

学位論文題名

Further evidence for selective difficulty of upward eye pursuit in juvenile monkeys: effects of optokinetic stimulation, static roll tilt, and active head movements

(若年サルにおける選択的な上向き滑動性眼球運動障害：視運動性刺激、静的傾斜、アクティブ頭部運動の影響に対するさらなる検証)

学位論文内容の要旨

【はじめに】霊長類は、正確な視覚情報を得るために両眼の中心窩に視覚対象像を保持する。滑動性追跡眼球運動（以下、滑動性眼球運動）は、前額面をゆっくり動く小さな対象を追跡するために用いられる。この際、対象以外の視覚背景は、網膜上では逆向きに動くが、それによる視運動性眼反射を抑制し、かつ、頭部が動く場合には、前庭動眼反射（VOR）を抑制しながら滑動性眼球運動が行われる。この機能の個体発達を調べるため当研究室で、頭部を固定した若年日本サルに、水平または垂直方向の視標追跡を、静止したランダムドット背景の有無で比較した。その結果、若年サルでは、ランダムドット背景下で上向き方向の滑動性眼球運動が特異的に障害され、眼球速度が低下し、サッカードで補正した。さらに、サルと視標を同時に垂直方向に回転させると、上向きの回転時の下向きのVORの抑制障害を起こした。この方向特異的な滑動性眼球運動障害の神経機構を理解するため、本研究では以下の3つの実験を行った。実験1では、非対称性が視運動性眼反射の抑制不全によるものかどうか、実験2では、非対称性が眼窩内眼球運動の制御不全によるか、それとも空間内眼球運動の制御不全によるか、実験3では、頭部を固定せず自由に運動できるようにした場合にこの非対称性がみられるか、また頭部運動に非対称性がみられるかどうかを調べた。

【方法】5頭の日本サルを目前の垂直スクリーンまたはコンピュータ・モニター上を動く視標を正確に追跡するように訓練した。歯年齢（Mouriら1994）から推定した全てのサルの年齢は5～6歳の若年であった。眼球運動と頭部運動はサーチコイル法により記録した。背景のランダムドットは視標の軌道上に重ならないように配置した。各々の実験で視線運動（空間内眼球運動）と頭部運動を記録した。なお、実験3では頭部運動が自由な状態の眼窩内の眼球運動は視線運動から頭部運動を引いたものとした。眼球と視線運動に含まれていたサッカードは削除した。視標速度に対する視線、眼球、頭部速度の利得を求めめるため、最小二乗法を用いて正弦波を各成分の速度波形に近似させ、各速度成分の最大振幅を視標速度に近似させた波形の最大振幅で割って求めた。刺激速度のピークと各速度成分のピークの時間差を位相のずれとして計算した。このような利得と位相値の平均を個々のサルについて、異なる日及び課題で求めた。異なる課題あるいはサルでの視標追跡機能を比較す

るため、これらの値をさらに平均(±SD)し、統計処理した。有意水準は0.05以下とした。

【結果】実験1：静止ランダムドット背景下での上向き眼球速度の利得(0.31±0.11)は下向き眼球速度の利得(0.90±0.08)と比べ有意に低下した($p<0.05$)。また、空間内で静止した視標を固視している最中に視標速度と同じ速度で下方へランダムドット背景を動かすと、下向き視運動性眼球運動(平均利得0.14)が出現したが、ランダムドット背景を呈示しない場合(平均利得0.71)から呈示した場合(平均利得0.31)の上向き眼球速度の利得を引いた値(0.4)より小さかった。滑動性眼球運動中のランダムドット背景の動きにより誘発された視運動性応答は、初期成分とその後続く定常状態の2つの応答に分かれた。上向き滑動性眼球運動中にランダムドット背景を下方に動かしたときに出現した視運動性の初期成分と定常状態の応答の利得(初期成分0.16-0.27、定常状態0.08-0.20)は、ランダムドット背景を上方に動かしたときの利得(初期成分0.44-2.18、定常状態0.28-2.11)に比べて小さく、ランダムドット背景の速度を大きくすると、各々の利得はさらに減少した。ランダムドット背景の速度に対する視運動性応答の大きさの変化を回帰直線を用いて調べると、初期成分は滑動性眼球運動と同じ方向でランダムドット背景速度が増すにつれ増大した(傾き0.32-0.37)が、反対方向では回帰直線の傾きは殆どゼロに近く(傾き0.07-0.10)変化しなかった。定常状態の応答の変化はランダムドット背景の方向に拘わらず、殆ど変化しなかった。

