

視覚情報から眼球運動情報への脳内座標変換メカニズムの解明

Neural Mechanism of Coordinate Transformation from Visual Information into Eye movement Information in the CNS

(日本神経科学学会推薦)

代表研究者 東北大学 高橋 真有 Tohoku University Mayu Takahashi
協同研究者

This study aims to identify the brain regions responsible for transforming visual input in external reference frames into oculomotor output in internal reference frames. The focus is on the neural circuits related to saccadic eye movements, spanning the cerebrum, midbrain, brainstem, and cerebellum. Sensory-to-motor transformation is a fundamental function of the brain. In visually dominant species such as humans and monkeys, approximately 90% of sensory input is visual and must be converted through multiple neural stages into appropriate eye movements.

Based on previous findings, we have proposed that various oculomotor systems share a common coordinate system derived from the evolutionarily conserved vestibulo-ocular reflex (VOR) circuitry. In this study, trained monkeys were used with neurophysiological and anatomical methods to determine which oculomotor systems share components with the VOR circuit and to identify the brain regions receiving vestibular input.

In addition, in our previous study, we discovered that neurons in the rostral pole of the superior colliculus (SC) keep firing during fixation, and they have different function from caudal SC called saccade zone. For further investigation, we injected retrograde tracers into the rostral and caudal SC, and we observed different distribution patterns of labeled cells in the cerebral cortex.

研究目的

ヒトやサルは、感覚入力のうち約80%近くを視覚に依存しており、視覚情報を正確に取り込むため、異なる眼球運動を使い分けている。視線を移動することにより、網膜の中心窩で視標をとらえ、正確な視覚情報をもとに、脳内のどこでどのように計算されて正確な運動出力が生成されるのかという、「視覚入力から眼球運動出力への脳内変換機構」について、本研究では明らかにしようというものである。具体的には、サッケードを訓練したサルを対象に、感覚-運動変換機構の中樞神経回路を、古典的な電気生理・解剖学的方法とを組み合わせて解明する。大脳を含む経路の各上位中枢の出力が中脳上丘の出力経路を介して、脳幹サッケードジェネレータに至ることを明らかにする。これにより、脳のどの部位が働いているかの空間情報だけでなく、入力から出力への

情報の流れ、特に時間情報を正確に決める目指す。

眼球運動発現の制御機構の研究は、他の一般的な随意運動に比べ、その脳内機構が神経回路レベルでよく解明されており、さらに定量的な眼球運動計測、神経細胞活動の記録、モデル化・シミュレーションがなされて計算論的理論化が進んでいる領域である。これまででは、眼球運動の発現の出力神経経路に関する研究が中心であったが、本研究は、従来十分解析されていない眼球運動の発現を抑制する経路を含めて、上位大脳からの指令の神経回路を明らかにしようというものである。視覚情報は、固視の間に脳内に取り込まれ、その間は視野内に現れる他の視覚情報への視線の移動が抑制される（選択的注意）。また視線の移動は注意の移動を意味しており、注意障害として統合失調症、自閉症スペクトラム障害の主

症状でもある。視線の移動の制御機構の解明は、精神・神経疾患の病態生理の解明と治療に繋がる。

我々はこれまでの研究で、サッケード眼球運動の出力神経機構について、前頭眼野から上丘を介して眼球運動ニューロンに至る水平性サッケードの出力経路 (Takahashi et al., J. Neurophysiol., 2005, 2007, 2010) と、特にまったく不明であった垂直性サッケードの出力回路を上丘から riMLF (rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus), カハール間質核を介して垂直性眼球運動ニューロンに至る回路を解明した (Sugiuchi et al., J. Neurophysiol., 2013; Takahashi and Shinoda, Neurosci., 2018)。

