

有意に高いことが示された。本研究では、難治性メニエール病と診断され内リンパ嚢手術を施行した症例の内リンパ嚢を採取し、抗利尿ホルモンの V2 受容体の遺伝子発現を検索した。

③メニエール病内リンパ水腫の診断には、グリセロールテスト、フロセミド VOR テスト、蝸電図検査などの生理学的検査が主として行われてきた。最近、Gd 鼓室内注入 MRI 検査により内リンパ水腫を診断する試みがなされるようになってきた。本研究でも同様の手技を用いて、内リンパ水腫の画像診断の可能性について検討した。

④前庭水管拡大症 (LVAS) は、遺伝子異常による内リンパ嚢・前庭水管の拡大を特徴とする内耳奇形である。LVAS では 2 次性の内リンパ水腫を発症することがあり、変動性の感音・混合性難聴を呈し、回転性めまい等の前庭症状を伴うものもある。最近、3D-MRI 検査による LVAS の画像診断が始まり、内リンパ嚢、前庭水管、蝸牛、および半規管の形態異常を、一画像上で視覚的にとらえることが可能となった。本研究では、LVAS 症例の内耳形態を 3D-MRI 画像により再評価し、内リンパ嚢容積と聴力レベルの相関を検討した。

## B. 研究方法

①手術を施行したメニエール病確実例、聴神経腫瘍症例よりヒト内リンパ嚢の採取を行い、total RNA の抽出を行った後、Affymetrix 社製 Gene chip とのハイブリダイゼーションを行った。Human Genome (HG) Focus Array 上に存在する 8793 遺伝子の発現量の変化を、解析ソフト Gene Spring により観察した。

②V2 受容体遺伝子のプライマーを用いた定量 PCR 法により、難治性メニエール病および聴神経腫瘍症例の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。生体材料の使用に関しては、大阪大学医学部附属病院倫理委員会により承認を得た。

③難治性メニエール病 4 例、同側型遅発性内リンパ水腫 2 例、突発性難聴 1 例を対象とし

て Gd 鼓室内注入 MRI 検査を施行した。鼓膜切開後、8 倍希釈オムニスキャンを鼓室内に投与、24 時間後に 3T MR ユニットで両側内耳を撮影した。3 次元再構築を行い、CISS、FLAIR 画像のそれぞれ global mean, 60 voxel 値を cut off 値とし、それを超える voxel 数 (= 領域) をカウントし、ガドリニウム注入側と非注入側を比較した。

④LVAS 3D-MRI 画像は、GE Medical System 社の SIGNA EXCITE HD (1.5T) を用いて撮影後、同社の Advantage Workstation 上で Volume Analysis, Volume Rendering の 3D 構築技法による処理・作成を行った。

## C. 研究結果

①DNA マイクロアレイを用いた解析から、聴神経腫瘍症例の内リンパ嚢における遺伝子発現量と比較して、メニエール病症例の内リンパ嚢で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下する遺伝子群は 322 遺伝子であった。HG Focus Array 上で、カリウムイオン輸送に関連する遺伝子は 105 遺伝子あり、上述の 322 遺伝子中に含まれるものとして Kir5.1 など 3 遺伝子が同定された。一方、ストレス関連遺伝子のフォルダ内に含まれる遺伝子は 138 遺伝子で、上述の 322 遺伝子群内に含まれるものとして HSP90 など 13 遺伝子が同定された。

②難治性メニエール病の内リンパ嚢では、V2 受容体遺伝子の発現量が対照群 (聴神経腫瘍) に比して有意に上昇した。また内リンパ嚢における V2 受容体遺伝子発現量は、血中抗利尿ホルモン値と有意な負の相関を認めた。

③CISS 画像では左右の voxel 数 (= 領域) に左右差はなく、蝸牛、前庭、半規管の描出に左右差は無かった。FLAIR 画像では、全例においてガドリニウム注入側の方が非注入側に比べ voxel 値が 60 を超える voxel 数が多いこと、すなわち内耳における造影効果が確認できた。しかし、FLAIR 画像における voxel 数の注入側/非注入側の比は内リンパ水腫疾患 (メニエール病と同側型遅発性内リンパ水腫) と突発性

