総	説
---	---

動揺病発症に関わる脳内部位一特に辺縁系の関与について

宇野 敦彦¹⁾・中川 あや²⁾・堀井 新²⁾
 武田 憲昭³⁾・久保 武²⁾

Neural substrate for motion sickness: Involvement of the limbic system

Atsuhiko Uno¹⁾, Aya Nakagawa²⁾, Arata Horii²⁾,
 Noriaki Takada³⁾, Takeshi Kubo²⁾

¹⁾ *Department of Otolaryngology, Otemae Hospital*

²⁾ *Department of Otolaryngology, Osaka University Graduate School of Medicine*

³⁾ *Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine*

Motion sickness is induced by unusual patterns of spatial information input, but not by a simple strong acceleration. Thus, in the process of the development of motion sickness, the disturbance of spatial orientation is noticed somewhere in the brain, leading to the expression of autonomic signs and symptoms. What part of the brain plays this key role?

Peripheral vestibular input has repeatedly been proven to be necessary for motion sickness, even for visually-evoked motion sickness. The vestibular nucleus in the brain stem where spatial information including visual and somatosensory as well as vestibular inputs converge, is the primary candidate for this key structure. In the higher brain, the limbic system, particularly the amygdala, is another candidate. In our rat animal model, bilateral amygdala lesions significantly suppressed motion sickness signs, whereas hippocampus lesions did not. Using cFos protein expression as a marker for neuronal activation, we also showed that the central nucleus of the amygdala was activated by vestibular information during the hypergravity stimulation that induced motion sickness in rats.

Involvement of the amygdala may explain some characteristic features of motion sickness, such as its diversity of signs ranging from sympathetic to parasympathetic, and its conditioned occurrence where by some susceptible persons become sick even in motionless vehicles.

Key words: motion sickness, amygdala, limbic system, vestibular nucleus, review

はじめに

動揺病は車・船・飛行機などでの移動に伴う乗り物酔い、大きな画面の移動やシミュレーター・ヴァーチャルリアリティー使用中に生じる視覚誘発性の酔い、宇宙飛行で生じる宇宙酔いなど様々

¹⁾ 大手前病院耳鼻咽喉科

²⁾ 大阪大学大学院耳鼻咽喉科

³⁾ 徳島大学大学院耳鼻咽喉科
新専門会員

な環境で誘発される。いずれの場合も、唾液分泌の亢進・冷汗・顔面蒼白・気分不快から嘔吐に至る症状がみられる。空間情報に関わる感覚刺激が発症に関与しているが、単に強い刺激によってのみ発症するのではない。宇宙酔いはその典型例で、離陸時の強い加速度を受ける時期ではなく、微小重力下での船内活動で発症することが知られている。乗り物酔いなどは多くの人が経験するものであり生理的に備わった反応と考えられるが、その感受性には個体差が存在する。またほとんどの場合は継続する刺激に対しては適応 (adaptation) を生じ、同様な刺激に繰り返し曝されても慣れ (habituation) を生じて症状が出現しなくなる¹⁾²⁾。このような誘発刺激の多様性や適応や慣れの現象を説明する動揺病の機序として、感覚配置換え説 (sensory rearrangement theory,あるいは neural mismatch hypothesis) が現在最も広く引用され説明されている。自分の体と周囲空間との関係は、眼からの視覚、半規管・耳石器からの前庭覚、四肢体幹からの深部感覚と複数の空間情報が統合され常に認知更新される。その情報が互いに矛盾するか (sensory mismatch) これまで経験したことのないパターンをとる場合 (neural mismatch) には空間認知の更新ができず、このような状況で動揺病症状が発症し、その状況が新たなパターンとして記憶 (sensory rearrangement) されると動揺病も終結すると考えられる³⁾⁴⁾。この説に基づく動揺病発症には、1) 感覚情報の入力、2) 空間情報の統合、3) 異常な空間情報であることの判断、4) 自律神経症状の出現、というステップが脳内で起きると考えられる。実際それらのステップには脳内のどのような部位が関与しているのだろうか？本稿ではこのような考えに基づき、我々の行ってきた動物実験の結果と、過去の重要な報告を紹介し、動揺病の神経生理学的機序について考察する。

動揺病の動物モデル

神経生理学的研究には人での研究に加え動物モデルが欠かせないが、実際に多くの種類の動物モデルが開発されてきた。動揺病は進化の過程で種を超えて保存されており、犬・ネコ・馬・牛・サルなどの哺乳類に加え、カエルや魚に至るまで動揺病の報告がある⁵⁾。実験動物としては古くは犬を用いた重要な報告が多くあり、以降ネコやサ