実験2：サルと視標呈示コンピュータ・モニターを前額面で右耳下あるいは左耳下80°まで傾けて保持し、静止ランダムドット背景下で視標追跡を行わせた。眼窩内の垂直の滑動性眼球運動(空間内ではほぼ水平の滑動性眼球運動)では、上向きと下向きの眼球速度で明らかな非対称性を示した(利得：上向き0.47±0.08、下向き0.84±0.10、 $p<0.05$)。また、静止ランダムドット背景下の眼窩内の水平の滑動性眼球運動(空間内ではほぼ垂直の滑動性眼球運動)では非対称性はみられず、利得の平均は0.94±0.08であった。従って、この非対称性は空間内での垂直方向の滑動性眼球運動ではみられず、眼窩内での垂直方向の滑動性眼球運動でみられた。

実験3：頭部運動を自由に行わせ、ランダムドットを呈示しないとき、個々の眼球、頭部運動にばらつきは見られたが、視線運動では正確に視標を追跡した(利得0.84-0.99)。頭部運動は水平方向の視標追跡課題に比べ垂直方向の視標追跡課題で大きくみられた。静止ランダムドット背景下での水平方向の視線、眼球、頭部速度の速度に非対称性はみられなかったが、依然として、垂直方向の視標追跡課題で上向きと下向きの視線速度(利得：上向き0.19-0.62、下向き0.73-0.98、 $p<0.05$)及び眼球速度(利得：上向き0.08-0.30、下向き0.57-0.84、 $p<0.05$)に明らかな非対称性がみられた。しかし、垂直方向の頭部速度に非対称性はみられなかった。

【考察】本研究は以下の3点を明らかにした。1.若年サルで観察されるランダムドット背景下の滑動性眼球運動の選択的な非対称(上向き眼球速度の低下、サッカーによる補正)は、滑動性眼球運動中に起こるランダムドット背景の網膜上の相対的な動きによる視運動性眼反射の抑制不全のみでは説明できない(実験1)。2.非対称は空間内眼球運動ではなく、眼窩内眼球運動の制御不全によるものである(実験2)。3.アクティブな頭部運動には上下の非対称は認められず、頭部を自由にした課題状況でも、非対称は眼窩内眼球運動に認め

られる(実験3)。これらの結果は、他動的に身体全体が上向きに回転しているときの下向きVORの抑制障害は、下向きのVORを打ち消すために必要な上向きの眼球運動指令の形成障害によるものであることを示唆する。

本研究で明らかにした上向き滑動性眼球運動の選択的速度低下の神経機構として、まず、大脳皮質内神経機構が関わるかであるが、大脳皮質の種々の領域の滑動性眼球運動ニューロンの最適方向は、全ての方向にほぼ均一に分布することが報告されているので、大脳皮質機構だけで説明することは困難である。一方、垂直と水平の滑動性眼球運動は、異なる脳幹と小脳機構によって実行される。特に、小脳片葉の滑動性眼球運動に関わるプルキンエ細胞の最適方向には上下の非対称があり、それが上向き滑動性眼球運動の選択的速度低下に関わる可能性がある。また、片葉は前庭動眼反射を中継する前庭神経核ニューロンを抑制するが、この抑制にも非対称がある。上向き回転時には、後半規管からの興奮入力により下向き眼球速度ニューロンが活性化されるが、この中継ニューロンを片葉は抑制しないことが報告されている。上向き回転時の下向きVORの抑制障害は、この抑制不全を反映している可能性が示唆される。このような上向き滑動性眼球運動の選択的速度低下は、ヒトの小児(8-11才)でも観察されるので、霊長類に共通する脳幹と小脳機構を反映する現象であることが推測される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 神 谷 温 之
副 査 教 授 佐々木 秀 直
副 査 教 授 福 島 菊 郎

学位論文題名

Further evidence for selective difficulty of upward eye pursuit in juvenile monkeys: effects of optokinetic stimulation, static roll tilt, and active head movements

(若年サルにおける選択的な上向き滑動性眼球運動障害：視運動性刺激、静的傾斜、アクティブ頭部運動の影響に対するさらなる検証)

霊長類は、正確な視覚情報を得るために両眼の中心窩に視覚対象像を保持する。滑動性追跡眼球運動（以下、滑動性眼球運動）は、前額面をゆっくり動く小さな対象を追跡するために用いられる。この際、対象以外の視覚背景は、網膜上では逆向きに動くが、それによる視運動性眼反応を抑制し、かつ、頭部が動く場合には、前庭動眼反射（VOR）を抑制しながら滑動性眼球運動が行われる。この機能の個体発達を調べるため当教室で、頭部固定下の若年日本サルに、視標以外の視覚背景をドットとして模擬的にランダムに配置させた背景（以下、ランダムドット背景）下で視標追跡を調べた結果、上向き方向の滑動性眼球速度が低下し、サッカードによる補正がみられていた。さらに、サルと視標を同時に垂直方向に回転させると、上向きの回転時の下向きのVORの抑制障害を起こしていた。本研究ではこの方向特異的な滑動性眼球運動障害の神経機構を理解するため5頭の若年日本サルを用いて調べた。

