システムニューロサイエンス教育講座

8. 垂直眼球運動の神経機構

— 垂直性バーストニューロンとその局在 —

白石 義光

Vertical Eye Movement-Related Burst Neurons in the Medial Mesodiencephalic Junction: Firing Pattern and Location

Yoshimitsu Shiraishi

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tottori University

A paramedian area of the mesodiencephalic junction, referred to as the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus (riMLF) or Forel's field H, is important in the genesis of vertical saccadic eye movements. Vertical medium-lead burst neuron (MLBN) exhibits a high frequency burst of spikes that are induced 5–15 msec prior to vertical saccades. These MLBNs are located in the dorsomedial part of the Forel's field H. These MLBNs directly project to the oculomotor nucleus, forming direct synaptic connections with vertical eye movement-related motoneurons in the oculomotor nucleus. Omnipause neurons (OPNs) in the paramedian pontine reticular formation form direct inhibitory connections with vertical MLBNs. Based on these results, we postulated that vertical saccades are generated when the disynaptic excitatory input from the superior colliculus reaches the vertical MLBNs, which form direct connections with vertical motoneurons. The high frequency spike burst of the MLBNs during vertical saccades is presumed to be created by this excitatory input when the MLBNs are released from tonic inhibition caused by OPN activity.

Key words: burst neuron, Forel's field H, oculomotor nucleus, vertical saccade

目 次

1. はじめに
2. Forel H 野から外眼筋運動ニューロンへの入力
3. バーストニューロンの活動様式
4. バーストニューロンの局在部位
5. バーストニューロンと動眼神経核の投射結合
6. オムニポーズニューロン
7. バーストニューロンへの入力

8. まとめ

1. はじめに

眼球運動は、衝動性眼球運動（サッカード、saccade）や前庭性眼振および視運動性眼振の急速相などの速い眼球運動と滑動性眼球運動（smooth pursuit eye movement）や前庭性眼振および視運動性眼振の緩徐相などの遅い眼球運動に大別できる。速い眼球運動の発現のための核上性の神経機構は、脳幹では主に2つの部位に離れて存在する。水平運動の機構は傍正中橋網様体（paramedian pontine reticular formation, PPRF）に

存在する。これに対し、臨床病理学的報告から垂直注視麻痺患者の麻痺型と病変部位の対応関係が詳しく調べられ、中脳・間脳境界内側部の内側縦束叢側間質核 rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus (riMLF) または赤核前位核 nucleus of prerule field (NPRF) が下方ばかりでなく上方への注視、サッカード、眼振急速相の発現に重要であることがわかった¹⁾。ネコではこの部位は Forel H 野に相当する。この部位を微小電気刺激すると下向きまたは上向きの眼球運動が生じる²⁾。またこの部位を両側性に破壊すると垂直眼球運動とくにサッカードや眼振急速相などの急速眼球運動が障害される³⁾。サル動眼神経核へ horseradish peroxidase (HRP) の注入によりこの部位が逆行性に標識される⁴⁾ こと、生理学的には Forel H 野の細胞が、動眼神経核の微小電流刺激により逆行性スパイクが生ずることから、Forel H 野から動眼神経核への軸索投射が存在する⁵⁾ こと、細胞内記録法により Forel H 野と動眼神経核とはシナプス結合する⁶⁾⁷⁾ ことなどから、垂直運動の機構はこの部位に存在することがわかった。脳幹での眼球運動の神経機構に関する研究は、最近では慢性覚醒動物おもにサル、ネコを用いてニューロンレベルで解明されている。急速眼球運動に一致してバースト状のスパイク発射活動を示すニューロンがバーストニューロンと呼ばれている。本稿では垂直眼球運動に関与する中脳・間脳境界部のニューロン、とくにバーストニューロンについて、その活動様式、記録部位、動眼神経核への軸索投射、外眼筋運動ニューロンとのシナプス結合様式、さらに PPRF のオムニ・ポーズニューロンとの関係について最近の知見を述べ、垂直眼球運動の発現機構について私見も加えて概説する。riMLF または Forel H 野より尾側のカハール間質核にもバーストニューロンが存在するが、垂直運動だけでなく、回旋運動に関与していると報告されている⁸⁾ ので、このニューロンに関して本稿では触れないでおく。

2. Forel H 野から外眼筋運動ニューロンへの入力

麻酔下のネコで Forel H 野を微小電流刺激して、垂直眼球運動に関与する外眼筋（上直筋、下直筋、上斜筋、下斜筋）運動ニューロンへの入力様式を細胞内記録法で調べた。一侧の Forel H

