

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

追跡眼球運動の異常と広汎性発達障害の脳機能病態

福島 順子 (北海道大学医学部保健学科)

I. はじめに

自閉症, アスペルガー症候群, 特定不能の広汎性発達障害を含む広汎性発達障害については, 遺伝子, 脳形態, 脳機能の方面から研究が行われているが, 未だ病因は不明で, その障害領域や脳機能の病態についても明らかにはなっていない。

診断基準は, 主に DSM-IV などの操作的診断法であり, 検査所見などによる診断法は未だ確立されていない。

眼球運動は運動系で最も研究の進んだ領域である。その理由として, 眼球は重量, 慣性の関与が少なく, 6 つの外眼筋が相反性に収縮, 弛緩することにより回転するため, 脳の神経系の支配が直接に反映されやすいので, 四肢の運動に比して解釈が容易であるためと言われている。

視覚は五感のうちでも最も重要な感覚情報であり, 眼球はカメラに似た機能をもつが, 高精度カメラと比較すると, 空間解像度がそれほど高くない網膜のブレにも影響される欠点がある。これらの欠点を補うために, 脳は眼球運動を適切に制御している。系統発生的に古い脊椎動物では網膜はほぼ一様の構造をしているために, 視力は網膜のどの部分でもほぼ一様である。しかし, 人間のような霊長類では, 網膜に視力が極めてよい部分が発達した。その部位は中心窩と呼ばれ組織学的にも特別な構造をもっている。この中心窩はヒトの視角約 2° で非常に狭く, そこからわずかに数度ずれるだけで視力は極端に低下する¹⁵⁾。そのため視覚情報を正確に取り込むためには, 頻繁に視覚対象物に合わせるために, 眼球運動を行って空間

内で意味のある種々の視覚対象を両眼の中心窩に結像させ, 捕らえられた網膜像がブレないで保持されなければならない^{9,12)}。

そのための眼球運動には, 左右の眼球を共同性と同じ方向に動かす共同性眼球運動として, (1)衝動性眼球運動 (saccadic eye movements), (2)滑動性追跡眼球運動 (smooth pursuit eye movements), (3)前庭性眼球運動 (vestibulo-ocular reflex), (4)視運動性眼球運動 (opto-kinetic eye movements), また, 奥行き方向への移動である (5)輻輳性眼球運動 (vergence eye movements) があり, それぞれの神経機構の大枠が判明している¹²⁾。

滑動性追跡眼球運動は, 左右の眼球を同じ方向に滑らかに動かしてゆっくりと動く特定の対象物 (視標) を追跡する共同性眼球運動である。これにより例えば動く字幕の文字を中心窩で捕らえることができ, 眼球運動中に文字が読める。眼球運動実行中にこの運動を駆動する視覚入力的主要成分は, 視標の網膜上の速度と, 視標を追跡する眼球速度の差 (網膜速度誤差) である。

広汎性発達障害の眼球運動を調べた報告数は多くない。多くは衝動性眼球運動系についてのものであり, アンチ・サッカードの課題で反射性サッカードの抑制が困難であること¹⁶⁾ や, 固視時間と視標提示の間に gap を付けた場合に起こる gap effect が自閉症群では見られなかったこと²³⁾, 記憶によるサッカードにおいて, 高機能自閉症群では, 反射性サッカードの抑制困難と潜時の延長⁶⁾, サッカードの振幅の正確度が自閉症群では

低下していること²⁰⁾などの報告がある。また Luna らは、自閉症群では、アンチ・サッカードや記憶によるサッカードにおいて反射性サッカードの抑制困難やサッカードの正確さの低下が認められるが、発達とともに成熟の方向に変化することを報告している¹⁴⁾。一方、滑動性追跡眼球運動の報告は少なく Takarae らが ramp 刺激を用いて調べているが、closed loop gain の低下を報告している²¹⁾。

広汎性発達障害の研究にとっての眼球運動の利点は、(1)動物実験や神経疾患患者での所見を利用できる。(2)正常発達についてのデータがある。(3)認知を調べる検査よりも複雑でなく、被験者が理解しやすい。(4)定量的な解析ができることである¹⁹⁾。

