時、あるいは1-dopa内服前、後の臨床症状の変化をUPDRS Part IIIの点数により評価した。

4. 研究成果

(1) 研究 I. 時間的情報処理に関わる課題の作成及びPD患者における検討

時間認知課題

正常者では、S2に対する反応時間RTは、いずれのS1でもS1とS2の長さの差が最も小さい時に最も長く、それが増すにつれ急峻に短縮した。即ちS1-S2の長さの違いが小さくなると判断が難しくなるが、二つのとの長さが長くなると判断がやさしくなることが示唆された。

一方誤答率(ER)はS1-S2音の長さの違いが最小となる時に最も高値を示し、この差が大きくなるとS1が長い場合も、短い場合も急峻に減少した。ここでもS2がS1の値に近くなると判断が難しく、逆にS1とS2の長さが大きくなると判断がやさしくなると考えられる。ERは短いS1(700ms)の時、 $S1 < S2$ で高値を、長いS1(2100ms)では $S1 > S2$ で高値を示した。即ち短いS1(700ms)の時、被験者はS2の長さを過小評価し、長いS1(2100ms)ではS2を過大評価するような傾向があったことになる。

PD群は健常群に比し、RTは有意に遅く、同じS1-S2の長さの違いに対してERが高かった(時間認知の障害)。また健常者と異なりS1が長くなっても(2100ms)、この時間を過小評価する傾向があった。以上のことから、PD患者の時間認知は運動の遅さを除外しても、ERも異常を示し、時間の認知過程が障害されていると考えられる。

時間統合課題

方法のところで述べたように、短いISIに

おいては、タッピングのタイミングはほぼ音の鳴ったタイミングに一致しており、ヒストグラムは一峰性となった。ISI が長くなるにつれて、タッピングのタイミングは音の鳴ったタイミングと、音の鳴った時点から約200-250ms 後のタイミングの、2 つのタイミングに一致した二峰性の分布を呈するようになった。

PD 患者と健常者において移行帯に差があるかを検討した。PD 群においては、ばらつきを認めるものの、移行帯は 3216.7 ± 1392.1 ms だった。これに対し健常者では 3679.2 ± 1396.2 ms 程度であり、移行帯は有意に PD 群で短かった。

最後に、未治療の PD 患者 10 名において 1-dopa 200 mg を投与し、その運動症状への効果が最大となる投与 1-2 時間後において、移行帯は投与前と比較して変化しなかった。このことより少なくとも未治療の比較的早期の段階における PD 患者において、1-dopa は時間的統合の能力を大きく変化させないことがわかった。

(2) 研究 II. 注意分配課題の遂行能力に対する STN DBS の効果

全部で 10 種類の画面を提示して視線探索課題を行ったが、視線探索中のサッカードのパラメーターは DBS-off 時に比較して、DBS-on 時においては、8 種類の課題において一回あたりの平均注視時間が減少（全画面の平均 off 時: 194.9 ± 6.9 ms (平均 \pm 標準偏差)、on 時: 160.5 ± 29.7 ms)、7 種類の課題において平均のサッカード振幅が増加した (off 時: 6.89 ± 2.29 deg、on 時: 9.43 ± 4.97 deg)。ターゲットを探し出すまでの反応時間も、DBS-on 時において 9 種類の課題で減少した (off 時: 1626.6 ± 988.2 ms、on 時: 919.4 ± 262.5 ms)。サッカード回数については、7 種類の課題において変化がなかったが、3 種類の画面においては減少した (off 時: 3.36 ± 0.87 回、on 時: 3.60 ± 1.20 回)。

(3) 研究 III. 淡蒼球内節の深部電極治療の眼球運動への影響

PD 患者では反射性・随意性サッカード課題での潜時遅延、振幅低下、最大角速度低下を示した。GPi DBS on 時も off 時もその傾向は変わらなかった。GPi DBS を on にすることにより、GS の振幅の増大を認め、また MGS の最大角速度が増加した。不要なサッカード (saccades to cue) の抑制も改善しなかった。一方、UPDRS part III score の改善を認めた。全体として GPi DBS は、一部のサッカード課題に影響を及ぼしたものの変化の程度は小さく、概してサッカードへの影響は乏しかつ

たといえる。

研究の主な成果

本研究では、DBS の臨床効果を運動機能のみならず、認知機能の観点からも明らかにすることを目的として検討を行った。DBS 施行中の PD 患者の認知機能を簡便に調べるため、時間情報課題、注意の分配能力に関する課題などの認知機能を明らかにするような新しい課題を作成した。さらに DBS を on・off とした時の、注意分配課題のパフォーマンスの変化を検討した。さらに STN だけでなく、GPi の深部電極治療を行っている患者での衝動性眼球運動課題の変化を検討した。

研究 I では、また時間認知課題により、PD 患者において運動症状とは別に、時間認知自体にも異常があることを明らかにすることができた。時間的統合課題においても PD 患者では統合することのできる時間が短縮しており、やはり時間的情報処理の障害があることが示唆された。1-dopa の投与は時間的統合の能力を変化させなかった。このように時間認知の障害を調べることにより、PD において障害されている時間情報処理の能力などの認知機能について生理学的な検討ができる可能性が示唆された。

我々は 66 例のパーキンソン病患者で、サッカードの異常を検討し、MGS のみならず、VGS も有意に障害されることを示した。さらにパーキンソン病患者で、深部電極治療が眼球運動に与える影響を検討し、STN DBS が種々の衝動性眼球運動課題において、振幅を有意に改善させることを示した。これらの報告は、PD 患者は随意的なサッカードのみならず (MGS の障害)、反射的なサッカード (VGS の障害) も行いにくくなることを示している。これらの結果を病態生理学的に説明すると、PD では眼球運動系については、STN-黒質網様部 (SNr) 系が過剰に興奮するため眼球運動の出力核である SC が過剰に抑制され、眼球運動の開始が遅れると考えられる。逆に STN DBS を行うと、基底核経路の機能が正常化し SC の興奮性が回復して、MGS、VGS 双方の潜時が短縮、振幅も正常化すると考えられる。