野内側部の刺激で同側または対側の下直筋と下斜筋運動ニューロンには単または 2 シナプス性の潜時で EPSP が、上直筋と上斜筋運動ニューロンに単または 2 シナプス性の潜時で EPSP や IPSP または EPSP-IPSP が生じ、Forel H 野から外眼筋運動ニューロンへ興奮性または抑制性入力の有ることがわかった⁶⁾⁷⁾。

3. バーストニューロンの活動様式

慢性覚醒ネコの中脳・間脳境界内側部で垂直眼球運動に一致した活動を示すニューロンを探索すると、それらは活動様式により種々のタイプに分類できる⁹⁾。主なものはバーストニューロン burst neuron (BN)、バースト・トーニックニューロン burst-tonic neuron (B-TN)、トーニックニューロン tonic neuron (TN) である。バーストニューロンの大多数は急速眼球運動開始の 10~15 ミリ秒前から高頻度スパイクバーストを示す medium-lead BN で、残りは約 30~50 ミリ秒以上前から低頻度スパイクバーストを示す long-lead BN である。さらにバーストニューロンは方向選択性が高く、バースト活動に伴う眼球運動の方向により上向き (upward-on)、下向き (downward-on) 等に分類できる。図 1 の上向き medium-lead BN の発射パターンの例のように、自発性、視覚性および頭部回転による前庭性の垂直眼球運動時に本質的に同じ活動をすることから、これらの起源の眼球運動に共通なニューロンであることを示している。medium-lead BN のバーストに含まれるスパイク総数は急速眼球運動のオン方向成分の振幅に比例し、発射頻度は速度に比例する。オフ方向成分をもつ急速眼球運動時には全く活動を示さないか、きわめて弱い反応がみられるにすぎない。さらに、急速眼球運動開始時点での動眼神経核運動ニューロンの活動開始は平均 7.5 ミリ秒先行する¹⁰⁾ ことから、medium-lead BN は経路的に運動ニューロンより前に位置して、その一部は垂直眼球運動の指令を直接または少数のニューロンを介して運動ニューロンへ送り込むものと考えられる。垂直眼球運動に関与するその他のニューロンの活動様式を図 2 に示す。サルの中脳・間脳境界部内側部 riMLF においても同様なニューロン活動が記録されている¹¹⁾¹²⁾。

4. バーストニューロンの局在部位

ネコの中脳・間脳境界内側部で垂直眼球運動に

図1 Forel H 野の上向き medium-lead BN の発射パターン

(a)自発性サッカード時, (b)視覚性サッカード時, (c)前庭性眼振時の垂直性(V)と水平性 electrooculogram (EOG) (H)との同時記録。EOG の U, D, R, L は, 眼球運動の上向き, 下向き, 右向き, 左向きを示す。上向きサッカードや前庭眼振急速相の開始(垂直点線)より先行するバースト活動に注目。(文献9より)

図2 中脳・間脳境界部の垂直眼球運動に関係した他のニューロンの視覚性サッカード時の発射パターン

(a)下向き medium-lead BN, (b)上向き burst-tonic neuron, (c)下向き burst-tonic neuron, (d)上向き augmenting neuron, (e)下向き long-lead BN, (f)上向き tonic neuron, (g)下向き tonic neuron, (h)下向き pause neuron。垂直点線は垂直サッカードの開始時点を示す。(文献9より)

一致した活動を示すニューロンの記録部位を図3に示す。活動様式で分類できたニューロン群ごとに記録部位に明らかな差異が認められ, 局在性がみられた。そのうち medium-lead BN のほとんどは Forel H 野背内側部で反屈束の吻側に局在し, 正中から 3.5 mm 以内でその一部は中脳水

道周囲の灰白質にも存在した。上向き medium-lead BN と下向き medium-lead BN の記録部位に差異は見られず混在していた。後述するように, 上向きオンの medium-lead BN であっても上直筋と下斜筋運動ニューロンには興奮性結合を, 拮抗筋である下直筋と上斜筋運動ニューロン

図3 中脳・間脳境界部の垂直眼球運動に関係したニューロンの記録部位

MLBN: medium-lead BN, AN: augmenting neuron, LLBN: long-lead BN, BTN: burst-tonic neuron, TN: tonic neuron, PN: pause neuron. RN: 赤核, IIIN: 動眼神経, CG: 中心灰白質, INC: カハール間質核, FR: 反屈束, FFH: Forel H 野。(文献9より)

