

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17022001

研究課題名（和文）

視標追跡運動における視標の予測値と頭部・眼球運動システムの統合と分解の脳内機構

研究課題名（英文）

Neuronal correlates for ocular pursuit: representation of target velocity and eye- and head-movement signals.

研究代表者

福島 菊郎 (FUKUSHIMA KIKURO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70091486

研究成果の概要（和文）：

視標追跡眼球運動の企画と制御における前頭葉と小脳眼球運動関連領域の役割の解明を目指して、これら領域に再現される信号の性質と不活性化効果を調べた。その結果、補足眼野と前頭眼野の役割の違いと、小脳背側虫部-室頂核系路と片葉領域の役割の違いが明らかになった。背側虫部-室頂核系路については、従来、運動制御の役割しか知られていなかったが、この系路が運動の企画、特に、運動をしないという課題の記憶にも関わることを示唆された。

研究成果の概要（英文）：

To elucidate the roles of frontal (FEF, SEF) and cerebellar oculomotor-related areas (dorsal vermis-caudal fastigial nuclei, floccular region) in programming ocular tracking of moving objects, we examined signals represented in these areas and the effects of chemical inactivation in trained monkeys. Our results indicate different roles of FEF and SEF and the two cerebellar oculomotor-related pathways. In particular, during memory-based smooth pursuit, different cerebral and cerebellar pursuit-related areas played distinctly different roles in assessing visual motion-direction, remembering it, and deciding whether or not to pursue. Our results also suggest involvement of the cerebellar dorsal vermis-caudal fastigial pathway in the memory of not-to-pursue moving objects.

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	18,400,000	0	18,400,000
2006年度	18,700,000	0	18,700,000
2007年度	15,100,000	0	15,100,000
2008年度	17,200,000	0	17,200,000
2009年度	19,500,000	0	19,500,000
総計	88,900,000	0	88,900,000

研究分野：脳の高次機能学

科研費の分科・細目：神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：視標追跡眼球運動、記憶依存性追跡眼球運動、前頭眼野、補足眼野、MST、小脳片葉領域、小脳背側虫部、室頂核後部領域

1. 研究開始当初の背景

視標追跡眼球運動は、視力の最も良い網膜中

心窩を、ゆっくり動く視覚対象に向け、追跡運動中にその網膜像を中心窩に保持し続け

ることにより、対象からの視覚情報を正確に取り込む眼球運動である。一見、単純な運動に見えるが、このためには前額面と奥行き方向の視標追跡に関わる眼球運動(滑動性追跡眼球運動と輻輳運動)の統合、反応時間遅れの補正、眼球追跡指令と頭部追跡指令の統合等、後述するように種々の問題が解決されなければならない。成人と比較すると、小児では視標追跡眼球運動機能が未成熟であり、成人レベルに達するには思春期までを要する(Takeichi et al. 2003)。

霊長類における網膜中心窩の発達は、前頭葉の発達と密接に関連しているため、本研究では、前頭葉の眼球運動関連領域である前頭眼野(Frontal Eye Fields, FEF)と補足眼野(Supplementary Eye Fields, SEF)がこれらの機能にどのように関わるか、両領域はどのようにして役割分担するかを中心として、視標追跡眼球運動の脳内機構を、発現主要経路と対応させて理解することを目指した。このため、視標追跡眼球運動の発現主要経路のニューロン応答を、同一の課題で調べ、各領域に再現される信号の違いを明らかにし、さらに、それら領域の不活性化により、どのような障害を起こすかを調べた。対象とした領域は、FEF, SEF, MST, 小脳背側虫部第VI-VII小葉, 片葉領域(片葉と腹側傍片葉)である。

2. 研究の目的

視標追跡眼球運動の脳内機構を理解するため、5年間で以下の項目を明らかにすることを目的とした。(1) FEFは、追跡眼球運動信号をどのような座標系により再現するか。(2) これらニューロンの大多数は、頭部固定化での全身回転時に視線速度信号を備えるが、それはどのようにして形成されるか。また、頭部が固定されず自由に動く場合にも FEFは視線速度信号を持つか、そうであれば、それは眼球追跡指令と頭部追跡指令信号の両者を

