システムニューロサイエンス教育講座

4. 小脳虫部及び室頂核による眼球運動制御

村上 新治

The Cerebellar Vermis and Fastigial Nucleus Control of Eye Movements

Shinji Murakami

Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Sapporo Medical University

Clinical and experimental reports have shown the functional role of the cerebellum in saccadic eye movement, and clinical tests in patients with cerebellar disorder have suggested that cerebellar function controlled the accuracy of saccadic eye movement in direction, amplitude and targetting. Therefore, participation of the cerebellum in eye-movement control was inferred from the effect of vermal and fastigial stimulation and from recordings of saccade-related activity from vermal lobules VI and VII (oculomotor vermis) and the fastigial nucleus (caudal part, fastigial oculomotor region, FOR).

Saccades evoked by microstimulation of the oculomotor vermis resulted from the activation of purkinje cells and their axons and movement toward the ipsilateral direction was evoked. Saccades evoked by stimulations the dorsal part of the fastigial nucleus were also in the ipsilateral direction and were suppressed by bicuculline. These saccades were induced by stimulations the axons of purkinje cells arising from the oculomotor vermis. Saccades evoked from the ventral part were in the contralateral direction, and were induced by direct stimulation of fastigial neurons. Saccades were the result of activating purkinje cells, indicating that signals of stimulation are transmitted via the fastigial nucleus. These purkinje cells and fastigial neurons received the same mossy fiber inputs with relation to saccades. Neural recordings from the oculomotor vermis and FOR suggested that these areas controlled saccades in the direction contralateral to the amplitude and ipsilateral to the ending saccades.

Key words: cerebellum, mossy fiber, oculomotor vermis, fastigial nucleus, saccade

目 次

1. 小脳と眼球運動
2. 小脳虫部, 室頂核
3. 小脳虫部における刺激
4. 小脳虫部の神経活動
5. 小脳室頂核における刺激
6. 小脳室頂核の神経活動

7. 小脳虫部, 室頂核と眼球運動制御

8. おわりに

1. 小脳と眼球運動

小脳が眼球運動と係わりがあることは, 19世紀に行なわれた動物の小脳電気刺激により, 眼球が動くという報告¹⁾²⁾に見られるのを初めとして, 古くから知られていた。ヒトにおいて, 注視しているところから次に注視したい点へ, 注視点の移動を行なう随意性の素早い眼球運動 (saccadic

図1 小脳虫部Ⅶ葉刺激による誘発 saccadic eye movement

Aはサル小脳虫部左側 0.7 mm 矢状断面を示す。BはAの小枠内の拡大図で実線は刺激電極の刺入跡を示し、C-Hは刺激記録部位を示しその誘発 saccade を右に示す。D, Gは白質, C, E, F, Hは皮質細胞層での刺激誘発の結果である。(Fujikado T, Noda H, 1987²⁰) より引用)

eye movement, saccade) において、小脳の関連性が言及されたのは、20世紀に入ってからである。小脳障害の臨床例の報告³⁾で眼球運動異常が述べられ、その後、EOG記録により saccade の正確性が損われ、デイスメトリーを来すことが記されている^{4)~6)}臨床研究を待つことになる。更にその後、サルを用いた小脳障害の実験から saccade の正確性との関連が詳細に研究される^{7)~9)}に至って、小脳において虫部が saccade の制御に働いていることが明確にされて来た。このように小脳虫部が登場してくるのは20世紀も後半に入ってからであった。その後、1980年代になってようやく眼球運動の制御に室頂核が出現してくる^{10)~13)}。ここでは、電気刺激、ニューロン記録のサルにおける実験結果を中心に、小脳虫部、室頂核が saccade にどのように関わっているのか、また臨床症状から推察される機能をどのように制御しているかについて言及する。

2. 小脳虫部、室頂核

眼球運動と関係がある小脳虫部とは、小脳の左右片葉の間を占める屋根のような領域で背部から見た形態が虫の如くであったことからそう呼ばれている。ここでの細胞構築は他の部位と同様でありプルキンエ細胞、顆粒細胞、苔状線維、登上線維等々からなる。ここからの出力はプルキンエ細胞の軸索により、小脳下核を経て他のさまざまな領域へと出ていく。その出力を受ける下核の一つに室頂核があり、この核は図6に示されるように小脳深部に柿の種のような形をして左右一つずつ存在する。この解剖的連絡¹⁴⁾の中で saccade が制御されていく。

