

博士学位論文

自発的眼球運動に伴う  
感覚・運動情報処理の  
神経基盤に関する研究

九州工業大学大学院 生命体工学研究科

寒 重之

指導教員 宮内 哲

# 目次

<b>1. 背景</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. 視覚と眼球運動</b> .....	<b>1</b>
(1) 視覚における眼球運動の役割.....	1
(2) 眼球運動の種類.....	3
(3) サッカード課題の種類とその特徴.....	7
(4) 眼球運動制御の神経メカニズム.....	10
<b>1.2. 眼球運動中における知覚の安定性の維持</b> .....	<b>12</b>
(1) Saccadic suppression、spatial compression、chronostasis.....	13
(2) Saccadic suppression の神経基盤についての先行研究.....	14
(3) Saccadic suppression と extraretinal information.....	19
<b>1.3. 本研究の目的</b> .....	<b>22</b>
<b>2. 実験 1：眼球運動の自発性による脳活動部位の違いと眼球運動中の視覚入力に対する脳活動の検討</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1. 目的</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2. 方法</b> .....	<b>28</b>
(1) 被験者.....	28
(2) 実験課題と実験デザイン.....	28
(3) 視覚刺激.....	32
(4) fMRI データ測定.....	33
(5) 解析方法.....	34
<b>2.3. 結果</b> .....	<b>34</b>
(1) 行動.....	34
(2) 脳活動部位.....	35
<b>2.4. 考察</b> .....	<b>40</b>
(1) 視覚関連部位の活動.....	40
(2) 眼球運動関連部位の活動 (FEF, SEF, LIP).....	40
(3) 大脳基底核の活動.....	41
(4) 眼球運動の自発的制御にかかわる脳部位.....	41
<b>2.5. 実験 1 のまとめ</b> .....	<b>42</b>

<b>3. 実験 2 : MT 野および MST 野の活動における眼球運動の自発性の影響の検討.</b>	<b>43</b>
3.1. 目的 .....	43
3.2. 方法 .....	44
(1) 被験者 .....	44
(2) 実験課題と実験デザイン .....	44
(3) 視覚刺激 .....	48
(4) fMRI データ測定 .....	51
(5) 眼球運動計測とサッカードの検出 .....	52
(6) 解析方法 .....	53
3.3. 結果 .....	55
(1) 行動 .....	55
(2) 脳活動部位 .....	56
(3) Region of Interest (ROI) 解析 .....	62
3.4. 考察 .....	64
(1) MT 野および MST 野の活動と saccadic suppression .....	64
(2) MT 野と MST 野の条件間における活動パタンの違い .....	65
(3) Exploratory saccade における自発的眼球運動の制御 .....	67
3.5. 実験 2 のまとめ .....	67
<b>4. 総合考察 .....</b>	<b>70</b>
4.1. MT と MST で眼球運動中の視覚情報処理における役割が異なる .....	71
4.2. Anterior cingulate cortex は自発的眼球運動の生成に関与する .....	73
4.3. Anterior cingulate cortex の活動は MST の活動を修飾している可能性がある .....	74
<b>5. 結論 .....</b>	<b>78</b>
引用文献 .....	80
謝辞 .....	92

## 1. 背景

### 1.1. 視覚と眼球運動

#### (1) 視覚における眼球運動の役割

これまで、ヒトの視覚については、眼球運動を伴わない固視状態で数多くの研究がおこなわれ、様々な興味深い視覚の特性が明らかにされてきた。このような、視覚を眼球運動とは切り離して考える見方を‘passive vision’と呼ぶ。一方、眼球運動はヒトの視覚に対して重要な役割を持つとした上で、視覚と眼球運動とを一体のものとして捉える見方を‘active vision’という。

我々は、毎秒約3回の眼球運動を日常的におこなっている。我々の目はビデオカメラとは異なり、視野全体に対する空間解像度は一定ではない。網膜中心窩での空間解像度は非常に高いが、中心窩から遠ざかるほど解像度は低下する。そのため、周辺視野にある対象物を詳細に観察するためには、対象物を網膜中心窩に投影する必要がある。ほとんどの眼球運動は、このためにおこなわれ、その制御は無意識になされる。したがって、視覚と眼球運動を不可分なものとして捉える‘active vision’は、ヒトの視覚を考える上で当然の考え方であると言える。

このように、我々が対象物を高い空間解像度で見るとするには、眼球運動が不可欠である。だが、眼球運動そのものは視覚に対して障害ともなる。たとえば、動く対象物を目で追うときに生じる眼球運動（追従性眼球運動）では、対象物の運動速度に合わせて眼球運動をおこなう。このため、対象物の網膜上での像のぶれは小さいが、対象物の周囲の空間に対する網膜像のぶれは大きくなる（図1右）。もし我々が、網膜像の動きを、そのまま運動として知覚しているのであれば、この場合、対象物は静止しており、静止しているはずの周囲の空間が動いていると感ずるはずである。しかし、実際には、眼球運動中であっても、対象物が動いており、周囲の空間は静止しているように我々は感じている。また、対象物の周囲の風景が、眼球運動中に動いているようには感じない。

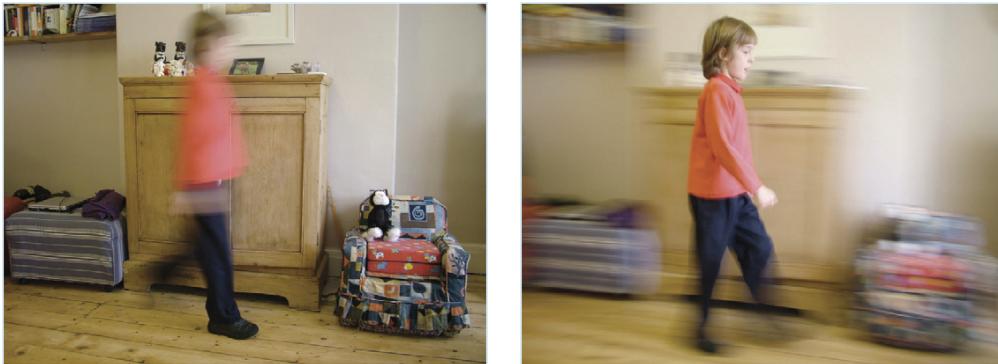


図 1 静止している眼球に映る動いている対象物の網膜像（左）と動いている対象物を目で追っているときに映る網膜像（右）のイメージ

固定されたビデオカメラの前を人が通り過ぎると、その画像は左の写真のようになる。一方、部屋の中を歩く人をカメラで追いかけて撮影すれば右のような画像になる。我々が追従性眼球運動によって動く対象物を注視し続けるとき、網膜には右側の写真のような像が映っているはずであるが、我々はそのようには知覚しない。

さらに、追従性眼球運動よりも高速の眼球運動である跳躍性眼球運動では、眼球運動中の網膜像のぶれの量はさらに増し、視野全体が眼球運動に伴って大きく動く。これは、ビデオカメラを振り回したときの映像を想像してもらえばよい。このような視野全体の動きが眼球運動に伴って起き、それを眼球運動が生じるたびに知覚しているとするれば、我々は大変な苦痛を感じざるを得ないだろう。だが、幸いなことに、そのような眼球運動に伴う視野全体の動きの知覚を抑制する仕組みを、我々の脳は備えている。しかし、追従性眼球運動の風景の動きの知覚にせよ、跳躍性眼球運動中の視野全体の動きの知覚にせよ、そのような眼球運動によって生じる網膜像の動き (retinal image motion) の知覚が、脳内のどこで、どのように抑制されているのかについて、まだよく分かってない。

したがって、眼球運動と視覚とが不可分なものであるとする 'active vision' の考え方を踏まえ、眼球運動と視知覚との相互関係を明らかにすることは、眼球運動中の retinal image motion の知覚の抑制のみなら

ず、我々の脳が感覚情報と運動情報をどのように統合し調節しているのかを調べる「感覚運動統合 (sensorimotor integration)」の問題を解明する上でも重要な意義があると思われる。

本研究では、非常に高速な眼球運動である跳躍性眼球運動の制御メカニズムと、跳躍性眼球運動中の retinal image motion の知覚の抑制に関する脳内メカニズムの解明に取り組んだ。その詳細を述べる前に、本章では、これまでに得られている種々の眼球運動に関する制御機構および眼球運動中の知覚の安定性の維持に関わる神経基盤に関する知見について概説した後、本研究の目的と意義について述べることにする。

## (2) 眼球運動の種類

眼球運動は、その目的から、大きく 2 種類に分類することができる。1 つが、網膜に投影される視覚像のぶれを最小にし、対象物を解像度の高い中心窩に投影し続けるために生じる眼球運動 (gaze-holding) である。また、もう 1 つは、外界の対象物に視線を向け、網膜中心窩に捉える眼球運動 (gaze-shift) である。

前者の gaze-holding には、前庭動眼反射 (vestibulo-ocular reflex; VOR)、視運動性眼球運動 (optokinetic response; OKR)、追従性眼球運動 (smooth pursuit) という、特徴や生成機序の異なる 3 つの眼球運動がある。一方、跳躍性眼球運動 (saccadic eye movement, saccade) は後者の gaze-shift に分類される。

### ① 前庭動眼反射 (vestibulo-ocular reflex; VOR)

前庭動眼反射 (VOR) はもっとも基本的な眼球運動に関する神経機能である。

我々の体は、常に心拍などに伴い細かく動いている。あるいは、歩行に伴って大きく頭の位置が変化する。本来であれば、このような体の動きに伴って網膜像にも大きなぶれが生じるが、脳は頭のゆれを検知して、ゆれの影響を打ち消すような眼球運動を起こす (Hoffmann, 1982)。これが、VOR である。

VOR は脳幹レベルの神経機構によって生成される。半規管で検出された頭の回転の情報は前庭神経核に伝えられた後、前庭神経核からの結合により動眼神経核（左右方向の眼球運動であれば外転神経核）の運動ニューロンの活動を生じさせ、眼球の回転が生じる（Kitama et al., 1995）。

## ② 視運動性眼球運動（optokinetic response; OKR）

視運動性眼球運動（OKR）とは、視覚刺激の動きによって誘発される反射的な眼球運動のことをいう。OKR も、VOR と同じく、中心窩に捉えた対象物に対する網膜像のぶれを最小化するために生じる。これには、頭部の動きによる網膜像の動きを VOR と OKR が協同して補償する例が挙げられる。

先にも述べたように、頭部の動きによって生じた網膜像の動きは、基本的に VOR によって補償される。しかし、VOR だけでは頭部の動きによる網膜像のぶれを完全に打ち消すことはできない。そこで、視野全体の動きに対して生じる OKR が、VOR では打ち消せなかった網膜像のぶれを補償することにより、心拍や呼吸あるいは歩行などで頭部が動き網膜像にぶれが起こっても、安定した視覚が維持される（Collewijn, 1988）。

OKR は、視野全体に亘る動きに対して生じる眼球運動であり、VOR と同様の反射的な眼球運動である。しかし、VOR が前庭入力によって生じるのに対して、OKR は視覚入力によって生じる。実験的には、被験者のまわりを縦縞模様のドラムで囲み、そのドラムを回転させることによって OKR を誘発させることが出来る（Cohen et al., 1977）。

OKR も VOR と同様に反射的な眼球運動であることから、その神経機構もほぼ VOR と同じであるが、前庭神経核への入力が半規管からのものではなく網膜由来のものである点が異なる。この網膜由来の視覚入力に基づいて、運動視を司る高次視覚野である middle temporal area（MT 野）や medial superior temporal area（MST 野）、あるいは視索核で外界の動きが解析され、眼球運動の速度や振幅が決められる

(Fuchs and Mustari, 1993)。また、視覚刺激の動きの情報を受けて、眼を動かす運動指令が小脳から送られている可能性も示唆されている（河野ら、1996）。

### ③ 追従性眼球運動 (smooth pursuit)

動いている小さな対象物を、その網膜像が動かないように網膜中心窩に捕捉しつづけようとする際に生じる滑らかな眼球運動を、追従性眼球運動 (smooth pursuit) という (Pola and Wyatt, 1988; Lisberger et al., 1987)。Smooth pursuit は、網膜中心窩の発達したサルやヒトでのみ、おこなうことができる。

Smooth pursuit は、中心窩にある対象物が動き始めたとき、あるいは動いている対象物に対して注意を向けたときに始まる。まず、この後に説明する跳躍性眼球運動と呼ばれる急速な眼球運動で対象物を中心窩に捉え、その後、対象物の網膜像のぶれが少なくなるように目が滑らかに動き続ける。

Smooth pursuit も OKR と同様に、視覚刺激の動きによって誘発されるので、その制御には OKR と共通する神経メカニズムが関与する。さらに、smooth pursuit では、網膜像の動きだけではなく、将来の視覚刺激の動きの予測や、動いている対象物に常に注意を向ける選択的注意などの高次の神経機構が関与していると考えられている。これは、例えば、正弦波状に速度が変化する視覚刺激を提示して smooth pursuit を誘発させると、眼球運動の速度も正弦波状に変化すること (Becker and Fuchs, 1985)、また smooth pursuit の対象となる視覚刺激を消しても、速度は遅くなるが眼球運動は生じ続けることから示唆される (Whittaker and Eaholtz, 1982)。あるいは、smooth pursuit 中に対象物の網膜上の像のぶれをまったく無くしてしまう操作をおこなっても、眼球運動は維持されることから、なんらかの予測がなされていることが示唆される (Pola and Wyatt, 1988)。そして、このような眼球運動の制御には、視覚刺激の動きの情報以外に、眼球運動に関する情報 (extraretinal information) が関与している可能性が指摘されている。



MSTにおいて、対象物の動きが解析され、extraretinal informationによって伝えられる眼球運動情報と統合されているとの報告がなされている (Lisberger et al., 1987; Newsome et al., 1988)。

#### ④ 跳躍性眼球運動 (saccadic eye movement, saccade)

跳躍性眼球運動 (saccade、サッカード) は、周辺視野で捉えられた対象物を無意識的に網膜中心窩上に投射しようとして起こる高速な眼球運動のことをいう。また、サッカードは、興味を引く対象物に対して自発的に注視しようとする際にも生じる。

Smooth pursuit などの gaze-holding で生じる眼球運動とは異なり、サッカードでは視覚刺激の性質が眼球運動の動特性に与える影響は少ない。眼球運動の振幅が決まると、ほぼ自動的に持続時間と速度が決まる (Becker, 1988)。また、サッカードは ballistic movement であり、眼球運動が開始された後は、運動の中断や変更は出来ない。

サッカードの実行に関わる脳部位には、前頭眼野 (frontal eye field; FEF)、頭頂間溝外側領域 (lateral inferior parietal; LIP) の他に、補足眼野 (supplementary eye field; SEF) や 帯状回眼球運動関連部位 (cingulate eye field; CEF) などが報告されている (Gaymard et al., 1998a)。しかし、SEF や CEF の詳しい役割は、まだ分かっていない (for review Gaymard et al., 1998b; Pierrot-Deseilligny et al., 2004)。

さらに、認知的判断に基づいておこなわれるサッカードでは、背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC) が関与することが知られている (Pierrot-Deseilligny, 2003)。さらに、それ以外にも、自発的な眼球運動では、尾状核 (caudate nucleus) や被殻 (putamen) などの大脳基底核 (basal ganglia) の関与も知られている (Vermersch et al., 1996; Vermersch et al., 1999)。

これら眼球運動関連部位からの出力は、最終的に上丘に収束する。そして、この上丘で、視覚入力から得られた空間情報を基に眼球運動の方向と距離が計算され、最終的な運動指令が脳幹のサッカード・ジェネレータに伝えられてサッカードが生じる (鈴木, 1995)。

### (3) サッカー課題の種類とその特徴

運動制御に関わる神経機構を調べた多くの研究で、眼球運動、特にサッカーがよく用いられてきた。また、運動制御のさまざまな特性を調べるため、課題として負荷するサッカーにもいろいろな工夫が施されてきた (for review Leigh and Kennard, 2004; Sweeney et al., 2007)。

先行研究で用いられているサッカー課題には、主に、周辺視野に提示された対象物に対して視線を移動する visually guided saccade (または prosaccade) と呼ばれる眼球運動課題 (図 2 左) と、対象物の位置を記憶したり (memory guided saccade)、対象物とは反対の方向に眼球運動を行ったり (antisaccade)、対象物ではなく眼球運動の方向が矢印で示されたり (arrow head saccade) といった、visually guided saccade に比べてより認知的で自発的な眼球運動課題 (図 2 右) の 2 種類がある。前者の比較的認知的な負荷の少ない眼球運動を reflexive saccade、後者の自発的な眼球運動を voluntary saccade と呼ぶ。

#### ① Visually guided saccade

サッカー課題でもっとも一般的に用いられているのが、この visually guided saccade (prosaccade) である。Visually guided saccade は、周辺視野に提示された視覚刺激に対して眼球運動をおこなう。したがって、visually guided saccade は、比較的、認知的要素の少ない眼球運動課題と言え、また周辺視野に突然提示された視覚刺激によって反射的に眼球運動が生じるため、reflexive saccade とも呼ばれる。

これまでの研究により、視覚刺激の提示から眼球運動の開始までの時間 (サッカー潜時) は、およそ 200 ms であることが分かっている (Leigh and Kennard, 2004)。しかし、視覚刺激の提示前に注視点を消し、視覚刺激を何も提示しない期間を設けると、サッカー潜時は、およそ 130 ms と短くなる。このような、サッカー潜時の短いサッカーのことを express saccade という (Fischer and Ramsperger, 1985)。Express saccade の存在によって、サッカー潜時には、眼球運動のプログラムだけでなく、注視をおこなっている対象に対する注意の解除な

どの要素が含まれていることが示唆される (for review Fischer and Weber, 1993)。

## ② Voluntary saccade

Visually guided saccade と異なり、眼球運動の開始や方向を自発的に決めておこなうサッカード課題が voluntary saccade である。例えば、周辺視野に視覚刺激を提示するのではなく、図 2 右のように運動方向を矢印によって示すことで眼球運動をおこなわせる課題 (arrow head saccades) がある (Walker et al., 2000)。Visually guided saccade に比べ、視野中心にサッカード方向を示す cue が提示されてからサッカードが開始されるまでの間隔 (サッカード潜時) が長いという特徴がある。

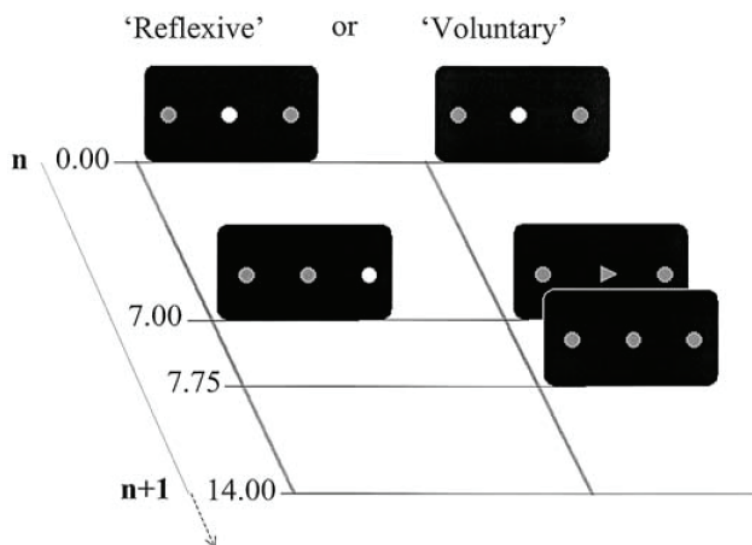


図 2 Visually guided saccade (左)と voluntary saccade (右)

左の visually guided saccade (‘Reflexive’) では、周辺視野に提示された視覚刺激 (この場合はスクリーン中央の固視点よりも右側の点) に対してサッカードをおこなう。一方、右の voluntary saccade (‘Voluntary’) では、スクリーン中央の固視点がサッカードの方向を指示する cue に変化し、cue が示す方向にサッカードをおこなうことが被験者には求められる。(Mort et al., 2003 より引用)

これまでの先行研究では、visually guided saccade に比べ voluntary saccade で、FEF、SEF、LIP などの眼球運動関連部位の活動が大きいという報告がある (Mort et al., 2003)。また、SEF や anterior cingulate cortex (ACC) が voluntary saccade の実行に関与するという報告がある (Amador et al., 2004; Gaymard et al., 1998a)。だが、voluntary saccade のどのような要素が、脳のどこで処理されているのかについては、まだよく分かっていない。

### ③ Memory guided saccade

Memory guided saccade は、voluntary saccade の1つで、空間的ワーキングメモリの機能や発達を評価する研究でよく用いられている。

Memory guided saccade では、被験者が注視をしている最中に、周辺視野に視覚刺激を一瞬だけ提示する。被験者は、視覚刺激の提示された位置を覚えておき、眼球運動開始の合図が出されたら、覚えていた視覚刺激提示位置にサッカードをおこなう。

もっともよく memory guided saccade との関連が知られている脳部位は DLPFC である。Memory guided saccade の遂行と DLPFC の関係を示す例として、DLPFC に損傷のある患者に課題をおこなわせると、注視中の刺激提示位置の記憶を保持することが困難になり、眼球運動課題のエラーが上昇する(眼球運動の振幅が不足する hypometria が見られる)ことが挙げられる (Pierrot-Deseilligny et al., 2003)。

### ④ Antisaccade

視野周辺に視覚刺激が提示されたとき、視覚刺激が提示されたのとは反対の方向にサッカードをおこなわせる課題を antisaccade という。サッカードの自発的制御のメカニズムを調べる研究で、よく用いられている。

Antisaccade では、提示された視覚刺激と反対方向にサッカードをおこなうだけではなく、視覚刺激に対して反射的に起こるサッカード (prosaccade) を抑制する必要がある。サル神経生理学的研究、あるいは

は PET や fMRI を用いた imaging study では、DLPFC が、antisaccade での prosaccade の抑制に関与するとの報告がなされている (Pierrot-Deseilligny et al., 2003)。また、これ以外にも FEF、SEF、ACC などが antisaccade の遂行に関与すると考えられている (Curtis and D'Esposito, 2006 ; Gaymard et al., 1998a)。

#### (4) 眼球運動制御の神経メカニズム

反射的な VOR や OKR、またより認知的な smooth pursuit やサッカードの制御に関わる脳部位は、電気生理学的手法を用いた研究や、PET、fMRI などの脳機能マッピングによって、詳細に調べられている。

