

## 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25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500355

研究課題名（和文） 三次元眼球運動の制御メカニズム－輻輳性眼球運動の神経機構－

研究課題名（英文） Neural substrate for vergence 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

## 研究成果の概要（和文）：

これまで明らかにされていなかった、輻輳性眼球運動に関与する神経機構を解析した。従来、急速眼球運動の生成に関与することが知られている上丘の頭側部に、輻輳性眼球運動に関与すると考えられるニューロンが存在することが示唆された。その出力は、動眼神経核背側部の中脳灰白質から中脳網様体にかけての領域に存在する介在ニューロンを介して、内直筋および外直筋の運動ニューロンに伝えられると考えられた。

## 研究成果の概要（英文）：

This study was aimed at analyzing the neural substrate for vergence eye movements. The results suggested that the pathway from the rostral part of the superior colliculus to medial rectus motoneurons via the area dorsal to the oculomotor nuclei and the adjacent reticular formation is involved in vergence eye movements.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：眼球運動、運動制御、外眼筋、輻輳、核上性ニューロン、上丘

## 1. 研究開始当初の背景

輻輳性眼球運動は、高等な frontal-eyed animal において出現し、奥行き方向に視線

を移動させる眼球運動であり、視覚系認知機能にとって重要である立体視を可能にする。輻輳は、遠くから近くへの奥行き方向に視線

を移動させる時に生じる、近見反射（輻輳 < 両眼球の内転>、焦点調節、縮瞳）の3要素のひとつである。輻輳・開散をおこさせる刺激には、融像刺激（retinal disparity）、調節刺激（像のボケ）があるが、ニューロン活動の記録時、両者を分離し、純粹に輻輳運動のみに関する神経活動であることを確実にするには技術的に大きな困難があった。Maysら(1984, 1986)はそれを克服し、サルで動眼神経核尾側部の背外側部に、輻輳性眼球運動の角度や速度に応じる細胞の存在を報告した。また、Bandoら（1996）はネコで頭頂後頭葉の lateral suprasylvian (LS) 領域の一部に、輻輳性眼球運動に関連して活動する細胞が存在することを示した。

一方、上丘は、従来サッケードの中核とされてきたが、近年になり、その頭側部は、輻輳性眼球運動にも関与することが提唱された（Guittonら, Ohtsukaら）。

このように、輻輳性眼球運動に関連した活動を行うニューロンの局在と、活動パターンについて若干の知見があるものの、その神経回路についてはほとんど知られていない。

## 2. 研究の目的

三次元眼球運動制御系を理解するため、これまでに示唆されている、上丘の輻輳性眼球運動の制御への関与について、上丘のどの部位が、どのような経路を経て外眼筋に影響を及ぼすのかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

急性ネコの *in vivo* 標本において解剖学的方法を用いて、上丘から、内直筋、外直筋に至る出力系を解析した。wheatgerm agglutinin-conjugated HRP (WGA-HRP) を内直筋および外直筋の支配神経にとりこませ、核上性ニューロンをシナプス超え逆行性

標識法(transsynaptic labeling)を用いて標識させ、その分布を明らかにした。次に、上丘の各部位に、順行性神経標識物質である dextran biotin (DB)を注入し、上記で明らかになった、水平系外眼筋運動ニューロンに投射する核上性ニューロンの分布域に投射するかどうかを検討した。

次に、同一動物で、上記の transsynaptic labeling と順行性標識を行い、二重染色を用いて、同一切片上で順行性に標識された上丘ニューロンの終末が、transsynaptic に標識された垂直系眼球運動系の核上性ニューロンと結合しているかどうかを調べた。

