

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 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹 田 泰 三

平成 20 (2008) 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	14
2. 池園 哲郎	18
3. 伊藤 壽一	22
4. 鈴木 衛	24
5. 工田 昌也	28
6. 武田 憲昭	32
7. 土井 勝美	36
8. 古屋 信彦	41
9. 山下 裕司	43
10. 渡辺 行雄	47
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV. 研究報告	56

I. 総括研究報告

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多施設間、多国籍間で施行した。その結果、地域・国籍を問わず、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。易学的調査で、メニエール病の発症が高齢化し、特に女性優位になった。高齢化によって、介護など女性に負担が大きくなった社会環境の変化によるストレスが関係しているものと推測された。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囊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。内耳水代謝は本研究班のメインテーマであるが、AQP1-9の血管条、内リンパ囊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 (V2-R)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(VP-AQP2)系によって制御されていることが確認された。メニエール病の内リンパ囊でV2-Rの発現が正常耳より高いことより、メニエール病の発症にVP-AQP2系の亢進がベースにあることが推測された。このVP-AQP2系を制御するものとしても重要な内耳における侵害受容体(TRPV)の発現様式をマウスでしらべた。そのうち、浸透圧を制御すると考えられている侵害受容体、TRPV4の阻害剤Gdを鼓室内に負荷すると、血管条の細胞間隙が拡大し、血管条静止電位(EP)も低下させた。この現象は、Gdによる血管条での水チャネルを介した水代謝が阻害されたためと考えられた。内耳血流が及ぼす蝸牛血管条及び内リンパ囊の反応様式を検討し、新しい知見を得た。メニエール病と類似したDFNA9の聴平衡障害の発症機序を解明する目的で、内耳プロテオーム解析を用いてCOCH遺伝子発現を蛋白レベルで解析し、ラット内耳発生過程のコクリンアイソフォームの発現に関する新知見を得た。半規管遮断術を施行しても治癒しない難治性の良性発作性頭位眩暈は、内耳障害によるクプラの萎縮による半規管の過敏性が一因である可能性を動物実験で示した。めまい感発症の機序に迫るべく、空間識の認知に関して新しい知見を得た。

検査法としては、Cochlinアイソフォーム研究の成果の一つとして、CTPの外リンパ発現特異性を利用し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を確立した。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。従来から取り組んでいる赤外CCDカメラによる眼振解析を、より汎用性の高いImage Jを用いて行うシステムの開発を行った。3テスラMRIによる内リンパ水腫の描出を試みた。治療法としては、内耳への薬物輸送システムにより、IGF-1の局所投与が臨床治験の段階まで進んだことが提示された。耳石置換法についても新しい提言がなされた。

臨床例として、メニエール病の亜型、レルモワイエ症候群の症例呈示と病態について、また自己免疫性内耳障害による難治性めまい症例の呈示がなされた。

分担研究者

池園哲朗

日本医科大学

講師

伊藤寿一

鈴木 衛

京都大学

東京医科大学

教授

教授

工田昌也	広島大学	講師
武田憲昭	徳島大学	教授
土井勝美	大阪大学	准教授
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し、多国籍間とのデータ比較もおこなう。
- 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。
- 3) メニエール病の病状が血漿 ADH 値に影響を受ける要因を探るため、内リンパ嚢での V2-R の発現状態をヒト内リンパ嚢資料で調査した。
- 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) 侵害受容体(TRPV)の発現様式と TRPV4 の阻害剤 Gd の内耳機能に及ぼす影響を形態学的、電気生理学的に検討した。
- 7) 内耳血流の変化による蝸牛血管条及び内リンパ嚢の形態変化を組織学的に検討した。

8) 前庭刺激と視覚刺激を負荷し、その刺激下で生じる空間識の座を検討した。

9) 種々の末梢前庭障害に対する前庭神経節の可塑性を、p-CREB を指標として検討した。

10) イオンチャンネル蛋白質 (VDAC) を阻害するとされる Bcl-xL による内耳保護作用を検討した。

11) ウシガエルを用いたモデルにおいて、BPPV における半規管遮断術が無効例のメカニズムをクプラの形態的変化の面から検索した。

12) 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。

13) メニエール病との鑑別診断が極めて難しい外リンパ瘻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。

14) 新しいメニエール病の治療法を開発する目的で、内耳障害保護効果が認められているインスリン様細胞成長因子 (IGF-1) を生体吸収性徐放ゲルを担体として障害内耳に正円窓経路で投与する臨床試験を開始した。そのプロトコルを報告した。

15) 自覚的視性垂直位 (SVV) 検査の臨床意義について検討した。

16) 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がんしんを記録・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。

17) Gd 鼓室内注入による内リンパ水腫の描出を 3 テスラ MRI 画像で試みた。

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。同様のアンケートを翻訳して、Finland, Sweden, Italy, Spain, Czech, China の 6 カ国で調査した。

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者数、年齢、疾患持続、患耳側との調査を依頼した。

3) メニエール病, 聴神経腫瘍の手術時に採取した内リンパ嚢標本よりヒト内リンパ嚢での V2 受容体の遺伝子発現量を測定した.

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) マウス内耳での TRPV の局在と組織科学的に検討した. また, モルモット鼓室に TRPV4 の阻害剤である Gd を注入し, 血管条の組織変化と EP に及ぼす影響を検討した.

7) 鼓室内 epinephrine 負荷を行い, 血管条と内リンパ嚢の形態変化を観察した.

8) 三次元バーチャルリアリティー装置に乗った慢性電極を埋め込んだ実験用サルを用い, 前庭刺激と視覚刺激を負荷し, その刺激下で生じる空間識の座を検討した.

9) 迷路破壊群, TTX 注入群, 外側半規管切断などの片側性障害を与え, 前庭神経節, 内側前庭神経核での p-CREB の発現を免疫染色で検討した.

10) ネオマイシンを添加・培養した卵形嚢に Bcl-xL 負荷した影響を組織科学的に検討した.

