

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

前庭機能異常に関する調査研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹 田 泰 三

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	1
前庭機能異常に関する調査研究	
竹田 泰三	
II. 分担研究報告	
1. 竹田 泰三	15
2. 池園 哲郎	19
3. 伊藤 壽一	22
4. 久保 武	24
5. 鈴木 衛	28
6. 工田 昌也	31
7. 武田 憲昭	36
8. 古屋 信彦	40
9. 山下 裕司	42
10. 渡辺 行雄	48
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	52
IV. 研究報告	58

I. 總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

主任研究者 竹田 泰三 高知大学教授

研究要旨 メニエール病のストレスに対する対処行動にターゲットを絞ってストレス調査を施行した。以前の調査結果と総合すると、メニエール病患者は、自己抑制（我慢）行動、熱中行動が強く、周囲の評価に敏感で、自分を抑えて仕事に励み、気分の転換や発散が下手な行動特性を持つことが浮き彫りになった。DNA マイクロアレイ法を用いて、メニエール病確実例の内リンパ嚢のストレス関連遺伝子の発現量を検討した。ストレスをより本質的にとらえる新しい試みで、予報的であるが新しい知見を得た。メニエール病で血漿 ADH が上昇する原因は今回の臨床調査でも特定できなかったが、ADH の日内変動に特徴があること、血漿浸透圧の上昇とは無関係であること、めまい発作に伴う嘔気、嘔吐、頭痛などとの関係のないことが判明した。また、血漿 ADH 値は内リンパ嚢手術の予後や再発を予見する良い指標になることも判明した。内リンパ腔の水代謝は本研究班の継続テーマであるが、現在、入手可能な AQP 抗体を用いて、AQP1-9 の血管条、内リンパ嚢での発現を検討した。その結果、内耳には、腎臓に劣らないほど多種の AQP が発現することが分かった。また、vasopressin type 2 receptor が AQP2 の発現部位と同部位に発現し、vasopressin の負荷によって血管条に水が貯留することより、内耳水代謝は vasopressin-aquaporin2 系によって制御されていることが確認された。Aldosterone は AQP3 の発現を制御するが、aldosterone 負荷によっても内リンパ水腫が形成されることが分かった。検査法としては、VEMP による水腫の検出の基礎的裏付けが行われた。内耳特異蛋白である cochlin のアイソフォーム CTP を鼓室内洗浄液中より検出することによって、メニエール病類似疾患である慢性外リンパ瘻の確定診断が可能になった。また、メニエール病と類似した DFNA9 の聴平衡障害の発症に変異した cochlin の沈着が一因であることが判明した。両側性 BPPV の診断は困難であるが、頭位変換眼振の 3 次元主軸解析によって明確に診断できることが報告された。また、メニエール病症例の自覚的視性垂直位（SVV）検査の有用性について検討された。赤外 CCD カメラによる眼振解析をさらに一歩進めて、反射ミラー式 CCD カメラを用いて ETT と OKN 解析が可能となる設備が開発された。治療法としては、内耳への薬物輸送システムにより、抗酸化剤および内耳保護薬物、IGF-1 の局所投与の効果が提示された。特に、後者は臨床治験の段階まで進んでいる。メニエール病の治療薬剤としては、pectin を添加した erythriol が優れた内耳脱水作用を示し、将来有望であることを示した。

分担研究者

池園哲朗	日本医科大学	講師
伊藤寿一	京都大学	教授
久保 武	大阪大学	教授
鈴木 衛	東京医科大学	教授
工田昌也	広島大学	講師
武田憲昭	徳島大学	教授
古屋信彦	群馬大学	教授
山下裕司	山口大学	教授
渡辺行雄	富山大学	教授

研究協力者

青木光広	岐阜大学	講師
高橋正紘	東海大学	名誉教授
長沼英明	北里大学	講師
保坂 隆	東海大学	教授

A. 研究目的

主な研究目的は次のようなものである。

- 1) メニエール病の発症におけるストレスの関与についての調査を行った。対象施設は班員、及び研究協力者に限定し厳密に選ばれたメ

ニエール病患者のストレスに対する行動特性にターゲットを絞って行った。この研究は国際レベルに拡大中で、本研究班の残余期間内に多国籍間とのデータ比較が出来ることも目的とする。

- 2) メニエール病，遅発性内リンパ水腫の疫学的調査を行い，最近の動静を探った。対象施設は班員，及び研究協力者に限定した。厳密な意味でのメニエール病及び遅発性内リンパ水腫の確実例のデータを集積するためである。本研究班の残余期間までにさらにデータを集積して最終報告を行う。
- 3) メニエール病での血漿 ADH 上昇の要因を探るため，ADH に及ぼす因子について臨床的に調査した。
- 4) メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現するストレス関連遺伝子の動態を，DNA マイクロアレイ法を用いて検討した。
- 5) 内リンパ水腫形成の機序を解明する目的で水チャンネルの内耳局在の解明とバゾプレッシンによる内耳水代謝の制御機構を検討した。
- 6) 新しいメニエール病モデル動物を作成する目的で，心理ストレスによって亢進するAldosteroneの内耳水代謝に及ぼす影響を検討した。
- 7) メニエール病の一要因であると考えられているアレルギー性内リンパ水腫に対するロイコトリエン拮抗薬の水腫抑制効果を検討した。
- 8) 前庭代償のメカニズム解明を目指して，Ca 関連遺伝子の関与を検討した。
- 9) メニエール病と類似するめまいをきたす遺伝性難聴 (DFNA9) の病因を探る目的で，COCH 遺伝子の発現様式について検討した。
- 10) メニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患における前庭誘発筋電位 (VEMP) の診断的意義を確立するため基礎的研究を行った。
- 11) メニエール病との鑑別診断が極めて難しい外リンパ嚢の新しい確定診断法 (CTP 検出法) の確立を目指して臨床例の集積を行った。

12) 新しいメニエール病の治療法を開発する目的で，抗酸化剤，内耳保護作用を持つ薬物 (insulin like growth factor) を正円窓経路で直接投与し，内耳の障害阻止効果を検討した。

- 13) 味覚の点で服用しやすい新しい浸透圧利尿剤の開発を行った。
 - 14) 自覚的視性垂直位 (SVV) 検査の臨床意義について検討した。
 - 15) 内リンパ水腫疾患のめまいにおける内耳加圧治療の有効性について検討された。
- 赤外線反射ミラー式 CCD カメラおよびパーソナルパソコンを用いることによって簡便に ETT, OKN が記録・分析できるシステムの開発し，その有用性について検討した。

B. 研究方法

- 1) 本研究班の班員と研究協力者の 13 施設にストレスアンケート紙を配布し，調査を依頼した。
- 2) 本研究班の班員と研究協力者の 13 施設にメニエール病，遅発性内リンパ水腫の新患数，年齢，疾患持続，患耳側との調査を依頼した。
- 3) 4 施設で分担し，ADH の日内変動，血漿浸透圧との関連，めまい発作との関連，内リンパ嚢減荷術の術後成績との関連について検討した。
- 4) 内リンパ嚢手術時に採取した資料をもとにストレス関連遺伝子の検索を DNA マイクロアレイ法で網羅的に行った。
- 5) 現在入手可能なラット用 AQP 抗体を用いて，血管条，内リンパ嚢での AQP の発現様式を検討した。また，vasopressin 負荷による血管条の水貯留の状態を形態学的に観察した。
- 6) Aldosterone 負荷に，lipo-polysaccharide, または，鼓室内 epinephrine の加重負荷を行い，内耳形態変化を観察すると同時に赤外線 CCD カメラで眼振を観察した。
- 7) DNA-ascaris による感作で内リンパ水腫を作成，ロイコトリエン拮抗薬，プランカルストによる水腫形成を抑制するかどうかを検討

