研 究

前庭受容器における 3 次元の相互作用

— 前半規管と後半規管 —

平川 治男・鈴木 衛・青木 正則*・原田 康夫

Three-Dimensional Demonstration of Interaction of Endolymph
among Vestibular Organs

—Interaction between the Anterior Semicircular Canals—

Haruo Hirakawa, Mamoru Suzuki, Masanori Aoki and Yasuo Harada

(Hiroshima University)

The interaction of the endolymphatic flow between the anterior semicircular canal (asc) and the posterior semicircular canal (psc) was studied by three-dimensions in intact membranous labyrinths isolated from bull frogs. The asc and the psc nerves were cut 3 mm from the ampullae to prevent neural interaction between the two semicircular canals. Two experiments were performed.

Experiment 1 : Changes of psc nerve potentials caused by stimulation of asc. The crus of the asc was cut beside the common osseous crus. A polyethylene tube connected with amicrosyringe was inserted into the crus of the asc. The syringe was driven with a micromanipulator for mechanical induction of endolymphatic flow into the asc. The psc and the asc nerve activities were recorded simultaneously with glass suction electrodes.

Experiment 2 : Changes of asc nerve potentials caused by stimulation of psc. The crus of the psc was cut beside the common osseous crus, a polyethylene tube was inserted, and the psc was stimulated in the same manner as was the asc in experiment 1.

In experiment 1, psc nerve activity decreased when the asc was given an excitatory stimulus and increased when the asc was given an inhibitory stimulus. In experiment 2, asc nerve activity decreased when the psc was given an excitatory stimulus and increased when the psc was given an inhibitory stimulus. These results indicate that there is endolymphatic interaction between the asc and the psc.

The volume of endolymphatic fluid flowing between the asc and the psc was estimated to be about 3% of the mechanical endolymphatic flow produced as a stimulus.

The endolymphatic interaction probably enhances the sensitivity of the vestibular organs to various degrees of stimulation.

Key words : three-dimensional interaction, endolymphatic interaction, vestibular organs, semicircular canals

はじめに

前庭各受容器は内リンパ腔を共有しており, また各受容器の神経は前庭神経節で合流する. これは, ヒトを含めた哺乳類から両生類まで基本的には同じと考えられる. そしてこの様な構造から各受容器間に内リンパや前庭神経節を介する神経的な相互作用の存在することが予想される. 生体内で頭位変換などにより各受容器がそれぞれ刺激を受けると, これらの相互作用が3次的に行われ, 動的平衡機能の調節がなされるものと考えられる.

実際に, 各受容器間に前庭神経節を介する神経的な相互作用が存在するという報告は多く見られる^{1)~6)}. しかしこれらはすべてカエルについての報告で, 哺乳類ではネコ⁷⁾, ヒト⁸⁾で形態学的に前庭神経節の多極性細胞にシナプス終末が確認されたことから, 神経節を介する相互作用の存在が想像されているに過ぎない. すでにカエルでは, この様な神経的連絡の存在がHRPをトレーサーとして用い組織学的に証明されている⁹⁾ので, 哺乳類でも同様に証明される可能性がある.

一方, 内リンパを介する相互作用についての詳しい検討はされていない. カエル膜迷路は, 摘出後も数時間生理学的活性を保つことが可能なため前庭受容器の生理実験モデルとして適していることが知られている^{1)~6)9)~12)}. そこで今回我々は, カエル膜迷路を用い, 前半規管と後半規管との間の内リンパを介する相互作用について検討した.

図1, 2にカエル膜迷路を示した.

図1 カエル膜迷路(内リンパ腔を介する連絡)
左膜迷路を上方より見た. 3つの半規管は斜線に示すように共通の内リンパ腔を有する.

