

短 報

マウスを用いた動揺病を引き起こす前庭
— 視覚環境条件の探索とその予防へのアプローチ加藤 明¹⁾ 中谷七海²⁾ 志村史子²⁾ 木村 穰¹⁾

1) 東海大学医学部医学科

2) 東海大学工学部生命化学科

Vestibular/visual environments inducing motion
sickness and approaches to its preventionAkira Katoh¹⁾, Nanami Nakaya²⁾, Fumiko Shimura²⁾ and Minoru Kimura¹⁾

1) Tokai University School of Medicine

2) Department of Applied Biochemistry, Tokai University

要旨

動揺病の主な原因は、日常生活とは異なり、自分自身と一緒に周囲も揺さぶられる状況下での前庭覚と視覚の混乱にあることが知られている。現在、動揺病への対策には主に感覚抑制や自律神経抑制などの薬物療法が行われている。本研究では、マウスを用いた動揺病の実験系を確立し、薬物を用いずに動揺病の症状を予防・軽減する方法を開発することを目的として、視野を固定した状態で左右並進や回転などの前庭刺激を与え、マウスの食餌量及び尿中ストレスホルモン濃度に及ぼす影響を検討した。C57BL/6N マウスでは、2軸の混合回転刺激と頭部固定視覚刺激を60分間与えると、刺激後24時間の食餌量が刺激前に比べて有意に減少し、尿中コルチコステロン濃度も増加したが、直線運動刺激を複数組み合わせ合わせたものや1軸の回転運動刺激では食餌量は変化しなかった。食餌量減少を誘発する前庭/視覚複合刺激の直前に、1軸の回転刺激と頭部固定視覚刺激を30分間与えたところ、食欲減退が抑制され、食餌量が回復した。本研究では、食餌量を指標としたマウス動揺病実験系を用いることにより、事前に与えた前庭・視覚複合刺激が感覚入力 mismatch 信号を軽減し、動揺病症状を予防・緩和する可能性を示唆する結果を得た。

(臨床環境 32 : 77 - 84, 2023)

《キーワード》 動揺病、乗り物酔い、前庭 - 視覚混合刺激、マウス、コルチコステロン

受付：2024年1月31日 採用：2024年2月19日

責任著者：加藤 明

東海大学医学部医学科基礎医学系生体機能学

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

akiraka@tokai-u.jp

Abstract

Motion sickness (MS) is a disease that occurs with continuous shaking of the head on a moving vehicle, exhibiting symptoms such as dizziness and nausea. It is widely accepted that the main cause of MS is a conflict between vestibular/visual perception in the situation when one's surrounding environments are shaken along with oneself, unlike in daily life. Currently, MS is mainly treated with medications such as sensory or autonomic suppression. Here we examined the effects of vestibular stimuli by lateral/fore-aft translation and/or yaw/pitch rotation with visual stimulus fixed with head motion on the amount of food intake in mice, in order to establish an experimental system for MS using mice and to develop a method for preventing/reducing symptoms of MS without using drugs. We found that yaw rotation combined with pitch rotation vestibular stimuli associated with head-fixed visual stimulus given for 60 min caused reduced food intake in mice, while yaw or pitch-only or translational-mixed vestibular stimuli did not change food intake. Appetite was relieved when yaw rotation vestibular stimuli associated with head-fixed visual stimulus was delivered for 30 min prior to stimuli that caused reduced appetite. These results suggest that sensory conflicts which cause autonomic symptoms in MS can be reduced by vestibular/visual pre-stimuli given in our new experimental system measuring food intake in mice.