3. 小脳虫部における刺激

saccade に係わる小脳虫部の領域は、Ron S, Robinson DA¹⁵⁾が無麻酔のサルを用いて詳しく小脳全体の刺激を行なった。その結果、それまでの報告^{16)~19)}よりかなり進歩し、V, VI, VII葉が関与していることが明らかになった。しかし、こ

図2 小脳虫部VI, VII葉刺激の閾値と細胞構築

A, B, Cは別々のサルの小脳虫部VI, VII葉の矢状断面における刺激電極の刺入跡を示し数字は刺入深度を表す。D, E, FはA, B, Cに対応した刺入深度の各顆粒層 (gr), プルキンエ細胞層 (pu), 苔状線維 (mo), 白質 (w), における neural background activity (b. n. a) と saccade 誘発の threshold を示す。白丸は $10 \mu A$ 以下では saccade が誘発されないことを示す。(Fujikado T, Noda H, 1987²⁰) より引用)

のとき刺激に使われた電流は、 $320-750 \mu A$ とかなり強いものであったため、電流の拡散による効果も含まれてしまった。その後、Fujikado T, Noda H^{20,21)} は $10 \mu A$ 以下の電流を用いて、詳細な刺激実験を行ない、図1に示されるように小脳虫部VI, VIIにおいてのみ saccade が誘発されることを明らかにした。刺激部位が小脳虫部のどの層であるかを、彼らは詳しい神経活動の同時記録を行なって同定している。即ち、図2に示されるように、刺激される各層によって saccade が誘発される閾値が異なっており、神経線維のある白質において低下し最小の電流値を示している。また、誘発される saccade は種々の方向を示すが、水平成分は刺激箇所と同側方向にいつも向かっており、小脳虫部の中心線より右側での刺激では右

に向かう水平成分のある saccade が誘発される。さらに、図3に示されるように、小脳虫部の中心より外側に向かうに従い、誘発される saccade の方向は、垂直成分が減少し水平成分が増加する傾向を示し、全くの水平方向だけの saccade が誘発されることもあるといった機能局在が、存在することが示された²¹⁾。

4. 小脳虫部の神経活動

小脳虫部において saccade と関係したニューロン活動が記録されるのは、VI, VII葉のみであって²²⁾、この結果は小脳虫部の刺激実験結果と同じである。まず、入力である苔状線維についてみると^{22,23)}、saccade に関連して高頻度発射を示すが、注視中は注視点によらず発射活動を示さないものがほとんどであって、saccade に関する情報

図3 小脳虫部における誘発 saccade の topography

A, B は別々のサルの小脳虫部Ⅶ葉の水平断面で、白丸が刺激電極の刺入部位を示し、矢印が誘発 saccade の方向を示す。数字は刺激電極刺入番号を表している。(Noda H, Fujikado T, 1987²¹⁾ より引用)

のみを送っている。その発射パターンの特徴から、図4に示すように2種類の苔状線維があり、第1のものは、saccadeの開始前平均27.9 msecから発射が始まり（早いものは80 msecから始まるものもある）、徐々に発射頻度が増加して最高発射を示す long-lead burst unit（図4右A, B）であり、第2のものは平均11.8 msecの潜時で発射が始まり一気に最高発射頻度を示す short-lead burst units である（図4右C）。記録と反対側に向かう方向の saccade で発射を示すものが多く（80%）、また、ある方向において最高発射を示し、且つその最高発射頻度はその方向への saccade の大きさには無関係な directional type（方向特異性を示すタイプ）と、ある方向への saccade で発射頻度が増加し、加えて同時にある範囲内の大きさの saccade で最高発射頻度を示す vectorial type（ベクトルの性質を示すタイプ）がある。即ち方向と大きさのベクトル情報が表現される入力があって、ここに来るまでに情報がある程度の形を成していることがうかがわれる。さらに、発射の終了は saccade の停止と一定の時間間隔を示し、saccade の大きさによらず一定の時間関係を示すのが特徴である。一方、プルキンエ細胞の応答は図5に示す様に saccade に対し

