9. 前庭機能とアルコール

氏原 久充

Vestibular Function and Alcohol

Hisamitsu Ujihara

Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School

Alcohol affects the oculomotor system and postural reflex, and vestibular nuclei are thought to be involved in both. In the medial vestibular nucleus (MVN), alcohol potentiates the effect of γ -aminobutylic acid (GABA). Spontaneously firing MVN neurons were examined for alcohol in a brain stem slice. GABA suppressed the spikes evoked by local stimulation in the MVN neuron at the IC₅₀ of 2 mM. One-percent alcohol potentiated the inhibitory effect of GABA, and the IC₅₀ decreased to about 0.3 mM. Acutely dissociated MVN neurons showed similar spontaneous activity. Alcohol (0.01%) also potentiated the inhibitory effect of GABA in this preparation. The vestibular nuclei were particularly sensitive to alcohol in the brain. Therefore, the effect of alcohol is thought to be based on the potentiation of the action of GABA.

Key words: alcohol, vestibular nuclei, GABA, electrophysiology

目 次

1. はじめに
2. 前庭眼反射 (Vestibulo-ocular Reflex)
3. 生体位での前庭神経核ニューロン活動に対するアルコールの影響
4. 前庭神経核の摘出標本に対するアルコールの影響
5. 慢性アルコール症と前庭機能
6. おわりに

1. はじめに

飲酒による影響として酩酊があらわれるのは当然であるが、身体的徴候としては眼球運動の異常や動揺歩行が挙げられる。Barnes¹⁾ は、アルコール摂取後の追視運動の異常と、前庭眼反射の定点固視による抑制の不全からアルコールの作用

点を眼球運動系にあると推測している。すなわち、アルコールによって視覚情報による眼球運動の補正が損なわれるという仮説である。一方、Tianwu ら²⁾ は、前庭眼反射、カロリックテスト、姿勢反射の異常からアルコール摂取が眼球運動系だけでなく前庭系の機能も損なうと結論している。

アルコールの中枢神経系への急性効果を2-デオキシングコース法によって調べた Eckardt ら³⁾ の結果によれば、アルコール摂取によって糖代謝の低下する部位として、聴覚に関係する皮質および皮質下構造のほかに、縫線核、前庭核、小脳虫部などが挙げられており、アルコール摂取により前庭機能が障害される可能性があると考えられる。そこで本論ではアルコールによる前庭機能の変化について考察することにする。

2. 前庭眼反射 (Vestibulo-ocular Reflex)

両眼視には十二の眼球筋の協調運動が必要であり、それによって頭部の運動による固視点のずれが補正される。この眼球筋の協調運動を調節する神経回路の中で、頭部の水平運動に対する前庭眼反射についての理解が最も進んでいる。水平前庭眼反射の様子を模式図を使って簡単に説明する(図1)。頭部を左方向に回転した場合、左の水平三半規管が刺激されて左前庭核への入力が増加する。右三半規管から右前庭核への入力は逆に減少する。この結果、右外眼直筋および左内眼直筋の緊張が増加し、左外眼直筋および右内眼直筋が弛緩する。左三半規管からの入力の増加は左内側前庭核と左外側前庭核の興奮性および抑制性の介在ニューロンを興奮させる。これらのニューロンは、(i) 左内側前庭核からの交差性興奮性神経線維が右外転神経核の運動ニューロンを直接興奮させ右外眼直筋を収縮させる。さらに外転神経核

より内側縦束を介して左動眼神経核の運動ニューロンを興奮させて左内眼直筋を収縮させる、(ii) 左内側前庭核の抑制性ニューロンが同側の外転神経核運動ニューロンを抑制して左外眼直筋の緊張を減少させ、また介在ニューロンを介して右内眼直筋の緊張を減少させる、(iii) 左内側前庭核の興奮性ニューロンが右内側前庭核の介在ニューロンを介して右外転神経核への抑制性ニューロンを興奮させる、(iv) 左外側前庭核ニューロンが左動眼神経核の左内眼直筋運動ニューロンを抑制する。前庭眼反射は小脳虫部からの調節を受けており、代償性適応などに関係しているといわれている。視覚系よりの入力や、さらに上位の中枢からの調節も受ける。

