

10. 垂直眼球運動の神経機構

—Cajal 間質核の役割—

福島 菊郎

The Role of the Interstitial Nucleus of Cajal in Vertical Eye Movement

Kikuro Fukushima

Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine

Lesions of the interstitial nucleus of Cajal (INC) in cats and monkeys result in severe impairment of the vestibulo-ocular reflex (VOR) in the pitch plane and vertical optokinetic reflex, and impairment of the ability to hold an eccentric vertical eye position after saccadic movement. The INC region of alert animals contains many burst-tonic and tonic neurons whose activity is closely correlated to vertical eye movement, not only during spontaneous saccades, but also during pitch VOR, smooth pursuit, and optokinetic eye movements. Although this activity is closely related to these conjugate vertical eye movements, it is different from oculomotor motoneuron activity. Because the INC region alone cannot produce eye-position signals, the INC is an essential component but not sole component of the velocity-to-position integrator for vertical eye movement.

The INC and closely surrounding midbrain reticular formation contain a class of cells that have properties required for vertical burster-driving neurons. Chemical deactivation of these areas produces selective impairment of generation of vertical fast eye movement. These results indicate that the INC and nearby reticular formation may also be involved in generating vertical fast eye movements.

Key words: Interstitial nucleus of Cajal, Neural integrator, Vestibulo-Ocular reflex, saccadic eye movement

目 次

1. Cajal 間質核の垂直サックード後の眼位保持と垂直前庭眼反射における役割
 - 1.1. Cajal 間質核の眼位関連ニューロンのサックード時の応答特性
 - 1.2. Cajal 間質核眼位関連ニューロンの前庭眼反射時の応答特性
 - 1.3. Cajal 間質核の障害と垂直及び回旋神経

積分器の機能不全

2. Cajal 間質核及びその近傍網様体の障害による垂直急速眼球運動の発現の選択的障害と垂直 burster-driving neuron の応答特性
3. 垂直回旋神経積分回路と Cajal 間質核
Cajal 間質核 (Interstitial nucleus of Cajal) は動眼神経核の吻側部で内側縦側の外側に位置し、その存在は前世紀末より知られていた。Cajal 間質核が動眼神経核へ線維投射をすることから眼球運動に関与することが示唆されてきたが¹⁾、その

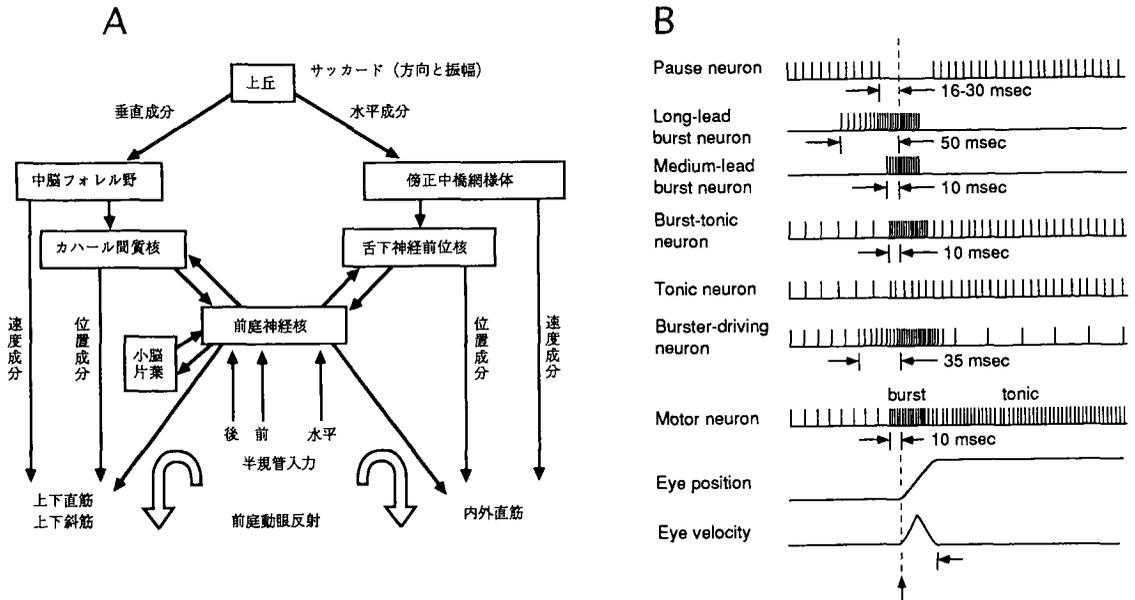


図1 サッカーダ発現遂行の主要経路 (A) 及び関連するニューロンタイプ (B) の模式図
説明本文参照。(文献15を改編)