て発射頻度が増加を示す burst cell（高頻度発射細胞）（図5上段）が71%で、逆に発射が停止する pause cell（発射停止細胞）（図5下段）が18%あり、発射頻度増加後一定頻度発射を示す burst tonic cell（高頻度発射後持続性発射細胞）が11%であった。burst cell では記録部位に対し同側対側の両方向の saccade に応ずるものと、方向選択性のあるものはほぼ同数であった。一方 pause cell では、対側への saccade のみに発射停止（pause）を示し、発射停止（pause）の持続時間と saccade の大きさには相関がみられていない。さらに、burst tonic cell では、対側への saccade に応答し、saccade 終了後の眼球位置に応じた発射頻度を示した。さらに重要な所見は、burst cell では同側方向への saccade の終了と発射活動終了が time-lock しており、対側方向への saccade の終了が発射活動開始と time lock している。pause cell では発射停止の始まりが saccade の開始と time lock していることである。このように小脳虫部のニューロンは、saccade と一定の時間関係を持って活動しており、このことは、小脳虫部が saccade を開始と終了といった timing の視点から制御していることを示唆している。

図4 mossy fiber (苔状線維) の発射活動と saccade

左側 A, B, C は視覚誘導 saccade の開始 (中央の実線) を中心に前後 200 msec の mossy fiber の発射活動を、各 25, 15, 5 度の大きさの saccade (各グラフの上の実線) の各 10 回の発射パターンとそれらをまとめたヒストグラムを示す。

右側 A, B, C は 3 つの典型的発射パターンを示し、A は長い前駆発射 (long lead burst: LLB) で saccade の終了を越えて発射が停止している。B は長い前駆発射 (LLB) だが saccade の終了前に発射の停止を示し、C は短期前駆発射 (short lead burst) で saccade の終了前に発射の停止を示す。H は水平方向の眼球運動、V は垂直方向の眼球運動を示す。縦の実線は saccade の開始と終了を示す。(Ohtsuka K, Noda H, 1992²³⁾ より引用)

5. 小脳室頂核における刺激

次に、これらの小脳虫部 VI, VII 葉のプルキンエ細胞の出力が送られる室頂核¹⁴⁾におけるサルの電気刺激実験^{11)~13)}の結果を述べる。図 6 に示すように、室頂核後部の白質 C, D では、刺激される室頂核と同じ方向に向かう saccade が誘発されるのに対して、核内では、背部 F で刺激部位に対し同側に向かう saccade が、腹側 H では対側に向かう saccade が各々誘発される。このうち同側に向かう誘発 saccade はビククリン (bicuculline: GABA antagonist) の注入により一過性に抑制されるが、対側に向かう誘発 saccade は変わらないか若干大きくなるのが観察された。このことから同側への誘発された saccade は、

室頂核神経細胞への小脳虫部 VI, VII 葉のプルキンエ細胞の軸索を刺激したものであり、一方対側に向かう誘発 saccade は、室頂核神経細胞の軸索を刺激したものであると考えられた。従って、室頂核において制御の方向性が逆転するのである。

6. 小脳室頂核の神経活動

こうした刺激実験の結果から明らかにされた室頂核の眼球運動領域 (Fastigial oculomotor region: FOR)¹⁴⁾での神経活動と saccade の関係では、saccade において発射頻度が増加する神経細胞は FOR の領域にあったことが確認されている²⁵⁾²⁶⁾。これらの多くは、図 7 に示されるように saccade の開始に先行して発射頻度を増加させる saccade 発現前の高頻度発射 (presaccadic burst)

図5 小脳虫部プルキンエ細胞の発射と saccade

上段 A は記録電極と対側方向への 30°, 20°, 10° 視覚誘導 saccade の開始 (0 msec, 縦の実線) でみた burst type のプルキンエ細胞の発射活動, B は同側方向への視覚誘導 saccade の開始でみた burst type の同一プルキンエ細胞の発射活動。

