

- 1) Robertson NG, Khetarpal U, Gutierrez-Espeleta GA, Bieber FR, Morton CC. Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. *Genomics* 1994; 23:42-50.
- 2) Ikezono T, Omori A, Ichinose S, Pawankar R., Watanabe A, Yagi T. Identification of the protein product of the COCH gene - hereditary deafness gene - as the major component of inner ear protein, *Biochim. Biophys. Acta (Molecular Basis of Disease)* 2001; 1535:258-265.
- 3) Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;6:314:440-6.
- 4) Rodriguez CI, Cheng JG, Liu L, Stewart CL. Cochlin, a secreted von Willebrand factor type a domain-containing factor, is regulated by leukemia inhibitory factor in the uterus at the time of embryo implantation. *Endocrinology* 2004; 145:1410-1418.
- 5) Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest* 2004; 113:1210-1217.

慢性外リンパ瘻

池園哲郎, 新藤 晋, 李 麗淑, 松田 帆, 小泉康雄, 齋藤明彦, 馬場俊吉, 八木聰明
(日本医科大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

メニエール病の診断は「除外診断」であり、その診断基準には特発性(原因不明)であることが明記されている。器質的な原因や全身疾患によってメニエール病類似の症状を呈する数多くの症例が報告されているが、これらの疾患を除外して初めて診断が確定する。理論上はこれらの疾患を徹底的に除外する検査を行わなければメニエール病とは確定診断できないことになる。臨床の現場では全ての疾患をただちに鑑別することは不可能であり、経過観察中に陽性所見、陰性所見をみながら徐々に診断していくことになる。

変動する感音難聴・耳鳴、めまいを訴える、という点においてメニエール病と外リンパ瘻の臨床症状は非常に似通っている(1-3)。一般的にはメニエール病は慢性疾患、外リンパ瘻は突発性難聴に類似した急性疾患というイメージが強く、その観点から両者の鑑別は容易であると考えられている。しかし、「慢性」外リンパ瘻という病態が存在し(4)、メニエール病との鑑別上特に注意が必要である。本稿では、メニエール病の重要な鑑別診断として外リンパ瘻、なかでも慢性外リンパ瘻について考察する。

【対象と方法】

文献的考察ならびに、当院で手術した慢性外リンパ瘻症例の検討を行った。外リンパ瘻の診断には、病歴、術前検査(瘻孔症状検査、聴力検査、グリセロールテスト)術中所見と我々が開発したCTP検出法を用いた。

【結果】

北米では1980-90年代に多くの施設が外リンパ瘻治療経験を報告した。いわゆる「エクスペリアンス・シリーズ」である(5)。これらの報告では、平均罹病期間が3-4年、その範囲は1日から数10年にわたっている。頭部外傷後などの慢性外リンパ瘻を治療対象とすることが多いためである。これらの報告では慢性外リンパ瘻とメニエール病の鑑別の重要性を強調しており、病歴と瘻孔検査が鑑別に重要であるとしている。これに対して、日本では、急性かつ特発性の外リンパ瘻の診療に重点がおかれている事はよく知られている。

ここで我々の経験した慢性外リンパ瘻症例を呈示する。症例は10年前に事故で右後頭部を強打し、その後右難聴、耳鳴を自覚した男性である。低音部が変動する難聴とそれに伴うめまい症状を訴えており、当科受診前に数カ所の医療施設でメニエール病と診断され治療されていた。グリセロールテストは陽性であった。指を右外耳道に挿入するとめまいがする、という自覚的瘻孔症状があり、右外耳道を加圧する瘻孔検査をおこなってみると、陽圧時にめまいの増悪と左向き水平回旋混合性眼振をみとめた。自覚的・他覚的瘻孔検査陽性、2次性内リンパ水腫と診断し、外リンパ瘻疑いで試験的鼓室開放術を施行した。術中所見では外リンパ漏出ははっきりしなかったが正円窓、卵円窓を筋膜で閉鎖した。術後行ったCTP検出法は陰性であった。術後早期からめまい症状は軽快し、外耳道に指を入れてもめまいがしなくなった。術後1ヶ月までは聴力は術前とほぼ同程度だったが1ヶ月で難聴増悪、左向き眼振も認めたためイソパイドを内服した。その2週間後には難聴の改善傾向を示し、術後6ヶ月でめまいは消失、術前後の聴力の比較では中低音域は20-30dB著明に改善した。その後聴力の変動、めまい発作は一切消失した。

【考案・結論】

今回経験した症例は、術前検査所見と、術後の症状検査所見の改善から慢性外リンパ瘻と診断した。術後レトロスペクティブに行ったCTP検出法は陰性であったがその理由として、間欠的漏出で手術時には漏出が止まっていた、CTP検出法の感度が低かった、等が考えられる。今後CTP検出法のさらなる検出感度・特異性の向上を図りたい。過去に報告されている慢性外リンパ瘻の原因は頭部外傷が多い。慢性外リンパ瘻は、問診時「頭

部外傷の既往」を聞くことで簡単にその診断の糸口がつかめる疾患である。臨床の現場で今後も慢性外リンパ瘻症例の治療を積極的に行っていく予定である。

メニエール病を特異的に診断する方法は未だ見いだされていない。特異的診断法が確立していない現状でメニエール病の治療法を見いだすためには、メニエール病と確実例と診断する際に器質的疾患が含まれていないか十分注意を払う必要がある。

【参考文献】

- 1) Fitzgerald DC: Perilymphatic fistula and Meniere's disease. Clinical series and literature review. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol., 2001;110:430-436.
- 2) Arenberg IK, May M, Stroud MH. Perilymphatic fistula: an unusual cause of of Meniere's syndrome in a prepubertal child. Laryngoscope. 1974; 84:243-6.
- 3) 深谷卓, 野村恭也: 外リンパ瘻; メニエール病との鑑別診断. 日本耳鼻咽喉科学会会報 1990;93: 2009-2013.
- 4) 福留真二, 清水謙祐, 君付隆, 小宗静男. 事故から 15 年の経過で発症した外リンパろうの 1 例. Equilib Res:2003;62:5, 440.
- 5) Friedland DR, Wackym PA. A critical appraisal of spontaneous perilymphatic fistulas of the inner ear. Am J Otol. 1999;20:261-76; discussion 276-9.

めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼと アデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較

池園哲郎, 小川千鶴子, 酒主敦子, 小泉康雄, 新藤 晋, 八木聡明
(日本医科大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

めまい治療薬に関するエビデンスは少ないことが知られている(1). 我々は、カリジノゲナーゼ(商品名カルナクリン)のめまい及び随伴症状に対する治療効果を検討するため、過去に多施設二重盲検試験(2)が報告されているアデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)(商品名アデホス)を対照とした臨床試験を行った。

【対象と方法】

試験概要

<目的>

めまい患者のめまい症状(平衡障害)及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼの治療効果を ATP と比較検討する。

<対象>

対象とする患者は日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科を受診した、めまい患者を対象とする。随伴症状である首・肩のこり、頭痛(頭重)、耳鳴りについても評価する。眼振の有無、めまい専門外来受診の有無は問わない。

<試験方法>

対象患者に来院順にナンバーリングして、奇数はカリジノゲナーゼ投与群・偶数は ATP 投与群に無作為割付を行った。

カリジノゲナーゼ投与群にはカルナクリン(25U)6T X 3 (150U/日)、ATP 投与群にはアデホス3g X 3 で経口投与する。

<主要評価項目>

めまいおよび随伴症状に対する効果を評価する。

1. VAS(Visual analogue scale)

評価項目 めまい・平衡障害、首・肩のこり、頭痛・頭重、耳鳴り

症状の強さを投与開始時、2週後、4週後に評価し、調査用紙に記録する。VAS は1日のうちで一番強い症状について評価し、以後は2週間の症状を総合して記録する。

2. めまいおよび随伴症状に対する患者アンケート

投与開始時、4週後に評価する。

統計的検討には VAS のような計量値(比例尺度または間隔尺度)は Scheffe 型の多重比較、めまいの程度のようなグレード(順序尺度または順序分類尺度)では Friedman の検定で解析した。

<薬剤投与期間> 4週間 <試験期間> 1年間

<タイムテーブル>

初診時 アンケート+VAS

2週目 VAS

4週目 アンケート+VAS

<併用薬の禁止> めまい、その随伴症状に効果のある処方薬、デパス、メチコパール、ミオナールなどを常用していないか調べる。常用している場合本調査から除外する

<前医処方薬のウォッシュアウト> 今回、これは問題にしない。

<服薬完了条件> 4週目で50%以上内服とした。

【結果】

導入症例は 65 例(カリジノゲナーゼ投与群 33 例, ATP 投与群 32 例)で, 上記除外規定に該当しない服薬完了症例を解析対象とした。解析対象例は 40 例(カリジノゲナーゼ投与群 23 例, ATP 投与 17 例)であった。検定の結果, 患者背景(年齢, 性別等)に有意差は無かった。

実薬(陽性)同時対照を採用したため群間では有意差は出なかった。

群内で, 投与前後の比較をすると下記の結果となった。

1. VAS 評価項目 めまい・平衡障害, 首・肩のこり, 頭痛・頭重, 耳鳴り

・ATP 群: めまい・平衡障害は有意に改善

・カリジノゲナーゼ群: めまい・平衡障害, 頭痛・頭重, 耳鳴りは有意に改善

2. アンケート結果 評価項目 めまいのタイプ, めまいの程度, めまいの持続時間, 首・肩のこり, 頭痛・頭重, 耳鳴り

・ATP 群: めまいの程度, めまいの持続時間は有意な改善

・カリジノゲナーゼ群: めまいの程度, 頭痛・頭重の程度は有意な改善

【考案・結論】

カリジノゲナーゼ kallidinogenase は血漿中のキニノーゲンからキニンを遊離させ, このキニンが直接血管平滑筋に作用して血管を拡張させ, 脳・肝・肺・冠状動脈・皮膚などの血管を拡張し, これらの臓器の血流量を増加させ循環障害を改善する。適応疾患は 1)以下の疾患における末梢循環障害の改善: 高血圧症, メニエール症候群, 閉塞性血栓血管炎(ビュルガー病) 2)以下の症状の改善: 更年期障害, 網脈絡膜の循環障害, である。臨床の現場では高血圧に伴う肩こり, 頭痛症例に対して使われることが多く(3), めまい患者にも処方されている(4)。

アデノシン三リン酸二ナトリウム adenosine triphosphate disodium(ATP)の末端の 2 個のリン酸基は ATPase によって容易に分解され, 高い遊離エネルギーを放出する。ATP の作用はリン酸供与体として, 各種の補酵素を介して, 糖質, 脂肪, 蛋白質の代謝などに関与するとされている。適応疾患は 1)心不全 2)以下の疾患に伴う諸症状の改善: 頭部外傷後遺症 3)消化管機能低下のみられる慢性胃炎 4)調節性眼精疲労における調節機能の安定化 5)[アデホス顆粒, トリノシン G]メニエール病及び内耳障害に基づくめまい, である。臨床の現場では, めまい, 平衡障害, 難聴の治療薬として使われることが多く耳鼻咽喉科診療で広く用いられている(4)。

薬の効果を検討する際には対照群の設定が不可欠である。一般に表1のような5つの対照が知られているが, 今回は実薬(陽性)同時対照 Active(positive) concurrent control を用いた。この場合は, 既知の有効な薬と同程度によいこと(同等性又は非劣性)を示すことにより被験薬の有効性を示すこと, 又は被験薬の実対照薬に対する優越性を示すことにより有効性を示すことがエンドポイントとなる。

表1 対照群の設定法

- ・プラセボ同時対照 Placebo concurrent control
- ・無治療同時対照 No-treatment concurrent control
- ・用量反応同時対照 Dose-response concurrent control
- ・実薬(陽性)同時対照 Active(positive) concurrent control
- ・外部対照(既存対照を含む) External control (including historical control)

対照群の設定に際しては, 「臨床試験における対照群の選定に関するガイドライン(案)」(平成11年厚生省医薬安全局審査管理課)を参考に行った。

バイアスを防ぎ, 被験群と対照群が試験の開始時点で類似し, また試験の経過の中でも同じように治療されていることを保証するために通常用いられる2種類の手法がランダム化と盲検化である。今回は無作為割付を行い, 実薬同時対象試験のため盲検化は行わなかった。

ATP は多施設2重盲検試験が行われ、そのめまいに対する治療効果は高い評価を得ている2)。今回の検討で、カリジノゲナーゼはめまいに対して ATP とほぼ同等の治療効果、随伴症状に関しては ATP 以上の治療効果があることが示された。

【参考文献】

- 1) 武田憲昭 めまい診療のガイドライン 耳鼻咽喉科プラクティス6 EBM に基づくめまいの診断と治療 武田憲昭編, 文光堂, 東京, 2001.11. 2.
- 2) 水越鉄理ら 末しょう性耳性めまいに対するadenosine triphosphateの臨床評価 多施設二重盲検法による betahistine mesylate との比較 医学のあゆみ 1987;126:988-1010.
- 3) 藤島正敏ら 慢性期脳梗塞患者におけるカリジノゲナーゼの血圧への影響と臨床症状に対する有用性 多施設臨床試験:臨床と研究 1997;74:441-453.
- 4) 野末道彦 耳鼻咽喉科薬物療法の実際 耳鼻咽喉科疾患症候別薬物療法 めまい JOHNS 1997;13; 371-372.