ル、最近では大型動物を用いた実験は難しくなっている状況を反映して小型哺乳類の報告が増えてきた。いくつかの種類のカエルでは、人や哺乳類に実験的動揺病を起こさせる刺激により実際に嘔吐することが示され、実験動物として期待される⁶⁾。魚類ではタラの仲間を水槽に入れ輸送しているところ食物が吐き出されたという報告があるが、最近に動揺病の実験動物として用いられている報告では、泳ぎのパターンの変化が指標とされている⁷⁾。

我々はラットを動揺病モデルとして用いていた。ラットやマウスといったげっ歯類 (げっ歯目ネズミ科) は嘔吐をしないため、嘔吐が動揺病の指標にならないという不利があるが、動物入手と飼育の容易さ・手術などの侵襲に対する強さ・脳解剖図譜の充実・他の神経生理実験の結果の蓄積など他の動物には代えがたい有利さもある。ラットは複雑な回転刺激や過重力環境下での飼育など動揺病刺激を与えると、通常は食べないカオリン (珪酸アルミニウム水和物、粘土鉱物の一種) などの無栄養物を食べるようになる。これは異味症 (pica) という異常行動であり、動揺病刺激だけでなく人に悪心・嘔吐を引き起こす刺激となる催吐剤 (硫酸銅の経口投与やアポモルフィンの注射)、抗がん剤の投与や放射線被爆でも誘発される。動揺刺激によるカオリン摂食を動揺病の指標として用いることで、ラットも有用な動揺病モデルとなる⁸⁾。

小型哺乳類で嘔吐をする実験動物としてフェレット (食肉目イタチ科) やスunks (食虫目トガリネズミ科) があり、特にスunksは容易に動揺病に罹患し嘔吐することから動揺病モデルとして有用であるとされ、薬理実験などで使用されている⁹⁾。

空間情報の入力

内耳前庭器官からの前庭情報が動揺病の発症に重要であることは古くから知られており、聾啞者や一部の後天性の聾者が船酔いを示さないことは1880年代から報告がある¹⁰⁾。実験的動揺病についても迷路破壊したイヌやサル¹¹⁾、また我々の用いているラットの異味症を指標としたモデルでも両側内耳破壊により動揺病を示さなくなる⁸⁾。ただし前庭器官で感知される刺激、すなわち角加速度や回転加速度を伴う運動刺激により誘発される実

験的動揺病については、迷路破壊で消失したとしても、刺激が減少するという意味で当然とも考えられ、それらの刺激に関連した深部感覚や視覚のみでは動揺病が生じなかった、という意味にも解釈される。しかし、両側の迷路機能喪失者は大画面による視覚誘発動揺病に対しても感受性を示さなかったという報告¹²⁾や、やはり両側迷路機能喪失者に逆転プリズム眼鏡装用下での歩行をさせた場合にも、平衡失調は示すものの気分不快などの動揺病症状は起こさなかったという報告¹³⁾は、前庭感覚が動揺病発症に関して必須であることを示している。

耳石器と半規管のどちらが重要なのか、という点に関しては結論が出ていない。6つの半規管を手術的に閉塞したイヌ¹⁴⁾、また耳石器のみを破壊したサル¹⁵⁾の報告ではいずれも実験的動揺病に抵抗性になったという。ただし動揺病を引き起こすためによく用いられる運動刺激は、直線的振動や回転刺激であっても厳密に耳石器のみ、半規管のみを刺激しているとも言えず、それらの破壊実験も単に刺激が減少したためではないかという疑問は残る。最も簡単に実験的動揺病を引き起こすことができる運動刺激は、コリオリ刺激（定速度での回転刺激中に頭部傾斜を加える）であり、半規管と耳石器の両者からの矛盾した情報の入力である。しかし、先に述べたように前庭機能喪失者が運動刺激以外の（視覚性）刺激に対しても動揺病を示さなくなることを考えると、空間認知の維持のため常に入力されているのは重力であり、この点からは耳石器情報がより重要なかもしれない。動揺病の発症には垂直方向の認知が重要であるとの論理仮説も提出されている¹⁶⁾。

視覚情報は以上に述べたように単独で動揺病を引き起こす刺激となりうるが、動揺病の発症に必須ではない。閉眼状態でも乗り物酔いにかかることはしばしば実際に経験するし、コリオリ刺激による実験的動揺病発症に対しては先天性の盲人でも視覚の正常な人でも差のないことが示されている¹⁷⁾。視覚刺激により動揺病を誘発するためには、小さな視野の刺激では不適當で通常は周辺視野を含む視野の大きな部分が動く刺激である必要がある¹⁾。Vection（視運動刺激による偽性運動感覚）を引き起こすような自己の空間認知に影響を与える刺激が必要と考えられる。

