

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21700430

研究課題名（和文） 前頭眼野と上丘の注視と視線制御に関わる神経基盤

研究課題名（英文） Neural basis for the control of visual fixation and eye movements by the frontal eye field and the superior colliculus

研究代表者

伊澤 佳子（IZAWA YOSHIKO）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：40372453

研究成果の概要（和文）：我々が何かに注意を払ってそれを見つめている（注視）時には、他の物が視野に入ってもそれを無視する必要がある（選択的注意）。本研究では、訓練したサルの大脳前頭眼野において、微小電流刺激によりサッケードの発現を低閾値で両側性に抑制する部位を明らかにし、その特定の部位を脳組織標本の再構築により同定した。さらに、この部位は滑動性眼球運動の発現も両側性に抑制することが明らかになり、注視の維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Functionally, the suppression of eye movements is essential during visual fixation to hold the image of the target on the fovea (selective attention). In the present study, we identified a localized area in the monkey frontal eye field (FEF) at which electrical stimulation induced suppression of the initiation of saccades bilaterally at low thresholds. This area was also associated with the suppressive effect of stimulation on smooth pursuit eye movements, suggesting that the suppressive control of saccades and pursuit may be exerted by a common neuronal assembly in the FEF.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1800000	540000	2340000
2010年度	800000	240000	1040000
2011年度	700000	210000	910000
年度			
年度			
総計	3300000	990000	4290000

研究分野： 総合領域

科研費の分科・細目： 神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード： 姿勢・運動制御、前頭眼野、上丘、注視、サッケード、滑動性眼球運動

1. 研究開始当初の背景

これまで大脳前頭眼野は、急速眼球運動（サッケード）の発現の中核と考えられてきた。しかし我々は、微小電流刺激により全ての方向の視覚誘導性および記憶誘導性サッケードの発現を強く抑制する部位を前頭眼野に見出し（Izawa et al., J. Neurophysiol. 2004I, II）、この抑制野に、

注視中に強い持続発火を示す注視ニューロンの存在を明らかにした。この注視ニューロンの活動は、注視中に注視点を消しても減少しなかったため、網膜中心窩の光刺激に対する視覚性応答ではなく注視行動そのものに関連していると考えられる。さらに注視ニューロンの発火は通常、視覚誘導性および記憶誘導性サッケードの開始に先行して減少し

た。以上の結果から、前頭眼野のサッケード抑制部位は注視の際に働き、視野内に現れる視標に対して反射的に起こる眼球運動を抑制していると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、前頭眼野とその主な投射先である上丘において、電気生理学的方法と解剖学的方法を組み合わせ、サッケードの抑制と注視に関わる構造基盤を明らかにしようとするものである。さらに、注視中はサッケード以外の眼球運動、特に滑動性眼球運動も抑制されている可能性があると考えられる。そこで、それについての前頭眼野の役割についても調べる。注視は注意の外界への物理的表現と見なせるため、眼球運動の抑制と注視の過程に関わる一連の神経機構の解明は、随意眼球運動の神経制御機構の解明のみならず、注意の脳内機構を探る足がかりになる。

3. 研究の方法

実験は、注視、視覚誘導性サッケードおよび記憶誘導性サッケードを訓練したサルにおいて、前頭眼野の微小電流刺激を行いサッケードが誘発される古典的前頭眼野と、サッケードの発現が両側性に抑制される特定の部位の同定を行った。すなわち、前頭眼野の吻尾側方向および内外側方向において 500 μ m 間隔で電極を刺入し、深さ方向に 400 μ m 間隔で電極を進めながら 80 μ A 以下で電気刺激を行い、電気誘導性サッケードおよび視覚誘導性サッケードの抑制について深さ-閾値曲線の mapping を行った。そしてサッケード抑制の低閾値部位を、脳組織標本の再構築により同定した。

さらに、滑動性眼球運動の抑制について検討するため、サルに滑動性眼球運動を訓練し、前頭眼野の微小電流刺激を行った。刺激部位では、まず電気誘導性サッケードの閾値と、視覚誘導性サッケードの抑制の閾値を確認した後、滑動性眼球運動に対する刺激効果を調べた。

4. 研究成果

前頭眼野の吻尾側方向および内外側方向において、視覚誘導性サッケードの抑制の深さ-閾値曲線を mapping し、サッケード抑制の低閾値部位を同定して脳組織標本の再構築を行った。その結果、この前頭眼野の抑制野は、prearcuate gyrus の弓状溝下行脚に面した限局した部位であることが確認された (図 1; Izawa et al., 2009)。