幹細胞移植による内耳障害治療

分担研究者 伊藤 壽一 京都大学教授

研究要旨 わが国には治療が困難な高度難聴障害、高度平衡機能障害の人が50～60万人いるとされている。このような障害の人に対する新しい治療として、内耳への幹細胞移植治療とそれを支援する技術として、内耳への薬物投与方法を検討した。動物を用い、内耳に移植した幹細胞が内耳で生着し、内耳を保護する各種神経栄養因子を出す可能性があるかどうかを検討した。内耳に移植した神経幹細胞は長期にわたり内耳に生着し、さらに神経栄養因子を産生し、高度内耳障害に対する治療法としての可能性があることが判明した。しかし、内耳に移植した神経幹細胞が出す神経栄養因子を定量的に測定した結果、神経幹細胞は神経栄養因子を出すのが内耳を保護するほど十分ではないことも分かった。そこで内耳に投与した幹細胞からの神経栄養因子に加え、正円窓などを経由して栄養因子を投与する方法を検討した。具体的には薬剤徐放ゲルにより神経栄養因子を内耳に投与する方法、内耳への移行性、徐放性、蝸牛神経節細胞に対する生存促進効果を検討した。その結果、これらの薬物は内耳に到達し、内耳障害、特に聴覚機能の保護作用が認められた。

A. 研究目的

高度難聴障害、高度平衡機能障害の人に対する新しい治療として、幹細胞移植治療に関し研究をおこなってきた。内耳に投与した幹細胞は各種神経栄養因子を放出するが、その量は内耳保護には必ずしも十分でなく、現時点では幹細胞移植だけでは必ずしも満足できる内耳機能再生は困難である。さらに軽度から中等度の内耳障害に対しては、幹細胞移植に比べ神経栄養因子などの内耳保護因子を投与して内耳の機能回復を図るほうが現実的である。メニエール病などの高度平衡機能障害の治療研究において、現実の臨床の場では、めまいの制御と進行する難聴の予防に力点が置かれる。動物実験では、浸透圧ポンプや遺伝子導入が神経栄養因子の投与方法として試みられており、その有用性が実証されている。しかし、これらの方法は限られた期間しか神経栄養因子を内耳に供給することができない。

そこで本研究では内耳に投与した幹細胞からの神経栄養因子に加え、正円窓などを経由して栄養因子を投与する方法を検討した。具体的には薬剤徐放ゲルにより神経栄養因子を内耳に投与する方法を検討した。

B. 研究方法

内耳へ薬物を徐放する基礎実験として、BDNF (brain-derived neurotrophic factor) を組み込んだハイドロゲルをモルモットの正円窓に留置した。留置後3日後に蝸牛より外リンパ液を採取し、BDNF

が内耳リンパ液中に放出されているかどうかを確かめた。コントロールとして、BDNF を含まないハイドロゲルのみの群、BDNF を直接正円窓から微小針で投与した動物と比較検討した。

なお、以上の研究は京都大学動物実験倫理委員会の規定に従い行った。

C. 研究結果

ハイドロゲルにBDNFを組み込んだ場合、一定の濃度のBDNFが外リンパ液から検出された。一方BDNFを含まないハイドロゲルの場合は当然のことであるが、外リンパ液中にはBDNFは検出されず、また急速投与した場合も3日後にはほとんどBDNFは検出されず、代謝されたか脳脊髄液に流失したなどの可能性が考えられた。以上の研究結果により徐放性のハイドロゲルに組み込まれたBDNFは徐々に内耳に放出され、一定の期間内耳である濃度を保ちながら留まることが確認された。この徐放性ゼラチンハイドロゲル含BDNFの内耳に対する保護作用も、内耳の有毛細胞、神経細胞の数をカウントすることにより確かめられ、内耳細胞の保護、再生に有用であることが推測された。

D. E. 考察と結論

内耳に移植した神経幹細胞は長期にわたり内耳に生着し、さらに神経栄養因子を産生し、高度内耳障害に対する治療法としての可能性がある。しかし、内耳に移植した神経幹細胞が出す神経栄養因子を

定量的に測定した結果、神経幹細胞は神経栄養因子を出すのが内耳を保護するほど十分ではない。今回、生体吸収性徐放ゲルを応用した内耳への薬物投与システムを開発した。投与薬物として、脳由来神経栄養因子を用い、内耳への移行性、徐放性、蝸牛神経節細胞に対する生存促進効果を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endo T, Nakagawa T, Iguchi F, Kita T, Okano T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J. Elevation of superoxide dismutase increases acoustic trauma from noise exposure. *Free Rad Biol Med* 2005; 38: 492-498.
- 2) Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Shiga A, Iguchi F, Lee SH, Ito J. Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1131-1135.

- 3) Lee JE, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Shiga A, Lee SH, Ito J. Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL* 2004;66:111-8.
- 4) Kitajiri S, Fukumoto K, Hata M, Sasaki H, Katsuno T, Nakagawa T, Ito J, Tsukita S, Tsukita S. Radixin deficiency causes deafness associated with progressive degeneration of cochlear stereocilia. *J Cell Biol.* 2004;166:559-570.
- 5) Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Fujino K, Kim TS, Hiratsuka Y, Tamura T, Kanemaru S, Shimizu Y, Ito J. Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas. *Neuroreport* 2004; 15: 1-4.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

薬剤局所投与による内耳障害治療

伊藤 壽一

(京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

【はじめに】

高度難聴障害, 高度平衡機能障害の人に対する新しい治療として, 幹細胞移植治療に関し研究をおこなってきた(1,2). 内耳に投与した幹細胞は各種神経栄養因子を放出するが, その量は内耳保護には必ずしも十分でなく, 現時点では幹細胞移植だけでは必ずしも満足できる内耳機能再生は困難である. さらに軽度から中等度の内耳障害に対しては, 幹細胞移植に比べ神経栄養因子などの内耳保護因子を投与して内耳の機能回復を図るほうが現実的である. メニエール病などの高度平衡機能障害の治療研究において, 現実の臨床の間では, めまいの制御と進行する難聴の予防に力点が置かれる. 動物実験では, 浸透圧ポンプや遺伝子導入が神経栄養因子の投与方法として試みられており, その有用性が実証されている. しかし, これらの方法は限られた期間しか神経栄養因子を内耳に供給することができない.

そこで本研究では内耳に投与した幹細胞からの神経栄養因子に加え, 正円窓などを經由して栄養因子を投与する方法を検討した. 具体的には薬剤徐放ゲルにより神経栄養因子を内耳に投与する方法を検討した.

【方法】

内耳へ薬物を徐放する基礎実験として, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) を組み込んだハイドロゲルをモルモットの正円窓に留置した. 留置後 3 日後に蝸牛より外リンパ液を採取し, BDNF が内耳リンパ液中に放出されているかどうかを確かめた. コントロールとして, BDNF を含まないハイドロゲルのみの群, BDNF を直接正円窓から微小針で投与した動物と比較検討した.

なお, 以上の研究は京都大学動物実験倫理委員会の規定に従った.

【結果】

ハイドロゲルに BDNF を組み込んだ場合, 一定の濃度の BDNF が外リンパ液から検出された. 一方 BDNF を含まないハイドロゲルの場合は当然のことであるが, 外リンパ液中には BDNF は検出されず, また急速投与した場合も 3 日後にはほとんど BDNF は検出されず, 代謝されたか脳脊髄液に流失したなどの可能性が考えられた. 以上の研究結果により徐放性のハイドロゲルに組み込まれた BDNF は徐々に内耳に放出され, 一定の期間内耳である濃度を保ちながら留まることが確認された. この徐放性ゼラチンハイドロゲル含 BDNF の内耳に対する保護作用も, 内耳の有毛細胞, 神経細胞の数をカウントすることにより確かめられ(図1), 内耳細胞の保護, 再生に有用であることが推測された.

