ネコ前庭神経外側核への中枢内入力系に 関するHRPおよび電気生理学的研究

特に下オリーブ核—前庭神経外側核系について

伊 藤 寿 一

HRP and Electrophysiological Studies on Central Input System to Lateral Vestibular Nucleus in Cats Inferior Olivary Nucleus—Lateral Vestibular Nucleus System

Juichi Ito

(Kyoto University)

Central projections to the lateral vestibular nucleus (LVN) in cats were examined using a retrograde transport of horseradish peroxidase (HRP). Furthermore, electrophysiological studies were performed to elucidate the influence of the inferior olivary nucleus (IO) on the LVN neuron and possible neurotransmitters involved in the transmission from the IO to the LVN using the microiontophoretic technique. When HRP was microiontophoretically applied to the immediate vicinity of the LVN neuron, which was monosynaptically activated by vestibular nerve stimulation, HRP-labeled cells were found in the following areas: bilateral fastigial, bilateral dentate and ipsilateral interpositus nuclei of cerebellum; bilateral medial, bilateral descending and contralateral lateral vestibular nuclei; bilateral gigantocellular and ipsilateral lateral reticular nuclei; and contralateral dorsal cap and β nucleus of the IO. HRP-labeled Purkinje cells were observed in the ipsilateral cerebellar nodulus, ligula and flocculus. Effects of IO stimulation were examined on 168 LVN neurons monosynaptically elicited by vestibular nerve stimulation using decerebellate cats anesthetized with α -chloralose. Forty-three neurons were monosynaptically activated by IO stimulation and excitatory responses were dose-dependently inhibited with iontophoretic application of atropine, an anticholinergic drug. The conditioning stimulus to the IO preceding the test stimulus to the vestibular nerve inhibited the orthodromic spike upon the test stimulation in 22 neurons and the inhibition was antagonized with iontophoretic application of bicuculline, a GABA antagonist. In 9 LVN neurons, IO stimulation produced an antidromic spike. Histological examination showed that excitatory and/or inhibitory effects on the LVN neurons were observed when the stimulus was applied to the dorsal cap and/or β nucleus of the contralateral IO. These results suggest that the LVN neurons monosynaptically activated by vestibular nerve stimulation receive both excitatory input mediated by acetylcholine and inhibitory effect mediated by GABA from the contralateral dorsal cap and β nucleus of the IO.

緒 言

前庭神経核は主として、上核、外側核、内側核および下核の4つの核から成り、さらに x, y および z 核などの小核群が前庭神経核群に属している¹⁾。これら諸核の中でも外側核はその背尾側部に、直径 50 μm 以上に及ぶ巨大細胞(Deiters 細胞)が集合し、形態学的特徴をもつ核である²⁾。外側核は末梢前庭器のうち、主として卵形囊斑からの入力を受け、この他に、球形囊斑および上半規管からも少数の入力を受けている³⁾⁴⁾。これら末梢前庭器からの入力は前庭神経を通り、Scarpa の神経節を経由して外側核腹側部に投射する⁴⁾。また、前庭神経外側核には小脳からの投射が報告されている¹⁾⁵⁾⁶⁾。外側核からの出力は主として外側前庭脊髓路を通り脊髓へ投射し、身体の姿勢保持に参与すると共に、眼運動核へも投射して前庭眼反射に参与する⁷⁾。さらに、前庭神経外側核から延髄網様体諸核への線維連絡が変性法¹⁾と電気生理学的研究⁸⁾により示されている。一方、延髄網様体核から外側核への投射に関しては不明な点が多い。本研究ではまず末梢前庭と小脳以外に、直接前庭神経外側核に投射する核がないか否かについて実験を行った。研究手段として、horseradish peroxidase (HRP) を用いた。HRP を微小イオン泳動法にて外側核に超微量注入し、逆行性標識を行なうことにより、前庭神経外側核への入力系を検索した。HRP は主として神経終末よりとり込まれ、軸索を逆行性に運ばれ神経細胞体に貯留する。この方法は最近では変性法などに代って、脳内の神経線維連絡研究の有力な手段として広く用いられている。この方法を採用することにより、前庭神経外側核への入力は従来考えられていたよりはるかに広範囲にわたり、小脳諸部位、同側および対側の前庭神経諸核、延髄網様体諸核、ならびに反対側下オリーブ核などから認められた。次にこれらの入力系のうち、下オリーブ核から前庭神経外側核への影響を電気生理学的方法により検索し、さらに微小イオン泳動法を用いて、下オリーブ核から外側核への神経伝達物質についても検討を加えた。下オリーブ核から外側核への投射は Brodal⁹⁾ によって変性法により初めて見い出された。また、Allen ら¹⁰⁾ は下オリーブ核を電気刺激し、外側核ニューロンにおいて初期の興奮性シナプス後電位 (EPSP) とそれに続く抑制性シナプス後電位 (IPSP) を記録した。彼らは、この EPSP は下オリーブ核から小脳 Purkinje 細胞への登上線維が側枝を出して外側核に至り、これが外側核ニューロンを興奮させることによりおこり、引きつづいてみられる IPSP は小脳 Purkinje 細胞の興奮によると結論づけている。今回の実験では小脳の影響を除去するため、小脳を吸引除去した動物を用いて研究を行なった。以上述べたように、本研究では次の3項目について検討した。すなわち、(1)前庭神経外側核に対する直接の入力を HRP 法を用いて解明した。(2)(1)の実験で明らかにされる線維連絡の中で、反対側の下オリーブ核から前庭神経外側核にいたる経路の電気生理学的特性について研究した。(3)この経路の神経伝達物質を微小イオン泳動法を用いて検討した。

実験方法

1. HRP 法による組織学的研究

1) 手術操作

実験には体重 2.5~4.0kg の健康な成猫13匹を使用した。ネコを pentobarbital sodium (30~40 mg/kg, i. p.) にて麻酔した。次に側頸部より鼓胞 (tympanic bulla) を開放し、隔壁を除去して中耳腔を開放し、中耳腔粘膜を除去

した後、経正円窓的に前庭神経末梢にステンレスチール製双極刺激電極を刺入した。電極を歯科用セメントで固定した後、頭部を東大式脳定位固定装置に固定した。前庭神経外側核に HRP 注入用の微小ガラス管を刺入するため、後頭部頭蓋骨を除去し、大脳皮質後頭部および小脳を露出し、骨性テントを除去した。

2) HRP注入

HRP注入部位の模式図を図1に示す。HRPの注入には、ガラス管封入銀線微小電極（先端直径 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、抵抗約 $1\text{ M}\Omega$ ）に、先端の直径が $2\sim 5\text{ }\mu\text{m}$ の微小ガラス管を貼り合わせたものを作製した。ガラス管には Tris-HCl 緩衝液 (pH 8.6) に溶解した 5% HRP (Toyobo Grade II) を充填した。HRP注入の位置は次のようにして決定した。すなわち、鼓胞から刺入したステンレス性双極電極を介して、前庭神経末梢に単一矩形波（持続： $30\sim 50\mu\text{sec}$ 、電圧 $50\sim 500\text{ }\mu\text{A}$ ）を 1.6秒に1回の割合で与えて刺激し、その際前庭神経外側核に現われる P 、 N_1 、 N_2 波からなる典型的な field 電位を目標として部位決定を行なった¹¹⁾¹²⁾。この部位へ、microiontophoresis programmer (WP-I, Model 160) を用いて、直流電流 $300\sim 500\text{ nA}$ を約 $3\sim 5$ 分間通電し、HRPを超微量注入した。また、ガラス管の刺入、抜去に際して HRP が他の組織に漏出することを防止するために $10\sim 30\text{ nA}$ の retaining current を使用した。これらの操作終了 $12\sim 24$ 時間後に pentobarbital sodium ($40\sim 50\text{ mg/kg}$, i. p.) により動物を麻酔して、 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を含む 7% formalin 液を心臓より灌流し、脳を摘出した。