(Jpn J Clin Ecol 32 : 77 – 84, 2023)

《Key words》 motion sickness, vestibular/visual combined stimuli, mice, corticosterone

序論

動揺病 (motion sickness) は一般に、与えられた環境における自己の動きを感覚系が追跡できなくなることで起こる症状の総称である。日常生活においては、乗り物の中で頭が揺れ続けた時などにめまいや吐き気などの症状が現れるため、乗り物酔いとも呼ばれる。飛行機、海上、地上を移動する被験者の15%が経験する¹⁻³⁾。動揺病を引き起こす直接要因として、日常生活とは異なり、自分自身とともに周囲も揺さぶられる状況下での前庭知覚と視覚知覚の対立にあることが知られている^{4,5)}。頭部が揺れると、回転運動による角加速度を半規管が、重力加速度などの直線加速度を耳石が検出し、前庭動眼反射 vestibulo-ocular reflex (VOR) により頭部と逆方向に目を素早く動かすことで予測される視野のブレを防ぐ防御機構が働く。実際の視覚が予測されたものと一致しない場合 (例えば、VOR が働いても視野がブレる、など)、感覚情報の混乱により発生した mismatch 信号は、大脳辺縁系から視床下部に伝わり、自律神経症状を引き起こす。他にも、映像酔い、VR 酔いなど揺れを伴わずに同様の症状を呈する

ケースもある。前庭覚・視覚に起因する動揺病は、Reasonらにより6つのタイプに分類されている (表1)⁵⁾。

他にも、過去に動揺病を発症した経験がある場合、視覚や嗅覚などの感覚刺激により記憶が呼び起こされることで、前庭-視覚混乱の有無にかかわらず動揺病様の症状を呈することもある。動揺病時に多くの人が発症する自律神経症状は、周辺空気中の化学物質濃度など視覚以外の環境要因や体調などにより、重篤度も変化する。

現在、動揺病の予防・治療は薬物療法が一般的である。具体的には自律神経系を抑制して悪心などの症状を緩和する、あるいは感覚系の入力を抑制して、上述の感覚混乱を生じさせる信号を減少させるなどの薬効を持つ薬剤を服薬することが多い⁶⁾。しかし、薬物の服用は眠気や別の自律神経症状などの副作用を引き起こすことが懸念されることから、薬物を用いない動揺病予防・症状緩和の方法の開発が望まれる。被験者に不快な症状を生じさせることを避けるため、様々な動揺病誘発条件の検討や予防法開発には動物実験が望ましいが、過去の知見は少ない⁷⁻⁹⁾。

表1 前庭覚—視覚混乱による動揺病の分類 (Reason 1978 より改変)

| | 視覚情報 (A) vs 前庭情報 (B) | 半規管情報 (A) vs 耳石情報 (B) |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|
| タイプ1 AとBの対立 | 動く乗り物に乗りながら自分の周囲を見る | 回転椅子上で頷く (回転面と垂直に直線加速度がかかる) |
| タイプ2 Aのみ (B欠如) | シミュレーター酔い、映像酔い | 宇宙酔い (無重力) |
| タイプ3 Bのみ (A欠如) | 動く乗り物に乗りながら地図を注視 | エレベーターの昇降 |

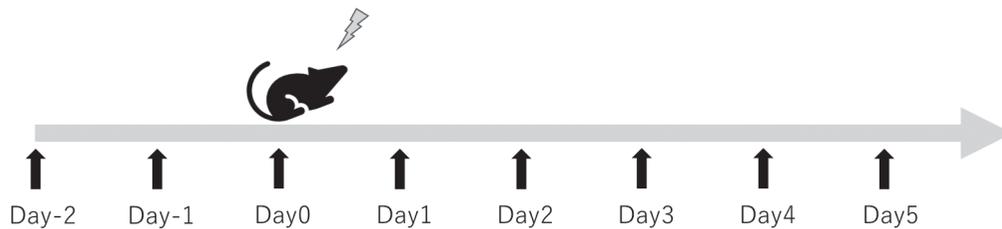


図1 実験の時間経過

前庭/視覚刺激実験を行なった日を Day 0 とし、刺激実験前48時間 (Day-2) から実験後120時間 (Day 5) まで、24時間ごとに食餌量と体重を計測した (上向き矢印)。