役割は最近20年間に行われた正常覚醒動物（サル，ネコ）のCajal間質核の限局性障害効果とその領域が担う情報の詳細な解析とによって始めて明らかになった²⁾。Cajal間質核が関与する眼球運動は輻輳運動以外のすべての眼球運動（サッカーダ，固視，前庭眼反射，滑動性追跡眼球運動，視運動性眼球運動）のいずれも垂直或いは回旋成分である。また一側Cajal間質核障害と両側障害とで生ずる眼球運動異常に違いがあるが，いずれも水平方向の眼球運動は基本的には障害されない³⁾。この節では，これらの眼球運動のなかでCajal間質核の役割が特によく調べられたサッカーダと前庭眼反射を中心に，Cajal間質核の担う情報と障害効果との2点から，Cajal間質核の役割を述べる。

1. Cajal間質核の垂直サッカーダ後の眼位保持と垂直前庭眼反射における役割

1.1. Cajal間質核の眼位関連ニューロンのサッカーダ時の応答特性

サッカーダ指令は上丘から垂直成分と水平成分が分かれて，それぞれ中脳と橋網様体へ送られる(図1A)。垂直バーストニューロンが存在するのは中脳側部 Forel野の内側縦束側間質核であ

り，ここに上向き或いは下向き medium-lead burst neuron が混在する⁴⁾。これらは外眼筋運動ニューロンに直接線維投射するだけでなく，その軸索分岐をCajal間質核に送り，サッカーダのburst成分或いは前庭性及び視運動性眼振の急速相を伝える(図1A)。このburst信号だけが外眼筋運動ニューロンに伝えられたのでは，サッカーダ後の眼位を保持できないので，神経積分器の存在が考えられているが，この積分器が働かないときには，眼筋を含めた眼窩の粘弾性のため眼球は正中位に向かって drift する。覚醒サルで神経積分器が全く働かないときの drift の時定数は0.1-0.2秒である⁵⁾。この値はREM睡眠中のネコでみられる急速眼球運動(REM)後の drift の時定数とほぼ一致し，REM睡眠中には神経積分器が働かないことを意味する⁶⁾。

サッカーダの発現に関与する脳幹ニューロン群を図1Bに模式的に示す⁴⁾。Cajal間質核及びその近傍の網様体に多数存在するのは，burst-tonic neuron と呼ばれるニューロン群である。これらは自発発射頻度が非常に規則的であり，サッカーダの際及びその後の眼位保持の際に外眼筋運動ニューロンと類似したburst-tonic と呼ばれる発射

