11. 前庭代償の薬理

山中 敏彰

Pharmacology in Vestibular Compensation

Toshiaki Yamanaka

Department of Otolaryngology, Nara Medical University

Vestibular compensation, the behavioral recovery that occurs following the removal of afferent input from one vestibular organ or nerve, is a useful experimental model of lesion-induced plasticity in the central nervous system. While the recovery of resting activity in the vestibular nuclei ipsilateral to the lesioned side is involved in the process of vestibular compensation, the neuropharmacological mechanisms underlying neuronal recovery are unknown.

This review focuses on the pharmacological basis of vestibular compensation to clarify the changes in the neurochemical or synaptic organization of the vestibular nuclei and discusses the neurochemical mechanisms underlying the development of vestibular compensation.

Key words: vestibular compensation, vestibular nucleus, neurotransmitters, pharmacology

目 次

1. はじめに
2. 代償の過程と神経機構

2.1. 急性期

2.1.1. 導入期

2.1.2. 進行期

2.2. 慢性期

2.2.1. 維持期

2.2.2. 完成期

3. 代償における神経伝達物質の役割

3.1. アミノ酸

3.1.1. グルタミン酸

3.1.2. GABA

3.2. アセチルコリン

3.3. モノアミン

3.3.1. ヒスタミン

3.3.2. ドーパミン

3.3.3. ノルアドレナリン

3.3.4. セロトニン

3.4. 神経ペプチド

3.4.1. ACTH- (4-10)

3.4.2. オピオイド, その他

4. 代償のメカニズム

4.1. シナプス再生

4.2. Denervation supersensitivity

4.3. Metaplasticity

5. 代償過程における GABA レセプターの機能
適応

6. おわりに

1. はじめに

一側迷路破壊 (UL) すなわち片側の末梢前庭受容器を除去すると、健側向きの自発眼振、障害側への頭部および頸部の偏位、および障害側上下肢の屈曲、健側の伸展、さらには障害側向きの体軸回転および回転歩行などの特徴的な激しい眼運動および体平衡失調症状が生じる。しかし驚くことにこれらの激しい症状は時間の経過とともに急速に改善していき、ほとんどあるいは完全に消失するに至る。このような一側前庭障害に起因する平衡機能障害の自然寛解は前庭代償と呼ばれ、障害側の末梢前庭および前庭神経の再生が認められないことから中枢神経系の可塑性によってなされ则认为られている¹⁾²⁾。これは前庭神経核 (VN) を中心とした、小脳、下オリーブ核、脳幹網様体、大脳皮質、および脊髄を含んだ中枢前庭系における神経活動の再編成の結果であるが、この急速な前庭代償の発現や進行をシナプス発芽や神経再生で説明づけるのが困難であることから、むしろこれを前庭系ニューラルネットワークにおける情報伝達の変化で解釈することの方が妥当と思われる。このような観点から、本論では一側迷路からの情報入力消失により引き起こされる中枢前庭系の可塑性における神経伝達物質の役割について説明し、前庭代償の薬理学的機序について考察する。

2. 代償の過程と神経機構

末梢前庭からの興奮性伝達が消失することにより引き起こされる両側 VN ニューロンの活動性やその反応性の不均衡が原因となって生じる UL 後の平衡障害は静的症状 (static symptom) と動的症状 (dynamic symptom) に分類される。静的症状は頭部運動のない状態でも眼運動や姿勢に影響がでる平衡障害であり、自発眼振、眼球斜偏位や頭部偏位などで示される。一方、動的症状は頭部回転運動などにより誘発される症状で、前庭動眼反射の方向優位性や利得の低下で表される³⁾。代償の過程は急性期と慢性期に分けられ、さらに前者はⅠ. 導入期、Ⅱ. 進行期、そして後者はⅢ. 維持期、Ⅳ. 完成期に分類できる。

2.1. 急性期

2.1.1. 導入期

UL 直後の状態で代償が開始される時期である。末梢前庭からの情報入力の欠落のため障害側

VN ニューロンの活動は低下・消失する。このため健側 VN に対しての交連性抑制がとれ、健側 VN ニューロン活動は亢進する。このような一連の反応は健側から障害側に対しての交連性抑制を亢進させて、さらに障害側 VN ニューロンに抑制をかける。この結果、UL 直後には両側 VN の活性の著しい不均衡が生じ、激しい静的症状が出現する (図1)。この両側 VN 間の著明な不均衡が可塑を導き、そして代償機転を駆動させる主因となる。

2.1.2. 進行期

代償が導入されると障害側および健側 VN における神経化学的な機能特性の変化が誘導されて代償機転が進行していく。この機能変化に応じて両側 VN の活動性の不均衡が減少し、静的症状は劇的に軽減される。ニューロンの活動性の不均衡がなくなると静的症状も消失する。この進行期は動物種によって異なり、ラットやモルモットは2-3日⁴⁾、ネコは約5日で⁵⁾、またサルは約3週⁶⁾、さらに人間は1週程度⁷⁾で静的症状が消失するとされている。代償進行期における障害側 VN の活動は *in vivo* の電気生理学実験では正常より低下を示している。しかし最近の *in vitro* の実験で障害側 VN の活動性が逆に亢進することが示されており⁸⁾、分子生物学的研究でも *c-fos* mRNA や *Fos Protein* の発現が障害側 VN に認められている⁹⁾ ことから、代償進行期においては障害側ニューロンの内因性活動が自律的に回復している可能性が示唆されている。