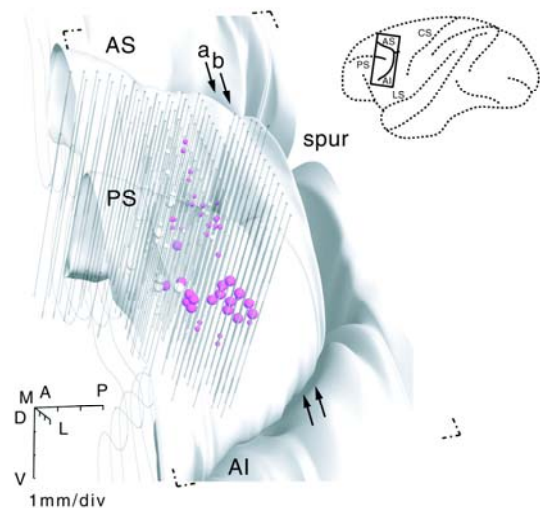


図 1 サル前頭眼野抑制部位の三次元再構築。大きな紫色の丸は、15 μ A 以下の低閾値で視覚誘導性サッケードの発現が両側性に抑制された部位。

この前頭眼野の抑制野では注視中に強い持続発火を示す注視ニューロンが多数記録された。我々は単一神経活動記録を行い、注視ニューロンの発火様式を、注視の維持およびサッケードの開始・停止との関係で解析した。まず、注視ニューロンの活動と視覚刺激の関係を調べるために注視期間中に 400ms の間、注視点を消すと、注視ニューロンの活動は減少するものから増加するものまで連続的に見いだされた。注視期間中に注視点を消しても減少しなかった注視ニューロンの活動は、網膜中心窩の光刺激に対する視覚性応答ではなく注視行動そのものに関連していると考えられる。次にサッケードの開始・停止と注視ニューロンの発火の開始・停止との時間関係を、1 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定を用いて解析した。その結果、注視ニューロンの発火は通常、視覚誘導性および記憶誘導性サッケードの開始に先行して減少した。さらに、前頭眼野の視覚運動性ニューロンおよび運動性ニューロンの発火との時間関係を同一のサルにおいて比較検討した結果、サッケード開始に伴う注視ニューロンの活動の減少は、視覚運動性ニューロンおよび運動性ニューロンの活動の増加とほぼ同時あるいは先行して起こることがわかった。従って、前頭眼野の注視ニューロンの活動の減少による脱抑制と視覚運動性ニューロンおよび運動性ニューロンの活動の増加による興奮の両者が、最終的に脳幹バーストジェネレータのレベルで起こりサッケードの開始につながると考えられる。

さらに、前頭眼野の微小電流刺激を行い、滑動性眼球運動の抑制について検討した。その結果、電気誘導性サッケードが誘発される閾値より低い刺激強度で、滑動性眼球運動の

発現が強く抑制されることがわかった。この抑制は、pursuit initiation のみならず pursuit maintenance においても生じた。また、catch-up サッケードを伴わない滑動性眼球運動においても認められ、滑動性眼球運動そのものが抑制されていることを示している。そして、サッケードの発現を両側性に抑制する前頭眼野の抑制野では、滑動性眼球運動の発現も両側性に抑制されることが明らかになった (Izawa et al., 2011)。この滑動性眼球運動を両側性に抑制するような前頭眼野の抑制野では、初期眼位を変化させても電気誘導性サッケードは誘発されなかった。従って、滑動性眼球運動の抑制は、刺激によってごく小さな振幅の電気誘導性サッケードが誘発されるために起こっているのではないことが確認された (図2)。

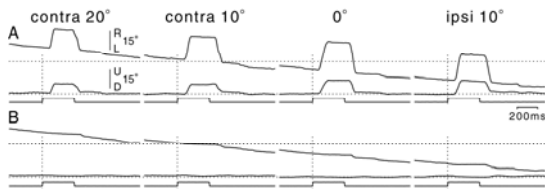


図2 初期眼位を変化させると、刺激の条件が一定であっても電気誘導性サッケードの振幅は変化する (A)。一方、前頭眼野の抑制野では、初期眼位を変化させても電気誘導性サッケードは誘発されない (B)。

本研究により、前頭眼野がサッケードのみならず滑動性眼球運動の発現も抑制し、注視の維持に重要な役割りを果たしていることが示唆された。サッケードと滑動性眼球運動は2つの異なった種類の眼球運動であるが、両者は共通の高次中枢により抑制性制御を受けていると考えられ、この結果は高次の脳機能の理解に繋がる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Suppression of smooth pursuit eye movements induced by electrical stimulation of the monkey frontal eye field. J. Neurophysiol. 106: 2675-2687, 2011, 査読有。
- ② Shinoda Y, Sugiuchi Y, Takahashi M, and Izawa Y, Neural substrate for suppression of omnipause neurons at the onset of saccades. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1233: 100-106, 2011, 査読有。
- ③ 伊澤佳子, 杉内友理子, 篠田義一, 垂直性サッケードの神経回路: 上丘から上斜

