The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system
Author(s)	北原, 糺
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3128957
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	北原　紀（きたはら　ただし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　13056　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system （中枢前庭系可塑性の分子機構の解明）
論文審査委員	（主査） 教　授　久保　武 （副査） 教　授　三木　直正　　教　授　遠山　正彌

論文内容の要旨

【目的】

ラットの一側内耳を破壊すると，健側向き自発眼振，障害側への首の傾斜・脊椎の湾曲などの著しい平衡障害が認められ，メニエール病などの内耳性めまいの動物モデルとして用いられている。しかし障害側末梢からの入力が遮断されたままにもかかわらず，これらの平衡障害は時間経過とともに次第に軽減していく。臨床的にもよく観察されるこの現象は前庭代償とよばれ，中枢神経系の可塑性によると考えられている。従来より，一側内耳破壊後の前庭代償過程においてNMDAレセプターの関与が，その特異的阻害薬を用いた行動生理学的，電気生理学的に示唆されてきた。今回NMDAレセプターの特異的阻害薬であるMK801投与による内耳破壊ラットの自発眼振再現時すなわち脱代償時の脳幹でのFos蛋白発現を，神経活性化の指標として免疫組織化学法により検索し，前庭代償過程にNMDAレセプターを介して関与する神経回路について検討した。次に，この神経回路に前庭小脳が関与していることを明らかにするため，内耳破壊後のFos陽性ニューロンの前庭小脳への投射を，逆行性トレーサーを用いて検討した。さらに，一側内耳破壊後の小脳片葉破壊により誘発される脱代償およびFos蛋白発現を，MK801により誘発されるそれらと比較検討した。

【方法ならびに成績】

まず，ラット（Wistar系，雄，150 g）一側内耳破壊後の前庭代償期およびそれに続くMK801腹腔内投与（1 mg／kg）後の脱代償時に，流固定を行い脳幹の切片を得た。第1抗体として抗Fos抗体を用いたABC法による免疫組織化学法により，各処置後の脳幹に発現するFos陽性ニューロンを検出した。前庭代償期および脱代償時の動物行動上の指標としては，単位時間当たりの自発眼振数を用いた。一側内耳破壊後，術側内側前庭神経核に発現したFos陽性ニューロンは，自発眼振の消失すなわち前庭代償の進行に伴って術後約3日で消失した。このとき，MK801を腹空内投与したところ自発眼振の再現すなわち脱代償が認められたが，Fos陽性ニューロンの発現は一側内耳破壊後のそれと全く逆で，健側内側前庭神経核に認めた。

次に，逆行性トレーサーであるfluoro－goldを術前に前庭小脳（Ⅸ・Ⅹ葉および片葉）に注入し，内耳破壊後のFos陽性ニューロンの投射を検討した。一側内耳破壊後に発現するFos陽性ニューロンのうち，術側内側前庭神経核の約40％が前庭小脳のⅨ，Ⅹ葉あるいは術側片葉に投射していた。

さらに，内耳破壊後の小脳片葉破壊により誘発される脱代償およびFos蛋白発現をMK801により誘発されるそれ

と比較検討した。内耳破壊3日後のラットに小脳片葉破壊を施行したところ脱代償が生じ，このときのFos蛋白の発現パターンはMK801による脱代償時のそれと同様に健側内側前庭神経核に強く認められた。

【総括】

ラット一側内耳破壊後，障害側の内側前庭神経核の活動性は著明に低下し，両側の神経活動性に著しいアンバランスを来す。この結果，自発眼振をはじめとする著しい平衡障害が生じる。

本実験においてFos蛋白発現を神経活性化の指標であると考えると，MK801投与による脱代償時のラット脳幹におけるFos蛋白発現の結果より，内耳破壊後に生じた左右内側前庭神経核ニューロン間の活動性のアンバランスは，NMDAレセプターを介する健側内側前庭神経核抑制神経回路の作動により是正されると考えられる。さらに，小脳片葉破壊による脱代償時のFos蛋白発現の結果がMK801投与による脱代償時のそれと非常に類似していたこと，および小脳からの主出力が抑制性のGABA作動性プルキンエ細胞であることを考え合わせると，内耳破壊後に生じた左右内側前庭神経核ニューロン間の活動性のアンバランスは，小脳片葉が健側内側前庭神経核を抑制することで是正されると考えられる。以上のことを考え合わせ，われわれは次の仮説を提唱したい。一側内耳破壊後に活性化された一部の障害側内側前庭神経核ニューロンがNMDAレセプターを介して前庭小脳とくに小脳片葉のプルキンエ細胞を興奮させ，健側内側前庭神経核を抑制することにより内耳破壊後に生じた左右内側前庭神経核ニューロン間の活動性のアンバランスを是正し，前庭代償の発現が導かれると考えられる。

論文審査の結果の要旨

一側内耳を破壊すると著しい平衡障害がおこり，時間の経過とともに軽減していく，これは前庭代償とよばれ，中枢神経系における可塑的変化によるものである。従来の研究にて，NMDAレセプターの特異的阻害薬（MK801）を投与すると脱代償が生じ，前庭代償にNMDAレセプターが関与することが明らかとされている。

本研究では，ラットの一側内耳破壊後の前庭代償過程におけるFos蛋白発現を免疫組織化学法により調べ，神経活性化の指標とした。①一側内耳破壊後，術側内側前庭神経核に発現したFos陽性ニューロンは，自発眼振の消失すなわち前庭代償の進行に伴って術後約3日で消失した。この時MK801を腹空内投与したところ自発眼振の再現すなわち脱代償が認められたが，Fos陽性ニューロンの発現は一側内耳破壊後のそれと全く逆で，健側内側前庭神経核に認められた。②内耳破壊3日後のラットに小脳片葉破壊をおこなったところMK801投与時と同じ脱代償が生じ，このときのFos蛋白の発現パターンもMK801による脱代償時のそれと同様に健側内側前庭神経核に強く認められた。以上より，前庭代償における内側前庭神経核ニューロンの役割が明らかとなった。③内側前庭神経核ニューロンの軸索投射を調べるため，逆行性トレーサーであるfluoro－goldを前庭小脳（Ⅸ・Ⅹ葉および片葉）に注入し，内耳破壊後のFos陽性ニューロンの投射部位について検討した。その結果，一側内耳破壊後に発現するFos陽性ニューロンのうち約40％が術側前庭小脳に投射していることが明らかとなった。

以上の実験結果より，一側内耳破壊後に活性化された一部の障害側内側前庭神経核ニューロンがNMDAレセプターを介して前庭小脳のプルキンエ細胞を興奮させ，健側内側前庭神経核を抑制することにより内耳破壊後に生じた左右内側前庭神経核ニューロン間の活動性のアンバランスを是正し，前庭代償の発現が導かれると結論された。

本研究は前庭代償の中枢機構について分子生物学的に解析し，小脳片葉および前庭神経内側核の役割を明らかとした。臨床の場でめまいの治癒過程を理解する上に重要な示唆を与えたものであり，学位に値するものと思われる。