

前頭眼野追跡眼球運動ニューロンに対する 頸部固有受容器からの入力

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

ゆっくり動く物体を正確に追跡し、それからの視覚情報を適切に得るために滑動性眼球運動が働く。頭部運動中、滑動性眼球運動は前庭動眼反射と干渉を起こして、視標速度に合わせた空間内眼球運動を行う。日常生活では通常、静止した体幹の上で頭部が動くので、正確に視標を追跡するために体幹に対する頭部運動の情報も必要になる。おそらく、頸部の捻れによって生じる頸部固有受容器からの信号が、体幹に対する頭部運動についての情報を運ぶであろう。頸部固有受容器からの信号が前庭神経核や小脳眼球運動関連領野に運ばれていることは、明らかにされている。しかしながら、大脳皮質の眼球運動関連領野のニューロンが頸部固有受容器からの入力を受けるという報告はない。サルの前頭眼野には滑動性眼球運動に応答し、眼球速度に対応して発火するニューロンが多数存在する。これらの追跡眼球運動ニューロンは、空間での視標速度の計算のために必要な網膜情報、視標を追跡する眼球運動情報、前庭情報を持つことが明らかにされている。しかしながら、頭部が体幹と乖離して動く場合に必要となる体幹に対する頭部運動についての情報を持つかどうかは、明らかでない。今回、先ず、滑動性眼球運動の発現に関わる脳内回路において前庭神経核や小脳眼球運動関連領野の上流に位置する前頭眼野の追跡眼球運動ニューロンが、頸部固有受容器からの入力を受けるとかを調べた。次に、もし、頸部固有受容器入力を受けると、頸部固有受容器応答がどのような性質を持つのかを詳細に調べた。さらに、頸部固有受容器からの入力が滑動性眼球運動応答にどのように影響するのかを調べた。

【対象と方法】

2頭のニホンザルにゆっくりと動く視標 (0.3Hz , $\pm 10^\circ$) を追跡させることにより、滑動性眼球運動応答を示す前頭眼野追跡眼球運動ニューロンを見つけ、その最適方向を決定した。それらのニューロンが、頸部固有受容器からの入力を受けるとかを調べるために、頭部を空間内で固定し、静止視標を固視させ、他動的な水平体幹回転 (0.3 Hz , $\pm 10^\circ$) を与えた。また、体幹回転速度に応じて頸部固有受容器応答が変化するとかを調べるために、一定の振幅 ($\pm 10^\circ$) で体幹回転の周波数 ($0.3\text{-}1.0\text{ Hz}$) を変化させ、応答の振幅を調べた。個々のニューロンが体幹回転の速度成分と位置成分をどのように担うのかを調べるために、台形波状の水平体幹回転 ($20^\circ/\text{s}$, $\pm 10^\circ$) に対するニューロン応答を調べた。また、頸部固有受容器応答の潜時を調べるため、体幹回転速度開始時間に対するニューロン応答開始時間を調べた。頸部固有受容器からの入力が滑動性眼球運動応答にどのように影響するのかを調べるため、水平滑動性眼球運動と同時に他動的な水平体幹回転 (正弦波, 0.3 Hz , $\pm 10^\circ$) を与えた時のニューロン応答を調べた。