前述のように Barnes¹⁾ は、アルコール摂取によって視覚による前庭眼反射の抑制が解除されること、さらに視覚刺激をなくした条件での前庭眼反射にはアルコールによる影響がほとんど見られ

図1 水平前庭眼反射の模式図

左三半規管からの投射だけを簡略化して示している。白いニューロンが興奮性、黒いニューロンが抑制性を表す。

ないことから⁴⁾、視運動系に対するアルコールの影響を強調している。一方、アルコールによって前庭眼反射が抑制されるという報告も散見される²⁾⁵⁾⁶⁾。アルコール摂取によって、前庭眼反射の強度が減弱する、あるいは回転刺激の前庭眼反射誘発閾値が上昇することは、アルコールによる前庭神経核への影響を示唆している。前庭眼反射においては抑制性ニューロン、つまり GABA 作動性ニューロンが重要な役割を果たしており、アルコールの GABA 受容体への作用によって前庭眼反射の異常が出現するのかもしれない。

3. 生体位での前庭神経核ニューロン活動に対するアルコールの影響

前庭神経核は、上側 (SVN)、内側 (MVN)、外側 (LVN)、下行 (DVN) の各神経核に細分され、SVN と MVN は、主に眼球運動に関係する諸神経核に神経線維を投射しており、LVN と DVN は主に脊髄に神経線維を送って身体の平衡に関与していると考えられている。前庭神経核ニューロンを生体位で細胞外記録した場合、活発な自発発火をしているニューロンを数多く捉えることができる。これらのニューロンは、水平回転運動に反応して、自発発火量を増加あるいは減少させることが多く、三半規管からの入力を直接あるいは間接的に受けていることがわかる。また、内耳に電

気刺激を与えることで同側の前庭神経核から単シナプス性あるいは多シナプス性の誘発反応を記録することができる。微小電気泳動法を使って、内耳電気刺激によって誘発された外側前庭神経核ニューロンおよび内側前庭神経核ニューロンのスパイク発火に対するアルコールの影響を検討した結果、外側前庭神経核ニューロンの単シナプス性スパイクがアルコールによって抑制され、外側前庭神経核ニューロンの多シナプス性スパイクや内側前庭神経核ニューロンの誘発スパイクには影響がないことがわかっている⁷⁾。さらに、アルコールは GABA_A 受容体に作用して GABA に対する感受性を高めるので、GABA とアルコールの相互作用を検討する必要がある。水平回転刺激に反応する内側前庭神経核ニューロンのスパイクに対して、GABA の微小電気泳動法による投与は発火を抑制するが、アルコールの投与では変化が見られない⁸⁾。しかし、アルコールを GABA と同時に投与した場合、GABA のスパイク発火抑制作用が増強される。この効果は、GABA_A 受容体の特異的な拮抗薬であるピククリンやピクロトキシンを同時に投与することで消滅することから、GABA_A 受容体を介した反応であることがわかる。図 2 に示すように、内耳の電気刺激によって誘発される内側前庭神経核のスパイク発火におい

図2 内耳電気刺激に対する内側前庭核ニューロンの反応 (文献9より改変)

でも同様の現象が認められる⁹⁾。以上のことから、前庭神経核ではアルコールは神経活動を抑制する方向に作用し、この作用は GABA_A 受容体を介するものであると考えられる。