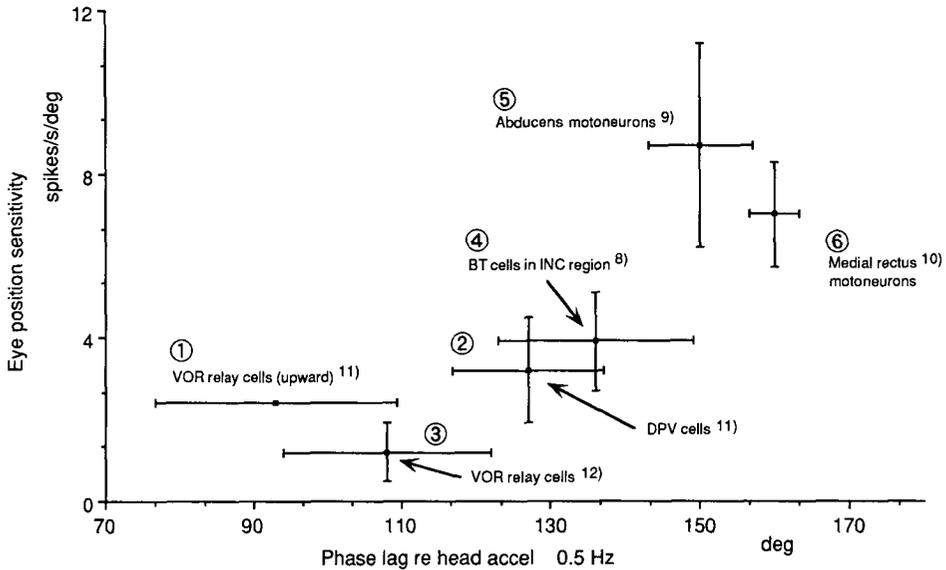


図2 覚醒ネコ垂直前庭動眼反射に関連する各種ニューロンの頭部入力加速度からの応答の位相遅れ(横軸)と垂直サッカド時の eye position sensitivity (縦軸) 説明本文参照。(文献3, 15を改編)

パターンを示す³⁾⁷⁾。burst 成分はネコでサッカドに平均 10 msec (サルで 5 msec) 先行する。これ以外に burst 成分の殆ど無い tonic neuron や、眼位には関連するが持続発射の不規則な irregular tonic neuron も見られる⁷⁾。これらニューロンではその tonic 発射頻度が、垂直の眼球位置に比例して変わり、その自発発射頻度は、眼位が正中位の時にほぼ対応する。上向き眼位で発射頻度が増えるニューロンと下向き眼位で発射頻度が増えるニューロンが、Cajal 間質核では混在する⁷⁾⁸⁾。

眼位に比例して発射が変わるニューロンの発射特性を表すパラメーターとして、eye position sensitivity が使われる。これは横軸に眼球位置をとり、縦軸にそのニューロンのそれぞれの眼位での tonic な発射頻度をプロットして、直線で両者の関係を近似したときの勾配を示し、1度あたりの眼位に対する発射頻度 (spikes/sec per deg) を表す。外眼筋運動ニューロンの eye position sensitivity は、サルもネコも 6-8 spikes/sec per deg である。これに対し、Cajal 間質核領域に存在する burst-tonic neuron の垂直眼球位置に対する eye position sensitivity は、覚醒ネコで平均 4

spikes/sec per deg (サル 2 spikes/sec per deg) であり⁷⁾⁸⁾、外眼筋運動ニューロンの値と比べると有意に小さく、外眼筋運動ニューロンとは異なった信号である (図2)⁹⁾¹⁰⁾。比較のため、前庭核に存在する前庭眼反射中継ニューロンの値を図2に示す (次節参照)。Cajal 間質核領域 burst-tonic neuron の値は後半規管性前庭核ニューロン (down position velocity DPV cells) と類似するが¹¹⁾、前庭核ニューロン全体の平均値よりは大きく⁽³⁾¹²⁾、外眼筋運動ニューロン (5-6) との中間的な値を取る³⁾。

1.2. Cajal 間質核眼位関連ニューロンの前庭眼反射時の応答特性

前庭神経核から滑車神経核、動眼神経核への線維投射は、主に前庭2次ニューロンにより行われ、その軸索分枝がCajal 間質核へも投射する。Cajal 間質核の多くの細胞は、反対側の半規管から興奮性入力、同側の半規管からは抑制性入力²⁾¹²⁾。

Cajal 間質核の眼位関連ニューロンは垂直前庭眼反射の際にも応答する。その応答は正弦波状に加えられた pitch 回転の入力加速度に対する応答の位相と利得を調べる方法と、回転刺激を覚醒動

