

総 説

中枢前庭系における平衡代償の分子機構

武田 憲 昭

徳島大学医学部耳鼻咽喉科学講座

(平成12年7月10日受付)

1. 平衡代償とは?

内耳は音を受容する蝸牛と、加速度を受容する前庭から構成される。前庭には、角加速度を受容する半規管と、直線加速度を受容する耳石器があり、体のバランス(平衡)の維持に重要な役割を担っている。そのため、メニエール病や前庭神経炎などの疾患により、内耳の前庭が障害されてその機能が低下すると、著しい平衡障害や眼振が生じる。しかし、このような平衡障害や眼振は、内耳の前庭機能が回復しなくても、中枢前庭神経系の機能代償により、時間の経過とともに、次第に軽減する。中枢神経系の可塑性に基づくこの現象は、平衡代償あるいは前庭代償(vestibular compensation)と呼ばれる(図1)。

2. 前庭小脳 - 前庭神経核抑制系と前庭代償

一侧の内耳の前庭が障害されると、障害側の前庭神経核のニューロンの自発発火の減少と加速度刺激に対する反応性が低下し、前庭神経核間の活動性の左右差が生じ

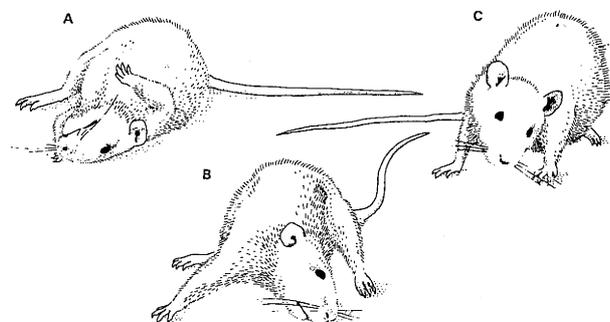


図1 前庭代償

左側の内耳を破壊すると、右向きの眼振と左向きの体のねじれが生じるが、前庭代償の進行に伴って、徐々に軽減する。

る。その結果、前庭 - 動眼反射を介して眼振が、前庭 - 脊髄反射を介して平衡障害が引き起こされる。前庭代償の初期過程では、前庭小脳から前庭神経核への抑制パターンが変化し、健側の前庭神経核を強く抑制することにより前庭神経核間の左右差を是正する。

ラットの一侧の内耳を破壊すると、電気生理学的には前庭神経核のニューロンの自発発火が低下する。しかし我々は、最初期遺伝子 *c-fos* の産物である Fos 蛋白を神経活性化のマーカーとして用いた免疫組織化学的研究により、障害側の内側前庭神経核に Fos 陽性、すなわち活性化されたニューロンが出現することを明らかにした¹⁾。さらに、逆行性トレーサーを用いた研究を行い、この Fos 陽性ニューロンが同側の小脳片葉に投射することも明らかにした²⁾。

前庭神経核は、前庭小脳より抑制性のコントロールを受けている。小脳片葉を破壊することにより内側前庭神経核で出現する Fos 陽性ニューロンを小脳片葉により抑制を受けていたニューロンと考え、小脳片葉の内側前庭神経核への抑制パターンを検討して以下のことを明らかにした²⁾。正常のラットでは、小脳片葉は同側優位に内側前庭神経核を抑制している。ところが、一侧の内耳破壊を行うと、小脳片葉は内側前庭神経核への抑制パターンを変化させ、健側の内側前庭神経核をより強く抑制し、破壊側の内側前庭神経核への抑制を軽減させる。その結果、前庭神経核の活動性の左右差が是正され、前庭代償が進行することになる。

また、グルタミン酸作動性 NMDA レセプターの拮抗薬が前庭代償を障害すること³⁾、前庭片葉のプルキンエ細胞が GABA 作動性に内側前庭神経核を抑制することから、前庭代償の初期過程における前庭小脳 - 前庭神経核抑制系の役割を以下のように考えることができる⁴⁾。内耳が障害されると、障害側の前庭神経核に活性化されたニューロンが出現する。このニューロンが、同側の前