##### ① 皮質下レベルにおける眼球運動の制御

眼球運動の制御に関わる皮質下部位としては、上丘あるいは尾状核や被殻といった大脳基底核が挙げられる。

この中で、もっとも重要なのは上丘で、サッカードの最終指令は上丘から脳幹にあるサッカード・ジェネレータに送られる (Leigh and Kennard, 2004)。上丘の浅層には、網膜からの直接の線維投射が存在し、視野の特定の部分に提示された視覚刺激に応じて、上丘浅層の特定の位置のニューロンが発火する。一方、この視覚刺激に対してサッカードをおこなうときには、上丘の浅層の腹側にある中間層ニューロンが発火する。上丘の浅層ニューロンと網膜上の特定の位置との間に一対一の関係があるのと同様に、上丘の中間層ニューロンとサッカードの大きさ・方向の間にも一対一の関係が存在する (Robinson, 1972; Sparks and Mays, 1981)。したがって、上丘の特定の部分のニューロンを興奮させることによって、ある方向にある大きさのサッカードを起こすことができる。

このように、上丘は眼球運動の実行に関して基礎的な役割を担うのに対し、大脳基底核、特に尾状核や被殻は、より認知的な役割を担う。脳損傷患者に対する症例研究では、尾状核 (Vermersch et al., 1999) やレンズ核 (Vermersch et al., 1996) の損傷が、memory guided saccade や

予測性のサッカードの実行に影響を及ぼすことが報告されている。

上丘の中間層は、大脳基底核（黒質網様部）からの強い入力を受ける (Hikosaka and Wurtz, 1983)。この入力は、抑制性であり、持続的な抑制を上丘に対しておこなっている (Wurtz, 1983)。これにより、大脳基底核による抑制を解放することで選択的に眼球運動を生じさせることが可能になっている。さらに、大脳基底核は上丘だけでなく、視床を介して大脳皮質の制御もおこなう。これにより、大脳基底核は、運動プログラムの形成において、抑制的選択機能を提供している。

## ② 皮質における眼球運動の制御

これまでに分かっている眼球運動の生成・制御に関与する皮質部位としては、FEF、SEF、LIP、CEF などがある。このうち、FEF と LIP には、それぞれ上丘への直接の投射が存在することが知られている。

FEF は、ヒトの脳では上前頭溝と前中心溝が交わる部分に位置し、サルでは弓状溝前方に位置する (Paus, 1996)。FEF から上丘への直接の投射が存在する (Hanes and Wurtz, 2000)。微小電極を用いて FEF に電気刺激を与えると、サッカードが誘発される (Blanke and Seeck, 2003)。また FEF の損傷によって、損傷部位と対側方向へのサッカードにおいて振幅が減少する (Gaymard et al., 1998)。しかし、FEF が損傷しても、完全にサッカードがおこなわれなくなることはない。これは、短期間で FEF の機能に対する代替がおこなわれるからだと考えられている。

頭頂葉の頭頂間溝に位置する LIP も、FEF と同様に、上丘への直接の投射を持ち (Lynch et al., 1985)、眼球運動の制御に重要な役割を担うと考えられている。これまでの先行研究によれば、FEF は比較的認知的な眼球運動に関与するのに対し、LIP はより無意識的、つまりより反射的な眼球運動と関係していると考えられている (Pierrot-Deseilligny et al., 2004)。ただし、その一方で、fMRI を用いた研究では、visually guided saccade に比べて、より認知的な voluntary saccade で LIP の活動が大きいたことが示されており、FEF と LIP の機能分担については、まだ良

く分かっていない (Mort et al., 2003)。

また、補足運動野に位置する SEF および anterior cingulate cortex にある CEF に関しては、脳損傷患者を対象とした研究で、これら部位の損傷によって運動系列の学習や実行、また自発的な運動の開始に障害が起きることが分かっている (Pierrot-Deseilligny et al., 2003)。しかし、SEF や CEF が具体的にどのような役割を担っているかについては、まだ分かっていないことが多い。

## 1.2. 眼球運動中における知覚の安定性の維持

この章のはじめにも述べたように、対象物を詳細に観察するためには眼球運動は欠かせない。一方、眼球運動をおこなうことによって、網膜像は大きくぶれ、視覚の安定性は大きく乱される。しかし、我々は、眼球運動によって生じる網膜像のぶれ (retinal image motion) を知覚することはない。これは、運動情報を基に、入ってくる視覚情報を適切に脳が補完していることを意味する。試しに、目を指先で軽く押すと、眼球が動くのに合わせて視野全体が動いているように感じられる。これは、眼球の動きに関する情報が脳には入力されないために、視覚入力を抑制あるいは補正することが出来ないために生じると考えられている。

同様の例は、頭頂葉および後頭葉外側部に損傷を負った患者で報告されている (Haarmeier et al., 1997)。この患者は、動いている物を目で追ったり、自分が動いているときに何かを注視したりするとめまいが起これると訴えていた。検査の結果、眼球運動 (smooth pursuit) 中に知覚される視覚像の速度が眼球運動の速度に一致していたことから、脳損傷により眼球運動で生じる網膜像の動きが抑制されず、そのまま知覚されるため、めまいが生じるのではないかと考えられた。

このように、我々の脳は、眼球運動によって生じる retinal image motion の知覚を適切に抑制し、眼球運動に伴う知覚の安定性の乱れを補償するようなメカニズムを備えている。このようなメカニズムは、ここで例に挙げた retinal image motion の知覚を抑制だけではなく、空間的

な知覚や時間的な知覚に対しても存在する。

(1) Saccadic suppression、spatial compression、chronostasis

眼球運動中における知覚の安定性を維持する脳内メカニズムのもっとも代表的な例が、saccadic suppression である。サッカードは高速な眼球運動であり、眼球運動の間、網膜に投影される像は大きくぶれることになる。しかし、我々は、そのような網膜像のぶれを知覚することはない。このような、サッカード中の retinal image motion の知覚を抑制する仕組みを、saccadic suppression と呼ぶ。

Saccadic suppression は、眼球運動中における網膜像の動き、すなわち視野全体の動きの知覚を、視力を一時的に低下させることで抑制する。ただし、このような抑制が生じれば、そこには知覚上の空白が生じることになる。だが、我々は、眼球運動中の網膜像の動きを知覚することがないのと同様に、眼球運動中の視覚の抑制によって生じる瞬間的な知覚上の空白も意識することはない。このような、眼球運動による知覚の不連続性の補完に関係していると考えられているのが、spatial compression と chronostasis である。

空間に対する知覚の安定性の維持に関与すると考えられているのが、spatial compression である。我々の空間に対する知覚は、サッカードの直前 100 ms から直後 200 ms までゆがんでいる。Martin らや Bischoff と Kramer は、サッカードの開始直前、サッカード中、およびサッカード直後にプローブ刺激を短時間提示し、眼球運動後にその位置を答えさせた (Martin and Pearce, 1965; Martin et al., 1972; Bischoff and Kramer, 1968)。すると、サッカード開始直前に提示されたプローブ刺激の位置は、実際に提示された位置よりも眼球運動の方向に偏って知覚されていることが分かった。また、サッカード中およびサッカード直後に提示された刺激に対しては、実際の位置よりも眼球運動方向と反対の向きに偏って知覚されていた。

電気生理学的研究では、視覚野や、眼球運動関連部位である LIP あ



るいは FEF のニューロンの受容野が、サッカードに伴ってシフトすること報告されており、これが spatial compression の神経基盤ではないかと考えられている (Duhamel et al., 1991; Kusunoki et al., 1997; Umeno et al., 1997; Nakamura and Collby, 2002)。しかし、視覚の安定性の維持に、この spatial compression がどのように関与しているかは、まだ明らかではない。

一方、時間の知覚に対する安定性の維持に関係すると考えられているのが、chronostasis である (Yarrow et al., 2001)。この現象は、例えば、時計に向かって目を動かしたときに体験することが出来る。秒針が一秒ごとに動くアナログ時計にサッカードすると、眼球運動の直後には、それ以前に比べて秒針の動く間隔がわずかに長く感じられる。詳細な実験により、サッカード直後の主観的な時間間隔の延長は、サッカードの持続時間 (saccade duration) と一致することが明らかになった。また、途中で眼球運動をおこなう対象物の位置が変化した場合には、このような主観的な時間間隔の延長は生じなかった。したがって、我々の脳は、サッカードによって生じる知覚の不連続性を、眼球運動直前の情報を基に補填していると考えられる。しかし、その補填がどのような脳内メカニズムによっておこなわれているかは、まだ分かっていない。

## (2) Saccadic suppression の神経基盤についての先行研究

Spatial compression や chronostasis のように、眼球運動に伴う知覚の不連続性を補完するメカニズムが脳内には存在する。その中でも、saccadic suppression については、数多くの研究がなされてきた。古くは、1860年代の Helmholtz による研究にまで遡る (Helmholtz, 1866)。

サッカードに伴う視覚感度の一時的な低下、すなわち saccadic suppression によって眼球運動に伴う網膜像の動きが知覚されるのを抑制しているという考え方は、早くも 1903年に Holt によって提案されている (Holt, 1903)。だが、その後の研究で報告された眼球運動に伴う視覚感度の低下は、研究によって大きく異なっており (Latour, 1962;

Zuber and Stark, 1966; Riggs et al., 1974; Krauskopf, 1966; Bridgeman et al., 1975)、サッカード中の視覚感度の低下について一致した結論は得られていなかった。また、もし視覚感度の低下が実際にあったとして、それが眼球運動に伴って能動的に生じるのか、あるいは受動的に生じるかについても意見が分かれていた。

しかし、最近の心理物理学的研究、動物を対象とした神経生理学的研究、また非侵襲脳活動計測法を用いた研究によって、眼球運動に伴って視覚経路の一部が選択的に抑制されること、さらには、その抑制が、視覚入力だけでなく、眼球運動情報に基づいて、能動的におこなわれることが明らかになってきている。

#### ① 心理物理学の知見

なぜサッカードによって生じる網膜像の動きが知覚されないのかということについて、Dodge や Woodworth は、サッカードによって生じる網膜像の動きがあまりにも速いために知覚することが出来ないのではないかと考えた (Dodge, 1900; Woodworth, 1906)。同様のアイデアを、Campebell と Wurtz は「グレイアウト (grey out)」と呼んだ (Campebell and Wurtz, 1978)。また反対に、Holt は、眼球運動中に我々の視覚が一時的に麻痺するので、眼球運動に伴う網膜像の動きが知覚されないとした (Holt, 1903)。しかし、例えば列車に乗っていて進行方向と反対方向にサッカードをおこなうと線路の枕木が明瞭に見えることから、サッカード中の視覚が完全に抑制されるわけではないことは明らかであり、抑制が生じているとしても視覚経路の一部が選択的に抑制されるのではないかと考えられる。

Burr らは、サッカードで生じる網膜像の動きと同様の網膜像の動きが固視中に生じるよう、被験者が固視をしている状態で視覚刺激(グレーティング)を高速に動かし、空間周波数の違いによる視覚感度の変化を調べた。その結果、高空間周波数のグレーティングでは知覚することはできないが、低空間周波数のグレーティングの動きは明瞭に知覚されることが分かった (Burr, 1982)。このことは、サッカード中の視覚の能動

的抑制がなければ、眼球運動によって生じる網膜像の動きによって運動の知覚が生じるであろうことを示唆する。さらに、この結果から、眼球運動中の視覚の抑制は、低空間周波数成分に対して選択的に生じることが予想される。

Burr たちは、この予想が正しいことを示すため、空間周波数を変えた輝度変調グレーティングと等輝度色度変調グレーティングを用い、コントラスト感度に対する眼球運動の影響を調べた (Burr and Morrone, 1994)。その結果、低空間周波数の輝度変調グレーティングでのみ、サッカーカードをおこなったときと固視状態とでコントラスト感度に違いが生じることが明らかになった。このことは、予想のとおり、網膜像の低空間周波数成分が眼球運動に伴って選択的に抑制されること、さらには視覚情報の低空間周波数成分の情報伝達を担う外側膝状体大細胞系が選択的に抑制されることを示している。

また、Uchikawa と Sato は、Burr らとは異なる手法を用いて、サッカーカードに伴って大細胞系が抑制されることを示した (Uchikawa and Sato, 1995)。彼らは、白色背景上に様々な波長のカラーディスクを提示し、サッカーカード中および固視条件での増分閾値による分光感度関数を調べた。その結果、眼球運動中では分光感度関数の著しい低下が 570 nm 付近で見られるのに対して、固視条件ではそのような感度の低下は見られなかった。これは、サッカーカード時にはテスト刺激の検出に刺激の色応答の寄与が相対的に大きくなることを意味する。つまり、輝度応答がサッカーカード中に選択的に抑制されることを示唆している。

一方、Thilo らは、サッカーカードをおこなう際に、網膜あるいは視覚皮質を磁気刺激し、その際に生じる phosphor perception の感度を比較して、網膜から視覚皮質までのどの部分で saccadic suppression が生じているのかを検討した (Thilo et al., 2004)。視覚皮質を磁気刺激して生じる phosphor の知覚は、サッカーカードをおこなったときとサッカーカードをおこなわなかったときとで差がなかった。しかし、網膜を磁気刺激して生じる phosphor の知覚感度は、サッカーカードをおこなわなかった時に比べサッカーカードをおこなったときに有意に低下した。この結果は、

Burr らの結果を支持し、saccadic suppression が外側膝状体 (lateral geniculate nucleus; LGN) から一次視覚野 V1 までの間で生じることを示唆する。

## ② 神経生理学的知見

心理物理実験の結果からは、saccadic suppression は大細胞系を抑制し、LGN から V1 までの間で生じることが示唆される。一方で、電気生理学的な手法を用いた神経生理学的研究では、皮質下レベル（主に LGN）および皮質レベル（MT および MST）の両方が、saccadic suppression に関与することが報告されている。

動物を用いた数多くの電気生理学的研究によって、saccadic suppression への LGN の関与が示唆されている。Zhu と Lo は、上丘の電気刺激によって、LGN から V1 の信号伝達が抑制されることを示した (Zhu and Lo, 1996)。また、Reppas らは、LGN ニューロンの活動様式を調べ、サッカード直前に活動が抑制され、直後には促進されること、またこのような抑制が大細胞系でより強いことを報告している (Reppas et al., 2002)。

このように、LGN のような皮質下レベルにおいて saccadic suppression が起こることを示す知見が存在する一方、MT や MST といった運動視を司る高次の視覚皮質部位が saccadic suppression に関与することを示す知見も存在する。

Thiele らは、背景パタン上でサッカードをおこなう active viewing と、眼球運動はおこなわずサッカードをおこなった時と同じように視覚パタンを移動させる passive viewing とで MT および MST ニューロンの活動を比較した (Thiele et al., 2002)。網膜上に生じる視覚像の運動が同じであっても、視覚パタンを動かす passive viewing では応答するが、眼球運動を伴う active viewing では活動が見られないニューロンが存在することが分かった。さらに、一部のニューロンにおいては、passive viewing と active viewing で方向選択性が逆転することを示した。彼らは、このように passive viewing と active viewing で MT および

MST ニューロンの反応性が変化することが、saccadic suppression の神経基盤だと主張した。また、Ibbotson とも、同様の実験で、方向選択性の逆転は見られなかったものの、passive viewing と比較して active viewing において MT および MST ニューロンの反応性が一時的に減少することを確認している (Ibbotson et al., 2007)。

したがって、LGN ニューロンや、MT・MST ニューロンで見られるサッカードの実行に伴って生じる活動性の変化が、saccadic suppression を生じさせるのではないかと考えられる。ただし、皮質および皮質下レベルでの反応性の変化が、どのように相互に関連しているか、さらには視覚感度の低下という心理物理学的な現象に、これら部位のニューロン活動の変化がどのように結びつくのかは、まだよく分かっていない。

### ③ 非侵襲脳活動計測法による知見

心理物理学的研究や、神経生理学的研究に比べ、非侵襲脳活動計測法によって saccadic suppression の神経基盤を調べた研究は多くはない。これまでのところ、PET や fMRI を用いた研究によって、サッカードに伴う脳活動の減少が視覚皮質で生じることが報告されている。

PET を用いた Paus らの研究は、サッカードをおこなわない状態に比べて、暗室内でサッカードをおこなうと、V1 や V2、それに頭頂皮質における局所脳血流量 (rCBF) が低下することを示した (Paus et al., 1995)。

Kleiser らは、saccadic suppression は大細胞系の情報伝達を選択的に抑制するという心理物理の知見を踏まえ、低空間周波数の等輝度色度変調グレーティングと輝度変調グレーティングに対するサッカード時の脳活動を fMRI によって比較した (Kleiser et al., 2004)。その結果、心理物理学的知見によって予測されたとおり、等輝度色度変調グレーティングを背景に提示したときに比べ、輝度変調グレーティングを背景に提示したときに高次視覚野 (V4, MT+/V5, V7) において脳活動が減少することを示した。ちなみに、MT+/V5 とは、MT 野と MST 野を含めた

運動視を司る高次のヒト視覚領野のことを指す。本論文でも、同様の意味で用いる。

また、Vallins と Greenlee は、fMRI を用いて、眼球運動中の V1 の応答を調べた。彼らは、サッカードをおこなったときとサッカードをおこなわなかったときで、提示されたグレーティングパッチの空間位置と retinotopic に対応した V1 の部分の反応に、どのような差が見られるかを詳細に検討した (Vallins and Greenlee, 2006)。グレーティングパッチに対する脳活動は、これまでの心理物理学的研究で示されたように、サッカードが生じる前から低下し、眼球運動の開始時点でもっとも低く、その後次第に回復することが分かった。

しかし、これまでにおこなわれた、PET や fMRI を用いて眼球運動の制御メカニズムを調べた多くの研究で、サッカードに伴う V1 や MT+/V5 を含む広範な視覚野の活動が報告している (Petit et al., 1999; O'Driscoll et al., 2000; Konen et al., 2004; Baker et al., 2006; Bakola et al., 2007)。視覚入力のない暗室内でのサッカードにおいても MT あるいは MST が活動することが報告されているが (Bakola et al., 2007)、これら視覚野の活動は、基本的に、眼球運動によって生じる網膜像の動きによるものだと考えられており、V1 および MT+/V5 において saccadic suppression を反映すると思われる眼球運動に伴う活動の減少が見られるという知見とは矛盾する。

### (3) Saccadic suppression と extraretinal information

眼球運動中に、我々が網膜像の動きを知覚することはない。Helmholtz は、1860 年代に、眼球運動中の網膜像の動きは、感覚入力としては存在するが知覚されないと考えた (Helmholtz, 1866)。そして、網膜像の動きは 'effort of will' によって補正されるとした。

その後、1950 年代に入り、Sperry や Von Holst と Mittelstaedt が Helmholtz の考えをさらに発展させたアイデアを提案した (Sperry, 1950; Von Holst and Mittelstaedt, 1954)。彼らのアイデアは、眼球運動

の運動信号の ‘corollary discharge’ あるいは ‘efference copy’ によって、眼球運動によって生じる網膜像の動きは補正されるというものであった。

このアイデアは、saccadic suppression のいくつかの特徴をよく説明することができる。例えば、saccadic suppression は、サッカードの開始直前から生じ、その程度はサッカードの開始時点がもっとも大きく、その後徐々に減少していく。また、運動指令が生じないような眼球運動（例えば、目を横から指で軽く押す）をおこなったときは、saccadic suppression は生じず視野全体が眼球運動にあわせて動いて見える。このようなことから、網膜からの視覚入力以外の情報（extraretinal information）が、眼球運動中の網膜像の動きの知覚を抑制するのに用いられていることが示唆される。最近の研究において、‘corollary discharge’ の存在を示す神経生理学的証拠として、サッカードに伴って上丘から視床 MD 核を經由して FEF に投射する信号の存在が報告されている（Sommer and Wurtz, 2006）。ただし、extraretinal information の発生源は上丘だけとは限らない。眼球運動は、最終的には動眼筋の収縮と弛緩によって生じる。このことから、動眼筋の自己受容感覚に基づく情報が、extraretinal information として眼球運動中に生じる網膜像の動きの補正に用いられているのではないかとの考えもある（Sherington, 1918）。この考えに関連する知見として、眼球運動に伴う動眼筋の自己受容感覚信号が、サル頭頂葉の体性感覚野に伝達されているというものがある（Wang et al., 2007）。

一方で、このような extraretinal information ではなく、retinal information によって眼球運動で生じる網膜像の動きを補償できるとする考えもある（e.g. Gibson, 1950）。これを支持する知見としては、静止した視覚パターン上で眼球運動をおこなった場合（active viewing）と、眼球運動をおこなった時と同様の網膜像の動きを生じさせるように固視中に視覚パターンを動かしたとき（passive viewing）で、視覚感度がどのように変化するかを調べた実験の結果がある（Diamond et al., 2000）。このとき、コントラスト感度の低下の時間特性は、active viewing と passive viewing で、ほぼ違いが見られなかった。したがって、運動指

令が存在しなくても saccadic suppression と同様の視覚感度低下が生じることになる。しかし、この実験では、背景パターンが存在するときにはコントラスト感度の低下の時間特性は active viewing と passive viewing でほぼ同等であるが、背景パターンが存在しない場合には、active viewing ではコントラスト感度の低下が見られるのに対して、passive viewing ではそのような低下は見られなかった。これらのことから、眼球運動に伴う視覚感度の低下には眼球運動中の視覚情報も関与するが、視覚情報だけですべての網膜像の動きによる視覚特性の変化を説明することは出来ないことは明らかである。

さらに、計算モデルによるシミュレーションと心理物理学の結果を比較した研究からは、saccadic suppression に対する extraretinal information の関与を示唆する知見が報告されている。Diamond らは、モデルに corollary discharge に相当する入力を加えると、saccadic suppression と同様の特徴を持つ眼球運動に伴う視覚感度の低下が再現されることを示した (Diamond et al., 2000)。また、Niemeier らは、extraretinal information の精度を実験的に操作した際の行動パターンが、モデル上で extraretinal information の精度を操作したときにも同じように現れることを示した (Niemeier et al., 2003)。さらに、成人と子供で saccadic suppression の程度を比較すると、タスクの困難さなどとは関係なく、成人に比べて子供の方が saccadic suppression の程度が大きかった (Bruno et al., 2006)。この結果は、眼球運動の制御に関わる神経系が未発達である子供は、大人に比べて extraretinal information の精度が低いことで説明することができると、Bruno らは述べている。したがって、これらの結果は、saccadic suppression の程度が extraretinal information によって修飾されることを示している。