2.2. 慢性期

2.2.1. 維持期

この時期には障害側の VN ニューロンが健側とはほぼ同様の活動性となり電氣的に平衡状態になる。静的代償が達成された後、回復した障害側 VN ニューロンの活動性が維持されると静的症状はもはや出現しないが、頭部運動に対する反応性の低下が存続するため動的症状は残存する。この動的症状は両側 VN 間のニューロン反応性の不均衡の減少とともに徐々にではあるが改善していく。

2.2.2. 完成期

障害側 VN においてニューロンの反応性の低下も回復して正常化すると、回転などの動的刺激を行っても症状が出現しなくなり、動的代償が達

図1 一側迷路破壊 (UL) 後の前庭動眼および前庭脊髄回路

一側迷路破壊後の静的症状 (自発眼振および体平衡偏倚) が出現する神経機序を示す。MVN: medial vestibular nucleus, LVN: lateral vestibular nucleus, SMN: spinal motor neuron, EM: extensor muscle, MR: medial rectus muscle, LR: lateral rectus muscle, III: oculomotor nucleus, VI: abducens nucleus, HSC: horizontal semicircular canal, Glu: glutamate, Gly: glycine。

成される。しかし実際にはあらゆる動物種において前庭動眼反射の利得の左右差が UL 後数ヵ月から数年の時点でも残存しており、動的症状は永久に存続するものとされている¹⁰⁾。前庭代償の完成には一部限界があるものと思われる。

3. 代償における神経伝達物質の役割

前庭代償は中枢前庭系の可塑によりなされるが、末梢前庭よりの一次中継核であり中枢領域からも多くの入力を受けている VN がその中心となって働いていることから、VN ニューロンにおける神経化学的な機能変化が代償進行に重要な役

割を担っていると考えられている。そこで本項ではとくに VN に対して情報を入力させる神経伝達物質および関連物質 (図2) についての代償に関わる知見を述べる。

3.1. アミノ酸

3.1.1. グルタミン酸

前庭代償に対するグルタミン酸に関する研究は多くなされている。末梢前庭から VN への入力が主にグルタミン酸性であり¹¹⁾¹²⁾、内耳破壊によりその入力が永久に脱落するため、代償過程において VN にグルタミン酸レセプターの機能変化

図2 前庭神経核における神経伝達物質の入力

が生じる可能性があるからである。行動薬理学的研究では、グルタミン酸レセプターのサブタイプである NMDA 型レセプター拮抗薬の全身投与や障害側 VN への直接投与によりモルモットの前庭代償の進行が阻害されたり¹³⁾、代償の完成後ではなく進行中に脱代償が生じた¹⁴⁾¹⁵⁾ことから障害側 VN に NMDA 型レセプターの up regulation が生じる可能性が示唆されている¹⁶⁾。しかし免疫組織学的実験ではラットの UL 2 週-1 年後ではレセプターの数の増加や親和性の亢進は認められなかったとしており¹⁷⁾、また脳幹スライスを用いた実験で UL がなされたモルモットの 3 日-2 ヶ月の間の代償過程においては NMDA 型レセプターの作動薬および拮抗薬のいずれもがそれらに反応するニューロンの数や興奮性を変化させなかったとしている¹⁸⁾。さらにカエルでの in vitro 電気生理学実験でも前庭代償に関与する NMDA レセプターの up regulation が証明されておらず¹⁹⁾、UL 障害側 VN の活動性の回復をグルタミン酸の supersensitivity で説明できる結果は得られてい

ない。このことについて、今まで UL 後の症状が強く出現している代償急性期において検討した報告はされておらず、今後は VN におけるレセプターの機能変化を代償過程において経時的に調べることが重要と思われる。一方、UL 後の VN のグルタミン酸量を測定した実験では、ラットで UL 後 2-30 日にかけてグルタミン酸レベルが健側に比べて減少しており、末梢からのグルタミン酸性入力消失により誘発されたことが示唆されている²⁰⁾。また、リスザルではすべての平衡障害が回復した UL 10 ヶ月後において障害側と健側の間にグルタミン酸量の差がなかったことから、UL 直後に障害側で減少したグルタミン酸が代償完成期には元に回復していることがわかり、代償過程において脊髄から VN へのグルタミン酸性入力の活性化が生じていることが考察されている²¹⁾。代償の進行そして完成には障害側 VN ニューロンに対する他の中枢前庭系からのグルタミン酸性入力の賦活が不可欠のように思われる。