11) ウシガエル内耳へのゲンタマイシン (GM) 注入や外リンパ嚢による障害を加え, クプラに及ぼす形態学的変化を検討した.

12) 発生過程におけるコクリンアイソフォーム変化と COCH 遺伝子スプライシングバリエーションについて検討した.

13) 外リンパ漏出が明らかに存在する PLF 確定例と外リンパ漏出の可能性が極めてゼロに近い症例を集積し, CTP 検出率を求め, CTP 検出法の評価を行った.

14) ステロイド全身投与無効例急性高度難聴例(突発性難聴およびその疑い例, 音響外傷)に対するリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子 1 (IGF-1, 商品名ソマゾン) の内耳局所投与の有効性, 安全性を調べるため

の臨床試験を開始した.

15) 良性発作性頭めまい症 (BPPV) とメニエール病症例について SVV 検査を施行, 臨床意義を検討した.

16) 眼球運動を赤外線 CCD カメラで撮影し, ハードディスク DVD レコーダに録画した. 録画した画像をパソコンに 1 秒間 30 フレームで取り込み, 取り込んだ画像を QuickTime 形式で書き出し, ImageJ で独自のマクロプログラムにより自動解析する装置を開発, その有用性を検討した.

17) 3 テスラ MRI を用い, Gd 鼓室内注入による内リンパ水腫の描出の可能性を倫理委員会の認可の基に行った.

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国内外を問わず浮き彫りになった.

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. 特に女性その傾向が強い. 遅発性内リンパ水腫について, 同側型では男女ほぼ同数であるのに対し, 対側型では女性優位(男:28, 女:44)であった. 高度難聴の原因は, 同側, 対側型に関わらず原因不明の若年性一側聾が大多数であった.

3) メニエール病の内リンパ嚢に V2 遺伝子が過剰発現した. 一側メニエール病発症の基礎的背景として重要であると考えられた.

4) カリウムイオン輸送に関連する遺伝子として Kir4.1 など 3 遺伝子が, ストレス関連遺伝子として HSP90 など 13 遺伝子が低下していることが同定された.

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) TRPV1, 2, 3, 4 の内耳に発現することを示した。GM による受傷性はそれぞれ異なった。Gd を負荷すると血管条の際簿間隙が拡大し EP も 10mV ほど低下した。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) 鼓室内 epinephrine 負荷で血管条、内リンパ囊上皮細胞の細胞側間隙 (LIS) は拡張、内リンパ腔内には stainable substance (SS) の出現が認められた。

8) MSTd ニューロンの前庭刺激に対する反応は、唯一の最適な方向が決まっており、更には、唯一の最適な運動刺激の方向をも併せ持つことが判明した。

9) 一側の前庭入力ゼロとなれば、両側性に、障害側から早く、障害側優位に前庭神経節細胞に p-CREB が発現すること、さらには、末梢からの入力ゼロにならない部分障害であれば、障害後早期から健側にも強い p-CREB の発現が認められることがわかった。

10) Bcl-xL の有毛細胞保護効果は濃度依存的であり、残存有毛細胞密度はネオマイシンのみを加えた場合に比べて有意に大きかった。

11) ウシガエル内耳へのゲンタマイシン (GM) 注入や外リンパ瘻作成後にクブラが収縮するなどの変化が認められた。

12) Cochlin の 4 つのアイソフォームの内、p63s と CTP の発現が認められた。p63s は生後 12 日目に強く発現を認めたがその後徐々に減少した。一方、CTP は生後 12 日目には認められなかったが、その後発現が増加した。5'RACE 産物の配列を解析した結果、転写開始部位は Human や Mouse の Signal 配列の約 50base 上流、3'RACE では転写開始点から約 700base、約 2000base、約 2440base 下流の 3 種であった。

13) CTP 検出法の感度：91.5%、特異度：98.2%、陽性尤度比：50.2 であった。

14) IGF-1 の内耳局所投与の臨床試験は進

行中で、未だ結果は出ていない。

15) メニエール病症例の SVV は麻痺性眼振時に患側、刺激性眼振時に健側へ偏倚する傾向があり、病期を反映すると考えられた。BPPV では SVV の偏位が 2° 以上を呈する症例は少なかった。

16) 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。

17) 現時点では 3 ステラ MRI による内リンパ水腫の描出は出来なかった。

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。この蛍光は国内外を問わず共通する特徴で、メニエール病患者は自分を抑えて事に励み、発散が少なく、この結果イライラが身体症状を誘発する、典型的なストレス病と結論された。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、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にあった。特に、女性にその傾向が強く、介護等の社会負担がおおきいことが一因になっている可能性が高いと予測された。

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 の上昇が関与すると考えられるが、一側内リンパ囊に V2 遺伝子が過剰発現していることより、ストレスの非常に多い生活環境下で血中抗利尿ホルモンの上昇を来たした際、一側メニエール病を発症する可能性

が高くなる可能性が示唆された。

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。

VP-AQP2系を制御するものとして重要な侵害受容体(TRPV)が内耳に多数発現することが分かった。その受傷性はそれぞれ異なるが、浸透圧を制御すると考えられている侵害受容体、TRPV4の阻害剤Gdを鼓室内に負荷すると、血管条の細胞間隙が拡大し、血管条静止電位(EP)も低下した。この現象は、Gdによる血管条での水チャネルを介した水代謝が阻害されたためと考えられる。近年、Gd鼓室内注入によるMRI撮影によって内リンパ水腫を描出する極めて画期的な試みが脚光を浴びているが、Gdの耳毒性についてもある程度の配慮が必要であると考えられた。

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、難治性のBPPVの病態が、萎縮したクプラの感受性の亢進が関与している可能性が明確になった。

治療に関しては、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。

前庭器のを評価する検査としては、赤外線CCDカメラによる眼振観察が重要であるが、より簡便で安価な機械が実用化できる段階に達した。3テスラMRIを用いてGd鼓室内注入によって内リンパ水腫描出は我々の試みでは良い結果を残せなかった。Gdの耳毒性の問題もあり、この検査は遅発性内リンパ水腫の患