3) ペンチジン反応

摘出脳は、 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に

図1 微小イオン泳動法による HRP 注入の模式図。前庭神経 (Labyr.) を刺激することにより、前庭神経外側核 (LVN) の field 電位を記録し、その記録部位の近傍に HRP を注入した。

含んだ 30% sucrose 液中に $48\sim 72$ 時間浸し、 $40\sim 60\text{ }\mu\text{m}$ の凍結連続切片を作製した。切片を表1, Aに示した HRP 反応液に移し、 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ のフリーザーに入れ、反応液 100 ml に対し 1.5% 過酸化水素 0.3 ml を加えた。その後、30分毎に 1.5% 過酸化水素 0.3 ml を追加し、3時間反応させて 30% 冷 methanol で3回洗浄した後、安定液 (表1, B) の中に30分間浸した。次いで切片を 30% 冷 methanol 液で5回洗浄し、 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中でスライドグラスに貼りつけた後、0.5% 中性赤で染色し、光顕下に観察した。

2. 電気生理学的研究

1) 手術操作

表1 A: HRP 反応液,

B: 安定液,

A		B	
Dimethylsulfoxide (DMSO)	2 ml	Sodium Nitropursside (SNP)	9 g
Methanol	45 ml	Acetate Buffer (pH 5.5)	5 ml
Benzidine	80 mg	Methanol	30 ml
Sodium Nitropursside (SNP)	70 mg	Distilled Water (DW)	65 ml
Acetate Buffer (pH 5.5)	5 ml		
Distilled Water (DW)	50 ml		
Gelatine Gepulvert	10 mg		
CoCl ₂ (0.05M)	0.2 ml		

実験には体重2.5~4.0kgの成猫25匹を使用した。ether麻酔にて気管および大腿静脈内にカテーテルを装着した後、ether麻酔を中止し、 α -chloralose (30mg/kg, i. v.) 麻酔に切り換えた。HRP法による研究の場合と同様に、鼓膜から刺激電極を挿入し、前庭神経にあてた。次いでネコを脳定位固定装置に固定し、大脳皮質後頭部および小脳を露出し、骨性小脳 TENT を除去した。次に先端直径約2mmのガラス管を用い小脳を吸引除去した。この操作後、ネコを gallamine triethiodide (5 mg/kg/ h, i. v.) で非動化し、人工呼吸により生命を維持した。実験中の動物の体温は、保温マットで維持し36.5~37.5°Cとした。

2) 刺激

前庭神経外側核の記録部位および反対側下オリーブ核の刺激位置の模式図を図2に示す。刺激には各々の先端直径0.2mm, 先端距離約0.2mmの双極ステンレススチール製刺激電極を使用した。電極を Berman の脳座標図¹³⁾に従い、右側下オリーブ核の dorsal cap または β 核 (P: 10.0~11.0, L: 1.0, H: -9.5~-10.0) に垂直面に対し45°の角度で後方から刺入した。下オリーブ核の刺激は、持続50 μ sec, 電圧50~500 μ A の矩形波を用い、1.6秒に1回の頻度で与えた。刺激電極の位置は実験終了後、電極を通して50 μ A の直流電流を5~10秒通電し、小凝固を行ない、刺激位置を確認した。前庭神経に対する刺激は次のようにして行なった。すなわち単一矩形波(持続: 30~50 μ sec, 電圧50~500 μ A) を1.6秒に1回の頻度で与え刺激した。

3) 記録

Snider and Niemer の脳座標図¹⁴⁾に従い、左側前庭神経外側核 (P: 8.0, L: 4.0, H: -3.5~-4.5) における誘発 field 電位および単一細胞活動を、銀線微小電極または7極微小ガラス管に貼り合わせたガラス管封入銀線微小電極(先端直径10 μ m, 電気抵抗約1 M Ω)を用いて記録した。単一細胞スパイクはオシロスコ

図2 電気生理学的実験の模式図。

前庭神経(Labyr.)刺激に単シナプス性に応じる前庭神経外側核(LVN)ニューロンに対し、反対側下オリーブ核(IO)の刺激と、微小イオン泳動法による各種薬物の注入を行った。

ープ(日本光電VC-9)を用いて観察し、連続撮影装置(日本光電, PC-2B)にて撮影した。刺激により誘発されるスパイクなどの反応は、少なくとも連続して20回以上記録し、第1スパイクまでの潜時と誘発スパイク数を測定した。テスト刺激に先行して与えた条件刺激による効果の有無は、Student's *t* テストにより有意差を検定した。なお小型コンピューター(日本光電, ATAC-350)を用い、30~40回の反応の刺激後潜時ヒストグラムを作製した。

4) イオン泳動法による神経伝達物質の検討

記録用銀線微小電極に貼り合わせた7極微小ガラス管には0.2M atropine sulfate (Sigma), 5mM bicuculline hydrochloride (Sigma), 1.0M Gamma-aminobutyric acid (GABA) (Sigma), 10mM strychnine sulfate (和光), 0.2M glycine (和光), 0.2M diphenhydramine hydrochloride (和光), 1.0M monosodium glutamate (和光) および 3M NaCl を充填した。これらの薬物は microiontophoresis programmer (WP-I, model 160) を用いて投与した。7極微小ガラス管先端の直径は7~10 μ m 以内、ガラス管先端と記録用銀線微小電極先端の距離は20 μ m 以内にした。下オ

リーブ核刺激で興奮性または抑制性の効果のあった外側核ニューロンについて、これらの薬物

の投与効果を検討した。その他の実験方法の詳細は他の文献に記載した^{15)~20)}。

実験結果

1. HRP法による組織学的研究

1) HRP注入部位

図3はHRPを微小イオン泳動により前庭神経外側核に注入した時のHRP注入部位の一例を示す。注入部位は下小脳脚の内側、前庭神経内側核の外側、顔面神経核の吻側部に位置する。この例では注入部位は外側核の中央やや腹側部に位置し、直径0.5mm以内で外側核内に局限しており、他の前庭神経諸核、下小脳脚、延髄網様体などへの漏出は認められなかった。このように注入部位が直径0.5mm以内で外側核に局限した動物は13匹のうち7匹であった。残りの6匹ではHRPが前庭神経内側核、下小脳脚などへ漏出し、そのためこれらの例は今回の結果から除外した。HRPの注入部位が前庭神経外側核に局限した時でも、図3の例の他、外側核の吻側部、尾側部、内側部、外側部、背側部および腹側部などに若干片寄る場合がみられた。

図3 前庭神経外側核 (LVN) におけるHRPの注入部位 (矢印)。

IV: 第四脳室, VIII: 前庭神経, ICP: 下小脳脚, MVN: 前庭神経内側核, SO: 上オリーブ核, calibration: 1.0mm.

2) 小脳におけるHRP反応細胞

図4AはHRPで標識された小脳Purkinje細胞を示す。HRP反応陽性Purkinje細胞は、同側の小脳小節、小舌および片葉にみられた。HRPを前庭神経外側核の腹側部に局限注入した際には同側の小脳片葉に、また背側部に局限注入した際には同側の小脳小節と小舌に反応細胞を認めた。図4Bは小脳室頂核におけるHRP反応細胞を示す。室頂核におけるHRP反応細胞は両側性にみられ、特徴的な位置関係を示した。すなわち注入部位と同側では室頂核の吻側部に反応細胞がみられ、特に前庭神経外側核の背側部にHRPが注入された時に多数の反応細胞が認められた。一方、外側核の腹側部にHRPを注入した時には注入部位と反対側の室頂核の尾側部に反応細胞がみられた。以上の分布の他に、少数の反応細胞が両側の歯状核(図4C)および注入部位と同側の小脳中位核の吻側部(図4D)に認められた。

3) 同側および反対側前庭核におけるHRP反応細胞

HRPを外側核腹側部に注入した時、HRP反応細胞は両側内側核(図5A, B)および両側下核(図5C, D)に認められた。この際同側内側核におけるHRP反応細胞はやや尾側の腹側部に出現し、反対側内側核では吻側部に散在性にみられた。下核のHRP反応細胞は両側共腹側部に認められた。HRP反応細胞の形は内側核および下核とも中型の多極型細胞であった。反対側の外側核での反応細胞は僅かであり、またそれはHRP注入部位が外側核の腹内側部に局限した時に認められた。外側核におけるHRP反応細胞は中型～小型の多極型であり、Deiters巨大細胞には反応は認められなかった。

図4 小脳におけるHRP反応細胞.

