

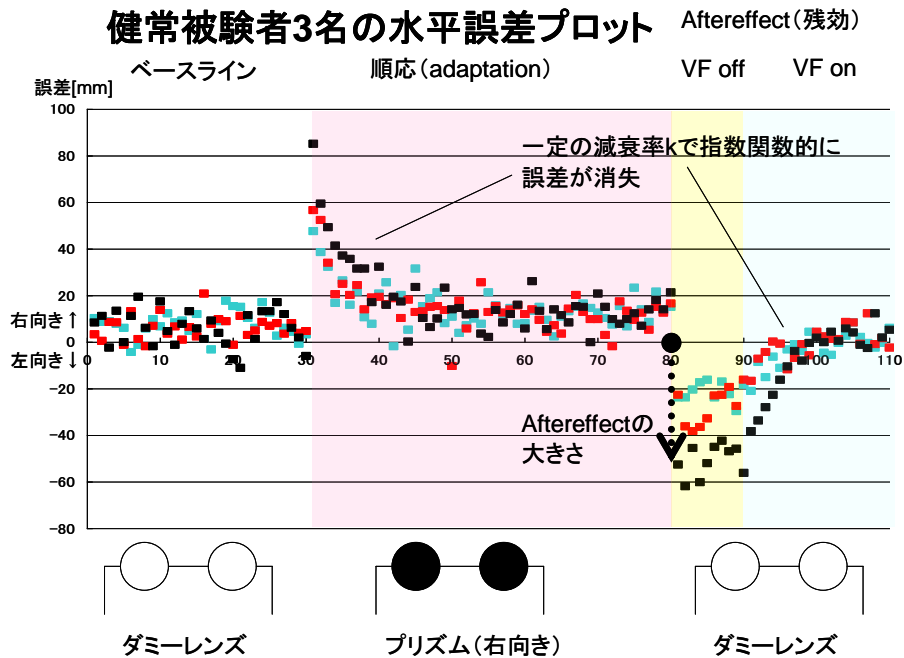
論文の内容の要旨

論文題目 プリズム順応課題を用いた健常者および神経疾患患者におけるヒト小脳機能の探索

氏名 大南伸也

小脳は意図した運動と実際の実行結果の感覚入力との乖離を生じると、運動プログラムを修正する学習機能を有する。本研究ではプリズムレンズを用いて視覚入力を攪乱するプリズム順応課題を用いて、小脳の学習機能を評価する手法の確立を目指した。

プリズム順応課題は、一般に次のような 3 つの相から成る。第一はダミーレンズのみでの手指の運動課題である（ベースライン）。第二はプリズムレンズを装着し、レンズシフトに従った誤差が反復施行により消滅、順応する過程である。第三は、プリズムレンズの除去による、レンズのシフトと逆向きの誤差（aftereffect: AE）の出現である。AE は順応の指標となり、施行反復により消去されていく。



小脳破壊実験や小脳梗塞患者で AE 減弱が報告されている。特に小脳への視覚性入力部や、その経路である下オリーブ核や橋核の障害が大きな影響を与えられている。AE は順応を

獲得した手と反対側の手を用いた場合や動作の軌跡を変えた場合には全く観察されず、動作速度のみを変えても半減するなど、動作特異性が非常に高い。視覚情報処理の変化よりも運動学習の要素が強いと考えられている。さらに、標的到達前の途中誤差 (on-line error) を見せると AE が減弱することも知られている。

これらの先行研究を踏まえ、本研究では以下 4 つの実験を行った。

まず、実験 1 としてプリズムの視覚シフトを急激に与える (abrupt) 方法と、段階的な導入 (gradual) でのプリズム順応の比較を行った。Abrupt と gradual のどちらが小脳機能を正確に反映できたか、は報告者により異なる。この原因の一つとして既報告では on-line error の遮蔽が十分になされていないことが想定されるため、我々は標的提示時と標的到達時の短時間の余光を透過する遮光メガネを併用して、SCD の学習障害を検討することとした。

実験 2 は、脊髄小脳変性症 (SCD) や多系統萎縮症 (MSA) など神経変性疾患において、学習機能障害が簡便に検出可能であるか検討した。

実験 3 は、オリブ核や小脳皮質を必須とする eyeblink conditioning 学習での障害が示され小脳起源が示唆されている本態性振戦 (ET) を対象に、小脳学習機能を検討した。

最後の実験 4 は、非侵襲的に長期増強 (LTP) 様効果や長期抑圧 (LTD) 様効果が誘導可能な経頭蓋磁気刺激法の一つである 4 連発磁気刺激法 (QPS) を健常者の小脳に適応することで、プリズム順応課題への小脳の関与を裏付けられないか検討した。

