

＜シンポジウム (1)—9—5＞小脳症状とは何か

小脳と眼球運動

—視標追跡眼球運動をモデルとした基礎研究と臨床応用—

福島 菊郎¹⁾ 福島 順子²⁾ 伊藤 規絵³⁾ 竹井 秀敏⁴⁾ 池野 邦弘⁴⁾
Peter M Olley¹⁾ 千葉 進³⁾ 小林 信義³⁾ 井上 聖啓³⁾ 巖 建夫¹⁾³⁾

要旨：運動の協調と学習に必須である小脳は随意運動の企画と認知機能にも関与する。Smooth-pursuit は追跡対象からの視覚情報の取り込みに重要な随意性眼球運動で小脳はこの運動の発現にもかかわる。視覚情報の作業記憶、運動準備、実行にかかわる脳内処理を時間的に乖離させた記憶追跡課題をもちいて smooth-pursuit の主要経路に表現される信号をサルでしらべた結果、小脳背側虫部 VI~VII 葉-室頂核経路はこの運動の企画に、片葉領域は実行に特異的にかかわった。同じ課題でしらべた小脳失調患者は smooth-pursuit の実行障害に加えて作業記憶と運動準備機能不全を呈した。一方、Parkinson 病では作業記憶は正常であったが課題特異的な運動準備不全を呈した。この運動の企画において小脳と基底核の役割の違いが示唆された。

(臨床神経 2012;52:1001-1005)

Key words：小脳, 眼球運動, 企画, 作業記憶, Parkinson 病

はじめに

脳機能の理解は検証しうる仮説の提示と実証により進展してきた。小脳が運動の協調に加えて運動学習に必須であること、さらに小脳半球は認知をふくむ高次機能に関与することが Ito の先駆的研究で明らかになった¹⁾²⁾。前庭動眼反射や saccade の発現経路に対し小脳は側副経路を形成して運動制御および適応学習にかかわる¹⁾²⁾。しかし小脳全摘が smooth-pursuit を消失させるので小脳は smooth-pursuit の発現にもかかわる³⁾。

Smooth-pursuit は、ゆっくり動く小さな視覚対象を網膜中心窩 (Fig. 1D) で捕らえ続けて対象の視覚入力を連続的に取り込むための眼球運動で、ヒトをふくむ正常霊長類の前額面での視標追跡眼球運動の主要成分を占める (1A*)。主要入力には網膜誤差の速度成分、出力はそれに対応した速度の遅い追跡眼球運動で、反応時間は約 0.1s である³⁾。網膜誤差が大きくなると saccade (A・) で補正される。

小脳機能不全では smooth-pursuit の速度が出ず saccade で追跡する (Fig. 1B・)。Saccade 後の眼位保持不全もおこす (1B↑, E)。Saccade 課題でも測定異常と注視眼振をおこすので (1E)、小脳機能不全による眼球運動障害には複数の要因の関与が推測される。病態理解のためには運動系における小脳の役割について基本的な理解が必要になる。ここでは小脳の役割を smooth-pursuit を中心に概説する。

Smooth-pursuit の企画, 実行と小脳

随意運動の企画と実行における小脳の役割を最初に明確に述べたモデルの概略を Fig. 2A に示す⁴⁾。小脳半球は基底核とともに運動の企画に、中間部、虫部は実行される運動の調節にかかわることが理論化され、今でも支持されている。それに先行して Ito は制御の観点から随意運動の実行における小脳と大脳の役割を明確にした²⁾。大脳運動野-皮質脊髄路は feedback 制御にかかわり、小脳に運動指令モデルが形成され、小脳は feedforward 制御にかかわることを理論化した²⁾。これは Smooth-pursuit の制御と一致する³⁾。

Smooth-pursuit は網膜誤差速度を追跡眼球運動で補正するので (Fig. 1A, F), feedback 制御が働く (1F, visual feedback loop)。Smooth-pursuit の特徴は、1) 一旦開始すると網膜入力を短時間 (約 0.5s) 遮断しても運動が継続され、2) 反応時間遅れが短時間で補正されることである。1) は眼球速度の efference copy loop の脳内に組み込みにより説明されるが (Fig. 1F)³⁾、2) は予測性追跡眼球運動であるので feedforward 制御が働くことになる³⁾。

