

2025 年度
博士学位論文

小脳-脳幹ネットワークによる
眼球運動の適応制御機構解明とその工学的応用

中部大学大学院
工学研究科 ロボット理工学専攻
山中 都史美

論文要旨

動物は、変化し続ける環境の中で外界情報を統合し、適切な行動を選択するための高度な神経制御機構を有している。なかでも眼球運動系は、入力から出力までの神経回路構造が比較的明確であり、感覚情報処理と運動制御の統合機構を解析する代表的モデルとして古くから研究されてきた。前庭動眼反射 (Vestibulo-ocular reflex: VOR) と視運動性眼球運動 (Optokinetic response: OKR) は、視野を安定化させる反射性の眼球運動である。VOR は頭部運動に応じて反対方向に同じ速さで眼球を反射的に動かし、OKR は視野の広範囲が一方向に動いた際に眼球を追従させ、網膜像のブレを減らす。これら VOR・OKR は、小脳-脳幹ネットワークにより適応的に調整されることが知られているが、そのメカニズムには未解明な部分も多い。本論文では、この適応制御機構の神経科学的原理解明と工学的応用の可能性を検討した。

反射性眼球運動の適応制御機構の経科学的原理解明を目的とした研究では、生物のもつ予測機能に着目した。近年、金魚において周期的視覚刺激による OKR においてタイミング予測機構が働くことが示され、この学習過程には小脳と脳幹内神経積分器が関わることが明らかにされた。基本的なゲイン適応学習は OKR から VOR へ、あるいはその逆方向へも転移することが知られており、異なる感覚系により駆動される運動が共通の脳内神経回路を介して適応的に制

御されている。これより、本研究では金魚が前庭刺激下で予測性眼球運動を獲得可能か評価した。その結果、前庭刺激のみでは予測的眼球運動は獲得されず、視覚的に獲得した予測的眼球運動は前庭系にクロスモーダルに転移することが明らかとなった。これにより、小脳-脳幹ネットワークが異なる感覚モダリティ間でタイミング機構を共有し、そのタイミング機構は視覚系でのみ調整される可能性が示唆された。

工学的応用を目的とした研究においては、覚醒度検知に着目した。VOR および OKR を適応的に調整する小脳は、覚醒度と密接に関連する脳幹からの入力を受けている。このため、覚醒度が低下すると VOR ゲインの低下や応答の不安定化が生じることが知られている。覚醒度に伴う VOR の変化は、主観的な眠気自覚よりも先行して生じるため、覚醒度低下の予兆を検知する方法として有用である。しかし、従来の VOR 測定は受動的で振幅の大きい頭部運動時に限定されるという課題があった。これに対し、心拍や呼吸に伴い、ヒトの頭部には常に微小な動揺が生じている。日々の生活において、心拍や呼吸に同期した視野のブレが生じないことから、これらの微小な頭部動揺は VOR によって補償されていると推察される。本研究では、体内で生成される微小頭部動揺に対する VOR と覚醒度の関係性を評価した。その結果、心拍によりヒトの頭部は Yaw および Pitch 方向にわずかに動揺しており、これを補償する水平・垂直方向の

VOR がそれぞれ生じていることを明らかにした。さらに、体内で生成される微小頭部動揺による VOR も、覚醒度の低下に伴いゲインの低下やばらつきの増大が生じることが分かった。これらの知見は、体内で生成される頭部動揺により誘発される VOR が、外部からの頭部動揺が生じない場面でも覚醒度低下を検知する生理指標となり得ることを示している。

以上の成果より、本論文では、小脳－脳幹ネットワークが担う眼球運動の適応制御機構について、感覚モダリティを超えた予測的運動学習の神経基盤を明らかにするとともに、体内で生成される微小頭部動揺により誘発される VOR を用いた覚醒度低下検知という新たな工学的応用可能性を提示した。

目次

第1章	序論.....	1
1.1	背景	1
1.2	適応制御機構の神経科学的原理解明	4
1.3	適応制御機構の工学的応用	6
1.4	構成	9
第2章	脳と眼球運動の生理学的知見.....	10
2.1	はじめに	10
2.2	脳の構造.....	10
2.3	小脳	15
2.3.1	小脳の構造.....	15
2.3.2	小脳内神経回路.....	18
2.3.3	小脳での学習	21
2.4	脳幹	22
2.5	視覚	24
2.5.1	眼球の構造.....	24
2.5.2	眼球筋肉系	27

2.5.3	瞳孔調節.....	28
2.6	前庭覚.....	30
2.6.1	半規管	30
2.6.2	耳石器	31
2.7	眼球運動.....	33
2.7.1	衝動性眼球運動.....	33
2.7.2	滑動性追従眼球運動	33
2.7.3	輻輳性眼球運動.....	34
2.7.4	視運動性眼球運動 (Optokinetic Response: OKR).....	35
2.7.5	前庭動眼反射 (Vestibulo-Ocular Reflex: VOR)	36
2.8	速度蓄積機構 (Velocity storage mechanism: VSM)	37
2.9	小脳・脳幹と眼球運動学習	37
第3章	予測性眼球運動学習.....	39
3.1	はじめに	39
3.2	予測性 OKR (predictive OKR: pOKR)	39
3.3	pOKR と小脳－脳幹ネットワーク	42
第4章	覚醒度指標としての眼球運動	49
4.1	はじめに	49

4.2	眠気・覚醒度の定義	49
4.3	眠気・覚醒度の主観評価	50
4.4	覚醒度により変化する眼球運動	53
4.4.1	閉眼率	54
4.4.2	瞳孔径	54
4.4.3	輻輳角	55
4.4.4	VOR	55
4.5	覚醒度による眼球運動変化と小脳・脳幹ネットワーク	59
第5章	予測的な眼球運動のクロスモーダル学習	61
5.1	はじめに	61
5.2	実験方法	61
5.2.1	被験体	61
5.2.2	手術	63
5.2.3	実験セットアップ	65
5.2.4	実験パラダイム	67
5.3	解析	72
5.3.1	眼球速度算出とディサッカード	72
5.3.2	周期加算平均	73

5.3.3	Predictive oscillation の周波数解析	73
5.3.4	統計解析	74
5.4	結果	75
5.4.1	矩形波前庭刺激による予測性 VOR (pVOR) の獲得.....	75
5.4.2	のこぎり波前庭刺激による pVOR の獲得.....	79
5.4.3	視覚刺激による pVOR の獲得	84
5.5	考察	96
5.5.1	前庭刺激による pVOR 獲得の可否	96
5.5.2	視覚刺激による pVOR の獲得	100
5.5.3	VSM が Predictive deceleration に及ぼす影響	103
5.5.4	VSM と Predictive oscillation の発現.....	105
5.5.5	クロスモーダルな予測的制御の役割.....	107
5.6	まとめ.....	108
第 6 章	前庭動眼反射と覚醒度評価.....	109
6.1	はじめに	109
6.2	実験方法	110
6.2.1	実験参加者	110
6.2.2	実験セットアップ	110

6.2.3	実験パラダイム	114
6.3	解析	114
6.3.1	頭部運動を誘発する要因の同定	115
6.3.2	VOR パラメータの算出	117
6.3.3	VOR パラメータによる眠気の種類	119
6.4	結果	120
6.4.1	座位における頭部運動	120
6.4.2	心拍による VOR	122
6.4.3	心拍 VOR パラメータと覚醒度の変化	124
6.4.4	VOR による覚醒度分類	132
6.5	考察	135
6.6	まとめ	138
第 7 章	総括	139
謝辞		141
参考文献		143
研究業績		162

第 1 章 序論

1.1 背景

約 38 億年前，地球上に生命が誕生して以来，生物は絶え間なく変化する環境に適応するために進化を遂げ，高度な情報処理能力と運動制御能力を獲得してきた．初期の微生物でさえ，化学物質や物理的刺激に応答して生存行動を選択する能力を有していた．その後，今から 5 億 4100 万年前のカンブリア紀には，動物は視覚と平衡感覚を手に入れ，周囲の空間情報を捉える能力を飛躍的に向上させた．これらの感覚器の成立は，運動制御の基盤を形作り，捕食・回避・探索といった行動の多様化を加速させる大きな転換点となった．実際に，恐竜の化石から復元された三半規管の構造は，現代の脊椎動物に見られるものと驚くほど類似している (Andrzejewski et al., 2019; Georgi et al., 2013; Rogers, 1998)．加えて，視覚や前庭覚にまつわる器官の基本構造が，現代を生きる鳥類から魚類，さらにはほ乳類に至るまでほとんど変わらず保存されている事実は，これらの感覚器が進化の早い段階で高度に完成された設計を獲得していたことを示唆している．

しかしながら、これら感覚器は構造上の制約を抱えており、外界や身体の状態を常に完全に捉えられるわけではないことも知られている。たとえば、前庭器官の一部である三半規管は加速度変化に敏感である一方、持続的な定速度回転では徐々に感度が低下するという生理的特性を有している。そのため、脳内の脳幹部に前庭信号を積分し、速度を蓄積する機構 (Velocity storage mechanism: VSM) が存在する。さらに、前庭情報と視覚情報が同時に利用可能な状況では、視覚から得られる動きの情報が前庭入力を補完し、両者の統合により自己運動が推定される。このように、感覚器から得られる限られた情報は、脳内で統合・補完され、外界や身体の状態が推定される。その推定結果に基づいて、生物は状況に即した適切な運動を生成する。この変換過程こそが、感覚器の構造的制約を乗り越え、精緻で柔軟な行動を可能にしている。この情報処理能力の発展は、単なる反射的応答にとどまらず、経験に基づき運動を適応的に変化させる学習の基盤ともなっている。

生物が示す高度な適応制御は、推定と制御の枠組みの延長線上に位置している。脳は運動指令に基づいて生成された予測感覚と実際の感覚入力を照合し、そこから生じる誤差を次の運動へ反映させることで、環境変化や身体特性に適応した運動戦略を獲得していく。このような運動学習の仕組みは、生物が多様な環境で安定した行動を実現するための中核的な原理ともいえるが、その全容

は未だ明らかにされていない。

こうした運動学習の神経基盤を理解する上で、眼球運動系はきわめて優れたモデル系として、古典的神経生理学研究から現代神経科学に至るまで長きにわたり注目されてきた。特に、前庭系により駆動される前庭動眼反射 (vestibulo-ocular reflex: VOR) や、視覚系によって駆動される視運動性眼球運動 (optokinetic response: OKR) は網膜像の安定化を担う基本的な反射性の眼球運動であり、小脳内運動学習のモデルシステムとしてよく知られている。VOR は前庭器官で検知された頭部運動に対して反対方向に同じ速さで眼球を回転させ、OKR は視野の大部分を占める外界の運動を追従することにより網膜像のブレを補償する。これら二つの反射は相補的な働きをもち、頭部運動が生じて視野全体が相対的に動く状況では、VOR と OKR が協調的に機能する。

VOR や OKR の適応制御には、小脳皮質を中心とした誤差学習の回路と、脳幹に存在する神経積分器 (VSM) が密接に関わっているとされる。小脳は、とりわけ片葉・傍片葉を中心に、視覚によって生じる網膜像のブレ (retinal slip) を誤差として取り込み、その誤差を最小化する方向へ反射ゲインや時定数を調整する役割を担っている。この学習はプルキンエ細胞に入力する平行線維と登上線維の相互作用により成立すると考えられ、登上線維からもたらされる誤差信号が平行線維シナプスの可塑性を誘導し、次の運動出力が適応的に修正される。

この仕組みによって、環境の変化や感覚器の特性変動に応じて VOR や OKR の精度が維持されることはよく知られている。さらに、視覚系の OKR と前庭系の VOR は一方で生じたゲイン学習が他方に転移することより、共通の小脳内神経回路で適応学習が生じていると考えられている (Kandel et al., 2012; Raphan et al., 1979)。

しかしながら、こうした小脳-脳幹ネットワークによる眼球運動を支える神経回路が、どのような情報処理によって適応的な制御を実現しているのかについては、依然として未解明の部分が多い。本論文では、小脳-脳幹ネットワークが担う眼球運動制御の適応的メカニズムを、神経科学的原理解明と工学的応用の両側面から検討する。

1.2 適応制御機構の神経科学的原理解明

生物が備える驚異的な能力でありながら、未だ完全には理解されていない要素のひとつは「予測機能」である。生物は日常的に様々な情報を予測し運動している。感覚器官で検知された外界の情報が脳に伝達され、脳が指令を生成し、筋肉が実際に収縮するまでには、数百 ms の遅れが生じる。例えば、テーブルから物体が落下した瞬間の位置に手を伸ばしても、この感覚-運動の遅れによりキャッチすることはできない。それにもかかわらず、我々が落下物を受け止

められるのは、未来の位置を予測し、身体運動を先回りして生成しているからである。

近年の研究では、眼球運動が単なるフィードバック制御に留まらず、予測的な運動制御のモデルとして重要であることが示されている。生物は、周期的な刺激に対して、刺激の変化タイミングを学習し、運動を先行的に調整する能力を持つ。この予測能力により、感覚情報が脳に到達し運動指令が生成されるまでの感覚運動遅延を補償している。

特に、金魚においてよく知られている視覚刺激に基づく予測性 OKR (predictive OKR: pOKR) は、眼球運動系における予測的運動制御の代表的な例である。周期的に速度が変化する視覚刺激が繰り返し提示されると、生物はその変化タイミングを学習し、刺激の反転や速度変化に先行して眼球運動を調整するようになる。具体的には、視覚刺激が反転する直前のタイミングにおいて眼球速度が徐々に減速 (Predictive deceleration) する。さらに、視覚刺激を消した後もそれまでの眼球運動を再現するような眼球速度振動 (Predictive oscillation) が生じる (Collewijn and Grootendorst, 1979; Marsh and Baker, 1997; Miki et al., 2020, 2018)。この pOKR は視覚系に基づく学習現象である一方で、予測的タイミングの内部表現そのものが視覚系に特化したものなのか、あるいはより汎用的な運動制御原理として他の感覚系にも共有され得るのかという点

はいまだ明らかにされていない．pOKR の獲得には，小脳および脳幹内の神経積分器である VSM が重要であると考えられており (Miki et al., 2020, 2018)，これらの神経機構は視覚系と前庭系の双方に共有されている．このことから，前庭入力のみでも予測的な学習が成立し得る可能性，さらに視覚刺激によって獲得された予測機構が VOR へ転移する可能性が考えられる．

そこで本研究では，金魚において，前庭刺激単独による予測的学習が成立するか，ならびに視覚刺激によって獲得される pOKR が前庭入力によって駆動される VOR へ転移し得るかを検証することにより，感覚モダリティを超えた予測的タイミング学習機構の存在を明らかにすることを目的とする．これにより，小脳－脳幹ネットワークにおける計時機構が単一感覚に特化したものではなく，複数の感覚系に共有され得る一般的な予測制御機構として機能しているのかを検討する．

1.3 適応制御機構の工学的応用

生物は，外界の変化のみならず内部状態の揺らぎにも応じて制御則を柔軟に調整し，状況に適した行動を選択する高度な適応機構を備えている．その内部状態の中でも覚醒度は，注意配分，意思決定速度，感覚－運動統合を含む多様な認知・行動機能を根幹から左右する重要因子である．覚醒度の低下は，医療現場における判断ミス，産業作業のパフォーマンス低下，研究・教育活動にお

ける集中力の損失など、日常から専門的な業務に至るまで広範な影響を及ぼす。特に、長時間の単調作業、深夜帯の勤務、情報過多環境でのデスクワークなどでは、わずかな眠気が作業効率の低下やエラー増加として顕在化し、非侵襲的で信頼性の高い覚醒度評価技術の社会的需要は極めて高い。

従来、眠気検出には瞳孔径、まばたき指標、眼電図 (EOG)、脳波 (EEG) などが広く用いられてきた。しかし、瞳孔径は照明条件や画面輝度の影響を強く受け、EOG では電極装着に伴うノイズの増大や動作制限が課題となる場合が多い。また EEG は、多チャンネル電極の装着や計測用のジェルを使わなければならないなど、長時間の自然な作業環境には必ずしも適さない。これらいずれの方法も、身体運動や環境変動の影響を強く受ける点が現場導入の大きな制約となっている。

このような背景のもと、環境光の影響を受けにくく、計測も比較的容易である覚醒度低下の指標として、VOR が近年注目されている。覚醒度の低下は、ヒトやサルにおいて VOR ゲインの低下や応答ばらつきの増大として現れることが知られている。これは、VOR 制御の中核を担う小脳および脳幹系に対して、覚醒度調節に関わる上位中枢 (青斑核や視床下部) からの入力が動的に作用し、反射特性がリアルタイムに調節されるためである。さらに、VOR の変調は主観的な眠気自覚に先行して生じることが示されており、覚醒度低下の予兆を捉え

られる点が大きな利点である (Nishiyama et al., 2010).

一方で、従来の VOR 計測には重大な制約が存在する。すなわち、外部から受動的に頭部を動かされない環境では VOR が誘発されず、外部刺激が存在しない状況では利用が困難であるという点である。この制約により、VOR を用いた覚醒度評価は、実生活や作業空間における継続的な覚醒度低下の検知には適さないとされてきた。

これに対して、日常的に生じる頭部動揺の主な要因として、心拍や呼吸が挙げられる。古くから、前庭機能を喪失した患者が心拍に同期した視野の揺らぎにより読書困難を訴えることが知られており、これらの微小頭部動揺が本来 VOR によって補償されていることを示唆している (Crawford, 1964)。この知見は、生体が常に生じさせている微小頭部運動とそれを補償する VOR を利用することで、外部刺激のない状態においても VOR を用いた覚醒度評価ができる可能性を示すものである。

本研究では、体内で生成される微小な頭部運動によって VOR が誘発されるかを明らかにするとともに、その VOR が覚醒度の変化に伴ってどのように変調するかを実験的に検証し、覚醒度低下の検知手法としての工学的応用の可能性について検討する。

1.4 構成

本論文は7つの章から構成される。

第2章では、小脳－脳幹ネットワークを中心とした脳と眼球運動の生理学的知見をヒトおよび魚類を例に整理する。

第3章では、周期的視覚刺激により形成される予測性 OKR の先行知見について述べる。

第4章では、ヒトにおける覚醒度と眼球運動の関連について整理する。

第5章では、pOKR が前庭動眼反射へ転移するクロスモーダルな学習機構を実験的に検証し、小脳－脳幹ネットワークの時間情報処理の特性を明らかにする。

第6章では、心拍に伴う頭部動揺と VOR 応答に基づき、覚醒度低下検知方法への工学的応用の可能性を検討する。

第7章では、本論文全体の成果を統合する。

第2章 脳と眼球運動の生理学的知見

2.1 はじめに

本章では、眼球運動を支える脳内機構について、生理学的観点から整理する。眼球運動は一見単純な反射運動に見えるが、その背後には視覚・前庭・体性感覚など複数の感覚情報を統合し、適切な運動指令へと変換する高度な神経計算が存在する。まず、ヒトおよび魚類における脳の構造と、眼球運動を構成する主要な運動系および神経経路を概説し、続いて VOR および OKR の制御原理、小脳による適応調節機構に関わる神経基盤について順に述べる。魚類、特に金魚は、VOR および OKR が明瞭に観察されるとともに、小脳-脳幹ネットワークの構成が比較的単純で保存性が高く、眼球運動制御の神経基盤を検討する上で有用なモデル系とされている。

2.2 脳の構造

ヒトの脳構造

ヒトの脳は、大脳 (Cerebrum)・小脳 (Cerebellum)・脳幹 (Brain stem) により構成される (図 1)。

大脳は脳幹の上に被さるように位置し、脳全体の体積の約 81%を占める (Azevedo et al., 2009)。機能としては、運動の発動とあらゆる知覚情報の収集と分析などを担う。大脳は左右 1 対の半球状であり、脳の表面であり神経細胞の存在する大脳皮質（灰白質）、大脳皮質の下にあり神経線維からなる白質、大脳皮質と視床、脳幹をつなぐ神経核の集まりである大脳基底核で構成される。小脳は後頭葉の下、脳幹の後ろに位置し、脳全体の体積の約 10%を占める。その小ささにもかかわらず、小脳の表面の小脳溝と小脳回からなる無数のしわが小脳の面積を増加させており、脳全体のニューロンの約 80%が存在する。小脳は知覚と運動機能を統合する運動調節機能を担っている。脳幹は大脳の下に位置し、生命維持に関与する意識・呼吸・循環などの調整を担う。さらに、脳幹には外眼筋や咀嚼筋、表情筋などを支配する運動神経核があり、これらの筋の運動調節や反射なども制御する。

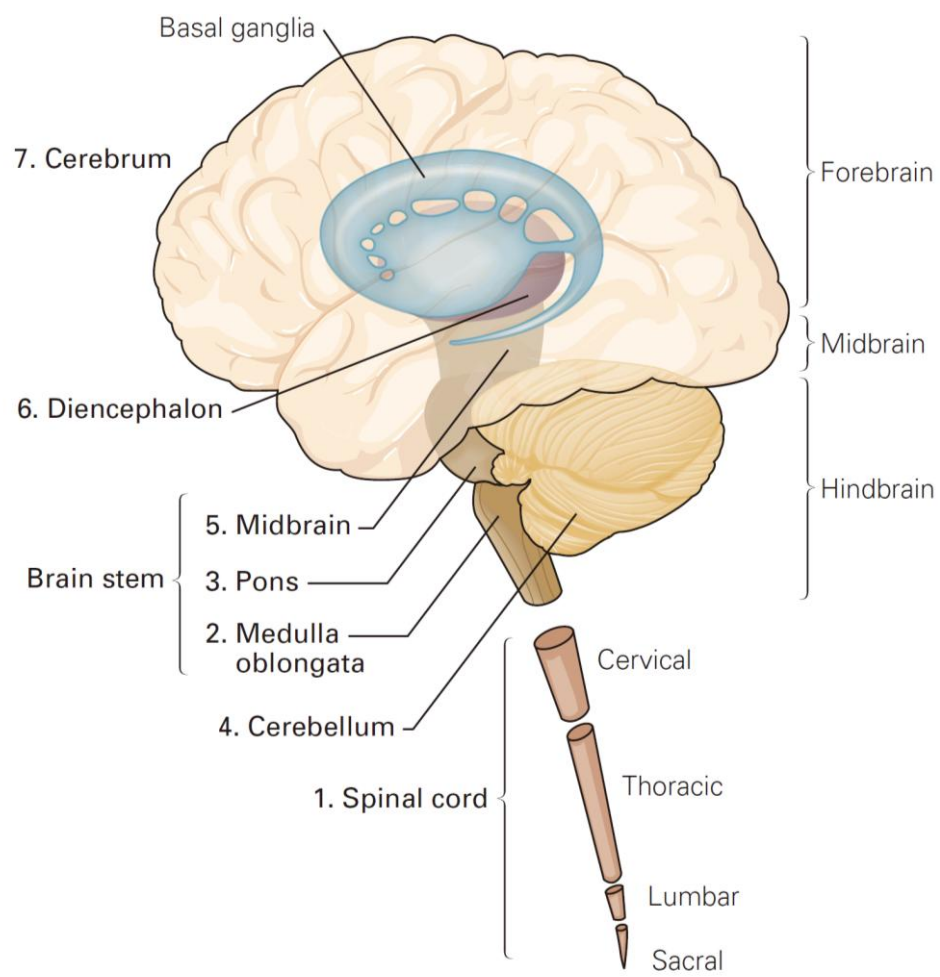


図1 ヒトの脳構造 (Kandel et al., 2012 第1章 図1-2)

金魚の脳構造

魚類，特に金魚 (*Carassius auratus*) の脳について示す．金魚の脳は，終脳 (Telencephalon)，間脳 (Diencephalon)，中脳 (Mesencephalon)，後脳 (Hindbrain)，髄脳 (Myelencephalon) で構成される (図 2)．中脳，後脳，髄脳を合わせて脳幹と呼ぶ．

終脳は脳の前方に位置し，嗅覚，視覚，側線感覚などの多様な感覚情報を受け取る．魚類の終脳は層構造を欠くが，感覚情報の種類ごとに到達領域が異なり，機能的な分化が示唆される．感覚統合や学習，記憶形成にも関与することが報告されている．

間脳は終脳の後方に位置し，視床上部 (Epithalamus)，視蓋前域 (Pretectum)，視床 (Thalamus)，視床下部 (Hypothalamus) に分けられる．視蓋前域は視覚情報を処理し，眼球運動制御や焦点調節に寄与する．視床は感覚情報の中継と統合を担い，視床下部はホルモン分泌や自律神経機能を介して恒常性維持に重要である．

中脳は視覚誘導行動や捕食行動に関わる神経核を含み，特に上丘 (視蓋: Optic tectum) が発達している．また，動眼神経核や滑車神経核が存在し，眼球運動の正確な制御に関与する．

後脳は小脳と橋を含み，運動の協調や平衡保持に中心的役割を担う．橋には

顔面葉 (Facial lobe) や迷走葉 (Vagal lobe) が存在し、顔面運動や内臓運動に関する感覚・運動情報を処理する。橋はまた、小脳への主要な入力路として機能する。

髄脳は延髄に相当し、心拍や呼吸などの自律機能の制御を行うとともに、前庭や頸部感覚情報の処理、眼球運動や姿勢制御に関与する神経回路の中継点として重要である。脳幹全体は、小脳や感覚系と密接に連携し、眼球運動や姿勢制御などの精密な運動制御を可能にする構造である。

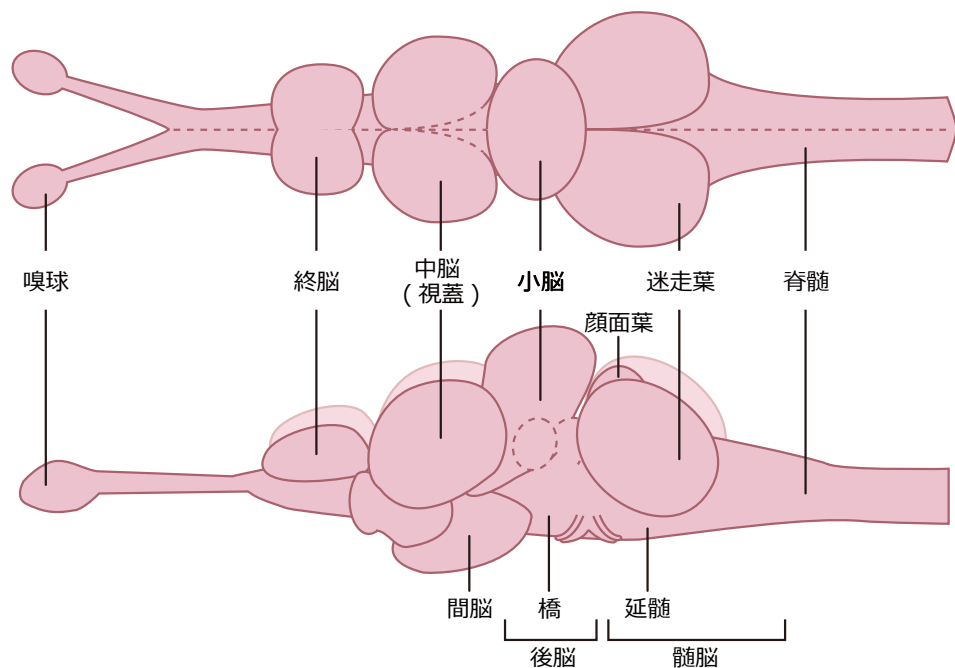


図2 金魚の脳構造 (Camilieri-Asch et al., 2020 をもとに作成)

2.3 小脳

生物は運動学習によって多様な運動行動を獲得し、環境に適応している。例えば、自転車の運転において、初めはバランスを取ることが難しく転倒を繰り返すが、練習を重ねることで徐々に安定して走行できるようになる。さらに、一度習得した自転車の操作技能は、年齢を重ねたり体の運動特性が変化したりしても長期間保持され、多くの場合すぐに再現できる。このような強固な記憶保持には、小脳を中心とした運動学習の神経回路が深く関与していることが知られている。

2.3.1 小脳の構造

ヒトの小脳

ヒトの小脳は、大きく前庭小脳 (Vestibulocerebellum)、脊髄小脳 (Spinocerebellum)、大脳小脳 (Cerebrocerebellum) の三つの機能的区画として整理される (図 3)。

前庭小脳は、片葉 (Flocculus)、傍片葉 (Paraflocculus)、小節 (Nodulus)、垂 (Uvula) を中心に構成され、前庭系との強固な双方向結合を特徴とする。特に片葉と傍片葉は、前庭動眼反射の適応学習に不可欠な領域として知られ、半規管由来の回転加速度情報と視覚入力を統合して眼球運動の精密なゲイン調節を行う。一方、小節と垂からなる小節垂葉 (Nodulus-uvula complex) は耳石器か

らの入力を受け、直線加速度や重力方向の推定に寄与する。これらの領域は鳥類や硬骨魚類にも保存されており、平衡と眼球運動に関する古典的かつ基本的な機能を担う系統発生的に古い小脳領域である。

虫部 (Vermis) と中間部 (Intermediate zone) は脊髄小脳 (Spinocerebellum) として統合的に機能し、脊髄からの体性感覚フィードバックを中心に、多様な感覚情報を統合して体幹や四肢運動の調整を行う。特に虫部は姿勢制御や歩行運動の安定化に関与し、中間部は到達運動や協調運動といった四肢の運動精度を調整する。これらの領域も比較的広い動物種に保存されており、脊椎動物一般における行動調整の中核として位置付けられる。

これに対し、小脳半球外側部 (Lateral hemisphere) は大脳小脳 (Cerebrocerebellum) として機能し、橋核 (Pontine nuclei) を介して大脳皮質 (Cerebral cortex) からの大量の入力を受ける。この領域は末梢感覚受容器からの直接入力を持たず、予測制御、運動計画、行動選択といった高度な運動機能に加え、言語処理、ワーキングメモリ、文脈依存的判断などの高次認知機能にも関与する。哺乳類の進化とともに著しく発達した領域であり、ヒト小脳の大きな割合を占める。

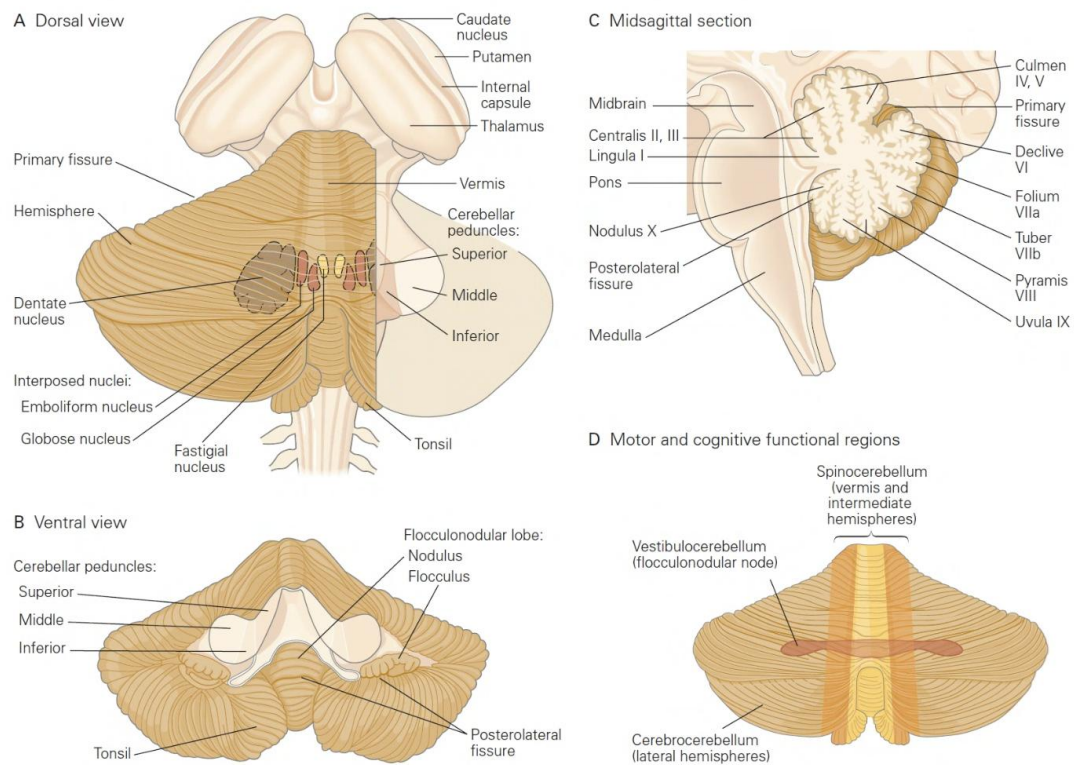


図3 ヒトの小脳 (Kandel et al., 2012 第42章 図42-2)

金魚の小脳

金魚の小脳は3つの主要な領域に分けられる (図4)。小脳弁 (Valvula cerebelli), 小脳体 (Corpus cerebelli), 前庭外側葉 (Vestibulolateral lobe) である。さらに, Vestibulolateral lobe には, 顆粒隆起 (Eminentia granularis) と尾葉 (Lobus caudalis) と呼ばれる2つの下位区分が存在する。

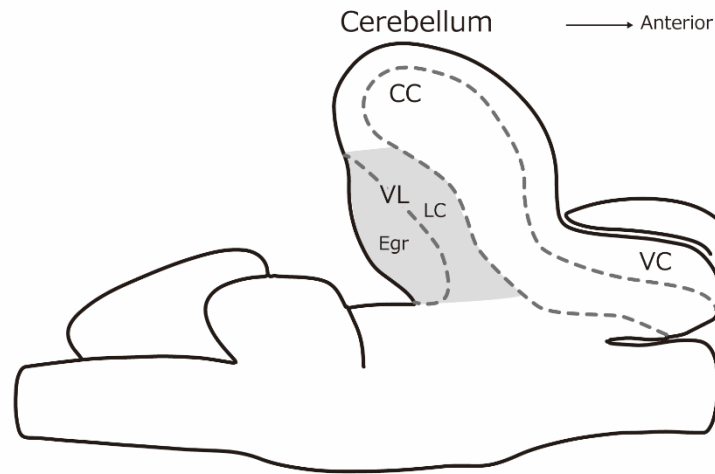


図4 金魚の小脳 (Straka et al., 2006; Straka and Baker, 2013 をもとに作成)

CC: Corpus cerebelli, VC: Valvula cerebelli, VL: Vestibulolateral lobe, LC: Lobus caudalis,
Egr: Eminentia granularis

2.3.2 小脳内神経回路

小脳は魚類から哺乳類に至るまで基本的な回路構造が高度に保存されており、運動制御および学習の中心的役割を担っている。小脳皮質は一様な3層構造を持つ(図5)。入力層である顆粒層(Granular layer)には数千億個もの顆粒細胞(Granule cell)が存在する。顆粒層には顆粒細胞の他に、ゴルジ細胞(Golgi cell)、ルガロ細胞(Lugaro cell)、単極ブラシ細胞(Unipolar brush cell)が存在する。苔状線維(Mossy fiber)は2種ある小脳皮質への入力の1つであり、顆粒層内の顆粒細胞とゴルジ細胞とシナプスにて接続されている。ゴルジ細胞は顆粒細胞からの入力で興奮し、顆粒細胞を抑制する負のフィードバックにより顆粒細胞が興奮しすぎないようにする働きもある。プルキンエ細胞層(Purkinje cell

layer) は小脳皮質の 3 層構造の中央に位置し、小脳皮質における唯一の出力層として、小脳核へ向かう強力な抑制性信号を形成する。プルキンエ細胞の樹状突起は上方へ大きく展開し、分子層 (Molecular layer) 全体に広がる平行線維 (Parallel fiber) からの入力を広範に受け取る。これら平行線維は、小脳皮質外から入力する苔状線維が顆粒細胞に到達し、その軸索が分子層内を左右方向に走行することで形成される。一方、プルキンエ細胞の樹状突起には、下オリーブ核 (Inferior Olive) が起源の登上線維 (Climbing fiber) が枝状に巻きつき、プルキンエ細胞 1 個に対してほぼ 1 : 1 の強固なシナプス接続を持つ。