難聴の間で差はなかった。

④3D-MRI 画像検査により測定した LVAS 8 症例の内リンパ嚢容積の平均値は 0.97 ml であった。内リンパ嚢容積と聴力レベルの関係を散布図の近似直線より求めたところ、 $y=0.014x-0.0696$ ,  $R^2=0.3008$  の結果が得られた。両者に統計学的な相関関係は認められなかったが ( $P=0.057$ )、内リンパ嚢容積が大きい症例では聴力レベルが悪化する傾向が見られた。また、LVAS 8 症例 (16 耳) と健常者 15 名 (30 耳) とで、内耳の形態異常の有無を検討した。蝸牛、水平半規管、前半規管、後半規管に形態異常が見られたのは、LVAS 症例ではそれぞれ 4 耳、3 耳、9 耳、3 耳、一方、健常者ではそれぞれ 0 耳、0 耳、3 耳、1 耳であった。LVAS では、健常者と比較して、内耳の形態異常がより高率に見られた。

#### D. 考察

①DNA マイクロアレイを用いた解析から、メニエール病 2 症例の内リンパ嚢で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下したのは 322 遺伝子であった。これらの遺伝子群における発現量の変化が、内リンパ水腫形成の原因なのか、内リンパ水腫の結果であるのかは、現時点では不明である。322 遺伝子をさらに機能別に分類したところ、カリウムイオン輸送に関連する遺伝子として Kir5.1 など 3 遺伝子が、ストレス関連遺伝子として HSP90 など 13 遺伝子が同定された。内耳におけるカリウムイオン輸送や肉体的・精神的ストレスと、メニエール病の発症、内リンパ水腫の形成との関連について、これまでもいくつかの報告がある。今後、Kir4.1 など 3 遺伝子、HSP90 など 13 遺伝子について、遺伝子上の変異・バリエーションの解析を行い、メニエール病の発症との関連を検討する予定である。

②もともと何らかの原因で一側内リンパ嚢に 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たした際、一側メニエール病を発症する可能性が示唆された。また内リンパ嚢における V2 受容体遺伝子発現量と血中抗利尿ホルモン値との有意な負の相関は、日々の生活でストレスを受け抗利尿ホルモン上昇を来たした際、内リンパ水腫の発生を回避するため内リンパ嚢における V2 受容体遺伝子の発現が抑制されると推察された。

③CISS 画像で内耳は左右差なく描出でき、今回の撮像精度ではたまたま内耳の描出に左右差が生じるという可能性はない事が判明した。FLAIR 画像では全例 Gd 注入側のほうが非注入側より強信号領域が広く、鼓室内に注入した Gd は確実に内耳へ移行している事が示唆された。しかし、Gd による内耳造影効果を注入側、非注入側で比較した場合、内リンパ水腫疾患 (メニエール病および同側型遅発性内リンパ水腫) と突発性難聴例との間で差はなかった。今後、突発性難聴症例数を増やし、造影剤移行不良が内リンパ水腫の存在を示唆するものかどうか検討していく必要があると思われる。

④LVAS では、統計学的に有意とは言えないものの、内リンパ嚢容積が大きいほど聴力レベルが悪化する傾向が見られた。また、保存的治療により著明な内リンパ嚢容積の減少が見られた症例では、著明な聴力改善が観察された。これらのことより、LVAS では、3D-MRI 画像上で内リンパ嚢容積が大きな症例では、適切な保存的治療を行いながら嚴重な経過観察を行い、内リンパ嚢容積に大きな改善が見られない場合には、早期に外科的治療 (内リンパ嚢塞栓術など) を考慮することも必要と考えられた。

