

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：37130

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12573

研究課題名（和文）視覚はよみがえるのか？弱視と視覚系神経ネットワークの可塑性

研究課題名（英文）Does vision recover from amblyopia? Exploring plasticity of visual network.

研究代表者

飛松 省三（Tobimatsu, Shozo）

福岡国際医療福祉大学・医療学部・教授

研究者番号：40164008

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）：弱視の治療で健眼遮蔽が行われる。治療成功例で、健眼の視力が1.0にも関わらず視覚誘発電位(VEP)異常が報告されている。そのメカニズムを多モダリティVEPで検討した。コロナ禍により弱視治療例は1例しか検討できなかったが、患眼のみならず健眼のVEP異常があり、弱視治療による視覚ネットワークの変容の可能性が考えられた。次に、健常者の優位眼を弱視の健眼、非優位眼を弱視の患眼と見なして、VEPを記録したところ、優位眼の方が非優位眼よりもVEPの反応性が高かった。凸レンズ片眼負荷による両眼視に対する優位眼と非優位眼の差はなかった。これは、健常者と弱視者の視覚神経ネットワークの違いに起因すると考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視覚の発達期に視性刺激遮断ないし異常な両眼相互作用により、弱視が起こる。片眼弱視の治療が成功した例で、非弱視眼の視力が1.0にも関わらず視覚誘発電位(VEP)の異常が報告されている。そのメカニズムを多モダリティVEPで検討した。1例ではあるが、治療が成功してもヒトの視覚情報処理のネットワークが変容することが示された。視覚情報は、P系(物の形や輪郭、色の情報)とM系(物の動き、立体視)から処理されている。弱視と視覚神経ネットワークの可塑性にはP・M系の両者が関与するという知見を得た。健常者の優位眼と非優位眼を使って弱視のモデル化を試みたが、健常者と弱視者の視覚神経ネットワークの違いを認めた。

研究成果の概要（英文）：In cases of successfully treated monocular amblyopia, VEP abnormalities have been reported even though the visual acuity of the non-amblyopic eye was 1.0. In this study, we studied this mechanism using multimodality VEPs. We found that not only the affected eye but also the healthy eye had abnormal VEPs in one case. This suggests that possible alteration in the visual network due to amblyopia treatment. Next, we found that the dominant eye was more responsive to the visual stimuli than the non-dominant eye in healthy subjects. However, there was no difference between the dominant and non-dominant eyes caused by convex lens loading during binocular viewing. The results showed that it is not always appropriate to model the dominant eye and non-dominant eye as the healthy eye and the affected eye with amblyopia, respectively. This difference may be due to differences in the neural networks in the brains of normal and amblyopic subjects.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：弱視 視覚機能 可塑性 多モダリティ視覚刺激 視覚誘発電位

1. 研究開始当初の背景

二次元から三次元を創り出す脳には両眼からの正しい視覚情報が必要である。感受性期に両眼からの情報が競合することで、立体視が成立する(図1)。視覚の発達期に視性刺激遮断ないし異常な両眼相互作用により、弱視が起こる¹⁾。片眼弱視の治療が成功した例で、非弱視眼の視力が1.0にも関わらずコントラスト感度や視覚誘発電位(VEP)の異常が報告されている^{2, 3)}。治療としての健眼遮蔽でこのような現象がなぜ起こるのかは不明である。

対象物の色、形、運動、奥行きなどのカテゴリーに対応する視覚系の機能分化はすでに網膜レベルからみられ、大細胞系(M)と小細胞系(P)により並列的に処理されている(図2)⁴⁾。サルでは、M系は網膜の20%を占める大型のパラソル細胞から発し、LGNの大細胞層を經由してV1の4C層に投射し、頭頂連合野の5次視覚野(V5/MT)に至る背側視覚路を構成する。M系は粗い形態視、運動視、立体視に重要である。一方、P系は網膜の約80%を占める小型のミジェット細胞から発し、LGNの小細胞層を經由してV1の4C層に投射し、下側頭連合野の4次視覚野(V4)に至る腹側視覚路を構成する。P系は細かい形態視と色認知を司る。ヒトでもサルと同様、並列的に視覚情報処理を行っている。