【考察】

内耳に移植した神経幹細胞は長期にわたり内耳に生着し, さらに神経栄養因子を産生し, 高度内耳障害に対する治療法としての可能性がある. しかし, 内耳に移植した神経幹細胞が出す神経栄養因子を定量的に測定した結果, 神経幹細胞は神経栄養因子を出す内耳を保護するほど十分ではない. 今回, 生体吸収性徐放ゲルを応用した内耳への薬物投与システムを開発した. 投与薬物として, 脳由来神経栄養因子を用い, 内耳への移行性, 徐放性, 蝸牛神経節細胞に対する生存促進効果を確認した. 本研究では, 徐放性ハイドロゲルを用いた薬物投与方法, ナノテクノロジーを利用したナノカプセルの利用, 薬物徐放の可能性のある細胞の移植などの手法を用い, 内耳障害への新しい治療方法への可能性を示した.

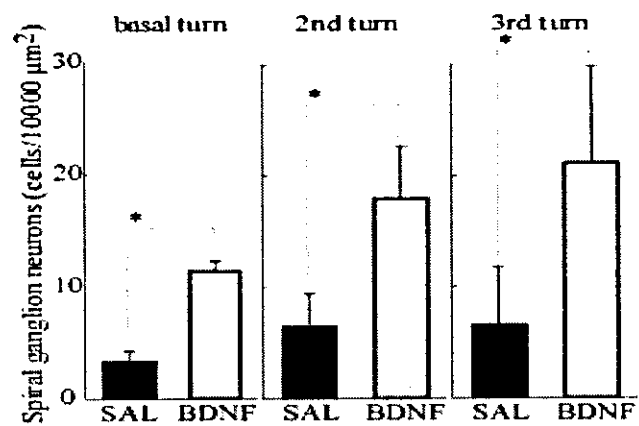


図1: 蝸牛の各回転におけるラセン神経節細胞の残存数を示す。
SAL: 生食投与によるコントロール

【参考文献】

- 1) Fujino K, Kim TS, Nishida A, Nakagawa T, Omori K, Naito Y, Ito J: Transplantation of neural stem cells into explants of rat inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 551:31-33, 2004
- 2) Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Fujino K, Kim TS, Hiratsuka Y, Tamura T, Kanemaru S, Shimizu Y, Ito J. Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas. *Neuroreport* 2004

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

めまいの病因および治療に関する研究

分担研究者 久保 武 大阪大学教授

研究要旨 めまいの病態に関する研究として、次の3つの研究を行った。

①ラットの一侧内耳破壊 6 時間後に左右の前庭神経核で発現に差を生じる遺伝子について Microarray 法を用いて網羅的に検討した。その結果、Ca channel および calcineurin は一侧内耳破壊後 6 時間で破壊側で一過性に発現上昇し 24 時間後には正常に戻った。一侧内耳破壊後 2 週間後に対側内耳を破壊し、その 6 時間後にこれらの遺伝子発現変化を検討したところ、1 回目の破壊で引き起こされた変化と左右鏡像の変化を認めた。

②KCNE1 遺伝子、KCNE3 遺伝子について、SNP の発生頻度をメニエール病確実例 63 例と非メ病群 237 例と比較した。その結果、メ病確実例においては、コントロール群に比し KCNE1、3 遺伝子に一塩基変異を有する割合が有意に高く、メ病の発症に何らかの遺伝的背景を与える可能性が推察された。

③難治性メ病では、保存的治療にもかかわらずめまい発作を繰り返し、日常生活に支障を来している。GM 鼓室内投与によって、めまい発作の抑制率は GM 投与前の 1 ヶ月平均発作回数 2.31 回から投与後は 0.17 回になり、めまい係数は 7.4%であった。同時に行った患者の満足度に関するアンケートでも GM 投与により日常生活の支障度は減少し自覚的にも満足している事が判明した。GM 鼓室内投与は難治性メ病に対して、簡便、有用でかつ比較的 안전한治療法であると結論できる。

A. 研究目的

前庭代償の中枢機序を分子生理学的手法を用いて調べ、めまい治療の薬剤選択の根拠を明らかにする。メ病の遺伝的素因をゲノム解析により調べる。難治性メ病に対し、内リンパ嚢開放術、迷路破壊術、前庭神経切断術等が行われているが、ゲンタマイシン(GM)鼓室内投与は最も簡便な方法である。欧米では頻用されその高い有効性が報告されているが、本邦では未だまとまった報告はない。GM 鼓室内投与の効果について検討し、その有用性を明らかにする。

B. 研究方法

①ラットの一侧内耳破壊 6 時間後に左右の前庭神経核で発現に差を生じる遺伝子について Microarray 法を用いて網羅的に検討した。Microarray の結果は real-time PCR 法を用いて再確認した。

②メ病確実例 63 人よりインフォームドコンセントを得た上で採血しゲノム抽出を行った。KCNE1 遺伝子上の 112G/A 変異、KCNE3 遺伝子上の 198T/C 変異の両者について、メ病確実例および非メ病患者(対象群;KCNE1 遺伝子については 237 例、KCNE3 遺伝子については 211 例)から抽出したゲノムにおいてそれぞれの一塩基変異(SNP: single nucleotide polymorphism)がどのような比率で存在するのかを

決定した。それぞれの SNP とメ病発症年齢、初診時聴力レベルとの相関をあわせて検討した。

③難治性メ病および同側型遅発性内リンパ水腫に対するゲンタマイシン(GM)鼓室内投与の効果について投与後最低1年経過した 40 例(平均観察期間 31.7 ヶ月)について、めまい係数の推移、聴力変化について検討した。

C. D. 研究結果及び考察

① Microarray の結果、GABAA receptor rho subunit, neuronal high affinity glutamate transporter, 5-hydroxytryptamine receptor 1D 等の神経伝達に関する分子や voltage-dependent calcium channel $\alpha 2$ subunit 1, calcineurin subunit A, Ca^{2+} pump などのカルシウム関連遺伝子がピックアップできた。それらの分子のなかでも特にカルシウム関連遺伝子について、その遺伝子発現の時間的変化を real-time PCR 法を用いて詳細に検討した。その結果、Ca channel および calcineurin は一侧内耳破壊後 6 時間で破壊側で一過性に発現上昇し 24 時間後には正常に戻った。一侧内耳破壊後 2 週間後に対側内耳を破壊し、その 6 時間後にこれらの遺伝子発現変化を検討したところ、1 回目の破壊で引き起こされた変化と左右鏡像

の変化を認めた。

②KCNE1 遺伝子, KCNE3 遺伝子について, SNP の発生頻度をメ病確実例 63 例と非メ病群 237 例と比較した。その結果, KCNE1 遺伝子に 112A を有する割合, および KCNE3 遺伝子に 198C を有する割合が, メ病で有意に高かった。