固視の神経回路についても我々は生理学的手法を用いて解析を行ってきた。固視の機能は、注意している対象から目をそらさないようにすることであるため、固視の間は視野内に出現する他の妨害指標への眼球運動の発生は抑制されている。これまでのサッケード機構の研究は生成系の研究が主流であったが、我々は、サッケード生成を抑制する saccade suppression area を、サル前頭眼野 (FEF, frontal eye field) の外側部に発見した (Izawa et al., J. Neurophysiol., 2004, fig. 1 の赤領域)。この部位の微小電気刺激で全方向への眼球運動が抑制され、この出力系が固視系を形成していると考えた。

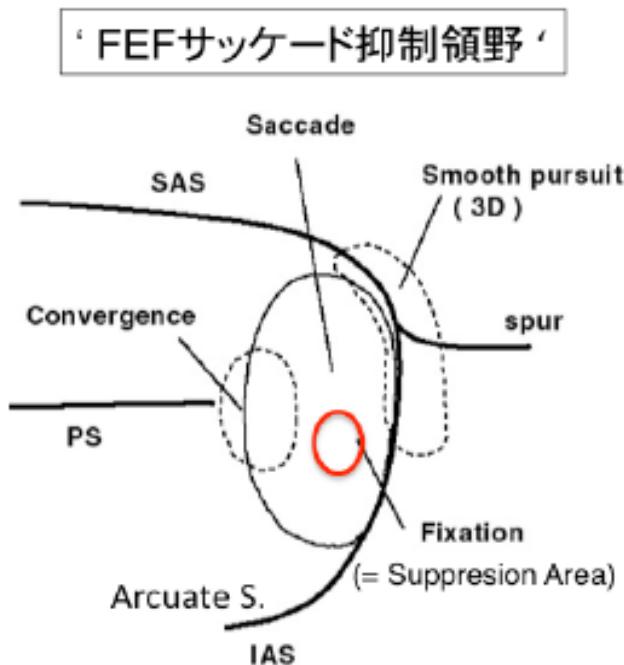


Fig.1) Schematic diagram of saccade suppression area in the FEF

さらに最近我々は、上丘には、尾側にサッケード生成野、最頭側に抑制野が存在することを示した (Takahashi et al., J. Neurosci., 2022)。さらに長い間不明であった、固視状態から興味ある対象へ視線の移動が始まるサッケードトリガー機構に、従来想定されていた「トリガー回路」は存在せず、脳幹のサッケード発現系の抑制バースト細胞が関与していることを解明し高い評価を受けた (Takahashi et al., J. Neurosci., 2022, 図 2)。本研究では、このサッケードと固視の最終出力が収束する領域である、上丘と前頭眼野を Hub として捉え、実験を進めることとした。

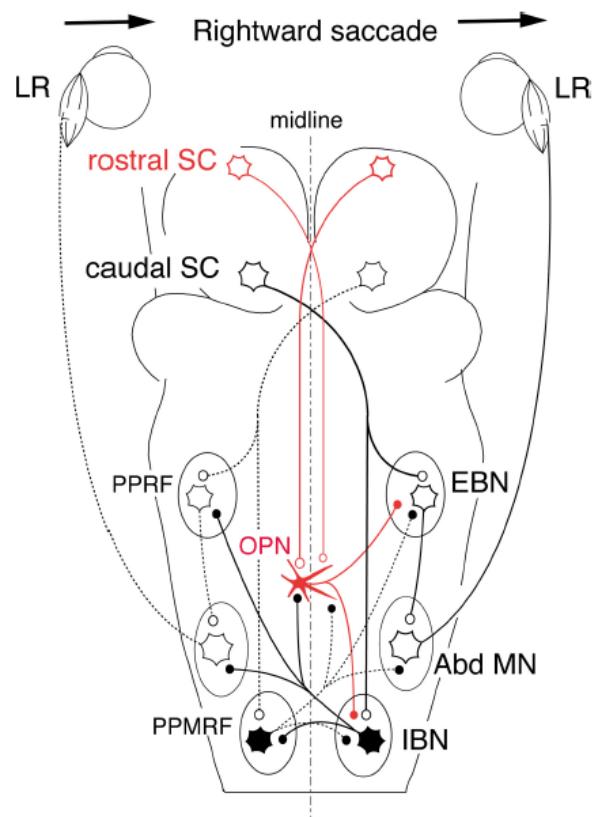


Fig.2) Schematic summary diagram showing the neural circuit for triggering and suppressing of OPNs by the rostral and caudal SCs.