予測は円滑、効率的、自動的な運動行動に必須の機能である。予測は運動側 (準備) でも、感覚、知覚側 (対象の動き、方向、動くタイミングの予測など) でもおこり、学習により獲得される。予測に基づいて随意運動が企画される。Smooth-pursuit のばあい日常生活では複数の動く対象があるため、i)

¹⁾札幌山の上病院臨床脳神経研究施設 [〒063-0006 札幌市西区山の手 6-9-1-1]

²⁾北海道大学保健科学研究所

³⁾札幌山の上病院神経内科

⁴⁾同 放射線科

(受付日：2012年5月23日)

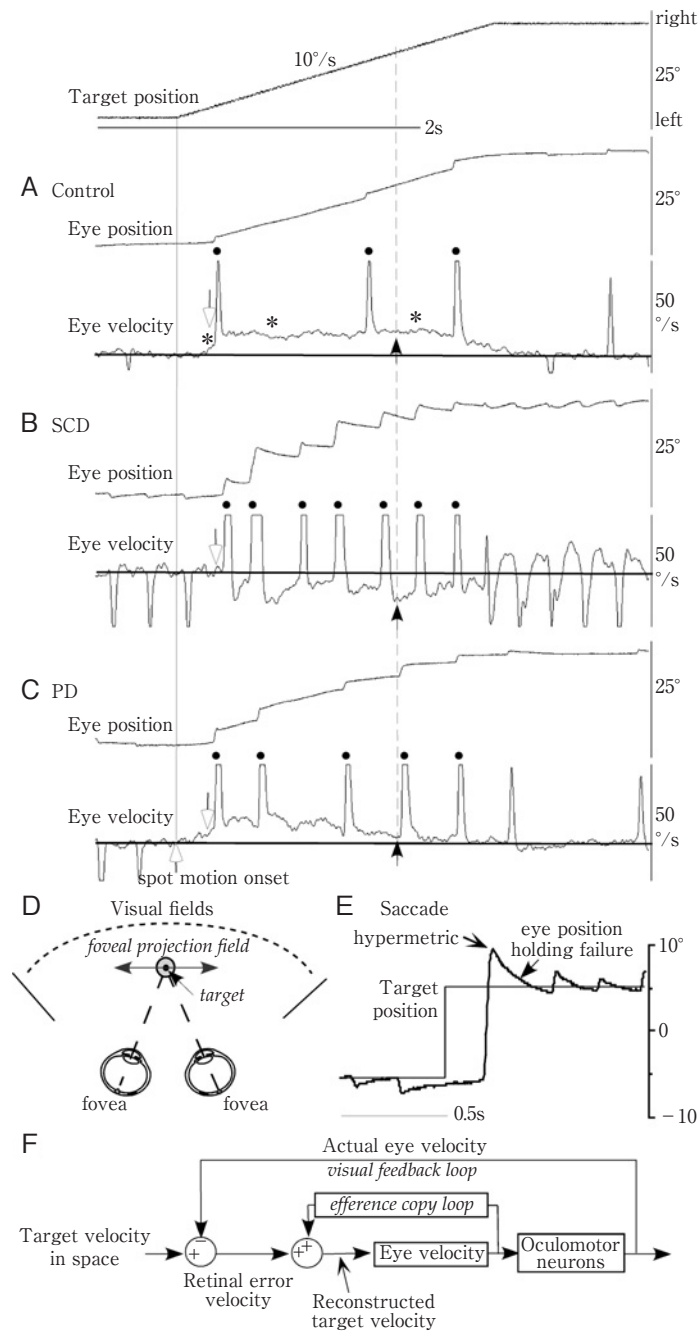


Fig. 1 Eye movement records of representative subjects and a smooth-pursuit model. A-C are eye position and velocity records of a normal control (A), patient with spino-cerebellar degeneration (SCD, B) and Parkinson's disease (PD, C) during single spot motion in a ramp trajectory at 10°/s (target position). Horizontal straight lines on eye velocity traces indicate zero velocity. Vertical straight line indicates spot motion onset. In A, * indicates smooth-pursuit, · indicates saccades. Saccades are indicated only during spot motion at 10°/s (also in B, C). Saccade velocities are clipped. Vertical dashed line is drawn to compare smooth-pursuit maintenance velocity (↑) in different subjects (A-C). Initial smooth-pursuit velocity before first saccade after spot motion appeared in normal control (A, ↓) and PD (C, ↓) but not in SCD (B, ↓). D, a schematic top view of visual field and foveal projection field in space during target motion. E, saccadic eye movement of SCD. Records in B and E were obtained from the same patient. F, a simplified signal flow diagram of smooth-pursuit³⁾.

どれを追跡するかは運動選択が必要で、ii) 適切な選択のためには記憶、とくに作業記憶に基づいた状況判断が必要になる。i~ii) に基づいた適切な運動準備 (iii) により smooth な視標

追跡 (Fig. 1A) が可能になるので smooth-pursuit 発現にかかわる大脳領域ではこれら高次機能 (i~iii) が要求される。その脳内機構を理解するためにはこれらの機能にかかわる脳内活

