

④下眼瞼向き眼振型では 33%で小脳の血流低下がみられ, 方向交代性上向性あるいは下向性眼振型, 後半規管型では内耳 3D-MRI で半規管断絶が高率に観察されたが, これと頭位眼振発現のメカニズムとの関連は今後の検討課題である。

⑤難治性メニエール病患者に内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を行い, 術後に血中抗利尿ホルモン値を経時的に観察すると, その症例の予後を示唆するマーカーになるものと考えられた。

⑥DNA 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。

⑦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。

⑧Gd 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。

⑨LVAS 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

- ・花本 敦, 北原 紘, 堀井 新, 久保 武. 一側メニエール病の内リンパ嚢開放術後, 対側耳に発症した突発性難聴例. *Equilibrium Res.* 64: 83-87, 2005
- ・北原 紘, 久保 武. 総説: 前庭神経系の化学的神経機能解剖. *Equilibrium Res.* 64: 123-134, 2005.
- ・北原 紘, 三代康雄, 久保 武. 難治性メニエール病に対する手術治療-内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を中心に- *頭頸部外科* 15: 11-15, 2005
- ・堀井 新. 難治性 Meniere 病に対するゲンタマイシン鼓室内投与. めまい診療のコツと落とし穴. pp124-125, 高橋正紘編, 中山書店 2005
- ・Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, Okumura S, Kubo T. Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 786-791, 2005.
- ・Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, Kitahara T, Horii A, Matsushiro N, Fuse Y, Kubo T. Meniere's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE1 and KCNE3. *ORL* 67: 289-93, 2005.
- ・Kubo T, Kitahara T, Horii A, Oshima K, Yasuoka E. Two kinds of drug delivery systems applied for Meniere's patients and deafened animal model. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings, 18-20, 2005.
- ・Kitahara T, Mishiro Y, Okumura S, Kubo T. Endolymphatic sac drainage and steroid-instillation surgery: long-term results of 50 operations. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear

- homeostasis disorders proceedings, 234-235, 2005.
- Doi K, Sato T, Kuramasu T, Nishinmura M, Sugiyama Y, Nishiike S, Kubo T. Early effects of the endolymphatic sac-mastoid shunt operation on the dominant-SP/AP ratio in Meniere's disease. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings, 248-249, 2005.
 - Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, Kitahara T, Matsushiro N, Fuse Y, Kubo T. Single nucleotide polymorphisms (SNP) analysis of gene encoding KCNE potassium channels in Meniere's disease. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings, 302-303, 2005.
 - 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
 - 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
- 堀井 新, 北原 紘, 久保 武. 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: 聴力に対する影響. 第 64 回めまい平衡医学会総会 (平成 17 年 11 月 24, 25 日東京)
 - 北原 紘, 堀井 新, 久保 武, 武田憲昭, 肥塚 泉, 西池季隆, 宇野敦彦, 荻野 仁. 前庭型メニエール病の臨床的検討と病態に関する考察. 第 64 回めまい平衡医学会総会 (平成 17 年 11 月 24, 25 日東京)
 - 三谷健二, 堀井 新, 増村千佐子, 久保 武. 重力変化による空間認知障害と海馬 CA1 領域における遺伝子発現について. 第 64 回めまい平衡医学会総会 (平成 17 年 11 月 24, 25 日東京)
 - 土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 西村 洋, 北原 紘, 久保 武. メニエール病の遺伝子解析-KCNE カリウムチャネル遺伝子上の SNP と PHENOTYPE の相関-第 64 回めまい平衡医学会総会 (平成 17 年 11 月 24, 25 日東京)