③めまい発作の抑制率は GM 投与前の 1 ヶ月平均発作回数 2.31 回から投与後は 0.17 回になりめまい係数は 7.4% であった。同時に行った患者の満足度に関するアンケートでも GM 投与により日常生活の支障度は減少し自覚的にも満足している事が判明した。GM 投与の主な副障害は投与後のふらつきであるが, 93% の患者では中枢性の代償により 1 年後には軽快していた。壺型の多い遅発性内リンパ水腫をのぞく 33 例の聴力 (250, 500, 1000, 2000Hz の平均) は全体で平均すると投与前 49.1dB, 投与後 45.7dB で変化無く, 3 例で 20dB 以上の低下を示したが, GM 投与の副作用というよりも原疾患の悪化によるものと考えられた。一方, 20dB 以上の聴力の改善を認めた例が 6 例あり, めまいの改善に伴い聴力も改善したと思われる。

E. 結論

①本研究では, Microarray 法という一度に1万種以上の遺伝子の発現を比較できる最新の方法を用いて, 一側内耳破壊後に前庭神経核で発現に左右差を生じる遺伝子を特定した。

②メ病確実例においては, コントロール群に比し KCNE1, 3 遺伝子に一塩基変異を有する割合が有意に高く, メ病の発症に何らかの遺伝的背景を与える可能性が推察された。

③難治性メ病では, 保存的治療にもかかわらずめまい発作を繰り返し, 日常生活に支障を来している。GM 鼓室内投与によってめまい発作回数の抑制, 患者の自覚的満足度の面からその有効性が確認された。主な副障害は一過性のふらつきであるが, 大多数の症例では 1 年後には軽快していた。GM 鼓室内投与は難治性メ病に対して, 簡便, 有用でかつ比較的安全な治療法である事が結論できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 堀井 新, 久保 武. 前庭系の空間認知におけ

る役割: 特に海馬との関連について。

Equilibrium Res 2004; 63: 251-261.

2) 北原 紘, 武田憲昭, 肥塚 泉, 荻野 仁. メニエール病に対する浸透圧利尿薬の長期連続投与の治療効果と蝸電図におよぼす影響。

Equilibrium Res 2004; 63: 237-241.

3) Horii A, Russell NA, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK. Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp. Brain Res* 2004; 155: 245-250.

4) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N, Kubo T. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol. Neurotol* 2004; 25: 536-543.

5) Horii A, Masumura C, Smith PF, Darlington CL, Kitahara T, Uno A, Mitani K, Kubo T. Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation. *J. Neurochem* 2004; 91: 975-982.

6) Mitani K, Horii A, Kubo T. Impaired spatial learning after hypergravity exposure in rats. *Cognitive Brain Res* 2004; 22: 94-100.

7) Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, Okumura S, Mishiro Y, Kubo T. Surgical management for special cases of intractable Meniere's disease: unilateral cases with intact canals and bilateral cases. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 2004; 113: 399-403.

8) Horii A, Kitahara T, Uno A, Kondo K, Morihana T, Okumura S, Nakagawa A, Mitani K, Masumura C, Kubo T. Vestibular function and vasopressin. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 2004; 553: 50-53.

2. 学会発表

1) 堀井 新, 三谷健二, 北原紘, 宇野敦彦, 武田憲昭, 久保武. SSRI のめまい疾患に対する有用性について: うつおよびめまいアンケートを用いた検討. 第 105 回日本耳鼻咽喉科学会総会 (広島) 2004.5.13-15.

2) 中川あや, 宇野敦彦, 堀井 新, 北原紘, 西池季

- 隆, 三谷健二, 武田憲昭, 久保武. 重力変化による扁桃体・孤束核の神経活性化とラット動揺病. 第 105 回日本耳鼻咽喉科学会総会(広島) 2004.5.13-15.
- 3) 北原紘, 福島宗久, 中川あや, 宇野敦彦, 堀井新, 久保武, 金子武. 一側内耳破壊後の内側前庭神経核における Fos-enkephalin シグナル伝達. 第 22 回頭頸部自律神経研究会 2004.8.28.
- 4) 堀井 新. 教育講演:空間認知機構における前庭系の役割. 第 63 回日本めまい平衡医学会(高崎)H16.11
- 5) 三谷健二, 堀井 新, 増村千佐子, 中川あや, 久保 武. ラット過重力負荷のストレスホルモンに対する影響. 第 63 回日本めまい平衡医学会(高崎)H16.11
- 6) 増村千佐子, 堀井 新, 北原 紘, 宇野敦彦, 三谷健二, 久保 武. 前庭代償過程における前庭神経核カルシウム関連遺伝子発現の変化: Microarray および RT-PCR 法を用いた解析. 第 63 回日本めまい平衡医学会(高崎)H16.11
- 7) 北原紘, 久保武. 内耳における痛み受容体 TRPV の役割. 第 14 回日本耳科学会, H16.10
- 8) Horii A. Symposium: Vestibulo-hippocampal interaction and its role in a spatial navigation. 23rd Barany Society Meeting, Paris,2004.7.
- 9) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N, Kubo T. Role of SSRIs in the treatment of dizziness. 23rd Barany Society Meeting, Paris,2004.7.
- 10) Uno A, Nakagawa A, Horii A, Mitani K, Takeda N, Kubo T. Effects of an NK1 receptor antagonist on motion sickness in rats and its putative sites of action. 23rd Barany Society Meeting, Paris ,2004.7.
- 11) Mitani K, Horii A, Kubo T. Impaired spatial learning after hypergravity exposure in rats. 23rd Barany Society Meeting, Paris,2004.7.
- 12) Kitahara T, Li H-S, Balaban CD. Effects of dihydroxybenzoate on kanamycin distribution in kanamycin-treated mice. 27th Annual ARO Midwinter Meeting in Florida, February, 2004.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

Meniere 病の遺伝子解析—遺伝的バリエーション SNP と臨床症状の相関—

土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 久保 武
(大阪大学大学院 耳鼻咽喉科)

【はじめに】

Meniere病は多因子疾患で, その発症には遺伝的素因と環境因子の両者が密接に関与していると考えられる. すなわち, いくつかの遺伝子上の遺伝的バリエーションによりMeniere病素因を有する人に, 肉体的・精神的ストレスや食生活等の環境因子が作用することで, Meniere病の発症に至るものと推察される. 遺伝的バリエーションの一つとして, 遺伝子上の一塩基変異(single nucleotide polymorphism; SNP)が知られている. 遺伝子上の数100から1000塩基に一つの割合でSNPは存在し, 全ゲノム中では300~1000万という膨大な数になる. 現在, 国内外でSNPのデータ収集・解析は驚くべき速度で進行しており, 複数のWebsite上にデータベースが公開されている. いくつかの疾患でのSNP解析の結果, SNPは, 1) 疾患を発症する危険因子, 2) 疾患の臨床症状を規定する因子, 3) 薬剤の効き目や副作用の強弱を決定する因子であることが明らかにされてきた.