衝動性眼球運動、滑動性追跡眼球運動の眼球運動系について、PDD をもつ同一被験者に両方を調べた研究はない。そこで、今回は、自閉症およびアスペルガー症候群の成人例について、それに関与する脳領域を知る目的で、滑動性眼球運動、衝動性眼球運動について検討した。本研究は北海道大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

II. 対象と方法

20～35 歳（平均 27.5 歳）の高機能自閉症者 6 名、アスペルガー症候群 7 名の計 13 名と年齢をマッチさせた健常者 13 名（21～35 歳、平均 27.7 歳）を対象とした（表 1）。いずれも IQ 70 以上である。広汎性発達障害の診断は、小児精神科専門医によって、生育歴を詳細に聴取し、幼少期に DSM-IV の基準を満たしている例とした。

方法は、赤外線吸光度を利用した眼球運動記録装置（DC～30 Hz、-30 DB/octave；竹井機器製 TKK 2930）を用い、水平及び垂直方向の眼球運動を利き目から導出した。コンピューターディスプレイの 63 cm 前に前額部と下顎を固定して座らせ、検出器のついたゴーグルをかけて、ディスプレイ上に提示される視標を指示に従って頭部を動かさずに見るように指示した。

随意的衝動性眼球運動を調べる検査として、(1)

表 1

No.	sex	age	diag	VQ	PQ	IQ	medication
1	M	26	Au			83	-
2	F	35	Asp	110	92	102	-
3	F	26	Asp	102	109	105	+
4	M	23	Asp	108	105	107	-
5	F	35	Asp	95	88	91	+
6	M	23	Au			70	-
7	M	20	Au			75	-
8	M	28	Au	106	88	98	-
9	F	29	Asp	77	79	76	-
10	M	20	Au	107	90	100	-
11	F	29	Asp	102	118	109	+
12	M	33	Au	106	88	98	+
13	M	31	Au			74	-

PDD 群の被験者の概要を示す。

Au：自閉症 Asp：アスペルガー症候群

VQ：WAIS 言語性 IQ, PQ：WAIS 動作性 IQ

VQ, PQ のないものは、田中ビネー式知能検査の結果である。

Medication は、SSRI, minor tranquilizer 等であった。

視覚誘導性サッカード、(2)アンチ・サッカード、(3)記憶誘導性サッカードを、また滑動性眼球運動を調べる目的で、(4)正弦波刺激の smooth pursuit と(5)step-ramp 刺激による smooth pursuit の眼球運動課題を行った。

- (1) 視覚誘導性サッカードでは、 0.2° のスポットが中心固視点に 3～6 秒間点灯し、それが消えると同時に左右 5° , 10° , 15° のいずれかの点に点灯すると、それを見るように指示した。各々の振幅について 10 回ずつ計 30 回行った。
- (2) アンチ・サッカードでは、(1)と同様に視標が提示されるが、視標に対して目を動かさず、中心から等距離の反対方向の点を見るように指示した。これも各々の振幅について 10 回ずつ計 30 回行った。
- (3) 記憶誘導性サッカードでは、中心固視点が 3～6 秒間点灯している間に、左右 5° , 10° ,

15° のいずれかの点に視標が 250 msec 点灯するが、そちらへ目を動かさずに固視を続け、中心固視点が消えてから先ほど点灯した場所を見るように指示した。これも各々の振幅について 10 回ずつ計 30 回行った。

- (4) 正弦波刺激の smooth pursuit では、0.2° のスポットを 0.2 Hz の正弦波状に、水平、垂直に各々 10° の振幅で動く視標をそれぞれ 10 秒間追跡させた。ディスプレイ上にランダムドットを背景として視標を提示した場合と均一の背景の場合の両者を行った。
- (5) Step-ramp smooth pursuit は水平のみ行い、Rashbass の方法に従い、3° 逆方向への step をした後、5°/sec の等速で振幅 10°、右または左へ動く視標をそれぞれ 10 回ずつ追跡させた¹⁷⁾。

眼球位置の較正を行った後、それぞれについて途中休憩を入れながら(1)~(5)の順序で行った。眼球位置、視標位置は National Instrument 社製の NB-MIO-16x AD board を用いて AD 変換し、Macintosh Computer で off-line 解析を行った。