した。

- 8) 前庭代償の分子メカニズムにおけるカルシウム関連遺伝子の関与について、microarray法、real-time PCR法、行動薬理学的手法を用いて検討した。
- 9) DFNA9患者組織を用いて、内耳に蓄積した異常蛋白を分析した。
- 10) 内リンパ嚢閉塞による内リンパ水腫動物のVEMPを計測し、形態学的変化と対応した。
- 11) 慢性外リンパ瘻疑いの患者の鼓室洗浄液のCochlinアイソフォームCTP蛋白を測定し、術中所見と対比し、本検査の外リンパ瘻の検出率を検討した。
- 12) 抗酸化剤(コエンザイムQ10)、内耳保護作用を持つ薬物(insulin like growth factor)を正円窓経由で内耳に直接投与し、内耳障害への阻止効果を検討した。
- 13) Erythritolの内リンパ水腫に及ぼす影響をerythritol単独投与とpectin添加投与で比較した。また、血清浸透圧、血漿ADHも測定した。
- 14) 前庭性めまい患者835例に自覚的視性垂直位(SVV)検査を施行し、臨床症状と対比した。
- 15) 薬物治療などの保存的治療ではめまい発作の制御不能な難治性メニエール病、遅発性内リンパ水腫症例に中耳加圧治療を施行し、めまいに対する有効性を検討した。

赤外線反射ミラー式 CCD カメラによる ETT, OKN が記録・分析装置を開発、臨床応用して、実用性について検討した。比較検討した。

C. 研究結果

- 1) メニエール病患者は、自己抑制(我慢)行動、熱中行動が強く、周囲の評価に敏感で、自分を抑えて仕事に励み、気分の転換や発散が下手な行動特性を持つことが浮き彫りになった。
- 2) 人口の高齢化を反映して、高齢発症のメニエール病が増えてきた。遅発性内リンパ水腫について配膳の報告と大きく異ならなかった。

- 3) ADH の日内変動に特徴があること、血漿浸透圧の上昇とは無関係であること、めまい発作に伴う嘔気、嘔吐、頭痛などとの関係がないことが判明した。また、血漿 ADH 値は内リンパ嚢手術の予後や再発を予見する良い指標になることも判明した。
- 4) 予報的であるが、ストレス関連遺伝子で発現量が著明に低下するものが発見された。
- 5) 内耳には、腎臓に劣らないほど、多種の AQP が発現することが分かった。また、vasopressin type 2 receptor が AQP2 の発現部位と同部位に発現し、vasopressin の負荷によって血管条に水が貯留することより、内耳水代謝は vasopressin-aquaporin2 系によって制御されていることが確認された。
- 6) Aldosterone 負荷に、lipopolysaccharide、または、鼓室内 epinephrine の加重負荷を行うと、それに比して水腫形成が著明になった。鼓室内 epinephrine 負荷では自発眼振が認められた。
- 7) DNA-ascaris による感作で形成される内リンパ水腫はロイコトリエン拮抗薬、プランカリストによって水腫形成が著明に抑制された。
- 8) 一側内耳破壊後に破壊側前庭神経核で発現上昇した Ca²⁺チャネルを介して前庭神経核細胞内に一過性の Ca²⁺濃度上昇が起こり、Ca²⁺依存性脱リン酸化酵素であるカルシニユリンの活性化とその発現が上昇する。さらにカルシニユリンにより何らかの標的蛋白のリン酸化レベルが変化し、神経系の可塑性(=前庭代償)が誘発されるものと思われた。
- 9) DFNA9 患者内耳の Cochlin 抗体による免疫染色部位は、同年齢の正常ヒト内耳の Cochlin 発現部位、すなわち異常好酸性物質の沈着部位と非常に似通っていた。特に強く染色されたのは spiralligament, spiral limbus, stroma of the crista ampullaris, the ampullary wall であった。DFNA9 患者の切片の蛋白解析(プロテオーム解析(mass spectrometry))でも Cochlin が多量に検出された。

- 1 0) 内リンパ水腫の増大とともに VEMP の振幅が低下、消失した。
- 1 1) CTP 検出法により初めて外傷性外リンパ瘻と術前診断が出来た 2 例を提示した。
- 1 2) 抗酸化剤 (コエンザイム Q10), 内耳保護作用を持つ薬物 (insulin like growth factor) とも、正円窓経由で内耳に投与すれば、内耳障害を抑制することが確認された。
- 1 3) Erythritol 単独投与では瀉下作用が強く、脱水による ADH 上昇が生じ、内耳脱水効果もほとんど見られないが、pectin を添加すると瀉下作用は軽減し、内耳に対しても著明な脱水効果が認められる。
- 1 4) メニエール病では、SVV に偏位をきたす症例は前庭神経炎に比べ少なかった。
- 1 5) 中耳加圧治療は、難治性のメニエール病には侵襲が少なく、めまいの抑制には効果的であった。
- 1 6) 現時点では、サンプル数が 30Hz であり、急速相に対応できない欠点はあるが、緩徐相については外来でローコストで簡便に行え、データをコンピュータ解析できる利点は大きい。

D. 考察

メニエール病の成因にストレスが深く関与していることは多くの認めるところである。以前の調査でも、メニエール病症例は自己抑制行動と熱中行動、勝気が強い性格を持ち、各種ストレスに影響を受けやすい気質を持つことが判明していたが、今回の検査で気分の転換や発散が下手なストレスに対する対処行動特性に大きな問題があることが分かった。メニエール病におけるストレスの関与に関しては、遺伝子学的手法での探求法もあり、今後の展開が期待される。メニエール病と遅発性内リンパ水腫の疫学的調査は、本研究班の残余期間までにさらにデータを集積して最終報告を行う予定であるが、人口の高齢化に伴い高齢者のメニエール病が増加する傾向があると予測された。

メニエール病では、ストレスホルモンの 1 つで

ある血漿 ADH が上昇することが知られているが、その機序については今回の臨床調査でも特定できなかった。ただ、内リンパ水腫疾患では ADH の日内変動に特徴があること、血漿浸透圧の上昇とは無関係であること、めまい発作に伴う嘔気、嘔吐、頭痛などとの関係のないことが判明した。また、血漿 ADH 値は内リンパ嚢手術の予後や再発を予見する良い指標になることも判明した。

メニエール病の形態学的特徴から、水腫形成には内耳の水代謝が重要な鍵を担っていることは容易に予測されることであるが、内耳には、腎臓に劣らないほど多種の AQP が発現することが分かった。また、vasopressin type 2 receptor が AQP2 の発現部位と同部位に発現し、vasopressin の負荷によって血管系に水が貯留することより、内耳水代謝は vasopressin-aquaporin2 系によって制御されていることが確認された。

Aldosterone は AQP3 の発現を制御することが知られているが、aldosterone 負荷によっても内リンパ水腫が形成されることが分かった。これらのホルモンはともにストレスとも関連が深く、水、電解質の制御を通じて水腫形成に関与しているものと思われる。

メニエール病の診断に VEMP の有用性が指摘されているが、基礎的データはなかった。今回の実験データより、内リンパ水腫の程度によって VEMP の検出閾値が上昇することが分かった。