3.1.2. GABA

GABA は前庭反射の機能調節に重要な役割を演じる、前庭神経系の抑制性神経伝達物質である。そのため一側迷路破壊後には前庭系の GABA 作働性ニューラルネットワークの劇的な機能変化が誘導されるものと考えられる。前庭神経から VN への興奮性入力除去されると、障害側 VN の活性が低下あるいは消失することにより健側 VN ニューロンに対しては GABA 作働性の交連性抑制入力が増加する。一方、障害側ニューロンに対しては活動亢進した健側ニューロンにより交連性抑制入力が増加する。このメカニズムからは障害側には GABA レセプターの down regulation、健側には up regulation が誘発されると推測できる。この点を究明するためにいくつかの報告がある。リスザルの UL 3-6 日後の障害側 VN 領域では GABA の免疫反応性が上昇するとされているが²²⁾、ラットの VN 抽出組織から測定した GABA 濃度は両側の VN で代償初期に減少するも、障害側および健側の間で有意な差が認められなかったとしている²³⁾。しかし UL 後 3 時間以内にラットの障害側 VN で GABA_A レセプターと共役しているベンゾジアゼピン結合の減少が免疫組織学的に観察された、GABA_A レセプターの down regulation を直接証明した報告がある²⁴⁾。さらに最近、UL 後のラット脳幹切片を用いて前庭神経核細胞に対する GABA の薬理学的反応性が電気生理学的に検討されており、UL 4 時間後で障害側に GABA_A レセプターの機能的 down regulation、健側に up regulation が認められ、代償進行期に急速な GABA_A レセプターの機能適応が誘導されたことが示されている²⁵⁾。この現象に関する代償の薬理学的機序については後に詳述する。

3.2. アセチルコリン

アセチルコリンも興奮性の一次求心性伝達物質の一つであると考えられており²⁶⁾²⁷⁾、UL 後の代償に影響を及ぼす可能性がある。コリン作働薬や抗コリンエステラーゼがカエルで脱代償を示し²⁸⁾²⁹⁾、逆にアトロピンなどのコリン拮抗薬がリスザルで過代償を引き起こすことが報告されている³⁰⁾。最近の研究で、アセチルコリンエステラーゼの染色がカエルの UL 6 時間後に健側では不変、障害側吻側のみで低下していたが、この両側

VN 間の不均衡は徐々に減少しながらも術後 30 時間、3 週、1 年においても認められたとしており、アセチルコリンと UL 後の眼運動系や体平衡系の回復過程に深いつながりがあることを示唆している³¹⁾。

3.3. モノアミン

3.3.1. ヒスタミン

ヒスタミンはめまい疾患における悪心・嘔吐や動揺病の発症に関与していると考えられ、それらの症状を抑制するために抗ヒスタミン薬が臨床的によく用いられているが、前庭代償におけるヒスタミンの役割についてはよく知られていない。抗ヒスタミン作用を有するジメンヒドリネートがネコの動的動眼反射や静的体平衡の回復を遅らせるとしており³²⁾、この結果からは内因性のヒスタミンが代償機転に不可欠であることが示唆される。一方で H1 レセプターの部分作働薬で、H3 オートレセプターの拮抗薬であるベータヒスチンは、ネコの前庭神経切断後の前庭症状の回復を早めるとされており³³⁾、これはベータヒスチンが他の抗ヒスタミン薬と違い、部分作働薬であるために過剰なヒスタミンの作用だけを抑制したからと考えられている。VN にヒスタミンレセプターが存在することは知られているが³⁴⁾、最近のネコを用いた免疫組織学実験³⁵⁾でベータヒスチンを投与した場合に両側の VN および tuberomammillary 核でのヒスタミン免疫反応性の低下があり、前庭神経切断 1、3 および 52 週後にも同部位でヒスタミン染色の減少が認められたことから、UL 後には tuberomammillary 核を介して VN に投射しているヒスタミン作働性ニューロンが活性化され、その結果、過剰なヒスタミンが VN に遊離されて急性平衡症状が発現するものとしている。

3.3.2. ドーパミン

以前からドーパミンに関しては形態学的に VN の細胞や神経終末においてその局在は確認されていないが、ドーパミンの前駆体である L-dopa の静脈内投与でネコの外側 VN の神経活動が亢進すること³⁶⁾や in vitro で D₂ レセプターの作働薬であるピリペジールやキンピロールがモルモットの内側 VN ニューロンの脱分極を誘発させること³⁷⁾から電気生理学的にレセプターの存在が示唆されている。前庭代償に対してはドーパミン拮抗薬であるクロルプロマジンがモルモットでは遅