また、saccadic suppression だけでなく、smooth pursuit 中における網膜像の動きの知覚の抑制にも extraretinal information が関与すると考えられている。Newsome らは、smooth pursuit 中の MT および MST ニューロンの反応を調べ、MST 野の背内側部 (dorsal-medial part of MST; MSTd) にある一部のニューロンは視覚入力ではなく、眼球運動



そのものに対して反応することを示した (Newsome et al., 1988)。さらに、この smooth pursuit に応答する MSTd ニューロンは、運動の自発性を extraretinal information を基に判断していることが報告されている。Ono らは、smooth pursuit に応答を示す MSTd ニューロンの反応を、smooth pursuit と VOR で比較した (Ono et al., 2006)。その結果、眼球運動パターンは類似しているにも関わらず、MSTd ニューロンの活動は volitional eye movements (smooth pursuit) でのみ生じ、reflexive eye movements (VOR) では生じないことが分かった。

先にも述べたように、これまでのさまざまな研究により、smooth pursuit と サッカー ド で、その制御に関する神経基盤は独立ではなく、かなりの部分が重複していることが分かってきている (for review Krauzlis, 2005)。それに加え、眼球運動中の知覚の安定性の維持に関しても、MT+/V5 など、いくつかの部位が共通して重要な役割を担うことが示唆されている (Erickson et al., 1991; Inaba et al., 2007; Thiele et al., 2002; Kleiser et al., 2004)。そして、これらのことより、サッカー ド中に extraretinal information が MST ニューロンの活動性を変化させることによって saccadic suppression を実現しているのではないかと考えられる。

### 1.3. 本研究の目的

これまで見てきたように、眼球運動の制御および眼球運動中の知覚の安定性の維持に関して、さまざまな研究がおこなわれてきた。ただし、眼球運動制御と知覚の安定性の維持は、それぞれ独立の問題として扱われ、相互のメカニズムの関連性については、ほとんど取り上げられてきてはいない。しかし、先行知見が示唆するように、皮質あるいは皮質下部位からの運動指令のコピー (collorary discharge) が extraretinal information として眼球運動中の知覚の安定性に寄与することを考えれば、眼球運動制御と眼球運動中の知覚の安定性の維持に関与する両メカニズムは相互に関連しているものと推測される。

そこで、本研究では、眼球運動制御メカニズムと、眼球運動中の知覚の安定性維持のメカニズムが、どのように協調して働いているのか、つまり双方のメカニズムがどのように働くことで我々の視覚が成り立っているのかを明らかにしようと試みた。

本研究では、2つの実験をおこなった。1つは、眼球運動の実行そのものによって活動する脳部位、眼球運動によって生じる網膜像の変化 (retinal image motion) によって活動する脳部位、さらに眼球運動の自発性によって活動パターンが異なる脳部位を明らかにするための実験である (実験 1)。

この実験 1 では、外界からの視覚情報を基に眼球運動をおこなう visually guided saccade と、眼球運動を自発的におこなう voluntary saccade を用いた。この2つの課題で脳活動パターンの違いを調べることにより、眼球運動の自発性の違いを反映する脳活動部位がどのような領域に存在するかが明らかになると期待された。また、voluntary saccade では、網膜からの視覚入力が存在する voluntary saccade with eyes open と、視覚入力の存在しない voluntary saccade with eyes close の2つの条件を設定した。この2つの条件を比較することにより、眼球運動中の視覚入力による脳活動と、眼球運動の実行そのものに関与する脳活動とを分離することが出来ると考えた。

先行研究では、視覚入力のない暗室下の眼球運動でも、V1 や MT+/V5 などの視覚野が活動することが、サルやヒトの imaging study で報告されている (Bodis-Wollner et al., 1997, 1999; Bakola et al., 2007)。しかし、一般的には、これら視覚野の活動は、眼球運動中の retinal image motion によるものと考えられており、眼球運動に伴う視覚野の活動が実際に何によって生じているのかは明らかではない。さらに、これまでの研究では、眼球運動の自発性の違いによる脳活動の違いは、眼球運動制御に関連する FEF や LIP などでは調べられていたが、感覚野については調べられていなかった。そこで、まず、眼球運動の自発性や視覚入力の有無の異なる3種類の眼球運動課題を用いて、これらの問題を解決するために、実験 1 をおこなった。

次に実験 2 では、実験 1 の結果を踏まえ、眼球運動課題の間での眼球運動パターンを出来るだけそろえた上で、眼球運動の自発性によって活動パターンが異なる脳部位を調べた。さらに、眼球運動中の知覚の安定性を維持する脳内メカニズムの解明をすることを目的として、saccadic suppression への関与が示唆されている MT 野および MST 野の眼球運動中の活動を計測した。

これまでのヒトでの saccadic suppression に関する研究は、主に心理物理学的な手法によるものが多く、その脳内メカニズムに対する言及は制限されたものにならざるを得なかった。一方、これまでの非侵襲脳活動計測法を用いた研究では、その空間解像度の制限から、ヒト MT 野と MST 野を分離して活動を比較することは出来なかった。そのため、先行研究では、この両部位をまとめた MT+V5 の眼球運動中の活動を調べるといふ形でしか、実験をおこなうことができなかった。

しかし、近年の MRI 装置の能力向上と、新たな実験手法の導入により、超高磁場 MRI を用いて MT+V5 の同定だけでなく、さらに細かく、ヒト MT 野および MST 野を区分することが可能になった (Huk et al., 2002)。そこで、本研究では、被験者ごとに MT 野および MST 野 を同定し、眼球運動中の MT 野と MST 野の活動を比較することにした。

また、眼球運動制御の面では、実験 1 よりも眼球運動課題間の眼球運動パターンをそろえることにより、眼球運動の自発性の違いそのものによる脳活動の影響を検討した。実験 1 では、visually guided saccade と voluntary saccade という 2 種類の眼球運動課題を用いて、眼球運動の自発性による脳活動部位の違いを検討した。ただし、2 種類の眼球運動課題では、眼球運動数は統制されていたものの、眼球運動のパターンはかなり異なるものとなっていた。そのため、課題遂行中の眼球運動パターンの違いが、課題間の脳活動部位の違いとなって現れる可能性があった。そこで、実験 2 では、視覚探索課題中の exploratory saccade の眼球運動パターンを眼球運動計測装置により記録し、記録された眼球運動パターンが再現されるように visually guided saccade を被験者におこなわせた。

fMRI を用いた先行研究では、眼球運動の自発性の違いによって、眼球運動関連部位の賦活の程度が異なることが報告されている。そして、心理物理学的研究では saccadic suppression の程度が visually guided saccade と voluntary saccade で異なることが報告されており、神経生理学的研究においても volitional eye movement (smooth pursuit) と reflexive eye movement (VOR) で MSTd ニューロンの反応が異なることが報告されている。このことは、眼球運動の自発性の違いが、眼球運動関連部位だけでなく、眼球運動中の視覚情報処理に対して何らかの形で関与していることが示唆される。

したがって、この実験 2 では、運動の自発性の高い視覚探索課題中の exploratory saccade と、exploratory saccade に比べ自発性の低い visually guided saccade を実験課題として用い、各課題の遂行に伴う賦活部位を比較した。もし、smooth pursuit と同様に、サッカードにおいても、MT と MST で眼球運動中の視覚情報処理に関する役割が異なり、それを反映するように運動の自発性によってこれら部位の活動が違えば、今回用いた 2 つの眼球運動課題において MT 野と MST 野の活動は異なることが予想された。

また、これまでの先行研究では、MT+/V5 が saccadic suppression に関与する証拠として、サッカードに伴う MT+/V5 の活動の低下が報告されている一方で、サッカードに伴う MT+/V5 の活動が数多く報告されてきた。そして、サッカードに伴う MT+/V5 の活動は、眼球運動で生じる retinal image motion によるものとされてきた。そこで、実験 2 では、サッカードに伴う視覚野の活動に対する retinal image motion の影響を検討するため、visually guided saccade において背景パターンを提示する条件と提示しない条件を設けた。これまでの先行研究で報告されている通り、眼球運動に伴う MT+/V5 の活動が retinal image motion によって生じるのであれば、MT+/V5 の活動は、背景パタンのない visually guided saccade でもっとも小さく、背景パタンのある exploratory saccade と visually guided saccade では同程度であることが予想された。反対に、MT+/V5 の活動が、眼球運動の自発性によっ

て異なる修飾をうけるのであれば、背景パタンの有無によらず visually guided saccade と exploratory saccade で活動の大きさが異なることが予想された。

本研究では、このように、眼球運動に伴う脳活動が眼球運動の制御に関連しているのか、それとも視覚情報の処理に関連しているのかを調べる実験 1 と、眼球運動中の視覚情報処理に関与することが示唆されているヒト MT 野および MST 野の活動が眼球運動の自発性により、どのように修飾されるのかを調べる実験 2 の、2 つの実験をおこなった。両実験の結果を総合的に考察することにより、最終的には、自発的眼球運動の制御をおこなう神経メカニズムと、眼球運動中の視覚の安定性の維持に関与する神経メカニズムを明らかにし、さらには、それぞれの神経メカニズムが眼球運動に際してどのように協調して働いているかの一端を解明できることが期待された。

## 2. 実験 1：眼球運動の自発性による脳活動部位の違いと眼球運動中の視覚入力に対する脳活動の検討

### 2.1. 目的

これまでの先行研究では、眼球運動の自発性による脳活動の違いは、FEF や LIP など眼球運動関連部位でしか調べられてこなかった (Mort et al., 2003, Miller 2005)。しかし、Ono らが示した smooth pursuit と VOR での MSTd ニューロンの活動の違いのように (Ono et al., 2006)、眼球運動の自発性が、眼球運動関連部位だけでなく、眼球運動中の感覚情報の処理にも影響を及ぼしている可能性がある。

また、サッカードを用いた多くの先行研究で、V1 や MT+V5 などの視覚皮質が活動していることを報告しており、これら部位の活動は眼球運動によって生じる網膜像の動き (retinal image motion) によるものとしている (Petit et al., 1999; Konen et al., 2004; Baker et al., 2006)。しかし、その一方で、視覚入力のない完全暗室下での眼球運動でも、ヒト V1 や、サル MT・MST が賦活することが報告されており、これらの活動は、extraretinal information が、これら部位に入力されていることを示すものとしている (Bodis-Wollner et al., 1997, 1999; Bakola et al., 2007)。

したがって、我々はまず、眼球運動の自発性によって脳のどのような部位で活動の違いが見られるか、そして眼球運動によって生じる retinal image motion によって誘発される脳活動 (retinal image motion induced activity) と、眼球運動の実行に関連する脳活動 (saccade related activity) とを区別する実験をおこなうことにした。

そこで、この実験 1 では、眼球運動の自発性による脳活動の違いを調べるため、眼球運動の自発性の違いによる眼球運動関連部位の活動の差異を調べた先行研究と同様に、visually guided saccade と voluntary saccade という自発性が異なると考えられている 2 種類の眼球運動課題を用いて、2 つの課題遂行時の脳活動部位の違いを比較することにした。また、眼球運動に伴う retinal image motion によって生じる脳活動

を、眼球運動の実行に関連して生じる脳活動と区別するため、被験者に暗所閉眼状態でサッカードをおこなわせ、そのときの脳活動も合わせて比較した。

## 2.2. 方法

### (1) 被験者

7名の男性が実験に参加した。被験者の平均年齢は  $25.3 \pm 2.1$  歳（平均±標準偏差）、範囲は 23-29 歳であった。すべての被験者には、書面によりインフォームドコンセントを得た。この実験は、情報通信研究機構の生体倫理委員会の承認を受けておこなわれた。

### (2) 実験課題と実験デザイン

サッカード課題の違いによる脳活動パタンの差異を調べるため、visually guided saccade、voluntary saccade with eyes open、voluntary saccade with eyes close の3つの条件での脳活動を調べた。fMRI の計測は、条件ごとに別々におこなわれた。

fMRI 実験の実験デザインはブロックデザインを用いた。1度の fMRI の測定中には、眼球運動課題をおこなうタスクブロックが6回あり、その前後に fixation をおこなうレストブロックが設けられた（図3）。

#### ① Visually guided saccade

Visually guided saccade では、サッカードターゲットの移動に合わせて、被験者は20秒間に20回の眼球運動をおこなった（図4）。

1回のタスクブロック中、サッカードターゲットは20回移動した。ターゲットが移動する間隔は、0.75秒（5回）、1秒（10回）、1.25秒（5回）のいずれかで、その順序は刺激提示プログラムがランダムに定めた。

サッカードターゲットが移動する大きさは、最大で視角  $10^\circ$ 、最小で  $3^\circ$  であった。また、サッカードターゲットが移動する範囲は、スクリーンの中心から、左右に視角  $6.9^\circ$ 、上下に視角  $3.8^\circ$  の領域に限定された。



図 3 fMRI 実験でのタスクブロックとレストブロックの配置

1 回の fMRI 測定には、7つのレストブロック (R) と 6つのタスクブロック (T) が含まれた。被験者は、レストブロックでは注視点を注視し続け、タスクブロックでは事前に指示された課題をおこなった。

## ② Voluntary saccade with eyes open

被験者は、スクリーン上に提示された 4つのランドマークのうち 1つを選び、自発的に任意の間隔でサッカードをおこなった (図 5)。

被験者には、1回のタスクブロック中の眼球運動数が visually guided saccade と同程度 (20回) になるように、visually guided saccade での眼球運動の間隔を参考にして課題をおこなうよう事前に指示した。また実験前には、実際に同じ条件で被験者に voluntary saccade をおこなわせ、眼球運動の間隔が適切なものになるようトレーニングをおこなった。その際には、実験者が眼球運動の間隔について適宜指示をおこなった。

## ③ Voluntary saccade with eyes close

被験者は、暗室内で目をつむり、任意の間隔で眼球運動をおこなった。ただし、目を閉じたままの状態では自発的に上下方向に目を動かすことが困難なため、この条件では眼球運動の方向は左右のみとした (図 6)。

1回のタスクブロック中の眼球運動数が visually guided saccade と同程度になるように、visually guided saccade での眼球運動の間隔を参考にして課題をおこなうよう、被験者には事前に指示した。また実験前には、眼球運動の間隔が適切なものになるようトレーニングをおこなった。その際、適宜実験者が眼球運動間隔について指示を与えた。

タスクブロックの開始と終了は、指にとりつけた触覚刺激装置により伝えられた。レストブロックでは、まっすぐ前を見ているつもりで、出



来るだけ目を動かさず安静にしているように、被験者に教示した。

先行研究では、何かを視覚的に思い浮かべる visual imagery で視覚野が活動することが報告されている (Chen et al., 1998; Klein et al., 2000)。そのため、被験者には、実験中に特定のイメージを思い浮かべて眼球運動することはしないようにと指示した。

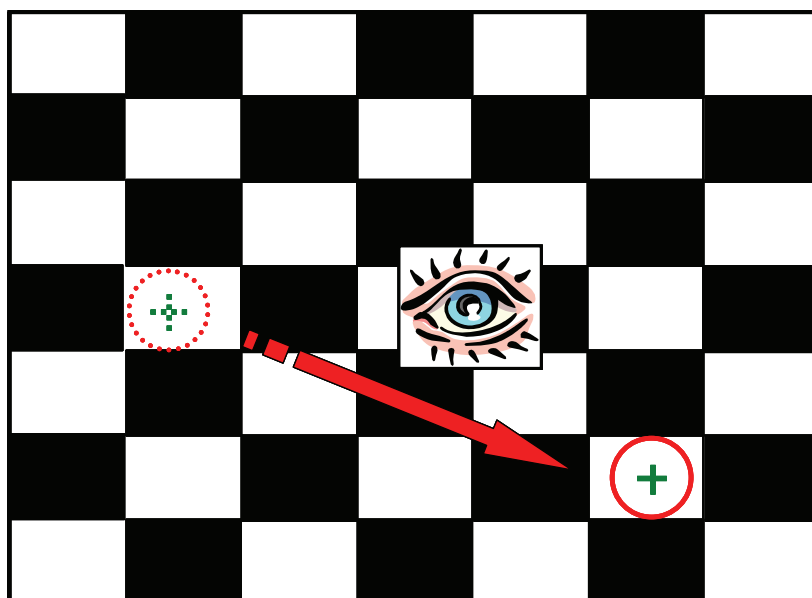


図 4 Visually guided saccade のイメージ図

被験者は、黒と白の格子模様背景上を移動するサッカードターゲット（図の緑の十字）の移動にあわせて目を動かした。

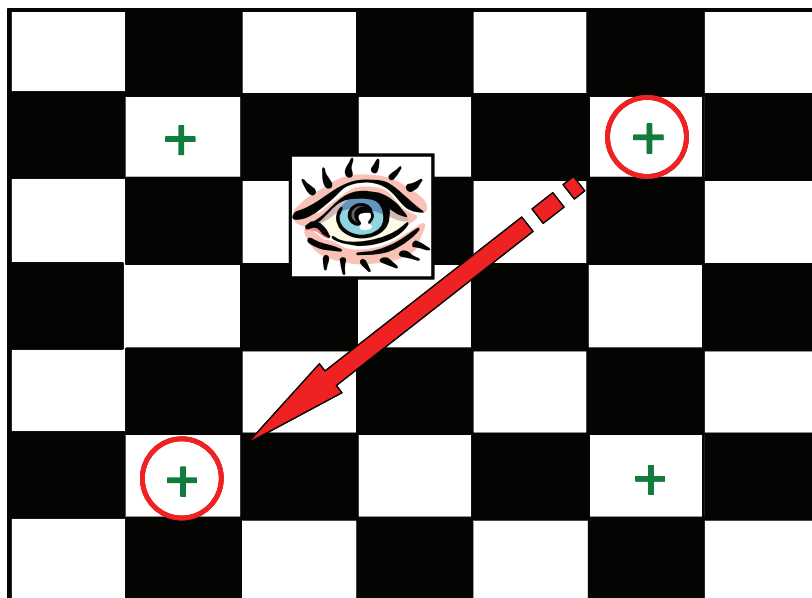


図 5 Voluntary saccade with eyes open のイメージ図

被験者は、スクリーン上に提示されている4つの十字のうち、どれか一つを選び、任意の時間間隔で眼球運動をおこなった。

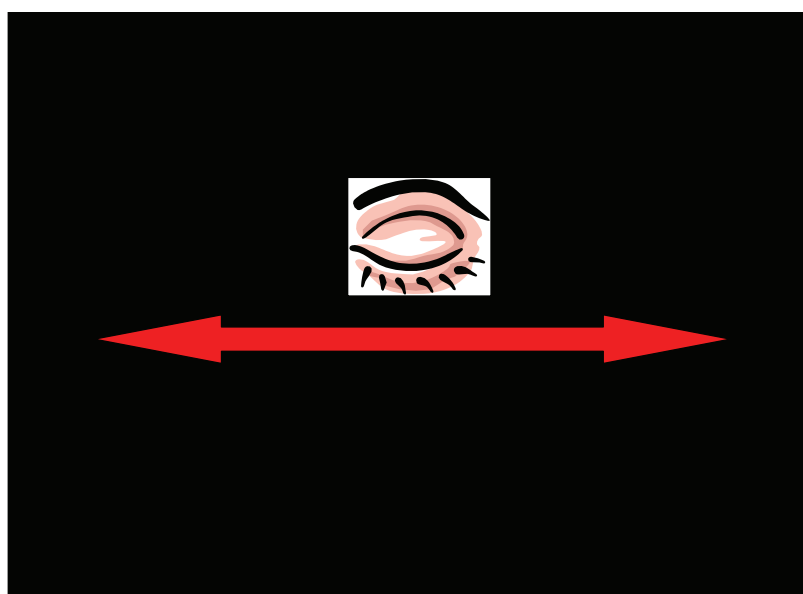


図 6 Voluntary saccade with eyes close のイメージ図

被験者は、暗所で閉眼状態のまま左右に任意の時間間隔で眼球運動をおこなった。

### (3) 視覚刺激

Visually guided saccade および voluntary saccade with eyes open では、背景として白と黒のチェッカーボード（高さ：視角  $14^\circ$ 、幅：視角  $20^\circ$ ）を提示し、その上に注視点として緑色の十字（高さ：視角  $0.2^\circ$ 、幅：視角  $0.2^\circ$ ）を画面の中心に提示した。

Visually guided saccade では、注視点と同じ緑色の十字の提示位置を変化させ、これをサッカードターゲットとした。一方、voluntary saccade with eyes open では、タスクブロックにおいて、スクリーンの四隅に緑色の十字を提示し、これをランドマークとした。ランドマーク間の間隔は、縦方向が視角  $7.9^\circ$ 、横方向が視角  $14.3^\circ$ であった。

視覚刺激は、PC (PC-9821Xa10, NEC) により作成され、MRI シールドルーム外にあるプロジェクタ (DLA-G10, Victor) からミラーを經由して、MRI ガントリの後方に置かれたスクリーンに投影された。被験者は、ヘッドコイルに取り付けられたミラーを介して、スクリーンに投影された視覚刺激を観察した（図 7）。視距離は 164cm であった。

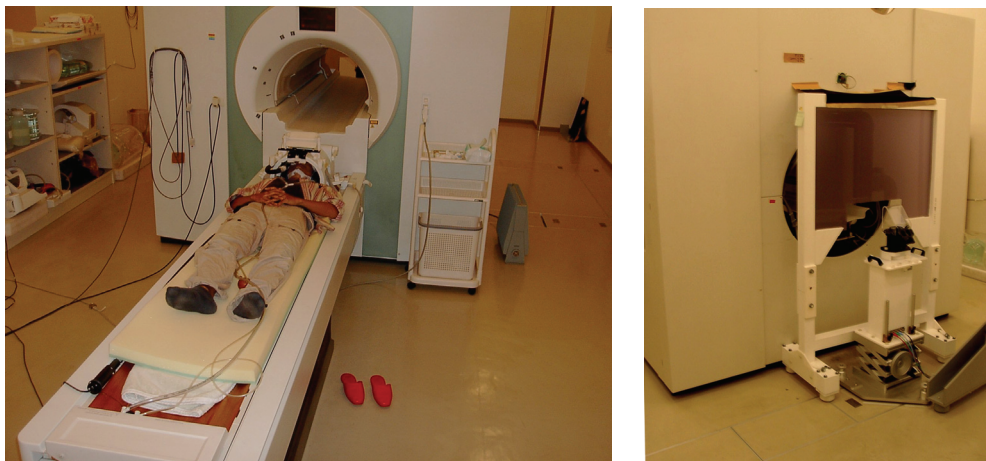


図 7 1.5T MRI 装置（左）と刺激提示用スクリーン（右）

被験者は patient table に横たわり、MRI ガントリ内に入った。ガントリ内の被験者は、ヘッドコイルに取り付けられたミラーを介して、MRI ガントリ後方のスクリーンを観察した。