側耳に行って、十分安全性が確認された後メニエール病のような聴力の残存している耳に用いるべきと考えられた。

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国内外を問わず持つことが判明した。

2)一側内リンパ嚢にV2遺伝子が過剰発現していることが、一側メニエール病発症の基礎的背景として重要であり、ストレスの非常に多い生活環境下で血中抗利尿ホルモンの上昇を来した際、水腫が形成される一因になると考えられた。

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)各種侵害受容体が内耳に発現した。それぞれは局在部位が異なり、受傷性も異なることが分かった。特に、TRPV2,と4は浸透圧による細胞膜の伸展を感受することが知られており、内耳での水分代謝にも関与していると考えられた。

5)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臨床的には極めて重要な進歩である。

6)難治性BPPVは、萎縮したクプラによる感受性の亢進が関与している可能性が分かった。

7)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。

8)Gd鼓室内注入によるMRI撮影によって内リンパ水腫を描出する試みは、Gdの耳毒性についてもある程度の配慮が必要であると考

えられた。

F. 健康危険情報

内リンパ水腫をMRIで描出するために行うGd 鼓室内注入は、内耳のVP-AQP2システムを阻害することにより、何らかの内耳障害を及ぼす可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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; 117: 695-698.
- ・ Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Presence and regulation of epithelial sodium channels in the marginal cells of stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:233-238.
- ・ Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Kitano H. Expression and immunolocalization of Aquaporin-6 (Aqp6) in the rat inner ear. *Acta Otolaryngol* 2008; (in press).
- ・ Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R, Nishimura M. Actin filaments and microtubules regulate endocytosis in marginal cells of the stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008; (in press)
- ・ Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Okada T, Murata Y, Ogawa Y. Effects of injected gadolinium into the middle ear on the stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008; (in press).

- ・ Takeda T, Kakigi A, Nishoka R, Taguchi D, Nishimura M. Plasma antidiuretic hormone in cases with the early onset of profound unilateral deafness. *Auris Nasus Larynx*. 2008; (in press).
- ・ 池園哲郎:トピックス「COCH 遺伝子と cochlin 蛋白—外リンパ瘻の診断における有用性」日本耳鼻咽喉科学会専門医通信第90号 p14-15. 2007.2
- ・ 池園哲郎:外リンパ瘻 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針第3版 医学書院 2008.3
- ・ 池園哲郎:外リンパ瘻 今日の治療指針2008年度 p1096-97. 医学書院 2008.1
- ・ 池園哲郎:外リンパ瘻 日本学術会議 感覚器医学研究連絡委員会 感覚器医学ロードマップ 感覚器障害の克服と支援を目指す10年間 (分担執筆)
- ・ Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, Araia M, Hashimoto Y, Pawankar R, Watanabe T, Shindob S, Mineta H. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal *Neuroscience Letters* (Accepted)
- ・ Sekiya T, Holley MC, Kojima K, Matsumoto M, Helyer R, Ito J. Transplantation of conditionally immortal auditory neuroblasts to the auditory nerve. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 2307-2318.
- ・ Sharif S, Nakagawa T, Ohno T, Matsumoto M, Kita T, Riazuddin S, Ito J. The potential use of bone marrow stromal cells for cochlear cell therapy. *Neuroreport*. 2007; 18: 351-354.
- ・ Sekiya T, Kojima K, Matsumoto M, Holley MC, Ito J. Rebuilding lost hearing using cell transplantation. *Neurosurgery* 2007; 60: 417-433
- ・ Suzuki M, Hagiwara A, Ogawa Y, Ono H*3: Rapid-prototyped temporal bone and inner-ear models replicated by adjusting computed tomography

- thresholds. *J Laryng Otol* 121: 1025-1028, 2007
- ・鈴木 衛：良性発作性頭位めまい症の診断と治療. *総合臨床* 56：365～366, 2007
 - ・鈴木 衛：専門講座 良性発作性頭位めまい症. *日耳鼻* 110：646-649, 2007
 - ・小川恭生, 萩原 晃, 北島尚治*4, 稲垣太郎, 清水雅明*1, 古瀬寛子, 許斐氏元, 湯川久美子, 鈴木 衛：救急外来を受診しためまい症例の臨床統計. *耳鼻臨床* 100：17-24, 2007
 - ・許斐氏元, 萩原 晃, 小川恭生, 市村彰英, 北島尚治*4, 稲垣太郎, 鈴木 衛：緊急入院を要しためまい症例の検討. *Equilibrium Res* 66：31-36, 2007
 - ・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* 117:695-698,2007.
 - ・工田昌矢:めまいの薬物療法. *MB ENTONI* 75:24-29,2007.
 - ・Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M: Protective effect of edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 127:1124-31, 2007
 - ・Takumida M, Akagi N, Anniko M: A new animal model for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2008; in press
 - ・Akagi N, Takumida M, Anniko M: Effect of acute endolymphatic hydrops overload on the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol*. 2008; in press
 - ・Ohyama S, Nishiike S, Watanabe H, Matsuoka K, Kubo T, Akizuki H and Takeda N: Autonomic responses during motion sickness induced by virtual reality. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34: 303-306.
 - ・Das A.K., Yoshimura S, Mishima R, Fujimoto K, Mizuguchi H, Dev S, Wakayama Y, Kitamura Y, Horio S, Takeda N and Fukui H: Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1 receptor itself through activation of receptor gene transcription. *J Phatamcol Sci* 2007; 103: 374-382.
 - ・Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K and Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of positional nystagmus at transition from cupulolithiasis to canalolithiasis of horizontal canal in patients with horizontal type of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2007, in press.
 - ・Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Itoh M, Nakamae K and Kubo T: Differential diagnosis of true and pseudo-bilateral benign positional nystagmus. *Acta Otolaryngol* 2007, in press.
 - ・武田憲昭：めまい. *薬局* 2007; 58: 980-986.
 - ・武田憲昭:めまいの薬物治療のEBM評価. *ENTONI* 2007; 75: 31-36.
 - ・今井貴夫, 武田憲昭：眼球運動三次元回転軸解析の臨床応用. *耳鼻臨床* 2007; 100: 599-613.
 - ・武田憲昭：良性発作性頭位めまい症. 今日の治療指針 2007 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井矢次, 編, 医学書院, 2007; pp. 1049-1050.
 - ・武田憲昭：めまい：耳鼻科的立場から. メディカルチャート症候がわかる, 下条文武, 編, 西村書店, 2007; pp. 92-93.
 - ・C. Masumura, A. Horii, K. Mitani, T. Kitahara, A. Uno, T. Kubo Unilateral vestibular deafferentation-induced changes in calcium signaling-related molecules in the rat vestibular nuclear complex. *Brain Res* 1138: 129-135, 2007
 - ・T. Kitahara, A. Horii, K. Kizawa, C. Maekawa, T. Kubo Changes in mitochondrial uncoupling protein

