サル視索核破壊による視運動性眼振への影響

山形大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：小池吉郎教授）

原 田 浩 二

THE EFFECTS OF LESIONS OF THE NUCLEUS OF OPTIC TRACT
ON THE OPTOKINETIC NYSTAGMUS IN MONKEYS

KOJI HARADA, M.D.

Department of Otolaryngology, Yamagata University School of Medicine

The nucleus of optic tract (NOT) is considered as an essential premotor area for the generation of optokinetic nystagmus (OKN) in afoveate animals. In the primates, however, very little information on the optokinetic (OK) subcortical pathway, either anatomically or physiologically, is available. In order to clarify the role of the NOT in generation of OKN, the lateral preectum including the NOT were destroyed by surgical knife or electrolytic device in nine monkeys (*Macaca Fascicularis*). In three monkeys whose NOTs were totally damaged, OKN were totally abolished against optokinetic (OK) stimulation toward the side of lesion, whereas OK stimulation toward the contralateral side generated the normal gain of OKN. This phenomenon was identical in both monocular and binocular stimulation. In two monkeys with partial NOT-lesions, OKN were produced against OK stimulation toward the side of lesion, but gain of OKN was less than 0.6. In four other monkeys whose NOTs were spared, OK stimulation in both directions generated the normal gain of OKN. Smooth pursuit and saccade were normal in all NOT-lesioned monkeys.

Consequently, the present study suggests that the NOT in monkey will be the first relay station in the OKN same as in non-primates, and the functional pathways of OKN and other visually induced eye movements may be separate at the level of the NOT.

Key words: サル・視索核, 視運動性眼振

A 90—1374—13522

はじめに

近年、視運動性眼振 (Optokinetic Nystagmus; OKN) の経路が電気生理学的及び組織解剖学的研究により明らかにされつつある。前庭核ニューロンは前庭刺激ばかりでなく視運動性刺激にも応じて方向選択性に反応することがラット¹⁾、ネコ²⁾³⁾⁴⁾、サル⁵⁾⁶⁾で報告されている。また、モルモット⁷⁾、ウサギ⁸⁾で前庭核 (vestibular nuclei; VN) を破壊すると、これらの動物では OKN が解発されなかった。一方、視索核 (nucleus of optic tract; NOT) 及び橋被蓋網様体核 (nucleus reticularis tegmenti pontis; NRT) のニュー

ロンも視運動性刺激に対して方向選択性に応ずることがラット⁹⁾、ウサギ¹⁰⁾、ネコ²⁾¹¹⁾¹²⁾で報告されている。更に、前庭核から視運動性刺激に応ずるユニットを誘導しておいて NOT, NRT を破壊すると、前庭核からの視運動性刺激に応ずるユニットが減弱または消失することがラット¹³⁾、ネコ²⁾で確かめられ、また、これらの核の破壊で術後十分に覚醒した後 OKN が著明に障害されることも確かめられている。一方、この NOT, NRT を破壊した慢性実験のウサギ¹⁴⁾、ネコ¹⁵⁾¹⁶⁾で破壊側へ向かう OKN 緩徐相が著明に障害されることも報告されている。以上の実験事実よりラット¹³⁾¹⁷⁾、ネ

コ²¹⁸⁾等中心窩を持たない動物では NOT-NRT-VN のルートが OKN に関係していると考えられるようになった。このように中心窩を持たない動物での電気生理学的所見の進歩にもかかわらず、中心窩を持ったサルでは、OKN の経路に関する報告は非常に少なく、NOT の OKN に対する役割を論じた文献はいまだみられない。

この実験の目的は、前述した生理学的、解剖学的研究にもとづいて、サル NOT における OKN を含めた視性眼運動に対する役割を明確にすることである。

実験方法

実験動物作成

2.5-3.5Kg の 9 匹のカニクイザルを用い、ハロセン麻酔下に頭頂部頭蓋骨を露出し、骨ドリルで小穴を開け 3 本ボルトを植え込み、デンタルアクリルで固定した¹⁹⁾。その上に直径 7mm の 4 本のアルミニウム管を埋め込み、眼運動記録の際、これとサル用固定器を連結して頭部を動かないようにした²⁰⁾。また、電極(Ag-AgCl 製)を両側の外眼角の頬骨下と右眼の上下の骨に埋め込んだ²¹⁾。眼運動記録は、この手術操作の影響がなくなった約 1 週目より開始した。

眼運動の記録条件

眼運動の記録は DC 誘導 (0-20Hz, -3dB) で行い、眼球運動速度は 0.03 秒の時定数で記録した。眼運動の校正は、眼前 18.5cm の位置を 20° 振幅で動く視標を追従させて行った。視性眼運動は、視運動性眼振 (OKN)、滑動性眼球運動、衝動性眼球運動、温度性眼振に対する固視による抑制、注視眼振等の検査について行った。OKN は直径 120cm のプラスチックドームに白線 4° 幅、黒線 26° 幅を全周に投影し、これをコンピューターで制御、回転させて視運動性刺激とした (第一医科製)。暗所下に椅子を 40°/s で回転させ、前庭性眼振が消失したことを確認したところで、ドームに固定した線条を投影すると視運動性眼振が得られる。この時に得られた最大眼振緩徐相速度が刺激速度と等しいと仮定し³⁾、刺激速度が 40°/s であるので、この最大眼振緩徐相速度を 40°/s とし、校正とした。垂直軸の OKN はサルを側臥位にして水平軸の OKN と同様に視運動性刺激を加えて行った²²⁾。滑動性眼球運動は、眼運動の校正と同じくファンクションジェネレーターで駆動される視標を眼前 18.5cm におき、20° 振幅で三角波状に動かし、それを追従させて行った。刺激は 0.2Hz (8°/s)、0.4Hz (16°/s)、0.8Hz (32°/s) の周波数を用いた。衝

動性眼球運動、注視眼振検査は、正中より外側 10° 幅の位置に視標を示し、それを交互に注視させて行った、温度性眼振に対する固視抑制効果は 27°C の冷水、47°C の温水で左右両耳を交互に 7 分の休止期をおいて灌流し眼振緩徐相速度が最大に達した後 10 秒間、光を点灯し眼前の視標 (干しブドウまたはバナナ) を固視させて眼振の抑制率 (1-固視前の最大緩徐相速度/固視時の最大緩徐相速度) を計測した²³⁾。