研究 II では注意分配課題 (視線探索課題) を用い、より日常的な場面において DBS が視覚情報処理を改善させるかどうかを調べた。STN DBS によりターゲットとなる Landolt 環を見つけ出すまでの反応時間が短くなったことから、STN DBS がこの課題において視線探索の効率を改善させることがわかった。他方 STN DBS はこの課題施行中の眼球運動の振幅を改善させ、注視時間を減少させた。眼球運動の頻度については大きな変化が見られなかった。従って視線探索の効率が改善した理由として、サッカードの回数が増えるということよりも、サッカードの振幅が増加する

ことが考えられた。上で述べたように、STN DBS が衝動性眼球運動課題においてサッカードの振幅を大きくするという結果と合致している。これらの結果はDBSの作用機序に示唆を与える結果であり、治療戦略にも役立つ知見となると思われる。

研究 III では検討は 4 例とまだ少数であるものの、Gpi DBS の作用機序についても検討した。Gpi DBS は四肢の運動機能を改善させたが、サッカード機能への効果は乏しかった。このことは STN DBS と Gpi DBS の作用機序が異なることを示唆する。即ち DBS はターゲットにする刺激部位によって作用機序が異なる可能性があり、DBS のターゲットの選択の上でも重要である。DBS の作用機序は、特に臨床面において解明されていない点も多く、今後の研究の進歩が期待される。

得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

以前の研究において、我々は様々な運動課題により DBS の臨床的効果を客観的に評価する方法を開発した。本研究では各種の認知機能課題を開発し、それを用いて DBS の認知機能への効果およびその作用機序について検討した。まず、作成した時間認知課題・注意分配課題は、PD 症例における DBS 治療の臨床的効果を判定するのに有用であることを示した。さらに注意分配課題に対する DBS の作用を検討した。最後に淡蒼球内節の DBS が眼球運動課題に与える影響を検討した。このような総合的な臨床的検討は国内外においても少なく、きわめて重要な意義をもつと考えられる。

今後の展望

以上の知見は、PD 症例において DBS により引き起こされる認知機能障害の病態生理を明らかにするだけでなく、その病態生理機序から考えた治療戦略を立てる上でも役立つ知見となると思われる。臨床的にすぐに適応できるようにするためには、さらに被験者をや課題数を増やした検討が必要になってくると思われる。

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)

1. Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M et al. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease -changes in three major drives converging on the superior colliculus-. *Neuropsychologia* 査読有 2011; 49(7):

1794-806.

doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.002.

2. Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M et al. Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease. *Mov Disord* 査読有 2011; 26(9): 1619-26. doi: 10.1002/mds.23683.
3. Terao Y, Furubayashi T, Fukuda H, Hanajima R, Yugeta A, Hamada M et al. Frontal cortical regions controlling small and large amplitude saccades -A TMS study-. *Basal Ganglia* 査読有 2011; 1(4): 221-229. doi: 10.1016/j.baga.2011.10.002
4. Matsumoto H, Terao Y, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Furubayashi T et al. Where do neurologists look when viewing brain CT images? An eye-tracking study involving stroke cases. *PlosOne* 査読有 2011; 6(12): e28928. doi: 10.1371/journal.pone.0028928.
5. Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M et al. Basal ganglia dysfunction reduces saccade amplitude during visual scanning in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 査読有 2012; 2(2): 73-78. doi: 10.1016/j.baga.2012.01.005
6. Terao Y, Fukuda H, Shirota Y, Yugeta A, Yoshioka M, Suzuki M et al. Deterioration of horizontal saccades in progressive supranuclear palsy. *Clin Neurophysiol* 査読有 2013; 124(2): 354-63. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.008.
7. Terao Y, Saito H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, Matsumoto N et al. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in POLR3A encoding the catalytic subunit of polymerase III. *J Neurol Sci* 査読有 2012; 320(1-2): 102-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.005.
8. Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review. *Clin Neurophysiol* 査読有 2013 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.021.

[学会発表] (計 5 件)

1. Terao Y, Ugawa Y. Saccades in neurological disorders. *Clin*

- Neurophysiol 121(Suppl.1): S80, 2010.
29th International Congress of
Clinical Neurophysiology. Oct 30, 2010,
Kobe, Japan.
2. Terao Y, Fukuda H, Yugeta A,
Hanajima R, Ugawa Y, Nomura Y et
al. Saccade abnormalities in
hereditary progressive dystonia. The
15th International Congress of
Parkinson's Disease and Movement
Disorders. June 5-9, 2011, Toronto,
Canada.
 3. 寺尾安生. 視線の神経学. 第42回臨床
神経生理学会・学術大会 教育講演2, 2012
年11月8日、東京.
 4. 寺尾安生、福田秀樹、八森啓、木村一恵、
松本美佐子、松田俊一他. Gilles de la
Tourette(GTS)症候群における強迫性障
害と衝動性眼球運動の異常. 第42回日
本臨床神経生理学会学大会、2012年11
月8日、東京.
 5. 宇川義一、寺尾安生. 文献review 2012.
第42回日本臨床神経生理学会学大会サ
テライトシンポジウム、2012年11月8
日、東京.
- [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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[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)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：80396738

(3)連携研究者

()

研究者番号：