深部感覚あるいは体性感覚情報は、前庭情報や視覚情報と異なり、単独で実験的動揺病を起こす刺激とはならない。動揺病発症に必須ではないと考えられるが、実際に深部感覚だけに（前庭感覚を正常に保ったまま）混乱を起こさせる実験パラダイムも難しい。閉眼静止状態で、腕への回転刺激¹⁸⁾や動くプラットフォームに触れておくこと¹⁹⁾で偽性運動感覚（arthrokinetic vection）を生じさせることはできるようだが、明らかな動揺病の発症までには至らない。

空間情報以外の感覚としては、内臓感覚の動揺病への関与の有無が議論された。一般的に満腹では乗り物に酔いやすいと言われ、乗り物が急に上下したときなどの胃が持ち上がるような感覚は非常に不快なものだが、腹部迷走神経や交感神経を切断したイヌでも実験的動揺病刺激に反応することを示した Wang ら²⁰⁾の報告は、これらの感覚が動揺病発症に必須でないことを示している。

空間情報の統合と異常な空間情報であることの判断

前庭情報が動揺病に必須であることから、その一次中枢である前庭神経核は動揺病の発症におそらく必須の部位であると思われる。前庭神経核では末梢前庭器からの情報を中継するだけでなく、視覚や深部感覚による空間情報が集合している。視運動性刺激を加え、電気生理学的に前庭神経核ニューロンの活動を記録すると多くのニューロンが反応し、実際、視運動性眼振や視標への円滑追跡眼球運動の最終経路は、前庭動眼反射と同じ神経回路（前庭神経核から眼球運動核への投射経路）が使われると考えられている²¹⁾。深部感覚についても脊髄小脳路を通る線維のうち一部が直接投射し、あるいは小脳を介して前庭神経核に入力される。動揺病発症における空間情報の統合がなされる場所の第一の候補と考えられる。ただし脳幹に広がるこの部位を破壊して直接に動揺病の関与を証明する実験は現実的に不可能であろう。また、前庭神経核ニューロン活動の記録で回転刺激や視運動性刺激に対する反応が調べられ、もしそれらの情報が相反する場合のみ興奮するニューロンが見つかったとすると、動揺病発症を指令するミスマッチ信号を形成（異常な空間情報であることの判断）していると考えられることもできるが、これまでには明らかになっていない。

前庭神経核と機能的・解剖学的に関連の深い小脳も動揺病発症への関与が推定され、多くの実験がなされているが、必須な部位であるかには議論の余地がある。イヌの小脳破壊実験では、初期のいくつかの報告²²⁾²³⁾で、前庭小脳とされる特に前庭神経核と関連の強い部位（虫部垂、虫部小節、片葉）の破壊により動揺病に極めて抵抗性になることが示された。ただしこれらの動物の中にもわずかに動揺刺激に対し嘔吐を示した動物がいた。また、Miller ら²⁴⁾は小脳を除去したネコに内耳電気刺激を行い嘔吐が誘発されたことを報告した。我々のラットモデルでも、虫部垂・小節を含む小脳虫部破壊あるいは両側小脳片葉を破壊しても、過重力刺激により動揺病症状がみられた²⁵⁾。前庭小脳の障害は前庭神経核機能に影響を与えるため、小脳そのものが動揺病発症過程に必須であるかは疑問だが、慣れや適応の現象に関連する可能性は十分にある。回転刺激と視覚情報のミスマッチ課題に対する前庭動眼反射の利得調節には前庭小脳が非常に重要であることがよく知られている²¹⁾。サルの小脳片葉プルキンエ細胞活動記録では、その苔状線維からの入力による発火（simple spike）には、回転刺激と視覚情報のミスマッチ状態で発火頻度の上昇がみられる細胞が報告されている²⁶⁾。前庭性眼振の抑制のために働くと考えられるが、前庭覚と視覚の混乱の信号と考えられるかもしれない。

空間情報が統合され、様々な症状を引き起こす中枢となる点で、我々は脳幹の構造以外にも（大脳）辺縁系（limbic system）、特に海馬と扁桃体に注目した。辺縁系は構造的機能的に密接な関係を持つ終脳から間脳・中脳へおよぶ領域で、自律

