

機能的磁気共鳴画像法による衝動性眼球運動時における 前頭眼野の信号変化の検討

三木 淳司¹⁾, 中島 孝²⁾, 宮内 哲³⁾, 高木 峰夫¹⁾, 阿部 春樹¹⁾

¹⁾新潟大学医学部眼科学教室, ²⁾国立療養所犀潟病院神経内科,

³⁾郵政省通信総合研究所通信科学部信号処理研究室

要 約

水平性の衝動性眼球運動時の大脳皮質における活性化を blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) contrast 法に基づく functional magnetic resonance imaging (fMRI) により評価した。正常被験者に対して行った実験で、衝動性眼球運動時に中央の固視点の固視時に比べ、両側の中前頭回 (Brodmann 8 野) に信号強度の上昇が認められ、これは従来から報告されている前頭

眼野の位置に一致していた。これらの結果から、眼球運動に關与する大脳皮質の局在や性質の研究における fMRI の有用性が示唆された。(日眼会誌 100: 541-545, 1996)

キーワード：機能的磁気共鳴画像, 衝動性眼球運動, 前頭眼野, 大脳皮質

Functional Magnetic Resonance Imaging of the Frontal Eye Fields during Saccadic Eye Movements

Atsushi Miki¹⁾, Takashi Nakajima²⁾, Satoru Miyauchi³⁾, Mineo Takagi¹⁾ and Haruki Abe¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, National Saigata Hospital

³⁾Communications Research Laboratory

Abstract

We evaluated activity-induced signal intensity changes in the human cerebral cortex during horizontal saccadic eye movements using functional magnetic resonance imaging (fMRI) based on the blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) contrast method. Compared with central fixation, significant signal increases were observed bilaterally in the middle frontal gyrus (Brodmann area 8) during saccadic conditions. The location of the

activated area was consistent with that of previously reported frontal eye fields (FEF). These results suggest that fMRI has potential merit for the study of cortical control of eye movements in humans. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 541-545, 1996)

Key words: Functional magnetic resonance imaging, Saccadic eye movements, Frontal eye fields, Cerebral cortex

I 緒 言

ヒトの衝動性眼球運動に關与する大脳皮質部位の一つとして前頭葉の前頭眼野 (frontal eye field, FEF) が知られているが、これまでになさまぎまな報告があるにもかかわらず、その局在や性質などの検討はヒトにおいては方法に限界があり、十分になされているとはいえない。In

vivo での研究は、これまで主に positron emission tomography (PET) で行われており^{1)~5)}、衝動性眼球運動時の前頭眼野における局所血流量の増加が報告されている。そこで、我々は PET に比べさらに非侵襲的な方法と考えられている functional magnetic resonance imaging (fMRI)^{6)~9)} により、水平性の衝動性眼球運動時の前頭眼野における信号変化がとらえられるかどうかについて検

別刷請求先：951 新潟県新潟市旭町通1-757 新潟大学医学部眼科学教室 三木 淳司
(平成7年11月17日受付, 平成8年3月5日改訂受理)

Reprint requests to: Atsushi Miki, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine,
1-757 Asahimachi-dori, Niigata-shi, Niigata-ken 951, Japan

(Received November 17, 1995 and accepted in revised form March 5, 1996)

討を行った。

II 実験方法

実験内容についてあらかじめ説明を行い、インフォームド・コンセントを得た正常被験者3人(男性2人,女性1人,年齢21~36歳)を対象とした。原理は,以前にも紹介した blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) contrast 法^{6)~9)}に基づいて行った。MRI装置は,VI-SION (Siemens社, Germany)および MAGNEX 150 HP(島津製作所)を用い(いずれも静磁場強度は1.5テスラ), head coil を使用した。測定条件は, repetition time (TR)=90 msec, echo time (TE)=56 msec, flip angle=