手術操作

眼振電図による破壊前の視性眼運動のコントロールをとった後、視蓋前域にある NOT の破壊を行った。ハロセン麻酔下に後頭骨を開窓したところで脳圧をあげるため、20% D-マンニトールを点滴静注した。そして硬膜を切開、後頭葉を露出、大脳鎌より側方へ後頭葉を圧排し、上丘、視蓋前域、脳梁後部を明視下に確認した。こうして上丘の前外側方を上丘の外縁を含めて、約 2mm の深さと長さでメスで切開した。手術はすべてのサルで左側の視蓋前域を破壊した。破壊後十分回復を待って約 1 週間後より眼運動を記録した。この間抗生剤、場合によってはステロイドを投与した。

組織学的検索

破壊後経時的に十分に眼運動を記録した後、ペントバルビタールでサルを麻酔し、左心室より生理食塩水で脳を灌流し、10% ホルマリンにて固定した。取り出した脳をパラフィンあるいはセロイジン包埋した後、20μm の連続横断切片とし、5 枚に 1 枚の割に組織を採取し、Klüver-Barrera 染色を施し、破壊部位を再構成した。視蓋前域の細胞構築は報告者により命名がまちまちであるが^{24)~33)}、NOT の細胞が比較的大型で上丘腕の中にあることより、すべての研究者が NOT については記載しており、この同定は比較的容易であった。視蓋前域の諸核の構成は Atlas and Ingram²⁵⁾、Benevento and Standage²⁷⁾、Carpenter and Pierson²⁹⁾、Leichnetz³²⁾、Pierson and Carpenter³³⁾ によった。

結 果

NOT の破壊直後はすべてのサルで暗所下に破壊側すなわち左向きの自発眼振を認めた。しかし、この眼振は最大でも 2°/s 以下の緩徐相速度で明所では認められず、2 週間以内に消失した。3 匹のサル (M9, M12, M27) では、術直後は眼前の物体が認識できないよう

に見受けられたが、1週間以内に回復した。眼運動は水平、垂直軸とも制限はなく対光反射は直接、間接とも正常であった。また M29 では術後数日間破壊側へ向かう回転運動が見られた³⁴⁾。他の5匹のサルでは術直後より正常と思われた。術後1週間ですべてのサルは回復しケージによじ登るようになった。

破壊巣の範囲

NOT はすべてのサルで左側の破壊を行った。図1上段は M27 の取り出した脳幹を背面より見たものである。これに見るように破壊巣は極めて小さい。下段のようにこの部位を組織標本にすると外側の視蓋前域に破壊巣がみられるが、NOT だけを選択的に破壊することは不可能で何らかの周囲組織の破壊がみられた。これはすべてのサルに認められ、サルによりその広がりは異なっていた。そこで破壊巣の範囲から3つの群に分類した。すなわち、NOT がほぼ完全に破壊さ

れていた第一群 (M9, M12, M27)、NOT の部分破壊の見られた第二群 (M25, M29)、NOT は破壊されていないかあるいはごく表面だけ破壊のみられた第三群 (M11, M20, M23, M28) である。

視蓋前域の組織の再構成したものを図2, 3, 4に示す。図2に示すように第一群の破壊巣は広く、NOT の吻側から尾側までほぼ完全に破壊されていた。下レンズ状核 (sublentiform nucleus; SLN) は NOT の腹側に接しているため、範囲はやや狭くなるが NOT と同じレベルで破壊されていた。上丘腕 (brachium of superior colliculus; BSC) も NOT がこのなかに位置するため、NOT と同レベルで破壊されていた。内側視床枕核 (medial pulvinar nucleus; mPuN) および上丘 (superior colliculus; SC) も解剖学的位置関係から部分的に破壊されていた (図2)。一方、視蓋前域核 (nucleus of pretectal area; NPA) は M27 (図2左端) で部分的に破壊されていたが、M9, M12 (図2中央, 右端) では破壊されていなかった。後交連核 (nucleus of posterior commissure; NPC) および後交連線維 (fiber of posterior commissure; PC) も M27 でごく一部が破壊されていたが、M9, M12 では破壊されていなかった。視蓋前域オリブ核 (pretectal olivary nucleus; PON) は M9 で尾側に破壊巣がみられたが、M12, M27 では破壊されていなかった (図2)。

図3に第二群の組織の再構成図を示す。M25 では破壊巣は NOT の吻側から尾側まで及び、周囲組織への広がり第一群と大差がないが、NOT そのものの破壊は部分的なものであった (図3左)。これに比し、M29 の破壊巣は小さく NOT の尾側に限られていた (図3右)。周囲組織の破壊は2匹のサルとも SC の外側で全層にわたってみられ、BSC, SLN にもおよんでいた。M25 では NPA, mPuN に破壊巣がみられたが、PON, PC, NPC は破壊されていなかった。M29 では PON が破壊され、NPA, mPuN は破壊されていなかった (図3)。

第三群の再構成図を図4に示す。前述の2つの群に比し、破壊巣の広がり概して表面的で小さい。M28 では NOT のごく表面にわずかに破壊が及んでいるが、他の3匹のサルでは NOT に破壊はみられない。M11 は視蓋前域の内側が吻側から尾側まで破壊され、NPA のほぼ全域および NPC, BSC, mPuN が部分的、SC の浅層、PC がごく一部破壊されていた。M20 では破壊巣の広がり M29 と類似している。すなわち、破壊巣が SC の外側で全層に及んでいるのは M29 と同

図1 脳幹上部背側の灌流固定標本 (上段) および視蓋前域のレベルの組織標本 (下段)

M27の視蓋前域の破壊巣を矢印で示す。上段では上丘と視床枕の間の外側に破壊がみられる。下段にセロイジン包埋、Klüver-Barrera 染色による M27 の視蓋前域の組織標本を示す。上丘腕を含めた視蓋前域外側が破壊され組織の脱落がみられる。