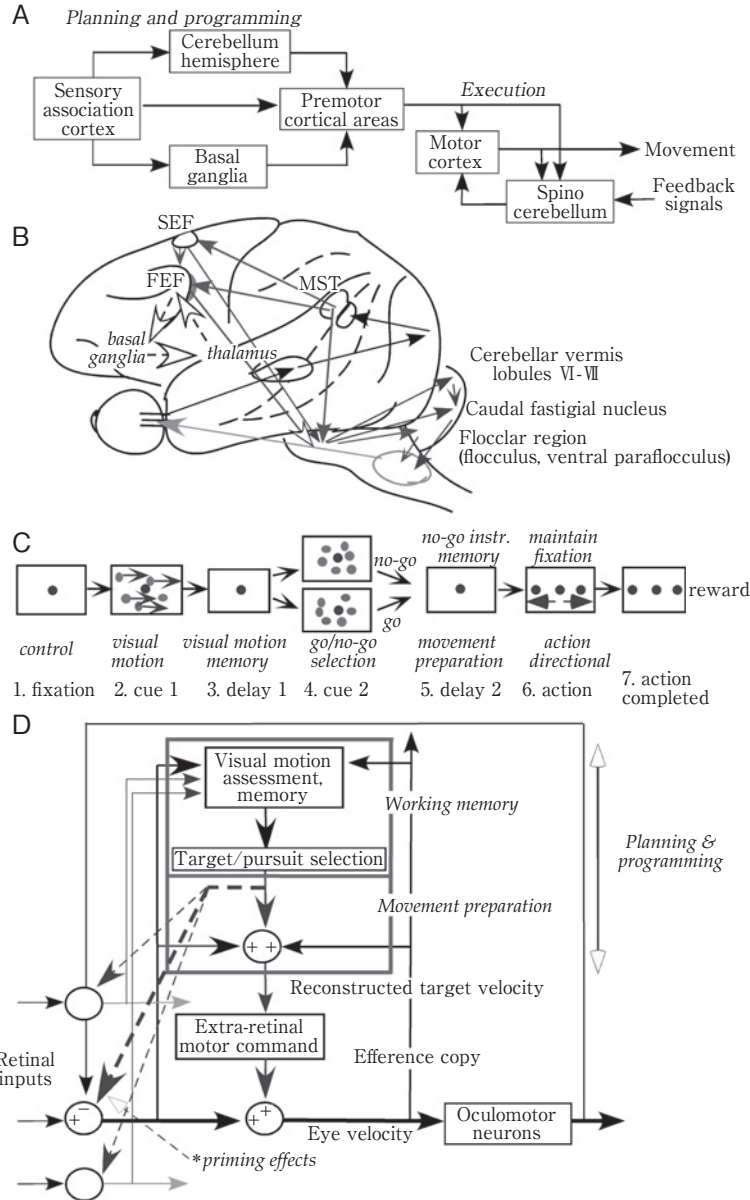


Fig. 2 A simplified flow diagram by Allen and Tsukahara⁴⁾, major pathways for smooth-pursuit, memory-based smooth-pursuit task and a revised signal flow diagram of smooth-pursuit. In A, the cerebellar hemisphere and basal ganglia are involved in planning and programming voluntary movement. The premotor cortical areas and motor cortex execute movement and signal the spinocerebellum of the ongoing commands. The spinocerebellum monitors actual output and corrects for errors that have occurred or compensates for impending errors in the commands for movement⁴⁾ (also, Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Essentials of Neural Science and Behavior, Fig. 29-9, Appleton & Lange 1995). B, simplified major pathways for smooth-pursuit³⁾. FEF, frontal eye fields; MST, medial superior temporal cortex; SEF, supplementary eye fields in macaque brain. Open arrowheads with dashed lines indicate a smooth-pursuit loop between the FEF and the basal ganglia through the thalamus (adapted from Cui DM, Yan YJ, Lynch JC. J Neurophysiol 89: 2678-84, 2003)³⁾. C, memory-based smooth-pursuit task^{5) ~ 7)}. Briefly, a stationary spot appeared, the monkeys fixated it (1. fixation). A random dot pattern was moved (2. cue 1), the monkeys were required to remember its color and the movement direction. After a delay (3. delay 1), a stationary pattern was presented (4. cue 2). A cue 2 color matching that of cue 1 instructed the monkeys to prepare to pursue a spot moving in the cue 1 direction (i.e., go). A cue 2 color different from cue 1 instructed