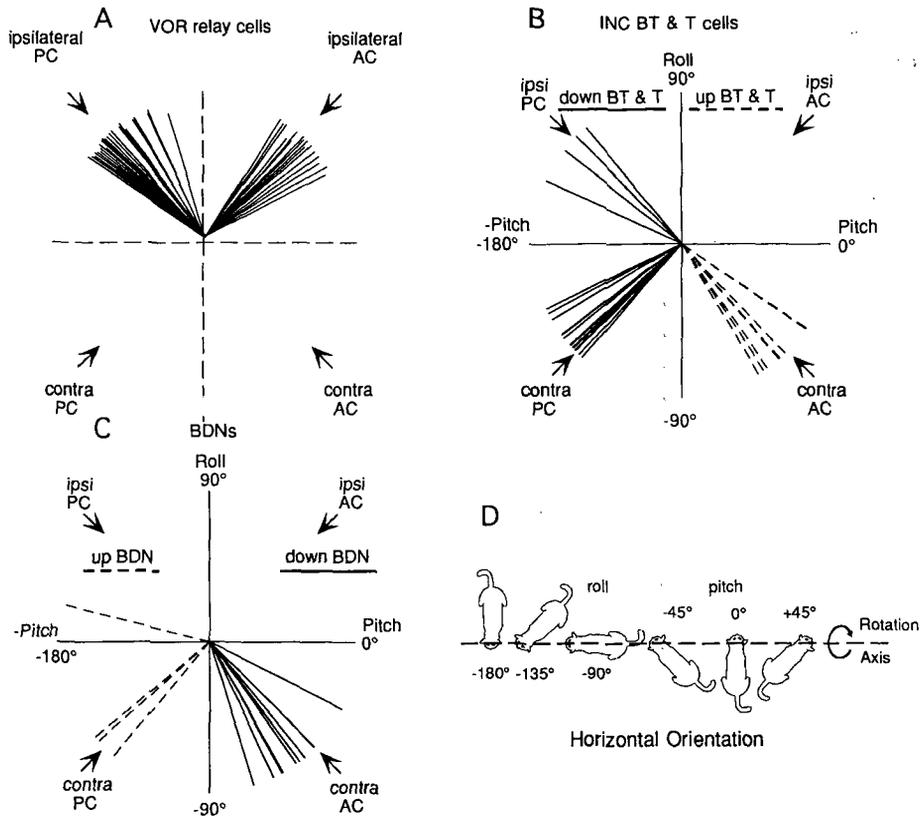


図3 覚醒ネコ垂直前庭眼反射に関連する各種ニューロンの種々の平面での回転刺激に対する最適応答方向 (maximal activation directions)

A: 前庭眼反射中継前庭核細胞, B: Cajal 間質核の burst-tonic 及び tonic 細胞, C: 垂直 burster-driving 細胞, D: 前庭刺激のための回転刺激方法。AC, PC は前, 後半規管平面に対応する。B の点線は上向き burst-tonic 及び tonic 細胞の最適応答方向を示す。C の点線は上向き burster-driving 細胞の最適応答方向を示す。(文献12, 13, 15, 21をまとめた)

物(ネコ)に対して種々の垂直平面或いは水平平面で加えて, 最適(興奮)応答方向(空間応答特性)を調べる方法により解析された(図3D)。後者の方法で調べると, 大多数の眼位関連ニューロンの最適応答方向は反対側の前或いは後半規管のどちらかに対応するので(図3B)¹³, これらニューロンを興奮させる最適方向は回旋成分をもつことになる³。これは内側縦束吻側間質核の burst neuron と同様に記録側の眼球が外旋する方向に対応する(反対側眼に対しては内旋になる)¹⁴。

さらに, これら Cajal 間質核ニューロンのサッカド時の眼位に関連した活動方向と半規管入力との間には機能的な対応関係がある。上向き眼位

で発射頻度が増えるニューロンは前半規管入力を受け, 逆に下向き眼位で発射頻度が増えるニューロンは後半規管入力を受ける(図3B)。眼位依存性の Cajal 間質核ニューロンの応答は, 前庭核に存在する前庭眼反射中継ニューロンと対応し(図3A)¹¹, 前庭眼反射を補う方向に働く。

pitch 回転時のこれら Cajal 間質核ニューロンの頭部入力加速度からの応答の位相遅れを, 前庭核の前庭眼反射中継ニューロンと外眼筋運動ニューロンの値とともに図2に示す。Cajal 間質核領域の burst-tonic neuron の頭部入力加速度からの応答の位相遅れは, 後半規管性前庭核中継ニューロン(DPV cells)の値と類似するが¹¹, 前庭核中継ニューロン全体の平均値よりは大きく