本研究では、左右並進・前後進といった直線加速度刺激や回転による角加速度刺激及びそれらを組み合わせた前庭刺激と、乗り物に乗った状態を模した頭部に固定された視覚刺激を同時に与えた際にマウスの食餌量及び尿中コルチコステロン濃度に及ぼす影響を検討し、マウスを用いた動揺病の実験系確立を試みた。さらに、薬剤を用いずに動揺病の症状を予防・軽減する方法の開発を目指して、事前トレーニングによる食欲減退抑制条件の検討を行なった。

方法

本研究は東海大学動物実験委員会の承認のもとで行なった (承認番号224034, 235004)。

1. 使用した動物と処置

C57BL/6N マウス (4~6ヶ月齢、雄14匹、雌16匹、日本クレア) を使用した。

イソフルラン吸入麻酔下、歯科用レジン (UNI-FAST II, GC corporation) を用いて頭部固定用

のヘッドポストを頭蓋骨上に装着し、術後通常飼育ケージ内で様子を観察しながら、実験開始まで5日以上を回復期間とした。

2. 食餌量測定

マウスは術後個別飼育にし、水と一般飼料 (CE-2, 日本クレア) を与えた。実験48時間前から24時間毎に食餌量及び体重を計量し (Day-2~Day 0, 図1)、24時間当たりの変化量 (餌消費量 g / 体重 g / day) の平均値を「刺激前」の値とした。刺激当日は (Day 0)、次項に記述する60分間の前庭/視覚刺激を与え、採尿した後、飼育ケージに戻した。前庭/視覚刺激供与後から再び24時間ごとに食餌量及び体重を計量し、食餌量については、0~24時間 (Day 1)、24~48時間 (Day 2)、48~120時間 (Day 5) の24時間当たりの変化量 (Day 5 については3日間の平均値) を「刺激前」の食餌量と比較した (図1)。

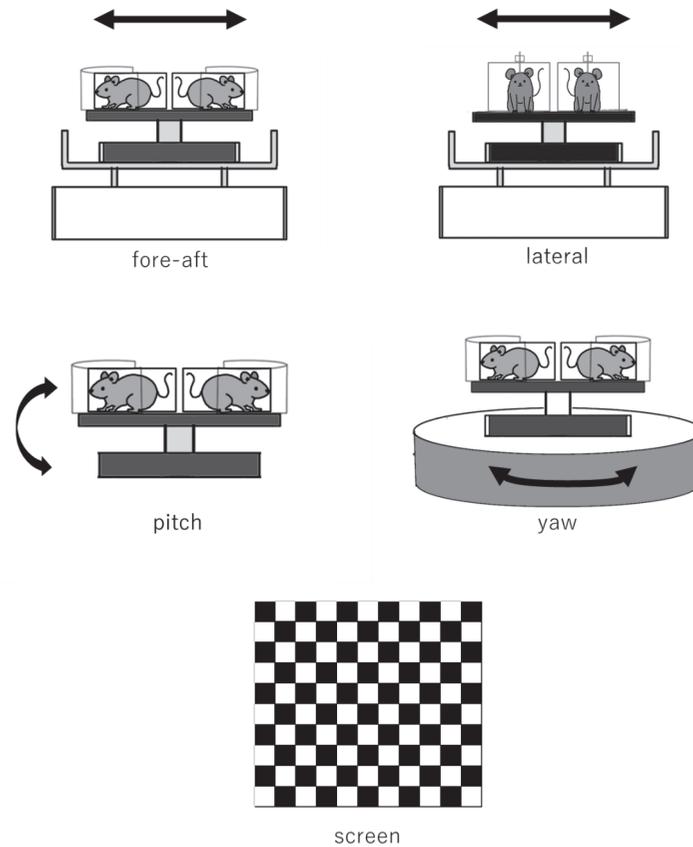


図2 与えた前庭刺激及び視覚刺激の模式図

- ・ fore-aft：前後軸方向の直線運動 $\pm 12.5\text{mm}$
- ・ lateral：左右軸方向の直線運動 $\pm 12.5\text{mm}$
- ・ pitch：左右軸に対する回転運動 $\pm 7.5^\circ$
- ・ yaw：垂直軸に対する回転運動 $\pm 7.5^\circ$
- ・ screen：6mm四方の正方形を白または黒で交互に塗りつぶした市松模様のスクリーンをマウスの頭部周囲（頭部中心から半径約55mmの円周上）に設置した。