4. 前庭神経核の摘出標本に対するアルコールの影響

ラットの脳幹部を長軸に直角方向に 300~500 μm にスライスすることで前庭神経、内側前庭核、外側前庭核を含む切片標本が得られる¹⁰⁾。内側前庭神経核細胞でニューロン活動を記録すると 1~30 Hz の頻度で自発発火しているニューロンを数多く記録することができる。細胞内電位をみるとあたかも心臓のペースメーカー電位のような基線の変化を示す (図 3)。これらのニューロンはコリン性作動薬のカルバコールを灌流投与することで自発発火を増加させるものが多く、前庭神経核においてアセチルコリンが重要な役割を果たしていることを示唆している。アルコールの灌流投与 (~1%) では自発発火に影響が見られないことが多いが、時々低濃度のアルコール投与で用量依存性に自発発火の減少するニューロンを記録することがある。図 4 に示すように、内側前庭核近傍に刺激電極を刺入して誘発スパイクを記録することも可能である⁹⁾。刺激後のスパイク発火潜伏時は 1.2~1.8 ms で、50 Hz の高頻度刺激に対してスパイク発火が追従できないことから経シナプ

図 3 スライス標本の内側前庭核ニューロンの自発発火 (文献10より改変)

性の反応であることがわかる。この誘発スパイクに対する GABA の影響を見てみると、スパイク発火を 50% 抑制する GABA の濃度、すなわち IC₅₀ 値は 2 mM 程度であろうと推定される。ア

図 4 スライス標本の内側前庭核ニューロンの局所電気刺激による反応 (文献 9 より改変)

ルコール存在下で GABA の IC_{50} 値を測定すると、アルコール濃度 0.1% ではほとんど変化が見られないが、1% 存在下では IC_{50} 値が約 0.3 mM に低下しており、アルコールの存在が GABA に対するニューロンの反応性を増加させたことになる。

摘出した内側前庭神経核を蛋白分解酵素によって処理した後、カルシウムとマグネシウムを除いた人工脳脊髄液とともにビペッティングすることによって内側前庭神経核ニューロンを単離することが可能である。この急性単離ニューロンは直径 20~50 μm の大きさで、遠位の樹状突起は失われていることが多いが、近位樹状突起は保たれている¹¹⁾。このニューロンに対してホールセルパッチクランプ法を適用して膜電位あるいは電位固定下に膜電流を測定した¹²⁾。急性単離ニューロンも 10~50 Hz の頻度で自発発火しており、静止膜電位は -50~-70 mV であった。100 μM の GABA をパルス投与することでこの自発発火が抑制されるが、10 μM のピククリンの存在下ではこの GABA の反応が見られなかったことから、自発発火の抑制は $GABA_A$ 受容体を介したものであると考えられる (図 5)。膜電位を -30 mV に固定して GABA により誘発される膜電流を観察したところ、1~100 μM の GABA の投与により濃度依存性の外向き電流が観察された (図 6)。この電流は 0.01% のアルコール存在下では有意に増強した。

スライス標本と単離ニューロンにおける、GABA の抑制作用に対するアルコールの増強作用にはその濃度に明らかな差を認め、単離ニューロンの方がアルコールに対してより敏感であると

図 5 急性単離内側前庭核ニューロンの自発発火 (文献12より改変)

誘発電流 (pA)

図 6 急性単離内側前庭核ニューロンの GABA 誘発電流 (文献12より改変)

いえるが、これは支持細胞の有無によるものと考えられよう。アルコールは脂溶性が高く、スライス標本ではニューロンを取り巻くグリア細胞によって容易に吸収され代謝されるだろう。

内側前庭神経核細胞ではアルコールによる GABA 反応の増強を認めたが、アルコールの作用には脳部位による差異があるようである。皮質^{13)~15)} や海馬¹³⁾、後根神経節¹⁶⁾ のニューロンではアルコールによる GABA 反応の増強が見られるが、青斑核¹⁷⁾ や脊髄¹⁸⁾ のニューロンでは影響がない。このような差異が生じる原因として脳部位による $GABA_A$ 受容体の質的な差が考えられる。 $GABA_A$ 受容体は、塩素イオンを選択的に通過させるイオンチャンネルを形成しており、主に α 、 β 、 γ の 3 種類のサブユニットが 2 個の α 、1 個の β 、2 個の γ で 5 量体を形成していると考えられている。 α サブユニットには 6 種類、 β と γ サブユニットにはそれぞれ 3 種類の亜型があり、mRNA スプライシングによる L 型、S 型も加えると莫大な種類の $GABA_A$ 受容体が存在することになる。この中で最も普遍的に存在する $GABA_A$