弱視と視覚神経ネットワークの可塑性には視力に関与するP系(図2)が関与するという仮説を立て、多モダリティVEP(図3)で検証する⁵⁾。これにより弱視と脳の可塑性(1次～高次視覚野)とその変容を電気生理学的に解明する。

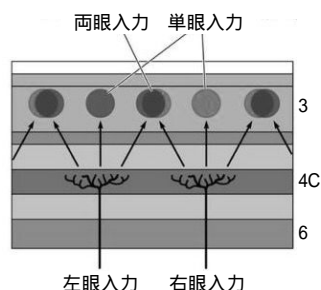
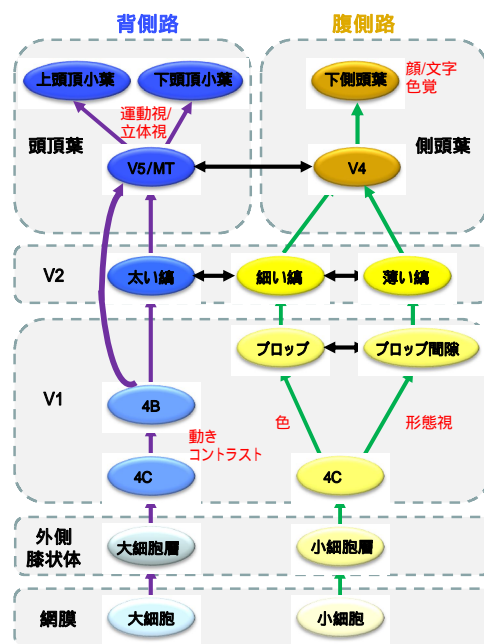


図1: 眼優位カラムの模式図 両眼単一視された視覚像は、左右眼の視覚像のうち一方を優先的に知覚している(両眼競合)。両手で作った穴から両眼で目標を注視させ(Hole-in-card法)、遮蔽によって目標が見えなくなった側が優位眼である。一側の眼に凸レンズを装着させて網膜像を不鮮明化させて両眼視すると両眼干渉が起こり、視覚誘発電位(VEP)が変化する(参考文献)。



飛松原図: 臨眼紀, 2023

図2: 視覚の並列情報処理 小細胞系と大細胞系により、色、形、顔認知と運動視、立体視が並列的に処理されている(参考文献)。

2. 研究の目的

片眼弱視の非弱視眼は、スネレン視力検査では視力1.0なのに、VEPやコントラスト感度の異常が起こる。視力検査だけでは、視機能のほんの一部を評価しているに過ぎないと言では片付けられない病態があると推測される。そこで、視覚のP系とM系を選択的に刺激してVEPを記録して、V1から高次視覚野までの治療により改善した弱視眼と非弱視眼の機能異常の有無と、もしそのような病態があればどういう神経機序によるのかを検討する。治療により弱視が改善した例と不幸にして視力が上がらなかった弱視眼も検査して、弱視眼と非弱視眼の視覚情報における競合的相互作用を明らかにする。弱視と脳の可塑性(1次視覚野～高次視覚野)に、P系が関与するという仮説を立て、それを申請者らが開発した多モダリティVEPで検証する。