A: 同側の小脳小節におけるPurkinje細胞. B: 同側の小脳室頂核.
C: 同側の小脳歯状核. D: 同側の小脳中位核.
calibration: 50 μ m.

図5 前庭神経諸核群におけるHRP反応細胞.

A: 同側の前庭神経内側核. B: 反対側の前庭神経内側核.
C: 同側の前庭神経下核. D: 反対側の前庭神経下核.
calibration: 50 μ m.

4) 網様体諸核および下オリーブ核におけるHRP反応細胞

網様体では注入部位と同側の外側網様核(図6A)および両側巨大細胞網様核(図6B)にHRP反応細胞が認められた。外側網様核に認められたHRP反応細胞の位置は、蝸牛神経腹側核の尾側部で、かつ舌下神経核の吻側部であった。この部位における反応細胞の数は比較的多く、形は中型の多極型のものであった。注入部位に対し、両側の巨大細胞網様核に認められた反応細胞の位置は、顔面神経核のレベルで、下オリーブ核の背側部であった。この部位の反応細胞は中型の多極型、または円形細胞であり、巨大細胞網様核内に特徴的な巨大細胞にはHRP反応は認められなかった。下オリーブ核では、注入部位と反対側の dorsal cap および β 核に、小型、円形のHRP反応細胞が認められた(図6C, D)。しかし、下オリーブ核の中で、主核、背側副核および内側副核には反応細胞を認めなかった。前庭神経外側核への入力

に関する以上の結果を図7にまとめて示す。

2. 電気生理学的研究

1) 前庭神経刺激により単シナプス性に発火する前庭神経外側核ニューロンに対する反対側下オリーブ核刺激の効果

前庭神経を刺激すると、前庭神経外側核においてシナプス前成分のP波、単シナプス成分のN₁波および多シナプス成分のN₂波から成る誘発 field 電位が記録される¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾。本実験では外側核ニューロンを、前庭神経刺激に対する反応様式から以下の3種に分類した。すなわち(1)前庭神経刺激による第1スパイクがN₁波上に一致して短潜時で出現するニューロンを単シナプス性ニューロン(図8A)とし、(2)第1のスパイクがN₂波上に出現し、かつ潜時に変動のみられるニューロンを多シナプス性I型ニューロン、(3)第1のスパイクがこれよりもさらに長潜時で発火するニューロンを多シナプス性II型ニューロンとした。今回の実験では、前庭神経刺激により単シナプス性に発火するニューロ

図6 延髄網様体諸核群その他におけるHRP反応細胞。

A: 同側の外側網様核。 B: 同側の巨大細胞網様核。

C, D: 反対側下オリーブ核の dorsal cap。

calibration: 50 μ m.

図7 HRP反応細胞の位置の模式図。

・印はHRP反応細胞を示す。

Ⅳ：第四脳室，Ⅶ：顔面神経膝，d：下オリーブ核のβ核，DC：下オリーブ核の dorsal cap，DN：小脳歯状核，DVN：前庭神経下核，FL：小脳片葉，FN：小脳室頂核，GRN：巨大細胞網様核，ICP：下小脳脚，IN：小脳中位核，IO：下オリーブ核，LN：小脳小舌，LRN：外側網様核，LRN：前庭神経外側核，MVN：前庭神経内側核，ND：小脳小節，SO：上オリーブ核，SVN：前庭神経上核。矢印は前庭神経外側核でのHRP注入部位を示す。

ンに対する反対側の下オリーブ核の刺激効果を検討した。

前庭神経刺激により単シナプス性に発火する168個の前庭神経外側核ニューロンのうち、52個は下オリーブ核刺激によっても短潜時で発火した。この52個のニューロンは、下オリーブ核刺激に対する発火様式によりさらに43個のA型ニューロンと、9個のB型ニューロンの2群に分類された。A型ニューロンは下オリーブ核刺

激により、ほぼ一定の短潜時で発火し(図8B)，50 Hz以上の頻回刺激によりスパイクを発火しないニューロン(図8B2)であった。このようなA型ニューロンの前庭神経刺激および下オリーブ核刺激による平均スパイク潜時は、それぞれ 1.42 ± 0.07 (S. E.) msec および 1.40 ± 0.08 (S. E.) msec ($n=43$)であった。B型ニューロンは下オリーブ核刺激により一定した短潜時で発火し、かつ200Hzの高頻度刺激

図8 前庭神経(VIII)刺激で単シナプス性に発火し、反対側下オリブ核(IO)刺激により単シナプス性に発火する前庭神経外側核(LVN)ニューロン(A型ニューロン).

A: 前庭神経刺激によるスパイク.
B: 下オリブ核刺激によるスパイク.
B1およびB2: 下オリブ核をそれぞれ10Hzおよび50Hzの頻度で刺激したとき.
▲: 刺激のアーチファクト.
calibration: 5 msec と 0.5mV.

にも応じた(図9B, B1). さらに, 下オリブ核刺激により発生するスパイクは, 前庭神経の先行刺激により, 順行性スパイクが先行発生した場合に遮断された(図9B2). このような collision block と高頻度刺激に応じることから, B型ニューロンは下オリブ核刺激により逆行性に発火するニューロンであると考えられる. 前庭神経刺激および下オリブ核刺激によるB型ニューロンの平均スパイク潜時は, それぞれ 1.12 ± 0.14 (S. E.) msec および 0.48 ± 0.04 (S. E.) msec ($n=9$) であった.

一方, 22個の前庭神経外側核ニューロンでは, 下オリブ核に先行条件刺激を与えた時に, 前庭神経刺激によるスパイクの発生が抑制された(図10). このようなニューロンをC型

図9 前庭神経(VIII)刺激で単シナプス性に発火し、反対側下オリブ核(IO)刺激により逆行性に発火する前庭神経外側核(LVN)ニューロン(B型ニューロン).

A: 前庭神経刺激によるスパイク.
B: 下オリブ核刺激によるスパイク.
B1: 下オリブ核を200Hzの頻度で刺激したとき.
B2: collision block (矢印).
▲: 前庭神経刺激のアーチファクト.
△: 下オリブ核刺激のアーチファクト.
calibration: 5 msec と 0.5mV.

図10 前庭神経(VIII)刺激で単シナプス性に発火し, 下オリブ核(IO)先行条件刺激により抑制効果を受ける前庭神経外側核(LVN)ニューロン(C型ニューロン).

A: 前庭神経刺激によるスパイク.
BおよびC: 前庭神経刺激にそれぞれ5および20msec先行して下オリブ核を条件刺激した場合.
▲: 前庭神経刺激のアーチファクト.
△: 下オリブ核刺激のアーチファクト.
calibration: 5 msec と 0.5mV.