受容体は、 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ であり、 $\alpha 2\beta n\gamma 2$ 、 $\alpha 3\beta n\gamma 2$ 、 $\alpha 2\beta n\gamma 1$ がそれに続く¹⁹⁾。Wafford ら²⁰⁾ によれば、アルコールにより反応が増強されるのは $\alpha 1\beta 1\gamma 2L$ であり、 $\gamma 2S$ サブユニットに存在しない 8 個のアミノ酸配列のプロテインキナーゼ C によるリン酸化がアルコールによる増強と関係している²¹⁾ とのことであるが、これに反対する意見もあり²²⁾、今後の検討が必要である。

5. 慢性アルコール症と前庭機能

Sasa ら²³⁾ は、20年以上の飲酒歴があり、3 ヶ月以上の断酒を行っている33人の日本人を検査した結果、全例に前庭機能障害を認め、6 人が末梢性、12 人が中枢性、15 人が混合性であったと述べている。2 年以上の断酒の結果、末梢性前庭機能障害は改善の傾向がみられた。また223人のアルコール依存者と96人の薬物依存者を検討した Jozefowicz-Korczynska ら²⁴⁾ の結果では、両者に中枢性前庭機能障害を認めており、その検出のためには ENG が有力な手段となると言っている。伊藤ら²⁵⁾ は、37人のアルコール依存症患者に対して神経耳科的検査を行い、閉眼時の重心動揺や眼球運動に異常を認めており、小脳前葉、脊髄小脳路、前庭系の障害の存在を示唆している。以上のように、長期の大量飲酒は前庭系に障害をもたらす可能性があるが、断酒によってある程度その障害は改善するものと思われる。

6. おわりに

前庭神経系に対するアルコールの影響を人における知見と動物実験の結果を交えて述べた。前庭神経核は、中枢神経系の中でもアルコールに対して敏感な部位のひとつであり、アルコールの長期大量摂取によって障害を受ける。アルコールは、おそらく最も普遍的に人類によって用いられている薬物でありながら、その作用の解明は充分進んでいるとはいえない。今後一層の努力が必要であろう。

文 献

- 1) Barnes GR: The effects of ethyl alcohol on visual pursuit and suppression of the vestibulo-ocular reflex. *Acta Otolaryngol Suppl* (Stockh) 406: 161-166, 1984
- 2) Tianwu H, Watanabe Y, Asai M, et al: Effects of alcohol ingestion on vestibular function in postural control. *Acta Otolaryngol Suppl* (Stockh) 519: 127-131, 1995
- 3) Eckardt MJ, Campbell GA, Marietta CA, et al: Acute ethanol administration selectively alters localized cerebral glucose metabolism. *Brain Res* 444: 53-58, 1988
- 4) Barnes GR, Crombie JW, Edage A: The effects of ethanol on visual-vestibular interaction during active and passive head movements. *Aviat Space Environ Med* 20: 695-701, 1985
- 5) Matsui Y, Kashii S, Sasa M, et al: Ethanol inhibits vestibular and caloric nystagmus without affecting optokinetic nystagmus in rabbits. *Jpn J Pharmacol* 50: 119-124, 1989
- 6) Mughni WN, Ross LE: Alcohol and workload as factors affecting the detection of angular acceleration. *Aviat Space Environ Med* 67: 1148-1151, 1996
- 7) Kashii S, Ito J, Matsuoka I, et al: Effect of ethanol applied by electrosimulation on neurons in the lateral and medial vestibular nuclei. *Jpn J Pharmacol* 36: 153-159, 1984
- 8) Nakamura J, Sasa M, Takaori S: Ethanol potentiates the effect of gamma-aminobutylic acid on medial vestibular nucleus neurons responding to horizontal rotation. *Life Sci* 45: 971-978, 1989
- 9) Sasa M, Ujihara H, Nakamura J, et al: Potentiation by ethanol of GABA action on medial vestibular nucleus neurons. In eds Kuriyama K, Takada A, Ishii H. *Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism*. pp 221-224, Elsevier Science Publishers B.V., the Netherlands, 1988
- 10) Ujihara H, Akaike A, Sasa M, et al: Electrophysiological evidence for cholinceptive neurons in the medial vestibular nucleus: Studies on rat brain stem in vitro. *Neurosci Lett* 93: 231-235, 1988
- 11) Sakai N, Ujihara H, Ishihara K, et al: Electrophysiological and pharmacological characteristics of ionotropic glutamate receptors in medial vestibular nucleus neurons: A whole cell patch clamp study in acutely dissociated