## 4. 研究成果

ネコにおいて外転神経に WGA-HRP を取り込ませ、transsynaptic な逆行性標識で標識される核上性ニューロンの分布部領域を解析した。これまでに前庭動眼反射およびサッケードの発現経路として、外直筋運動ニューロンに投射することが同定されている、両側前庭神経核、同側傍正中橋網様体 (paramedian pontine reticular formation, PPRF)の興奮性バーストニューロン (excitatory burst neuron, EBN) 領域、対側傍正中橋網様体の抑制性バーストニューロン (inhibitory burst neuron, IBN) 領域、舌下神経核の他に、動眼神経核の背側部から連続的に中脳網様体に広がる領域に両側性に多数の細胞が認められ、これらは輻輳に関連する抑制性核上性ニューロンあるいは開散に関連する興奮性核上性ニューロンの候補である可能性があると考えられた。次に、同様に内直筋神経に WGA-HRP を取り込ませ、transsynaptic に逆行性に標識された細胞の分布を解析した。これまでに前庭動眼反射系、サッケード系として内直筋運動ニューロンに投射することが同定されている、両側前庭

神経核、対側外転神経核の他に、両側の動眼神経背側部から中脳網様体にかけての領域に細胞が認められ、これらは輻輳に関与する興奮性核上性ニューロン、あるいは開散に関連する抑制性核上性ニューロンの候補である可能性が考えられた。以上の知見から、動眼神経背側部から中脳網様体にかけての領域は、外直筋運動ニューロン、内直筋運動ニューロンのいずれの出力路にも共通する領域であり、輻輳、開散に関与する可能性があると推定された。

上丘の各部位に、DB を注入し、中脳における投射部位を解析した。その結果、上丘の頭側部を含む注入により、動眼神経核の背側部から中脳網様体にかけての領域に投射が認められた。

次に、内直筋神経に WGA-HRP を注入し、同一動物で上丘に DB を注入した標本で、WGA-HRP と DB の二重染色を行った。その結果、同一切片上で、動眼神経核の背側部から中脳網様体にかけての領域に存在する、内直筋運動ニューロンに投射する核上性ニューロンに、上丘からの投射が存在することを示す知見が得られ、この経路が輻輳性眼球運動に関与することが示唆された。上丘は急速眼球運動の下位中枢としてよく知られているが、その頭側部が輻輳性眼球運動にも関与していることは、この部位が急速眼球運動と輻輳性眼球運動の相互作用のおこる場である可能性を示唆し、その神経回路の実態は今後の研究課題である。

#### 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 9 件)

1. Sugiuchi Y, Takahashi M, and Shinoda Y. Input-output organization of inhibitory neurons in the interstitial nucleus of Cajal

projecting to the contralateral trochlear and oculomotor nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 2013, in press 査読有

2. 杉内友理子, 前庭脊髄路, *Clinical Neuroscience*, めまい Vertigo, Dizziness or Else? Vol.30 (1), 37-42, 2012 査読無

3. 杉内友理子. 眼球運動系の抑制ニューロン, 抑制性シナプスの基礎と臨床. *Clinical Neuroscience*, Vol.30 (12): 1363-1368, 2012. 査読無

4. Sugiuchi Y, Takahashi M, Izawa Y, and Shinoda Y. Input-output organization of inhibitory burst neurons in the interstitial nucleus of Cajal. *Annals of the New York Academy of Sciences Suppl 1233*: 133-151, 2011. 査読有

5. Takahashi M, Sugiuchi Y, and Shinoda Y. Commissural inhibition between bilateral superior colliculi for saccades and bilateral vestibular nuclei for vestibulo-ocular reflex (VOR). *Annals of the New York Academy of Sciences Suppl 1233*: 152-174, 2011. 査読有

6. Shinoda Y, Sugiuchi Y, Takahashi M, and Izawa Y. Neural substrate for suppression of omnipause neurons at the onset of saccades. *Annals of the New York Academy of Sciences 1233*: 100-106, 2011. 査読有

7. 杉内友理子, 高橋真有. 急速眼球運動の神経機構 -前庭系との接点-. *Equilibrium Research 70*: 89-94, 2011. 査読有

8. Takahashi M, Sugiuchi Y, and Shinoda Y. Topographic organization of excitatory and inhibitory commissural connections in the superior colliculi and their functional roles in saccade generation. *Journal of Neurophysiology*, 104: 3146-3167, 2010.