神経系・ホルモン分泌・行動発現を制御し、個体の維持と種の存続に深く関わっている（表1）²⁷⁾。

海馬（図1）²⁷⁾²⁸⁾は一般記憶の記録過程や空間学習記憶の保持に重要な領域である。人での海馬機能を示す初期の最も有名な報告は、てんかん治療のために両側海馬切除された HM 氏の症状を記載したものである。てんかんは劇的に減少し精神状態はおおむね正常であったが、重度の順行性健忘を呈した²⁹⁾。動物実験では、海馬の障害が迷路課題などでの空間学習や、（恐怖条件付け）文脈学習などに著しい障害を起こすことが知られている³⁰⁾。またラットの電気生理学実験では、特定の場所にその個体がいるときのみ神経活動が高まる細胞（場所細胞, place neuron）の存在が知られており、外の世界を認識する地図（cognitive map）が海馬に形成されていると推測されている³¹⁾。前庭情報がどのように海馬に入力されているかは完全には明らかではないが、場所細胞の応答は前庭情報が入るよう実験フィールドを回転させると、その分応答場所が修正されること、前庭情報とならないよう実験フィールドを極めてゆっくりと回転すると回転の分だけニューロンの応答場所がずれることが報告されている³²⁾。また両側の内耳破壊を行った動物では場所ニューロンの応答場所が非常にあいまいになる³³⁾。これらの実験結果は、海馬での空間情報の処理に前庭情報が利用されていることを明白に示している。海馬のこういった空間情報の処理・記憶という機能は、動揺病の発症過程に想定される空間認知と過去の経験に基づいた異常な空間情報の検出というステップでの関与が連想される。そこで我々は、ラッ

表1 辺縁系の構造と機能

<p>辺縁系に属する主な領域</p> <p>終脳レベル：視索前域、中隔部、海馬、海馬傍皮質、扁桃体、分界条床核</p> <p>間脳レベル：視床上部、視床下部、腹側視床不確帯</p> <p>中脳レベル：辺縁系中脳野（腹側被蓋野、中脳中心灰白質など）</p> <p>機能</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 恒常性の維持 （心血管・呼吸・消化管など内臓機能、下垂体ホルモン、水・栄養摂取行動の調節） 2. 闘争行動（防御と攻撃） 3. 性行動と繁殖行動

図1 ラット (A) とヒト (B) における扁桃体 (濃い陰影部分) と海馬 (淡い陰影部分) の位置を示す模式図
側面像における線分 (矢印) は前頭断面の切断レベルを示す。
文献27, 28より改変。

トの海馬を広範囲に電気凝固で破壊し、過重力刺激による動揺病発症の有無を検討した³⁴⁾。結果は予想の全く逆であり、海馬破壊の後でも動揺病症状としてのラット異味症は発症し、むしろ強く起きた。海馬での情報処理が動揺病の発症に必須でないことが示されたが、海馬の機能が動揺病を抑制する可能性は残されている。

大脳辺縁系のもうひとつの重要な構造である扁桃体 (図1)²⁷⁾²⁸⁾ は、感情・情動 (笑い・泣き・怒り・恐れ) に関する行動と学習の中核と考えられている。扁桃体の障害で古く最も有名な症候として Klüber-Bucy 症候群がある。扁桃体を含む両側側頭葉を切除されたサルには、怒りや恐れ、探索行動の増加、視覚失認・精神盲、口唇傾向、性行動の亢進などがみられたという³⁵⁾。ラット扁桃体を電気凝固で両側破壊し、過重力負荷による動揺病の発症をみたところ、動揺病症状としての異味症は術前と比べ強く抑制された³³⁾。少なくともラットの動揺病発症時にみられる異味症は扁桃体を介して発現していることが明らかとなった。扁桃体には視覚・聴覚・嗅覚をはじめほとんどの感覚情報が入力していることが知られていたが、前庭感覚の入力は不明であった。我々は過重

力を負荷した動物の神経活性化部位を c-Fos 蛋白の発現を指標として検索し、正常動物、両側内耳破壊した動物、音だけを負荷し過重力には曝さなかった動物での結果を比較した。正常動物に過重力を負荷した場合のみ、扁桃体では中心核に局限して c-Fos 蛋白の発現を認め、内耳破壊動物や音だけの負荷では認めなかった。また、拘束ストレスでは扁桃体に現れる c-Fos 蛋白は中心核以外の扁桃体基底核・内側核などに広くみられた。これらの結果は、過重力刺激によりみられた扁桃体中心核の活性化は一般ストレスを示す反応ではなく、内耳前庭情報により引き起こされたことを示した³⁶⁾。また催吐薬である塩化リチウムやコレシストキニンをフェレットの腹腔内投与した場合にも、扁桃体中心核に局限した c-Fos 発現が報告³⁷⁾されており、この中心核に局限した c-Fos 発現は、嘔吐あるいは悪心の反応に特徴的にみられるものと思われる。扁桃体中心核の c-Fos 蛋白発現は、Neurolab space mission (STS-90) で宇宙に飛んだラットが帰還したときにもみられており、我々の地上実験と合致する³⁸⁾。扁桃体は情動行動の多くの発現に関与するが、扁桃体中心核は視床、視床下部や脳幹に投射線維を送り扁桃体の出