図2 カエル膜迷路(神経を介する連絡)
右膜迷路を内下方よりみた. 各受容器は前庭神経節を介して互いに連絡している.
(asc: 前半規管, lsc: 外側半規管, psc: 後半規管, u: 卵形嚢, s: 球形嚢, l: ラゲナ, vg: 前庭神経節)

実験方法

実験には体重約300gのウツガエル10匹を用いた. Haradaら¹⁰⁾の方法に準じて, カエル膜迷路を液温約23°Cのカエルリンゲル液($\text{NaCl}=110.5\text{ mM}$, $\text{KCl}=2.50\text{ mM}$, $\text{CaCl}_2=1.55\text{ mM}$, $\text{NaHCO}_3=2.38\text{ mM}$)内で, 半規管脚部を切断することなく一塊として摘出した. 前半規管と後半規管の膨大部神経を, 膨大部より約3mmの部で切断し, 2つの半規管の間の神経的連絡を絶った. これから後の操作は, 次に示す2つの実験についてそれぞれ行った.

すなわち実験1では, 前半規管を刺激した時の後半規管への影響を検討するため図3のごとく前半規管の脚部を総脚との接合部で切断した. また実験2では, 後半規管を刺激した時の前半規管への影響を検討するため図4のごとく後半規管脚部を総脚部との接合部で切断した.

半規管への刺激, 反応の記録・解析は, すでに報告した方法¹¹⁾に従った. すなわち, 微細シリンジに接続したポリエチレン管を, 切断した半規管脚部に挿入し, 微細シリンジをマイクロマニピュレータで駆動することにより機械的内リンパ流動を与えた. 垂直半規管では, 反膨大部向き(ampullofugal: AF方向)が興奮性の, 膨大部向き(ampullopetal: AP方向)が抑制性の反応を惹起する内リンパ流動の方向となる¹¹⁾. したがって刺激はAF方向を正, AP方向を負とした内リンパ流動量で表した. 用いた刺激は, AF方向に $0.033\text{ }\mu\text{l}$, $0.10\text{ }\mu\text{l}$, $0.167\text{ }\mu\text{l}$ の内リンパ流動(以下AF2, AF6, AF10と略す)ならびにAP方向に $-0.033\text{ }\mu\text{l}$, $-0.10\text{ }\mu\text{l}$, $-0.167\text{ }\mu\text{l}$

図3 実験1のブロックダイアグラム

図4 実験2のブロックダイアグラム

の内リンパ流動(以下 AP2, AP6, AP10 と略す)である。それぞれ刺激により惹起された前半規管ならびに後半規管の膨大部神経の神経根全体の電位を吸引電極を用いて同時記録し、コンピュータでスパイク密度ヒストグラムに変換後、自発放電数からの放電数変化の最大値を求め反応量とした。各実験にはウシガエルそれぞれ5匹を用いた。以上の操作はすべてカエル膜迷路をカエルリンゲル液内に保った状態で行われた。したがって内リンパはすべてカエルリンゲル液に置換された事になるが、この状態でも半規管の反応性が保たれる事はすでに報告した¹¹⁾。

結 果

1. 実験1の結果

前半規管に AF 方向すなわち興奮性の刺激を与えると、前半規管膨大部神経でスパイク数の増加が見られると同時に、後半規管膨大部神経ではスパイク数の減少が見ら

れた。

前半規管に AP 方向すなわち抑制性の刺激を与えると、前半規管膨大部神経でスパイク数の減少が見られると同時に、後半規管膨大部神経ではスパイク数の増加が見られた。

前半規管の反応がほぼ飽和した AF10, AP10 の刺激に対しても後半規管の反応は飽和しなかった。以上、各刺激に対する前半規管ならびに後半規管膨大部神経での反応量を表1, 図5に示した。また, 図6abに AF2と AP2 の刺激時の前半規管ならびに後半規管膨大部神経より得られたスパイク密度ヒストグラム(5例の相加平均)を示した。

2. 実験2の結果

後半規管に AF 方向すなわち興奮性の刺激を与えると、後半規管膨大部神経でスパイク数の増加が見られると同時に、前半規管膨大部神経ではスパイク数の減少が見られた。

後半規管に AP 方向すなわち抑制性の刺激を与えると後半規管膨大部神経でスパイク数の減少が見られると同時に, 前半規管膨大部神経ではスパイク数の増加が見られた.

後半規管の反応がほぼ飽和した AF10, AP10 の刺激に対しても前半規管の反応は飽和しなかった. 以上, 各刺激に対する後半規管ならびに前半規管膨大部神経での反応量を表 2, 図 7 に示した. また, 図 8 ab に AF2 と AP2 の刺激時の後半規管ならびに前半規管膨大部神経より得られたスパイク密度ヒストグラム (5 例の相加平均) を示した.

考 察

前庭各受容器は内リンパ腔や前庭神経節を含む神経を

介して連絡している. このため各受容器間に内リンパや神経を介する相互作用の存在することが予想される.

神経的な相互作用について Gribenski ら¹⁾, Caston ら^{2)~4)} が, カエル前庭受容器間には前庭神経節から末梢に receptor-receptor fiber という神経連絡が存在し, 主に抑制性に働くと報告している. Rossi ら⁵⁾ 鈴木ら⁶⁾ も, これを支持している. 鈴木ら⁶⁾ は, このような相互作用の存在は, 前庭受容器の順応に要する時間を短縮するので, 速い運動変化に対する情報を感じるのに好都合であろうと述べている. すなわち, 神経的な相互作用により前庭受容器は複数の連続した刺激に対する反応性を維持していると解釈される.

一方, 内リンパを介する相互作用に関する検討は, 未だ十分されていない. 今回の結果より, 前半規管と後半

表 1 実験 1 の結果 (n=5)

刺激	刺激による反応量 (spikes/sec.)		相互作用による反応量 (spikes/sec.)	
	前半規管	標準偏差	後半規管	標準偏差
AF2	334.3	119.4	-156.3	33.8
AF6	433.8	95.2	-178.0	66.5
AF10	404.8	102.7	-224.3	53.2
AP2	-239.0	68.6	151.3	51.7
AP6	-241.3	101.5	185.3	38.0
AP10	-275.0	132.7	282.3	90.8

表 2 実験 2 の結果 (n=5)

刺激	刺激による反応量 (spikes/sec.)		相互作用による反応量 (spikes/sec.)	
	後半規管	標準偏差	前半規管	標準偏差
AF2	423.5	129.1	-153.0	56.9
AF6	478.8	107.8	-173.8	54.9
AF10	412.8	164.0	-220.0	54.1
AP2	-344.3	110.9	123.5	40.3
AP6	-345.8	79.4	179.0	121.5
AP10	-370.0	87.6	269.8	128.9

図 5 実験 1 の結果 (n=5)

■ : 刺激による前半規管の反応量
○ : 相互作用による後半規管の反応量

図 6 a 前半規管に AF2 の刺激(↑)を与えたときの前半規管(下段)ならびに後半規管(上段)膨大部神経電位記録より得られたスパイク密度ヒストグラム (5 例の相加平均)
b 前半規管に AP2 の刺激(↑)を与えたときの前半規管(下段)ならびに後半規管(上段)膨大部神経電位記録より得られたスパイク密度ヒストグラム (5 例の相加平均)

図 7 実験 2 の結果 (n=5)
● : 刺激による後半規管の反応量
□ : 相互作用による前半規管の反応量

図8 a 後半規管にAF2の刺激(↑)を与えたときの後半規管(下段)ならびに前半規管(上段)膨大部神経電位記録から得られたスパイク密度ヒストグラム(5例の相加平均)
 b 後半規管にAP2の刺激(↑)を与えたときの後半規管(下段)ならびに前半規管(上段)膨大部神経電位記録から得られたスパイク密度ヒストグラム(5例の相加平均)

規管との間で、一方が興奮性のもしくは抑制性の刺激を受けると他方が抑制性のもしくは興奮性の反応を示し、内リンパを介する相互作用が存在することが明らかとなった。

まず、今回の結果に基づいて、内リンパを介する相互作用で惹起される内リンパ流動量を推定した。前半規管にAF6すなわち $0.10 \mu\text{l}$ の内リンパ流動を与えた時に後半規管では $-178.0 \text{ spikes/sec.}$ の反応が見られた。これを既に報告した後半規管の刺激反応曲線¹¹⁾から内リンパ流動量に換算すると約 $-0.0033 \mu\text{l}$ になり、前半規管に与えた内リンパ流動量の約3.1%に相当した。他の刺激量についても同様に計算し、それらを平均すると約3%となった。これらから、後半規管では前半規管に与えた刺激量の約3%相当の内リンパ流動が起きるものと考えられた。今回の実験では、前半規管を刺激し後半規管の反応を見た場合と、後半規管を刺激し前半規管の反応を見た場合とも、図5、図8のようにほぼ同様の

関係が見られたので、前半規管でも後半規管に与えた刺激に対し同程度の内リンパ流動が惹起されるものと思われた。

次に、内リンパを介する相互作用が生体内で実際にどのような効果を有するかについて考察した。カエル頭部の各半規管の位置関係を図9に示した。矢状面から左右 45° の範囲に含まれる面にベクトルを持つ頭部の運動では、前半規管または後半規管の反応とそれぞれの内リンパを介する相互作用による反応は加算されるため、受容器全体としての反応量が増大し感度が向上する。これに対し、冠状面から前後 45° の範囲に含まれる面にベクトルを持つ運動では、それぞれの半規管の反応と相互作用による反応は相殺されるため逆に感度が低下する。カエルの運動は主に前後方向であり、哺乳類も基本的には同様である。すなわち前半規管と後半規管との間の内リンパを介する相互作用の効果は、動物の運動様式に適合した合理的な特性を有しており、前後方向の微少な刺

図9 カエル頭部における各半規管の位置関係

上方よりみたカエル頭部(図左)と、この位置での左膜迷路の拡大図(図右)を示した。

(asc:前半規管, lsc:外側半規管, psc:後半規管)

激を感受するのに特に有効であると考えられた。一方、強大な刺激が前後どちらかの半規管に与えられた場合、その半規管では反応が飽和してしまい、それ以上刺激の増大を感受できなくなる恐れがある。しかし、内リンパを介する相互作用による効果が与えられた刺激の数%に過ぎないことから、他方の半規管では反応が飽和せず刺激量の増大を感受することが可能である。以上述べたように、内リンパを介する相互作用により、前庭受容器は非常に微少な刺激から強大な刺激まで幅広い刺激に対し高い反応性を維持しているものと考えられた。

回転刺激を与えた場合のカエル後半規管の生理的なグラッド移動距離は最大限でも $8\mu\text{m}$ と言われ¹²⁾、内リンパ流動量に換算すると約 $0.0018\mu\text{l}$ に相当する¹¹⁾。したがって今回用いた $\pm 0.033\mu\text{l}$ という刺激量は生理的な量よりはるかに大きい。しかしこの刺激量を繰り返し与えた場合でも反応に再現性が見られたことから、実験に用いる刺激量としては必ずしも過大な量ではないと思われる。同時に、このことは前庭受容器が強大な刺激に対し十分な許容範囲を持っていることを示しているとも考えられた。

今回の実験では半規管の脚の一部を切断して機械的内リンパ流動を与えたため、内リンパ腔は閉鎖腔ではない。このため生体内とは異なった内リンパ動態を示した可能性がある。Harada ら¹⁰⁾ の用いた膜迷路を閉鎖腔に保ったまま温度刺激を加えるなどの方法で、この点について更に検討する必要がある。また外側半規管と前半規管、

外側半規管と後半規管との間の相互作用については追加報告する予定である。

まとめ

前半規管と後半規管との間の内リンパを介する相互作用について検討するため、一塊として摘出したカエル膜迷路を用いた。前後どちらか一方の半規管に機械的内リンパ流動による刺激を与え両者の膨大部神経電位を同時記録した。

1) 前半規管に興奮性の刺激を与えると後半規管膨大部神経では抑制性の反応が見られ、抑制性の刺激を与えると興奮性の反応が見られた。

2) 後半規管に興奮性の刺激を与えると前半規管膨大部神経では抑制性の反応が見られ、抑制性の刺激を与えると興奮性の反応が見られた。

3) 以上より、前半規管と後半規管の間には内リンパを介する相互作用が存在することが示された。

4) 前半規管と後半規管との間の内リンパを介する相互作用による内リンパ流動量は与えられた刺激の3%程度と考えられた。

5) 内リンパを介する相互作用により、前庭受容器は大小様々な刺激に対して幅広く高い反応性を維持しているものと考えられた。

本論文の要旨は第3回日本耳科学会総会(名古屋)にて発表した。

本研究は, 平成 5 年度科学研究費奨励研究(A)(課題番号 05771325)の成果である。

参考文献

- 1) Gribenski A and Caston J : Fibers projecting onto the crista ampullaris of the vertical anterior semicircular canal from other ipsilateral vestibular receptors in the frog (*Rana esculenta*). *Pflügers Arch* **349** : 257~265, 1974.
- 2) Caston J and Gribenski A : Influence of receptor-receptor fibres on the spontaneous afferent activity from semicircular canals in the frog (*Rana esculenta*). *Pflügers Arch* **358** : 81~88, 1975.
- 3) Caston J and Gribenski A : Influence of the saccule, lagena and vertical posterior canal on the ipsilateral horizontal and vertical anterior semicircular canals in *Rana esculenta* ; role of receptor-receptor fibres. *Pflügers Arch* **372** : 139~143, 1977.
- 4) Caston J and Gribenski A : Are interrelations between vestibular receptors mediated by Scarpa's ganglion?. *Acta Otolaryngol* **95** : 227~233, 1983.
- 5) Rossi ML, Prigioni I, Valli P, et al : Activation of the efferent system in the isolated frog labyrinth ; effects on the afferent EPSPs and spike discharge recorded from single fibres of the posterior nerve. *Brain Res* **185** : 125~137, 1980.
- 6) 鈴木 衛, 原田康夫 : 前庭神経節の生理的機能. 前庭神経節細胞と前庭神経炎(関谷 透, 檜 学, 原田康夫, 他編). 47~54頁, 山口大学・迷路会, 宇部, 1988.
- 7) Chat M and Sans A : Multipolar neurons in the cat vestibular ganglion. *Neuroscience* **4** : 651~657, 1979.
- 8) 喜多村健 : ヒト前庭神経節細胞の微細構造. *Equilib Res* **42** : 241~246, 1983.
- 9) 平岡郁子 : カエル前庭神経節における受容器線維の空間的分布様式. *日耳鼻* **97** : 494~500, 1994.
- 10) Harada Y, Ariki T and Suzuki M : The vestibular system. *Neurophysiologic and Clinical Research* (ed by Graham MD and Kemink JL). pp 107~114, Raven Press, New York, 1987.
- 11) 平川治男 : カエル摘出半規管における抑制刺激について—膨大部神経電位に及ぼす影響—. *日耳鼻* **93** : 229~243, 1990.
- 12) Malcolm RE and Bechard TE : Semicircular canals ; measurement of endolymphatic and cupular displacements at threshold. *Acta Otolaryngol* **93** : 275~282, 1982.

(原稿受付: 平成 6 年 8 月 24 日
原稿採択: 平成 6 年 11 月 25 日
別刷請求先: 平川治男
〒734 広島市南区霞 1-2-3
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室)