(2)アンチ・サッカード、(3)記憶誘導性サッカードにおいては、視標を見てはいけぬのに見てしまい、その後反対方向を見た場合をエラーとした。(1)視覚誘導性サッカード、(2)アンチ・サッカード、(3)記憶誘導性サッカードにおいて正しくできたものについては、潜時、振幅を測定した。サッカードの振幅を視標の振幅で割ったものを正確さ (accuracy) とした。また、眼球位置を微分回路 (DC~50 Hz, -24 dB/octave) と、low pass filter (30 Hz, -6 dB/octave) にてアナログ微分して眼球速度を求めた。サッカードについては微分時間 9 msec で求めた眼球速度と振幅から振幅に対する最高速度である main sequence を調べた。

一方、(4)正弦波刺激の smooth pursuit では、図 1 に示すように微分時間 33 msec で眼球速度波形を求め、重畳、平均し、正弦波をあてはめて、眼球速度/視標速度を利得 (ゲイン) として求めた。また、上下の非対称性を調べる目的で、上下

別々に速度波形の最高速度を計測し、その平均値を求めた。

Step-ramp 刺激による smooth pursuit 課題では、3° だけ pursuit と反対側に step した後、5°/s の等速で視標が動き、被験者はそれを追跡するように指示した。この視標の提示の方法は、最初の step に対する反応時間のために、catch up saccade がおこりにくいので、Rashbass により 1961 年に始められてから潜時を求めるために広く使われている¹⁷⁾。左右ランダムに出現させ、1 回ずつ潜時と最高速度を計測し、その平均値を求めた。

統計検定は、Mann-Whitney U test を用い、また相関を見るために linear regression を用い、その有意差の検定には t-検定を使用した。危険率 5% 以下を有意とした。

III. 結 果

- (1) 視覚誘導性サッカード：潜時、正確さ、最高速度のいずれにおいても PDD 群と健常対照群の間に有意差はなかった。
- (2) アンチ・サッカード：視標の方向を見てしまい、その後正しい方向へサッカードをするというエラーが、PDD 群では平均 $37.3 \pm 28.6\%$ 、健常群 $13.8 \pm 14.1\%$ と有意に PDD 群で多く見られた。潜時、正確さ、最高速度においては、PDD 群と健常対照群の間に有意差はなかった。
- (3) 記憶によるサッカード：潜時、正確さには、PDD 群と健常対照群の間に有意差はなかったが、最高速度を振幅に対してプロットすると、PDD 群では振幅が大きい場合、最高速度が低下していた。
- (4) 正弦波刺激の smooth pursuit：眼球速度/視標速度により表されるゲインは、水平に関しては、両群の間に有意差がなく、垂直方向の smooth pursuit の平均は、健常群で 0.80 ± 0.13 なのに対して PDD 群で 0.67 ± 0.16 で、有意にゲインが低下していた。上向き方向への smooth pursuit では、PDD 群が有意にゲ

インの低下を示していたが、下向き方向への smooth pursuit では有意の差はなかった。

- (5) Step-ramp 刺激による水平 smooth pursuit：潜時は PDD 群で 255.5 ± 96.1 ms であり、健常群の 181 ± 24.9 ms に比べて有意に延長していた。ゲインには、両群間で有意差はなかった。

以上の結果を表にまとめると表 2 のようになる。表 2 には、グループの平均値の他に個々人の平均値が並べられており、そのうち斜線の部分は、健常群の平均値よりも 2 SD 以上変倚している値を示している。

個々の患者でかなりばらつきがあるように見えるので、患者群においてそれぞれのパラメータについて相関を調べたところ、以下のパラメータで有意の相関があった。r は相関係数である。

- (1) 視覚誘導性サッカードの潜時とアンチ・サッカードの潜時 ($r=0.615$, $p=0.0316$)
- (2) アンチ・サッカードのエラーとランダムドット背景の水平 pursuit ゲイン ($r=0.621$, $p=0.0398$)
- (3) アンチ・サッカードの正確さと記憶によるサッカードの正確さ ($r=0.757$, $p=0.0052$)
- (4) 垂直 pursuit ゲインと記憶によるサッカードのエラー ($r=0.683$, $p=0.0183$)
- (5) 記憶によるサッカードの潜時とランダムドット背景の水平 pursuit ゲイン ($r=-0.7$, $p=0.0142$)
- (6) Step-ramp pursuit の潜時と記憶によるサッカードの正確さ ($r=0.799$, $p=0.0019$)
- (7) Step-ramp pursuit の潜時とアンチ・サッカードの正確さ ($r=0.757$, $p=0.0052$)
- (8) 水平 pursuit ゲインと記憶によるサッカードのエラー ($r=-0.559$, $p=0.0459$)