[実験 1] Abrupt protocol と gradual protocol の比較

対象：SCA6, SCA31 各 5 名を含む 13 名の純粋小脳型 SCD 患者 (平均 63±標準偏差 11 歳、以下同様)。対照群は 60~75 歳の年齢合致健常者 10 名 (67±5 歳; $p = 0.2$)。

方法：課題は眼の直下に位置するスタートボタンを押すと、1 cm の円形標的がタッチパネル画面に表示され、それを示指で触れるものである。On-line error を排除するため、遮光と透過を瞬時に切り替えられるメガネを用いて手の軌跡を遮蔽し、その上にプリズムレンズを装着した。遮光は標的出現と同時に解除されるが、スタートボタンから指を離すと同時に遮光状態となる。タッチパネルに触れると再び遮光が解除され、0.3 秒間のみ標的と自分の指の誤差が見える (visual feedback: VF)。

タスクは、ダミーメガネでのベースライン計測を 30 回行い、うち 10 回は VF off に設定した。その後、abrupt の場合は 50 mm シフト相当のプリズムメガネで VF on の条件下に順応 (運動学習) を 50 回施行した。最後にダミーメガネに戻し、VF off の条件で AE の大きさを 10 試行測定。さらに VF on として 20 試行での AE 消去の経過を計測した (上図参照)。Gradual ではベースラインと AE は全く同じで、順応過程のみを変えた。順応過程で 1 試行ごとにプリズムシフト量を増加させ、90 試行かけて 50 mm シフトとし、その後 10 回は 50 mm を保持した。ほぼ全ての被験者で 1 週間以上の間隔をあけて両条件の実験を行った。

順応も AE 消去も指数関数的に減衰が生じることから、 n 回目試行の誤差 $h(n)$ は、実施条件ごと

に一定の減衰率 k を用いて $h(n) = h(1)(1 - k)^{n-1}$ と計算できるが、回帰の適合度を上げるため漸近値 α を導入し、 $h(n) = G(1 - k)^{n-1} + \alpha$ として計算した。順応中、VF off での AE の大きさ評価時、VF on での AE 消去過程の 3 区間に分けて、各パラメータ G , k , α を推定算出し、AE の大きさ $h(1) = G + \alpha$ とした。AE の大きさ、減衰率 k 、漸近値 α については Group (健常者 or SCD) と Condition (Abrupt or Gradual) を 2 つの因子として、反復測定 2-way ANOVA により解析し、*post hoc* 解析として t 検定を行った。

結果：AE の大きさのみ Group の主効果が $p = 0.005$ と有意になったが、他の評価項目および因子はいずれも $p > 0.1$ で有意差を認めなかった。

Abrupt 時の AE の大きさは SCD 17.9 ± 15.6 mm、健常者 36.5 ± 7.6 mm と SCD が小さく ($p = 0.003$)、順応過程の漸近値 α も SCD 21.8 ± 19.6 mm、健常者 5.6 ± 3.8 mm と SCD が大きかった ($p = 0.022$)。順応過程の減衰率 k および AE 消去時の減衰率 k と漸近値 α の 3 項目はいずれも 2 群間で同等であった ($p > 0.7$)。

Gradual 時の AE の大きさは SCD 24.5 ± 17.6 mm、健常者 41.2 ± 15.4 mm となり、AE 消去時の漸近値 α も SCD 0.42 ± 0.88 mm、健常者 2.4 ± 2.4 mm といずれも有意差を認めた ($p = 0.03$)。消去率 k については有意差を認めなかった ($p = 0.1$)。

SCD 群内、あるいは健常者群内で、AE に関連する各パラメータを 2 条件間で比較しても、いずれも有意差無く ($p > 0.1$)、どちらの条件でも同等の結果を確認した。

結論：遮光メガネにより on-line error を感知できないようにすれば、gradual でも abrupt と同様に小脳の学習障害を検出できた。

[実験 2] 小脳機能障害を示す疾患への応用

対象：SCD 9 名 (54 ± 13 歳)、小脳入力系が選択的に障害される MSA 6 名 (58 ± 10 歳)。対照群は 30~75 歳の健常者 20 名 (53 ± 16 歳; 年齢の t 検定 $p > 0.41$)。

