

学 位 論 文 題 名

Prediction in the timing of pursuit eye movement
initiation revealed by cross-axis vestibular-pursuit
training in monkeys

(前庭刺激と直交軸で与えた視標運動の追跡訓練により誘発された
眼球運動開始の予測に関する研究)

学位論文内容の要旨

【背景】周囲の環境と自己との空間的相互関係の構築は、視覚・前庭覚・筋固有知覚情報等の統合により行われる。この破綻により、平衡障害、眩暈、空間認知障害などの症状を呈することが報告されている。この病態を理解するためには、視覚・前庭情報がどのような状況で統合されるかを複合的に理解する必要がある。ゆっくりと動く物体を網膜中心窩領域に維持するために用いられる滑動性眼球運動は自身の動きが加わる際には前庭系と協調して働く必要がある。滑動性眼球運動は網膜誤差速度を入力情報として用い、feedback制御系としての model が確立している。滑動性眼球運動では視覚対象が動いてから眼球運動の開始まで約 100ms の潜時を要するため、スポーツ等頭部の動きを伴う日常運動では、遅い潜時は予測によって補償されることが必要になる。過去の研究で前庭刺激と視覚対象の動きを直交する軸方向に同時に与える干渉訓練を施した動物で、滑動性眼球運動の潜時が短縮し、初期速度が増大することが報告されている。この運動の初期成分が前庭刺激に誘発された予測性眼球運動であり、このような多様な運動の組み合わせが生体の行動に対し有利に働いていることが考えられるがその詳細は明らかではない。

【目的】この運動の初期成分が予測性滑動性眼球運動かどうかを調べるために、前庭刺激の開始を視覚刺激の開始より先行して与えることで、眼球運動開始のタイミングを予測できるか、その手がかりとして前庭信号を用いることができるか、また先行した時間の記憶が可能かどうかを調べた。

【方法】3頭のニホンザル(*Macaca fuscata*)を用いた。search coil 法にて水平・垂直眼球運動を記録した。サルの頭部が動かないように椅子に固定し、両耳の中心を軸として水平方向に $\pm 10^\circ$ 、 $20^\circ/s$ の一定速度で回転させた。視覚刺激はサルの眼前から 75cm 離れたスクリーンに直径 0.2°の laser spot を投射することで視標とした。視標はサルの回転台の動きに基づき同波形($\pm 10^\circ$ 、 $20^\circ/s$)になるように制御されたが、回転台の方向とは直交する垂直方向に与えられ、また、回転台の開始から一定の遅延時間後(100-700ms)に、動き始めるように設定した。この前庭-追跡眼球運動訓練を 1日に1時間、週に4日行った。同一の遅延時間による訓練は通常、連続した 2-3日で行った(実験1)。また、視標の有無が追跡運動の

開始に影響を与えるかどうかを確かめるために、日々の訓練の終わりに椅子の回転開始から 80ms 後から 500-700ms の間、一時的に視標を消し視標の動き始めが見えない条件下でも調べた(実験 2)。実験 1、2 は 2 頭のサルで行った。もう 1 頭のサルでは同様の訓練をした後、前庭刺激の代わりに音刺激(1000Hz の beep)を視覚刺激と同時に与えることで追跡眼球運動の潜時が短縮するかどうかを確かめた(実験 3)。いずれの実験においても、眼球、視標、椅子の速度記録を椅子の回転開始時間を基準にそろえ、20 試行以上の記録から平均速度を求め、追跡眼球運動の開始時間、速度の大きさを求めた。

【結果】実験 1、2 において、2 頭のサルの結果は同様であった。実験に先立ち前庭刺激を加えずに、視標の動きだけで追跡眼球運動を行わせたところ、運動開始の潜時は約 110-120ms であった。前庭刺激開始後、100、300、500、700ms で視標を動かして追跡眼球運動を訓練したところ、実際の視標の動き始めに先行して追跡眼球運動が開始した。この眼球運動速度はその後一定の増加を示し、本来の滑動性眼球運動の潜時に対応した時点(視標の動き始めから約 110-120ms 後)で、急に増大した。このような眼球運動の適応性変化は訓練開始後より徐々に現れ、約 30 分(約 250 試行)で明らかとなった。一度この適応性変化が現れると、翌日以降に前庭刺激と視標運動開始の遅延時間を変更しても、2 頭のサルとも数分の訓練で遅延時間に相当した追跡眼球運動を行うことができた。前庭刺激開始後の眼球運動の潜時と、前庭刺激と視標開始の遅延時間を plot すると高い相関を示し、その回帰直線の slope は 2 頭の平均で 0.64 であり、明らかに視標開始に先立ち眼球運動が開始されていることが明らかとなった。視標運動開始後 100ms での平均眼球速度の大きさを比較すると、前庭刺激を加えた訓練後は有意に訓練前の速度より大きかった(one-way ANOVA, $P < 0.01$, post-hoc Scheffe's test) (実験 1)。訓練後、視標を一時的に消すことで視標の動き始めが見えないようにしても、以前に獲得した潜時で追跡眼球運動が開始され、視標の有無は、訓練後の追跡眼球運動の潜時に影響を与えなかった。実験 1 同様に眼球運動の潜時と、前庭刺激と視標運動開始の遅延時間を plot し求めた回帰直線の slope は 0.78 であった(実験 2)。もう一頭のサルで前庭刺激の代わりに音刺激で同様の眼球運動が生じるかを確かめたが、音刺激-追跡眼球運動訓練を行っても眼球運動開始の潜時は視標のみでの運動と変化がなかった。音刺激、前庭刺激、視標の動きを同時に与える訓練をすると他の 2 頭のサルと同様、眼球運動開始の潜時が短縮されたが、その訓練の後に再度、音刺激と視標のみを同時に与えても潜時の短縮は見られなかった。

