

令和 3 年 5 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06517

研究課題名(和文) 両眼立体視のための眼球運動中枢神経機構 輻輳運動の出力神経回路

研究課題名(英文) Neural mechanism for binocular stereopsis --Output pathway of convergent eye movements --

研究代表者

杉内 友理子 (Sugiuchi, Yuriko)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：30251523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：輻輳性眼球運動の出力神経機構についてはこれまでほとんど知られていなかった。我々のこれまでの研究により、中脳の動眼神経核背側部(supraoculomotor area, SOA)が上丘から内直筋運動ニューロンへの輻輳性眼球運動の指令を中継することが明らかとなったが、本研究によりSOAの外側の中脳網様体にも上丘から内直筋運動ニューロンへの輻輳性眼球運動に関する興奮性入力の中継するニューロンが存在することが明らかとなった。以上の結果より、SOAからその外側部にかけての中脳網様体は、上丘からの輻輳性眼球運動系の出力の中継部位として、連続する機能的単位を構成している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、輻輳性眼球運動が、従来共同性眼球運動であるサッケードの中核とされてきた上丘内の最頭側部の輻輳関連領域から、SOAから中脳網様体にかけての領域を介して内直筋に出力されることが明らかとなった。斜め遠方から目の点に視線が移動する(disjunctive saccade)場合の、速い共同性眼球運動(サッケード)と緩徐な輻輳運動が同時に起こる(saccade-vergence interaction)ための神経機構は未解明であるが、本研究で明らかとなった、SOAから中脳網様体にかけての領域が両者の相互作用に関与している可能性があり、臨床例における局所診断のヒントになりうると思われる。

研究成果の概要(英文)：Neural mechanism of convergent eye movements has not been well analyzed so far. We so far showed the detailed neural circuits for saccadic eye movements from the superior colliculus to ocular motoneurons. In addition, our previous study revealed that the superior colliculus also exerts excitation for convergent eye movements on medial rectus motoneurons, which is mediated by the supraoculomotor area (SOA). The present study revealed that neurons located in the midbrain reticular formation lateral to the SOA are also involved in transmission of such input. The results suggest that neurons in the SOA and the adjacent region in the midbrain reticular formation in the cat may constitute a functional unit in the output pathway of convergent eye movements, and that these neurons are likely to be involved in disjunctive eye movements.

研究分野：神経生理学

キーワード：輻輳 上丘 中脳網様体

1. 研究開始当初の背景

高等動物は外界からの感覚情報の中でもとりわけ視覚情報への依存度が大きく、我々が生活している空間は奥行き方向に広がりを持つ三次元空間であるため、奥行き感覚と両眼視機能による立体視が重要である。両眼立体視を行うためには、対象物が各眼球の網膜の中心窩で捉えられる必要があるが、そのために両眼の視線が一点で交わらせるための眼球運動が、輻輳性眼球運動である。この際、注視点以外の点についての、左右の眼における結像点は網膜上の対応点からずれており(視差)、この差に基づいて立体感覚が生じるが、両眼視差が小さいほど対応点を見つけやすいため、輻輳性眼球運動は、立体視のための視覚情報処理の単純化、迅速化に大きく貢献している。

眼球運動には複数の種類があり、多くは両眼が同じ方向に平行して動く共同性運動であるが、輻輳およびその反対である開散運動は両眼が反対方向に動く非共同性眼球運動である。輻輳は、視線を遠くから近くに移動させる時に生じる近見反射(輻輳、レンズ調節、縮瞳)の一要素であることがよく知られているが、日常で頻繁に起こる、斜め遠方から目の近点の注視点に視線が移動する(disjunctive saccade)時には、速い共同性眼球運動(サッケード)と、緩徐な非共同性である輻輳性眼球運動が同時に起こっている。

この際の眼球運動司令に関して、19世紀後半に Helmholtz と Hering の間に、歴史的な大論争が起きた。Helmholtz は、脳による眼球運動制御様式は、本来は左右眼を別々に制御する単眼性支配であり、両眼の協調運動は生後の学習により獲得されるとした。これに対して Hering は、脳は生来、共同性眼球運動に関しても、非共同性眼球運動に関しても左右眼に同時に送り、一側眼の視軸上を視標が近づいてくる時にはその眼が動かないのは、輻輳性眼球運動の指令と共同性運動の司令が脳幹の最終出力段階で相殺されるためであるとした。この説明は説得力をもって広く受け入れられ、今日まで「Hering の法則」が定説となってきた。1998年、Kingらはこれに異論を唱え、Cullen もサルで単眼性支配を支持する報告を行い、この問題が再び大きな議論となっている。

