

学位論文題名

Discharge of pursuit neurons in the caudal part  
of the frontal eye fields during  
cross-axis vestibular-pursuit training in monkeys

(前庭入力による予測性滑動性眼球運動発現における  
前頭眼野後部領域の応答)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

滑動性眼球運動はゆっくり動く小さな視標を、約 100ms の潜時で中心窩に保持し続けるための追跡眼球運動である。運動開始時は、この潜時による眼球運動の遅れが起こるが、開始後の追跡運動中は、眼球運動の遅れなしに視標追跡ができる。この遅れの代償は、予測によると考えられているが、具体的な脳内機構は不明である。視標追跡は、頭部を含めた体全体が動くときにも必要になる。頭部の運動中には空間内での適切な眼球運動のために、滑動性眼球運動系と前庭系は互いに影響しあっている。

静止視標の固視中に前庭回転刺激を与えると同時に視標を直交軸方向に動かし、その追跡訓練を行うことで予測性滑動性眼球運動を誘発でき、潜時の短縮および初期速度の増大、眼球運動開始のタイミングを予測できるといった適応性変化が起こる (Fukushima et al. 2001; Tsubuku et al. 2006)。この適応性変化の脳内機構は不明であるが、その候補としては予測性滑動性眼球運動に関わることが報告され、前庭入力も受けている前頭眼野後部領域と補足眼野が挙げられる。今回我々は、この前庭入力による予測性滑動性眼球運動に、前頭眼野後部領域がどのように関わるかを調べた。

【対象と方法】

2頭のニホンザルを対象とした。視標はサルの眼前 60cm のモニター上に提示し、眼球運動は search coil 法にて記録し、垂直方向に最適方向を持つ前頭眼野後部領域の滑動性眼球運動ニューロンから単一細胞外記録を行った。サルの頭部は固定され、モンキーチェアは回転台に固定した。水平方向に  $5^\circ / s$  で動く視標を追跡している最中に、 $20^\circ / s$  の水平前庭回転刺激を与えると同時に視標の運動に  $20^\circ / s$  の垂直成分を加え、これを繰り返した。この干渉訓練を最大 45 分間行い、その間の垂直眼球運動速度および前頭眼野後部領域の垂直滑動性眼球運動ニューロン応答の記録を行った。45 分間の訓練で約 750 回のチェアの回転が与えられた。記録終了後に 1 頭のサルの脳組織標本を作成し、記録が前頭眼野後部領域から行われていたことを確認した。

【結果】

今回用いた刺激による干渉訓練によって、過去の報告と同様に滑動性眼球運動潜時の短縮および初期速度の増大が認められた。水平前庭刺激単独では垂直方向の眼球運動は誘発されなかった。その際のニューロン応答を垂直滑動性眼球運動ニューロン 23 個から記録した。最適方向は上向きが 13、下向きが 10 であった。眼球運動、ニューロン応答とも潜時は訓練開始 5 分後には短縮が認められ、20 分間の訓練により明らかに訓練前より潜時が短縮して

いた。代表例において、ニューロン応答の潜時は訓練前が 83ms であったのに対し、訓練後には 49ms に短縮していたが、訓練後のニューロン応答は眼球運動開始より 22ms 遅れていた。今回記録を行った垂直滑動性眼球運動ニューロンの過半数(14/23)が、垂直視標刺激と同時に水平前庭刺激を加えることで短潜時応答を示した。潜時短縮群(n=14)において、訓練により平均 38ms の潜時短縮が認められたが、同時に記録された眼球運動潜時短縮の平均は 55ms であり、ニューロン応答の潜時短縮よりも眼球運動潜時短縮の方が大きかった。潜時短縮群の大部分(10/14)が訓練後には眼球運動の開始に遅れて応答しており、潜時短縮群のニューロンの応答は平均 12ms 眼球運動開始に遅れていた。残りの 9 のニューロンは、同時に記録された眼球運動の潜時短縮は認められたものの、干渉訓練後もニューロン応答潜時の短縮は認められなかった。

続いて、干渉訓練のニューロン初期応答に与える影響を検討するために、視標運動開始から 200ms 間の平均発火頻度を訓練前後で比較した。潜時短縮群においてほぼ全て(12/14)のニューロンでこの 200ms 間での平均発火頻度が増加しており、14 のニューロンの平均は訓練前が 18 spikes/s、訓練後が 25 spikes/s で、この差は、統計学的に有意であった。同時に記録された眼球運動速度においても同様の検討を行い、訓練前の平均が 0.7° /s、訓練後の平均が 2.7° /s であり、眼球運動速度も有意に増加していた。潜時短縮群のニューロンの大部分は眼球運動に遅れて応答したので、眼球運動開始からの 100ms 間での平均発火頻度を比較したところ、訓練前と比べて訓練後では有意に減少していた。その一方、眼球運動開始後 100ms から 200ms までの 100ms 間では訓練後で平均発火頻度は有意に増加していた。以上の結果より、これらのニューロンの活動は、訓練後の予測性眼球運動の最初の 100ms の部分へはあまり関与していないと考えられる。潜時非短縮群のニューロンにおいて、視標運動開始から 200ms 間の平均発火頻度が増加したニューロンは見られなかった。

最後に、視標刺激単独で誘発される眼球運動およびその際のニューロン応答に、訓練前後で変化がみられるかを検討した。訓練前後に、前庭刺激を加えない滑動性眼球運動の記録を行うことができた 8 個のニューロンで比較を行ったが、訓練前後で有意な変化を認めたニューロンはなかった。