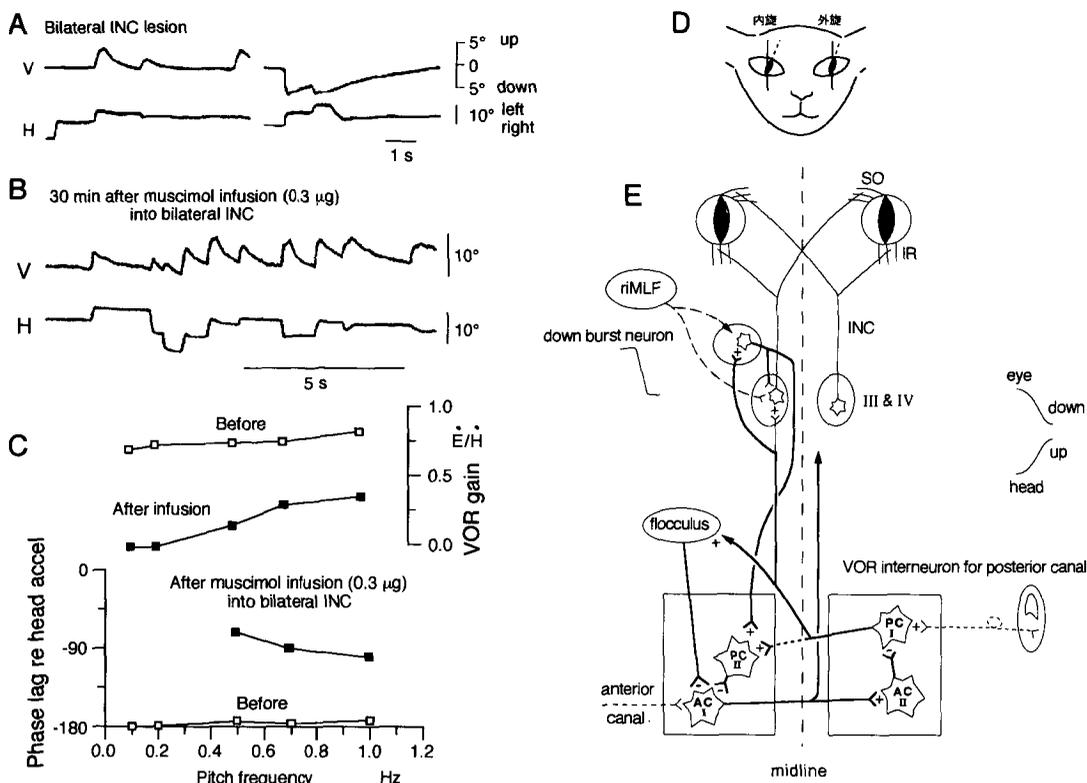


図4 A-C: Cajal 間質核両側障害 (A: 電気凝固, B-C: muscimol 注入) による垂直サッカド後の眼位保持障害と垂直前庭眼反射の障害。D: 一侧の Cajal 間質核 (右側) muscimol 注入により生じた持続的の眼球回旋異常。E: 垂直前庭眼反射の主要経路を後半規管性興奮性経路のみで示した模式図。(文献15を改編, 24, 30, 31)

(3)¹², 外眼筋運動ニューロン (5-6)⁹⁾¹⁰⁾ との中間的な値を取る³⁾¹⁵⁾。

Cajal 間質核の眼位関連ニューロンは、滑動性追跡眼球運動と視運動性眼球運動時にも垂直眼球運動に一致して応答する³⁾。

Cajal 間質核には、これらの眼位関連ニューロン以外に、眼位には関連しないが、垂直半規管入力を受けるニューロンが多数存在する⁸⁾¹³⁾。これらニューロンの多数は反対側の前庭器官の電気刺激により、2 シナプス性の興奮を受ける。しかしながら、Cajal 間質核の細胞の中でも眼位関連ニューロンの多数は、同一の前庭一次神経の電気刺激に対して多シナプス性の興奮を受ける¹⁶⁾。さらに、これらの眼位に関連しないニューロンは、頭部入力加速度からの応答の位相遅れが、眼位関連ニューロンの応答の位相遅れよりも少ない¹⁶⁾。前述したように、Cajal 間質核への半規管入力の投

射は、主に前庭2次ニューロンにより行われるので、これらの結果は、後述する Cajal 間質核の障害効果と併せて、この領域で垂直半規管信号 (すなわち頭部速度信号) から眼球位置信号 (頭部速度信号が時間的に積分されて位置に変換され、符号を逆転した信号) への変換の一部が行われる可能性を示唆する¹⁶⁾。

1.3. Cajal 間質核の障害と垂直及び回旋神経積分器の機能不全

Cajal 間質核の障害効果は、電気凝固またはカイニン酸による障害と局所麻酔薬 (procaine) の注入による可逆的障害法あるいは抑制性神経伝達物質 GABA 作動薬 (muscimol) による神経細胞体の化学的不活性化法を用いて、覚醒ネコとサルで調べられた^{2)17)~21)}。サッカド後の眼位保持が上下方向とも (図4 A, B), また一側性障害の場合、回旋方向も障害され、drift の平均時定数は