また、分子層 (Molecular layer) に存在する籠細胞 (Basket cell) および星状細胞 (Stellate cell) は抑制性介在ニューロンとして働き、平行線維からの入力を受けつつプルキンエ細胞へ抑制性入力を与える。これら介在ニューロンは、平行線維の活動を時空間的に整形する役割を担い、プルキンエ細胞が受け取る入力のタイミングや強度を微調整する。

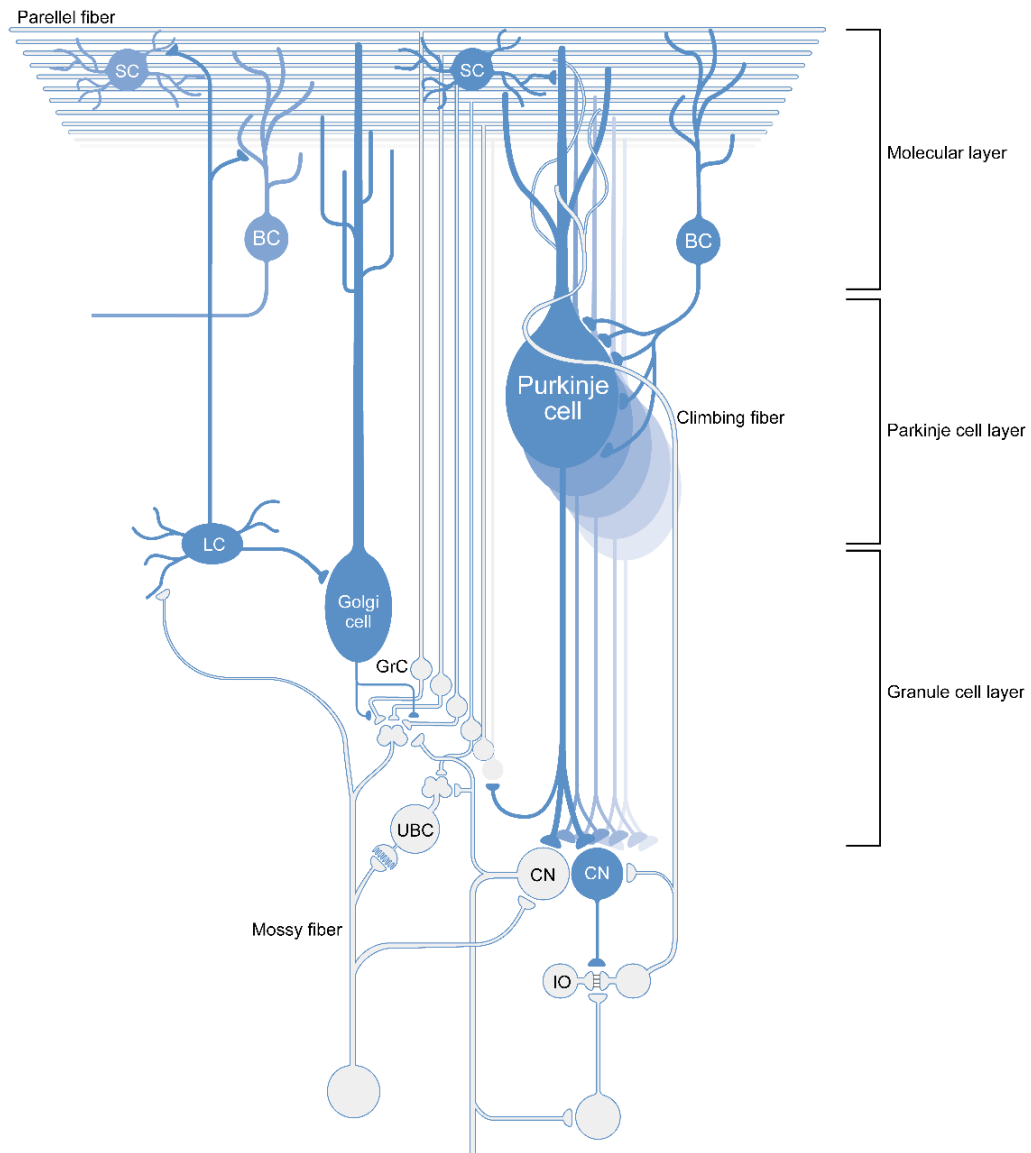


图 5 小脑内神经回路构造

SC: Stellate cell, LC: Lugaro cell, BC: Basket cell, GrC: Granule cell, UBC: unipolar brush cell, CN: cerebellar nuclei, IO: Inferior olive

金魚の小脳内神経回路構造

金魚の小脳も哺乳類と同様に、顆粒層，プルキンエ細胞層，分子層からなる三層構造と苔状線維，登上線維，平行線維といった主要な入力線維システムは高度に保存されている。

魚類小脳には哺乳類に見られないユニークな細胞型が存在する。その代表がユーリーデンドロイド細胞 (Eurydendroid cell) であり，これは哺乳類小脳核に相当する出力細胞として機能している。魚類では小脳核が明確に分離しておらず，小脳皮質内に大きな投射性ニューロンとしてユーリーデンドロイド細胞が存在し，プルキンエ細胞からの抑制性入力を受けた後に，視蓋前域，前庭核，運動制御系へ直接出力を送る。

2.3.3 小脳での学習

小脳での学習は，平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス伝達効率が変わることによって生じる。伝達効率の変化には長期抑圧 (Long-term depression: LTD) と長期増強 (Long-term potentiation: LTP) があり，LTD はプルキンエ細胞への2つの興奮性の入力である平行線維と登上線維が同時に発火したとき，平行線維とプルキンエ細胞のシナプス伝達効率が長期にわたり伝達されにくくなる現象である。一方，平行線維は発火し登上線維は発火しなかったとき，LTP が生じ，長期的に平行線維とプルキンエ細胞のシナプス伝達効率が高くなる

(Hirano, 1990; Ito, 1989; Ito and Kano, 1982). これら 2 つの伝達効率の変化により、小脳は徐々に適切な運動を獲得する。さらに、小脳皮質の可塑性は平行線維－プルキンエ細胞シナプスだけに限定されない。分子層の星状細胞や籠細胞のシナプスでも学習依存的変化が報告されており、抑制性シナプスの強度変化はプルキンエ細胞の出力タイミングに影響を与える (Liu et al., 2008; Rancillac and Crépel, 2004; Rowan et al., 2018). また、苔状線維から顆粒細胞へのシナプス、顆粒細胞からゴルジ細胞へのシナプスでも可塑性が存在し、入力情報の時空間構造そのものが経験によって書き換わることが示されている (Casali et al., 2020; D'Angelo et al., 2013). これら多様な可塑性が階層的に組み合わせることで、小脳は高速で精緻な運動調整を可能にする内部モデルを構築する。

2.4 脳幹

ヒトの脳幹

脳幹は、脳と脊髄を結ぶ生命維持の中枢であり、自律神経調節、呼吸循環の制御、姿勢維持、眼球運動や体幹運動の調整など、多岐にわたる基本的機能を担う重要な領域である。構造的には、中脳、橋、延髄から構成され、それぞれが固有の神経核と伝導路を備えつつ、階層的かつ機能的に連携している。

中脳は、視覚・聴覚に関する反射機構や姿勢制御に深く関わる領域であり、

上丘や下丘，黒質，中脳網様体などが含まれる．上丘は特に眼球運動に関与することが知られ，視覚刺激に基づくサッカード生成の重要な中継点として働く．一方，黒質や腹側被蓋野はドーパミン作動性ニューロンを豊富に含み，運動開始や学習，強化学習過程と深く結びついている．

橋は，小脳と大脳皮質を結ぶ主要な中継器官として機能し，皮質—橋—小脳経路を介して運動情報の伝達と統合を担う．橋核は大脳皮質からの運動関連入力を受け取り，苔状線維として小脳皮質に投射することで，小脳での運動計画や予測制御に寄与する．また，橋には外眼筋運動核（外転神経核など）や前庭神経核群が存在し，水平眼球運動に関わる多くの機能が統合される．特に前庭神経核は，前庭器からの直線加速度・回転情報や網膜像のブレを受け取り，眼球運動や姿勢調節に不可欠な信号処理を行う領域として知られる．

延髄は，呼吸・循環制御や嚥下反射，咳反射などの生命維持に直結する自律神経機能の中枢を含む．延髄網様体は覚醒度や筋緊張の調節に寄与し，視覚・前庭入力と結合して姿勢制御を形成する複雑なネットワークを構成する．また，延髄には小脳への登上線維を送る下オリーブ核が存在し，小脳学習に不可欠な誤差信号を生成している．

脳幹全体としては，高次中枢である大脳と小脳からの出力を統合し，最終的に脊髄へ運動指令として送出する階層型ネットワークを形成している．このネ

ネットワークは多方向性のフィードバック回路を備えており、姿勢の微調整や反射的応答の迅速な生成を可能にする。特に運動制御においては、脳幹は単なる情報伝達路ではなく、感覚情報の統合、運動誤差の補正、運動出力の自動調整を担う動的な処理装置として機能している。

金魚の脳幹

金魚の脳幹は、中脳、橋、延髄から構成され、眼球運動や姿勢制御、平衡感覚処理の中枢として機能する。とくに橋と延髄は、前庭入力の処理、外眼筋運動ニューロン群の制御、および小脳を介した運動学習の要として重要である。

2.5 視覚

2.5.1 眼球の構造

ヒトの眼球

眼球は古くから生理・解剖学的に内部構造などが調べられている。ヒトの眼球は、角膜 (Cornea)、虹彩 (Iris)、水晶体 (Lens)、毛様体 (Ciliary body)、チン小帯 (Suspensory ligament)、硝子体 (Vitreous body)、網膜 (Retina)、脈絡膜 (Choroid)、強膜 (Sclera) で構成される (図 6)。

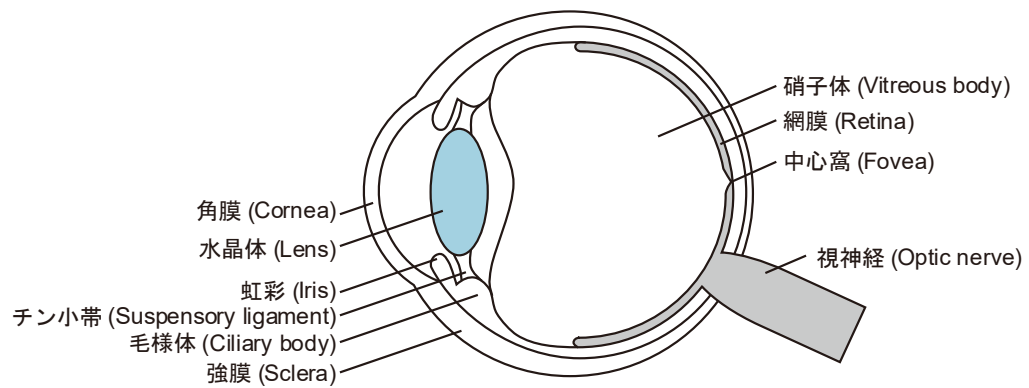


図6 ヒトの眼球構造

網膜上で変換された視覚情報は視神経 (Optic nerve) を通り脳へと伝達される。ものが見えるまでの過程は、以下のような一連の光学的・神経的处理によって成り立っている。まず、外界から入射する光は、虹彩によってその量が調節される。続いて、チン小帯と毛様体の働きによって水晶体の厚みが変化し、視対象に適切にピントが合わせられる。こうして焦点が合った光は網膜に到達し、視細胞によって電気信号へと変換される。最終的に、この信号が視神経を介して脳へと伝わり、視覚として認識される。

このとき、網膜は全体が一様な光感度をもっているのではなく、黄斑部 (Macula) の中心部分である中心窩 (Fovea) の感度が最も高くなっている。そのため、物体や視野全体をよりよく見るためには対象物が中心窩に映る状態を保つ必要がある。

魚類の眼球

魚類の眼球は、角膜 (Cornea)、虹彩 (Iris)、硝子体 (Vitreous body)、水晶体 (Lens)、網膜 (Retina)、脈絡膜 (Choroid)、強膜 (Sclera) で構成されており、ヒトの眼球とよく似ている (図 7)。しかしながら、魚類には中心窩がなく、光に対する感度が他の部分よりも高い中心野 (Area centralis) が存在する (矢部 et al., 2017)。水中生活をする魚類は、水と角膜の屈折率がほぼ同じであるため光の屈折が生じない。このことから、水晶体の位置をかえることで遠近調節をしている。

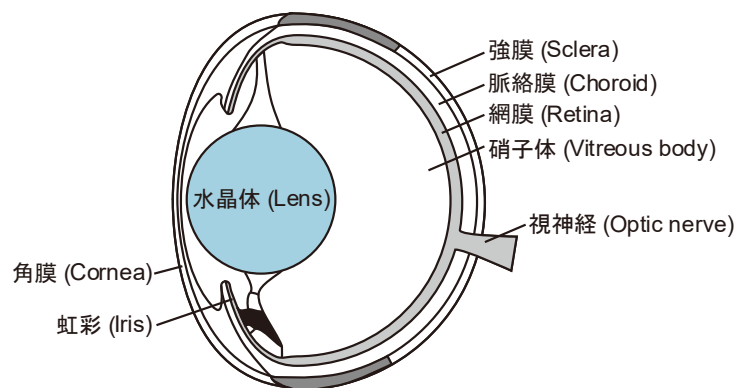


図 7 金魚の眼球構造

2.5.2 眼球筋肉系

ヒトの外眼筋

我々動物は、外界や自身の動きに対して視野を安定させる為、眼球運動をする。眼球運動は、眼球に備わっている上直筋 (Superior rectus muscle)、下直筋 (Inferior rectus muscle)、内直筋 (Medial rectus muscle)、外直筋 (Lateral rectus muscle)、上斜筋 (Superior oblique muscle)、下斜筋 (Inferior oblique muscle) からなる 6 本の外眼筋 (図 8) による眼球の回転運動のことである。

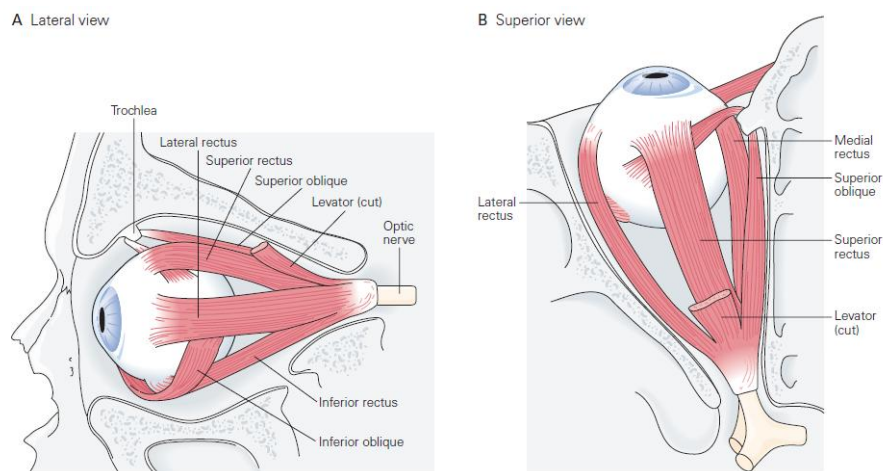


図 8 ヒトの外眼筋 (Kandel et al., 2012 第 39 章 図 39-4)

魚類の外眼筋

魚類も，上直筋 (Superior rectus muscle)，下直筋 (Inferior rectus muscle)，内直筋 (Medial rectus muscle)，外直筋 (Lateral rectus muscle)，上斜筋 (Superior oblique muscle)，下斜筋 (Inferior oblique muscle) からなる 6 本の外眼筋 (図 9) を用いて眼球運動をする。

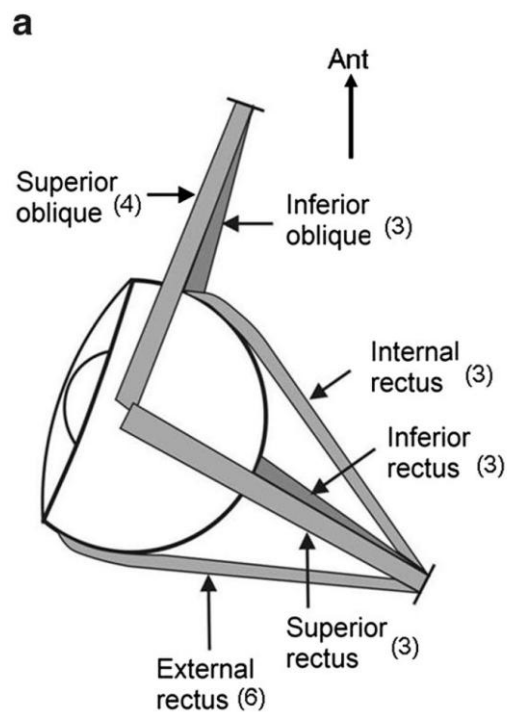


図 9 魚類の外眼筋 (Land, 2015)

2.5.3 瞳孔調節

瞳孔は図 10 のように縮瞳筋と散瞳筋という 2 つの平滑筋により構成されている。また，筋の形態は，縮瞳筋の場合，構成する筋繊維の大部分が円周方向を

向いており、虹彩の後ろ表面に近いところで幅約 1mm の連続的なリングを形成している。一方、散瞳筋は放射方向に配列されている。瞳孔の平滑筋は神経の興奮に極めて敏感にすばやく反応する性質を持っている。縮瞳筋が収縮すれば縮瞳が起こり、逆に散瞳筋が収縮すれば散瞳が起こる。また、その神経支配は一般的に、縮瞳筋が副交感神経支配、散瞳筋が交感神経系支配と言われている。しかしながら、ヒトを含むさまざまな動物で生理学的にも形態学的にも証明されているのは散瞳筋における副交感神経支配であり、副交感神経の興奮は縮瞳筋の収縮とともに散瞳筋の弛緩を引き起こすことが示されている。この神経支配はイヌ、ネコ、ラット、ヒトでも証明されており哺乳類にかなり普遍的に存在すると考えられる。

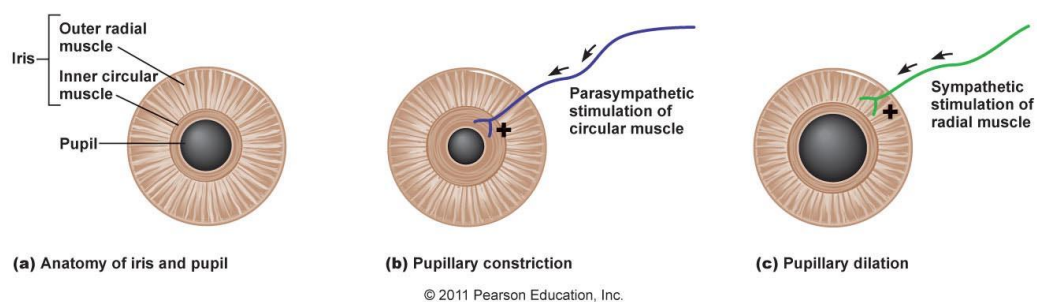


図 10 散瞳筋・縮瞳筋の配列と虹彩の伸縮 (Crawford, 1936; Germann and Stanfield, 2005)

2.6 前庭覚

前庭器官 (Vestibular organ) は脊椎動物が保有する感覚器官であり，回転や傾きなどの身体運動を感知する．前庭器官は内耳 (Inner ear) の中にあり，角加速度センサーである半規管 (Semicircular canal) と重力・直線加速度センサーの耳石器 (Otolith organ) で構成される．前庭器官は左右側頭部に一つずつ存在する．

2.6.1 半規管

半規管は半円のような形をした器官で，水平半規管 (Horizontal lateral semicircular canal)，前半規管 (Anterior superior semicircular canal)，後半規管 (Posterior semicircular canal) の3種類があり，互いにほぼ直角に存在する．この3つをまとめて三半規管と呼ぶ (図 11)．

三半規管の管の中は内リンパ (Endolymph) と呼ばれる液体で満たされている．さらに半規管の膨大部 (Ampulla) にはクプラ (Cupula) というゼラチン質の隔膜が横断している．クプラ内部には有毛細胞 (Hair cell) の感覚毛が伸びている．三半規管は頭が回転した際，頭部とともに回転する．しかし内リンパは慣性の法則よりその場にとどまろうとするため，相対的に内リンパがクプラを押し，有毛細胞の感覚毛が曲がり，有毛細胞への刺激となる．有毛細胞は得た刺激を前庭神経核 (Vestibular nuclei) へ伝達し，伝達された信号は角加速度情報とし

て活用される．さらに，前庭刺激がない状態においても，前庭器の細胞は常に一定に発火することが知られている．この恒常発火は VSM に速度を蓄積する事に大きく貢献している．

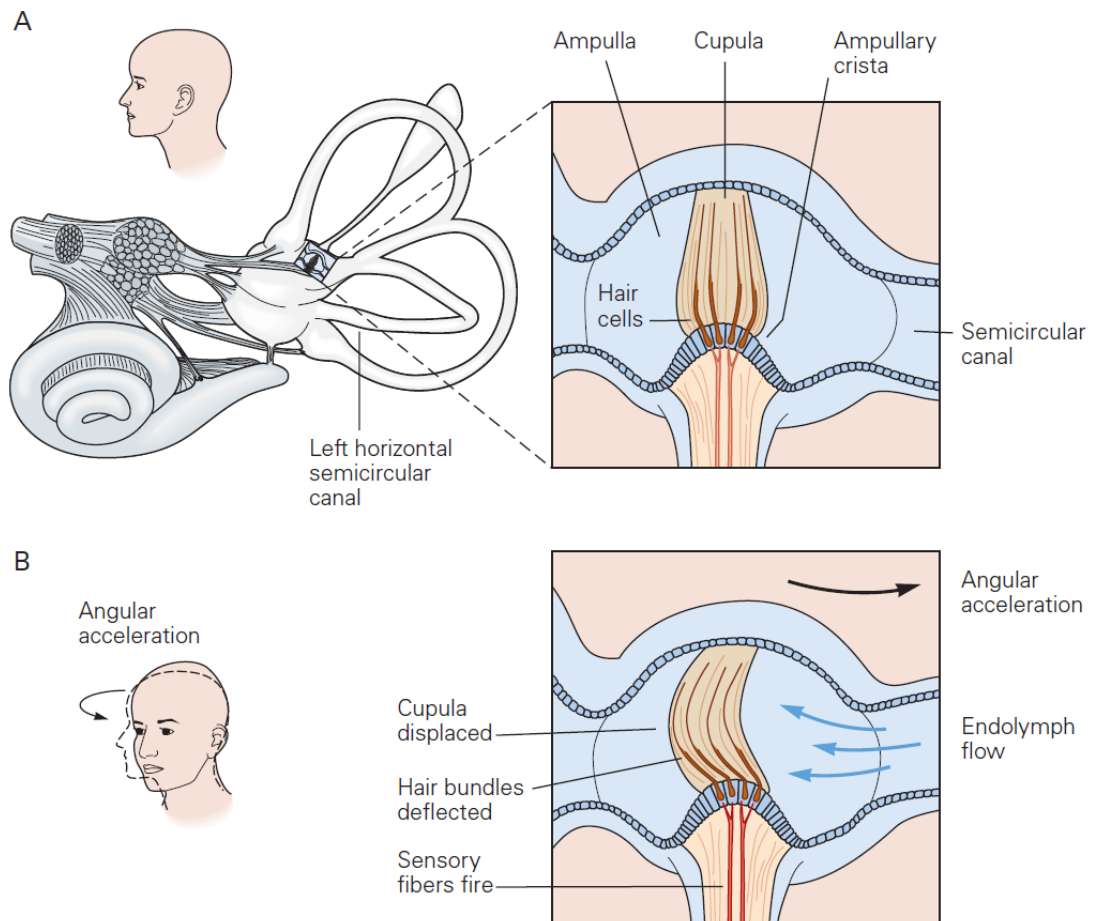


図 11 三半規管の構造 (Kandel et al., 2012 第 40 章 図 40-3)

2.6.2 耳石器

耳石器には，卵形嚢 (Utricle) と球形嚢 (Saccule) があり，それぞれ水平方向と垂直方向の直線加速度や重力ベクトルを検知する (図 12)．耳石器は，有毛細

胞とそれを覆うゼラチン状の耳石膜 (Otolithic membrane) から構成される平衡斑 (Macula) に、加えてその表面に付着する耳石 (Otoconia) によって形成されている。耳石は、ヒトの場合複数付着しているが、金魚などの魚類の場合には、卵形嚢と球形嚢に対して磯石 (Lapillus), 扁平石 (Sagitta) と呼ばれる単一の耳石が付着している。耳石膜に付着した耳石は質量を持つため、加速度や重力によって生じる慣性力が耳石膜の変位として有毛細胞へと伝達され、これが直線加速度の感知を可能にしている。

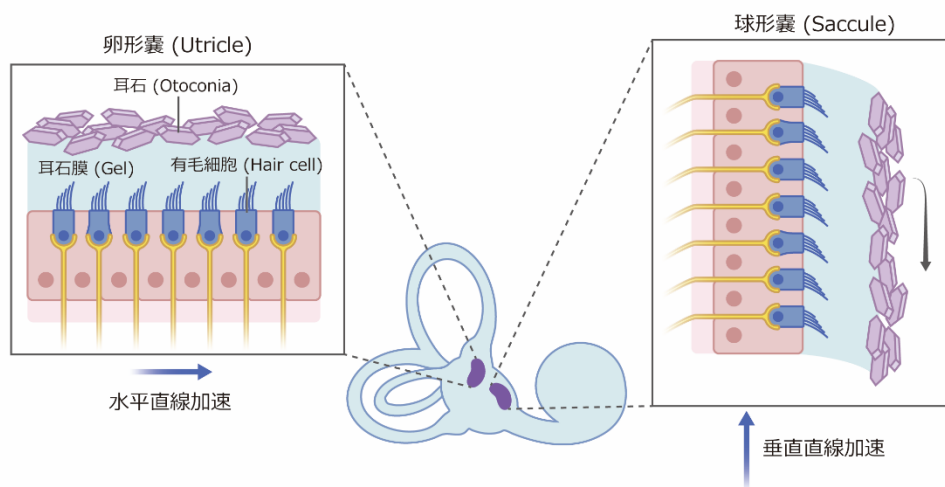


図 12 耳石器の構造

2.7 眼球運動

眼球運動は、衝動性眼球運動 (Saccade)、滑動性追従眼球運動 (Smooth pursuit)、輻輳性眼球運動 (Vergence)、視運動性眼球運動 (Optokinetic response: OKR)、前庭動眼反射 (Vestibulo-ocular reflex: VOR) の大きく 5 つに分類される。

2.7.1 衝動性眼球運動

衝動性眼球運動 (Saccade) は、視対象を視力の良い黄斑部中心窩に急速に移す速い眼球運動である。これは随意的または不随意的にも誘発され、一般には左右眼が協調し、同時かつ同方向へ急速に移動する特徴を示す。

また、サッカードは随意的な視線移動だけでなく、OKR や VOR において視線位置を元に戻すために生じるリセッティングサッカード (急速相, quick phase) としても現れる。

2.7.2 滑動性追従眼球運動

滑動性追従眼球運動 (Smooth pursuit) は、中心窩で視対象を捉え続けるため、常に視対象を追従し続ける比較的ゆっくりとした眼球運動である。ヒトやサルなど、網膜中心窩の発達した霊長類で特によく発達している。

2.7.3 輻輳性眼球運動

輻輳性眼球運動 (Vergence) は、注視対象までの距離変化に応じて左右眼の視軸間角度 (輻輳角) を調節する運動である (図 13)。一般に、図 13B ように注視点が近づくと視軸間角度は大きくなる輻輳運動 (divergence)、図 13C のように遠ざかると角度が小さくなる開散運動 (convergence) が生じる。この機構により、注視対象の像が両眼の中心窩に正確に投影される。さらに、輻輳運動は瞳孔径変化と密接に関連しており、近距離注視時には縮瞳、遠距離注視時には散瞳が生じる。この一連の反応は近見反応 (near response) と呼ばれる。

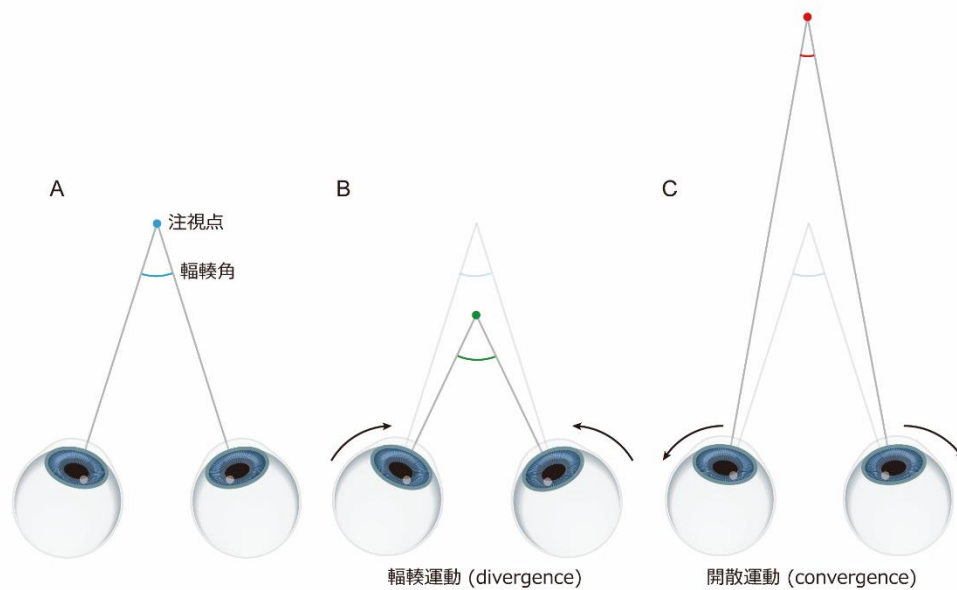


図 13 輻輳性眼球運動

A: 輻輳角, B: 輻輳運動, C: 開散運動

2.7.4 視運動性眼球運動 (Optokinetic Response: OKR)

視野の広い範囲が動いたとき，それを追うような遅い眼球運動（緩徐相，slow phase）と，眼球の位置を元に戻す速い眼球運動（急速相，fast phase）が繰り返し誘発される．これら 2 つの眼球運動を合わせて視運動性眼振 (Optokinetic nystagmus: OKN) と呼び，その内の緩徐相を視運動性眼球運動 (Optokinetic response: OKR) と呼び，視野安定化を実現する．

OKR システムは網膜像のスリップを最小化するように機能するフィードバック制御系であり，その遅れ時間は金魚の場合約 80 ミリ秒である．OKR のパフォーマンスは，通常次式で定義される OKR ゲイン (G_{OKR}) で評価される．

$$G_{OKR} = \frac{V_{eye}}{V_{OKS}} \quad (1)$$

ここで， V_{eye} は眼球角速度， V_{OKS} は視覚刺激角速度を表す．

視運動性後眼振 (Optokinetic after nystagmus: OKAN)

一定方向に回転し続ける視覚刺激を長時間与え続け，OKN を誘発させた後，突如視覚刺激を消すと，眼球は急停止せず，徐々に減速していく．この眼球運動を視運動性後眼振 (Optokinetic after nystagmus: OKAN) と呼ぶ．OKAN にも緩徐相と急速相が存在し，視覚刺激の消失後から緩徐相の速度と急速相の発生頻度が指数関数的に減少していくことが知られている (Raphan et al., 1979)．

2.7.5 前庭動眼反射 (Vestibulo-Ocular Reflex: VOR)

前庭動眼反射 (Vestibulo-ocular reflex: VOR) は、頭部動揺時に前庭器官で検知された頭部速度に対し、眼球を対側に同じ速さで回転させ、網膜像のブレ (Retinal slip) を最小化し、安定した視界を保つ反射性の眼球運動である。VOR には、半規管で検知された頭部回転運動により誘発される回転性 VOR (Rotational VOR) と、耳石器により検知された頭部並進運動により誘発される直線性 VOR (Translational VOR) が存在する。

半規管が頭部の一方向への回転を感知すると、安定した視野を得るために迅速に VOR が生じる。これは、半規管の有毛細胞から前庭神経核、さらに外眼筋運動ニューロンに至る 3 neuron-arc によって媒介され、感知された頭部角加速度を即座に眼球回転へと変換することで実現している。

VOR のパフォーマンスは、以下の式 (2) で定義される VOR ゲイン (G_{VOR}) により評価される。

$$G_{VOR} = -\frac{V_{eye}}{V_{Head}} \quad (2)$$

ここで、 V_{eye} は眼球角速度、 V_{Head} は頭部角速度を表す。理論上は VOR ゲインが 1 のとき Retinal slip を完全に打ち消せるが、実際には暗闇時の VOR ゲインは 0.8 程度となり、明所では OKR により足りない分の働きを補填し、視野を安定化させる。

2.8 速度蓄積機構 (Velocity storage mechanism: VSM)

速度蓄積機構 (Velocity storage mechanism: VSM) は、VOR の時間特性を決定する中枢神経機構として位置づけられており、半規管入力 of 物理的制約を越えて持続的な眼球運動を生成する役割を担う。半規管は角加速度に応答する感覚器であり、内リンパ液とクプラの力学的特性により、その応答は数秒以内に指数関数的に減衰する。もし中枢側に補正機構が存在しなければ、回転刺激が持続していても眼球速度は速やかに低下し、視界の安定化は維持できない。この観察事実に基づき、半規管入力の減衰を補いつつ、より長い時間スケールで角速度を保持する神経機構として VSM が提唱された (Cohen et al., 1977)。

また OKR により長時間刺激を与えた後、刺激を突然消失させたときに生じる OKAN は、VSM に蓄積された速度情報が徐々に表出する現象として説明される。OKAN と VOR の減衰時定数が一致するという古典的研究も、両者が共通の VSM に依存することを示唆している (Cohen et al., 1977)。

2.9 小脳・脳幹と眼球運動学習

身体 of 運動と同様に眼球運動でも運動学習が生じる。OKR では、OKR を誘発する視覚刺激を与え続けると、ゲインが増加し 1 に近づく適応が生じる。VOR では、頭部刺激 of 回転方向と同一方向に同じ速度で視覚刺激を与え続ける

と、眼球が動かなくなり、ゲインが 0 に近づくゲイン減少学習が起こる。さらに、頭部刺激の回転方向と逆方向に頭部刺激よりも速く動く視覚刺激を与え続けると、ゲイン増加学習が生じる。これらは OKR・VOR 適応と呼ばれる運動学習であり、サル、マウス、ネコ、金魚などの様々な動物種で確認されている (Collewijn and Grootendorst, 1979; Katoh et al., 1998; Marsh and Baker, 1997; Nagao, 1983). OKR・VOR では、小脳の物理的破壊、薬理投与、遺伝子ノックアウトマウスで獲得した学習が消失することより、小脳が学習の中核を担っていることが示されている (Katoh, 2000; Katoh et al., 1998; Kheradmand and Zee, 2011; Nagao, 1983). さらに、OKR と VOR におけるゲイン適応は独立した学習ではなく、両者が共通の小脳・脳幹回路を用いていることが知られている。そのため、一方の学習が他方に影響を与える交差適応 (cross-adaptation) が生じることも報告されている。たとえば、VOR のゲイン増加学習を行うと学習していない OKR のゲインも増加するなど、両者は相互に可塑性を共有している (Faulstich et al., 2004; Soga et al., 2020).