ニューロンとして分類した. 図11は下オリブ核への先行条件刺激と前庭神経に対するテスト刺激との時間間隔(C-T間隔)を変化した際

図11 前庭神経刺激による前庭神経外側核ニューロンの単シナプス性スパイクに対する下オリーブ核の先行条件刺激の効果。

横軸：先行条件刺激（下オリーブ核）とテスト刺激（前庭神経）との時間間隔（C-T interval）。

縦軸：%スパイク数。

例数：22；各点の縦棒は標準誤差。

のテスト刺激によるスパイク発火に対する抑制効果を示している。この図に示すように、外側核ニューロンに対する下オリーブ核の抑制効果は、C-T間隔 5 msec から認められ、約 50 msec の間持続し、最大抑制効果はC-T間隔 20 msec の場合に認められた。検討した22個の外側核単シナプス性ニューロンにおける前庭神経刺激時の平均スパイク発火数は、 1.43 ± 0.11 (S. E.) であった。一方、前庭神経刺激に 20 msec 先行して下オリーブ核に条件刺激を与えた場合の平均スパイク数は 0.46 ± 0.09 (S. E.) ($n=22$) であり、有意の ($P<0.01$) 減少を示した。

検討した 168 個の前庭神経外側核ニューロンのうち、残りの94個のニューロンは下オリーブ核刺激の影響を受けなかった。図12には下オリーブ核の刺激位置と当該刺激効果との関係を示してある。図に示すように、刺激電極が下オリーブ核のうち主に dorsal cap または β 核に局限した場合には、外側核ニューロンに興奮性ま

たは抑制性の効果が得られた。刺激電極が下オリーブ核の主核、背側副核、内側副核、あるいは下オリーブ核以外に位置した場合には、外側核ニューロンへの興奮性または抑制性の効果は殆んど認められなかった。

2) イオン泳動法による神経伝達物質の検討

次に、下オリーブ核から前庭神経外側核ニューロンへの興奮性および抑制性神経伝達物質について検討した。外側核A型ニューロンにおいて、下オリーブ核刺激により得られる単シナプス性スパイクは、抗コリン薬である atropine をイオン泳動法で投与すると消失した。すなわち、図13の刺激後潜時ヒストグラムに示すように、下オリーブ核刺激による外側核ニューロンのスパイク発火は、atropine により用量依存性に抑制された。atropine 100 nA および 200 nA を投与した場合、下オリーブ核刺激による平均スパイク数は、対照値の 0.94 ± 0.03 (S. E.) からそれぞれ 0.63 ± 0.08 (S. E.) および 0.28 ± 0.09 (S. E.) ($n=14$) へと有意に ($P<0.01$) 減少した (表2)。

次いで下オリーブ核から抑制効果を受ける外側核C型ニューロンに対する抑制性神経伝達物質について検討した。図14A～A3にみられるように、下オリーブ核に先行条件刺激を与えた場合、前庭神経刺激によるスパイク発生は抑制され、この抑制効果は GABA の拮抗薬である bicuculline 200 nA 投与により拮抗された。また GABA 200 nA 単独投与しても、前庭神経刺激によるスパイク発生は抑制された。表3は6個の前庭神経外側核C型ニューロンにおける下オリーブ核先行条件刺激による抑制と bicuculline による拮抗効果をまとめた成績である。さらに、他の抑制性神経伝達物質である glycine および histamine の効果を比較検討した。その結果、glycine の拮抗薬である strychnine 200 nA は下オリーブ核先行条件刺激による抑制効果に拮抗せず、また glycine (200 nA) 自体は前庭神経刺激によるスパイク発生を抑制しなかった (図14B～B3)。histamine

の H_1 受容体の拮抗薬である diphenhydramine 200 nA も、下オリーブ核先行条件刺激による

スパイク発生の抑制に拮抗しなかった (図14C ~ C 2).

図12 下オリーブ核の刺激位置.

A: dorsal cap における刺激電極部位 (矢印). calibration; 1.0mm.

B: 下オリーブ核刺激位置と、前庭神経外側核ニューロンに対する刺激効果との関係.

●; 前庭神経外側核に興奮性影響を与える刺激部位.

★; 前庭神経外側核に興奮性および抑制性影響を与える刺激部位.

▲; 前庭神経外側核に抑制性影響を与える刺激部位.

○; 前庭神経外側核に影響を及ぼさない刺激部位.

d; β 核, DAO: 背側副核, dc; dorsal cap, dmcc; dorsomedial cell column, MAO; 内側副核, PO; 主核.

図13 下オリーブ核刺激により単シナプス性に発火する前庭神経外側核ニューロンのスパイク (B) に対する atropine の効果.

A, A₁およびA₂: 刺激後潜時ヒストグラムを示し, atropine はイオン泳動法により48秒間投与,

▲: 下オリーブ核刺激のアーチファクト,

表2 下オリーブ核刺激により単シナプス性に発火する前庭神経外側核ニューロン (IO→LVN) のスパイク数および潜時に対し, atropine 100 および 200 nA をイオン泳動法により与えた時の効果,
*: 有意差あり ($P < 0.01$).

	Spike Number	Latency (msec)
Control (IO→LVN)	0.94 ± 0.03	1.28 ± 0.16
Atropine 100 nA	$0.63 \pm 0.08^*$	1.38 ± 0.19
Atropine 200 nA	$0.28 \pm 0.09^*$	1.42 ± 0.26

* $P < 0.01$ ($n=14$)

図14 前庭神経刺激により単シナプス性に発火する前庭神経外側核ニューロンのスパイクに対する下オリーブ核刺激の抑制効果と, 各種薬物の効果.

A, B, C: 対照.

A₁, B₁, C₁: テスト刺激 (前庭神経) に 20msec 先行して下オリーブ核 (IO) を条件刺激した時の抑制効果,

A₂, B₂, C₂: それぞれ bicuculline, strychnine, および diphenhydramine 投与下に, 下オリーブ核 (IO) をテスト刺激に 20msec 先行して条件刺激した場合.

A₃, B₃: それぞれ GABA 200 nA および glycine 200 nA 投与した場合.

図はいずれも前庭神経刺激後潜時ヒストグラムを示し, 薬物はイオン泳動法により48秒間投与した,

表 3 前庭神経刺激により単シナプス性に発火する前庭神経外側核ニューロン (Ⅷ→LVN) のスパイク数および潜時に対し、下オリブ核に先行条件刺激を与えた時 (IO Cond 20 msec), および bicuculline 200 nA をイオン泳動法により単独, または先行条件刺激と同時に与えた時の効果.
*: 意有差あり ($P < 0.05$).

	Spike Number	Latency (msec)
Control (Ⅷ→LVN)	1.64±0.15	1.33±0.08
IO Cond 20 msec	0.70±0.30*	1.53±0.24
Bicuculline 200 nA	1.45±0.26	1.48±0.13
IO Cond 20 msec + Bicuculline 200 nA	1.45±0.26	1.48±0.05

* $P < 0.05$ ($n = 6$)

考 按

1. HRP 研究: 前庭神経外側核への中枢入力系

中枢神経系における諸核間の線維連絡は、これまで主として変性法により検索されている。しかし、変性部位を小範囲に局限させることにあたって技術的に困難なことが多く、また通過線維が同時に影響を受け、変性する欠点が多い。さらに、起始細胞の変性の程度の同定が困難な場合も少なくない。これらの欠点を補い、かつ簡便な方法として、HRP の逆行性輸送を利用した方法が線維連絡を研究する上に有力な手段となっている²¹⁾。すなわち、注入した HRP は主として神経終末から取り込まれ、軸索を逆行性に輸送され、神経細胞体の Lysosome に蓄積されるので、この顆粒を有する細胞を検索することにより、起始核を明らかにすることができる。今回の実験では、前庭神経外側核において、前庭神経刺激により典型的な field 電位のみられた部位を電気生理学的に同定した上で、微小ガラス管に充填した HRP をイオン泳動法により微量注入した。その結果、HRP を外側核内に正確に注入することが可能となり、かつ注入部位を直径 0.5mm 以内に局限することができた。特に前庭神経諸核間の線維連絡の研究では、外側核内の HRP 注入部位が直径約 0.2mm に局限しえた動物のみについて、HRP 反応細胞を検索した。このように先端直径約 2~5