- expression in the rat vestibular nerve after labyrinthectomy. *Neurosci Res.* 59:237-42, 2007.
- ・ 土井勝美：メニエール病の再発・EBMに基づいて。ENTONI 81: 27-32, 2007.
 - ・ 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投与について- 頭頸部自律神経 21: 25-27, 2007.
 - ・ 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 頭頸部自律神経 21: 49-50, 2007.
 - ・ 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 頭頸部自律神経 21: 22-24, 2007.
 - ・ Shojaku H, Rui Li Zang, Tsubota M, et al: Effects of selective cochlear toxicity and vestibular deafferentiation on vestibular evoked myogenic potentials in guinea pig. *Acta Otolaryngol*, 127(4): 430-435, 2007.
 - ・ Tsubota M, Shojaku H, Hori E, et al: Effects of vestibular nerve section on sound-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscle of monkeys. *Clin Neurophysiol*, 118(7): 1488-1493, 2007.
 - ・ 渡辺行雄：急性期めまい症例の診療。耳鼻咽喉科臨床, 100(5)：404-405, 2007.
 - ・ 石丸ひとみ, 渡辺行雄, 伏木宏彰, 將積日出夫：いわゆる Transitory alternating saccades の波形分析。 *Equilibrium Res.*, 66：59-63, 2007.
 - ・ 將積日出夫：メニエール病の経過と予後。 *Monthly Book ENTONI*, 81：48-53, 全日本病院出版会, 東京, 2007.
 - ・ 柿木章伸, 田口大蔵, 竹田泰三：メニエール病における血漿浸透圧. 第 69 回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会. 東京, 2007. 7.
 - ・ Takeda T, Nishioka R, Kakigi A, Nishimura M, Okada T, Takeda S and Taguchi D. Expression of Aquaporins and Vasopressin type 2 receptor in the lateral wall of the Cochlea and Inner Ear Fluid homeostasis. 44th Inner Ear Biology Workshop. September 17-19, 2007, London, UK.
 - ・ Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Kitano H. Expression and immunolocalization of aquaporin-6 (Aqp6) in the rat inner ear. 44th Inner Ear Biology Workshop. September 17-19, 2007, London, UK.
 - ・ 柿木章伸, 西村将彦, 竹田泰三：ガドリニウム造影剤の鼓室内投与における EP の変化 (第 1 報). 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会. 福岡, 2007. 10.
 - ・ 西岡利恵, 竹田泰三, 柿木章伸, 西村将彦：ラット内耳血管条における水チャネルの発現と局在. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会. 福岡, 2007. 10.
 - ・ 西村将彦, 柿木章伸, 西岡利恵, 竹田泰三：ラットおよびヒト内リンパ囊における AQP サブタイプおよび V2R の発現について. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会. 福岡, 2007. 10.
 - ・ 竹田泰三：内リンパ水腫の診断と治療 (ランチョンセミナー). 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 大阪, 2007. 11.
 - ・ 柿木章伸, 西村将彦, 竹田泰三, 土井勝美, 久保 武：OPC-31260 およびブメタニド投与によるモルモット血管条の形態変化について. 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 大阪, 2007. 11.
 - ・ 西村将彦, 土井勝美, 久保 武, 柿木章伸, 竹田泰三：バソプレッシン投与によるモルモット血管条の形態変化について (第 1 報).

