

学位論文題名

Involvement of the cerebellar dorsal vermis in
vergence eye movements in monkeys

(サルにおける小脳背側虫部の輻湊開散眼球運動への関わり)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 ゆっくりと動く小さな視標を追跡する眼球運動には、前額面上で動く視標を追視する滑動性追跡眼球運動と正中矢状断面上を動く視標を追視する輻湊開散眼球運動(輻湊:近づいてくる視標を追視するために両眼を内転、開散:離れていく視標を追視するために両眼を外転)の2種類の眼球運動があり、3次元空間内を動く視標を追視するためには滑動性追跡眼球運動と輻湊開散眼球運動の協調が必要となる。両眼球運動を駆動するための主要な入力信号は、それぞれ網膜速度誤差、両眼視差と異なっており、また、出力に近い脳幹でニューロン活動を記録すると、別々のニューロン群が滑動性追跡眼球運動時、あるいは輻湊開散眼球運動時に応答することなどから、3次元空間内で動く視標を追視する際には、両眼球運動信号が脳内の別々の経路を用いて伝達され、最終出力の段階で両眼球運動信号が統合されて眼球運動が実行されると考えられてきた。

しかし近年、前頭葉の眼球運動関連領域の一つである前頭眼野では、追視運動に応答するニューロンの3分の2が滑動性追跡眼球運動のみならず輻湊開散眼球運動にも応答すること、そして、これらのニューロンはある特定の斜め奥行き方向に動く視標を追視する時に最も強く応答し、3次元性追跡眼球運動信号を再現していることが明らかとなった(Fukushima et al. *Nature* 2002)。そのため、滑動性追跡眼球運動と輻湊開散眼球運動を発現させる信号は前頭眼野で一度統合され、その下流において再度分解されて脳幹へ伝えられることが示唆されたが、この分解に関わる具体的な神経機構は不明のままであった。

小脳の眼球運動関連領域の一つである小脳背側虫部は橋被蓋網様核を経て前頭眼野からの信号を受け、滑動性追跡眼球運動に関連していることが知られていたが、輻湊開散眼球運動に関する研究はほとんどされていなかった。前述のように前頭眼野の滑動性追跡眼球運動に応答するニューロンは輻湊開散眼球運動にも応答したこと、また、小脳背側虫部からの入力をうける室頂核の後部領域にも輻湊開散眼球運動に応答するニューロンが存在することなどから、小脳背側虫部にも輻湊開散眼球運動信号が存在するとの仮説を私は立てた。

今回、小脳背側虫部の出力細胞であるプルキンエ細胞（P 細胞）が輻湊開散眼球運動に
応答するかどうか、また、前頭眼野でみられたような 3 次元性追跡眼球運動信号がどの程
度存在するか、さらに、前額面と奥行き方向の視標追視信号の分解が背側虫部で起こっ
ているかどうかを調べた。

【対象と方法】3 頭のニホンザルを用い、仮想 3 次元空間での視標追視中に単一 P 細胞の
simple spike を細胞外記録した。追視運動に応答した P 細胞 100 個において滑動性眼球運
動と輻湊開散眼球運動に対する応答を個別に調べた。また、小脳背側虫部を GABA 作動薬
（ムシモール）により、化学的に不活性化し、輻湊開散眼球運動への影響を調べた。

【結果】41 個（41%）の P 細胞が滑動性眼球運動と輻湊開散眼球運動の両方に応答し、3
次元性追跡眼球運動信号が背側虫部に存在することが明らかになった。輻湊開散眼球運動の
みに応答した P 細胞は 43 個（43%）、滑動性眼球運動のみに応答した P 細胞は 16 個（16%）
であった。輻湊開散眼球運動に応答した 84 個の P 細胞の大多数は輻湊眼球運動時に発火頻
度を増し、開散眼球運動時に発火頻度が減少した。輻湊開散眼球運動に応答した P 細胞 40
個で応答潜時を調べると、29 個（73%）の P 細胞が輻湊開散眼球運動の開始に先行して発
火した。また、背側虫部にムシモールを注入し不活性化したところ、輻湊眼球運動の初期成
分（潜時、最大速度、加速度）が障害された。開散眼球運動の動態には著変なかった。

【考察】今回の研究で小脳背側虫部には輻湊開散眼球運動に応答する P 細胞が多数存在す
ることを証明できた。3 次元性追跡眼球運動信号もみられたが、前頭眼野に比べてその割合
が有意に低く、小脳背側虫部では同信号が部分的に輻湊開散眼球運動信号と滑動性追跡眼球
運動信号に分かれていると考えられた。また、前頭眼野では輻湊眼球運動時に発火するニュー
ロンと開散眼球運動時に発火するニューロンの割合に著明な差はみられなかったが、小脳
背側虫部では大多数の P 細胞が輻湊眼球運動時に発火したことから、輻湊と開散眼球運動
の分解も小脳背側虫部で始まっていることが示唆される。ムシモールによる化学的不活性化
の結果は、この解釈を支持する。室頂核後部のニューロンも輻湊眼球運動時に発火するとの
報告があり、小脳の背側虫部 - 室頂核系は輻湊開散眼球運動の中でも特に輻湊眼球運動に関
与することが示唆され、小脳背側虫部は輻湊眼球運動の開始に関与すると考えられた。