3. 研究の方法

研究申請にあたっての3年間の計画は次の通りであった。2020年度： 研究代表が考案した多モダリティVEP(P系とM系を選択的に刺激する視覚刺激とその記録法)を用いて下記計画を実施する。健常者(小学校高学年～若年成人)における多モダリティVEP： 対象は、小学校高学年～思春期、若年成人である。また、弱視群と年齢・性を一致させる必要がある。統計学的解析のために、25名を目症例とする。方法： 5種類の視覚刺激を用いてVEPを記録する。 片眼弱視(小学校高学年～若年成人)における多モダリティVEP： 対象は片眼の弱視をきたす斜視弱視、不同視弱視である。弱視治療を行って、矯正視力が1.0に達した症例(25例)と弱視治療を2年以上行ったにも関わらず、矯正視力1.0に達しなかった症例(25例)を検査する。 全例フライステレオテストを行い、立体視力を測定し、両眼視機能を評価する。ただし、VEPは単眼のデータを収集する。 被検者の臨床情報は代表者の飛松が、VEP記録は共同研究者の後藤・山田が行う。被検者は後藤が勤務する国際医療福祉大学の関連病院から紹介してもらう。2021～2022年度前半： 目標症例数には達しないため、VEP記録を継続する。矯正視力が1.0に達した症例と矯正視力がそれに達しなかった症例の特徴を明らかにする。2022年度後半： データのまとめ及び論文作成を行う。

4. 研究成果

諸般の事情(特にCOVID-19禍)により、当初予定の申請計画に修正を加えながら、実験を行った。

実験1: 若年健常者の多モダリティVEPの正常波形

研究分担者の山田が心理学実験用のソフト(PsychoPy)を使ってパソコンで視覚刺激を作成し、液晶ディスプレイに呈示できるようにした(図3左)。20～22歳の大学生13名を対象にして多モダリティVEPを記録した。視覚刺激は白/黒の格子縞(刺激サイズ15分)、等輝度赤/緑サイン波格子縞(2 cpd)、高コントラストの白/黒サイン波格子縞(5 cpd)、コヒーレント水平運動の4種類である(図3右)。正常波形の主成分は、それぞれP100、N120、N95、P85であることを確認した。

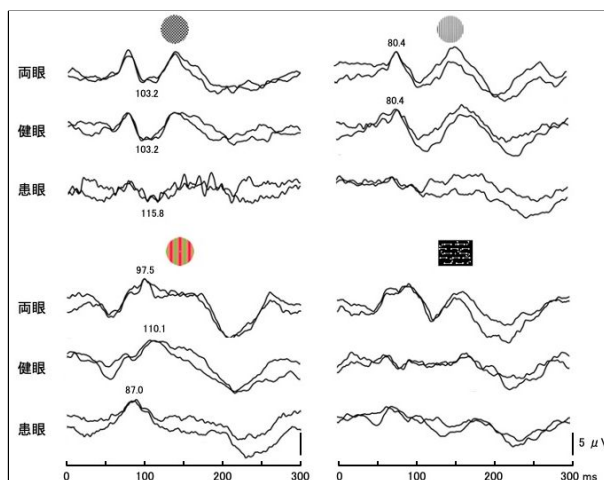


図4: 弱視者の多モダリティVEP 両眼視、健眼の単眼視、患眼の単眼視を行った。

実験2: 弱視治療者における多モダリティVEP

COVID-19禍では、弱視治療者のリクルートは困難を究めた。結果的に右不同視の27歳、男性1名を検査できた(図4)。この被検者は健眼遮蔽による弱視治療が行われ、VEP記録時の視力は両眼とも1.0であり、日常生活に不便は感じておらず、立体視の障害もなかった。そこで、日常臨床で視機能検査として使われる格子縞刺激(図4左上)によるVEPを記録したところ、健眼のP100は患眼のP100より潜時が速く、振幅が大きかった。等輝度赤/緑サイン波格子縞VEPでは健眼のN120は患眼のN120より潜時が遅く、振幅が小さかった(図4左下)。高コントラストの白/黒サイン波格子縞VEPでは健眼はN95が記録できたが、患眼では記録できなかった(図4右上)。コヒーレント水平運動に対するVEPはP85が健眼、患眼とも記録できなかった(図4右下)。以上より、視力1.0でありながら、健眼、患眼とも多モダリティVEPの何らかの障害を認めた。患眼のVEP異常は予測できたが、健眼のVEP異常特に動きに対する反応の低下は予想外の結果であった。このことは健眼遮蔽がP系よりM系により強い影響を与えることを示唆する。また、患眼の異常はM系のみならずP系の障害もあることが示唆された。症例数を増やすことで、弱視治療と視覚ネットワークの変容が解明されることが期待される。