2. 学会発表

- 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 大阪, 2007. 11.
- ・ Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Okada T, Nishioka R. Vasopressin-induced enlargement of the intrastrial space in the stria vascularis. ARO 31st Midwinter Meeting February 16-21, 2008, Phoenix, AZ, USA.
 - ・ 池園哲郎, 新藤 晋, 関口沙登美, 李麗淑, Ruby Pawankar, 八木聰明 : A Novel Perilymph-Specific Protein for PLF Diagnosis. 2007 年 AAO アメリカ耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会年次総会. 2007.09
 - ・ 新藤 晋, 池園哲郎, 八木聰明 : Isoform-Specific Analysis of Cochlin in the Developing Rat. 2007 年 AAO アメリカ耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会年次総会. 2007.09
 - ・ 池園哲郎, 新藤 晋, 李麗淑, 関根久遠, 小泉康雄, 齋藤明彦, 小津千佳, 杉崎一樹, 中村 毅, 椎葉恭子, 中澤裕子, 八木聰明: 中耳真珠腫による内耳瘻孔深達度の新しい診断法. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会. 2007.04.
 - ・ 長谷川 純, 池園哲郎, 新藤 晋, 八木聰明 : 末梢性顔面神経麻痺の血清抗体価による分類についての検討. 第 17 回日本耳科学会総会. 2007.10.
 - ・ 杉崎一樹, 池園哲郎, 新藤 晋, 稲井 俊太, 渡辺 淳, 八木聰明 : 耳硬化症の 3 姉妹. 第 17 回日本耳科学会総会. 2007.10.
 - ・ 新藤 晋, 池園哲郎, 関根久遠, 李麗淑, 八木聰明 : 感音成分憎悪のないアブミ骨外傷による外リンパ瘻確実例. 第 17 回日本耳科学会総会. 2007.10.
 - ・ 池園哲郎 : 外リンパ液・脳脊髄液の漏出によるめまい. 第 66 回日本めまい平衡医学会総会教育講演 . 2007.11
 - ・ Ito J. Treatment of inner ear diseases using new drug delivery system COSM Meeting, San Diego (USA), April 27, 2007
 - ・ A strategy for treatment of inner ear diseases using new drug delivery system. The 9th Us-Japan Symposium on Drug Delivery System, Maui (USA), Dec. 16, 2007
 - ・ Suzuki M : Special Lecture. Functional involvement of semicircular canal cupula and utricle in BPPV. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. 2007 年 11 月, 仙台市
 - ・ 鈴木 衛 : 臨床セミナー 慢性のめまいー耳鼻咽喉科医の役割ー. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会 2007 年 5 月, 金沢市
 - ・ 鈴木 衛 : ランチョンセミナー めまいの治療ー外科的治療を中心にー. 第 17 回日本耳科学会 2007 年 10 月, 福岡市
 - ・ 鈴木 衛 : パネルディスカッション いわゆる良性発作性頭位めまい症ーその病態と問題点ー. 第 66 回日本めまい平衡医学会 2007 年 11 月, 大阪市
 - ・ Otsuka K, Suzuki M, Ogawa Y, Inagaki T : Displacement pattern of the cupula under sinusoidal stimuli. 26th Politzer Society meeting 2007 年 10 月, Cleveland
 - ・ Kawaguchi S, Ulfendahl M, Suzuki M, Hultcrantz M : The waltzing guinea pig, an animal model for clinical vestibular dysfunction. 26th Politzer Society meeting 2007 年 10 月, Cleveland
 - ・ Inagaki T, Yukawa K, Ichimura A, Hagiwara A, Ogawa Y, Kitajima N^{*4}, Nakamura M, Suzuki M : Clinical study of BPPV-like symptom associated with inner ear disease. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery 2007 年 11 月, 仙台市
 - ・ 湯川久美子, 萩原 晃, 小川恭生, 中村珠理, 河野 淳, 長谷川達哉, 伊藤裕之^{*18}, 鈴木 衛 : 特発性両側性感音難聴に伴う両側前庭障害例の神経耳科学的所見. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会 2007 年 5 月, 金沢

- 市
- ・大塚康司*11, 鈴木 衛, 小川恭生, 稲垣太郎: 振子様刺激によるクプラの偏移の観察. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会 2007 年 5 月, 金沢市
 - ・小川恭生, 萩原 晃, 北島尚治*4, 稲垣太郎, 中村珠理, 市村彰英, 湯川久美子, 鈴木 衛: めまい患者の自覚的視性垂直位 (subjective visual vertical; SVV) の検討. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会 2007 年 5 月, 金沢市
 - ・林 麻美, 小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 市村彰英, 湯川久美子, 鈴木 衛: 自覚的視性垂直位 (subjective visual vertical; SVV) の臨床的検討. 第 69 回耳鼻咽喉科臨床学会 2007 年 7 月, 東京
 - ・小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美, 山田哲也*1, 西山信宏, 河野 淳, 湯川久美子, 鈴木 衛: 耳科手術後の自覚的視性垂直位 (subjective visual vertical; SVV). 第 17 回日本耳科学会 2007 年 10 月, 福岡市
 - ・北島尚治*4, 渡邊雄介*4, 鈴木 衛: 音響性瞳孔反応解析によるめまい診断法. 第 53 回日本宇宙航空環境医学会大会 2007 年 11 月, 名古屋市
 - ・小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美, 市村彰英, 湯川久美子, 鈴木 衛: 内耳疾患症例の自覚的視性垂直位 (subjective visual vertical; SVV). 第 66 回日本めまい平衡医学会 2007 年 11 月, 大阪市
 - ・北島尚治*4, 湯川久美子, 市村彰英, 萩原晃, 小川恭生, 稲垣太郎, 林 麻美, 鈴木衛: 音響性瞳孔反応解析によるめまい診断法の試み. 第 66 回日本めまい平衡医学会 2007 年 11 月, 大阪市
 - ・永井賀子*2, 鈴木 衛, 湯川久美子, 小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美: 水平性眼振を呈した松果体嚢胞の 1 例. 第 66 回日本めまい平衡医学会 2007 年 11 月, 大阪市
 - ・工田昌矢, 平川勝洋: メニエール病の新しい動物モデル. 第 66 回日本めまい平衡医学会. 2007, 11, 大阪
 - ・工田昌矢, 石橋卓弥, 平川勝洋: マウス内耳での TRPV の発現. 第 17 回日本耳科学会. 2007, 10, 福岡
 - ・Takeda N: Histaminergic mechanisms of motion sickness: an animal model study. Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum, 2007.8.
 - ・今井貴夫, 武田憲昭, 佐藤 豪, 関根和教, 伊東真人, 細川清人, 花本 敦, 久保 武: クプラ結石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 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2007.5.
 - ・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: 過重力刺激がラットの脳内のヒスタミン H1 受容体遺伝子発現に及ぼす影響. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.
 - ・今井貴夫, 武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪, 久保 武: 良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振第二相の検討. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.
 - ・関根和教, 中川英幸, 佐藤 豪, 今井貴夫, 武田憲昭: Epley 法施行後の頭位保持時間が BPPV の治癒率に及ぼす影響. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.
 - ・関根和教, 井上峰彦, 中川英幸, 佐藤 豪, 今井貴夫, 和田隆広, 武田憲昭: Epley 法の頭部後屈角度差による奏効率の比較. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.
 - ・荻野 仁, 武田憲昭, 肥塚 泉: 聴力が長期間保たれたレルモワイエ症候群: 昭和 58 年と平成 18 年の聴力の比較. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.
 - ・佐藤 豪, 今井貴夫, 北村嘉章, 武田憲昭: 頸部捻転により誘発された Bow Hunter's stroke 例. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.

