空間識・シリーズ教育講座

14. 空間識と神経伝達物質

武田 憲昭¹⁾・堀井 新²⁾・西池 季隆²⁾・宇野 敦彦²⁾

Neurochemical Basis of Spatial Orientation

Noriaki Takeda¹⁾, Arata Horii²⁾, Suetaka Nishiike²⁾, Atsuhiko Uno²⁾¹⁾ Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine²⁾ Department of Otolaryngology and Sensory Organ Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

The neural mismatch hypothesis in the development of motion sickness is widely accepted. Essential to the neural mismatch hypothesis of motion sickness is the neural mismatch signal encoding spatial disorientation.

We examined the neurochemical response to caloric stimulation with hot or cold water in the rat brain. Caloric stimulation with hot or cold water induced biphasic release of glutamate in the vestibular nucleus, indicating that the vestibular input is directly transmitted from the inner ear to the vestibular nucleus. However, hot or cold caloric stimulation induced monophasic release of histamine and acetylcholine in the hypothalamus and hippocampus respectively, suggesting that the neural mismatch signal, but not vestibular input itself, is transmitted to these regions. Our previous study showed that the hypothalamus plays an important role in the vestibulo-autonomic reflex. Since the hippocampus has a "spatial map", the possibility was examined that the hippocampus generates the neural mismatch signal. In our lesion study using a rat model, hippocampal lesion aggravated motion sickness, suggesting that the hippocampus counteracts spatial disorientation. The cerebellar lesion has no effect on the development of motion sickness, suggesting that the cerebellum is not the region generating the neural mismatch signal.

Key words: spatial disorientation, motion sickness, glutamate, histamine, acetylcholine, vestibular nucleus, hypothalamus, hippocampus, cerebellum

目 次

1. はじめに
2. めまいと空間識
3. 空間識と脳内の神経核
4. 空間識と神経伝達物質

5. 空間識はどこで形成されるのか？

1. はじめに

めまいや動揺病 (motion sickness) が空間識 (spatial orientation) の障害により発症するとする考え方が広く認められるようになってきた。本稿では、前庭情報が脳内でどのように処理されて空間識障害をコードするミスマッチ信号が産生され

¹⁾ 徳島大学医学部耳鼻咽喉科²⁾ 大阪大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学

るか、すなわち、脳がどのようにめまいを感じるか、その神経メカニズムについて解説する。

2. めまいと空間識

空間識とは、空間の中での自己の位置、姿勢、運動を複数の感覚系を通じて脳が統合的に認知することである。日常生活でのさまざまな運動に伴って入力される前庭入力、視覚入力、体性感覚入力は中枢神経系内で統合され、空間識が形成される。形成された空間識に基づく運動プログラムとそれに伴って入力される感覚情報は中枢神経内の neural store に記憶されている。能動運動は予測制御されており、脳が運動指令 (efference) を発すると、同時に遠心コピー (efference copy) と呼ばれる指令が neural store からその運動に伴うと予測される感覚情報パターン (expected afference) を選択する。実際にその運動が実行された時に入力される感覚情報パターン (re-afference) と予測された expected afference が比較され (comparator), 運動が正確に行われたかの確認あるいはエラーを検出する。両者が一致すればその運動は正しく遂行されて空間識が維持される。ところが、異常な運動環境に曝露された場合、能動運動に伴って入力される re-afference と予測された expected afference が一致せず、形成され

ている空間識に矛盾が生じる。その結果、空間識障害をコードするミスマッチ信号 (mismatch signal) が産生され、めまいや動揺病が発症すると考えるのが、めまいや動揺病の神経ミスマッチ (neural mismatch) 仮説である (図1)^{1)~6)}。

地上でのさまざまな乗り物酔い、宇宙酔い、あるいは視覚刺激のみで発症するシミュレーター酔いなどの全ての種類の動揺病は、空間識障害により発症する。さらに、メニエール病などの疾患によりめまい発症時に認められる悪心、嘔吐の発症も神経ミスマッチ仮説で説明でき、動揺病と同じく空間識障害により発症する。

