トピックス

視運動性反応の初期成分

清水 直樹

Initiation of the optokinetic response

Naoki Shimizu

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Nara Medical University*

はじめに

頭部運動時に良好な視覚を得るためには、前庭器が体の動きを感知し、瞬時に前庭動眼反射をおこして網膜上の像のブレを打ち消すとともに、視運動性眼球運動が相補的に働くことが重要である。視運動性眼球運動のうち、視運動性反応(Optokinetic response; OKR)は、視覚刺激に対する反応様式の違いから、初期に急速増加する成分と緩やかに定常状態に達する応答成分の2つの成分に分けられる¹⁾。このうち刺激開始時の眼球運動成分は、生体の精緻な感覚-運動制御機構を行動学的に理解するアプローチの一つとして、基礎分野を中心に研究されている(図1)^{2)~3)}。一方、刺激開始後数秒~数十秒後以降の反応である定常成分の眼球運動の観察は、平衡機能検査の1つである視運動性眼振検査として広く臨床応用されている。本稿では、まずこれまで霊長類を対象として研究されてきたOKRの初期成分に関する基本的性質を述べ、次に近年明らかとなってきたマウスで得られた知見について述べる。

OKRの初期成分について

日常診療で行われる視運動性眼振検査は、被験者の周りに縞模様のドラムを回転させることで誘発される眼球運動を観察している。この眼球運動は視覚刺激の移動方向へ向かう緩徐相と逆方向へ向かう急速相から構成される。視覚の安定化には

緩徐相の眼球運動が重要であるが、緩徐相はさらに初期の加速の大きい成分(初期成分)とそれに続く速度変化の少ない成分に分けられる(定常成分)。ヒトの場合、刺激開始後200ミリ秒以内に誘発される眼球位置の変化は約0.25度と極めて小さく、計測にはサーチコイルを使用した電磁誘導式眼位計測システムが一般的である。しかしながら、このサーチコイル法は被験者に負担を強いることもあり、この分野での臨床研究は少なく、耳鼻科領域においてもほとんど注目されてこなかった。

OKRの初期成分を観察する実験では、定常成分を観察する場合と異なり、1トライアルに要する刺激提示時間は数秒で済むため、短時間に複数回の計測ができ、より多くのデータを基にした解析を行うことが可能となる。また、定常成分の反応は、時間経過とともに被験者の集中力や順応など様々な高次の要素が測定結果に影響する可能性があるのに対し、初期の応答成分では、単純な反射としての反応が観察でき、比較的単純な運動制御機構として、視覚入力が眼球運動を駆動する際の脳内での純粋な感覚-運動情報処理機構の評価ができる。

この初期成分の眼球運動に関する研究は、霊長類を用いた神経生理学的研究を中心に、神経科学の様々な分野で報告されている。霊長類の初期成分の発現に関与する神経回路は詳細に調べられており、網膜が検出した視覚信号の主要な伝達経路

図1 視運動性眼振と視運動性反応の初期成分の関係

A. 40度/秒で右方向に動く視覚刺激を15秒間点灯して誘発したサルの視運動性眼振。B. 視運動性眼振の立ち上がり部位 (Aの影の部位) を拡大した図。それぞれ上段が水平方向の眼球位置, 下段が眼球速度, 太線が視覚刺激を点灯していた時間を示す。文献3) より許可を得て転載。

は外側膝状体に伝わり、大脳皮質第一次視覚野から、高次視覚野のMT野(middle temporal area), MST野 (medial superior temporal area) などの運動視に関与する領域を経て、橋核や小脳に到達し、感覚情報が運動指令へと変換され、眼球運動が駆動されると考えられている^{2)~4)}。これに対し定常成分の発現に関する神経回路は、網膜から視索核および副視索系を通る皮質下の経路が考えられており、様々な動物種にも共通してみられる系統発生上、古い経路である⁵⁾。