- ・西池季隆, 大山晴三, 渡邊 洋, 松岡克典, 秋月裕則, 武田憲昭, 原田 保: 仮想現実を利用した前庭代償促進の可能性. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11.
- ・和田佳郎, 長谷川達央, 和田隆広, 武田憲昭: スノーボード実験システムを用いた感覚-運動系の時間遅れに対する運動中の姿勢制御の解析. 第 66 回めまい平衡医学会, 2007.11
- ・C. Masumura, A. Horii, C.L. Darlington, P.F. Smith: The effects of a calcineurin inhibitor on vestibular compensation. 25th International Australasian Winter Conference on Brain Research (2007, Queenstown)
- ・北原 紘, 堀井 新, 土井勝美, 久保 武: 内リンパ嚢再手術例における血中抗利尿ホルモン動態の長期経過観察. 2007.2.3 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・増村千佐子, 堀井 新, 三谷健二, 北原 紘, 宇野敦彦, 久保 武: 前庭代償におけるカルシウム関連分子の役割. 2007.2.3 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・堀井 新, 北原 紘, 大崎康宏, 福田和泰, 久保 武: 難治性頭位眼振症例の内耳 3D-MRI. 2007.2.3 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・増村千佐子, 堀井 新, 北原 紘, 久保 武: カルシニューリン拮抗薬の前庭代償に対する影響について. 2007.3.10 300 回地方会
- ・西村将彦, 土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 久保 武, 古川雅史, 小西雅樹, 福田和泰: 前庭水管拡大症の 3D-MRI 画像診断. 2007. 5. 17-19 108 回日耳鼻総会 (金沢)
- ・増村千佐子, 堀井 新, 三谷健二, 北原 紘, 宇野敦彦, 久保 武: ラット前庭神経核におけるカルシウム情報伝達関連分子の前庭代償への関与. 2007. 5. 17-19 108 回日耳鼻総会 (金沢)
- ・北原 紘, 堀井 新, 木澤 薫, 増村千佐子, 前川千絵, 久保 武: イソバイドとメニエールの治療効果と服薬コンプライアンスの比較検討. 2007.6.9 301 回地方会
- ・木澤 薫, 北原 紘, 前川千絵, 堀井 新, 増村千佐子, 倉増俊宏, 佐藤 崇, 川島貴之, 土井勝美, 久保 武: サリチル酸投与ラットを用いた耳鳴行動モデルの確立. 2007.9.1 302 回地方会
- ・小西雅樹, 土井勝美, 佐藤 崇, 大崎康宏, 川島貴之, 西村将彦, 久保 武, 西村将人, 澤田亜也子, 森靖子: 前庭水管拡大症の 3D-MRI 画像診断 -内リンパ嚢容積と聴覚機能-. 2007.10.18-20 17 日本耳科学会 (福岡)
- ・倉増俊宏, 土井勝美, 佐藤 崇, 西村将彦, 北原 紘, 久保 武: ヒト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-. 2007.10.18-20 17 日本耳科学会 (福岡)
- ・土井勝美: めまいの発症機序を考える -遺伝的素因の関与-. 2007.11.15-16 66 回日本めまい平衡医学会
- ・堀井 新, 北原 紘, 木澤 薫, 前川千絵, 久保 武, 今井貴夫: 内耳 3D-MRI で異常所見を認めた難治性 BPPV 症例. 2007.12.8 303 回地方会
- ・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の網羅的解析. 2008.1.20 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 西村将彦, 久保 武, 福田和泰, 小西雅樹, 古川雅史: 前庭水管拡大症の 3D-MRI 画像診断-内リンパ嚢容積と聴覚機能-. 2008.1.20 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・北原 紘, 堀井 新, 前川千絵, 木澤 薫, 土井勝美, 久保 武: メニエール病患者の内リンパ嚢組織における V2 レセプター遺伝子発現. 2008.1.20 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・堀井 新, 大崎康宏, 北原 紘, 土井勝美,

- 久保 武：メニエール病における鼓室内ガドリニウム注入 MRI について. 2008.1.20 前庭機能異常調査研究班報告会
- ・ K. Takahashi, Y. Gu, S. D. Newlands, G. C. DeAngelis, D. E. Angelaki: Visual-vestibular signal convergence in area MSTd during rotation and translation. Society for Neuroscience 2006 meeting. Atlanta(U.S.A)
 - ・ 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・障害法, 治療薬による変化. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 金沢 2007.5.
 - ・ 折田浩志, 下郡博明, 菅原一真, 竹野研二, 山下裕司: サブスタンス P 投与による末梢前庭機能亢進モデルの検討 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 金沢 2007.5.
 - ・ 橋本 誠, 池田卓生, 松本潤子, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: ImageJ を用いた video-oculography (VOG) 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 金沢 2007.5.
 - ・ 菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: コエンザイム Q10 による有毛細胞保護 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 金沢 2007.5.
 - ・ 松本潤子, 橋本 誠, 菅原一真, 山下裕司: BPPV 様の眼振を呈した脳動静脈奇形術後の中枢性頭位めまい症例 第 69 回耳鼻咽喉科臨床学会総会および学術講演会 品川 2007.7.
 - ・ 橋本 誠, 池田卓生, 松本潤子, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 赤外線 CCD カメラによる指標追跡検査と視運動性眼振検査の試み 第 69 回耳鼻咽喉科臨床学会総会および学術講演会 品川 2007.7.
 - ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知見 日耳鼻広島県地方部会研修会 呉 2007.7.
 - ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知見 第 34 回富山県耳鼻咽喉科臨床研究会 富山 2007.8.
 - ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知見 第 7 回ばんたね ORL フォーラム 名古屋 2007.8.
 - ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知見 第 245 回筑後耳鼻科カンファレンス 久留米 2007.9.
 - ・ 橋本 誠, 菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 山下裕司: 両側前庭機能低下症例における聴力の長期経過 第 52 回日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 名古屋 2007.10.
 - ・ 折田浩志, 下郡博明, 竹野研二, 菅原一真, 山下裕司: サブスタンス P に投与による末梢前庭機能亢進モデルの機序に関する検討 第 17 回日本耳科学会総会 福岡 2007.10.
 - ・ 下郡博明, 折田浩志, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: 末梢前庭障害後の前庭神経節細胞の活動性の変化 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪 2007.11.
 - ・ 宮内裕爾, 菅原一真, 橋本 誠, 新井紹之, 折田浩志, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 有毛細胞死におけるミトコンドリアの役割 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪 2007.11.
 - ・ 折田浩志, 下郡博明, 竹野研二, 橋本 誠, 菅原一真, 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の機序に関する検討 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪 2007.11.
 - ・ 橋本 誠, 松本潤子, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: Image J を用いた video-oculography (VOG) における定量的評価の試み 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪 2007.11.
 - ・ 松本潤子, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: BPPV 様の眼振を呈した脳動静脈奇形術後の中枢性頭位めまいの一例 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪 2007.11.
 - ・ 橋本 誠, 御厨剛史, 広瀬敬信, 松本潤子, 山下裕司: 特発性両側前庭機能低下症例に