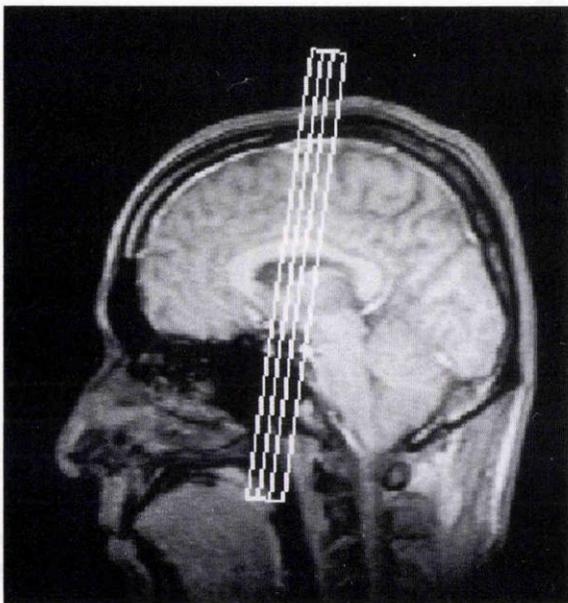


図1 Magnetic resonance imaging のスライス面の選択。
中前頭回の後部を含む3スライスで実験を行った。

20°, matrix=128×128, スライス厚=10 mm で3スライスのマルチ・スライスで撮像を行った。一つのスキャン当たり11秒の撮像時間を要した。MRIの断面は,前頭葉の中前頭回後部を含む連続する3スライスの冠状断像を選択した(図1)。

眼球運動刺激としては,コンピュータで作成した刺激用画面を液晶プロジェクターからスクリーンに投影し(図2),それを被験者にプリズム眼鏡を用いて固視させて与える方法を取った。実験は,対照と2種類の水平眼球運動の3つの課題を繰り返し行わせた。対照条件(C)中は中央の固視点を固視させた。画面のすべての正方形は水色になっている。中央の固視点から左右8.5度の位置にある正方形は0.8~1.5秒のランダムな周期で左右交互に水色から黄色に色が変わり, saccade 条件(S)では黄色の正方形を眼で追わせ, antisaccade 条件(A)では saccade 条件の反対に,つまり黄色の正方形から眼をそらすように眼を動かすようにさせた。水色と黄色の正方形は等輝度である。これらの3つの条件を疲労と慣れを防ぐために「SSCCAAAACSSSSCCAAAACSS」の順序で24試行を行った。次に行うタスクはスキャンとスキャンの間にスクリーンの中央に小さく表示され(次の課題が fixation であれば「fix」, saccade ならば「sac」, anti-saccade ならば「anti」),被験者はそれに基づきタスクを実行した。前のタスクの影響を防ぐため,スキャンは刺激開始後5秒後にスタートし,刺激終了とともに停止し,その後,次の刺激開始まで5秒間ブランクをおいた。つまり,1つのタスク当たり21秒を要した。実験終了後,被験者にタスクが実行できたかどうかを確認した。

データの処理は,3つの課題の間で各マトリックスごとに両側の Student's *t*-test を行い,有意な信号強度の増加(有意水準5%)を認めた pixel を T1 強調画像に重ね合わせて,条件の違いによる活性化部位を同定した。

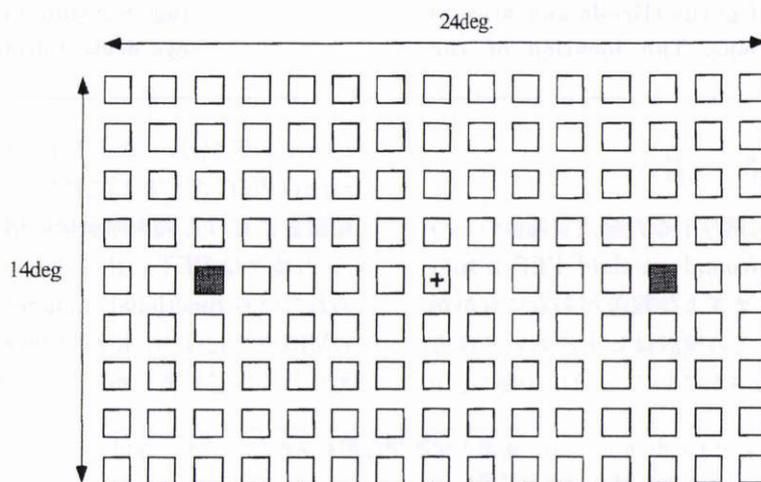


図2 眼球運動の刺激画面。

対照条件では中央の固視点を固視する。Saccade 条件では水色から黄色に色が変わった正方形(左右の黒い正方形の一方)を目で追う。Antisaccade 条件ではその反対に眼を動かす。