実験3: 健常者の優位眼と非優位眼における多モダリティVEP

COVID-19禍で弱視治療の患者を1名しかリクルートできなかった。そこで、健常者を使って弱視のシミュレーションができないかどうか考えた。弱視者の両眼視によるVEPは健眼の影響が強いと推測される。健常者では、両眼単一視された視覚像は、左右眼の視覚像のうち一方を優先的に知覚している(両眼競合)。両手で作った穴から両眼で目標を注視させ(Hole-in-card法)、遮蔽によって目標が

見えなくなった側が優位眼である。本実験では、優位眼を弱視者の健眼、非優位眼を弱視者の患眼に見立てて、優位眼と非優位眼のVEP反応を比較した(図5, 6)。刺激を精細にすると個人差が大きくなったため、今回は比較的安定した結果が得られた格子縞と動き刺激のデータを解析した(表1)。格子縞刺激では優位眼VEPが非優位眼のVEPより優位に潜時が短く

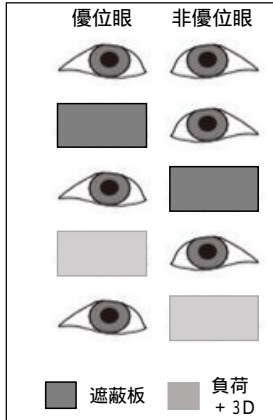


図5: 実験手順 両眼視(), 単眼視()(), 単眼への+3Dレンズ負荷(網膜像の不鮮明化)による両眼()()VEPを記録する。

($p=0.03$)、振幅は大きい傾向($p=0.17$)であった(表1)。また単眼視の振幅に比べ両眼視の振幅は 1.40 ± 0.45 倍の増加を認めた(両眼加重)。動き刺激では優位眼と非優位眼のVEPは優位差がなく($p=0.4$)、両眼加重は格子縞刺激に比べて小さかったが、優位であった(1.16 ± 0.38 倍)(表1)。格子縞刺激によるVEPでは、優位眼が非優位眼よりも潜時が優位に短く、振幅は大きい傾向を認めたことは先行研究の報告^{6, 7)}と一致している。優位眼刺激では非優位眼刺激よりも脳の賦活効果が高い^{8, 9)}ことがその理由である。両眼加重効果(約1.4倍)も先行研究の報告¹⁹⁾と一致しており、パターンをより良く認知するには優位眼を活用する必要があるのではないかと考えた。一方、動き刺激によるVEPは優位眼と非優位眼の差はなく、両眼加重効果(約1.2倍)も格子縞刺激より小さかったため、全体的な動きを認知するには優位眼の特性は必要ないのではと考えた。

実験4: 健常者における片眼凸レンズ負荷における多モダリティ-VEP

実験3の結果から、優位眼を弱視者の健眼、非優位眼を弱視者の患眼に見立てて良いと判断された。一側の眼に凸レンズを装着させて網膜像を不鮮明化させて両眼視すると両眼干渉が起こり、VEPが変化する。この両眼干渉が優位眼と非優位眼に凸レンズを装着させたときのVEPの変化を検討した(図7)。格子縞刺激では優位眼や非優位眼に+3D負荷した時の両眼視VEPの差はなかった(表2)。動き刺激では両眼視VEPの振幅は影響されず、優位眼と非優位眼の差もなかった(表2)。全体的な動きを認知するには優位眼の特性は必要ないのではと考えた。本実験結果は、優位眼、非優位眼をそれぞれ弱視の健眼、患眼と見なすモデル化は適切でないことが分かった。これは、健常者と弱視者の脳内神経ネットワークの違いに起因するのではないかと考察した。

