システムニューロサイエンス教育講座

17. 前 頭 眼 野

—視覚入力・眼球運動出力に関する体制化—

鈴木 寿夫

Topographical Organization of the Frontal Eye Field
in Terms of Sensory and Motor Aspects

Hisao Suzuki

Department of Physiology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

The frontal eye field (FEF) is topographically organized in terms of sensory input from the environmental space as well as oculomotor output. Many visual neurons are located in the FEF. Those located in the lateral part of the FEF have the visual receptive field in the foveal region of the contralateral visual field, while those in the medial part have the visual receptive field in the eccentric region from the fovea. Many oculomotor neurons are also found in the FEF, the activation of which elicits saccadic eye movements of a particular amplitude and direction, depending on their location in the FEF: activation in the lateral part of the FEF induces a saccade with a small amplitude, while activation in the medial part induces a large saccade. The destination of the saccades is always in the contralateral visual hemifield. The visual and oculomotor neurons located at a given part of the FEF area related. A saccade elicited by activation of the oculomotor neurons is generally directed to the most responsive area in the receptive field of the visual neurons, suggesting that a transfer of neuronal activities from the sensory neurons to the motor neurons induces visually-guided eye movements. In addition, the FEF exhibits an inhibitory effect on oculomotor initiation and holds the image of the visual object to the foveal region. Activation of FEF neurons representing the foveal region suppresses saccade generation. Furthermore, this suppressive effect of the lateral part of the FEF functions even when a visual object is moving. Electrical activation of this area elicits slow eye movement resembling a smooth pursuit eye movement. Spike activities are also seen in neurons in this area during smooth pursuit eye movements. Based on these facilitatory and inhibitory functions, the FEF may contribute to the generation of normal orientation behavior, which is composed of selecting a particular object in the environmental space, visual fixation on the object for an appropriate duration, and shifting from the object to other objects in proper time.

Keywords: frontal eye field, topographical organization, saccadic eye movement, visual fixation, smooth pursuit eye movement

図1 サル前頭眼野 (FEF) の局在

大脳皮質前頭葉 (左図の点線で囲まれた部分) の Walker による細胞構築的区分 (文献1から改変)。CS: 中心溝, PS: 主溝, AS: 弓状溝。8a野と45野が前頭眼野 (FEF) である。FEF は右図に示したように、皮質表面の露出部に続き、弓状溝の前壁を深部に向かって底 (点線) まで広がっている。この図は、溝の壁を上げたように描いている。

目 次

1. はじめに
2. 前頭眼野の知覚・運動の二面的性質
3. 前頭眼野の知覚入力に関する局所地図的体制
4. 前頭眼野の運動出力に関する体制化
5. 知覚入力体制と運動出力体制の関連
6. 前頭眼野と上丘体制の関係
7. サッケード発動の制御 (抑制) 領域
8. smooth pursuit に関する役割
9. まとめと問題点

1. はじめに

前世紀から、ヒトの前頭前野 (prefrontal cortex) の尾側が臨床的におかされると眼球運動の異常が生じることが知られていた。このことから、この皮質領域は、眼球運動と密接に関係があるだろうと考えられた。その後、サル前頭前野の特定範囲を実験的に電気刺激すると、共同眼球運動 (conjugate eye movement) が生じることがわかった。そして、この眼球運動が生じる範囲こそが動眼領域であろうということから、「前頭眼野」 (frontal eye field; FEF) と呼ばれるようになった。しかし、初期においては強い電気刺激がもちいられた結果、刺激効果が遠くまでおよび、皮質の広い範囲の刺激で眼球運動が生じたので、前頭前野の広領域が「前頭眼野」であると考えられた。その後、だんだんに脳の限局部位を刺激する事が可能になり、この方法によって動眼領域がマッピングされ、「前頭眼野」は次第に限局されていっ

た。近年、皮質内微小刺激法 (intracortical microstimulation; 微小電極を使って皮質内のきわめて限局した微小部分を刺激する方法) によって、「前頭眼野」は、サルの前頭前野の背外側部にある弓状溝前壁 (the anterior bank of the arcuate sulcus) とその露出皮質の縁 (the lip of the sulcus) に特定された。それは、Walker の細胞構築学的分類では 8a 野と 45 野に相当する (図1参照)¹⁾。この領域は組織的に同種皮質 (isocortex) で、しかもその内 6 層構造を持つ同型皮質 (homotopic cortex) に属する。5 層、6 層には比較的大きな錐体細胞が見られる。

同型皮質である皮質領域は、一般に連合野 (association cortex) と呼ばれる。連合野は高次の複雑な機能を示す所で、それを生理学的に解析するのは容易ではない。その一つの原因は、そこに局所地図的な体制 (topographical organization) を見出し難いことによる。前頭眼野では、幸いにして近年視覚空間ならびに眼球運動に関しての特有な局所地図的体制が見出され、それに沿った分析がなされつつある。以下、この体制を中心に述べたい。文献はこの話題に直接関係のあるもののみを選んだ。

2. 前頭眼野の知覚・運動の二面的性質

サルの前頭眼野を一側破壊すると、反対側半視野に現れた刺激を無視するようになる²⁾。この時無視した半視野に一致して弱視 (amblyopia) が生じ、刺激の検出閾値が上昇している³⁾。このよ