μm の微小ガラス管を用い、かつ HRP 注入部位をきわめて小範囲に局限したことから、互いに近接する部位との線維連絡を明らかにすることができた。しかし、このような方法によっても外側核内を通過する線維から HRP が取り込まれたという可能性が考えられる。Nauta ら²²⁾ は、HRP が神経末端から取り込まれて輸送された場合には、細胞体内に HRP 顆粒から成る stippling が認められるのに対し、HRP が神経線維の軸索から取り込まれた場合には、細胞体は均一に染色されると述べている。今回の実験ではいずれも明らかに stippling の認められた細胞 (図 4~6) についてのみ検討しており、それ故、HRP は神経終末から取り込まれたと結論できる。

1) 小脳系

HRP を外側核腹側部に局限して注入した際には、HRP に反応した Purkinje 細胞は同側の小脳片葉に認められ、背側部に HRP を注入した時には、同側の小脳小舌および小節に HRP 反応陽性の Purkinje 細胞が認められた。これらの結果はこれまでの変性法による結果とほぼ完全に一致する¹⁾²³⁾。外側核腹側部 (特に吻側) 細胞は頸髄に投射¹⁾して、前肢および頸部の運動を調節する小~中型細胞から成り、末梢前庭からの第一次求心線維は主としてこれらの細胞に投射する³⁾²⁴⁾。また、小脳片葉の Purkinje

細胞もこれら細胞に投射し、抑制効果を及ぼしている。一方、外側核背側部（特に尾側）細胞は腰および仙髄に投射する大型細胞であり、この細胞には小脳小舌および小節の Purkinje 細胞が神経線維を送り、GABA 性の抑制効果を及ぼすのであるが、末梢前庭からこの細胞への投射は少ないとされている¹⁾⁶⁾。前庭小脳から、このような局在性を示す投射があり、身体の姿勢保持に参与していることは興味深い。

今回の HRP による研究で小脳核から前庭神経外側核への投射にも局在性が認められた。すなわち、室頂核吻側部から同側外側核背側部へ、また室頂核尾側部から反対側外側核腹側部への投射が認められた。これらの結果は変性法によるこれまでの成績とほぼ完全に一致した¹⁾⁵⁾⁶⁾。今回の研究で、変性法ではこれまで報告されていない新しい経路、すなわち、同側小脳中位核および両側小脳歯状核から外側核への線維連絡が見い出された。中位核および歯状核は小脳核の中でも新しい核に属し、これらの核からは上小脳脚を通り、視床を経由して、大脳皮質運動領野その他に投射する経路が存在する²⁵⁾²⁶⁾。今回の我々の結果から考えると、小脳中位核および歯状核を介する連絡路も室頂核から前庭神経外側核への線維連絡と同様、姿勢保持にも何らかの役割を果たすものと思われる。

2) 反対側および同側前庭核

これまでの変性法による研究では、左右の前庭神経核間の交連線維は主として上核と上核、ならびに下核と下核との間に存在し、両側外側核間の線維連絡は少ないとされていた²⁷⁾²⁸⁾。また、HRP 法による Gacek の研究では²⁹⁾、交連線維は上核と上核、内側核と内側核、および Y 核と Y 核との間に存在することが報告されている。Gacek の実験では HRP をシリンジを用いて大量に注入しているため、HRP 注入部位を前庭神経核のうちのいずれか 1 つの核に局限できず、さらに障害された通過線維に HRP が取り込まれた可能性も大きい。今回の研究で、HRP 注入が外側核腹側部に局限した場合に、

反応細胞が反対側の内側核吻側、下核および外側核腹側部に出現した。しかし、HRP 注入部位を外側核背側部に局限した場合には、反対側のいずれの前庭神経核にも HRP 反応細胞は見い出されなかった。一方、電気生理学的方法による交連線維の研究がある。それらによると、前庭神経外側核を刺激した場合、反対側外側核腹側部に field 電位が得られること³⁰⁾、反対側外側核ニューロンに単シナプス性の IPSP が得られること³¹⁾、さらにこの抑制性伝達物質は GABA であること³²⁾などが報告されている。これらの電気生理学的成績は、今回の HRP 法により得られた結果を支持するものであり、外側核は反対側の内側核、外側核および下核から交連線維をうけていると結論できる。

交連線維の研究に比べ、同側の前庭核間の線維連絡についての報告は少ない。著者の調査した範囲では、僅かに Brodal⁹⁾ の 1940 年の報告があるにすぎない。しかも Brodal は、同側の前庭神経核間に連絡は存在するが、その詳細は不明であると述べている。同側前庭核間の線維連絡についての研究が少ないのは、各亜核間の距離が近接しているため、これまでの変性法や HRP 法では正確な実験が困難であった故と思われる。今回の実験では、HRP を極微量注入し、注入部位を直径 0.2mm に局限させ、かつこの起始細胞を追跡することができた。この結果、前庭神経外側核へは同側内側核および下核から入力があることが明らかとなった。我々は、同側前庭神経核間の線維連絡のうち、内側核から外側核への線維連絡については電気生理学的にも確かめ、既に報告した¹⁹⁾。すなわち、内側核は外側核ニューロンに対し、興奮性および抑制性の影響を及ぼすという結論に達した。一方、下核から外側核への線維連絡の意義はなお不明である。

3) 延髄網様体および下オリーブ核

前庭神経核から延髄網様体への遠心性線維は多く、両側橋網様核、同側巨大細胞網様核および外側網様核に投射線維を送っており¹⁾²⁸⁾、

さらに前庭核からこれら網様体核ニューロンに単シナプス性の線維連絡があることが電気生理学的にも確かめられている^{8) 33) 34)}。しかし網様体核から前庭神経核への入力系についての研究は少なく、部位を特定していないなどその結論も一定していない。さて、今回の研究において、前庭神経外側核へは両側巨大細胞網様核および同側外側網様核から線維連絡があることが明らかになった。このような外側核への入力起始核は、外側核から網様体核への投射部位とよく一致しており興味深い。さらに、両側巨大細胞網様核および同側外側網様核は末梢半視管膨大部に遠心性線維を送っていることが最近の著者らの研究で明らかになった³⁵⁾。以上の線維連絡関係を総合すると、(1)延髄網様体諸核は、末梢前庭器から直接的に、あるいは前庭神経核を介して間接的に入力を受ける。(2)(1)とは反対に末梢前庭器に対してこれらの核から直接的に、あるいは前庭神経核を介して間接的に線維を送る。このようにして、これらの延髄網様体諸核は、前庭器からの入力に対し調節作用を営むと推測される。

下オリーブ核は小脳 Purkinje 細胞へ登上線維を送り³⁶⁾、Purkinje 細胞は前庭神経外側核へ抑制性線維を送る^{37) 38)}。また、この抑制性伝達物質は GABA であることが確かめられている^{39) 40)}。下オリーブ核には内側核および下核から両側性に投射がある^{41) 42)}。一方、Brodal¹⁾は変性法により下オリーブ核の dorsal cap に反対側前庭核から投射があることを報告し、Balaban ら⁴³⁾は HRP 法により、下オリーブ核の dorsal cap, β 核、内側副核の外側部、背側副核および主核の腹外側部からの線維が反対側前庭神経内側核および下核に投射することを報告している。今回の研究では下オリーブ核の dorsal cap および β 核から反対側前庭神経外側核への線維連絡が見い出された。