第 3 章 予測性眼球運動学習

3.1 はじめに

本章では、視覚刺激に基づき獲得される予測性 OKR に関する先行研究について述べる。これまでの研究では、小脳と脳幹を中心とした視覚-前庭統合回路がその獲得と発現に重要な役割を果たすことが指摘されており、本章ではこれらの神経機構と学習特性について整理する。

3.2 予測性 OKR (predictive OKR: pOKR)

OKR は周期的に動く方向が変化するような視覚刺激を提示された場合にも起こるが、刺激の方向が切り替わる時、眼球が刺激の速度に追いつけず、大幅な網膜像のブレが生じてしまう。視対象をより正確に捉え、Retinal slip を抑制するためには視対象の動きをあらかじめ予測し、刺激の方向が切り替わる前に眼を動かす事が有効であると考えられる。金魚においてはこのような周期的に視覚刺激の方向が変わる矩形波を与え続けたとき、刺激の方向が切り替わる前に眼球を次の刺激方向へ動かし始め、切り替わり直後の Retinal slip を減少させる (Collewijn and Grootendorst, 1979; Marsh and Baker, 1997; Miki et al., 2020,

2018). さらにこの学習をさせた後、学習させた周期よりも長い周期の刺激を与えると、視覚刺激は動き続けているにもかかわらず、学習させたタイミングで眼球を減速させる。このような眼球運動は予測性 OKR (predictive OKR) と呼ばれている (図 14).

pOKR は半周期 2~128 秒の範囲で学習が生じ、それ以外の周期では学習が生じないことがわかっている (Marsh and Baker, 1997). さらに、片方向のみへ回転、その後停止を周期的に繰り返すような片側刺激でも刺激の停止タイミングを予測するように眼球速度が減少する (Predictive deceleration). このとき、倍周期の左右片側にのみ回転する矩形波刺激を与えると、学習させた方向に強い予測性が現れる。このことから pOKR には方向選択性が存在することが示されている。また、pOKR を獲得させたのちに刺激を消し暗闇にすると、刺激がないにも拘らず学習させた刺激を再現するような眼球速度振動 (Predictive oscillation) が起こる。

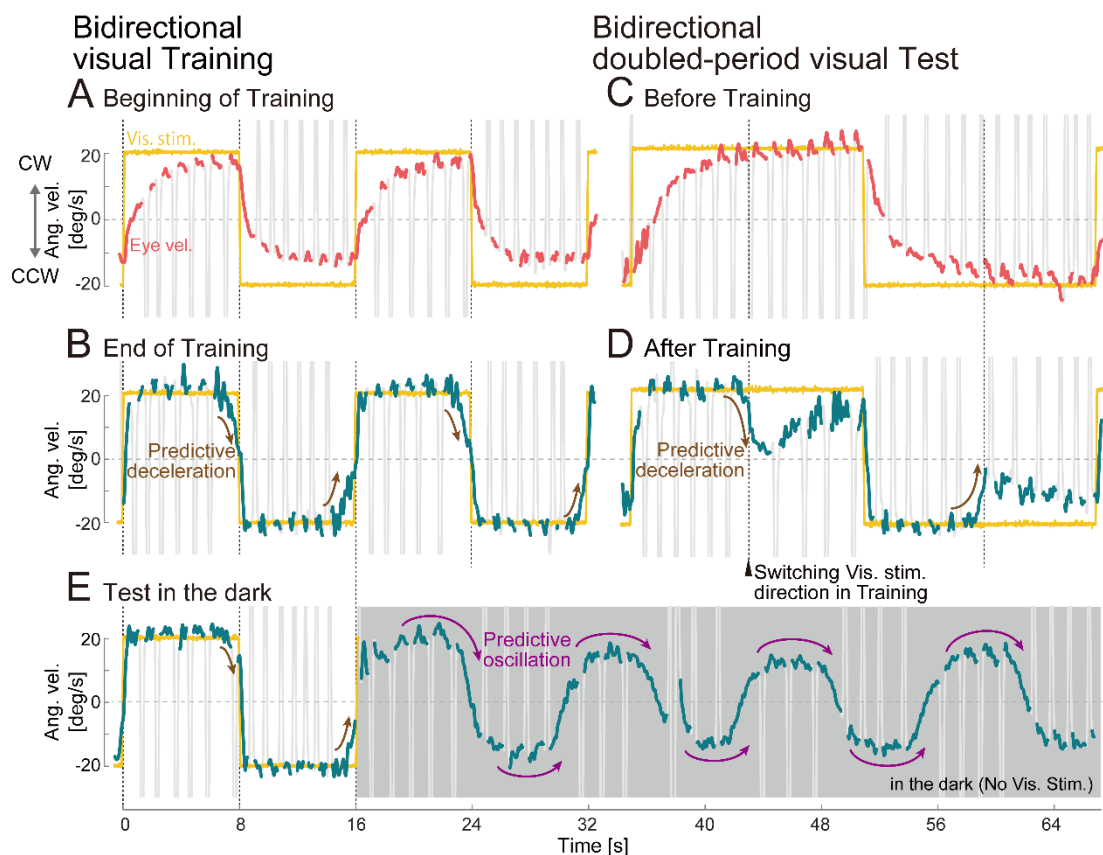


図 14 予測性眼球運動の例

A および B は、時間的に周期的 (16 秒) の矩形波速度視覚刺激 (黄色線) を用いて pOKR を獲得する前 (オレンジ線) および獲得後 (緑線) の眼球速度をそれぞれ示す。薄い灰色の線はサッカードを示す。C および D は、A および B の前後に適用した周期を 2 倍 (32 秒) にした視覚刺激によるテスト中の眼球速度をそれぞれ示す。B および D 中の茶色の矢印は、pOKR 獲得の指標である「予測的減速 (predictive deceleration)」を示す。黒の点線の垂直線は、トレーニング中における視覚刺激の運動方向切り替えの正確なタイミングを示す。E は、トレーニング終了直後に暗所 (濃い灰色の領域) で行ったテスト時の眼球速度を示す。E 中の紫色の矢印は、pOKR のもう一つの指標である「予測的振動 (Predictive oscillation)」を示しており、視覚刺激が存在しない条件下においても、トレーニング中のリズムカルな眼球速度振動が再現されることを示している。

3.3 pOKR と小脳－脳幹ネットワーク

pOKR はあらかじめ小脳を切除した金魚では獲得できず, pOKR 獲得後に小脳を切除するとそれまでの学習が消失することより, pOKR の獲得に小脳が必要であることが示されている (Miki et al., 2018).

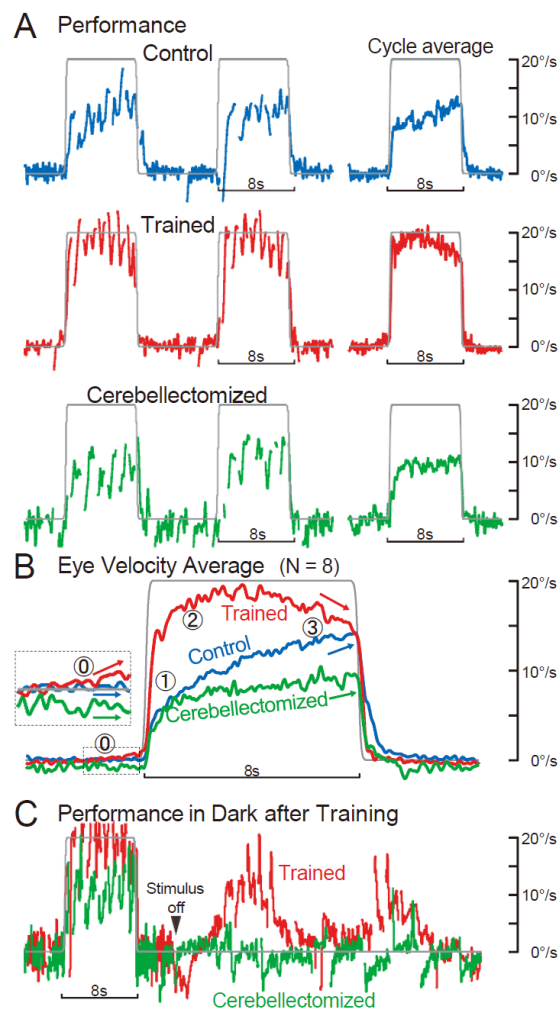


図 15 学習後小脳切除実験 (Miki et al., 2018)

A: 学習開始直後 (Control) と学習 3 時間後 (Trained), 小脳切除後 (Cerebellectomized) の典型的な眼球速度波形 (左側) とそれらの 10 周期の平均波形 (右側). B: A 右側の平均波形の 8 匹分の平均. C: 学習刺激を 3 時間与えた後に暗所にしたときの典型的な眼球速度波形.

さらに，図 16 に示すように pOKR 中に小脳内プルキンエ細胞は眼球速度と非常に相関の高い活動を示すことが知られている (Miki et al., 2018).

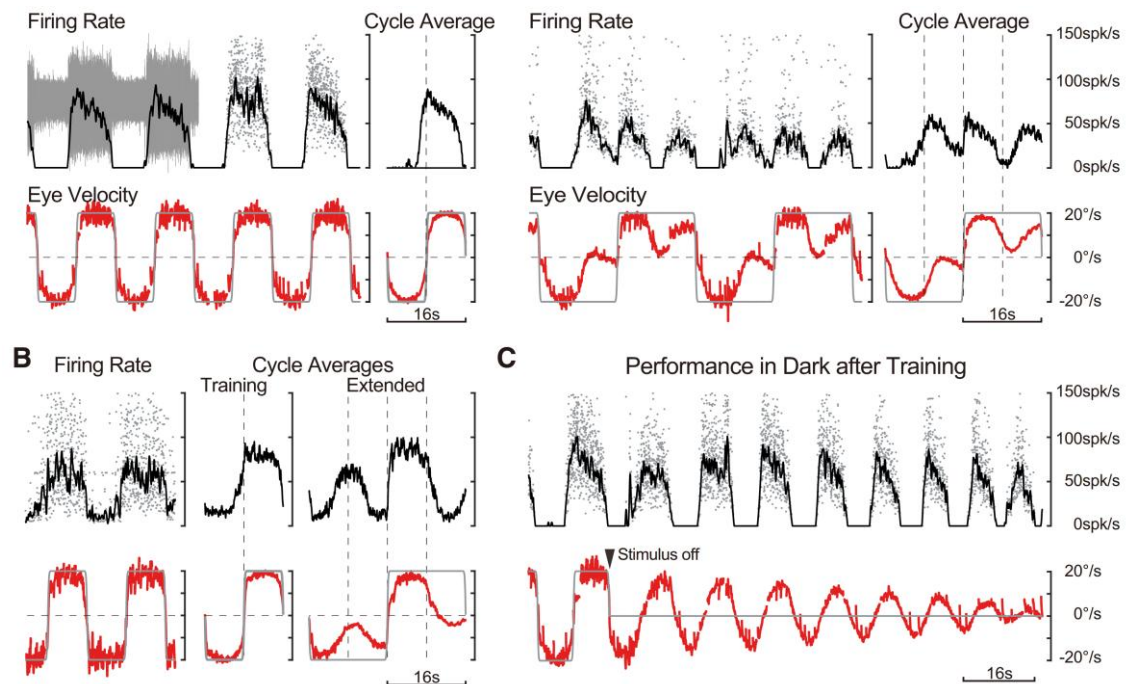


図 16 pOKR と小脳内プルキンエ細胞の活動 (Miki et al., 2018)

A: 双方向速度ステップ刺激によるトレーニング中 (左) およびトレーニング後の双方向延長周期刺激中 (右) に，同時記録した左側前庭小脳のプルキンエ細胞の発火変調 (上段) と眼球速度 (下段) を示す。発火率において，灰色のトレースと点はそれぞれ単純スパイクおよび連続する二つの単純スパイクから算出した瞬時発火率を表す。黒色のトレースは 250 ms で平均した平均発火率を示す。視覚刺激は図 1 と同一である。右側の周期平均は，10 刺激周期にわたって平均した発火率と眼球速度を示す。B: 別のプルキンエ細胞の単純スパイク発火率と同時記録した眼球速度を，同じトレーニングパラダイム中 (左)，およびトレーニング中の周期平均 (中央) とトレーニング後の延長刺激周期中の周期平均 (右) として示す。C: A と同一ニューロンの発火変調と，視覚トレーニング後に暗所で記録した眼球速度を示す。

しかし、図 17、図 18、図 19 に示すように小脳構造が金魚と同様であるにもかかわらず、ゼブラフィッシュ・メダカ・マウスなどの動物種では pOKR が獲得されないことが報告されている (Miki et al., 2020; Yamanaka et al., 2021)。この種間差は、小脳のみでは pOKR 学習を説明できず、小脳以外の神経機構の関与が不可欠である可能性を示唆する。

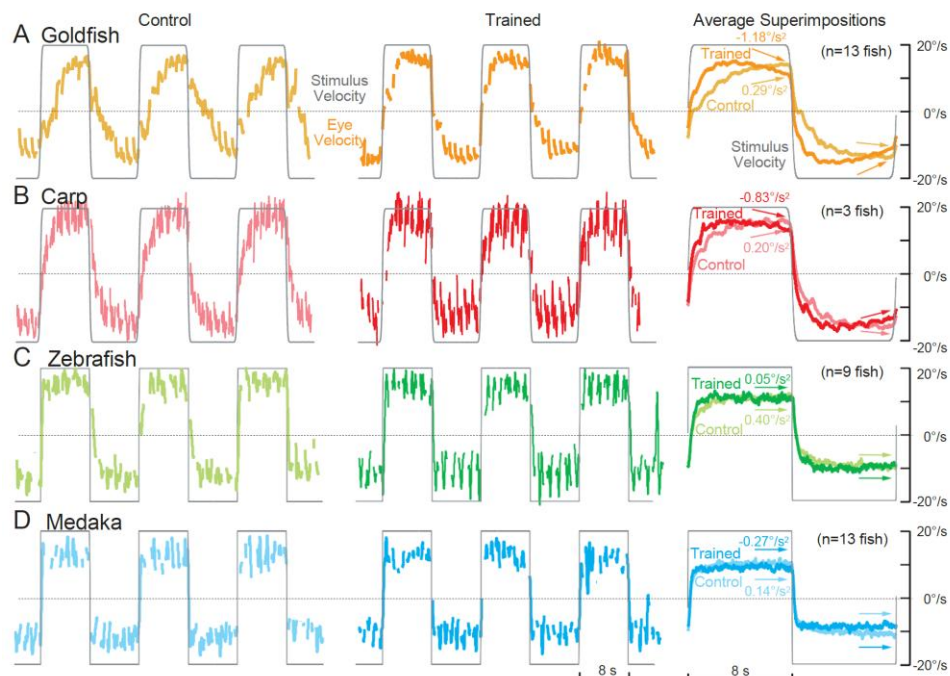


図 17 金魚 (A)、コイ (B)、ゼブラフィッシュ (C)、メダカ (D) の予測性眼球運動 (Miki et al., 2020)

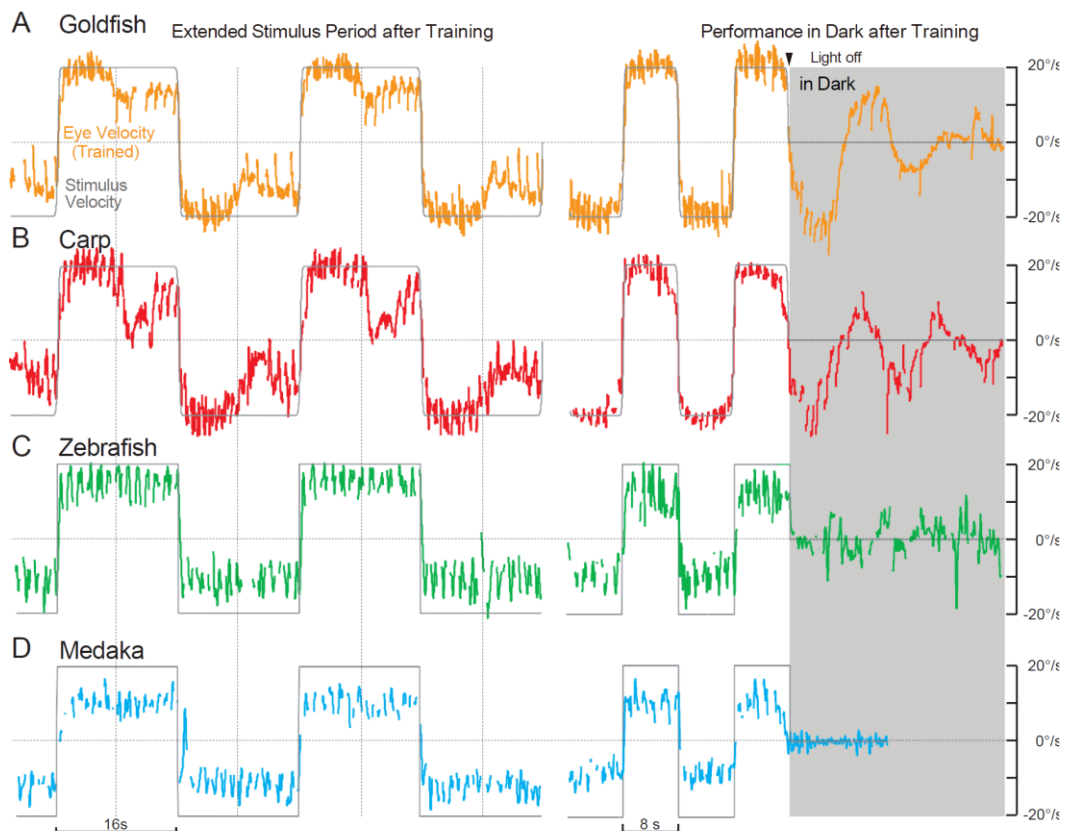


図 18 金魚 (A), コイ (B), ゼブラフィッシュ (C), メダカ (D) の予測性眼球運動 と学習後暗所での眼球運動 (Miki et al., 2020)

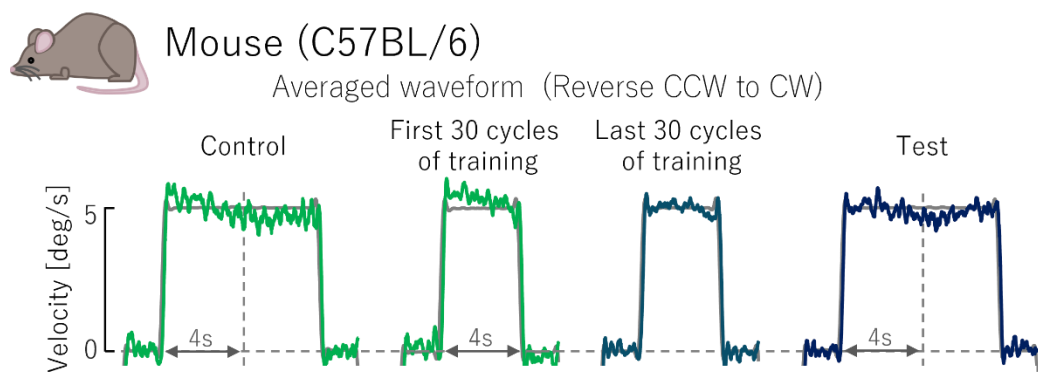


図 19 マウスの予測性眼球運動

種間で pOKR 獲得の可否に対応する要因として、OKAN の長さによって表現される VSM の容量が指摘されている。pOKR を獲得する金魚やコイは長い OKAN を示す (図 20A, B) 一方、獲得しないゼブラフィッシュやメダカ (図 20C, D) マウス (図 21) は OKAN が著しく短いことが知られている (Miki et al., 2020; Yamanaka et al., 2021)。この対比から、VSM の容量が予測性学習に寄与していると考えられてきた。

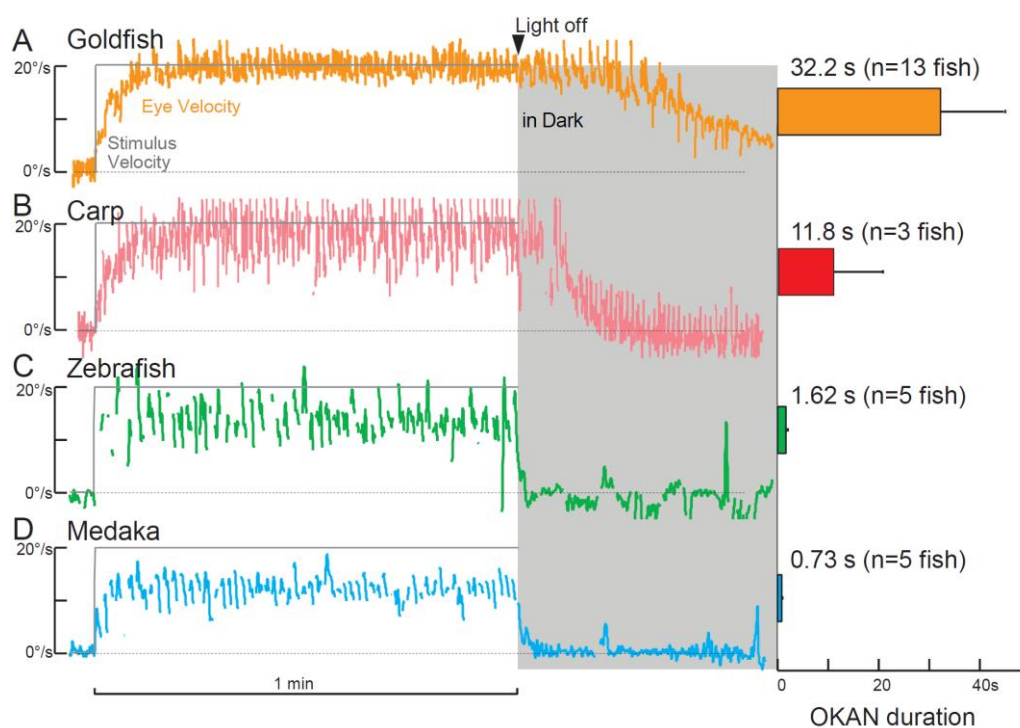


図 20 金魚 (A)、コイ (B)、ゼブラフィッシュ (C)、メダカ (D) の OKAN (Miki et al., 2020)

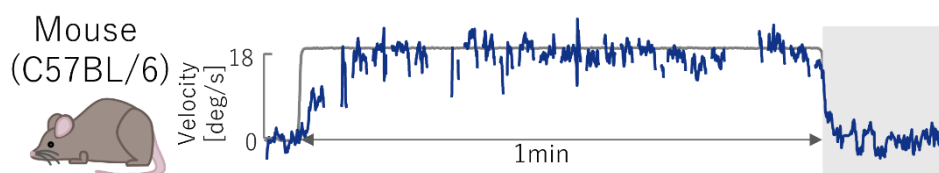


図 21 マウスの OKAN

しかしながら，金魚において第八神経を切断し，人工的に OKAN を短縮（図 22）させても，図 23 のように pOKR の獲得自体は保持される（Miki et al., 2020）. この結果は，単純に VSM 容量の大小だけが学習の成立を決定しているわけではなく，小脳と VSM が相補的に機能する回路そのものが pOKR の実現に重要であることを示唆している．

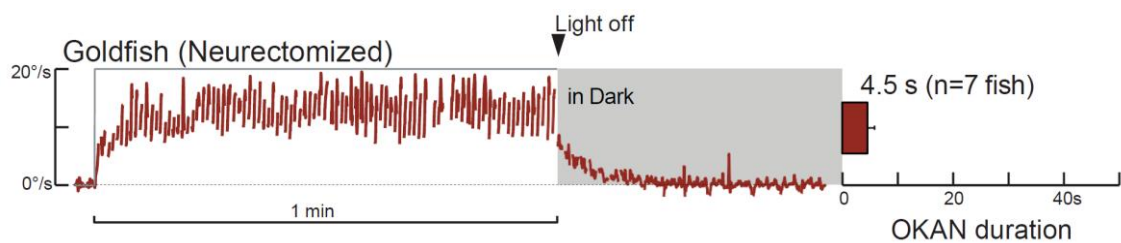


図 22 前庭神経切断金魚の OKAN (Miki et al., 2020)

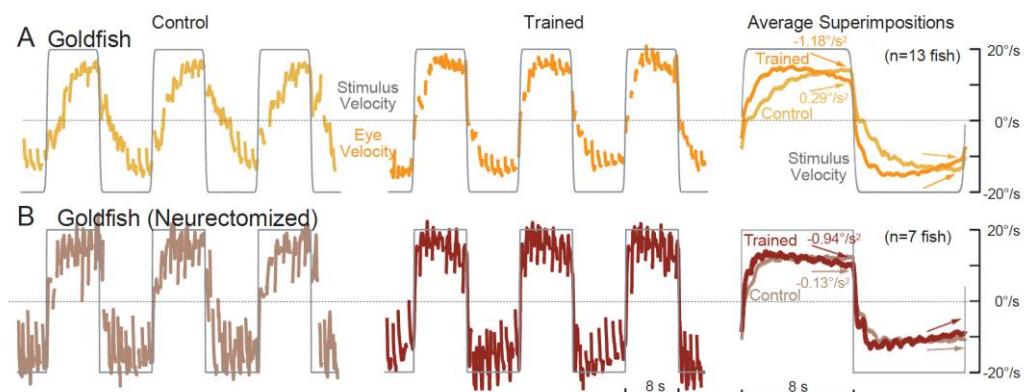


図 23 通常金魚 (A) と前庭神経切断金魚 (B) の pOKR (Miki et al., 2020)

これらの知見を踏まえ，図 24 に pOKR の神経回路モデルを示す．図中の主要構造として，三半規管，眼球，前庭神経核 (Vestibular nuclei)，Area II，小脳，下オリーブ核 (IO)，動眼神経核 (MN)，および副視神経系 (AOS)が含まれる．

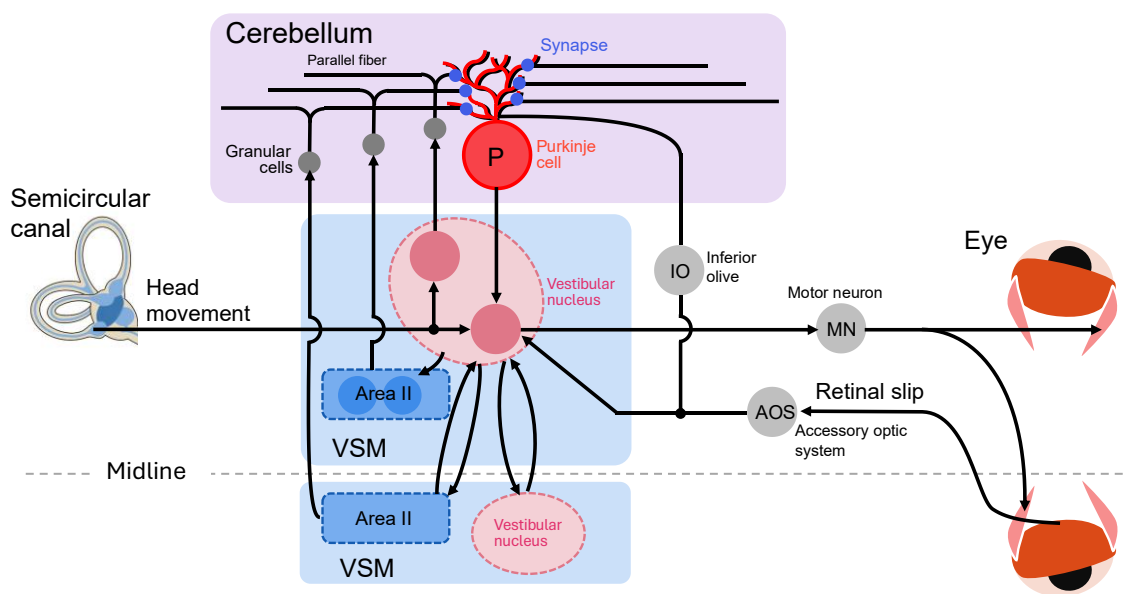


図 24 pOKR に関する脳内神経回路

第4章 覚醒度指標としての眼球運動

4.1 はじめに

本章では、脳幹により制御される覚醒度とその生理指標について整理する。特に、覚醒度の変化と眼球運動との関係に注目し、関連する生理機構をまとめる。

4.2 眠気・覚醒度の定義

眠気とは、生体が睡眠を必要としている状態を反映する基本的な生理現象であり、空腹や渇きと同様に恒常性維持機構の一部として位置づけられる。一般に、眠気は主観的経験として強く意識されるが、その背景には中枢神経系における覚醒調節ネットワーク（視床下部、脳幹網様体、視床など）の活動変動が深く関与していることが知られている。

一方で、眠気という概念は、研究分野や文脈によって「覚醒度」「覚醒水準」「意識レベル」などとほぼ同義的に用いられることが多い。しかし、これらの用語には厳密で統一的な定義が存在するわけではなく、覚醒系の機能状態をどの側面で捉えるかによって解釈が異なる。

以上の状況を踏まえ、本論文では、覚醒状態から軽度の疲労、強い眠気、そして睡眠状態に至るまでの連続的な状態変化を包括的に示す概念として「覚醒度」あるいは「眠気」という語を用いる。

4.3 眠気・覚醒度の主観評価

眠気の評価にはさまざまな方法が存在するが、最も広く利用されているのが主観的尺度による評価である。主観的眠気は、本人の自覚に基づき現在の眠気の強さを直接的に反映するため、簡便性と即時性に優れる。心理学、睡眠医学、産業分野など幅広い領域で使用されており、研究・実務の双方において重要な指標となっている。代表的な主観評価尺度としては、以下のものが挙げられる。

Karolinska Sleepiness Scale (KSS)

現在の眠気の強さを 1～9 の 9 段階で評価する尺度であり、「全く眠くない」から「今にも眠ってしまいそうだ」まで連続的に評定する。短時間で実施できるため、実験中の眠気変動の追跡に広く用いられている。

表 1 Karolinska Sleepiness Scale

Degree of Sleepiness	Scale Rating
Extremely alert	1
—	2
Alert	3
—	4
Neither alert nor sleepy	5
—	6
Sleepy, but no difficulty remaining awake	7
—	8
Extremely sleepy, fighting sleep	9

Stanford Sleepiness Scale (SSS)

SSS は覚醒から眠気を表す 1 から 7 までのカテゴリーが 20 題あり，被験者は自分の状態に合わせ最も当てはまる数字を選択する．例として 1 題を表 2. 2 にまとめた．表の記述より 1 が最も弱い眠気で 7 が最も強い眠気を表している．この方法は施行が容易であることから多くの研究に用いられている．一方，この方法では，個人内での値の評価は可能であるが，個人間での眠気の比較や過

度の眠気の診断には不向きであるとされている。

関西学院式眠気尺度 (Kwansei-gakuin Sleepiness Scale, KSS) は SSS を日本人向けに改編したもので 22 項目のチェックリストから構成され、項目得点を合計して眠気得点を求めて評価する。

表 2 Stanford sleepiness scale の例

Degree of Sleepiness	Scale Rating
Feeling active, vital, alert, or wide awake	1
Functioning at high levels, but not at peak; able to concentrate	2
Awake, but relaxed; responsive but not fully alert	3
Somewhat foggy, let down	4
Foggy; losing interest in remaining awake; slowed down	5
Sleepy, woozy, fighting sleep; prefer to lie down	6
No longer fighting sleep, sleep onset soon; having dream-like thoughts	7

Visual Analog Scale (VAS)

VAS は 10cm の水平線分に左端を「はっきり目覚めている」、右端を「非常に眠い」として現在の覚醒度に相当する位置に印をつける。左端を 0 点として印

までの距離をミリ単位で読み取り眠気得点とする。VAS による判定は、簡便で短時間に行うことができる利点を有しており、覚醒度の評価以外に様々な主観的評価に用いられている。

これらの主観的尺度は、生体の内部状態を本人の自覚に基づいて直接評価できるという大きな利点を有する。一方で、回答の個人差、報告バイアス、注意散漫時の評価精度低下、意図的操作の可能性などの課題も指摘されており、主観評価のみでは眠気の変動を完全に捉えることは難しい。

このような背景から、主観的評価を補完する客観的生理指標の必要性が認識され、脳波、自律神経活動、行動指標など多様な方法が提案されてきた。

4.4 覚醒度により変化する眼球運動

眼球運動は、中枢神経系および自律神経系の活動状態を鋭敏に反映する生理指標であり、覚醒度の推定に有効であることが知られている。特に、閉眼率、瞳孔径、輻輳角、および前庭動眼反射といった眼球運動指標は、眠気や注意低下に伴う神経生理学的変化を非侵襲的に検出する手段として注目されている。

4.4.1 閉眼率

覚醒度の低下に伴い、瞬目の頻度や持続時間が変化することが知られている。特に、閉眼状態の持続時間が延長する現象は、眠気の進行を反映する重要な指標として利用される。閉眼率は、一定時間内における閉眼状態の割合として定量化され、眠気評価や覚醒度推定の有効な生理指標の一つである (Abe, 2023)。

4.4.2 瞳孔径

覚醒度の低下に伴い、瞳孔径の変動に周期的で大振幅のゆらぎが出現することが報告されている。また、主観的な眠気の自覚に先行して、瞳孔径が単調に縮小（縮瞳）する現象も観察されており、眠気の早期検出指標としての有用性が示唆されている (Nishiyama et al., 2008; Umemoto and Hirata, 2023; Wilhelm et al., 1998)。

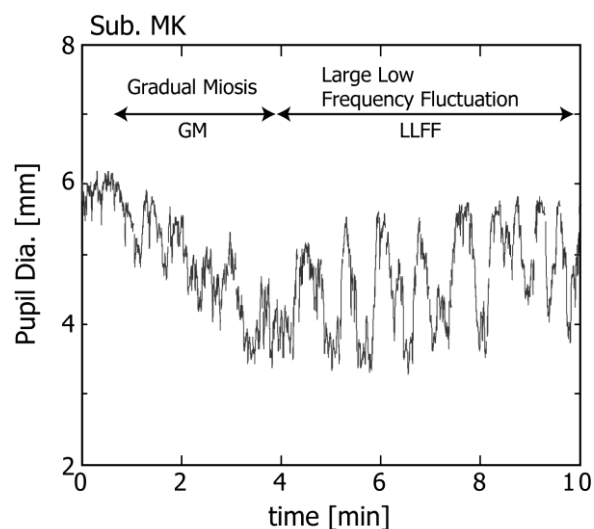


図 25 低覚醒時の瞳孔径変化 (Nishiyama et al., 2008)

4.4.3 輻輳角

覚醒度が高い状態では、頭部運動が安定し、注視距離が一定である場合、輻輳および開散運動はほとんど生じない。一方、覚醒度が低下すると、瞳孔径に低周波のゆらぎが生じるとともに、輻輳角も瞳孔面積の変化とほぼ同期して変動する。このとき、縮瞳に伴って開散が生じるなど、通常の近見反応とは逆の関係が観察される。さらに、左右眼の視線が平行以上にまで開く現象も報告されている。また、主観的な眠気の自覚がないリラックス状態においても、開散が生じ、視線が並行以上に開く (Umemoto and Hirata, 2023; Wakui and Hirata, 2011)。

4.4.4 VOR

覚醒度が高い状態では、頭部運動角速度に対して眼球をほぼ同じ速さで動かすことができる。しかし、覚醒度が低下すると、頭部運動角速度に対して眼球角速度が追従できなくなり、VOR ゲインの低下とそのばらつきの増大が生じることが知られている (Hirata et al., 2009; Nishiyama et al., 2010)。図 26 に示すように、覚醒時 (a, b) には頭部速度 (ideal eye velocity) に対して眼球速度が一致し、ゲイン (G_{VOR}) は 1 に近く、ばらつき (SD_{res}) も小さい。一方で、低覚醒時 (c, d) には眼球速度が全体的に低下し、ゲインが下がるとともにばらつきも大きくなる。この知見はサルを用いた実験でも確認されており、低覚醒状態で

は正常な VOR が十分に機能していないことが明瞭に観察される (図 27, 上段: 覚醒時, 下段: 低覚醒時). さらに, ネコを用いた神経生理学実験では, 麻醉投与中や眠気によるうとうと状態においても VOR ゲインの低下が認められ, レム睡眠中には VOR が完全に消失することが示されている (Collins et al., 1961; Priesol et al., 2000). ヒトにおいても, 安静閉眼時の脳波 α 波を指標とした覚醒度評価により, 覚醒度低下とともに VOR の急速相が消失することが報告されている (Jones and Sugie, 1972; Kasper et al., 1992).