また、メニエール病と鑑別を要する重要な疾患、外リンパ瘻の診断が鼓室洗浄液の CTP 検出法で容易に鑑別できる見通しが立ったことは極めて重要な進歩と思われる。また、両側性 BPPV の診断は困難であるが、頭位変換眼振の 3 次元主軸解析によって明確に診断できることが報告された。

治療に関しては、抗酸化剤や神経保護剤の内耳への直接投与が期待されていたが、徐放性ハイドロゲルを用いた insulin like growth factor の内耳投与が臨床治験の段階にきたことも喜ばしい進歩である。

より現実的には、pectin 添加の erythritol は、現在用いられている浸透圧利尿剤の欠点である味覚の問題点をクリアーしており、元々食品でもあ

ることより直ちに実用に供することが可能である。

E. 結論

- 1) メニエール病症例は自己抑制行動と熱中行動、勝気が強い性格を持ち、各種ストレスに影響を受けやすい気質を持つと同時に気分の転換や発散が下手な特性を持つことが判明した。
- 2) メニエール病で血漿 ADH が上昇する原因は今回の臨床調査でも特定できなかったが、ADH の日内変動に特徴があること、血漿浸透圧の上昇とは無関係であること、めまい発作に伴う嘔気、嘔吐、頭痛などとの関係のないことが判明した。また、血漿 ADH 値は内リンパ嚢手術の予後や再発を予見する良い指標になることも判明した。
- 3) 内耳には、腎臓に劣らないほど多種の AQP が発現することが分かった。また、vasopressin type 2 receptor が AQP2 の発現部位と同部位に発現し、vasopressin の負荷によって血管条に水が貯留することより、内耳水代謝は vasopressin-aquaporin2 系によって制御されていることが確認された。
- 4) aldosteron 負荷によっても内リンパ水腫が形成されることが分かった。vasopressin や aldosteron はともにストレスと関連が深く、水、電解質の制御を通じて水腫形成に関与しているものと思われる。
- 5) メニエール病の診断における VEMP の有用性が基礎的に支持された。
- 6) 外リンパ嚢の診断が鼓室洗浄液の CTP 検出法で容易に鑑別できる見通しが立ったことは臨床的には極めて重要な進歩である。
- 7) メニエール病と類似した DFNA9 の聴平衡障害の発症に変異した cochlin の沈着が一因であることが判明した。
- 8) cochlin アイソフォーム CTP を鼓室内洗浄液中より検出することによって、慢性外リンパ嚢の確定診断が可能になった。
- 9) 診断の難しい両側性 BPPV の診断が、頭位変

換眼振の 3 次元主軸解析によって明確に診断できることが報告された。

- 1 0) 徐放性ハイドロゲルを用いた insulin like growth factor の内耳投与が臨床治験の段階にまで達した。
- 1 1) pectin 添加の erythritol は、現在用いられている浸透圧利尿剤の欠点である味覚の問題点をクリアーしており、近未来のメニエール病の治療薬なる可能性は高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Akinobu Kakigi, Taizo Takeda, Shouichi Sawada, Daizo Taguchi. Antidiuretic hormone and osmolality in isosorbide therapy and glycerol test. *ORL* 2006; 68: 217-220.
- ・ Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Taguchi D. A comparison of dehydration effects of V2-antagonist (OPC-31260) on the inner ear between systemic and round window applications. *Hearing Res* 2006; 218: 89-97.
- ・ Kakigi A, Nakatani H, Takeda T. Hearing changes in the contralateral ear with juvenile unilateral profound hearing loss of unknown origin. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra* 2006; 1: 192-195.
- ・ Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M. Meniere's disease: A long-term follow-up study of bilateral hearing levels. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126: 921-5.
- ・ Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Endocytosis of microperoxidase in the marginal cells of stria vascularis. *Auris Nasus Larynx.* 2007; 34: 39-43.
- ・ Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Takumida M, Nishioka R, Kitano H. Expression of aquaporin-2, vasopressin type 2 receptor,

- transient receptor potential channel vanilloid (TRPV)1, and TRPV4 in the human endolymphatic sac. *Laryngoscope* 2007 (in press).
- ・ Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M. Protective effect on edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 2007 (in press)
 - ・ Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T, Krastins B, Kremer H, Kuo SF, Liberman MC, Merchant SN, Miller CE, Nadol JB, Jr, Sarracino DA, Verhagen WI, Morton CC: Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA9 deafness and vestibular dysfunction. *Hum Mol Genet*, 15(7): 1071-85, 2006.
 - ・ 池園哲郎: Dejerine syndrome (延髄傍正中中部 syndrome) . *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, 78(5): 90-91, 2006.
 - ・ 池園哲郎: 耳鼻咽喉科救急医療マニュアル 救急疾患の診断と治療 外リンパ瘻. *JOHNS*, 22(3): 345-350, 2006.
 - ・ Nakagawa T, Ito J. Drug delivery systems for the treatment of sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 557. 30-35, 2007.
 - ・ 中川隆之, 伊藤壽一 BDNF 内耳, 細胞増殖因子と再生医療 松本邦夫, 田畑泰彦編 pp346-350 メジカルレビュー社 大阪 2006
 - ・ 北原 紘, 久保 武, 土井勝美, 三代康雄, 近藤千雅, 堀井 新, 奥村新一, 宮原 裕. 耳科手術後に発症した遅発性顔面神経麻痺. *日耳鼻* 109: 600-605, 2006
 - ・ 土井勝美, 久保 武. 3D-MRI 画像による前庭水管拡大症の診断. *JOHNS* 22: 1214-1219, 2006
 - ・ Horii A, Okumura K, Kitahara T, Kubo T. Intracranial vertebral artery dissection mimicking acute peripheral vertigo. *Acta Otolaryngol*. 126: 170-173, 2006
 - ・ Murata J, Horii A, Tamura M, Mitani K, Kubo T. Endolymphatic hydrops as a cause of audiovestibular dysfunction in relapsing polychondritis. *Acta Otolaryngol* 126: 548-552, 2006
 - ・ Kitahara T, Kaneko T, Horii A, Fukushima M, Kizawa-Okumura K, Takeda N, Kubo T. Fos-enkephalin signaling in the medial vestibular nucleus facilitates vestibular compensation. *J. Neurosci Res* 83: 1573-1583, 2006
 - ・ Horii A, Saika T, Uno A, Nishiike S, Nishimura M, Mitani K, Kitahara T, Fukushima M, Nakagawa A, Masumura C, Sasaki T, Kizawa K, Kubo T. Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease. *Otol Neurotol* 27: 896-900, 2006
 - ・ Masumura C, Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Kubo T. Unilateral vestibular deafferentation-induced changes in calcium signaling-related molecules in the rat vestibular nuclear complex. *Brain Res* in press
 - ・ Kitajima N, Kitajima A, Bai R, Sasaki M, Imagawa M, Kawamoto E, Suzuki M, Uchino Y: Axonal pathways and projection levels of anterior semicircular canal nerve activated vestibulospinal neurons in cats. *Neuroscience Letters* 406:1-2, 2006
 - ・ Inagaki T, Suzuki M, Otsuka K, Kitajima N, Furuya M, Ogawa Y, Takenouchi T: Model experiments of BPPV using isolated utricle and posterior semicircular canal. *Auris Nasus Larynx* 33:129-134, 2006
 - ・ 鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症に關与する耳石の基礎的知見. *Equilibrium Research* 65:91-103, 2006
 - ・ 鈴木 衛, 湯川久美子: めまい診療のポイント. 特集 高齢者の感覚器疾患. *Geriatric Medicine* 44:787-790, 2006
 - ・ 大塚康司, 鈴木 衛: 実験的にみた難治性 BPPV のメカニズム. *Equilibrium Research* 65:156-160, 2006