下段 A は視覚誘導 saccade の開始 (0 msec, 縦の実線) でみた発射停止を示す pause cell の発射活動。B は同細胞の各大きさの saccade での10試行の表示で, 0 msec が saccade の開始を示し, 開始と time lock して発射活動が停止するが, その再発射は大きさによらず一定しない。C は pause cell と saccade の各持続時間の関係を saccade の大きさで表示したグラフ。H は水平方向の眼球運動, V は垂直方向の眼球運動を表す。(Ohtsuka K, Noda H, 1995²⁴) より引用)

図6 室頂核における刺激誘発 saccade

A は左側 1.2 mm のサルの小脳矢状断面を示し小粋内に室頂核 (点線部) がある。B は A の小粋内を拡大した図で室頂核全体が表示され、実線は刺激電極の刺入跡を示し、点線の枠内は室頂核眼球運動関連領域 (fastigial oculomotor region: FOR) を表す。C-H は B の 2 つの電極刺入跡の C-H における刺激誘発 saccade を示す。刺激は視野の 8 箇所を注視時 (白丸) に刺激を加えた結果を示す。(Noda H, Murakami S, Yamada J, 1988¹¹⁾ より引用)

が記録部位に対し反対の方向への saccade でみられ、記録部位と同側への saccade ではその終了に関連して発射頻度を増加させる saccade 後遅発性の高頻度発射 (late saccadic burst) が観察されている。即ち、FOR の神経細胞は saccade の水平成分が記録部位と反対を向いている限り saccade 前発射を示し、その saccade 発現前の平均潜時は 18.5 msec で、さらに発射頻度が大きく増加する至適方向性をもち、その持続時間は saccade の持続時間との正の相関関係を有している。一方、記録部位に対し、saccade の水平成分が同側方向を有する限り、FOR の神経細胞は saccade 後発射を示し、それは発射頻度が大きく増加する至適方向を有し、且つ saccade の終了と saccade 後遅発性高頻度発射の開始が time lock していて、saccade の開始とは無関係であった。更に図 7 で示すように、こうした神経細胞で小脳虫部の VI, VII 葉の刺激に対し、発射活動が抑制されるものが 62% もあり、これらは同部

位のプルキンエ細胞の軸索から直接入力を受けていることになる。また、これらの FOR の神経細胞は、自発活動が 10-50 spikes/sec を示したが、その発射頻度は注視時、saccade の開始時又は終了時の眼球位置と相関を示さず、眼球の位置情報はここには入っていないと思われる。

7. 小脳虫部、室頂核と眼球運動制御

このように saccade に関しては、小脳において虫部 VI, VII 葉と室頂核が関わっていることが明らかとなってきた。小脳への入出力の流れとしてまとめてみると図 8 に示されるようになる。saccade 形成の主流である上丘 (superior colliculus: SC) から脳幹部眼球運動領域 (premotor circuit) へのつながりに対し、副流のように上丘からの情報が nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) を介して苔状線維で室頂核と小脳虫部に入力される²³⁾。その情報の流れを、各々の領域の発射活動のパターンを記録部位と反対方向への saccade と、同じ方向への saccade に分けて、縦に sac-

図7 室頂核細胞の神経活動と saccade

Aは記録している室頂核と対側方向への視覚誘発 saccade の開始 (縦の点線, 0 msec) でみた presaccadic burst で, 神経活動10回試行を合わせたヒストグラムと, 上にその10回の発射パターンを示し, 眼球の動きを水平成分を H で垂直成分を V で示す。B は同様に同側方向への saccade の記録で同一神経細胞の late saccadic burst を示し, C は同じ神経細胞の小脳虫部 VI, VII の刺激時 (縦の点線, 0 msec) に記録した10回試行の発射抑制の応答グラフと誘発された saccade の動きを示す。H は水平成分, V は垂直成分の眼球運動を示す。(Ohtsuka K, Noda H, 1991²⁶⁾ より引用)

cade の開始でそろえて並べてみると図8の左側のようになる。小脳虫部への苔状線維入力は, saccade が対側に向かう時, saccade に 23.8 msec 先行して発射が始まり急峻に発射頻度が増加しその後減少する。そしてこの苔状線維を介して入る情報は, 大きさや方向をもつベクトル情報を有する。この入力によりプルキンエ細胞では, 急峻な発射増加を示すものがあり, saccade 開始に約 10 msec 先行するが, むしろ saccade 終了と発射増加は time lock している。そのため発射頻度が最高に達した後, 徐々に減少して室頂核細胞に抑制をかける役目をはたしている。その時別のプルキンエ細胞は, saccade の開始に 18 msec 先行して発射が停止していて, そのことが saccade の開始と結びついているのである。この2つの type のプルキンエ細胞によりその出力を1つにまとめ上げたのが室頂核細胞であり, saccade の開始時の発射頻度増加の持続時間が saccade の大きさや関係してくるのである。一方, 同側への saccade では苔状線維は, 先行時間 33 msec で一過性の発射頻度増加後すぐまた減少す

