

## 学位論文題名

Dissociation of smooth pursuit  
and vestibulo-ocular reflex cancellation in SCA-6

(SCA-6における滑動性眼球運動と前庭動眼反射抑制の解離)

## 学位論文内容の要旨

人間を始めとする霊長類において、ゆっくり動く視標を視線でとらえるためには滑動性眼球運動機構が用いられることが知られている。さらに、自然環境下では頭部や体が動く際に前庭動眼反射が起こるため、視標を正確にとらえるための視線運動には前庭動眼反射を抑制することが必要になる。サルを用いた多くの実験により小脳(片葉、腹側傍片葉)に存在するプルキンエ細胞がこの視線運動に重要な役割を持つことが知られてきた。しかしながら、前庭動眼反射の抑制については滑動性眼球運動と共通の神経機構により行われているという意見と滑動性眼球運動と異なる神経機構により行われているという意見があり、未だに十分に解明されていない。そのため、われわれは小脳に限局した変性疾患を持つ患者を対象に滑動性眼球運動と前庭動眼反射の抑制の神経機構の解明を目的に研究を行った。

対象はSpinocerebellar ataxia type 6 (以下SCA6) と診断された患者5名と健常者5名である。SCA6とは遺伝子学的手法を用いて同定された遺伝性先天性脊髄小脳変性症の一疾患であり、小脳のみに限局した病変を持つことが知られている。本研究におけるSCA6の同定は患者の末梢白血球を用いたSCA6遺伝子のCAGリピート多型解析により行われた。検討は以下に示す課題中の被験者の眼球運動の記録・解析により行った。課題は以下の3つである。1.滑動性眼球運動(以下Smooth pursuit課題) 2.前庭動眼反射抑制(以下VOR-cancellation課題) 3.前庭動眼反射強調(以下VOR(x1)課題)。いずれの課題も水平平面のみ、暗転下の条件でおこなわれた。Smooth pursuit課題とは頭部を固定した状態でスクリーン上を正弦波状に振動数0.2Hz、振幅20°で動く視標を眼球運動により追跡する課題であり、VOR-cancellation課題とは回転椅子に頭部を固定した状態で回転椅子を正弦波状に振動数0.2Hz、振幅20°で動かし、視標を椅子の回転と同期する状態で同じ振動数、同じ振幅で動かし、常に眼前にある視標を眼でとらえる課題である。逆にVOR(x1)課題では、同じ条件で頭部を固定した椅子を回転させるが、その時視標はスクリーンの中心に固定されており、この視標を眼球運動により固定させる課題である。実験中の眼球、視標、椅子の位置・速度信号はデジタル変換した後コンピュータに取り込まれ、解析ソフトを用いて眼球利得(=眼球速度/指標速度)あるいは視線利得(=眼球+頭部の速度/指標速度)を計算し、SCA6群と健常者群を比較することにより検討した。

結果としてSmooth pursuit課題ではSCA6群と健常者群との間で眼球利得に明らかな有意差を認めた。一方、VOR-cancellation課題における眼球利得・視線利得とVOR(x1)課題における眼球利得のいずれにおいてもSCA6群と健常者群との間で有意な差は認められなかった。さらに、Smooth pursuit課題とVOR-cancellation課題の間の視線利得、あるいはSmooth pursuit課題とVOR(x1)課題の間の眼球利得について個々の被験者について相関を求めると健常者では明らかな相関を認めたがSCA6患者ではいずれの場合も相関は認めず、両者の値は完全に解離していた。つまり、SCA6患者では

滑動性眼球運動の障害が認められたが、前庭動眼反射の抑制については明らかな障害を認めなかった。

過去のサルを用いた実験の報告では、小脳の片葉・傍片葉に病変のあるサルでは滑動性眼球運動の利得は約33%減少、また、小脳虫部7葉・8葉の切除例では約8%の減少、小脳室頂核の薬物による不活性化では6~36%の減少とされている。一方、小脳を全摘出した場合は滑動性眼球運動はほとんど発現されなかったと報告されている。今回のわれわれの検討ではSCA6患者の滑動性眼球運動における眼球利得の平均は約0.26であった。これは、健常者の平均の約0.91と比較しても著明な障害を表しており、SCA6患者における小脳の変性病変が広範な範囲にわたることを示している。逆に完全な暗転における前庭動眼反射そのものにはSCA6群と健常者群との間に明らかな差を認めなかったことから眼球運動に関する前庭系からの入力はほぼ正常に保たれていることが示唆される。過去におけるサルを用いた多くの実験により水平系の滑動性眼球運動と前庭動眼反射の抑制が小脳における共通の機構により制御されていることが示唆されてきた。しかしながら、近年の報告において、前述したプルキンエ細胞の約半分が眼球運動において活動を認めるものの視線運動においては活動が認められないとする報告や、垂直系の視線に関与するプルキンエ細胞は垂直系プルキンエ細胞全体の中でも少数であるとするもの。あるいは、薬物を用いた小脳片葉の不活化により滑動性眼球運動と前庭動眼反射の抑制の両者が障害されたが、前庭動眼反射の抑制の方が影響が少なかった、とする報告などが見られるようになり、前庭動眼反射の抑制には滑動性眼球運動とは独立した神経機構が考えられるようになってきた。

今回のわれわれの研究における結果は、滑動性眼球運動の神経機構と共通ではない、独立した前庭動眼反射の抑制機構が存在することを示している。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 井 上 芳 郎

