

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09691

研究課題名(和文) 偏中心回転刺激時のマウスの眼球運動解析

研究課題名(英文) Eye movement analysis in mice during eccentric rotation

研究代表者

今井 貴夫 (Imai, Takao)

奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：80570663

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)：我々の日常の動作中には、回転を感じる半規管と直線加速度を感じる耳石が同時に刺激されるので、半規管動眼反射と耳石動眼反射の両者が誘発される。当研究ではマウスを回転中心から離れた位置に固定して回転させる偏中心回転にて、回転刺激と遠心力による直線加速度刺激を与え、その際に誘発される両眼の眼球運動を解析することで、重力と遠心力の合力であるgravito-inertial accelerationの方向へ回転軸が偏倚した眼球運動が誘発されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

すでに回転中の半規管動眼反射と直線運動中の耳石動眼反射を単独で解析する方法は存在していた。しかし、日常動作にて、我々には回転刺激のみ、もしくは直線加速度刺激のみが負荷されるということ稀であり、通常どちらも負荷される。当研究により、回転刺激と直線加速度刺激が同時に加わり、半規管動眼反射と耳石動眼反射の両者が誘発されている際の相互作用を解析することが可能になった。この研究結果を利用することにより、半規管、耳石器の単独の機能は正常であるが、半規管動眼反射と耳石動眼反射の相互作用だけが障害されている新たなめまいを訴える疾患を発見できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：As semicircular canal and otolith are stimulated during the motion in our daily life, both of semicircular canal related vestibulo-ocular reflex and otolith related vestibulo-ocular reflex are induced. When mice undergo eccentric rotation, i.e., they are rotated while displaced from the axis of rotation, they undergo both rotational stimulation and linear acceleration, which induces eye movement that is the sum of canal related vestibulo-ocular reflex and otolith related vestibulo-ocular reflex. In this study, we analyzed this eye movement and showed that the axes of rotation of mice's eyes were shifted to the direction of gravito-inertial acceleration which is the sum of gravity and centrifugal force.

研究分野：神経耳科学

キーワード：耳石動眼反射 半規管動眼反射 遠心力 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

我々の動作時には相対的に景色が動くので、景色を固視するために動作とは反対方向に眼球を動かす眼球運動反射が存在する。眼球運動反射は内耳平衡器官を介した反射である前庭動眼反射と視覚を介した反射である視運動性眼球運動から構成される。この眼球運動反射は暗所でも誘発され、暗所では視運動性眼球運動は誘発されないため、前庭動眼反射が重要な役割を担っていることになる。前庭動眼反射は回転を感受する三半規管により誘発される半規管動眼反射と直線加速度を感受する耳石器により誘発される耳石動眼反射から構成される。半規管動眼反射と耳石動眼反射は我々の身体のバランス感覚の維持に重要な反射である。

これらの半規管動眼反射や耳石動眼反射の障害により、めまい症状が出現する。現在、すでに臨床にて半規管機能は Video Head Impulse Test (vHIT) により評価でき、耳石器機能は前庭誘発筋電位検査 (Vestibular Evoked Myogenic Potential Test, VEMP) により評価できるので、半規管や耳石器の障害は診断できる。しかし、我々の日常の動作は単純な回転刺激、もしくは直線加速度刺激が単独に加わるわけではなく、これらが混在した複雑なものである。回転刺激と直線加速度刺激が同時に加わった際に誘発される前庭動眼反射は半規管動眼反射と耳石動眼反射の単純な足算ではなく、さらにそれらの相互作用が加わった複雑なものであることを我々は報告している¹⁾。よって、回転刺激と直線加速度刺激が同時に加わった際の前庭動眼反射を評価するには、回転刺激のみ、および直線加速度刺激のみ加わった際の前庭動眼反射の評価だけでは不十分で、回転刺激と直線加速度刺激を同時に加えた際に誘発される前庭動眼反射も評価する必要がある。

vHIT 検査は回転刺激を用いた検査であるが、VEMP 検査は直線加速度刺激を用いた検査ではなく、音刺激を用いた検査であるので、vHIT と VEMP の組み合わせで日常の回転刺激と直線加速度刺激の両者が混在した際の半規管動眼反射と耳石動眼反射の相互作用を検査することはできない。この相互作用を評価する方法が存在しない、というのが研究開始当初の背景であり、これを評価する方法の開発が必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的はマウスを回転中心から離れた位置に設置し回転させることによって回転刺激と遠心力による直線加速度刺激を同時に加えた際に誘発される眼球運動を解析することで、半規管動眼反射と耳石動眼反射の相互作用を明らかにすることである。

3. 研究の方法

① 半規管動眼反射の解析

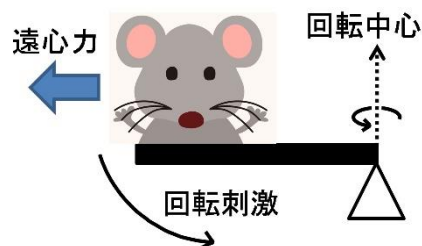
マウスを回転中心上に設置して回転させる中心回転により回転刺激のみを与えた際に誘発される眼球運動を解析する。

② 耳石動眼反射の解析

マウスを直線状のレールの上で動くそりに乗せ、そりを左右方向、もしくは前後方向に往復運動させることにより、直線加速度刺激のみを与えた際に誘発される眼球運動を解析する。