2. 下オリーブ核から前庭神経核への影響とその系の神経伝達物質

末核前庭神経から単シナプス性入力を受ける

168 個の前庭神経外側核ニューロンのうち、下オリーブ核の dorsal cap または β 核を刺激することにより、平均潜時 1.40 msec の短潜時で発火し、かつ 50 Hz 以上の頻回刺激には応じないニューロンが 43 個記録された (A 型ニューロン)。この成績は、dorsal cap または β 核から外側核に対し、単シナプス性の興奮性連絡があることを示唆している。このような効果は下オリーブ核の中でも特に dorsal cap または β 核を刺激した時に認められ (図 12)、かつ HRP による実験結果とも一致している。Allen ら¹⁰⁾は下オリーブ核刺激により外側核ニューロンに EPSP-IPSP を記録し、初めの単シナプス性 EPSP は下オリーブ核から小脳 Purkinje 細胞に投射する登上線維の側枝から外側核への単シナプス性の興奮により生じたものであり、それに続く IPSP は小脳 Purkinje 細胞を介するものと考察している。ただしこの研究では、下オリーブ核のどの部位を刺激したかは明らかにされていない。今回の研究において、下オリーブ核の dorsal cap または β 核を刺激して、外側核にて単シナプス性のスパイク発火がみられたことは上記の研究結果とよく一致する。しかし現在までのところ、このスパイク発火が、下オリーブ核から小脳へ投射する登上線維の側枝の興奮により得られたものか否かは不明である。一方、下オリーブ核の外側核に対する興奮性効果は、実際には下オリーブ核起源のものではなく、それ以外の脳分野に細胞体を持つ通過線維の刺激の結果であるという可能性、および下オリーブ核近くに存在し外側核に投射する、例えば延髄網様体ニューロンを刺激して生じた可能性も否定し得ない。しかし、今回の実験では、下オリーブ核内の刺激位置はすべて確認されており、図 12B に示したように、刺激位置が下オリーブ核の主に dorsal cap および β 核に局限した際にのみ外側核に反応が得られている。この事実から、延髄網様体ニューロンや通過線維刺激の可能性は否定できると考えられる。

一方、下オリブ核刺激により、さらに短潜時 (0.48 msec) で発火する前庭神経外側核ニューロンが9個認められた (B型ニューロン)。このニューロンは、下オリブ核への 200Hz の高頻度刺激にも応答し、(図9, B1), かつ下オリブ核刺激によるスパイクは、自発放電または前庭神経の先行刺激による順行性発火によって消失する、いわゆる collision block⁴⁴⁾ (図9, B2) を示した。以上の所見から、下オリブ核刺激によるこのB型ニューロンの発火は逆行性に発火したスパイクであると考えられる。このことは外側核に細胞体を持ち反対側の下オリブ核に投射するニューロンが存在することを示している。しかし、この際にもA型ニューロンの場合と同様、外側核に細胞体を持ちその軸索が下オリブ核を通過する線維か、または下オリブ核近辺が逆行性に刺激をうけているのではないかとの疑問が残る。例えば外側核から下降する線維としては、外側前庭脊髓路が考えられるが、この神経路は同側性に下降して脊髓の第Ⅷ層に至り、ここで初めて反対側に分枝を出す¹⁾。また、この他に外側核から下降する遠心線維は殆んどない。したがって、この通過線維の可能性は否定できる。後者の候補者として延髄網様体諸核があげられるが、これらの核に刺激電極は位置していなかったことは組織学的に確かめられており、この可能性も否定できると考えられる。

前庭神経刺激で単シナプス性に発火する前庭神経外側核ニューロンのうち、反対側の下オリブ核の dorsal cap または β 核の先行条件刺激により発火の抑制されるニューロンが22個認められた (C型ニューロン)。このような抑制効果は、下オリブ核の条件刺激と末梢前庭からのテスト刺激の間隔 (C-T interval) が 5 msec の場合からみられ約 50msec まで持続した。これは抑制性シナプス後電位 (IPSP) の時間経過と類似しており、外側核のシナプス後膜での過分極性電位を示唆している。しかし、この結果のみから、この抑制効果が下オリ

ブ核から外側核に対する単シナプス性ニューロンによるものか否かは断言できない。しかし、今回は小脳を吸引除去した動物で実験しているので、小脳 Purkinje 細胞を介する抑制系は考慮しなくてよい。下オリブ核から反対側の外側核に対する抑制経路は、この他に延髄網様体を介する経路や下オリブ核から同側の前庭核に投射し、さらに抑制性の交連線維などを經由して反対側の前庭核に抑制効果を及ぼす経路も考えられる。今回の実験で得られた下オリブ核の抑制効果が、単シナプス性のものであるか、上述したような複雑な経路を介して起こるものであるのかは現在のところ不明である。

下オリブ核には acetylcholine 性の神経終末が存在し、また下オリブ核の尾側で dorsal cap および β 核に相当する箇所には acetylcholine 性神経細胞体が少数存在することが最近の免疫組織学的手法により明らかにされている⁴⁵⁾。一方、前庭神経外側核には acetylcholine 性神経終末が大量に存在し、acetylcholine の合成酵素である choline acetylase と分解酵素であり cholinesterase が高濃度に存在することが確かめられている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。今回の実験で、下オリブ核の dorsal cap または β 核を刺激して得られる外側核ニューロンのスパイクは、抗コリン薬である atropine をイオン泳動法的に投与することにより、用量依存的に抑制されることが判った。以上のことは伝達物質同定のための判定基準⁴⁸⁾から考えて、下オリブ核から外側核ニューロンへの興奮性伝達物質が, acetylcholine である可能性を示している。しかし、末梢前庭から前庭神経外側核ニューロンへの第一次求心線維の伝達物質候補として acetylcholine が考えられている⁴⁹⁾ので、下オリブ核からの伝達物質が acetylcholine であることを確かめるためには、dorsal cap および β 核を破壊した時の外側核における acetylcholine 量の低下を検討するなど、さらに神経化学的研究が必要であろう。

下オリブ核から前庭神経外側核に達する抑

制効果が、下オリブ核から小脳への線維の側枝を介しておくる可能性は、今回の実験のみでは否定できない。これまでの研究では、下オリブ核は小脳に対して興奮性の出力を送ると考えられていた。しかし、最近の研究では、下オリブ核が小脳 Golgi 細胞に対し抑制効果を及ぼしているというものがある⁵⁰⁾。この研究成果は、下オリブ核が抑制性神経伝達に関与する可能性を示すものとして注目される。今回の実験では GABA の拮抗薬である bicuculline をイオン泳動法的に投与すると、dorsal cap または β 核の先行条件刺激による外側核ニューロンへの抑制効果は拮抗された。また、同一ニューロンに GABA を単独投与すると、下オリブ核条件刺激による抑制と同様、前庭神経刺激によるスパイク発射を抑制した。これらの事実はこの経路の抑制性神経伝達物質が GABA である可能性を示唆している。さらに、この GABA の効果が特異的なものであるか否かを確かめるため、他の抑制性神経伝達物質の候補者と考えられる glycine および histamine について検討してみたが、この可能性は共に否定された。すなわち、glycine は前庭神経刺激によって得られる外側核ニューロンのスパイク発射を抑制せず、また glycine の拮抗薬である strychnine は下オリブ核の先行条件刺激による抑制効果に拮抗しなかった。さらに、histamine の H_1 受容体の拮抗薬である diphenhydramine は下オリブ核刺激による抑制効果に拮抗しなかった。これらのことから、glycine および histamine はこの経路の抑制性神経伝達物質の候補から除外された。しかし、GABA が下オリブ-前庭神経外側核系における抑制性神経伝達物質であることを確かめるために

は、さらに同定基準を満足させるための研究が必要である。

さてこれまでの研究では、下オリブ核は小脳を介して前庭神経核と連絡を持ち、前庭眼反射などに関与すると云われてきた。下オリブ核を 3-acetylpyridine などを用いて破壊すると^{51)~53)}、眼球運動の方向が逆転する現象がみられることなどがその根拠の 1 つである。