図2 第一群のサルの組織標本の再構成図

破壊巣を黒塗りで示す。各組織間は $400\mu\text{m}$ とした。再構成図は左よりM9, M12, M27で、すべて破壊巣はNOTの吻側から尾側まで及んでいる。NPA-視蓋前域核, BSC-上丘腕, CTT-皮質視蓋路, DM-視床背内側核, HN-手綱, LGB-外側膝状体, MGB-内側膝状体, mPuN-内側視床枕核, NOT-視索核, NPS-後交連核, PAG-中脳水道周辺灰白質, PC-後交連核, PON-視蓋前域オリブ核, SC-上丘, SCD-上丘深層, SCI-上丘中間層, SCS-上丘浅層, SLN-下レンズ状核, TR-後屈路。

図3 第二群のサルの組織標本の再構成図

左側にM25, 右側にM29の再構成図を示す。M25では破壊巣は視蓋前域外側の吻側から尾側まで及んでおり、M12(図2)と類似しているが、NOTの破壊はより部分的である。M29ではNOTの破壊は尾側に部分的に認められる。

様であるが、しかし破壊巣は、より内側に位置しておりNOT, SLNは破壊されていなかった。M23の破壊

巣はM11と類似しているがより表在的であった。M28では破壊巣はより吻側にみられ、視床の破壊が主で視蓋前域の破壊は軽度であり、NOTの破壊は吻側でごく一部にみられた。これら9匹の破壊巣の範囲を表1に示す。

視運動性眼振

眼運動の記録は、NOT破壊後少なくとも1週間おき、手術の影響がなくなったと思われる時点より行った。通常、中心窩を有するサルでは、等速度の視運動性刺激を与えると、OKN緩徐相速度は数百ミリ秒の短時間に急激に上昇する初期急速増加とそれに続いて十数秒かかってゆっくり上昇する緩徐増加がみられる³⁵⁾。しかし図5にみるようにカニクイザルでは中心窩を有するにもかかわらずOKNは初期急速増加がほとんどみられず緩徐増加のみで定常状態に達した。この現象は、両眼刺激でも一側眼を遮蔽した片眼刺激でも同様であった。以後に示すNOT破壊後のOKNの記録は、図5の縦線の間を示すようにOKNが定常状態に達した部分を各刺激速度について表示したものである(図6, 7, 8, 9, 11)。

第一群の3匹のサルで左NOT破壊後の視性眼運動は、多少の破壊巣の広がりがあるにもかかわらず同様の態度を示した。そのため、M27の視性眼運動

図4 第三群のサルの組織標本の再構成図

左よりM11, M20, M23, M28の再構成図を示す。M28の破壊巣は視床の背側を中心に視蓋前域外側の吻側にまで及んでおり、NOTの吻側がごく軽度破壊されている。M11では破壊巣は視蓋前域内側の吻側から尾側まで及んでおり、NPAがほぼ完全に破壊されている。M20では破壊巣は視蓋前域の尾側に限られ、M29(図3)に類似しているが、やや内側が破壊されている。M23の破壊巣はM28と類似しているが、より表在的でNPAに部分的な破壊がみられる。M11, M20, M23ともに破壊巣はNOTには及んでいない。

表1 9匹のサルの視蓋前域における破壊巣の広がりと程度

(++)：ほぼ完全な破壊，(+)：部分的破壊，(±)：表在的破壊，(-)：破壊の及んでいないことを示す。

	Monkey case No.	Group 1			Group 2		Group 3			
		9	12	27	25	29	11	20	23	28
Lesion site	NOT	++	++	++	+	+	-	-	-	±
	SLN	+	+	+	±	+	-	-	-	-
	PON	+	-	-	-	+	-	+	-	-
	NPA	-	-	+	±	-	++	-	+	-
	NPC	-	-	+	-	-	+	-	-	-
	SC	±	±	±	+	+	±	+	±	-
	BSC	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	mPuN	+	+	+	±	-	+	-	±	+
	PC	-	-	±	-	-	±	-	-	-

を第一群の代表として図表に示す。図6はM27の左のNOT破壊後27日目のOKNである。このように低速から高速まで視運動性刺激に対して右向きのOKNは正常に解発された緩徐相速度の利得(OKN緩徐相速度/刺激速度)は破壊前と変わらなかった(図6A)。これに比し、左向きの刺激に対するOKNは全く解発

図5 60%等速度視運動性刺激によるOKN

M27のNOT破壊前の両眼刺激によるOKNを示す。上段に右向きの視運動性刺激により得られたDC誘導によるOKNの原波形、2段目に0.03秒の時定数で得られた眼振緩徐相速度、下段に刺激速度を示す。上段の右端の棒は20%の原波形の校正を示す。60%の等速度視運動性刺激は矢印の位置で開始した。この時点より徐々に眼振緩徐相速度は増加し、定常状態に達する。この図にみるように初期急速増加はほとんど認められない。2本の縦線間は眼振緩徐相速度が最高に達し、定常状態になったところを示している。以下のOKN所見の図(図6, 7, 8, 9, 11)は、各刺激速度に対する定常状態の眼振緩徐相速度を表したものである。

図6 M27における NOT 破壊後の両眼刺激による OKN

左 NOT 破壊後27日目の両眼刺激による OKN。上段は1こま1秒の時間軸、Aは右向き、Bは左向きの視運動性刺激による OKN、Bに左向きの視運動性刺激による OKN を示す。A, Bそれぞれ1段目が原波形、2段目が眼振緩徐相速度を示す。最下段はフォトセルで記録した視運動性刺激で、左から10, 20, 40, 60, 100%の刺激速度を示す。右端の上段に20°の原波形の校正、中段に60%の校正の棒を示す。右向きの刺激では OKN は正常に解発される(A)。しかし、左向きの刺激では(B)にみるように OKN は全く解発されない。以下の OKN の図(図7, 8, 9)は同様の規格で示す。

図7 M27の NOT 破壊後の右眼刺激による OKN

両眼刺激による OKN (図6)と同様に、右向きの視運動性刺激では OKN は正常に解発されるが、左向きの刺激では OKN は全く解発されない。

されず眼球偏位もみられず随意的な衝動性眼球運動が認められるだけであった(図6B)。この現象は右眼(図7)、左眼(図8)のどちらの片眼刺激でも同様であり、

図8 M27の NOT 破壊後の左眼刺激による OKN

図6, 7と同様に左眼刺激においても左向きの刺激では OKN は解発されない。

図9 M29における NOT 破壊後の両眼刺激による OKN

左 NOT 破壊後26日目の両眼刺激による OKN を示す。右向きの視運動性刺激に対しては OKN は正常に解発されるが、Bにみるように左向きの刺激では低速度から OKN 緩徐相速度の上がりに著しい制限が認められ、その利得の最大は0.58と低下している。