さて, 内リンパ液の産生・吸収において, K⁺イオン輸送が重要な機能を果たしていることは広く認知されている. KCNE1と称されるK⁺チャネルは, 内リンパ液の産生部位である蝸牛血管条に発現するが, 同チャネルのノックアウトマウスでは内リンパ液量に変化が生じることが報告されている¹⁾. いくつかの遺伝子を対象として, 我々はいくつかの遺伝子解析を進めてきた. 今回はKCNE1遺伝子に焦点を絞り, 同遺伝子上のSNPがMeniere病発症の危険因子となり得るか, 同SNPがMeniere病の臨床症状, 聴覚・平衡覚機能に影響を与えるかどうかについて解析を行ったので, 遺伝子解析の将来的な展望を含め, その内容の一部を紹介する.

【対象と方法】

厚生労働省前庭斑研究, AAO-HNS の診断基準に従い, Meniere 病確実例と診断された 63 症例(男性 18 例, 女性 45 例; 平均年齢 42.5 歳)よりゲノム抽出を行った. 静脈血の採取に先立ち, 学内倫理委員会の指針に従い, 患者より文書による同意を得た. KCNE1 遺伝子の塩基配列から, 同遺伝子に特異的なプライマーを作成して PCR 法によりその coding region 全長を増幅した. 増幅された遺伝子断片を回収した後, 直接シーケンス法によりその塩基配列を決定した.

KCNE1 遺伝子上の SNP 同定の後, Meniere 病確実例において同 SNP がどのような割合で存在するのかを決定した. 対照群として非 Meniere 病正常者 237 例より抽出したゲノムを用いて, 同様に KCNE1 遺伝子上の SNP の割合を調べ Meniere 病群との間で比較検討した. さらに, Meniere 病症例の臨床所見と SNP との相関についても解析を加えた.

【結果】

1) KCNE1 遺伝子上の SNP

KCNE1 遺伝子上に, 112G ホモ, 112A ホモ, 112G/A ヘテロの 3 種類の遺伝的バリエーションを同定した(図 1a). Meniere 病確実例 63 例の解析において, 112G ホモが 28 例, 112A ホモが 8 例, 112G/A ヘテロが 27 例であった. 対照群である非 Meniere 病群 237 例においては, 112G ホモが 192 例, 112A ホモが 20 例, 112G/A ヘテロが 25 例であった. 両群間の比較で, 112A を少なくとも一つのアリルに有する割合は, Meniere 病群において統計学的に有意に高かった(図 1b, $P<0.001$).

2) 発症年齢と 112G/A 変異との相関

カルテ上の記載より推察される Meniere 病の発症年齢と, KCNE1 遺伝子の 112G/A 変異との相関を検討した. KCNE1 遺伝子の 112G ホモ群では平均 40.6 歳, 112A を少なくとも一つのアリルに有する群では 44.3 歳で, 両者には統計学的な有意差は認められなかった(図 2a, $P=0.27$).

3) 初診時聴力と 112G/A 変異との相関

初診時の聴力レベルと, KCNE1 遺伝子の 112G/A 変異との相関を検討した. KCNE1 遺伝子の 112G ホモ群では 4 分法平均聴力レベルは 32.8 dB, 112A を少なくとも一つのアリルに有する群では 42.9 dB で, 両者には統計学的な有意差が認められた (図 2b, $P=0.04$).

以上 1)~3) の結果より, KCNE1 遺伝子の少なくとも一つのアリルに 112A を有する人で, Meniere 病を発症する率が有意に高く, また, 当科を初診した時点の聴力低下が有意に大きいことが明らかとなった.

【考察】

Meniere 病内リンパ水腫の形成機構は現在も不明であるが, 内耳液の産生・吸収に関連する分子, すなわち, 水代謝, 電解質代謝に関与するチャネルの質的・量的な異常がその形成に関与すると推察されている. K^+ イオンは内耳電位の発生および内耳液の産生に必須のイオンであり, 内耳における K^+ イオン輸送の障害が難聴・めまいを惹起することは容易に理解される²⁾. K^+ チャネルである KCNE1 遺伝子上の遺伝的バリエーションが, Meniere 病発症の危険因子であり, その臨床所見にも影響を与えていることが確認されたことは興味深い.

KCNE 遺伝子のみならず, 内耳の水代謝・イオン輸送に関連する多くの遺伝子について, その遺伝的バリエーションと Meniere 病との関連性を調べることにより, 1) Meniere 病および内リンパ水腫の分子機構の新知見を得る, 2) Meniere 病発症の予防, 3) 両側性 Meniere 病への移行を含めた予後の予測, 3) 内科的・外科的治療の効果の予測等が将来的に可能になると期待される. Meniere 病になりやすい素因(危険因子)を有する人を識別し, 環境因子への暴露を制御することで発症を未然に防ぐことが可能となる時代が, すぐそこまで来ていることを認識するべきであろう.

【参考文献】

- 1) Vetter DE, Mann JR, Wangemann P, et al: Inner ear defects induced by null mutation of the *isk* gene. *Neuron* 1996; 17: 1251-1264.
- 2) Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, et al: KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nature Genet* 1997; 17: 267-268.

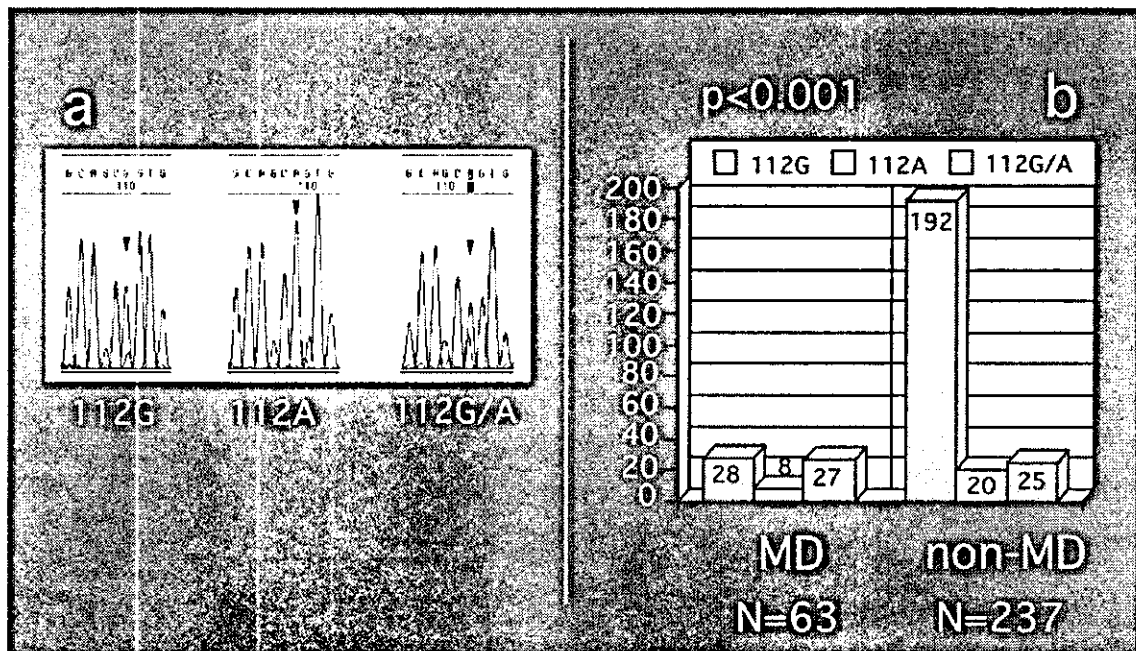


図1 KCNE1 遺伝子上の SNP と Meniere 病発症率
 a) KCNE1 遺伝子上の 3 種類の SNP, b) Meniere 病群と
 b) 非 Meniere 病群における KCNE1 遺伝子 112A/G 変異の割合