備えているか。(3) これらニューロンは、前額面と奥行き方向の視標追跡に関わる眼球運動(滑動性追跡眼球運動と輻輳運動)信号が統合された3次元性追跡眼球運動信号を担うことが明らかになっているが、それはどのようにして形成されるか。一方、脳幹では滑動性追跡眼球運動と輻輳運動は個別に再現されているので、FEFの3次元性追跡眼球運動信号は下降経路のどこで、再度、前額面と奥行き成分に分解されるか。(4) FEFとSEFは、視標追跡眼球運動の企画と制御にどのような役割分担をするか。(5) また、これらの機能に、下降経路である小脳片葉領域と背側虫部はどのような役割分担をするか。

3. 研究の方法

基本的な眼球運動課題を訓練したニホンザル計15頭を用い、3次元性の視標追跡課題、頭部を水平面で自由にさせた視標追跡課題、体全体を他動的に動かした前庭刺激課題(回転刺激と直線加速度課題)、さらに、視標追跡の企画と運動実行を乖離させた記憶依存性視標追跡課題を個別に訓練したのち、関連領域から単一ニューロン記録を行い、課題実行中のニューロン応答と刺激あるいは運動のパラメーターとの相関を調べた。全ての動物実験は北海道大学大学院医学研究科動物実験指針に従い、北海道大学大学院医学研究科動物実験倫理委員会(H21年度は北海道大学動物実験委員会)の許可を得て行った。

4. 研究成果

研究目的の項目順に述べる。

(1) FEFに再現される追跡眼球運動信号の座標を調べるため、頭部と体幹を固定し、立位と、前額面で右あるいは左方向に、視標提示に用いたコンピューターモニターごと40度傾けてそこで固定し(static roll tilt)、頭部・体幹中心座標と地軸を中心とする座標を

乖離させて、個々のニューロンの最適応答方向を比較した。モニターに対する最適方向は、どの条件でもほぼ同様であった。この結果は、FEF 追跡眼球運動ニューロンは追跡眼球運動信号を頭部・体幹中心座標系で再現することを示す (Kurkin et al. 2007)。さらに、2) で述べる結果は、FEF の追跡眼球運動信号が体幹中心座標で再現されることを示唆する。

(2) 全身回転時の FEF 視線速度信号はどのようにして形成されるかを調べるため、水平回転を台形波状に加え、空間で静止した視標を固視させた場合 (VOR x1) と、視標が回転刺激と同位相・同振幅・同方向に動いて前庭動眼反射の抑制が要求された場合、さらに、視標のみを同じ刺激波形で与えた追跡眼球運動時の応答を、刺激の開始時で比較した。前庭動眼反射抑制時の応答は、滑動性追跡眼球運動時の応答と VOR x1 の応答の線形加算になった。また、回転刺激開始から 100 ms までの回転刺激に対するニューロン応答と眼球速度応答は、視標を提示せず完全暗室下でも同様であった。従って、全身回転時の FEF 視線速度信号は、前庭応答と滑動性追跡眼球運動応答の線形加算によることが明らかになった (Akao et al. 2007, Kurkin et al. 2009)。

頭部が固定されず自由に動く場合にも FEF は視線速度信号を持つか、それは、眼球追跡運動指令と頭部追跡運動指令信号の両者を備えているかを明らかにするため、報酬ジュースの飲み口を、視標とともに動かすことにより頭部追跡させると、追跡眼球運動ニューロンの大多数は頭部運動にも応答した。頭部固定時と同様に過半数のニューロンは頭部非固定時にも視線速度信号をもった。しかし、詳細な比較により、この視線速度信号は眼球追跡運動指令と頭部追跡運動指令信号により形成されるのではなく、眼球追跡運動指令と、頭部運動の結果による前庭および頸部固