#### (4) fMRI データ測定

fMRI データの計測は、1.5T MRI (MAGNETOM Vision, Siemens) でおこなった。

MRI の機能画像の撮像には、T2\* 強調シングルショット EPI シーケンスを用いた。スライス数は 24 枚とし、ほぼ全脳をカバーし、スライス面が AC-PC line と並行になるよう撮像位置を定めた。その他の撮像パラメータは、TR = 4sec, TE = 55.24ms, flip angle = 90°, FOV = 256 × 256mm (64 × 64 matrix), スライス厚 5mm であった。すべての条件で、1 回の測定につき 75 組の全脳の機能画像を撮像した。これを、被験者一人につき、各条件で 3 回繰り返した。

それに加えて、各条件につき機能画像と同じ撮像位置での T1 強調画像 (voxel size: 1 × 1 × 5 mm, TR/TE/FA = 360ms/6ms/90°, 24 slices) の撮像と、被験者ごとに全脳の詳細構造画像の撮像をおこなった (T1-weighted 3D MP-RAGE, voxel size: 1 × 1 × 1 mm, TR/TE/FA = 9.7ms/4ms/12°, 180 slices)。これらの構造画像は、機能画像を標準脳に合わせ込む際に用いられた。

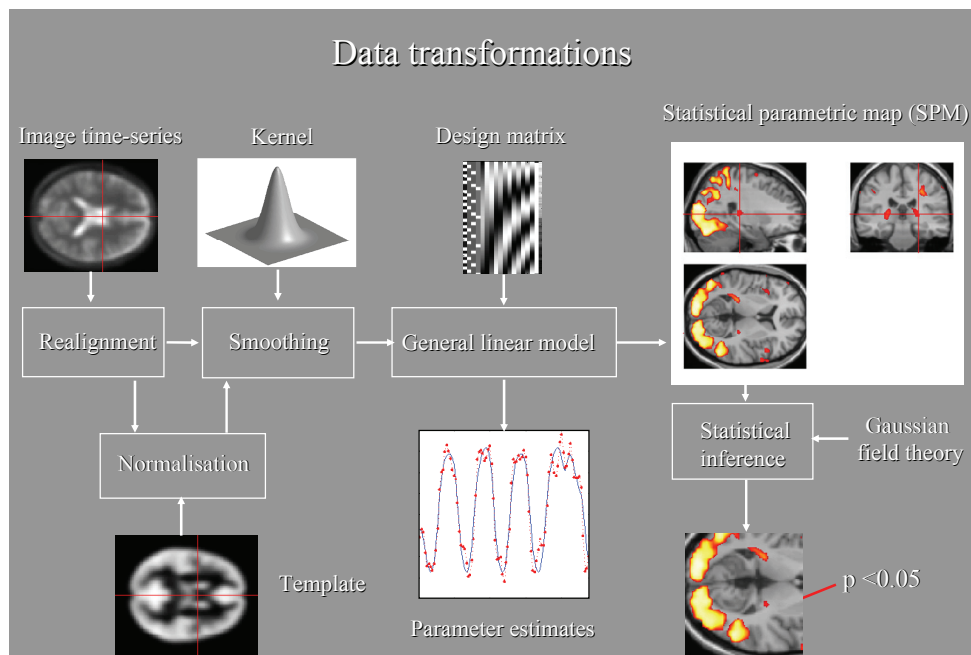


図 8 SPM2 でのデータ解析手順 (Frackowiak et al., 2003 より改変)

## (5) 解析方法

fMRI データの画像処理および統計解析には、MATLAB (Mathworks Inc) および SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London) を用いた。

fMRI データの前処理では、計測した全データに対して、(1) Slice timing correction、(2) Realign、(3) Normalization、(4) Smoothing をおこなった (図 8)。

Realign では、すべての EPI 画像を、各測定セッションの最初の volume に合わせた。Normalization では、被験者ごとの EPI 画像を標準脳 (MNI template) に合わせ込み正規化をおこなった。Smoothing には、空間的平滑化をおこなうために最大半値幅 (full width at half maximum; FWHM) が  $8 \times 8 \times 10\text{mm}$  の Gaussian kernel を用いた。

また、MRI の熱ドリフトや被験者の呼吸に伴う体動などによって生じる低周波ノイズを除去するため、fMRI データには high-pass filtering をおこなった。カットオフ周波数は、ブロック間隔の 2 倍である 40sec とした。さらに、AR(1) モデルを用いて fMRI データ時系列の自己相関の補正もおこなった。

解析は、boxcar function に hemodynamic response function (HRF) を convolution したものをモデルとして用い、実際に計測された blood oxygenation level dependent (BOLD) 信号時系列とのフィッティングをおこなった。グループ解析は、fixed effect analysis を用い、有意水準は、 $p < 0.05$  (family-wise error による多重比較補正あり) とした。

## 2.3. 結果

### (1) 行動

1 ブロックあたりの平均眼球運動数は、表 1 に示すとおり、voluntary saccade with eyes open が  $18.7 \pm 3.5$  回 (mean  $\pm$  S.D.)、voluntary saccade with eyes close が  $18.0 \pm 3.2$  回 (mean  $\pm$  S.D.) であり、各条件での 1 ブロックあたりの眼球運動数はほぼ同程度であった。

表 1 各眼球運動における 1 ブロックあたりの平均サッカード回数

	Visually guided saccade	Voluntary saccade with eyes open (mean ± S.D.)	Voluntary saccade with eyes close (mean ± S.D.)
Mean number of saccade	20	18.7 ± 3.5	18.0 ± 3.2

(2) 脳活動部位

① Visually guided saccade vs. Fixation

Fixation と比較して visually guided saccade で有意な賦活が見られた部位を図 9 に示す。

Visually guided saccade では、両側 precentral gyrus、medial superior frontal gyrus、intraparietal sulcus、occipital cortex および側頭葉後下部に有意な賦活が見られた。また、両側の putamen にもわずかながら有意な賦活が認められた。

② Voluntary saccade with eyes open vs. Fixation

Fixation と比較して voluntary saccade with eyes open で有意な賦活が見られた部位を図 10 に示す。

Voluntary saccade with eyes open では、両側の precentral gyrus、medial superior frontal gyrus、intraparietal sulcus、anterior cingulate cortex および occipital cortex に有意な賦活が見られた。また両側の lateral occipital cortex、putamen および insula にも有意な賦活が認められた。しかし、visually guided saccade で見られた側頭葉後下部における賦活は認められなかった。

### ③ Voluntary saccade with eyes close vs. Fixation

Fixationと比較して voluntary saccade with eyes close で有意な賦活が見られた部位を図 11 に示す。

Voluntary saccade with eyes close では、両側の precentral gyrus および medial superior frontal gyrus に有意な賦活が見られた。また、voluntary saccade with eyes open と同様に、putamen および insula にも有意な賦活が認められた。

一方、visually guided saccade や voluntary saccade with eyes open で見られたような、occipital cortex、lateral occipital cortex および parietal cortex、あるいは側頭葉後下部における有意な賦活は認められなかった。

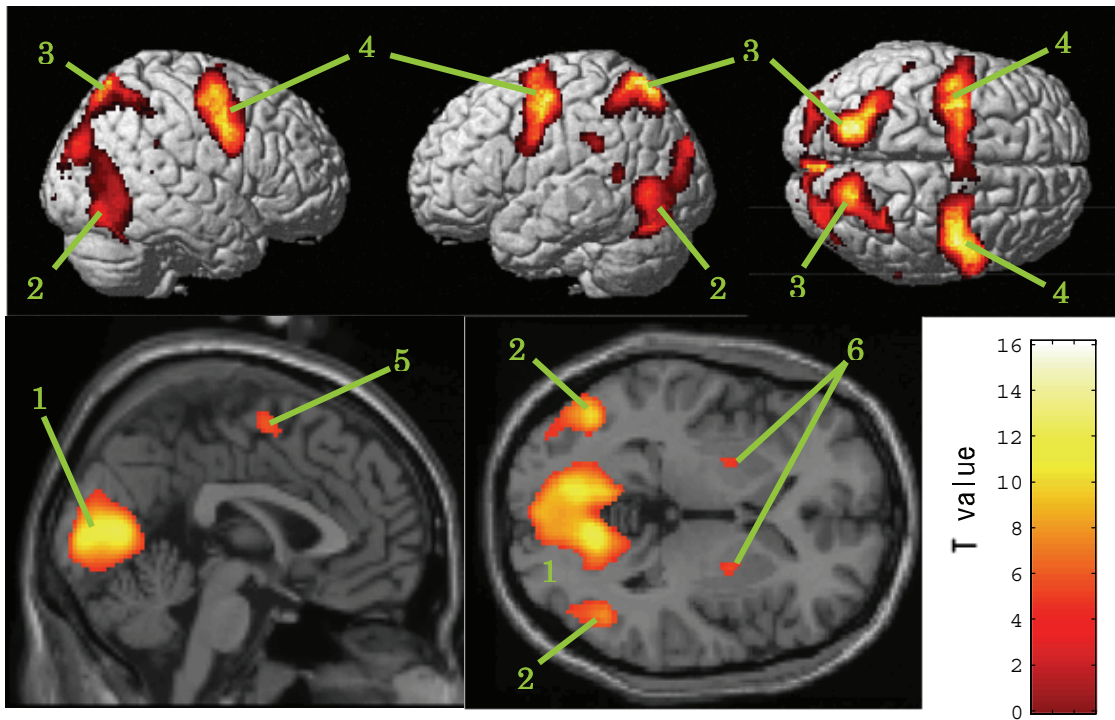


図 9 Visually guided saccade での脳活動部位

両側の視覚野 (1)、側頭葉後外側部 (2)、LIP (3)、FEF (4)、SEF (5)、被殻 (6) に、fixation に比べて visually guided saccade で有意な賦活が見られた。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE-corrected)。



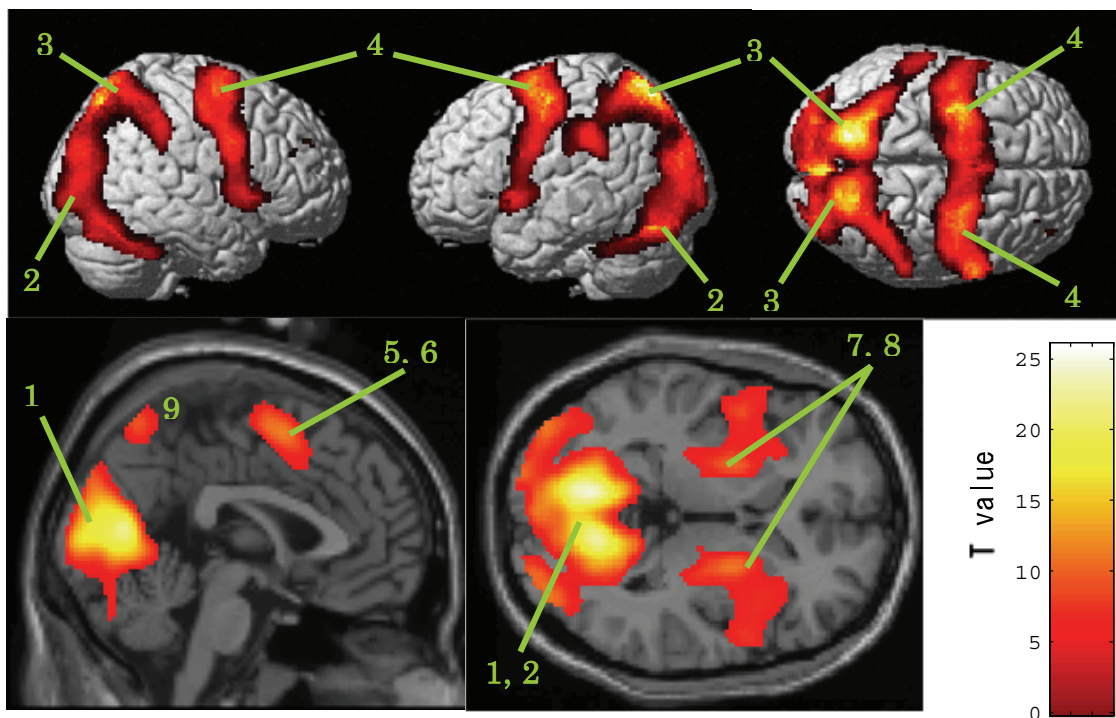
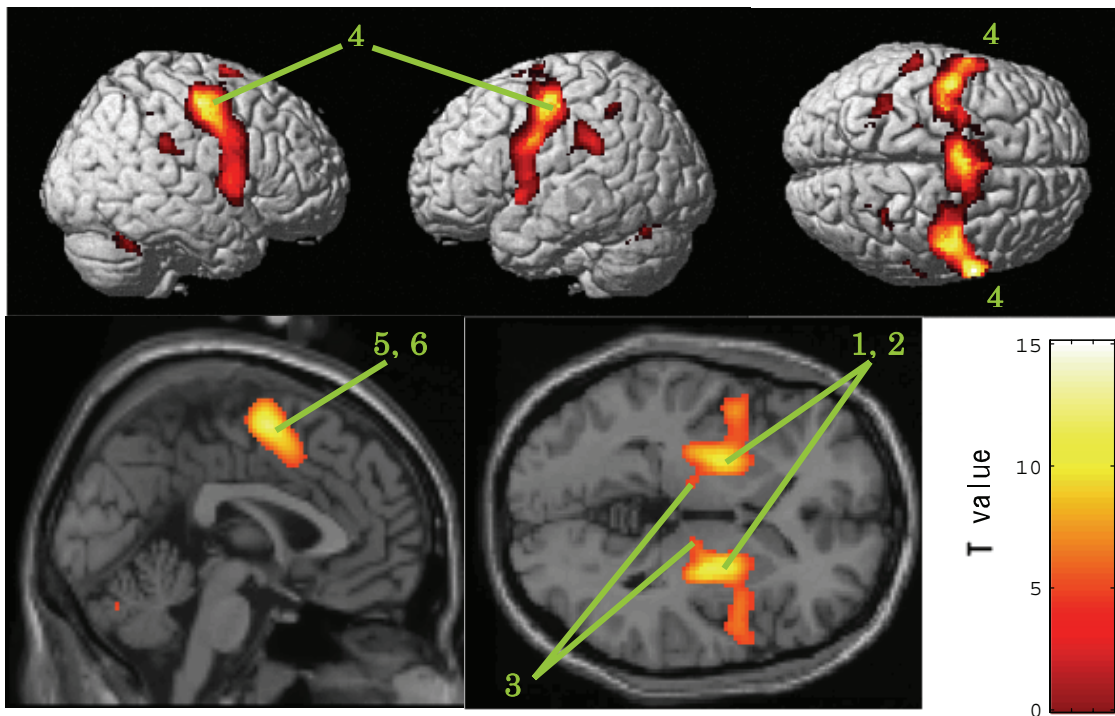


図 10 Voluntary saccade with eyes open での脳活動部位

両側の視覚野 (1)、後頭頭葉外側 (2)、LIP (3)、FEF (4)、SEF (5)、ACC (6)、被殻 (7)、島皮質 (8)、楔前部 (9) に、fixation に比べて voluntary saccade with eyes open で有意な賦活が見られた。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE-corrected)。



**図 11 Voluntary saccade with eyes close での脳活動部位**  
 両側の被殻 (1)、島皮質 (2)、視床 (3)、FEF (4)、SEF (5)、ACC (6) に、  
 fixation に比べて voluntary saccade with eyes close で有意な賦活が  
 見られた。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE-corrected)。

## 2.4. 考察

### (1) 視覚関連部位の活動

Visually guided saccade、voluntary saccade with eyes open、voluntary saccade with eyes close の 3 条件のうち、voluntary saccade with eyes close は視覚入力がまったく存在しない。したがって、他の条件で活動が見られるが、この条件では活動が見られない部位である occipital cortex や parietal cortex の活動は、サッカードに伴う網膜像の動き (retinal image motion) によって生じると考えられる。

先行研究で、primary visual cortex のニューロンは、サッカードに伴う retinal image motion に対して応答することが報告されている (Wurtz, 1969; Fischer et al., 1981)。このことは、今回の実験で、視覚入力の存在する条件でのみ occipital cortex の活動が見られたことと一致する。また、parietal cortex は、主に視覚性のサッカードに関与することが知られている (for review Pierrot-Deseilligny et al., 2004)。したがって、voluntary saccade with eyes close のような、定位する目標物のない眼球運動では有意な賦活が見られなかったものと思われる。

一方、側頭葉後下部 (MT+/V5 に相当) の活動は、visually guided saccade でのみ見られた。これまでの visually guided saccade を用いた先行研究で、MT+/V5 の活動は眼球運動数に比例することが分かっている (Kimmig et al., 2001)。したがって、この部位の活動は眼球運動によって生じる retinal image motion に対して反応するが、今回の結果は、retinal image motion だけでなく眼球運動のタイプ、つまり眼球運動が自発的におこなわれたか、それとも反射的におこなわれたかによって、MT+/V5 の活動は何らかの修飾を受けていることを示している。

### (2) 眼球運動関連部位の活動 (FEF, SEF, LIP)

FEF、SEF の活動は、3 条件すべてで見られた。一方、LIP の活動は、先に述べたとおり、視覚入力のない voluntary saccade with eyes close では見られなかった。

このことは、FEF および SEF が眼球運動の計画あるいは実行その

ものに関与しているのに対して、LIP は視覚に基づいた眼球運動あるいは定位行動に関与していることを示唆する。また、LIP で眼球運動前後での空間座標系の統合がおこなわれているとの知見 (Bellebaum et al., 2005) から、LIP が視覚に基づいた眼球運動でのみ有意な賦活を認めたことが説明できる。

Anterior cingulate cortex の活動は、visually guided saccade に比べ、視覚入力の有無に関係なく、voluntary saccade で明瞭な活動が見られた。これは、先行知見 (Gaymard et al., 1998a) と同様、anterior cingulate cortex が自発的な眼球運動にかかわるということを示す結果である。

### (3) 大脳基底核の活動

大脳基底核 (特に被殻) の活動は、3 条件すべてで見られたが、visually guided saccade に比べ、視覚入力の有無に関わらず、voluntary saccade でより明瞭な活動が見られた。したがって、被殻の活動は、眼球運動の実行に関与するが、反射的な眼球運動よりも自発的な眼球運動に直接的に関与すると考えられる。これは、自発的な眼球運動の計画・実行において、大脳基底核が行動の抑制・選択に関与するという知見と一致する (Petit et al., 1993; Vermersch et al., 1996; Matsuda et al., 2004)。

### (4) 眼球運動の自発的制御にかかわる脳部位

今回の結果は、大脳基底核、特に被殻が自発的な眼球運動に関与している可能性を示唆する。また、anterior cingulate cortex の活動も、visually guided saccade に比べ voluntary saccade で明瞭な活動が見られた。したがって、anterior cingulate cortex は、脳損傷症例研究により示唆されるとおり (Gaymard et al., 1998a)、自発的な眼球運動の制御に関与している可能性がある。

一方で、一般的に知られている眼球運動関連部位 FEF、SEF、LIP では visually guided saccade と voluntary saccade の間で活動の違いは認められなかった。さらに、LIP は、視覚入力の存在しない

voluntary saccade with eyes close では有意な活動が見られなかった。したがって、これらの部位の役割が、眼球運動の自発的性によって異なるとは考えにくい。

## 2.5. 実験 1 のまとめ

実験 1 では、fMRI を用いて、visually guided saccade、voluntary saccade with eyes open、voluntary saccade with eyes close の 3 条件で脳活動部位を比較することにより、どのような部位が自発的な眼球運動の制御に関与しているかを調べた。加えて、眼球運動に伴う網膜像の動き (retinal image motion) による賦活が、どのような部位で見られるかを調べた。

すべての条件で有意な賦活が見られたことから、眼球運動の実行そのものには FEF と SEF が関与することが示された。また、視覚入力の有無に関わらず voluntary saccade において有意な賦活が見られたことから、自発的な眼球運動の制御には anterior cingulate cortex と大脳基底核の被殻が関与することが示唆された。

一方、視覚入力の有無によって賦活の程度に有意な差が見られたことから、眼球運動に伴う視覚情報の処理には視覚野および頭頂葉が関与すると思われる。しかし、側頭葉後下部に位置する MT+/V5 は visually guided saccade では有意な賦活を示したが、voluntary saccade では視覚入力が存在するにも関わらず有意な賦活を示さなかった。このことは、MT+/V5 が visually guided saccade と voluntary saccade で視覚情報処理に関する役割が異なり、2 つの眼球運動で異なる活動の修飾がなされることを示唆する。

### 3. 実験 2：MT 野および MST 野の活動における眼球運動の自発性の影響の検討

#### 3.1. 目的

実験 1 では、visually guided saccade、voluntary saccade with eyes open、voluntary saccade with eyes close の 3 条件で脳活動部位を比較した。その結果、運動視を司る高次視覚野 MT+/V5 に相当する側頭葉後下部の活動が、visually guided saccade では見られるにも関わらず、voluntary saccade with eyes open では見られないことが分かった。両条件で、眼球運動によって生じる網膜像の動き (retinal image motion) は同様に存在すると思われるので、MT+/V5 の活動は 2 つの眼球運動課題の遂行における何らかの差異によって修飾を受けていることが推測される。

これまで、眼球運動に伴う MT+/V5 の活動は、眼球運動により生じる retinal image motion によって誘発されると考えられてきた。しかし、実験 1 で見られた条件間の差は、voluntary saccade では retinal image motion の MT+/V5 への入力抑制される、あるいは視覚入力に対する MT+/V5 の応答が抑制されることを示唆している。