the monkeys not to pursue (i.e., no-go). After a second delay (5. delay 2), the monkeys were required to perform the correct action by selecting one of 3 spots based on the memory of cue 1 motion direction and the cue 2 instruction (6. action). The monkeys were rewarded for correct performance (7. action completed). D, a revised signal flow diagram of smooth-pursuit^{7) 8)}. Briefly, an efference copy loop (Fig. 1F) is revised to include signal processing for visual working memory, target/pursuit selection, movement preparation and extra-retinal motor command (Barnes and Collins, J Neurophysiol 2008); movement preparation includes priming of spots to be pursued for efficient smooth-pursuit initiation (dashed lines). Impairment of movement preparation (but not visual working memory) in PD most probably reflects dysfunction of the pursuit pathways with open arrowheads in B^{7) 8)}. Impaired visual working memory in cerebellar patients may reflect dysfunction of the cerebellar feedback signals from the dorsal vermis, lobules VI-VII and caudal fastigial nucleus, to the SEF (not shown in B)^{5) ~ 7)}.

動を時間的に乖離させる必要がある。予測をともなう運動制御における小脳の役割を理解するためには予測性追跡眼球運動の際、大脳からどのような信号が小脳に送られ、小脳でどのように表現されているかをまず明らかにしなければならない。

Smooth-pursuit 発現主要系路

頭頂連合野に属する MST 野が必須で、主要信号はそこから2方向に分かれる (Fig. 2B)。第1は直接、橋核を経て、小脳片葉領域 (片葉と腹側傍片葉)、さらに脳幹へ送られ、腹側傍片葉の出力は視床にも送られ大脳皮質へもどされる。第2は前頭眼野、補足眼野を経、さらに橋核を経て小脳背側虫部 VI~VII 葉へ送られる。そこから室頂核を経て脳幹へ送られ、一部は前頭葉にもどされる³⁾。

基礎研究の目的

視覚情報の作業記憶、運動選択と準備、実行を時間的に乖離させた記憶追跡課題を訓練したサルをもちい、smooth-pursuit の発現にかかわる脳内主要経路と対応させ (Fig. 2B)、この運動の企画から実行までの局面にどの脳部位がかかわるかしらべた^{5)~7)}。

