

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06420

研究課題名（和文）前頭眼野における眼球と頭部運動制御の統合

研究課題名（英文）Contribution of the frontal eye field to the control of eye and neck movements

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・准教授（キャリアアップ）

研究者番号：40372453

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：頭部運動は、眼球運動と協調して視線の安定に関わる。我々は訓練したサルにおいて、頭部固定下に大脳前頭眼野刺激を行い、頭部トルクと眼球運動の同時記録を行うことにより、前庭動眼反射とは全く異なる対側向き頭部トルクと同側向き眼球運動が誘発されることを見出した。この眼球運動は頭部トルクと潜時がほぼ等しく、対称的な特性を示すことから、頭部の運動活動のcorollary discharge（随伴発射）により生じたことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

随伴発射は運動活動のinternal feedback（内部帰還）信号が中枢性に生じたものである。本研究により得られた結果は、前頭眼野の随伴発射信号が、随意性頭部運動に伴って代償性眼球運動を起こすことを示している。この前庭動眼反射によらない、前頭眼野による代償性眼球運動の理解は、臨床的に前庭障害の平衡訓練に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Focal stimulation in the frontal eye field (FEF) evoked eye and neck movements. Experiments were performed with concurrent recording of both movements in trained monkeys. We recorded neck forces under a head-restrained condition using a force-measuring system. Taking advantage of this approach, we could analyze neck forces and eye movements that were dissociated from the vestibulo-ocular reflex. We found ipsiversive slow eye movements in combination with contraversive neck forces, suggesting that the FEF may be a source of a corollary discharge signal for compensatory eye movements during voluntary neck movements.

研究分野：神経生理

キーワード：前頭眼野 眼球運動 頭部運動 随伴発射 注視

1. 研究開始当初の背景

頭部運動は、眼球運動と協調して視線の安定に関わる。頭部運動に伴う眼球運動は、特に前庭動眼反射との関係で詳しく調べられてきた。前庭動眼反射は、頭部運動と反対方向に代償性眼球運動を起こし、視線を安定させる。そのため、頭部無拘束下のサルにおける大脳前頭眼野刺激により、対側向き頭部運動と同側向き眼球運動が誘発された場合、一般に前庭動眼反射によるものと区別できなかった。

我々はこれまで、眼球運動を訓練したサルの前頭眼野において、注視の発現に関わる眼球運動の抑制機能を見出し、電気生理学および解剖学的解析を続けている。この抑制部位を系統的にマッピングする過程で、前頭眼野内側部の刺激により頸部の筋が収縮することに気づいたため、頭部固定具にトランスデューサを取り付け、頭部トルクと眼球運動の同時記録を開始した。当初、対側向き頭部トルクと共に同側向きの遅い眼球運動が誘発されることは予想していなかったが、解析を進めると頭部の運動活動の随伴発射により生じたことが強く示唆された。

2. 研究の目的

本研究は、前頭眼野が随意性頭部運動に伴う代償性眼球運動のための随伴発射信号の起源であることを同定し、前頭眼野による眼球と頭部運動制御の機序を電気生理学・解剖学的手法を総合して明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

実験は、訓練したサルにおいて頭部固定下に前頭眼野の微小電流刺激を行い、眼球運動と頭部トルクの同時記録を行った。この方法は、頭部を固定しているため、前庭動眼反射および頸眼反射から分離して眼球運動を解析することが可能となった。刺激条件は、1-ms 巾の陰性矩形波、5-ms 間隔、100 μ A 以下、40-60 発を使用し、注視期間中に前頭眼野の刺激を行った。眼球運動は、赤外線角膜反射像を使った眼位測定装置によって記録した。頭部に働く力は、頭部固定下に 6 分力計測システムによって測定した。

4. 研究成果

我々は前頭眼野に電極を刺入して微小電流刺激を行い、眼球運動と共に誘発される頭部運動を起こす力を計測した。直交する 3 軸方向に働く力と z 軸回りのトルクの内、刺激により大きく変化するのは z 軸回りのトルクであった。この前頭眼野刺激により誘発された頭部トルクと眼球運動のパターンには、2 つのタイプがあった。

まず、振幅の大きなサッケードが誘発される前頭眼野内側部の刺激により、サッケードと共に頭部トルクが誘発されることがわかった (図 1)。誘発されたサッケードと頭部トルクは、どちらも刺激側と反対側向きであった。サッケードと共に頭部トルクが誘発された部位において両者の振幅を測定すると、振幅の大きなサッケードと共に振幅の大きな頭部トルクが誘発されることがわかる。各刺激 track において、サッケードの振幅と頭部トルクの振幅の深さ方向の経過を調べると、両者はほぼ平行していた。この頭部トルクの潜時は、サッケードの潜時よりも通常長かった。刺激強度を変化させると、サッケードと頭部トルクは異なった特性を示し、刺激を強くするに従ってサッケードの振幅が all-or-none 的に増加するのに対して頭部トルクの振幅は徐々に増加した。これは、サッケードと頭部運動の制御に違いがあることを示唆していると考えられる。