- ・ Kubo T, Kitahara T, Oshima K. Two kinds of drug delivery systems applied for Meniere's patients and deafened animal model. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders in Los Angeles, April, 2005
- ・ Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, Kitahara T, Matsushiro N, Fuse Y, Kubo T. Single nucleotide polymorphisms (SNP) analysis of gene encoding KCNE potassium channels in Meniere's disease. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders in Los Angeles, April, 2005
- ・ Doi K, Sato T, Kuramasu T, Nishimura M, Sugiyama Y, Nishiike S, Kubo T. Early effects of the endolymphatic sac-mastoid shunt operation on the dominant-SP/AP ratio in Meniere's disease. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders in Los Angeles, April, 2005
- ・ Kitahara T, Mishiro Y, Okumura S, Kubo T. Endolymphatic sac drainage and steroid-instillation surgery: long-term results of 50 operations. 5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders in Los Angeles, April, 2005
- ・ Kitahara T, Horii A, Mishiro Y, Kondoh K, Okumura S, Kubo T. Changes in the plasma vasopressin level after endolymphatic sac drainage and steroid-instillation surgery. 25th Politzer Society Meeting in Seoul, October, 2005
- ・ 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 flvoxamine 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
 - 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)
 - 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 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
なし
3. その他
なし

研究要旨 1. H17年度 擬似運動感覚刺激下での脳磁図記録を行い、ヒト前庭皮質の反応記録を行った。vection（疑似運動感覚）には視覚と前庭覚が関与しているため、同じ視覚刺激を呈示しても被験者への指示を変えることにより、被験者のvectionの強さに差を生じた。PIVC, MST野に電流源が推定され、かつvectionの程度によって電流源のモーメントも変化した。2. H18年度 メニエール病における耳石系病態生理を解明する方法として内リンパ水腫動物における前庭筋電位（VEMP）の変化を検討した。内リンパ嚢破壊動物全例に内リンパ水腫が見られ、VEMPの出現率は対象、術後3,4,5週でそれぞれ87, 50,25,25%であった。内リンパ水腫の進行に伴い出現率が低下したものと思われる。また内リンパ水腫動物ではVEMP潜時の短縮が見られた。3. H19年度空間識がどのようにして認知されかに関してサル（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、運動視覚刺激のみならず、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。この領域で視覚と前庭覚とが統合され、空間識として認知されていると予測された。

A. 研究目的

1. 前庭皮質の存在が、動物を使った生理学的実験や、近年発達してきた脳機能画像を用いた研究の報告により明らかになってきている。脳機能画像の一つである脳磁図（MEG）は、脳皮質反応を完全に無侵襲で測定でき、かつその反応の大きさを絶対値で表すことができる。視覚刺激を用いて健常者にrollvectionを認知させ、その時の反応を脳磁図を用いて測定し、vectionの認知によって活動している脳皮質反応を同定し、空間認知における前庭と視覚情報の相互干渉について研究する。

2. メニエール病の病態の動物モデルとして白色モルモット内リンパ水腫動物がしばしば利用される。このモデル動物において聴覚系の報告は多いが前庭系特に耳石器系に関する報告はきわめて少ない。今回の研究はメニエール病が耳石機能に及ぼす影響を調べる目的で内リンパ水腫動物の前庭筋電位の術後経時的変化をその閾値、潜時、振幅等を指標として観察した。

3. 我々が何気なく歩く時、周囲の景色は後方に流れ、自分の体は前に進む。すなわち、視覚としての運動方向と、前庭覚としての運動方向とは逆向きに知覚され、両者を感じ統合して空間で移動している自分を認知する。また、巨大スクリーンに投影される視覚刺激のみで、本当は前庭覚には刺激がないにもかかわらず、あたかも自分が動いているような錯覚（ベクション）を感じることはよく知られている。これらの事実から、視覚と前庭覚とが統合されることで、空間識が形成されると予想されている。近年、頭頂連合野に存在するMSTd野は、運動視覚と前庭覚との両方に反応することが明らかになり、空間識の形成に大きな役割を果たしていると考えられている。我々は、三次元バーチャルリアリティシステムを用い、実験用サルに、運動視覚や前庭覚を賦活した時のMSTd野ニューロンの反応を解析した。

B. 研究方法

1. 被験者の対象は、めまいの既往のない健

常成人。座位の被験者の前方1 mにスクリーンを置き、視覚刺激を提示し、脳磁図の測定を行った。視覚刺激は中心に注視点を置き、その周囲のランダムドットが4-5秒間時計回転方向に等角速度で回旋運動をした後に方向転換し、反時計方向に0.1-5秒間等角速度で回旋運動をし、再び方向転換し時計回転をしてそれを繰り返すもの、とした。被験者への指示として、注視点のみならずその周囲のランダムドット全体を見るように指示した。回転速度は定速刺激で回転時間を変化させvectionを感じる条件(刺激1)と感じない条件(刺激2)で記録を行った。