右向きの刺激に対する OKN は正常の利得が得られ(図7A, 8A)、左向きの刺激に対する OKN は全く解発されなかった(図7B, 8B)。このサルでは NOT 破壊後35日間観察したが、その期間中全く変化なく左向きの刺激に対して OKN は解発されなかった。この所見は M9, M12 においても同様であり、M9 では観察期間330日、M12 では28日で、この期間左向きの視運動性刺激に対して OKN は全く認められず不変であった。

NOT に部分的破壊のみられた M25, M29 では、右向きの視運動性刺激で正常の OKN が解発された(図

図10 第二群のサルの NOT 破壊後の視運動性刺激と OKN 緩徐相速度との関係

左向きの視運動性刺激速度と M25 の NOT 破壊後20日目の眼振緩徐相速度（黒三角▲）および M29 の破壊後26日目の眼振緩徐相速度（白丸○）との関係を示す。黒丸●は9匹のサルの破壊前の平均 OKN 緩徐相速度、縦線は1SDを示す。第二群のサルでは低速度刺激より眼振緩徐相速度の上がりに制限のあることがわかる。

9A)。しかし、左向きの刺激に対しては OKN は解発されたが、OKN 緩徐相速度の上昇が制限され（図 9B）、その利得は最大で M25 が0.28、M29 が0.58と著明に減少していた（図10）。片眼刺激でも同様であり、M25 の左向きの OKN の利得の最大は0.26、M29 では0.57であった。第一群、第二群の5匹のサルの NOT 破壊前、破壊後の視運動性刺激速度に対する緩徐相速度の利得を表2に示した。

カニクイザルの視運動性後眼振については個体差があり、その時定数はばらつきが大きかった。そのため、この実験では後眼振は系統だてて分析はしなかった。OKN が全く解発されなかったサル3匹ではもちろん後眼振は解発されなかった。しかし、NOT 部分的破壊のみられた M25、M29 で左向きの制限された OKN の

図11 M27における NOT 破壊後の垂直軸の OKN

左 NOT 破壊後28日目の垂直軸の OKN を示す。A は上向きの視運動性刺激に対する OKN、B は下向きの刺激に対する OKN である。A、B それぞれ上段は垂直軸の原波形、下段は眼振緩徐相速度、最下段に30%の視運動性刺激のシグナルを示す。A の原波形の右端に20°の校正、眼振緩徐相速度の右端に30%の校正を示す。上向きの視運動性刺激に対する OKN は刺激速度とよく一致しその利得はほとんど1である(A)。これに比し下向きの刺激に対する OKN は抑制されその利得は0.71と低下している(B)。

表2 NOT に破壊のみられるサル5匹の各視運動性刺激速度における OKN の利得

M27 の OKN の利得を( )の外に、5匹のサル全部 (M9、12、25、27、29) の最小値と最大値を( )内に示す。表3、4の( )の内外の数値も同様に示した。

刺激条件			刺激速度(%)				
			10	20	40	60	100
両眼刺激	右向き	破壊前	1.00(0.96-1.00)	1.00(0.94-1.00)	0.94(0.94-1.00)	0.88(0.88-1.00)	0.84(0.84-0.96)
		破壊後	1.00(0.94-1.00)	1.00(0.94-1.00)	0.94(0.94-1.00)	0.96(0.90-1.00)	0.90(0.80-0.96)
	左向き	破壊前	1.00(0.94-1.00)	1.00(0.94-1.00)	0.94(0.94-1.00)	0.96(0.94-1.00)	0.85(0.85-0.94)
		破壊後	0.00(0.00-0.50)	0.00(0.00-0.58)	0.00(0.00-0.58)	0.00(0.00-0.50)	0.00(0.00-0.40)
右眼刺激	右向き	破壊前	1.00(0.96-1.00)	1.00(0.94-1.00)	0.94(0.94-1.00)	0.96(0.90-1.00)	0.88(0.80-0.96)
		破壊後	1.00(0.92-1.00)	1.00(0.92-1.00)	1.00(0.95-1.00)	0.96(0.88-1.00)	0.84(0.84-0.96)
	左向き	破壊前	1.00(0.92-1.00)	1.00(0.94-1.00)	1.00(0.95-1.00)	0.94(0.92-1.00)	0.82(0.80-0.96)
		破壊後	0.00(0.00-0.50)	0.00(0.00-0.52)	0.00(0.00-0.57)	0.00(0.00-0.57)	0.00(0.00-0.40)
左眼刺激	右向き	破壊前	1.00(0.90-1.00)	1.00(0.94-1.00)	0.96(0.90-1.00)	0.88(0.86-1.00)	0.85(0.85-0.96)
		破壊後	1.00(0.92-1.00)	1.00(0.92-1.00)	1.00(0.90-1.00)	0.88(0.86-1.00)	0.84(0.84-0.96)
	左向き	破壊前	1.00(0.92-1.00)	1.00(0.92-1.00)	0.96(0.90-1.00)	0.86(0.84-1.00)	0.85(0.85-0.90)
		破壊後	0.00(0.00-0.30)	0.00(0.00-0.30)	0.00(0.00-0.30)	0.00(0.00-0.26)	0.00(0.00-0.27)

表3 NOT に破壊のみられるサル5匹の衝動性眼球運動と垂直軸の OKN
Rは右向き, Lは左向き, Uは上向き, Dは下向きの刺激により得られた値を表している。

	衝動性眼球運動(%)		垂直軸OKN(利得)	
	水平軸	垂直軸		
破壊前	R 352(332-413)	U 302(271-344)	U 1.00(0.92-1.00)	
	L 364(318-426)	D 336(302-394)	D 0.75(0.64-0.78)	
破壊後	R 354(320-404)	U 316(267-356)	U 1.00(0.97-1.00)	
	L 362(313-432)	D 340(295-409)	D 0.71(0.66-0.73)	

後に続く後眼振は先行する OKN 緩徐相速度にみあった後眼振緩徐相速度が得られ正常と思われた。

第三群(図4)の NOT の破壊がごく表在性か(M28)あるいは全く NOT に破壊巣のみられなかったサル(M11, M20, M23)では両方向の OKN とも異常がみられず正常の利得が得られた。