Smooth pursuit に関する神経生理学的研究では、extraretinal information を用いて、MST で眼球運動情報と視覚入力とが統合されることが示唆されている (Newsome et al., 1988)。また、自発的な眼球運動である smooth pursuit と反射的な眼球運動である VOR では、MSTd ニューロンの反応性が異なり、これには extraretinal information の MST への入力寄与していると考えられている (Ono et al., 2006)。この他にも、smooth pursuit 中における視覚の安定性の維持、すなわち retinal image motion の知覚の抑制に MST が関与しているという報告がある (Erickson et al., 1991; Haarmerier et al., 1997; Inaba et al., 2007)。したがって、実験 1 で見られた MT+/V5 における visually guided saccade と voluntary saccade での活動の違いも、サッカードに伴う retinal image motion に対する MST の反応が

extraretinal information に基づいて修飾されたために生じたのではないかと考えられる。

しかし、実験 1 では、MT 野と MST 野の同定はしておらず、visually guided saccade と voluntary saccade で活動に差が見られた部位が、MT であるか、MST であるか、それともその両方であるのかを確認することは出来なかった。また、visually guided saccade と voluntary saccade では、回数こそ同程度ではあったものの、眼球運動の大きさや方向などは、両条件でかなり異なっていた。

そこで、この実験 2 では、localizer stimulus を用いて各被験者の MT と MST を事前に同定し、それぞれの部位の活動を、自発性の高い exploratory saccade と、それに比べて自発的な要素の少ない visually guided saccade で比較した。さらには、実験中、眼球運動計測装置を用いて exploratory saccade の眼球運動パターン（注視位置の時間変化）を計測し、同様の眼球運動パターンを visually guided saccade で再現するようにした。これにより、眼球運動パターンによる違いではなく、眼球運動の自発性の違いによって生じる MT 野あるいは MST 野における活動の違いを検討できるようにした。

## 3.2. 方法

### (1) 被験者

7 名（女性 2 名、男性 5 名）が実験に参加した。被験者の平均年齢は  $27.3 \pm 3.9$  歳（平均  $\pm$  標準偏差）、範囲は 24-35 歳であった。すべての被験者には、書面によりインフォームドコンセントを得た。この実験は、情報通信研究機構の生体倫理委員会の承認を受けておこなわれた。

### (2) 実験課題と実験デザイン

実験 2 では、眼球運動に伴う脳活動を調べる saccade experiment と、各被験者の MT および MST 野を同定する MT/MST localization の 2 つの fMRI 計測をおこなった。

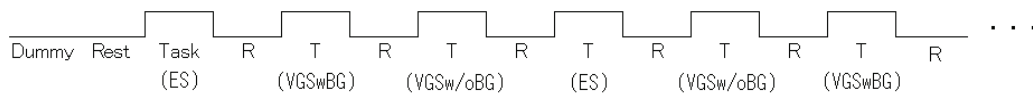


図 12 Saccade experiment における各実験条件の配置例

Saccade experiment では、exploratory saccade (ES)、visually guided saccade with a background pattern (VGS with BG)、visually guided saccade without a background pattern (VGS w/o BG) の 3 つの実験条件を用いた。1 回の fMRI 測定セッションでは、必ず ES が先におこなわれ、VGS with BG および VGS w/o BG の順序は、測定セッション内でカウンターバランスされた。3 つの条件のセットを、1 回の測定セッションで 4 回繰り返した。

### *Saccade experiment*

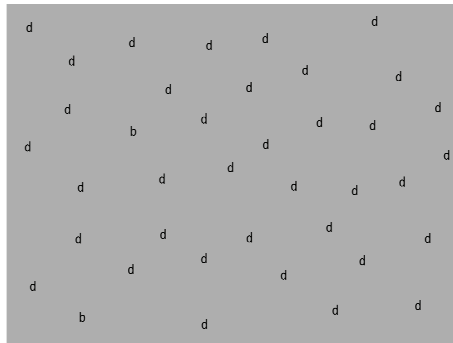
Saccade experiment では、実験課題に視覚探索課題 (exploratory saccade; 以下 ES と記す) と視覚探索課題中の眼球運動パターンを再現した visually guided saccade 課題を用いた。また、サッカーに伴う retinal image motion の影響を検討するため、visually guided saccade では、視覚探索課題中と同じ背景パターンを提示する条件 (visually guided saccade with a background pattern; VGS with BG) と、背景パターンを表示しない条件 (visually guided saccade without a background pattern; VGS w/o BG) の 2 つの条件を用意した。

実験デザインにはブロックデザインを用い、ES、VGS with BG、VGS w/o BG の各タスクブロックを、fixation をおこなうレストブロックで挟む形とした。1 回の測定セッション中、各タスクブロックは 4 回繰り返された。VGS with BG と VGS w/o BG の順番は、カウンターバランスされた (図 12)。

ES 条件 (図 13) では、被験者はスクリーンに提示された約 40 個のアルファベットのうち、事前に指定されたターゲット (今回の実験ではアルファベットの 'b' とした) を、ディストラクタ (今回の実験ではア

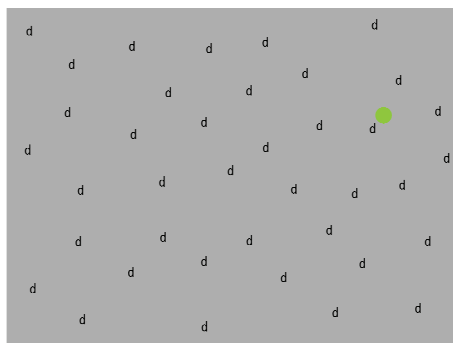


ルファベットの 'd') の中から探し出すように指示された。実験中、ターゲットが見つかったことの報告は求めなかった。



**図 13 Exploratory saccade (ES) 中に提示された視覚刺激の例**

被験者は、スクリーンに提示されたアルファベット（小文字の 'd'）の中から事前に指定された文字（小文字の 'b'）を探すために眼球運動をおこなった。



**図 14 Visually guided saccade with a background pattern (VGS with BG) で提示された視覚刺激の例**

ES で提示されたのと同じ背景上を動くサッカードターゲット（緑色の丸）の移動に合わせて、被験者は眼球運動をおこなった。

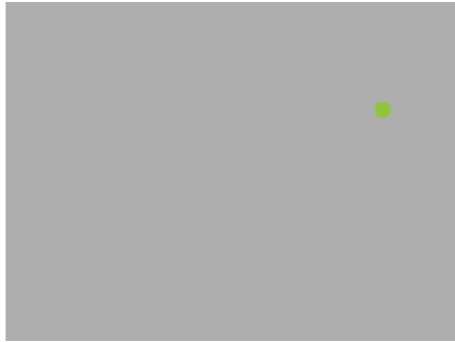


図 15 Visually guided saccade without a background pattern (VGS without BG) で提示された視覚刺激の例

背景パタンのない一様な灰色背景の上を動くサッカーターゲットの移動に合わせて、被験者は眼球運動をおこなった。

VGS with BG 条件 (図 14) では、被験者は ES 条件と同じような約 40 個のアルファベットからなる背景パタン上を動くサッカーターゲット (緑色の丸) の移動に合わせて視線を移動するよう指示された。

一方、VGS w/o BG 条件 (図 15) では、被験者は一様な灰色背景の上を動くサッカーターゲットの移動に合わせて目を動かすように求められた。

VGS with BG および VGS w/o BG におけるサッカーターゲットの移動は、その前におこなわれた ES 条件で記録された眼球運動パターンを再現するようにおこなわれた。

### *MT/MST localization*

Saccade experiment とは別に、各被験者の MT 野および MST 野を同定するための実験をおこなった。両領野の同定は、(1) moving dots/stationary dots による MT+/V5 の同定、(2) ipsilateral stimulation による MST 野の同定、(3) retinotopic mapping による MT 野の同定の順におこなった。

実験デザインは、(1) と (2) では stationary dots と moving dots の

ブロックデザインを採用した。また、(3) では、V1/V2/V3 を同定する際に用いる traveling wave を利用した retinotopic mapping と同様のデザインを用いた。

いずれの条件下での測定においても、被験者はスクリーンに提示された注視点を見続けるように求められた。

### (3) 視覚刺激

すべての視覚刺激は、VSG グラフィックスボード (Cambridge Research Systems, Ltd.) によって作成され、MRI シールドルーム外に設置されたプロジェクタ (DLA-G150CL, Victor) より、シールドルーム内のミラーを介して、MRI シールド内のスクリーンに提示された。スクリーンは、saccade experiment では MRI ガントリの後方 (図 16 中) に、MT/MST localization では MRI ガントリ内 (図 16 右) に設置された。被験者は、ヘッドコイルに取り付けられたミラーを介して、スクリーン上の視覚刺激を観察した (図 16 左)。視距離は、saccade experiment が 165 cm、MT/MST localization が 75 cm であった。



図 16 刺激観察用ミラーおよび刺激提示用スクリーン

MRI ガントリ内の被験者はヘッドコイルに取り付けられた刺激観察用ミラーを介して、スクリーンに提示された視覚刺激を観察した (図左)。刺激提示用スクリーンには、MRI ガントリ後方に置くもの (Saccade experiment) と、MRI ガントリ内に設置するタイプのものを用いた (MT/MST localization)。

### *Saccade experiment*

すべての視覚刺激は、一様の灰色背景（輝度: 11.2 cd/m<sup>2</sup>）の上に提示された。

視覚探索をおこなう ES 条件では、約 40 個の黒色の文字が提示された（図 13）。提示された文字のうち、2 つはターゲットであるアルファベットの 'b' で、それ以外のディストラクタは、アルファベットの 'd' であった。各文字の大きさは 0.5 cm（視角 0.17°）であった。

このような 40 個の文字の組が、1 つのタスクブロック中に、それぞれ 6 秒ずつ 4 回提示された。文字の位置は、毎回の提示ごとに変更された。

VGS with BG 条件では、ES 条件と同様に、灰色背景上に 40 個の文字が提示された（図 14）。それに加えて、緑色の丸（視角 0.43°）がサッカーターゲットとして提示され、被験者はそのターゲットを注視しているように求められた。

一方、VGS w/o BG 条件では、被験者が緑色の丸を注視するように求められていたのは VGS with BG と同様だが、文字パターンは提示されなかった（図 15）。

レストブロックでは、緑色の丸がスクリーンの中心に提示され、被験者はそれを注視するように求められた。

### *MT/MST localization*

MT 野、MST 野の同定のために、'Localizer'、'Ipsilateral'、'Retinotopy' という 3 種類の視覚刺激が用いられた。これらの刺激は、fMRI を用いてヒト MT 野および MST 野の同定をおこなった Huk らの研究と同じものを用いた（Huk et al., 2002）。

#### ① Localizer

黒の背景上に、200 個の白い点を提示した。白い点は、スクリーンの中央の固視点を中心にして半径 10°の範囲を、放射状に移動した。固視点として、赤い点をスクリーンの中心に提示した。白い点の運動方向は、運動残効が生じないように湧き出しと吸い込みを 1 秒ごとに切り替えた。

② Retinotopy (MT localizer)

MT 野の同定には、‘Retinotopy’ と呼ばれる視覚刺激が用いられた (図 17 上)。この視覚刺激では、黒の背景上に、スクリーン中央の固視点を中心にして半径  $10^\circ$  の範囲に 200 個の白い点を提示した。円内の角度  $90^\circ$  の範囲内の白い点のみ放射状に移動し、それ以外の点は静止したままであった。移動する白い点で定義された扇形の部分は、2 秒ごとに  $20^\circ$  ずつ回転し、36 秒で一回転した。スクリーン中心に固視点として赤い点を提示した。

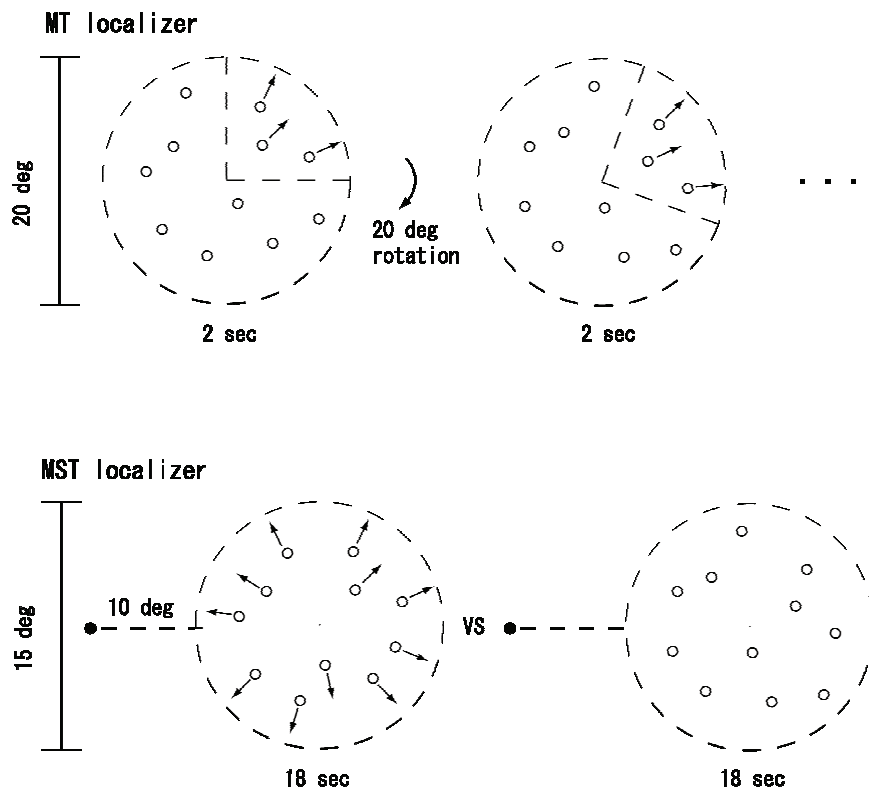


図 17 MT 野および MST 野の同定に用いた視覚刺激の概略

上: MT localizer ‘retinotopy’ – moving dot で定義された  $90^\circ$  の wedge が 2 秒ごとに  $20^\circ$  ずつ回転した。下: MST localizer ‘ipsilateral’ – moving dot と stationary dot が 18 秒ごとに切り替えられた。視覚刺激は、注視点から視角  $10^\circ$  離れた位置に提示された。

### ③ Ipsilateral (MST localizer)

MST 野の同定には、‘Ipsilateral’ と呼ばれる視覚刺激が用いられた (図 17 下)。この刺激では、黒の背景上に 200 個の白い点を半径 7.5° の円内に提示した。固視点はスクリーンの左右どちらかに提示し、もう一方の側に視覚刺激を提示した。視覚刺激の端から固視点までの距離は 10°であった。半径 7.5°の円内の点は、18 秒ごとに運動と静止を繰り返した。また、点の運動方向は、湧き出しと吸い込みを 1 秒ごとに切り替わった。

### (4) fMRI データ測定

Saccade experiment、MT/MST localization とともに、fMRI データの計測は、3T MRI (MAGNETOM Trio, Siemens) を用いた。

MRI での機能画像の撮像には、T2\* 強調シングルショット EPI シーケンスを用いた。また、機能画像と同じ撮像位置および撮像枚数での T1 強調構造画像 (voxel size: 1 × 1 × 3 mm, TR/TE/FA = 580ms/17ms/55°, 42 slices or 28 slices) の撮像をおこなった。さらに、全被験者に対して全脳の詳細構造画像の撮像をおこなった (T1-weighted 3D MP-RAGE, voxel size: 1 × 1 × 1 mm, TR/TE/FA = 2000ms/4.38ms/8°, 208 slices)。これらの構造画像は、機能画像を標準脳に合わせ込む際に用いられた。

### *Saccade experiment*

Saccade experiment での機能画像の撮像は、スライス数を 42 枚とし、全脳をカバーした。スライス面は transversal (MRI の Z 軸に対して垂直な面) とした。その他の撮像パラメータは、TR = 3sec、TE = 30ms、flip angle = 90°、FOV = 192 × 192mm (64 × 64 matrix)、スライス厚 3mm であった。

すべての条件で、1 回の測定につき 202 組の全脳の機能画像を撮像した。これを、被験者一人につき 4 回おこなった。

### *MT/MST localization*

MT/MST localization での機能画像の撮像は、スライス数を 28 枚とし、側頭葉後下部に位置する MT 野と MST 野が入るように撮像位置を定めた。スライス面は transversal とした。その他の撮像パラメータは、TR = 2sec、TE = 30ms、flip angle = 90°、FOV = 192mm (64 × 64 matrix)、スライス厚 = 3mm であった。

‘Localizer’、‘Ipsilateral’、‘Retinotopy’のすべての条件で、1 回の測定につき 126 組の機能画像の撮像をおこなった。‘Localizer’と‘Retinotopy’では、一人の被験者につき、これを 6 回繰り返した。また、‘Ipsilateral’では、左視野に刺激を提示した場合と、右視野に刺激を提示した場合で別々に計測をおこない、一人の被験者につき片側の視野あたり 12 回の測定をおこなった。

### (5) 眼球運動計測とサッカードの検出

Saccade experiment では、視覚探索をおこなう ES 条件中の眼球運動パターンを visually guided saccade において再現するため、ES 条件中における眼球運動を測定した。眼球運動の測定には、fMRI 用眼球運動記録・監視システム (ST-661, nac Image Technology) を用いた (図 18)。システムのサンプリング周波数は 240Hz であった。

記録された眼球運動は、オンラインで解析され、ES 条件での眼球運動の検出がおこなわれた。眼球運動の検出には、MATLAB 上で動作する自作のソフトウェアを用いた。

計測されたデータは、240Hz から 100Hz にダウンサンプリングされ、low pass filter ( $f_c = 70 \text{ Hz}$ ) がかけられた。そのデータを基に、次のような基準に基づいて眼球運動の検出がおこなわれた。

- 眼球運動の大きさが視角  $1^\circ$  以上であること
- 眼球運動の持続時間は 25 ms 以上であること
- 眼球運動の速度が、fixation period で計測されるノイズレベルよりも 3 S.D.以上の値であること

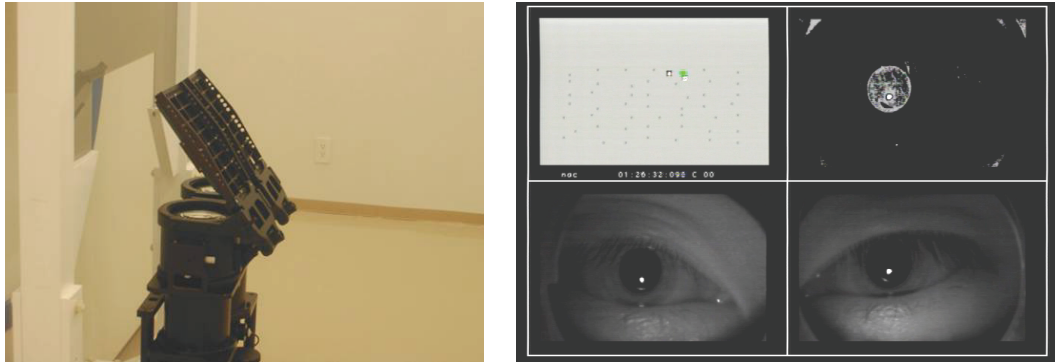


図 18 MRI 対応眼球運動計測システム 赤外線カメラ (左)と眼球運動モニタ画面 (右)

眼球運動速度の基準は、被験者ごとに、各測定セッションのはじめの fixation period のデータより求められた。

検出された視覚探索中の個々の眼球運動の開始のタイミングと停止位置の情報に基づいて、その後の visually guided saccade 課題におけるサカードターゲットの移動がおこなわれた。これにより、visually guided saccade 課題における眼球運動パターン(回数、方向、大きさ)は、視覚探索課題中の眼球運動パターンと似たものになることが期待された。すなわち、各条件間において、眼球運動パターンの違いによる脳活動の違いはほとんど生じないと考えられた。

#### (6) 解析方法

##### *Saccade experiment*

Saccade experiment において測定された fMRI データの解析には、SPM2 および MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>) を用いた。また、mrVista (<http://white.stanford.edu/software/>) も、結果の視覚化のために使用した。

SPM2 を用いて、fMRI データの realign および slice timing correction をおこなった。ただし、本研究では normalization および spatial



smoothing はおこなわなかった。これは、サルの電気生理学的研究や、これまでの fMRI study より、MT 野と MST 野が隣接していることが考えられ、normalization および spatial smoothing によって、両部位の活動を区別することが困難になることが予想されたためである。

SPM2 での統計解析では、boxcar function に HRF を convolution したものをモデルとして用い、このモデルと実際の信号時系列とのフィッティングの程度を評価した。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE による多重比較補正あり) とした。各測定セッションのはじめの 2 volumes は MR 信号が平衡状態に達していないため、解析から除外した。

その後、MarsBaR を用いて、MT と MST の両 region of interest (ROI) の BOLD 信号時系列を抽出し、fixation に対する条件ごとの信号増加の割合 (% signal change) を計算した。MT および MST ROI は MT/MST localization の結果に基づいて定めた。両 ROI における左右半球のデータは合算した。全被験者のデータを、MT および MST ROI ごとにプールして、そのデータに対して統計解析をおこなった。

#### *MT/MST localization*

各被験者の MT 野および MST 野の同定には、SPM2 および mrVista を用いた。

MT 野および MST 野の同定に際しては、先行研究 (Huk et al., 2002; Beauchamp et al., 2007) に基づいて、次のような仮定を置いた。

- MST 野は posterior part of inferior temporal sulcus (pITS) の前方かつ上方に位置する
- MT 野は pITS の後方かつ下方に位置する
- 刺激視野と同側半球の MST 野にも活動が生じる
- MT 野は V1/V2/V3 と同様に retinotopic map を持つ

両部位の同定は、はじめに、mrVista を用いて BOLD 信号時系列に対して 36 秒周期のサイン波のフィッティングをおこない、相関係数が 0.5 以上になる部分を調べた。

つぎに、SPM2により、MT localizer および MST localizer に対して有意な賦活を示す voxel を調べた。MST localizer に対しては、boxcar function に HRF を convolution したものをモデルとして用いて BOLD 時系列とのフィッティングをおこなった。一方、MT localizer に対しては Fourier set を用いたモデルと BOLD 時系列とのフィッティングをおこなった。この際、有意水準  $p < 0.01$  (多重比較補正なし) で、かつ 5 voxels 以上のクラスタを活動部位とみなした。

MT localizer と MST localizer で活動領域が重なった部分に関しては、MST に含まれるものとした。これは、同側視野に対する活動が、MST のもっとも顕著な特性と見なされているためである。

### 3.3. 結果

#### (1) 行動

各条件での眼球運動数、平均振幅および平均眼球運動間隔を表 2 に示す。

表 2 各条件での平均眼球運動数、平均振幅、平均眼球運動間隔

	ES (mean $\pm$ S.D.)	VGS with BG (mean $\pm$ S.D.)	VGS w/o BG (mean $\pm$ S.D.)
Mean number of saccade	59.3 $\pm$ 9.6	52.6 $\pm$ 9.0	53.6 $\pm$ 9.5
Mean saccade amplitude ( $^{\circ}$ )	2.6 $\pm$ 2.2	2.7 $\pm$ 2.1	2.6 $\pm$ 2.1
Mean saccade interval (ms)	338.8 $\pm$ 224.9	381.4 $\pm$ 307.9	373.4 $\pm$ 311.3

ES: exploratory saccade; VGS with BG: visually guided saccade with a background pattern; VGS w/o BG: visually guided saccade without a background pattern.