延させ³⁸⁾, カエルで影響を与えなかった³⁹⁾とされている。

3.3.3. ノルアドレナリン

VN は青斑核由来のノルアドレナリン性ニューロンの入力を受けており, α , β アドレナリン作動性レセプターを有していることがラットで形態学的に確認されている⁴⁰⁾。電気生理学的にもラットにおいて, ノルアドレナリンにより抑制されたVN ニューロン活動が α アドレナリンレセプター拮抗薬で阻害されることが報告され, α アドレナリンレセプターの存在が示唆されている⁴¹⁾。前庭代償に対しては, 神経終末よりノルエピネフリン遊離を増加させる作用をもつアンフェタミンがネコで促進作用を発現させ³²⁾, またノルエピネフリンの作動薬であるクロニジンが頭部偏位の脱代償を, 反対に拮抗薬であるフェントラミンが過代償を引き起こすことがカエルで報告されている⁴²⁾。以上からはノルアドレナリン系薬物は前庭代償に対して劇的な影響を及ぼすようであるが, 未だ前庭神経系におけるこれらの物質の役割が明らかではなく, 作用機序に関しては検討の余地を残している。

3.3.4. セロトニン

セロトニンが不安やストレスに関連深いことは知られているが, そのような状態にあるとめまいが発症しやすく, またその改善が遅延することが臨床的に経験される。実際に代償がストレス刺激により遅延することがラットで報告され, セロトニンの関与が示唆されている⁴³⁾。VN には 5-HT レセプターの存在が確認され⁴⁴⁾, 縫線核からセロトニン作動性入力を受けていることが知られており, これが 5-HT_{1A} レセプターを介して眼運動系に投射するニューロンの活動に対して抑制作用を示すこと⁴⁵⁾がネコで報告されている。着色ラットを用いた代償に関する実験では, UL 6 時間後の両側 VN で 5-HT および 5-HIAA に変化は認められなかったが, 5-HIAA/5-HT 比が上昇したことから, 前庭代償に際して縫線核由来セロトニン作動性ニューロンが活性化され, 両側 VN においてセロトニンが働いていることが示唆されている⁴⁶⁾。

3.4. 神経ペプチド

3.4.1. ACTH- (4-10)

副腎にはほとんど影響を及ぼさない ACTH- (4

-10) フラグメントがカエルの UL 後の頭部傾斜の回復を用量依存性に促進させることが最初に報告され⁴⁷⁾, 以来リスザル⁴⁸⁾やモルモット⁴⁹⁾でも同様の結果が得られている。ACTH- (4-10) は従来, 神経系における傷害からの回復を促進させる作用をもつこと⁵⁰⁾で知られていることから, 前庭系以外の神経系に作用して代償が促進されるものと考えられていたが, 最近のモルモットの *in vitro* の電気生理実験で ACTH- (4-10) が VN ニューロン活動を直接抑制したことから, 代償を促進させる機序として健側の過亢進した神経活動を ACTH- (4-10) が抑制することを示唆している⁵¹⁾。しかし, その反応性が代償中の障害側と健側で違いがなかったとしており⁵¹⁾, 詳細な機序については不明である。

3.4.2. オピオイド, その他

オピオイドレセプター拮抗薬であるナロキソンが UL 後のモルモットの自発眼振を抑制して代償を進行させることが報告され, オピオイドが前庭神経系を修飾することが示唆されている⁵²⁾。事実, ラット UL 後に障害側 VN においてエンケファリンの前駆物質が増加し, その後代償とともに徐々に減少することが報告され⁵³⁾, またエンケファリンが VN ニューロン活動を直接抑制することがネコやラットで電気生理学的に示されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。ことから, オピオイドが代償に何らかの役割を担っている可能性が考えられる。

他には, TRH⁵⁶⁾とサブスタンス P⁵⁷⁾が前庭代償を促進させることがそれぞれリスザルとカエルで報告されている。ソマトスタチンやアルギニン-バソプレッシンをラットの脳室内に投与することにより UL 後と同様の症状が出現することも興味深い⁵⁸⁾。

4. 代償のメカニズム

代償の進行には消失した障害側 VN の活動性の回復が重要で, その発現機序にいくつかのメカニズムが考えられている。

4.1. シナプス再生

シナプスの再生は切断されたニューロンの変性軸索によって脱落したシナプス結合へ健康な新しい軸索が発芽 (sprouting) していくことを表す。この反応性シナプス再生は前庭代償の一つの機序として考えられており, 事実, カエルでは代償中に交連線維による障害側 VN ニューロンへのシ

ナプス発芽の発現がみられる⁵⁹⁾。しかし、は乳類においては数時間から数日間で起こる代償の急速な進行をゆっくり時間をかけて行われるシナプス形成で説明することはできない⁶⁰⁾。このことから、シナプス形成は代償初期過程における障害側ニューロンの機能回復よりも、むしろ代償を長期間にわたって維持させていくことに携っていると示唆されている⁶¹⁾。

4.2. Denervation supersensitivity

Denervation supersensitivity については古くから報告されており⁶²⁾、求心性入力を失ったニューロンがその終末より遊離されている神経伝達物質に対して感受性が高くなる現象として知られている。したがって、末梢前庭入力消失した障害側 VN ニューロンにおいても前庭神経終末より遊離されている伝達物質に対して supersensitivity を示す可能性がある。多くの行動薬理学的研究により障害側 VN ニューロンにおける NMDA レセプターの up regulation の発現が示唆されているが^{13)~16)}、免疫組織学研究や電気生理学研究では支持されていない^{17)~19)}。末梢前庭から VN への入力は NMDA ではなく non NMDA (Kainate/AMPA) レセプターを主に介していることから^{63)~65)} (図 1, 2), 障害側 VN には NMDA よりもむしろ Kainate/AMPA レセプターの up regulation が誘発される可能性がある。代償過程における Kainate/AMPA レセプターの機能特性についての報告は今のところなく、今後の研究が必要である。