力核と考えられている³⁹⁾。ラットでは動揺病刺激を使って味覚嫌悪条件付け (conditioned taste aversion) を獲得させることができるが、この学習獲得と行動発現にも扁桃体が重要である⁴⁰⁾。扁桃体は動揺病刺激を不快であると判断する中枢と考えられ、乗り物に酔いやすい人では船や車を見ただけで、あるいは匂いと関連付けられて気分が悪くなるような条件付けはしばしばみられるが、そのような条件付けの現象も扁桃体が動揺病症状の発現と関連することから説明できるであろう。扁桃体への前庭入力経路ははっきりしておらず、少なくとも前庭神経核との直接の連絡はないが、外側結合腕傍核 (lateral parabrachial nucleus) はその中継核の候補である。外側結合腕傍核は扁桃体と相互方向の強い線維連絡があり、前庭神経核からの直接投射も知られている⁴¹⁾。ラットへの過重力刺激で c-Fos 発現がみられ、内耳破壊動物や音刺激だけでは発現のみられない (前庭情報により活性化される) 部位でもある。動揺病刺激を用いた味覚嫌悪条件付け学習においても、この部位での伝導遮断が学習の獲得に障害を及ぼすことが報告されている⁴²⁾。

自律神経症状の発症

扁桃体中心核からは視床下部や中脳中心灰白質への密な線維投射があり、辺縁系のひとつの機能単位として、情動に伴う自律神経系の反応 (心拍数、呼吸、血圧の変化) や行動面での反応 (恐怖の場合のすくみ反応 (freezing) や逃避反応、怒りの場合の攻撃反応) などの生起に関与していることが知られている。ラット動揺病発症時の c-Fos 発現をみても視床下部の様々な部位や中脳中心灰白質での発現上昇がみられる³⁶⁾。ただしこれらの部位の c-Fos 発現は、前庭刺激時に特異的とは言えず、ストレス刺激によりむしろ非特異的にみられるものとの区別がつきがたいが、それでも動揺病の発症への関与を示すデータは数多くある。視床下部前野にある室傍核は、動揺病発症時に c-Fos 発現の高まる部位のひとつで、バソプレシン・オキシトシンの下垂体後葉ホルモンを産生する。血漿中バソプレシン濃度は動物でのめまい刺激⁴³⁾ や人の動揺病でも上昇していることが知られ、レセプター拮抗薬はサルの動揺病発症を抑え⁴⁴⁾、バソプレシンの静脈内投与によって動揺病発症時と同様の胃運動を引き起こすこと⁴⁵⁾ が報

告されている。視床下部前部結節乳頭体核にはヒスタミン神経系の起始核が存在するが、動揺病刺激やめまい刺激により視床下部ヒスタミン濃度が上昇し^{46) 47)}、ヒスタミン合成酵素の阻害や H1 受容体阻害により、動揺病症状は抑制される。

扁桃体中心核からの出力は、自律神経系の最終出力に関わる延髄の諸核 (延髄腹外側野や迷走神経背側核など) へも直接に遠心性投射がある^{27) 39)}。延髄腹外側野には心臓血管運動調節など交感神経系の中核ニューロンが分布しており、脊髄の交感神経節前ニューロンに投射する。迷走神経背側運動核は副交感性節前ニューロンからなる自律神経核であり、その節前線維は舌咽神経と迷走神経に入り、胸部臓器や腹部臓器の近傍にある副交感性の自律神経節にて節後ニューロンに接続する。動揺病の症状には先にあげたように、交感神経性と副交感神経性の症状が複合してみられる。嘔吐は多くの種類の動物で動揺病の最終症状であるが、嘔吐の中核は完全には明らかではない。嘔吐に際しては胃腸の収縮以外にも声門の閉鎖、横隔膜・肋間筋や腹筋の収縮がみられ、これらが協調した運動が必要となる。咽頭を刺激してみられる脳内の嘔吐反射経路をみると、舌咽・迷走神経を介した孤束核への入力から最終的には迷走神経背側運動核・疑核・延髄網様体脊髄路を介した出力につながる。運動の協調を調節するには、延髄網様体の広い範囲が関与していると考えられている⁴⁸⁾。ある特定の場所がそのための中枢となるのではなく、呼吸・咳・嚥下・嘔吐などの協調動作を必要とする反射の中核領域はそれぞれが重複した役割を担うと思われる。孤束核は舌咽・迷走神経からの一般内臓入力と特殊内臓感覚として味覚の入力を受け、催吐反応の中核入力部と考えられ、様々な嘔吐刺激だけでなく動揺病刺激によっても c-Fos 発現がみられる^{36) 48)}。血中の催吐剤に反応して起きる嘔吐では、chemo-receptor trigger zone (CTZ) と考えられる最後野で受容されるが、この領域については、破壊実験が繰り返された結果、動揺病の発症には直接の関与がないと考えられている⁴⁹⁾。