眼球運動と頭部運動はサーチコイル法により記録した。なお、頭部非固定下の眼窩内の眼球運動は視線運動（空間内眼球運動）から頭部運動を引いたものとした。眼球と視線運動に含まれていたサッカード眼球運動は削除し、視標速度に対する視線速度、眼球速度、頭部速度の利得を求めた。静止ランダムドット背景下での上向き滑動性眼球速度の利得低下が下向きの視運動性眼反応の抑制不全によるものかについて調べた結果、視運動性眼反応は固視中（利得平均0.14）、上向き滑動性眼球運動中（異なる速度での平均利得0.08-0.20）ともに非常に小さかった。次に、静止ランダムドット背景下での上向き滑動性眼球運動の利得低下が眼窩内眼球運動の制御不全によるものかを調べるため、サルを一側下に80度傾け空間内と眼窩内の眼球運動を乖離させて比較したところ、眼球速度の利得低下が眼窩内の上向き方向で観察された。また、頭部非固定下でも調べた結果、依然と

して上向き眼窩内眼球速度に利得低下(平均利得:上向き 0.08-0.30、下向き 0.57-0.84、 $p < 0.05$)がみられていた。しかし、頭部運動に利得低下はみられなかった。以上の結果から、若年サルでは選択的に上向きの滑動性眼球運動指令の利得が低下していることが示唆された。滑動性眼球運動に関わる神経機構に基づくと滑動性眼球運動指令は異なる脳幹と小脳機構で垂直方向と水平方向に分かれること、特に、小脳片葉の滑動性眼球運動に関わるプルキンエ細胞の最適方向には上下の非対称があることから、小脳片葉領域の神経機構の違いが上向き滑動性眼球運動の選択的利得低下に関わる可能性が示唆された。

学位審査は、主査である神谷教授と副査の佐々木教授、福島教授による公開発表時の質疑応答で行われた。公開発表は平成18年1月17日、医学部第3講堂にて約25名の出席のもと行われた。申請者は約20分間にわたりスライドを用いて学位論文の説明を行った後、主査と副査との間で約15分間質疑応答があった。副査の佐々木教授から垂直方向、特に上向きの眼球運動の系統発生についての質問を受け、申請者は実験背景について詳しく述べた。また、滑動性眼球運動に関わる大脳皮質と小脳の関係の質問に対して、申請者は文献的知識より、小脳片葉領域から上向きの滑動性眼球運動の信号の補足視野へのフィードバックが眼球運動指令の脳内フィードバック回路として働き、それが上向きの眼球運動指令の利得の上昇に関わるのではないかと考え、腹側傍片葉は小脳下核を介して視床へ投射する経路を含むことから前頭葉の眼球運動領域へフィードバック信号を送ることが可能であると回答した。主査の神谷教授から若年サルでの滑動性眼球運動に関わる領域の神経機構の研究報告の有無についての質問を受け、申請者は当教室における若年サルのランダムドットのない背景下でスポットのみで行われた視標追跡課題での大脳皮質領域の滑動性眼球運動ニューロンの結果について述べ、成熟サルと若年サルでほぼ一致するものと回答した。また、若年サルでみられる現象がどの時期で代償されるのかの質問に対して、当教室がこの現象がみられた6歳前後のサルで、3年後(約9歳)に調べたところ、代償されていたと返答した。さらに、4歳までこの現象を観察しているが、3歳以下のサルではこの実験課題を行うことが困難であり、調べるのが困難であると回答した。副査の福島教授からは、佐々木教授の最初の質問に対する回答が一部不十分であると指摘され、今後の研究についての助言があった。申請者はこれらの質問に対して、自らの研究結果や文献的知識に基づいて概ね妥当な回答をなした。社会人入学である申請者は保健学科理学療法学専攻で理学療法士の教育と研究活動に従事しており、本研究で学び得たことを今後の理学療法学の発展に生かしていく決意を述べた。

本論文は、若年サルにおける選択的な上向き滑動性眼球運動障害を詳細に特徴づけたもので、審査員一同はこの成果を高く評価し、申請者が学位(博士)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。