4.3. Metaplasticity

可塑が事前に生じたシナプスの活性化により修飾されて変化することは、新しい一つ概念として metaplasticity と呼ばれている⁶⁶⁾。前庭系におきかえると UL 前の VN におけるシナプスの活性化により前庭代償の導入や進行が影響を受けることとして解釈できる。最近のラットを用いた電気生理学実験で⁶⁷⁾、UL 後に生じる障害側 VN の活動亢進 (代償性発火亢進) は、初期の代償適応現象として考えられているが、これがグルココルチコイドレセプター (GR) 拮抗薬によって著明に抑制されることがわかっている。また行動学実験でも同じく GR 拮抗薬により代償がラットやウサギで遅延することが報告され⁶⁷⁾⁶⁸⁾、内因性のグルココルチコイドが代償の導入および進行に重

要であることが示唆されている。さらに免疫組織学的および電気生理学的に GR が VN に存在していることがそれぞれラットやネコで報告されていることから⁶⁹⁾⁷⁰⁾、VN に局在している GR を介して代償に影響することも考えられる。いずれにしてもグルココルチコイドが正常状態の VN ニューロンには全く影響せずに代償性発火亢進にのみ作用発現したことから、UL 後に生じる可塑性は両側 VN 間の不均衡にのみならず GR の活性化にも依存していることがわかる。GR の活性化はまさに可塑の導入を変化させる metaplasticity と推察できる。

5. 代償過程における GABA レセプターの機能適応 (図 3)

求心性入力が消失すると前庭神経回路の GABA 性情報伝達が急激に変化するため、その後の代償過程で両側 VN の GABA_A レセプターに機能的変化が誘導される可能性が推察される。最近の電気生理学的研究では代償進行期に障害側 VN に muscimol の低感受性すなわち GABA_A レセプターの機能的 down regulation, 健側 VN に muscimol の高感受性すなわち up regulation が認められ、急速な GABA_A レセプターの機能適応が誘導されたことが示されている²⁵⁾。そこで本項では、UL 後の VN において誘導される GABA_A レセプターの機能適応 (down/up regulation) から考えた代償機転についての私見を説明する。

UL 直後の代償導入期 (図 3 B-I) では GABA 性の交連抑制入力が障害側 VN に対しては増強し、反対に健側 VN に対しては減弱する。その結果、障害側 VN のニューロン活動は消失し、健側 VN は亢進する。代償進行期 (図 3 B-II) にはこの状態の持続により障害側 VN に GABA_A レセプターの機能的 down regulation, 健側 VN に up regulation が認められるようになる。障害側 VN に生じた down regulation は増強した交連性入力による強力な抑制作用を弱め、徐々にこの抑制からの解除機構が働いて、障害側 VN の activity を高めていく。一方、健側 VN の up regulation は逆に障害側からの微弱な交連抑制や小脳からの抑制の効率を高めることにより健側 VN での過亢進した activity を抑制させていく。このようにして VN 両側の活動差を減少させていくこと、とくに障害側を回復させ正常化させる

A 正常状態

B 代償過程

I 導入期

II 進行期

III 維持期

IV 完成期

- ←: 一次求心性ニューロン
- ◄: 交連抑制ニューロン
- +: ニューロン活動
- : GABA_Aレセプター
- : 正常の感受性
- ×: 低感受性 (強)
- △: 低感受性 (弱)
- ◎: 高感受性

図3 GABA レセプターの機能適応に基づく代償機転

ことが前庭代償を進行させる機序であると考えられる。次に、このような機転により代償が進んで代償維持期（図3 B-III）に入ると障害側と健側でVNニューロンは同じ程度の活動性を示すことになり、静的症状が消失する。しかし、この時

期においても障害側VNのGABA_Aレセプターdown regulationが弱いながら存続することが電気生理学的に示されていることから、両側VNニューロンのGABA_Aレセプターの感受性に差が生じており、回転などの動的刺激によりVN

入力が増加した時に動的症状が依然として出現するものと考えられる。また、この時期に健側 VN の up regulation が消失したのは代償進行期に小脳プルキンエ細胞が GABA 作働性に健側 VN を優位に抑制した⁷¹⁾ からかもしれない。代償完成期 (図 3 B-IV) に到達するには障害側の down regulation が正常化することが不可欠であるが、これには小脳や下オリーブ核などの他領域から障害側 VN への GABA 性入力の関与も必要であると考えられる。理論的には VN レベルでは UL 前の正常状態 (図 3 A) と同等に回復している状態となる。しかし実際には動的平衡障害は完全には消失しないとされており、神経化学的な機能変化だけで代償を完成させるには限界がある。