なお、IQ と各パラメータ、服薬量と各パラメータ、自閉症かアスペルガー症候群かと各パラメータの間には有意な相関がなかった。

IV. 考 察

今回の結果をまとめると、anti-saccade task

で反射性サッカードの抑制困難が多く見られ、この所見は Manoach ら、Goldberg ら、Luna らの報告と一致する^{6,14,16}。今回の結果では、記憶によるサッカードで速度の低下が認められたが、速度を調べた報告はまだない。

今回の研究では、サッカード系での振幅の正確さは健常群とは有意差がなかった。Takarae らは、自閉症ではサッカードの振幅にバラツキが多いと報告しているが²⁰、この理由はおそらく今回の症例が成人例で、視線を合わせることなどの訓練がある程度なされていたため、視標を比較的正確に捉えることが可能であったことが考えられる。

今回の新たな所見として step-ramp pursuit の潜時が延長して、垂直方向正弦波 smooth pursuit の速度が低下していた。Takarae らは、closed loop gain が PDD 群で低下していたと報告しているが²¹、本研究での症例では低下している例は少なかった。Smooth pursuit の closed loop gain には、意欲、attention などの関与が重要であるので、今回の症例ではその点での問題がなかったことが関与していると考えられる。

また、今回新たな結果を付け加えることができたのは、サッカード系と smooth pursuit 系の個々人の成績には有意な相関があったことと、垂直 pursuit においては、上向き方向の pursuit において PDD 群では有意なゲインの低下が認められたが、下向き方向への pursuit、水平（左右）方向の pursuit では、PDD 群と健常群の間に有意差はなかったことである。

1. アンチ・サッカード課題でのエラー

今回は、一度視標の方向を見てしまい、反対方向へサッカードを行ったもののみをエラーとした。なぜならば、視標の方向へのサッカードだけのものは、課題を理解していなくて、視覚誘導性サッカードを行った可能性を除外できないからである。視標の方向へサッカードを行ってしまうのは、反射性サッカードの抑制困難である。すべてのサッカードは、上丘の制御により橋及び中脳網様体にあるバーストニューロンが外眼筋の運動ニューロ

表 2

No.	sex	age	diag	sac lat (msec)	anti error (%)	anti lat (msec)	MG error (%)	MG lat (msec)
1	M	26	Au	230	15	289	15	258
2	F	35	Asp	419 *	10	497 *	5	413
3	F	26	Asp	364 *	20	390	35 *	359
4	M	23	Asp	224	0	259	35 *	428
5	F	35	Asp	254	15	320	10	240
6	M	23	Au	244	40	321	0	267
7	M	20	Au	231	55 *	389	0	364
8	M	28	Au	240	95 *	x	10	493 *
9	F	29	Asp	260	50 *	347	50 *	302
10	M	20	Au	200	23	279	20	343
11	F	29	Asp	257	60 *	354	0	400
12	M	33	Au	250	20	295	35 *	326
13	M	31	Au	197	70 *	441 *	25	350
mean±SD (PDD)	M8F5	27.5±5.1		262.2±60.7	37.3±27.6 #	344.3±71.1	12.8±15.1	355.4±72.4
mean±SD (con)	M9F4	27.8±7.5		255.5±33.0	13.8±14.1	327.8±37.1	5.1±11.8	314.8±62.7