【結果】

計 174 個の追跡眼球運動ニューロンのうち滑動性眼球運動応答の最適方向が水平方向であったニューロンは 132 個あり、そのうちの大多数 (77% = 102/132) が他動的水平体幹回転に応答した。一方、滑動性眼球運動応答の最適方向が垂直方向や斜め方向であったニューロンは、水平体幹回転に対し 12% (= 5/42) のみ応答した (垂直 : 6% = 2/33, 斜め : 33% = 3/9)。このように、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンは頸部固有受容器刺激により、方向特異的な入力を受けた。水平追跡眼球運動ニューロンにおいて頸部固有受容器応答の性質を詳細に調べた。正弦波状の体幹回転に対する応答を調べた 99 個のニューロンのうち大多数 (64% = 63/99) の応答の位相は、体幹回転の速度にほぼ一致し、少数 (36% = 36/99) の応答の位相は、体幹回転の位置にほぼ一致した。また、一定の振幅 ($\pm 10^\circ$) で体幹回転の周波数を変化 (0.3-1.0 Hz) させると、体幹回転の周波数が増加するにつれて応答の振幅も有意に増加した。頸部固有受容器応答の振幅や位相差において、左右の記録側による比較を行ったが、記録側による応答の差異は認められなかった。頸部固有受容器応答の最適方向へ台形波状の水平体幹回転を与えた 52 ニューロンのうち、約半数 (48% = 25/52) は速度応答のみを持った。約 40% (= 21/52) は速度応答と位置応答の両方を持った。約 12% (= 6/52) は位置応答のみを持った。台形波状の体幹回転に対して速度応答を持つニューロンの大多数は正弦波状の体幹回転速度に応答の位相がほぼ一致し、正弦波状の体幹回転の位置に応答の位相がほぼ一致したニューロンの大多数は台形波状の体幹回転に対して位置応答を持った。頸部固有受容器応答において、過半数のニューロンは 100 ms 未満の潜時を持ち、最頻値は 75 ms であった。少数であったが、短潜時応答 (21-29 ms) も存在した。水平滑動性眼球運動と同時に他動的水平体幹回転を与えた時のニューロン応答は、滑動性眼球運動応答と頸部固有受容器応答の単純加算とほぼ一致した。

【討論】

前頭眼野の追跡眼球運動ニューロンが頸部固有受容器刺激により、方向特異的な入力を受けることを初めて発見した。他動的水平体幹回転に対する頸部固有受容器応答において、大多数のニューロンは刺激速度に対して応答した。また、約半数は刺激の位置に対して応答した。これらのことから、頸部固有受容器応答は筋紡錘に由来する Ia 群線維や II 群線維の発射を起源とした応答と考えられる。頸部固有受容器応答の潜時において、大多数は中長潜時応答を示したが、短潜時応答も存在した。頸部固有受容器からの信号が前頭眼野に運ばれる正確な経路は不明であるが、楔状束核、視床の後外側腹側核、一次体性感覚野を経由して皮質間経路を通して運ばれる経路、および、中心頸核、前庭神経核、視床を経由して運ばれる経路が存在すると推測する。滑動性眼球運動応答と頸部固有受容器応答は、ほぼ独立した応答であり、滑動性眼球運動と同時に他動的水平体幹回転を与えた時の応答は、滑動性眼球運動応答と頸部固有受容器応答の単純加算でよく説明できた。これらの結果は、頸部固有受容器からの入力、前頭眼野の追跡眼球運動ニューロンで統合されていること、滑動性眼球運動中のニューロン応答に強く影響を与えることの証拠といえる。これらのことは、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンが、頸部固有受容器から得られる体幹に対する頭部運動についての情報を、正確な視標追跡のために使用していることを示唆している。

【結論】

視標と頭部を空間内で固定して他動的に体幹を水平回転させることにより、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンが頸部固有受容器からの入力を受けることを初めて発見した。それらのニューロンのほとんどは体幹回転刺激の速度に応答し、約半数は位置にも応答することを明らかにした。滑動性眼球運動と同時に体幹回転を与えた時の応答が、滑動性眼球運動応答と頸部固有受容器応答の線形加算で説明できることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 島 菊 郎

副 査 教 授 神 谷 温 之

副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

前頭眼野追跡眼球運動ニューロンに対する

頸部固有受容器からの入力

日常生活において、ゆっくり動く物体を追跡する時、滑動性眼球運動だけでなく頭部運動も起こる。通常、頭部は静止した体幹の上で動く。頭部が体幹と乖離して動いているか、体全体が動いているかの区別は、体幹に対する頭部運動についての情報を提供する頸部固有受容器からの信号に依存しなければならない。ニホンザルに静止視標を固視させ、頭部を固定した状態で他動的な水平体幹回転を与えることで、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンが頸部固有受容器信号を持つかどうかを調べた。その結果、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンは頸部固有受容器から方向特異的な入力を受けることを明らかにした。また、ほぼ全てのニューロンは体幹回転速度に応答すること、頸部固有受容器信号は滑動性眼球運動信号に影響を与えることを明らかにした。他動的な水平体幹回転に対する頸部固有受容器応答の起源は、主に筋紡錘由来の信号であると考えられた。また、頸筋から前頭眼野までの経路は、体性感覚系の経路と皮質間経路を通る経路、および、上行性の前庭経路と考えられた。