6. おわりに

本論では、中枢前庭系の可塑性における神経伝達物質の役割について説明し、前庭代償の薬理学的機序について考察した。前庭代償は障害により誘発される中枢神経系の可塑性によりなされるが、前庭神経系は他の神経回路と異なり、情報入力が多くまた構造的にも機能的にも mirror image をもつニューロンネットワークであるため、その決定的なメカニズムの解明を困難にしている。しかしながら、新しい電気生理学や分子生物学的手法により VN におけるニューロンの機能適応の生じるしくみが少しずつわかってきている。今後は、中枢前庭神経回路が保たれた生体位で、代償進行に伴って VN から実際に遊離されている神経伝達物質濃度の変化を経時的に実測することや VN における神経伝達物質のレセプターやそれらに関連するイオンチャネルさらには細胞内情報伝達の機能適応を調べることで薬理学的代償機序を解明するさらなるステップになると思われる。

稿を終えるにあたり、めまい・平衡科学の御指導を賜った奈良県立医科大学松永 喬名誉教授 (現星ヶ丘厚生年金病院院長) ならびに執筆に際し、御指導、御校閲を賜った奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室細井裕司教授に深く感謝いたします。また前庭分野に関する薬理学的基礎を御指導賜り、本論の作成にあたり御校閲を賜った広島大学医学部薬理学教室笹 征史教授に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Curthoys IS, Halmagyi GM: Vestibular Compensation. *Adv Otorhinolaryngol* 55: 82-110, 1999
- 2) Igarashi M: Vestibular Compensation: An overview. *Acta Otolaryngol Suppl* 406: 78-82, 1984
- 3) Smith PF, Curthoys IS: Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: A review. *Brain Res Rev* 14: 144-180, 1989
- 4) Hamann KF, Lannon J: Dynamic characteristics of vestibular nuclear neurons responses to vestibular and optokinetic stimulation during vestibular compensation in the rat. *Acta Otolaryngol Suppl* 455: 1-19, 1988
- 5) Lacour M, Mansoni D, Xerri C, et al: Central compensation of vestibular deficits. III. Response characteristics of lateral vestibular neurons to roll tilt after contralateral labyrinthine deafferentation. *J Neurophysiol* 54: 988-1005, 1985
- 6) Fetter M, Zee DS: Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 59: 370-393, 1988
- 7) Cass SP, Kartush JM, Graham MD: Patterns of vestibular function following vestibular nerve section. *Laryngoscope* 102: 388-394, 1992
- 8) Cameron SA, Dutia MB: Cellular basis of vestibular compensation: Changes in intrinsic excitability of MVN neurons. *Neuroreport* 8: 2595-2599, 1997
- 9) Kitahara T, Takeda N, Kubo T, et al: Effects of MK801 on Fos expression in the rat brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 700: 182-190, 1995
- 10) Maoli C, Precht W: On the role of vestibulo-ocular reflex plasticity in recovery after unilateral peripheral vestibular lesions. *Exp Brain Res* 59: 267-272, 1985
- 11) Yamanaka T, Sasa M, Matsunaga T: Release of glutamate from the vestibular

- nerve in the medial vestibular nucleus as a neurotransmitter: In vivo microdialysis study. *Acta Otolaryngol Suppl* 520: 92-93, 1995
- 12) Yamanaka T, Sasa M, Matsunaga T, et al: Glutamate as a primary afferent neurotransmitter in the medial vestibular nucleus as detected by in vivo microdialysis. *Brain Res* 762: 243-246, 1997
- 13) Smith PF, Darlington CL: The NMDA receptor antagonists MK-801 and CPP disrupt compensation for unilateral labyrinthectomy in the guinea pig. *Neurosci Lett* 94: 309-313, 1988
- 14) Flohr H, Luneberg U: Role of NMDA receptors in lesion-induced plasticity. *Arch Ital Biol* 131: 173-190, 1993
- 15) Sansom AJ, Darlington CL, Smith PF: Intraventricular administration of an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist disrupts vestibular compensation. *Neuropharmacology* 29: 83-84, 1990
- 16) De Waele C, Vibert N, Vidal PP, et al: NMDA receptors contribute to the resting discharge of vestibular neurons in the normal and hemilabyrinthectomized guinea pig. *Exp Brain Res* 81: 125-133, 1990
- 17) Raymond J, Touati J, Dememes D: Changes in the glutamate binding sites in the rat vestibular nuclei following hemilabyrinthectomy. *Soc Neurosci Abstr* 15: 518, 1989
- 18) Smith PF, Darlington CL: Comparison of the effects of NMDA receptor antagonists on the medial vestibular nucleus neurons in brainstem slices from labyrinthine-intact and chronically labyrinthectomized guinea pigs. *Brain Res* 590: 345-349, 1992
- 19) Knopel T, Dieringer N: Lesion-induced vestibular plasticity in the frog: Are NMDA receptors involved?. *Exp Brain Res* 72: 129-134, 1988
- 20) Li H, Godfrey TG, Rubin AM: Quantitative changes of amino acid distributions in the rat vestibular nuclear complex after unilateral labyrinthectomy. *J Neurochem* 66: 1550-1564, 1996
- 21) Henley CM, Igarashi M: Amino acid assay of vestibular nuclei 10 months after unilateral labyrinthectomy in squirrel monkeys. *Acta Otolaryngol Suppl*(Stockh) 481: 407-410, 1991
- 22) Thompson GC, Igarashi M, Cortex AM: GABA imbalance in squirrel monkey after unilateral vestibular end organ ablation. *Brain Res* 370: 182-185, 1986
- 23) Li H, Godfrey DA, Rubin AM: Quantitative changes of amino acid distributions in the rat vestibular nuclear complex after unilateral labyrinthectomy. *J Neurochem* 66: 1550-1564, 1996
- 24) Calza L, Galetti G: Muscarinic and gamma-aminobutyric acid-ergic receptor changes during vestibular compensation. A quantitative autoradiographic study of the vestibular nuclei complex in the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249: 34-39, 1992
- 25) Yamanaka T, Cameron SA, Dutia MB, et al: Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurones after unilateral labyrinthectomy. *J Physiol(Lond)* 523: 413-424, 2000
- 26) Ito J, Matsuoka I, Sasa M, et al: Electrophysiologic evidence for involvement of acetylcholine as a neurotransmitter in the lateral vestibular nucleus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89: 1025-1029, 1981
- 27) Carpenter MB, Pereira AB, Hersh LB, et al: Comparisons of the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase in the vestibular nuclei of the monkey and rat. *Brain Res* 418: 403-408, 1987
- 28) Abeln W, Bienhold H, Flohr H: Influence of cholinomimetics and cholinolytics on vestibular compensation. *Brain Res* 222: 458-462, 1981
- 29) Bienhold H, Flohr H: Role of cholinergic synapses in vestibular compensation. *Brain Res* 195: 476-478, 1980