#### E. 結論

①DNA マイクロアレイを用いた解析から、メニエール病症例の内リンパ嚢ではその遺伝子発現量が著明に低下する遺伝子群が多数確認された。カリウムチャンネル遺伝子、ストレス関連遺伝子など、これらの遺伝子群の内リンパ嚢における質的・量的変化が、内リンパ嚢における水・イオン輸送能を修飾して内リンパ水腫の

形成やメニエール病の発症を惹起する可能性が推察された。

②メニエール病の治療戦略として、日々のストレスを軽減させるような生活指導、心理療法、有酸素運動療法、水分大量摂取による抗利尿ホルモン値降下療法、さらには内リンパ嚢における V2 受容体およびその周辺遺伝子に対する遺伝子療法が期待される。

③Gd 鼓室内注入 MRI による内リンパ水腫の画像診断には、さらなる解像度の増加が必要である。倫理的側面にも配慮しながら、対照群のデータ数を増やし、内リンパ水腫疾患と比較していく必要がある。

④LVAS の 3D-MRI 画像診断では、内リンパ嚢・内リンパ管の容積を極めて簡単かつ正確に算出することが可能である。LVAS における変動性・進行性感音難聴の機序は現在も不明であり、内リンパ嚢容積を含めた内耳病態と聴力予後の相関を、3D-MRI 検査により正確に、詳細に評価していく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・ 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.

### 2. 学会発表

- ・ 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: イソバイドとメニレット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)

なし

3. その他

なし

・ 倉増俊宏, 土井勝美, 佐藤 崇, 西村将彦,  
北原 糺, 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  
传的素因の関与. 2007.11.15-16 66 回日  
本めまい平衡医学会

・ 堀井 新, 北原 糺, 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 糺,  
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 糺, 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 糺, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

**研究要旨** サルの MSTd 野から単一ニューロンを記録し、視覚と前庭刺激を負荷したときの発火率から、ニューロンの刺激に対する嗜好方向を決定した。この領域のニューロンは、運動視覚刺激に対して、ある一方向の嗜好を持つことは知られていたが、前庭刺激に対しても嗜好方向があることが明らかになった。他の前庭中枢と呼ばれる領域で、MSTd 野のように、前庭入力に多く反応し、しかも各ニューロンがそれぞれ、決まった一方向への運動のみに反応することは知られていない。この領域で視覚と前庭覚とが統合され、空間織として認知されていると予測できる。

#### A. 研究目的

空間織の形成のためには、視覚と前庭覚の統合が必須である。視覚のみならず、前庭刺激によってもニューロンが発火すると報告された MSTd 野において、両者の異なる感覚がどのように係わり合い、統合されて認知に至るかを調べる。

#### B. 研究方法

3次元バーチャルリアリティー装置に乗った実験用サルを用いて行った。この装置は、前後上下左右あらゆる方向に動き、更にはサルの正面の巨大スクリーンには、運動視覚刺激が提示される。コンピュータ制御で、前庭刺激と視覚刺激とはその大きさが等価になるよう厳密にコントロールされ、ランダムにあらゆる3次元の方向に提示される。タングステン電極を用い、MSTd 野のニューロンから単一神経記録を行った。各運動方向毎に、単位時間当たりのニューロンの発火数を計算し、発火数をもっとも多くなるような、最適な運動ベクトルを計算し、統計学的な有意差をもって、ある一方向への運動を認知しているかを検討した。

#### C. 研究結果

MSTd のニューロンは、前庭回転運動で 89%ものニューロンが最適な運動方向を持っていた。前庭水平運動では 54%であった。運動視覚刺激では 99%のニューロンが最適な運