SPEM lat (msec)	peak vel (deg/s)	average vel(deg/s)	HSP gain	HSPB gain	VSP gain	VSPB gain
191	5.6	4.2	0.83	0.59	0.8	0.51
161	3.6	3.3	1	0.53	0.44 *	0.39
180	3.5	2.5 *	0.8	0.57	0.99	0.21 *
196	6.9	4	0.88	0.7	0.64	0.4
165	4.6	3.2	0.91	0.78	0.9	0.63
283 *	4	4.1	1.06	0.85	0.53 *	0.55
459 *	6.6	2.9	0.75	0.45	0.22 *	x
239 *	2.8	2.9	0.64	0.37	0.56	0.32 *
x	x	x	0.57	x	0.8	0.66
200	4.1	3.9	0.73	0.66	0.66	0.57
224	204 *	2.8	0.91	0.44	0.66	0.3 *
270 *	4.7	3	0.69	0.63	1.06	0.93
141	2.9	2.6	0.5	x	0.6	0.37
225.5±96.1 #	4.3±1.6	3.3±0.9	0.79±0.17	0.56±0.16	0.67±0.16 #	0.47±0.2 #
181±24.9	4.9±1.1	3.6±0.5	0.84±0.19	0.65±0.19	0.8±0.13	0.65±0.16

sac acc	anti acc	MG acc
0.85	1.33	1
1.13	1.31	0.7
1	1.1	0.72
1.23 *	2.28 *	1.2
1.04	1.14	0.91
1.04	1.22	1.23
1.09	2.38 *	2.06 *
0.96		0.72
0.77	1.71	2.1 *
0.93	0.96	1.03
1.36 *	2	1.13
1.03	1.6	1.26
0.93	1.55	0.68
1.03±0.16	1.55±0.47	1.13±0.47
1.01±0.11	1.31±0.45	0.98±0.2

PDD 群の被験者の全データを示す。■ および*印の部分は、健常群の平均値よりも 2SD 以上異なるもの。

: 統計学的に有意差がある (Mann-Whitney U test), x : データとして採用できなかったもの, sac : サッカー, anti : アンチ・サッカー, lat : 潜時, error : 視標に対する反射性サッカー, MG : 記憶によるサッカー, acc : 正確度 = |サッカーの振幅/視標の振幅|

ST-R : stepramp pursuit, HSP : 水平 smooth pursuit, VSP : 垂直 smooth pursuit

HSPB : ランダムドット背景での水平 smooth pursuit
VSPB : ランダムドット背景での垂直 smooth pursuit

peak vel : 眼球最高速度
average vel : 眼球平均速度, gain : 眼球速度/視標速度

ンを駆動しておこる。前頭眼野は上丘とともに、バーストニューロンに投射しサッカードを引き起こす。前頭眼野の障害は、一過性の反対側注視麻痺を引き起こすが、すぐ回復する。しかし、記憶によるサッカードは長く障害される⁷⁾。また、補足眼野と前頭前野は、アンチ・サッカードと記憶によるサッカードに関与することが報告されている^{5,18)}。これらの前頭葉眼球運動関連領域は、視覚誘導性サッカードよりもアンチ・サッカードや記憶によるサッカードにおいて、より重要な関与をしていると考えられる。

2. smooth pursuit 系とサッカード系の成績の相関

今回の研究では、smooth pursuit 系とサッカード系の成績に有意の相関が見られた。前頭眼野、補足眼野は前述のようにサッカードの随意性制御に重要であるが、smooth pursuit に応答するニューロンが近年報告されている^{2,4,8)}。従って、今回、PDD 群において、サッカード系の成績と pursuit 系の成績に相関のあるものが多く見られたことは、両者に共通する障害領域として、前頭葉眼球運動関連領域が最も考えられる。

3. 垂直 pursuit の上下非対称

今回の研究では、PDD 群において上向き pursuit の速度が有意に低下していた。この所見は、Takeichi らの報告にあるように、12 歳以下の健常児においても見られたものである²²⁾。健常小児について年齢を追って調べてみると、5~7 歳では垂直 pursuit は、上下ともにゲインが低いかあるいは遂行不可能であった。8 歳から 12 歳の健常児では、上下の非対称を示し、上向き pursuit の速度が低下していた³⁾。この非対称は、6 歳以下の幼若サルにおいても認められ、成熟サルでは見られない。このメカニズムを調べるために、成熟サルの前頭眼野、補足眼野に GABA 作動薬であるムシモールを微量局所注入すると、前頭眼野注入では上向き pursuit の速度低下が再現され、補足眼野注入では、ランダムドットパターンの背