具体的な実験内容・計画としては、まず、急速眼球運動であるサッケード眼球運動のうち、12 方向への視覚誘導性課題 (delayed saccade) と、記憶誘導性課題 (memory guided saccade) をサルに訓練する。

その後訓練したサルを用いた慢性実験の条件下で、大脳皮質の眼球運動関連領野で単一神経細胞活動を記録する。記録部位は、前頭眼野 (FEF)、補足眼野 (SEF, supplementary eye field)、頭頂眼野 (LIP, lateral intraparietal area)、背外側前頭前野 (dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex)、上丘 (SC) を対象とし、

大脳眼球運動関連領野の記録細胞が、前頭眼野と上丘に出力を出しているかを、両部位に置いた刺激電極から誘発される逆行性スパイクの有無によって決定する。すなわち、サッケードの生成時と、固視時（注視中の選択的注意集中時）の反射性サッケードの抑制に関する上位信号を、最終出力中枢の上丘あるいは前頭眼野へ送る上位大脳部位から入力経路について同定する。

上記の方法で、指令情報の経路の推定ができた段階で、上丘あるいは前頭眼野に指令を送っていると同定された、SEF、LIP、dIPFCなどの責任想定部位を、ムシモルなどの薬理学的方法でブロックを起こし、その際に出現する眼球運動を解析して、各神経回路の機能を確定する。

研究経過

（1）眼球運動課題の訓練

まず、サルに対して、水平・垂直・斜めの12方向への注視課題（fixation）、視覚誘導性課題（delayed saccade）と、記憶誘導性課題（memory-guided saccade）の訓練を行った。研究援助に採択された2023年度より以前から、数頭のサルに対してサッケード課題の訓練を行っていたため、既に訓練中であったサルをまず実験に用い、その後新たなサルに課題を訓練することとした。

既に訓練中であったサルは、複数のサッケード課題について問題なく遂行可能であり、京都大学医学部神経生物学教室の伊佐先生との共同研究を行い、課題遂行中の眼球運動についての解析を行っている。

新たなサルに対する訓練については、研究代表者の所属機関（東京医科歯科大学）では、訓練用のシールド実験室が一部屋しか無く、クロスアポイントメントで所属していた別の研究機関（東京大学）の実験室を間借りしながら進めた。研究を進める上で、訓練に要する時間の個体差が想定以上に大きいことが判明し、一部個体の訓練には時間を要した。

2024年10月に、研究代表者が東北大学生体システム生理学教室の教授に着任した。サルの慢性実験用のシールド実験室を複数部屋確保でき、サルの訓練と記録を同時に行うことが可能な環境となつたため、必要機器や物品の準備を進めている段階である。中でも、従来のシステムでは複雑な眼球運動課題を訓練し、課題遂行中の眼球運動を詳細に記録するこ

とが困難であったため、この段階で新規の視覚刺激提示・眼球運動記録制御システム一式（New REXシステム）を導入することとした。システムが稼働するまでに予想よりも多大な時間を要したが、この新規システムを用いて、試運転で視覚提示や眼球運動の解析は行えそうであるため、サルを使用した実験で本格稼働するべく準備を進めている。

（2）上丘吻側部と尾側部への大脳皮質からの投射様式の解析

前頭眼野には、内側にサッケード生成領域と、外側にサッケード抑制領域が存在することを我々のグループが発見した（Izawa et al. JNP 2004）。また上丘には、尾側にサッケード生成野、最頭側に抑制野が存在することを我々が確定した（Takahashi et al. JN 2021）ので、サッケードの生成と、固視中の選択的注意時の反射性サッケードの抑制に関する上位信号を、最終出力中枢の上丘または前頭眼野へ送る上位大脳部位からの入力経路を同定する実験を行った。