庭小脳へ NMDA レセプターを介して入力する。次に前庭小脳のプルキンエ細胞が、GABA 作動性に健側の前庭神経核を抑制することにより、内耳障害により生じた前庭神経核の活動性の左右差を是正する(図2)。

3. 前庭小脳プルキンエ細胞における細胞内シグナル伝達と前庭代償

前庭小脳のプルキンエ細胞が、前庭神経核への抑制効率を変化させることにより、前庭代償は進行する。その過程における、プルキンエ細胞内のシグナル伝達の変化が、最近の分子生物学的研究により明らかになってきた。すなわち我々は、内耳破壊により小脳片葉において、protein phosphatase 2A (PP2A) のβサブユニットの mRNA の発現が一過性に上昇することを見出した。PP2A は小脳の平行線維とプルキンエ細胞との間の長期抑制 (long term depression) に関与しており、PP2A の阻害により LTD が促進される。事実、ラットの小脳片葉に PP2A の阻害薬であるオカダ酸を投与すると、前庭代償が阻害される⁵⁾。一方、内耳破壊により小脳片葉において、グルタミン酸レセプターのδ2サブユニット (GluRδ2) の mRNA の発現が一過性に減少することも見出した。GluRδ2 も平行線維とプルキンエ細胞との間の伝達に関与しており、GluRδ2 が欠損するマウス

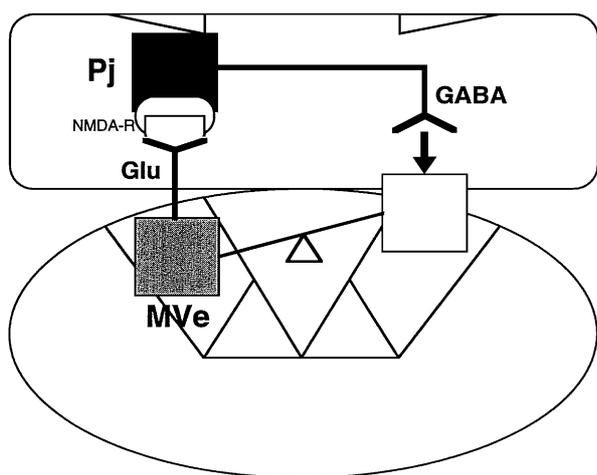


図2 前庭代償における前庭小脳 - 前庭神経核抑制系の関与
一側の内耳が障害されると、障害側の前庭神経核 (MVe) に活性化されたニューロンが出現する。このニューロンが、同側の前庭小脳へ NMDA レセプターを介して入力する。次に前庭小脳のプルキンエ細胞 (Pj) が、GABA 作動性に健側の前庭神経核を抑制する。その結果、内耳障害により生じた前庭神経核の活動性の左右差が是正され、前庭代償が進行する。

では LTD がおこらない⁶⁾。しかし、GluRδ2 欠損が前庭代償に及ぼす影響については、報告により異なっている^{6,7)}。また、小脳で LTD を誘導する protein kinase C (PKC) が、内耳破壊により一過性に減少することも報告された⁸⁾。これらの結果から、PP2A, GluRδ2, PKC などの LTD に関与した分子が、プルキンエ細胞における LTD を抑制し、前庭代償の初期過程における前庭小脳の前庭神経核への抑制パターンの変化に関与している可能性が考えられる (図3)。

4. 前庭小脳の NO 作動性 unipolar brush cell と前庭代償

一酸化窒素 (NO: nitric oxide) は拡散性の神経伝達部物質であり、海馬や小脳において神経の可塑性に関与している。Unipolar brush cell は、小脳片葉の granular cell layer に存在し、大きな細胞体と先がブラシ状に分