- 30) Ishikawa K, Igarashi M: Effect of atropine and carbachol on vestibular compensation in squirrel monkeys. *Am J Otolaryngol* 6: 290–296, 1985
- 31) Kasik P, Cochran SL, Precht W, et al: Evidence for an alteration in brainstem cholinergic pathways following unilateral labyrinthectomy in the frog. *Brain Res* 363: 188–191, 1986
- 32) Peppard SB: Effect of drug therapy on compensation from vestibular injury. *Laryngoscope* 96: 878–898, 1986
- 33) Tighilet B, Lacour M: Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib Res* 5: 53–66, 1995
- 34) Serafin M, Khateb A, Vibert N, et al: Medial vestibular nucleus in the guinea pig. Histaminergic receptors. I. An in vitro study. *Exp Brain Res* 93: 242–248, 1993
- 35) Tighilet B, Lacour M: Histamine immunoreactive changes in vestibular lesioned and histaminergic-treated cats. *Eur J Pharmacol* 330: 65–77, 1997
- 36) Matsuoka I, Domino EF, Morimoto M: Adrenergic and cholinergic mechanisms of single vestibular neurons in the cat. *Adv Otorhinolaryngol* 19: 163–178, 1973
- 37) Vibert N, Serafin M, Vidal PP, et al: Dopaminergic agonists have both pre and post-synaptic on guinea pig medial vestibular neurons. *Soc Neurosci Abstr* 19: 59, 1993
- 38) Schaefer KP, Meyer DL: Compensatory mechanisms following labyrinthine lesions in the guinea pigs. A simple model learning. Memory and transfer of information. pp 203–232, Plenum, New York, 1973
- 39) Bienhold H, Abeln W, Flohr H: Drug effects on vestibular compensation. Lesioned induced neural plasticity in sensorimotor systems. pp 265–273, Springer, Amsterdam, 1981
- 40) 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
- 41) Licata F, La Volst G, Maugeri G, et al: Effects of noradrenaline on the firing rate of vestibular neurons. *Neuroscience* 53: 149–158, 1993
- 42) Flohr H, Luneberg U: Neurotransmitter and neuromodulator systems involved in vestibular compensation, Adaptive mechanisms in gaze control: Facts and theories. pp 269–277, Elsevier, Amsterdam, 1985
- 43) Yamamoto T, Yamanaka T, Matsunaga T, et al: The effect of stress application on vestibular compensation. *Acta Otolaryngol* 120: 504–507, 2000
- 44) Wolters JG, Donkelaar HJ, Verhofstad AAJ, et al: Distribution of serotonin in the brain stem and spinal cord of the lizard *Varanus exanthematicus*: An immunohistochemical study. *Neuroscience* 14: 169–193, 1985
- 45) Kishimoto T, Yamanaka T, Sasa M, et al: 5-HT_{1A} receptor-mediated inhibition of lateral vestibular nucleus neurons projecting to the abducens nucleus. *Brain Res* 644: 47–51, 1994
- 46) Cransac H, Peyrin L, Reber A, et al: Effect of hemilabyrinthectomy on monoamine metabolism in the medial vestibular nucleus, locus coeruleus, and other brainstem nuclei of albino and pigmented rats. *J Vestib Res* 6: 243–253, 1996
- 47) Flohr H, Luneberg U: Effects of ACTH 4–10 on vestibular compensation. *Brain Res* 248: 169–173, 1982
- 48) Igarashi M, Ishikawa K, Schmidt KA: Effect of ACTH-(4–10) on equilibrium compensation after unilateral labyrinthectomy in the squirrel monkey. *Eur J Pharmacol* 119: 239–242, 1985
- 49) Gilchrist DP, Smith PF, Darlington CL: ACTH(4–10) accelerates ocular motor recovery in the guinea pig following vestibular deafferentation. *Neurosci Lett* 118: 14–

