

学 位 論 文 題 名

選択的垂直注視障害に關与する中脳吻側部ニューロン活動

—覚醒ネコを用いた解析—

学位論文内容の要旨

I. 緒 言

垂直注視麻痺は垂直方向の早い眼球運動の発現が上下両方向傷害を受ける場合といずれか一方の選択的傷害が起きる場合が臨床的には知られている。責任病巣として内側縦束吻側間質核 (ri-MLF)、Cajal間質核を含んだ中脳吻側部が考えられている。ri-MLFはその障害により垂直方向の早い眼球運動が消失してしまうことより、垂直方向の早い眼球運動の発現に重要な部位と考えられ、その部分障害により選択的注視麻痺が出現するという仮説が提出されている。しかしながら、動物実験ではri-MLFの部分的な傷害によっても、上向きのみ、あるいは下向きをみの選択的傷害は作り出すことはできず、上下両方向の傷害が出現したと報告されている。一方、Cajal間質核近傍の破壊実験では、上下両方向が傷害されたという報告、あるいは眼振急速相の上方向が有意に傷害されたという報告、また逆に、下方向の眼振急速相が選択的に障害を受けたという報告があり、選択的垂直眼球運動障害が報告されている。Cajal間質核近傍では、burst tonic neuronの他に、irregular tonic neuron、tonic neuron、burst neuronがこれまで報告されているが、Cajal間質核近傍のどのような細胞群の障害が選択的垂直衝動性眼球運動障害に關与しているかは不明であった。

今回、覚醒ネコを用い、眼球運動時のCajal間質核近傍の細胞発射活動を検索し、垂直眼球運動に關与する新しいタイプの細胞群が存在するかを調べ、存在するとすればそれらはどのような局在を示すかを調べた。さらにGABA作動薬を記録部位に注入し、細胞活動を不活化する事により、選択的垂直眼球運動障害が起きるか否かを検討した。

II. 実験方法

実験動物：成ネコ16頭を用いた。麻酔下、無菌状態で、記録部位の

頭蓋骨除去後、記録用チェンバー、頭部固定用のホルダーを取り付けた。眼球運動を記録するため、眼球強膜にコイルを縫着し、眼球運動信号を取り出すためのコネクタを前頭部に固定した。

電気生理学的記録方法：覚醒状態にてネコを回転台上に固定し、ピッチ回転を加え、垂直前庭眼振を起こしながら、タングステン微小電極をCajal間質核を中心に中脳吻側部に刺入し、単一細胞外記録により、眼球運動あるいは、前庭刺激に応じた細胞群の発射活動を調べた。さらに記録部位を確認するため電流を記録終了時に流して壊死部を作り、実験終了後はホルマリンにて灌流固定後、Klüver-Barrera 染色し、記録部位を再構築した。なお細胞発射活動はコンピュータを用いて、眼球運動 前庭刺激との関係を定量的に解析を行った。

GABA作動薬muscimolの注入方法：GABA 作動薬であるmuscimolをハミルトンシリンジを用いて記録部位に注入した。注入前後の垂直方向の衝動性眼球運動の1分間の頻度を求めると同時に、1分間にわたって出現した眼球運動を衝動性眼球運動の開始時点でそろえて重ね、垂直、水平方向の成分に分けて検討した。また衝動性眼球運動後の眼位保持障害がある場合はコンピューター画面上で指数関数曲線を当てはめ、衝動性眼球運動後のドリフトの時定数を測定した。

III. 結果

258個の眼球運動あるいは回転刺激に応じた5種類の細胞群が記録された。a) 自発発射が無く、早い眼球運動にのみバースト発射を示すburst neuronが9個、b) 早い眼球運動時にバースト発射を示すと同時に垂直の眼位に応じて発射頻度が変化するburst tonic neuronが65個、c) 垂直の眼位に応じて発射頻度が変化するtonic neuronが24個記録された。これらは以前より報告されている細胞群であった。これらの細胞に加えて、d) 垂直回転刺激に対して特徴的な応答を示し、水平方向のburster-driving neuron (BDN) と発射様式が類似していた垂直BDNと思われる細胞群が見いだされた。これらの細胞群は上向き回転で徐々に細胞発射が上昇し、上方向の急速相でバースト発射を示した上方向BDNが25個、下向き回転で徐々に細胞発射頻度が上昇し、下方向の急速相で、バースト発射を示した下方向BDNが50個記録された。以上4種類の細胞以外に、e) 眼球運動に対応しては発射活動に規則的な変化は見られず、垂直回転刺激に対して、応答を示したpitch neuronは85個記録された。