副 査 教 授 犬 山 征 夫

副 査 教 授 福 島 菊 郎

学 位 論 文 題 名

## Dissociation of smooth pursuit and vestibulo-ocular reflex cancellation in SCA-6

(SCA-6における滑動性眼球運動と前庭動眼反射抑制の解離)

霊長類において、ゆっくり動く視標を視線でとらえるためには滑動性眼球運動機構が用いられる。さらに、自然環境下では頭部や体が動く際に前庭動眼反射が起こるため、視標を正確にとらえるための視線運動には前庭動眼反射の抑制を行う必要がある。前庭動眼反射の抑制については滑動性眼球運動との神経機構が共通であるという意見と異なる神経機構により行われているという意見がある。そのため、われわれは小脳に局限した変性疾患を持つ患者を対象に滑動性眼球運動と前庭動眼反射の抑制の神経機構およびSCA6患者の病態の解明を目的に研究を行った。

対象はSpinocerebellar ataxia type 6 (以下SCA6) と診断された患者5名と健常者5名である。SCA6とは遺伝子学的手法を用いて同定された疾患であり、小脳のみに限局した病変を持つことが知られている。検討は以下の3つの課題により行われた。1. 滑動性眼球運動 (以下Smooth pursuit課題) 2. 前庭動眼反射抑制 (以下VOR-cancellation課題) 3. 前庭動眼反射強調 (以下VOR(x1)課題)。いずれの課題も水平平面のみ、暗転下の条件で刺激は正弦波状に振動数0.2Hz、振幅20度で与えられた。Smooth pursuit課題とは頭部を固定した状態でスクリーン上を動く視標を眼球運動により追跡する課題であり、VOR-cancellation課題とは回転椅子に頭部を固定した状態で回転椅子を動かし、視標を椅子の回転と同期する状態で同じ振動数、同じ振幅で動かし、常に眼前にある視標を眼でとらえる課題である。逆にVOR(x1)課題では、同じ条件で頭部を固定した椅子を回転させるが、その時視標はスクリーンの中心に固定されており、この視標を眼球運動により追跡する課題である。また、前庭信号の入力を確認するために完全暗室下における前庭動眼反射課題も行った。実験中の眼球、視標、椅子の位置・速度信号はデジタル変換した後コンピュータに取り込まれ、解析ソフトを用いて眼球利得 (= 眼球速度/指標速度) あるいは視線速度 (= 眼球+頭部の速度/指標速度) を計算し、SCA6群と健常者群を比較することにより検討された。

結果はSmooth pursuit課題ではSCA6群と健常者群との間で眼球利得に明らかな有意差を認めた。その一方で、VOR-cancellation課題における眼球利得・視線利得とVOR(x1)課題における眼球利得のいずれにおいてもSCA6群と健常者群との間で有意な差は認められなかった。また、完全暗室下においては両群とも前庭動眼反射を認めた。さらに、Smooth pursuit課題とVOR-cancellation課題の間の視線利得について個々の被験者について相関を求めると健常者では明らかな傾き1の正の相関を認めたがSCA6患

者ではいずれの場合も相関は認めず、両者の値は完全に解離していた。

過去のサルを用いた実験の報告では、小脳の片葉・傍片葉に病変のあるサルでは滑動性眼球運動の利得は約33%減少、また、小脳室頂核の薬物による不活性化では6～36%の減少とされている。一方、小脳を全摘出した場合は滑動性眼球運動はほとんど発現されなかったと報告されている。SCA6患者の滑動性眼球運動における眼球利得の平均は0.26であり、小脳の変性病変が広範な範囲にわたるものであることを示している。逆に完全な暗転における前庭動眼反射そのものにはSCA6群と健常者群との間に差を認めなかったことから眼球運動に関する前庭系からの入力はほぼ正常に保たれていることが示唆される。過去におけるサルを用いた多くの実験により滑動性眼球運動と前庭動眼反射の抑制が小脳における共通の機構により制御されていることが示唆されてきた。しかしながら、プルキンエ細胞の約半分が眼球運動において活動を認めるものの視線運動においては活動が認められないとする報告や、垂直系の視線に関与するプルキンエ細胞は垂直系プルキンエ細胞全体の中でも少数であるとする報告などがあり、前庭動眼反射の抑制には滑動性眼球運動とは独立した神経機構が考えられるようになってきた。

今回のわれわれの研究における結果は、滑動性眼球運動の神経機構と共通ではない、独立した前庭動眼反射の抑制機構が存在することを示している。今回の結果が、視線運動における滑動性眼球運動と前庭動眼反射の抑制の神経機構の解明にとって重要な意義のあるものであるとわれわれは考える。

公開発表では、井上芳郎教授から小脳の眼球運動に果たす役割、臨床症状と検査結果の相関について質問があった。ついで、福島菊郎教授から検査結果の再現性、前庭動眼反射抑制のメカニズムについて、犬山征夫教授からSCA6患者の臨床症状および研究結果の治療への応用について、鈴木康夫講師からは、SCA6患者における暗室下前庭動眼反射と抑制の比較についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は概ね妥当な解答を行った。

この論文は人間において滑動性眼球運動と前庭動眼反射抑制の解離を認めた意義の高い報告であり、高く評価されるものである。現在、各国の研究者の間でも争点となっている前庭動眼反射抑制に関わる神経機構の研究に重要な研究であり、今後の研究の発展が期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。