- 16, 1990
- 50) Strand FL, Rose KJ, King JA, et al: ACTH modulation of nerve development and regeneration. *Prog Neurobiol* 33: 45–85, 1989
- 51) 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
- 52) Dutia MB, Smith PF, Darlington CL, et al: The opioid receptor antagonist, naloxone, enhances ocular motor compensation in guinea pig following peripheral vestibular deafferentation. *Exp Brain Res* 141: 141–144, 1996
- 53) Saika T, Takeda N, Kubo T, et al: Changes in preproenkephalin mRNA after unilateral and bilateral labyrinthectomy in the rat medial vestibular nucleus. *Mol Brain Res* 19: 237–240, 1993
- 54) Kawabata A, Sasa M, Takaori S, et al: Inhibition by enkephalin of medial vestibular neurons responding to horizontal pendular rotation. *Life Sci* 47: 1355–1363, 1990
- 55) Sulaiman MR, Dutia MB: Opioid inhibition of rat medial vestibular nucleus neurons in vitro and its dependence on age. *Exp Brain Res* 122: 196–202, 1998
- 56) Ishi M, Igarashi M: Effect of thyrotropin-releasing hormone on vestibular compensation in primates. *Am J Otolaryngol* 7: 177–180, 1986
- 57) Luneburg U, Flohr H: Effect of substance P on vestibular compensation. In ed Flohr H. *Post-Lesion Neural Plasticity*. pp 699–704, Springer, Berlin, 1988
- 58) Balaban CD, Starcevic VS, Severs WB: Neuropeptide modulation of central vestibular circuits. *Pharmacol Rev* 41: 53–90, 1989
- 59) Dieringer N, Kunzel H, Precht W: Increased projection of ascending dorsal root fibres to vestibular nuclei after hemilabyrinthectomy in the frog. *Exp Brain Res* 55: 574–578, 1984
- 60) Raymond J, Ez-Zaher L, Lacour M, et al: Quantification of synaptic density changes in the medial vestibular nucleus of the cat following vestibular neurectomy. *Neuroscience* 3: 197–203, 1991
- 61) Gacek RR, Lyon MJ, Schoonmaker J: Ultrastructural changes in vestibulo-ocular neurones following vestibular neurectomy in the cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 42–51, 1988
- 62) Bird SJ, Aghajanian GK: Denervation supersensitivity in the cholinergic septo-hippocampal pathway. A microiontophoretic study. *Brain Res* 100: 355–370, 1975
- 63) Lewis MR, Gallagher JP, Shinnick-Gallagher P: Primary afferent excitatory transmission recorded intracellularly in vitro from rat medial vestibular neurons. *Synapse* 3: 149–153, 1989
- 64) Sasa M, Ishihara H, Takaori S, et al: Non-NMDA receptor mediated excitation of medial vestibular nucleus neurons. *NMDA Receptor Related Agents: Biochem Pharmacol Behav* 269–274, 1991
- 65) Doi K, Tsumoto T, Matsunaga T: Actions of excitatory amino acid antagonists on synaptic inputs to the rat medial vestibular nucleus: An electrophysiological study in vitro. *Exp Brain Res* 82: 254–262, 1990
- 66) Abraham WC, Bear MF: Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 19: 126–130, 1996
- 67) Cameron SA, Dutia MB: Lesion-induced plasticity in rat vestibular nucleus neurons dependent on glucocorticoid receptor activation. *J Physiol (Lond)* 518: 151–158, 1999
- 68) Yamanaka T, Sasa M, Matsunaga T, et al: Role of glucocorticoids in vestibular compensation in relation to activation of vestibular nucleus neurons. *Acta Otolaryngol Suppl* 519: 168–172, 1995
- 69) Ahima RS, Harlan RE: Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience* 39: 579–604, 1990

- 70) Yamanaka T, Sasa M, Matsunaga T: Effects of prednisolone on the medial vestibular nucleus neuron in cats. Arch Otolaryngol 252: 112-118, 1995
- 71) Kitahara T, Takeda N, Kubo T, et al: Role of the flocculus in the development of vestibular compensation: Immunohistochemical studies with retrograde tracing and flocculec-

tomy using fos expression as a marker in the rat brainstem. Neuroscience 76: 571-580, 1997

（原稿到着：平成12年9月8日
別刷請求先：山中敏彰
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室
E-mail: toshya@naramed-u.ac.jp