- neurons. *Jpn J Pharmacol* 72: 335-346, 1996
- 12) Ishihara K, Ujihara H, Akaike A, et al: Ethanol reduces spontaneous firing and potentiates GABA-induced currents in acutely dissociated rat medial vestibular nucleus neurons. *Jpn J Alcohol & Drug Dependence* 33: 252-262, 1998
 - 13) Aguyayo LG: Ethanol potentiates the GABA_A-activated Cl⁻ current in mouse hippocampal and cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 187: 127-130, 1990
 - 14) Reynolds JN, Prasad A: Ethanol enhances GABA_A receptor-activated chloride currents in chick cerebral cortical neurons. *Brain Res* 564: 138-142, 1991
 - 15) Tsujiyama S, Akaike A, Ujihara H, et al: Potentiation by ethanol of GABA-induced current and facilitation of its desensitization in cultured rat cortical neurons. *Gen Pharmacol* 28: 375-380, 1997
 - 16) Nishio M, Narahashi T: Enhancement of GABA-activated chloride current in rat dorsal root neurons. *Brain Res* 518: 283-286, 1990
 - 17) Osmanovic SS, Sheffer SA: Enhancement of current induced by superfusion of GABA in locus coeruleus neurons by phenobarbital, but not ethanol. *Brain Res* 517: 324-329, 1990
 - 18) Barker JL, Harrison NL, Lange GD, et al: Potentiation of γ -aminobutylic acid-activated chloride conductance by a steroid anesthetic in cultured rat spinal cord neurons. *J Physiol* 386: 485-501, 1987
 - 19) Whiting PJ, McKernan RM, Wafford KA: Structure and pharmacology of vertebrate GABA_A receptor subtypes. *Int Rev Neurobiol* 38: 95-137, 1995
 - 20) Wafford KA, Burnett DM, Leidenheimer NJ, et al: Ethanol sensitivity of the GABA_A receptor expressed in *Xenopus* oocytes requires 8 amino acids contained in the gamma 2L subunit. *Neuron* 7: 27-33, 1991
 - 21) Wafford KA, Whiting PJ: Ethanol potentiation of GABA_A receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the γ 2 subunit. *FEBS Lett* 313: 113-117, 1992
 - 22) Siegel E, Baur R, Malherbe P: Recombinant GABA_A receptor function and ethanol. *FEBS Lett* 324: 140-142, 1993
 - 23) Sasa M, Takaori S, Matsuoka I, et al: Peripheral and central vestibular disorders in alcoholics. A three-year follow-up study. *Arch Otorhinolaryngol* 230: 93-101, 1981
 - 24) Jozefowicz-Korczynska M, Lukomski M, Kurnatowski P: Vestibular system in alcohol and drug. *Mater Med Pol* 26: 123-126, 1994
 - 25) 伊藤彰紀, 坂田栄治: アルコール依存者に対する神経耳科学的検討. *日耳鼻会報* 99: 1110-1118, 1996

（原稿到着：平成11年8月31日
別刷請求先：氏原久充
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知医科大学神経精神医学教室）