2. プライエル反応正常のモルモットを麻酔下に後頭部を開頭し左内リンパ嚢を顕微鏡下に破壊、閉鎖し内リンパ水腫動物「A」群8匹、手術操作による実験結果への影響確める目的で擬似手術動物「B」群5匹と記録電極のみ埋め込んだ対象群「C」群16匹の3群を作成した。すべての動物に前庭筋電位記録のために慢性電極植え込み術を行った。前庭筋電位は防音室内自由音場下において1 KHz トーンバースト刺激で記録した。刺激頻度2 Hz, 120 dB SPL で頭板状筋の誘発反応を100-200回平均加算記録して行った。内リンパ水腫術後3, 4, 5週におけるABRによる聴覚閾値測定と前庭筋電位測定を行った。また自由音場下音刺激による誘発筋電位の記録際、刺激側耳を明確にするために右外耳道閉鎖術を施行し30-40 dBの伝音難聴を作成した。

3. 3次元バーチャルリアリティシステムは、サルが乗るプラットフォームと正面の巨大スクリーンとからなる。プラットフォームは前後上下左右を自由に動き、前庭刺激として水平運動や回転運動を誘起する。スクリーンにはコンピュータ制御でオプティックフロー(運動視覚刺激)を投影し、その刺激は前庭刺激と同期して、同じ刺激の大きさで視覚的な空間の変移を誘起する。前庭刺激と運動視覚刺激をランダムに提示する間、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

1. 刺激1で両側 PIVC (parieto-insularvestibular cortex), MST野に電流源が推定され、周波数解析ではβ波成分の増強が右側頭葉表面に見られた。刺激2では、右 PIVC に電流源が推定され、周波数解析ではβ波の振幅増強が消失していた。

2. 内リンパ水腫群では術後5週目で ABR の閾値は 1kHz トーンバースト刺激で平均 43.1 dBSPL (30~55dB) であった。また蝸牛における内リンパ水腫率は 130.7%~213.5% であった。VEMP の発現率は対象群、擬似手術群でそれぞれ 87.5%, 80% であった。一方内リンパ水腫群で術後3週, 4週, 5週でそれぞれ 50%, 25%, 25% であったが6週以後反応はすべて消失した。VEMP 反応波形は典型的には positive-negative-positive の3相波形を示したがその発現潜時は対象群、術後3週, 4週, 5週でそれぞれ 6.23, 4.15, 3.85, 4.30 ミリ秒であり術後3~5週群は対象群と有意差 ($p < 0.01$) を示した。

3. 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

1. 過去の PET や fMRI での報告では、vection を感じたときに PIVC の抑制が起こ

っていることが報告されている。脳磁図では、神経細胞の EPSP を測定している、とされており、今回の結果では vection の認知により活性化が起こっていることが示唆される。PET や fMRI とは時間軸が全く異なること、視覚刺激が異なることが他の脳機能画像との結果の違いの要因と考えられる。過去の脳磁図での linear vection の報告でも PIVC の活性化としており、また要因として刺激の違いを挙げている。

2. 蝸牛の難聴の程度は術後 5 週でも ABR 閾値で判定すると 43.1 dB SPL と中程度あったが VEMP は 6/8 匹消失していた。このことは蝸牛機能より早く耳石機能は消失するものと考えられた。耳石器機能は術後 3 週ですでに低下しており 6 週以後ではほぼ全例機能は喪失するものと考えられた。この実験系では障害は不可逆的と推測された。内リンパ水腫群で潜時の短縮が見られたがこれは水腫により球形嚢が前庭窓方向に偏移し、その結果一時的に過敏となり潜時短縮を生じるものと考えられる。

3. 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¹⁾。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²⁾。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