3. 前庭／視覚刺激

3-1. 食餌量減少を引き起こす前庭／視覚刺激条件の探索

実験直前に採尿し、前庭／視覚刺激用装置上（直線運動：MMS-3020, 東京理化；回転運動：Rocker 2D, IKA 及び NMR-CTFIA2A-841A, 日機電装）に、頭部に装着したヘッドポストを固定した。体幹はプラスチックチューブ内に軽く固定した。以下に記述する60分間の前庭／視覚刺激を与え、採尿した後、飼育ケージに戻した。1個体に複数回の実験を行なう場合には、最低5日間のインターバルを与えた。

前庭刺激（いずれも振り子状の往復運動）（図2）

重力方向を垂直軸、両耳を結ぶ方向を左右軸、頭部と尾部を結ぶ方向を前後軸とする。

- ・ fore-aft：前後軸方向の直線運動
 $\pm 12.5\text{mm}$ 0.5Hz
- ・ lateral：左右軸方向の直線運動
 $\pm 12.5\text{mm}$ 0.5Hz
- ・ yaw：垂直軸に対する回転運動
 $\pm 7.5^\circ$ 0.5Hz
- ・ pitch：左右軸に対する回転運動
 $\pm 7.5^\circ$ 0.5Hz
- ・ これらを2つ組み合わせたもの
0.25Hz, 0.5Hz（2軸とも同じ周波数）
- ・ コントロール（実験群と同様に体幹はプラ

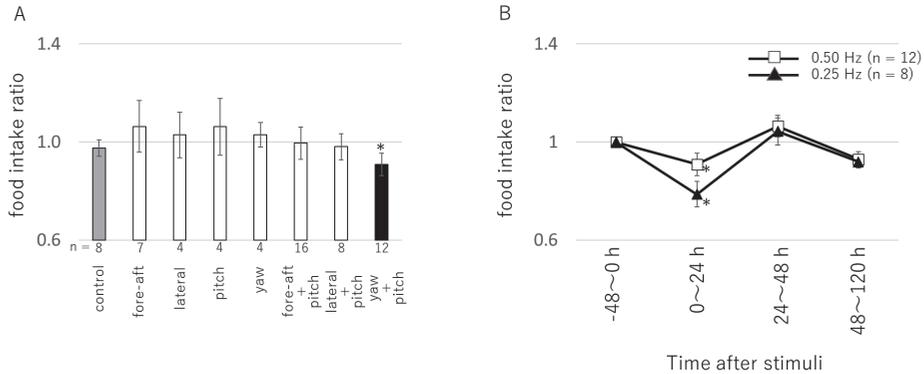


図3 前庭／視覚混合刺激前後の食餌量変化

A. 刺激前の食餌量に対する各前庭／視覚混合刺激後24時間の食餌量比。B. yaw + pitch 2軸組み合わせ刺激前後の食餌量変化の時間経過。刺激前 (-48~0h) 及び48~120hの値は、各期間中の24時間当たりの平均食餌量を比較した。*: p<0.05, t-test。

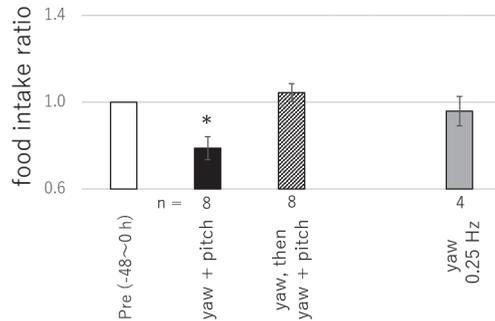
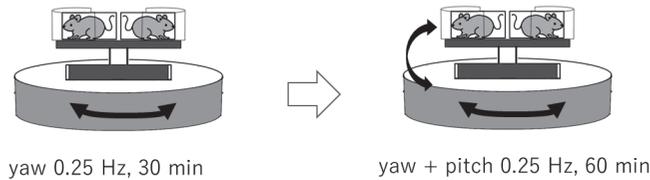