- ・小川恭生, 鈴木 衛, 市村彰英, 萩原 晃, 北島尚治, 稲垣太郎, 湯川久美子, 清水重敬, 竹之内 剛: 外側半規管型良性発作性頭位めまい症の臨床的検討. 耳鼻咽喉科臨床 99:905-911, 2006
- ・北島尚治, 鈴木 衛: 睡眠時無呼吸症候群と起立性調節障害との関連性. 耳鼻咽喉科臨床 99:723-730, 2006
- ・北島尚治, 鈴木 衛: BPPV と再発. JOHNS 22:187-190, 2006
- ・岡本伊作, 市村彰英, 鈴木 衛: 上眼瞼向き眼振を認めた多発性硬化症の一例. Equilibrium Research 65:104-109, 2006
- ・久米淳子, 小川恭生, 萩原 晃, 市村彰英, 鈴木 衛: めまいで発症した椎骨動脈解離の4例. 耳鼻咽喉科臨床 99:623-633, 2006
- ・Takumida M, Anniko M: Protective effect of edaravone against the ototoxicity of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A. Acta Otolaryngol 126:15-19, 2006
- ・工田昌矢, 平川勝洋, 夜陣紘治: ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療. 耳鼻臨床 補 117:7-11, 2006.
- ・工田昌矢: 耳石の形態と代謝. JOHNS 22:143-146, 2006.
- ・Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M: Meniere's disease: a long term follow-up study of bilateral hearing levels. Acta Otolaryngol 126:921-925, 2006.
- ・Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M: Protective effect on edaravone against endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2007; in press
- ・Takeda N: Autonomic dysfunction in patients with vertigo. JMAJ 2006; 49:153-157.
- ・Imai T, Takeda N, Ito M, Nakamae K, Sakae H, Fujioka H and Kubo T: Three-dimensional analysis of benign paroxysmal positional nystagmus in a patient with anterior semicircular canal variant. Otol Neurotol 2006; 27: 362-366.
- ・Imai T, Takeda N, Ito M, Nakamae K, Sakae H, Fujioka H, Matsunaga T and Kubo T: Benign paroxysmal positional vertigo due to a simultaneous involvement of both horizontal and posterior semicircular canals. Audiol Neurotol 2006; 11: 196-205.
- ・Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M and Takeda N: Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lemtert maneuvers. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 526-533.
- ・北原 糾, 武田憲昭, 肥塚 泉, 荻野 仁: 前庭型メニエール病に対するプロスタグランディン I₂ 誘導体の治療効果. Equilibrium Res 2006; 65: 116-121.
- ・高橋美香, 宇高二良, 武田憲昭: 剣道難聴の臨床的検討と発症機序に関する考察. Otol Jpn 2006; 16: 178-182.
- ・武田憲昭: 危険なめまい. 治療 2006; 88: 1473-1477,
- ・武田憲昭: めまいといえばメイロンでよいのか. 治療 2006; 88: 1098-1099.
- ・今井貴夫, 武田憲昭: BPPV と耳石器機能. JOHNS 2006; 22: 155-158.
- ・宇野敦彦, 中川あや, 堀井 新, 武田憲昭, 久保 武: 動揺病発症に関わる脳内部位: 特に辺縁系の関与について. Equilibrium Res 2006; 65: 213-222.
- ・Takaaki Murata, Hiroshi Ohnishi, Hideki Okazawa, Yoji Murata, Shinya Kusakari, Yuriko Hayashi, Motoaki Miyashita, Hiroshi Itoh, Pre-Arne Oldenburg, Nobuhiko Furuya and Takashi Matozaki. CD47 Promotes Neural Development through Src and FRG/Vav2-Mediated Activation of Rac and Cdc42. J neuroscience 2006 48: 12397-12407.
- ・Takeshi Okuda, Kazuma Sugahara, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in guinea pig. 2005 The Year Book of OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY, 24-25, April, 2006.
- ・橋本 誠, 山下裕司. めまい・耳鳴と不安障害

- との関連. 臨床精神薬理, 9(5): 985-987, 2006.
- ・ 山下裕司. メニエール病の病態から治療まで. 治療 THE JOURNAL OF THERAPY, 88(5): 1503-1506, 2006.
 - ・ 山下裕司. 小児めまい症診断のポイント. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科診療のコツと落とし穴. 1. 耳疾患 91, 2006.
 - ・ 山下裕司. 鼓室内薬物投与法の留意点. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科診療のコツと落とし穴. 1. 耳疾患 129, 2006.
 - ・ 菅原一真, 山下裕司. ネオマイシンに曝露された前庭感覚細胞における JNK の活性化について. 頭頸部自律神経, 20: 40-41, 2006.
 - ・ Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Tsuyoshi Takemoto, Kuniyoshi Tanaka, Takefumi Mikuriya, Hiroshi Orita, Hiroshi Yamashita. The systemic application of diazepam facilitates the reacquisition of a well-balanced vestibular function in a unilateral vestibular re-input model with intracochlear tetrodotoxin infusion using an osmotic pump. Brain Res, 1096: 113-119, 2006.
 - ・ 山下裕司, 菅原一真, 内耳保護機構の解明と臨床応用. 耳鼻臨床 99(12): 981-987, 2006.
 - ・ 折田浩志, 下郡博明, 竹野研二, 御厨剛史, 山下裕司. エダラボン局所投与法の内耳への影響. Otol Jpn, 16(5): 617-621, 2006.
 - ・ Hiroaki Shimogori, Tsuyoshi Takemoto, Takefumi Mikuriya, Hiroshi Yamashita. Edaravone protects the vestibular periphery from free radical-induced toxicity in response to perilymphatic application of (±)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid. Eur J Pharmacol, 554: 223-228, 2007.
 - ・ 渡辺行雄: 強い自発眼振を伴った症例に対する温度刺激検査(カロリックテスト)の評価. 「耳鼻咽喉科・頭頸部外科診療のコツと落とし穴」神崎仁編, 18-19, 中山書店, 東京, 2006.
 - ・ Fushiki H., Maruyama M., Watanabe Y., Efficacy of tilt-suppression in postrotatory nystagmus in cats. Brain Res., 1108:127-32, 2006.
 - ・ M.Tsubota, H.Shojaku, E.Hori, M.Fujisaka, H.Nishijo, T.Ono, H.Yamamoto, Y.Watanabe: Sound-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle in monkeys. Acta Otolaryngol, 126:1171-1175, 2006.
- ## 2. 学会発表
- ・ Takeda T, Nishioka R, Kakigi A, Taguchi D. Expression of aquaporin-2, -3, -4, -6 and vasopressin type 2 receptor in the lateral wall of the cochlea. 43rd Inner Ear Biology Workshop. September 18-20, 2006, Montpellier, France.
 - ・ Taguchi D, Kakigi A, Takeda T, Nishioka R, Takumida M, Kitano H. Expression of AQP2, vasopressin type 2 receptor, TRPV1 and TRPV4 in the human endolymphatic sac. 43rd Inner Ear Biology Workshop. September 18-20, 2006, Montpellier, France.
 - ・ 柿木章伸, 竹田泰三: 若年性片側聾症例の血漿 ADH 値. 第 51 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 山形, 2006. 9.
 - ・ 西岡利恵: ラット内耳血管条における水チャネルの発現. 第 16 回日本耳科学会総会・学術講演会. 青森, 2006. 10.
 - ・ 田口大蔵: ラット内耳における Aquaporin-6 の発現と局在. 第 16 回日本耳科学会総会・学術講演会. 青森, 2006. 10.
 - ・ Kakigi A. Mini-symposium 6-3. Diagnosis and current treatment: The effects of osmotic diuretics on endolymphatic hydrops. 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biologics-audition & vision. November 3-7, 2006, Shanghai, China.
 - ・ Takeda T. Mini-symposium 6-1. Pathophysiology, diagnosis, and current treatment of Meniere's disease: Aquaporin-mediated Inner Ear Fluid Homeostasis and Meniere's disease. 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biologics-audition & vision.