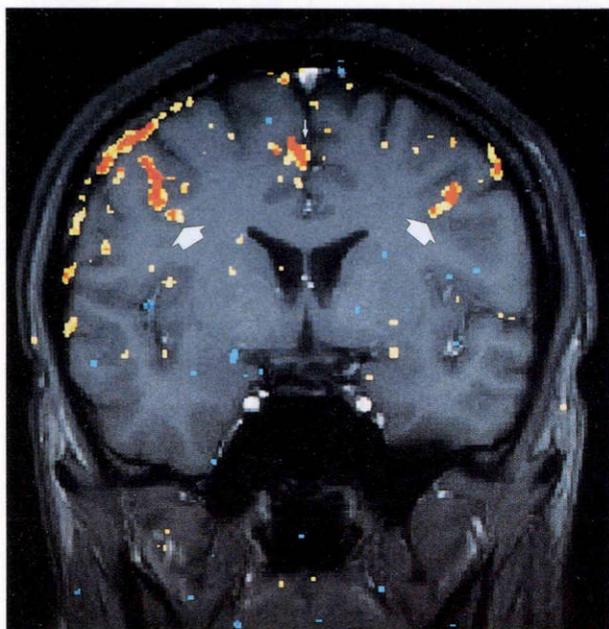


図3 対照条件に対する saccade 条件での活性化。
 図1の最も後部のスライスにおける結果, 両側の前頭眼野(大矢印), 帯状回(小矢印)に活性化部位を認める。信号強度の上昇部位のカラースケールは赤: $P < 0.001$, 淡い赤: $P < 0.01$, 橙: $P < 0.02$, 黄: $P < 0.05$, 信号強度の低下部位は青: $P < 0.01$, 淡い青: $P < 0.02$, 水色: $P < 0.05$ と表示した(これは図3~5に共通)。

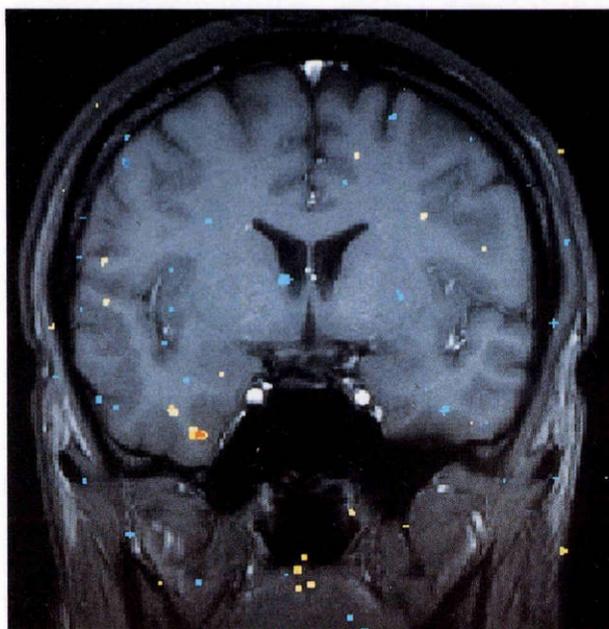


図5 Saccade 条件に対する antisaccade 条件での活性化。
 図3, 4でみられた活性化部位に有意な信号強度の上昇は認められない(図3~5は同一被験者の同一スライスでの結果)。

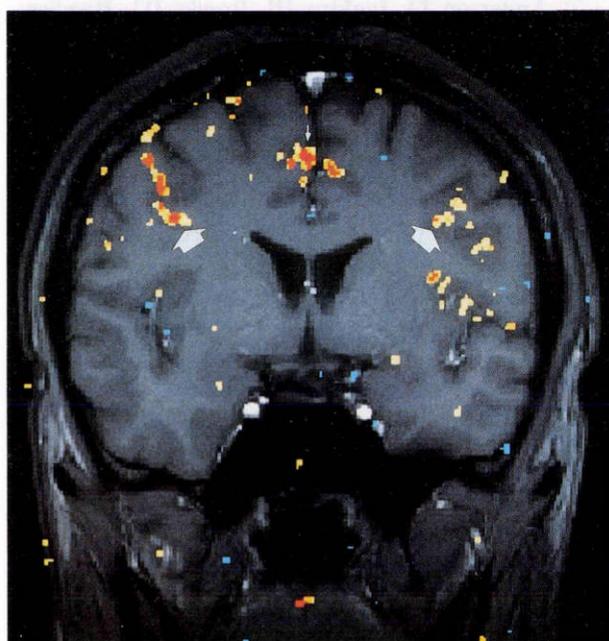


図4 対照条件に対する antisaccade 条件での活性化。
 Saccade 条件とほぼ同様の所見である。

III 結 果

すべての被験者において, 眼球運動課題中に対照条件

に比べ, 両側の中前頭回に信号強度の上昇を認め, これは従来から報告されている前頭眼野の位置¹⁰⁾に一致していた(図3, 4)。また, 帯状回にも信号変化部位を認めた。今回の測定では, これらの部位の活性化は saccade 条件と antisaccade 条件の間で行った検定では, この2種類のタスクによる有意な差は認められなかった(図5)。