しかし、ミスマッチ信号を生じる異常な感覚情報パターンが繰り返し入力されると、脳はその空間識を変化させて適応し、新しい運動と感覚情報パターンの組み合わせが neural store に記憶される。その結果、ミスマッチ信号が減弱して動揺病の症状は消失する。これが動揺病の慣れの現象である。

3. 空間識と脳内の神経核

動揺病では、乗り物の異常な前庭入力により空間識が障害され、ミスマッチ信号が産生されて、悪心・嘔吐の症状が発現すると考えられる。前庭入力は前庭神経核 (vestibular nucleus) に入力さ

図1 動揺病の神経ミスマッチ仮説

れ、中枢神経内で空間識に関する情報処理を受けるが、その過程でどのような神経核を経由するかを明らかにする目的で、小脳 (cerebellum)、海馬 (hippocampus)、扁桃体 (amygdala) の破壊が動揺病の発症に及ぼす影響を検討した。

我々のラットの動物モデルに過重力負荷を与えて動揺病を発症させ、破壊実験を行った。小脳の虫部あるいは片葉を破壊しても、ラットの動揺病の発症には影響を与えなかった⁷⁾。小脳は前庭神経核と密接な関係があるものの空間識の形成そのものには関係していないと考えられる。ところが、海馬を破壊すると動揺病をむしろ増悪した⁸⁾。海馬には空間地図 (spatial map) があり、場所特異的に発火する細胞 (place cell) が存在していることから、空間識に密接に関係していると考えられている⁹⁾。海馬にはさまざまな感覚情報に加えて前庭情報も入力し、空間地図の形成に関与していることから¹⁰⁾、空間識障害が発症するとそれを是正する役割を担っている可能性が考えられる。そのため、海馬破壊により動揺病が増悪したのではないだろうか。一方、扁桃体を破壊すると動揺病が抑制された⁸⁾。扁桃体は感覚情報の意味づけや快不快を判断する核といわれている¹¹⁾。空間識障害はめまいを引き起こすが、めまいが全て不快ではない。例えばジェットコースターに乗ることはむしろ心地よいめまいである。扁桃体はこのような空間識障害の快、不快を判断する役割を担って

いる可能性が考えられる。そのため、扁桃体を破壊すると動揺病が抑制されたのではないだろうか。しかし、空間識そのものが形成される脳内の神経核については不明のままである。なお、我々の開発した動揺病の動物モデルを用いた研究から、動揺病の発症の最終ステップでは、視床下部 (hypothalamus) のヒスタミン神経系から脳幹の嘔吐中枢へ H1 レセプターを介して刺激が伝わる (図2)¹²⁾。

4. 空間識と神経伝達物質

めまい、動揺病の本質は、空間識障害をコードするミスマッチ信号である。このミスマッチ信号が脳内のどのような神経伝達物質と関連しているかについて検討した。前庭刺激として、温水によるカロリック刺激と、冷水によるカロリック刺激を用いた。温水によるカロリック刺激では外側半規管は興奮し、冷水によるカロリック刺激では抑制される。この前庭情報が複雑な処理を受けずに神経系に入力されると、その神経系は温水刺激で興奮、冷水刺激で抑制されるはずである。介在ニューロンなどを介した場合には温水刺激で抑制、冷水刺激で興奮する場合も考えられるが、いずれにしても温水刺激と冷水刺激の反応の方向は異なっている (図3)¹³⁾。このような神経系の出力の代表例は眼振である。ところが、前庭情報が脳内のある神経核において空間識に関する情報処理を受けると、温水によるカロリック刺激と、冷

図2 中枢神経における前庭入力に関する空間識に関する情報処理

HA: ヒスタミン神経系, Ach: アセチルコリン神経系。

図3 空間識とミスマッチ信号

水によるカロリック刺激はどちらも空間識障害を引き起こす刺激としてミスマッチ信号が産生される。空間識障害をコードするミスマッチ信号が入力する神経核では、温水刺激でも冷水刺激でもともに興奮反応（または抑制反応）を示すと考えられる（図3）¹³⁾。このような神経系の出力の代表例は嘔吐反応である。