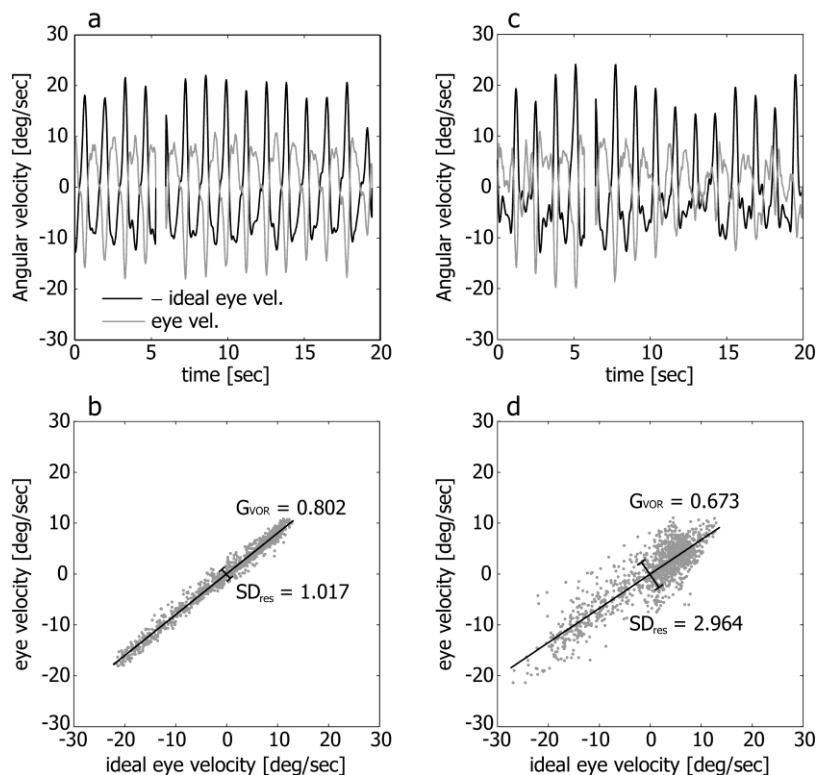


図 26 ヒトの覚醒度による VOR 変化

a, b: 覚醒時. c, d: 低覚醒時. (Nishiyama et al., 2010)

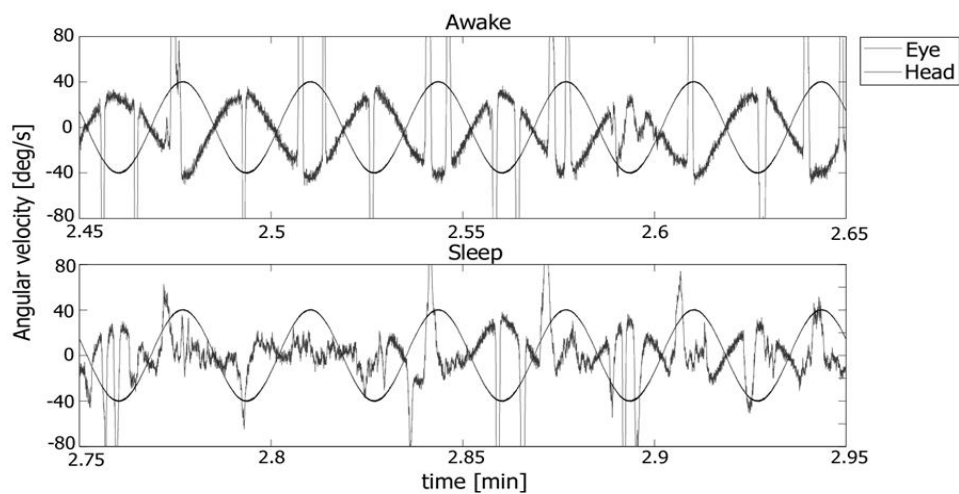


図 27 サルの覚醒度による VOR の変化

興味深いことに、VOR の低下は主観的な眠気の自覚よりも早い段階で出現する予兆的变化として観察される (図 28)。この特徴は、眠気検知技術における大きな利点であり、主観評価に頼らず客観的かつ早期に覚醒低下を捉えられる可能性を示す。

その一方で、VOR は頭部動揺がないと誘発されないことから、乗り物の運転中のように外因的な頭部揺動が生じる環境では有用性が示されてきたが、デスクワークなどの安静状態では応用できないことが指摘されている。

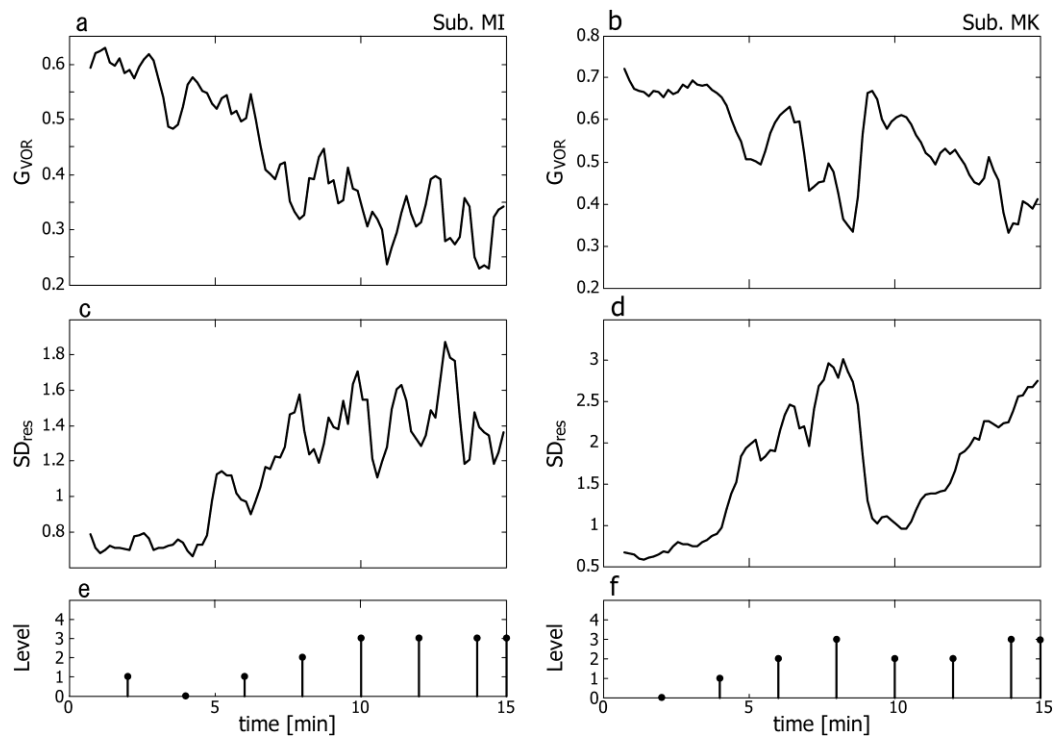


図 28 VOR パラメータと眠気レベルの関係

a, b: VOR ゲイン, c, d: 残差標準偏差, e, f: 眠気レベル.

4.5 覚醒度による眼球運動変化と小脳・脳幹ネットワーク

覚醒度の低下は、中枢神経系におけるノルアドレナリン作動性調節の衰退を通じて、視覚・前庭情報処理、運動出力の精度、および感覚—運動統合に広範な影響を及ぼす。脳幹背外側に位置する青斑核 (locus coeruleus: LC) は、脳内最大のノルアドレナリン作動性ニューロン集団であり、大脳皮質、海馬、視床、下位脳幹、小脳皮質・小脳核、さらに前庭神経核群へと至る極めて広範な投射を持つ。この解剖学的特徴により、LC は覚醒調節・注意制御・行動状態の切り替えなどを統合的に司る中心的存在として位置づけられている。

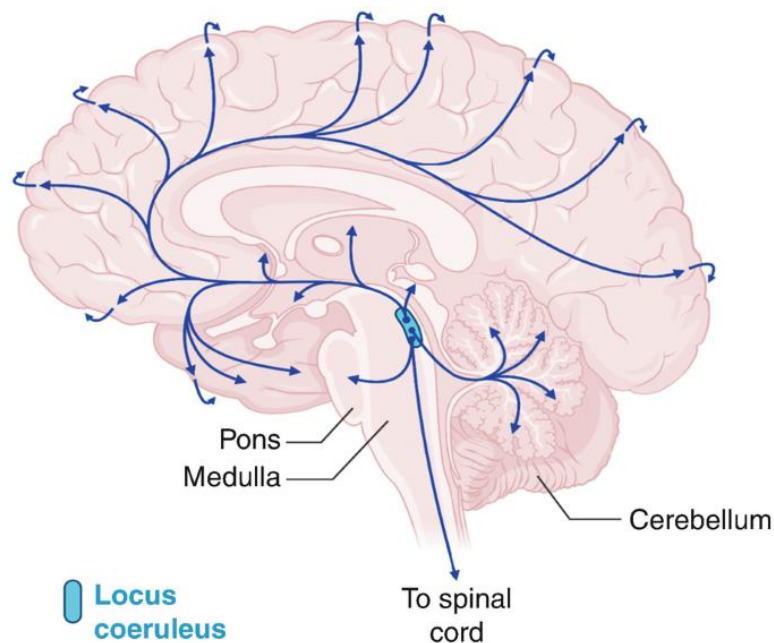


図 29 LC からの投射先

LC の活動様式には、課題関連刺激に応じて短時間の burst 示す相性 (phasic) モードと、覚醒レベル全体を規定する緊張性 (tonic) モードが存在することが知られている。覚醒度が高い状態では、適度な tonic 活動を背景に task-relevant な phasic 応答が生じ、外界情報に対する感受性や運動応答の精度が最大化される。一方で、覚醒度が低下すると tonic 活動が減弱し、脳内ノルアドレナリン濃度が低下する。この低下は単なる意識水準の変化ではなく、皮質および脳幹レベルでの利得調節 (gain control)、ノイズ抑制、シグナル選択性、および誤差信号処理といった多層的な神経計算に直接影響する。その結果、視覚系・前庭系における入力統合が不安定化し、運動指令の精度低下やタイミングの乱れが生じやすくなる。

さらに、LC の遠心性投射は小脳皮質にも到達し、小脳プルキンエ細胞に対して主として抑制的な調節を及ぼすことが報告されている。小脳は視覚・前庭由来の誤差信号に基づく適応的な運動学習を担うため、小脳皮質の興奮性バランスは予測制御・誤差修正の精度に直結する。ノルアドレナリン放出が低下すると、プルキンエ細胞の発火調節や長期可塑性 (LTD/LTP) の誘導条件が変化する可能性がある。

第5章 予 測 的 な 眼 球 運 動 の クロスモーダル学習

5.1 はじめに

本章では、OKR と VOR の相互関係を利用して、小脳と脳幹により実現される予測的な眼球運動学習の神経科学的原理解明を目的とする。

5.2 実験方法

本研究で実施したすべての実験および外科的処置は、中部大学動物実験委員会の承認を受けて実施した（承認番号：202210010）。

5.2.1 被験体

金魚（*Carassius auratus*）の和金と呼ばれる種を用いた（図 30）。和金は金魚の原種といえる品種で、体の形はフナに似ている流線形をしている。成長すると体長は最大で 20 cm ほどになるが、本研究では体長が 12-15 cm の個体を使用した。



図 30 被験体の金魚 (*Carassius auratus*).

金魚は、正規の供給業者(株式会社まるう, 日本)より入手し, 26° C に保たれた 12 時間明暗周期下で飼育した. 水質は最適条件を維持するために 2 週間ごとに確認した. 餌は 1 日 1 回, 沈降性の飼料 (ミニペット沈殿式, キョーリン株式会社, 日本) を与え, 1 分以内に摂取可能な量とした.

実験中, 金魚は口を先細のチューブに固定し, 体は湿らせたスポンジを敷いたプレキシガラス製フェンスに保持し, ガーゼで保護した. 直径 30 cm, 高さ 22 cm の円筒型水槽は白色に塗装し, 視覚刺激の背景として用いた. 換気を維持するため, 水温 26°C の水を口とえらに循環させた. 実験は通常 4 時間以上継続した後, 全ての実験装置を丁寧に撤去し, 魚を元の飼育水槽に戻した. 飼育水槽内で泳ぎの様子を観察し, 行動が回復していることを確認した.

健康状態が良好と判断された魚は, 大型飼育槽に移され, 快適な状態で維持

した。一方、実験中に衰弱した魚は、全身を 1:2,000 wt/vol の MS-222 (tricaine methanesulfonate, Sigma-Aldrich, USA) 溶液に浸漬して深く麻酔し、呼吸が停止した後、断頭して脳幹および延髄を破壊して安楽死させた。これらの魚から得られたデータは、その後の解析から除外した。

5.2.2 手術

実験開始前（少なくとも 2 日前）、金魚には実験用水槽内での頭部固定のための頭部台埋め込み手術を施した。動物準備の手順は、先行研究の方法に準じた (Marsh and Baker, 1997; Pastor et al., 1994, 1992)。手術は、全身を 1:20,000 wt/vol の MS-222 溶液に浸漬して麻酔下で行った。麻酔が効いたことを確認し、金魚を濡らしたキムタオルで包んでから凍らせたスポンジ上に固定し、新陳代謝を落とした状態で手術した。

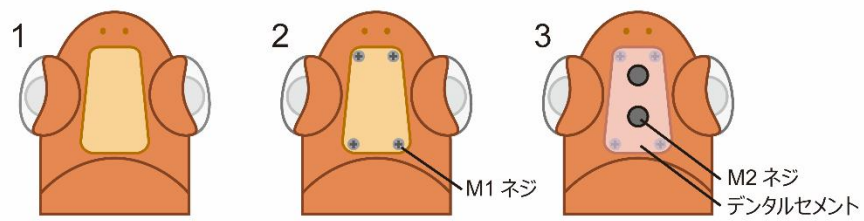
ヘッドポスト手術の手順を以下に示す (図 31B)：

1. ボーンキュレットを用いて金魚の頭皮を四角形状に剥ぐ。
2. 四隅にピンバイスで小さな穴を開け、ネジ (M1.0, 2.0 mm) を止める。
3. 金魚の体がまっすぐ固定されるよう、軸を上向きにしたネジ (M2.0, 6.0 mm) を 2 つ付け、デンタルセメント (UNIFAST TRAD, GC 社) で固定する。

A



B



C



図 31 手術器具 (A), 手順 (B) と手術後の金魚 (C)

5.2.3 実験セットアップ

金魚の実験装置は、被験体を固定する水槽、眼球運動計測装置、視覚刺激投影装置、前庭刺激装置、AD/DA 変換装置、およびデータの計測と視覚刺激の制御を行う PC により構成される (図 32)。以降の項で、これらの装置の詳細について述べる。

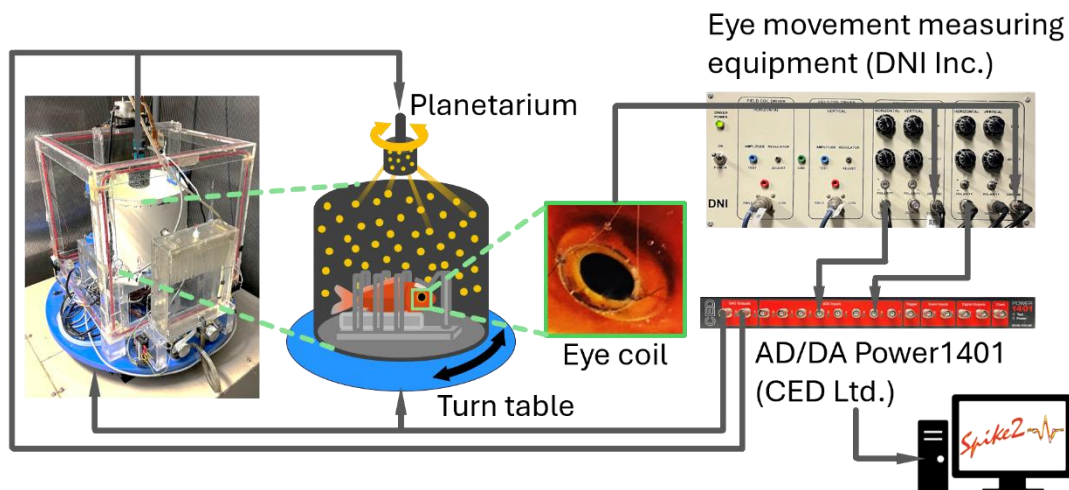


図 32 実験セットアップ

眼球運動計測装置

眼球運動の記録には、強膜サーチコイル法 (Fuchs and Robinson, 1966) を用いた。局所麻酔にはリドカイン (Lidocaine Hydrochloride Inj 0.2%, ニッシン, 日本) を使用し、40 巻き・直径 5 mm の絶縁銅線コイル (IET Inc., スイス) を、8-0 シルク糸 (Virgin Silk 8-0, Ethicon, USA) を用いて、両眼の強膜上縁に 2

点で縫着した。水槽は、2 種類の異なる周波数の正弦波（水平: 51k Hz, 垂直: 77k Hz）で駆動される二組の磁場コイル（DNI Inc., USA）により生成される磁場の中心に配置し、水平および垂直方向の眼球回旋角（眼球位置）を測定した。各眼の水平・垂直眼位信号は、視覚刺激および前庭刺激と同期させてサンプリング周波数 1000 Hz でデジタル化した（後述）。

視覚・前庭刺激

水槽はサーボモータ（日機電装，日本）で駆動されるターンテーブルに取り付け、水平回転による前庭刺激を与えた。ターンテーブルの実際の動きは、Fiber optic gyro sensor（JG-108GD1，日本航空電子工業株式会社，日本）により記録した。視運動性刺激は、DC ブラシレスモータ（2036U024B，Faulhaber，ドイツ）で 360 度以上の回転が可能なプラネタリウム装置により提示し、その位置はポテンシオメータ（CP-45H，ミドリ精密工業株式会社，日本）により計測した。プラネタリウムは、水槽内壁にランダムな光点パターンを投影した。

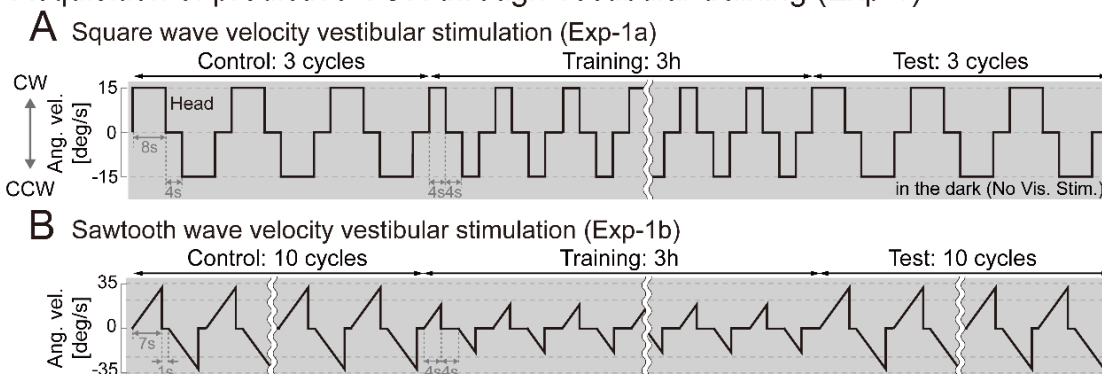
ターンテーブルの回転軸，水槽中心，および視覚刺激の回転中心は，金魚の水平半規管レベルにおける頭部中心と正確に一致するように調整した。視覚刺激および前庭刺激信号と眼球運動データは，Power1401 インターフェース（Cambridge Electronic Design，UK）を用いて連続的に 16 ビット，サンプリング周波数 1000 Hz でデジタル化し，Spike2 プログラムで表示および保存した。

ターンテーブルとプラネタリウムを駆動するための指令信号も Spike2 で生成し、Power1401 により D/A 変換した。

5.2.4 実験パラダイム

本研究では、2 種類の実験 (Exp-1 および Exp-2) を実施した。Exp-1 では、前庭刺激によって VOR が予測性運動 (pVOR) を獲得できるかを評価し、Exp-2 では、視覚 Training によって pOKR として学習された予測性運動が、前庭刺激によって誘発される VOR へ転移するかを検討した。各実験は、学習前 (Control)、学習中 (Training)、学習後 (Test) の 3 つのフェーズに分けて実施した。

Acquisition of predictive VOR through vestibular training (Exp-1)



Acquisition of predictive VOR through visual training (Exp-2)

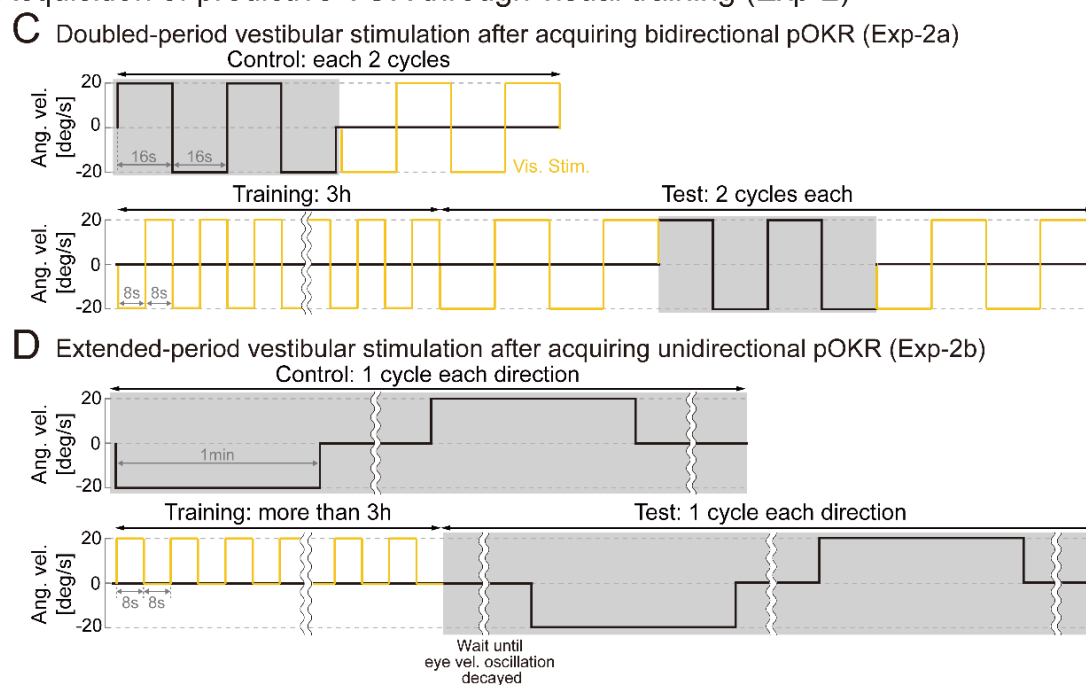


図 33 実験パラダイム

前庭刺激による pVOR 獲得実験 (Exp-1)

VOR が予測的になるかを検証するために、2 種類の前庭刺激（頭部回転刺激）を用いた。1 つは、pOKR 獲得に使用した視覚刺激と同じ速度波形をもつ矩形波速度刺激である (Miki et al., 2020, 2018)。もう 1 つは、矩形波よりも半規管を強く活性化するのがこぎり波状波速度刺激である。前庭刺激はすべて暗闇下で実施 (VORd)、OKR が誘発されないようにした。

矩形波前庭刺激による pVOR 獲得 (Exp-1a)

Exp-1a では、矩形波速度頭部回転を前庭刺激として用いた (図 33A)。Training では、各刺激周期は、15 deg/s で 4 秒間の時計回り (CW) 回転、4 秒間の停止、15 deg/s で 4 秒間の反時計回り (CCW) 回転、さらに 4 秒間の停止から構成した。Training は 3 時間 (675 周期) 実施した。Control および Test では、15 deg/s で 8 秒間の CW 回転、4 秒間の停止、15 deg/s で 8 秒間の CCW 回転、さらに 4 秒間の停止するように、周期を 2 倍にした矩形波速度回転を 3 周期提示した。

のこぎり波前庭刺激による pVOR 獲得 (Exp-1b)

のこぎり波状波速度頭部回転を前庭刺激として用いた (図 33B)。Training では、各刺激周期は、5 deg/s² で 4 秒間の CW 回転、4 秒間の停止、5 deg/s² で 4 秒間の CCW 回転、さらに 4 秒間の停止から構成した。Training は 3 時間実施

し、合計 675 周期となった。Control および Test では、周期を延長したのこぎり波状波速度刺激を 10 周期提示し、 5 deg/s^2 で 7 秒間の CW および CCW 回転を 1 秒間の停止を挟んで交互に与えた (1 周期は合計 8 秒)。

視覚刺激による pVOR 獲得実験 (Exp-2)

視覚 Training によって OKR において pOKR として獲得された予測的能力が VOR へ転移するかを検証するため、pOKR を十分に獲得した後に暗闇下 (VORd) で 2 種類の前庭刺激を加えた。1 つは、pOKR Training に用いた視覚刺激の周期を 2 倍にした矩形波速度前庭刺激 (doubled-period) であり、もう 1 つは 1 分間持続して回転し続ける矩形波速度前庭刺激 (extended-period) である。

両側 pOKR 獲得後の VOR (Exp-2a)

左右両側 pOKR を獲得した後、周期を 2 倍にした矩形波速度前庭刺激を用いて評価した (図 33C)。Control では、左右両側に回転する矩形波速度前庭刺激および視覚刺激をそれぞれ 2 周期ずつ提示した。1 周期は、 20 deg/s で 16 秒間の CW 回転と、続く 20 deg/s で 16 秒間の CCW 回転から構成され (計 32 秒)、前庭刺激では CW から、視覚刺激では CCW から提示することで、両方で眼球運動の向きを一致させた。

Training では、矩形波速度視覚刺激を 3 時間にわたり反復提示した (666 周期)。各周期は、 20 deg/s で 8 秒間の CCW 回転と、同速度同時間の CW 回転か

ら構成した (周期 16 秒). Training 直後には, Control と同じ視覚刺激を用いて OKR を評価し, pOKR が獲得されていることを確認した. その後, 同じ条件の前庭刺激を暗闇下で提示し, VORd を評価した. 最後に, 視覚的に獲得された予測成分が前庭刺激中に失われていないことを確認するため, 再度 2 倍周期視覚刺激を提示した.

片側 pOKR 獲得後の VOR (Exp-2b)

片側 pOKR を獲得した後に, extended-period の矩形波速度前庭刺激を用いて検証した (図 33D). 片側 pOKR は, 単一方向回転と停止からなる矩形波速度視覚刺激により獲得できる. pOKR は方向ごとに異なる周期を獲得し, 片側回転での pOKR の場合は刺激方向にのみ予測的行動が生じることが知られている (Miki et al., 2020, 2018). 本研究では, この眼球運動特性にもとづき, Predictive oscillation の消失を視覚的に判定しやすくするため, 片側 pOKR 学習を採用した.

すなわち, 片側 pOKR 獲得後には, Predictive oscillation の緩徐相に対して逆方向に急速相 (リセッティングサッカード) が出現する. 一方, 両側 pOKR では, Predictive oscillation とリセッティングサッカードが互いに逆方向に両方向性に生じるため, Predictive oscillation の減衰に伴い, リセッティングサッカードと自然発生性サッカードの識別が困難になる. これに対し, 片側 pOKR では

リセッティングサッカードが一方向にのみ出現するため、Predictive oscillationの終端が明瞭に判定できる。

Training では、片側矩形波速度視覚刺激を 3 時間以上反復提示した (666 周期以上)。各周期は、20 deg/s で 8 秒間の CW 回転と 8 秒の停止から構成した。

Control および Test では、暗闇下で 20 deg/s の片側回転 (CCW または CW) を 1 分間提示した。Test は、視覚刺激終了後に生じる Predictive oscillation が完全に消失した後に実施した。

5.3 解析

記録されたデータは、MATLAB (MathWorks, Inc., USA) を用いてオフラインで解析した。

5.3.1 眼球速度算出とディサッカード

計測した眼球位置データは、デジタル微分により眼球速度に変換した。微分処理によって増幅される高周波ノイズ成分は、データのノイズ量に応じて次数を調整した移動平均フィルタを 2 回適用することで除去した。

本研究の主対象ではないサッカード成分は、眼球速度および眼球加速度に設定した閾値にもとづく自作アルゴリズムによって除去した (Hirata and

Highstein, 2001).

5.3.2 周期加算平均

Control および Test において提示した複数周期 (Exp-1a : 3 周期, Exp-1b : 10 周期, Exp-2a : 2 周期) を 1 周期ごとに区切り, desaccade により除去された部分を除いた眼球速度波形を加算平均した. CW・CCW 回転による眼球運動にほとんど差がみられなかったため, サンプル数を増やしノイズを低減するために CCW 方向の眼球速度は符号を反転し, CW 方向の眼球速度と統合した.

Exp-1 の Training 中の変化を評価するため, Training 開始時の最初の 10 周期と終了時の最後の 10 周期を平均した. この際も, Control および Test と同様に, CCW 方向の眼球速度を反転し CW 方向と統合した.

5.3.3 Predictive oscillation の周波数解析

暗闇下で得られた pOKR 由来の予測的眼球運動が VOR へ転移したかを評価するため (Exp-2b), 以下の周波数解析を実施した.

まず, 前庭刺激提示中の 1 分間, または前庭刺激終了後 30 秒間の眼球速度を抽出した. 次に, 以下の指数関数を最小二乗法により近似した.

$$x(t) = Ae^{-Bt} + C \quad (3)$$

ここで、 A 、 B 、 C は推定パラメータ、 t は前庭刺激の開始または終了からの時間である。この近似曲線を眼球速度波形から差し引いて得られた残差に対して、フーリエ変換を適用した。Training で用いた視覚刺激の周波数 (1/16 Hz) 成分を高精度に算出するため、1 分データには 100000 点、30 秒データには 130000 点のゼロパディングを施した。

5.3.4 統計解析

データは平均値 $\pm$ 標準偏差 (SD) で示した。Exp-1 では、Training 前後の平均眼球速度波形に有意差が生じたかを、二標本 t 検定 (MATLAB の `ttest2` 関数) により評価した。Exp-2 では、Training 前後の眼球運動の周波数成分に差があるかを、パワースペクトルの比較によって二標本 t 検定で評価した。

5.4 結果

5.4.1 矩形波前庭刺激による予測性 VOR (pVOR) の獲得

図 34A は、典型的な金魚における 3 時間の矩形波速度前庭刺激 Training (図 33A) の開始時 (上段) および終了時 (下段) の眼球速度波形を示す。黒線は前庭刺激 (頭部速度) を示し、濃灰色の背景は暗闇下での観察を示す。眼球速度波形中の薄灰色の点はサッカードを表し、desaccade により除去して周期平均波形を算出した (図 34B, C)。

Training 開始時には、眼球 (オレンジ線) は前庭刺激と逆方向に反応し、最大速度約 13 deg/s を示した。その後、前庭刺激が一定速度 (15 deg/s) で持続しているにもかかわらず、徐々に速度が低下した。これは、未経験の金魚における先行研究でも観察されており (Dow and Anastasio, 1999, 1998)、水平半規管が一定速度前庭刺激下で活動が低下してしまうことを反映している (Cohen et al., 1992; Laurens and Angelaki, 2011)。Training 終了時には、眼球速度 (緑線) は開始時に比べて低下しており、これは VOR habituation として報告されている現象である (Cohen et al., 1992; Jäger and Henn, 1981)。

図 34B は、4 匹の金魚について 10 周期の周期平均眼球速度波形を示す。CCW 方向の波形は反転して CW 方向と統合し、合計 80 周期で平均化した。前庭刺激 (黒線) は眼球速度波形との比較を容易にするため縦方向に反転した。オレン

ジ線および緑線は、Training 開始時と終了時の周期平均眼球速度を示し、影付き部分は各周期の raw データを示す。欠損部分は、desaccade によって除去された区間でありデータが存在しない期間に対応する（5.3.1 参照）。周期平均眼球速度は、Training 開始時には初期増加後に徐々に減少した（オレンジ線）一方、終了時には徐々に増加した（緑線）。注目すべきは、前庭刺激終了直前（ $t = 6$ s 付近）において、Training 終了時の眼球速度（緑線）は、pOKR 獲得後に見られる明瞭な Predictive deceleration（黒点線矢印、図 34B）を示さなかったことである（図 14B の茶色矢印とは異なる）。

この現象は、周期を 2 倍にした前庭刺激を適用した場合（図 34C）でさらに明瞭になる。図 34C は、Control (Training 前) および Test (Training 後) の周期平均眼球速度を、12 試行（4 匹、3 周期ずつ、合計 24 周期）で示している。頭部速度波形は図 34B と同様に反転している。黒点線は、Training 中の前庭刺激方向変化のタイミングを示す。Control（オレンジ線）では、黒点線までの眼球速度は Training 開始時（図 34B オレンジ線）と同様であり、その後も矩形波速度前庭刺激終了まで徐々に減少を示した。Test（緑線）でも黒点線までの眼球速度は Training 終了時（図 34B 緑線）と類似していた。Training 中に提示された前庭刺激終了時（黒点線付近）においても、眼球速度は pOKR 獲得後に見られる Predictive deceleration（黒点線矢印、図 34C）を示さなかった（図 14 茶色矢印

とは異なる).