おける聴力の長期低下 第 33 回中国地方部
会連合講演会 岡山 2007.12.

- ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知
見 日耳鼻高知県地方部会・高知県耳鼻咽喉
科医会合同学術講演会 高知 2008.1.
- ・ 山下裕司: めまい・難聴における最近の知
見 第 22 回御茶ノ水耳鼻咽喉・頭頸科治療
研究会 東京 2008.1.
- ・ 渡辺行雄, 浅井正嗣, 上田直子: 周波数分
析を応用した重心動揺図評価法の検討. 第
6 回姿勢と歩行研究会, 2007, 3, 東京.
- ・ 將積日出夫, 坪田雅仁, 藤坂実千郎, 渡辺
行雄: 強大音刺激によりサル胸鎖乳突筋に
誘発される筋電位・本筋電位の起源と今後
への応用. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会,
2007, 5, 金沢.
- ・ 將積日出夫, 坪田雅仁, 藤坂実千郎, 小林
健二, 渡辺行雄: 特定地区メニエール病確
実例の推移. 第 66 回日本めまい平衡医学会,
2007, 11, 大阪.
- ・ 浅井正嗣, 西田 悠, 上田直子, 安村佐都
紀, 小林健二, 渡辺行雄: 高齢者の体平衡
障害に対する治療経験. 第 66 回日本めまい
平衡医学会, 2007, 11, 大阪.
- ・ 安村佐都紀, 坪田雅仁, 將積日出夫, 上田
直子, 浅井正嗣, 渡辺行雄: 難治化しため
まい症例の QOL の検討. 第 66 回日本めま
い平衡医学会, 2007, 11, 大阪.

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

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

基礎的、及び臨床的研究

主任研究者 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、内耳水代謝の中心であると考えられる血管条の aquaporin (AQP) と vasopressin type 2 receptor (V2-R) の分布と水動態におけるそれらの役割について検討した。その結果、以下のことが分かった。血管条では、AQP1 は中間細胞の細胞膜に、AQP2 は基底細胞基底側の細胞膜に、AQP3 と V2R は基底細胞頂側の細胞膜に、また AQP7 および AQP9 は辺縁細胞管腔側に局在することが確認できた。なお、AQP1 はラセン靭帯の 3 型線維芽細胞にも発現した。血管条での水の流入は、基本的には、ラセン靭帯の AQP1 水チャネルを介し線維芽細胞に入り、Gap Junction を通り中間細胞に到る。そして、中間細胞の AQP1 水チャネルを通して血管条細胞間隙に流入する。細胞間隙に流入した水は辺縁細胞の基底側膜に発現している Na - K - 2Cl 共輸送体により細胞内に汲み上げられ、管腔側に発現している AQP7 および AQP9 を通過し内リンパ腔に移動すると考えられた。Vasopressin は intrastrial arteriole を介して、基底細胞頂側膜に発現する V2-R に作用して、基底細胞の AQP2 の発現を増加させ、基底細胞への水の流入を促進する。実際、vasopressin 負荷は中間細胞の浮腫と細胞間隙の拡大をもたらした。メニエール病に見る血漿 vasopressin の上昇は、この血管条を介した内リンパ腔への水の流入によって水腫形成を担っていると考えられた。水チャネルの driving force である浸透圧を制御すると考えられている侵害受容体、TRPV4 の阻害剤 Gd を鼓室内に負荷すると、血管条の細胞間隙が拡大し、血管条静止電位(EP)も低下させた。この現象は、Gd による血管条での水チャネルを介した水代謝が阻害されたためと考えられた。近年、Gd 鼓室内注入による MRI 撮影によって内リンパ水腫を描出する極めて画期的な試みが脚光を浴びているが、Gd の耳毒性についてもある程度の配慮が必要であると考えられた。臨床的検討では、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、日本国内の多施設間だけでなく、海外にまで調査枠を広げて多国間調査も行った。その結果、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、熱中行動型が国内外を問わず有意に高かった。

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及び臨床的に解明することにある。内耳の VP-AQP2 系水代謝機構を解明することによって、メニエール病の発症にストレスが関与していると考えられる臨床経験、メニエール病症例でストレスホルモンの 1 つである

vasopressin 値が上昇している事実を基礎的に理解できると共に、メニエール病を制御する方策も立つと考えられる。

B. 研究方法

実験 1：内耳水代謝の中心的部位である血管条の AQP の発現と分布を RT-PCR 法、並びに、免疫蛍光顕微鏡及び免疫電顕による免疫組織学的手法によって検討した。

実験 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

透過電顕による形態学的観察を行った。

実験 3 : 中耳骨胞内にオムニキャストの原液 (Gd 群), 生理食塩水にて 8 倍希釈したもの (1/8Gd 群), もしくは生理食塩水 (コントロール群) を満たし, EP の変化を 1 時間観察した。その後, 固定液にて外リンパ灌流にて組織固定を行い, 血管条を摘出し TEM にて観察した。

臨床調査 : 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, 日本国内の多施設間だけでなく, 海外にまで調査枠を広げて多国間調査も行った。

