シンポジウム「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—」

急速眼球運動の神経機構

—前庭系との接点—

杉内友理子・高橋 真有

Neural mechanisms of saccadic eye movements: common ground with the vestibular system

Yuriko Sugiuchi, Mayu Takahashi

*Department of Systems Neurophysiology, Graduate School of Medicine,
Tokyo Medical and Dental University*

The superior colliculus (SC) plays an important role in controlling eye and head movements. The neural organization of the pathways from the SC to motoneurons in the horizontal oculomotor system has been well analyzed, but the neural mechanisms in the vertical saccade have not yet been analyzed in detail. This article reviews the current state of knowledge of the neural mechanisms of the horizontal and vertical saccadic eye movement system, and shows that they have common features: both systems contain excitatory and inhibitory burst neurons which receive inputs from the SC and directly project to motoneurons. Our recent study showed the presence of commissural inhibition between the upper and lower fields of motor map of the bilateral SCs. This reciprocal inhibition between the medial upward saccade area in one SC and the lateral downward saccade area in the other SC is very similar to that in the vestibular system. This similarity of the patterns of reciprocal inhibition in the SC system and the semicircular canal system implies that the SC output system may use the coordinate system based on the semicircular canals.

Key words: saccade, superior colliculus, burst neuron, reciprocal inhibition, semicircular canal

はじめに

上丘がサッケードの生成に深く関与していることは従来よく知られており、その出力神経経路の解剖学的位置が、水平系と垂直系では大きく異なる

東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科・システム神経生理学

っていることは、多くの臨床報告例からも明らかである。水平性サッケードの神経機構に関する研究は多く、すでに詳細が明らかにされているが、垂直眼球運動の神経経路に関してはいまだ解明されていないことが多い。本稿では、まず上丘による水平性サッケードの制御機構について述べ、次に、近年明らかとなってきた垂直性サッケードの

神経機構を水平系の機構と比較し、両者の基本的構成には共通点があり、同様の機構で制御されていると考えられることを述べる。さらに、上丘による眼球運動制御システムには、前庭系による眼球運動制御システムとの間に類似点が存在すると考えられることを提唱する。

1. 水平性サッケード関連ニューロン

急速眼球運動の神経機構の研究は、水平系に関するものを中心に発展してきた。まず、眼筋運動ニューロンへの入力进行供給する premotor neuron を同定するため、眼球運動に関連した活動を示すニューロンの分布と、その活動様式の解析が行われた¹⁾。

サッケードに一致して著しいバースト状の発射を示し、固視、滑動性眼球運動、輻輳に際しては活動しない一群のニューロンが脳幹内に存在することが見出され、バーストニューロン (BN) と呼ばれ、サッケードに際しての運動ニューロンのバースト発射 (群発発射) を引き起こす核上性細胞と考えられた。その活動は、眼球位置の始点と終点の差のみに依存しており、眼位そのものには依存せず、活動開始がサッケード開始に先行する時間により、short-lead burst neurons (SLBN) と、long-lead burst neuron (LLBN) に分類される (図1)。SLBN はサッケード開始に対する先行時間が平均 8-10 msec であり、LLBN は先行時間が SLBN より長く、100 msec 以上である場合もある。水平性サッケードに関連した活動を示す BN の分布領域は、以下の2つの領域に分けられる。PPRF (paramedian pontine reticular formation, 傍正中橋網様体) は、サルにおいて、刺激および破壊実験により、側方注視中枢であることが同定された領域である²⁾。この部位の BN は、同側向きサッケードに一致してバースト発射することから、同側外転神経運動ニューロンに興奮を及ぼすと推測されたが、後に前庭性眼振の急速相において外転神経運動ニューロンを興奮させる興奮性バーストニューロン (excitatory burst neuron, EBN) と同一であることが明らかとなった。一方、外転神経核よりやや尾側かつ腹内側の背内側橋延髄網様体に、前庭性眼振の急速相に際して、対側外直筋の急速な抑制に関与すると考えられる活動を示す細胞がネコで同定され³⁾、これらを抑制性バーストニューロン (inhibitory burst neuron,

図1 従来考えられていた水平性 saccade の脳幹神経機構。左：long-lead burst neuron (LLBN), short-lead burst neuron (SLBN), tonic neuron (TN), omnipause neuron (OPN), 外直筋運動ニューロン (LR MN) の活動様式と、眼球速度、眼球位置信号の時間関係を示す。右：従来考えられていた、水平性 saccade の脳幹神経回路のシエマ。上丘から LLBN, SLBN を経て外直筋運動ニューロンに至る経路は、3 シナプス性であると想定されていた。白、黒の細胞は、それぞれ興奮性、抑制性を示す (以下の図においても同様)。点線は未確定であった経路。Abd Nucl, 外転神経核; INN, 外転神経核内介在ニューロン; LR, 外直筋; LR MN, 外直筋運動ニューロン; MR, 内直筋, MR MN, 内直筋運動ニューロン; OPN, オムニポーズニューロン, PPRF, 傍正中橋網様体; SC, 上丘; IIIrd. Nucl., 動眼神経核 (文献19) より引用)