上丘に2種類の逆行性トレーサーを注入した。1つはDextran Biotin（DB）を吻側部、もう1つはCholera Toxin substance B（CTxB）を尾側部に注入し、大脳皮質における逆行性標識細胞の分布の比較を行った。上丘吻側部へは、前頭眼野（FEF, frontal eye field）、外側頭頂間溝野（LIP, lateral intraparietal area）、視覚野の限られた領域と下側頭溝野（inferior temporal area）から入力を受ける。一方、上丘尾側部へは、FEF、LIP、補足眼野（SEF, supplementary eye field）、視覚野の広範囲から入力を受けることが示された。この解剖学的知見を基に、サッケード眼球運動中に、大脳眼球運動関連領域及び中脳上丘から同時記録を行い、眼球運動のタイミングに関連してそれぞれの領域の神経活動がどのように起こるかを計測し、情報の流れを追う実験を行うべく、現在準備を進めている。

先述の通り、研究代表者が2024年10月に東北大學へ異動し、それに伴う研究室の引っ越し作業費、研究室立ち上げのための備品調達費に本研究援助を使用した。東北大學では慢性動物実験に対応可能な研究インフラの整備が着実に進んでいる。

考察

本研究では、サッケード眼球運動課題を訓練したサルを対象とし、「視覚入力から眼球運動出力への脳内変換機構」について、まだ十分解明されていない

眼球運動の発現を抑制する経路を含めた、上位大脳からの指令の神経回路を明らかにすることを目標とした。

2024年10月に研究代表者が東北大学に着任し、サルの慢性実験用のシールド実験室を複数部屋確保でき、サルの訓練と記録を同時にを行うことが可能な環境となった。本助成金をその整備費用に充て、今後サルの研究・訓練に最適かつ均一な環境を整備・拡充することにより、研究の効率化と充実化が可能になると考えられる。

また、眼球運動の発現を抑制する経路を含めた、上位大脳からの指令の神経回路に関しては、解剖学的手法を用いて解析を行った。これにより、大脳皮質の中でも、主に固視に関連する領域と、主にサッケードに関連する領域を明らかにすことができた。

今後は、固視時とサッケード課題遂行時に、今回明らかにした大脳皮質のそれぞれの関連領野から神経活動記録を行い、情報の流れを解明する。電気生理学的方法で脳内情報処理プロセスを明らかにし、同定した神経回路を、薬理学手方法で機能をブロックし、その際に発現する眼球運動を解析することで、視線の移動と注意の切り替えの神経基盤の解明に繋がるものと考える。

