

## 最終講義

### 前庭小脳と眼球運動

川 崎 匡

富山医科薬科大学医学部医学科第一生理学教室

#### はじめに

1970年代、視覚系と前庭系の干渉による眼球運動に前庭小脳の一つである小脳片葉が関与している可能性が示唆され、眼球運動と小脳の関連について多くの研究が成された<sup>1)</sup>。臨床的にも、小脳障害患者の眼球運動、特に視覚誘起性眼球運動障害について多くの報告があり、水銀中毒患者においては患者認定の他覚的所見の一つとして用いられた。本学が開学した1970年代後半には、眼球運動に関する機構仮説も提唱された<sup>2)</sup>。開講以来のわれわれの教室において得られた研究結果に基づいて前庭小脳の機能と眼球運動の関係について述べる。

#### 前庭小脳

前庭小脳は古小脳とも呼ばれ、片葉・小節葉および小舌葉からなり、発生学的に小脳の中で最も古い。前庭神経の投射を受け、末梢前庭器と関係が深いところから前庭小脳と呼ばれている。次に古い旧小脳と呼ばれる虫部は脊髄と関係が深く、そして新小脳と呼ばれる半球部は大脳皮質の発達とともに発達を遂げ、大脳皮質と関係が深く、ヒトで最も発達している。最近では、われわれの研究も含めて虫部垂の腹側葉は機能解剖学的に前庭小脳に含まれると考えられている<sup>3)</sup>。

#### 小脳の機能解剖学的特徴

小脳の特徴の第1は細胞構築学的に一様であること、第2に、皮質への入力には両側脳幹にある多数の神経核を起始核とする苔状繊維と反対側下オリーブ核を起始核とする登上線維の2種類があり、皮質

からの出力はPurkinje細胞の軸索1種類である。そして、第3の特徴は、小脳皮質は小葉の長軸に直交する細長い多くのゾーン形成があることである。各ゾーンにあるPurkinje細胞は小脳核および前庭核の異なった部位に投射する。その一方で、下オリーブ核の異なった部位からそれぞれ投射を受ける。このような解剖学的構造の機能について「機能単位」説(1979年、Oscarsson)がある<sup>4)</sup>。四肢筋からの感覚情報は脊髄の5つの神経経路を介して小脳前葉に至り、小脳皮質のいくつかの縦に細長いゾーンに終ること、そして、これらのゾーンにあるPurkinje細胞は、小脳核や前庭神経核に神経線維を送っている。すなわち、四肢筋～下オリーブ核～小脳皮質ゾーン～延髄～四肢筋という一連の入出力系を想定し、特定の筋からの情報は特定の筋の活動を制御するという考え方であり、小脳皮質ゾーンが運動調節機構の基本単位であるという考え方が機能単位説である。

#### 機能単位とゾーン構造

四肢には多数の筋があり、その運動は複雑である。そこで、われわれの研究室では、比較的単純である眼球運動(眼球運動に関わる外眼筋は6コ)を実験モデルに採用した。まず、horseradish peroxidase(HRP)を用いた組織化学的方法により、ネコ小脳片葉の特定の部位にあるPurkinje細胞は特定の前庭核亜核に投射することを見いだし、Purkinje細胞の投射部位の違いに基づく小脳片葉の3つのゾーンを明かにした。すなわち、吻側ゾーンは前庭核上核へ、中間ゾーンは前庭核内側核へ、尾側ゾーンは前庭核グループY核へそれぞれ投射する。小脳片葉の3つのゾーンには個別の下オリーブ核亜核からの投射があることも見いだした。一方、小脳片葉の3つのゾーンを個別に電気刺激すると水平性あるいは