動方向を持っていた。例えば、ある一つのニューロンは、右回り回転、または右方向への水平運動に反応し、視覚刺激には左向きの運動視覚刺激に反応する。

#### D. 考察

本来、MSTd 野は視覚中枢 V5 野から入力を得て、広い視野における運動視覚を知覚する部位と考えられてきた。ほぼ全てのニューロンがある一定方向への運動視覚刺激に反応することは、既知の事実である。しかし、視覚と同時に、前庭刺激、特に回転刺激に反応することは、今回の研究で、初めて明らかになった。末梢前庭入力を受ける大脳皮質の特定部位は、数多く報告されているが、中でも PIVC 領域は前庭入力に反応するニューロンの割合が高いと報告され、前庭中枢の中でも中心的な役割を果たすと考えられてきた。しかし、PIVC のニューロンは最大でも 63%しか前庭刺激に反応せず、しかも、運動に最適な方向はない。言い換えれば、右向き回転にも上向き回転にも同じようにニューロン発火するのである。その点、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ため、より積極的に空間織の形成に関わっていると予測される。

#### E. 結論

MSTd 領域のニューロンは視覚にも前庭覚にも、ある特定の方向に対して反応し、視覚と前庭覚を統合して空間の認知に関わっていると予想される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- ・ 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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

**研究要旨** ミトコンドリアにおける死のシグナル伝達の有毛細胞死における役割について検討するために、イオンチャンネル蛋白質（VDAC）を阻害するとされる Bcl-xL の有毛細胞死に対する効果について調べた。Bcl-xL によって、ネオマイシンによる有毛細胞死が抑制された。また、c-Jun kinase の活性化は抑制しなかったが、Caspase-3 の活性化は抑制された。種々の末梢前庭障害に対する前庭神経節、内側前庭神経核での p-CREB の発現を検討した。前庭神経節では、障害の種類によって異なる p-CREB の発現を認めたが、内側前庭神経核ではあるパターン化された p-CREB の発現を認めた。Image J を用いて VOG を行い、温度刺激検査において定量的評価を行った。Image J を用いた VOG において、簡易的に最大緩徐相速度や平均緩徐相速度の測定が可能となった。

#### A. 研究目的

- 1) ミトコンドリアに細胞死のシグナルが伝わると、イオンチャンネル蛋白質（VDAC）が PT pore と呼ばれる構造を形成し、膜電位の消失、チトクロム C の放出を引き起こし、これがカスパーゼの活性化を誘導し、細胞死が生じると報告されている。イオンチャンネル蛋白質（VDAC）を阻害するとされる Bcl-xL の有毛細胞死に対する効果について検討する。
- 2) 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 を指標として検討する。
- 3) NIH Image の後継ソフトである Image J を用いて VOG を行い、温度刺激検査の定量的評価を検討する。

#### B. 研究方法

- 1) 生後 6 週の CBA/N マウスを用いた。ペントバルビタールによる深麻酔下に、無菌操作で両側の卵形嚢を摘出し、培養した。有毛細胞死を誘導するためには 2 mM のネオマイシンを加えた。ミトコンドリア内の voltage-dependent anion channel (VDAC) を阻害する目的で、Bcl-xL を培養開始前に培地に溶解させて使用した。培養終了後、組織を 4% パラホルムアルデヒドで固定して PBS で洗浄した後、シリンジポンプと 27G の注射針によ

る水流にて卵形嚢膜や耳石膜を除去して感覚上皮を露出させた。抗カルモデュリン抗体、抗カルビンディン抗体を用いて残存有毛細胞数を評価した。カスパーゼ 3 活性化を検討するために、卵形嚢培養を終了する 1 時間前に、蛍光物質でラベルされたカスパーゼ-3 阻害剤を培養液に追加した。洗浄後、4% パラホルムアルデヒドで固定し、Texas-Red labeled Phalloidin にて有毛細胞を標識、蛍光顕微鏡下に観察した。c-Jun kinase の活性化の評価のため、抗リン酸化 JNK 抗体を用いた免疫組織化学染色にて評価を行った。抗カルモデュリン抗体を用いた 2 重染色にて有毛細胞を標識し、蛍光顕微鏡下に観察した。

- 2) ハートレイ系白色モルモットを用いて、一側迷路破壊群、一側 TTX 注入群、一側外側半規管切断群の 3 群を作成した。各群の動物に対し、処置後 1, 4, 12 時間後に組織を採取して、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。