共同性眼球運動の神経機構については多くの研究がなされ、解明が進んでおり、我々はこれまで、サッケード急速眼球運動の、脳幹出力神経回路を明らかにしてきた。それに対して輻輳性眼球運動の神経機構については、大脳に輻輳関連領域があることは古くから知られてきたが、その出力経路についてはほとんど知られていなかった。輻輳性眼球運動の中枢制御が単眼性支配であるか両眼性支配であるかといういまだに未解決の問題を明らかにするためには、電気生理学的、神経解剖学的方法を用いて、脳幹から内直筋、外直筋運動細胞にいたる脳幹における神経回路を明らかにすることが必要である。その結果と、すでに我々が明らかにしたサッケードの脳幹出力回路を組み合わせることで、dysjunctive saccade の際の、急速な共同性眼球運動(サッケード)と、緩徐な輻輳性眼球運動(vergence)の相互作用(saccade-vergence interaction)の神経機構の解明への手がかりになることが期待される。

2. 研究の目的

我々はこれまで、おもにネコを用いて輻輳性眼球運動の皮質下の神経回路を解析してきた。その結果、これまでサッケードの中枢とされてきた上丘が、輻輳性眼球運動にも関与しており、その経路としての、上丘、SOA 近傍の中脳網様体、内直筋運動ニューロンの結合関係を解析するた

の頭側部から、動眼神経核背側部 (supraoculomotor area, SOA) を介して動眼神経核内の内直筋運動ニューロンに至る興奮性経路の存在が明らかとなった。SOA は中心灰白質内に存在し、周囲から明瞭に区別される領域であるが、この領域の入出力関係を解析する過程で、SOA の 外側の中脳網様体に存在するニューロンも、輻輳性眼球運動に関与することを示唆する解剖学的知見を得た。そこで本研究では、電気生理学的方法を用いて、中脳網様体ニューロンが輻輳性眼球運動の出力路の一部を形成していることを証明することを目的とした。

3 . 研究の方法

輻輳性眼球運動の出め、麻酔下のネコを用いて電気生理学の実験を行った。上丘は、従来サッケード系眼球運動の中枢とされており、その電気刺激はサッケード系出力経路を強力に駆動するため、輻輳性眼球運動系への出力はその効果に覆われてしまい検出できないと考えられる。そこで本研究では、上丘からサッケード系出力経路を中脳と橋の間に外科的に切断し、その影響を除外したネコの標本において、SOA, 中脳網様体、内直筋運動ニューロンから細胞外および細胞内記録を行い、上丘あるいは中脳網様体の微小電流刺激を行い、刺激効果を解析した。次に上丘と中脳網様体の刺激効果の相互作用の有無を検討した。

4 . 研究成果

ネコを用いて麻酔下に上丘からのサッケード系出力経路(predorsal bundle)を中脳と橋の間の正中線近くで切断した。上丘を系統的に電気刺激し、内直筋運動ニューロンから細胞外記録を行った。内直筋運動ニューロンは、内直筋神経の電気刺激による逆行性反応により同定した。その結果、内直筋運動ニューロンへは主に上丘の頭側部から 2 シナプス性の興奮性入力認められた。

次にこの内直筋運動ニューロンへの上丘からの興奮性入力の中継部位を明らかにするため、内直筋運動ニューロンから細胞外記録を行い、中脳灰白質から網様体にかけての領域において、系統的に微小電流刺激を行い、刺激効果の有無とその性質を解析した。その結果、中脳網様体の広い範囲から内直筋運動ニューロンへの興奮性入力認められたが、SOA とその外側の中脳網様体からの反応の潜時は短い傾向が認められ、この領域に中継ニューロンが存在することが示唆され、それ以外の領域の刺激効果は、シナプス前線維を刺激している効果である可能性があると考えられた。