上方向BDNはCajal間質核の外側から尾側に、下方向BDNはCajal間質核内およびその尾側に存在し、上方向、下方向でその局在に差が見られた。

上方向BDNの記録された部位にmuscimolを注入すると、水平方向の衝動性眼球運動は保たれているが、垂直方向の眼球運動は上方向の衝動性眼球運動の頻度が低下した。逆に、下方向BDNの記録されたCajal 間質核内へ muscimolを注入した時には、上方向への衝動性眼球運動は保たれていたが、眼位保持障害と同時に下方向への衝動性眼球運動は著明に減少していた。

IV. 考案

中脳における垂直眼球運動関連ニューロンとしては、burst neuron、burst tonic neuron、tonic neuronが報告されている。今回記録された垂直BDNの発射パターンはburst neuron とは、自発発射を持つことが、burst tonic neuron およびtonic neuronとは、持続発射頻度と眼球の位置との相関が低いことが異なっており、従来より報告されている中脳領域の眼球運動関連ニューロン群とは発射様式の異なる新しいタイプの細胞群であった。その発射様式の特徴としては垂直方向の半規管刺激に応じ、急速相眼球運動に先行してバースト発射が見られることである。これは水平眼球運動系で報告されている水平BDNと方向は異なるが、発射様式が酷似していた。垂直BDNの垂直眼球運動系での役割としては水平BDNで示されている神経連絡から推測すると、半規管からの入力を受け、垂直 方向のburst neuronを駆動する可能性が推測され、垂直方向の衝動性眼球運動に関与する可能性の高いニューロン群と思われた。

一方、Cajal間質核内およびその近傍には今回見いだされた垂直BDN以外に、burst tonic neuron やtonic neuronが存在するが、これらはon方向の異なる細胞が混在していた。それに対して、今回記録された垂直BDNはon方向でその局在に違いが見られ、しかも上方向BDNが記録された部位にGABA作動薬を注入した時には、上方向への衝動性垂直眼球運動障害が、逆に下方向BDNが記録された部位に注入した時には下方向への衝動性垂直眼球運動障害がみられた。このことは、垂直BDNの選択的活動障害が選択的垂直注視障害の一因となる可能性を十分推測させる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 田 英 彦

副 査 教 授 加 藤 正 道

副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

選択的垂直注視障害に關与する中脳吻側部ニューロン活動

—覚醒ネコを用いた解析—

垂直注視障害は垂直方向の早い眼球運動の発現が上下両方向傷害を受ける場合といずれか一方の選択的傷害が起きる場合が臨床的には知られている。責任病巣として内側縦束吻側間質核 (ri-MLF)、Cajal間質核を含んだ中脳吻側部が考えられている。しかしながら特に上のみあるいは下のみの選択的垂直注視麻痺がどのようなメカニズムにより引き起こされているのかは不明であった。本研究はCajal間質核近傍の破壊実験で選択的垂直眼球運動障害が報告されていることに着目し、電気生理学的手法を用いて、Cajal間質核近傍で選択的垂直注視に關与するニューロンを検討したものである。

実験動物は成ネコ16頭を用いた。覚醒状態にて垂直前庭眼振を起こしながら、Cajal間質核を中心に単一細胞外記録により、眼球運動あるいは、前庭刺激に応じた細胞群の発射活動を調べた。さらに記録された細胞群の障害により選択的垂直障害が出現するかを調べるためにGABA 作動薬であるmuscimolを記録部位に注入した。

垂直回転刺激に対して特徴的な応答を示し、水平方向のburst-driving neuron (BDN) と発射様式が類似していた垂直BDNと思われる細胞群が見いだされた。これらの細胞群は上向き回転で徐々に細胞発射が上昇し、上方向の急速相でバースト発射を示した上方向BDNが25個、下向き回転で徐々に細胞発射頻度が上昇し、

下方向の急速相で、バースト発射を示した下方向BDNが50個記録された。上方向BDNはCajal間質核の外側から尾側に、下方向BDNはCajal間質核内およびその尾側に存在し、上方向、下方向でその局在に差が見られた。上方向BDNの記録された部位の不活化により上方向の衝動性眼球運動の頻度が低下した。逆に、下方向BDNの記録された部位の不活化により眼位保持障害と同時に下方向への衝動性眼球運動は著明に減少していた。

今回記録された垂直BDNは従来より報告されている中脳領域の眼球運動関連ニューロン群とは発射様式の異なる新しいタイプの細胞群であり、方向でその局在に違いが見られた。しかも記録された部位にGABA作動薬を注入することにより、選択的垂直注視障害がみられた。以上、本研究により、Cajal間質核近傍に眼球運動に関与する新しいタイプの細胞群の存在が明らかになり、しかもその部分の活動障害により、選択的垂直障害が出現したことは、垂直BDNの選択的活動障害が選択的垂直注視障害の一因となる可能性を示した。ヒトにおける選択的垂直眼球運動障害の仕組みを理解する上で非常に有益な情報で、学術的にも極めて価値のあるものであり、博士（医学）の学位に価するものである。