- 3) キャリブレーションを行い、ピクセルあたりの角度を求めた。少量注水法で温度刺激を行い、出現した眼球運動を赤外線 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した。

### C. 研究結果

1) 2 mM のネオマイシンを添加した培養液中では、コントロールの培養液中で培養した卵形嚢と比較して、24 時間後に約 60% の有毛細胞死が観察された。Bcl-xL を、ネオマイシンに曝露する 2 時間前より培養液中加入しておくことで、有毛細胞死は抑制された。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。有毛細胞における Caspase-3 は、ネオマイシンに曝露することで活性化したが、Bcl-xL を追加すると、抑制された。一方、c-Jun kinase はネオマイシンで活性化することが観察されたが、Bcl-xL を追加しても、抑制されなかった。

2) 一側迷路破壊群では、処置後 1 時間で、破壊側の前庭神経節細胞に p-CREB 陽性細胞を認めた。処置後 4 時間では破壊側の陽性所見は減弱し、健側の前庭神経節細胞に陽性所見を認めた。TTX 注入群では、処置後 1 時間では両側ともに陽性細胞を認めなかったが、4 時間後には処置側優位に陽性細胞を認めた。一側外側半規管切断群では、処置後 1 時間から両側性に陽性細胞を認め、4 時間後も同様の結果であった。全ての群において、処置後 1 2 時間では、陽性所見は認めなかった。内側前庭神経核においては、全ての群で処置後、1 時間、4 時間共に両側性に陽性所見を認め、特に群間での差はなかった。

3) 眼球運動波形（原波形）と 1 フレーム毎の速度波形、急速相をカットし緩徐相の感度を二倍にした速度波形を表示した。眼振毎に水平成分の速度を解析、表示した。位置座標 (pixel)、角度 (deg)、速度 (deg/sec) の表計算データを表示した。最大緩徐総速度を求めた。解析範囲を指定して平均緩徐相を求め、Visual suppression (%) を解析・表示した。

### D. 考察

1) 有毛細胞死に関わる細胞内のシグナル伝達は多くの研究者によって報告されており、ミトコンドリアの役割についても注目されている。今回、我々は VDAC を阻害することで、有毛細胞死が抑制されることを、卵形嚢培養を用いて示した。また、ミトコンドリアの関与は、c-Jun kinase に引き続いて生じ、さらに遅れて Caspase-3 が活性化する可能性が示された。ただ、今回の検討では、生存した有毛細胞は、ネオマイシンによって障害された有毛細胞の一部であった。薬剤の濃度や、VDAC 以外の経路についても今後検討を進める必要があると思われた。

2) 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。一方、内側前庭神経核においては、末梢前庭障害の種類にかかわらず、あるパターン化された対応を行うことも推測された。以上のことから、前庭神経系の可塑性を操作して障害からの回復を促進させようとするのであれば、前庭神経節の可塑性を操作するほうがよりフレキシブルに反応する可能性を考えた。

3) ImageJ ではより複雑な解析項目が加わり、温度刺激検査において最大緩徐相速度や平均緩徐相速度の計算、Visual suppression (%) の計算が簡便に行え、日常診療における客観的な記録に役立つと考えられる。さらに眼振の速度や周波数のパターン分析等で詳細な解析が見込まれ、臨床研究への応用も期待できる。

### E. 結論

1) Bcl-xL によって、ネオマイシンによる有毛細胞死が抑制された。また、c-Jun kinase の活性化は抑制しなかったが、Caspase-3 の活性化は抑制された。

2) 末梢前庭障害の種類によって前庭神経節で



の p-CREB の発現パターンが異なったが、内側前庭神経核での p-CREB の発現は障害の種類によらず一定のパターンを示した。以上より、前庭系の末梢、中枢では障害時の可塑性が異なる可能性が示唆された。

3) ImageJ を用いた VOG における温度刺激検査の定量的評価を行い、コンピュータ解析の特徴を生かして簡便に解析を行うことが可能となった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・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.