には抑制性結合をしている可能性がある。long-lead BN は medium-lead BN の記録部位よりさらに尾側で Forel H 野の尾側の内側部とカハール間質核の吻側部に存在した。トーニックニューロンは、medium-lead BN より尾側に、バーストトーニックニューロンはさらに尾側のカハール間質核とそのごく近傍に局在していた。

5. バーストニューロンと動眼神経核の投射結合

バーストニューロンの投射結合については、微小電流刺激法 (microstimulation), HRP 軸索内注入法およびスパイク・トリガー平均加算法 (spike-triggered averaging) などを用いて詳しく調べられている。medium-lead BN の軸索投射を、動眼神経核の微小電流刺激に対する逆行性スパイク応答の有無を指標にして調べると、上向きと下向きの両者の medium-lead BN の約半数が両側性（主に同側性）に軸索投射していた⁹⁾。1個の medium-lead BN が、その軸索は同側の動眼神経核内の下直筋の亜核と対側の滑車神経核（両核の運動ニューロンは1眼の垂直眼球運動に関して共役関係）へ投射するものもあった。Forel

H 野には、スパイクバーストは示さないものの、上向き急速眼球運動開始の200~300ミリ秒前から発火を始め、50~100ミリ秒前に突然その発火頻度を増す augmenting neuron (AN) が存在する。long-lead BN と AN についても同様な方法で調べられたが、動眼神経核へ直接軸索投射していなかった。次に、動眼神経核へ軸索投射することがわかった下向き medium-lead BN のスパイクでトリガーして、動眼神経核内の下直筋亜核のフィールド電位を平均加算すると、単シナプス性潜時で陰性のフィールド電位（興奮性シナプス電位 EPSP であることを示す）が検出され、このタイプのニューロンの一部は、下直筋運動ニューロンと直接シナプス結合する興奮性バーストニューロン (EBN) であることがわかった。同じ方法で上向き medium-lead BN の一部も下直筋運動ニューロンとシナプス結合する抑制性バーストニューロン (IBN) であることが証明された。リズガルを用いて上向きまたは下向き medium-lead BN の軸索内に HRP を注入して、riMLF と動眼神経核との軸索投射を形態学的手法で調べた報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。それによると riMLF の上向き

図4 傍正中橋網様体オムニポーズニューロン (OPN) と Forel H 野の下向き medium-lead BN (図では BN と表示) の活動

A, 実験模式図。B-D, サッカド時の同時記録。垂直点線はサッカド開始時点を示す。OPN はあらゆる方向へのサッカドに先行して活動を休止し, medium-lead BN は下方へのサッカド時に OPN の活動休止よりやや遅れてバースト活動するのに注目。(文献18より)

medium-lead BN の軸索は, MLF を尾側にのびて, 動眼神経核に入る前にカハール間質核に分枝を出していること, また軸索は動眼神経核内の上直筋と下斜筋 (垂直眼球運動時には共役関係) の亜核に両側性に終止している興奮性のものと, 下直筋と上斜筋に終止している抑制性のものがあると報告している。

6. オムニポーズニューロン

PPRF の縫線核とそのすぐ外側には固視時や眼振緩徐相に高い発射活動を持続し, すべての方向へのサッカドと眼振急速相に約10~25ミリ秒ほど先行して活動を完全に休止するオムニポーズニューロン (OPN) が存在する¹⁶⁾¹⁷⁾。著者らが, この OPN と Forel H 野内の medium-lead BN の発射活動を同時記録したものを図4に示す¹⁸⁾。この図からもわかるように, 急速眼球運動していない時には, OPN は持続的な発射活動を示すが, その頻度は眼位には関係なくほぼ一定である。OPN の発射活動休止からサッカド開始までの時間を計測すると平均22.6ミリ秒, OPN の発射休止から medium-lead BN の発射開始までの時間は平均13.5ミリ秒であった。また OPN の活動休止の持続時間は急速眼球運動の持続時間とほぼ等しい。前述した逆行性微小電流刺激法を用いて OPN の軸索投射を調べると, 多くの OPN は Forel H 野内の medium-lead BN が記録される部