IBN) と呼ばれた。その後、解剖学的および電気生理学的にこの領域から対側外転神経核への強い投射が証明された⁴⁾。

上述の BN がサッケードの駆動に関与すると考えられるのに対して、橋正中部の nucleus raphe interpositus に、普段、固視や滑動性眼球運動に際しては一定の頻度で発火を示すが、サッケードに際しては活動を休止する細胞が見出された¹⁾。この細胞は、あらゆる方向のサッケードに際して発火を停止することから、omnipause neuron (OPN) と呼ばれた。OPN と BN の活動パターンが相反的であること、OPN 領域を電気刺激するとサッケードの発現が抑えられることから、OPN は普段、持続的に活動することにより、BN の活動を抑制していると考えられた。

2. 上丘のサッケード関連細胞

サッケードの運動指令は、大脳前頭眼野 (frontal

eye field, FEF) から発せられる。古くは、この信号が直接 PPRF に投射して、サッケードを起こすと考えられていたが、その後主な出力路は、上丘を介していることが知られるようになった⁵⁾。

上丘の中間層と深層の細胞は、対側へのサッケードに関連した活動することが知られている。個々の細胞は、視野内の一定の部位へのサッケードに際してのみ活動し、これをその細胞の movement field という。個々の細胞について、最大の応答をもたらすサッケードの振幅と方向がどのようなものであるかを、上丘全体について表したものを運動地図 (motor map) という。これによると、水平成分については、上丘の頭側部ほど小さく、尾側部ほど大きいサッケードをコードしている。また、垂直成分については、上丘内側部が上向き、外側部が下向きのサッケードをコードしている。

3. 水平系サッケードジェネレータ

上述したようなサッケード関連活動を示す脳幹のニューロンの活動様式から、脳幹における水平性サッケードの発現機構として、以下のようなものが想定されてきた (図1)。上丘出力細胞は、対側 PPRF へ投射する。PPRF では、まず LLBN が活動し、LLBN が SLBN を発火させ、その出力が外転神経核ニューロンを発火させる (すなわち、上丘から運動ニューロンまで最低3個のシナプスを介する) と考えられてきた。このような考えが長い間支配的であったが、これらのニューロンへの入出力を、覚醒サルで同定することは、技術的に不可能であり、実験的根拠のあるものではなかった。Izawa ら⁶⁾ は、麻酔ネコにおいて上丘から水平性サッケードの経路を解析し、上丘から外直筋運動ニューロンへは、従来考えられてきたような3シナプス性ではなく、2シナプス性の経路が主であること、すなわち、上丘から1個の中継ニューロン (EBN, 上記の SLBN に相当する) を経て外直筋運動ニューロンに至ることを明らかにした。

4. 上丘固視細胞と固視領域仮説

一方で、上丘がサッケードの発現のみならず、固視にも関与していることを示す知見も得られるようになった。ネコにおいて、上丘頭側部に固視時に活動する細胞が存在することが報告され⁷⁾、その後サルにおいても、上丘頭側部に、あらゆる

図2 現在考えられている水平性サッケードの神経回路。EBN, 興奮性バーストニューロン; IBN, 抑制性バーストニューロン, rostral SC, 上丘頭側部; caudal SC, 上丘尾側部 (文献8) より引用)

方向へのサッケードに際して、活動を休止 (pause) し、視標を固視している時に持続的活動を示す細胞の存在が報告された。上丘固視細胞と OPN の神経活動のパターンの類似性から、「上丘固視細胞は OPN に投射し、OPN が premotor neuron を抑制することにより固視が起こる」とする固視領域 (fixation zone) 仮説⁷⁾ が提唱された。しかしこれに対して、「上丘頭側部は、上丘尾側部の延長で小さいサッケードをコードしているに過ぎず、固視領域という特別な領域は存在しない」ということを示すデータが報告され、この両者の間で激しい論争となった。

我々は、神経回路解析の立場からこの問題にアプローチし、上丘頭側部と尾側部のそれぞれによる脳幹のサッケードジェネレータの制御様式を解析し、比較検討した。その結果、IBN は、上丘尾側部からの入力については、対側からは直接の