図4 前庭／視覚事前刺激による食餌量減少への影響

食餌量が有意に減少する yaw+pitch 共に0.25Hz、60分間の前庭／視覚刺激直前に yaw 0.25Hz の前庭／視覚刺激を30分間与えた。*: p<0.05, t-test。

スチックチューブ内に軽く固定し、暗所で前庭刺激無し)

視覚刺激

頭部周囲を白黒の市松模様のボードで囲み (図2)、頭部に対して常に動かないようにした。

3-2. 事前刺激による食餌量減少への影響

3-1. の前庭／視覚刺激のうち、「結果」に示した yaw+pitch 2軸回転／視覚混合刺激による食餌量減少に対し、食餌量に変化しないような前庭

／視覚刺激を事前に与えることがどう影響するかを明らかにする目的で、0.25Hz の yaw 回転／視覚混合刺激を30分間与えた後、0.25Hz の yaw+pitch 2軸回転／視覚混合刺激を60分間与えた (図4)。食餌量・体重計量、採尿は同様に行った。

4. 尿中コルチコステロン濃度測定

ストレス指標として、前庭／視覚刺激を与える直前及び直後に採取した尿サンプル中のクレアチ

ニン濃度に対するコルチコステロン濃度を、ELISA法を用いて測定した（コルチコステロン：AssayMax EC3001-1, Assaypro；クレアチニン：LabAssay 290-65901, 和光純薬）。

結果

1. 前庭／視覚刺激による食餌量変化と持続時間

直線運動、回転運動あるいはそれらを組み合わせた周波数0.5Hz、60分間の前庭／視覚刺激のうち、yaw+pitch 2軸の回転組み合わせ刺激後24時間の食餌量が有意に減少した（ $-9.1 \pm 4.6\%$, $p < 0.05$, t-test, 図3A）。同様のyaw+pitch 2軸回転／視覚混合刺激を周波数0.25Hzで60分間与えたところ、刺激後24時間の食餌量は0.5Hzの刺激よりも更に減少する傾向を示した（ $-21.3 \pm 5.2\%$, $p < 0.05$, t-test, 図3B）。

このyaw+pitch 2軸回転／視覚混合刺激による食餌量減少は48時間後に通常レベルに回復した（ $+6.4 \pm 4.4\%$ at 0.5Hz, $+4.3 \pm 5.5\%$ at 0.25Hz, $p > 0.3$, t-test, 図3B）。

2. 前庭／視覚事前刺激による食餌量減少への影響

食餌量減少を引き起こす0.25Hz、60分間のyaw+pitch 2軸回転／視覚混合刺激を与える直前に、0.25Hzのyaw回転／視覚混合刺激を、30分間与えたところ、24時間後に有意な食餌量減少は見られなかった（ $+4.5 \pm 4.1\%$, $p > 0.5$, t-test, 図4）。

3. 前庭／視覚刺激による尿中コルチコステロン濃度への影響

60分間の前庭／視覚刺激前後の尿中コルチコステロン濃度は様々な前庭／視覚混合刺激前後で有意に上昇した（lateral: $352 \pm 78\%$, pitch: $352 \pm 95\%$, fore-aft+pitch: $591 \pm 130\%$, lateral+pitch: $499 \pm 149\%$, $p < 0.05$, t-test, 図5）。食餌量減少を引き起こしたyaw/pitch 2軸回転／視覚混合刺激時には、刺激前に比べて7倍近い濃度上昇が観察された（ $675 \pm 224\%$, $p < 0.05$, t-test）。一方、前庭／視覚非刺激時には尿中コルチコステロン濃度に有意な変化は見られなかった（ $149 \pm 38\%$, $p > 0.05$, t-

