

氏名(本籍)	にわまさとし 丹羽正利(東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第3216号		
学位授与年月日	平成15年3月25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	Vertical eye movement-related type II neurons with downward on-directions in the vestibular nucleus in alert cats (覚醒ネコの垂直眼球運動に関する前庭神経核下向きII型ニューロン)		
主査	筑波大学併任教授 (産業技術総合研究所 主任研究員)	医学博士	河野 憲 二
副査	筑波大学助教授	医学博士	能勢 晴 美
副査	筑波大学講師	博士(医学)	尾崎 繁
副査	筑波大学講師	博士(医学)	和田 哲 郎

論文の内容の要旨

(目的)

眼球運動は、眼球の速度及び位置に比例した二つの神経信号により制御されるが、脳内ではまず速度信号が作られ、この速度信号を積分して位置信号が作り出されると考えられている。この積分を行う脳内メカニズムを神経積分器と呼ぶ。神経積分器は位置信号を伝える閉ループ回路から成り、ポジティブフィードバックにより積分が達成されると考えられている。垂直方向の積分には前庭神経核とカハール間質核が重要な役割を果たすことが示唆されている。これまで、前庭神経核には下向き位置に比例した活動を示す tonic type の二次ニューロンが存在し、運動核とカハール間質核に投射すること、またカハール間質核には速度と位置に比例した活動を示す burst-tonic type のニューロンが存在し、同側前庭神経核に投射することが知られている。本研究では、カハール間質核から入力を受ける前庭神経核ニューロンを同定し、その分布と発射特性、前庭迷路からの入力様式を解析するとともに、上記ニューロンとの結合様式、発射特性を比較して、垂直眼球位置信号の形成における役割を検討した。

(対象と方法)

麻酔下で無菌的な外科的処置により、眼球位置測定用のサーチコイル、前庭神経刺激用電極、および頭部固定用ソケットを取り付けたネコを用い、覚醒状態で眼球位置を測定しながら、前庭神経核にタングステン微少電極を刺入し、単一ニューロンの活動を細胞外記録した。カハール間質核及び前庭神経の電気刺激に対する応答を記録し、これらの部位からの入力を調べた。頭部の正弦波状回転刺激に対する応答を調べ、前庭入力の起源となる半規管を同定した。記録されたニューロン活動は、スパイク発射活動の定量的解析、バースト活動の方向選択性及び時定数、頭部回転刺激に対するニューロン活動の応答について、コンピューターを用いて解析した。

(結果)

前庭神経核の腹側及びその近傍で、下向きの眼球位置に比例した持続活動とサッケード速度に比例したバースト活動を示す burst-tonic type のニューロンと類似した 39 個のニューロンが記録された。しかし、バースト活動の

時間経過は特徴的で、サッケード終了後も活動が持続し、発射頻度は指数関数的に緩やかに減少した。その時定数は平均 $138 \pm 44\text{msec}$ であった。これらのニューロンの時定数は、下向き velocity と位置に比例した活動を示す burst-tonic type のカハール間質核ニューロンと比べ有意に大きかった。これらのニューロンはカハール間質核の電気刺激に対し単シナプス性興奮性応答を示した。さらに電気刺激及び回転刺激の結果から、これらのニューロンは、対側後半規管からは興奮性入力、同側の前半規管からは抑制性入力を受ける前庭Ⅱ型ニューロンであることが明らかになった。これらのニューロンの示すバーストの特徴は、眼球速度信号が一次遅れ系の伝達関数で積分されたものと解釈できる。そこで、速度信号を入力とし、上記の結果で得られた時定数を持つフィルターの出力をシミュレーションしたところ、実際に記録された発射活動と非常によく類似した出力の得られることが示された。

(考察)

今回見いだされたニューロンは、カハール間質核の電気刺激に対し短潜時の興奮性応答を示したことから、下向き velocity と位置に比例した活動を示す burst-tonic type のカハール間質核ニューロンから直接入力を受けると考えられる。さらに半規管入力に対する応答と、眼球運動に対する応答の方向選択性から、これらのニューロンは、一側の前庭神経核からカハール間質核を経て反対側の前庭神経核に達する経路上に存在すると考えられる。シミュレーションの結果は、カハール間質核ニューロンの持つ burst-tonic type の信号が、前庭Ⅱ型ニューロンのレベルで一次遅れ系の出力の形に変換されることを示唆し、この信号が、前庭神経核の交連線維により、さらに反対側の前庭神経核に戻されることにより閉ループ回路が完成し、ポジティブフィードバックによる積分が達成されると考えられる。以上から、前庭Ⅱ型ニューロンは神経積分器の中で神経フィルターとして働き、速度から位置への信号変換の中間過程を担い、ポジティブフィードバック回路の中心的要素として重要な役割を果たすことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、垂直眼球運動の制御の神経機構を明らかにするため、眼球運動を行っている覚醒ネコを用い、カハール間質核から入力を受ける前庭神経核ニューロンの分布と発射特性、前庭迷路からの入力様式を調べたものである。カハール間質核から単シナプス性の興奮入力を受けるニューロンが、下向き眼球位置に比例した持続活動と速度に関係した特徴的なバースト活動を示すこと、対側後半規管から興奮性入力、同側前半規管対から抑制入力を受ける前庭Ⅱ型ニューロンであることを明らかにしている。また、カハール間質核ニューロンとの比較により、これらのⅡ型ニューロンが神経フィルターとして働き、速度から位置への信号変換の中間過程を担う重要な役割を果たすことを示唆した。垂直眼球運動の抑制回路の一部を同定し、その機能的性質を明らかにしたもので、意義あるものと評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。