

輻輳眼球運動制御における大脳高次視覚領の可塑的变化

The study on the neuronal plasticity in the extrastriate cortical control of ocular convergence.

研究代表者 新潟大学医学部教授 (生理学) 板東武彦
Takehiko Bando, Prof. of Physiology, Niigata University School of Medicine
共同研究者 新潟大学医学部教授 (解剖学) 車田正男
Masao Norita, Prof. of Anatomy, Niigata University School of Medicine
新潟大学医学部教授 (眼科学) 阿部春樹
Haruki Abe, Prof. of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine
新潟大学脳研究所教授 (生理学) 渋谷克栄
Katuei Shibuki, Prof. of Neurophysiology, Brain Institute, Niigata University
新潟大学医学部助手 (生理学) 戸田春男
Haruo Toda, Assist.Prof. of Physiology, Niigata University School of Medicine

Long-term potentiation has been studied as the synaptic mechanisms of learning by using the technics of cellular physiology and molecular biology. However functional significance of these in-vitro-studies must be confirmed by studies on the learning at the behavioral level. One of the goal of our study is to develop the experimental model to bridge studies at the behavioral and cellular levels. Previously we found convergence-related areas in the extrastriate visual cortex (LS cortex) in the cat. In this study, we showed that ocular convergence was potentiated for upto 20 hours after 30 trials of combination (in about 20 min) of visual stimulation in depth and intracranial microstimulation in the LS cortex. When injection of blockers of glutamate synaptic receptors (CNQX and AP5) and a protein kinase inhibitor (H-7) preceded the combination of stimuli, this long-lasting potentiation of ocular convergence was inhibited reversibly. CNQX is known to block the visual input to the LS cortex. AP5 and H-7 are known to inhibit the synaptic long-term potentiation. It is concluded that the mechanisms common to synaptic long-term potentiation in the LS cortex are responsible for long-lasting potentiation of ocular convergence.

Second and ultimate goal of our study is to reveal the mechanisms of adaptation of ocular convergence in humans. As the first step toward this goal, we mapped, by using the positron emission tomography (PET), the activation sites in the cerebral cortex in human volunteers performing the binocular stereoscopic tasks in which ocular convergence was needed. Activated sites were found in the frontal and parietal lobes, and the occipito-temporal junctional area including V5. These results are roughly in agreement with the results of animal experiments, and provide the essential basis for future studies on convergence adaptation in humans.

研究目的

生体は生得的に運動する能力を持つ。しかし、迅速で正確な運動を行うためには運動学習に基づいて予測的制御を行う必要がある。このような運動学習の基礎機構の一部として、シナプス長期増強／長期抑圧などのシナプス可塑性が含まれることが、近年、前庭動眼反射に関して、小脳において見出された。シナプス長期増強／長期抑圧については、脳スライス標本を用いた研究が小脳・海馬・大脳視覚領などで盛んに行われ成果をあげている。一方、これらの研究の機能的意義は行動面での学習と関連して解明されると考えられるが、小脳以外ではこの面での知見は乏しい。従って、両レベルの研究を結ぶ実験モデルの確立は急務であると考えられる。

本研究はこのような背景下に、大脳の高次視覚領の脳内微小刺激と視覚刺激の組み合わせによって誘発される輻輳眼球運動の長期的増強機構を神経生理学的、神経薬理学的研究によって分析し、その基礎機構を明らかにすることを目的とする。さらに本研究は心理生理学的、画像医学的に、人の輻輳運動適応について研究するための基礎として、人の輻輳関連大脳領域の非侵襲的マッピングを行った。

研究経過

私たちは従来、輻輳眼球運動制御の大脳機構につき、ネコを用いた研究を行い、空間視に関する高次視覚領（以下LS皮質と略す）がこの運動を迅速・正確に行うために重要な役割を果

たすことを見出した。

これらの研究に基づいて、私たちは行動面での長期的運動増強を脳内機構の面から扱う実験モデル系を確立し、その機構を分析した。すなわち、ネコLS皮質の微小脳内電気刺激を、約30回、視覚刺激と組み合わせて与え、その後数時間から20時間にわたって視覚刺激のみで誘発される輻輳眼球運動を増強させることに成功した。この現象は連合的条件学習の1種と考える。この系の中心、LS皮質が生理学的・解剖学的によく研究されている点を生かして、私たちは輻輳眼球運動増強がLS皮質内の機構で生起すること、またこの機構がシナプス長期増強と共通性を持つことを神経生理学的・神経薬理学的手法を用いて示した。