研究の発表

口頭発表

1. **Takahashi M.** Brainstem Neural Circuits for Horizontal and Vertical Saccades: Reconciling 3D VOR Coordinate with 2D Saccade Control Mechanisms. **Johns Hopkins University School of Medicine Department of Neurology-Division of Neuro-Visual & Vestibular Disorders (NVV), weekly lecture**, 2025. 3.14, *Online*.
2. **Takahashi M.** Neural circuits for initiation of voluntary saccadic eye movements and attentive visual fixation. **The 6th UK-Japan Neuroscience Symposium**, 2025. 1. 25, *Awaji, Japan*.
3. **Takahashi M.** Brainstem Neural Circuits for Horizontal and Vertical Saccades: Reconciling 3D VOR Coordinates with 2D Saccade Control Mechanisms. **Center for Hearing and Balance Seminar Series**, 2025. 1. 14, *Johns Hopkins, MD, USA*.
4. **Takahashi M.** Neural circuits for Attentive Fixation and its Relation to Saccade Trigger. **Reward, Motivation, and Beyond: Neural Basis of Communication, Part 2**, 2024. 10. 13, *Sendai, Japan*.
5. **Takahashi M.** Neurophysiology of quick and slow phase eye movements. **The 32nd Bárány Society meeting**, 2024. 08. 24, *Uppsala, Sweden*.
6. **Takahashi M.** Neural circuits for triggering saccadic eye movements by inhibiting eye fixation circuits. **International Symposium on Brain Structure and Function**, 2024. 07. 01, *Okazaki, Japan*.
7. **Takahashi M.** Saccade Trigger Brainstem Circuit - Identification of Inhibitory Neuron for Stopping OPN Activity at the Onset of and during Saccades. **CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium**, 2023. 03. 11, *Tübingen, Germany*.
8. **高橋 真有.** 随意性急速眼球運動の出力神経回路と小脳による制御. 第 15 回日本小脳学会. 2025 年 3 月 15 日, 東京 (招待講演) .
9. **高橋 真有.** 随意性急速眼球運動 (サッケード) の出力神経回路とそのトリガー神経機構. 第 27 回日本脳マッピング学会. 2025 年 3 月 7 日, 東京 (招待講演) .
10. **高橋 真有.** 眼球運動の神経生理学 —サッケードと固視の神経回路— 第 62 回日本神経眼科学会総会. 2024 年 11 月 30 日, 金沢, オンデマンド配信 (招待講演) .
11. **Takahashi M.** Neural circuits for voluntary and reflexive eye movements and its common coordinate. **Symposium organizer**, The 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2024.07.24. *Fukuoka, Japan*.
12. **高橋 真有.** 随意性急速眼球運動 (サッケード) の出力神経回路と前庭動眼反射系との共通座標 第 128 回日本眼科学会. 2024 年 4 月 18 日, 東京 (招待講演)
13. 清水 曜陽, 杉内 友理子, 篠田 義一, **高橋 真有.** 上丘固視・サッケード生成領域への大脳からの投射様式の形態学的解析. 第 83 回めまい平衡医学会総会. 2024 年 11 月 14 日, 名古屋.
14. 榎田 大, 篠田 義一, **高橋 真有.** コンタクトレンズを用いた三次元眼球運動のビデオ画像解析法の開発. 第 83 回めまい平衡医学会総会. 2024 年 11 月 14 日, 名古屋.
15. 清水 曜陽, 杉内 友理子, 篠田 義一, **高橋 真有.**

- 有.** 上丘頭側部および尾側部への大脳皮質からの投射様式の解析. 第 47 回日本神経科学大会. 2024 年 7 月 25 日, 福岡.
16. 榎田 大, 篠田 義一, **高橋 真有**. コンタクトレンズを用いた三次元眼球運動解析法の開発. 第 47 回日本神経科学大会. 2024 年 7 月 25 日, 福岡.
17. 榎田 大, 篠田 義一, **高橋 真有**. 回旋性眼球運動を含む 3D 眼球回転のビデオ画像解析法の開発. 第 101 回日本生理学会大会, 2024 年 3 月 29 日, 北九州.
18. 清水 曜陽, 杉内 友理子, 篠田 義一, **高橋 真有**. 上丘最頭側部「固視領域」と尾側部「サッケード領域」への大脳からの入力投射の解析. 第 101 回日本生理学会大会, 2024 年 3 月 29 日, 北九州.
19. **高橋 真有**, 杉内 友理子, 篠田 義一. サッケードトリガーに関わるオムニポーズ細胞活動を抑制する抑制細胞の同定. 第 46 回日本神経科学大

会, 2023 年 8 月 3 日, 仙台.

誌上発表

1. **Takahashi M**, Sugiuchi Y, Shinoda Y. Brainstem neural circuits for triggering vertical saccades and fixation. *J. Neuroscience* 44(1): e1657232023, 2024.
2. Veale R, **Takahashi M**. Pathways for naturalistic looking behavior in primate. II. Superior Colliculus Integrates Parallel Top-down and Bottom-up Inputs. *Neuroscience* 545: 86-110, 2024.
3. **Takahashi M**, Veale, R. Pathways for naturalistic looking behavior in primate. I. Behavioral characteristics and brainstem circuits. *Neuroscience* 532: 133-163, 2023.
4. **高橋 真有**. サッケードトリガー神経回路と固視の神経回路 *神経眼科* 40: 390-398, 2023.