このような眼球運動に関与する下オリブ核内の部位に関しても種々の報告がある。例えば、下オリブ核の dorsal cap が眼球運動に関与するという報告⁵¹⁾や、背側副核が関与するという報告⁵³⁾がある。また、dorsal cap の尾側部は内直筋となつがり水平性眼球運動に関与し、吻側部は上直筋となつがり垂直性眼球運動に関与するという報告⁵⁴⁾もある。しかし、何れの場合にも下オリブ核の刺激および破壊の効果は、小脳を介して前庭核に及ぶものと考えられてきた。これに対し、今回の研究では、組織学的に下オリブ核から前庭神経外側核に直接連絡する線維が存在し、また電気生理学的にも、下オリブ核が反対側の外側核に対し興奮性および抑制性影響を及ぼしているという結果が得られた。この成績は重要な意味をもつ。というのは、従来の報告では、下オリブ核が視覚系および脊髄から受けた入力^{55)~59)}、登上線維、小脳を介してのみ前庭核に伝えられるとされていたが、今回の実験で下オリブ核より直接、前庭核、特に前庭神経外側核にそれが伝えられる可能性が呈示されたからである。このように、下オリブ核-前庭神経外側核系は、前庭眼反射および前庭脊髓反射などの調節に重要な役割を果していると考えられる。

結 語

ネコを用い、前庭神経外側核に対する中枢入力系を HRP 法を用い組織学的に確めた。これらの入力系のうち、前庭神経外側核に対する反対側下オリブ核の刺激効果を電気生理学的方法により研究した。さらに、微小イオン泳動法を用い、下オリブ核から前庭神経外側核に投射する経路の神経伝達物質について検討を加えた。その結果次の成績が得られた。

1. HRPをイオン泳動法的に前庭神経外側核に超微量注入することにより, HRP反応細胞は次の部位に認められた. すなわち, 小脳では, 前庭小脳(小脳小舌, 小節および片葉)のPurkinje細胞, 両側室頂核, 両側歯状核, 注入部位と同側の中位核にみられた. 前庭神経諸核間では, HRP反応細胞は, 反対側の前庭神経内側核, 外側核および下核, さらに同側の内側核および下核に認められた. 延髄網様体では, HRP反応細胞は, 両側の巨大細胞網様核および同側の外側網様核に, さらに下オリブ核のdorsal capおよび β 核に認められた. このように, 前庭神経外側核への入力, これまで考えられていたよりはるかに広範囲にわたることが判明した.

2. 末梢前庭神経より単シナプス性に入力を受ける前庭神経外側核ニューロンについて反対側下オリブ核の刺激効果を検討した.

a) 検討した168個のニューロンのうち, 43個が反対側の下オリブ核刺激により単シナプス性に発火した. このスパイク発火はイオン泳動法により投与したatropineにより用量依存性に抑制された. 故に, 下オリブ核から前庭神経外側核に至る興奮性線維連絡の神経伝達物質候補としてacetylcholineが考えられた.

b) 9個のニューロンが, 下オリブ核刺激により逆行性に発火し, 前庭神経外側核から反対側の下オリブ核へ投射する線維連絡が存在することが確認された.

c) 22個のニューロンでは, 前庭神経刺激による発火は, 下オリブ核に先行条件刺激を与えることにより抑制された. この抑制効果は, イオン泳動法により投与したGABA拮抗薬のbicucullineにより遮断された. それらの結果により, この経路の抑制性神経伝達物質候補としてGABAが考えられた.

d) 以上の結果より, 下オリブ核は反対側の前庭神経外側核に興奮性および抑制性線維連絡を有し, 前庭眼反射および前庭脊髓反射の調節に重要な役割を持つものと考察した.

謝 辞

稿を終るに臨み, 御校閲を賜った, 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室・桧 学教授, 京都大学医学部薬理学教室・高折修二教授に深謝致します. また, 本研究達成のため, 御指導, 御助力下さった, 京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室・松岡 出講師, 京都大学医学部薬理学教室・笹 征史助教授に心より感謝の意を表します.

参 考 文 献

- 1) Brodal, A.: Anatomy of the vestibular nuclei and their connections. In H. H. Kornhuber (Ed.), Handbook of Sensory Physiology, Vol VI, Springer, Berlin, pp. 240~352, 1974.
- 2) Shamboul, K. M.: The lateral vestibular nucleus of the rat, with a note on its dorsal extension into the cerebellum. J. Anat. 129 : 107~116, 1979.
- 3) Gacek, R. R.: The innervation of the vestibular labyrinth. Ann. Oto-Rhino-Laryngol. 77 : 676~685, 1968.
- 4) Gacek, R. R.: Neuroanatomical correlates of vestibular function. Ann. Oto-Rhino-Laryngol. 89 : 2~5, 1980.
- 5) Walberg, F., Pompeiano, O., Brodal, A. and Jansen, J.: The fastigovestibular projection in the cat—an experimental study with silver impregnation methods. J. Comp. Neurol. 118 : 49~76, 1962.
- 6) Brodal, A.: Anatomical observations on the vestibular nuclei, with special reference to their relations to the spinal cord and the cerebellum. Acta Otolaryngol. (Suppl.) 192 : 24~51, 1964.
- 7) Highstein, S. M. and Reisner, H.: The ascending tract of Deiters' and horizontal gaze.

- Ann. NY Acad. Sci. 374 : 102~111, 1981.
- 8) Peterson, B.W. and Abzug, C. : Properties of projections from vestibular nuclei to medial reticular formation in the cat. *J. Neurophysiol.* 38 : 1421~1435, 1975.
 - 9) Brodal, A. : Experimentelle Untersuchungen über die olivo-cerebellare Lokalisation. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 169 : 1~153, 1940.
 - 10) Allen, G. I., Sabah, N. H. and Toyama, K. : Synaptic actions of peripheral nerve impulses upon Deiters neurones via the climbing fibre afferents. *J. Physiol.* 226 : 311~333, 1972.
 - 11) Shimazu, H. and Precht, W. : Tonic and kinetic responses of cat's vestibular neurons to horizontal angular acceleration. *J. Neurophysiol.* 28 : 991~1013, 1965.
 - 12) Precht, W. and Shimazu, H. : Functional connections of tonic and kinetic vestibular neurons with primary vestibular afferents. *J. Neurophysiol.* 28 : 1014~1028, 1965.
 - 13) Berman, A. L. : The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. University of Wisconsin Press, Madison, Wisc. 1968.
 - 14) Snider, R. S. and Niemer, W. T. : A stereotaxic atlas of the cat brain. University of Chicago Press, Chicago. 1961.
 - 15) Fujimoto, S., Sasa, M. and Takaori, S. : Inhibition from locus coeruleus of caudate neurons activated by nigral stimulation. *Brain Res. Bull.* 6 : 267~274, 1981.
 - 16) Ikeda, Y., Sasa, M. and Takaori, S. : Selective effect of ethanol on the vestibular nucleus neurons in the cat. *Japan. J. Pharmacol.* 30 : 665~673, 1980.
 - 17) Ito, J., Sasa, M., Matsuoka, I. and Takaori, S. : Afferent projection from reticular nuclei, inferior olive and cerebellum to lateral vestibular nucleus of the cat as demonstrated by horseradish peroxidase. *Brain Research* 231 : 427~432, 1982.
 - 18) Ito, J., Matsuoka, I., Sasa, M., Takaori, S. and Morimoto, M. : Input to lateral vestibular nucleus as revealed by retrograde horseradish peroxidase technique. *Adv. Oto-Rhino-Laryngol.* (in Press).
 - 19) Matsuoka, I., Ito, J., Sasa, M., Takaori, S. and Morimoto, M. : Neural interaction between ipsilateral medial and lateral vestibular nuclei. *Ann. NY Acad. Sci.* 374 : 93~101, 1981.
 - 20) Sasa, M., Fujimoto, S., Igarashi, S., Munekiyo, K. and Takaori, S. : Microiontophoretic studies on noradrenergic inhibition from locus coeruleus of spinal trigeminal nucleus neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 210 : 311~315, 1979.
 - 21) Graham, R. C. JR. and Karnovsky, M. J. : The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney : Ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem. Cytochem.* 14 : 291~302, 1966.
 - 22) Nauta, H. J. W., Pritz, M. B. and Lasek, R. : Afferents to the rat caudoputamen studied with horseradish peroxidase. An evaluation of a retrograde neuroanatomical research method. *Brain Research* 67 : 219~238, 1974.
 - 23) Angaut, P. and Brodal, A. : The projection of the "vestibulocerebellum" onto the vestibular nuclei in the cat. *Arch. Ital. Biol.* 105 : 441~479, 1967.
 - 24) Korte, G. E. : The brainstem projection of the vestibular nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.* 184 : 279~292, 1979.
 - 25) Sasaki, K., Kawaguchi, S., Matsuda, Y. and Mizuno, N. : Electrophysiologic studies on cerebello-cerebral projections in the cat. *Exp. Brain Res.* 16 : 75~88, 1972.
 - 26) Sasaki, K., Matsuda, Y., Kawaguchi, S. and Mizuno, N. : On the cerebello-thalamo-cerebral pathway for the parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 16 : 89~103, 1972.
 - 27) Carpenter, M. B. : Fiber projections from the descending and lateral vestibular nuclei in the cat. *Am. J. Anat.* 107 : 1~22, 1960.

