

サル内側縦束吻側間質核障害による回旋性眼球運動の変化

—Listingの平面による解析—

学位論文内容の要旨

内側縦束吻側間質核 (the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus, riMLF と略) は、1970 年代末に単一細胞記録によってその局在が明かとなった神経核であり、垂直方向の急速眼球運動の発現に関与する領域と考えられていた。その根拠としては、この領域の片側電気刺激で、主として垂直成分が水平成分より大きい斜め方向の眼球運動が引き起こされた（回旋を伴う際には、同側眼では外旋を伴う）こと、覚醒サルを用いた単一細胞記録実験でも、この領域に垂直性急速眼球運動に関連したバースト細胞 (burst neuron) が、見いだされたことがある。さらにカイニン酸で両側 riMLF を障害すると水平眼球運動には障害を来たさないが、全ての垂直性急速眼球運動が、消失することも報告されている。しかしながら、これらの実験は、二次元眼球運動記録（水平と垂直）で行なわれたものであり、回旋方向の眼球運動についての定量的考察はほとんどなされてはいなかった。

最近、2 個のコイルを用いるサーチコイル法による高精度な三次元眼球運動記録法が開発されたことにより、riMLF が回旋性眼球運動の発現にも関与しているとの報告が単一細胞外記録とムシモル (muscimol) による riMLF の不活化実験によってなされてきている。単一細胞外記録では riMLF の短潜時バースト・ニューロン (short lead burst neuron, SBN と略) の発射活動が生じる方向 (ON-方向、on-direction) が、回旋方向では、両側ではっきりと別れている（右側には正方向の回旋、右眼の外旋と左眼の内旋、左側には負方向の回旋、左眼の外旋と右眼の内旋）のに対し、垂直方向では上下方向が左右に混在していることが、両側 riMLF の不活化では、全ての垂直性、回旋性急速眼球運動が消失することが述べられている。同様に三次元眼球運動記録を用いた片側 riMLF の電気刺激実験でも、共同性の垂直眼球運動が同側眼の外旋と対側眼の内旋を伴って誘発されており、riMLF が、垂直性のみならず回旋性急速眼球運動の発現にも関与していることが示唆されている。本実験では、カイニン酸を用いてこの領域を局所的に障害し、この領

域が回旋性眼球運動に及ぼす影響をListingの平面に基づいて検討した。

対象は3頭のアカゲザル(CA, TA, BA)とした。単一細胞外記録により、riMLFを同定した後、0.3-1.2microl、8-16g/lのカイニン酸を片側及び両側に注入した。実験終了時に、ホルマリンで灌流、固定した後に行った組織学的検索では、カイニン酸による障害は三頭とも、riMLFに限局しており、その尾側にあり垂直性と回旋性の神経積分器に関与するCajal間質核の神経細胞障害は、認めなかった。

三次元(水平、垂直および回旋)眼球運動は、強膜に縫着した2個の誘導コイルと2種の直交する磁場を作り出す三次元眼球運動記録装置(Eye Position Meter 3000, SKALAR Instruments, Delft, Netherlands)とで記録した(強膜サーチコイル法)。

片側riMLF障害後には、同側(障害と同側眼の外旋、対側眼の内旋)への回旋性急速眼球運動の著明な障害が生じたが、垂直性急速眼球運動は可能であった。さらに、全てのサルでListingの平面の対側(障害と同側眼の内旋、対側眼の外旋)への偏位と厚さの増加を認めた。次いで対側riMLFの障害を加え両側障害とした後では、全ての垂直性、回旋性急速眼球運動の障害が生じた。偏位の方向は、riMLF障害側に依存しており、片側障害による偏位量は、常に明室下の方が暗室下より大きく認められた。平均の偏位量(明室/暗室)は、TAの片側障害後 $-9.6^{\circ} / -3.2^{\circ}$ 、両側障害後 $1.3^{\circ} / 2.6^{\circ}$ であった。CAでは、片側障害後 $8.2^{\circ} / 0.9^{\circ}$ 、両側障害後 $-1.8^{\circ} / -2.9^{\circ}$ 、BAでは、片側障害後 $16.2^{\circ} / 4.7^{\circ}$ であった。片側障害後の明室下の偏位量を100%としたとき、片側障害後暗室下の偏位量は、三頭の平均で27.4%であり、両側障害後の片側障害後とは逆向きへの再偏位の大きさは明室下の二頭の平均で、17.4%であった。

片側障害後の著しい厚さの増加は、三頭の全てのサルで、両側障害による障害以前の厚さへの復帰は、両側障害を行った二頭のサルとともに認められた。片側障害後の厚さの増加はListingの平面の偏位と同様に、暗室下に較べて明室下の方が著明であった。両側障害を行なった2頭の障害前の厚さを1としたときの平均の厚さ(明室/暗室)は、TAでは、片側障害後 $3.43 / 1.72$ 、両側障害後 $1.47 / 0.81$ 、CAでは、片側障害後 $1.64 / 2.05$ 、両側障害後 $0.78 / 1.13$ であった。