次に、人の輻輳運動に関係する大脳領域についての知見は極めて乏しいため、ポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET）による賦活部位のマッピングを行った。これは輻輳運動適応の生理学的分析を行うために必須の基礎的データである。今後この結果を基に、人輻輳運動適応の研究を進める。

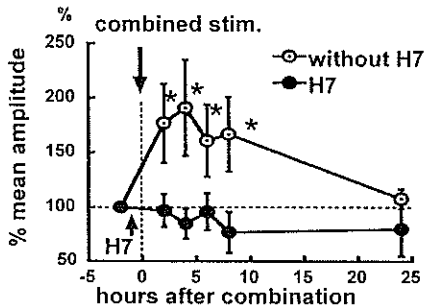
研究成果

1. 動物実験

実験にはネコを用い、ガイドレール上をコンピュータ制御下に動物に接近する視標を注視するよう訓練した。この訓練により視標運動を追跡する輻輳運動が得られる。2-4週間の訓練で70-80%の試行で輻輳運動が得られた。眼球運動は強膜磁気コイル法により連続記録した。訓練後、記録・刺激用のチ

エンバーを装着し、無痛的な記録・刺激を行う状態を整えた。すべての手術はネンプタル麻酔下で行った。

動物の頭を固定した状態で視標の接近運動を見せ、輻輳眼球運動を記録した(コントロール記録)。次に、チェンバーを介しニューロン活動を記録、視標接近により活動が強まるニューロンが多く存在し、且つ微小刺激により輻輳眼球運動が誘発される領域を検索、ここに電極を留置した。視標接近とほぼ同時に脳内微小刺激(50 μ A, 200 双極パルス)を留置電極を通じて与えた。この試行を30-50回(約20分)繰り返した後、電極を抜き、チェンバーの蓋を閉め、ネコを開放した。その後、数時間毎に組み合わせ刺激前と同様の視覚刺激を与え眼球運動を記録、その振幅、ピーク速度をコントロールと比較した。眼球運動は組み合わせ刺激後、約8時間1.5-3倍に増加し、ピーク速度も対応して増加した。この増強は場合により、20時間持続した。

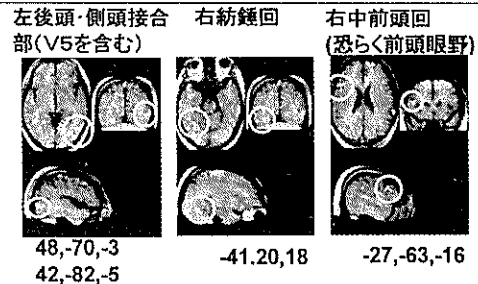


次に、LS皮質にシナプス伝達遮断剤(グルタミン酸AMPA型受容体拮抗薬CNQX、NMDA型受容体拮抗薬AP5)、タンパク質酸化酵素阻害剤(H7)を微小電極を通じて局所注入し、輻輳運動増強に対する、その抑制効果から

LS皮質がこの増強現象に必須の役割を果たすこと、またこの増強現象がシナプス長期増強と共通の機構を持つことを示した。ちなみに、CNQXはLS皮質の視覚入力を遮断する効果を持ち、またAP5、H7はシナプス長期増強に強い抑制効果を持つ。図はH7を注入後に脳内微小刺激と視覚刺激の組み合わせ刺激を行うと、輻輳運動の増強は得られなかったことを示す(○は同一場所でH7注入なしに得られた増強を示す)。この抑制効果は可逆的であった。本研究の結果は行動面での可塑的変化をニューロンレベルで理解することに貢献する。