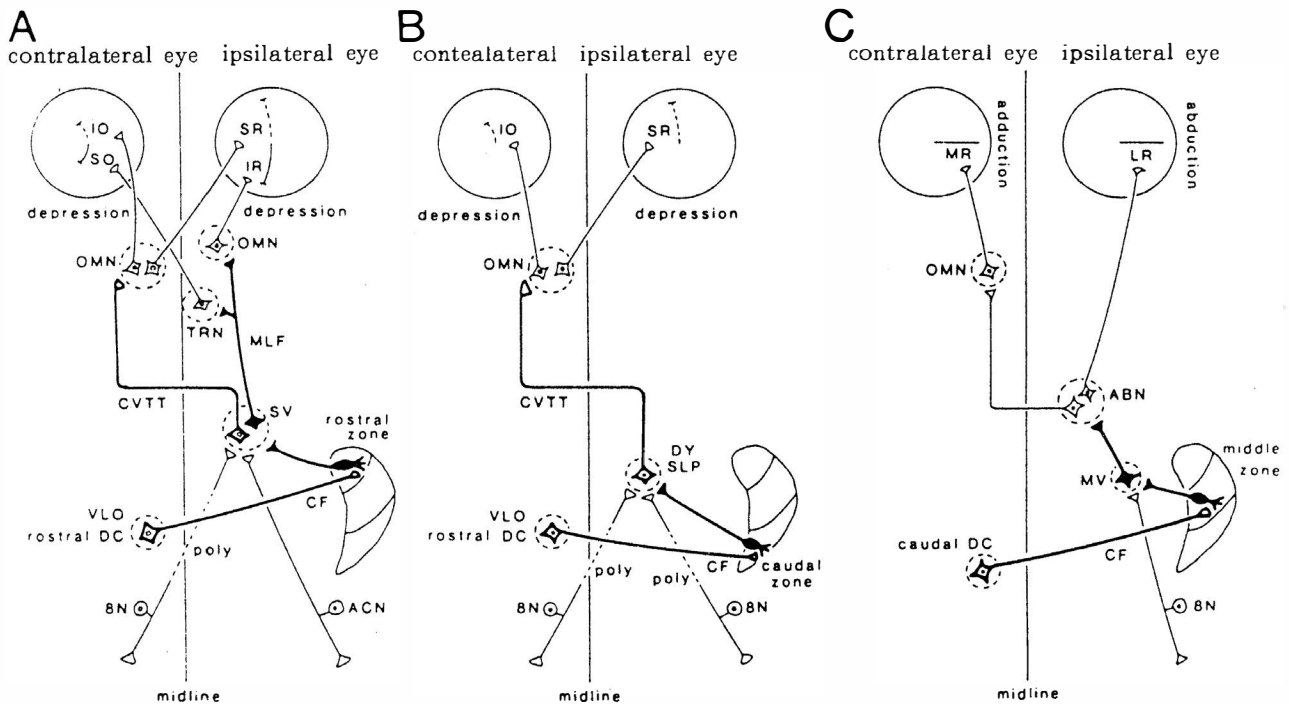


図1 ネコ小脳片葉 (A: rostral zone; 吻側ゾーン, B: caudal zone; 尾側ゾーン, C: middle zone; 中間ゾーン) より外眼筋までの神経回路と、各ゾーンにあるPurkinje細胞の活動増加により期待される外眼筋の緊張変化と眼球運動。黒は抑制性神経を表す。円内の図は外眼筋の主作用を示すHeringdiagramである。実線は筋緊張増加、点線は減少を示す。

8: 第8脳神経, ABN: 外転神経核, ACN: 前半規管神経, CF: 登上繊維, CVTT: crossing ventral tegmental tract, DC: 下オリーブ核 dorsal cap, DY: 前庭神経核グループY核背側部, IR: 下直筋, IO: 下斜筋, MLF: 内側縦束, MR: 内直筋, MV: 内側前庭神経核, OMN: 動眼神経核, SLP: 外側小脳核外側亜核小細胞部, SO: 上斜筋, SR: 上直筋, SV: 上前庭神経核, TRN: 滑車神経核, VLO: 下オリーブ核ventrolateral outgrowth

垂直性眼球運動の生ずることを観察した<sup>2, 4)</sup>。次いで、小脳片葉の3つのゾーン～前庭神経核群～6外眼筋に至る神経経路の詳細を電気生理学的方法によって明かにした。これらの結果をまとめると図1のようになる。さらに、小脳片葉の各ゾーンを個別に微小電流刺激することにより、Heringのダイヤグラムによる6外眼筋の動き(図3Aを参照)に一致した眼球運動が引き起こされることを観察した<sup>4)</sup>。これらの事実は小脳片葉から外眼筋運動核までの神経路には4系統2種類の系があることを示し、これら4系統の内、1系統は水平性眼球運動、そして、他の3系統は垂直性眼球運動の調節に関与することを示唆する。各ゾーンの電気刺激はPurkinje細胞の活動性の増加と等価であるから、これら片葉の3つのゾーンへの水平あるいは、垂直方向の視覚入力があるゾーン特異性を持つことを明らかにすれば、Oscarssonの提唱した機能単位説の証明になる。