図2 前頭眼野でみられるニューロン活動

A：視覚性ニューロン。(1)：受容野内に視覚刺激を呈示したときのニューロン反応。左側の縦棒から終わりまで視覚刺激が呈示された。各点がニューロン・スパイクを示し、1列が1回の試行の結果を示す。何れの試行でも、光刺激の呈示によって持続的発火が生じている。右側にこの反応を単位時間毎に加算平均したヒストグラムを示した。(2)：受容野内に呈示した視覚刺激に向かってサッケードが生じた時のニューロン反応。長い縦棒の所で刺激が呈示され、短い縦棒の所でサッケードが生じた。初期のニューロン反応が(1)に比較して増大している。

B：サッケードニューロン。(1)：光刺激を呈示(縦棒の所)しただけでは、ニューロン反応はほとんど生じない。(2)：その光刺激に向かってサッケードが生じる(左のドット・ディスプレイでの各々の短縦棒がサッケード開始時点)と、数十ミリ秒先行して活動を開始する。

うに前頭眼野の破壊は「物を見る」という知覚の障害を引き起こすが、同時に「眼球を対象物に向ける」(注視；foveation)という運動の障害も引き起こす。前頭眼野の一侧を破壊すると、眼球位置の偏向を来し、視線を一定の方向に向けられなくなる⁴⁾。両側を破壊すると、眼球運動の減少が生じる。これらの症状は数週間で軽減する。しかし、前頭眼野の両側破壊と上丘の両側破壊と組み合わせると、サッケードはほとんど出来なくなり、それが永続する⁵⁾。

以上から、前頭眼野は、視覚刺激の検出とそれに対する注視という機能面での知覚と運動の二面性をもっているように思われる。このことは、電気生理学的な研究からもわかる。無麻酔無拘束下のサル FEF のニューロン活動は微小電極を使って調べられた⁶⁾。FEF には、次の種類のニューロンが存在する。①視覚性ニューロン (visual neurons) (図 2 A)⁷⁾⁸⁾。これは、視野の特定部分に視

覚刺激を呈示すると、数十ミリ秒の潜時をもって発火する (図 2 A-1)。この視覚刺激に向かってサッケードが生じるとニューロンの反応増強 (enhancement) がみられる (図 2 A-2)⁸⁾。②サッケードニューロン (saccade neurons) (図 2 B)⁸⁾。これは、視覚ニューロンと違って視野の特定部分に視覚刺激を呈示するだけでは発火しない (図 2 B-1)⁸⁾。視覚刺激に向かってサッケードすると、その開始時間に数十ミリ秒先行して、しかもその時間にロックして発火する (図 2 B-2)。しかし、自発サッケード (spontaneous saccade) 時には活動しない。③視覚・運動性ニューロン (visuo-movement neurons)。①と②の両方の性質を兼ね備えているものである。このような多様なニューロンの存在は、前頭眼野における視覚入力から眼球運動出力への変換過程を示していると想像できる。

図3 前頭眼野の視覚性および聴覚性ニューロンの受容野と皮質上の分布

Aに3つのニューロンの受容野の例を斜線で示す。①, ②は視覚性の受容野で, 十字が注視点を示す。③は聴覚性の受容野。これらのニューロンの活動が光スポット刺激 (①, ②), 聴覚刺激 (③) の位置とともにどのように変化するかを, Bにヒストグラムで示した。Cは視覚性ニューロン(三角)と聴覚性ニューロン(黒丸)の前頭眼野における分布。10-40°の網膜偏心度の受容野を持ったニューロンの平均的な位置を等高線で示した。前頭前野外側にあるニューロンの受容野は網膜中心部にあり, 内側に移るにつれて, ニューロンの受容野は網膜中心部から周辺部に移る。

3. 前頭眼野の知覚入力に関する局所地図的体制

さて, 上述の視覚性ニューロンは, FEF 内に不規則に存在するのではない。視覚空間について局所地図的体制 (topographical organization) が存在する⁷⁾。前頭眼野の外側部に存在するニューロンは動物周囲空間の中心部分 (真直前の部分) を再現 (represent) している。前頭眼野の内側部になると, ニューロンは周辺部を再現するようになる。図3Aにそのことを模式的に示した。①と②の斜線の領域は, 2つのニューロンが, 視覚刺激に対してそれぞれ反応する視野内の範囲 (受容野) を示す。それらのニューロンが記録さ

れた前頭眼野皮質上の位置をCに示した。ニューロンの受容野の空間内での位置と, 皮質上での位置は密接に関連していた。皮質の外側から内側に向かって, ニューロンの受容野の中心窩からの距離 (網膜偏心度; eccentricity) が大きくなった。しかし, 各ニューロン受容野の中心窩からの方向には, 一定の規則性はなかった。隣接するニューロンの受容野の偏心度はだいたい一致しているが, 方向は一致しないことがしばしば見られた。

皮質上での空間の再現は, 視覚という一つの感覚種 (modality) にとどまっていない。視野の外側で視覚入力を利用できない部分にある音源に応答する聴覚性ニューロン (A, Bの③) が見出さ

れた⁹⁾。その皮質上での位置はCの黒丸で示したように、最も周辺に受容野をもつ視覚性ニューロンの記録される部位か、さらに内側であった。すなわち前頭眼野は視覚入力だけでなく、聴覚入力も含めて動物の周囲空間全体を再現している。視覚入力を利用できない部分は聴覚入力でそれを補っていると考えられる¹⁰⁾。