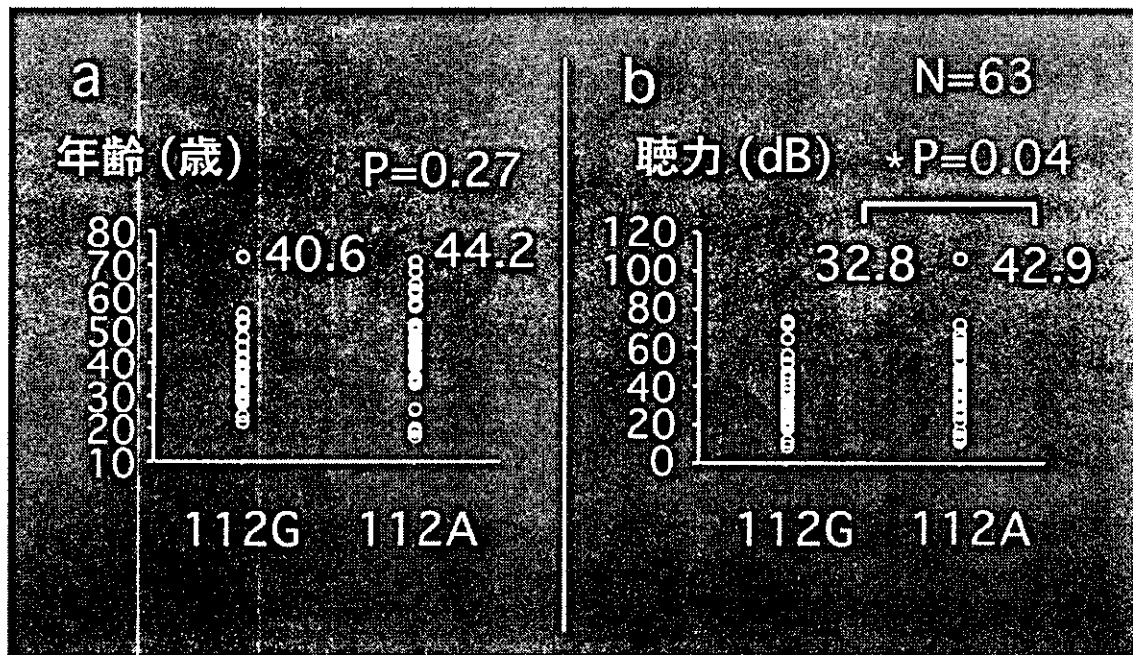


図2. KCNE1 遺伝子上の SNP と Meniere 病の臨床症状
 a) KCNE1 遺伝子 112A/G 変異と発症年齢, b) KCNE1 遺伝子 112A/G 変異と初診時聴力

難治性メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内投与の長期成績

堀井 新, 北原 紘, 久保 武
(大阪大学大学院 耳鼻咽喉科)

【はじめに】

保存的治療にもかかわらずめまい発作を繰り返し日常生活に支障を来すような難治性メニエール病に対して、内リンパ嚢開放術、迷路破壊術、前庭神経切断術等が行われているが、ゲンタマイシン(GM)鼓室内投与は最も簡便でその効果も高いとの報告が多い(1, 2)。本研究ではまず GM 鼓室内投与のめまい発作抑制および自覚症状改善を確認し、聴力への影響および治療効果発現のメカニズムについて考察した。

【方法】

GM 鼓室内投与を行った難治性メニエール病および同側型遅発性内リンパ水腫例のうち投与後 1 年以上経過した 43 例(平均観察期間 30.9 ヶ月)について、原則として AAO-HNS のガイドラインを用いてめまいおよび聴力の効果判定を行った。GM 投与方法としては、仰臥位で鼓膜切開後 26.7 mg/dl の GM 溶液を約 0.4-0.6 ml 鼓室内に注入し、嚥下を禁止させた上で 30 分そのままの位置を保たせた。1 日 1 回 3 日連続で計 3 回の投与を原則としたが、1-2 回投与の症例 7 例、4 回以上投与した症例 5 例も検討に含めた。聴力に関しては AAO-HNS のガイドラインに追加して最新聴力も比較検討した。投与前後の検査として、めまいの自覚症状に関するアンケート、頭振後眼振、ENG による CP% の計測、蝸電図を施行した。

【結果と考察】

AAO-HNS のガイドラインでは治療後 2 年以上の観察期間が必要であるため症例数の減る投与 4 回以上の群では検定不能であったが、3 回以下の群では有意にめまい回数は減少した(図 1)。また、アンケートを用いた検討でも自覚症状の有意な改善をみた。CP% は投与前に比べ投与後で増加し、この増加は投与回数に比例する傾向があった(図 2)。また投与後には健側向きの頭振後眼振が有意に出現した。これらの結果は、GM 投与が投与側の前庭有毛細胞を障害し前庭機能を抑制したことを示唆する。

遅発性内リンパ水腫を除いたメニエール病 36 例で投与前後の聴力を比較したが、全体としては聴力の変化はなかった。しかし、10dB 以上聴力悪化した例が 7 例、改善した例が 11 例あった。改善例 11 例中 9 例では GM 投与後めまいは完全に制御されていた一方、悪化例 7 例中めまいの完全制御は 2 例のみであった(Chi square test, $p < 0.05$)。改善例 11 例のうち、投与前に蝸電図で dominant-SP 陽性であった例が 8 例あり、うち 4 例では投与後陰性になった。悪化例 7 例では蝸電図で投与前に dominant-SP 陽性であった例が 4 例あり、投与後に陰性になった例はなかった。これらの結果は、めまいの制御率の良い群で dominant-SP の消失と聴力の改善をきたしたことを示唆する。上述のように GM 投与は前庭機能を低下させることから、この dominant-SP の消失は GM の直接の影響よりはめまい抑制による間接の影響、例えばバゾプレッシンなどのストレスホルモンの低下を介した影響であると考えられる。

【結論】

難治性メニエール病に対する GM 鼓室内投与はめまい発作の抑制と自覚症状の改善に関して有効な治療法であり、難聴をきたす危険も少ない。その作用機序は、暗細胞に働き内リンパ水腫を改善するよりは有毛細胞を障害し前庭神経への伝達を阻害する点にあると考えられた。めまいのコントロールが良好な例ではストレス軽減などを介して 2 次的に内リンパ水腫が改善し、聴力の改善をきたす例が 30% 程度存在した。

【参考文献】

1) Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's

disease: a meta-analysis. Otol Neurotol 2004;25:544-552.