#### zone activity theory

視覚誘起性で緩徐な眼球運動に滑動性追跡眼球運動と視運動性眼振がある。前者は移動する指標を追跡することによって生じ、後者は外界の視野全体像の移動により生ずる「網膜上の像のずれ」情報によって引き起こされる。この「網膜上のずれ」情報は小脳片葉へも入力されることは報告されていた。しかし、この情報を伝える小脳片葉への入力系のうち、苔状線維の投射分布は一様であり、小脳片葉皮質内でゾーンを形成しないが、登上線維投射は片葉皮質内でゾーンを形成する<sup>2, 4)</sup>。このことと前項に述べた事実から、登上線維投射の小脳片葉各ゾーンへの投射により、「ずれ」情報の方向を選別し、的確な出力を形成している可能性が考えられる。例えば、指標の水平性移動により水平性滑動性眼球運動が生

じているとき、外直筋および内直筋の活動は変化しなければならないが、他の外眼筋の活動は変化しては滑らかな水平性の眼球運動は生じない。すなわち、登上繊維経由入力により特定のゾーンにあるPurkinje細胞への苔状繊維入力活性あるいは感受性を調節し、特定の方向の眼球運動を制御する必要がある。これがわれわれの提唱した「zone activity theory」である（図2）。また、3つの各小帯域の投射の標的はそれぞれ水平および垂直半規管から外眼筋への中継核であることから、両側の各ゾーンの活動性の組み合わせによって、あらゆる平面における眼球運動の調節が可能である。図3に一側あるいわ両側片葉ゾーンの活動性変化の組み合わせにより期待される眼球運動を示した。水平性の眼球運動に

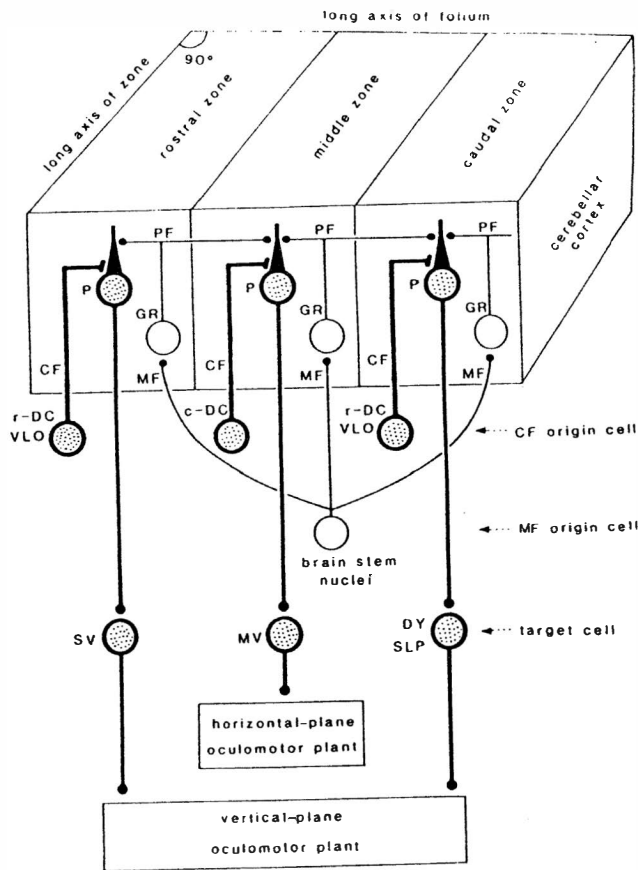


図2 Zone activity theory を示す小脳片葉入力神経回路。入力系はゾーン特異性神経回路（点のついた円と太い線：登上線維系）とゾーン非特異性神経回路（白丸と細い線：苔状線維系）の2種類から成り、出力系は各ゾーンにあるPurkinje細胞の軸策がそれぞれ異なった標的核に投射し、各外眼筋を支配する。GR:顆粒細胞, MF:苔状線維, P:Purkinje細胞, PF:平衡線維, 他の略語は図1と同じ。