サルで0.2秒（ネコで0.4秒）まで短縮する³⁾¹⁹⁾²¹⁾。一側性 Cajal 間質核障害では急速眼球運動の発現自体（サッカード、前庭眼振および視運動性眼振の急速相）は障害されないが、眼球回旋異常が生ずる（図4D）。障害側の眼球が持続的に内旋し、反対側の眼球が外旋する。さらに、サッカード時に回旋性眼振を起こして、Listing の法則が成り立たなくなる¹⁵⁾。

Cajal 間質核障害による回旋障害は古くから知られ²²⁾、耳石器眼反射の異常と解釈されてきた²³⁾。しかし両側迷路を予め外科的に破壊し、前庭症状のほぼ回復した覚醒ネコでも一側 Cajal 間質核神経細胞体の化学的不活性化により同様の回旋障害が起こるので²⁴⁾、耳石器眼反射とは直接関係なく、Cajal 間質核が垂直方向の眼位の維持と同様に回旋方向の眼位の維持に関与すると考えられ（図3B）、その消失による眼位異常と解釈される。Cajal 間質核への耳石器入力とは static pitch tilt 時と垂直方向の直線加速度刺激により調べられたが、これらの刺激にตอบสนองするニューロンは少ないので²⁾²⁵⁾、Cajal 間質核への耳石器入力は比較的弱いと解釈される。

両側性 Cajal 間質核障害では眼球回旋異常は起こらない。サッカードの発現自体も上向き成分は障害されない。内側縦束側間質核（Forel 野）の両側性障害で垂直方向（上下とも）の急速眼球運動が消失するのとは異なる⁴⁾。

前庭眼反射では、Cajal 間質核が障害されると頭部速度信号の眼球位置信号への変換が障害され、垂直半規管性前庭眼反射の位相が先行して頭部回転速度に近づく（図4C）¹⁷⁾²⁰⁾。さらに、視運動性眼振の緩徐相も障害される³⁾。これらの結果は、Cajal 間質核が垂直眼球運動の神経積分器の重要な構成要素であることを示す²⁾³⁾¹⁹⁾。

2. Cajal 間質核及びその近傍網様体の障害による垂直急速眼球運動の発現の選択的障害と垂直 burster-driving neuron の応答特性

Cajal 間質核及びその近傍網様体の両側障害では下向き或いは上向き急速眼球運動（サッカード、前庭及び視運動性眼球運動の急速相）（図5）の発現自体をも選択的に障害する。下向き或いは上向き急速眼球運動の発現回数が極端に減少し、時に消失する（図5）。垂直 burst-tonic neuron

は Cajal 間質核領域では burst の on 方向に対応した局在がないので⁷⁾⁸⁾、この現象はこれらニューロンの活動停止だけでは説明できないが³⁾、この領域で局在をもつ垂直 burster-driving neuron の活動停止として説明できる（図6）²¹⁾。

burster-driving neuron は、Ohki らにより水平系で最初に発見され²⁶⁾、半規管入力を受けて burst neuron を発火させることにより前庭眼振の急速相を発現させるニューロンである。水平 burster-driving neuron は、舌下神経前位核とその腹側部網様体に存在して、不規則な自発発射を維持し、反対側の水平半規管から興奮性入力を受け、傍正中橋網様体の medium-lead burst neuron へ直接興奮接続し（図1A）、水平前庭眼振の急速相及びサッカードに先行して特徴的な発射を示す（図1B）。同様な発射パターンを示すニューロンは垂直系でも、覚醒ネコとサルで、Cajal 間質核及びその近傍網様体に発見されたが²¹⁾、これらが実際に内側縦束側間質核の medium-lead burst neuron を駆動するかどうかはまだ不明であるため（図1A）、vestibular and saccade neuron と呼ばれた（ここでは burster-driving neuron という名称で以下説明する）。これらのニューロンは眼位関連ニューロンと異なり、自発発射頻度が非常に不規則であるが、垂直急速眼球運動時にはそれに平均 35 msec 先行して burst 発射を示す。約半数の下向き burster-driving neuron は eye position sensitivity を持つが、burst-tonic neuron と異なり⁸⁾、eye position sensitivity の活動方向が burst の on 方向と逆になる²¹⁾。更に、半規管入力も特徴的で、下向き burster-driving neuron は前半規管から、上向き burster-driving neuron は後半規管から興奮性入力を受け、burst-tonic neuron でみられた on 方向と半規管入力との対応関係と逆になる（図3B, C）¹³⁾²¹⁾。