カロリック刺激による前庭情報は、前庭神経から前庭神経核へグルタミン酸を神経伝達物質として伝達される。前庭神経核でのグルタミン酸の遊離をグルタミン酸センサーで測定すると、温水刺激では前庭神経核のグルタミン酸遊離が増加し、冷水刺激では減少した（図4a）¹⁴⁾。前庭神経核におけるニューロン活動を記録すると、大部分のニューロンは温水では興奮し、冷水では抑制される（図4b）¹⁵⁾。このように、前庭入力の前庭神経を介して前庭神経核に複雑な処理を受けずに伝達され、温水では興奮、冷水では抑制と入力される。

次に、動揺病の神経メカニズムの最終ステップに関与している視床下部のヒスタミン神経系の反

応を検討した。視床下部におけるヒスタミンの遊離を microdialysis 法により測定すると、温水のカロリック刺激も冷水のカロリック刺激でも、視床下部のヒスタミン遊離は増加した（図4c）¹⁶⁾。この結果は、視床下部のヒスタミン神経系にミスマッチ信号が入力されていることを意味している。

海馬は中隔野からのアセチルコリン作動性の入力を受けている。海馬におけるアセチルコリンの遊離は、温水のカロリック刺激でも冷水のカロリック刺激でも、ともに増加した（図4d）¹⁷⁾。この結果は、海馬にもミスマッチ・シグナルが入力していることを意味している。

以上の結果をまとめると図2のようになる。異常な前庭情報は前庭神経核に処理を受けずに入力され、その後の脳内での処理過程でミスマッチ信号が産生される。ミスマッチ信号は最終的に視床下部のヒスタミン神経系に入力し、動揺病の症状を発現させる。一方、海馬にもアセチルコリン神経系を介してミスマッチ・シグナルが入力されて

図4 一側耳のカロリック刺激が、a: ラット内側前庭神経核グルタミン酸遊離, b: 内側前庭神経核ニューロン活動, c: 視床下部ヒスタミン遊離, d: 海馬アセチルコリン遊離に及ぼす影響

いる。海馬には空間地図があるといわれており、海馬の破壊により動揺病が増悪する。このことから、海馬にミスマッチ信号が入力されると、その空間地図により、空間認知障害を是正する修正信号 (correcting signal) が產生されるのかも知れない。

小脳が空間識形成の中心であるとの考えもある。しかし、我々の研究では小脳破壊で動揺病の発症が影響されなかったことから、小脳でミスマッチ信号が產生されるとは考えられない。扁桃体には前庭情報が入力されており¹⁸⁾、扁桃体の破壊で動揺病が抑制されることやサブスタンス P 作動性神経系の関与が報告されている¹⁹⁾ が、空間識に関する中枢とは考えにくい。空間識は脳のどこで形成されるのであろうか。

5. 空間識はどこで形成されるのか？

異常な前庭情報が空間識に関する情報処理を受

けてミスマッチ信号が產生され、視床下部や海馬にミスマッチ信号が入力される。すなわち、温水のカロリック刺激でも冷水のカロリック刺激でも、空間識障害をコードするミスマッチ信号に変換され、ともに興奮性の刺激と変換されている (図3上)。もし、ある神経の破壊により、カロリック刺激での視床下部や海馬の反応を、温水刺激では興奮、冷水刺激では抑制と変化させることができれば、その核がミスマッチ信号の形成に関与している、すなわち前庭情報の空間識に関する情報処理を行う核であると考えられる (図3下)。しかし、現在までにこのような脳内の神経核は知られていない。

空間識を形成する感覚情報のうち、視覚情報は外界由来の感覚 (allocentric cue) であり、前庭情報や体性感覚情報は自己由来の感覚 (egocentric cue) である。Allocentric cue は後頭頂皮質