垂直軸の OKN では一般に下向きの視運動性刺激によっておこる OKN は上向きの OKN に比しその緩徐相は不規則で速度の上昇も70%位といわれている²²⁾。図11に M27 における NOT 破壊後の垂直軸の OKN を示す。これにみるように上向きの刺激に対する OKN の利得が1.00であるのに比し(図11A), 下向きの刺激では OKN の利得は0.71と低下がみられた(図11B)。しかし, これは NOT 破壊前の値と変わらず正常と思われた。表3に NOT に破壊のみられたサル5

図12 M27の NOT 破壊後の水平軸の滑動性眼球運動

上段 OU は両眼刺激, 両眼誘導による眼運動の原波形, 中段 OS は左眼刺激, 左眼誘導による原波形, 下段 OD は右眼刺激, 右眼誘導による。T はそれぞれの視標の動きを示し, 左から 0.8, 0.4, 0.2Hz の周波数, 振幅20°で視標を動かして得られた波形で右端に20°の校正を示す。これにみるように両眼, 片眼刺激ともまた低速(8%)から高速(32%)の刺激でも眼運動は滑らかで滑動性眼球運動には異常がみられない。

匹の破壊前, 破壊後の垂直軸の OKN の利得を示した。他の視性眼運動

図12に M27 の NOT 破壊後の滑動性眼球運動を示す。これにみるように, すべての刺激(周波数0.8, 0.4, 0.2Hz; 振幅20°)で示標を正確に追従している。これは, 片眼刺激でも同様で, 破壊前と変わらなかった。少なくとも, OKN にみるような明らかな非対称性と比べると異常がないといえる。垂直軸の滑動性眼球運動は周波数0.6, 0.4, 0.2Hz, 振幅が20°で行ったが,

図13 M27の NOT 破壊後の垂直軸の滑動性眼球運動

視標の動きは左から 0.6, 0.4, 0.2Hz の周波数, 振幅20°である。垂直軸の滑動性眼球運動も水平軸と同様, 正常である。

図14 M27における NOT 破壊後の衝動性眼球運動

上2例が水平軸の衝動性眼球運動で, 下2列が垂直軸の記録でそれぞれ20°振幅で視標を見せている。

特に異常はみられなかった(図13)。これらの所見は、NOT に破壊巣のみられた他の4匹のサルについても同様であった。

衝動性眼球運動では最大眼球運動速度も視標をとらえる正確度にも異常はみられなかった(図14)。水平軸、垂直軸の10個の衝動性眼球運動の平均最大眼球運動速度を表3に掲げた。このように破壊前に比し有意の差はみられなかった。

温度性眼振はすべてのサルでほぼ左右対称性に得られた。温度性眼振に対する固視による抑制率は破壊前と変わらず有意差はなく、片眼刺激でも同様であった(図15)。NOT 破壊前、破壊後の抑制率を表4に示した。

注視検査でも水平、垂直軸ともに側方注視で眼位を

図15 M27における温度性眼振の固視に対する抑制

A, BはNOT 破壊前, C, Dは破壊後29日目の27°Cの冷水による温度性眼振を示す。A, Cは右耳, B, Dは左耳を灌流して、眼振緩徐相速度が最大になる30秒間を記録したものである。最下段の記録はフォトセルで明かりの点灯、消灯を示し、A, B, C, Dそれぞれの・・・間で眼前30cmの所に視標をおきそれを固視させている。C, Dにみるように破壊後の温度性眼振の固視に対する抑制は、破壊前A, Bと変わらず十分に抑制されている。

表4 NOT に破壊のみられるサル5匹の温度性眼振に対する抑制率

		温度性眼振に対する固視による抑制(%)		
		OU	OD	OS
破壊前	R	78(62-80)	64(59-68)	65(60-69)
	L	76(64-76)	66(57-68)	64(58-66)
破壊後	R	76(63-76)	68(58-69)	65(59-67)
	L	75(61-75)	66(56-68)	63(59-65)

保持することができ、眼球の偏位も注視眼振もみられなかった(図16)。

以上、NOT 破壊後の視性眼運動の諸検査では左向き視運動性刺激に対してOKNが解発されなかったこと以外、異常は認められなかった。

考 案

一般にサルにおいては、両眼でも一側の眼を遮蔽した片眼の視運動性刺激でも耳側から鼻側へ向かう刺激、鼻側から耳側へ向かう刺激の別なくOKNの利得は等しい³⁶⁾。この実験のように、NOTを含めた視蓋前域の破壊では、どのような刺激方法でも破壊側へ向かう視運動性刺激に対しOKNが解発されなかった(図6B, 7D, 8F)。これに比し、健側へ向かう刺激に対しては片眼でも両眼刺激でも正常のOKNの利得が得られた(図6A, 7C, 8E)。

中心窩を持たないラット、ウサギでは網膜からの視神経線維はほとんど交叉する³⁷⁾³⁸⁾。これらの動物では正常な状態でも片眼刺激を行うと鼻側から耳側への視運動性刺激に込せず、耳側から鼻側への刺激にだけ応じてOKNが解発される¹³⁾³⁹⁾。これらの動物で、一側のNOTを破壊すると破壊側へ向かう視運動性刺激に対してOKNは解発されない¹³⁾⁴⁰⁾。しかもラットでは片眼刺激において健側の眼で両方向の視運動性刺激ともにOKNが解発されず、破壊側の眼でも鼻側から耳側への刺激では解発されない。すなわち、破壊側の眼の耳側から鼻側への刺激のみOKNが発現することになる¹³⁾。ネコでは網膜からの投射線維は交叉、非交叉線維ともみられ⁴¹⁾、片眼、両眼刺激の別なく別方向の視運動性刺激ともほぼ同程度にOKNが解発される²⁾。これ

図16 M27の注視検査

上段が水平軸で、下段が垂直軸の側方への注視検査を示す。それぞれ正中から20°の位置に視標をおき、注視させている。これにみるようにどの方向の注視でも眼位は保持されており、眼振も認められない。

には大脳皮質を介する OKN の経路が関与している³⁾。しかしネコにおける一側 NOT 破壊では破壊側へ向かう OKN が両眼刺激で障害されることが報告されている⁴⁾¹⁸⁾。