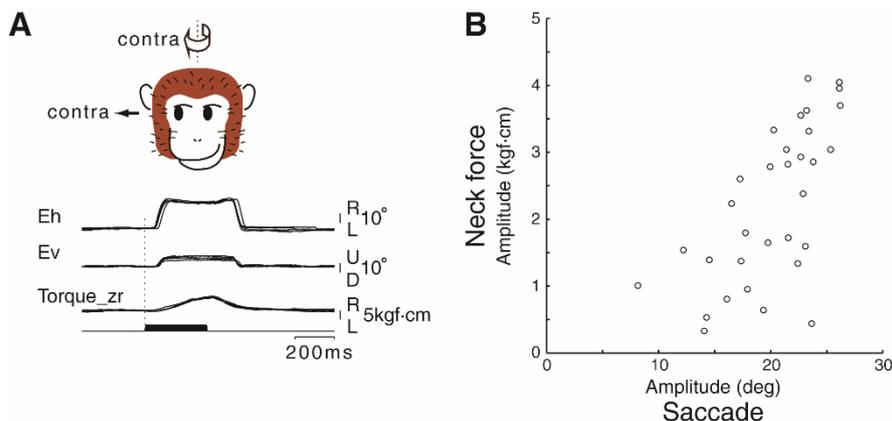


図 1 前頭眼野刺激により誘発された頭部トルクとサッケードの関係。
 A: 前頭眼野刺激 (60 μ A) により誘発された対側向きサッケードと対側向き頭部トルク。Eh, horizontal eye position; Ev, vertical eye position.
 B: 誘発された頭部トルクの振幅を、サッケードの振幅に対してプロットしている。

一方、もう 1 つのタイプでは、前頭眼野内側後部の刺激により、頭部トルクが遅い眼球運動と共に誘発された。このタイプでは、対側向き頭部トルクと共に、緩徐に刺激同側に向かう遅い眼

球運動が誘発された (図 2)。我々は脳組織標本の再構築を行い、頭部トルクが遅い眼球運動と共に誘発された刺激部位を同定した。各刺激 track において、遅い眼球運動の振幅と頭部トルクの振幅の深さ方向の経過を調べると、両者はほぼ平行していた。この遅い眼球運動の潜時を計測すると、頭部トルクの潜時とほぼ等しかった。そこで、誘発された同側向きの遅い眼球運動と対側向きの頭部トルクの信号の平均をそれぞれ求めると、この両者は潜時がほぼ等しく、対称的な特性を示すことがわかった。

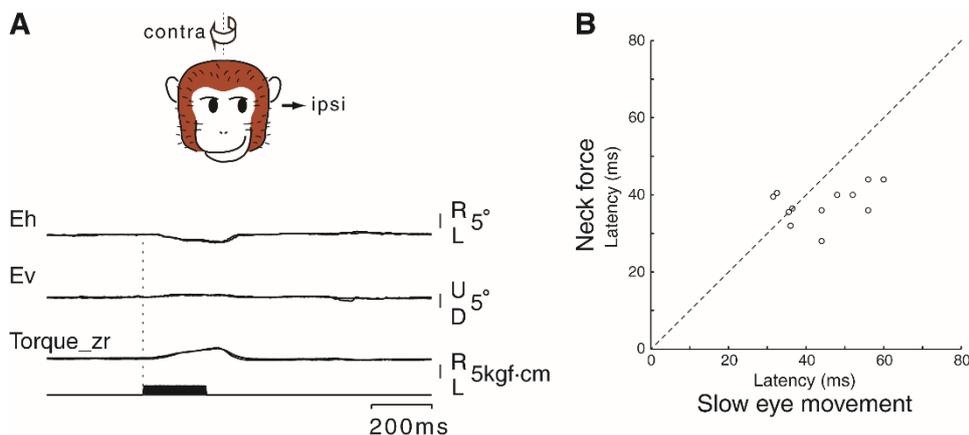


図 2 前頭眼野刺激により誘発された頭部トルクと遅い眼球運動の関係。

A: 前頭眼野刺激 (100 μ A) により誘発された同側向きの遅い眼球運動と対側向き頭部トルク。B: 誘発された頭部トルクと遅い眼球運動の潜時の比較。

以上の結果から、前頭眼野は眼球運動のみならず頭部運動にも関係しており、刺激により対側向き頭部トルクと共に対側向きサッケードが誘発される部位は大きな視線の移動に関わり、対側向き頭部トルクと共に同側向きの遅い眼球運動が誘発される部位は視覚の安定性に関わるものと考えられる。この同側向きの遅い眼球運動と対側向き頭部トルクは潜時がほぼ等しく、対称的な特性を示すことから、前頭眼野が随意性頭部運動に伴う代償性眼球運動のための随伴発射信号の起源であることを示唆している。