- November 3-7, 2006, Shanghai, China.
- ・ 柿本章伸: メニエール病の基礎科学と内リンパ水腫 (モーニングセミナー). 第 65 回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 東京, 2005. 11.
 - ・ 柿本章伸, 田口大蔵, 竹田泰三: 内リンパ水腫モルモットの自発眼振. 第 65 回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 東京, 2005. 11.
 - ・ 田口大蔵, 柿本章伸, 竹田泰三, 西岡利恵, 工田昌矢, 北野博也: ヒト内リンパ嚢における AQP2, V2-R, TRPV1 および TRPV4 の発現. 第 65 回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 東京, 2005. 11.
 - ・ Ikezono T, Shindo S, Ishizaki M, Li L, Tomiyama S, Takumida M, Pawankar R, Watanabe, Saito A, Yagi T: Expression of cochlin in the vestibular organ of rats. The 11th Japan-Korea joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and neck surgery (Busan, Korea), 2006.4.
 - ・ 池園哲郎: 臨床セミナー 外リンパ瘻. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会. 2006.5.
 - ・ 池園哲郎, 新藤 晋, 李 麗淑, 関根久遠, 斎藤明彦, 八木聰明: 前庭における Cochlin 発現. 第 65 回めまい平衡医学会. 2006.11.
 - ・ 関根久遠, 池園哲郎, 李麗淑, 新藤 晋, 八木聰明: Cochlin mRNA の解析. 第 65 回めまい平衡医学会. 2006.11.
 - ・ 池園哲郎, 新藤晋, 相田瑞恵, 李麗淑, 関根久遠, 稲井俊太, 八木聰明: アブミ骨奇形に伴う小児の変動性難聴. 第 16 回日本耳科学会. 2006.10.
 - ・ 新藤晋, 池園哲郎, 稲井俊太, 八木聰明: 迷路気腫を伴った術後性外リンパ瘻の一例. 第 16 回日本耳科学会. 2006.10.
 - ・ 荒井真木, 水田邦博, 池園哲郎, 橋本泰幸, 岩崎聡, 渡邊高弘, 峯田周幸: Cochlin と Collagen type II のラット半規管での局在. 第 16 回日本耳科学会. 2006.10.
 - ・ 関根久遠, 池園哲郎, 松田 帆, 中澤裕子, 新藤 晋, 李 麗淑, 小泉康雄, 齋藤明彦, 馬場俊吉, 八木聰明: 内リンパ水腫疾患と診断されていた慢性外リンパ瘻の 2 症例. 第 6 回耳鳴りと難聴の研究会. 2006.07.
 - ・ Ito J. A novel method for treatment of inner ear using new drug delivery system. CORLAS Meeting Moscow, Aug.28, 2006
 - ・ 佐藤 崇, 土井勝美, 久保 武. 前庭水管拡大症の 3D-MRI 画像診断. 第 16 回日本耳科学会, 平成 18 年 10 月, 青森市
 - ・ 倉増俊宏, 土井勝美, 佐藤 崇, 北原 紘, 久保 武. メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する遺伝子 —DNA マイクロアレイによる解析—第 16 回日本耳科学会, 平成 18 年 10 月, 青森市
 - ・ 堀井 新, 北原 紘, 宇野敦彦, 三谷健二, 久保 武. めまい患者の自覚症状および抑うつ／不安傾向に対するフルボキサミンの効果. 第 65 回日本めまい平衡医学会総会, 平成 18 年 11 月, 東京都
 - ・ 小林千絵, 北原 紘, 堀井 新, 久保 武. 外側半規管型 BPPV 様経過を呈した Mondini-Alexander 型内耳奇形. 第 65 回日本めまい平衡医学会総会, 平成 18 年 11 月, 東京都
 - ・ 北原 紘, 堀井 新, 久保 武, 奥村新一. 末梢前庭疾患の半規管能と前庭代償. 第 65 回日本めまい平衡医学会総会, 平成 18 年 11 月, 東京都
 - ・ 土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 北原 紘, 西村将彦, 久保 武. メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する遺伝子動態 —DNA マイクロアレイによる解析. 第 65 回日本めまい平衡医学会総会, 平成 18 年 11 月, 東京都
 - ・ Arata Horii, Yoshihiro Uno, Atsuhiko Uno, Tadashi Kitahara, Kenji Mitani, Chisako Masumura, Aya Nakagawa, Takeshi Kubo. Molecular changes in the rat peripheral and central vestibular systems following hypergravity load. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 23-28 April, 2006, Osaka, Japan
 - ・ Kenji Mitani, Arata Horii, Chisako Masumura, Tadashi Kitahara, Takeshi Kubo.

- Microarray analysis of hippocampal gene expression in rats exposed to hypergravity. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 23-28 April, 2006, Osaka, Japan
- Kenji Mitani, Arata Horii, Chisako Masumura, Tadashi Kitahara, Takeshi Kubo. Impairment of spatial learning after hypergravity load in rats. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 23-28 April, 2006, Osaka, Japan
 - Arata Horii, Takanori Saika, Atsuhiko Uno, Suetaka Nishiike, Tadashi Kitahara, Kenji Mitani, Chisako Masumura, Kaoru Kizawa, Takeshi Kubo. Factors relating to vertigo control and hearing changes following intratympanic GM therapy. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
 - Arata Horii, Atsuhiko Uno, Tadashi Kitahara, Kenji Mitani, Chisako Masumura, Kaoru Kizawa, Takeshi Kubo. Effects of fluvoxamine on subjective handicaps of dizzy patients with or without neuro-otologic diseases. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
 - Tadashi Kitahara, Arata Horii, Takeshi Kubo, Carey B. Balaban. Uncoupling protein (UCP) family members were differentially regulated in the rat vestibular ganglion after unilateral labyrinthectomy. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
 - Kenji Mitani, Arata Hori, Chisako Masumura, Tadashi Kitahara, Takeshi Kubo. Microarray analysis of hippocampal gene expression in rats exposed to hypergravity. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
 - Chisako Masumura, Arata Horii, Kenji Mitani, Tadashi Kitahara, Atsuhiko Uno, Takeshi Kubo. Quantitative changes in calcium-related molecules in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
 - Suzuki M : Experimente an der Ampulle bei M.Meniere und BPPN. 招待講演 6th Hennig Symposium. 2006年11月, Berlin
 - Otsuka K, Suzuki M, Hasegawa G, Inagaki T, Konomi U, Shimizu A : Morphological change of the cupula and sensory epithelia due to gentamicine intoxication. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
 - Ogawa Y, Suzuki M, Yukawa K, Hagiwara A, Kitajima N, Inagaki T, Ichimura A : Three cases of positional downbeat nystagmus without central findings. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
 - Kanebayashi H, Suzuki M, Ogawa Y : Measurement of helical angle of the human semicircular canals using rapid-prototyped inner ear model. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
 - Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M : Analysis of heat - shock protein 70 gene polymorphisms in Ménière's disease. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
 - 大塚康司 : 微細刺激によるクプラの偏移の観察 : 微細刺激によるクプラの偏移の観察. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006年11月, 東京都
 - 稲垣太郎, 湯川久美子, 市川彰英, 萩原 晃, 小川恭生, 北島尚治, 中村珠理, 鈴木 衛 : 内耳疾患の経過中に発症した BPPV 症例の検討. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006年11月, 東京都
 - 北島尚治, 湯川久美子, 市村彰英, 萩原 晃, 小川恭生, 稲垣太郎, 中村珠理, 鈴木 衛 : 睡眠時無呼吸症候群と起立性調節障害との関連性について. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006年11月, 東京都
 - 工田昌矢, 平川勝洋 : メニエール病の動物モデル. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006, 11, 東京
 - Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M,

