教育講座

末梢前庭系における神経伝達物質について

宇佐美真一・松原 篤・藤田 繁俊
工 穰・新川 秀一

Neurotransmitters in the Vestibular Periphery

Shin-ichi Usami, Atsushi Matsubara, Shigetoshi Fujita,
Yutaka Takumi, Hideichi Shinkawa

Department of Otorhinolaryngology, Hirosaki University School of Medicine

The present study investigated the immunocytochemical localization of putative neurotransmitters/neuromodulators and their receptors in the vestibular periphery.

Excitatory amino acids, such as glutamate and aspartate are abundant in hair cells, indicating that these amino acids may be candidates for hair cell transmitters. The level of glutamate is significantly higher in both types of hair cells, in contrast with the glutamine level which is significantly higher in supporting cells only. This complementary localization pattern is consistent with the existence of a glutamate-glutamine cycle between hair cells and supporting cells. The existence of NMDAR1 and AMPA type, GluR2/3, 4 glutamate receptors in the vestibular ganglion cells further supports the hypothesis that glutamate may serve as a hair cell transmitter.

Primary afferent neurons (vestibular ganglion cells) can be divided into at least two chemically distinct subpopulations based on the concentrations of a neuropeptide (substance P). Substance P-immunoreactive small ganglion cells may receive information from the peripheral region of the endorgans.

In addition to acetylcholine, a known efferent neurotransmitter, CGRP and GABA are also distributed in vestibular efferent neurons. The localization of CGRP- and GABA-like immunoreactivities found in the efferent nerve fibers varied according to species. This difference in the distribution patterns of neuroactive substances, found in the efferent system, may indicate that each species has a chemically (and probably functionally) distinct efferent system related to the specific environment and/or evolution.

Key words: neurotransmitter, vestibular periphery, afferent, efferent, sympathetic

はじめに

末梢前庭系には感覚細胞からの情報を前庭神経節を経て中枢に送る求心系と、脳幹に起始細胞を持ち末梢前庭器に神経終末を送る遠心系、および

上頸神経節に起始細胞を持ち主として血管周囲に神経線維を送る交感神経系の大きく分けて3つの神経系が分布している。またこれらの神経系にはそれぞれ特徴的な神経伝達物質が分布し、平衡覚の維持に重要な働きを演じていると考えられている。感覚細胞から求心第一次ニューロンへの神経

伝達物質としてはグルタミン酸、アスパラギン酸、GABA などのアミノ酸が考えられている。また求心第一次ニューロンから前庭神経核への神経伝達にはグルタミン酸のほかサブスタンス P の関与も示唆されている。遠心系の神経伝達物質は従来よりアセチルコリンとされてきたが最近では GABA, CGRP など遠心系に分布することが明らかになってきた。交感神経系の神経伝達物質としてはノルアドレナリンの他ニューロペプチド Y などの神経ペプチドが考えられている。

これらの神経伝達物質は平衡覚の伝達に重要な働きを担っているばかりでなく、種々の内耳疾患とも深く関連していると考えられ、前庭系における神経伝達機構の解明は内耳の病態解明に必要不可欠であると思われる。従って今回は、それぞれの神経系における神経伝達機構について免疫組織化学的側面から考察を加えてみたい。

(1) 求心系—感覚細胞

前庭の感覚細胞から求心第一次ニューロンへの神経伝達物質としてはグルタミン酸^{1)~3)}、アスパラギン酸²⁾⁴⁾あるいは鳥類では GABA⁵⁾⁶⁾といったアミノ酸が感覚細胞内に豊富に存在することより、これらのアミノ酸が神経伝達物質として使われているのではないかと考えられている。また種々の薬理学、生理学実験からもグルタミン酸が内耳の感覚細胞の神経伝達物質としている報告が多い^{7)~9)}。一般的に中枢神経系においてはグルタミン酸作動性神経の終末にはグルタミン酸が豊富に含まれ、しかも終末内では常にグルタミン酸が前駆物質であるグルタミンからグルタミナーゼにより合成するため高いグルタミン酸/グルタミン比を示す。一方、放出されたグルタミン酸はグリア細胞により取り込まれ、細胞内のグルタミン合成酵素の働きによりグルタミンに変換されるためグルタミンが豊富に含まれることが知られており¹⁰⁾、神経終末とグリア細胞の間でグルタミン酸の代謝が効率よく行われる、いわゆる「グルタミン酸—グルタミンサイクル」が存在している。内耳の感覚細胞からグルタミン酸が神経伝達物質として放出されているとすれば、グリア細胞の存在しない内耳においてはどのようなグルタミン酸の代謝が行われているのだろうか。この点について post embedding 法を用いラット末梢前庭器におけるグルタミン酸およびグルタミン酸の前駆物質

であるグルタミンの局在に関し電顕的に検討したところグルタミン酸は I 型、II 型感覚細胞ともに豊富に含まれているのに対しグルタミンは支持細胞に多く含まれていることが明らかとなった³⁾。

従って内耳感覚細胞と支持細胞間においては、中枢のグルタミン酸作動性神経とグリア細胞間と類似したグルタミン酸代謝が行われている可能性が高いことが推測された (図 1)。

以上のようにグルタミン酸は興奮性アミノ酸神経伝達物質として重要な働きを演じていると考えられているが、一方過剰のグルタミン酸は神経毒性を示すことも知られている。近年、各種神経変性疾患や脳虚血後の遅延性神経細胞死などが過剰に放出されたグルタミン酸の神経毒性に関連することが明らかになってきた¹¹⁾¹²⁾。トランスポーターは、神経終末から放出された神経伝達物質を速やかに細胞内に取り込む膜蛋白で、その働きにより放出されたグルタミン酸は再びニューロンやグリア細胞に取り込まれ、細胞外(シナプス間隙)のグルタミン酸濃度は低く保たれていると考えられている。グルタミン酸トランスポーターには現在ニューロンタイプの EAAC1 およびグリアタイプの GLAST, GLT1 が知られているが、内耳においては PCR 法を用いた研究により GLAST が存在していることが報告されている¹³⁾。末梢前庭における GLAST の局在に関し特異抗体を用い免疫組織化学的に検討した結果、前庭末梢器の支持細胞および前庭神経節のシュワン細胞, fibrocyte に分布していることが明らかとなった¹⁴⁾。従って感覚細胞から放出されたグルタミン酸は、支持細胞の GLAST により取り込まれていると考えられる。支持細胞はグルタミン酸代謝の面からみるとグリア細胞と同様の機能的役割を演じていることが推測され興味深い。

末梢前庭系におけるグルタミン酸代謝の仮説を図 1 に示したが、トランスポーターにより取り込まれたグルタミン酸は支持細胞内のグルタミン合成酵素によりグルタミンに変換される。グルタミンはグルタミン酸の前駆物質として再び感覚細胞に取り込まれ神経伝達物質として利用されると考えられている。

(2) 求心系—第一次ニューロン

グルタミン酸が感覚細胞の神経伝達物質であるとすれば、感覚細胞からのシグナルを受け取る側

図1 前庭末梢におけるグルタミン酸神経伝達機構

- A: グルタミン酸は感覚細胞内に豊富に分布している (HC: 感覚細胞) (ラット)。グラフは各細胞におけるグルタミン酸を標識した金コロイド数を表しているが I, II 型感覚細胞とも支持細胞に比べグルタミン酸が豊富に存在することが分かる (文献 3 より引用)。
- B: グルタミンは支持細胞に多く分布している (SC: 支持細胞) (ラット)。グラフは各細胞におけるグルタミンを標識した金コロイド数を示す。グルタミン酸と逆の関係になっていることが分かる (文献 3 より引用)。
- C: グルタミン酸トランスポーター (GLAST) の分布 (ラット)。支持細胞の細胞膜に沿って局在するのが分かる。GLAST により取り込まれたグルタミン酸は支持細胞内のグルタミン合成酵素によりグルタミンに変換される。グルタミンはグルタミン酸の前駆物質として再び感覚細胞に取り込まれ神経伝達物質として利用されると推測される。

である前庭神経節にはグルタミン酸レセプターが存在するはずである。前庭神経節におけるグルタミン酸レセプターについては免疫組織化学的研究や分子生物学的研究によって現在 NMDAR1, 2A/B, AMPA 型 GluR2, 3, 4 のグルタミン酸レセプター遺伝子 (mRNA) および蛋白が存在することが明らかになっており^{15)~17)}, 感覚細胞から

放出されたグルタミン酸がこれら種々のレセプターを介して作用していることが推測されている (図 2)。最近我々は電子顕微鏡学的にシナプス後膜に AMPA 型 GluR2, 3, 4 が存在することを証明した¹⁸⁾。

また神経杯は従来 I 型感覚細胞からのみ入力を受けると考えられていたが, 近年神経杯の外側に

図2 前庭末梢におけるグルタミン酸レセプターの分布

- A：前庭神経節における AMPA 型 GluR2/3 レセプターの分布。ほとんどすべての細胞に陽性反応が認められ求心性神経終末に GluR2/3 レセプターが局在している可能性を示している（モルモット）（文献17より引用）。
- B：I 型感覚細胞（HC I）／求心性神経終末（神経杯 NC）における AMPA 型 GluR2/3 レセプターの分布。シナプス後膜に一致し金コロイドが分布している（ラット）。
- C：II 型感覚細胞（HC II）／求心性神経終末（aff）／神経杯（NC）における AMPA 型 GluR2/3 レセプターの分布。シナプス後膜に一致し金コロイドが分布している。神経杯の外側にもシナプス構造が存在し、II 型感覚細胞からも入力を受けることが分かる（ラット）。

もシナプス構造が報告され、II 型感覚細胞からも入力を受けることが明らかにされた¹⁹⁾。実際に神経杯の外側にあるシナプスにも AMPA 型 GluR 2, 3, 4 が局在する¹⁸⁾（図2）。

求心第一次ニューロンから前庭神経核への神経伝達にもグルタミン酸が関与していると考えられている。実際、前庭神経節細胞には豊富なグルタミン酸が存在し¹⁾、電気生理学的にもグルタミン酸が神経伝達物質として用いられていることが推

測されている²⁰⁾。サブスタンス P(SP) は知覚求心第一次ニューロンに含まれるタヒキニン類ペプチドで、痛覚の伝達や axon reflex などに関与していることが知られているが、我々は前庭の求心第一次ニューロンにも同様に SP が分布することを報告してきた²¹⁾。末梢前庭器において SP 陽性反応は半規管膨大部の辺縁部や耳石器の平衡斑周辺部に強く認められ、膨大部の頂部や耳石器の striola には少ない傾向が認められた（図3）。SP

図3 前庭末梢器におけるサブスタンス P (SP) およびニューロフィラメント (NFP) の分布 (モルモット) (文献22より引用)

- A : SP 陽性反応は半規管膨大部の辺縁部に分布し、膨大部の頂部にはほとんど認められない。SP 陽性反応は感覚細胞を取り囲むように、あるいは感覚細胞下部に小斑点状の分布として認められる。さらに、それらから連続した陽性線維が感覚細胞下部で complex を形成、中枢に向かって走行するのが認められる。
- B : NFP 陽性反応は第1次求心ニューロンに認められる。
- C : 前庭神経節では主として小型細胞に SP 陽性反応が認められる。
- D : 前庭神経節では主として大型細胞に NFP 陽性反応が認められる。

陽性反応は光顯的には感覚細胞を取り囲むように、あるいは感覚細胞下部に小斑点状の分布として認め、さらに、それらから連続した陽性線維が感覚細胞下部で complex を形成、数本の陽性線維として中枢に向かって走行するのが認められる(図3)。さらに、電顕によりこれらの陽性反応は、求心第一次ニューロンに限局して分布することが確認された²¹⁾。SP が末梢前庭器の周辺部のみに分布することより、求心第一次ニューロンのある特定の subpopulation のみに SP が含まれることが推測された。求心性神経線維のマーカーとして神経細胞骨格蛋白の一つである neurofilament (NF) を用いて二重染色を行った結果、求心性線維のうち辺縁部に分布する神経のみが SP を含んでいることが明らかとなった²²⁾。前庭神経節においても SP は一様の分布を示すのではなく、主として長径 30 μm 以下の小型細胞(平均細胞径 = 25.4 μm) に SP 陽性反応が認められた²²⁾(図3)。末梢前庭器における SP の分布と考え合わせると、SP 陽性の小型細胞は半規管膨大部の辺縁部や耳石器の平衡斑周辺部からの情報伝達を受けとめている細胞であることが推測された。すなわち、中心部からの情報と、辺縁部からの情報は別々に伝達されている可能性が示唆された(図4)。Goldberg らによれば、求心第一次ニューロンはその求心終末の形態的特徴から3種類の異なる type に分類されている¹⁹⁾²³⁾。Calyx type と呼ばれる type は1~数個のI型細胞に求心性終末を持っており、主として末梢前庭器の中心部に認められる。一方、bouton type と呼ばれるものは数個~数十個のII型細胞に求心性終末を持っており、主として末梢前庭器の辺縁部に認められる。その中間型が dimorphic type と呼ばれるもので、I型、II型細胞に数個の終末を持ち末梢前庭器全体に認められる。さらに興味あることには、電気生理学的に Calyx type および中心部に分布する dimorphic type のニューロンは不規則な discharge pattern を示すのに対し、bouton type および辺縁部に分布する dimorphic type のニューロンは規則的な discharge pattern を示すことが報告されている。従来より末梢前庭器の中心部と辺縁部では機能的役割が異なると考えられてきたが、求心第一次ニューロン(前庭神経節細胞)は形態的にも、電気生理学的にも、化学的に

図4 求心第一次ニューロンの形態的、電気生理学的特徴と細胞化学的特徴

も異なる何種類かに分類できることが示唆された。また、感覚細胞と前庭神経節細胞は1対1の対応ではなく、1個の前庭神経節細胞はいくつもの感覚細胞から情報を受けとめていることを考え合わせると、感覚細胞からの情報はある程度、前庭神経節レベルで統合され中枢に送られているのではないかと考えられる(図4)。

(3) 遠心系

前庭遠心系は脳幹の顔面神経膝の背外側にあるニューロン群(グループE1)、内側にあるニューロン群(グループE2)、および parvocellular reticular formation (PCR) に散在するニューロン群に起始を持ち末梢前庭器に終末を送っている。遠心系において従来よりアセチルコリン(Ach)が神経伝達物質として考えられている⁸⁾。アセチルコリンについては合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼが遠心性神経終末に分布すること²⁴⁾、分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼがシナプス間隙に存在すること⁸⁾、最近の報告によれば、蝸牛の外有毛細胞には特異的な $\alpha 9$ と呼ばれるレセプターが存在することが明らかとなり²⁵⁾、さらに前庭の感覚細胞にも発現することが報告されている²⁶⁾。このレセプターはニコチンレセプターに分類されるが薬理的にはムスカリンレセプター様の反応も合わせ持っているという²⁵⁾。前庭神経節における Ach レセプターについては in situ hybridization 法を用いた研究では $\alpha 2$, $\beta 4$ 型のニコチンレセプターを介しているこ

図5 遠心系神経系に分布する神経伝達物質 (文献30より)
A, B: CGRP (A: モルモット, B: ラット), C, D: GABA (C: リスザル, D: ハト)

とが報告されている²⁴⁾²⁷⁾。また前庭神経節にはさらに $\alpha 4$, 5, 6, 7 型のニコチンレセプターも存在することが報告されている²⁶⁾。従って遠心系の入力の前庭神経節と感覚細胞においては別なレセプターを介して行われている可能性が考えられる。

近年の免疫組織化学の発達により蝸牛遠心系にはアセチルコリンのほか GABA, CGRP, サブスタンス P, エンケファリン, ドーパミンなど多様な神経活性物質が分布、共存することが知られるようになった⁹⁾²⁸⁾ が、前庭遠心系に分布するアセチルコリン以外の神経伝達物質の報告は蝸牛遠心系に比べ少ない。免疫組織化学的には GABA²⁹⁾³⁰⁾, CGRP^{27)31)~34)} が報告されている (図5)。

前庭遠心系の機能的役割についてはほとんど明らかになっていないのが現状である。Goldbergらはリスザルを用いた実験で、遠心系神経を電気刺激すると求心性神経は興奮することを報告している³⁵⁾。

(4) 自律神経系

従来より内耳には交感神経 (ノルアドレナリン作動性神経) が豊富に分布することが知られてい

る。これらの神経は同側の上頸神経節に起始細胞を持ち内耳動脈に沿って内耳道内に入り蝸牛神経内や血管に沿って内耳に分布することが報告されている。前庭末梢でも血管に沿うようにあるいは独立して分布が認められ、内耳の血流調節などに関与していると考えられている³⁶⁾。また蝸牛ではhabenulla 付近に密に分布していることから求心系神経に影響を及ぼしている可能性も示唆されているが前庭第1次求心ニューロンに対する働きは分かっていない。内耳の血管周囲にはこの他、サブスタンス P, CGRP, ニューロペプチド Y などを含むペプチド神経が分布することが知られており血流調節に関与している可能性が示唆されている⁹⁾。

(5) 神経伝達物質の種差

神経伝達物質の分布には種差が多いことが知られており³⁰⁾、鳥類においては GABA system が存在し感覚細胞から求心第一次ニューロンへの求心性神経伝達に関与していることが示唆されている⁶⁾。鳥類の前庭感覚細胞には GABA が含まれ求心性神経伝達に関与している可能性が示唆され

ているが³⁵⁾、さらにニワトリ末梢前庭器における GABA の代謝を明らかにするために GABA 合成酵素 (glutamic acid decarboxylase, GAD) および GABA 分解酵素 (GABA transaminase, GABA-T) の分布に関して免疫組織化学的に検討したところ、GAD 陽性反応は GABA 同様、感覚細胞内に限局して認められた。一方、GABA-T は感覚細胞周囲およびそこから連続する神経線維に認められた。以上の結果より、GABA は感覚細胞内において GAD により合成され、感覚細胞周囲において GABA-T より分解されていることが推測された。GABA-T は中枢神経系においてはグリア細胞や神経細胞内のミトコンドリアに分布し、取り込んだ GABA を分解するとされているが、ニワトリ前庭末梢では求心第一次ニューロンが GABA の分解に関与することが示唆された。以上のような GABA 陽性神経は現在のところニワトリ、ハトなど鳥類のみに認められ、哺乳類(ラット、モルモット、リスザル)の感覚細胞には認められない。一方、ヒトの内耳機能を検討する場合にはヒトにおける神経伝達物質の分布を確認する必要がある。近年、ヒト側頭骨あるいは手術によって得られた内耳を用いて検討がなされている。ヒト蝸牛にはラット、モルモット、リスザルなどに認める GABA 陽性遠心性神経が³⁷⁾、またヒト末梢前庭には他の哺乳類と同様サブスタンス P, CGRP といった神経ペプチドが分布していることが明らかとなっている³⁸⁾。

なお、これら一連の研究は Dr. OP Ottersen (Univ. of Oslo, Norway), Dr. RJ Wenthold (NIH, USA), Dr. Ylikoski (Kuopio Univ., Finland), Dr. Wu (Univ. Kansas), 神崎仁教授(慶応大), 林基治先生(京都大学霊長類研究所)との共同研究によって行われたものである。また、本研究を行うにあたり文部省科学研究費(02771104, 03771133, 05671413, 05044145, 08044229)の補助を受けた。

文 献

- 1) Demêmes D, Wenthold RJ, Moniot B, et al: Glutamate-like immunoreactivity in the peripheral vestibular system of mammals. *Hear Res* 46: 261-270, 1990
- 2) Harper A, Blythe WR, Grossman G, et al: Immunocytochemical localization of aspartate and glutamate in the peripheral vestibular system. *Hear Res* 86: 171-182, 1995
- 3) Usami S, Ottersen OP: Differential cellular distribution of glutamate and glutamine in the rat vestibular endorgans: an immunocytochemical study. *Brain Res* 676: 285-292, 1995
- 4) Usami S, Ottersen OP: Aspartate is enriched in sensory cells and fibers in the guinea pig inner ear: a quantitative immunoelectron microscopic analysis. *Brain Res* 742: 43-49, 1996
- 5) Usami S, Igarashi M, Thompson G: GABA-like immunoreactivity in the chick vestibular endorgans. *Brain Res* 418: 383-387, 1987
- 6) Usami S, Hozawa J, Tazawa M, et al: Immunocytochemical study of the GABA system in chick vestibular endorgans and the vestibular ganglion. *Brain Res* 503: 214-218, 1989
- 7) Bledsoe SC Jr, Bobbin RP, Puel J-L: Neurotransmission in the inner ear. In eds AF Jahn, J Santos-Sacchi. *Physiology of the ear*, pp 385-406, Ravan Press, New York, 1988
- 8) Raymond J, Dememes D, Nieoullon A: Neurotransmitters in vestibular pathways. *Prog Brain Res* 76: 29-43, 1988
- 9) Eybalin M: Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 73: 309-373, 1993
- 10) Ottersen OP, Zhang N, Walberg F: Metabolic compartmentation of glutamate and glutamine: morphological evidence obtained by quantitative immunocytochemistry in rat cerebellum. *Neurosci* 46: 519-534, 1992
- 11) Benveniste H: The excitotoxin hypothesis in relation to cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 3: 213-245, 1991
- 12) Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634, 1988
- 13) Li H-S, Niedzielski A, Beisel K, et al: Identification of a glutamate/aspartate transport

- er in the rat cochlea. *Hear Res* 78: 235-242, 1994
- 14) Takumi Y, Matsubara A, Danbolt NC, et al: Discrete cellular and subcellular localization of glutamine synthetase and the glutamate transporter GLAST in the rat vestibular end organ. *Neurosci* 79: 1137-1144, 1997
- 15) Fujita S, Usami S, Shinkawa H, et al: Expression of NMDA receptor subunit mRNA in the vestibular ganglion of the rat and guinea-pig. *Neuroreport* 5: 862-864, 1994
- 16) Niedzielski AS, Wenthold RJ: Expression of AMPA, Kainate, and NMDA receptor subunits in cochlear and vestibular ganglia. *J Neurosci* 15: 2338-2353, 1995
- 17) Usami S, Matsubara A, Fujita S, et al: NMDA (NMDAR1) and AMPA-type (GluR2/3) receptor subunits are expressed in the inner ear. *Neuroreport* 6: 1161-1164, 1995
- 18) Matsubara A, Takumi Y, Usami S, et al: Electron immunocytochemical localization of AMPA receptor subunits in the rat vestibular endorgans, The 20th ARO meeting, St. Petersburg beach, FL, USA, 1997
- 19) Goldberg JM, Lysakowski A, Fernandez C: Morphological and ultrastructural studies in the mammalian cristae ampullares. *Hear Res* 49: 89-102, 1990
- 20) Sasa M, Ishihara K, Ujihara H, et al: Non-NMDA receptor mediated excitation of medial vestibular nucleus. In eds Kameyama T, Nabeshima T, Domino RG. NMDA receptor related agents: Biochemistry, Pharmacology and Behavior, pp 269-274, NPP Books, Ann Arbor, 1991
- 21) Usami S, Hozawa J, Tazawa M, et al: Localization of substance P-like immunoreactivity in guinea pig vestibular endorgans and the vestibular ganglion. *Brain Res* 555: 153-158, 1991
- 22) Usami S, Hozawa J, Shinkawa H, et al: Immunocytochemical localization of substance P and neurofilament proteins in the guinea pig vestibular ganglion. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 503: 127-131, 1993
- 23) Fernandez C, Baird RA, Goldberg JM: The vestibular nerve of the chinchilla. I. Peripheral innervation patterns in the horizontal and superior semicircular canals. *J Neurophysiol* 60: 167-181, 1988
- 24) Ohno K, Takeda N, Kiyama H, et al: Synaptic contact between vestibular afferent nerve and cholinergic efferent terminal: its putative mediation by nicotinic receptors. *Mol Brain Res* 18: 343-346, 1993
- 25) Elgoyhen AB, Johnson DS, Boulter J, et al: $\alpha 9$: An acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Cell* 79: 705-715, 1994
- 26) Heil H, Drescher D, Elgoyhen A, et al: nAChR subunits in the peripheral vestibular system, *The Molecular Biology of Hearing and Deafness*, pp 119, Bethesda, Maryland, USA, 1995
- 27) Wackym PA, Popper P, Ward PH, et al: Cell and molecular anatomy of nicotinic acetylcholine receptor subunits and calcitonin gene-related peptide in the rat vestibular system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 105: 493-510, 1991
- 28) Altschuler RA, Fex J: Efferent neurotransmitters. In eds Altschuler RA, Bobbin RP, Hoffman DW. *Neurobiology of Hearing: The Cochlea*. pp 383 - 396, Raven Press, New York, 1986
- 29) Usami S, Igarashi M, Thompson G: GABA-like immunoreactivity in the squirrel monkey vestibular endorgans. *Brain Res* 417: 367-370, 1987
- 30) Matsubara A, Usami S, Fujita S, et al: Expression of substance P, CGRP, GABA in the vestibular periphery with special reference to species differences. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 519: 248-252, 1995
- 31) Tanaka M, Takeda N, Senba E, et al: Localization of calcitonin gene-related peptide in the vestibular end-organs in the rat: an immunohistochemical study. *Brain Res* 447:

- 175-177, 1988
- 32) Tanaka M, Takeda N, Senba E, et al: Localization, origin and fine structure of calcitonin gene-related peptide-containing fibers in the vestibular end-organs of the rat. *Brain Res* 504: 31-35, 1989
 - 33) Wackym PA, Popper P, Micevych PE: Distribution of calcitonin gene-related peptide mRNA and immunoreactivity in the rat central and peripheral vestibular system. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 113: 601-608, 1993
 - 34) Ohno K, Takeda N, Yamano M, et al: Coexistence of acetylcholine and calcitonin gene-related peptide in the vestibular efferent neurons in the rat. *Brain Res* 566: 103-107, 1991
 - 35) Goldberg JM, Fernandez C: Efferent vestibular system in the squirrel monkey: anatomical localization and influence on afferent activity. *J Neurophysiol* 43: 986-1025, 1980
 - 36) Hozawa K, Kimura RS: Vestibular sympathetic nervous system in guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 107: 171-181, 1989
 - 37) Kong W-J, Egg G, Hussl B, et al: A study of neurotransmitters in human inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 114: 245-253, 1994
 - 38) Usami S, Matsubara A, Shinkawa H, et al: Neuroactive substances in the human vestibular endorgans. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 520: 160-163, 1995

(原稿到着：平成8年10月16日
 別刷請求先：宇佐美真一
 〒036 青森県弘前市在府町5
 弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室)