IV 考 按

前頭眼野は前頭葉に存在する眼球運動の上位中枢の一つであり^{11)~13)}, この部が随意性眼球運動の制御に関わることは, サルの眼球運動を誘発した19世紀の Ferrier の報告以来知られている。サルおよびヒトの一侧の前頭眼野に電気刺激を加えると, 刺激側と反対方向に向かう衝動性眼球運動が誘発される¹⁴⁾¹⁵⁾。臨床的にヒトの前頭眼野の障害では患側への共同偏視や健側への衝動性眼球運動の hypometria が起こり¹⁶⁾, サルの前頭眼野の破壊によっても同様の眼球運動が観察される¹⁷⁾。ヒトの前頭眼野への transcranial magnetic stimulation では antisaccades の潜時が延長する¹⁸⁾。また, この部のニューロンは衝動性眼球運動に先行して発火するというもの¹⁹⁾と運動中に発火とするもの²⁰⁾の2種類の報告がなされている。

サルの実験において, 前頭眼野のみの障害では衝動性眼球運動は一時的に障害されるが, 完全には消失はしない。上丘の単独の破壊でも同様であるが, 上丘と前頭眼野が同時に障害されると衝動性眼球運動は消失する¹⁷⁾。し

たがって、衝動性眼球運動の制御には少なくともこの両者を含む2つの経路があることが推測されている¹²⁾¹³⁾。

ヒトの前頭眼野の局在については、電気刺激・PET・脳の損傷部位と症状の対比などから、中前頭回の後部が推定されている¹⁰⁾¹¹⁾。今回の検討でも、この部に信号強度の上昇が認められたため、これが前頭眼野に相当するものと思われた。Saccade条件と antisaccade条件の間での検定では有意な信号強度の差を認めなかったが、fMRIがこの2つの条件の差を検出する能力をもたないのか、それともこの実験で与えたタスクの条件の差が活性の差を引き出すのに十分でなかったのかは明らかでないため、異なる眼球運動課題における検討が必要である。Nakashimaら⁹⁾も、この実験と同様な2種類の眼球運動刺激時にPETで局所脳血流量を測定しているが、この2つの条件間で前頭眼野に明らかな活性化の差を認めていない。この差がみられなかった理由としては、視標の運動の時間的間隔はランダムではあったが、指標の空間的位置が2か所に限られていたため、次の指標の位置が予測可能であったことも影響しているかも知れない。しかし、この2つの条件間で活性化部位に再現性が認められたことは、この信号変化部位が眼球運動に関与していることを支持している。また、眼球運動のきっかけを色の変化により起こさせたのは輝度変化の影響を除外するためである。しかし、黄色→水色、水色→黄色と色の変化が入力されるわけであるから、この影響を受けている可能性も否定できず、前頭眼野の視覚応答の影響を除外しきれなかった可能性もある。さらに、今回の実験は左右の両方向への衝動性眼球運動時の活動を観察したものである。左右一方向への眼球運動の際に活性化が一侧の前頭眼野に限定されているかどうかは、MRIのスキャンの高速化が現在進んでいることから、今後検討してみたい。

また、Petitら²⁾やAndersonら³⁾がPETを用いて衝動性眼球運動時の活性化を報告している帯状回にも信号強度の上昇を認めた。帯状回の働きは未だ明らかではないが、注意の選択に関与するとする報告²¹⁾もあることから、この変化は指標の出現に伴う精神活動によるものかも知れない。しかし、今回は中前頭回の後部が含まれるようなスライス面を設定しているため、帯状回の信号変化を検討するためには、さらに最適なスライス面を選択する必要がある。また、その他の眼球運動の制御に関与する領域については、選択したスライス面に含まれていないため、今回は検討できなかった。