以上の観察から、暗闇下での矩形波速度前庭刺激 Training では、VOR は予測的制御を獲得せず、視覚 Training によって pOKR を確実に獲得する OKR とは異なることが示された。しかし、矩形波速度前庭刺激は前庭刺激終了直前まで半規管を十分に活性化していなかった可能性があり (Goldberg and Fernandez, 1971), これが VOR の予測獲得能力に影響した可能性がある。したがって、本研究では、半規管を連続的に活性化するのこぎり波状波速度前庭刺激を用いることとした。

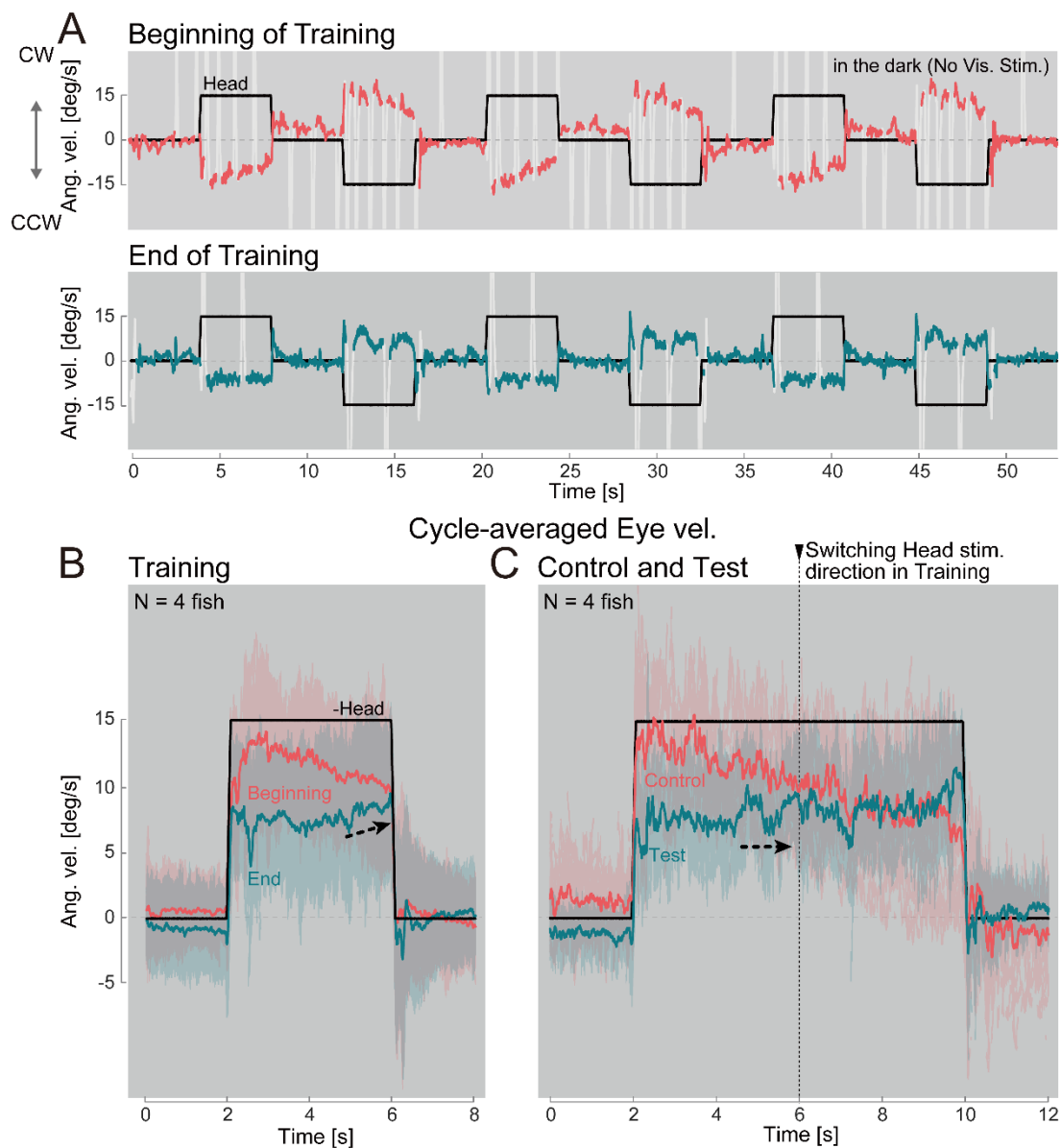


図 34 矩形波速度前庭刺激 Training 前後の VOR (Exp-1a)

A : 3 時間の両側矩形波速度前庭刺激 Training (黒線) における開始時 (オレンジ) と終了時 (緑) の VOR 眼球速度を示す。薄灰色はサッカードである。B : Training 開始時と終了時の周期平均眼球速度 (線) と raw データ (陰影) をオレンジおよび緑で示す ($n = 4$ 匹, 計 80 周期)。C : Training 前 (Control : オレンジ) および Training 後 (Test : 緑) に, 周期を 2 倍とした矩形波前庭刺激で得られた眼球速度を示す ($n = 4$ 匹, 計 24 周期)。黒点線垂直線は Training 中の刺激方向変化を示し, 黒点線矢印は Predictive deceleration が生じなかったことを示す。測定はいずれも暗所 (濃灰色) で行った。

5.4.2 のこぎり波前庭刺激による pVOR の獲得

まず、予備実験により、のこぎり波状視覚刺激でも pOKR を獲得できるかを確認した。図 35A は片側にのみ回転するのこぎり波状速度刺激（黄色線）を 3 時間学習させた後と暗闇（濃灰色領域）での OKR 眼球速度（raw: 薄灰色線, desaccade 後: 緑線）を示す。暗所（濃灰色領域）にすると周期的な振動が持続しており、紫色の矢印で示される Predictive oscillation が生じた。さらに図 35B-D の学習前後の 2 倍周期 Test 時の OKR では、学習後の刺激方向が切り替わる直前（黒色点線）で、茶色の矢印が示すような明瞭な Predictive deceleration が生じた。この結果から、のこぎり波状視覚刺激でも pOKR 学習が生じることが示された。

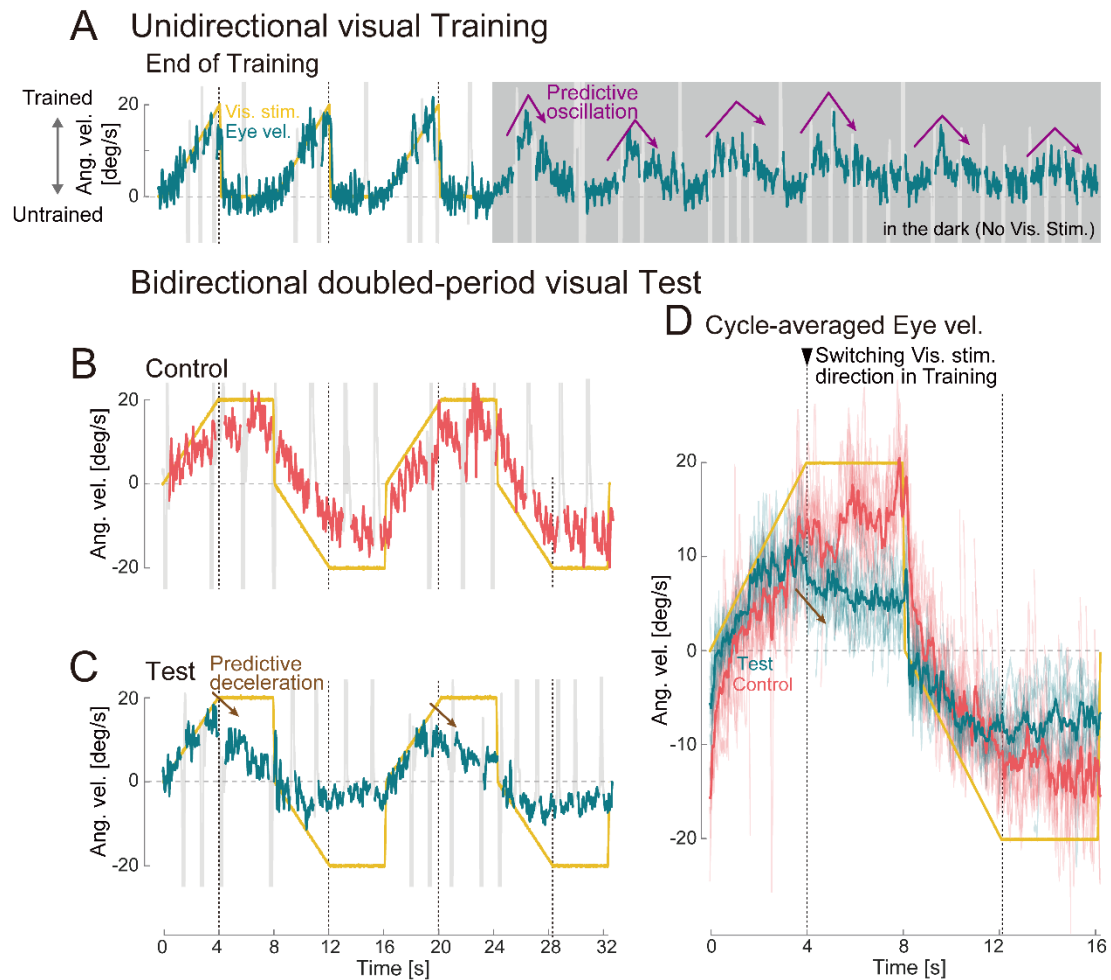


図 35 のこぎり波状速度視覚刺激による pOKR

A : 片側ののこぎり波状速度視覚刺激による学習後と、暗所（濃灰色領域）での OKR 眼球速度を示す。黄色、緑、薄灰色の線はそれぞれ視覚刺激、眼球速度 (OKR), saccade を表す。紫色の矢印は Predictive oscillation を示す。B, C : 周期を 2 倍 (16 秒) にした視覚刺激を用いた Test 時の眼球速度を、Training 前 (Control) および Training 後 (Test) で示す。D : B (Control : オレンジ) および C (Test : 緑) における眼球速度の周期平均 (各 10 周期) とその raw データを示す。B~D の黒色点線は、Training 時の視覚刺激方向切り替えのタイミングを示す。茶色の矢印 (C, D) は Predictive deceleration を示す。

図 36 は、のこぎり波状波速度前庭刺激実験 (図 33B) の結果を図 34 と同様の形式で示す。なお、図 36B および図 36C では、オレンジ色および緑色の影付き部分はそれぞれ Control および Training の標準偏差 (SD) を示している。

図 36A では、矩形波刺激による Training 開始時 (図 34A オレンジ線) とは異なり、眼球速度は徐々に増加し、ほぼ頭部速度 (黒線) に一致して減衰を示さず、前庭刺激終了まで持続した。これは、水平半規管が刺激期間中ずっと活性化されていたことを示している。

図 36B は、3 匹の金魚について 10 周期の周期平均眼球速度波形を示す (合計 60 周期で平均化)。Training 終了時の眼球速度 (緑線) は開始時 (オレンジ線) に比べて低下しており、矩形波速度前庭刺激 Training と同様に VOR の habituation が観察された。前庭刺激終了付近 ($t = 5$ s) においては、pOKR 獲得後に見られる Predictive deceleration (茶色矢印、図 14) のような明瞭な眼球速度減少 (黒点線矢印) は認められなかった。

この現象は、周期を 2 倍にした前庭刺激を適用した場合 (図 36C) でさらに明瞭になる。図 36C は、Control (オレンジ線) および Test (緑線) の周期平均眼球速度を、3 匹、10 周期ずつの 30 試行 (合計 60 周期) で示している。Training 中の前庭刺激終了時 (黒点線縦線、 $t = 5$ s) において、Test の眼球速度は pOKR における Predictive deceleration (黒点線矢印) のような減少を示さず、Control 同

様に眼球速度は刺激終了まで増加し続けた。

また、図 36C では VOR の habituation も観察され、Test の平均眼球速度（緑線）は黒点線縦線まで Control（オレンジ線）に比べて低いことが確認された。4. $5 \leq t \leq 5 \text{ s}$ の各時点における Control と Test の平均眼球速度の統計比較では、有意差が認められた ($p = 1.25 \times 10^{-13} \sim 0.034$, 黒点)。しかし、周期を 2 倍にしたのこぎり波状波前庭刺激終了時 ($7.5 \leq t \leq 8 \text{ s}$) では、0.5 秒間の 97.4%において統計的有意差は観察されなかった ($p = 0.0549 \sim 0.994$, 白点)。これは、VOR habituation が Training に用いた前庭刺激期間中のみ生じたことを示している

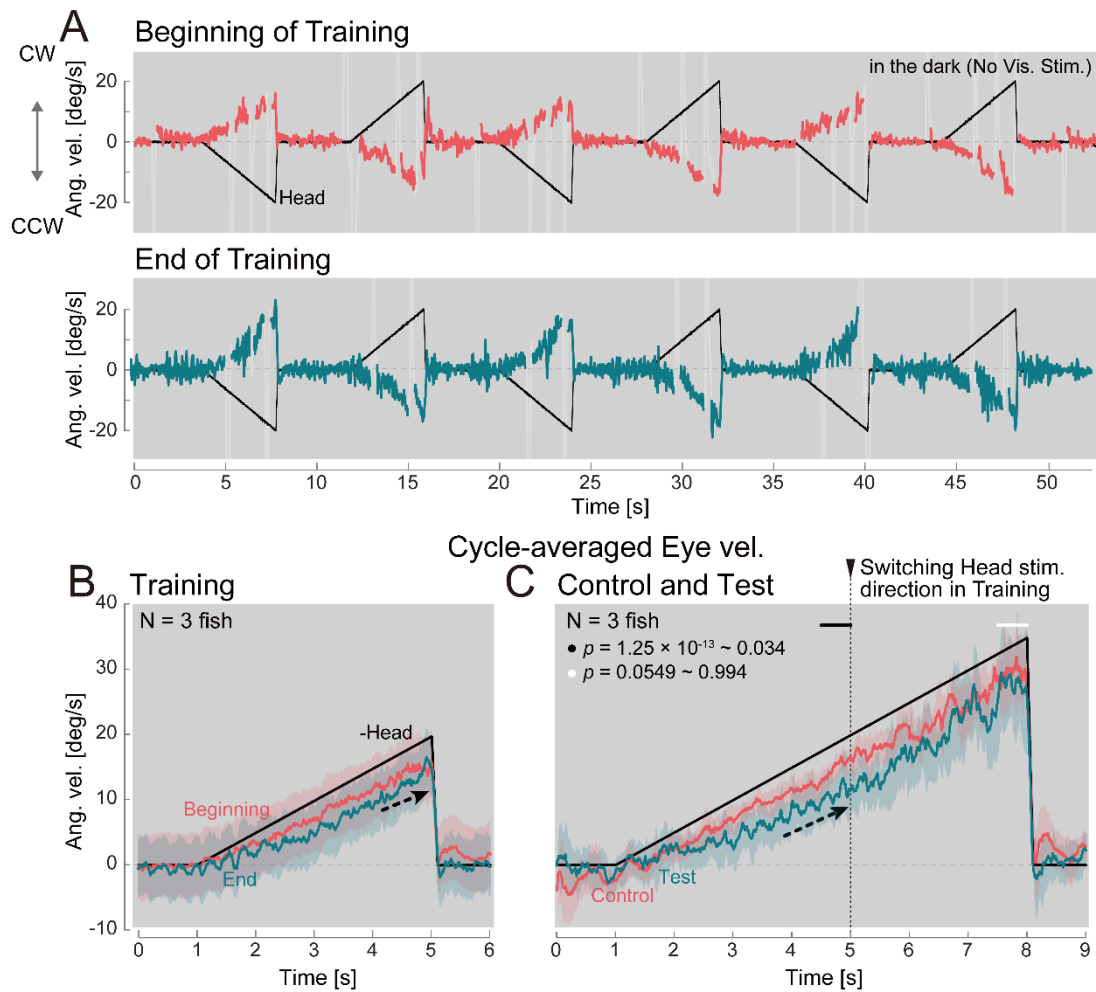


図 36 のこぎり波速度前庭刺激 Training 前後の VOR (Exp-1b)

図 34 と同様の形式で示す。周期加算平均眼球速度 (線) とその標準偏差 (陰影部分) を、 $n = 3$ 匹について示す (B: 計 60 周期, C: 計 60 周期)。C の黒白点は統計的有意性の結果を示す (黒: $p < 0.05$, 白: n. s.). これは、Training で用いた前庭刺激の終了前 0.5 秒間 ($4.5 \leq t \leq 5$ s) および Test 時 ($7.5 \leq t \leq 8$ s) における各時点での Control と Test の眼球速度を比較したものである。

5.4.3 視覚刺激による pVOR の獲得

pOKR の予測的能力が VOR に転移するかを評価するため、双方向矩形波速度視覚刺激 (図 33C) による pOKR 獲得前後での暗闇下 VOR (VORd) を測定した。この視覚刺激は CW および CCW 方向に各 8 秒で回転し、これまでの pOKR 研究でも用いられ、金魚における pOKR 誘発に有効であることが示されている (Miki et al., 2020, 2018)。

図 37 は、8 匹の金魚について 2 周期ずつ (合計 32 周期) の周期平均眼球速度を示す。pOKR 獲得前 (Control: オレンジ線) および後 (Test before VORd: 緑線, Test after VORd: 薄灰線) の結果である。オレンジ線、緑線、薄灰線の影付き部分はそれぞれ標準偏差 (SD) を示す。

図 37A は、2 倍周期の視覚刺激を用いた OKR 評価での周期平均眼球速度 (黄線) を示す。Control (オレンジ線) では、図 14C と同様に視覚刺激に従って眼球速度が徐々に増加した。3 時間の視覚 Training 後 (Test before VORd: 緑線) では、視覚刺激の回転方向切り替えタイミング (黒点線縦線) より前に眼球速度が減少を開始し (茶矢印), Predictive deceleration を示した。注目すべきは、暗闇下で周期 2 倍前庭刺激を 2 周期適用後に実施した OKR (Test after VORd: 薄灰線) でも、眼球速度はほぼ同じタイミングで減少しており、Training 後に pOKR が確実に獲得され、前庭刺激後も維持されていることを示している。

図 37B は、暗闇下での周期 2 倍前庭刺激（黒線、濃灰背景）による VORd の周期平均眼球速度を示す。眼球速度波形との比較を容易にするため、前庭刺激は縦方向に反転している。Control（オレンジ線）では、初期の急速な応答後に眼球速度は徐々に減少し、Exp-1a の Control（図 34A）と同様であり、先行研究と一致している（Cohen et al., 1992; Waespe et al., 1980）。

Test（緑線）は、周期 2 倍視覚刺激による Test 直後に前庭刺激を与えた条件である（図 37A 緑線）。この条件では、眼球速度の減少は視覚刺激の方向切り替えタイミング（黒点線縦線）よりもかなり早く開始した（茶点線矢印、図 37B）。VORd における眼球速度減速の開始（前庭刺激開始約 2 秒後）は、pOKR の Predictive deceleration 開始（視覚刺激開始約 6 秒後、図 37A 茶矢印）よりも明らかに早かった。さらに、眼球速度は一時的に逆方向（ゲイン 0 以下）に減少（約 $5 \leq t \leq 10$ s、赤点線矢印）し、その後正常な VOR 方向に回復した。この暗闇下での眼球速度の振動は、視覚学習直後に観察される pOKR の Predictive oscillation に類似している。

したがって、本結果のみから、視覚 Training により獲得された pOKR の予測的挙動が VOR に転移したと結論づけることはできない。より明確に評価するため、pOKR 学習終了後も暗闇下で Predictive oscillation が一定時間続くことを避ける別実験（Exp-2b）を実施した。

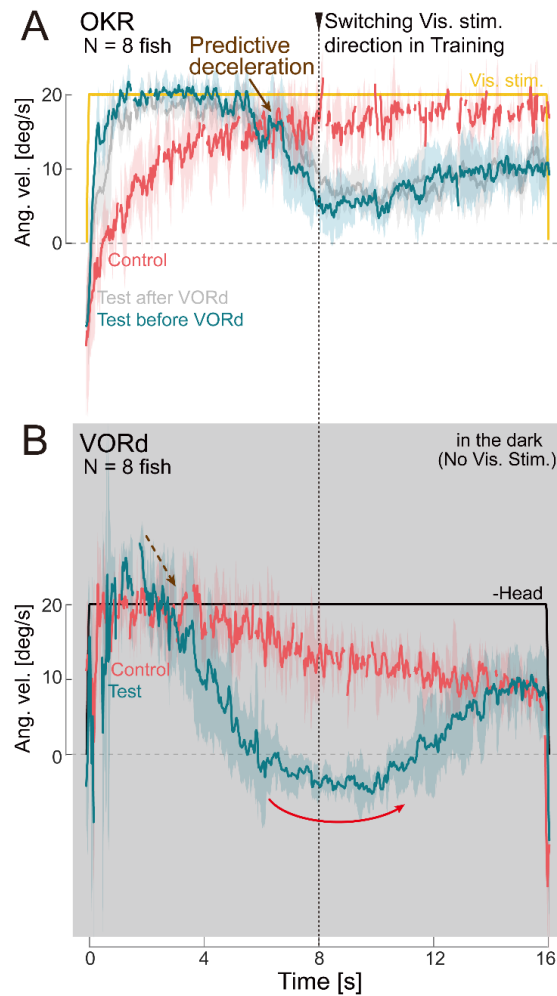


図 37 pOKR 獲得後の 2 倍周期 VOR (Exp-2a)

A: 2 倍周期視覚刺激 Test (黄) 中の周期平均 OKR 眼球速度 ($n = 8$ 匹, 32 周期) と標準偏差を示す。両側視覚刺激 Training 前後 (Control: オレンジ, Test before VORd: 緑, Test after VORd: 薄灰) で Predictive deceleration (茶色矢印) が生じた。B: 暗所 (濃灰色領域) での 2 倍周期前庭刺激 (黒線, 垂直反転) 中の周期平均 VOR 眼球速度 ($n = 8$ 匹, 32 周期) と標準偏差を示す。pOKR 獲得後 (緑) の倍周期 VOR において, Predictive deceleration (茶色破線矢印) および Predictive oscillation (赤色矢印) が生じた。

図 38 は Exp-2b の結果を示しており、パネル A-C は同一の代表個体のデータである。図 38A は pOKR 獲得前の暗闇下 VOR (Control) を示す。1 分間の定速度延長期間前庭刺激に対する CCW (上段) および CW (下段) の反応である。眼球速度との比較を容易にするため、前庭刺激 (黒線) は反転して表示している。眼球速度波形からサッカードは除去した。CW および CCW 方向の VOR いずれにおいても、初期の急激な増加後に眼球速度は徐々に減少した (黒矢印)、これは本研究の他の結果と一致している (Beginning, 図 34B; Control, 図 34C; Control, 図 37B)。CCW および CW 前庭刺激中の眼球速度に有意差は認められなかった。特に、前庭刺激停止時 ($t = 60$ s) には半規管が一過性の加速度に応答し、逆方向への VOR が誘発されるが、約 10 秒で消失した (ピンク矢印, 図 38A)。

その後、視覚刺激を CW 方向のみで 3 時間以上提示し (図 33D)、CW 方向に限定した pOKR (片側 pOKR) を十分に誘導した (Miki et al., 2020, 2018)。Training 終了時 (図 38B)、OKR の眼球速度 (緑線) は視覚刺激の方向変化前に明瞭な Predictive deceleration を示した (茶矢印)。視覚刺激停止後 (濃灰領域)、Predictive oscillation は学習された回転方向 (CW) にのみ観察され、先行研究の結果と一致した (Miki et al., 2020, 2018)。これにより、pOKR が十分に獲得されたことが確認された。

Predictive oscillation が完全に消失した後 (個体により 5~11 分), Control と同様の定速度延長期間前庭刺激を暗闇下で適用した (図 38C). CW 方向の VOR (上段), すなわち片側 pOKR で獲得された方向と同方向に誘発された VOR では, 眼球速度は急速に減少 (黒点線矢印) し, その後振動 (赤矢印) を伴った. 一方, CCW 方向の VOR (下段), すなわち pOKR 未学習方向では, 眼球速度は Control と同様に徐々に減少 (黒矢印) し, 眼球速度振動は観察されなかった. すなわち, 暗闇下での振動成分を伴う VOR は, 片側 pOKR で獲得された方向 (CW) と同方向に誘発された前庭刺激にのみ観察された. 興味深いことに, CW 前庭刺激停止後 ($t > 60$ s) には眼球速度振動は認められず, VOR は片側 pOKR で獲得された方向 (CW) で誘発されていたにもかかわらず, 減衰は CCW 方向 VOR の減衰と同様であった (ピンク破線矢印, 図 38C).

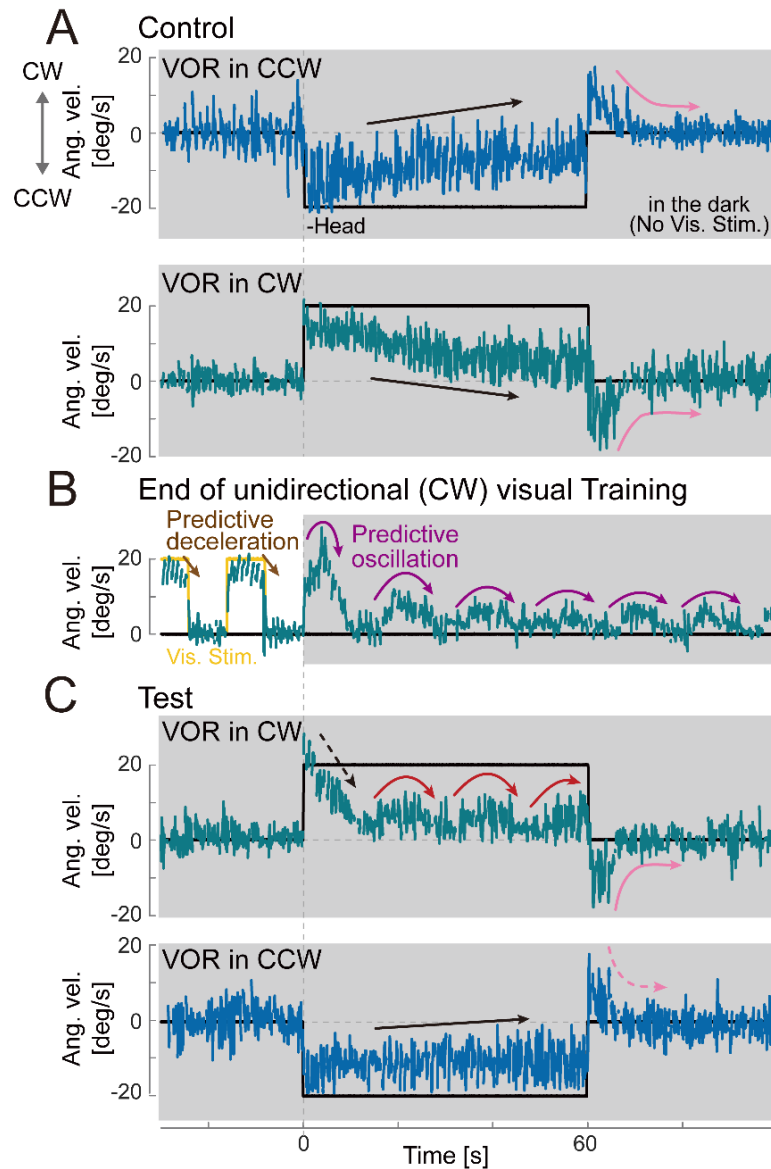


図 38 pOKR 獲得後の周期延長矩形波 VOR (Exp-2b)

A : Training 前 (Control) の VOR を示す。長時間の前庭刺激中、CCW (青)・CW (緑) で同程度の眼球運動が見られ、黒・桃矢印は眼球速度の減衰を示す。B : 一方向 (CW) 視覚 Training 後の OKR と暗所での Predictive oscillation (紫) および Predictive deceleration (茶) を示し、pOKR が CW 方向のみに獲得されている。C : Training 後 (Test) の VOR では、Predictive oscillation (赤) が CW 方向のみに出現し、pOKR が同方向の VOR に転移している。暗灰色は暗所計測区間。

次に、延長期間定速度前庭刺激中に生じた眼球速度振動が pOKR 誘導に用いた視覚刺激と同じ周期性を持つかを評価するため、周波数解析を行った (図 39). 図 39A および B は VOR における予測成分 (Predictive oscillation) 抽出の解析手順の例である. 左列は pOKR 獲得前 (Control, 図 39A 下段, $0 \leq t \leq 60$ s), 右列は獲得後 (Test, 図 39C 上段, $0 \leq t \leq 60$ s) である.

図 39A では, Training 後 (Test) では Training 前 (Control) に比べ VOR 減衰がより早く進行していることが明らかである. 急速な眼球速度減少中に出現する振動成分を解析するため, 各眼球速度波形に減衰指数関数式 (3) をフィッティングし (オレンジ線, 図 39A), フィッティング曲線周囲の振動成分 (残差成分) を評価した. 図 39B は残差成分 (図 39A の眼球速度からフィッティング曲線を差し引いたもの) を示し, Test では明瞭な振動成分が観察され, Control では認められなかった. 図 39C は図 39B の残差成分の振幅スペクトルを示す. pOKR Training で用いた視覚刺激の基本周波数 (1/16 Hz, 灰破線) における振幅は, Training 後に Control の約 0.2 deg/s から Test では約 0.6 deg/s に増加した.

9 匹の金魚の解析結果を図 39D-F に灰色でまとめ, Training 前後の平均を色で示した. 図 39D は CCW 前庭刺激中 (VOR 眼球速度は pOKR 獲得方向 (CW) と同方向, 緑領域, 上段, $0 \leq t \leq 60$ s) の残差 1/16 Hz 成分, 図 39E は CW 前

庭刺激中（青領域，上段， $0 \leq t \leq 60$ s）の成分を示す．図 39D では Test の平均 1/16 Hz 振幅が Control より有意に大きかった ($p = 0.014$)，図 39E では Control と Test の差は有意でなかった ($p = 0.284$)．図 39F は CW 前庭刺激終了後の VOR 眼球速度（図 38D と同方向，赤領域，上段， $60 \leq t \leq 90$ s）の解析結果であり，Control と Test 間で平均振幅成分に有意差は認められなかった ($p = 0.846$)．

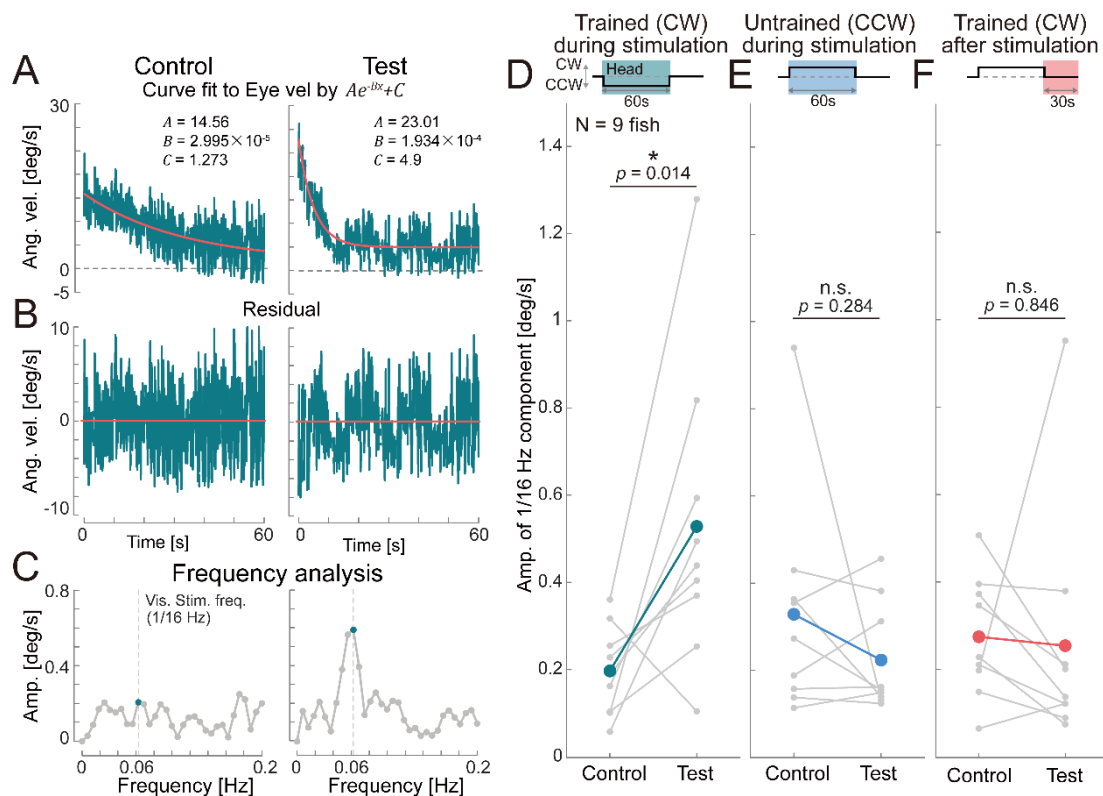


図 39 pOKR 獲得前後の暗闇眼球振動周波数の変化

A・B：代表個体における 1 分間の一定速度前庭刺激中 (VORd ; $0 \leq t \leq 60$ s) の眼球速度 (緑) と近似曲線 (オレンジ, 式 (3)), および残差成分を示す. C：B の残差の振幅スペクトルを示し, 灰色破線は Training で用いた視覚刺激周波数 (1/16 Hz) を示す. D：全個体 (薄灰色, $n = 9$) における学習方向 (CW) の VORd 残差の 1/16 Hz 成分を示し, 青線は平均値. E・F：非学習方向 (CCW) の VORd ($0 \leq t \leq 60$ s) および学習方向 (CW) の後期 VORd ($60 \leq t \leq 90$ s) について, 同様の解析結果を示す.