C. 研究結果

実験 1 : RT-PCR では V2-R, AQP 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 の mRNA の発現を見た。蛍光顕微鏡観察では, V2-R, AQP2, 3 が基底細胞に, AQP1 が中間細胞に, 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。しかし, AQP4, 5, 8 の血管条での発現は否定的であった。免疫電顕の結果では AQP2 は基底細胞基底側に, AQP3 と V2R は基底細胞頂側に, また AQP 7 および 9 は辺縁細胞管腔側に確認できた。実験 2 : vasopressin 投与 10 分後の血管条には空包形成が見られたが, 20, 30 分後の血管条には中間細胞に浮腫や細胞間隙が拡大する形態変化が生じた。しかし, vasopressin 投与 40, 60 分後の血管条では拡大していた中間細胞の細胞間隙はほぼ消失していた。

実験 3 : Gd 群では, 中耳骨胞内にオムニキャストの原液を満たした直後より, EP は速やかに低下し, その後プラトーに達して変化しなかった。しかし, 8 倍希釈したオムニキャストを中耳骨胞に満たした 1/8Gd 群では EP に有意な変化は認められなかった。形態学的には, 血管条の細胞過激の拡大が Gd 群で顕著であったが, 1/8Gd 群では血管条に明確な形態学的変化は認められなかった。

臨床調査: ストレス対処行動を中心に調査した。

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。メニエール病患者群は, 対照群に比べ, 気晴らし行動が少なく ($p < 0.01$), 我慢行動, 熱中行動が強かった ($P < 0.01$)。多国間調査でも我慢行動, 熱中行動が国を問わず強かった。

D. 考察

内リンパ水腫形成に AQP が深く関与することは, 内リンパ液の産生, 吸収の主部位と考えられている血管条と内リンパ嚢に, 腎臓と比較しても劣らないほどの多種の AQP が発現することでも推測できる。特に, 今年度の研究で血管条における V2-R, AQP1, 2, 3, 6, 7, 9 の局在部位が同定できた。その結果, 血管条の水代謝機構が明らかになった。すなわち, 血管条での水の流入は, 基本的には, ラセン靭帯の AQP1 水チャネルを介し線維芽細胞に入り, Gap Junction を通り中間細胞に到る。そして, 中間細胞の AQP1 水チャネルを通して血管条細胞間隙に流入する。細胞間隙に流入した水は辺縁細胞の基底側膜に発現している Na - K - 2Cl 共輸送体により細胞内に汲み上げられ, 管腔側に発現している AQP7 および AQP9 を通過し内リンパ腔に移動すると考えられた。Vasopressin は intrastrial arteriole を介して, 基底細胞頂側膜に発現する V2-R に作用して, 基底細胞の AQP2 の発現を増加させ, 基底細胞への水の流入を促進する。急激に増大した水の流入に対応できない場合は細胞間隙の拡大が認められることが予想される。実際, vasopressin 負荷は中間細胞の浮腫と細胞間隙の拡大をもたらすことが今回の実験でも確認された。メニエール病に見る血漿 vasopressin の上昇は, この血管条を介した内リンパ腔への水の流入によって水腫形成を担っていると考えられた。

水チャネルの driving force である浸透圧を制御すると考えられている侵害受容体, TRPV4 の阻害剤 Gd を鼓室内に負荷すると, 血管条の細胞間隙が拡大し, 血管条静止電位

(EP)も低下させた。この現象は、Gdによる血管条での水チャネルを介した水代謝が阻害されたためと考えられた。近年、Gd鼓室内注入によるMRI撮影によって内リンパ水腫を描出する極めて画期的な試みが脚光を浴びている。臨床に用いられているGdの濃度では、EPの低下も血管条の細胞間隙の拡大も認められないが、Gdの耳毒性についてもある程度の配慮が必要であると考えられた。

ストレスに関する臨床調査では、気晴らし行動が少ない、我慢行動、熱中行動が強い傾向が国内外を問わず認められた。メニエール病患者は自分を抑えて事に励み、発散が少なく、この結果イライラが身体症状を誘発する、典型的なストレス病と結論された。

E. 結論

内耳水代謝のVP-AQP2システムの詳細が解明された。内リンパ水腫形成の機序は、vasopressinの上昇によりVP-AQP2システムを介して内リンパ腔に過剰の水が流入するためであることが判明した。内リンパ水腫をMRIで描出するために行うGd鼓室内注入は、内耳のVP-AQP2システムを阻害することにより、何らかの内耳障害を及ぼす可能性があることが判明した。

F. 健康危険情報

内リンパ水腫をMRIで描出するために行うGd鼓室内注入は、内耳のVP-AQP2システムを阻害することにより、何らかの内耳障害を及ぼす可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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; 117: 695-698.

- ・ Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Presence and regulation of epithelial sodium channels in the marginal cells of stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:233-238.
- ・ Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Kitano H. Expression and immunolocalization of Aquaporin-6 (Aqp6) in the rat inner ear. *Acta Otolaryngol* 2008; (in press).
- ・ Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R, Nishimura M. Actin filaments and microtubules regulate endocytosis in marginal cells of the stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008; (in press)
- ・ Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Okada T, Murata Y, Ogawa Y. Effects of injected gadolinium into the middle ear on the stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008; (in press).
- ・ Takeda T, Kakigi A, Nishoka R, Taguchi D, Nishimura M. Plasma antidiuretic hormone in cases with the early onset of profound unilateral deafness. *Auris Nasus Larynx*. 2008; (in press).

2. 学会発表

- ・ 柿本章伸, 田口大藏, 竹田泰三: メニエール病における血漿浸透圧. 第69回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会. 東京, 2007. 7.
- ・ Takeda T, Nishioka R, Kakigi A, Nishimura M, Okada T, Takeda S and Taguchi D. Expression of Aquaporins and Vasopressin type 2 receptor in the lateral wall of the Cochlea and Inner Ear Fluid homeostasis. 44th Inner Ear Biology Workshop. September 17-19, 2007, London, UK.