まず、大きな視線の移動に関わると考えられる対側向きサッケードと頭部トルクは、これまでに前頭眼野刺激によって誘発されることが報告されているサッケードと頭部運動 (あるいは頸筋活動) に対応している (Elsley et al. 2007; Guitton and Mandl 1978; Knight and Fuchs 2007; Monteon et al. 2010)。先行研究における頭部運動の潜時が、サッケードの潜時より長かったのと同様に、頭部トルクの潜時はサッケードの潜時よりも通常長かった。このことは、頭部トルクが頭部運動の指標として信頼できることを裏づけている。一側前頭眼野障害の結果からも、前頭眼野が眼球と頭部運動の協調に重要な役割を果たしていることが報告されている (van der Steen et al. 1986)。前頭眼野の出力経路においては、上丘そして橋網様体も眼球と頭部運動の協調に関わることが示されている (Sparks et al. 2001)。しかし眼球運動に比較して、多数の筋と関節が複雑に関係する頭部運動は、その出力系中枢神経回路の詳細がまだ十分解明されていない。

さらに本研究では、刺激により対側向き頭部トルクと同側向きの遅い眼球運動が誘発される部位が、前頭眼野内側後部に見出され、視覚の安定性に関わるものと考えられた。これまで頭部無拘束下のサルにおいて、前頭眼野刺激により対側向き頭部運動と同側向き眼球運動が誘発された場合、一般に前庭動眼反射によるものと区別できなかった。しかし、我々は頭部固定下に頭部トルクと眼球運動の同時記録を行うことにより、前庭動眼反射から分離して、頭部の運動活動の随伴発射により生じたと考えられる眼球運動を解析することが可能となった。随伴発射の概念は、19世紀に Helmholtz が眼球運動による視野の動きを代償する機構として “effort of will” と呼んだものに遡る。すなわち彼は、眼球を指で受動的に動かすと視野の動きを感じるのに、能動的に眼球運動を行うと感じないのは、この働きによると考えた。その神経基盤として、Sperry (1950) は運動活動の内部帰還信号が中枢性に生じたものを随伴発射 corollary discharge と名づけた。随伴発射の概念は、von Holst と Mittelstaedt (1950) によって名づけられた efference copy (遠心性コピー) の概念と本質的に同じである。これまでに、頭部運動を代償する予測性眼球運動は Bizzi ら (1972) によって記述されている。頭部運動に伴う代償性眼球運動は、前庭機能が障害されたサルおよびヒトにおいても認められている。さらに最近、King ら (2013) は両側前庭迷路障害のモルモットにおいて、随意性頭部運動の随伴発射により生じたと考えられる代償性眼球運動を報告している。これらの報告は、前庭動眼反射を除いても、頭部運動の随伴発射により代償性眼球運動が起こり得ることを支持している。

臨床的に前庭機能障害において、随意性頭部運動の訓練は、視覚安定性を改善するために良く用いられる。前庭機能障害後の代償過程に影響を与える因子として、視覚入力や固有受容感覚入力のみでなく、随伴発射の果たす役割を理解することは、平衡訓練の能率を高めることに役立つと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 伊澤佳子	4. 巻 80
2. 論文標題 前頭眼野の局所電流刺激により誘発される眼球と頭部の運動活動	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Equilibrium Res.	6. 最初と最後の頁 580-584
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3757/jser.80.580	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Izawa, Y. and Suzuki, H.
2. 発表標題 Contribution of the activity of fixation neurons in the primate frontal eye field to the suppression of optokinetic and vestibular nystagmus.
3. 学会等名 The Gordon Research Conference 2023 on Eye Movements（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊澤佳子, 鈴木寿夫
2. 発表標題 視運動性眼振の抑制に関わるサル前頭眼野注視ニューロンの活動
3. 学会等名 第82回日本めまい平衡医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊澤佳子, 鈴木寿夫
2. 発表標題 頭部運動と代償性眼球運動の発現に関わる前頭眼野の機能
3. 学会等名 第81回日本めまい平衡医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Izawa, Y., Suzuki, H.
2. 発表標題 Suppressive control of optokinetic nystagmus by the primate frontal eye field.
3. 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023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

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