関しては、図1Cに示した神経回路に基づいて、一側の片葉の中間ゾーン活動が高まると、中継核ニューロンの脱抑制によって、同側の外転筋と反対側の内転筋の活動は拮抗筋より高まり、同側に向く水平性眼球運動が起こると考えられる（図3F）。一側の中間ゾーン活動が高まり反対側の活動が下がった場合も同様のことが期待される（図3G）。垂直性眼球運動に関しては、図1Aに示した神経回路に基づいて、一側の片葉の吻側ゾーン活動が高まると、中継核ニューロンの脱抑制と抑制によって、同側の下直筋および反対側上斜筋の活動は拮抗筋より高まり、回旋成分をもった下向きで同側がやや大きい眼球運動が起こると考えられる（図3B）。両側の吻側ゾーンの活動が高まると下向き眼球運動が起き（図3C）、また、一側の吻側ゾーン活動が高まり反対側の活動

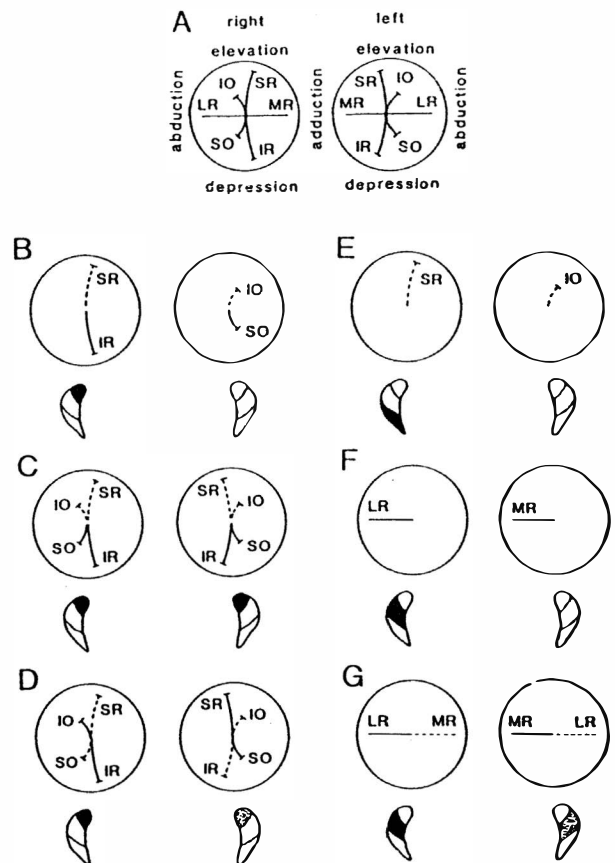


図3 A:各外眼筋の作用を示すHeringのdiagram。B-G:両側片葉の各ゾーン活動の組み合わせにより期待される外眼筋の緊張変化と眼球運動。円内の実線は外眼筋の緊張増加、点線は減少を示す。各円の下は片葉の模式図。黒領域はゾーンの活動増加、点領域は減少を示す。略語は図1と同じ。

が下がった場合、回旋性眼球運動が生じると考えられる(図3D)。尾側ゾーンについても同様に図1Bと図3Eから、回旋成分をもった下向きで同側がやや大きい眼球運動が起こると考えられる。このように両側片葉の各小帯域の活動性の組み合わせにより、あらゆる平面での眼球運動を制御する可能性が考えられる(plane specific control theory)<sup>4)</sup>。

最近、われわれは、小脳片葉の3つのゾーンにあるPurkinje細胞はそれぞれ垂直あるいは水平方向の視覚入力、すなわち特定の方向の指標の動きのみに感受性を示すことを報告した<sup>5)</sup>。この事実は「zone activity theory」を支持するとともに、これまでの結果と総合して小脳皮質ゾーンの機能単位説を証明したことになる。さらに、ネコ用3次元回転刺激装置・視運動刺激装置により、覚醒ネコに眼球運動を起させたごく最近の研究で、小脳片葉のプルキンエ細胞の発火活動は明所頭部回転によって引き起こされる眼球運動と頭部・視覚同相回転または頭部・視覚逆相回転によって引き起こされる眼球運動との速度差に比例することが見いだされている(佐藤悠：私信)。「網膜上の像のずれ」情報により「ずれ方向」に合致した眼球運動を引き起こすために、特定のゾーンに存在するPurkinje細胞への苔状繊維入力が登上繊維入力によって変調を受け、その結果としてのPurkinje細胞の活動として出力され眼球運動を制御する。しかも、それぞれのゾーンは半規管入力の外眼筋への中継神経核を標的としている。したがって、半規管の作る面と一致する眼球運動を制御することになる。このことは、小脳の機能単位としてのゾーン活動は骨格筋の制御においても適用されうることである。すなわち、関節の特定の可動面における関節運動に関与する筋を小脳の特定の微小ゾーンが制御するという普遍的な小脳機能を表しているといえる。