博士学位論文公開発表において、申請者は副査の神谷教授と佐々木教授、主査の福島教授より質問を受けた。神谷教授から論文では滑動性眼球運動関連ニューロンにのみ言及しているが、衝動性眼球運動関連ニューロンも頸部固有受容器信号を受けるかどうかと質問を受け、申請者は、滑動性眼球運動関連ニューロンの一部は衝動性眼球運動に対しても応答することから、衝動性眼球運動関連ニューロンも頸部固有受容器信号を受ける可能性があるとして回答した。台形波状の体幹回転により分類したニューロンと経路との対応関係について質問を受け、頸部固有受容器応答の潜時の違いが体性感覚系の経路と上行性の前庭経路に対応する可能性があるとして回答した。先行研究における前庭応答の潜時と頸部固有受容器応答の潜時との比較についての質問を受け、先行研究により前庭神経核ニューロンは前庭入力と頸部固有受容器入力の両方を受けることは知られているが、その潜時については調べられていないと回答した。次いで、佐々木教授から体幹回転速度や位置に対応した応答と頸部固有受容器との関係について質問を受け、筋紡錘由来の Ia 群線維と II 群線維の発射が各々、体幹回転速度と位置に対応した応答である可能性が考えられること、頸椎の骨膜や関節囊に存在する固有受容器からの信号の可能性も考えられると回答した。後根切断による頸部固有受容器応答への影響についての質問に対し、体幹回転に対する頸部応答が頸

筋由来の信号であるならば、後根切断により頸部固有受容器入力が増断されることから、切断の影響を強く受けるであろうと回答した。頸部固有受容器応答の潜時とその経路との関係についての質問には、自身の実験データを示しつつ、短潜時応答は上行性の前庭経路を中長潜時の応答は体性感覚系の経路により運ばれた信号の可能性があると回答した。頸部固有受容器応答の方向特異性についての質問に対し、申請者は再度、質問の意図を聞きなおした後、体幹回転を与えた方向は水平方向のみであったため、水平方向に最適方向を持つ追跡眼球運動ニューロンはよく応答したが、垂直や斜め方向に最適方向を持つニューロンは、ほとんど応答しなかったと回答した。次いで、福島教授から前頭眼野追跡眼球運動ニューロンに頸部固有受容器からの入力があることの機能的意義について質問を受け、申請者は、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンは、頸部固有受容器からの入力により体幹に対する頭部運動についての情報を持つことが可能となるので、体幹中心の座標系による視標追跡のための眼球運動信号の形成が可能になると考えられると回答した。最後に、再度、神谷教授から記録部位における応答の左右差と電気刺激に対する眼球運動応答についての質問を受けたが、申請者は記録側による応答の左右差は無かったことのみを回答した。その後、主査の福島教授より助言を受け、サッカードの場合は、電気刺激により記録側とは反対方向への眼球運動応答が引き起こされると改めて回答し直した。

この論文は、前頭眼野追跡眼球運動ニューロンが頸部固有受容器からの入力を受けることを初めて発見した研究である。また、頸部固有受容器からの信号が滑動性眼球運動時の追跡眼球運動ニューロンの応答に強く影響することを示し、視標追跡時の前頭眼野追跡眼球運動ニューロンに対する頸部固有受容器信号の役割の一端を明らかにした研究である。今後、他動的な頭部運動時における頸部固有受容器応答と前庭応答との関係を明らかにすることにより、視標追跡における前頭眼野追跡眼球運動ニューロンの役割の解明に期待が持たれる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院博士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。