- and Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of the positional nystagmus at the moment of transition from cupulolithiasis to canalolithiasis in patients with horizontal canal type of benign paroxysmal positional vertigo. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
- Sato G, Umehara H, Horii A, Uno A, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H and Takeda N: Effects of hypergravity on the expression of H1-receptor mRNA in the rat hypothalamus. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - Sekine K, Morita K, Masuda K, Sato G, Rokutan K., and Takeda N: Microarray analysis of stress-related gene expression in patients with Ménière's disease. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - Kim K S, Sekine K, Sato G, Imai T, Jang T Y and Takeda N: Three-dimensional analysis of the positional caloric nystagmus for evaluation of vertical semicircular canal function. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - 今井貴夫, 佐藤 豪, 武田憲昭, 伊東真人, 細川清人, 花本 敦, 久保 武: 外側半規管型 BPPV においてクプラ結石が半規管結石に変化した時の眼振がとらえたと考えられた 1 症例. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - 秋月裕則, 大山晴三, 西池季隆, 武田憲昭: Virtual Reality により発症する動揺病と平衡失調の検討. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - 安藤正裕, 武田憲昭: ローリングマウス前庭小脳の CRF 陽性苔状線維による unipolar brush cell 支配. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - 和田佳郎, 長谷川達央, 和田隆広, 武田憲昭: 運動中の姿勢制御研究を目的としたスノーボード実験システムの開発. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - 関根和教, 今井貴夫, 合田正和, 佐藤 豪, 武田憲昭: Video-oculography(VOG)検査における赤外線 CCD カメラ固定の重要性. 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - 今井貴夫, 武田憲昭, 佐藤 豪, 関根和教, 中前幸治, 細川清人, 花本 敦, 久保 武: クプラ結石症が病態と考えられる後半規管型良性発作性頭位めまい症症例. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - 関根和教, 合田正和, 佐藤 豪, 武田憲昭: 外側半規管型良性発作性頭位めまい症の治癒経過. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - 佐藤 豪, 梅原隼人, 水川奈己, 堀井 新, 宇野敦彦, 北村嘉章, 関根和教, 田村公一, 福井裕行, 武田憲昭: ラット視床下部のヒスタミン H1 受容体 mRNA 発現に対する過重力の影響. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - 井上峰彦, 和田隆広, 関根和教, 武田憲昭: 耳石運動シミュレータを使用した耳石置換法の検討と評価. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - 古屋信彦: 臨床セミナー「めまいの最前線」第 107 回日本耳鼻咽喉科学会 5 月 11 日~13 日
 - 宮下元明, 高安幸弘, 井上貴洋, 高橋克昌, 古屋信彦 当科における良性発作性頭位めまい症難治例の検討 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会 5 月 11 日 (東京)
 - Furuya N, Sakakura Koichi, Miyashita Motoaki: Novel method for recording vestibular myogenic potential on neck extensor muscle. The 24th Barany Society Meeting Uppsala Sweden, June 11-14, 2006
 - 宮下元明, 高安幸弘, 井上貴洋, 新国撰, 古屋信彦 めまいに対するカリジノゲナーゼの効果 第回日本めまい平衡医学会 11 月 16 日~17 日 (東京)
 - 紫野正人, 齋藤康彦, 古屋信彦 水平眼球運動に参与したラット舌下神経前位核ニューロンの膜特性 第 65 回日本めまい平衡医学会 11 月 16 日~17 日 (東京)
 - 新国 撰, 高安幸弘, 古屋信彦 神経型グルタミン酸トランスポーターによる小脳プレキンエ細胞の代謝調節型グルタミン酸受容体活性

- 化の調整 第 65 回日本めまい平衡医学会 11 月 16 日～17 日 (東京)
- ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知見 第 30 回長門・下関地区めまい研究会 下関 2006. 4.
 - ・ 御厨剛史, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: Heat shock protein 誘導剤 (テプレノン) を用いた音響障害からの内耳保護についての分子生化学的検討 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 品川 2006. 5.
 - ・ 新井紹之, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: 有毛細胞保護に対するエダラボン至適濃度の検討 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 品川 2006. 5.
 - ・ 菅原一真, 新井紹之, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: 熱ショック応答誘導物質を用いた有毛細胞保護の試み 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 品川 2006. 5.
 - ・ 竹野研二, 下郡博明, 折田浩志, 山下裕司: 一側前庭再入力モデルにおける前庭代償の影響に関する検討 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 品川 2006. 5.
 - ・ 折田浩志, 竹野研二, 新井紹之, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: 一側末梢前庭興奮モデル作成の試み 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 品川 2006. 5.
 - ・ 下郡博明, 折田浩志, 新井紹之, 竹野研二, 御厨剛史, 山下裕司: ビタミン E と内耳障害 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 品川 2006. 5.
 - ・ 橋本 誠, 折田浩志, 竹野研二, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 前庭神経炎経過中の頭振り眼振, カロリック反応の経時的変化について—赤外線 CCD 検査システムによる解析— 第 32 回中国地方部会連合講演会 鳥取 2006. 6.
 - ・ 橋本 誠, 折田浩志, 菅原一真, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: カルバマゼピン内服に依存してめまい・耳鳴, 眼振所見が推移した神経血管圧迫症候群症例 第 68 回耳鼻咽喉科臨床学会総会および学術講演会 金沢 2006. 6.
 - ・ 下郡博明: メニエール病の治療戦略—基礎研究と臨床研究の接点を求めて— 日本めまい平衡医学会夏期セミナー 東京 2006. 7.
 - ・ 橋本 誠, 菅原一真, 田中邦剛, 山下裕司: 長期間観察をしえた, 小児の内リンパ水腫二症例の検討 第 6 回耳鳴りと難聴の研究会経団連会館 東京 2006. 7.
 - ・ 菅原一真, 御厨剛史, 新井紹之, 下郡博明, 山下裕司: 熱ショック応答誘導物質を用いた前庭感覚細胞保護 第 24 回頭頸部自律神経研究会 大阪 2006. 8.
 - ・ 橋本 誠, 菅原一真, 御厨剛史, 田中邦剛, 広瀬敬信, 折田浩志, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するエダラボン投与の検討: 経正円窓膜的投与と全身的投与について 第 24 回頭頸部自律神経研究会 大阪 2006. 8.
 - ・ 折田浩志, 竹野研二, 新井紹之, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: 一側末梢前庭興奮モデルの試み 第 24 回頭頸部自律神経研究会 大阪 2006. 8.
 - ・ 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: DBA/2J マウスの加齢による内耳の変化について 第 51 回日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 山形 2006. 9.
 - ・ 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 田中邦剛, 御厨剛史, 広瀬敬信, 山下裕司: 音響障害に対するエダラボンの経正円窓膜的投与と全身的投与の効果についての検討 第 51 回日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 山形 2006. 9.
 - ・ 御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 広瀬敬信, 橋本 誠, 山下裕司: モルモット蝸牛における音響負荷とテプレノンによる Heat shock protein 70 mRNA の発現の変化の検討 第 51 回日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 山形 2006. 9.
 - ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害におけるコエンザイム Q10 の音響障害に対する保護効果の検討 第 51 回日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 山形 2006. 9.