前頭眼野は、周囲空間の中心から周辺まで余すところなく再現している。このような体制の基礎は、より低次の脳構造から前頭眼野への入力経路に求めなければならない。そこで上述の体制の解剖学的背景を明らかにするために、前頭眼野における中心再現領域と周辺再現領域を電気生理学的に同定したあと、それぞれの領域に HRP を注入し、逆行性に標識された起源細胞の分布を観察した¹¹⁾。図4はそれを模式的に示したものである。前頭眼野での視野中心部と周辺部の再現領域に投射する細胞には、その場所的分布にはっきりした差が見出された。前頭眼野は、側頭葉後部、後頭葉の吻側部、下頭頂葉にかけた広い範囲から投射を受ける。前頭眼野の外側部(視野中心再現領域)は、下側頭回及び前月状皮質外側部から投射を受ける。一方、前頭眼野内側部(周辺再現領域)は上側頭回、下頭頂小葉、及び前月状皮質内側部から投射を受ける。下側頭回には中心窩に関連した機能があり、前月状皮質外側部は視野中心を再現することが知られている。一方、前月状皮質内側部は視野周辺部を再現しており、また上側頭回、下頭頂小葉は運動視のような中心窩以外の機能を持つことが知られている。したがって、前頭眼野の外側部及び内側部と、それらに投射する皮質領域には機能的な一致がみられ、前頭眼野にみられる中心一周辺という体制は、そこに投射する皮質諸領域の機能分化によって生じることが強く示唆される。

4. 前頭眼野の運動出力に関する体制化

一方、眼球運動出力の体制化はどうであろうか。この問題に立ち入る前に、前頭眼野に多数存在するサッケード・ニューロン一つ一つが、特定のベクトルのサッケード発生にどのように関わっているかが問題となる。サッケード・ニューロンには、運動域(movement field)がある⁸⁾。サルが視野中心に現れた視標(第一視標)を注視しているとき、この第一視標を消す。同時に、離れた

図4 前頭眼野への投射の起始部位

下側頭回後部、前月状回外側部(黒で塗りつぶした部分)から中心視野再現領域(前頭眼野外側部)へ、上側頭回、前月状回内側部、下頭頂小葉(小点の部分)から周辺視野再現領域(前頭眼野内側部)へ投射する。IT: 下側頭回, PL: 前月状回, ST: 上側頭回, IP: 頭頂小葉。

所(図5の DIRECTION SERIES では視角 20°)に第二の視標を呈示する。すると、第二視標に向かうサッケードが生じ(これを視覚誘導性サッケードという)、サッケードに先行したニューロン反応がみられる。この反応は、第二視標の提示方向を系統的に変え、生じるサッケード・ベクトルの方向を変えると変化する。ここでは、3つの方向での反応のみ示している。反応は注視点から 15° の方向(視野中央から水平子午線に沿って右方向を 0° とし、左回りの角度)ではきわめて弱く、60° で最大となり、その後また弱くなり、105° できわめて僅かとなる。AMPLITUDE SERIES では、第二視標の提示方向を DIRECTION SERIES で最大反応が得られた 60° に固定し、第一視標から第二視標までの距離を変えることによって、生じるサッケード振幅を系統的に変化した。ニューロン反応は、5° でほとんど見られず、15° で明瞭となり、45° でさらに増大する。このように、サッケードの振幅、方向を系統的に変え、ニューロン反応が、視野のどの範囲内の点に向かってサッケードした時生じるかを定める。この範囲をサッケード・ニューロンの運動域(movement field; 右図の点線で囲まれた範囲)という。ニューロンは、運動域内のあらゆる点に向かって生じるサッケード誘発に参画している。このように決められたサッケード・ニューロンの運動域は、一般に広く、境界ははっきりしないことが多い。

以上から、一つのサッケード・ニューロンは、

図5 前頭眼野サッケード・ニューロンの運動域 (movement field)

左図: DIRECTION SERIES では、サルが視野中心を注視しているとき、そこから視角 20° 離れた所に第二の視標を呈示し、それに向かう視覚誘発サッケードを生じさせる。このとき第二視標の視野中心からの提示方向を系統的に変える。各々の場合のニューロン活動を、ドット・ディスプレイと反応ヒストグラムで示す。ここでは、視野中央から水平子午線に沿って右方向を 0° とし、左回りの角度でサッケード・ベクトルの方向を示す。代表的な3つの方向に向かう視覚誘発サッケード時のニューロン反応が示されている。AMPLITUDE SERIES では、第二視標の呈示方向をニューロン反応がよく出る 60° に固定し、呈示する距離を系統的に変え、生じるサッケード振幅を変化させたときのニューロン反応を示す。ここでも、代表的な3つの振幅のニューロン反応が示されている。

右図: DIRECTION SERIES と AMPLITUDE SERIES で得られたニューロン反応の大きさ (Z軸) を、サッケード・ベクトル面 (X, Y軸) 上にプロットした。得られるサッケード・ベクトル面の範囲がニューロンの反応野となる (点線で囲まれた範囲) (文献8を改変)。