### 2. 学会発表

- ・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 回ばんだね 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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

- 1.メニエール病，遅発性内リンパ水腫の疫学，臨床的調査研究
- 2.急性感音難聴の予後予測と前庭障害の関係
- 3.前庭障害による難治性体平衡障害に対する治療

分担研究者 渡辺 行雄 富山大学教授

#### 研究要旨

1. 本研究班発足時からのメニエール病の疫学調査結果を比較検討し，近時，女性患者割合の増加，両側化率の増加，発症年齢の高齢化が確認された。
2. 遅発性内リンパ水腫の疫学，臨床的調査を行い，本邦における本疾患の特徴を明らかにした。
3. 急性感音難聴症例における，前庭障害と予後（難聴の反復性，メニエール病への移行）との関連を検討した。自発眼振を前庭障害の指標とした場合，前庭障害を示さなかった症例では，難聴の反復，メニエール病へ移行する症例は極めて少数であった。
4. 前庭機能障害症例における難治性の体平衡障害に対して，多方面からのアプローチによる治療を行い一定の成果を収めた。

#### 1. 班研究によるメニエール病疫学調査

##### A. 研究目的

メニエール病に関する疫学的調査研究は，1974年に班研究が発足してから数次に亘って実施されている。今回は，2001年から2007年まで継続的に調査されたデータをそれ以前の調査結果と対比し，メニエール病の性差，発症年齢，両側化率などの特徴の約27年に亘る経年的変化を明らかにすることを目的とした。

##### B. 研究方法

2001年から2007年までの3次に亘る研究班で実施したメニエール病確実例の調査結果（今次調査）を，第一次調査（1975～76年），第二次調査（1982～84年），第三次調査（1990年）の各調査結果と比較した。

##### C. D. 研究結果と考察

今次調査で，502例のメニエール病確実例が集計された。結果は下記に集約される。

- 1.性差：第一次調査では男女ほぼ同数であったが，第2次調査以降今次調査まで女性優位が持続している。このような性差の経年的変化は米国でも観察されており，興味ある結果である。
- 2.発症年齢：1－3次調査，今次調査の発症年齢を各調査の直近の国勢調査による年齢構成

で補正した。今次調査においては，以前の調査と比較して，統計的に有意な女性における高齢発症化が確認された（ $p=0.02$ ）。男性については，高齢化傾向はあるが有意差は確認されなかった。メニエール病におけるこのような高齢発症化の確認は，本邦，外国においても初めてのケースである。

この現象の原因については，高齢女性における介護負担等々，種々の要因が考えられるが，今後，解明しなければならない課題である。臨床現場では，調査結果に先行してメニエール病発症高齢化が実感として語られており，今後，高齢発症化が現実問題としてクローズアップするとすれば，厚生労働行政上考慮すべき問題点と考えられる。このような長期経過の調査活動の重要性が確認された結果と考えられた。

3.両側化率：第3次調査以降，両側化は概ね20%程度と考えられた。

##### E. 結論

メニエール病の発症年齢，性差などの疫学的事項を経年的に調査した結果，性差の変化，発症の高齢化（とくに女性）などが明らかになった。このような変化を見るためには，短期間の調査研究では不十分で，長期に亘る的確な調査

が必要である点を強調したい。

## 2. 本邦における遅発性内リンパ水腫の疫学、臨床的調査研究

### A. 研究目的

遅発性内リンパ水腫はメニエール病と同様の難病であるが、症例数が少ないために疫学的、臨床的特徴は明確ではなかった。これらを明らかにするために研究班所属の施設を対象に遅発性内リンパ水腫に関する調査研究を行った。

### B. 研究方法

2005年から2007年までの間に研究班所属施設を受診した遅発性内リンパ水腫症例を同側型と対側型に分けて調査票に記入する方法で調査を行った。なお、症例数を確保するために1998年、2001年に当時の研究班施設を対象に行った同様の調査結果と合算して評価することとした。