また、視覚トレーニング後の Predictive 眼球運動の持続性について、OKR と VOR の両方で検証を行った。まず OKR では、3 時間の視覚トレーニング後に Predictive oscillation が消失したのち、倍周期視覚刺激 (20 deg/s, 1/16 Hz) を任意のタイミングで 1 回提示したところ、Training 終了から約 9 分後では Predictive deceleration と Predictive oscillation の双方が再び出現した。その後、同様の刺激を約 90 分間にわたり周期的に提示した結果、Predictive deceleration は持続して観察されたが、Predictive oscillation は再び明瞭に現れることはなかった。

一方で VOR では、5 時間の pOKR 学習後に、20 deg/s, 60 秒間の前庭刺激を任意のタイミングで約 90 分間提示した。本論文では、pOKR による Predictive oscillation が消失した後の最初の試行を中心に示したが、Predictive oscillation 自体は 60 分後の試行でも確認され、その後は振幅の減衰と周期性の低下を示しながらも持続した。9 匹の平均でも pVOR は約 50 分間持続しており、視覚刺激で獲得された予測的制御が前庭刺激によって引き出され続けることが示された。

これらの結果から、視覚刺激によって形成された予測的な眼球運動は、トレーニング終了後少なくとも約 50 分間は保持されることが明らかとなった。ただし、その時間経過に伴い振幅と時間精度は徐々に低下し、特に OKR における

Predictive oscillation は Predictive deceleration に比べてはやく消失することが示唆された。このことは、Predictive deceleration と Predictive oscillation が神経学的に異なる時間保持特性をもつ可能性を示し、予測制御の構成要素間に差異が存在することを示唆するものである。

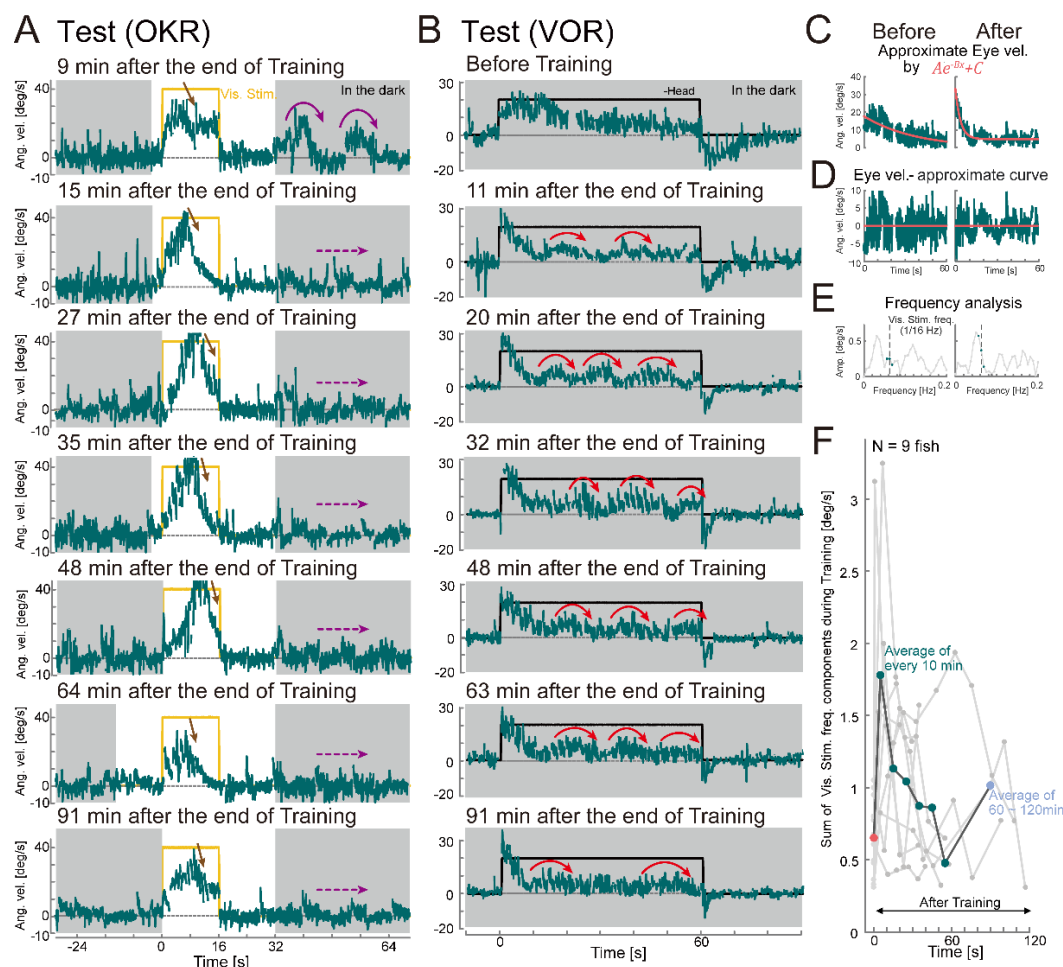


図 40 pOKR と VOR の持続時間

A : pOKR Training 3 時間後に、不規則な周期倍化刺激を提示した際の眼球速度を示す。黄色と緑は視覚刺激と眼球速度、濃灰色は暗所を示し、茶色矢印は Predictive deceleration, 紫色矢印は Predictive oscillation, 破線矢印はその消失区間を示す。B : pOKR Training 5 時間後に評価した VOR 持続時間を示す (黒：頭部速度)。C : 暗所での一定速度前庭刺激 (VORd ; $0 \leq t \leq 60$ s) 中の眼球速度 (緑) と近似曲線 (オレンジ) を示し、左・右列は B の第 1・第 2 パネルに対応する。D : C の残差成分。E : 残差の振幅スペクトル (灰破線：学習刺激周波数 1/16 Hz)。F : 学習方向 (CW) VORd における 1/16 Hz 成分の振幅を Training 前後で比較した結果を示す (薄灰：各個体, $n = 9$)。

5.5 考察

5.5.1 前庭刺激による pVOR 獲得の可否

pOKR を強力に誘導できる視覚刺激と同一の波形（8 秒周期の矩形波）および Training 時間（3 時間）を用いて前庭刺激を与えたにもかかわらず、pVOR は獲得されなかった (Exp-1a, 図 34). この原因の一つとして、矩形波の視覚刺激が網膜神経節細胞および OKR 回路を連続的に活性化するのに対し (Masseck and Hoffmann, 2009), 矩形波の前庭刺激では半規管の有効な活性化が刺激期間中持続せず (Goldberg and Fernandez, 1971), 予測的特徴の学習が困難であった可能性が考えられる. そこで、半規管をより持続的に活性化できるのこぎり波状速度前庭刺激にて同様の pVOR 獲得実験を実施したが (Exp-1b), pVOR は獲得されなかった (図 36). これらの結果は、pOKR を誘導する視覚刺激と同等の周期性と持続時間をもつ前庭刺激であっても、VOR を予測的に学習させることは困難であることを示している.

OKR と VOR の短期ゲイン適応には小脳片葉が関与することが知られている一方 (Hirata and Highstein, 2001; Nagao, 1988), 前庭情報、特に耳石器由来の情報は主に小脳節状葉・虫部垂 (nodulus・uvula) で処理される (Fushiki and Barmack, 1997; Wearne et al., 1998). これらは登上線維入力の由来においても異なり、視覚情報に依存する登上線維は片葉へ (Maekawa and Simpson, 1972),

前庭情報に依存する登上線維は節状葉へ投射する (Fushiki and Barmack, 1997). とりわけ前庭性登上線維の活動は行動状況に依存し, 頭部が固定されている場合には活動が低下あるいは消失することが報告されている (Roy and Cullen, 2001). 本研究の前庭刺激は頭部および体幹を固定した状態で実施したため, 通常であれば能動運動中に誤差信号を担う前庭性登上線維が十分に活動せず, 学習成立に必要な登上線維依存的な教師信号が提供されなかった可能性が高い. これに対し, 視覚刺激では頭部固定条件下でも片葉に投射する視覚性登上線維が反応することが示されており (Hirata and Highstein, 2001), pOKR が獲得される条件を満たしている.

前庭刺激では pVOR が獲得されず, 視覚刺激では pOKR が獲得される理由を理解するためには, 両者が依拠する小脳回路および感覚経路の違いを考慮する必要がある. 数時間規模の視覚もしくは視覚 - 前庭相互作用学習によって生じる OKR・VOR の短期適応は小脳依存的であり (Boyden et al., 2004; Broussard et al., 2011; Hirata and Highstein, 2001; Nagao and Kitazawa, 2003; Pastor et al., 1992), 網膜像のブレ (retinal slip) が下オリーブを介して登上線維入力としてプルキンエ細胞に伝わることでシナプス可塑性を誘導する (Ito et al., 1982; Raymond and Lisberger, 1998). 一方, 本研究の pVOR トレーニングでは暗闇で刺激を行うため網膜像のブレが生じない. その結果, 適応ではなく前庭反応

の慣れ (habituation) が起こることが知られており (Cohen et al., 1992; Jäger and Henn, 1981), 予測的応答が形成されにくい. 加えて, pOKR 学習では retinal slip が存在するにもかかわらず, Predictive deceleration によりむしろ retinal slip が増大することがあるため, 予測学習には Retinal slip 最小化以外の要因も寄与していることが示唆される.

この解釈は, 古典的な conflict VOR の研究とも整合的である. ウサギや金魚を用いた研究では, conflict VOR 学習後に暗闇にて自発的な眼球の周期運動が生じることが報告されている (Collewijn and Grootendorst, 1979; Schairer and Bennett, 1986a). conflict VOR では視覚刺激と前庭刺激が同方向に提示され, 大きな retinal slip が生じるため, 動物は前庭入力に由来する VOR を打ち消し, 視覚に基づく OKR によって視野安定化を図るように学習すると考えられる.

このとき暗闇で出現する眼球の周期運動は OKR 起源である可能性が高く, 視覚入力が存在する条件では VOR 系においても予測的な周期応答が形成され得ることを示している. したがって, OKR および VOR における予測的行動は, 単純な並行繊維-プルキンエ細胞のシナプス可塑性だけでは説明できず, 従来の retinal slip 最小化の枠組みを超えた神経メカニズムが関与している可能性がある.

さらに, 小脳外の神経構造である脳幹 Area II は, 時間構造をもつマルチモー

ダルな情報を統合することで予測学習を媒介する重要な役割を果たしている可能性がある。Area II は視覚および前庭入力を受け、両側性に小脳へ苔状線維を送ることから、多感覚情報の時間的特徴を統合するのに適した構造である。pOKR トレーニング中には、視覚入力により Area II に時間構造をもつ活動が形成され、登上線維依存的誤差信号がなくても小脳へ予測的速度情報を伝達できる可能性がある。視覚入力は通常両眼に整合した方向性をもつ運動情報として提示されるため (Simpson et al., 1979)、信頼性の高い時間構造をもつ信号となり得る。一方、暗闇下での前庭単独学習では、両側半規管入力が位相的に相殺され、Area II における時間構造の形成が不十分となる可能性が高い。加えて、受動的かつ頭部固定条件では登上線維が活動しない可能性があるため、小脳は誤差信号と構造化されたフィードフォワード入力の双方を欠くことになり、予測学習の成立が阻害されと考えられる。

以上より、前庭刺激のみでは予測的 VOR は成立せず、その主因は、登上線維による誤差信号の欠如と、時間構造をもつマルチモーダル入力の不足にあると考えられる。これに対し、視覚刺激は網膜像のブレに基づく教師信号とマルチモーダル経路を同時に活性化するため、pOKR の獲得が可能になると結論づけられる。

5.5.2 視覚刺激による pVOR の獲得

周期的な前庭刺激のみでは pVOR は直接的には誘導されないものの、VOR と OKR がともに小脳および速度蓄積機構 (VSM) を共有していることから、pOKR 獲得後には VOR においても感覚間 (cross-modal) の予測的応答が出現する可能性が考えられる。OKR と VOR の間で相互のゲイン適応が生じることは既に報告されているが (Pastor et al., 1992; Schairer and Bennett, 1986b), このような感覚間相互作用が予測的運動制御の形成にまで及ぶかどうかは未解明であった。

そこで本研究では、視覚トレーニングにより pOKR を獲得した後に暗闇下で VOR (VORd) を評価することで、予測制御が前庭系へと転移するかを検証した (Exp-2)。異なる刺激時間を設定した 2 つの条件 (Exp-2a : 16 秒間, Exp-2b : 1 分間) において、VOR は当初出現したものの、直後に急速な減速を示し (黒点線矢印, 図 38B, 図 38C), その後、振動的な眼球速度が出現した (赤矢印, 図 38B, 5C)。これらの振動は pOKR 学習前には観察されなかったパターンであり (図 38B オレンジ線, 図 38A 緑線), さらに、その振動周波数は pOKR 獲得に用いた視覚刺激の周期と一致していた (図 39C)。これらの結果は、視覚トレーニングによって獲得された予測的眼球運動制御が前庭刺激によっても引き出され、pVOR として表出することを示している。

ただし、前庭刺激後に観察された振動性応答は、新たに形成された pVOR そのものではなく、視覚トレーニングにより形成された予測運動プログラムが前庭入力によって再活性化された可能性も考えられる。本研究のデータのみからは、ステップ状の前庭刺激中に生じた眼球速度振動が「pVOR の新規形成」であるのか、「pOKR で形成された予測的眼球運動の再活性化」によるものかを完全に区別することは困難である。しかし、いずれの場合であっても、OKR と VOR が共通の眼球運動出力系を共有することを踏まえると、視覚モダリティで獲得された予測信号が前庭入力によって動員され得ることを示している。

前節で述べたように、OKR と VOR は運動プログラムのレベルで共通する神経基盤をもち、pOKR として獲得された眼球速度振動が前庭刺激下で顕在化することは、両者に共通する予測生成機構が視覚・前庭の両モダリティにより駆動され得ることを示唆している。しかし、この予測信号を形成するための学習は、視覚刺激では有効である一方で、前庭刺激では効果を示さなかった。これらの知見は、本研究条件下では予測学習の感覚間転移は視覚から前庭への片側であり、前庭から視覚への双方向性ではないことを示唆している。

先行研究では、小脳前庭部のプルキンエ細胞活動が pOKR 学習中および学習後に記録され、瞬時発火率が Predictive deceleration や Predictive oscillation と同期して変調することが示された (Miki et al., 2018)。これらのプルキンエ細胞

は VORd 中にも反応することが知られている (Pastor et al., 1992). したがって, 本研究において前庭刺激後に観察された眼球速度振動は, 同一群のプルキンエ細胞群によって生成された可能性が高い. しかし, 視覚刺激周期と同期した振動性信号がどこで生成されるかについては未解明である. 最も可能性が高いのは小脳であり, pOKR 中の眼球速度と強く相関する神経活動が既に示されている点からも妥当である. 特に, 小脳プルキンエ細胞は時間情報の符号化と再生に関与することが示されており (Jirenhed et al., 2017), pOKR における時間情報保持の基盤となり得る.

一方で, VSM に関連する前庭神経核の一部のニューロンが振動の起源となる可能性も否定できない. これらのニューロンは半規管および網膜からの信号を統合し (Allum et al., 1976), 統合情報を Area II へ送出し (Beck et al., 2006), さらに Area II は前庭小脳へ投射する (Pastor et al., 2019; Straka et al., 2006). 視覚刺激から周期情報を学習し, 前庭刺激により想起するまでの神経機構は未だ不明であるが, 本研究の結果は, VSM が予測行動の想起に関与する可能性を示唆しており, その詳細は後述する.

5.5.3 VSM が Predictive deceleration に及ぼす影響

VSM は脳幹を基盤とする神経積分器であり，半規管から入力される短時間の加速度・速度信号を統合し，頭部角速度を推定する上で重要な役割を担っている (Laurens and Angelaki, 2011). 半規管求心性線維は頭部回転に対して迅速に反応するが，その応答は数百 ms 程度で急速に減衰する．VSM が存在しなければ，この急速な減衰により，頭部運動中およびその停止直後に必要とされる固視維持のための代償性眼球運動の持続時間が著しく制限されることになる．VSM はこれらの速度信号を時間的に蓄積あるいは統合することで，実際の頭部運動が終了した後でも数秒にわたり VOR を維持することを可能にしている (Raphan et al., 1979).

VSM は主として GABA 作動性の相互連絡を有する両側前庭神経核によって構成され，これらの相互抑制回路が動的フィードバックループを形成することで，頭部速度の神経表現を安定かつ持続的に保持している．金魚では，VSM は前庭神経核と Area II から構成されている．Area II は哺乳類の nucleus prepositus hypoglossi (NPH) と機能的に相同であり，前庭入力と眼球運動関連信号の統合を担うことが知られている (Cannon and Robinson, 1987). 解剖学的研究により，前庭神経核は同側および対側の Area II に投射し，Area II は同側小脳プルキンエ細胞への投射と前庭神経核へのフィードバック投射を行うこと

で再帰的ループを形成することが示されている。この相互連関により、Area II は VSM で保持された速度蓄積信号を苔状線維系を介して小脳へ伝達することが可能である。

さらに、VSM は OKR 中にも速度情報を蓄積することが知られており (Blazquez et al., 2007; Waespe and Henn, 1977), pOKR の獲得には小脳だけでなく VSM が寄与することが報告されている (Miki et al., 2020)。OKR は、視覚刺激に即応する Direct 成分と、網膜すべりを積分することで徐々に増大する Indirect 成分から構成される (Cohen et al., 1977; Raphan et al., 1979)。この Indirect 成分が VSM に対応する。VSM の影響が強い種では、急激な視覚刺激に対する眼球運動の立ち上がり・立ち下がり応答が平滑化されるため、その遅延を補償するために Predictive deceleration が必要となる。金魚のように VSM が強く発達した種はこの特徴を顕著に示す。

一方、ゼブラフィッシュやメダカなど、VSM が弱いあるいはほとんど存在しない種では、視覚刺激に対する OKR は急峻かつ迅速であり、十分な速度蓄積が行われないため平滑化が起こらない。このため、これらの種では pOKR における Predictive deceleration 度を必要としない可能性が高い。

以上より、VSM は pOKR の獲得および発現に深く関与する重要な因子であり、その時間積分特性に由来する遅延を補償するために予測的制御機構が必要

となる．VSM の能力と予測的眼球運動の相互作用は，種間で観察される pOKR 行動の差異を説明する有力な要因であると考えられる．

5.5.4 VSM と Predictive oscillation の発現

図 38C に示したように，前庭刺激中に観察された眼球速度の振動（上段パネル，赤矢印）は，回転停止後の後眼振期（下段パネル，ピンク点線矢印）には見られなかった．いずれの条件においても，誘発された眼球運動は片側の pOKR が獲得された方向（CW）と同じ向きであった．この違いを生じさせる要因として，VSM に蓄積された角速度情報量の差が考えられる．

図 38C の両条件において，左水平半規管が賦活されている点は共通である．しかし，1 分間の CCW 一定速度回転時（上段パネル， $0 < t < 60$ s）には，半規管からの頭部角速度情報が少なくとも数秒間は継続して VSM に入力される．これに対し，1 分間の CW 一定速度回転停止時（下段パネル， $60 < t$ s）では，この入力は 1 秒未満と極めて短い．このことは，CW 一定速度回転停止時において VSM に蓄積された速度信号量が，振動性眼球運動を維持するために必要な小脳あるいは小脳-VSM 再帰ループを駆動する閾値に達していなかった可能性を示唆する．換言すれば，Predictive oscillation の生成には，VSM に十分な量の速度入力が必要であると考えられる．

ゼブラフィッシュ，メダカ，マウスなど pOKR を示さない種では，VSM の

能力がこの閾値を下回っている可能性が指摘されており、実際に OKAN 持続時間が非常に短いことが報告されている (Miki et al., 2020; Yamanaka et al., 2021).

3 時間の視覚トレーニング後、倍周期の視覚刺激 1 回に対する Predictive deceleration 度は少なくとも 90 分間保持されていたが、一方で Predictive oscillation は約 10 分で消失し、45 分以上外部刺激がない条件では再び出現することはなかった (図 40A). 5 時間の視覚トレーニング後に前庭刺激を与えると、暗所における 1 分間の前庭刺激 (Exp-2b) をランダムな間隔で提示した場合でも、60 分後に振動性 VOR が誘発された (図 40B). 興味深いことに、Predictive oscillation は前庭刺激が提示されたときにのみ生じた。これらの結果は、獲得された時間構造の記憶は 1 時間以上維持されるが、Predictive oscillation として表出するためには、前庭あるいは視覚入力を通じて VSM に十分な速度情報が供給される必要があることを示唆する。

視覚・前庭トレーニング後に暗所で振動性眼球運動が生じることは過去にも報告されており (Collewijn and Grootendorst, 1979; Schairer and Bennett, 1986a), これらの研究では運動指令もしくは retinal slip の時間パターンが中枢に保存され、CPG (central pattern generator) 的に機能する可能性が指摘されている。本研究においても、暗所で観察された Predictive oscillation は、一定量の速度蓄積が VSM に残存していることを必要とするが、その持続性と周期性は VSM 単独で

は説明できない。このことは、Collewijn や Schairer が提唱したような、感覚入力なしに周期的な眼球速度変化を生成し得る上位機構の存在を示唆する。我々は、この上位機構の有力候補として小脳を挙げており、小脳が習得された時間構造に基づいて振動性の予測運動を生成する「時計」あるいは「振り子」様のシステムとして機能している可能性があると考えている。

5.5.5 クロスモーダルな予測的制御の役割

自然環境において、金魚が経験する視覚運動の多くは、周囲環境の変化によるものではなく、自身の遊泳運動に伴って生じるものである。遊泳時には自己運動により視野が反対方向へと移動するため、前庭情報と視覚情報の間には常に一定の相関が存在する。そのため、視覚学習によって獲得される pOKR は前庭系とも結び付けられ、自己運動に伴う視野変化を先回りして補償する機能を果たす可能性が高い。

このようなクロスモーダルな予測制御の転移は、金魚が水中で姿勢や軌道をより安定的に維持するために有利に働くと考えられる。したがって、本研究で観察された pVOR は、単なる実験条件特有の現象ではなく、生態的にも意味をもつ適応的機能を反映していると考えられる。

5.6 まとめ

本章では、OKR と VOR の相互関係を利用して、小脳と脳幹により実現される予測的な眼球運動学習の神経生理学的基盤について検討した。まず、視覚トレーニング後の前庭刺激に対して、学習周期と同期した眼球速度の振動が出現することを示し、視覚モダリティで学習された時間構造が前庭入力によって再活性化されうること明らかにした。一方で、前庭刺激のみでは予測的成分が形成されないことから、予測制御の獲得には視覚入力が必要であり、クロスモーダルな転移は一方向的である可能性が示唆された。また、VSM が Predictive deceleration および Predictive oscillation の生成に重要な役割を果たすことを示した。特に、Predictive oscillation の発現には、VSM に蓄積される速度情報が一定の閾値を超えることが必要であり、VSM の容量の違いが種間差として現れる可能性を指摘した。さらに、視覚トレーニング後に獲得された予測的なリズムが長時間保持されることも示された。

最後に、視覚と前庭の自然な相関に基づく生態学的観点から、pOKR から pVOR への転移は、自己運動に伴う視覚変化を先行的に補償し、水中環境における姿勢および軌道の安定化に寄与する適応的機能である可能性を論じた。これらの知見は、予測的運動制御の一般原理と、そのクロスモーダルな統合機構の理解に新たな視点を提供するものである。

第 6 章 前庭動眼反射と覚醒度評価

6.1 はじめに

本章では，脳幹により制御される自律神経系の機能と，小脳に基づく運動制御機構に着目し，両者の相互作用を利用した新たなヒトの眠気検知手法の構築を目的とする．

VOR は眠気検知指標の一つであり，眠気の予兆を検出できる点で優れている．一方で，外因的な頭部動揺なしでは VOR が生じないことから，乗り物乗車時などにしか利用できない点が懸念されていた．しかし，ヒトの頭部は心拍や呼吸などにより常にわずかながら振動していると考えられる．このことから，心拍に起因する微小な頭部振動が前庭動眼反射 (VOR) によって補償されていること，ならびにその VOR 応答に覚醒度情報が反映されるかを明らかにする．さらに，得られた知見に基づき，眠気検知指標としての工学的応用可能性について検討する．

6.2 実験方法

6.2.1 実験参加者

本実験の趣旨を十分に説明し、インフォームドコンセントが得られた 15 名（女性 3 名，男性 12 名，年齢 22 ± 1.8 歳）が実験に参加した。いずれの参加者も裸眼またはコンタクトレンズで矯正した正常視力を有した。安定した眼球画像を得るため、一部の参加者は必要に応じてビューラーを用いてまつ毛を上げた。すべての実験手続きはヘルシンキ宣言に則って計画・実施され、中部大学の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：290069，20220017）。

6.2.2 実験セットアップ

図 41 に実験装置および使用機器の概要を示す。参加者は椅子に座り、前方 1.0 m の位置にある一様な白い壁の方向を向いた。データ収集の同期信号として機能する小型 LED は、参加者の正面の小さなテーブル上に設置された。また、参加者の背後にはスピーカーが配置され、眠気の程度を申告するタイミングを知らせる合図音を提示した。実験は、眠気の誘発を促すとともに、眼球追跡装置による精密な検出に適した瞳孔径を保つため、薄暗い室内で実施した。

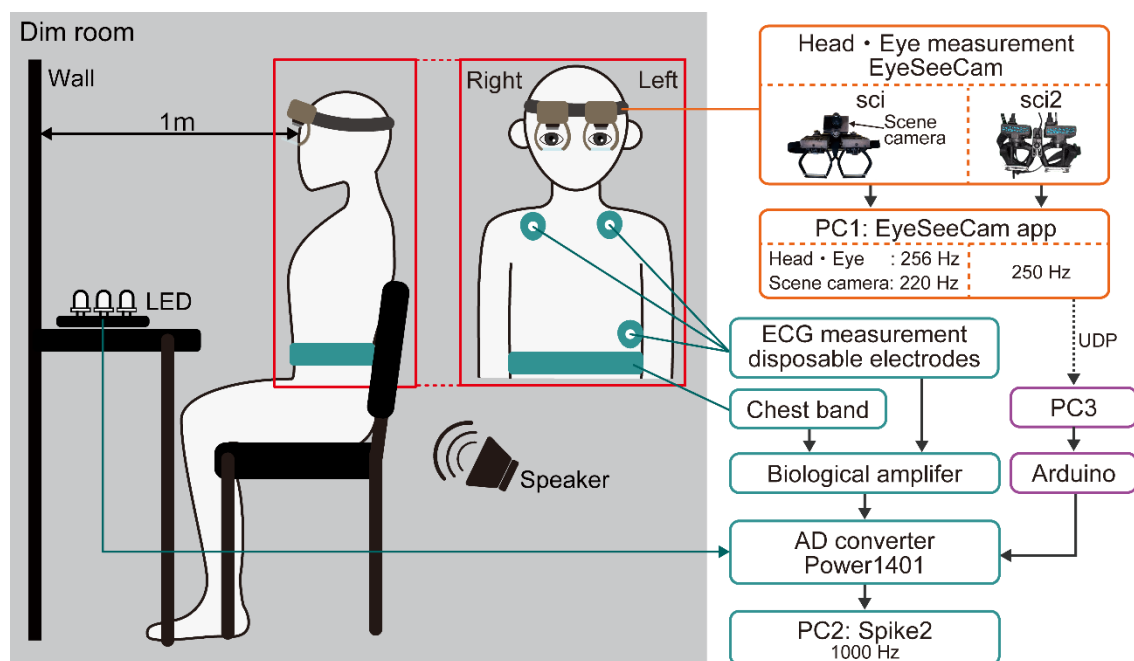


図 41 実験環境

データ計測

心電図 (ECG) , 呼吸 (RSP) , 両眼の眼球位置, および頭部角速度を測定した. ECG は使い捨て電極 (Kendall Medi-Trace 100, Cardinal Health, USA) を用いて記録し, RSP は胸部バンド (TR-111A, 日本光電, 日本) によりモニタリングした. これらの信号は, ヘッドアンプによるインピーダンス調整の後, 生体用アンプ (BA1008, 三祐技研, 日本) によって増幅・フィルタ処理を行った. ECG データは, AD コンバータ (Power1401, Cambridge Electronics Design, Inc., England) を介して PC (dynabook, Toshiba, 日本) 上の Spike2 アプリケーション (Cambridge Electronics Design, Inc., イギリス) によりサンプリング周波数 1, 000 Hz で取得した.

眼球運動および頭部運動は, 2 種類のアイトラッカー (EyeSeeCam sci, EyeSeeCam sci2, EyeSeeTech, ドイツ) のいずれかを用いて計測し, それぞれ Mac コンピュータ (EyeSeeCam sci : MacBook Pro, EyeSeeCam sci2 : MacBook Air, Apple, USA) に記録した. サンプリング周波数は EyeSeeCam sci で 256 Hz, EyeSeeCam sci2 で 250 Hz とした. EyeSeeCam sci は頭部および眼球データを 256 Hz で取得するとともに, 220 fps で動画を撮影するシーンカメラを備えている.

EyeSeeCam sci と Spike2 のデータを同期させるため, 白色 LED アレイを 1

回点灯させた。EyeSeeCam sci システムでは、この LED 光がシーンカメラで撮影され、同時にその電圧変化が Spike2 に記録された。一方、EyeSeeCam sci2 では、Arduino ボード (Arduino Uno R3, Arduino cc, USA) を介したシリアル通信時の電圧変化を利用して、頭部および眼球データと Spike2 記録との同期を行った。EyeSeeCam sci2 のデータは UDP 通信により PC へ送信され、PC は Arduino へのコマンドを発行した。Spike2 は Arduino のシリアル通信に伴う電圧変化を記録し、Spike2 データ中の最初の電圧立ち上がり点と EyeSeeCam sci2 データセット内のコマンド送信時刻を対応づけることで、両者を同期した。

準備

まず、心電図測定のため、参加者の胸部に 3 点誘電法第 II 誘導法で使い捨て ECG 電極を装着した。次に、呼吸率をモニタリングするために、横隔膜の位置に胸部バンドを巻いた。EyeSeeCam システム (EyeSeeCam sci：両眼追跡用 2 台とシーン撮影用 1 台のカメラを搭載、EyeSeeCam sci2：両眼追跡用 2 台のカメラを搭載) は、各参加者の眼球画像が最適に取得できるように丁寧に調整した。これらの準備は本実験と同様の薄暗い照明条件下で行い、実験開始前に参加者の視覚系が環境に十分に順応するよう配慮した。また、実験開始前に参加者がまったく眠気を感じていないことを確認した。

6.2.3 実験パラダイム

参加者には，正面の壁上の特定の一点を 12 分間注視するよう指示した．眠気の程度を評価するため，2 分ごとに自身の覚醒状態を自己申告するよう求めた．各申告のタイミングは，小さな音量の合図音によって知らせた．眠気レベルの評価基準は表 3 に示したとおりであり，参加者はその基準に基づいて自身の状態を判断した．

表 3 眠気報告実験における眠気レベルの定義

Level	subjective drowsiness
Lv. 0	not sleepy
Lv. 1	not completely arousal but not drowsy
Lv. 2	drowsy
Lv. 3	drowsier than Lv. 2
Lv. 4	drowsier than Lv. 3
・	・
・	・

6.3 解析

Spike2 および EyeSeeCam で取得したデータは，MATLAB (MathWorks) 上でオフライン解析した．解析では，頭部および眼球の水平方向 (yaw 軸) および垂直方向 (pitch 軸) の角速度データに注目し，VOR を ECG および RSP データ

との関連で評価した。水平および垂直眼球角速度は、眼球位置データを微分した後、移動平均フィルタを適用して算出した。この際、参加者ごとに測定ノイズを除去するようフィルタ次数を調整した。

EyeSeeCam sci の解析

まず、シーンカメラで撮影された映像をフレーム単位に分割し、LED 同期信号が点灯した最初のフレームを特定した。このフレームを基準として、EyeSeeCam データと Spike2 データ内の対応する電圧スパイクを照合し、同期を行った。同期処理後、すべてのデータを 250 Hz にリサンプリングし、統合的な解析を可能にした。

EyeSeeCam sci2 の解析

EyeSeeCam sci2 では、EyeSeeCam データ内に記録されたトリガー信号のタイムスタンプと、Spike2 データにおける電圧上昇の開始点とを対応させることで同期を行った。Spike2 データはもともと 1,000 Hz で記録されていたため、全データセット間で解析周波数を 250 Hz に統一するためにリサンプリング処理を施した。

6.3.1 頭部運動を誘発する要因の同定

外的な頭部振動刺激を与えない条件下では、頭部運動の主な原因として呼吸

および心拍が考えられる．そこで，安静時における頭部運動の原因を特定するため，ECG，RSP，水平頭部角速度，および垂直頭部角速度の周波数解析を行った．まず，各データを 2 分間のセグメントに分割し，各セグメントに対して MATLAB の `fft` 関数を用いてフーリエ変換を行い，振幅スペクトルを算出した．その後，加算平均を求めた．

心拍に関連した頭部および眼球運動の存在を確認するため，実験全体（20 分間）にわたり，各心拍ごとに誘発された頭部および眼球角速度波形の平均を算出した．具体的には，各心拍の ECG R 波ピーク（図 42）を基準として，R 波ピークの前 0.3 秒から後 0.7 秒までの 1 秒区間における頭部角速度および眼球角速度の平均波形を求めた．なお，本研究の主題ではないサッカードおよび瞬目は，平均眼球角速度波形の算出から除外した．

さらに，頭部および眼球運動の時間的変化を可視化するため，20 分間のデータを 60 秒ごとのセグメントに分割し，セグメント間を 50 秒重複させた．各セグメントについても同様に R 波ピークトリガーに基づいて平均頭部および眼球角速度波形を算出した．

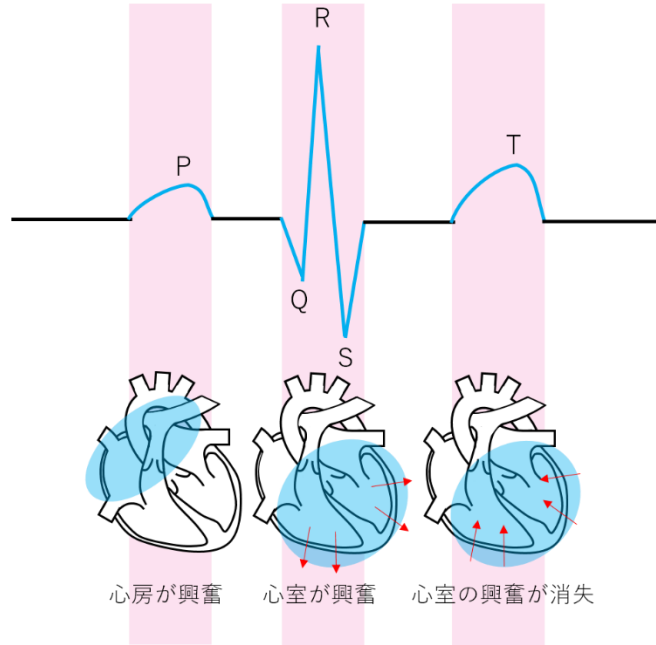


図 42 ECG の概略図

6.3.2 VOR パラメータの算出

瞬目およびサッカードを除いた頭部角速度および眼球角速度データを用いて、VOR パラメータを算出した。具体的には、VOR ゲイン (G_{VOR}) および残差標準偏差 (SD_{VOR}) を推定した。これらのパラメータは、最小二乗法によりそれぞれ式 (4) および式 (5) を用いて算出した。

$$V_{eye}(t) = G_{VOR} \cdot V_{head}(t - \tau) + dc + \varepsilon(t) \quad (4)$$

$$SD_{VOR} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{t=1}^N \varepsilon(t)^2} \quad (5)$$

これらの式において、 $V_{eye}(t)$ および $V_{head}(t)$ は時刻 t における眼球角速度およ

び頭部角速度を示し、 τ は VOR システムの遅延時間（頭部運動から補償性眼球運動までの潜時）、 dc は定数、 ε は回帰モデルの残差、 N はデータ点数である。通常、遅延時間 τ は約 10 ms 以下とされる。本研究ではサンプリング周波数 250 Hz で解析を行ったため、2～3 サンプル分の遅延が観測されるはずであった。しかし、予備解析では期待される 10 ms の遅延は確認されず、VOR ゲイン推定の精度も向上しなかった。これは、記録された眼球角速度データに含まれるノイズが原因と考えられる。したがって、本解析では τ を 0 として扱った。

最小二乗法による推定過程では、平均 $\pm 3\sigma$ （標準偏差 3 倍）を超えるデータ点は除外した。 G_{VOR} 値が指定範囲（ $\pm 10\%$ ）内で収束するまで、推定を反復して実施した。この過程の最終段階で、残存データが元のデータセットの 30%未満であった場合、VOR パラメータの正確な推定に十分なデータが得られないため、推定結果は無効とした。また、瞬目およびサッカードを除外した結果、データの 60%以上が除去された場合も、VOR パラメータは算出しなかった。これは、測定条件が不十分であったために精密な計算が困難であったことによる。各パラメータ（ G_{VOR} 、 SD_{VOR} 、 dc ）は、20 分間の記録を 120 秒ごとの区間に分割して算出した。

被験者間のばらつきを考慮するため、VOR パラメータは以下の変化率を計算して評価した。

$$G_{VOR}^{Norm}(t) = \frac{G_{VOR}(t) - \overline{G_{VOR}}}{\overline{G_{VOR}}} \times 100 \quad (6)$$

$$SD_{VOR}^{Norm}(t) = \frac{SD_{VOR}(t) - \overline{SD_{VOR}}}{\overline{SD_{VOR}}} \times 100 \quad (7)$$

ここで、 G_{VOR} および SD_{VOR} は、時刻 $t - 120$ 秒から t 秒までのデータウィンドウを用いて算出した瞬時 VOR ゲインおよび残差の標準偏差を示す。一方、 $\overline{G_{VOR}}$ および $\overline{SD_{VOR}}$ は、実験開始後最初の 30 秒間の VOR ゲインおよび SD の平均値である。全ての参加者は、実験開始前に完全に覚醒していることを確認しているため、少なくとも最初の 30 秒間は十分に覚醒していたと考えるのが自然である。したがって、 G_{VOR}^{Norm} および SD_{VOR}^{Norm} は、最初の 30 秒間の VOR ゲインおよび SD を基準値として算出し、覚醒状態の VOR 性能値で正規化したものである。