カイニン酸によるriMLFの片側障害が、急速眼球運動の同側回旋成分(右側障害で右眼の外旋、左眼の内旋)を選択的に障害したことは、過去のムシモルによる片側riMLFの一時的不活化実験の報告と一致し、riMLFの片側障害後に認めたListingの平面の偏位の方向も、同じく報告されている眼球運動の回旋成分の持続的な偏位と同じ方向に生じた。これらの結果はriMLFのバースト細胞が、垂直性、回旋性急速眼球運動の発現に不可欠であることと、その左右対称な活動がListingの平面を0回旋位で最小の厚さに保つために必要であることを示唆している。しかしながら、riMLFの両側障害後でもListingの法則が保たれていたことは、

riMLFのバースト細胞は、病的状態での非対称な活動はListingの平面の特性は変化させるが、Listingの法則の成立への直接関与はしていないこと、Listingの法則の中樞が脳内にあるとした時に、その中樞がriMLFの末梢側かriMLFと平行して存在していることも示唆していた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 正 道

副 査 教 授 井 上 芳 郎

副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

サル内側縦束吻側間質核障害による回旋性眼球運動の変化

－Listingの平面による解析－

内側縦束吻側間質核 (the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus, riMLF と略) は、1970 年代末に単一細胞記録によってその局在が明かとなった神経核であり、垂直方向の急速眼球運動の発現に関与する領域と考えられていた。

最近、磁場からの誘導電流を用いた高精度な三次元眼球運動記録法が開発されたことにより、riMLF が垂直性のみならず回旋性眼球運動の発現にも関与しているとの報告が単一細胞外記録とムシモル(muscimol) による riMLF の不活化実験によってなされている。本実験では、カイニン酸を用いてこの領域を局所的に障害し、この領域が回旋性眼球運動に及ぼす影響を Listing の平面に基づいて検討した。

対象は3頭のアカゲザル (CA, TA, BA) とした。単一細胞外記録により、riMLF を同定した後、0.3-1.2microl、8-16g/l のカイニン酸を片側及び両側に注入した。実験終了時に、ホルマリンで灌流、固定した後に行った組織学的検索では、カイニン酸による障害は三頭とも、riMLF に限局しており、その尾側にあり垂直性と回旋性の神経積分器に関与する Cajal 間質核の神経細胞障害は、認めなかった。

三次元 (水平、垂直および回旋) 眼球運動は、強膜に縫着した2個の誘導コイルと2種の直交する磁場を作り出す三次元眼球運動記録装置(Eye Position Meter 3000, SKALAR Instruments, Delft, Netherlands)とで記録した (強膜サーチコイル法)。

片側 riMLF 障害後には、同側 (障害と同側眼の外旋、対側眼の内旋) への回旋性急速眼球運動の著明な障害が生じたが、垂直性急速眼球運動は可能であった。さらに、全てのサルで Listing の平面の対側 (障害と同側眼の内旋、対側眼の外旋) への偏位と厚さの増加を認めた。次いで対側 riMLF の障害を加え両側障害とした後では、全ての垂直性、回旋性急速眼球運動の障害が生じた。偏位の方法は、riMLF 障害側に依存しており片側障害による偏位量は、常に明室下の方が暗室下より大きく認められた。片側障害後の明室下の偏位量を 100% としたとき、片側障害後暗室下の偏位量は、三頭の平均で 27.4%であり、両側障害後の片側障害後とは逆向きへの再偏位の大きさは明室下の二頭の平均で、17.4% であった。

片側障害後の著しい厚さの増加は、三頭の全てのサルで、両側障害による障害以前の

厚さへの復帰は、両側障害を行った二頭のサルでともに認められた。片側障害後の厚さの増加は Listing の平面の偏位と同様に、暗室下に較べて明室下の方が著明であった。両側障害を行なった2頭の障害前の厚さを1としたときの平均の厚さ(明室/暗室)は、TA では、片側障害後 3.43/1.72, 両側障害後 1.47/0.81, CA では、片側障害後 1.64/2.05, 両側障害後 0.78/1.13 であった。

これらの結果は riMLF のバースト細胞が、垂直性、回旋性急速眼球運動の発現に不可欠であることと、その左右対称な活動が Listing の平面を0回旋位で最小の厚さに保つために必要であることを示唆している。しかしながら、riMLF の両側障害後でも Listing の法則が保たれていたことは、riMLF のバースト細胞は、片側障害後の非対称な活動は Listing の平面の特性は変化させるが、Listing の法則の成立への直接関与はしていないこと、Listing の法則の中枢が脳内にあるとした時に、その中枢が riMLF の末梢側か riMLF と平行して存在していることも示唆していた。

以上の発表に際し、田代教授から riMLF 片側障害後の垂直性急速眼球運動の特性について、また、明室下、暗室下での差の発現機序について、井上教授から、riMLF、外眼筋運動神経核間の神経投射、前庭刺激の必要性、注視させることの回旋眼位への影響についての質問があったが、発表者は何れに対しても、妥当な解答をなし得た。その後、調査の田代、井上両教授から個別に試問と試験を受け、何れも合格と判定された。

本論文は、回旋性眼球運動の発現機構を解明するために、中脳の微小領域を選択的に障害することの眼球運動への影響を Listing の平面により、定量的に解析したものであり、博士(医学)に相当する論文と判定された。