- 28) Ladpli, R. and Brodal, A. : Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat. *Brain Research* 8 : 65~96, 1968.
- 29) Gacek, R. R. : Location of commissural neurons in the vestibular nuclei of the cat. *Exp. Neurol.* 59 : 479~491, 1978.
- 30) Shimazu, H. and Precht, W. : Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J. Neurophysiol.* 29 : 467~492, 1966.
- 31) Kasahara, M. and Uchino, Y. : Selective mode of commissural inhibition induced by semicircular canal afferents on secondary vestibular neurones in the cat. *Brain Research* 34 : 366~369, 1971.
- 32) Precht, W., Schwindt, P. C. and Baker, R. : Removal of vestibular commissural inhibition by antagonists of GABA and glycine. *Brain Research* 62 : 222~226, 1973.
- 33) Abzug, C. and Peterson, B. W. : Antidromic stimulation in the ponto-medullary reticular formation of local axon branches of contralateral vestibular neurons. *Brain Research* 64 : 407~413, 1973.
- 34) Peterson, B. W., Filion, M., Felpel, L. P. and Abzug, C. : Responses of medial reticular neurons to stimulation of the vestibular nerve. *Exp. Brain Res.* 22 : 335~350, 1975.
- 35) Ito, J., Takahashi, H., Matsuoka, I., Takatani, T., Sasa, M. and Takaori, S. : Vestibular efferent fibers to ampulla of anterior, lateral and posterior semicircular canals in cats. *Brain Research* (in Press).
- 36) Desclin, J. C. : Histological evidence supporting the inferior olive as the major source of cerebellar climbing fibers in the rat. *Brain Research* 77 : 365~384, 1974.
- 37) Ito, M. and Yoshida, M. : The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. I Monosynaptic initiation of the inhibitory postsynaptic potentials. *Exp. Brain Res.* 2 : 330~349, 1966.
- 38) Ito, M., Obata, K. and Ochi, R. : The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. II Temporal correlation between the trans-synaptic activation of Purkinje cells and the inhibition of Deiters neurones. *Exp. Brain Res.* 2 : 350~364, 1966.
- 39) Obata, K., Ito, M., Ochi, R. and Sato, N. : Pharmacological properties of the postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of γ -aminobutyric acid on Deiters neurones. *Exp. Brain Res.* 4 : 43~57, 1967.
- 40) Curtis, D. R., Duggan, A. W. and Felix, D. : GABA and inhibition of Deiters' neurones. *Brain Research* 23 : 117~120, 1970.
- 41) Brown, J. T., Chan-Palay, V. and Palay, S. L. : A study of afferent input to the inferior olivary complex in the rat by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 176 : 1~22, 1977.
- 42) Saint-Cyr, J. A. and Courville, J. : Projection from the vestibular nuclei to the inferior olive in the cat. : An autoradiographic and horseradish peroxidase study, *Brain Research* 165 : 189~200, 1979.
- 43) Balaban, C. D., Kawaguchi, Y. and Watanabe, E. : Evidence of a collateralized climbing fiber projection from the inferior olive to the flocculus and vestibular nuclei in rabbits. *Neurosci. Lett.* 22 : 23~29, 1981.
- 44) Fuller, J. H. and Schlag, J. D. : Determination of antidromic excitation by the collision test : Problems of interpretation. *Brain Research* 112 : 283~298, 1976.
- 45) Kimura, H., Mcgeer, P. L., Peng, J. H. and Mcgeer, E. G. : The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J. Comp. Neurol.* 200 : 151~201, 1981.
- 46) Matsuoka, I., Domino, E. F. and Morimoto, M. : Adrenergic and cholinergic mechanisms of single vestibular neurons in the cat. *Adv. Oto-Rhino-Laryngol.* 19 : 163~178, 1973.
- 47) Matsuoka, I., Domino, E. F. and Morimoto,

- M. : Effects of cholinergic agonists and antagonists on nucleus vestibularis lateralis unit discharge to vestibular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol.* 80 : 422~428, 1975.
- 48) Werman, R. : A review - criteria for identification of a central nervous system transmitter. *Comp. Biochem. Physiol.* 18 : 745~766, 1966.
- 49) Ito, J., Matuoka, I., Sasa, M., Fujimoto, S. and Takaori, S. : Electrophysiologic evidence for involvement of acetylcholine as a neurotransmitter in the lateral vestibular nucleus. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 89 : 1025~1029, 1981.
- 50) Schulman, J.A. and Bloom, F.E. : Golgi cells of the cerebellum are inhibited by inferior olive activity. *Brain Research* 210 : 350~355, 1981.
- 51) Dufossé, M., Ito, M. and Miyashita, Y. : Diminution and reversal of eye movements induced by local stimulation of rabbit cerebellar flocculus after partial destruction of the inferior olive. *Exp. Brain Res.* 33 : 139~141, 1978.
- 52) Ito, M., Orlov, I. and Shimoyama, I. : Reduction of the cerebellar stimulus effect on rat Deiters neurons after chemical destruction of the inferior olive. *Exp. Brain Res.* 33 : 143~145, 1978.
- 53) Ito, M., Nishimaru, N. and Shibuki, K. : Destruction of inferior olive induces rapid depression in synaptic action of cerebellar Purkinje cells. *Nature* 15 : 568~569, 1979.
- 54) Ito, M., Miyashita, Y. and Ueki, A. : Functional localization in the rabbit's inferior olive determined in connection with the vestibulo-ocular reflex. *Neurosci. Lett.* 8 : 283~287, 1978.
- 55) Mizuno, N., Mochizuki, K., Akimoto, C. and Matsushita, R. : Pretectal projections to the inferior olive in the rabbit. *Exp. Neurol.* 39 : 498~506, 1973.
- 56) Mizuno, N. : An experimental study of the spino-olivary fibers in the rabbit and the cat. *J. Comp. Neurol.* 127 : 267~292, 1966.
- 57) Boesten, A. J. P. and Voogd, J. : Projections of the dorsal column nuclei and the spinal cord on the inferior olive in the cat. *J. Comp. Neurol.* 161 : 215~238, 1977.
- 58) Buisseret-Delmas, C. and Batini, C. : Topology of the pathways to the inferior olive : an HRP study in cat. *Neurosci. Lett.* 10 : 207~214, 1978.
- 59) Alley, K., Baker, R. and Simpson, J. I. : Afferents to the vestibulocerebellum and the origin of the visual climbing fibers in the rabbit. *Brain Research* 98 : 582~589, 1975.

原稿到着：昭和57年10月20日 急載
別刷請求先：伊藤寿一
〒606 京都市左京区聖護院川原町
京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室