る。この入力を受けてプルキンエ細胞は 29 msec 先行して徐々に発射頻度が増加し最高発射頻度に到達した後, 急激に低下するが, この時間は saccade の終了前約 9 msec で time lock している。このプルキンエ細胞の発射頻度増が室頂核細胞に抑制をかけ, それに続く発射頻度減少は saccade の終了に time lock しており, 図8右側の rt ABD に lt IBN を介して抑制をかけ, ブレーキの役目でもって, saccade の終了時間を調節していると考えられる。即ち, 片側のプルキンエ細胞, 室頂核細胞は, 対側への saccade において大きさ, 方向を制御し, 同側への場合は終了時間を調節している。言い換えれば, saccade について, 対側方向では方向と大きさの細かい制御を行ない, 同側方向では終了の詳しい制御を行なって小脳は saccade を調節するものと考えられる。そのため, 小脳障害においては, saccade の大きさ, 方向, 眼球運動の終了ブレーキがその細かい正確性を失い, 結果としてデイスメトリー (dysmetria) という臨床症状になるものと推察される。これらは, これまでに述べてきた幾つものタ

図8 小脳虫部Ⅵ, Ⅶ葉の室頂核の神経活動と中脳, 脳幹の眼球運動関連 circuit とのつながり

左: 記録と対側方向の saccade 時の, プルキンエ細胞 (小脳虫部Ⅵ, Ⅶ葉) の burst neuron (発射増強細胞), pause neuron (発射停止細胞), 室頂核神経細胞, 苔状線維の発射パターンを最下部に示す眼球運動 (H は水平成分, V は垂直成分) の saccade の開始 (縦の実線) でそろえ, 右側に同側方向の saccade 時の記録を示す。

右上: サル小脳虫部Ⅵ, Ⅶ葉のプルキンエ細胞 (PC) から室頂核眼球運動領域 (FOR) への出力, FOR からの出力, および関連領域との線維連絡を示す。

右下: 右側 FOR の神経活動を, 矢印で示す方向の saccade における様子を示す。上段は眼球運動を示し saccade の開始を下段に点線で表示する。

SC (superior colliculus), NRTP (nucleus reticularis tegmenti pontis), LLBN (long lead burst neuron), OPN (omunipause neuron), EBN (excitatory burst neuron), IBN (inhibitory burst neuron), ABD (abducens nucleus), FOR (fastigial oculomotor region), PC (purkinje cell). (Ohtsuka K, Noda H, 1995²⁴⁾ より引用)

イブの神経細胞の精密な連絡と時間関係によって初めて制御されるもので, わずかの障害でも眼球運動としては, 制御困難な症状として出現するのは, むしろ当然と思われる。

8. おわりに

本稿では, 小脳虫部と室頂核が眼球運動をいかに制御しているかを saccade (衝動性眼球運動) との関連において述べた。しかし, 眼球運動にはもう一つゆっくりした速度で動く視標を追視する

pursuit (追跡性眼球運動) がある。この追跡性眼球運動については小脳片葉が関与し, その制御機構については詳細に実験研究されており, 別の総説を参照されたい。ただ, 最近この追跡性眼球運動と小脳虫部の関連について研究がなされつつあるようで, 近い将来その結果について目にとまることもあるかと思われる。本稿のおわりにあたり, 執筆の機会を与えてくださった篠田義一教授に感謝するとともに, 一連の研究のまとめをなさ

