

氏 名(本 籍)	北 間 敏 弘 (東 京 都)
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	博 甲 第 907 号
学位授与年月日	平成 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学位論文題目	Vertical eye movement-related secondary vestibular neurons ascending in medial longitudinal fasciculus in cat (ネコの垂直眼球運動に關与し内側縦束を上行する前庭二次ニューロン)
主 査	筑波大学教授 医学博士 草 刈 潤
副 査	筑波大学教授 医学博士 大 野 忠 雄
副 査	筑波大学教授 医学博士 金 澤 一 郎
副 査	筑波大学教授 医学博士 松 下 松 雄
副 査	筑波大学助教授 医学博士 細 谷 安 彦

## 論 文 の 要 旨

### 《目 的》

近年、前庭神経核には単に前庭眼反射の調節のみならず自発性の眼球運動にも関与したニューロンがあることが報告されている。しかしこれまで発射様式を同定したニューロンの軸索投射様式についての系統的な研究はない。本研究では、前庭神経核からの主な遠心性経路である内側縦束（MLF）を上行する前庭神経核二次ニューロンの発射様式と外眼筋運動核への投射結合様式を解析し、どのような信号が実際に運動ニューロンに伝えられるかを明らかにすることを目的とした。

### 《方法》

実験には計10頭の覚醒ネコを用いた。ネコには予め麻酔下で、眼球位置検出用のコイル、前庭神経刺激用電極および obex（門）レベルの MLF 刺激用電極を埋め込んだ。滑車神経核近傍の MLF にガラス管微小電極を刺入し、単一ニューロンの活動を軸索内誘導により記録した。前庭神経刺激および obex レベルの MLF の刺激により軸索投射様式を調べたのち自発性眼球運動時の発射パターンおよび頭部回転刺激に対する発射応答を調べた。Spike-triggered average 法による外眼筋運動ニューロンとのシナプス結合様式を調べる実験では、動眼神経核および滑車神経核に細胞外フィールド電位の記録用電極を刺入、固定した。また、機能的に同定した単一 DPV（Downward-position-vestibular mneuron）の軸索内に HRP を電気泳動的に注入し、標識された軸索の走行を連続切片から三次元的に再構成して、終止様式を解析した。

## 《結果》

### I. 発射様式と MLF 内での軸索走行様式の解析

同定した計253個の前庭二次ニューロンのうち255個は自発性眼球運動の垂直成分に関係し、そのうち188個は眼球位置が下方を向くにつれて発射活動を増加した。本研究ではこの下向きの眼球位置信号をもつニューロン (DPV) について詳しく解析した。DPVは固視時のスパイク発射間隔が規則的な群と不規則な群とに分けられた。規則型のニューロンは不規則型に比べ眼球位置と発射頻度との相関が高く、標準位置での発射頻度  $F(0)$  も高かった。頭部の正弦波垂直回転刺激に対してDPVは上向きの回転で発射頻度を増加し、下向きでは減少を示した。不規則型のDPVは頭部回転に対する応答の利得が大きく、頭部速度に近い位相を示した。一方、規則型のDPVは利得が小さく、位相は頭部速度からの遅れが大きくむしろ外眼筋運動ニューロンに近い位相を示した。DPVはMLF内の軸索走行が同側性であるか対側性であるか、また脊髄への下行枝の有無によって4つの群に分けられた。投射を調べたDPV (147個) のうち約半数 (78個) は同側性に投射し、そのほとんどが上行枝のみをもっていた (76個)。これに対し、対側性DPVでは2/3以上が下行枝をもっていた (49/69) 同側性および対側性で下行枝をもたない群は、規則的発射を示したが、対側性および同側性で下行枝をもつ群は発射が不規則であった。

### II. 外眼筋運動ニューロンとの直接結合の解析

対側性DPVの自発発射スパイクをトリガーとして、眼球を下方に回転させる作用をもつ上斜筋および下直筋の運動核の細胞外電位を平均加算すると単シナプス性の潜時で陰性の単位フィールド電位が記録された。これは対側性DPVが運動ニューロンに直接興奮性に結合していることを示す。一方、同側性DPVのスパイクを用いて、眼球を上方に回転させる作用をもつ上直筋および下斜筋の運動核のフィールド電位を加算すると単シナプス性の潜時で陽性の単位フィールド電位が記録された。従って、同側性DPVはこれらの運動ニューロンと抑制性に結合していることが示された。HRP注入実験では対側性のDPVの軸索はいずれも滑車神経核および動眼神経核の吻側部すなわち下直筋運動核に密に投射していた。これに対し同側性のDPVは動眼神経核尾側部の上直筋および下斜筋運動核に豊富な終末分枝を送っていた。また、外眼筋へのHRP注入により逆行性に標識された運動ニューロンと接触している終末ボタンが多数観察された。以上から同側性DPVは眼球を上向きに回転させる運動ニューロンと抑制性に結合すること、対側性DPVは眼球を下向きに回転させる運動ニューロンと興奮性に結合することが明らかにされた。

## 《考察および結論》

本研究によって、垂直眼球位置に比例した発射を示す前庭二次ニューロンすなわちDPVが直接運動核へ投射し、自発性眼球運動の発現に重要な役割を果たすことが明らかになった。DPVは発射の性質と投射パターンからいくつかのグループに分かれ、下行枝をもつ群は眼球位置信号を脊髄にも伝えることが見いだされた。この信号は注視運動における眼球と頭部の協調に役立つと考えられる。下行

枝をもつ DPV の多くが不規則型に属し頭部回転に対して高い利得をもつことは質量負荷の大きな頭部の運動制御に適している。

Spike-triggered average 法により得られた運動核への投射様式は、HRP 標識法で得られた軸索終止パターンとよく一致する。すなわち、対側性 DPV は眼球を下方に回転させる外眼筋運動ニューロンを興奮させ、一方同側性の DPV は、眼球を上転させる運動ニューロンの活動を抑制する。従って DPV は眼球位置に比例した信号を運動ニューロンに直接伝え、垂直方向の眼球位置の維持に重要な役割を果たすと考えられる。

## 審 査 の 要 旨

前庭眼反射が身体の平衡機能の上で重要な役割を果たしていることは従来より良く知られたことであるが、本研究は前庭神経核二次ニューロンが自発性の眼球運動にも密接に関与していることを電気生理学および形態学的方法により明瞭に証明した。この結果は神経生理学的研究としては勿論であるが臨床的にも眼球運動や平衡機能の解明と言った立場から興味深く価値の高い論文である。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。