査読有

9. 杉内友理子, 高橋真有. 上丘における機能局在について. *Equilibrium Research* 69: 58-63, 2010. 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. 杉内友理子, 高橋真有, 伊澤佳子, 篠田義一, 垂直性サッケード生成に關与する抑制性核上性ニューロン, 第 71 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2012.11.28-30, 東京
2. 高橋真有, 杉内友理子, 篠田義一, サッケード系の座標軸と Listing の法則の中枢性神経基盤, 第 71 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2012.11.28-30, 東京
3. 高橋真有, 杉内友理子, 篠田義一, 上丘間交連性結合の機能的役割と前庭動眼反射系および Listing の法則との関わり  
Functional roles of commissural inhibition and excitation between the superior colliculi for control of vertical saccades in relation to the VOR and Listing's law. 第 35 回日本神経科学大会, 2012.9.18-22, 名古屋.
4. Takahashi M, Shinoda Y. and Sugiuchi Y. Functional roles of commissural inhibition and excitation between the superior colliculi for control of saccades in relation to Listings law and the VOR. *Neural Control of Movement 22nd Annual Meeting*, 2012.4.23-29, Venice, Italy
5. 高橋真有, 杉内友理子, 篠田義一, 垂直性サッケード生成における上丘交連性結合の機能的役割と前庭動眼反射(VOR)系との相似, 第 70 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2011.11.16-18, 千葉
6. 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關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・学術講演会, 2011.11.16-18, 千葉

7. Sugiuchi Y., Takahashi M, Izawa Y, and Shinoda Y. Neural circuits for vertical saccades and their similarity to the vestibulooculomotor system, 2011.7.31-8.5, University of New England, Biddeford, Maine, USA.
8. Takahashi M, Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Functional roles of tectal commissural inhibition and excitation for generation of horizontal and vertical saccades. 2011.7.31-8.5, University of New England, Biddeford, Maine, USA.
9. Sugiuchi Y., Takahashi M, Izawa Y, and Shinoda Y. Input-output organization of excitatory and inhibitory premotor neurons in the vertical saccade system. *Basic and Clinical Ocular Motor and Vestibular Research: A Tribute to John Leigh*, 2011.3.25-27, Buenos Aires, Argentina
10. Takahashi M, Sugiuchi Y., and Shinoda Y. Commissural inhibition between bilateral superior colliculi for saccades and bilateral vestibular nuclei for VOR. *Basic and Clinical Ocular Motor and Vestibular Research: A Tribute to John Leigh*, 2011.3.25-27, Buenos Aires, Argentina
11. 杉内友理子 「急速眼球運動の神経機構—前庭系とのかかわり—」 シンポジウム 1 「前庭系の最先端研究—分子生物学からシステムニューロサイエンスまで」 第 69 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2010.11.18-19, 京都
12. 高橋真有, 杉内友理子, 篠田義一, 垂直性サッケード生成に關わる左右上丘間の興奮性・抑制性交連性細胞の同定, 第 69 回日本めまい平衡医学会総会, 2010.11.18-19. 京

都

13. 高橋 真有, 杉内 友理子, 篠田 義一、左右上丘間の交連性結合の形態と垂直系および水平系サッケード生成における機能的役割について.. Topographic organization of commissural connections between the two superior colliculi and their functional roles for generating horizontal and vertical saccades. 第33回日本神経科学大会 (第53回日本神経化学会大会および第20回日本神経回路学会大会 合同大会), 2010.9.2-4, 神戸

14. Sugiuchi Y, Takahashi M, Izawa Y, Shinoda Y. Neural circuit for generation of vertical saccades –Input-output organization of neurons in the interstitial nucleus of Cajal–. Advances in Oculomotor and Vestibular Systems, A Tribute to Professor Edward Keller, A Satellite Meeting of the Society for the Neural Control of Movement 20th Annual Meeting, 2010.4.18-20, Naples, Florida, U.S.A.

〔図書〕 (計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

杉内友理子. 「脳科学辞典」, INCF

(International Neuroinformatics

Coordinating Facility) 日本ノード, インタ

ーネット上脳科学用語解説, 編集・田中啓治,

御子柴克彦, 2012.

(1) 動眼神経核

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/動眼神経核>

(2) 平衡感覚 <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/ノート>

(3) 前庭神経核

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/ノート>

(4) 前庭脊髄路

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/ノート>

(5) 半規管と耳石器

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/半規管と耳石器>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

( なし )

(3) 連携研究者

( なし )