平均眼球運動数、平均振幅、平均眼球運動間隔は、ES、VGS with BG、VGS w/o BG の 3 条件でほぼ同程度であった。したがって、各条件間での活動部位の違いや賦活の程度の差に対する眼球運動数の違いによる影響は、その他の要因に比べて小さいものと考えられる。

## (2) 脳活動部位

### ①. Exploratory saccade vs. Fixation

図 19 に fixation に比べ exploratory saccade における賦活が有意であった部位を示す。

有意な活動が、occipital cortex、lateral occipital cortex、superior parietal lobule、lateral premotor area、pre-supplementary motor area (pre-SMA)、DLPFC で見られた。しかし、pITS では有意な賦活が見られなかった。

### ②. Visually guided saccade vs. Fixation

Fixation に比べ visually guided saccade で有意な賦活が見られた部位を図 20 に示す。

有意な活動が、occipital cortex、lateral occipital cortex、superior parietal lobule、lateral premotor area、pITS で見られた。

### ③. Exploratory saccade vs. visually guided saccade

Exploratory saccade と visually guided saccade を比べ、差が有意であった部位を、図 21 および図 22 に示す。

VGS 条件に比べ ES 条件で活動が大きかったのは、pre-SMA および ACC であった (図 21)。一方、ES 条件に比べ活動が有意に VGS 条件で大きかったのは、pITS のみであった (図 22)。さらに、VGS の方が ES に比べ活動が有意に大きかった pITS の部分は、MT/MST localization の結果と比較すると、MST に相当する部位であった (図 24)。

④. Visually guided saccade with- vs. without a background pattern

Visually guided saccade with a background pattern と Visually guided saccade without a background pattern を比較して、活動に有意な差が見られた部位を図 23 に示す。

有意な活動の差は、occipital cortex でのみ見られた。活動は、VGS w/o BG に比べ VGS with VG で有意に大きかった。

一方、VGS with BG に比べ、VGS w/o BG で有意な賦活を示す部位は認められなかった。

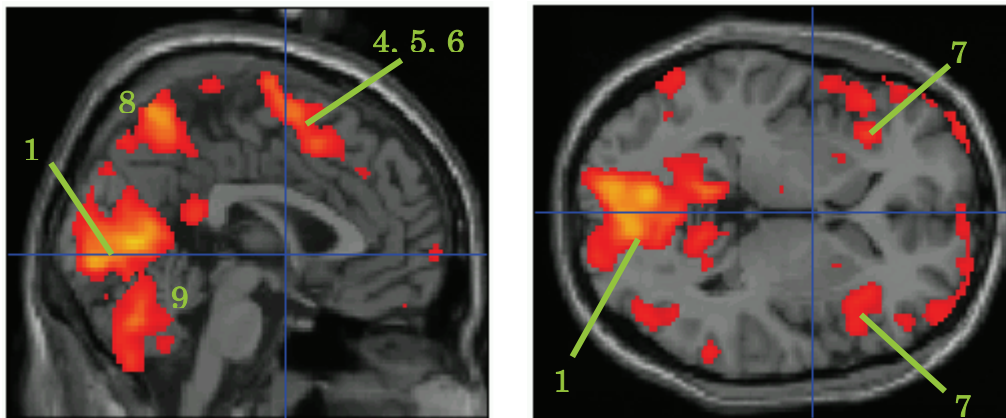


図 19 Exploratory saccade による脳活動部位

Fixation 時に比べ exploratory saccade の実行によって有意な活動が見られる部位が、後頭葉視覚野 (1)、FEF、LIP、SEF(4)、ACC (5)、pre-SMA (6)、前部島皮質 (7)、前楔部 (8)、小脳 (9)などで見られた。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE による多重比較補正あり)。

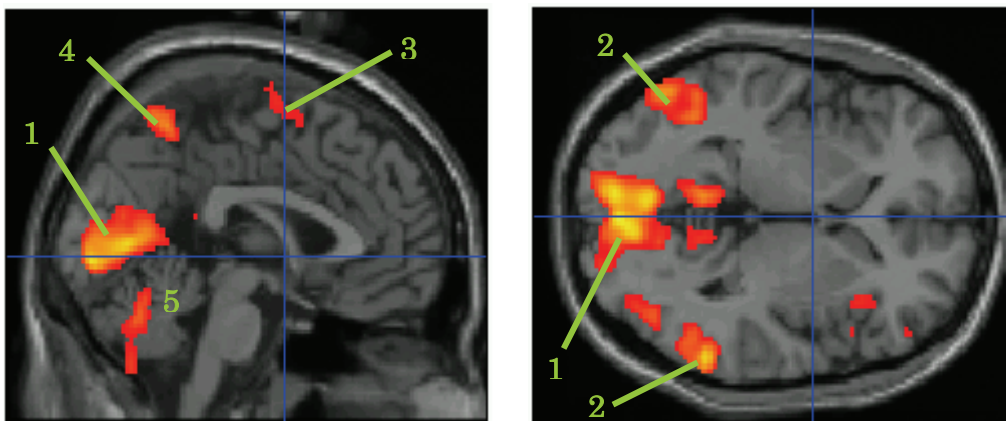


図 20 Visually guided saccade による脳活動部位

Fixation に比べ visually guided saccade の実行による有意な賦活が、後頭葉視覚野 (1)、側頭葉後外側部 (2)、FEF、LIP、SEF (3)、前楔部 (4)、小脳 (5) で見られた。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE による多重比較補正あり)。

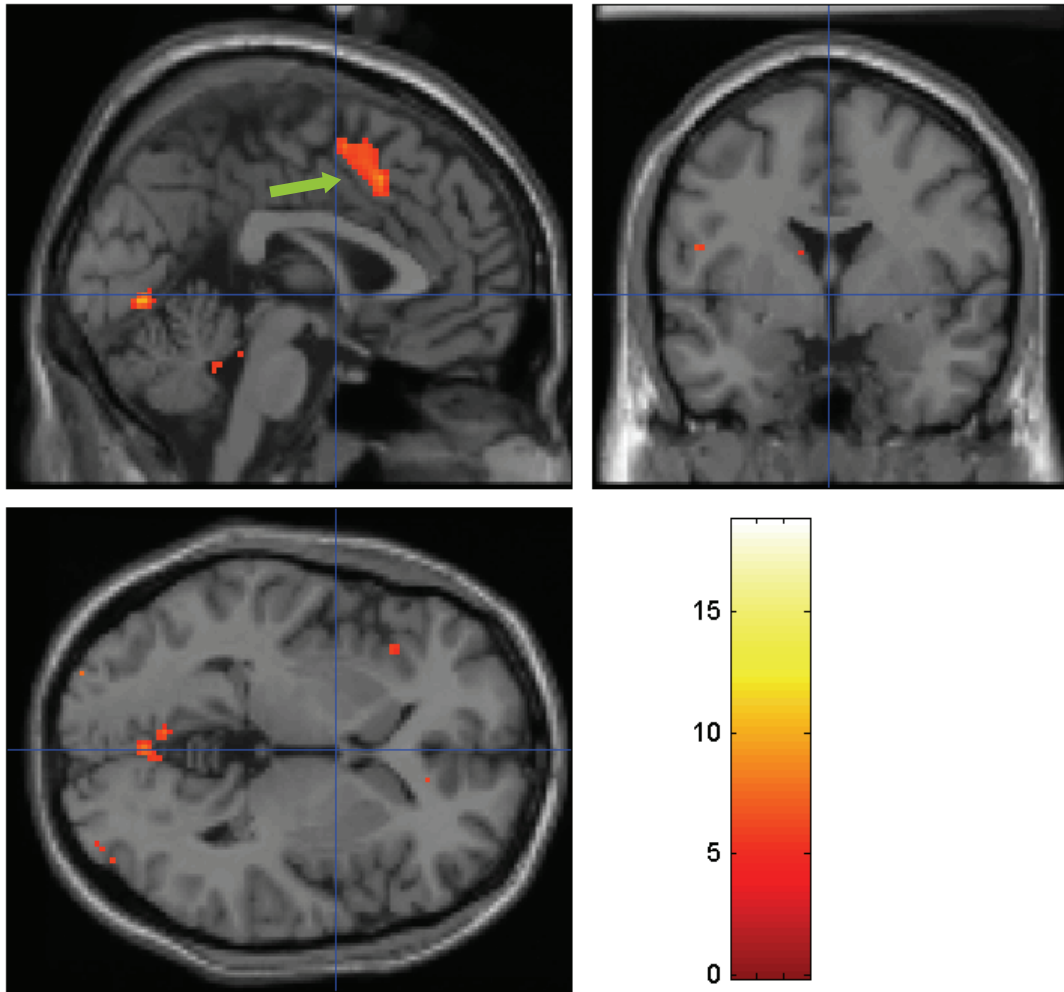


図 21 ES vs. VGS with BG で賦活に有意な差が見られた領域  
 Pre-SMA および ACC の活動は、VGS with BG に比べ ES 条件で有意に大きかった。有意水準は、 $p < 0.001$  (多重比較補正なし)。

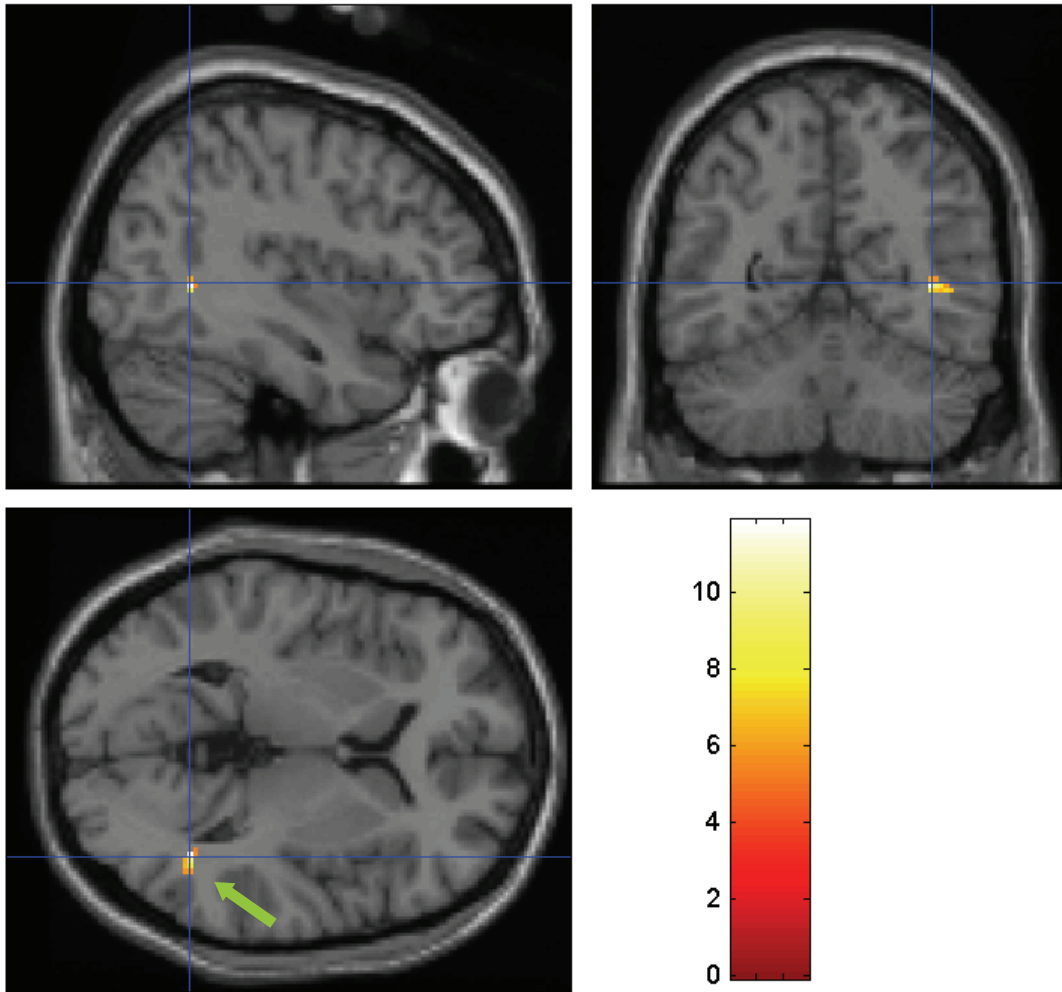


図 22 条件間で賦活に有意な差が見られた領域

側頭葉後下部の pITS (MT+/V5 に相当する) の活動は、ES に比べ VGS with BG で有意に大きな賦活が見られた。有意水準は、 $p < 0.001$  (多重比較補正なし)。

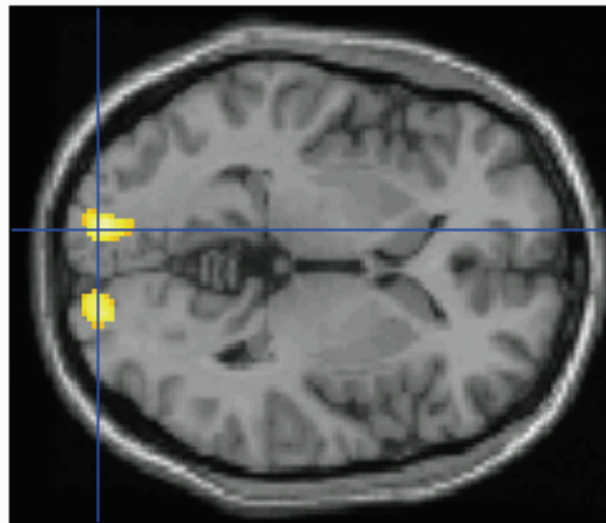
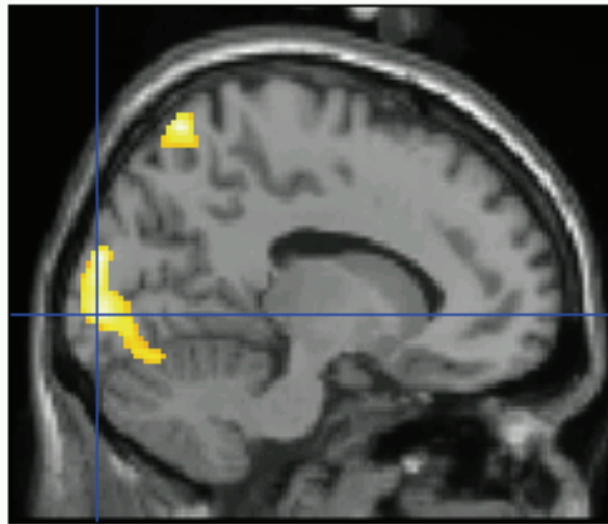


図 23 背景パタンの有無が脳活動に及ぼす影響 (FWE,  $p < 0.05$ )

脳活動が、VGS with BG > VGS w/o BG となる部位が、後頭葉視覚皮質で認められた。しかし、pITS では有意な賦活の程度の差は認められなかった。有意水準は、 $p < 0.05$  (FWE による多重比較補正あり)。



### (3) Region of Interest (ROI) 解析

MT および MST の賦活の程度の差を、ES、VGS with BG および VGS w/o BG の 3 条件で ANOVA を用いて検定した。

図 25 に示すとおり、MT の賦活は 3 つの条件で差が見られなかった ( $F_{2,39}=0.1, P=0.87$ )。一方、MST では、3 条件間で有意な差が見られた ( $F_{2,39}=8.8, P<0.05$ )。

さらに、各条件間で t 検定をおこない有意差を調べた結果、ES に比べ VGS with BG ( $t_{14}=4.3, P<0.001$ ) および VGS w/o BG ( $t_{14}=3.8, P<0.001$ ) での賦活が有意に大きかった。しかし、VGS with BG と VGS w/o BG は、MST においても有意な差は認められなかった ( $t_{14}=0.3, P=0.77$ )。

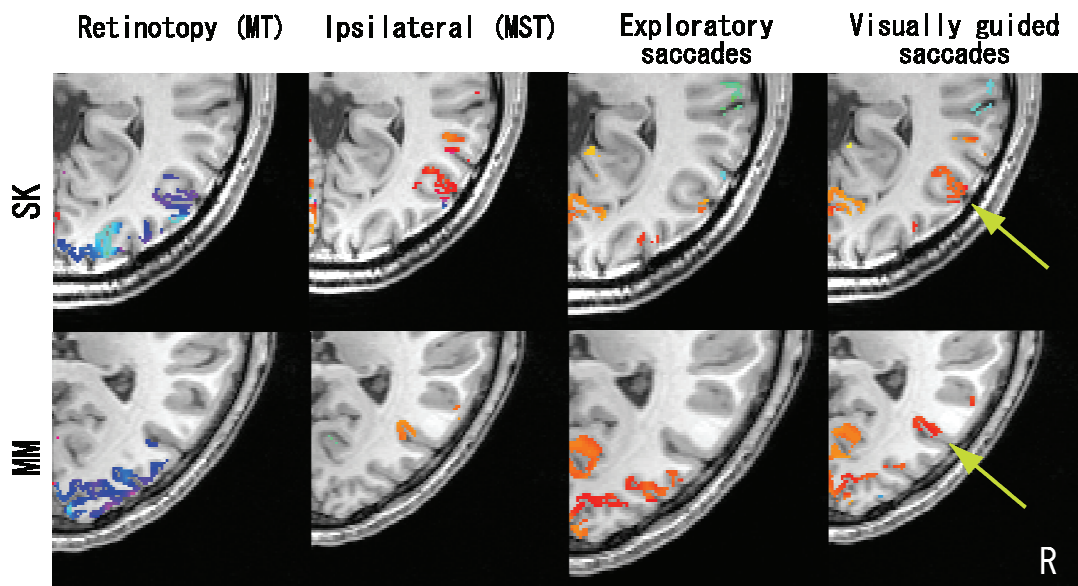


図 24 MT/MST localizer と saccade experiment における MT および MST 野の賦活

Retinotopy では、pITS の posterior bank で有意な賦活が見られる。一方、ipsilateral では、pITS の anterior bank に有意な賦活が見られる。また、exploratory saccade では pITS には賦活が見られず、visually guided saccade では ipsilateral と同様に pITS の anterior bank に有意な賦活が見られる。

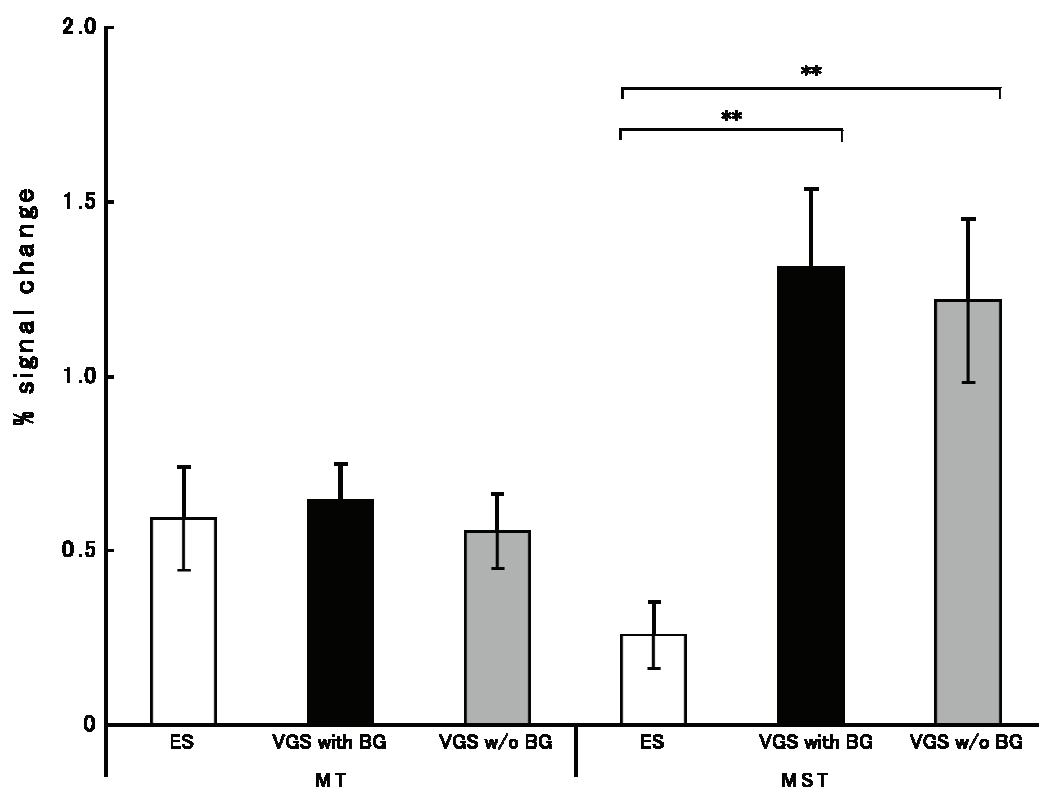


図 25 各条件における MT および MST ROI における % signal change  
 ES: exploratory saccade; VGS with BG: visually guided saccade with a background pattern; VGS w/o BG: visually guided saccade with a background pattern. 垂直のバーは標準誤差を表す。\*\*p<0.001