有受容器入力に加算によることが明らかになった (Fukushima et al. 2009)。

具体的には、頭部運動の開始とニューロン応答の開始を比較すると、大多数は頭部運動の開始に揃わず飲み口の運動開始に揃った。少数の応答は頭部運動開始に揃ったがそれに遅れた。最適方向を眼球追跡と視線運動を伴わない頭部追跡で比較すると、半数の細胞の最適方向は逆になり、両者の最適方向は相関しなかった。固定した体幹に対し、他動的に頭部のみを回転させると、大多数の FEF 追跡眼球運動ニューロンがアクティブな頭部追跡時とほぼ同様の応答を示した。以上の結果は、FEF 追跡眼球運動ニューロンの持つ視線速度信号は、眼球運動指令と頭部運動の結果による感覚入力に加算によること、この加算が視線速度信号を形成することを示す。さらに、後者の入力の性質を詳しく調べるため、空間で静止した視標の固視中に全身回転による前庭入力応答と、頭部のみを空間で固定させ、体幹のみを他動的に回転することによる頸部固有受容器応答、さらに、体幹を空間で固定させて、頭部のみを他動的に回転することにより、両入力と同時に加わる状況でのニューロン応答を比較した。その結果、頭部運動応答を反映する入力として、前庭および頸部固有受容器入力为主要要素であることが明らかになった (Fukushima et al. 2010)。

(3) FEF ニューロンの 3 次元性追跡眼球運動信号 (Fukushima et al. 2002) はどのようにして形成されるかを調べるため、3 次元性の視標追跡をサーチタスクとして、応答ニューロンを、MST, SEF, FEF の 3 領域で比較した。その結果、MST と SEF の大多数は前額面あるいは奥行き方向の視標追跡に関わる眼球運動応答を示し、少数が 3 次元性追跡眼球運動信号をコードしていたのに対し、FEF では逆に 3 次元性追跡眼球運動信号をコードするニュー

ロンが大多数を占めた。この結果は FEF の 3 次元性追跡眼球運動信号は、MST, SEF に再現される滑動性追跡眼球運動あるいは輻輳運動信号が FEF で統合されることにより形成されることを支持する (Akao et al. 2005a, b)。

FEF の 3 次元性追跡眼球運動信号は、下降経路の小脳背側虫部と片葉領域で、どのように再現されるかを調べるため、同一課題を用い、複雑スパイクの存在により Purkinje (P) 細胞を同定して、単純スパイク発射を解析した。いずれの領域でも 3 次元性追跡眼球運動信号が再現されていたが、背側虫部では前額面と奥行き方向の両方の視標追跡に応答した P 細胞の比率は、前額面あるいは奥行き成分を個別に担う P 細胞の合計比率よりも有意に低かった。また背側虫部では輻輳運動に応答した P 細胞が開散運動に応答した P 細胞よりも有意に多かった。これらの結果は 3 次元性追跡眼球運動信号から個々の眼球運動成分への分解が背側虫部で始まっていることを示唆する。また、背側虫部の大多数の P 細胞の発射は輻輳運動の開始に先行したのに対し (median 16 ms), 片葉領域の P 細胞の過半数は輻輳運動の開始に遅れて発射した (median 45 ms)。さらに、背側虫部の応答領域を muscimol で不活性化すると、輻輳眼球運動の開始が遅れ、輻輳運動中の眼球速度が低下した。これらの結果は、輻輳運動の実行において、小脳背側虫部と片葉領域の役割分担があることを示唆する (Nitta et al. 2008)。

(4) FEF と SEF は視標追跡眼球運動の企画と制御にどのような役割分担をするかを調べるため、記憶依存性視標追跡眼球運動課題をサルに訓練した。適切な視標追跡眼球運動を行うためには、反応時間遅れの補正が必要になり、これに予測が関わることが明らかであるが、通常の視標追跡課題では、予測が運動出力側 (例、運動準備) で起こっているか、

それとも感覚・知覚側 (例、視標の動きの予測、方向の予測、動くタイミングの予測等) で起こっているかを区別できない。さらに日常生活では、複数の動く対象がある中で特定の対象に対して視標追跡を行うので、視覚対象の選択が要求され、このためには、視標追跡する・しないの運動決定が必要になる。前頭葉眼球運動関連領域である SEF と FEF がこれら高次機能にどのように関わるかを明らかにするため、これらの機能の発現に関わる時間を乖離させた新しい視標追跡課題を開発し、これを記憶依存性視標追跡眼球運動課題と名付けた (Shichinohe et al. 2009)。