主要研究方法

記憶追跡課題 (Fig. 2C) では cue 1 として視覚パターンの動く方向と色を提示し、それを delay 1 で記憶させ、cue 2 として追跡する (go)、しない (no-go) の選択指示を与え、さらに delay 2 の後、action で正しいスポットを追跡する、あるいはしないを実行させた^{5)~7)}。単一ニューロン活動と眼球運動の相関法により主要経路の課題関連ニューロンが担う信号を比較した。またそれら領域への抑制性化学伝達物質 (GABA 作動薬 muscimol) の微量注入による局所不活性化法によって課題実行のどの局面が障害されるかしらべた^{5)~7)}。

主要結果

記憶追跡課題実行中、smooth-pursuit 発現主要系路に表現される信号がことなり、各領域の不活性化により特徴的な眼球運動障害が生じた。したがって各領域の主要な役割がことなった。具体的には、a) MST 野は視覚情報の分析、b) 補足眼野は運動の企画 (作業記憶、運動選択、準備)、c) 前頭眼野は運動準備と実行、d) 小脳背側虫部 VI~VII 葉-室頂核は運動の企画と実行、e) 片葉領域は実行にかかわる結果をえた^{5)~7)}。とくに前頭葉 (b, c) に表現される予測関連主要信号 (視覚性記憶、運動選択、準備) は背側虫部-室頂核系路に表現されており、この系路が smooth-pursuit の企画にかかわった。一方、片葉領域は実行に特異的にかかわり、小脳の2経路の主要な役割がことなった。

臨床応用

予備段階ではあるが同一課題をもちいた小脳失調7名 (45~81 歳, 2 Spinocerebellar degeneration, 2 Spinocerebellar ataxia type 3 : SCA3, 1 SCA6, 2 Multiple system atrophy : MSA-C) の結果を、特発性 Parkinson 病 (PD) 16 名の結果⁸⁾と比較すると、随意運動の企画における小脳と基底核の役割の違い (Fig. 2A) が示唆される。基礎研究の知見から小脳失調では記憶追跡課題での作業記憶障害と運動準備、実行障害が予想される⁶⁾。7名中6名で action 期間に追跡方向のエラーが正常者に比し有意に多く出現し、作業記憶障害が示唆されたが、いずれも MRI で前頭葉萎縮をみとめず、3名では SPECT による前頭葉血流も正常範囲であった (伊藤ら、未発表)。対照的に PD 16 名のエラーは正常範囲であった⁸⁾。

さらに大多数の PD で go 試行の action 期間中、最初の saccade 発現前に smooth-pursuit は出現しなかったが、単一視標追跡課題では出現したので (Fig. 1C↓)、smooth-pursuit 初期成分の発現不全は記憶追跡課題に特異的であった^{6)~8)}。つまり PD では (Fig. 2D, 概念図)、記憶追跡課題で運動選択をふくめた作業記憶は正常であったが、効率的な運動準備の不全が示唆された (2D, priming 効果不全)⁷⁾⁸⁾。さらに両課題で視標速度に対し運動実行中の smooth-pursuit 速度低下のため (Fig. 1C↑)、saccade 補正の多い視標追跡 (*low-gain smooth-pursuit*) を呈した⁷⁾⁸⁾。

一方、小脳失調では上述の作業記憶障害に加えて記憶追跡と単一視標追跡の両課題で smooth-pursuit 初期成分は出現せず (Fig. 1B↓)、運動実行障害も呈した。つまり運動の企画、実行、全局面の不全が示唆された (Fig. 2D, 伊藤ら、未発表)。

討 論

基礎研究の知見から解釈するとヒトの smooth-pursuit の企画に小脳背側虫部 VI~VII 葉がかかわる可能性が示唆される。虫部は脊髄小脳として脊髄、前庭との関係が指摘されてきたが (Fig. 2A)、VI~VII 葉は oculomotor vermis⁹⁾ として特殊な領域である。最近この領域と前頭葉との密接な関係が明らかになってきた¹⁰⁾。

正常な小脳活動が種々の認知機能にかかわるが²⁾、小脳の機能不全が認知機能障害にどのようにかわるかは不明である。この理解には罹病初期、認知機能障害発症前の眼球運動検査が役立つと思われる。