これらの生理学的研究¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾⁴⁰⁾ 及びこの実験結果 (図 6, 7, 8) より, サルにおいても NOT の役割は基本的には, 中心窩を持たない動物と一致するものと思われる。すなわち, サルでも NOT は本来の水平軸 OKN の経路の第一次中継核と推定される。しかも, 図 6B, 7D, 8F にみられるように破壊側へ向かう OKN がどのような視運動性刺激でも解発されないということは, 大脳皮質を介する OKN の経路も結局, 中心窩を持たない動物と同様, 一側 NOT に収束しそれから下位脳幹に出力しているものと推測される³⁾。

水平軸の OKN の著明な変化に比し, 垂直軸の視性眼運動は破壊前と変わらなかった (図 11, 13, 15, 16)。これは垂直軸の眼球運動の中継核が他の部位にあり, NOT が関与しないためと思われる。

次に問題となるのは, この実験で示した OKN の変化が組織学的に確かに NOT の破壊によるものかどうかということである。

先にも述べたように視蓋前域の構造は複雑で研究者により組織学的分類は一致していない。しかし, NOT に関しては上丘腕の中に存在する比較的大きな細胞の集落と諸家ともに報告している。この実験での分類は, 古くは Aronson and Papez²⁴⁾, Atlas and Ingram²⁵⁾, 最近では, Carpenter and Pierson²⁹⁾, Pierson and Carpenter³³⁾, Leichnetz³²⁾, Benevento and Standage²⁷⁾ の分類を参考とし, 図 2, 3, 4 の再構成図を作成した。これらから, おのおのの核および線維路が OKN の解発とどのように関係するのか検討した。まず, NPA についてみると, ほぼ完全に破壊のみられた M11 で OKN が正常に解発され, 一方, M9, 12 のように NOT が完全に破壊され NPA に破壊の及んでいなかったサルで OKN が障害されていた (図 2, 図 4, 表 1)。このことから, NPA は OKN の解発に関係がないといえる。M12 (図 2), 25 (図 3), 27 (図 2) のように NOT が破壊され, PON に破壊のみられないサルで OKN が左右非対称であり (図 6, 9), 逆に M20 (図 4) にみられる PON が尾側で 1/2 破壊されていたサルで OKN に異常がみられなかった。このことから, PON も OKN の中継核に関係ないと思われる。SLN については, NOT の腹側に接しているため²⁹⁾, NOT の破壊のみられたサルではすべて NOT

よりは破壊は小さかったが SLN にも何らかの破壊がみられ, この核の OKN に及ぼす影響はこの実験からは明らかにすることはできなかった。しかし, 最近, 網膜から視蓋前域への投射線維が明らかになりつつある。それによると NOT 及び PON が網膜と強い線維連絡があり, SLN との連絡は少ないとされている²⁶⁾²⁷⁾。このことを加味すると SLN も OKN の解発に関係がないものと推測される。

BSC には二つの大きな線維路が入っている⁴³⁾⁴⁴⁾。一つは皮質視蓋路で, もう一つは網膜視蓋路である。NOT は BSC の線維間に存在するため²⁵⁾²⁹⁾, すべてのサルに BSC の破壊がみられた。M29 では NOT, SLN とともに BSC が尾側で破壊されていた (図 3, 表 1)。一方, M20 は破壊巣が M29 と類似しているが, NOT, SLN には破壊が及んでおらず, BSC の尾側が障害されていた (図 4, 表 1)。M29 では OKN の障害がみられ (図 9), M20 では正常であったことは, このレベルにおける BSC の破壊は OKN の障害とは関係がないといえる。更に, BSC に破壊のみられる第三群のサル (表 1) において OKN に障害が認められないことより, 今回の実験で OKN が障害されたことは, BSC を通過する皮質視蓋路, 網膜視蓋路の破壊のためでないと思われる。

SC および mPuN の間に NOT が位置しているため, ほとんどのサルでこれらの部位に障害がみられた (表 1)。しかし, 第三群のサルで OKN に異常のみられないこと, また, SC の両側破壊でも OKN は正常に解発されるという報告がある³⁶⁾。このことから, これらの部位も OKN に関与しないと思われる。NPC および PC に関しても第三群のサルの破壊巣より OKN 機構とは関係がないといえる (表 1)。左後頭葉には手術操作の関係上, 何らかの障害がみられるが第三群のサルにおいて OKN が正常に解発されること, 両側後頭葉の破壊でも両眼の視運動性刺激では, OKN は解発されるという報告³⁶⁾ から, この実験における後頭葉の操作は OKN の障害に影響を及ぼしているとは思われない。

最近, 副視索 (accessory optic tract) の眼球運動に対する役割が, 注目されており諸家の報告がなされている^{42)45)~48)}。副視索は, 視索から上丘の外側で分岐し, 上四丘腕, 下四丘腕の表面を腹側, 尾側へ向かい内側膝状体の尾側に達する。この経路の間に副視索の諸核を有する⁴⁹⁾。この経路は, 脳表を通っており, ホルマリン固定後の脳幹でよく追うことができた。この実

験での視蓋前域の破壊巣はどのサルにおいても副視索には及んでいなかった。

以上の所見と中心窩を持たない動物におけるこれまでの生理、解剖学的研究^{1)3)9)～13)17)40)41)}から、中心窩を持つ動物においても NOT が OKN の解発に関与していると考えられる。

最近、サルの OKN に二つの成分のあることが報告されている³⁵⁾。一つは初期急速増加といわれるもので、もう一つはそれに続く緩徐増加である。初期急速増加は即時性の直接の視覚経路により解発されるもので視運動性刺激時に滑動性眼球運動機構が関与して発来するといわれている⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾。しかし、この実験で用いたカニクイザルは、注目すべきことに、等速度の視運動性刺激に対して初期急速増加が認められない⁵³⁾にもかかわらず滑動性眼球運動が視標速度の遅いもの (8°/s) から速いもの (32°/s) まで十分に追従できるし (図12)、滑動性眼球運動の速度が 0°/s の状態を反映しているといわれている温度性眼振に対する固視抑制も正常で (図14, 表4)、滑動性眼球運動機構は充分に発達していると思われる。このサルの NOT 破壊後、破壊側へ向かう OKN が全く解発されないにもかかわらず滑動性眼球運動は破壊前と変わらず、温度性眼振に対する固視による抑制も正常で滑動性眼球運動機構は保たれていた。このことは、カニクイザルにおいては、NOT のレベルで滑動性眼球運動機構と OKN 機構が解離している可能性が強いことを示唆している。しかし、これは、今後さらに検討しなければならない問題である。