1. 回転感を引き起こすような擬似運動刺激下で Vection を感じたときには PIVC に脳の活性化を生じ、その表面領域である側頭葉に β 波の増強を認めたことからこれらの領域に前庭皮質が存在するものと考えられた。
2. 実験的内リンパ水腫動物群では水腫初期で VEMP 反応潜時の短縮を認めやがて反応が消失した。
3. 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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takaaki Murata, Hiroshi Ohnishi, Hideki Okazawa, Yoji Murata, Shinya Kusakari, Yuriko Hayashi, Motoaki Miyashita, Hiroshi Itoh, Pre-Arne Oldenborg, 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
- ・ Sakakura K, Takahashi K, Takayasu Y, Chikamatu K and N Furuya N: Novel method for recording vestibular evoked myogenic potential: minimally invasive recording on neck extensor muscles. *Laryngoscope*. 2005 115, 1768-73.
- ・ 古屋信彦: 良性発作性頭位めまい症, 2005 年今日の治療指針—私はこう治療している—, 山口徹, 北原光夫編, 医学書院, 東京, 1030-1031, 2005

2. 学会発表

- ・ Takaaki Murata, Shinya Kusakari, Motoaki Miyashita, Yuka Kaneko, Hiroshi Ohnishi Takashi Matozaki: The CD47-SHPS-1 system: A novel intercellular communication system in the formation of neuronal networks. ビーバーランリゾート, キーストンシンポジウム, May31-April4, 2005
- ・ 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
- ・ 村田考啓, 大西浩史, 草苺伸也, 村田陽二, 岡澤秀樹, 古屋 信彦, 的崎 尚: 細胞間シグナルシステム CD47-SHPS-1 系による神経突起形成の制御, Neuro2007 第30回日本神経科学大会, 9月10日-12日, パシフィコ横浜, 2007年
- ・ Takaaki Murata, Hiroshi Ohnishi, Shinya Kusakari, Yoji Murata, Hideki Okazawa, Nobuhiko Furuya, Takashi Matozaki: Regulation by CD47-SHPS-1 system of neurite development. San Diego USA, Neuroscience, Nov3~Nov7, 2007

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 近年種々の内耳障害の common path way として、フリーラジカルの存在が徐々に明らかにされてきた。本研究では、このような内耳病態に対して、サプリメントとして頻用されているビタミン E、コエンザイム Q10 の有効性を検討すること、その他の治療候補と考えられる薬剤の有効性の検討、さらには前庭神経系の可塑性を考慮しての薬剤選択を行うためのマーカーの検討、加えて、前庭障害患者に対して、簡便かつ有効に外来で検査を行うためのシステムの開発と有効性の検証を目的とした。

AMPA 局所投与による末梢前庭障害に対して、ビタミン E の全身、あるいは局所投与は、機能回復、障害軽減に対する有効性は認められなかった。ただし、ビタミン E 欠乏状態では障害急性期の自発眼振が遷延する可能性が示唆された。

マウスの培養卵形嚢を用いてネオマイシンによる有毛細胞死に対するコエンザイム Q10 の効果を検討した。コエンザイム Q10 は有毛細胞死を有意に阻害し、その作用の一つには、ヒドロキシラジカルの消去があることが示唆された。

正常モルモットにサブスタンス P の局所投与を行った。サブスタンス P を一側内耳に投与すると、一過性に投与側に向かう回転後眼振を認め、同側向きの回転刺激に対する前庭眼反射の利得も増加した。以上のことから、サブスタンス P は末梢前庭障害時の機能回復に寄与できる可能性が示唆された。

TTX 局所投与を用いた一過性の一側前庭入力遮断モデルを用いて、ジアゼパムの全身投与を行った。ジアゼパム急性期投与により、回転検査時の眼振方向優位性が減少し、いわゆる前庭機能の左右差の早期消失が確認できた。以上のことから、急性前庭障害時のジアゼパム投与の有効性が示された。

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可塑性に関与する分子である 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。

外来でローコストで簡便に行える ETT, OKP のシステムを、NIH Image と、赤外線反射ミラー式 CCD カメラを使用することで開発した。さらには、NIH Image の後継ソフトである Image J を用いて同様の解析が可能でありことを検証した。そして、同ソフトを用いて 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) フリーラジカルによる急性前庭障害に対して、抗酸化剤であるビタミン E の局所投与、