興奮性入力、同側からは、対側 IBN を介する 2 シナプス性抑制性入力をそれぞれ受けていた。そして、上丘頭側部の固視領域については、両側から OPN を介して IBN を 2 シナプス性に抑制していた⁸⁾ (図 2)。この結果は、上丘尾側部はサッケード生成に関与するが、頭側部はサッケード生成に対して抑制的に働くことを示しており¹¹⁾、固視領域の存在を支持するものである。

これまでに得られた知見を総合すると水平性サッケードの発現機構は以下のように考えられる (図 2)。注視を行っている際には、上丘頭側部の固視細胞が活動し、これにより OPN が興奮する。OPN は持続的抑制を EBN、IBN に及ぼすため、サッケードは抑制されている⁹⁾¹⁰⁾。サッケードの開始に際して、上丘頭側部の固視領域の活動停止に伴い、OPN の活動が停止する結果、BN (EBN、IBN) を介して、最終的に運動ニューロンの活動が起こる。サッケード開始時には、この OPN への興奮性入力の消失 (脱促進) だけではなく、OPN への抑制入力の存在が推定され、これがサッケードのトリガーとして重要であると考えられてきた。その起源は長い間解明されていなかったが、これが IBN によることが最近明らかにされた¹¹⁾。

5. 垂直性サッケードジェネレータ

垂直性眼球運動障害の責任病巣については、臨床例をもとに、古くから上丘、中脳水道近傍、後交連、視蓋前域など多数の部位が提唱されてきた。また、動物による刺激および破壊実験により、中脳吻側部が垂直性眼球運動に重要であることが古くから知られていた。Büttner-Ennever と Büttner¹²⁾ は、rostral interstitial nucleus of the MLF (ri MLF) が垂直性眼球運動における PPRF に相当する部位であると同定した。その後も、水平系に比べ、垂直性サッケードの神経回路については、充分には解明されていない。最近我々は、垂直系の眼球運動系解析のモデルとして上斜筋について、上丘から眼筋運動ニューロンへの神経回路を同定した (図 3)。Izawa ら¹³⁾ は、ネコにおいて、上丘から上斜筋運動ニューロンへの入力様式を電気生理学および解剖学的方法を用いて解析した。その結果、左右それぞれの上丘から垂直性眼筋運動ニューロンへは、相反的なパターンの入力があることが明らかになった。すなわち、上

図3 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への結合様式を示す。RF, 反屈束; CP, 大脳脚; FFH, フォレルH野 (ヒトの riMLF に相当する); INC, カハール間質核; III n., 動眼神経; PAG, 中心灰白質; SO, 上斜筋; IV Nucl. 滑車神経核 (文献14) より一部改変)

斜筋運動ニューロンは、同側上丘から、同側のフォレルH野 (field of Forel H, FFH; サルの riMLF に相当する) にある興奮性ニューロンを介する 2 シナプス性の興奮性入力を、対側上丘からは、カハール間質核 (interstitial nucleus of Cajal; INC) にある抑制性ニューロンを経由する 2 シナプス性の抑制性入力を受けていることが明らかとなった。さらに INC 内の抑制ニューロンは、後交連を介して対側に投射していた。これまで、垂直系においては、水平系の IBN に相当する抑制性ニューロンは同定されていなかったが、水平系の IBN に相当する垂直系の IBN が INC に存在する

ことが明らかとなった。これにより、垂直系眼球運動ニューロンにおいても、水平系と同様に一側上丘から2シナプス性興奮性入力、他側上丘から2シナプス性抑制性入力を受けるという基本的入力様式が存在することが明らかとなった。

6. 上丘間交連性結合

左右上丘間には、交連性結合が存在することは従来良く知られている。Takahashi ら^{14)~16)}は、一側上丘の内側部と対側の外側部の間には、抑制性結合があることを明らかにした。すなわち、一側上丘の斜め上向きの動きをコードする領域と、対側上丘の斜め下向きの動きをコードする領域の間に、相反抑制が存在することを意味する。この相反抑制は、前庭動眼反射系にみられる交連抑制と良く似ている。すなわち、半規管動眼反射系では、眼球を斜め上方向に動かす筋の運動ニューロンは、対側前半規管からの興奮性入力と同側後半規管からの抑制性入力を受ける。眼球を斜め下方向へ動かす筋は、対側後半規管からの興奮性入力と同側前半規管からの抑制性入力を受ける¹⁷⁾。そして、前半規管からの入力を受け、斜め上向きの運動ニューロンを支配する前庭神経核ニューロンと、対側に存在する、後半規管入力を受け対側下向き運動ニューロンを支配する前庭神経核ニューロンの間には、相互に交連抑制が存在することが知られている¹⁸⁾。このような上丘によるサッケード制御システムにおける相反抑制パターンと、前庭動眼反射システムにおける交連抑制パターンの類似性は、上丘からの出力系は、従来頭部を基準とした垂直、水平の軸に基づいていると考えられてきたが、そうではなく、半規管系の座標系に基づいていることを示唆すると考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾。これは、前庭性眼振の急速相生成の神経機構が、サッケード制御系と共通部分をもつことによっても支持される。