ま と め

1) カニクイザル (*Macaca Fascicularis*) 9 匹を用いて、視蓋前域にある視索核 (NOT) の破壊実験を行い、視運動性眼振 (OKN) を含めた視性眼運動への影響をみた。

2) NOT がほぼ完全に破壊されていたサル (M9, M12, M27) では、健側へ向かう視運動性刺激に対して OKN は全く正常の利得が得られたにもかかわらず、破壊側へ向かう刺激に対しては OKN は解発されなかった。この現象は両眼刺激、片眼刺激とも同様であった。また、滑動性眼球運動や衝動性眼球運動など他の視性眼運動には異常はみられず、垂直軸の視性眼運動も正常であった。

3) NOT に部分破壊のみられたサル (M25, M29) では、破壊側へ向かう視運動性刺激に対して OKN の解発はみられたがその利得は著明に減少していた。垂

直軸の眼球運動も含めその他の視性眼運動には異常がみられなかった。

4) NOT が破壊されていなかったサル (M11, M20, M23) 及び NOT のごく表面にだけ破壊のみられたサル (M28) では、OKN を含め視性眼運動は水平軸、垂直軸共に異常がみられなかった。

この実験結果及び最近の生理学的研究から、サルにおいても NOT は水平軸の OKN の第一次中継核と考えられる。しかも、破壊側へ向かうどのような視運動性刺激でも OKN が解発されないということは、大脳皮質を介する経路も結局、NOT を経由するものと推測される。また、NOT の破壊は滑動性眼球運動には影響を与えず、このレベルで OKN の機構と滑動性眼球運動の機構が解離していることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Cazin L, Precht W and Lannou J: Optokinetic responses of vestibular nucleus neurons in the rat. *Pflügers Arch* 384: 31-38, 1980.
- 2) Precht W and Strata P: On the pathway mediating optokinetic responses in vestibular nuclear neurons. *Neuroscience* 5: 777-787, 1980.
- 3) Motarolo PG, Precht W and Strata P: Functional organization of the mechanisms subserving the optokinetic nystagmus in the cat. *Neuroscience* 6: 231-246, 1981.
- 4) Keller EL and Precht W: Visual-vestibular nuclear neurons in the intact and cerebellectomized alert cat. *Neuroscience* 4: 1599-1613, 1983.
- 5) Waespe W and Henn V: Neuronal activity in the vestibular nuclei of the alert monkey during vestibular and optokinetic stimulation. *Exp Brain Res* 27: 523-538, 1977.
- 6) Buttner UW and Buttner U: Vestibular nuclei activity in the alert monkey during suppression of vestibular and optokinetic nystagmus. *Exp Brain Res* 37: 581-593, 1979.
- 7) Azzena GB, Azzena MT and MKarini R: Optokinetic nystagmus and the vestibular nuclei. *Exp Neurol* 42: 158-168, 1974.
- 8) Wada A: On the role of the vestibular nuclei in the optokinetic nystagmus tract. *Acta Med Biol* 14: 137-151, 1969.
- 9) Cazin L, Precht W and Lannou J: Firing characteristics of neurons mediating of optokinetic responses to rat's vestibular neurons. *Pflügers Arch* 386: 221

- 230, 1980.
- 10) Collewijn H : Direction-selective units in the rabbit's nucleus of the optic tract. *Brain Research* 100 : 489-508, 1975.
  - 11) Hoffmann KP and Schoppmann A : Retinal input to direction selective cells in the nucleus tractus opticus of the cat. *Brain Research* 99 : 359-366, 1975.
  - 12) Hoffmann KP and Schoppmann A : A quantitative analysis of the direction-specific response of neurons in the cat's nucleus of the optic tract. *Exp Brain Res* 42 : 146-157, 1981.
  - 13) Cazin L, Precht W and Lannou J : Pathways mediating optokinetic response of vestibular nucleus neurons in the rat. *Pflüger Arch* 384 : 19-29, 1980.
  - 14) Miyashita Y, Ito M, Jastreboff RJ et al : Effect upon eye movements of rabbits induced by severance of mossy fiber visual pathway to the cerebellar flocculus. *Brain Research* 198 : 210-215, 1980.
  - 15) Kawasaki T, Kato I, Sato Y et al : The brain-stem projection to the cerebellar flocculus relevant to optokinetic responses in cats. *Ann Ny Acad Sci* 346 : 455-464, 1981.
  - 16) Kato I, Harada K, Nakamura T et al : Role of the nucleus reticularis tegmenti pontis on visually induced eye movements. *Exp Neurol* 781 : 503-516, 1982.
  - 17) Cazin L, Lannou J and Precht W : An electrophysiological study of pathways mediating optokinetic responses to the vestibular nucleus in the rat. *Exp Brain Res* 54 : 337-348, 1987.
  - 18) Precht W : Visual-vestibular interaction in vestibular neurons: functional pathway organization. *Ann Ny Acad Sci* 374 : 230-248, 1981.
  - 19) Keller EL and Crandall WF : Neuronal responses to optokinetic stimuli in pontine nuclei of behaving monkey. *J Neurophysiol* 49 : 169-187, 1983.
  - 20) Noda H and Suzuki DA : The role of the flocculus of the monkey in saccadic eye movements. *J Physiol* 294 : 317-334, 1979.
  - 21) Bond HW and Ho P : Solid miniature silver-silver chloride electrodes for chronic implantation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28 : 206-208, 1970.
  - 22) Matsuo V, Chhen B, Raphan T et al : Asymmetry velocity storage for upward and downward nystagmus. *Brain Research* 176 : 159-164, 1979.
  - 23) Kato I, Watanabe J, Nakamura T et al : Visual fixation of caloric nystagmus with special reference to a new index. *O R L* 46 : 7-16, 1984.
  - 24) Aronson LR and Papez JW : Thalamic nuclei of pithecus (*Macaca*) rhesus. II. Dorsal thalamus. *Arch Neurol Psychiatr* 32 : 27-44, 1934.
  - 25) Atlas J and Ingram WR : A note on the topography of the pretectal area of the monkey. *J Comp Neurol* 66 : 291-299, 1937.
  - 26) Benevento LA, Rezak M and Santos-Anderson R : An autoradiographic study of the projections of the pretectum in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) : evidence for sensorimotor links to the thalamus and oculomotor nuclei. *Brain Research* 127 : 197-218, 1977.
  - 27) Benevento LA and Standage GP : The organization of projections of the retiorecipient and nonretinorecipient nuclei of the pretectal complex and layers of the superior colliculus to the lateral pulvinal and medial pulvinal in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 217 : 307-336, 1983.
  - 28) Campos-Ortega JA and Glees P : The subcortical distribution of optic fibers in *Saimiri sciureus* (squirrel monkey). *J Comp Neurol* 140 : 131-154, 1967.
  - 29) Carpenter MB and Pierson RJ : pretectal region and the pupillary light reflex. An anatomical analysis in the monkey. *J Comp Neurol* 149 : 271-300, 1973.
  - 30) Giolli RA and Tigges J : The primate optic pathways and nuclei in primates, in Noback CR and Montagna W (Eds.) : *The Primate Brain, Advances in Primatology*, Vol 1, Ch 2. Appleton Century-Crafts, New York, 1970, pp. 29-54.
  - 31) Hendrickson A, Wilson ME and Toyne MJ : The distribution of optic nerve fibers in *Macaca Mulatta*. *Brain Research* 23 : 425-427, 1962.
  - 32) Leichnetz GR : Connections between the frontal eye field and pretectum in the monkey : an anterograde/retrograde study using HRP Gel and TMB neurohistochemistry. *J Comp Neurol* 207 : 394-402, 1982.
  - 33) Pierson RJ and Carpenter MB : Anatomical analysis of pupillary reflex pathways in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 158 : 121-144, 1974.
  - 34) Sprague JM and Meikle JH : The role of the superior colliculus in visually guided behavior. *Exp Neurol* 11 : 115-146, 1965.
  - 35) Cohen B, Matsuo V and Raphan T : Quantitative

- analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus. *J physiol* 270: 321-344, 1977.
- 36) Pasik P and Pasik T: Oculomotor functions in monkeys with lesions of the cerebrum and the superior colliculus, in Bender MB(ed): *The Oculomotor System* Ch3. 1964, pp. 40-80.
  - 37) Hayhow WR, Sefton A and Webb C: Primary optic centers in the rat in relation to the terminal distribution of the crossed and uncrossed of nerve fibers. *J Comp Neurol* 118: 295-332, 1962.
  - 38) Giolli RA and Guthrie MD: The primary optic projection in the rabbit. An experimental degeneration study. *J Comp Neurol* 36: 96-126, 1969.
  - 39) Precht W: Functional organization of optokinetic pathway in mammals, in Fuchs AF and Becker W (eds): *Progress in Oculomotor Research*. *Dev Neurosci* 12: 425-442, 1981.
  - 40) Collewijn H: Oculomotor areas in the rabbit's midbrain and pretectum. *J Neurobiol* 6: 3-22, 1975.
  - 41) Scalia F: The termination of retinal axons in the pretectal region of mammals. *J Comp Neurol* 145: 223-258, 1972.
  - 42) Carpenter MB, Harrison JW and Peter P: Accessory oculomotor nuclei in the monkey: projections and effects of discrete lesions. *J Comp Neurol* 140: 131-154, 1970.
  - 43) Benevento LA and Fallon JH: The ascending projections of the superior colliculus in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Comp Neurol* 160: 339-362, 1975.
  - 44) Itaya SK and Van Hoesen GW: Retinal projections to the inferior and medial pulvinar nuclei in the Old-World monkey. *Brain Research* 269: 223-230, 1983.
  - 45) Brauth SE and Karten HJ: Direct accessory optic projections to the vestibulo-cerebellum: a possible channel for oculomotor control systems. *Exp Brain Res* 28: 73-84, 1977.
  - 46) Lazar G: Role of the accessory optic system in the optokinetic nystagmus of the frog. *Brain Behav Evol* 5: 443-460, 1973.
  - 47) Simpson JT, Soodak RE and Hess R: The accessory optic system and its relation to the vestibulocerebellum, in Granit R and Pompeino O(eds): *Reflex Control of Posture and Movement*. *Progress in Brain Research* 50: 715-724, 1979.
  - 48) Winfield JA, Hendrickson A and Kimm J: Anatomical evidence that the medial terminal nucleus of the accessory optic tract in mammals provides a visual mossy fiber input to the flocculus. *Brain Research* 151: 175-182, 1978.
  - 49) Giolli RA: An experimental study of the accessory optic system in the *Cynomolgus* monkey. *J Comp Neurol* 121: 89-107, 1963.
  - 50) Robinson DA: Control of eye movements, in *Handbook of Physiology, Nervous System*. *Am Physiol Soc, Sect 1, Vol II, part 2, Ch 28*: 1275-1320, 1981.
  - 51) Zee DS, Yee RD and Robinson DA: Optokinetic responses in labyrinthine defective Human beings. *Brain Research* 113: 423-428, 1976.
  - 52) Zee DS, Yamazaki A, Butler PH et al: Effects of ablation of flocculus and parafofoculus on eye movements in primates. *J Neurophysiol* 46: 878-899, 1981.
  - 53) Buttner U, Meienberg O and Schimmelpfenning B: The effect of central retinal lesions on optokinetic nystagmus in the monkey. *Exp Brain Res* 52: 248-256, 1983.
-
- 稿を終わるにあたり、御校閲を賜り、貴重な御助言をいただきました山形大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授 小池吉郎先生に心から感謝いたします。また、本研究の計画から完成まで終始御指導いただいた聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学講座教授 加藤功先生に心より御礼申し上げます。また、御協力いただいた青柳優助教授、木村洋講師を始めとする教室並びに平衡神経班の諸先生がたに感謝いたします。
- なお、本研究の一部は、第42回日本平衡神経科学会および第85回日本耳鼻咽喉科学会総会にて発表した。また、本研究の一部は文部省科学研究費 (No. 57771033) の援助により行われた。
-
- (原稿受付 昭和62. 3. 19日急載)
- 別刷請求先 〒990-23 山形市蔵王飯田字西の前
山形大学医学部耳鼻咽喉科学教室 原田浩二