広範囲の方向・大きさのサッケード誘発に関わっていることがわかる。換言すれば、特定のただ一つのニューロンの活動が特定の方向と特定の大きさの視覚誘導性サッケードを起こすのではない。ある特定のニューロン集団の活動 (activation) が生じることによって、はじめて特定の方向・大きさのサッケードが成立すると思われる。つまり、ある特定のサッケード・ニューロンの集団活動が、小さな振幅のサッケードを引き起こし、別のニューロンの集団活動が大きなサッケードを起こすというように、それぞれのニューロン集団が機能分担しているのである。そこで、前頭眼野におけるサッケード・ベクトルの体制を調べるには、特定サッケード・ベクトルを誘発するニューロン集団の体制を調べなければならない。

特定のニューロン集団を活動させる方法に皮質内微小電気刺激 (intracortical microstimulation) がある。微小電極を皮質内に刺入し、その先端から電流を流し近在するニューロン集団を人工的に刺激する方法である。しかし、この方法を適用できるのは、近在するニューロンが類似の機能を担

っている場合である。すなわち、近在するニューロン集団が特定サッケード・ベクトルの誘発に寄与していなければならない。幸い、前頭眼野においてはこのような条件を満たしているようにみえる。

図6Aに示した例では、先端部分を約 $20\mu\text{m}$ 露出した微小電極を右側前頭眼野皮質に刺入し、記録の下短い横線のところで、電気刺激 (1ミリ秒幅の矩形波, 5ミリ秒間隔, 10発) し、誘発サッケードを、光学式オクロメータで記録した。2つの記録トレースは、水平眼位 (上方の振れが右方への眼位変動, 逆は左方), 垂直眼位 (上方の振れが上方, 逆は下方) を表わす。 $50\mu\text{A}$ の陰性電流で刺激すると、右上方に向かう振幅約 20° のサッケードが誘発された。この強さの刺激電流が電極先端に流れれば、電極先端に近在する相当数のニューロンが興奮すると思われ、したがって生じたサッケードはニューロン集団活動の結果といえる。これらのニューロン集団が特定のサッケード・ベクトル発生に関与するだろうか。または、それぞれのニューロンが異なるサッケード・

図6 A: 微小電気刺激によって誘発されたサッケード。2つの記録トレースは、光学式オクロメータで記録された水平眼位（上方の振れが右方）、垂直眼位（上方の振れが上方）を表わす。記録の下に短い横線のところで、強さ $50 \mu\text{A}$ の陰性電気刺激（1ミリ秒幅の矩形波、5ミリ秒間隔、10発）を左側前頭眼野に与えた。B: 刺激の強さを徐々に増した時の誘発サッケードの振幅。閾上刺激によって誘発したサッケードの振幅は、試行ごとにばらつきを示すほかは、ほぼ一定であった。それぞれの縦棒が誘発されたサッケード振幅の半数を含む範囲を示す。C: $50 \mu\text{A}$ で10回刺激したときの誘発サッケード・ベクトルの各終点とそれらの半分を含む円。

ベクトル発生に関与し、ベクトル和として一つのサッケード・ベクトルが誘発されるのだろうか。このいずれであるかは、電極先端に流れる刺激電流の強さを変え、刺激されるニューロンを変えてみればわかる。弱い電流は、電極のごく近傍のニューロンだけを刺激するが、刺激を強くすれば刺激されるニューロンの範囲は広がる。もし、電極周囲のニューロン集団が、特定サッケード・ベクトルの誘発に寄与しているならば、刺激強度を変化し刺激されるニューロンの数を増してもサッケード・ベクトルは変化しないであろう。反対に、それぞれのニューロンがそれぞれ異なるサッケード・ベクトル発生に関与し、その単純なベクトル和として一つのサッケード・ベクトルが誘発されるならば、刺激強度を変化し興奮するニューロン数を増せば、サッケード・ベクトルは刺激強度と共に連続して変化するのである。図6Bに

その結果を示す。刺激電流の強さを上げていくと、刺激は閾値に達しサッケードが生じるようになる。しかし、さらに刺激電流を増加させても、サッケード・ベクトルの終点は試行ごとにばらつくが（図6Cの円は全終点の半分を含む）、ほぼ一定である。このような微小刺激の条件下では、近傍のサッケード・ニューロン集団は特定のサッケード・ベクトル誘発に寄与していると結論づけられる。

以上の結果から、微小刺激を前頭眼野の各部ににあたえ、各部位のニューロン集団を興奮させれば、それぞれが担当しているサッケード・ベクトルがわかる。図7Aでは、微小電極を下の様式図に示した刺入点より前頭眼野内側部に刺入し、進入路に沿って異なる深さで刺激した。誘発サッケード・ベクトルは、刺激点の深さと共に変化した。前頭眼野の背内側では、露出部ないし弓状溝前壁浅部刺激で、誘発サッケードの振幅は一般に大きい。しかし、深部になるにしたがい、振幅は小さくなる。

さらに、微小電気刺激誘発サッケード・ベクトルは、弓状溝に関する内外側軸に関して変化する（図7B）¹²。刺激電極の刺入点の前頭眼野内側では、 25° のような大振幅サッケードが誘発されるが、外側になると 1.4° のような小さなサッケードが誘発されるようになる。

以上から、前頭眼野の運動出力体制は、次のように考えられる。前頭眼野内側のサッケード・ニューロン集団は、大きなサッケードを誘発し、外側になるとそれらは小さなサッケードを誘発する。また、弓状溝浅部のニューロンは比較的大きなサッケードを誘発し、深部になるにつれて小さなサッケードを誘発するようになる。