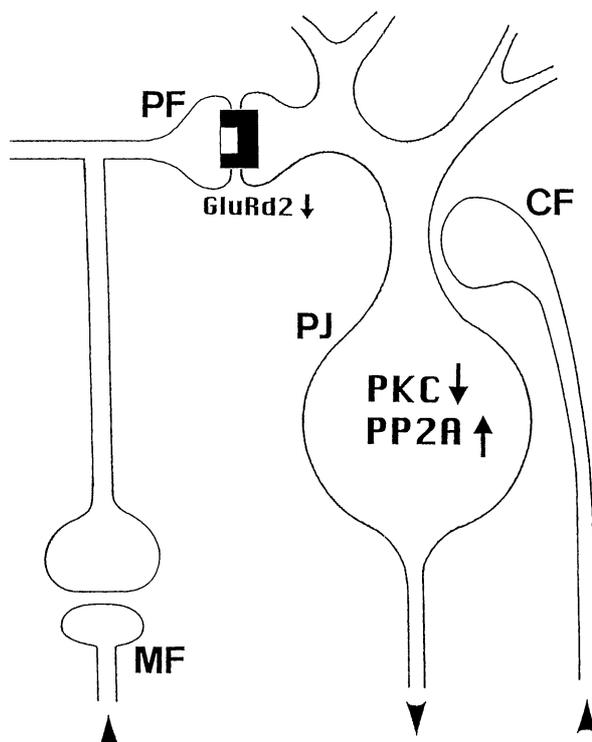


図3 前庭代償における前庭小脳プルキンエ細胞の細胞内シグナル伝達の変化
PP2A, GluRδ2, PKC などの LTD に関与した分子が、プルキンエ細胞 (Pj) における LTD を抑制し、前庭代償の初期過程における前庭小脳の前庭神経核への抑制パターンの変化に関与している可能性が考えられる。MF: 苔状線維, PF: 平行線維, CF: 登状線維。

岐した樹状突起を持つことが特徴である。我々は、ラットの一側の内耳を破壊すると小脳片葉に NO の合成酵素 (NO synthase : NOS) を含有する Unipolar brush cell が一過性に出現すること、また、NOS の阻害薬である L-NAME を小脳片葉に投与すると、ラットの前庭代償が遅延することを明らかにした⁹⁾。このことから、小脳片葉の Unipolar brush cell における NO 伝達が、前庭代償に重要な役割を担っていると考えられる。

5 . 前庭神経核のエンケファリン・ニューロンと前庭神経核

ラットの内側前庭神経核には、多くのエンケファリン陽性ニューロンが存在している。我々は、一側の内耳を破壊するとエンケファリンの前駆体のプレプロエンケファリンの mRNA の発現が、破壊側の内側前庭神経核において一過性に増加することを明らかにした¹⁰⁾。一方、エンケファリンの拮抗薬である naloxone の投与により、モルモットの前庭代償が促進されることも報告されている¹¹⁾。このことから、前庭神経核のエンケファリン作動性神経系が、前庭代償に関与している可能性が考えられる。

6 . 新しいシナプス形成と前庭代償

カエルの脳で、前庭代償の過程において MBP (myelin basic protein) や GAP 43 のリン酸化が亢進していることが報告されている^{12,13)}。MBP はグリア由来の蛋白であり、神経軸索の発育に際して軸索の髄鞘化に関連してリン酸化される。また、GAP 43 は神経成長円錐に特異的な蛋白である。この結果は、カエルにおいてシナプス発芽が前庭代償に重要な役割を果たしている可能性を示唆する。しかし、哺乳類の速い前庭代償過程をシナプス発芽で説明することはできない。また、前庭神経核内の新しいシナプス形成は形態学的には証明されていない¹⁴⁾。

7 . おわりに

前庭代償は脱落した一側の内耳前庭機能を完全に代償できるわけではないが、臨床的にはめまいや平衡障害の改善に重要な意味を持っている。前庭代償の分子機構の解明が、前庭代償が十分に進行せず、長く平衡障害に苦