これらの細胞は、対側前庭一次神経から、2 シナプス性を含む短潜時の興奮性入力を受けている。

Cajal 間質核にはほぼ一致して下向き burster-driving neuron が存在し、その外側及び尾側部に上向き burster-driving neuron が存在する（図6）。この局在はこれら領域の両側性の化学的不活性化により、下向き（図5A）或いは上向き（図5B）急速眼球運動の発現がほぼ選択的に消失或

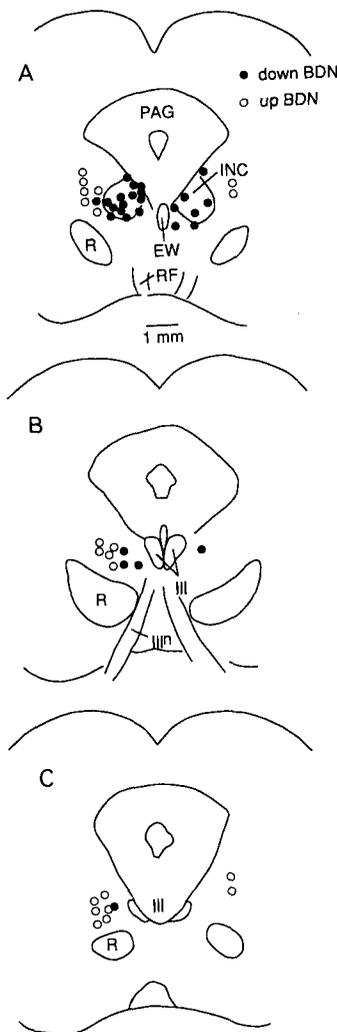


図6 覚醒ネコのCajal間質核及びその近傍網様体の下向き及び上向きburst-driving neuronの局在(文献21を改編)

文 献

- 1) Cajal SR: Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés, pp 263 - 266, Maloine, Paris, 1911
- 2) Fukushima K: The interstitial nucleus of Cajal and its role in the control of movements of head and eyes. Prog Neurobiol 29: 107-192, 1987
- 3) Fukushima K, Kaneko CRS, Fuchs AF: The neural substrate of integration in the oculo-

motor system. Prog Neurobiol 39: 609-639, 1992

- 4) Hepp K, Henn V, Vilis T, et al: Brainstem regions related to saccade generation. In eds Wurtz RH, Goldberg M. The neurobiology of saccadic eye movements, pp 105-212, Elsevier, Amsterdam, 1989
- 5) Robinson DA: Control of eye movements. In eds Brookhart JM, Mountcastle VB. Handbook of physiology, vol 2 part 2. pp 1275-1320, American Physiological Society, Bethesda Maryland, 1981
- 6) Fukushima K, Fukushima J: Activity of eye-movement-related neurons in the region of the interstitial nucleus of Cajal during sleep. Neurosci Res 9: 126-139, 1990
- 7) King WM, Fuchs AF, Magnin M: Vertical eye movement-related responses of neurons in midbrain near interstitial nucleus of Cajal. J Neurophysiol 46: 549-562, 1981
- 8) Fukushima K, Fukushima J, Harada C, et al: Neuronal activity related to vertical eye movement in the region of the interstitial nucleus of Cajal in alert cats. Exp Brain Res 79: 43-64, 1990
- 9) Delgado-García JM, del Pozo F, Baker R: Behavior of neurons in the abducens nucleus of the alert cat-I. Motoneurons Neurosci 17: 929-952, 1986
- 10) De la Cruz RR, Escudero M, Delgado-Garcia JM: Behavior of medial rectus motoneurons in the alert cat. European J Neurosci 1: 288-295, 1989
- 11) Iwamoto Y, Kitama T, Yoshida K: Vertical eye movement-related secondary vestibular neurons ascending in medial longitudinal fasciculus in cat. I. Firing properties and projection pathways. J Neurophysiol 63: 902-917, 1990
- 12) Fukushima K, Perlmutter SI, Baker JF, et al: Spatial properties of second-order vestibulo-ocular relay neurons in the alert cat. Exp Brain Res 81: 462-478, 1990
- 13) Fukushima K, Harada C, Fukushima J, et al:

- Spatial properties of vertical eye movement-related neurons in the region of the interstitial nucleus of Cajal in awake cats. *Exp Brain Res* 79: 25-42, 1990
- 14) Vilis T, Hepp K, Schwarz U, et al: On the generation of vertical and torsional rapid eye movements in the monkey. *Exp Brain Res* 77: 1-11, 1989
 - 15) 福島菊郎: 垂直性眼球運動のメカニズム. *神研の進歩* 40: 337-350, 1996
 - 16) Fukushima K, Suzuki Y, Fukushima J, et al: Latencies of response of eye movement related-neurons in the region of the interstitial nucleus of Cajal to electrical stimulation of the vestibular nerve in alert cats. *Exp Brain Res* 87: 254-258, 1991
 - 17) Anderson JH, Precht W, Papas C: Changes in the vertical vestibuloocular reflex due to kainic acid lesions of the interstitial nucleus of Cajal. *Neurosci Lett* 14: 259-264, 1979
 - 18) Fukushima-Kudo J, Fukushima K, Tashiro K: Rigidity and dorsiflexion of the neck in progressive supranuclear palsy and the interstitial nucleus of Cajal. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 50: 1197-1203, 1987
 - 19) Crawford D, Cadera W, Vilis T: Generation of torsional and vertical eye position signals by the interstitial nucleus of Cajal. *Science* 252: 1551-1553, 1991
 - 20) Fukushima K, Ohashi T, Fukushima J: Effects of chemical deactivation of the interstitial nucleus of Cajal on the vertical vestibulo-colic reflex induced by pitch rotation in alert cats. *Neurosci Res* 20: 281-286, 1994
 - 21) Fukushima K, Ohashi T, Fukushima J, et al: Discharge characteristics of vertical vestibular and saccade neurons in the rostral mid-brain of alert cats. *J Neurophysiol* 73: 2129-2143, 1995
 - 22) Hassler R, Hess WR: Experimentelle und anatomische Befunde über die Drehbewegungen und ihre nervösen Apparate. *Arch Psychiatr Nervenkr* 192: 488-526, 1954
 - 23) Leigh RJ, Zee DS: The neurology of eye movements. 2nd ed. FA Davis, Philadelphia, 1991
 - 24) Fukushima K, Ohashi T, Fukushima J, et al: Ocular torsion produced by unilateral chemical inactivation of the interstitial nucleus of Cajal in chronically labyrinthectomized cats. *Neurosci Res* 13: 301-305, 1992
 - 25) Fukushima K, Fukushima J: Activity of eye movement-related neurons in and near the interstitial nucleus of Cajal during sinusoidal vertical linear acceleration and optokinetic stimuli. *Exp Brain Res* 85: 45-54, 1991
 - 26) Ohki Y, Shimazu H, Suzuki I: Excitatory input to burst neurons from the labyrinth and its mediating pathway in the cat: location and functional characteristics of burster-driving neurons. *Exp Brain Res* 72: 457-472, 1988
 - 27) Kitama T, Ohki Y, Shimazu H, et al: Site of interaction between saccade signals and vestibular signals induced by head rotation in the alert cat: functional properties and afferent organization of burster-driving neurons. *J Neurophysiol* 74: 273-287, 1995
 - 28) Chun K, Robinson DA: A model of quick phase generation in the vestibuloocular reflex. *Biol Cybern* 28: 209-221, 1978
 - 29) Evinger LC, Fuchs AF, Baker R: Bilateral lesions of the medial longitudinal fasciculus in monkey: effects on the horizontal and vertical components of voluntary and vestibular induced eye movements. *Exp Brain Res* 28: 1-20, 1977
 - 30) Fukushima K, Kaneko CRS: Vestibular integrators in the oculomotor system. *Neurosci Res* 22: 249-258, 1995
 - 31) 福島菊郎: いわゆる眼球運動における“神経積分器”について. *Equilibrium Res* 56: 14-33, 1997

(原稿到着: 平成9年4月14日
別刷請求先: 福島菊郎
〒060 北海道札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学医学部生理学第二講座)