っておられた故野田寛治教授 (Indiana University) に深謝いたします。

文 献

- 1) Ferrier D: The localization of function in the brain. Proc R Soc Lond 22: 229, 1874
- 2) Hitzig D: Physiologische und klinische Untersuchungen über das Gehirn. Gesammelte Abhandlungen. Part I. Hirschwald, Berlin, 1874
- 3) Cogan DG: Neurology of the ocular muscles. Charles C Thomas, Springfield, 1948
- 4) Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, et al: Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic control system and clinico-anatomical analysis. Brain 99: 497-508, 1976
- 5) Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, et al: Disorders in cerebellar ocular motor control. II. Macrosaccadic oscillations: An oculographic control system and clinico-anatomical analysis. Brain 99: 509-522, 1976
- 6) Zee DS, Yee RD, Cogan DG, et al: Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. Brain 99: 207-234, 1976
- 7) Aschoff JC, Cohen B: Changes in saccadic eye movements produced by cerebellar cortical lesions. Exp Neurol 32: 123-133, 1971
- 8) Ritchie L: Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. J Neurophysiol 39: 1246-1256, 1976
- 9) Optican LM, Robinson DA: Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. J Neurophysiol 44: 1058-1076, 1980
- 10) Vilis T, Hore J: Characteristics of saccadic dysmetria in monkeys during reversible lesions of the medial cerebellar nuclei. J Neurophysiol 46: 828-838, 1981
- 11) Noda H, Murakami S, Yamada J, et al: Saccadic eye movements evoked by microstimulation of the fastigial nucleus of macaque monkeys. J Neurophysiol 60: 1036-1052, 1988
- 12) Noda H, Murakami S, Warabi T: Effects of fastigial stimulation upon visually-directed saccades in macaque monkeys. Neurosci Res 10: 188-199, 1991
- 13) Murakami S, Noda H, Warabi T: Converging eye movements evoked by microstimulation of the fastigial nucleus of macaque monkeys. Neurosci Res 10: 106-117, 1991
- 14) Yamada J, Noda H: Afferent and efferent connections of the oculomotor cerebellar vermis in the macaque monkey. J Comp Neurol 265: 224-241, 1987
- 15) Ron S, Robinson DA: Eye movements evoked by cerebellar stimulation in the alert monkey. J Neurophysiol 36: 1004-1022, 1973
- 16) Hoshino T: Beiträge zur funktion des kleinhirnwurmes beim kaninchen. Acta Otolaryngol Suppl 2: 1-72, 1920
- 17) Cohen B, Goto K, Shanzer S, et al: Eye movement induced by electrical stimulation of the cerebellum in the alert cat. Exp Neurol 13: 145-162, 1965
- 18) Hare WK, Magoun HW, Ranson SW: Localization within the cerebellum of reactions to faradic cerebellar stimulation. J Comp Neurol 67: 145-182, 1937
- 19) Mussen AT: Experimental investigations of the cerebellum. Brain 50: 313-349, 1927
- 20) Fujikado T, Noda H: Saccadic eye movements evoked by microstimulation of lobule VII of the cerebellar vermis of macaque monkeys. J Physiol 394: 573-594, 1987
- 21) Noda H, Fujikado T: Topography of the oculomotor area of the cerebellar vermis in macaques as determined by microstimulation. J Neurophysiol 58: 359-378, 1987
- 22) Kase M, Miller DC, Noda H: Discharges of Purkinje cells and mossy fibers in the cerebellar vermis of the monkey during saccadic eye movements and fixation. J Physiol 300: 539-555, 1980
- 23) Ohtsuka K, Noda H: Burst discharges of mossy fibers in the oculomotor vermis of macaque monkeys during saccadic eye movements. Neurosci Res 15: 102-114, 1992
- 24) Ohtsuka K, Noda H: Discharge properties of

- Purkinje cells in the oculomotor vermis during visually guided saccades in the macaque monkey. J Neurophysiol 74: 1828-1840, 1995
- 25) Ohtsuka K, Noda H: Direction-selective saccadic burst neurons in the fastigial oculomotor region of the macaque. Exp Brain Res 81: 659-662, 1990
- 26) Ohtsuka K, Noda H: Saccadic burst neurons

in the oculomotor region of the fastigial nucleus of macaque monkeys. J Neurophysiol 65: 1422-1434, 1991

(原稿到着：平成8年10月21日
別刷請求先：村上新治
〒060 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学神経精神科)