【結論】小脳背側虫部の多くの P 細胞が輻湊眼球運動中、また輻湊眼球運動に先行して発
火し、同部位の化学的不活性化で輻湊眼球運動の開始が障害された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 大 野 重 昭
副 査 教 授 福 島 菊 郎
副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

Involvement of the cerebellar dorsal vermis in vergence eye movements in monkeys

(サルにおける小脳背側虫部の輻湊開散眼球運動への関わり)

申請者は3頭のニホンザルを用い、仮想3次元空間での視標追視中に単一プルキンエ細胞(P-cell)のsimple spikeを細胞外記録した。その結果、追視運動に応答した100個のP-cell中、大多数(84個)が輻湊開散眼球運動に応答し、また、約4割では輻湊開散眼球運動と滑動性追跡眼球運動の両方に応答し、3次元性追跡眼球運動信号を再現していることをまず明らかにした。さらに、輻湊開散眼球運動に対するP-cellの応答を詳細に調べ、特に輻湊眼球運動の開始に先行して発火するP-cellが多かったこと、また、小脳背側虫部を化学的に不活性化した際に、輻湊眼球運動の発現が障害されたことなどから、小脳背側虫部は輻湊眼球運動の発現に関わると結論付けた。

論文の内容に関して、まず副査の佐々木教授から、「前頭葉と小脳背側虫部との輻湊開散眼球運動の役割分担」について質問があり、それに対して申請者は「前頭眼野と小脳背側虫部では輻湊開散眼球運動に対する応答特性がほぼ同様であったが、小脳背側虫部のほうが輻湊眼球運動に応答するP-cellが圧倒的に多く、より輻湊眼球運動に強く関与する領域なのだろう」と返答した。また、「特定の周波数にのみ応答するP-cellがあったかどうか」の質問に対しては「そうしたP-cellはみられなかった」と返答し、「輻湊眼球運動の速度には限界があるのかどうか」の質問には「輻湊眼球運動はせいぜい $100^{\circ}/s$ 以下の遅い眼球運動である」と返答した。最後に「眼球運動に先行してP-cellが発火することの意義」についての質問があった。これに対して申請者は「先に提示された視覚刺激に対し、脳は運動を開始するための信号を作成しており、背側虫部にもその信号が来ている。その信号を用いて実際に運動を開始しているのであろうから、当然、眼球運動に先行して発火すると考えられる」と返答した。

次に副査の福島教授から「Visualの応答がみられたとのことだったが、それは何に対する応答で、どのような意味があるのか」との質問があった。それに対して申請者は「Visualの応答はおそらく両眼視差の速度に応答しているものだと思われた。近接する視

標に対して応答がみられた P-cell は、輻湊眼球運動に応答するといったように、応答最適方向が同じものが多かった。したがって、小脳背側虫部ではこの奥行き方向の visual の信号を用いて、運動の信号に変換していると考えられる」と返答した。また、「P-cell の投射は抑制性のはずだが、どのように輻湊眼球運動の制御に関わるのか？またその抑制性の投射を受ける小脳室頂核でも、同じく輻湊眼球運動の信号がみられることは説明がつくのか」の質問に対しては、「ゆっくりと動く視標を追視し続けるためには絶えずフィードバック情報を必要とする。そうしたフィードバック制御において何らかの形で関わっていると考えられる。また、橋核からの mossy fiber は背側虫部皮質に入力信号を送るとともに、途中で室頂核にも軸索側枝を出して入力信号を与えているので、どちらの領域でも同じく輻湊眼球運動が存在すること自体は矛盾しない。」と返答した。さらに、「なぜ滑動性追跡眼球運動と輻湊開散眼球運動の信号が、いったん前頭葉で合わさったものが再度分離するといった面倒なことがおこるのか」の質問に対しては、「それぞれの眼球運動はもとも別個のシステムであり、それがヒトやサルのように眼が前について、複雑な追跡眼球運動を要求される機会が多くなるにつれ、両眼球運動をうまく協調して用いるように、後天的に 3 次元性追跡眼球運動信号が前頭眼野で形成されるようになったためと推測される」と返答した。

最後に主査の大野から「輻湊開散眼球運動の中枢がどこかにあると考えられるのか」との質問があり、それに対して申請者は「特定の領域が決定的な中枢ということではないと思われる。大脳皮質や脳幹、小脳などの様々な領域が少しずつ情報を処理して実際の眼球運動が行われていると考えている」と返答した。また、「今回の研究の臨床への応用といったものはあるのか」の質問に対しては、「小脳背側虫部の形成不全の患者などで輻湊眼球運動を調べてみたい。最近経験した、視力回復トレーニング後に輻湊不全を生じた患者の発症機序に、小脳の適応学習機能が関与することなどが推察され興味深い」と返答した。

この論文は、眼球運動を研究する Neuroscience 領域の研究者の間で高く評価され、今後、輻湊開散眼球運動の神経機構の解明が進むことが期待される。

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。