結 語

眼球運動をもちいた基礎研究の臨床応用は主要臨床所見、高次脳機能検査、画像所見と組み合わせることにより小脳機能の理解と小脳症状の解釈に有効である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Ito M. Neural design of cerebellar motor control system. *Brain Res* 1972;40:81-84.
- 2) Ito M. *The cerebellum: brain for an implicit self*. New Jersey: FT Press; 2011. p. 1-212.
- 3) Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. 4th ed. New York: Oxford Univ Press; 2006. p. 188-240.
- 4) Allen GI, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 1974;54:957-1006.
- 5) Shichinohe N, Akao T, Kurkin S, et al. Memory and decision-making in the frontal cortex during visual motion-processing for smooth pursuit eye movements. *Neuron* 2009;62:717-732.
- 6) Fukushima K, Fukushima J, Kaneko CRS, et al. Memory-based smooth-pursuit: neuronal mechanisms and preliminary results of clinical application. *Ann NY Acad Sci* 2011;1233:117-126.
- 7) Fukushima K, Fukushima J, Warabi T. Vestibular-related frontal cortical areas and their roles in smooth-pursuit eye movements: representation of neck velocity, neck vestibular interactions and memory-based smooth-pursuit. *Front Neurol* 2011;2:1-26.
- 8) 伊藤規絵, 違口正明, 中里哲也ら. パーキンソン病の滑動性追跡眼球運動障害: 運動準備機能の障害と Priming 効果不全(会). 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, プログラム・抄録集. 2012. p. 266.
- 9) Noda H. Cerebellar control of saccadic eye movements: its neural mechanisms and pathways. *Jpn J Physiol* 1991; 41:351-368.
- 10) Coffman KA, Dum RP, Strick PL. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *PNAS* 2011;108:16068-16073.

Abstract

Cerebellum and eye movement control

—Neuronal mechanisms of memory-based smooth-pursuit and their early clinical application—

Kikuro Fukushima¹⁾, Junko Fukushima²⁾, Norie Ito³⁾, Hidetoshi Takei⁴⁾,
 Kunihiro Ikeno⁴⁾, Peter M Olley¹⁾, Susumu Chiba³⁾, Nobuyoshi Kobayashi³⁾,
 Kiyoharu Inoue³⁾ and Tateo Warabi¹⁾³⁾

¹⁾Clinical Brain Research Laboratory, Sapporo Yamanoue Hospital

²⁾Faculty of Health Sciences, Hokkaido University

³⁾Department of Neurology, Sapporo Yamanoue Hospital

⁴⁾Department of Radiology, Sapporo Yamanoue Hospital

Recent studies implicate the cerebellum in cognitive functions in addition to its well-established roles in motor control and learning. Using a memory-based smooth-pursuit task that separates visual working memory from motor preparation and execution, monkeys were trained to pursue (i.e., go) or not pursue (i.e., no-go), a cued direction, based on the working memory of visual motion-direction and a go/no-go instruction. Task-related neuronal activity was examined in cerebral and cerebellar major smooth-pursuit pathways. Different cerebral and cerebellar areas carried distinctly different signals during memory-based smooth-pursuit. In the cerebellum, prediction-related signals (visual working memory, pursuit selection and movement preparation) were represented in the vermal lobules VI-VII and caudal fastigial nucleus, whereas the floccular region (flocculus and ventral paraflocculus) contained predominantly execution-related signals. This task was applied to patients with cerebellar degeneration and idiopathic Parkinson's disease (PD). None of the PD patients tested exhibited impaired working memory of motion-direction and/or go/no-go selection, but they did show task-specific difficulty in generating an initial smooth-pursuit component, suggesting difficulty in smooth-pursuit preparation. In contrast, most cerebellar patients exhibited impaired visual working memory in addition to difficulty in preparing for and executing smooth-pursuit. These results suggest different roles for the basal ganglia and cerebellum in smooth-pursuit planning.

(*Clin Neurol* 2012;52:1001-1005)

Key words: Cerebellum, eye movement, planning, working memory, Parkinson's disease