【考察】本研究で認められた前庭-追跡眼球運動訓練後の眼球運動の初期成分は、前庭刺激と視標の動き始めの間の遅延時間を記憶することを要求されるものであり、さらに実際の視標の動き始めに先行してみられており、予測的に実行されたものであると解釈される。ヒトで視覚刺激、音刺激、触覚刺激を cue として予測性眼球運動が誘発されたという報告があるが、サルを用いた本研究では、予測性眼球運動は前庭刺激では誘発されたが、音刺激では誘発されなかった。本研究は、前庭信号が追跡眼球運動開始に予測成分を与える cue としての役割のみならず、眼球運動自体を駆動する情報としても用いられる重要な信号であることを明らかにした。前庭信号の重要性は、前庭機能障害により生じる平衡障害によって、よく知られているが、本研究により、スポーツ等頭部の動きを伴う運動の予測においても重要であることが明らかになった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 田 諭
副 査 教 授 福 島 菊 郎
副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

Prediction in the timing of pursuit eye movement initiation revealed by cross-axis vestibular-pursuit training in monkeys

(前庭刺激と直交軸で与えた視標運動の追跡訓練により誘発された
眼球運動開始の予測に関する研究)

周囲の環境と自己との空間的相互関係の構築は、視覚・前庭覚・筋固有知覚情報等の統合により行われる。この破綻により、平衡障害、眩暈、空間認知障害などの症状を呈することが報告されている。この病態を理解するためには、視覚・前庭情報がどのような状況で統合されるかを複合的に理解する必要がある。ゆっくりと動く物体を網膜中心窩に維持するために用いられる滑動性眼球運動は自身の動きが加わる際には前庭系と協調して働く必要がある。滑動性眼球運動では視覚対象が動いてから眼球運動の開始まで約 100ms の潜時を要するため、頭部の動きを伴う日常運動では遅い潜時は予測によって補償されることが必要になる。前庭刺激の開始を視覚刺激より先行して与えることで、眼球運動開始のタイミングを予測し、その手がかりとして前庭信号を用いることができるか、また先行した時間の記憶が可能かどうかを調べた。3頭のニホンザルの頭部を固定し、両耳の中心を軸として水平方向に $\pm 10^\circ$ 、 $20^\circ/\text{s}$ の一定速度で回転させた。視標はサルの回転台の動きに基づき同波形になるように制御されたが、回転台の方向とは直交する垂直方向に与え、また、回転台の開始から一定の遅延時間後に動き始めるように設定した。前庭刺激開始後、100、300、500、700msで視標を動かし追跡眼球運動を訓練したところ、視標の動き始めに先行して追跡眼球運動が開始した。前庭刺激開始後の眼球運動の潜時と、前庭刺激と視標開始の遅延時間をプロットすると高い相関を示したが、その回帰直線の勾配は2頭の平均で0.64であり、明らかに視標開始に先立ち眼球運動が開始されていることが明らかとなった。視標運動開始後 100msでの平均眼球速度の大きさを比較すると、前庭刺激を加えた訓練後は有意に訓練前の速度より大きかった。訓練後、視標を一時的に消すことで視標の動き始めが見えないようにしても、以前に獲得した潜時で追跡眼球運動が開始され、視標の有無は、

訓練後の追跡眼球運動の潜時に影響を与えなかった。前庭刺激の代わりに音刺激で同様の眼球運動が生じるかを訓練したが、眼球運動開始の潜時は視標のみでの運動と変化がなかった。本研究で認められた前庭・追跡眼球運動訓練後の眼球運動の初期成分は、前庭刺激と視標の動き始めの間の遅延時間を記憶することを要求するものであり、さらに実際の視標の動き始めに先行してみられており、予測的に実行されたものであると解釈される。ヒトで視覚刺激、音刺激、触覚刺激を手がかりとして予測性眼球運動が誘発されたという報告があるが、サルを用いた本研究では、予測性眼球運動は前庭刺激では誘発されたが、音刺激では誘発されず、ヒトとは異なる特徴を示した。本研究は、前庭信号が追跡眼球運動開始に予測成分を与える手がかりとしての役割のみならず、眼球運動自体を駆動する情報としても用いられる重要な信号であることを明らかにした。

発表後、副査の佐々木教授から皮質下機構、特に小脳が関与する可能性について質問があった。申請者は前庭動眼反射経路が関与している可能性と小脳片葉領域がこの予測性眼球運動に関与している可能性を述べた。福島教授から前庭刺激が単に視標運動開始の手がかりとして用いられたのか、また、訓練後、誘発される眼球運動発現の脳内機構について質問があった。申請者は水平前庭刺激が垂直眼球運動に影響を与えた機構は未解明ではあるが、前庭信号はそれ自体で眼球運動を駆動する情報として用いられたと思われると返答した。また、福田教授から、本研究結果の臨床への応用の可能性について質問があった。申請者は、この予測性眼球運動を計測することで、自発眼振が消失した後の前庭機能の回復を推定しうる可能性について述べた。フロアーから、この訓練により誘発された眼球運動は、視野全体に与える視運動性刺激と前庭刺激の組み合わせにより誘発される反射性眼球運動とどのように異なるかとの質問があったが、申請者の研究では、視覚刺激として視野全体に与える視運動性刺激は用いておらず、滑動性眼球運動を誘発するスポット刺激のみを用いたことを返答した。

この論文は、前庭信号の重要性は、前庭機能障害により生じる平衡障害によって、よく知られているが、スポーツ等頭部の動きを伴う運動の予測においても重要であることを明らかにし、今後この神経機構の解明、既存のものより高次の前庭機能検査への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。