位へ軸索をのばして, しかもそこで多数の軸索分枝をつくること, この軸索投射が両側性であることがわかった。OPN の投射は HRP 軸索内注入法によっても調べられ, 水平系のバーストニューロンの存在部位に終止し, さらに上行性の軸索側枝を持ち, Forel H 野内の medium-lead BN 存在部位にも投射している¹⁹⁾。したがって, OPN は水平および垂直方向のバーストニューロンの両方に投射していると考えられる。さらに PPRF の OPN 領域の微小電流刺激によって Forel H 野内の medium-lead BN のスパイク発射が抑制される¹⁸⁾ こと, また前述したスパイクトリガー平均加算法を用いて, OPN のスパイクをトリガーにして Forel H 野の medium-lead BN の記録部位のフィールド電位を加算すると, 単シナプス性潜伏時で陽性フィールド電位 (抑制性シナプス結合を示す) が検出される²⁰⁾ ことから, OPN と medium-lead BN とは抑制性単シナプス結合していると思われる。これらの事実から, OPN は medium-lead BN に対し強い抑制作用を持ち, OPN の発射活動の休止によって, この抑制が解除 (脱抑制) されると, はじめて medium-lead BN の発射活動が可能になり, 急速眼球運動が生じると考えられる。

7. バーストニューロンへの入力

垂直方向の視覚性と自発性のサッカドの指令

は補足眼野や前頭眼野など大脳皮質の上位中枢から直接または大脳基底核や上丘を経て、中脳・間脳境界内側部へ送り込まれる。上丘には、急速眼球運動に先行して活動を増すニューロンが存在する。またこれらのニューロンは中脳・間脳境界内側部へ軸索側枝を出すことが HRP 注入法で確認されている²¹⁾。Forel H 野のバーストニューロンへの入力を調べるために、上丘を微小電流刺激すると動眼神経核に軸索投射している medium-lead BN は、1.5~2.4 ミリ秒の潜時でシナプス性に応答し 2 シナプス性と、また long-lead BN と AN は 0.9~1.2 ミリ秒でシナプス性に応答し、単シナプス性と考えられた¹³⁾。一方、垂直性眼振の急速相誘起のための指令は前庭核ニューロンから中脳・間脳境界内側部へ送り込まれると考えられている。形態学的に前庭神経核から中脳・間脳境界内側部のカハール間質核や Forel H 野への軸索投射があることがわかっている²²⁾。電気生理学的に前庭神経核を微小電流刺激すると、Forel H 野の long-lead BN と AN は単または 2 シナプス性に、medium-lead BN は多シナプス性に応答する²³⁾こともわかってきた。しかし先述した OPN の脱抑制だけでは、バーストニューロンの活動は説明できない。そのためには、バーストニューロンを駆動するニューロンが必要となってくる。水平系ではバーストニューロンを駆動するニューロンとして burster-driving neuron (BDN) が舌下神経前位核とその近傍に存在し、興奮性入力を送っていることが明らかになっている²⁴⁾。垂直系では Fukushima らが報告しているカハール間質核の vestibular and saccade neuron (VSN)²⁵⁾ または Forel H 野の long-lead BN や AN がその役割を果たしているのかもしれない。つまり、垂直方向の急速眼球運動の指令は脳幹ではまず long-lead BN や AN または VSN に送り込まれ、medium-lead BN を経由して外眼筋運動ニューロンへ伝えられると考えられる。

8. まとめ

以上まとめると、垂直方向のサッカードおよび眼振急速相などの急速眼球運動発現のための脳幹内の神経回路としては、脳幹内への運動指令が上丘および前庭神経核から Forel H 野の long-lead BN や AN またはカハール間質核の VSN へ先ず送り込まれる。つづいて long-lead BN や AN ま

たは VSN が活動を始め、それとは逆に PPRF の OPN が抑制されてその活動を休止すると Forel H 野の興奮性バーストニューロンまたは抑制性バーストニューロンである medium-lead BN のバースト活動が誘起される。次いでこれらのバースト活動は垂直性急速眼球運動の方向に働く外眼筋運動ニューロンをバーストさせ、その拮抗筋である外眼筋運動ニューロンの発射活動を停止させて、それらが支配する外眼筋にそれぞれ急速な収縮と弛緩を引き起こし、垂直性のサッカードや眼振急速相が生じるものと考えられる。しかし、OPN の活動休止はいかにして起きるのか、long-lead BN や AN または VSN と medium-lead BN とのシナプス結合の確認など、課題も残されている。