方法：実験 1 の abrupt をそのまま踏襲しており、プリズム度数を 60 mm シフト相当に設定したことのみに唯一の相違点である。

結果：まず SCD と健常者の比較について。AE の大きさは SCD 23.2 ± 12.6 mm、健常者 38.4 ± 9.2 mm と有意差を認めた ($p = 0.001$)。漸近値 α も消去過程では SCD 8.3 ± 7.1 mm、健常者 2.4 ± 2.7 mm と有意差を認め ($p = 0.04$)、順応過程でも SCD 10.8 ± 8.3 mm、健常者 5.1 ± 2.9 mm と SCD で不十分になる傾向が見られた ($p = 0.08$)。減衰率 k は 2 群で同等であった ($p = 0.6$)。AE の大きさをはじめとして、各種パラメータと臨床的重症度を反映する ICARS スコアとの相関関係について検討したが、いずれの項目も $p > 0.4$ となり有意ではなかった。

次いで MSA と健常者の比較について。順応時の漸近値 α は MSA 12.2 ± 5.0 mm で健常者よりも有意に大きかった ($p < 0.001$)。AE の大きさは MSA 29.6 ± 16.1 mm で健常者より小さくなる傾向が見られた ($p = 0.10$)。

結論：Purkinje 細胞が主に障害される SCD では、プリズム順応の異常がみられたが、臨床的重症度との関連は見られず、失調症状と運動学習機能障害がある程度独立している可能性が示唆さ

れる。小脳入力系が選択的に障害される MSA でも漸近値の増大という形での順応障害が確認され、小脳入力系がプリズム順応に必須という仮説を支持した。

タッチパネルを用いて簡便に小脳学習機能を評価でき、臨床応用可能と考えた。

[実験 3] 本態性振戦への本手法の応用

対象：本態性振戦 (ET) 患者 7 名 (75±9 歳)。対照群は 65~75 歳の健常者 8 名 (69±5 歳; 年齢の t 検定 $p = 0.16$) とした。

方法：実験 2 と同じ課題を用いた。

結果：順応時の漸近値 α は ET 11.4 ± 5.8 mm、健常者 4.1 ± 2.3 mm と有意差を認めた ($p < 0.02$)。AE の大きさは ET 24.3 ± 18.1 mm、健常者 39.3 ± 9.9 mm と ET で小さい傾向が明らかであった ($p = 0.063$)。その他の項目はおおむね同等であった ($p > 0.1$)。

結論：小脳障害が示唆されている ET でも、本手法により小脳学習機能が検出された。ET に小脳障害が存在するという仮説を支持した。

[実験 4] ヒト小脳への QPS によるプリズム順応の効果

対象：30~47 歳の健常ボランティア 7 名。

方法：実験 2 と同じプリズム順応課題直前に QPS を小脳上に行い、長期効果を検討した。Double cone coil を用い、inion 部あるいは inion と右乳様突起の midpoint での active motor threshold の低い方の値の 70% の強度で、inion と右乳様突起の midpoint に刺激を行った。一次運動野に対する LTP 様効果を呈する 5 ms 間隔の 4 連刺激 (QPS5) と LTD 様効果を呈する 50 ms 間隔の 4 連刺激 (QPS50) で、5 秒ごと 30 分間の刺激を行った。Sham 刺激ではダミーコイルを当て、別のコイルから刺激音を発生させた。

結果：QPS50 では AE の大きさが実刺激 37.3 ± 6.9 mm、sham 刺激 36.2 ± 5.9 mm ($p = 0.5$) となったことをはじめ、5 つの評価項目全てで有意差を認めなかった ($p > 0.2$)。

QPS5 は、AE の大きさが実刺激 45.0 ± 8.0 mm、sham 刺激 30.4 ± 2.0 mm と有意水準には到達しないが、実刺激で大きくなる傾向が強く認められた ($p = 0.057$)。それ以外の 4 項目には明瞭な傾向を認めなかった ($p > 0.3$)。

結論：小脳への QPS5 刺激により AE の大きさが増強される傾向を認め、学習を強化させる方向の変化が生じた。プリズム順応課題での小脳の関与を従来とは異なる観点から示した。

総括：これまで検査法の無かった小脳学習機能をタッチパネルによるプリズム順応で評価できた。臨床的な失調との関連性は低く、本態性振戦での検討のように従来 of 神経学的診察法で評価している失調とは異なった潜在的な障害の検出も可能であることから、臨床検査としても期待される。Abrupt と gradual の比較から、施行時の on-line error 排除が重要であることを再確認した。小脳への非侵襲的磁気刺激により学習機能が強化されたことから、磁気刺激が小脳機能障害の治療に応用できる可能性も示唆された。