5. 知覚入力体制と運動出力体制の関連

以上から、前頭眼野においては、動物周囲空間に関して外側部はその中心部分を分担し、内側部は周辺部を分担する。また、運動出力に関して外側部は小さなサッケード誘発を担当し、内側は、大きなサッケード誘発を担当する。これら、知覚入力と運動出力の局所地図的体制がどのように関連しているであろうか。それを知るために、まず、一つの微小電極を使って、視覚ニューロンをとらえ視覚受容野の範囲を決める。次に、同じ電極から微小電気刺激を行いサッケードを誘発させ

図7 A: 微小電気刺激誘発サッケードの弓状溝の浅深軸に関しての変化。微小電極を下の様式図に示した刺入点より FEF 内側部に挿入し、模式的に示した進入路の各深さで刺激した。各深さごとに、誘発サッケード・ベクトルの終止点を半数含む円と、メデアン終止点を示した。この例では、露出部ないし弓状溝前壁浅部刺激では、誘発サッケードの振幅は大きい。しかし、深部になると振幅は小さくなる。
B: 微小電気刺激誘発サッケード・ベクトルの弓状溝内外側軸に関しての変化。刺激電極の刺入点の前頭眼野内側では、25°の大振幅サッケードが誘発されるが、外側になると1.4°の小さなサッケードが誘発される (B図は文献12から改変)。

る。その結果、次のような関係があることがわかった¹³⁾。サッケード・ニューロン群によって生じる急速眼球運動 (サッケード) は、近傍にある視覚性ニューロンの受容野に向かって生じる。前頭眼野の外側部で捉えたニューロンは、上述したように網膜中心窩部に近い比較的狭い受容野をもっている (図8-1)。このニューロンがとれた部位を微小電気刺激すると受容野内の最大視覚反応を得た部分に向かうサッケードが生じる。受容野とサッケード・ベクトルの関係は、電極刺入部が内側になりニューロンの受容野が網膜中心窩から離れ大きくなっても変わらない。図8-2にみられるように、サッケードは、その受容野の内最大視覚反応を得た部分に向かう。さらに内側になると、ニューロンの受容野は中心窩から離れ受容野の周辺部を大きく占めるようになる。このようなときでも、受容野の最大視覚反応部とそこに向か

図8 微小電気刺激誘発サッケードとその近傍ニューロンの視覚受容野の関係
前頭眼野の外 (1)、中 (2)、内側 (3) での微小電気刺激で誘発されたサッケードと、それぞれの近傍の視覚性ニューロンの受容野。内側に行くにしたがってニューロンの受容野が網膜中心窩から離れ、大きくなる。ps: 主溝, as: 弓状溝。

図9 前頭眼野における視覚入力—眼球運動出力系の網膜地図的体制化

前頭眼野の腹外側部は中心視野（fovea）を再現し、背内側部にいくと再現は周辺視野（periphery）に移る。サッケードは、丁度その視野の再現部分に向かって生じるように体制化されている。前頭眼野の最大の投射標的である上丘に向かう投射線維にも、同じ体制化がある。前頭眼野の中心視野再現領域からは、上丘の中心視野再現領域である物側部へ、周辺視野再現領域からは、上丘の周辺視野再現領域である尾側部へ投射する。

うサッケード・ベクトルの関係は保たれる（図8-3）。

6. 前頭眼野と上丘体制の関係

以上から、前頭眼野では、視覚性入力ニューロンがあり、外側から内側にかけて、視野の中心から周辺へと再現するように体制化されている。それぞれの入力ニューロンの近傍には、入力ニューロンが再現する視野の部分に向かってサッケードを誘発する運動出力ニューロン群がある。そこで、視覚入力に対応する視覚ニューロンの活動を引き起こし、それが近傍の運動ニューロン群に伝えられる。すると、その部分が受け持っている空間に向かって眼球運動が生じる。つまり、視覚性入力ニューロン情報の視野中心—周辺の外側—内側という体制化が、運動出力にも反映している。このような視野中心—周辺の体制は、前頭眼野の最大の投射部位である上丘でもみられる。前頭眼野の視野中心再現領域と周辺再現領域をそれぞれ同定したのち、それぞれの領野に HRP を注入し、上丘内に標識された神経終末の分布を調べた¹⁴⁾¹⁵⁾。図9に模式的に示したように、前頭眼野の外側部（すなわち視野中心再現領域）は上丘の前外側部に、内側部（すなわち周辺再現領域）は上丘の後内側部に投射していた。上丘の前外側部は視野中心を、上丘後部の内側部は周辺部を再現し

ていることが知られている¹⁶⁾。したがって前頭眼野から上丘への投射は、前頭眼野における視野再現の体制を保ってなされていることが分かる。

7. サッケード発動の制御（抑制）領野

前頭眼野は、周囲空間及び眼球運動発動機能について外側から内側に向かって体制化されていることがわかった。その体制化は、運動発動のみならず、その制御ないし抑制にまでおよんでいる。臨床的にもそれに対応する症状が知られている。前頭眼野の一部が破壊されると、目立つ視覚対象物に対する反射的サッケードを抑えることが出来ないことがある¹⁷⁾。これと反対に、特定の対象物を注視し続け、他の対象物が現れても容易にそれに向かうサッケードが生じない障害もまれにみられる。この症状は“attention stare”とか“spasm of fixation”とよばれる¹⁸⁾。これらサッケード発動を制御ないし抑制する機構は、視野中心担当領域によって行われていると思われる。次の二つの実験事実がある。