下図に模式的に示すようにこの課題では、まず静止 spot を固視させ、cue 1 として random dot pattern を提示し、これを前額面で左右・上下・45度斜めのいずれか1方向に 10 deg/s で、0.5s 間で動かした。遅延期間 (2s, delay 1) の後、cue 2 として静止した random dot pattern を提示し、その色が cue 1 と同じ場合は cue 1 の運動方向に追跡する運動の準備をさせ (go), 異なる場合は追跡眼球運動を行わず固視を継続する指示を与えた (no-go)。いずれも、遅延時間 (2s, delay 2) の後、静止 spot を同一の 3 個に分岐させ、1 個は cue 1 で提示した方向へ、1 個はそれと反対方向へ 10deg/s で動かし、残りの 1 個は静止させた。サルには cue 1 の運動方向の記憶に基づき、cue 2 の指示に従って delay 2 の後、3 個の spot のうち 1 個を選択させ、正しい方向への視標追跡眼球運動の実行、あるいは実行せず固視を継続することを訓練した。これにより cue 1 の運動方向に対する視覚応答 (cue 1), その作業記憶 (delay 1), 運動選択 (cue 2), 追跡眼球運動の準備 (go, delay 2), 適切な視標追跡眼球運動の実行 (go, action), あるいは実行せず固視を継続する (no-go, delay 2, action) のそれぞれの局面を分け

た. 80%以上の正答率で課題が行えるまで訓練したのち, 追跡眼球運動に関わる脳内主要領域から単一ニューロン記録を行った. その結果, SEF に視覚対象の運動方向の判断と作業記憶, 運動しないという選択, さらに, 運動する場合の準備をコードする信号が再現されており, その領域の不活性化は, これらの機能を障害し, 追跡すべき方向の error と, no-go の指示に対して go してしまう error が増加した. 定性的には, SEF と類似の信号が FEF からも記録されたが, 視覚対象の運動方向の作業記憶をコードするニューロンの, 課題関連ニューロン中の比率は, SEF の方が FEF よりも有意に高かった. これに対し運動実行をコードするニューロンの比率は FEF の方が SEF よりも有意に高かった. FEF の不活性化は運動実行中に顕著な眼球速度低下を起こしたが, 運動方向の error あるいは go/no-go error は起こさなかった. 一方, MST では視覚運動方向の作業記憶, 運動しないという選択, 運動する場合の準備をコードするニューロンは全く記録されなかった. 以上の結果は, 視標追跡眼球運動の企画と制御において FEF と SEF が明らかな役割分担を持つことを示す (Shichinohe et al. 2009).

(5) SEF と FEF に再現される信号は小脳で 2 つの経路を介して脳幹に投射される: a) 背側虫部第 VI-VII 葉-室頂核後部領域と b) 片葉領域である. 記憶依存性視標追跡眼球運動の実行における両経路の役割分担を明らかにするため同一課題実行中のニューロン応答を調べた. 片葉領域と背側虫部の記録では Purkinje (P) 細胞の単純スパイク発射を解析した. 片葉領域では約 90% の課題関連 P 細胞は action 期間のみ追跡眼球運動の方向特異的に応答し, この課題で片葉領域は実行に関わることが明らかになった.

これに対し背側虫部と室頂核後部領域課題

関連ニューロンの過半数 (67%, 61%) は no-go 試行で cue 2 から持続的に発火が増加し, 両領域の発射頻度および時間経過に有意差はなかった. Cue 2 からの応答潜時の最頻値は 280-310ms で, SEF の no-go 応答潜時の最頻値 (140ms) に比べ, 明らかに遅かった. 背側虫部と室頂核後部領域の少数 (14%, 35%) の課題関連ニューロンが action 期間のみ, 追跡眼球運動の方向特異的に応答した. 室頂核後部領域の不活性化により著明な go/no-go error を起こした. 以上の結果は記憶依存性追跡眼球運動の実行に小脳背側虫部-室頂核系路と片葉領域の役割分担があること, 特に前者が no-go の記憶に関わる可能性を示唆する.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件) 全て査読有