6.3.3 VOR パラメータによる眠気分類

VOR によって参加者の眠気状態（覚醒および眠気）进行分类するために、サポートベクターマシン（SVM）を用いた。SVM モデルは、MATLAB の `fitsvm` 関数（カーネル関数：放射基底関数）を用いて学習させた。学習には、全参加者の G_{VOR}^{Norm} および SD_{VOR}^{Norm} データを、覚醒（ $\leq$ Lv. 1）および眠気（ $\geq$ Lv. 3）として分類して使用した。学習済みの SVM モデルを用いて、各参加者の全データ（Lv. 2 データを含む）を予測した後、覚醒（ $\leq$ Lv. 1）および眠気（ $\geq$ Lv. 2）それぞれの分類成功率を算出した。

6.4 結果

6.4.1 座位における頭部運動

図 43A は、代表参加者 (Participant E) における 20 分間の実験全体のうち 10 秒間の区間を示したものであり、上から順に、ECG, RSP, 水平頭部角速度, 水平眼球角度, 水平眼球角速度, 垂直頭部角速度, 垂直眼球角度, 垂直眼球角速度を示す。水平方向の眼球角度および角速度では、左眼をオレンジ、右眼をマゼンタで示し、垂直方向の眼球角度および角速度では、それぞれ緑および紫で示す。また、これらの眼球角度・角速度において淡色は raw データ、濃色はサッカードおよび瞬目を除去した後のデータを示す。ECG において、鋭く尖った部分は R 波として同定され、心室の興奮時期を示す (図 42)。RSP では、正方向が吸気、負方向が呼気に対応する。この参加者では心拍数は 1 bps すなわち 60 bpm をわずかに上回り、呼吸は約 4 秒に 1 回の割合で生じていた。頭部角速度波形では、水平 (Yaw 軸) および垂直 (Pitch 軸) のいずれの方向にも ± 2 deg/s 以内の小さな振動がみられた。

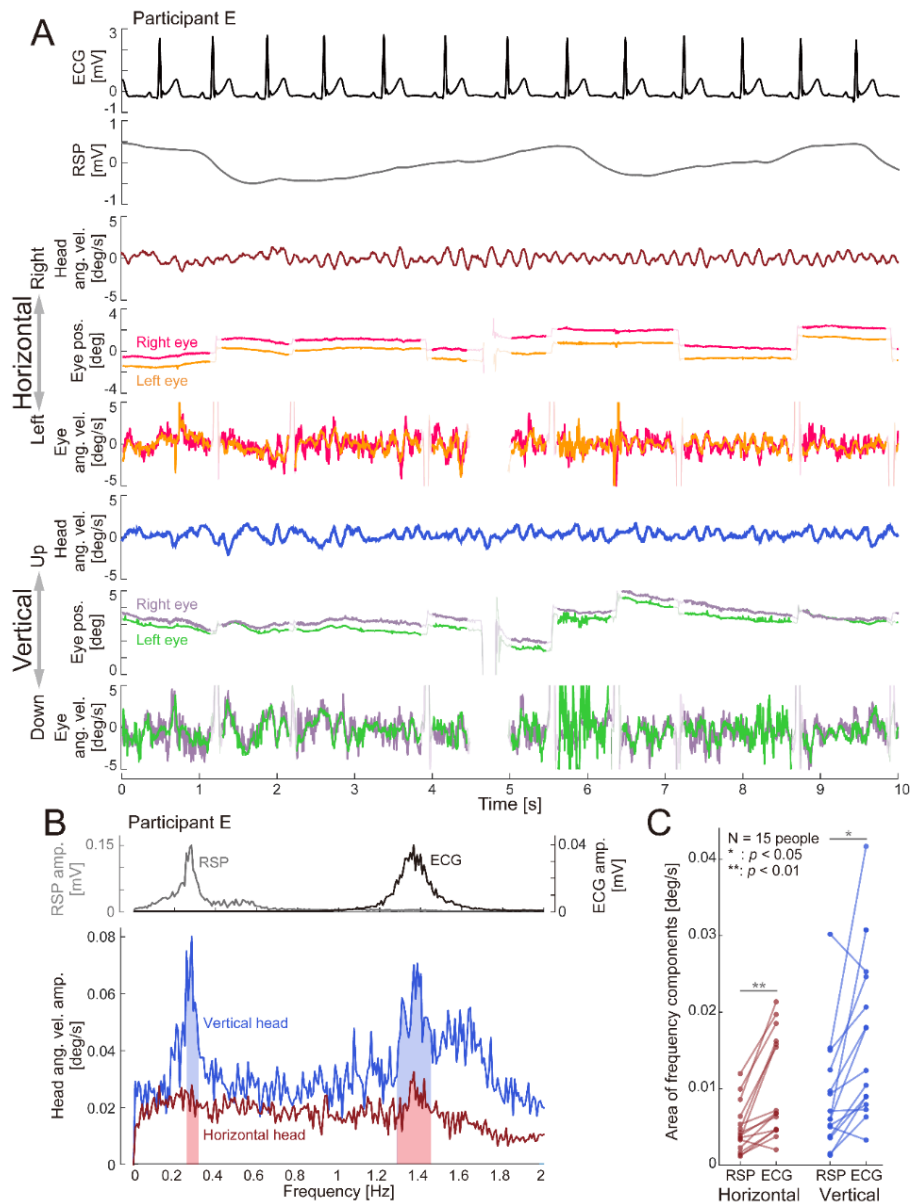


図 43 計測データ例

A：代表的参加者（Participant E）の計測データを上から順に示す。ECG，RSP，水平方向・垂直方向の頭部角速度，眼球位置，眼球角速度である。眼球データは左右眼を重ね，淡色が raw，濃色がサックード・瞬目除去後である。B：ECG・RSP（上段）および頭部角速度（水平方向：茶，垂直方向：青；下段）の平均スペクトル。ピンク・水色の領域は ECG・RSP ピークの 60%減衰区間を示す。C：全参加者における頭部角速度中の ECG 成分と RSP 成分の比較。各線分は各参加者を示し，水平方向（**： $p < 0.01$ ），垂直方向（*： $p < 0.05$ ）の両方で有意差が認められた。

6.4.2 心拍による VOR

心拍と同期して VOR が時間領域で誘発されていることを確認するために、各参加者において、R 波のピークに揃えて水平方向および垂直方向の眼球角速度波形の平均を算出した。対応する結果をそれぞれ図 44A および図 44B に示す。各パネルは個々の参加者の結果を表しており、時間 $t = 0$ に位置する灰色の縦点線は R 波ピークの発生時点を示している。図 44A では、平均化した水平頭部角速度、左眼角速度、右眼角速度をそれぞれ茶色、オレンジ色、紅色で示している。同様に、図 44B では、平均化した垂直方向の角速度を青（頭部）、緑（左眼）、紫（右眼）で示している。個々の頭部運動の波形にはばらつきがあるものの、平均波形はすべての参加者において、水平方向・垂直方向ともに、心拍に伴って同期した頭部角速度変化が一貫して生じていることを示している。特筆すべき点として、左右眼の角速度波形は先行研究で示されたように互いによく一致 (McGarvie et al., 2015) し、かつ各参加者において頭部角速度波形と符号が反転した（鏡像関係）形状を示している。このことは、各心拍が小さいながらも特徴的な頭部の動揺を誘発し、それが VOR によって補償されることで視覚の安定性が維持されていることを示唆している。

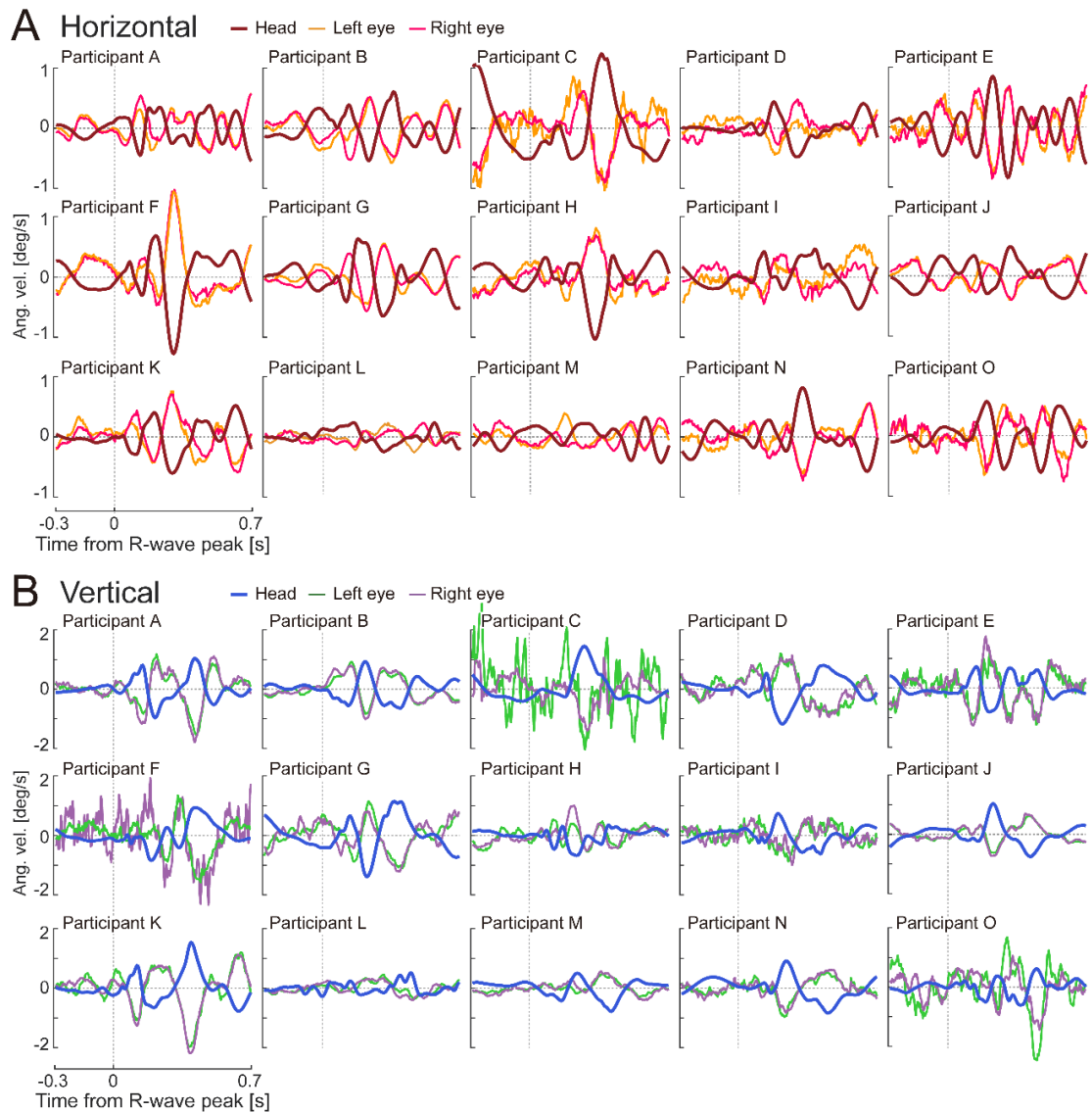


図 44 心拍 R 波にて同期した加算平均波形

A: 全参加者の心拍同期加算平均による水平方向の頭部角速度（茶）と左右眼球角速度（左眼：オレンジ，右眼：赤）。B: 全参加者の心拍同期加算平均による垂直方向の頭部角速度（青）と左右眼球角速度（左眼：緑，右眼：紫）。灰色の縦点線（0 s）は，加算平均の基準とした ECG の R 波ピーク時刻を示す。

6.4.3 心拍 VOR パラメータと覚醒度の変化

図 45A は、各参加者が 20 分間の実験を通して 2 分間隔で報告した眠気レベル (Lv., 表 3 (Hirata et al., 2009) で定義) を示している。灰色と黒のバーは、それぞれ非眠気状態 ($\leq$ Lv. 1) と眠気状態 ($\geq$ Lv. 2) の期間を示す。15 名中、参加者 A を除く 14 名が実験中に何らかの眠気を経験した。

図 45B 左パネルは、代表例として参加者 G において、20 分間の実験全体にわたり R 波ピーク (時間 $t = 0$) に揃えて 1 分間隔で平均化した心電図 (ECG), 水平頭部角速度および眼球角速度の変化を示す。右パネルは、これらのデータの 2 次元投影であり、色の濃淡がデータの強度を表す。図 45D は、垂直方向の結果を示しており、図 45B と図 45D の ECG データは同一である。図 45C には、この参加者の眠気レベルが、図 45A から図 45B および図 45D の時間軸に合わせて再掲されている。

この参加者は実験を通して、眠気レベルが Lv. 1 から Lv. 6 へと漸増した。平均 ECG と水平および垂直両方向の頭部角速度波形は実験終了時まで変化がなく、心拍によって誘発される頭部運動が眠気レベルによって影響を受けないことを示している。一方で、眼球角速度は、初期には頭部角速度の鏡像 (符号反転) となり、明るい領域は対応する頭部の暗い領域と一致した。これは、水平・垂直いずれの方向においても、心拍をトリガーとした VOR が生じている

ことを確認する所見である。しかし、実験が進み眠気レベルが上昇すると、この逆転関係は明瞭ではなくなった。特に後期には、眼球角速度に小さな斑点状の領域が増加した。これは眼閉時間が増えたことで平均化に使用できるデータ点数が減少したからであると推察される。

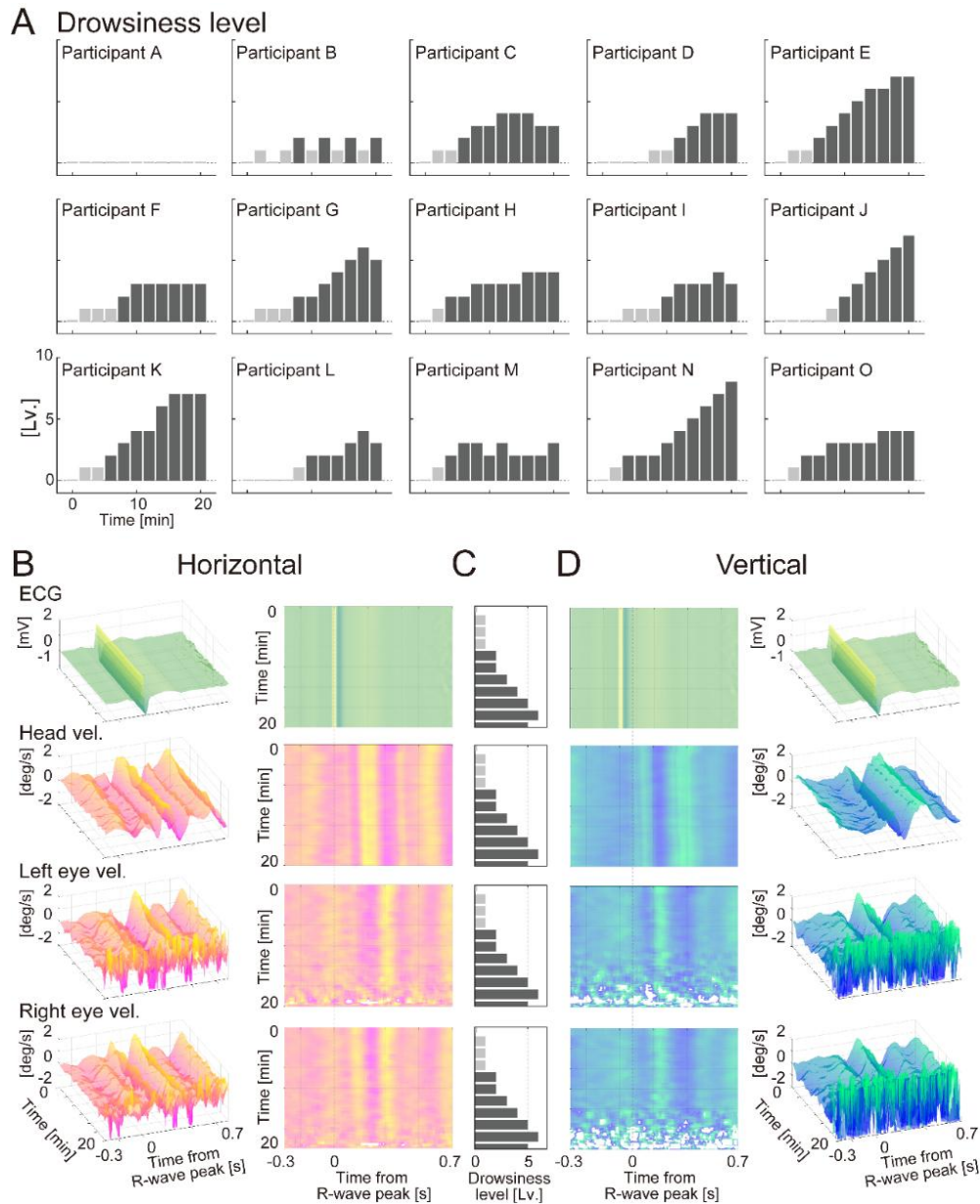


図 45 覚醒度変化に伴う頭部・眼球速度波形の変化例

A: 各参加者が報告した覚醒度の推移で、灰色および黒のバーはそれぞれ眠気自覚前後の区間を示す。B: 代表例（参加者 E）における平均化した ECG，水平方向の頭部角速度，左右眼球角速度の 3D プロット（左）と 2D 上面図（右）。C: 同参加者における覚醒度の経時変化。D: 代表例（参加者 E）における平均化した ECG，垂直方向の頭部角速度，左右眼球角速度の 3D プロット（右）と 2D 上面図（左）。

心拍誘発頭部運動に対する VOR の変化を眠気レベルに関連づけて評価するために、本研究では VOR のゲイン (G_{VOR}) と標準偏差 (SD_{VOR}) を指標として用いた。図 46 は、代表的な 2 名の参加者 (右：参加者 E, 左：参加者 G) について、水平 (B) および垂直方向 (C) の VOR パラメータと眠気レベル (A) の変化を示す。図 46 では、図 45A および図 45C と同様の形式で眠気の推移を示しており、参加者 E は実験 6 分で眠気を自覚 (Lv. 2) し、終了時には Lv. 7 に至った。同様に参加者 G も 8 分で眠気を自覚し、Lv. 6 に達した。

図 46B に示すように、両参加者において、水平 VOR から得られた G_{VOR} は眠気レベルの上昇に伴い減少し、 SD_{VOR} は増加する傾向が示された。図 46C に示す垂直 VOR でも同様の傾向が観察された。 G_{VOR} パネル上部の散布図は、時間 2 分および 12 分で示される覚醒時と眠気時における眼球角速度と頭部角速度の関係を例示し、回帰直線の傾きが G_{VOR} 、回帰直線からのばらつきが SD_{VOR} を表す。なお、参加者 E の垂直方向 VOR パラメータ (20 分) のデータは、データ点数不足により除外した。

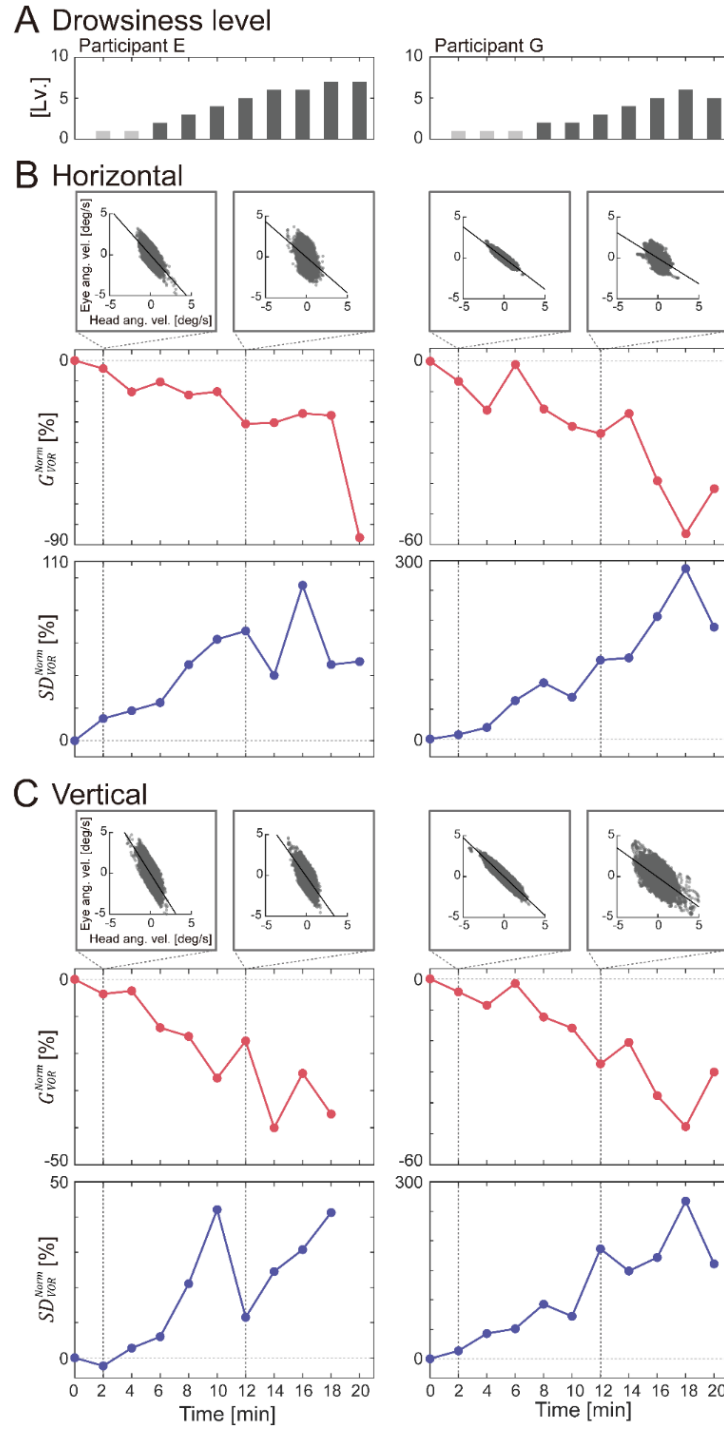


図 46 VOR パラメータの変化例 (Participants E, G)

A: 覚醒度の推移. B・C: それぞれ水平方向 (B) および垂直方向 (C) における G_{VOR}^{Norm} と SD_{VOR}^{Norm} の経時変化. 各パネルには頭部角速度と眼球角速度の散布図を例示し, 黒い回帰直線の傾きが G_{VOR} を, その周囲のばらつきが SD_{VOR} を表す.

図 47 は、全参加者について眠気レベルと VOR パラメータの関係を、それぞれ水平 (A) と垂直 (B) 方向で示す。上段は G_{VOR} 、下段は SD_{VOR} である。散布図に示す黒の回帰線は、 G_{VOR} が負の傾き、 SD_{VOR} が正の傾きを示し、MATLAB の fitlm による推定値は以下の通りである (水平 G_{VOR} : -3.16 , 水平 SD_{VOR} : 16.01 , 垂直 G_{VOR} : -3.12 , 垂直 SD_{VOR} : 13.96)。これらの傾きは F 検定によりゼロと有意に異なった (F-test. 水平 G_{VOR} : $p = 6.37 \times 10^{-4}$, 水平 SD_{VOR} : $p = 1.4 \times 10^{-7}$, 垂直 SD_{VOR} : $p = 2 \times 10^{-8}$). 垂直 G_{VOR} のみ有意差がなかった ($p = 5.79 \times 10^{-2}$). Lv. 5 以上のデータ点の一部は、VOR パラメータ推定に十分なデータ点が得られなかったため回帰解析から除外された。

これらの結果は、先行研究 (Hirata et al., 2009) の所見と一致している。先行研究では、自動車走行中の体験を模擬するために、より大きく速い頭部運動を用いて VOR が評価されていた。特に、前後方向の加減速や路面の凹凸によって生じる頭部運動の主成分が垂直方向であるため、その研究では垂直 VOR のみが対象となっていた。

さらに、図 47A および図 47B の右列では、参加者が眠気を自覚していない状態 (ピンク色 : 覚醒, $\leq$ Lv. 1) と自覚している状態 (青色 : 眠気, Lv. 2~Lv. 4) にデータを分類し、箱ひげ図として示している。図 47A に示す水平 VOR では、覚醒状態と比較して眠気状態では G_{VOR} が低下し (上段), SD_{VOR} が増加した (下

段). これらはいずれも統計的に有意であった (Wilcoxon 順位和検定, MATLAB ranksum 関数. G_{VOR} : $p = 8.75 \times 10^{-5}$, SD_{VOR} : $p = 3.19 \times 10^{-3}$). 垂直 VOR (図 47B) においても, SD_{VOR} は有意に増加した ($p = 1.41 \times 10^{-7}$) が, G_{VOR} の低下は有意ではなかった ($p = 3.18 \times 10^{-1}$).

これらの観察結果は, 心拍由来のごく微小な頭部運動に基づく VOR 評価であっても, より大きな頭部運動を用いた先行研究 (Hirata et al., 2009) ほど明瞭ではないものの, 眠気の上昇に伴い G_{VOR} が減少し, SD_{VOR} が増加する傾向が確かに存在することを示している. より厳密には, 水平 G_{VOR} , 水平 SD_{VOR} , 垂直 SD_{VOR} , あるいはそれらの組み合わせを用いることで, 安静状態にあるヒトの眠気を推定できる可能性があると考えられる.

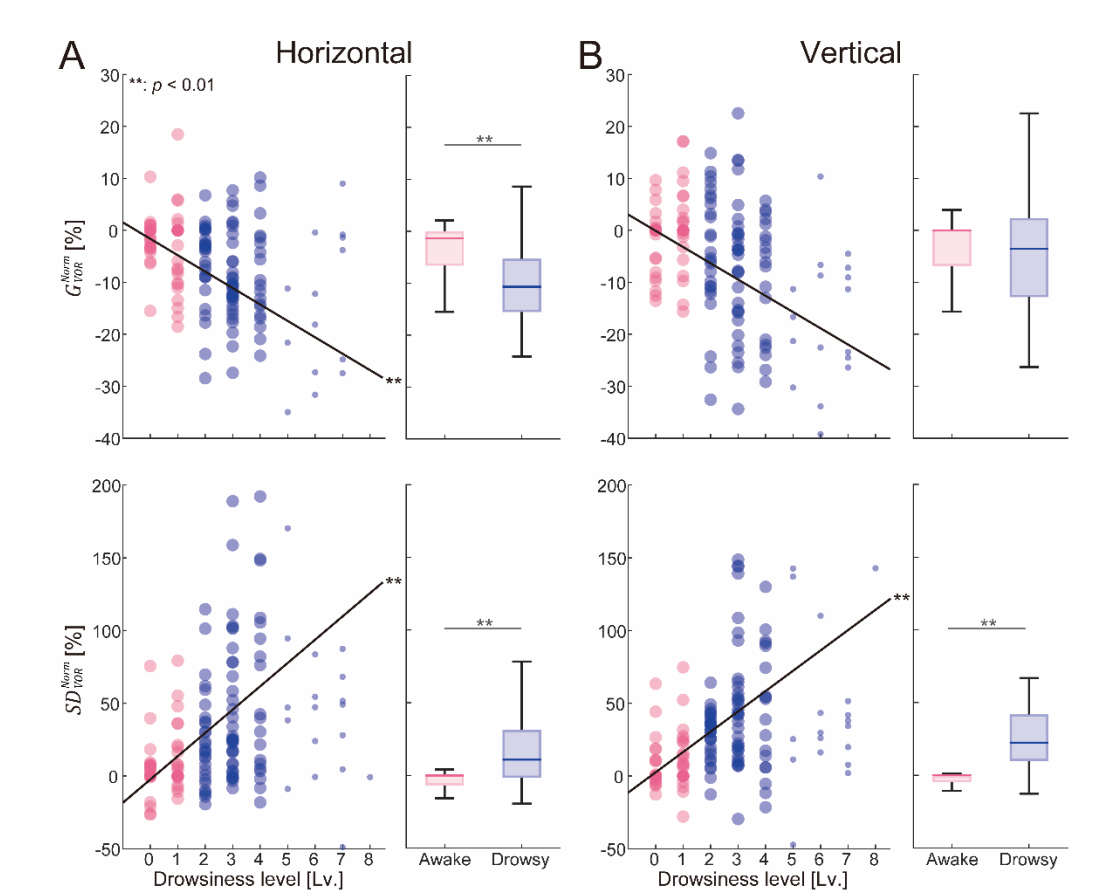


図 47 VOR パラメータと覚醒度の関係

A・B: 覚醒度と水平 (A) および垂直 (B) VOR パラメータの関係を示す散布図 (左列) およびボックスプロット (右列). 散布図では, G_{VOR}^{Norm} (上段) および SD_{VOR}^{Norm} (下段) を, 覚醒状態 (Lv. 1 以下, ピンク色) と眠気状態 (Lv. 2 以上, 青色) で比較した. 黒線は回帰直線を示す. Lv. 5 以上のデータ (青色の小点) は回帰計算に含めなかった.

6.4.4 VOR による覚醒度分類

最後に、VOR パラメータを用いて覚醒状態と眠気状態の分類を試みた。一例として、本研究ではサポートベクターマシン (SVM) を用い、データを覚醒と眠気の 2 状態に分類した。

図 48A は、全参加者について 2 分ごとに推定した G_{VOR}^{Norm} および SD_{VOR}^{Norm} を眠気レベル別に示した散布図である。ピンク色の点は覚醒状態 ($\leq$ Lv. 1)、青色の点は眠気状態 ($\geq$ Lv. 3) を示し、淡紫色の点は参加者が明確に眠気を自覚した状態 (= Lv. 2) を表す。図 48B は垂直方向の VOR パラメータに関する同様の散布図である。

覚醒時には、 G_{VOR}^{Norm} および SD_{VOR}^{Norm} は基準となる覚醒状態から大きく変化しないため、赤色の点は $(G_{VOR}^{Norm}, SD_{VOR}^{Norm}) = (0, 0)$ 付近に分布する。これに対して、眠気状態では G_{VOR}^{Norm} が低下し、 SD_{VOR}^{Norm} が増加する傾向があるため、青色の点は第 2 象限方向へ分散する。各散布図において、白色領域と灰色領域の境界線は、全参加者のデータを用いて SVM により決定された、覚醒状態 (白) と眠気状態 (灰) の判別閾値を示す。分類を明確にするため、Lv. 2 のデータは解析に用いていない。

表 4 は、各参加者についてこの境界線を用いた分類精度をまとめたものである。15 名の参加者のうち、覚醒状態が 75% 以上の確率で正しく覚醒と判定され

たのは、水平 VOR パラメータでは 11 名、垂直 VOR パラメータでは 9 名であった。また、実験中に眠気を経験した 14 名のうち、眠気状態が 75%以上の精度で正しく眠気と分類されたのは、水平 VOR で 10 名、垂直 VOR で 8 名であった。全参加者を通じた平均分類精度は、水平 VOR では覚醒状態 85.9%、眠気状態 80.8%、垂直 VOR では覚醒状態 81.2%、眠気状態 71.2%であった。

以上より、垂直 VOR パラメータと比較して、水平 VOR パラメータを用いた場合のほうが、覚醒・眠気状態の識別精度が高いことが示された。

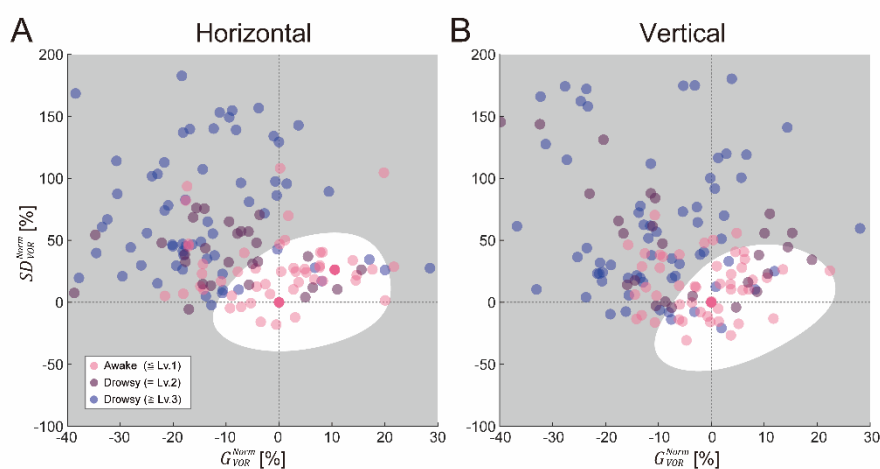


図 48 VOR パラメータによる覚醒度の分類

A・B: 水平 (A) および垂直 (B) VOR における G_{VOR}^{Norm} と SD_{VOR}^{Norm} の散布図。SVM による覚醒 (白領域) – 眠気 (灰色領域) 分類の結果を示す。ピンク色は覚醒 (Lv. 1 以下)、青色は眠気 (Lv. 3 以上)、紫色はトレーニングには用いていない Lv. 2 のデータで、分類精度の評価にのみ使用した。

表 4 SVM による覚醒時・眠気時の分類精度

Participant	Horizontal		Vertical	
	classification success rate [%]			
	Awake ($\leq$ Lv. 1)	Drowsy ($\geq$ Lv. 2)	Awake	Drowsy
A	100	-	81.8	-
B	100	0	100	0
C	100	100	100	87.5
D	50	40	66.7	60
E	100	87.5	100	75
F	100	0	100	14.3
G	75	100	50	100
H	50	100	100	44.4
I	60	100	60	83.3
J	100	16.7	100	0.7
K	66.7	75	66.7	75
L	80	83.3	60	83.3
M	100	88.9	50	100
N	100	88.9	100	88.9
O	100	77.8	100	66.7
Ave.	85.9	80.8	81.2	71.2

6.5 考察

近年、覚醒度の指標となり得る生理信号が幅広く検討されており，その中でも VOR の性能は眠気の検出および予測に有効であることが指摘されている (Hirata et al., 2009). VOR 評価法は，電極装着を必要とする EEG や ECG に比べて簡便であり，頭部と眼球の運動を計測するだけでよく，近年ではスマートフォンといった携帯端末 (Barreto et al., 2021; Parker et al., 2020) でも計測が可能である点で優れている．

一方で，VOR は頭部運動の入力があって初めて反応が生じることから，外的物理刺激による頭部加速度が生じる環境では有用であるものの，デスクワークなど身体が静止した状況における実用性には疑問が呈されてきた．しかし，サルでは心拍に同期した眼球運動が観察されること (Haburcakova et al., 2012)，人間では心拍や呼吸によって生じる微小な身体・頭部運動が心弾動図 (Ballistocardiogram: BCG) として検出されること (Balakrishnan et al., 2013; Watanabe et al., 2021) が知られている．BCG は心拍数や呼吸周期の推定に利用されているほか，眠気の指標としても活用されている (Gih Sung Chung et al., 2010; Liu et al., 2022)．さらに，眼底検査中に自発性眼振が見られた症例では，VOR が十分に働かないことで網膜像が揺動し，視知覚の不安定性が生じている可能性が示唆されている (Bronstein et al., 1992)．これらを踏まえ，本研究では

心拍および呼吸に起因する内因的な頭部運動に着目した。

本研究の結果、静止条件下でも頭部は水平・垂直方向にわずかな運動を示し、その周波数成分には呼吸（約 0.25 Hz）および心拍（約 1 Hz）の両者が含まれることが確認された。特に、多くの参加者で心拍成分の振幅が呼吸成分を上回った。静止時の頭部運動は微小であること、および VOR 系がハイパスフィルターとしての特性をもつ (Kelwr, 1978; Tabak et al., 1997) ことから、本研究では心拍に起因する頭部運動が誘発する VOR に焦点を当てた。その結果、VOR は水平・垂直両方向で確実に活性化され、心拍ごとに生じる特徴的な頭部加速度を補償していることが明らかになった (図 44)。これは、心拍が生じるたびに視界が乱され得る状況において、VOR が視覚の安定性を保つことを直接示した初めての報告である。

覚醒度と VOR の関係性を評価したところ、VOR パラメータ (G_{VOR} および SD_{VOR}) は覚醒度の変化とともに変動することが示された (図 45, 図 46, 図 47)。この所見は、動的環境（ドライビングシミュレータ上）で垂直 VOR のみを対象に検討した先行研究 (Hirata et al., 2009) と一致する。一方で、本研究は静止環境において水平 VOR の指標も眠気を反映することを初めて示した点で意義が大きい。これは、水平系と垂直系の VOR 回路が大きく異なる経路をもつ (Bronstein et al., 2015) ことを踏まえると決して自明ではない。一般に、ビデオ

眼球運動計測では、まつ毛や瞼の影響を受けやすい垂直方向よりも水平方向の計測ノイズが少ない (図 45D 参照). 加えて, 水平 VOR では G_{VOR} と SD_{VOR} が覚醒度に応じて有意に変化したのに対し, 垂直 VOR では SD_{VOR} のみが有意に変化した (図 47). このことから, 静止条件下で頑健な頭部運動が存在しない状況では, 水平 VOR を監視することが眠気検出により適していると考えられる.