- ・御厨剛史, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: テブレノンによって前誘導された Heat shock protein の音響負荷後の変化の検討 第 16 回日本耳科学会総会学術講演会 青森 2006. 10.
- ・竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 一側 TTX 直接内耳投与モデルにおける中枢の経時的変化に関する検討 第 16 回日本耳科学会総会学術講演会 青森 2006. 10.
- ・折田浩志, 竹野研二, 新井紹之, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: サブスタンス P 内耳直接投与による末梢前庭興奮モデル 第 16 回日本耳科学会総会学術講演会 青森 2006. 10.
- ・新井紹之, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: エグラボンのネオマイシンによる有毛細胞死に対する保護効果 第 16 回日本耳科学会総会学術講演会 青森 2006. 10.
- ・竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 一側 TTX 直接内耳投与モデルの前庭機能経過における中枢の影響に関する検討 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・橋本 誠, 池田卓生, 松本潤子, 竹野研二, 折田浩志, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 視刺激検査における眼球運動画像解析の試み 第 2 報一従来の ENG との比較一 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・菅原一真, 新井紹之, 竹野研二, 折田浩志, 下郡博明, 山下裕司: ユビキノンによる内耳感覚細胞保護について 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・下郡博明, 竹野研二, 折田浩志, 山下裕司: 前庭神経節細胞の可塑性に関する研究 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・折田浩志, 下郡博明, 竹野研二, 山下裕司: 一過性末梢前庭機能亢進モデルの病態に関する研究 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・新井紹之, 菅原一真, 竹本 剛, 竹野研二, 折田浩志, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: エグラボンによる内耳感覚細胞保護について 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・小口智啓, 鈴木伸嘉, 工 穰, 菅原一真, 原 浩貴, 山下裕司, 宇佐美真一: 過重力環境が脳幹に及ぼす影響—マイクロアレイ及び real-time PCR を用いた検討— 第 65 回日本めまい平衡医学会総会 東京 2006. 11.
- ・橋本 誠, 松本潤子, 菅原一真, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司, 池田卓生: 赤外線 CCD 検査システムによる ETT・OKP—赤外線 CCD 検査システムによる解析— 第 32 回中国四国地方部会連合学会 松江 2006. 12.
- ・Yoshinobu Hirose, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: Effect of coenzyme Q10 on noise-induced hearing loss in guinea pigs 30th Association for Research in Otolaryngology Denver, Colorado (USA) 2007. 2.
- ・Takefumi Mikuriya, Kazuma Sugahara, Tsuyoshi Takemoto, Kenji Takeno, Makoto Hashimoto, Yoshinobu Hirose, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: Long-term pretreatment by geranylgeranylacetone upregulates heat shock proteins and ameliorates noise injury 30th Association for Research in Otolaryngology Denver, Colorado (USA) 2007.2.
- ・Makoto Hashimoto, Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Takefumi Mikuriya, Kuniyoshi Tanaka, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: The effects of systemic or topical administration of edaravone on attenuating noise induced hearing loss 30th Association for Research in Otolaryngology Denver, Colorado (USA) 2007.2.
- ・Hiroaki Shimogori, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Kenji Takeno, Hiroshi Yamashita: Effects of vitamin E on AMPA-induced vestibulotoxicity in the guinea pig 30th Association for Research in Otolaryngology Denver, Colorado (USA) 2007. 2.
- ・Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Kazuma

Sugahara, Takefumi Mikuriya, Hiroshi Orita, Yoshinobu Hirose, Hiroshi Yamashita: Evaluation of phosphorylated form of camp/calcium response element binding protein expression in the guinea pig brainstem in unilateral vestibular re-input model using tetrodotoxin with osmotic pump 30th Association for Research in Otolaryngology Denver, Colorado (USA) 2007. 2.

・ Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Takefumi Mikuriya, Tsuguyuki Arai, Tsuyoshi Takemoto, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: Coenzyme Q10 protects the vestibular hair cells against the ototoxicity of aminoglycoside 30th Association for Research in Otolaryngology Denver, Colorado (USA) 2007. 2.

・ 渡辺行雄, 將積日出夫, 坪田雅仁: 前庭誘発筋電位に対する放物線飛行の影響に関する実験系の構築. 第107回日本耳鼻咽喉科学会, 2006, 5, 東京.

・ 將積日出夫, 坪田雅仁, 渡辺行雄: 前庭誘発筋電位に対する放物線飛行の影響. 第107回日本耳鼻咽喉科学会, 2006, 5, 東京.

・ Watanabe Y., Shojaku H, Tsubota M, Mizukoshi K. :Effect of the parabolic flight on the vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in humans. 24th Barany Society Meeting, 2006, 6, Uppsala, Sweden.

・ Shojaku H, Kobayashi K, Tsubota M, Ishimaru H, Fujisaka M, Watanabe Y.: Delay of p13 latency of the VEMP in patients with inner ear injury. 24th Barany Society Meeting. 2006, 6, Uppsala, Sweden.

・ 石丸ひとみ, 將積日出夫, 浅井正嗣, 安村佐都紀, 丸山元祥, 五十嵐良和, 渡辺行雄: 難治性

内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法—鼓室換気チューブ挿入の効果を中心に—. 第68回耳鼻咽喉科臨床学会, 2006, 6, 金沢.

・ 坪田雅仁, 石丸ひとみ, 將積日出夫, 藤坂実千郎, 渡辺行雄: 後迷路性障害を併発したムンプス難聴症例. 第16回日本耳科学会, 2006, 10, 青森.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