それでも動揺病の神経回路は脳幹レベルの反射か？

動揺病の発症は脳幹レベルの反射であるとする考えは以前からあるが、それを直接証明する事実

は多くない。広範な皮質障害を負った意識障害患者を飛行機で移動したときに動揺病症状がみられた報告⁵⁰⁾や除脳したイヌに動揺刺激を与えて嘔吐がみられた²²⁾という古い報告がある。これらの文献からは障害の範囲は十分に明らかではない。上丘の吻側で除脳したネコに内耳への電気刺激を数時間行うことで嘔吐がみられた報告²⁴⁾も、生理的な刺激とはいいがたい。しかし、孤束核や迷走神経背側運動核には、前庭神経核からの直接の投射のあることが動物実験により証明されており⁴¹⁾⁵¹⁾、この経路で前庭神経核から嘔吐へ至る回路となる可能性はある。

なぜ動揺病が種を超えて保存されてきたかを考えると、何らかの合目的な機能に伴って備わっていたと推測され、その観点からは Treisman の仮説⁵²⁾が1977年 *Science* 誌に発表されている。それ以降にはこのような目的論的な観点からの仮説は提出されていない。Treisman の仮説ではまず、動物が食物に紛れた毒物を食べてしまった場合に取りうる手段として、1) 味覚により検知して吐き出す、2) 胃粘膜刺激症状によって嘔吐する、3) 血中へ吸収された場合には化学受容器 (CTZ) で検知して嘔吐反射を起こす、さらに、4) 吸収された毒素によって最も早期に現れる障害を検知して嘔吐する、が想定されている。体平衡は動物にとって常に認知亢進している必要があり、例えば毒キノコのような神経毒の場合には、最も早期に症状が生じる系の一つと思われる。動揺病を引き起こすような非日常的な運動により体平衡の障害が生じ、それが毒キノコを食べたときと同様な (めまい・ふらふら) 状態であれば、上記4) の機構で身体は嘔吐を要求するであろう。そのように、動揺病は進化の過程で獲得された毒物除去システムに偶然一致したための現象なのではないかと考えるのが Treisman の仮説である。また、毒物を食べてしまった場合、嘔吐して排出するという以外にも、不快症状を伴うことでその毒物を含む食物を避けようとする学習行動が引き出される。扁桃体は匂いや味などを含め感覚情報の快・不快の判断し、行動や自律神経反応、またその学習に重要な部位と考えられており、Treisman の仮説が的を射たものだとすると、我々が実験で示した扁桃体を中心とする辺縁系を介した (少なくとも一部の) 動揺病症状の発症は、扁桃体本来の

個体生存のための機能が、動揺刺激に対しても機能してしまったものと考えられるのではないだろうか。

ま と め

以上みてきたように、動揺病の発症に必須な脳内の部位としては、末梢前庭器から前庭神経核そして最終的な症状発現の信号を出す脳幹自律神経核以外には確定されていない。脳幹小脳レベルで基本的な情報処理が終了している可能性もあるが、我々の動物実験結果などから動揺病でみられる症状の少なくとも一部は扁桃体を中心とする辺縁系を介していると考えられる。扁桃体からの出力は直接に孤束核や脳幹自律神経核にも投射するし、視床下部、中脳中心灰白質へも投射する。視床下部からはまた中脳中心灰白質や脳幹核へ投射し、中心灰白質からも脳幹核への投射経路がある。このように多段階の経路で最終的な症状発現に至るとすれば、動揺病の症状発現が時間的内容的にも多様であることを説明するかもしれない。感覚配置換え説に戻って考えると、空間情報を処理し、空間認知の乱れ・異常と判断する部位が本質的に動揺病が起きるかどうかを決定することになるが、これはどこなのか？脳幹小脳レベルでこの処理が完成しているとすれば、前庭神経核そのものが、空間認知の乱れの信号から異常を判断するという点でより上位脳の影響が強いとすれば、辺縁系特に扁桃体はその有力な候補と思われる。