霊長類以外の動物での研究

近年の遺伝子工学の発達に伴い、視覚、前庭機能に関わる多様な遺伝子変換マウスを扱う実験が可能となり、また、これまで以上に複雑な刺激提示システムや正確な眼球運動計測装置を用いたマウスの眼球運動に関する研究が増加している⁶⁾。霊長類と比較し大脳皮質が十分に発達していないマウスにおいて、初期成分の眼球運動に関しては、定常成分の応答特性と比べ良く分かっていない。しかし、近年、マウスでも適切な視覚刺激を用いることで、OKRの初期成分を観察することが可能であることが報告されている⁷⁾。

我々は以下のような方法を用いてマウスを用いたOKRの初期成分を観察した⁸⁾。頭部を固定したマウスの周囲にコンピューターモニターを設置した。あらかじめ作成した視覚刺激をモニター上に提示し、一定速度で水平移動させた。各視覚刺激に対する眼球運動は、赤外線カメラで計測しオ

フラインで解析を行った。なお、この実験システムは定常成分の眼球運動を観察する際にも、従来用いられてきた回転ドラムの代わりにコンピューターモニターを使用することにより、プログラム制御された複雑な視覚刺激の提示が可能となる。

OKRの初期成分については、黒白の縞模様を用いた実験で黒白の幅が8度、移動速度が12度/秒の刺激が最も大きな反応応答を示す最適刺激であることが報告されており⁷⁾、図2にこの最適刺激を用いて誘発した眼球運動の例を示す。刺激が動き始めてから100ミリ秒という非常に短い潜時で眼球運動が開始していることがわかる。視覚刺激に対して眼球運動が誘発されると、網膜上の視覚刺激の動く速度は眼球運動の影響を受けることになる。この眼球運動の影響が現れるまで、つまり、眼球運動の潜時の2倍の期間はフィードバックが影響する前のオープンループ状態と考えられる。この部分の眼球運動をOKRの初期成分として特に注目して解析した。

この刺激開始後200ミリ秒以内の早い応答成分に注目すると、マウスでも霊長類同様、帯状の小範囲の視覚刺激に対し一過性の眼球運動が観察された。マウスでは霊長類と異なり網膜中心窩が発達していないため、これまでの研究では広範囲の視覚刺激を用いて、受容野全体を一樣に刺激する実験が中心で、小範囲の視覚刺激では眼球運動は誘発されないと考えられていた。上下幅(視角5度)を一定にした帯状の縞模様の提示する部位

図2 マウスで誘発された視運動性反応の初期成分12度/秒で耳側から鼻側方向に水平移動する視覚刺激で誘発した視運動性反応の初期の応答成分。上段が誘発された眼球速度（点線は各試行ごとの反応、実線は平均眼球速度）、下段が視覚刺激速度を示す。

を、水平位置より-10から35度で変化させた際に誘発される反応の解析を行ったところ、水平位置より上方25°の部分に一致して反応応答が良いことが明らかになった（図3）。さらに、眼底カメラを用いて眼位を計測した結果、最適反応を示す受容野は網膜上の神経節細胞密度の濃い領域と一致することが示され、マウスでも外界の刺激に対する視野感度依存性を持つことが推測された⁸⁾。すなわち OKR の初期成分に注目することで、これまでマウスでは検証されていなかった中心-周辺視野分離刺激など、霊長類と同様の複雑な視覚刺激を用いた研究が可能であることが示唆された。

これらの研究結果から、霊長類の初期成分の発現に関与する神経機構の原始的なものがマウスにも存在することが考えられるが、霊長類とは異なる反応様式も明らかになりつつある。例えば、刺激提示範囲を変化させた場合、ヒトでは刺激面積が小さい場合でも広範囲の刺激と同等の反応特性を示すのに対し、マウスでは刺激範囲の増加に伴って強い反応応答が観察されることなどが報告さ

図3 マウスにおける視野感度特性
刺激提示位置を変化させて誘発した視運動性反応の初期成分の比較。全画面刺激に対する反応を1として示す。マウス8匹の反応の平均値。

れている⁹⁾。また霊長類と比較し、マウスにおいて初期成分が関与する神経回路の検証も十分とは言えず、サルと同様の電気生理学実験および中継路の破壊実験による神経生理学的な検証が今後の課題である。