③ 偏中心回転時に誘発される眼球運動の解析

マウスを回転中心から離れた位置に設置して回転させる偏中心回転により、回転刺激と遠心力による直線加速度刺激を同時に与えた際に誘発される眼球運動を解析する



解析は、以下の方法により眼球運動の三次元回転ベクトル解析を行った²⁾。様々な眼位での瞳孔縁を抽出し、楕円近似を行う。眼球は1点を中心に回転しており、眼球運動映像はカメラ軸に垂直な平面に投射された映像である、との仮定の下では、瞳孔縁が形成する楕円の短径は、理論

上、二次元画面上の1点で交わる。しかし、実際には誤差のため、1点では交わらないので、各楕円の短径を形成する直線への距離の和を最小にする点を二次元画面上における眼球運動の回転中心 ($y_c z_c$) とした。瞳孔縁の形成する楕円の短径と長径の長さの比とこの二次元面像上の回転中心と瞳孔中心との距離から瞳孔中心の回転半径 R を求めることができる。瞳孔中心の回転半径が求まれば、任意の眼位の瞳孔中心 ($y_p z_p$) の三次元座標は

$$\left(\sqrt{R^2 - (y_p - y_c)^2 - (z_p - z_c)^2} \quad y_p - y_c \quad z_p - z_c \right)$$

となる。同様にこの任意の眼位での特定の虹彩紋裡の三次元座標が求まる。任意の眼位は参照眼位に対する相対的位置として表現されるので、参照眼位における瞳孔中心の三次元座標を ($x_{pr} y_{pr} z_{pr}$)、虹彩紋裡の三次元座標を ($x_{ir} y_{ir} z_{ir}$)、任意の眼位における瞳孔中心の三次元座標を ($x_{pa} y_{pa} z_{pa}$)、虹彩紋裡の三次元座標を ($x_{ia} y_{ia} z_{ia}$) とすると、

$$M = \begin{pmatrix} x_{pa} & x_{ia} & x_{ca} \\ y_{pa} & y_{ia} & y_{ca} \\ z_{pa} & z_{ia} & z_{ca} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{pr} & x_{ir} & x_{cr} \\ y_{pr} & y_{ir} & y_{cr} \\ z_{pr} & z_{ir} & z_{cr} \end{pmatrix}^{-1} = \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{pmatrix}$$

より参照眼位に対する任意の眼位を表す行列式 M が求まる。($x_{cr} y_{cr} z_{cr}$)、($x_{ca} y_{ca} z_{ca}$) は参照眼位、および任意の眼位における瞳孔中心の三次元座標と虹彩紋裡の三次元座標の外積から求めた三次元座標である。

$$\mathbf{r} = \frac{1}{1 + (R_{11} + R_{22} + R_{33})} \times \begin{pmatrix} R_{32} - R_{23} \\ R_{13} - R_{31} \\ R_{21} - R_{12} \end{pmatrix}$$

の式より、任意の眼球位置の回転ベクトル \mathbf{r} が求まる。

3. 研究成果

当研究の成果は、偏中心回転時には重力と遠心力の合力である gravito-inertial acceleration の方向へ回転軸が偏倚した眼球運動が誘発されることを明らかにしたことである。当研究成果は、半規管、耳石器の単独の機能は正常であるが、両者の相互作用だけが障害されている症例を見つけることができる可能性を示しており、新たなめまいを訴える疾患の発見につながると考えられる。

< 引用文献 >

1. Imai T, Takimoto Y, Takeda N, Okumura T, Inohara H. Three-dimensional analysis of linear vestibulo-ocular reflex in humans during eccentric rotation while facing downwards. *Exp Brain Res* 235(8), 2017; 2575-2590.
2. 今井貴夫, 滝本泰光, 武田憲昭, 森鼻哲生, 猪原秀典. 60周年記念基礎シンポジウム「基礎研究の将来展望」新しいめまい治療法の開発のためのマウスの前庭動眼反射、視運動性眼球運動解析. *Equilibrium Res* 78(3), 2019; 203-211.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Harada Shotaro, Imai Takao, Takimoto Yasumitsu, Ohta Yumi, Sato Takashi, Kamakura Takefumi, Takeda Noriaki, Kitahara Tadashi, Kondo Makoto, Ueno Yuya, Shimada Shoichi, Inohara Hidenori	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96596-x	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 Imai Takao, Inohara Hidenori	4. 巻 -
2. 論文標題 Benign paroxysmal positional vertigo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2022.03.012	査読の有無 有
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 Imai Takao, Uno Atsuhiko, Yamato Akiyuki, Takimoto Yasumitsu, Sato Go, Matsuda Kazunori, Takeda Noriaki, Nishiike Suetaka, Kawashima Kayoko, Iga Tomoko, Ueno Yuya, Ohta Yumi, Sato Takashi, Kamakura Takefumi, Shingai-Higashi Kayoko, Mikami Shinji, Kimura Naomiki, Nakajima Takashi, Tanaka Akihisa, Inohara Hidenori	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of the efficacy of the Epley maneuver and repeated Dix-Hallpike tests for eliminating positional nystagmus: A multicenter randomized study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
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 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2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 今井貴夫
2. 発表標題 シンポジウム 耳石器動眼反射の進化 - 耳石器・機能検査と薬物治療 -
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井貴夫
2. 発表標題 テーマセッション 内耳の病態に迫る前庭刺激検査 「耳石器機能検査－非回転性めまいの病態」
3. 学会等名 第30回 日本耳科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	太田 有美 (Ota Yumi) (00598401)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	原田 祥太郎 (Harada Shotaro) (10824740)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	島田 昌一 (Shimada Shoichi) (20216063)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	佐藤 崇 (Sato Takashi) (30756002)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	

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
---------	---------