まとめ

サッケード制御の神経機構について、上丘から運動ニューロンへ至る出力系の最短経路は、垂直系、水平系ともに、EBNおよびIBNを介する2シナプス性であり、両者の基本的制御様式は似ていることを述べた。また、上丘からの出力系は、従来、頭部座標系に基づくにとらえられてきたが、そうではなく、半規管座標に基づいていることが示唆された。

文 献

- 1) Keller EL: Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *J Neurophysiol* 37: 316-332, 1974
- 2) Cohen B, Komatsuzaki A, Bender MB: Electro-oculographic syndrome in monkeys after pontine reticular formation lesions. *Arch Neurol* 18: 78-92, 1968
- 3) Hikosaka O, Kawakami T: Inhibitory reticular neurons related to the quick phase of vestibular nystagmus-Their location and projection. *Exp Brain Res* 27: 377-396, 1977
- 4) Sugiuchi Y, Izawa Y, Takahashi M, et al.: Physiological characterization of synaptic inputs to inhibitory burst neurons from the rostral and caudal superior colliculus. *J Neurophysiol* 93: 697-712, 2005
- 5) 北間敏弘: 上丘による眼球運動制御. *Equilibrium Res* 57: 5-32, 1998
- 6) Izawa Y, Sugiuchi Y, Shinoda Y: Neural organization from the superior colliculus to motoneurons in the horizontal oculomotor system of the cat. *J Neurophysiol* 81: 2597-2611, 1999
- 7) Munoz DP, Guitton D: Fixation and orientation control by the tecto-reticulo-spinal system in the cat whose head is unrestrained. *Rev Neurol* 145: 567-579, 1989
- 8) Takahashi M, Sugiuchi Y, Izawa Y, et al.: Synaptic inputs and their pathways from fixation and saccade zones of the superior colliculus to inhibitory burst neurons. *Ann New York Acad Sci* 1039: 209-219, 2005
- 9) Furuya N, Markham CH: Direct inhibitory synaptic linkage of pause neurons with burst inhibitory neurons. *Brain Res* 245: 139-143, 1982
- 10) Curthoys IS, Markham CH, Furuya N: Direct projection of pause neurons to nystagmus-related excitatory burst neurons in the cat pontine reticular formation. *Exp Neurol* 83: 414-422, 1984
- 11) Shinoda Y, Sugiuchi Y, Izawa Y, et al.: Neural circuits for triggering saccades in the brain-

- stem. *Prog Brain Res* 171: 79–85, 2008
- 12) Büttner-Ennever JA, Büttner U, Cohen B, et al.: Vertical gaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus. *Brain* 105: 125–149, 1982
- 13) Izawa Y, Sugiuchi Y, Shinoda Y: Neural organization of the pathways from the superior colliculus to trochlear motoneurons. *J Neurophysiol* 97: 3696–3712, 2007
- 14) Takahashi M, Sugiuchi Y, Izawa Y, et al.: Commissural excitation and inhibition of the superior colliculus on tectoreticular neurons projecting to omnipause neuron and inhibitory burst neuron regions. *J Neurophysiol* 94: 1707–1726, 2005
- 15) Takahashi M, Sugiuchi Y, Shinoda Y: Commissural mirror-symmetric excitation and reciprocal inhibition between the two superior colliculi and their roles in vertical and horizontal eye movements. *J Neurophysiol* 98: 2664–2682, 2007
- 16) Takahashi M, Sugiuchi Y, Shinoda Y: Topographic organization of excitatory and inhibitory commissural connections in the superior colliculi and their functional roles in saccade generation. *J Neurophysiol* 104: 3146–3167, 2010
- 17) Suzuki J, Cohen B: Head, eye, body and limb movements from semicircular canal nerves. *Exp Neurol* 10: 393–405, 1964
- 18) Kasahara M, Uchino Y: Bilateral semicircular canal inputs to neurons in cat vestibular nuclei. *Exp Brain Res* 20: 285–296, 1974
- 19) 杉内友理子：サッケード発現の脳幹神経機構. 内野善生, 古屋信彦編. 日常臨床に役立つめまいと平衡障害. 37–43頁, 金原出版, 東京, 2009