筋運動ニューロンに至る経路. 日本眼科学会雑誌 114: 389, 2010, 査読無。

- ④ Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Response properties of fixation neurons and their location in the frontal eye field in the monkey. J. Neurophysiol. 102:2410-2422, 2009, 査読有。

[学会発表] (計17件)

- ① Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Contribution of the frontal eye field to suppressive control of saccades and smooth pursuit eye movements in monkeys, Frontiers in primate neuroscience researches, Tokyo, 2012. 2. 23.
- ② Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Suppression of smooth pursuit eye movements by the frontal eye field in the monkey, The Gordon Research Conference 2011 on Eye Movements, University of New England, Biddeford, Maine, U.S.A., 2011. 7. 31-8. 5.
- ③ Sugiuchi Y, Takahashi M, Izawa Y, and Shinoda Y, Neural circuits for vertical saccades and their similarity to the vestibulo-oculomotor system, The Gordon Research Conference 2011 on Eye Movements, University of New England, Biddeford, Maine, U.S.A., 2011. 7. 31-8. 5.
- ④ 伊澤佳子, 鈴木寿夫, 篠田義一, 抑制から見たサッケード系と滑動性眼球運動系, 第89回日本生理学会大会, 松本, 2012. 3. 31.
- ⑤ 杉内友理子, 高橋真有, 伊澤佳子, 篠田義一, 垂直性サッケードと水平性サッケード生成に関わる神経回路の相同性, 第70回日本めまい平衡医学会総会, 千葉, 2011. 11. 16-18.
- ⑥ 伊澤佳子, 鈴木寿夫, 篠田義一, 前頭眼野による滑動性眼球運動の抑制, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 神戸国際会議場, 2011. 8. 21-24.
- ⑦ 伊澤佳子, 前頭眼野系によるサッケードおよび滑動性眼球運動の制御, 生理学研究研究所研究会「行動制御における脳領域間の機能連関」, 愛知県岡崎市 生理学研究研究所, 2011. 1. 8.
- ⑧ Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Suppressive effects of electrical stimulation of the frontal eye field on smooth pursuit eye movements in the monkey, The 33rd Annual Meeting of the

Japan Neuroscience Society, Kobe, 2010. 9. 2.

- ⑨ 伊澤佳子、鈴木寿夫、篠田義一、サッケード抑制に関わるサル前頭眼野注視ニューロンの活動、第 69 回日本めまい平衡医学会総会、京都、2010. 11. 18-19.
- ⑩ 伊澤佳子、前頭眼野による急速眼球運動および滑動性眼球運動の抑制、第 4 回生理学研究所 Motor Control 研究会、岡崎、2010. 5. 27-29.
- ⑪ Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Neural organization of saccade generation and suppression, International symposium: New perspectives on neural mechanisms of cognition and action, Tamagawa University, Machida, 2009. 11. 13-14.
- ⑫ Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Response properties of fixation neurons in the frontal eye field in the monkey, Eye Movements and Vision, A Symposium in Honor of Fred Miles, Oxford, UK, 2009. 3. 31-4. 3.
- ⑬ Sugiuchi Y, Izawa Y, Takahashi M, and Shinoda Y, Input-output organization of INC neurons in the pathway from the superior colliculus to trochlear motoneurons, Eye Movements and Vision, A Symposium in Honor of Fred Miles, Oxford, UK, 2009. 3. 31-4. 3.
- ⑭ Izawa Y, Suzuki H, and Shinoda Y, Suppression of saccades and response properties of fixation neurons in the monkey frontal eye field, The 32nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, 2009. 9. 16-18.
- ⑮ Sugiuchi Y, Izawa Y, Takahashi M, and Shinoda Y, Properties of input-output organization of INC neurons as a counterpart of IBNs in the horizontal saccade system, The 32nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, 2009. 9. 16-18.
- ⑯ 杉内友理子、伊澤佳子、高橋真有、篠田義一、カハル間質核細胞の入出力機構、第 68 回日本めまい平衡医学会総会、徳島、2009. 11. 25-27.
- ⑰ 伊澤佳子、サル前頭眼野注視ニューロンの活動とサッケードの抑制、第 3 回生理学研究所 Motor Control 研究会、岡崎、2009. 5. 29.

〔図書〕(計 1 件)

- ① 伊澤佳子、前頭眼野 (frontal eye field)、「めまいと平衡障害」、内野善生・古屋信彦編、金原出版、pp. 49-55、2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊澤 佳子 (IZAWA YOSHIKO)

研究者番号 : 40372453

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :