6. 前庭神経核におけるモノアミンおよびペプチドの機能

梶山 俊彦

Function of Monoamines and Peptides in the Vestibular Nucleus Complex

Toshihiko Momiyama

Laboratory of Cerebral Structure, National Institute for Physiological Sciences

In recent years, several monoamines and neuropeptides have been shown to act as neuromodulators in the vestibular system. This review focuses on the modulatory effects of monoamines including noradrenaline, dopamine, and serotonin, and peptides including somatostatin, opioid peptides, adrenocorticotropin, and tachykinins, on the neuronal activity of the central vestibular nuclei neurons, as well as the receptor subtypes involved in the effects induced by each of the monoamines or peptides. In vivo or in vitro electrophysiological studies have demonstrated that each of these monoamines or peptides inhibits, excites, or has both excitatory and inhibitory effects on the neuronal activity of vestibular nuclei neurons. However, there have been some discrepancies between the data obtained from electrophysiological studies and those by immunohistochemical or molecular biological works. In addition, although a few in vitro electrophysiological studies have tried to elucidate the mechanisms underlying the effects induced by monoamines, most of the ionic mechanisms as well as the site of action or the second messenger systems involved remain unidentified. Since recent works have suggested that some neurotransmitter-dependent conductances play roles in the central processing of vestibular inputs, and that the vestibular system can be used as a good model to elucidate some of the basic properties of the brain including learning, neural computation, network reconfiguration and post lesioned plasticity, the information on the detailed mechanisms underlying the modulatory effects induced by monoamines or peptides would be valuable not only for the understanding of the vestibular system but also for the treatment of the syndromes related to the vestibular system.

Key words: vestibular nucleus complex, monoamine, peptide, receptors, modulation

目 次

1. はじめに

2. モノアミン

2.1. ノルアドレナリン

2.2. ドーパミン

2.3. セロトニン

3. ペプチド

3.1. ソマトスタチン

3.2. オピオイド

3.3. ACTH

3.4. タキキニン

4. おわりに

1. はじめに

前庭系情報の中枢における処理には多くの神経核、神経細胞が関与し、これらは神経伝達物質や、モノアミン、ペプチド等の修飾物質、およびそれらの受容体を介して互いに作用を及ぼしている。実際に近年、モノアミンおよびペプチドが前庭系機能を修飾していることが示されている¹⁾。従ってこれらのモノアミンやペプチドの作用、作用機構を理解することは、前庭系情報の中枢における処理機構を理解する上での基本となる。また、各種のめまい疾患の薬物治療を考える上でも重要となることは言うまでもない。

これらの生理活性物質の標的として、前庭系の内でも前庭神経核が今日まで最も良く研究されている。本稿では、前庭神経核ニューロン、シナプスにおけるモノアミンおよびペプチド、さらに各々の受容体の機能について概観する。

2. モノアミン

2.1. ノルアドレナリン

前庭脊髓路の機能を修飾、制御する上で、ノルアドレナリン系が重要な機能を果たしていることを示唆するデータがかなりある。例えば、ノルアドレナリン性ニューロンの起始核である青斑核を片側性に切除したネコでは、姿勢の対称性を保つ機能が障害される²⁾。また逆に、青斑核ニューロンの活動は迷路および固有知覚性入力によって修飾されている^{3)~5)}。これらの生理学的データに対し、形態学的には比較的最近まで前庭神経核にはノルアドレナリン性の神経終末や細胞体がほとんど検出されていなかった⁶⁾。その後の研究により、青斑核および青斑下核から前庭神経核に投射するノルアドレナリン性の線維が同定された⁷⁾。

ネコを用いた *in vivo* の電気生理学的研究では、電気泳動的に投与したノルアドレナリンにより、外側前庭神経核ニューロンの発火が増強するのに対し、内側前庭神経核ニューロンの活動は抑制されることが報告されている⁸⁾⁹⁾。一方、ラット脳幹スライスを用いた細胞内記録法では、ノルアドレナリンにより内側前庭神経核ニューロンが脱分極することが示されており¹⁰⁾、上記の *in vivo* 実験の結果と反する。この違いは例えば記録されたニューロンのサブタイプの違いによるものなのか、あるいは単純に動物種の違いによるのか、さ

らに他の可能性があるのか、今のところ不明である。また、ラットでは前庭神経核ニューロンの内で、内側縦束あるいは前庭脊髓路内に軸索を投射しているニューロンの活動がノルアドレナリンにより α_2 受容体を介して抑制され、 α_1 あるいは β 受容体は関与しない、と報告されている¹¹⁾。このことから、ノルアドレナリンは、 α_2 受容体を介して前庭神経核ニューロンの活動性を調節することにより、前庭脊髓反射および前庭動眼反射を制御している可能性が示唆される。In situ ハイブリダイゼーション法により α_2 受容体メッセンジャー RNA が高密度に検出されることから¹²⁾、前庭神経核における α_2 受容体の重要性が示唆されるが、 α_1 および β 受容体の機能については現在のところ不明である。

2.2. ドーパミン

現在までのところ、前庭神経核がドーパミン性線維の投射を受けているという形態学的なデータはない¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら、薬理学的な研究により、前庭神経核ニューロンの活動性がドーパミンにより修飾されることは示されている。

まず、ネコを用いた *in vivo* の研究では、全身性に投与した L-DOPA によって前庭神経核ニューロンが興奮する、ということが報告されている¹⁵⁾。また、ラット脳のスライス標本を用いた電気生理学的研究では、ドーパミンにより内側前庭神経核ニューロンが脱分極することが示されており¹⁰⁾、ドーパミン受容体選択的なアゴニストおよびアンタゴニストを用いた薬理学的解析によれば、この興奮作用は D_2 型受容体を介することが明らかになった¹⁶⁾。ただしこの仕事によれば、この作用はシナプス前および後両方の D_2 型受容体を介することが示唆され、かなり複雑な作用機構の存在が予想される。

放射性リガンドを用いたオートラディオグラフィでは、前庭神経核内には D_2 型受容体が検出されず¹⁷⁾、これは電気生理学的データと矛盾する結果であったが、前庭神経核における D_2 型受容体密度が低いためであろうと考えられていた。これを裏付けるように、その後 D_2 型受容体の mRNA が前庭神経核内で検出されている¹⁸⁾。

2.3. セロトニン

分子生物学的には、セロトニン受容体は 5-HT₁₋₇ のサブタイプを持ち、この内 5-HT₁ 受容体はさ

らに5つのサブタイプに分類されることが知られている¹⁹⁾。オートラディオグラフィーによると、前庭神経核内には5-HT₁ および5-HT₂ 受容体が検出されており、特に内側前庭神経核内にこれらの受容体が高密度に存在することが示されている^{20)~22)}。

スライス標本を用いた電気生理学的研究によると、内側前庭神経核ニューロンの82%はセロトニンにより発火頻度が増加し、残りのニューロンは発火頻度が減少するか、あるいは抑制に引き続いて興奮が起こるという二相性反応を示すことが報告されている²³⁾。そして、興奮作用は5-HT₂ 受容体を介するのに対し、抑制作用は5-HT_{1A} 受容体を介することが示されている²³⁾。以上は細胞外記録法によるデータであるが、細胞内記録法では、セロトニンにより多くの内側前庭神経核ニューロンが脱分極することが示されており¹⁰⁾、細胞外記録で観察された興奮作用の機構につながるデータと考えられるが、イオン機構の詳細は不明である。

さらに、蛍光抗体法によると、前庭神経核内にはセロトニン性の神経終末が存在することも示されており²⁴⁾、これは背側縫線核のセロトニン性ニューロン由来の線維と考えられている²⁵⁾。

3. ペプチド

いくつかのペプチドが前庭神経核において修飾因子として作用することが示されている¹⁾²⁶⁾。ここでは、ソマトスタチン、オピオイド、アドレノコルチコトロピン (ACTH) およびタキキニンについて、前庭神経核における作用を概説する。

3.1. ソマトスタチン

これまでに、4つの異なるソマトスタチン受容体 (SS₁₋₄) が同定されており、これらの受容体活性化により、アデニル酸シクラーゼ系が抑制されるか、あるいはGタンパクを介してカルシウムチャネルやカリウムチャネルが修飾される²⁷⁾。免疫組織化学的研究、あるいは放射性リガンドによる結合実験によると、ソマトスタチン陽性のニューロンおよび線維、あるいはソマトスタチン結合部位は、内側前庭神経核により高密度に存在する²⁸⁾。

ソマトスタチンをラットの脳室内に投与すると、片側迷路破壊後に見られるのと同様な姿勢保持障害が出現する²⁹⁾。ただしこのような実験で

は、姿勢の制御に関与する近傍の前庭神経核以外の神経核へのソマトスタチンの浸潤による効果を除外することが困難であるため、データの解釈には注意を要する。また、姿勢保持に対するソマトスタチンの効果は、全身性に投与されたムスカリン受容体拮抗薬により遮断されることから、間接的な作用ではないかと指摘されている²⁶⁾。しかしながら、ウサギを用いた電気生理学的研究では、微小電気泳動的に投与されたソマトスタチンにより、外側前庭神経核ニューロンの発火が抑制されることが示されている³⁰⁾。外側前庭神経核は小脳のプルキンエ細胞からの投射を強く受けており、さらに、プルキンエ細胞はソマトスタチン陽性であることから³¹⁾、ソマトスタチンは小脳前庭系においてGABAと一緒に遊離されている、という仮説が提唱されているが、この点を検証するためにはさらに精密な電気生理学的実験が必要である。

3.2. オピオイド

オピオイド類は、エンケファリン、 β -エンドルフィンおよびダイノルフィンの3つのファミリーに分類され、これらは μ (ミュー) δ (デルタ) κ (カッパ) という3種の受容体の一つあるいは複数種に親和性を持つ。例えばエンケファリン類は μ および δ 受容体の両方に作用し、ダイノルフィン類は κ 受容体に作用する。すべてのオピオイド受容体はGタンパク共役型である。 μ および δ 受容体活性化によりアデニル酸シクラーゼ系が抑制され、内向き整流性カリウムチャネルが開口することが示されているが、一方で、 κ および δ 受容体活性化により電位依存性カルシウムチャネルが抑制されることも報告されている³²⁾³³⁾。

前庭神経核内には、エンケファリン性神経終末およびエンケファリン性ニューロンの細胞体が存在することが報告されており^{34)~37)}、特に内側前庭神経核は、中枢神経系で最も高密度にエンケファリン性ニューロンを含有していることが知られている³⁷⁾。これは前庭神経系におけるエンケファリン性ニューロンの機能の重要性を示唆する知見と考えられるが、実際はこれらのニューロンの機能は不明である。考えられる可能性は、内側前庭神経核は内側前庭脊髄路の起始核であることから³⁸⁾³⁹⁾、エンケファリン性ニューロンは前庭脊髄反射を調節しているのではないかと、ということであ

る⁴⁰⁾。 μ 受容体拮抗薬であるナロキソンを全身性に投与するとヒトおよびネコで動揺病の発生頻度が増加するという実験結果⁴¹⁾⁴²⁾を考慮すると、エンケファリン性ニューロンは動揺病やめまいの防御システムの少なくとも一翼を担っていることが予想される。

前庭神経核ニューロンは、 μ および δ 受容体を発現している。ウサギを用いた *in vivo* の電気生理学的研究では、 μ および δ 受容体アゴニストにより外側前庭神経核ニューロンの発火頻度が減少することが示されている³⁰⁾。一方、ラット脳幹スライスをを用いた電気生理学的研究では、モルヒネにより内側前庭神経核ニューロンの発火頻度が増加することが報告されている⁴³⁾。さらに、内側前庭神経核において、アセチルコリンによるニューロンの興奮作用をナロキソンが遮断するというデータがあり⁴³⁾、アセチルコリンおよびエンケファリンの受容体は何らかの相互作用をしていることが示唆される。しかしながら、この相互作用の機構は今のところ不明である。

3.3. ACTH

行動薬理学的研究では、全身性に投与した ACTH によって、片側迷路破壊による姿勢保持および眼球運動障害からの回復時間が短縮されることが知られている^{44)~46)}。しかしながら、このような行動学的実験では ACTH の作用部位を同

定することは困難である。モルモット脳幹スライスをを用いた細胞外記録法では、ACTH によって内側前庭神経核ニューロンの発火頻度が減少することが報告されている⁴⁷⁾、ACTH の作用機構および上記のような障害からの回復過程におけるこのペプチドの役割を明らかにするには、さらに進んだ技術を適用した研究が必要と考えられる。

3.4. タキキニン

中枢神経系には、少なくともサブスタンス P、ニューロキニン A およびニューロキニン B という 3 種のタキキニン類が存在すること、そしてこれらの分子は、それぞれ NK-1、NK-2 および NK-3 受容体に結合することが示されており、さらにこれら 3 種のタキキニン受容体はいずれも G タンパク共役型で、イノシトールリン酸系を活性化することが示唆されている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。前庭神経核には多くのサブスタンス P 陽性の神経線維および終末が同定されており、特に内側前庭神経核の尾部および下前庭神経核に顕著である⁴⁰⁾⁵⁰⁾。これらの線維は前庭神経由来と考えられているが、脳幹網様体由来の線維も混在していると予想される^{51)~53)}。

モルモット脳幹スライスをを用いた細胞内記録法では、内側前庭神経核ニューロンの約半数は、サブスタンス P により脱分極し、膜抵抗が増加するのに対し、約 10% のニューロンは、逆に膜抵抗

図1 前庭神経核において機能が明らかになっているモノアミンおよびペプチド受容体シナプス前あるいは後の局在については不明である。(文献1より)

の減少を伴って過分極することが報告されている⁵⁴⁾。これらの反応はどちらもシナプス伝達を遮断した状態でも同様に再現されることから、シナプス後作用であると考えられる。さらに興味深いことに、脱分極作用は既知のタキキニン受容体アゴニストのいずれによっても再現されず、また、NK-1 受容体アンタゴニストによって拮抗されないことから、薬理的に新しいタイプの“NK-1 型”受容体を介するのではないかと示唆されているが、この点を明らかにするためには、より選択的薬物の開発を含めた詳細な検討が必要と考えられる。一方、過分極反応は、既知の NK-1 受容体を介することが薬理的に示唆されている⁵⁴⁾。

4. おわりに

以上の概観により、前庭神経核ニューロンあるいはシナプス機能において、モノアミン類およびペプチド類が重要な修飾作用を持つことは明らかと考えられる。実際、例えばドーパミン D₂ タイプ受容体アゴニストの一つはめまい疾患の治療に有効であることが示唆されている⁵⁵⁾。前庭神経核においてある程度機能の明らかになっているモノアミンおよびペプチドの受容体を図 1 に模式的に示す。しかしながら、現在までのところ、前庭神経核のニューロン活動やシナプス伝達に対するこれらの生理活性物質の作用について、作用点、イオン機構、細胞内情報伝達系まで検討した仕事はほとんどない。多くの中枢シナプスではこのようなレベルの解析が既に日常的に行われていることを考慮すると⁵⁶⁾、前庭神経核におけるモノアミン類およびペプチド類の機能の解析は遅れていると考えられ、これからの課題と言える。

文 献

- 1) de Waele C, Mühlethaler M, Vidal PP: Neurochemistry of the vestibular pathways. *Brain Res Brain Res Rev* 20: 24-46, 1995
- 2) d'Asciano P, Pompeiano M, Tononi G: Inhibition of vestibulospinal reflexes during the episodes of postural atonia induced by unilateral lesions of the locus coeruleus in the decerebrate cat. *Arch Ital Biol* 127: 81-97, 1989
- 3) Barnes CD, Manzoni D, Pompeiano O, et al: Responses of locus coeruleus and subcoeruleus neurons to sinusoidal neck rotation in decerebrate cat. *Neuroscience* 31: 371-392, 1989
- 4) Manzoni D, Pompeiano O, Barnes CD, et al: Convergence and interaction of neck and macular vestibular inputs on locus coeruleus and subcoeruleus neurons. *Pflügers Arch* 413: 580-598, 1989
- 5) Pompeiano O, Manzoni D, Barnes CD, et al: Responses of locus coeruleus and subcoeruleus neurons to sinusoidal stimulation of labyrinthine receptors. *Neuroscience* 35: 227-248, 1990
- 6) Moore RY: Catecholamine neuron systems in the brain. *Ann Neurol* 12: 321-327, 1982
- 7) Schuerger RJ, Balaban CD: Immunohistochemical demonstration of regionally selective projections from locus coeruleus to the vestibular nuclei in rats. *Exp Brain Res* 92: 351-359, 1993
- 8) Yamamoto C: Pharmacological studies of norepinephrine, acetylcholine and related compounds in Deiters' nucleus and the cerebellum. *J Pharmacol Exp Ther* 156: 39-47, 1967
- 9) Kirsten EB, Sharma JN: Characteristics and response differences to iontophoretically applied norepinephrine, D-amphetamine and acetylcholine on neurons in the medial and lateral vestibular nuclei of the cat. *Brain Res* 112: 77-90, 1976
- 10) Gallagher JP, Phelan KD, Shinnick-Gallagher P: Modulation of excitatory transmission at the rat medial vestibular nucleus synapse. *Ann NY Acad Sci* 656: 630-644, 1992
- 11) Licata F, La Volst G, Maugeri G, et al: Effects of noradrenaline on the firing rate of vestibular neurons. *Neuroscience* 53: 149-158, 1993
- 12) Nicholas AP, Pieribone V, Hökfelt T: Distribution of mRNAs for α -2 adrenergic receptor subtypes in rat brain an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 328: 575-594, 1993
- 13) Moore RY, Bloom FE: Central catecholamine neuron system: anatomy and physiology.

- gy of the dopamine systems. *Ann Rev Neurosci* 1: 129-169, 1978
- 14) Kohl RL, Lewis MR: Mechanisms underlying the antinotion sickness effects of psychostimulants. *Aviat Space Environ Med* 58: 1215-1218, 1987
- 15) Matsuoka I, Domino EF, Morimoto H: Adrenergic and cholinergic mechanisms of single vestibular neurons in the cat. *Adv Otorhinolaryngol* 19: 63-72, 1973
- 16) Vibert N, Serafin M, Crambes O, et al: Dopaminergic agonists have both presynaptic and postsynaptic effects on the guinea-pig's medial vestibular nucleus neurons. *Eur J Neurosci* 7: 555-562, 1995
- 17) Bouthenet ML, Martres MP, Sales N, et al: A detailed mapping of dopamine D₂ receptors in the rat central nervous system by autoradiography with (¹²⁵I)-iodosulpiride. *Neuroscience* 20: 117-155, 1987
- 18) Bouthenet ML, Souil MP, Martres P, et al: Localization of dopamine D₃ receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D₂ receptor mRNA. *Brain Res* 564: 203-219, 1991
- 19) Gerhardt CC, van Heerikhuizen H: Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol* 334: 1-23, 1997
- 20) Pazos A, Palacios JM: Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 346: 205-230, 1985
- 21) Pazos A, Cortes R, Palacios JM: Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res* 346: 231-249, 1985
- 22) Fischette CT, Nock B, Renner LJ, et al: Effects of 5-7-di-hydroxytryptamine on serotonin 1 and serotonin 2 receptors throughout the rat central nervous system using quantitative autoradiography. *Brain Res* 421: 263-279, 1987
- 23) Johnston AR, Murnion B, McQueen DS, et al: Excitation and inhibition of rat medial vestibular nucleus neurons by 5-hydroxytryptamine. *Exp Brain Res* 93: 293-298, 1993
- 24) Steinbusch HW: Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neuroscience* 4: 557-618, 1981
- 25) Giuffrida R, Licata F, Li Volsi G, et al: Immunocytochemical localization of serotonergic afferents to vestibular nuclei in the rat. *Eur J Physiol* 419: R33.47, 1991
- 26) Balaban CD, Starcevic VP, Severs W: Neuropeptide modulation of central vestibular circuits. *Pharmacol Rev* 41: 53-90, 1989
- 27) Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA: Functional comparison of neurotransmitter receptor subtype in mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 70: 513-565, 1990
- 28) Uhl GR, Tran V, Snyder SH, et al: Somatostatin receptors distribution in the rat central nervous system and human frontal cortex. *J Comp Neurol* 240: 288-304, 1985
- 29) Burke RE, Fahn S: Studies of somatostatin-induced barrel rotation in rats. *Regul Pept* 7: 207-220, 1983
- 30) Chan Paley V, Ito M, Tongroach P, et al: Inhibitory effects of motiline, somatostatin, leu-enkephalin, Met-enkephalin and taurine on neurons of the vestibular nucleus: interactions with gamma-aminobutyric acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 3355-3359, 1982
- 31) Chan Paley V, Paley SL, Wu JY: Sagittal cerebellar microbands of taurine neurons immunocytochemical demonstration by using antibodies against taurine-synthesizing enzyme cysteine sulfate acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 4221-4225, 1982
- 32) Childers SR: Opioid receptor-coupled second messenger systems. *Life Sci* 48: 1991-2003, 1991
- 33) Brownstein MJ: A brief history of opiates,

- opioid peptides and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 5391–5393, 1993
- 34) Hokfelt T, Elde R, Johansson O, et al: The distribution of enkephalin-immunoreactive cell bodies in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 5: 25–31, 1977
 - 35) Khachaturian H, Lewis ME, Watson SJ: Enkephalin systems in diencephalon and brainstem of the rat. *J Comp Neurol* 220: 310–320, 1983
 - 36) Merchenthaler I, Maderdrutt JL, Altschuller RA, et al: Immunocytochemical localization of proenkephalin-derived peptides in the central nervous system of the rat. *Neuroscience* 17: 325–348, 1986
 - 37) Beitz CAJ, Clements JR, Ecklund J, et al: The nuclei of origin of brainstem enkephalin and cholecystokinin projections to the spinal trigeminal nucleus of the rat. *Neuroscience* 20: 409–425, 1987
 - 38) Pompeiano O, Brodal A: The origin of vestibulo-spinal fibers in the cat: an experimental-anatomical study with comments on the descending medial longitudinal fasciculus. *Arch Ital Biol* 95: 166–195, 1957
 - 39) Nyberg-Hansen R: Origin and termination of fibers from the vestibular nuclei descending in the medial longitudinal fasciculus: an experimental study with silver impregnation methods in the cat. *J Comp Neurol* 122: 355–367, 1964
 - 40) Nomura I, Semba E, Kubo T, et al: Neuropeptides and gamma-aminobutyric acid in the vestibular nuclei of the rat: an immunohistochemical analysis. *Brain Res* 311: 109–118, 1984
 - 41) Crampton GH, Daunton NG: Systematic naloxon increases the incidence of motion sickness in the cat. *Pharmacol Biochem Behav* 57: 827–829, 1983
 - 42) Allen ME, McKay C, Eaves DM, et al: Naloxon enhances motion sickness: endorphins implicated. *Aviat Space Environ Med* 57: 647–653, 1986
 - 43) Carpenter DO, Hori N: Neurotransmitter and peptide receptors on medial vestibular nucleus neurons. *Ann NY Acad Sci* 656: 668–686, 1992
 - 44) Flohr H, Lüneburg U: Effects of ACTH 4–10 on vestibular compensation. *Brain Res* 248: 169–173, 1982
 - 45) Igarashi M, Ishikawa K, Ishii M, et al: Effect of ACTH-(4–10) on equilibrium compensation after unilateral labyrinthectomy in the squirrel monkey. *Eur J Pharmacol* 119: 239–242, 1985
 - 46) Gilchrist DPD, Smith PF, Darlington CL: ACTH 4–10 accelerates ocular motor recovery in the guinea pig following vestibular deafferentation. *Neurosci Lett* 118: 14–16, 1990
 - 47) Darlington CL, Smith PF, Hubbard JI: Guinea pig medial vestibular nucleus neurons in vitro respond to ACTH (4–10) at picomolar concentrations. *Exp Brain Res* 82: 637–640, 1990
 - 48) Nakanishi S: Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci* 14: 123–136, 1991
 - 49) Ohkubo H, Nakanishi S: Molecular characterization of the three tachykinin receptors. *Ann NY Acad Sci* 632: 53–62, 1991
 - 50) Carpenter MB, Huang Y, Pereira AB, et al: Immunocytochemical features of the vestibular nuclei in the monkey and cat. *J Hirnforsch* 31: 583–599, 1990
 - 51) Cuello AC, Kanazawa I: The distribution of substance P. Immunoreactive fibers in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 178: 129–156, 1978
 - 52) Vincent SR, Satoh K, Armstrong DM, et al: Substance P in the ascending reticular system. *Nature* 306: 688–691, 1983
 - 53) Standaert DG, Saper CB, Rye DB, et al: Colocalization of atriopeptin-like immunoreactivity with choline acetyltransferase and substance P-like immunoreactivity in the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei in the rat. *Brain Res* 382: 163–168,

- 1986
- 54) Vibert N, Serafin M, Vidal P-P, et al: Effects of substance P on medial vestibular nucleus neurons in guinea-pig brainstem slice. *Eur J Neurosci* 8: 1030-1036, 1996
- 55) Dourish CT: Piribedil: behavioral, neurochemical and clinical profile of a dopamine agonist. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 7: 3-27, 1983
- 56) Momiyama T: Dopamine-induced presynaptic modulation of excitatory and inhibitory transmission in the central nervous system. In eds Kuba K, Higashida H, Brown DA, et al. *Slow synaptic responses and modulation*. pp 410-415, Springer-Verlag, Tokyo, 1999

原稿到着：平成11年7月30日

別刷請求先：靱山俊彦

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

岡崎国立共同研究機構 生理学研究所

大脳皮質機能研究系 脳形態解析研究部門

E-mail: tmomi@nips.ac.jp