### 3.4. 考察

#### (1) MT 野および MST 野の活動と saccadic suppression

Visual cortex 特に calcarine sulcus 周囲の primary visual cortex では、すべての条件で有意な活動が見られた。しかし、MT 野の活動は、3つの実験条件のすべてにおいて、V1 の活動に比べ活動の程度は低下していた。また、MST 野においても exploratory saccade では有意な活動は見られなかった。

サルの V1 ニューロンは、眼球運動に伴う網膜像の動き (retinal image motion) に対応して発火することが報告されている (Wurtz, 1969; Fischer et al., 1981)。また、サッカードの回数に応じて V1 の活動は増大する (Kimmig et al, 2001)。したがって、眼球運動に伴う V1 の活動は、眼球運動によって生じる retinal image motion によって起きたものと考えられる。

MT 野および MST 野への入力は、視覚皮質を経由する膝状体経路と、上丘および視床枕を経由する膝状体外経路により伝えられる (Felleman and Van Essen, 1991; Rodman et al., 1989, 1990)。視覚皮質から MT 野および MST 野への投射が存在すること、また saccadic suppression によって抑制されるのは膝状体経路の大細胞系路によって伝えられる入力であることを考えれば、眼球運動によって生じる retinal image motion によって視覚皮質が賦活する一方で、MT 野および MST 野では V1 で見られたような賦活が見られなかったことは、MT 野および MST 野において、眼球運動に伴う retinal image motion に対する反応が抑制されたと考えられる。つまり、今回の結果は、MT 野および MST 野において saccadic suppression による活動の抑制が生じたことを表している。

また、特に MT の活動が、V1 の活動と比較して、すべての条件で抑制されていると考えられることから、眼球運動の種類に関わらず、我々が retinal image motion によって運動を知覚することがないことと対応すると思われる。その一方で、MST の活動が exploratory saccade では抑制されるが、visually guided saccade では抑制をされないことは、

visually guided saccade に比べ voluntary saccade で、saccadic suppression の強さが大きくなり、saccadic suppression の持続時間も延長するという心理物理実験の結果 (Takahashi et al., 1990) と対応すると思われる。ただし、visually guided saccade と voluntary saccade での MST の活動パタンの違いが、どのような機能的意味を持つのかについては、今回の結果のみから特定することは難しい。

## (2) MT 野と MST 野の条件間における活動パタンの違い

すべての実験条件において V1 で明瞭な活動が見られたのに対し、V1 からの投射を受ける MT 野では V1 と比べて活動が低下していた。一方、MST 野では、exploratory saccade では有意な活動が認められなかったのに対し、visually guided saccade では背景パタンの有無に関わらず有意な活動が見られた。

この結果は、これまでの fMRI study で見られた眼球運動に伴う MT+/V5 の活動が、MST 野の visually guided saccade における活動であったことを示唆する。この見方は、これまでの眼球運動に伴う MT+/V5 の活動を報告している fMRI study で、主に visually guided saccade が用いられていることとも一致する (Petit et al., 1999; Konen et al., 2004; Baker et al., 2006)。

では、visually guided saccade での MT 野と MST 野の活動の違いは、何によってもたらされるのであろうか？

これまで、眼球運動に伴う MT+/V5 の活動は、眼球運動によって生じる retinal image motion によって誘発されると説明されてきた (e.g. Konen et al., 2004)。しかし、視覚入力のない完全暗室下での、学習した空間位置への眼球運動によっても、サル MT 野および MST 野が活動することが報告されている (Bakola et al., 2007)。また、今回の実験で用いた、exploratory saccade と visually guided saccade with a background pattern とでは視覚的特性は変わらない。したがって、今回の結果を、眼球運動によって生じる retinal image motion だけでは説明することは出来ない。

一方、MST野の活動は、retinal image motionではなく、サッカードターゲットの移動によるものとも考えることも出来る。実際に物体が運動をしていなくても、仮現運動の知覚に MT+/V5 が関与することが知られている (Sterzer et al., 2006)。ただし、もし今回観察された MST の活動がサッカードターゲットの移動によるものだとすれば、この場合、MT野で活動が見られなかったことが説明できない。あるいは、MST野は、眼球運動中に実際の物体の運動と眼球運動による retinal image motion を区別し、実際の物体の運動にのみ応答するとの先行知見 (Ericson et al., 1991; Inaba et al., 2007) があるが、今回の実験の場合、サッカードターゲットの移動は、主に眼球運動がおこなわれていない状態のときに起こるので、visually guided saccade における MST野の活動はサッカードターゲットによるものとは考えにくい。

では、visually guides saccade でのみ生じる MST野の活動は、どのように説明することが可能だろうか？ Smooth pursuit における retinal image motion の知覚の抑制メカニズムを調べた研究において、MSTd ニューロンは、volitional eye movement (smooth pursuit) と reflexive eye movement (VOR) とでは反応が異なることが報告されている (Ono et al., 2006)。Smooth pursuit とサッカードにおける制御メカニズムの同一性を考えると、MSTでの反応が、このように volitional eye movement と reflexive eye movement で異なるということは、smooth pursuit だけでなくサッカードにおいても成り立ちうるのではないだろうか。

Smooth pursuit では、extraretinal information は MST のみに入力される (Newsome et al., 1988)。そして、上記の volitional eye movement と reflexive eye movement との MSTd ニューロンの反応の違いは、この extraretinal information に基づくものと考えられている (Ono et al., 2006)。したがって、サッカードにおいても、extraretinal information が MST にのみ入力され、それに基づいて活動の修飾が起こるとすれば、MT野の活動は条件間での差が見られなかったのに対し、MST野が visually guided saccade でのみ有意な活動を生じることが説

明できるのではないだろうか。

### (3) Exploratory saccade における自発的眼球運動の制御

実験 2 では、実験 1 とは異なり、回数だけでなく眼球運動パターンをできるだけ近づけた上で、voluntary saccade (exploratory saccade) と visually guided saccade で脳活動を比較した。

賦活が、visually guided saccade に比べて voluntary saccade で有意に大きかったのは、大脳の内側面に位置する pre-SMA あるいは anterior cingulate cortex の運動関連領域の吻側部 (rostral cingulate zone; RCZ) であった。Pre-SMA あるいは RCZ は、自発的な運動の制御に関与していることは先行研究で報告されており (Mueller et al., 2007)、今回の結果はこれと一致する。

ただし、実験 2 では、exploratory saccade で記録された眼位の変化を基に眼球運動を検出し、visually guided saccade を被験者におこなわせているため、どうしても visually guided saccade に比べて exploratory saccade の眼球運動数のほうが多い。FEF や LIP などの眼球運動領野の活動は眼球運動数に比例するので (Kimmig et al., 2001)、pre-SMA あるいは RCZ の活動の条件間での差も、眼球運動数を反映したものと考えられなくもない。しかし、visually guided saccade では、眼球運動をまったくおこなわない fixation と比較しても pre-SMA あるいは RCZ の賦活は有意ではない。したがって、これら部位の活動は、exploratory saccade に特異的な活動であると考えられることができる。

### 3.5. 実験 2 のまとめ

今回の研究では、exploratory saccade、visually guided saccade with a background pattern、visually guided saccade without a background pattern の 3 条件で、出来るだけ眼球運動パターンを揃えた上で脳活動部位を比較することにより、どのような部位が自発的な眼球運動の制御に

関与しているかを調べた。また、実験 1 で見られた visually guided saccade と voluntary saccade での MT+/V5 における賦活の差が、実際には MT で生じているのか、あるいは MST で生じているのかを、各被験者で MT および MST を同定して確認した。

Visual cortex の活動は、すべての条件で fixation に対して有意に賦活しており、また視覚パタンの有無により賦活の程度に差が認められた。それに対して、V1 からの投射を受ける MT の活動は、V1 に比較してすべての条件で賦活の程度が低下しており、条件間での差も認められなかった。さらに、MST の活動は exploratory saccade では有意な賦活が見られなかったが、visually guided saccade では有意な賦活が見られた。

これらの結果より、視覚野においてすべての条件で有意な賦活が見られた一方、MT ではすべての条件で、また MST では exploratory saccade で活動が低下していたことから、先行研究で示唆されているように、これら部位の活動の抑制は saccadic suppression の存在を反映しているものと考えられる。

MST の活動が、visually guided saccade では有意な賦活が認められたが、exploratory saccade では有意な賦活が認められなかったのは、この両条件下で眼球運動による retinal image motion はほぼ等しかったことを考慮すれば、視覚入力による差ではなく、眼球運動課題における特性の違い、特に眼球運動の実行の自発性の違いが、両条件での活動の違いに反映されているのではないかと考えられる。このことは、MST にのみ extraretinal information が入力されること (Newsome et al., 1988)、さらにはこの情報を基に MST ニューロンの活動が眼球運動の自発性によって変化するという先行知見 (Ono et al., 2006) からも示唆される。

これまでの fMRI 研究では、MT と MST の区別をせず、眼球運動によって生じるこれら部位の活動は retinal image motion によるものとされてきた。しかし、今回の結果は、これまでに報告されている眼球運動に伴う MT+/V5 の活動が MST で生じており、さらには、眼球運

動によって生じる retinal image motion に対する MST の反応が extraretinal information に基づいて修飾されることを示した。この結果は、眼球運動中の視覚情報処理における MT と MST の役割を考える上で、重要な知見であると思われる。

さらに、今回の実験では、pre-SMA または RCZ で exploratory saccade でのみ眼球運動に伴う賦活を示した。このことは、これら部位が自発的な眼球運動の計画・遂行において重要な役割を担うことを示唆するものである。



#### 4. 総合考察

本研究は、自発的な眼球運動の生成・制御および眼球運動中の知覚の安定性の維持に関して、それぞれが脳内のどのような部位で処理されているか、また2つの神経メカニズムがどのように協調して働いているかを調べるため、2つの実験をおこなった。実験1では「眼球運動の自発性による脳活動部位の違いと眼球運動中の視覚入力に対する脳活動」を検討し、実験2では「MT野およびMST野の活動における眼球運動の自発性の影響」を検討した。

実験1では、visually guided saccade、voluntary saccade with eyes open、voluntary saccade with eyes close という3種類の眼球運動課題を用い、課題中の脳活動部位を比較した。その結果、視覚入力の有無によらず visually guided saccade に比べ voluntary saccade で、anterior cingulate cortex と大脳基底核の被殻の有意な活動が見られた。また、MT+/V5 に相当する後頭葉後外側部は、visually guided saccade では有意な賦活が見られたが、voluntary saccade では視覚入力が存在しても賦活は認められなかった。

一方、実験2では、exploratory saccade、visually guided saccade with a background pattern、visually guided saccade without a background pattern の3条件で、脳活動を比較した。実験2では、眼球運動計測システムを用いて、exploratory saccade の眼球運動パターンを visually guided saccade で再現し、眼球運動パターンの違いが脳活動に影響を及ぼさないようにした。実験の結果、後頭葉視覚野はすべての条件で fixation に比べて有意な賦活を示した。しかし、MT野では、すべての条件で V1 に比べて賦活の程度は低下しており、また MST野においては exploratory saccade において有意な賦活が認められなかった。さらに、exploratory saccade でのみ pre-SMA あるいは RCZ に有意な賦活が見られた。

今回、実験1と実験2で得られた結果より、(1) 眼球運動中の視覚情報処理における MT と MST の役割は異なる、(2) anterior cingulate

cortex は自発的眼球運動の生成に関与する、(3) anterior cingulate cortex の活動が MST の活動を修飾する可能性がある、という 3 つのことが最終的に示唆される。

#### 4.1. MT と MST で眼球運動中の視覚情報処理における役割が異なる

これまで、PET や fMRI を用いた imaging study では、動物を用いた電気生理学的研究とは異なり、運動視に関わる高次視覚野である MT 野と MST 野を同定せず、MT+/V5 として扱ってきた。そのため、眼球運動に伴って MT+/V5 が活動したとしても、それが MT の活動であるのか、MST の活動であるのか、または両部位が共に活動しているのかを区別して議論することはできなかった。

しかし、smooth pursuit 中の MT ニューロンと MST ニューロンの反応を調べた実験では、眼球運動をおこなう active viewing と眼球運動をおこなわず刺激パターンを動かす passive viewing とを比較すると、両部位のニューロンの反応は異なることが報告されている (Erickson and Their, 1991; Ono et al., 2006; Inaba et al., 2007)。したがって、ヒトでも、MT と MST を区別し、それぞれの領野における眼球運動中の反応を調べることは、眼球運動中の視覚情報処理を考える上できわめて重要な意味を持つはずである。

本研究では、被験者の MT と MST を同定し、それぞれの領域での眼球運動中の活動を比較した。そして初めて、同一の眼球運動課題であっても MT と MST の活動が異なること、さらに眼球運動課題の種類によって MST の活動が異なることを示した。

多くの imaging study で、サッカードに伴う MT+/V5 の活動は、眼球運動によって生じる retinal image motion によるものとされてきたが、今回の結果は単に MT+/V5 が retinal image motion によって賦活するのではなく、retinal image motion による MST の反応が extraretinal information によって修飾されることを示唆している。

もし、先行研究で述べられているように、MT+/V5 の活動が retinal

image motion によって生じるのであれば、実験 1 において visually guided saccade と voluntary saccade with eyes open で共に MT+V5 の活動が見られるはずであるし、実験 2 においては exploratory saccade と visually guided saccade with a background pattern で MT+V5 つまり MT と MST の両方で有意な活動が見られるはずである。しかし、本研究では、そのような結果は得られなかった。また、実験 2 において、背景パターンがある場合とない場合の脳活動を比較したが、背景パターンの有無による賦活の違いは V1 では見られたが、MT あるいは MST では見られなかった。以上のことは、眼球運動に伴う MT+V5 の活動が、単純に眼球運動に伴う retinal image motion によるものではないことを示している。

サル電気生理学的研究 (Thiele et al., 2002, Ibbotson et al., 2007) やヒトの fMRI study (Kleiser et al., 2004) より、MT+V5 が saccadic suppression に関与すると考えられてきた。実験 2 において、visual cortex の活動が retinal image motion によって生じたのに対し、MT では V1 に比べすべての条件で活動に低下が見られたことは、MT が saccadic suppression に密接に関わっていることを示唆している。

Saccadic suppression では、視覚感度の低下と共に、眼球運動前後での網膜像の変化に対する運動の知覚の抑制がなされなければならない。眼球運動をおこなう active viewing と眼球運動をおこなわず視覚刺激が動く passive viewing では、視覚感度の低下は、その時間特性も含めて、ほぼ変わらない。しかし、運動に対する感覚は大きく異なる。Active viewing では眼球運動前後でまったく外界が動いたようには感じない、あるいは視覚刺激の動きは感じて、そこに強い驚きは生じない。一方 passive viewing では、明瞭な運動の感覚が生じ、そこに驚きを感じる (Burr et al., 1982)。我々の視覚刺激に対する運動の感覚は、Newsome らがサルで示したように MT ニューロンの活動と密接な関連がある (Newsome et al., 1989)。したがって、visually guided saccade と voluntary saccade のどちらの眼球運動においても眼球運動後に運動が知覚されることがないのは、眼球運動中には MT の活動が抑制されるた

めと考えられる。

では、MST の visually guided saccade における活動は、何を意味するのだろうか？ Smooth pursuit 中の MST の活動を調べた研究では、MST は retinal image motion ではなく眼球運動中における対象物の実際の運動をコードすることが分かっている (Erickson and Their, 1991; Inaba et al., 2007)。これを、本研究の結果に当てはめれば、視覚刺激の中で変化が生じるのはサッカードターゲットの位置だけであるので、MST は visually guided saccade のサッカードターゲットの運動をコードすることになる。ただし、サッカードターゲットの位置の変化は、ほとんどのものでは、眼球運動中に生じているわけではない。したがって、smooth pursuit の知見を直ちにサッカードに適用することはできない。

MST の活動は、visually guided saccade では有意な賦活が見られるが、voluntary saccade では見られない。これと一致する心理実験の結果として、visually guided saccade に比べ voluntary saccade で、saccadic suppression が強く、また持続時間も長いという知見がある (Takahashi et al., 1990)。したがって、MST の活動は、saccadic suppression の視覚感度の修飾に関わっている可能性がある。しかし、サッカード中の視覚情報処理における MST の役割については、今後さらに詳しい研究をおこなうことが必要である。

#### 4.2. Anterior cingulate cortex は自発的眼球運動の生成に関与する

本研究では、実験 1 と実験 2 で、共に voluntary saccade をおこなわせ、そのときの脳活動を調べた。実験 1 では、視覚入力に関係なく anterior cingulate cortex と 大脳基底核の被殻に、voluntary saccade に特異的な活動が見られた。一方、実験 2 では、pre-SMA および anterior cingulate cortex で voluntary saccade に特異的な活動が見られた。

実験 1 と実験 2 で、賦活された脳部位は若干異なる。これは、2 つの

実験が異なる MRI 装置でおこなわれているということが関係している可能性もあるが、おそらくは実験 1 と実験 2 で課題として用いた voluntary saccade の特性が違うことによって生じたものと考えられる。

実験 1 では、voluntary saccade として、スクリーンの四隅に置かれたランドマークのうち 1 つを選んで任意のタイミングでサッカードをおこなうよう被験者は求められた。また、その際には 20 秒間で 20 回のサッカードをおこなうよう指示された。したがって、被験者は、課題遂行中、常に「いつ眼球運動をおこなうか」を考えていなければならなかった。一方、実験 2 では voluntary saccade として視覚探索をおこなわせた。また、この際には、特定の眼球運動パターンが生じないように、偏り無くさまざまな位置を見るように指示した。したがって、被験者は、「どこに眼球運動をおこなうか」を常に強く意識していなければならなかった。つまり、実験 1 は「いつ運動をおこなうか」という点が強調された課題であり、実験 2 は「どこに運動をおこなうか」という点が強調された課題になっていた。

これまでの先行知見では、大脳基底核は self-paced movement に関係することが知られている (Nixon and Passingham, 1998)。また、pre-SMA も self-paced movement に関与すると考えられている (Cunnington et al., 2002, 2003)。それに対して、anterior cingulate cortex の運動関連部位である RCZ は、「どのような運動をするか」ということに関与しているとする研究がある (Muller et al., 2007)。したがって、実験 1 と実験 2 で共通して活動が見られた RCZ を含む anterior cingulate cortex が自発的な運動の開始・生成に関与していると思われる。今後は、自発的運動の制御において、なにを行為者が決めるのかを、さらに厳密に統制した実験がおこなわれる必要があるだろう。

#### 4.3. Anterior cingulate cortex の活動は MST の活動を修飾している可能性がある

実験 2 の結果は、MST の活動のみ、exploratory saccade と visually

guided saccade とで異なっていることを示した。先にも述べたように、exploratory saccade と visually guided saccade とでは、ほぼ視覚刺激の特性は同じであったことを考えれば、これは眼球運動課題が自発的な眼球運動であったか、それとも比較的自発性の少ない眼球運動であったかの違いを反映するものではないだろうか。

実験 1 でおこなった voluntary saccade にせよ、実験 2 でおこなった exploratory saccade にせよ、「いつ眼球運動をおこなうか」あるいは「どこに眼球運動をおこなうか」は、被験者が決めなければならなかった。一方、visually guided saccade の場合には、「いつ」という要素も「どこに」という要素も、提示される視覚刺激によって一意に定められる。したがって、本研究で用いた眼球運動課題において、visually guided saccade と voluntary saccade あるいは exploratory saccade とでは自発性が大きく異なると考えられる。

眼球運動中の MSTd ニューロンの活動を調べた研究において、自発的におこなう smooth pursuit と反射的に生じる VOR では、MSTd ニューロンの反応性が異なると報告されている (Ono et al., 2006)。さらに、Ono らは、このように眼球運動の自発性によって MSTd ニューロンの反応性が異なるのは、MST にのみ入力される extraretinal information によって MSTd ニューロンの活動が眼球運動の自発性に応じて異なる修飾を受けるからだろうとしている。おそらく、実験 2 で見られた MST の活動の違いも、このような extraretinal information に基づいて異なる修飾がおこなわれていることで生じると考えられる。

そうであれば、MST に入力される extraretinal information は、どこから送られるものだろうか？ Ono らは MSTd ニューロンの活動を修飾する extraretinal input の起源については、触れていない。しかし、先行知見からは、上丘、FEF/LIP、DLPFC、pre-SMA あるいは ACC などが、その候補として考えられる。

上丘は眼球運動の運動指令を最終的に送信する部位である。また、Sommer と Wurtz は、上丘から視床 MD 核を経由して FEF に投射する信号 (corollary discharge) の存在を報告し、これにより FEF による

一時的な受容野のシフトが生じることを報告している (Sommer and Wurtz, 2006)。しかし、上丘からの出力される運動信号が、visually guided saccade と voluntary saccade で異なることは考えにくく、上丘からの corollary discharge が今回観察された条件間での MST の活動の違いを生じさせているとは考えにくい。

また、LIP および FEF は、上丘に直接に投射をもち、皮質において眼球運動の制御を担う部位である。また、LIP や FEF のニューロンは、眼球運動に伴って受容野がシフトすることが知られている。したがって、LIP や FEF が知覚の安定性の維持、特にその空間的な要素に対して重要な役割を担っており、運動指令やニューロンの受容野のシフトに関する情報を MST に送っている可能性がある。特に、頭頂葉と MST との投射関係 (Fellerman and Van Essen, 1991) を考えれば、LIP からの corollary discharge によって MST の活動が修飾されている可能性がある。ただし、今回の実験では、LIP において voluntary saccade と visually guided saccade の両条件での活動に差が認められなかった。このことは、LIP の役割が visually guided saccade と voluntary saccade とで違いはなく、LIP から出力される corollary discharge も 2 つの眼球運動で違いはないことを示唆する。これは、本研究が示した MST の活動の修飾を生じさせるような extraretinal information の起源として LIP は適当ではないことを意味する。

眼球運動との直接の関連はないが、rapid serial visual presentation 課題を用いた研究で、DLPFC の活動と MT+/V5 の活動が負の相関を示し、さらに MT+/V5 の活動と課題成績が負の相関を示すことが報告されている。このことから、DLPFC からの何らかの抑制性の信号が MT+/V5 の活動を修飾することが示唆される (Tsushima et al., 2006)。また、DLPFC が自発的な眼球運動の制御に関与するとの報告もある (Pierrot-Deseilligny et al., 2003)。このことは、自発的な眼球運動の実行時における MT+/V5 の活動を修飾する信号が DLPFC から送られることを示唆するものと考えられる。ただし、本実験では、両実験でともに明瞭な DLPFC の賦活は認められなかった。したがって、DLPFC