国内出願中

発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

出願番号: 特願 2003-182860

出願日: 平成 15 年 6 月 26 日

出願人: 日本医科大学,
三菱化学株式会社

外国出願中

国際出願番号: PCT/JP03/08123

出願日: 2003 年 6 月 26 日

指定国: 全指定

国内出願中

発明の名称: 眼振誘発装置

出願番号: 特願 2005-179515 号

出願日: 平成 17 年 6 月 20 日

出願人: 日本医科大学

平成 17 年 7 月 25 日、「眼球運動撮影装置」、関根和教・武田憲昭・佐藤 豪、青野敏博、日本国、特願 2005-213657

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分 担 研 究 報 告

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

内リンパ水腫形成における水チャネルの役割に関する

臨床的・基礎的研究

分担研究者 竹田 泰三 高知大学教授

研究要旨 内リンパ水腫形成の機序を基礎的、及び臨床的に検討した。基礎的研究では、内耳の水代謝の中心であると考えられる血管条と内リンパ囊の aquaporin (AQP)の分布を検討した。血管条では、AQP2, 3が基底細胞に、AQP7, 9が辺縁細胞頂部に、AQP6は血管条の全ての細胞に発現した。内リンパ囊ではAQP2, 3, 4, 6, 7, 8, 9は内腔上皮に、AQP1は前庭水管の骨膜に発現した。なお、vasopressin type2 receptor (V2-R)は血管条では基底細胞に、内リンパ囊では上皮細胞に発現した。特徴的なことは、血管条辺縁細胞の基底側には水チャネル蛋白が発現しないことである。vasopressin 負荷実験での血管条の形態変化より、基底側に豊富に存在する Na-K-2Cl cotransporter が水ポンプとして作用し、血管条の水の動きに重要な役割を演じていることが推測された。臨床的には、メニエール病の血漿 ADH 値の動態についての調査とメニエール病のストレス因子を班員が持つメニエール病確実例に限定してアンケート法によって分析した。血漿 ADH 値については、1) 血漿 ADH 値の日内変動は、午前9時と午後3時以降に高値をとることが分かった。2) メニエール病症例では血漿浸透圧、血漿 ADH 値とも高値を示すが、発作期に見る血漿 ADH 値の上昇に血漿浸透圧が関与している事実はない。3) メニエール病とその他のめまい疾患でめまい発作期の血漿 ADH 値を比較しても、メニエール病の ADH 値が有意に高く、めまいによる嘔吐や頭痛とは関連はなかった。ストレスアンケートについては、最近のストレス理論に乗っ取り調査票を作成して施行した。ストレスとめまい発作との関係は61.3%で関わるとの結果が得られた。ストレス対処行動は、メニエール病患者群では、対照群に比して自己抑制行動、熱中行動型が有意に高かった。治療法に関しては、新しい治療法模索して実験的に検討した、甘味料として用いられている erythritol は、多糖類 pectin を添加すれば、瀉下作用が制御でき、かつ、優れた内リンパ水腫減荷効果を示すことより、新しいメニエール病の治療薬として有望であることが判明した。また、ロイコトリエン拮抗薬であるプラナルカストが1型アレルギーによる内リンパ水腫形成を抑制することが示され、今後メニエール病の治療薬として用いられる可能性があるかと判断された。

A. 研究目的

メニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患の病態に vasopressin-aquaporin2 (VP-AQP2)系が深く関与していることを支持する証拠は多い。本分担研究の第一命題はVP-AQP2系を含む内耳水代謝機構を基礎的に解明することある。これらの基礎的研究に加えて、メニエール病の病態にVP-AQP2系が関与していると考え重要な根拠の1つである血漿ADH上昇の原因を臨床的に調査した。メニエール病の発症とストレスの関係を、ストレスに対する対処行動特性を中心に調査票を作成、アンケート方式で全班員の協力のもとで調査した。新しい治療薬の開発を目指して2つ

の基礎的実験を行った。この実験の1つは、メニエール病の病態にアレルギーの関与説があるが、その説を基礎にした実験系である。メニエール病の成因をストレスとVP-AQP2系の破綻のみで説明する脆弱性を打破するための将来への布石である。

B. 研究方法

基礎的研究1：内耳水代謝の中心的部位である血管条と内リンパ囊のAQPの分布を組織科学的に検討した。用いた動物はWistar系ラットで、内耳の凍結切片を作成、共焦点レーザー顕微鏡 (Zeiss, LSM410)、または蛍光顕微鏡 (Zeiss,

Axio Vision) で観察した。一次抗体は AQP1-9 (Chemicon 社) で、二次抗体は Alexa 546 anti-rabbit IgG を用いた。

基礎的研究 2 : 血管条の水の動態を探る目的で vasopressin 負荷による血管条の容積変化を形態学的に計測した。実験動物は Hartley 系モルモットを用い、epon 包埋した血管条を光顕的に観測、デジタルマイクで血管条の面積、長さを計測、平均厚みを求めた。

臨床調査 1 : 入院中のメニエール病、急性低音性難聴の血漿 ADH 値の日内変動を測定した。

臨床調査 2 : 血漿 ADH 値と血漿浸透圧との関係を検討した。

臨床調査 3 : めまい発作期のメニエール病症例とその他の眩暈症例の血漿 ADH 値を比較検討した。

臨床調査 4 : ストレスアンケートを班員全員の協力によって、メニエール病確実例に限定して調査を行った。同様の調査を多国間とも行うよう準備中である。

治療薬に関する基礎研究

実験 1 : 甘味料、erythritol の内耳減荷効果を erythritol 単独投与と pectin を添加して投与した場合で比較検討した。

実験 2 : DNP-ascaris を感作抗原として、アレルギー性内リンパ水腫を作成、ロイコトリエン拮抗薬であるプラナルカストの水腫形成の抑制効果を検討した。

C. 研究結果

基礎研究 1 : 血管条では、AQP2, 3 が基底細胞に、AQP7, 9 が辺縁細胞頂部に、AQP6 は血管条の全ての細胞に発現した。AQP1 は以前の実験で中間細胞の細胞膜に発現することが確認されている。AQP4, 5, 8 の血管条での発現は否定的であった。この結果は RT-PCR の結果と一致している。内リンパ嚢では AQP2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 は内腔上皮に、AQP1 は前庭水管の骨膜に発現した。AQP5 の発現は確認されなかった。なお、vasopressin type2 receptor (V2-R) は血管条では基底細胞に、内リンパ嚢では上皮細胞に発現した。

基礎研究 2 : vasopressin の急性投与群 (60

mU/kg) では血管条に著明な浮腫が認められた。しかし、皮下に埋め込んだ浸透圧ミニポンプによる vasopressin の慢性負荷 (1.0 mU/kg/min) では血管条の浮腫は認められなかった。

臨床調査 1 : 血漿 ADH の日内変動は、通常、日中は低く、夜間に高くなるが、内リンパ水腫を基礎に持つと考えられるメニエール病、急性低音性難聴では午後 3 時以降にすでに上昇が認められた。

臨床調査 2 : メニエール病では血漿浸透圧、血漿 ADH 値とも有意に高値を示す。特に、血漿 ADH は発作期に著明に上昇するが、血漿浸透圧には有意の変化は認められなかった。

臨床調査 3 : メニエール病群とその他のめまい群のめまい発作期の血漿 ADH を対比したが、メニエール病で血漿 ADH は高値であるが、その他のめまい群では血漿 ADH の上昇は認められなかった。血漿 ADH の上昇は、頭痛、嘔気、嘔吐とは関連がなかった。

臨床調査 4 : ストレス対処行動を中心に調査した。対照群より有意に低いスコアは気晴らし行動であった。ストレスとメニエール病の発症が関わるとの回答をしたのは 61.3 %に見られた。多国間とも同様の調査を進めているが、来年度にまとまった結果が出るものと思われる。

治療薬に関する基礎研究

実験 1 : erythritol 単独投与と pectin 添加投与群間で内リンパ水腫減荷効果を比較した。Erythritol 単独では瀉下作用が強く、脱水による血清浸透圧と血漿 ADH の上昇をもたらす。しかし、pectin を添加することにより瀉下作用が抑制され、血清浸透圧、血漿 ADH とも上昇は軽度であった。組織学的にも、pectin 添加群では顕著な内耳脱水効果が認められた。一方、erythritol 単独投与群では明確な内耳脱水効果は認められなかった。

実験 2 : DNP-ascaris を感作抗原として形成されたアレルギー性内リンパ水腫は、局所感作と同時にプラナルカストを投与すれば水腫の形成は顕著に抑制された。