景のときのような負荷をかけた状態で、上向き pursuit の速度低下が認められた¹⁾。

このような上向き pursuit の成熟の遅れは、なぜおこるのであろうか？ Smooth pursuit の発現と遂行には脳の広い領域が関わる。図 1 にその主要な回路を模式的に示す。網膜上の視覚対象の運動速度情報は視覚野から MT (middle temporal) 野, MST (medial superior temporal) 野を経て、一部は直接背外側の橋核を経て小脳片葉に投射し、脳幹の神経積分回路を経て外眼筋ニューロンに出力される。MST 野は前頭眼野、補足眼野と相互に線維連絡をもつが、眼球運動指令信号は、これらの前頭葉領域から橋被蓋網様核からさらに小脳虫部、室頂核を経て脳幹内路に合流する。

ところで、この中で、発達の最も遅いと考えられる大脳皮質の各領域は上下非対称の候補となり得るが、FEF, SEF, MST とともに全方向への pursuit neuron が存在することがわかっており、上向き方向のみが障害されることを説明することはできない¹²⁾。小脳片葉はこの中で、下向きと同側への pursuit をコードするニューロンが殆どを占める唯一の部位で、そこでは上向き pursuit neuron は極めて少ないと言われている²⁴⁾。

それでは、健常成人がどのようにして上下対称性に pursuit が可能であるのか？ その理由は、片葉が運動学習に関与する部位であることから、上向きと反対側への pursuit については、発射頻度のベースラインを下げることによって徐々に学習して行くと考えられている^{10,13)}。しかし、小児や幼若サルのような未熟な段階では学習の途上であり、片葉から視床を介してフィードバック信号が FEF, SEF に送られ、これらの前頭葉領域がそれを補っている。ところが、幼若動物においては前頭葉の成熟が遅いので、代償機能が不十分であるためという仮説が考えられる。成熟サルの前頭眼野、補足眼野に GABA 作動薬を注入した場合に上下非対称が出現することは、このような仮説から解釈可能であると思われる¹⁾。

今回、PDD 群の被験者において、上向き pur-

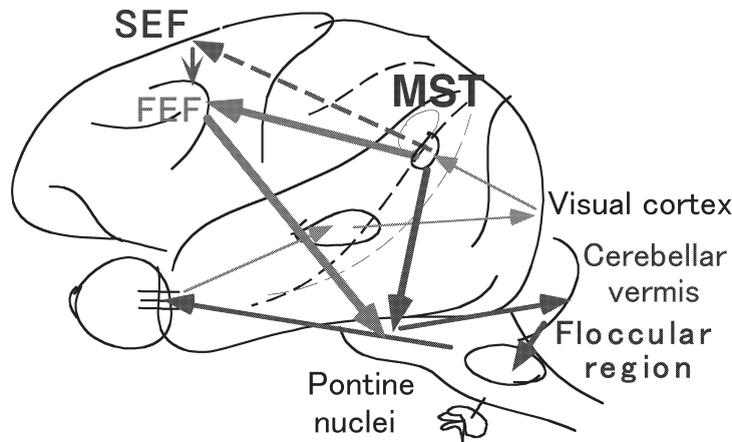


図 1

Smooth pursuit の神経経路を示す。説明は本文参照。

SEF: 補足眼野, FEF: 前頭眼野, MST: medial superior temporal 野, Thalamus: 視床, Visual cortex: 視覚皮質, Cerebellar vermis: 小脳虫部, Floccular region: 片葉, Pontine nuclei: 橋核

suit が障害された例が多く見られたことは、成人になってもその発達の障害が眼球運動に表現されていると考えられる。最近、MRI や死後脳の研究から、自閉症脳の前頭葉背外側部、及び内側部の容積が異常に大きく細胞の配列が乱れていること、また前頭葉と他の大脳皮質を結ぶ線維の形成不全が指摘されている¹¹⁾。今回の眼球運動の結果は、これらの領域の機能障害として説明可能であると考えられる。