初期成分と前庭系

前庭刺激に反応する前庭神経核ニューロンが、OKRを引き起こす視覚刺激にも反応することなどから、前庭神経核はOKRの発現に関与する重要な中継核であると考えられている。初期成分と前庭系に関する報告として、前庭系はOKRの遅い成分に深く関与しているが、初期成分の発現に対する寄与は相対的に小さいと考えられており¹⁰⁾、また、迷路破壊により前庭機能を低下させ

ても視運動性眼振の初期成分は誘発されることが知られている¹¹⁾¹²⁾。一方、マウスと同じ側眼動物であるウサギでは、両側迷路の破壊を行うと、末梢前庭からの入力が失われることにより、前庭神経核ニューロンの活動性が減少し、前庭動眼反射とともに視運動性眼振はほぼ消失する¹³⁾。ウサギやマウスでは網膜内の神経回路で視覚刺激の動きを検出していることが報告されており、霊長類とは大きく異なる神経機構の存在も推測されている¹⁴⁾。しかしながら、OKRの定常成分と比較すると初期成分と前庭系の関与は十分に検証されているとは言えず、初期成分に対する前庭系の関与に関する平衡医学領域での研究が待たれる。今後、初期成分に注目した研究を進めていくことで、従来の定常成分の観察では検出できなかった異常眼球運動を呈する患者の病態解明や、責任病変の局在診断におけるスクリーニング的な新たな平衡機能検査の開発に貢献できることが期待される。また、引き続きマウスにおける基礎的知見を蓄積し、霊長類では不可能であった遺伝子工学的手法を応用した眼球運動実験系を構築していくことで、視覚系と前庭系が関与する眼球運動制御機構の解明につながるものと期待される。

文 献

- 1) Cohen B, Matsuo V, Raphan T: Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus. *J Physiol* 270: 321-344, 1977
- 2) Kawano K: Ocular tracking: behavior and neurophysiology. *Current Opinion in Neurobiology* 9: 467-473, 1999
- 3) 竹村 文, 河野憲二: 前庭動眼反射の視覚的バックアップ機構. *Equilibrium Res* 70: 95-103, 2011
- 4) Kawano K, Shidara M, Watanabe Y, et al.: Neural activity in cortical area MST of alert monkey during ocular following responses. *J Neurophysiol* 6: 2305-2324, 1994
- 5) Wallaman J: Subcortical optokinetic mechanisms. *Rev Oculomot Res* 5: 321-342, 1993
- 6) Stahl JS: Characteristics and applications of mouse eye movements. In eds Chalupa LM, Williams R. *Eye, retina, and the visual system of the mouse*. MIT press 87-105, 2008
- 7) Tabata H, Shimizu N, Wada Y, et al.: Initiation of the optokinetic response (OKR) in mice. *J Vis* 10: 1-17, 2010
- 8) Shimizu N, Tabata H, Wada Y, et al.: Distribution of optokinetic sensitivity across the retina of mice in relation to eye orientation. *Neuroscience* 168: 200-208, 2010
- 9) Sheliga BM, FitzGibbon EJ, Miles FA: Human ocular following: evidence that responses to large-field stimuli are limited by local and global inhibitory influences. *Prog Brain Res* 171: 237-243, 2008
- 10) Lisberger SG, Miles FA, Optican LM, et al.: The optokinetic response in monkey: underlying mechanisms and their sensitivity to long-term adaptive changes in vestibulo-ocular reflex. *J Neurophysiol* 45: 869-890, 1981
- 11) Cohen B, Uemura T, Takemori S: Effects of labyrinthectomy on optokinetic nystagmus (OKN) and optokinetic after-nystagmus (OKAN). *Int J Equilibrium Res* 1: 88-93, 1973
- 12) Zee DS, Yee RD, Robinson DA: Optokinetic responses in labyrinthine-defective human beings. *Brain Res* 2: 423-428, 1976
- 13) Collewijn H: Impairment of optokinetic (after-) nystagmus by labyrinthectomy in the rabbit. *Exp Neurol* 1: 146-156, 1976
- 14) Yoshida K, Watanabe D, Ishikane H, et al.: A key role of starburst amacrine cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement. *Neuron* 3: 771-780, 2001