興味深いことに, VOR は水平方向・垂直方向ともに 3arc-neuron から構成される単純な反射とみなされている (Collins et al., 1961). にもかかわらず, 眠気がこの基本的な眼球運動反射のはたらきを低下させる仕組みは未解明である. 可能性として, 眠気による Raphe 核の活動低下が挙げられる. Raphe 核は睡眠調節に関わるセロトニン作動性脳幹核であり, その活動低下は投射先である小脳を含む複数の脳領域に影響を及ぼす. 特に, 小脳片葉は, 水平系では主に内側前庭神経核, 垂直系では主に上前庭神経核に存在する前庭神経細胞を抑制することで VOR を強く制御することが知られている (Ito, 1982; Kandel et al., 2012).

6.6 まとめ

本章では、脳幹により制御される自律神経系の働きと、小脳に基づく運動制御機構に着目し、これらを統合的に利用した新たなヒトの眠気検知手法を検討した。

その結果、心拍のたびに水平方向および垂直方向へ特徴的な頭部加速度が生じ、それに対して VOR が補償的に作動することを明らかにした。また、VOR パラメータ (G_{VOR} および SD_{VOR})、特に水平 VOR の指標は、覚醒度の変化に応じて有意に変動した。これらの結果は、外因的な頭部運動が恒常的に生じない静止環境においても、VOR が眠気検出のための有用なバイオマーカーとなり得ることを示唆している。

加えて、本章で明らかにした心拍由来の微小頭部運動に対する VOR 応答の性質は、従来の大きな頭部運動を前提とした覚醒度推定手法に比べ、より手軽に利用可能な計測技術への展開可能性を有する。すなわち、日常的な作業環境やデスクワーク環境において、web カメラ、スマートフォンやメガネ型デバイスといった簡便なウェアラブル機器のみで覚醒度モニタリングを実現し得る点で、工学的にも大きな応用価値を持つと考えられる。

第7章 総括

本論文では、小脳－脳幹ネットワークが担う眼球運動制御の適応的メカニズムを、神経科学的原理解明と工学的応用の両側面から検討した。神経科学的原理解明を目的とした pOKR の研究では、視覚系によって獲得された予測的眼球運動が前庭系へと転移し、pVOR として再表出することを明らかにした。一方で、前庭刺激のみでは予測的成分が形成されないことから、予測制御の獲得には視覚入力が不可欠であり、クロスモーダルな転移は一方向的であることが示唆された。さらに、Predictive deceleration や Predictive oscillation の生成には VSM の働きが重要であり、蓄積される速度情報が一定閾値を超えることで予測的眼球運動が発現する可能性が示された。加えて、視覚トレーニングで獲得された予測的なリズムが通常のゲイン学習よりも長時間保持されることから、小脳－脳幹ネットワークにおける時間情報の安定的保持機構が存在することが裏付けられた。

工学的応用を目的とした研究では、心拍や呼吸によって生じる微小な頭部動揺に対する VOR の働きに着目し、覚醒度評価への利用可能性を評価した。その結果、心拍に伴う頭部は水平方向および垂直方向に微小ながら明確な動揺を

示し、これを補償する VOR が生じていることを示した。さらに、これらの VOR パフォーマンスは覚醒度の変化に応じて有意に変動し、特に水平 VOR において顕著であった。この知見は、外因的な頭部運動が存在しない静止環境においても、内因的に生じる微小運動を利用することで VOR が覚醒度低下の生理指標として機能し得ることを示している。

以上のように、本論文は、小脳－脳幹ネットワークが担う視野安定化のための反射性眼球運動の適応制御という共通の枠組みのもとで、その神経機構に関する新たな知見と工学的応用可能性の双方を提供した。

謝辞

本博士論文の執筆にあたり，多くの方々から多大なるご支援とご指導を賜りました．この場をお借りして，心より感謝申し上げます．

本研究を行うにあたり，終始懇切なるご指導を賜りました中部大学 理工学部 AI ロボティクス学科 平田豊教授に深く感謝の意を表します．また，国内外での貴重な発表の機会を数多く与えていただいたことに深く感謝いたします．

研究室のメンバーには，日々の議論や共同作業を通じて多大なご協力をいただきました．ここに深く感謝いたします．同期である名古屋大学 大学院情報学研究科 心理・認知科学専攻 認知科学講座 平田貴士氏ならびに航空自衛隊 航空医学安全研究隊 田所慎氏には，研究に関する議論のみならず，日頃より励ましをいただき，大きな支えとなりました．心より御礼申し上げます．また，先輩である中部大学 理工学部 AI ロボティクス学科 三木俊太郎氏，中部大学 大学院工学研究科 電気電子情報学専攻 進士裕介氏には，研究全般にわたり多くの有益な助言とご協力を賜りました．厚く御礼申し上げます．

加えて，研究活動全般をサポートして下さった村上美佳氏に心より感謝致します．また，Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University

of Washington School of Medicine 小島奉子先生，中部大学 理工学部 AI ロボティクス学科 藤吉弘亘先生，中部大学 理工学部 AI ロボティクス学科 梶田秀司先生には忙しい中，副査として博士論文の審査を引き受けて頂き深く感謝いたします。

最後に，大学生活をはじめ，様々な面で支えて頂いた家族に心より感謝致します。

参考文献

- Abe, T., 2023. PERCLOS-based technologies for detecting drowsiness: current evidence and future directions. *SLEEP Adv.* 4, zpad006.
<https://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpad006>
- Allum, J.H.J., Graf, W., Dichgans, J., Schmidt, C.L., 1976. Visual-vestibular interactions in the vestibular nuclei of the goldfish. *Exp. Brain Res.* 26.
<https://doi.org/10.1007/BF00238821>
- Andrzejewski, K.A., Polcyn, M.J., Winkler, D.A., Gomani Chindebvu, E., Jacobs, L.L., 2019. The braincase of *Malawisaurus dixeyi* (Sauropoda: Titanosauria): A 3D reconstruction of the brain endocast and inner ear. *PLOS ONE* 14, e0211423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211423>
- Azevedo, F.A.C., Carvalho, L.R.B., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E.L., Leite, R.E.P., Filho, W.J., Lent, R., Herculano-Houzel, S., 2009. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J. Comp. Neurol.* 513, 532–541.

<https://doi.org/10.1002/cne.21974>

Balakrishnan, G., Durand, F., Guttag, J., 2013. Detecting pulse from head motions in video, in: 2013 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Presented at the 2013 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, IEEE, Portland, OR, USA, pp. 3430–3437.

<https://doi.org/10.1109/CVPR.2013.440>

Barreto, R.G., Yacovino, D.A., Cherchi, M., Nader, S.N., Teixeira, L.J., Silva, D.A.D., Verdecchia, D.H., 2021. The role of the smartphone in the diagnosis of vestibular hypofunction: a clinical strategy for teleconsultation during the COVID-19 pandemic and beyond. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*

25, e602–e609. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736340>

Beck, J.C., Rothnie, P., Straka, H., Wearne, S.L., Baker, R., 2006. Precerebellar Hindbrain Neurons Encoding Eye Velocity During Vestibular and Optokinetic Behavior in the Goldfish. *J. Neurophysiol.* 96, 1370–1382.

<https://doi.org/10.1152/jn.00335.2006>

Blazquez, P.M., De Carrizosa, M.A.D.-L., Heiney, S.A., Highstein, S.M., 2007.

Neuronal substrates of motor learning in the velocity storage generated during optokinetic stimulation in the squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 97, 1114–1126. <https://doi.org/10.1152/jn.00983.2006>

Boyden, E.S., Katoh, A., Raymond, J.L., 2004. Cerebellum-dependent learning: the role of multiple plasticity mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 581–609. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144238>

Bronstein, A.M., Gresty, M.A., Mossman, S.S., 1992. Pendular pseudonystagmus arising as a combination of head tremor and vestibular failure. *Neurology* 42, 1527–1527. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.8.1527>

Bronstein, A.M., Patel, M., Arshad, Q., 2015. A brief review of the clinical anatomy of the vestibular-ocular connections—how much do we know? *Eye* 29, 163–170. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.262>

Broussard, D.M., Titley, H.K., Antflick, J., Hampson, D.R., 2011. Motor learning in the VOR: the cerebellar component. *Exp. Brain Res.* 210, 451–463. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2589-z>

Camilleri-Asch, V., Shaw, J.A., Yopak, K.E., Chapuis, L., Partridge, J.C., Collin,

- S.P., 2020. Volumetric analysis and morphological assessment of the ascending olfactory pathway in an elasmobranch and a teleost using diceCT. *Brain Struct. Funct.* 225, 2347–2375. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02127-1>
- Cannon, S.C., Robinson, D.A., 1987. Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J. Neurophysiol.* 57, 1383–1409. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.57.5.1383>
- Casali, S., Tognolina, M., Gandolfi, D., Mapelli, J., D’Angelo, E., 2020. Cellular-resolution mapping uncovers spatial adaptive filtering at the rat cerebellum input stage. *Commun. Biol.* 3, 635. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01360-y>
- Cohen, B., Matsuo, V., Raphan, T., 1977. Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus. *J. Physiol.* 270, 321–344. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011955>
- Cohen, H., Cohen, B., Raphan, T., Waespe, W., 1992. Habituation and adaptation of the vestibuloocular reflex: a model of differential control by the

vestibulocerebellum. *Exp. Brain Res.* 90, 526–538.

<https://doi.org/10.1007/BF00230935>

Collewijn, H., Grootendorst, A.F., 1979. Adaptation of optokinetic and vestibulo-ocular reflexes to modified visual input in the rabbit. *Prog. Brain Res.* 50, 771–781. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60874-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60874-2)

Collins, W.E., Crampton, G.H., Posner, J.B., 1961. Effects of mental activity on vestibular nystagmus and the electroencephalogram. *Nature* 190, 194–195. <https://doi.org/10.1038/190194b0>

Crawford, B., 1936. The dependence of pupil size upon external light stimulus under static and variable conditions. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B - Biol. Sci.* 121, 376–395. <https://doi.org/10.1098/rspb.1936.0072>

Crawford, J., 1964. Living without a balancing mechanism. *Br. J. Ophthalmol.* 48, 357–360.

D'Angelo, E., Solinas, S., Mapelli, J., Gandolfi, D., Mapelli, L., Prestori, F., 2013. The cerebellar Golgi cell and spatiotemporal organization of granular layer activity. *Front. Neural Circuits* 7.

<https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00093>

Dow, E.R., Anastasio, T.J., 1999. Analysis and Modeling of Frequency-Specific Habituation of the Goldfish Vestibulo-Ocular Reflex. *J. Comput. Neurosci.* 7, 55–70. <https://doi.org/10.1023/A:1008967511172>

Dow, E.R., Anastasio, T.J., 1998. Analysis and Neural Network Modeling of the Nonlinear Correlates of Habituation in the Vestibulo-ocular Reflex. *J. Comput. Neurosci.* 5, 171–190. <https://doi.org/10.1023/A:1008818016900>

Faulstich, B.M., Onori, K.A., du Lac, S., 2004. Comparison of plasticity and development of mouse optokinetic and vestibulo-ocular reflexes suggests differential gain control mechanisms. *Vision Res.* 44, 3419–3427. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2004.09.006>

Fuchs, A.F., Robinson, D.A., 1966. A method for measuring horizontal and vertical eye movement chronically in the monkey. *J. Appl. Physiol.* 21, 1068–1070. <https://doi.org/10.1152/jappl.1966.21.3.1068>

Fushiki, H., Barmack, N.H., 1997. Topography and Reciprocal Activity of

Cerebellar Purkinje Cells in the Uvula-Nodulus Modulated by Vestibular Stimulation. J. Neurophysiol. 78, 3083–3094.
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.6.3083>

Georgi, J.A., Sipla, J.S., Forster, C.A., 2013. Turning Semicircular Canal Function on Its Head: Dinosaurs and a Novel Vestibular Analysis. PLoS ONE 8, e58517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058517>

Germann, W.J., Stanfield, C.L., 2005. Principles of human physiology. Pearson Benjamin Cummings.

Gih Sung Chung, Jeong Su Lee, Su Hwan Hwang, Young Kyu Lim, Do-Un Jeong, Kwang Suk Park, 2010. Wakefulness estimation only using ballistocardiogram: Nonintrusive method for sleep monitoring, in: 2010 IEEE International Conference on Engineering in Medicine and Biology. Presented at the 2010 IEEE International Conference on Engineering in Medicine and Biology, IEEE, Buenos Aires, pp. 2459–2462.
<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626544>

Goldberg, J.M., Fernandez, C., 1971. Physiology of peripheral neurons

innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J. Neurophysiol.* 34, 635–660. <https://doi.org/10.1152/jn.1971.34.4.635>

Haburcakova, C., Lewis, R.F., Merfeld, D.M., 2012. Frequency dependence of vestibuloocular reflex thresholds. *J. Neurophysiol.* 107, 973–983. <https://doi.org/10.1152/jn.00451.2011>

Hirano, T., 1990. Effects of postsynaptic depolarization in the induction of synaptic depression between a granule cell and a Purkinje cell in rat cerebellar culture. *Neurosci. Lett.* 119, 145–147. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90819-U](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90819-U)

Hirata, Y., Highstein, S.M., 2001. Acute Adaptation of the Vestibuloocular Reflex: Signal Processing by Floccular and Ventral Parafloccular Purkinje Cells. *J. Neurophysiol.* 85, 2267–2288. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.5.2267>

Hirata, Y., Nishiyama, J., Kinoshita, S., 2009. Detection and prediction of drowsiness by reflexive eye movements. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Int. Conf.* 2009, 4015–4018.

<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5333504>

Ito, M., 1989. Long-Term Depression. *Annu. Rev. Neurosci.* 12, 85–102.

<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.12.030189.000505>

Ito, M., 1982. Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex--around the flocculus hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 5, 275–297.

<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.05.030182.001423>

Ito, M., Jastreboff, P.J., Miyashita, Y., 1982. Specific effects of unilateral lesions in the flocculus upon eye movements in albino rabbits. *Exp. Brain Res.* 45, 233–242. <https://doi.org/10.1007/BF00235783>

Ito, M., Kano, M., 1982. Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. *Neurosci. Lett.* 33, 253–258.

[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90380-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90380-9)

Jäger, J., Henn, V., 1981. Habituation of the vestibulo-ocular reflex (VOR) in the monkey during sinusoidal rotation in the dark. *Exp. Brain Res.* 41, 108–14.

<https://doi.org/10.1007/BF00236599>

- Jirenhed, D.-A., Rasmussen, A., Johansson, F., Hesslow, G., 2017. Learned response sequences in cerebellar Purkinje cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, 6127–6132. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621132114>
- Jones, G.M., Sugie, N., 1972. Vestibulo-ocular responses in man during sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 32, 43–53. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90226-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90226-X)
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessel, T., Siegelbaum, S., Hudspeth, A.J., 2012. *Principles of Neural Science*, Fifth. ed. McGraw Hill / Medical.
- Kasper, J., Diefenhardt, A., Mackert, A., Thoden, U., 1992. The vestibulo-ocular response during transient arousal shifts in man. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 112, 1–6. <https://doi.org/10.3109/00016489209100775>
- Katoh, A., 2000. Inhibition of Nitric Oxide Synthesis and Gene Knockout of Neuronal Nitric Oxide Synthase Impaired Adaptation of Mouse Optokinetic Response Eye Movements. *Learn. Mem.* 7, 220–226. <https://doi.org/10.1101/lm.7.4.220>
- Katoh, A., Kitazawa, H., Itohara, S., Nagao, S., 1998. Dynamic characteristics and

adaptability of mouse vestibulo-ocular and optokinetic response eye movements and the role of the flocculo-olivary system revealed by chemical lesions. Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 7705–7710.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.13.7705>

Kelwr, E.L., 1978. Gain of the vestibulo-ocular reflex in monkey at high rotational frequencies. Vision Res. 18, 311–315. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(78\)90165-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(78)90165-7)

Kheradmand, A., Zee, D.S., 2011. Cerebellum and Ocular Motor Control. Front. Neurol. 2. <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00053>

Land, M.F., 2015. Eye movements of vertebrates and their relation to eye form and function. J. Comp. Physiol. A 201, 195–214.
<https://doi.org/10.1007/s00359-014-0964-5>

Laurens, J., Angelaki, D.E., 2011. The functional significance of velocity storage and its dependence on gravity. Exp. Brain Res. 210, 407–422.
<https://doi.org/10.1007/s00221-011-2568-4>

Liu, J., Morris, P., Nelson, K., Boukhechba, M., 2022. Using Ballistocardiography

for Sleep Stage Classification. Mob. Sens. Health.

Liu, S.J., Lachamp, P., Liu, Y., Savtchouk, I., Sun, L., 2008. Long-Term Synaptic Plasticity in Cerebellar Stellate Cells. *The Cerebellum* 7, 559–562.
<https://doi.org/10.1007/s12311-008-0057-5>

Maekawa, K., Simpson, J.I., 1972. Climbing fiber activation of Purkinje cells in the flocculus by impulses transferred through the visual pathway. *Brain Res.* 39, 245–251. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90800-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90800-1)

Marsh, E., Baker, R., 1997. Normal and Adapted Visuooculomotor Reflexes in Goldfish. *J. Neurophysiol.* 77, 1099–1118.
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.3.1099>

Masseck, O.A., Hoffmann, K., 2009. Comparative Neurobiology of the Optokinetic Reflex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1164, 430–439.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03854.x>

McGarvie, L.A., MacDougall, H.G., Halmagyi, G.M., Burgess, A.M., Weber, K.P., Curthoys, I.S., 2015. The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function – age-dependent normative values of VOR gain in healthy

subjects. *Front. Neurol.* 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00154>

Miki, S., Baker, R., Hirata, Y., 2018. Cerebellar Role in Predictive Control of Eye Velocity Initiation and Termination. *J. Neurosci.* 38, 10371–10383. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1375-18.2018>

Miki, S., Urase, K., Baker, R., Hirata, Y., 2020. Velocity storage mechanism drives a cerebellar clock for predictive eye velocity control. *Sci. Rep.* 10, 6944. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63641-0>

Nagao, S., 1988. Behavior of floccular Purkinje cells correlated with adaptation of horizontal optokinetic eye movement response in pigmented rabbits. *Exp. Brain Res.* 73, 489–497. <https://doi.org/10.1007/BF00406606>

Nagao, S., 1983. Effects of vestibulocerebellar lesions upon dynamic characteristics and adaptation of vestibulo-ocular and optokinetic responses in pigmented rabbits. *Exp. Brain Res.* 53. <https://doi.org/10.1007/BF00239396>

Nagao, S., Kitazawa, H., 2003. Effects of reversible shutdown of the monkey flocculus on the retention of adaptation of the horizontal vestibulo-ocular

reflex. *Neuroscience* 118, 563–570. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00991-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00991-0)

Nishiyama, J., Kinoshita, S., Hirata, Y., 2010. Prediction of drowsiness by the vestibulo-ocular reflex. *Trans. Jpn. Soc. Med. Biol. Eng.* 48, 1–10. <https://doi.org/10.11239/jsmbe.48.1>

Nishiyama, J., Tanida, K., Kusumi, M., Hirata, Y., 2008. Evaluation of the drowsiness by pupil fluctuation. *Trans. Jpn. Soc. Med. Biol. Eng.* 46, 212–217. <https://doi.org/10.11239/jsmbe.46.212>

Parker, T.M., Farrell, N., Otero-Millan, J., Kheradmand, A., McClenney, A., Newman-Toker, D.E., 2020. Proof of Concept for an “eyePhone” App to Measure Video Head Impulses. *Digit. Biomark.* 5, 1–8. <https://doi.org/10.1159/000511287>

Pastor, A.M., Calvo, P.M., De La Cruz, R.R., Baker, R., Straka, H., 2019. Discharge properties of morphologically identified vestibular neurons recorded during horizontal eye movements in the goldfish. *J. Neurophysiol.* 121, 1865–1878. <https://doi.org/10.1152/jn.00772.2018>

- Pastor, A.M., De La Cruz, R.R., Baker, R., 1994. Eye position and eye velocity integrators reside in separate brainstem nuclei. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 807–811. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.807>
- Pastor, A.M., de la Cruz, R.R., Baker, R., 1992. Characterization and adaptive modification of the goldfish vestibuloocular reflex by sinusoidal and velocity step vestibular stimulation. *J. Neurophysiol.* 68, 2003–2015. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.6.2003>
- Priesol, A.J., Jones, G.E.G., Tomlinson, R.D., Broussard, D.M., 2000. Frequency-dependent effects of glutamate antagonists on the vestibulo-ocular reflex of the cat. *Brain Res.* 857, 252–264. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02441-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02441-5)
- Rancillac, A., Crépel, F., 2004. Synapses between parallel fibres and stellate cells express long - term changes in synaptic efficacy in rat cerebellum. *J. Physiol.* 554, 707–720. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055871>
- Raphan, Th., Matsuo, V., Cohen, B., 1979. Velocity storage in the vestibulo-ocular reflex arc (VOR). *Exp. Brain Res.* 35.

<https://doi.org/10.1007/BF00236613>

Raymond, J.L., Lisberger, S.G., 1998. Neural Learning Rules for the Vestibulo-Ocular Reflex. *J. Neurosci.* 18, 9112–9129.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-09112.1998>

Rogers, S.W., 1998. Exploring Dinosaur Neuropaleobiology. *Neuron* 21, 673–679.

[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80585-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80585-1)

Rowan, M.J.M., Bonnan, A., Zhang, K., Amat, S.B., Kikuchi, C., Taniguchi, H., Augustine, G.J., Christie, J.M., 2018. Graded Control of Climbing-Fiber-Mediated Plasticity and Learning by Inhibition in the Cerebellum. *Neuron* 99, 999-1015.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.024>

Roy, J.E., Cullen, K.E., 2001. Selective Processing of Vestibular Reafference during Self-Generated Head Motion. *J. Neurosci.* 21, 2131–2142.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-06-02131.2001>

Schairer, J.O., Bennett, M.V.L., 1986a. Changes in gain of the vestibulo-ocular reflex induced by combined visual and vestibular stimulation in goldfish.

Brain Res. 373, 164–176. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90327-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90327-6)

- Schairer, J.O., Bennett, M.V.L., 1986b. Changes in gain of the vestibulo-ocular reflex induced by sinusoidal visual stimulation in goldfish. *Brain Res.* 373, 177–181. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90328-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90328-8)
- Simpson, J.I., Soodak, R.E., Hess, R., 1979. The Accessory Optic System and its Relation to the Vestibulocerebellum. *Prog. Brain Res.* 715–724. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)60868-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)60868-7)
- Soga, J., Matsuyama, M., Miura, H., Highstein, S., Baker, R., Hirata, Y., 2020. Cerebellar Roles in Frequency Competitive Motor Learning of the Vestibulo-ocular Reflex. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.09.016>
- Straka, H., Baker, R., 2013. Vestibular blueprint in early vertebrates. *Front. Neural Circuits* 7. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00182>
- Straka, H., Beck, J.C., Pastor, A.M., Baker, R., 2006. Morphology and Physiology of the Cerebellar Vestibulolateral Lobe Pathways Linked to Oculomotor Function in the Goldfish. *J. Neurophysiol.* 96, 1963–1980. <https://doi.org/10.1152/jn.00334.2006>

Tabak, S., Collewyn, H., Boumans, L.M.J.J., Van Der Steen, J., 1997. Gain and Delay of Human Vestibulo-ocular Reflexes to Oscillation and Steps of the Head by a Reactive Torque Helmet: I. Normal Subjects. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.) 117, 785–795. <https://doi.org/10.3109/00016489709114203>

Umemoto, S., Hirata, Y., 2023. Emerging order of anomalous eye movements with progressive drowsiness. *J. Vis.* 23, 17. <https://doi.org/10.1167/jov.23.1.17>

Waespe, W., Henn, V., 1977. Vestibular nuclei activity during optokinetic after-nystagmus (OKAN) in the alert monkey. *Exp. Brain Res.* 30, 323–330. <https://doi.org/10.1007/BF00237259>

Waespe, W., Henn, V., Isoviita, V., 1980. Nystagmus slow-phase velocity during vestibular, optokinetic, and combined stimulation in the monkey. *Arch. Für Psychiatr. Nervenkrankh.* 228, 275–286. <https://doi.org/10.1007/BF00343610>

Wakui, H., Hirata, Y., 2011. Detection of aimless state by the vergence angle. *Trans. Jpn. Soc. Med. Biol. Eng.* 693–702. <https://doi.org/10.11239/jsmbe.49.693>

- Watanabe, K., Kurihara, Y., Kobayashi, K., Suzuki, K., 2021. Ballistocardiogram (BCG) Measurement by a Differential Pressure Sensor. *IEEE Sens. J.* 21, 8583–8592. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2020.3046724>
- Wearne, S., Raphan, T., Cohen, B., 1998. Control of Spatial Orientation of the Angular Vestibuloocular Reflex by the Nodulus and Uvula. *J. Neurophysiol.* 79, 2690–2715. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.5.2690>
- Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtke, H., Streicher, P., Adler, M., 1998. Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep* 21, 258–265.
- Yamanaka, T., Matsuzawa, Y., Hernández, R.G., Blazquez, P.M., Yakusheva, T., Katoh, A., Ono, S., Hirata, Y., 2021. Acquisition of predictive optokinetic eye movements in mice and humans. Presented at the Neuroscience 2021, Society for Neuroscience, online.
- 矢部衛, 桑村哲生, 都木靖彰, 2017. 魚類学. 恒星社厚生閣.

研究業績

査読付き論文

- [1] Yamanaka, T., Hirata, Y., “Cross-modal predictive oculomotor control: Visually acquired prediction transfers to vestibular-driven eye movements.”, Journal of Physiology, 2025 Dec. online.

- [2] Tadokoro, S., Miki, S., Yamanaka, T., Hirata, Y., “Horizontal, vertical, and torsional optokinetic responses and their adaptations in fish.”, Journal of Neurophysiology, Vol. 133, pp. 965-986, 2025, Mar.

- [3] Yamanaka, T., Hirata, Y., “Detection of human drowsiness by the vestibulo-ocular reflex compensating for heartbeat-induced head perturbations.”, Scientific Reports, 14, 23737 (13 pages), 2024, Oct.

- [4] Tadokoro, S., Shinji, Y., Yamanaka, T., Hirata, Y., “Learning capabilities to resolve tilt-translation ambiguity in goldfish.”, Frontiers in Neurology, 15:1304496 (23 pages), 2024, May.

国際会議発表

- [1] Yamanaka, T., Hirata, Y., “Differential contributions of the cerebellum and brainstem area II to predictive visually evoked eye movements in goldfish.”, Society for Neuroscience, Abstract, 2025, San Diego.

- [2] Yamanaka, T., Hirata, Y., “Pre-cerebellar brainstem nucleus as a source of internal timing signals for predictive eye movements.”, The 3rd CJK Neuroscience Meeting, Abstract, p-774, 2025, Aug., Inchon.

- [3] Tanahashi, R., Yamanaka, T., Hirata, Y., “Predictive coordinated eye and tail movements in response to periodic visual motion in goldfish.”, The 3rd CJK Neuroscience Meeting, Abstract, P-749, 2025, Aug., Inchon.

- [4] Hirata, Y., Shinji, Y., Yamanaka, T., Miki, S., “Adaptive predictive motor control by the cerebellum.”, Proc. 2024 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications (NOLTA2024), pp. 528-530, 2024, Dec, Vietnam.

- [5] Ueno, T., Tadokoro, S., Shinji, Y., Yamanaka, T., Hirata, Y., “A three-

dimensional eye movement measurement system using a monocular camera for fish and other animal species.”, Society for Neuroscience, Abstract, 2024, Chicago.

[6] Yamanaka, T., Baker, R., Hirata, Y., “Memory length of the goldfish predictive optokinetic response.”, Society for Neuroscience, Abstract, 2024, Chicago.

[7] Tadokoro, S., Miki, S., Ueno, T., Yamanaka, T., Hirata, T., Hirata, Y., “Goldfish horizontal, torsional, and vertical OKR adaptations reflect their distinctive head movement experience.”, Society for Neuroscience, Abstract, 2024, Chicago.

[8] Hirata, T., Tadokoro, S., Yamanaka, T., Shinji, Y., “The relationship between eye position bias and walking deviation under occluded vision: Evidence that spatial orientation estimation is manifested in eye movements.”, Society for Neuroscience, Abstract, 2024, Chicago.

[9] Yamanaka, T., Hirata, Y., “The vestibular stimulus calls back the periodic rhythm of the eye movement acquired by the visual stimulus.”, Society for

Neuroscience, Abstract, 2023, Washington DC.

- [10] Hirata, Y., Shinji, Y., Tadokoro, T., Yamanaka, T., Hirata, T., “Enhanced Kalman filter model of spatial orientation formation.”, Society for Neuroscience, Abstract, 2023, Washington DC.

- [11] Shinji, Y., Yamanaka, T., Hirata, Y., “A realistic neural network model of the optokinetic response to identify the neuronal circuitry responsible for the velocity storage mechanism.”, 31st Computational Neuroscience Meeting, Abstract, 2022, Jul., Melbourne

- [12] Yamanaka, T., Hirata, Y., “Evaluation of sleepiness by the vestibulo-ocular reflex induced by heartbeat and respiration.”, Proc. IEEE EMBC 2020, p. 6315, 2020, July (Online)

国内学会発表

- [1] 棚橋龍二郎, 山中都史美, 平田 豊, “自由遊泳中の金魚が獲得する周期的視運動刺激に対する予測性姿勢制御,”第 19 回 Motor Control 研究会, プログラム p. 50, 2025, Aug. (NTT 厚木研究開発センター)

- [2] 平田貴士, 山中都史美, 田所 慎, 宮本健史, 平田 豊, “視覚情報遮断時に逸れる歩行軌道と左右非対称な前庭動眼反射”. 第 19 回 Motor Control 研究会, プログラム p. 65, 2025, Aug. (NTT 厚木研究開発センター)
- [3] 棚橋龍二郎, 山中都史美, 平田 豊, “金魚の予測的眼球運動は生後いつ獲得されるのか?”, 第 18 回 Motor Control 研究会, プログラム p. 93, 2024, Aug. (大阪大学)
- [4] 上野貴祐, 田所 慎, 進士祐介, 山中都史美, 平田 豊, “小型魚類用三次元眼球運動の単眼カメラ計測システム”, 第 18 回 Motor Control 研究会, プログラム p. 94, 2024, Aug. (大阪大学)
- [5] 田所慎, 進士裕介, 山中都史美, 平田 豊, “空間識失調を克服する前庭視覚協調学習：金魚行動実験とモデルシミュレーション”, 第 69 回日本宇宙航空環境医学大会, 2023, Nov. 岐阜じゅうろくプラザ
- [6] Hirata, Y., Shinji, Y., Tadokoro, S., Yamanaka. T., Hirata, T., “Simulating eye movements in response to tilt-translation vestibular stimulations using a Kalman filter model for spatial orientation formation”, 第 33 回日本神経回路学会全国大会, Poster 80, 2023, Sep

- [7] 田所慎, 進士裕介, 山中都史美, 平田 豊, “前庭・視覚協調学習は金魚の慣性力・重力識別を可能にする”, 電気・電子・情報関係学会東海支部連合大会講演論文集, F3-3, 2023, Aug. 豊橋技術科学大学
- [8] 山中都史美, 平田 豊, “視覚-前庭覚間で共有される反射性眼球運動の予測的リズム”, 第 17 回 Motor Control 研究会, プログラム p. 46, 2023, Aug. (東京大学)
- [9] 進士祐介, 田所 慎, 山中都史美, 平田 豊, “Kalman filter による空間識形成過程のモデリングと傾き-並進曖昧性問題への適用”, 第 17 回 Motor Control 研究会, プログラム p. 74, 2023, Aug. (東京大学)
- [10] 山中都史美, 平田 豊, “動的視野安定化を担う 2 つの眼球運動間の予測能転移評価”, 電子情報通信学会技術研究報告, NC2022-97, pp. 36-41, 2023, Mar. (電通大)
- [11] 田所慎, 進士裕介, 山中都史美, 平田 豊, “空間識形成過程の計算論に関する一考察”, 視覚科学フォーラム 2022 第 25 回研究会, 2022, Sep. 生理学研究所

- [12] Yamanaka, T., Robert Baker, Hirata, Y., “The effects of acquired predictive optokinetic response on vestibulo-ocular reflex predictability in goldfish”, NEURO2022 (The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society), Abstract, 2022, June
- [13] 山中都史美, Hernandez, R., Blazquez, P., 平田 豊, “異なる動物種における予測的視運動性眼球運動獲得可否と中枢速度蓄積機構容量の関係評価”, 電子情報通信学会技術研究報告, vol. 120, no. 403, NC2020-43, p. 11, 2021, Mar. (Online)
- [14] 山中都史美, 平田 豊, “不随意性自発頭部運動により誘発される前庭動眼反射を用いた覚醒度評価”, 電子情報通信学会技術研究報告, vol. 120, no. 185, HIP2020-46, pp. 70-74, 2020, Oct. (Online)
- [15] 山中都史美, 平田 豊, “心拍と呼吸により誘発される前庭動眼反射と覚醒度の関係性評価”, 電子情報通信学会技術研究報告, vol. 119, no. 452, MBE2019-94, pp. 71-76, 2020, Mar. (電通大)
- [16] 山中都史美, 進士裕介, 池田拓未, 松山将之, 平田 豊, “前庭動眼反射と視運動性眼球運動ゲイン適応の非対称関係”, 電子情報通信学会技術研究報告,

NC2018-23, p. 3, 2018, Nov (京都大学桂キャンパス)

受賞

- [1] 第 17 回 Motor Control 研究会若手奨励賞, 2023

- [2] 未来エネルギー研究協会 第 22 回若手研究者のためのサマースクール
「ベストプレゼンテーション賞」, 2022

- [3] 2021 年度伊藤早苗賞 (若手女性研究者部門), 2021

- [4] 第 18 回キャンパスベンチャーグランプリ中部 特別賞 (日刊工業新聞社
賞), 2021

- [5] 未来エネルギー研究協会 第 18 回 若手研究者のためのサマースクール
「ポスターセッション特別賞」, 2018

その他

- [6] 中部大学次世代研究者挑戦的プログラム

- [7] Visiting Researcher, Washington University School of Medicine in St.

Louis, 2021 8-9 月

- [8] 中部大学後継者育成プログラム