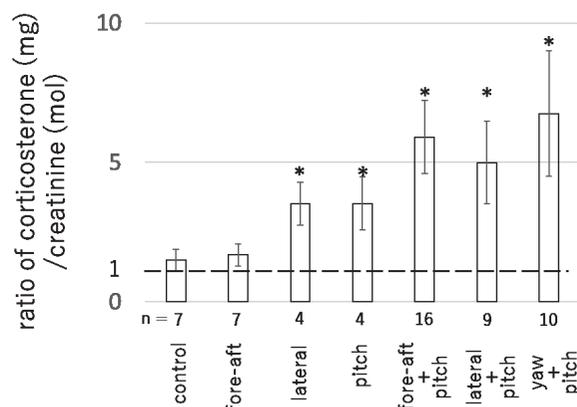


図5 前庭／視覚混合刺激前後の尿中コルチコステロン濃度変化

刺激前の尿中コルチコステロン濃度に対する刺激後の尿中コルチコステロン濃度の比を示している。内部標準としてクレアチニン濃度（mol/ml）を用いた。

*: $p < 0.05$, t-test.

test)。

なお、実験期間中の有意な体重の増減はみられなかった。

考察

通常、頭部が動いた際、前庭覚誘導性の反射性眼球運動である前庭動眼反射 VOR が頭部と反対方向の眼球運動を引き起こし、周囲の多くのものが地面に固定されている中を自分が動く日常環境では視野が安定化する。一方、乗船時のように周囲のものが自己と共に揺れる環境では（表1の視覚情報 vs 前庭情報対立のタイプ1）、本来視野を安定化する VOR が視野のブレを引き起こす。この前庭覚から予測される視野と実際の視野との差により生じる感覚混乱が動揺病の主な原因の一つである。筆者はこれまで前庭／視覚刺激を一定時間繰り返し与えるトレーニングによる VOR 出力変化のメカニズム解明に取り組んできた¹⁰⁻¹⁴。頭部と同方向の視覚刺激を繰り返し与え、VORの振幅を減少させる適応性運動学習のトレーニング条件は、上述のような乗り物に乗った際の前庭—視覚環境に類似している。このトレーニングで前庭刺激時の VOR 振幅を減少させることは、同方向の前庭／視覚混合刺激時の視野の安定化につながる事が予想される。

本研究ではまず、様々な前庭刺激と、それと同方向かつ同振幅の視覚刺激の混合刺激を一定時間マウスに与え、食餌量と尿中コルチコステロン濃度の変化を指標に、マウス動揺病解析システムの確立を試みた。yaw+pitchの2軸回転/視覚混合刺激時、刺激前に比べ刺激後24時間の食餌量の減少が引き起こされ、刺激前後の尿中コルチコステロン濃度は有意に上昇した。一方、1軸の前庭/視覚混合刺激、2軸の直線方向の混合刺激あるいは直線方向と回転刺激の混合刺激時には食餌量の変化はみられなかった。前庭刺激のうち、直線運動により生じる直線加速度は耳石が、回転運動により生じる角加速度は半規管が検出し、中枢に伝える。これらの結果は、マウスでは耳石に比べ半規管が検出する前庭複合刺激が動揺病を生じさせやすいことを示している。

コルチコステロンは血中のストレス指標として用いられるが、筆者はマウス尿中コルチコステロン濃度が血中コルチコステロン濃度と同様ストレス負荷により上昇することを見出している¹⁵⁾。本研究では、食餌量減少を引き起こしたyaw+pitch刺激に加え、1軸の直線運動や回転運動、2軸の組み合わせ刺激で尿中コルチコステロン濃度の有意な上昇がみられた。頭部と同方向の視覚刺激が供される環境は、その多くがストレスを与え、閾値を超えると食欲減退といった自律神経症状を引き起こす可能性がある。このことはさらに、尿中コルチコステロン濃度は、単独ではなく、食餌量やその他の指標と合わせることで有効な動揺病解析系の指標となり得ることが示唆される。