文 献

- 1) Fukushima, J., Akao, T., Takeichi, N., et al.: Involvement of the frontal oculomotor areas in developmental compensation for the directional asymmetry in smooth pursuit eye movements in young primates. *Ann NY Acad Sci*, 871; 248-259, 1999
- 2) Fukushima, J., Akao, T., Takeichi, N., et al.: Pursuit-related neurons in the supplementary eye fields: discharge during pursuit and passive whole body rotation. *J Neurophysiol*, 91; 2809-2825, 2004
- 3) Fukushima, J., Saito, H., Maruya, T., et al.: Development of pursuit eye movements in three dimensional space. *Proceeding of the Xth Child Vision Re-*

search Society, 2005

- 4) Fukushima, K., Sato, T., Fukushima, J., et al.: Activity of smooth pursuit-related neurons in the monkey periarculate cortex during pursuit and passive whole body rotation. *J Neurophysiol*, 83; 563-587, 2000
- 5) Funahashi, S., Chafee, M.V., Goldman-Rakic, P.S.: Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365; 753-756, 1993
- 6) Goldberg, M.C., Lasker, A.G., Zee, D.S., et al.: Deficits in the initiation of eye movements in the absence of a visual target in adolescents with high functioning autism. *Neuropsychologia*, 40; 2039-2049, 2002
- 7) Goldberg, M.E., Eggers, H., Gouras, P.: The oculomotor system. *The Principles of Neural Sciences*, 3rd ed. Elsevier, New York, p. 661-677, 1991
- 8) Gottlieb, J.P., MacAvoy, M.G., Bruce, C.J.: Neural responses related to smooth pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited slow eye movements in the primate frontal eye field. *J Neurophysiol*, 72; 1634-1653, 1994
- 9) Ito, M.: *The Cerebellum and Neural Control*. Raven Press, New York, p. 133-374, 1984
- 10) Ito, M.: Cerebellar long-term depression:

characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev*, 81; 1143-1195, 2001

11) Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., et al.: Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: Evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, 17; 951-961, 2007

12) Leigh, R., Zee, D.S.: *The Neurology of Eye Movements*, 3rd ed. Oxford University Press, New York, p. 4-197, 1999

13) Lisberger, S.G., Pavelko, T.A., Bronte-Stewart, H.M., et al.: Neural basis for motor learning in the vestibuloocular reflex of primates. II. Changes in the responses of horizontal gaze velocity Purkinje cells in the cerebellar flocculus and ventral paraflocculus. *J Neurophysiol*, 72; 954-973, 1994

14) Luna, B., Doll, S.K., Hegedus, S.J., et al.: Maturation of executive function in autism. *Biol Psychiat*, 6; 474-481, 2007

15) 真島英信: 生理学, 第18版. 文光堂, 東京, p. 251, 1986

16) Manoach, D.S., Lindgren, K.A., Barton, J.J.S.: Deficient saccadic inhibition in Asperger's disorder and the social-emotional processing disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 75; 1719-1726, 2004

17) Rashbass, C.: The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *J Physiol*, 159; 326-338, 1961

18) Schlag-Rey, M., Amador, N., Sanchez, H., et al.: Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature*, 390; 398-401, 1997

19) Sweeny, J.A., Takarae, Y., Macmillan, C., et al.: Eye movements in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol*, 17; 37-42, 2004

20) Takarae, Y., Minshew, N.J., Luna, B., et al.: Oculomotor abnormalities parallel cerebellar histopathology in autism. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 75; 1359-1361, 2004

21) Takarae, Y., Minshew, N.J., Luna, B., et al.: Pursuit eye movement deficits in autism. *Brain*, 127; 2584-2594, 2004

22) Takeichi, N., Fukushima, J., Kurkin, S., et al.: Directional asymmetry in smooth ocular tracking in the presence of visual background in young and adult primates. *Exp Brain Res*, 149; 380-390, 2003

23) Van der Geest, J.N., Kemner, C., Camfferman, G., et al.: Eye movements, visual attention, and autism: a saccadic reaction time study using the gap and overlap paradigm. *Biol Psychiat*, 50; 614-619, 2001

24) Zhang, Y., Partsalis, A.M., Highstein, S.M.: Properties of superior vestibular nucleus flocculus target neurons in the squirrel monkey. I. General properties in comparison with flocculus projecting neurons. *J Neurophysiol*, 73; 2261-2278, 1995