(posterior parietal cortex) から海馬に入力し、場所特異的に発火する place cell の機能発現に関与している。Egocentric cue は外側乳頭体核 (lateral mammillary nucleus) から視床前背側核 (anterior dorsal nucleus of thalamus) や後海馬支脚 (postsubiculum) から海馬に入力し、頭部が一定の方向に向いた時に特異的に発火する head direction cell の機能発現に関与している。Place cell は自己の位置、head direction cell は頭部の方向を認知し、空間識の形成に重要な役割を果たしていると考えられている²⁰⁾。Allocentric cue と egocentric cue は外側乳頭体核あるいは視床前背側核で収束する可能性が考えられており、これらの核で空間識が形成されているのかも知れない。

将来、空間識に関する神経科学的研究が進歩し、前庭情報の脳内での処理過程が解明され、脳がどのように、そしてどこでめまいを感じるかが明らかになることを期待したい。

本稿は、第59回日本めまい平衡医学会のシンポジウムの発表内容に加筆したものである。

文 献

- Reason JT: Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *J R Soc Med* 71: 819-829, 1978
- Benson AJ: Motion sickness. *Aviation Medicine*. In eds By Ernsting J, King P. pp 318-338, Butterworths, London, 1988
- Oman CM: Motion sickness: a synthesis and evaluation of the sensory conflict theory. *Can J Physiol Pharmacol* 68: 294-303, 1990
- Yardley L: Orientation perception, motion sickness and vertigo: beyond the sensory conflict approach. *Br J Audiol* 25: 405-413, 1991
- Brandt T: *Vertigo: Its Multisensory System*, 2nd Ed. pp 485-496, Springer-Verlag, London, 1999
- Takeda N, Morita M, Horii A, et al: Neural mechanisms of motion sickness. *J Med Invest* 48: 44-59, 2001
- Uno A, Takeda N, Kitahara T, et al: Effects of vestibular cerebellum lesion on motion sickness in rats. *Acta Otolaryngol* 120: 386-389, 2000
- Uno A, Takeda N, Horii A, et al: Effects of amygdala or hippocampus lesion on hypergravity-induced motion sickness in rats. *Acta Otolaryngol* 120: 860-865, 2000
- Best PJ, White AM, Minai A: Spatial processing in the brain: the activity of hippocampal place cells. *Annu Rev Neurosci* 24: 459-486, 2001
- Russell NA, Horii A, Smith PF, et al: Long-term effects of permanent vestibular lesions on hippocampal spatial firing. *J Neurosci* 23: 6490-6498, 2003
- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, et al: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83: 803-834, 2003
- Takeda N, Morita M, Hasegawa S, et al: Neuropharmacology of motion sickness and emesis. A review. *Acta Otolaryngol Suppl* 501: 10-15, 1993
- 武田憲昭: 動揺病の神経機序. 高橋正紘, 武田憲昭編. 173-190頁. 神経耳科学, 金芳堂, 1998
- Uno A, Horii A, Takeda N, et al: In vivo glutamate monitoring in rats vestibular nucleus using a microbiosensor. *Neurosci Res Suppl* 19: S61, 1994
- Nishiike S, Takeda N, Nakamura S, et al: Responses of locus coeruleus neurons to caloric stimulation in rats. *Acta Otolaryngol Suppl* 520: 105-109, 1995
- Horii A, Takeda N, Matsunaga T, et al: Effect of unilateral vestibular stimulation on the histamine release from the hypothalamus of rats in vivo. *J Neurophysiol* 70: 1822-1826, 1993
- Horii A, Takeda N, Mochizuki T, et al: Effect of vestibular stimulation on acetylcholine release from rat hippocampus: an in vivo microdialysis study. *J Neurophysiol* 72: 605-611, 1994
- Nakagawa A, Uno A, Horii A, et al: Fos induction in the amygdala by vestibular information during hypergravity stimulation. *Brain Res* 986: 114-123, 2003
- 中川あや, 宇野敦彦, 堀井 新, 他: 過重力負荷誘発動揺病におけるラット扁桃体および弧束核 substance P 神経系の役割. *Equilibri-*

um Res 62: 421, 2003

- 20) Taube JS, Goodridge JP, Golob EJ, et al: Processing the head direction cell signal: a review and commentary. Brain Res Bull 40: 477-484, 1996

原稿到着：平成16年2月24日

別刷請求先：武田憲昭

〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15

徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室