

氏名(本籍)	なかまごえ きよ たか 中馬越 清 隆 (宮崎県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2389号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Role of neurons in the paramedian tract of the pons for vertical eye movement : Discharge properties, vestibular input, and pharmacological inactivation of vertical eye movement-related neurons in the pontine medial longitudinal fasciculus in the alert cat (ネコ橋正中部に存在する垂直眼球運動関連ニューロンの眼球運動における役割)
主査	筑波大学教授 医学博士 木村幸子
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 能勢忠男
副査	筑波大学助教授 理学博士 照井直人

論文の内容の要旨

(目的)

橋被蓋の傍正中橋網様体は、水平方向のサッケード眼球運動の中枢として知られている。その背側には眼球運動に関連する重要な経路である内側縦束が存在する。臨床的には内側縦束を含む橋被蓋の障害で、水平方向のみならず垂直方向の眼振や注視麻痺が出現することが知られている。一方、内側縦束内とその近傍には小脳片葉に投射するニューロンが密に存在することが形態学的に明らかにされている。そこで、(1) 橋正中部のニューロン群の機能を明らかにすること、および(2) それらと内側縦束障害で出現する垂直眼球運動の異常との関連を明らかにすることを本研究の目的とした。

(対象と方法)

覚醒状態のネコを対象とした。(1) については、サッケードならびに前庭性眼球運動時のニューロンの発射様式を解析した。橋正中部から単一ニューロンのスパイク活動を細胞外記録した。同時に眼球運動をサーチコイル法により記録し、自発性サッケード時にニューロン活動と眼球位置、速度をはじめとする眼球運動パラメータとの関係を解析した。また前庭神経の電気刺激と頭部の正弦波線波状回転刺激に対する応答を調べた。(2) については眼球運動に関連したニューロンにムシモールを局所注入し、眼球運動に対する影響を調べた。

(結果)

橋被蓋正中部に垂直眼球運動に関連したニューロンが多数見いだされた。これらのニューロンは、いずれも上向き眼球運動で活動を増加させ、サッケードに一致したバースト発射と注視期の眼球位置に関連した持続発射を示した。これらを up-burst-tonic (up-BT) ニューロンと呼称した。up-BT ニューロンは、オムニポーズニューロン領域の背側に位置する内側縦束内、すなわち外転神経核の前端から吻側0.5～1.5mm、正中線から0.2～0.8mm、第4脳室底から0.3～1.1mm、の狭い領域に局在していた。

up-BT ニューロンの注視期発射頻度は、上向き眼球位置に比例して増加し、その比例係数は平均3.8 (spikes/s) /

degreeであった。また、バーストに含まれるスパイク数はサッケードの垂直振幅に比例し、その比例係数は平均2.7spikes/degreeであった。これらの結果から、up-BTニューロンが垂直眼球位置とサッケード速度を正確にコードすることが明らかにされた。

up-BTニューロンは、対側の前庭電気刺激に対して2シナプス性の潜時で興奮性応答を示した。また、頭部の垂直回転刺激に対して明瞭な応答を示し、その至適方向は対側前半規管のそれとほぼ一致していた。したがって、対側前半規管より前庭神経核二次ニューロンを介して、強い興奮性入力を受けることが明らかにされた。さらに、対側前半規管面における応答の位相から、前庭動眼反射時の発射活動は、頭部または眼球速度信号をコードしていることが示された。

up-BTニューロン局在部位へのムシモール微量注入により、垂直方向の眼振が出現した。緩徐相は、gaze-evoked nystagmusに特徴的な指数関数的な時間経過を持ち、垂直眼球位置の保持障害を示した。また、急速相はその殆どが下向きで、downbeat nystagmusの形をとったことから、眼位保持障害とともに前半規管-後半規管系のバランス異常が示唆された。

(考察と結語)

これまで垂直眼球運動系における眼位保持機構に関与する部位として、中脳のカハール間質核、前庭神経核、小脳、特に小脳片葉が知られている。矯正中部が眼球位置を正確にコードしていることと、障害実験の結果からこの部位が新たな神経積分関連領域として眼球位置の保持機能に深く関与していることが明らかにされた。矯正中部のニューロン群は小脳片葉に投射すると考えられ、動眼神経核に直接投射するカハール間質核や前庭神経核のニューロン群とは異なる機能を持つと考えられた。本研究の結果から、矯正中部のニューロン群は、サッケードと前庭性眼球運動に関する情報をカハール間質核と前庭神経核から受け、これを小脳に伝える役割を果たしていると考えられる。これらのニューロンの不活性化により、小脳片葉剔除と同様のgaze-evoked nystagmusとdownbeat nystagmusが出現することもこの考えを支持するものである。

本研究により、橋被蓋正中部のニューロン群が眼位保持制御に関する神経積分機構に関連した働きをしていること、内側縦束の障害で起こる垂直方向の異常眼球運動、特にgaze-evoked nystagmusやdownbeat nystagmusの原因の一つは、これらのニューロン群の障害により惹起される可能性を示した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、橋被蓋正中部に存在するニューロンの機能を明らかにすること、およびそれらと内側縦束の障害で起こる垂直眼球運動の異常との関係を明らかにすることを目的としている。覚醒状態にあるネコを対象として、橋被蓋正中部から単一ニューロンのスパイク活動電位を細胞外記録すると同時に眼球運動を記録し、自発性サッケード時のニューロン活動と眼球運動パラメータとの相関を解析した。この結果から、これらのニューロンは垂直眼球運動に関わり、眼球の位置保持機能に深く関与していることが明らかにされた。更に、これらのニューロンの存在部位の薬物による障害実験により、緩徐相がgaze-evoked nystagmus、急速相がdownbeat nystagmusの形をとる垂直方向の眼振の発現をみたことから、内側縦束の障害で起こる異常な垂直方向の眼球運動はこれらのニューロンの障害による可能性のあることを示した。本研究は、眼球位置の保持機構の解析、内側縦束と垂直眼球運動の制御機構を解明する上で重要な成果であり、高く評価される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。