#### 【考察】

干渉訓練後でも視標刺激単独で誘発される眼球運動速度は訓練前と有意な変化がなく、滑動性眼球運動ニューロンの応答も同様であった。また、水平前庭刺激単独では垂直方向の眼球運動は誘発されず、ニューロン応答にもほとんど影響を与えなかった。これらの結果から、前庭刺激のみでは予測性眼球運動を誘発するには不十分であり、視標刺激と前庭の両入力により初めて予測性眼球運動のための適応性変化が起こったと考えられる。本研究において、61%のニューロンで眼球運動速度の潜時短縮とともにニューロン応答潜時の短縮が認められた。しかし、干渉訓練後も眼球運動に先行して応答したニューロンは 17%のみであり、眼球運動開始から 100ms 間のニューロン応答を干渉訓練前後で比較すると大部分(19/23)のニューロンで減少していた。これらの結果から、前頭眼野後部領域の滑動性眼球運動ニューロンは今回の干渉訓練により誘発される予測性眼球運動の初期段階に関与している可能性は低いと考えられる。初期段階に関わる可能性のある領域としては補足眼野が考えられ、補足眼野滑動性眼球運動ニューロンの記録が必要である。予測性眼球運動には前頭葉を含む様々な回路や小脳からのフィードバック回路などが関与している。今回記録された前頭眼野のニューロン応答は眼球運動開始後 100ms 以降で有意に増加しており、予測性眼球運動の維持などに関わっている可能性が考えられる。

#### 【結論】

本課題での滑動性眼球運動の適応性変化において、前頭眼野後部領域は、予測性眼球運動指令の初期段階ではなく、開始後の眼球速度の維持に関わっている可能性が考えられた。

# 学位論文審査の要旨

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

学 位 論 文 題 名

## Discharge of pursuit neurons in the caudal part of the frontal eye fields during cross-axis vestibular-pursuit training in monkeys

(前庭入力による予測性滑動性眼球運動発現における  
前頭眼野後部領域の応答)

滑動性眼球運動はゆっくり動く小さな視標を中心窩に保持し続けるために用いられる眼球運動で、前庭系と影響しあっている。過去には眼球運動と直交軸に前庭刺激を加えることで眼球運動の潜時短縮や初期速度の増大といった適応性変化が本研究は前庭入力によって生じることが報告されているが、その適応性変化の脳内機構は不明である。前頭眼野後部領域には滑動性眼球運動ニューロンが存在し、また前庭からの入力も受けており、過去に報告されている適応性変化に関与している可能性が考えられる。本研究は、直交軸前庭刺激を加えた視標追跡訓練を行い、その間の前頭眼野後部領域の滑動性眼球運動ニューロンの応答を記録することで、適応性変化への前頭眼野後部領域の関わりを調べたものである。滑動性眼球運動を行うよう訓練された 2 頭のニホンザルを用い、水平方向に動く視標を追跡中に水平回転刺激と同時に視標の運動に垂直成分を加える干渉訓練を最大 45 分間行い、その間の垂直方向の眼球運動速度と前頭眼野後部領域の滑動性眼球運動ニューロンの応答を記録した。過去の報告と同様に、干渉訓練により眼球運動の潜時の短縮、初期速度の増大が認められた。今回記録を行った 23 のニューロンのうち 14 個(61%)で、干渉訓練により視標運動開始に対するニューロン応答の潜時短縮が認められた。その一方で、訓練後に眼球運動の開始に先行して応答しているニューロンはわずか 4 個のみであった。ニューロン応答を量的に比較するために、視標運動開始から 200ms 間の平均発火頻度を訓練前後で比較したところ、統計学的に有意なニューロン応答の増大が認められた。一方、眼球運動開始から 100ms 間の平均発火頻度を比較すると訓練後には減少していた。また、前庭刺激単独では垂直方向の眼球運動は誘発されず、ニューロン応答にも変化は見られなかった。訓練前後で、視覚刺激単独で誘発される眼球運動およびその際のニューロン応答の比較を行った。8 個のニューロンにおいて検討を行ったが、訓練前後で眼球運動速度、ニューロン応答とも有意な変化は認められず、予測性眼球運動は視覚刺激と前庭刺激が組み合わさって初めて出現するものと考えられた。今回記録を行ったニューロンの過半数で視標運動開始に対するニューロン応答潜時の短縮が認められたが、大部分のニューロンの応答は眼球運動の開始に遅れており、前頭眼野後部領域の滑動性眼球運動ニューロンは予測性眼球運動の初期段階には関与していないことを示唆する結果であり、眼球運動の維持などそれ以降の段階に関わっている可能性が考えられた。また、他の候補地としては補足眼野が考えられ、その領域のニューロン応答

の記録が今後の研究で必要となる。

口頭発表後、副査佐々木秀直教授から視覚対象物の追視と前庭入力の関係、予測性眼球運動発現におけるニューロンレベルでの学習の様式について質問があった。次いで、主査福田諭教授から前頭眼野の適応性変化への関わり、新たな候補地である補足眼野に関する文献的考察、スポーツなど実際の生活への応用、脳組織標本に関する質問がなされた。最後に、副査福島菊郎教授からは眼球運動と前庭入力を直交軸で与えた理由、水平前庭刺激単独で垂直方向の眼球運動が誘発されたとする過去の報告との相違の理由、補足眼野以外の領域の関与の可能性、眼球運動潜時の短縮の程度につき質問があった。いずれの質問に対しても申請者は自身の研究結果や文献的知識に基づき適切に回答した。

この論文は、滑動性眼球運動の前庭入力による適応性変化への前頭葉眼球運動関連領域の関与を明らかにした点で高く評価され、今後の他領域でのニューロン応答の記録による適応性変化の中枢機構の解明やヒトへの応用によって前庭機能、前頭葉の機能評価につながる事が期待される。

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単位取得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。