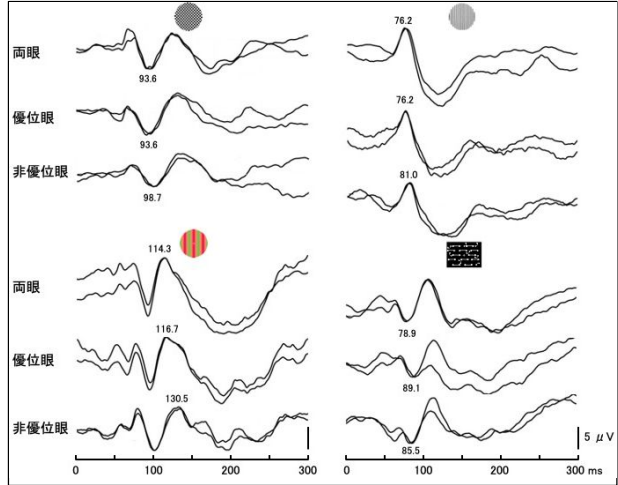


図6: 健常者での優位眼と非優位眼のVEP 両眼視、優位眼、非優位眼における多モダリティVEPの結果(代表例)。

	Check (n=11)	振幅 (μV)	Motion (n=9)	振幅 (μV)
両眼	103.4 \pm 6.8	11.3 \pm 2.6	84.5 \pm 3.2	8.9 \pm 2.1
優位眼	103.7 \pm 6.8	8.3 \pm 3.1	89.0 \pm 4.8	7.9 \pm 1.1
非優位眼	108.6 \pm 9.3	7.2 \pm 2.7	90.0 \pm 5.0	7.4 \pm 2.0
平均 \pm SD				

表1: 健常者での優位眼と非優位眼のVEP

	Check (n=6)	振幅 (μV)	Motion (n=6)	振幅 (μV)
両眼	103.1 \pm 5.7	11.3 \pm 2.6	89.9 \pm 13.3	9.3 \pm 4.1
優位眼+3D	103.4 \pm 5.3	8.2 \pm 2.9	90.9 \pm 12.3	8.4 \pm 2.4
非優位眼+3D	105.5 \pm 7.7	7.9 \pm 2.4	91.0 \pm 13.0	8.6 \pm 1.8
平均 \pm SD				