食餌量減少を引き起こす60分間のyaw+pitch2軸回転/視覚混合刺激直前にyaw回転/視覚混合刺激を30分間与えると、食餌量の減少が抑えられた。yaw回転/視覚混合刺激自体は60分間与えても食餌量の変化は生じないため、事前に視野のブレが軽減するような前庭動眼反射適応を生じさせる前庭/視覚刺激を一定時間与えることで、動揺病の原因となるミスマッチ信号を抑制し動揺病症状を軽減させることができる可能性を示唆している。

今後はより充実した動揺病実験系を確立するた

め、前庭刺激方向の追加(重力軸方向の直線運動、前後軸に対する回転運動)、他の周波数(ヒトではより低周波数の振動が動揺病を誘発しやすいことが報告されている)、性差や週齢差、未経験個体と経験個体との差、動揺病症状を引き起こす他の環境要因や自律神経症状を反映する他の生理学的指標などをさらに検討する。また動揺病予防あるいは症状軽減には、より簡便な事前刺激の方法を探索していく予定である。

謝辞

本研究は日本学術振興会科学研究費補助金(16K01603, 18KK0286, 21K06847)、CREST(課題番号JPMJCR22P5)及び東海大学伊勢原研究推進部教育・研究支援センターの方々のサポートを受けて実施された。ここに謝意を表する。

参考文献

- 1) Dai M, Raphan T, Cohen B. Prolonged reduction of motion sickness sensitivity by visual-vestibular interaction. *Exp Brain Res*. 2011; 210(3-4): 503-513.
- 2) Forstberg J, Andersson E, Ledin T. Influence of different conditions for tilt compensation on symptoms of motion sickness in tilting trains. *Brain Res Bull*. 1998; 47(5): 525-535.
- 3) Lawther A, Griffin MJ. A survey of the occurrence of motion sickness amongst passengers at sea. *Aviat Space Environ Med*. 1988; 59(5): 399-406.
- 4) Reason J. Motion sickness: Some theoretical and practical considerations. *Appl Ergon*. 1978; 9(3): 163-167.
- 5) Reason JT. Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *J R Soc Med*. 1978; 71(11): 819-829.
- 6) Koch A, Cascorbi I, Westhofen M, Dafotakis M, Klapa S, Kuhtz-Buschbeck JP. The Neurophysiology and Treatment of Motion Sickness. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(41): 687-696.
- 7) Clement G, Reschke MF. Relationship between motion sickness susceptibility and vestibulo-ocular reflex gain and phase. *J Vestib Res*. 2018; 28(3-4): 295-304.
- 8) Idoux E, Tagliabue M, Beraneck M. No Gain No Pain: Relations Between Vestibulo-Ocular Reflexes and Motion Sickness in Mice. *Front Neurol*. 2018; 9: 918.

- 9) Wang XC, Shi ZH, Bian K, et al. The comparison of sensitivity of motion sickness between retinal degeneration fast mice and normal mice. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2014; 200(4): 327-332.
- 10) Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, et al. Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron*. 2018; 99(5): 985-998 e986.
- 11) Katoh A, Jindal JA, Raymond JL. Motor deficits in homozygous and heterozygous p/q-type calcium channel mutants. *J Neurophysiol*. 2007; 97(2): 1280-1287.
- 12) Katoh A, Kitazawa H, Itohara S, Nagao S. Dynamic characteristics and adaptability of mouse vestibulo-ocular and optokinetic response eye movements and the role of the flocculo-olivary system revealed by chemical lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(13): 7705-7710.
- 13) Katoh A, Kitazawa H, Itohara S, Nagao S. Inhibition of nitric oxide synthesis and gene knockout of neuronal nitric oxide synthase impaired adaptation of mouse optokinetic response eye movements. *Learn Mem*. 2000; 7(4): 220-226.
- 14) Katoh A, Shin SL, Kimpo RR, Rinaldi JM, Raymond JL. Purkinje cell responses during visually and vestibularly driven smooth eye movements in mice. *Brain Behav*. 2015; 5(3): e00310.
- 15) Katoh A and Yamagiwa A. Inhibition of PVN neurons influences stress-induced changes of motor learning in the VOR. *48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience* (2018) poster presentation, 067. 14.

利益相反の明記

利益相反自己申告：申告すべきものなし。