### C. 研究結果

今次の研究班と以前の調査で、148例(同側型75, 対側型73, 以前の調査70, 今次調査78)が集計された。これらを同側型と対側型を対比するように疫学的、臨床的特徴を評価した。なお、対側型でめまい随伴例は52例(72.6%), めまいなしは21例(27.4%)であった。結果は次のように要約される。なお、統計検定は全て $\chi^2$ 検定を行った。

1)性差: 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( $p=0.03$ )。

2)高度難聴の原因: 双方とも原因不明の若年性一側聾が大多数であった。同側型では突発性難聴の比率が高い傾向があったが、有意差はなかった。

3)平均発症年齢: 同側型  $39.6 \pm 18.4$  歳, 対側型  $41.9 \pm 18.0$  歳と差異はなかった。

4)高度難聴発生から遅発性内リンパ水腫発症までの期間: 同側型  $22.3 \pm 15.2$  年, 対側型:  $30.3 \pm 18.0$  年と対側型が長期間であった( $p=0.008$ )。

5)めまいの程度: 同側型が高度であった

( $p=0.02$ )。

## D. E. 考察と結論

以上のように、本邦における遅発性内リンパ水腫の特徴が明らかになった。ここに示した多数症例の調査結果はこれまで世界的にも例を見ないものである。

同側型と対側型ではいくつかの点で特徴的な差異があることから、両者が異なった疾患群である可能性が示唆された。

## 3. 前庭障害所見からみた急性感音難聴の予後予測の検討

### A. 研究目的

急性感音難聴(急性低音障害型感音難聴, 突発性難聴)では発症後の経過中に難聴を反復、またはメニエール病に移行する症例がある。従来、これらの予後予測にはグリセロールテスト、蝸電図などの内リンパ水腫推定検査が有用とされていた。今回は、自発眼振を指標とした前庭障害所見と急性感音難聴の予後予測について検討した。

### B. 研究方法

1985~2003年までに当科を受診した急性感音難聴初発症例1334名について、めまいの既往がなく、発症から1ヶ月以内に初回治療が開始され、1ヶ月以内に蝸電図とENG検査の両者が実施された、低音障害型64名と高音障害型25名を対象に、ENG検査における自発眼振と、難聴の再発、メニエール病への移行を検討した。

### C. 研究結果

大多数の症例でめまいの訴えはなかったが、約半数以上にENG上自発眼振が認められた。経過観察期間中、自発眼振なしの群ではメニエール病と診断された症例は認められず、自発眼振ありの群では16.0%がメニエール病と後日診断された。低音障害型と高音障害型で分けて検討すると、低音障害型の自発眼振ありの群で58.8%と高率に難聴が再発していた。

自発眼振検査と蝸電図の両者を用いて低音障害型症例の聴力障害再発の予後予測におけ

る陽性反応および陰性反応の中率はそれぞれ80%、69.6%であった。

#### D. E. 考察と結論

以上の結果は、急性感音難聴においてめまいの有無に関わらず前庭障害が合併しており、蝸牛、前庭の双方の障害が存在する可能性を示すものであった。また、このような症例においては、将来的に難聴の再発あるいはメニエール病に移行する可能性があることを示した結果として注目された。原因不明の急性感音難聴の予後診断において、難聴発症時に聴覚のみではなく前庭系を含めた内耳全体の評価が重要であることを示した結果であった。

#### 4. 高齢者難治性めまい平衡障害症例に対する治療の経験

##### A. 研究目的

高齢者が前庭障害を発症すると、加齢による中枢性代償機能の低下、臥床による筋力低下や体性感覚機能の低下、改善意欲の低下、他疾患の合併など種々の理由により、自立した生活が困難になることがある。このような症例に対し、多方面からのアプローチで治療計画を立て、一定の成果を収めた例を提示した。