表2: 健常者での優位眼と非優位眼に対する凸レンズ負荷によるVEPの影響

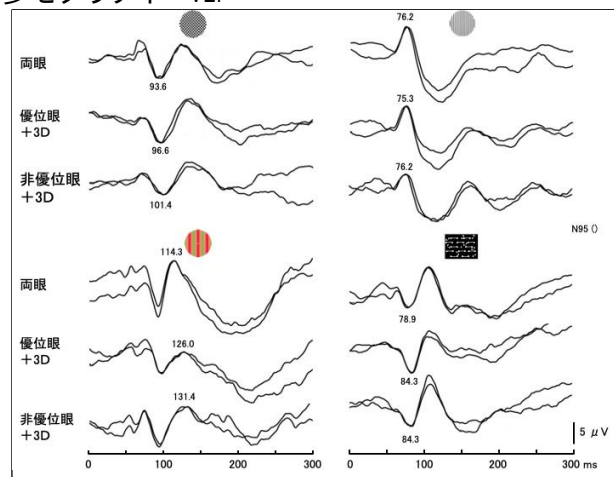


図7: 健常者での優位眼と非優位眼における凸レンズ負荷によるVEPの変化

<引用文献>

1. 三木淳司: 弱視の神経眼科学. 神経眼科, 24: 175-184, 2007.
2. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL. Amblyopia: the normal eye is not normal. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 27: 32-38, 1990.
3. Andrade EP, Berezovsky A, Sacal PY et al. Dysfunction in the fellow eyes of strabismic and anisometropic amblyopic children assessed by visually evoked potentials. Arq Bras Oftalmol, 79: 294-298, 2016.
4. 飛松省三: 脳科学の視点からみた VEP の基礎と臨床応用. 眼臨紀, 16(2): 83-92, 2023.
5. 飛松省三: 視覚誘発電位. Clinical Neuroscience, 30(8): 916-920, 2012.
6. McKerral M et al: Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential. Doc Ophthalmol, 91:181-193, 1996.
7. Seyal M et al: Visual evoked potentials and eye dominance. Electroenceph Clin Neurophysiol, 52:424-428, 1981.
8. Rombouts SARB et al: The functional basis of ocular dominance: functional MRI (fMRI) findings. Neurosci Lett, 221: 1-4, 1996.
9. Erdogan AR et al: Right and left visual cortex areas in healthy subjects with right- and left-eye dominance. Intern J Neurosci, 112: 517-523, 2002.
10. Tobimatsu S & Kato M: The effect of binocular stimulation on each component of transient and steady-state VEPs. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 100: 177-183, 1996.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 飛松省三、山崎貴男	4. 巻 40
2. 論文標題 空間認知障害とそのメカニズム、自閉スペクトラム症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 99-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 2
2. 論文標題 脳科学の視点からみたVEPの基礎と臨床応用	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 眼臨紀	6. 最初と最後の頁 83-92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 7
2. 論文標題 臨床神経生理A to Z. 視覚誘発電位 視覚のメカニズム	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 964-967
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 8
2. 論文標題 臨床神経生理 A to Z. 視覚誘発電位 網膜電図の基礎と臨床	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 996-998
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 9
2. 論文標題 臨床神経生理A to Z. 視覚誘発電位 パターンリバーサル検査	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1119-1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 10
2. 論文標題 臨床神経生理 A to Z. 視覚誘発電位 背側視覚路の機能と評価	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1271-1273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 11
2. 論文標題 臨床神経生理 A to Z. 視覚誘発電位 腹側視覚路の機能と評価	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1395-1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 飛松省三	4. 巻 2
2. 論文標題 ABRとVEPの発見 その展開と臨床神経生理学への貢献	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 28-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 飛松省三
2. 発表標題 脳科学の視点からみたVEPの基礎と臨床応用
3. 学会等名 第78回日本弱視斜視学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飛松省三
2. 発表標題 臨床神経生理からみた経度認知障害と自閉スペクトラム症の病態：システムコパチーとコネクトパチー
3. 学会等名 第27回認知神経科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shozo Tobimatsu
2. 発表標題 Discovery of ABR and VEP: Their contributions to clinical Neurophysiology
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飛松省三
2. 発表標題 視覚情報処理とVEP -脳科学の視点から-
3. 学会等名 2022年度視能訓練学会臨床実地指導者会議（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飛松省三
2. 発表標題 視覚誘発脳磁場(VEF) -V1からV4までの機能探索-
3. 学会等名 日本脳磁図コンソーシアム第10回教育セミナー(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shozo Tobimatsu
2. 発表標題 How to record reliable VEPs
3. 学会等名 第53回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>福岡国際医療福祉大学ホームページ https://fiuhw.takagigakuen.ac.jp/staff/2666/ Research Map https://researchmap.jp/991192 福岡国際医療福祉大学・医療学部・視能訓練学科・教員紹介 https://fiuhw.takagigakuen.ac.jp/staff/2666/ 福岡国際医療福祉大学・医療学部・視能訓練学科・教員紹介 https://fiuhw.takagigakuen.ac.jp/staff/2666/</p>

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
研究分担者	後藤 純信 (Goto Yoshinobu) (30336028)	国際医療福祉大学・医学部・教授 (32206)	研究遂行の補助並びに健常対象者と弱視患者のリクルート

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	山田 絵美 (Yamada Emi) (60737310)	九州大学・人文科学研究院・助教 (17102)	視覚刺激作成と実験の立ち上げ

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