1. Fujiwara K, Akao T, Kurkin S, Fukushima K. Activity of pursuit-related neurons in Medial Superior Temporal area (MST) during static roll-tilt. *Cerebral Cortex* 10.1093/cercor/bhq072, Advance Access published April 26, 2010
2. Fukushima K, Akao T, Saito H, Kurkin S, Fukushima J, Peterson BW. Representation of neck velocity and neck-vestibular interactions in pursuit neurons in the simian frontal eye fields. *Cerebral Cortex* **20**, 1195-1207, 2010
3. Shichinohe N, Akao T, Kurkin S, Fukushima J, Kaneko CRS, Fukushima K. Memory and decision-making in the frontal cortex during visual motion-processing for smooth pursuit eye movements. *Neuron* **62**, 717-732, 2009
4. Fukushima K, Kasahara S, Akao T, Kurkin S, Fukushima J, Peterson BW. Eye-pursuit and re-afferent head

- movement signals carried by pursuit neurons in the caudal part of the frontal eye fields during head-free pursuit. *Cerebral Cortex* **19**, 263-275, 2009
5. Kurkin S, Akao T, Fukushima J, Fukushima K. Discharge of pursuit-related neurons in the caudal part of the frontal eye fields in juvenile monkeys with up-down pursuit asymmetry. *Exp Brain Res* **193**, 181-188, 2009
 6. Nitta T, Akao T, Kurkin S, Fukushima K. Involvement of the cerebellar dorsal vermis in vergence eye movements in monkeys. *Cerebral Cortex* **18**, 1042-1057, 2008
 7. Akao T, Saito H, Fukushima J, Kurkin S, Fukushima K. Latency of vestibular responses of pursuit neurons in the caudal frontal eye fields to whole body rotation. *Exp Brain Res* **177**, 400-410, 2007
 8. Kurkin SA, Akao T, Fukushima J, Fukushima K. Activity of pursuit neurons in the caudal part of the frontal eye fields during static roll-tilt. *Exp Brain Res* **176**, 658-664 2007
 9. Akao T, Kurkin S, Fukushima J, Fukushima K. Visual and vergence eye movement related responses of pursuit neurons in the caudal frontal eye fields to motion-in-depth stimuli. *Exp Brain Res* **164**, 92-108, 2005
 10. Akao T, Mustari MJ, Fukushima J, Kurkin S, Fukushima K. Discharge characteristics of pursuit neurons in MST during vergence eye movements. *J*

Neurophysiol **93**, 2415-2434, 2005

[学会発表] (計 66 件)

1. Fukushima J, Akao T, Shichinohe N, Kurkin S, Kaneko CRS, Fukushima K. Neuronal activity in the caudal frontal eye fields (FEF): comparison with the supplementary eye fields (SEF) and cerebellar dorsal vermis during memory-based smooth pursuit eye movements. Society for Neuroscience. Chicago, Oct. 17-21, 2009.

[図書] (計 4 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福島菊郎 (FUKUSHIMA KIKURO)

北海道大学大学院・医学研究科・教授

研究者番号: 70091486

(2) 研究分担者

Kurkin Sergei 「H20～連携研究者」

北海道大学大学院・医学研究科・助教

研究者番号: 00344466

(4) 研究協力者

福島順子 (FUKUSHIMA JUNKO)

北海道大学大学院・保健科学研究所・教授

研究者番号: 40208939

McCrea Robert

シカゴ大学医学部 教授

Mustari Michael

アトランタ、エモリー大学准教授

Peterson Barry W

ノースウエスタン大学教授

Kaneko Chris RS

ワシントン大学霊長類研究所研究教授

Goffart Laurent

マルセイユ CNRS 研究員

Belton Tim

ノースウエスタン大学研究員

赤尾鉄平

北海道大学大学院・医学研究科・博士研究員

研究者番号: 60399821

笠原敏史, 津布久崇, 新田卓也, 斉藤展士,

藤原圭志, 七戸夏子, 金島基行

いずれも北海道大学医学研究科・大学院生