が MST の活動を修飾しているかという点には疑問が残る。

最後に、anterior cingulate cortex は、今回の研究で、visually guided saccade に比べ exploratory saccade において有意に大きな賦活が見られた部位である。また、実験 1 および実験 2 で、voluntary saccade で共通して活動が見られた部位でもある。さらには、anterior cingulate cortex の吻側部 RCZ が自発的な行動の生成に関与するとの報告がある (Muller et al., 2007)。このことを踏まえれば、RCZ の活動が MST の活動を修飾する、つまり RCZ を中心とした anterior cingulate cortex からの信号が、voluntary saccade の遂行時において MST 野の活動そのもの、あるいは MST への視覚情報の入力を抑制している可能性がある。

ただし、今のところ、anterior cingulate cortex から MST 野への直接の投射は知られていない。したがって、どのような経路で自発的眼球運動に関する情報または抑制性の信号が anterior cingulate cortex から MST へ伝達されるのかについては、今後、さらなる研究が必要である。



## 5. 結論

本研究では、ヒト脳内において自発的眼球運動の制御と眼球運動中の知覚の安定性の維持がどのようにおこなわれているかを、fMRI を用いて検討した。

実験 1 では、眼球運動の自発性や視覚入力の有無の異なる 3 種類の眼球運動課題を用い、眼球運動の自発性による脳活動部位の違いと眼球運動中の視覚入力に対する脳活動を調べた。視覚入力の有無によらず、voluntary saccade でのみ、anterior cingulate cortex および 大脳基底核の被殻の賦活が見られた。一方、眼球運動の自発性の違いによらず、後頭葉視覚野、FEF、SEF で活動が見られた。また visually guided saccade でのみ側頭葉後外側部で有意な活動が見られた。

実験 2 では、実験 1 で見られた側頭葉後外側部の活動が、高次視覚野の MT 野の活動であるか MST 野の活動であるかを調べるため、被験者ごとに MT 野および MST 野を同定し、両部位が眼球運動に伴って賦活するかを調べた。さらに、これら部位の活動が、先行知見で示唆されるような眼球運動の自発性による活動の違いを生じるかどうかを、眼球運動パターンをそろえた exploratory saccade と visually guided saccade で比較した。MT 野は眼球運動の自発性によらず、投射を受ける V1 の活動と比較して、活動の全体的な低下を示した。しかし、MST 野は exploratory saccade では賦活は有意ではなかったが、visually guided saccade では有意な賦活を示した。加えて、visually guided saccade に比べて exploratory saccade で pre-SMA あるいは anterior cingulate cortex において活動の程度が有意に大きかった。

実験 1 および実験 2 の結果は、自発的な眼球運動の制御には anterior cingulate cortex、pre-SMA、大脳基底核の被殻が関与することを示唆する。また、実験 1 および実験 2 の結果から、眼球運動に伴い MT 野の活動は全体的に抑制される一方、MST 野の活動は運動の自発性の違いにより修飾されることが示された。これは、眼球運動中に生じる網膜像の動きの知覚を抑制する saccadic suppression の反映と考えられる。

MT 野および MST 野の活動パタンの違いは、MT 野は眼球運動中の網膜像の動きの知覚を抑制し、MST 野は眼球運動中の視覚感度の低下の程度を調整するなどの、眼球運動中の視覚情報処理における役割の違いを示すものと思われる。

これまで、眼球運動中の視覚の安定性の維持に関する神経基盤の研究は、ヒトでは心理物理学的研究にもっぱら頼ってきた。しかし、非侵襲脳機能計測法の発展により、眼球運動中およびその前後での脳活動を高い時間・空間分解能で観察することが可能になってきた。今回、MT 野と MST 野を同定し、眼球運動中の両部位の活動を分離することによって、眼球運動中の視覚情報処理において、ヒト MT 野と MST 野の役割が異なる可能性があることが明らかになった。今後は、fMRI をはじめとした高時空間分解能を有する非侵襲脳機能計測法を積極的に用いることにより、眼球運動中の視覚の安定性の維持を担う脳内メカニズムが、さらに詳しく明らかにされることが期待される。

## 引用文献

- [1] Freeman TC. Extra-retinal vision: firing at will. *Curr Biol* 2007, 17: R99-R101.
- [2] Hoffmann KP. Cortical versus subcortical contributions to the optokinetic reflex in the cat. In: Lennerstrand G, Zee DS, Keller EL (eds). *Functional basis of ocular motility disorders*. New York: Pergamon Press; 1982
- [3] Kitama T, Ohki Y, Shimizu H, Tanaka M, Yoshida K. 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* 1995, 74: 273-287.
- [4] Collewijn H. The optokinetic contribution. In: Carpenter RHS (ed). *Vision and visual dysfunction (vol. 8, Eye movements)*. London: Macmillan; 1988. pp. 45-70.
- [5] Cohen B, Matsuo V, Raphan T. Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus (OKN) and optokinetic afternystagmus (OKAN). *J Physiol* 1977, 270: 321-344.
- [6] Fuchs AF and Mustari MJ. The optokinetic response in primates and its possible neuronal substrate. In: Miles FA and Wallman J (eds). *Visual motion and its role in the stabilization of gaze*. Amsterdam: Elsevier; 1993. pp. 343-369.
- [7] 河野憲二, 竹村 文, 井上由香, 他. 追従眼球運動の神経機構, 神経進歩 1996, 40: 398-408.
- [8] Pola J, Wyatt J. Smooth pursuit: response characteristics, stimuli and mechanisms. In: Carpenter RHS (ed). *Vision and visual dysfunction (vol. 8, Eye movements)*. London: Macmillan; 1988. pp. 138-156.
- [9] Lisberger SG, Morris EF, Tychsen L. Visual motion processing

- and sensory-motor integration for smooth pursuit eye movements. *Annu Rev Neurosci* 1987, 10: 97-130.
- [10] Becker W, Fuchs AF. Prediction in the oculomotor system: smooth pursuit during transient disappearance of visual target. *Exp Brain Res* 1985, 57: 562-575.
- [11] Whittaker SG, Eaholtz G. Learning patterns of eye motion for foveal pursuit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982, 23: 393-397.
- [12] Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. Relation of cortical area MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. *J Neurophysiol* 1988, 60: 604-620.
- [13] Becker W. Saccades. In: Carpenter RHS (ed). *Vision and visual dysfunction (vol. 8, Eye movements)*. London: Macmillan; 1988. pp. 95-137.
- [14] Gaymard B, Rivaud S, Cassarini JF, Dubard T, Rancurel G, Agid Y et al. Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans. *Exp Brain Res* 1998a, 120: 173-183.
- [15] Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. Cortical control of saccades. *Exp Brain Res* 1998b, 123: 159-163.
- [16] Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM. Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 2004, 17: 17-25.
- [17] Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S. Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 2003, 126:1460-73.
- [18] Vermersch AI, Muri RM, Rivaud S, Vidailhet M, Gaymard B, Agid Y et al. Saccade disturbances after bilateral lentiform nucleus lesions in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 60: 179-184.

- [19] Vermersch AI, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Ploner CJ, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Memory guided saccade deficit after caudate nucleus lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 66: 524-527.
- [20] 鈴木寿夫. 衝動性眼球運動. 眼科学体系 (7. 神経眼科). 東京: 中山書店; 1995. pp. 385-417.
- [21] Leigh RJ, Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 2004, 127: 460-77.
- [22] Sweeney JA, Luna B, Keedy SK, McDowell JE, Clementz BA. fMRI studies of eye movement control: Investigating the interaction of cognitive and sensorimotor brain systems. *Neuroimage* 2007, 36: T54-T60.
- [23] Fischer B, Ramsperger R. Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res* 1985, 57: 191-195.
- [24] Fischer B, Weber H. Express saccades and visual attention. *Behav Brain Sci* 1993, 16: 553-567.
- [25] Walker R, Walker DG, Husain M, Kennard C. Control of voluntary and reflexive saccades. *Exp Brain Res* 2000, 130: 540-544.
- [26] Mort DJ, Perry RJ, Mannan SK, Hodgson TL, Anderson E, Quest R et al. Differential cortical activation during voluntary and reflexive saccades in man. *Neuroimage* 2003, 18: 231-246.
- [27] Amador N, Schlag-Rey M, Schlag J. Primate antisaccade. II. Supplementary eye field neuronal activity predicts correct performance. *J Neurophysiol* 2004, 91: 1672-1689.
- [28] Curtis CE, D'Esposito M. Selection and maintenance of saccade goals in the human frontal eye fields. *J Neurophysiol* 2006, 95: 3923-3927.
- [29] Robinson DA. Eye movements evoked by collicular stimulation

- in the alert monkey. *Vis Res* 1972, 12: 1795-1808
- [30] Sparks DL, Mays LE. The role of the monkey superior colliculus in the control of saccadic eye movements: a current perspective. In: Fuchs AF, Becker W (eds). *Progress in Oculomotor Research*. Amsterdam: Elsevier; 1981.
- [31] Hikosaka O, Wurtz RH. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J Neurophysiol* 1983, 49: 1285-1301.
- [32] Paus T. Location and function of the human frontal eye field: a selective review. *Neuropsychologia* 1996, 34: 475-483.
- [33] Hanes DP, Wurtz RH. Interaction of the frontal eye field and superior colliculus for saccade generation. *J Neurophysiol* 2001, 85: 804-815.
- [34] Blanke O, Seeck M. Direction of saccadic and smooth eye movements induced by electrical stimulation of the human frontal eye field: effect of orbital position. *Exp Brain Res* 2003, 150: 174-183.
- [35] Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ. The differential projection of two cytoarchitectural subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J Comp Neurol* 1985, 235: 242-254.
- [36] Haarmeier T, Thier P, Repnow M, Petersen D. False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature* 1997, 389: 849- 852.
- [37] Martin L, Pearce DG. Visual perception of deflection for stimuli flashed during voluntary saccadic eye movements. *Science* 1965, 148: 1485-1487.
- [38] Martin L. Eye movements and perceived visual direction. In: Hurvich DJALM (ed). *Handbook of sensory physiology: visual*

- psychophysics vol. VII/4*. Berlin: Springer-Verlag; 1972. pp. 331-380.
- [39] Bischoff N, Kramer E. Untersuchungen und Überlegungen zur Richtungswahrnehmung bei willkürlichen sakkadischen Augenbewegungen. *Psychol Forsch* 1968, 32: 185-218.
- [40] Duhamel JR, Bremmer F, BenHamed S, Graf W. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 1992, 255: 90-92.
- [41] Kusunoki M et al. The role of the lateral intraparietal area in the control of visuospatial attention. In: Sakata H et al (eds). *The association cortex: structure and function*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1997. pp.191-206.
- [42] Umeno M and Goldberg M. Spatial processing in the monkey frontal eye field. I. Predictive visual responses. *J Neurophysiol* 1997, 78: 1373-1383.
- [43] Nakamura K, Colby CL. Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 4026-4031.
- [44] Yarrow K, Haggard P, Heal R, Brown P, Rothwell JC. Illusory perceptions of space and time preserve cross-saccadic perceptual continuity. *Nature* 2001, 414: 302-305.
- [45] Helmholtz Hv. Handbuch der Physiologischen Optik (1866). In: Southall JPC (ed). *A Treatise on physiological optics*. New York: Dover Publications; 1963.
- [46] Holt EB. Eye movements and central anaesthesia. *Psychol Rev* 1903, 4: 3-45.
- [47] Latour PL. Visual threshold during eye movements. *Vis Res* 1962, 2: 261-262.
- [48] Zuber B, Stark L. Saccadic suppression: elevation of visual threshold associated with saccadic eye movements. *Exp Neurol*

- 1966, 16: 65-79.
- [49] Riggs LA, Merton PA, Morton HB. Suppression of visual phosphenes during saccadic eye movements. *Vis Res* 1974, 14: 997-1011.
- [50] Krauskopf J. Lack of inhibition during involuntary saccades. *Am J Psychol* 1966, 79: 73-81.
- [51] Bridgeman B, Hendry D, Stark L. Failure to detect displacement of visual world during saccadic eye movements. *Vis Res* 1975, 15: 719-722.
- [52] Dodge R. Visual perception during eye movements. *Psychol Rev* 1900, 7: 454-465.
- [53] Woodworth RS. Vision and localization during eye movements. *Psychol Bull* 1906, 3: 68-70.
- [54] Campbell FW and Wurtz RH. Saccadic omission: why we do not see a greyout during a saccadic eye movement. *Vis Res* 1978, 18: 1297-1303.
- [55] Burr DC, Holt J, Johnstone JR, Ross J. Selective depression of motion selectivity during saccades. *J Physiol* 1982, 333: 1-15.
- [56] Burr DC, Morrone MC, Ross J. Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements. *Nature* 1994, 371: 511-513.
- [57] Uchikawa K, Sato M. Saccadic suppression to achromatic and chromatic responses measured by increment-threshold spectral sensitivity. *J Opt Soc Am A* 1995, 12: 661-666.
- [58] Thilo KV, Santoro L, Walsh V, Blakemore C. The site of saccadic suppression. *Nat Neurosci* 2004, 7: 13-14.
- [59] Zhu JJ, Lo FS. Time course of inhibition induced by a putative saccadic suppression circuit in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rabbit. *Brain Res Bull* 1996, 41: 281-291.
- [60] Reppas JB, Usrey WM, Reid RC. Saccadic eye movements



- modulate visual responses in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 2002, 35: 961-974.
- [61] Thiele A, Henning P, Kubischik M, Hoffmann KP. Neural mechanisms of saccadic suppression. *Science* 2002, 295: 2460-2462.
- [62] Ibbotson MR, Price NSC, Crowder NA, Ono S, Mustari MJ. Enhanced motion sensitivity follows saccadic suppression in the superior temporal sulcus of the macaque cortex. *Cereb Cortex* 2007, 17: 1129-1138.
- [63] Paus T, Marrett S, Worsley KJ, Evans AC. Extraretinal modulation of cerebral blood flow in the human visual cortex: implications for saccadic suppression. *J Neurophysiol* 1995, 74: 2179-2183.
- [64] Kleiser R, Seitz RJ, Krekelberg B. Neural correlates of saccadic suppression in humans. *Curr Biol* 2004, 14: 386-390.
- [65] Vallines I, Greenlee MW. Saccadic suppression of retinotopically localized blood oxygen level-dependent response in human primary visual area V1. *J Neurosci* 2006, 26: 5965-5969.
- [66] Petit L, Haxby JV. Functional anatomy of pursuit eye movement in humans as revealed by fMRI. *J Neurophysiol* 1999, 81: 463-471.
- [67] O'Driscoll GA, Wolff AL, Benkelfat C, Florencio PS, Lal S, Evans AC. Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades. *Neuroreport* 2000, 11: 1335-1340.
- [68] Konen CS, Kleiser R, Wittsack HJ, Bremmer F, Seitz RJ. The encoding of saccadic eye movements within human posterior parietal cortex. *Neuroimage* 2004, 22: 304-314.
- [69] Baker JT, Patel GH, Corbetta M, Snyder LH. Distribution of activity across the monkey cerebral cortical surface, thalamus and midbrain during rapid, visually guided saccades. *Cereb*

- Cortex* 2006, 16: 447-459.
- [70] Bakola S, Gregoriou GG, Moschovakis AK, Raos V, Savaki HE. Saccade-related information in the superior temporal motion complex: quantitative functional mapping in the monkey. *J Neurosci* 2007, 27: 2224-2229.
- [71] Sperry RW. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 1950, 43: 482-489.
- [72] Von Holst E, Mittelstaedt H. Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften* 1954, 37: 464-476.
- [73] Sommer MA, Wurtz RH. Influence of the thalamus on spatial visual processing in frontal cortex. *Nature* 2006, 444: 374-377.
- [74] Sherrington CS. Observations on the sensual role of the proprioceptive nerve supply of the extrinsic ocular muscles. *Brain* 1918, 41: 332-343.
- [75] Wang X, Zhang M, Cohen IS, Goldberg ME. The proprioceptive representation of eye position in monkey primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 2007, 10: 640-646.
- [76] Gibson JJ. *The perception of the visual world*. Boston: Houghton Mifflin; 1950.
- [77] Diamond MR, Ross J, Morrone MC. Extraretinal control of saccadic suppression. *J Neurosci* 2000, 20: 3449-3455.
- [78] Niemeier M, Crawford JD, Tweed DB. Optimal transsaccadic integration explains distorted spatial perception. *Nature* 2003, 422: 76-80.
- [79] Bruno A, Brambati SM, Perani D, Morrone MC. Development of saccadic suppression in children. *J Neurophysiol* 2006, 96: 1011-1017.
- [80] Ono S, Mustari MJ. Extraretinal signals in MSTd neurons related to volitional smooth pursuit. *J Neurophysiol* 2006, 96:

2819-2825.

- [81] Krauzlis RJ. The control of voluntary eye movements: new perspectives. *Neuroscientist* 2005, 11: 124-137.
- [82] Erickson RG, Their P. A neuronal correlate of spatial stability during periods of self-induced visual motion. *Exp Brain Res* 1991, 86: 608-616.
- [83] Inaba N, Shinomoto S, Yamane S, Takemura A, Kawano K. MST neurons code for visual motion in space independent of pursuit eye movements. *J Neurophysiol* 2007, 97: 3473-3483.
- [84] Bodis-Wollner I, Bucher SF, Seelos KC, Paulus W, Reiser M, Oertel WH. Functional MRI mapping of occipital and frontal cortical activity during voluntary and imagined saccades. *Neurology* 1997, 49: 416-420.
- [85] Bodis-Wollner I, Bucher SF, Seelos KC. Cortical activation patterns during voluntary blinks and voluntary saccades. *Neurology* 1999 53: 1800-18005.
- [86] Huk AC, Dougherty RF, Heeger DJ. Retinotopy and functional subdivision of human area MT and MST. *J Neurosci* 2002, 22: 7195-7205.
- [87] Miller LM, Sun FT, Curtis CE, D'Esposito M. Functional interactions between oculomotor regions during prosaccades and antisaccades. *Hum Brain Mapp* 2005, 26: 119-127.
- [88] Chen W, Kato T, Zhu XH, Ogawa S, Tank DW, Ugurbil K. Human primary visual cortex and lateral geniculate nucleus activation during visual imagery. *Neuroreport* 1998, 9: 3669-3674.
- [89] Klein I, Paradis AL, Poline JB, Kosslyn SM, Le Bihan D. Transient activity in the human calcarine cortex during visual-mental imagery: an event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 2000, 12: 15-23.

- [90] Frackowiak RSF, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CJ, Zeki S et al. *Human Brain Function 2nd edition*. San Diego: Academic Press; 2003.
- [91] Wurtz RH. Comparison of effects of eye movements and stimulus movements on striate cortex neurons of the monkey. *J Neurophysiol* 1969, 32: 987-994.
- [92] Fischer B, Boch R, Bach M. Stimulus versus eye movements: comparison of neural activity in the striate and prelunate visual cortex (A17 and A19) of trained rhesus monkey. *Exp Brain Res* 1981, 43: 69-77.
- [93] Kimmig H, Greenlee MW, Gondan M, Schira M, Kassubek J, Mergner T. Relationship between saccadic eye movements and cortical activity as measured by fMRI: quantitative and qualitative aspects. *Exp Brain Res* 2001, 141: 184-194.
- [94] Bellebaum C, Hoffmann KP, Daum I. Post-saccadic updating of visual space in the posterior parietal cortex in humans. *Behav Brain Res* 2005, 163: 194-203.
- [95] 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* 1993, 69: 1009-1017.
- [96] Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K et al. Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res* 2004, 131: 147-155.
- [97] Beauchamp MS, Yasar NE, Kishan N, Ro T. Human MST but not MT responds to tactile stimulation. *J Neurosci* 2007, 27: 8261-8267.
- [98] Felleman, DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991, 1:

1-47.

- [99] Rodman HR, Gross CG, Albright TD. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. I. Effects of striate cortex removal. *J Neurosci* 1989, 9: 2033-2050.
- [100] Rodman HR, Gross CG, Albright TD. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II. Effects of superior colliculus removal. *J Neurosci* 1990, 10: 1154-1164.
- [101] Takahashi Y, Ebisawa Y, Ohmori M, Inagaki T, Nunamitani H. Characteristic differences of saccadic suppression in visually triggered and internally guided saccades. *Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 1990, 12: 970-971.
- [102] Sterzer P, Haynes JD, Rees G. Primary visual cortex activation on the path of apparent motion is mediated by feedback from hMT+/V5. *Neuroimage* 2006, 32: 1308-1316.
- [103] Mueller VA, Brass M, Waszak F, Prinz W. The role of the preSMA and the rostral cingulate zone in internally selected actions. *Neuroimage* 2007, 37: 1354-1361.
- [104] Newsome WT, Britten KH, Movshon JA. Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 1989, 341: 52-54.
- [105] Nixon D, Passingham RE. The striatum and self-paced movements. *Behav Neurosci* 1998, 112: 719-724.
- [106] Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 2002, 15: 373-385.
- [107] Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *Neuroimage* 2003, 20: 404-412.

[108] Tsushima Y, Sasaki Y, Watanabe T. Greater disruption due to failure of inhibitory control on an ambiguous distractor. *Science* 2006, 314: 1786-1788

## 謝辞

独立行政法人 情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター CREST 脳機能イメージングチーム グループリーダーの宮内哲先生には、本研究に関して数多くの貴重なご意見をいただき、また有益なご指導をいただきました。宮内先生のご指導がなければ、本研究を最後までやり遂げることは叶わなかったと思います。厚く御礼申し上げます。

CREST 脳機能イメージングチーム研究員の三崎将也さん、小池耕彦さん、岩田一樹さん、広島大学大学院の阿部高志さんにも、実験計画の立案や実験結果の解釈に関して様々な助言をいただきました。さらに、本論文にも目を通していただき、貴重なご意見をいただきました。厚く御礼申し上げます。

また fMRI 実験の実施に際しては、独立行政法人 情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター 脳情報プロジェクトの村田勉さんをはじめ脳情報プロジェクトのメンバーの皆さんにご協力をいただきました。特に、MRI および実験機器の操作に関して、技術員の糸井誠司さんに大変お世話になりました。感謝いたします。