- 2) Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozier E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: a meta-analysis. Laryngoscope 2004;114:2085-2091.

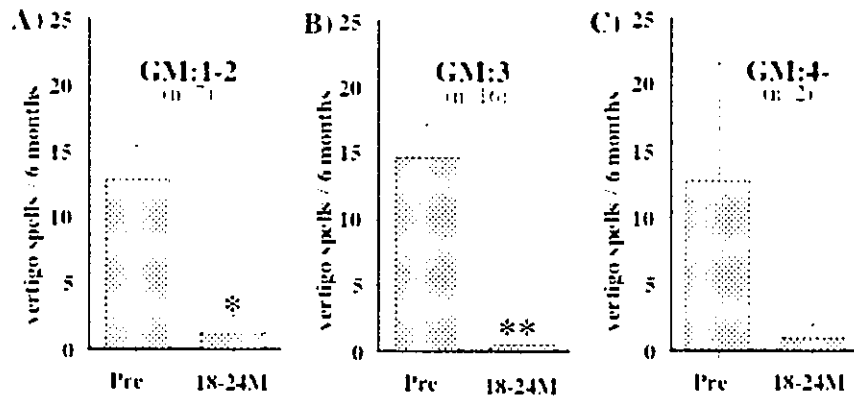


図1. GM 鼓室内投与によるめまい発作回数の抑制

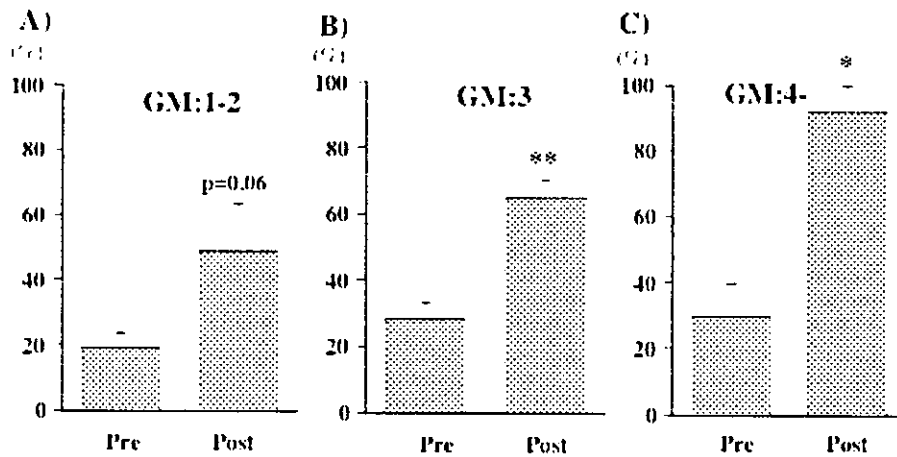


図2 GM 鼓室内投与によるCP%の増加

前庭代償の分子機構: Microarray および real-time PCR を用いた検討

増村千佐子, 堀井 新, 久保 武
(大阪大学大学院 耳鼻咽喉科)

【はじめに】

一側の末梢前庭機能障害により生じる眼運動や体平衡の障害は時間とともに自然に消失し, 前庭代償と呼ばれている. そのメカニズムとして, 一旦低下した破壊側の前庭神経核ニューロンの自発発火の回復が関与していることが判明しているが, その背景となる分子生物学的なメカニズムは明らかではない.

今回, 我々は一度に大量の遺伝子解析を可能とした microarray analysis を用いてラット一側内耳破壊 6 時間後に前庭神経核で発現に左右差のある遺伝子を同定し, さらに real-time PCR 法を用いてその結果を追試した.

【方法】

実験には Wistar 系雄性ラット 7 週齢 150g(n=8)を用いた. Pentobarbital(40mg/kg i.p.)にて麻酔後, 100%ethanol を卵円窓より灌流し右内耳を破壊した.

1) Microarray analysis

右内耳破壊 6 時間後に断頭し左右前庭神経核(VNC)を実体顕微鏡下に摘出し, RNeasy Mini Kit (Qiagen)を用いての total RNA を抽出した. 左右 VNC を別々に microarray analysis(Amersham, Uniset Rat CodeLink Bioarray chip)を用いて解析し, 発現に左右差のある遺伝子を同定した 1).

2) RT-PCR による詳細な経時変化

一側内耳破壊(UL)後の平衡障害が Ca^{2+} channel antagonist を前投与することで軽減する 2)との報告もあることから, microarray analysis でピックアップした分子の中でも今回は特に細胞内カルシウム制御機構に関わる Ca^{2+} channel $\alpha 2$ サブユニット, PMCA2(plasma membrane calcium ATPase2), Calcineurin の 3 つの分子をターゲットとした.

右 UL 後 6 時間, 24 時間, 50 時間, 2 週間の time course で total RNA を抽出し上記 3 つの遺伝子の左右 VNC における発現の経時変化について real-time quantitative PCR 法(ABI Prism7900)を用いて検討した. 次に Bechterew 現象出現時に 1 回目の内耳破壊と逆の変化がみられるかどうか検討するため, 右 UL2 週間後にさらに左内耳を破壊し, その 6 時間後に Bechterew 現象が出現したことを確認した上で左右 VNC を摘出した.

【結果と考察】

UL6 時間後の VNC で発現に左右差のある遺伝子を microarray を用いて解析した結果, UL 後の平衡障害, その後の前庭代償に関与している可能性があると思われる遺伝子が多数同定された. そのうち Ca^{2+} channel $\alpha 2$ サブユニット, PMCA2, Calcineurin の経時変化の詳細を確認したところ, UL6 時間後に破壊側の前庭神経核でいずれの遺伝子も発現が一過性に増加しており, microarray の結果と一致した(図 1). そして 24 時間後には control level へ収束し, その後 UL2 週間後まで変化はなかった.

また Bechterew 現象出現時には, いずれの遺伝子も 1 回目の右内耳破壊後にみられた変化の鏡面像を呈したことから, 左右 VNC 間で見られた遺伝子発現の差は末梢前庭機能障害による直接の影響によるものであると考えられた(図 2).

本研究において, UL 後同側の VNC では細胞内 Ca^{2+} 濃度を制御する Ca^{2+} channel や Calcineurin の発現が一過性に増加しており, Ca^{2+} 依存性の細胞内情報伝達機構を介した神経系の可塑性が前庭代償に関与する可能性が示唆された. また同時に, 細胞外に Ca^{2+} をくみ出し細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する PMCA2 の増加によって, 細胞内 Ca^{2+} 過剰による細胞毒性を軽減している可能性も考えられた.

【参考文献】

- 1) Horii A, Masumura C, Smith PF, Darlington CL, Kitahara T, Uno A, Mitani K, Kubo T. Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation. *J Neurochem* 2004; 19: 975-982
- 2) Darlington CL, Smith PF. Pre-treatment with a Ca²⁺ channel antagonist facilitates vestibular compensation. *NeuroReport* 1992; 3: 143-145