文 献

- 1) 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
- 2) Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al: Stimulation of Forel's field during stereotaxic operations in the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 16: 537-548, 1964
- 3) Kömpf D, Pasik T, Pasik P, et al: Downward gaze in monkeys. Stimulation and lesion studies. *Brain* 102: 527-558, 1979
- 4) Büttner-Ennever JA, Büttner U: A cell group associated with vertical eye movements in the rostral mesencephalic reticular formation of the monkey. *Brain Res* 151: 31-47, 1978
- 5) Nakao S, Shiraishi Y: Direct projection of cat mesodiencephalic neurons to the inferior rectus subdivision of the oculomotor nucleus. *Neurosci Lett* 39: 243-248, 1983
- 6) Nakao S, Shiraishi Y: Excitatory and inhibitory synaptic inputs from the medial mesodiencephalic junction to vertical eye movement-related motoneurons in the cat oculomotor nucleus. *Neurosci Lett* 42: 125-130, 1983
- 7) Nakao S, Shiraishi Y: Direct excitatory and inhibitory synaptic inputs from the medial

- mesodiencephalic junction to motoneurons innervating extraocular oblique muscles in the cat. *Exp Brain Res* 61: 62-72, 1985
- 8) Helmchen C, Rambold H, Büttner U: Saccade-related burst neurons with torsional and vertical on-directions in the interstitial nucleus of Cajal of the alert monkey. *Exp Brain Res* 112: 63-78, 1996
 - 9) Shiraishi Y, Nakao S: Differential locations in the midbrain of distinct groups of vertical eye movement-related neurones in cat: their projections and direct connections with oculomotor neurones. *Acta Physiol Scand* 154: 151-163, 1995
 - 10) Robinson DA: Oculomotor unit behaviour in the monkey. *J Neurophysiol* 33: 393-404, 1970
 - 11) Büttner U, Büttner-Ennever JA, Henn V: Vertical eye movement related unit activity in the rostral mesencephalic reticular formation of the alert monkey. *Brain Res* 130: 239-252, 1997
 - 12) King WM, Fuchs AF: Reticular control of vertical saccadic eye movements by mesencephalic burst neurons. *J Neurophysiol* 42: 861-876, 1979
 - 13) Nakao S, Shiraishi Y, Li WB, et al: Mono- and disynaptic excitatory inputs from the superior colliculus to vertical saccade-related neurons in the cat Forel's field H. *Exp Brain Res* 82: 222-226, 1990
 - 14) Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM: Structure of the primate oculomotor burst generator I. Medium-lead burst neurons with upward on-directions. *J Neurophysiol* 65: 203-217, 1991
 - 15) Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM, et al: Structure of the primate oculomotor burst generator II. Medium-lead burst neurons with downward on-directions. *J Neurophysiol* 65: 218-229, 1991
 - 16) Cohen B, Henn V: Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. *Brain Res* 46: 403-410, 1972
 - 17) Keller EL: Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *J Neurophysiol* 37: 316-332, 1974
 - 18) Nakao S, Shiraishi Y, Oda H, et al: Direct inhibitory projection of pontine omnipause neurons to burst neurons in the Forel's field H controlling vertical eye movement-related motoneurons in the cat. *Exp Brain Res* 70: 632-636, 1988
 - 19) Ohgaki T, Markham CH, Curtoys IS: Anatomical evidence of the projection of pontine omnipause neurons to midbrain regions controlling vertical eye movements. *J Comp Neurol* 289: 610-625, 1989
 - 20) Nakao S, Shiraishi Y, Inagaki M, et al: Direct inhibitory synaptic connections of pontine omnipause neurons with burst neurons in Forel's field H related to vertical saccades in the cat. *Neurosci Lett* 104: 77-82, 1989
 - 21) Grantyn A, Grantyn R: Axonal patterns and sites of termination of cat superior colliculus neurons projecting in the tecto-bulbo-spinal tract. *Exp Brain Res* 46: 243-256, 1982
 - 22) Graf W, Ezure K: Morphology of vertical canal related second order vestibular neurons in the cat. *Exp Brain Res* 63: 35-48, 1986
 - 23) Shiraishi Y, Matsuo S, Nakano S: Medium-lead burst neurons related to vertical saccades in cat Forel's field H: input from vestibular nucleus. *Neurosci Lett* 172: 24-26, 1994
 - 24) Ohki Y, Shimazu H, Suzuki I: Excitatory input to burst neurons from the labyrinth and its mediating pathway in the cat: location and functional characteristics of burster-driving neurons. *Exp Brain Res* 72: 457-472, 1988
 - 25) Fukushima K, Ohashi T, Fukushima J, et al: Discharge characteristics of vestibular and saccade neurons in the rostral midbrain of alert cats. *J Neurophysiol* 73: 2129-2143, 1995

(原稿到着：平成9年4月4日)
 (別刷請求先：白石義光)
 〒683 鳥取県米子市西町86
 鳥取大学医学部生理学第二講座)