動揺病発症に至る脳内の機構は、このように未だ明らかにされていない点が多く残されている。動揺病の脳内機構は、一側内耳障害などで起きる急性めまいはもちろん、慢性脳循環不全症や心因性などで生じるめまいなどの症状発現にも共通する可能性があり、単に乗り物酔いや宇宙酔いの研究としてだけでなく、臨床でのめまい患者の症状の理解、そして治療のためにも今後さらに研究される必要がある。進化を超えて保存されてきたという特徴から、現在様々なレベルの種で動物モデルが確立されてきており、これをうまく生かして神経生理学的研究が進歩することを期待している。

文 献

- 1) Money KE: Motion sickness. *Physiol Rev* 50: 1-39, 1970

- 2) Yates BJ, Miller AD, Lucot JB: Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res Bull* 47: 395–406, 1998
- 3) Reason JT: Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *J R Soc Med* 71: 819–829, 1978
- 4) Oman CM: Motion sickness: a synthesis and evaluation of the sensory conflict theory. *Can J Physiol Pharmacol* 68: 294–303, 1990
- 5) Dauntton NG: Animal models in motion sickness research. In Ed Crampton GH. *Motion and space sickness*. pp 87–104, CRC Press, Florida, 1990
- 6) Naitoh T, Wassersug RJ, Yamashita M: Factors influencing the susceptibility of anurans to motion sickness. *J Comp Physiol A187*: 105–113, 2001
- 7) Helling K, Hausmann S, Clarke A, et al: Experimentally induced motion sickness in fish: possible role of the otolith organs. *Acta Otolaryngol* 123: 488–492, 2003
- 8) Takeda N, Hasegawa S, Morita M, et al: Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 817–821, 1993
- 9) Ueno S, Matsuki N, Saito H: *Suncus murinus* as a new experimental model for motion sickness. *Life Sci* 43: 413–420, 1988
- 10) Reynolds TT: On the nature and treatment of seasickness. *Lancet* 1: 1161–1162, 1884
- 11) Igarashi M: Role of the vestibular end organs in experimental motion sickness: a primate model. In Ed Crampton GH. *Motion and space sickness*. pp 43–48, CRC Press, Florida, 1990
- 12) Cheung BS, Howard IP, Money KE: Visually-induced sickness in normal and bilaterally labyrinthine-defective subjects. *Aviat Space Environ Med* 62: 527–531, 1991
- 13) Takahashi M, Saito A, Okada Y, et al: Locomotion and motion sickness during horizontally and vertically reversed vision. *Aviat Space Environ Med* 62: 136–140, 1991
- 14) Money KE, Friedberg J: The role of the semicircular canals in causation of motion sickness and nystagmus in the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 42: 793–801, 1964
- 15) Brizzee KR, Igarashi M: Effect of macular ablation on frequency and latency of motion-induced emesis in the squirrel monkey. *Aviat Space Environ Med* 57: 1066–1070, 1986
- 16) Bos JE, Bles W: Modeling motion sickness and subjective vertical mismatch detailed for vertical motions. *Brain Res Bull* 47: 537–542, 1998
- 17) Graybiel A: Susceptibility to acute motion sickness in blind persons. *Aerosp Med* 41: 650–653, 1970
- 18) Brandt T, Buchele W, Arnold F: Arthrokinetic nystagmus and ego-motion sensation. *Exp Brain Res* 30: 331–338, 1977
- 19) Bles W, Jelmorini M, Bekkering H, et al: Arthrokinetic information affects linear self-motion perception. *J Vestib Res* 5: 109–116, 1995
- 20) Wang SC, Chinn HI, Renzi AA: Experimental motion sickness in dogs: role of abdominal visceral afferents. *Am J Physiol* 190: 578–580, 1957
- 21) 篠田義一：前庭小脳の機能。小松崎篤，篠田義一，丸尾敏夫編。眼球運動の神経学。129–141頁，医学書院，東京，1985
- 22) Bard P, Woolsey CN, Snider RS, et al: Delimitation of central nervous mechanisms involved in motion sickness. *Fed Proc* 6: 72, 1947
- 23) Wang SC, Chinn HI: Experimental motion sickness in dogs, importance of labyrinth and vestibular cerebellum. *Am J Physiol* 185: 617–623, 1956
- 24) Miller AD, Wilson VJ: Vestibular-induced vomiting after vestibulocerebellar lesions. *Brain Behav Evol* 23: 26–31, 1983
- 25) Uno A, Takeda N, Kitahara T, et al: Effects of vestibular cerebellum lesion on motion sickness in rats. *Acta Otolaryngol* 120: 386–389, 2000
- 26) Waespe W, Henn V: Visual-vestibular interaction in the flocculus of the alert monkey. II. Purkinje cell activity. *Exp Brain Res* 43: 349–360, 1981
- 27) Nieuwenhuys R, Voogd J, van Juijzen: The hu-