2. 心理・生理学的実験

輻輳課題と注視課題の差 n=5



HMDを用いた仮想的3次元視覚刺激課題を開発し、輻輳運動課題を被験者が実行中にPET撮影を行い、賦活領域を検索した。コントロールは注視課題である。賦活された部位は前頭葉、頭頂葉、側頭・後頭接合部、後頭葉底部の紡錘回(図の○で囲まれた領域; 図は各々大脳の水平・前頭・矢状断面を示す。下の数字はピークの座標)であり、紡錘回を除いて動物実験の結果とほぼ対応した。この結果には運動視に關与する領域と輻輳運動に關与する領

野の双方を含むため、輻輳運動の非動
タスクにより両者を分離する追加実験
を行い、その結果を整理中である。

本研究の成果は人の輻輳運動機構・
両眼視機構の研究の基礎をつくり、ま
た斜視・弱視の訓練プログラムの効率
化に貢献することが期待される。

今後の課題と発展

1. 動物実験については視覚刺激と組
み合わせるのに用いた脳内微小刺激の
生理的意義を明らかにすることが必要
である。現在の仮説では、LS皮質へ
の注意あるいは情動に関わる入力を微
小電気刺激により駆動したことを想定
しているが、車田と板東が共同で、こ
れを実証する研究を準備している。

2. 心理・生理学的研究について、人の
輻輳運動適応（運動学習）を起こすタ
スクを開発する予備的実験を行っている。
将来的に、人における心理・生理学的
の実験結果と新潟大学脳研究所に設置
されている核磁気共鳴イメージング装
置を用いて撮影することにより得られ
る、非侵襲状態での人脳の賦活状態の
マップの双方から人の運動学習時の脳
活動の状態を検索し、動物実験のデー
タとの比較を行いたい。

発表論文リスト

1. Shibuki, K. and Kimura, S.: Dynamic properties of nitric oxide release from parallel fibres in rat cerebellar slices, *J. Physiol.* 498, 443-452, 1997.
2. Hoshino, K., Norita, M. et al.: Cholinergic innervation of the lateralis medialis-suprageniculate nuclear complex (LM-Sg) of the cat's thalamus: a double labeling immunohistochemical study. *Brain Res.*, 747: 151-155, 1997.

3. Bando, T., Toda, H., et al.: Contribution of the lateral suprasylvian cortex in ocular convergence in the cat. *Progress in Brain Research*, 112: 143-156, 1996.
4. Hasebe, H., Toda, H., Bando, T. et al.: Changes in oculomotor functions before and after loading of a 3-D visually-guided task by using a head-mounted display, *Ergonomics*, 39:1330-1343, 1996.
5. Shibuki, K., Gomi, H. et al.: Deficient cerebellar long-term depression, impaired eye blink conditioning, and normal motor coordination in GFAP mutant mice. *Neuron*, 16, 587-599, 1996.
6. Norita, M., Kase, K., et al.: Extrinsic and intrinsic connections of the cat's lateral suprasylvian visual area. *Progress in Brain Research.*, 112: 231-250, 1996.
7. Kudoh, M. & Shibuki, K.: Long-term potentiation of supragranular pyramidal outputs in the rat auditory cortex, *Exp. Brain Res.* 110, 21-27, 1996.
8. 原 直人, 板東武彦ら: ヘッドマウントディスプレイの数時間連続使用による屈折・調節・輻輳機能の変化. *日本眼科学会雑誌* 100:535-540, 1996.
9. Fujisaki, T., Kudoh, M., Shibuki, K.: Functional brain block preparation of the rat auditory cortex. *Neurosci. Res.* 23:321-326, 1995.
10. 長谷部日, 阿部春樹, 戸田春男, 板東武彦ら: ヘッドマウントディスプレイを用いた3次元刺激に対する眼球運動. *テレビジョン学会技術報告*, 19:19-22, 1995
11. 板東武彦, 戸田春男ら: 眼球運動機能を指標としたHMD評価の試み、仮想現実環境評価への第一歩. *Vision* 7: 131-136, 1995.
12. Oyamada, H., Abe, H., Bando, T. et al.: Ocular convergence to disparity stimuli - A PET study. *Neurosc. Res.* S21, S194, 1997 (abstract).
13. Bando, T., Toda, H., et al.: Effects of glutamate blockers on the prolonged potentiation of ocular convergence evoked by pairing visual stimuli with microstimulation of the extrastriate cortex in the cat. *Abstracts, 4th IBRO World Congr. Neurosci.*, 337, 1995