第一は、前頭眼野の外側に、注視ニューロン（visual fixation neuron）が存在することである¹⁹⁾²⁰⁾。このニューロンは、サルが静止している視標を見つめている間、持続的に発火を続ける（図10A）。さらに、視標を消しても注視行動が続いている時、発射が持続する（図10B）。このニュー

図10 注視ニューロン

A: 「注視視標ありスケジュール」下でのニューロン活動。▲は注視光を呈示した時点、破線はテコ押しを示す。注視光は実線の所でわずかに明るくなり、サルは、テコをばなしジュースを得る。ニューロンは注視視標があるとき、注視間中、持続的に発火する。

B: 「注視視標なしスケジュール」下でのニューロン活動。▲で注視光を呈示。破線の所でテコを押すと注視光は一旦消え、実線の所で再び点灯する。これをテコはなしでジュースを得る手掛かりとする。サルは再点灯する所を注視し続け、ニューロンは持続的に発火を続ける。

ロンは決して光刺激に受動的に反応して発火しているのではなく、サッケードを積極的に抑え、注視を支えていると考えられる。

第二は、注視ニューロンが多数存在する前頭前野の視野中心を担当している外側部分では、微小電気刺激はサッケードを誘発するのでなく、逆に視覚誘発サッケード出現を抑制する（図11参照）

21)22)。いま、サルが注視しているスクリーン中央の第一の光スポットを消し、同時に第二の光スポットをその右10°につける。すると、第二のスポットに向かうサッケードが潜時200-225ミリ秒で生じる（水平眼位記録 no st）。第二の光スポット呈示と同時に、微小電気刺激（1ミリ秒幅の矩形波、5ミリ秒間隔）を視野周辺再現領域（背内側部）に500ミリ秒（Sと表示した横線）間与えた（図11A）。このとき、11, 16, 24 μA と刺激強度を次第に増しても、この第二光スポットによって誘発された視覚誘導性サッケードの潜時は、ほとんど変わらない。さらに刺激強度を増し、背内側部に対する微小電気刺激の強さが37 μA になると、サッケード誘発の閾値に達し、左下方に向かう振幅34°の電気誘発サッケードが発生した。眼位はしばらくの間そこに留まり、電気刺激終了後に第二の光スポットに向かう視覚誘導性サッケードが生じた。この部位は、微小電気刺激によって左下方に向かう振幅34°の大きなサッケードが生じる。したがって、第二の光スポットに対して生じる視覚誘導性サッケードの潜時の大幅の遅れは、電気誘発サッケードの干渉の結果生じたと考えられる。

図11Bでも、図Aと同様、第二光スポットへ視覚誘導性サッケードさせている。しかし、今度は視覚誘導性サッケードを誘発させる第二光スポット呈示と同時に、前頭眼野の中心視野再現領域である腹外側部に微小電気刺激を与え、この強度を7から70 μA まで、徐々に増していった。すると、視覚誘導性サッケードの潜時は、電気刺激なしのときの225ミリ秒から次第に遅れ、70 μA ではその遅れは600ミリ秒にも達した。しかも、この中心視野再現領域は、70 μA にも達する強い微小電気刺激（1ミリ秒幅の矩形波、5ミリ秒間隔）を500ミリ秒間も与えても、サッケードは誘発されなかった。したがって、この刺激強度を徐々に増した時の潜時の連続的な遅れは、電気刺激によってサッケードが誘発された結果ではない。この部位にサッケード誘発を抑える機構が存在することを示している。

8. smooth pursuit に関する役割

以上から、前頭眼野にはサッケードの発動ばかりではなく、それを積極的に抑え、視覚対象物の像を中心窩に留める機構が存在することがわかつ

図11 前頭眼野微小電気刺激の視覚誘導性サッケードへの効果

スクリーン中央の第一光スポットを消し（縦破線の所）、同時にこのスポットの右10°に第二の光スポットをつける。すると、それに向かって潜時200-225ミリ秒でサッケードが生じる。（A, Bのno st.）。A：第二スポット呈示と同時に、前頭眼野の周辺視野再現領域（背内側部）に微小電気刺激（1ミリ秒幅の矩形波、5ミリ秒間隔）を500ミリ秒間与えた。11, 16, 24 μA と刺激強度を増しても、視覚誘導性サッケードの潜時は、ほとんど変化しない。刺激強度が37 μA となると閾値に達し、左下方に向かう振幅34°の電気刺激サッケードが発生し眼位はそこに留まり、刺激終了後に視標に向かうサッケードが生じる。最下の記録では、微小電気刺激のみ与えた。左下方に向かう振幅34°の大きなサッケードが生じた。B：Aと同様に第二光スポット呈示と同時に、中心視野再現領域（腹外側部）に微小電気刺激を与え、その刺激強度を7から70 μA まで増した。視覚誘導性サッケードの潜時が著明に遅れる。下の記録は、この領域では強く長い微小電気刺激（1ミリ秒幅の矩形波、5ミリ秒間隔、70 μA , 500ミリ秒間）を与えても、サッケードが誘発されないことを示した。