#### 他の前庭小脳

小脳小節と脳幹の神経連絡についての詳細はHRP法を用いたわれわれのいくつかの報告により明かにされており、登上繊維/Purkinje細胞帯状構造の存在が認められている<sup>4, 5, 6)</sup>。小脳小節および虫部垂の破壊は視運動性後眼振および前庭性後眼振の時定数を延長することが知られている。ウサギの小節

では、水平性頭部回転あるいは垂直性頭部に反応するPurkinje細胞 および視覚入力に反応するPurkinje細胞はそれぞれにゾーンを形成していることが判っている<sup>8)</sup>。しかし、小節および腹側虫部垂の眼球運動制御および姿勢制御に関する機構についての解明には至っていない。ネコの小節Purkinje細胞の反応性に関しては現在のところまったく報告がない。

#### おわりに

片葉において眼球運動制御に関する苔状繊維系と登上繊維系の機能についての一つの解答がえられた。また、感覚情報の運動指令への変換機構について古くから興味をもてれており、小脳において変換が行われているという説もある。以上述べた片葉の眼球運動調節機構はその説を支持するものと考えられる。一方、小脳虫部垂および小節については、ネコ用3次元回転刺激装置・視運動刺激装置の開発に伴い眼球運動および姿勢制御機構の解明に飛躍的發展が期待できる。

前庭小脳に分類されてはいないが、片葉に近接する傍片葉は何をしているのか? 確かにHRPが傍片葉に注入されると橋核に多数の発色細胞が認められる。この事実は傍片葉は橋核から強い投射を受けていることを示唆する。ネコの傍片葉の機能の詳細はわかっていない。これらのことは興味のあるところであり将来明らかにされるべき問題である。

#### 文 献

- 1) 川崎 匡：小脳片葉と視運動性眼振—緩徐相速度との関係—, *Equilibrium Res.* **42**: 79-85, 1983.
- 2) 川崎 匡：小脳の生理—片葉を中心として—, めまい—臨床の基本—(鈴木淳一, 時田 喬 編): 295-311, 現代医療社, 東京, 1983.
- 3) Akaogi K., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Mossy fiber projections to the nodulus in the cat. An experimental study comparing the nodulus, the uvula and the flocculus. *Brain Res.* **638**: 12-20, 1994.
- 4) Sato Y. and Kawasaki T.: Identification

- of the Purkinje cell/climbing fiber zone and its target neurons responsible for eyemovement control by the cerebellar flocculus. *Brain Res. Rev.* **16**: 39-64, 1992.
- 5) Fushiki H., Sato Y., Miura A. and Kawaski T.: Climbing fiber responses of Purkinje cells to retinal image movement in cat cerebellar flocculus. *J. Neurophysiol.* **71**: 1336-1350, 1995.
- 6) Kannda K., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Zonal organization of climbing fiber projections to the uvula in the cat. *J. Comp. Neurol.* **279**: 138-148, 1989.
- 7) Shojaku H., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Topographical distribution of Purkinje cells in the uvula and the nodulus projecting to the vestibular nuclei in cats. *Brain Res.* **416**: 100-112, 1987.
- 8) Akaogi K., Sato Y., Ikarasi K. and Kawasaki T.: Zonal organization of climbing fiber projections to the nodulus in the cat. *Brain Res.* **638**: 1-11, 1994.
- 9) Fushiki H. and Barmack N.: Topography and reciprocal activity of cerebellar Purkinje cells in the uvula-nodulus modulated by vestibular stimulation. *J. Neurophysiol.* **78**: 3083-3094, 1997.