- man central nervous system, a synopsis and atlas, 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1988
- 28) Paxinos G, Watson C: The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, California, 1997
 - 29) Scoville WB, Milner B: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11–21, 1957
 - 30) Wiener SI, Berthoz A, Zugaro MB: Multisensory processing in the elaboration of place and head direction responses by limbic system neurons. *Brain Res Cogn Brain Res* 14: 75–90, 2002
 - 31) O'Keefe J: A review of the hippocampal place cells. *Prog Neurobiol* 13: 419–439, 1979
 - 32) Sharp PE, Blair HT, Etkin D, et al: Influence of vestibular and visual motion information on spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J Neurosci* 15: 173–189, 1995
 - 33) 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
 - 34) Uno A, Takada N, Horii A, et al: Effects of amygdala or hippocampus lesion on hypergravity-induced motion sickness in rats. *Acta Otolaryngol* 120: 860–865, 2000
 - 35) Kluver H, Bucy PC: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 606–620, 1997
 - 36) 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
 - 37) Billig I, Yates BJ, Rinaman L: Plasma hormone levels and central c-Fos expression in ferrets after systemic administration of cholecystokinin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R1243–R1255, 2001
 - 38) Pompeiano O, d'Ascanio P, Balaban E, et al: Gene expression in autonomic areas of the medulla and the central nucleus of the amygdala in rats during and after space flight. *Neuroscience* 124: 53–69, 2004
 - 39) Sah P, Faber ESL, Lopez de Armentia M, et al: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83: 803–834, 2003
 - 40) Gallo M, Marquez SL, Ballesteros MA, et al: Functional blockage of the parabrachial area by tetrodotoxin disrupts the acquisition of conditioned taste aversion induced by motion-sickness in rats. *Neurosci Lett* 265: 57–60, 1999
 - 41) Balaban CD, Porter JD: Neuroanatomic substrates for vestibule-autonomic interactions. *J Vest Res* 8: 7–16, 1998
 - 42) Welzl H, D'Adamo P, Lipp HP: Conditioned taste aversion as a learning and memory paradigm. *Behav Brain Res* 125: 205–213, 2001
 - 43) Horii A, Koike K, Uno A, et al: Vestibular modulation of plasma vasopressin levels in rats. *Brain Res* 914: 179–184, 2001
 - 44) Cheung BS, Kohl RL, Money KE, et al: Etiologic significance of arginine vasopressin in motion sickness. *J Clin Pharmacol* 34: 664–670, 1994
 - 45) Kim MS, Chey WD, Owyang C, et al: Role of plasma vasopressin as a mediator of nausea and gastric slow wave dysrhythmias in motion sickness. *Am J Physiol* 272: G853–G862, 1997
 - 46) Uno A, Takada N, Horii A, et al: Histamine release from the hypothalamus induced by gravity change in rats and space motion sickness. *Physiol Behav* 61: 883–887, 1997
 - 47) Horii A, Takeda N, Matsunaga T, et al: Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rats in vivo. *J Neurophysiol* 70: 1822–1826, 1993
 - 48) Miller AD: Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci* 44: 39S–43S, 1999
 - 49) Wilpizeski CR, Lowry LD, Goldman WS: Motion-induced sickness following bilateral ablation of area postrema in squirrel monkeys. *Laryngoscope* 96: 1221–1225, 1986
 - 50) Doig RK, Wolf S, Wolff HG: Study of gastric function in a “decorticate” man with gastric fistula. *Gastroenterology* 23: 40–44, 1953
 - 51) Yates BJ, Grélot L, Kerman IA, et al: Organiza-

tion of vestibular inputs to nucleus tractus solitarius and adjacent structures in cat brain stem. Am J Physiol 267: R974–R983, 1994

- 52) Treisman M: Motion sickness: an evolutionary hypothesis. Science 197: 493–495, 1977

原稿到着：平成17年11月21日

別刷請求先：宇野敦彦

〒540-0008 大阪市中央区大手前1-5-34

大手前病院耳鼻咽喉科