た。この機構は視覚対象物が静止している時に限らず、それが動いている時にも機能しているようにみえる。視覚対象物が視覚空間を動けば、滑動性眼球運動（smooth pursuit）が起こり、その像を中心窩に保持しようとすることはよく知られているが、近年、前頭眼野の内弓状溝深部に滑動性眼球運動を調節する領域があることが明らかになった。弓状溝深部を破壊すると滑動性眼球運動の利得が落ち、動く視標に追従しがたくなる²³⁾。とくに、視標の動きを予測して追従する能力が著しく低下するという²⁴⁾。さらに、この領域に比較的弱い繰り返し微小電気刺激を与えると、遅いスムーズな連続した眼球運動が誘発される（図12 A）²⁵⁾。この遅い眼球運動は、電気誘発サッケードと異なり、刺激皮質と同側方向に向かう。このことは、一側前頭眼野障害時に原則として障害皮

質と同側方向の遅い眼球運動が障害を受ける事とよく一致する。また、弓状溝前壁の浅側のみを破壊したのでは、遅い眼球運動に影響を与えないという。弓状溝基底部を破壊するとはじめて、遅い眼球運動に障害があらわれるという。

上述の部位（弓状溝基底部）では、多くのニューロンが遅い眼球運動時に応答する事が見出されている²⁶⁾。しかも、この種のニューロンは急速眼球運動時には応答しないという。これらのニューロン発火に対する最適な追従眼球運動の方向は、原則としてこの部分で電気刺激によって誘発された遅い眼球の方向と一致するという。さらに、電気刺激による遅い眼球運動は、注視期間中でもたやすく引き起こすことができること、これらニューロンの発火が遅い眼球運動に先行して開始されること等の事実から、前頭眼野はサッケードのみな

図12 A：前頭眼野微小電気刺激で誘発した遅い眼球運動。サルが中心視野にある視標を注視しているときに、微小繰り返し刺激（0.2ミリ秒幅の矩形波、3ミリ秒間隔、250ミリ秒間）を与えた。そのとき、刺激によって眼球が動き眼位が変われば、それと同じように視標を自動的に動かし、常に視標が眼の中心位置にくるように（網膜誤差が0°となるように）している。aでは、電気刺激によって水平方向に遅い持続した眼球運動が生じている。bでは、aと異なる所をaと同じ条件で刺激した。微小繰り返し刺激によって、階段状に3回サッケードが起きるだけである（文献25から改変）。

B：滑動性眼球運動時に活性化しする前頭眼野ニューロン。視標（target）を視野上方から下方へ一定速度で動かすと、視標を眼で追う滑動性眼球運動が生じる。そのときのニューロン活動を反応ヒストグラムで示した。2番目の記録は眼の移動速度を示す。このようなニューロンは、微小電気刺激によって遅い眼球運動が誘発される領域（弓状溝基底部）に見られる。また、視標注視時やサッケード時には活性化しない（文献26から改変）。

らず、遅い眼球運動の開始と維持にも関与していると考えられる。

9. まとめと問題点

前頭眼野は、動物の周囲空間を広く再現しており、周囲空間のどこに対象物（刺激）が現れても、視覚または聴覚経路によってその特定部位に活動が生じる。この活動が、その部位の運動出力ニューロンに伝えられると、この対象物に視線を向けるような眼球運動の出力が生じると考えられる。さらに、前頭眼野はこのような眼球運動発生の促進機能ばかりでなく、一旦網膜中心窩に捉えた視覚対象物の像を、その静止や動きに関わら

ず、中心窩に留めておく抑制機能も備えている。これら促進（facilitation）と抑制（inhibition）の両機能があいまって、正常な注視行動の発現が支えられていると考えられる。

これらの注視機能発現に関連して幾つかの問題がある。第一はその機能地図的な体制である。前頭眼野及びその入出力系は、空間の「中心—周辺」という原則に従って体制化しており、網膜地図的体制（retinotopical organization）における中心窩からの方向（vector angle）についての再現は失われている。すなわち、中心窩からの偏心度（vector amplitude）が同じならば、離れた場所に

図13 A: 前頭眼野からの2つの眼球運動出力系。SC: 上丘, riMLF: 内側縦束吻側間質核, PPRF: 橋網様体傍正中部。B: aは上丘破壊前のFEF電気刺激誘発サッケード。bは上丘破壊後の誘発サッケード。上丘路が無くなるとサッケード潜時が伸びる。C: 上丘破壊前(実線で囲まれた部分)と破壊後(点々を打った部分)の電気誘発サッケード潜時ヒストグラム。

現れた (vector angle が非常に異なる) 刺激でも、前頭眼野皮質の互いに近い部位のニューロン群活動を引き起こすことになり、両刺激の相互干渉の機会を増大させることが考えられる。このような点状でなく、いわば線状の再現 (linear representation) は、視野内の複数の視覚刺激のいずれかに目を向けるかという行動の選択に役立っているのかも知れない。また、このような体制が実験結果を複雑にしているのかもしれない。

第二は、前頭眼野からの運動出力はどこに行くかという問題である。前頭前野から強力な投射が上丘に向かうことはすでに述べた。それで、上丘を介しての脳幹の眼球運動中継核である内側縦束吻側間質核 (riMLF) と橋網様体傍正中部 (PPRF) に達する経路がこのような機能を支えているのだろう。しかし、上丘は、前頭眼野と異なり網膜地図的な体制を持っている。前頭眼野で一旦失われた点状再現が、どのようにして上丘で復活するか、あるいは、点状再現は保存されたまま、別の経路によって上丘に達するのであろうか。