眼球運動課題を被験者に行わせる場合、眼球運動をモニターすることが望ましいと思われるが、MRI室内に electrooculography などの機器が持ち込めないことから、この実験では眼球運動を直接測定していない。協力が得られにくいような被験者にfMRIを行う場合には、タスクのモニターが必須となることから、MRI室内で眼球運動をモニターする方法が望まれる。

現在のところ、fMRIによる脳内の機能局在の研究方法では、空間分解能がmm単位であるため、小さな活性化領域の存在が隠されてしまっている可能性もある。また、PETによる研究と同様に、衝動性眼球運動に先立つ活動を観察しているのか、それともその後にかかる活動なのかはfMRIによる方法でも明らかにするのは困難である¹¹⁾。しかし、眼球運動の誘発条件の差により、局所の神経活動の程度が変化するとすれば、すなわち、その課題のその部位への関与を示すことになる。*In vivo*において非侵襲的に進めることから、この方法は、今後ヒトの眼球運動中枢の研究に有用であると思われる。

稿を終えるに当たり、御指導を賜りました新潟大学医学部第一生理学教室板東武彦教授、および御協力いただきました郵政省通信総合研究所の佐々木由香氏に深謝いたします。

本論文の要旨は第99回日本眼科学会総会(1995年4月、名古屋)において発表した。

文 献

- 1) Fox PT, Fox JM, Raichle ME, Burde RM: The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: A positron emission tomographic study. *J Neurophysiol* 54: 348-369, 1985.
- 2) Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Salamon G, Mazoyer B, Berthoz A: PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: Basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J Neurophysiol* 69: 1009-1017, 1993.
- 3) Anderson TJ, Jenkins IH, Brooks DJ, Hawken MB, Frackowiak RSJ, Kennard C: Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study. *Brain* 117: 1073-1084, 1994.
- 4) Nakashima Y, Momose T, Sano I, Katayama S, Nakajima T, Niwa S, et al: Cortical control of saccade in normal and schizophrenic subjects: A PET study using a task-evoked rCBF paradigm. *Schizophr Res* 12: 259-264, 1994.
- 5) O'Driscoll GA, Alpert NM, Matthysse SW, Levy DL, Rauch SL, Holzman PS: Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 925-929, 1995.
- 6) Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim S-G, Merkle H, et al: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5951-5955, 1992.
- 7) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5675-5679, 1992.
- 8) Miki A, Nakajima T, Fujita M, Takagi M, Abe H: Functional magnetic resonance imaging in homonymous hemianopsia. *Am J Ophthalmol*

- 121: 258—266, 1996.
- 9) 三木淳司, 中島 孝: ファンクショナル MRI. あたらしい眼科 12: 1233—1239, 1995.
 - 10) Kretschmann H-J, Weinrich W: Klinische Neuroanatomie und kraniale Bilddiagnostik. 久留 裕, 他(訳): 画像診断のための脳解剖と機能系. 医学書院, 東京, 318, 1995.
 - 11) Leigh RJ, Zee DS: The Neurology of Eye Movements. ed 2. FA Davis, Philadelphia, 211, 1991.
 - 12) 玉井靖彦: 大脳皮質と眼球運動. 神経眼科 5: 3—9, 1988.
 - 13) 大塚賢二: サッケード系の神経生理学, 最近の進歩, その1: 大脳皮質の神経回路について. 神経眼科 9: 226—235, 1992.
 - 14) Robinson DA, Fuchs AF: Eye movements evoked by stimulation of frontal eye fields. J Neurophysiol 32: 637—648, 1969.
 - 15) Godoy J, Luders H, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E: Versive eye movements elicited by cortical stimulation of the human brain. Neurology 40: 296—299, 1990.
 - 16) Pierrot-Deseilligny C: Saccade and smooth-pursuit impairment after cerebral hemispheric lesions. Eur Neurol 34: 121—134, 1994.
 - 17) Schiller PH, True SD, Conway JL: Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations. J Neurophysiol 44: 1175—1189, 1980.
 - 18) Müri RM, Hess CW, Meienberg O: Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. Exp Brain Res 86: 219—223, 1991.
 - 19) Goldberg ME, Bushnell MC: Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. II. Modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. J Neurophysiol 46: 773—787, 1981.
 - 20) Bizzi E: Discharge of frontal eye field neurons during saccadic and following eye movements in unanesthetized monkeys. Exp Brain Res 6: 69—80, 1968.
 - 21) Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE: Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: Functional anatomy by positron emission tomography. J Neurosci 11: 2383—2402, 1991.