しむめまい患者に対する新しい治療法の開発につながることを期待したい。

文 献

- 1 . Kitahara, T., Saika, T., Takeda, N., Kiyama, H., et al. : Changes in Fos and Jun expression in the rat brainstem in the process of vestibular compensation. *Acta Otolaryngol., Suppl* 520 : 401 404 ,1995
- 2 . Kitahara, T., Takeda, N., Saika, T., Kubo, T., et al. : Role of the flocculus in the development of vestibular compensation : immunohistochemical studies with retrograde tracing and flocculectomy using Fos expression as a marker in the rat brain stem. *Neuroscience* 76 : 571 580 ,1997
- 3 . Smith, P.F., Darlington, C.L. : The NMDA antagonist MK801 and CPP disrupt compensation for unilateral labyrinthectomy in the guinea pig. *Neurosci. Lett.*, 94 : 309 313 ,1988
- 4 . Kitahara, T., Takeda, N., Saika, T., Kubo, T., et al. : Effects of MK801 on Fos expression in the rats brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res.*, 700 : 182 190 ,1995
- 5 . Kitahara, T., Takeda, N., Kubo, T., Kiyama, H. : An implication of protein phosphatase 2A- β in rat flocculus for lesion-induced vestibular plasticity. *Acta Otolaryngol.*, 118 : 685 691 ,1998
- 6 . Kitahara, T., Takeda, N., Uno, A., Kubo, T., et al. : Unilateral labyrinthectomy downregulates glutamate receptor δ 2 expression in the rat vestibulocerebellum. *Mol. Brain Res.*, 61 : 170 178 ,1998
- 7 . Funabiki, K., Mishina, M., Hirano, T. : Retarded vestibular compensation in mutant mice deficient in δ 2 glutamate receptor subunit. *Neuro Report* ,7 : 189 192 ,1995
- 8 . Goto, M.M., Romero, G.G., Balaban, C.D. : Transient changes in flocculonodular protein kinase C expression during vestibular compensation. *J. Neurosci.*, 17 : 4367 4381 ,1997
- 9 . Kitahara, T., Takeda, N., Emson, P.C., Kubo, T., et al. : Changes in nitric oxide synthase-like immunoreactivities in unipolar brush cells in the rat bilateral flocculus after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res.*, 765 :

- 1 6 ,1997
- 10 . Saika, T., Takeda, N., Kiyama, H., 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
- 11 . Gilchrist, D.P.D., Sanson, A.J., Dutia, M.B., Smith, P.F., et al. : Naloxone enhances ocular motor compensation after unilateral labyrinthectomy. *J. Vestib. Res.*, 6 : S86 ,1996
- 12 . Janssen, U., Richter-Landsberg, C., Flohr, H. : Vestibular compensation affects endogenous phosphorylation of frog brain proteins. *J. Neurochem.*, 58 : 65-71 ,1992
- 13 . Janssen, U., Richter-Landsberg, C., Oestreicher, A.B., De Graaf, P.N.E., et al. : Identification of a B 50 like protein in frog brain synaptosomes. *Brain Res.*, 570 : 21-26 ,1992
- 14 . Gacek, R.R., Lyon, M.J., Schoonmaker, J. : Ultrastructural changes in vestibulo-ocular neurons following vestibular neurectomy in the cat. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 97 : 42-51 ,1988

Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system

Noriaki Takeda

Department of Otolaryngology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

The differential display method was applied to identify genes expression of which is up- or down-regulated in the flocculus after unilateral labyrinthectomy (UL) in rats. Total RNAs from sham operated flocculus and labyrinthectomized flocculus were isolated and amplified by PCR using arbitrary primer sets. PCR products the amounts of which were significantly higher or lower in samples from operated animals than those from controls, were cut out of the gel and sequenced. One of the higher expressed fragments showed 100% nucleotide sequence identify to protein phosphatase 2A (PP2A) beta catalytic subunit mRNA. In animals with continuous floccular infusion of okadaic acid, a potent inhibitor of PP 2 A, UL-induced spontaneous nystagmus (SN) lasted significantly longer. One of the lower expressed fragments showed 100% nucleotide sequence identify to glutamate receptor (GluR) delta-2 subunit mRNA. UL-induced SN in GluR delta-2 mutant mice was exacerbated at the initial stage. All these findings suggest that up-regulation of PP2A beta and down regulate GluR delta-2 in flocculus after UL is involved in lesion-induced vestibular plasticity.

Key words : vestibular compensation, cerebellum, protein phosphatase, glutamate receptor, neural plasticity