前頭眼野からは、上丘を介さないで脳幹中継核へ投射する経路もある (図13参照)。この機能はなんであろうか。それを調べる第一歩として、上丘を破壊することによって上丘を介する路を遮断したときの前頭眼野の電気刺激誘発サッケードの

変化を調べた。図13Bに示したように、上丘破壊前の前頭眼野電気刺激誘発サッケードは、潜時27-66ミリ秒 (平均47ミリ秒) で生じた。上丘破壊すると、サッケードの誘発潜時は44-84ミリ秒 (平均58ミリ秒) と延びた。このことは、前頭眼野から上丘を介さないで脳幹の眼球運動中継核にいく経路は、上丘を介する経路が働いた後に働くことになる。あるいは、この経路は上丘を介する経路に加えて、眼球運動サッケードのより精緻化に貢献しているのかもしれない。

文 献

- 1) Akert K: Comparative anatomy of frontal cortex and thalamofrontal connection. In eds Warren JM, Akert K. The frontal granular cortex and behavior. pp 372-396, McGraw-Hill, New York, 1964
- 2) Kennard MA: Alteration in response to visual stimuli following lesions of frontal lobe in monkeys. Arch Neurol Psychiat 41: 1153-1165, 1939
- 3) Latto R, Cowey A: Visual field defects after frontal eye-field lesions in monkeys. Brain Res 30: 1-24, 1971
- 4) Latto R, Cowey A: Fixation changes after frontal eye-field lesions in monkeys. Brain

- Res 30: 25-36, 1971
- 5) Schiller PH, True SD, Conway JL: Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations. *J Neurophysiol* 44: 1175-1189, 1980
 - 6) 鈴木寿夫：衝動性眼球運動の高次中枢。猪俣孟，玉井 信，本田孔士編。眼科学体系7。神経眼科。403-417頁，中山書店，東京，1995
 - 7) Suzuki H, Azuma M: Topographic studies on visual neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey. *Exp Brain Res* 53: 47, 1983
 - 8) Bruce CJ, Goldberg ME: Primate Frontal eye Field. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53: 603-635, 1985
 - 9) Azuma M, Suzuki H: Properties and distribution of auditory neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the alert monkey. *Brain Res* 298: 343-346, 1984
 - 10) Suzuki H: Distribution and organization of visual and auditory neurons in the monkey prefrontal cortex. *Vision Res* 25: 465-469, 1985
 - 11) 鈴木寿夫，小松英彦：前頭眼野と注視行動。精神医学 27: 633-640, 1985
 - 12) Bruce CJ, Goldberg ME, Bushnell MC, et al: Primate Frontal eye Field. II. Physiological and anatomical correlates electrically evoked eye movements. *J Neurophysiol* 54: 714-734, 1985
 - 13) Azuma M, Nakayama H, Sasaki Y, et al: Relation between visual input and motor outflow for eye movements in monkey frontal eye field. *Behav Brain Res* 27: 93, 1988
 - 14) Komatsu H, Suzuki H: Projections from the functional subdivisions of the frontal eye field to the superior colliculus in the monkey. *Brain Res* 327: 324-327, 1985
 - 15) Stanton GB, Goldberg ME, Bruce CJ: Frontal eye field efferents in the macaque monkey: II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *J Comp Neurol* 271: 493-506, 1988
 - 16) Cynader M, Berman N: Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 35: 187-201, 1972
 - 17) Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM: Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res* 58: 455-472, 1985
 - 18) Johnston JL, Sharpe JA, Marrow MJ: Spasm of fixation: a quantitative study. *J Neurol Sci* 107: 166-171, 1992
 - 19) Suzuki H, Azuma M: Prefrontal neuronal activity during gazing at a light spot in the monkey. *Brain Res* 126: 497-508, 1977
 - 20) Suzuki H, Azuma M, Yumiya H: Stimulus and behavioral factors contributing to the activation of monkey prefrontal neurons during gazing. *Jpn J Physiol* 29: 471-489, 1979
 - 21) Azuma M, Nakayama H, Suzuki H: Suppression visually triggered saccades by electrical stimulation of the monkey frontal eye field. *J Physiol Soc Jpn* 48: 266, 1986
 - 22) Burman DD, Bruce CJ: Suppression of task-related saccades by electrical stimulation in the Primate's frontal eye field. *J Neurophysiol* 77: 2252-2267, 1997
 - 23) Lynch JC: Frontal eye field lesions in monkeys disrupt visual pursuit. *Exp Brain Res* 68: 437-444, 1987
 - 24) Keating EG: Frontal eye field lesions impair predictive and visually-guided pursuit eye movements. *Exp Brain Res* 86: 311-323, 1991
 - 25) Gottlieb JP, Bruce CJ, MacAvoy MG: Smooth eye movements elicited by microstimulation in the primate frontal eye field. *J Neurophysiol* 69: 786-799, 1993
 - 26) Gottlieb JP, MacAvoy MG, Bruce CJ: Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. *J Neurophysiol* 72: 1634-1653, 1994

(原稿到着：平成10年9月18日
別刷請求先：鈴木寿夫
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学医学部第一生理学教室)