##### B. 研究方法

症例は76歳女性、めまい・ふらつきによる臥床状態で杖歩行、入院時は車椅子を必要とした。既往歴に、高血圧、腰痛、関節痛、左失明（網膜剥離）、脳梗塞などがある。平衡機能検査で右高度の前庭機能低下(CP)が認められた。

本症例に対し、1)立位姿勢の指導、2)深部知覚系賦活化のための腹巻き着用、3)安定に歩行できるような靴の改造、4)平衡訓練(運動療法)、5)生活意欲向上のための精神的支援、など多方面からのアプローチで加療した。入院期間は3週間とし、1週ごとに目標を定めて指導および加療した。

##### C. 研究結果

3週間の治療の結果、独歩歩行可能となり、着衣、トイレでの動作、洗顔、単独入浴、棚の物をとる動作など多くの項目で効果が顕著で、

自立した日常生活が可能となった。

#### D. E. 考察と結論

前庭機能障害により日常生活動作の障害がある場合には、平衡訓練が治療選択肢として考えられる。しかし、上記のような障害が高度で、種々の要因が関与する場合には、画一的な平衡訓練ではなく、多方面からのアプローチが必要であることを示した。

障害の状況は症例により多様であることから、症例毎にきめ細かい対策を考え、治療計画を策定することが必須であることを認識させられた結果であった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ 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.

##### 2. 学会発表

- ・ 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌（平成 19 年度）

番号	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R.	Endocytosis of microperoxidase in the marginal cells of stria vascularis.	Auris Nasus Larynx	34	39-43	2007
2	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
3	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	128	233-238	2008
4	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		in press	2008
5	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		in press	2008
6	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		in press	2008
7	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		in press	2008
8	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	90	p14-15	2007
9	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	25	2307-2318	2007



10	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	18	351-354	2007
11	Sekiya T, Kojima K, Matsumoto M, Holley MC, Ito J.	Rebuilding lost hearing using cell transplantation.	Neurosurgery	60	417-433	2007
12	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
13	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
14	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
15	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
16	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
17	工田昌矢	めまいの薬物療法	MB ENTONI	75	24-29	2007
18	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
19	Takumida M, Akagi N, Anniko M	A new animal model for Meniere's disease.	Acta Otolaryngol		in press	2008
20	Akagi N, Takumida M, Anniko M	Effect of acute endolymphatic hydrops overload on the endolymphatic sac.	Acta Otolaryngol		in press	2008

21	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	34	303-306	2007
22	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	103	374-382	2007
23	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		in press	
24	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		in press	
25	武田憲昭	めまいの薬物治療の EBM 評 価	ENTONI	75	31-36	2007
26	武田憲昭	めまい	薬局	58	980-986	2007
27	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	100	599-613	2007
28	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
29	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	237-242	2007
30	土井勝美	メニエール病の再発 EBM に 基づいて.	ENTONI	81	27-32	2007

31	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
32	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
33	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
34	Shojaku H, Rui Li Zang, Tsubota M, et al	Effects of selective cochlear toxicity and vestibular deafferentation on vestibular evoked myogenic potentials in guinea pig.	Acta Otolaryngol	127	430-435	2007
35	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	1488-1493	2007
36	渡辺行雄	急性期めまい症例の診療	耳鼻咽喉科臨床	100	404-405	2007
37	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

書籍（平成 19 年度）

番号	著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	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	
2	池園哲郎	外リンパ瘻		今日の治療指針 2008 年度	医学書院		2008	p1096-97
3	池園哲郎	外リンパ瘻		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	日本学会議 感覚器医学研究連絡委員会			(分担執筆)
4	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)
5	武田憲昭	良性発作性頭位めまい症	山口 徹, 北原光夫, 福井矢次, 編	今日の治療指針 2007 年版	医学書院		2007	1049-1050
6	武田憲昭	めまい：耳鼻科的立場から	下条文武, 編	メディカルチャート症候がわかる	西村書店		2007	92-93.
7	將積日出夫	メニエール病の経過と予後		Monthly Book ENTONI 81	全日本病院出版会	東京	2007	48-53