次に、内直筋運動ニューロンへの上丘からの興奮性入力、中脳網様体のニューロンにより中継されていることを証明するため、上丘の刺激効果と中脳網様体の刺激効果の間に、空間的促進現象が認められるかどうかを検討した。その結果、内直筋運動ニューロンから細胞内記録を行い、中脳網様体を微小電流刺激することにより生じる単シナプス性の興奮性シナプス後電位 (EPSP) の大きさが、上丘の微小電流刺激をあらかじめ条件刺激として与えた場合には促進を受けることが明らかとなった。これにより SOA の外側の中脳網様体に上丘からの輻輳性眼球運動に関する興奮性入力の中継ニューロンが存在することが明らかとなった。われわれのこれまでの研究により、SOA に上丘から内直筋運動ニューロンへの興奮性入力を中継ニューロンが存在することが明らかとなっており、これらの結果より、SOA からその外側部にかけての中脳網様体は、輻輳性眼球運動系の出力経路の中継部位として、連続する機能的単位を構成している可能性が示唆された。

サッケードの神経機構の研究は 1970 年代からさかんとなり、橋網様体は水平注視中枢、中脳網様体は垂直注視中枢として有名になった。輻輳性眼球運動に関しては、1980 年代にサルの中

脳網様体に、輻輳に関連した活動を示す細胞が初めて発見された (Mays)。その後、中脳網様体内にも、水平性サッケードに関与する細胞が存在することが見出され、Cohen により central mesencephalic reticular formation (cMRF) が同定されて以来、この領域に関しては水平性サッケードに関する知見の報告が相次ぎ、中脳網様体の共同性、非共同性の眼球運動制御における役割についての統一的なコンセンサスが得られていない。サルの cMRF のニューロンは、水平性サッケードの場合と比べ、disjunctive saccade の場合は、眼球運動速度が遅くなることと対応して活動の持続時間が延長することが報告されている (Waitzman et al. 2008)。サッケードの中枢である上丘から cMRF を含む中脳網様体には広く投射が存在することが知られており、本研究で、上丘からのサッケード出力系を中脳レベルで遮断した標本で、輻輳性眼球運動の出力が SOA の外側の中脳網様体ニューロンで認められたことは、これらのニューロンが、サッケード系、輻輳性眼球運動系の両者からの入力を受けており、saccade-vergence interaction に関与する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shinoda Y., Takahashi M., and Sugiuchi Y.	4. 巻 249
2. 論文標題 Brainstem Neural Circuits for Fixation and Generation of Saccadic Eye Movements.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Brain Research	6. 最初と最後の頁 95-104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/bs.pbr.2019.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 宇佐美 真一, 室伏 利久, 北原 紘, 内藤 泰, 牛尾 宗貴, 城倉 健, 伏木 宏彰, 中村 正, 関根 和教, 宇野 敦彦, 杉内 友理子	4. 巻 78
2. 論文標題 急性期めまいの診療フローチャート	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 607-610
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3757/jser.78.607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉内友理子
2. 発表標題 前庭脊髄系の解剖と生理
3. 学会等名 第79回日本めまい平衡医学会総会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉内友理子, 八木淳一, 篠田義一
2. 発表標題 頸部屈筋及び伸筋運動ニューロンへの三半規管入力と比較
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会総会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋真有、杉内友理子、篠田義一
2. 発表標題 サッケード眼球運動制御に関わる小脳虫部後部と室頂核の入-出力機構 Input-Output organization of the posterior vermis and fastigial nucleus for control of saccadic eye movements
3. 学会等名 第41回神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuriko Sugiuchi
2. 発表標題 Neural Substrates of Functional Synergies -- Structural Basis for Muscle Synergies in the Eye-head Motor System
3. 学会等名 The 2nd International Symposium on Embodied-Brain System Science (Embos2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉内友理子、八木淳一、篠田義一
2. 発表標題 頸部腹側筋への左右6個の半規管からの入力様式とその中枢経路
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋真有、杉内友理子、篠田義一
2. 発表標題 垂直サッケードの中枢神経回路
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉内友理子
2. 発表標題 頸部運動系における筋シナジー形成の神経基盤
3. 学会等名 第7回身体性システム領域全体会議
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 河合泰明、黒澤美枝子、鯉淵典之、伊佐正、杉内友理子 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1172
3. 書名 標準生理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------