あるいは予防的全身投与の有効性を検討する。

2) アミノグリコシドによる前庭障害に対して、サプリメントとして有名なコエンザイム Q10

の有効性を検討する。

3) サブスタンス P を用いて、末梢前庭に与える影響を検討する。

4) TTX を用いて作成した一過性一側前庭入力遮断モデルを用いて、急性前庭障害時のジアゼパム投与のエビデンスを検証する。

5) 有毛細胞死にミトコンドリアにおける死のシグナル伝達が関与す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。

6) 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。

7) 外来でローコストで簡便に行える、パソコンを用いた ETT, OKN, 温度刺激検査システムを開発し、有効性を検討する。

B. 研究方法

1) モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、同部より、シリンジポンプを用いて、10 mM AMPA を注入した。局所投与群として障害と同時にビタミン E をゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置した。予防的全身投与群として、ビタミン E の濃度別で低濃度、通常濃度、高濃度含有飼料を障害 1 ヶ月前から摂取させた 3 群を作成した。障害後の自発眼振数の経時的変化を観察し、術後 1 週間で温度眼振検査を行い前庭機能を評価した。

2) 生後 6 週の CBA/N マウスの卵形嚢を摘出、培養した。有毛細胞死を誘導するためには培養液に 1 mM のネオマイシンを加えた。また、コエンザイム Q10 の影響を評価するために、水様性のコエンザイム Q10 を培養液に溶解させて用いた。培養終了後、抗カルモデュリン抗体、抗カルビンディン抗体を用いて、蛍光顕微鏡下に単位面積あたりの残存有毛細胞数を評価した。また、抗 4-ヒドロキシ-2-ノネラル抗体を用いて有毛細胞層での 4-ヒドロキシ-2-ノネラルの信号強度を評価した。

3) モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小

孔を作成し、浸透圧ポンプを用いて薬液を 0.5 μ l/h で注入した。術直後からはまず生食が注入され、術後 10 時間からサブスタンス P (10⁻⁴ M) が注入されるようにセットし、注入前、術後 12 時間で振子様回転検査を行い VOR を測定した。コントロールとして人工外リンパを注入する群も作成し、同様に検討した。

4) モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、浸透圧ポンプを用いて TTX を 0.5 μ l/h で 3 日間注入した。これをコントロールとし、TTX 注入時に 1 日 1 回 3 日間ジアゼパムを腹腔内投与する群を作成した。TTX 投与前、投与中止時、中止後 1, 2 週間目に振子様回転検査を行い VOR を測定した。

5) 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。

6) 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。

7) ETT では刺激装置は箱型の装置を用い、赤外線反射ミラー式 CCD カメラで視標追跡中の眼球運動を撮影した。指標の動きを別のビデオカメラで撮影し、画像分割ユニットを用いて眼球運動と同一画面になるように、ハードディスク DVD レコーダに録画した。OKN では刺激装置はユング型眼球運動刺激装置を用い、刺激は OKP 法として行った。赤外線反射ミラー式 CCD カメラで視運動刺激中の眼球運動を撮影し、ハードディスク DVD レコーダで録画した。温度刺激検査は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。皿電極も装着し、従来の ENG による同時記録も行った。録画した画像を録画した画像を AD 変換し、DV 形式でパソコン iMac (G5) に 1 秒間 30 フレームで取り込んだ。取り込んだ画像を QuickTime 形式で書き出し、フリーウェアの画像解析ソフト Image J にて独自のマクロプログラムを作成して自動解析した。ETT の解析では、指標と瞳孔を認識し、まずそれぞれのキャリブレーションを行った。そして指標と眼球の位置座標を計測し、指標と眼球の動きを同期させて表示した。OKN の解析では、眼球の位置座標を計測し、眼球運動波形と微分した速度波形、急速相をカットし緩徐相の感度を二倍にした波形を表示した。

C. 研究結果

1) AMPA による急性前庭障害にするビタミン E 局所投与、あるいは予防的高濃度、通常濃度飼料投与では、障害後の自発眼振数に有意な差を認めなかった。しかし、低濃度飼料摂取群では自発眼振が遷延した。また 1 週間後の温度眼振検査では、眼振持続時間においては各群間で有意な差はなかった。

2) 1 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囊と比較して、24 時間後に約 30% の有毛細胞死が観察された。コエンザイム Q10 を、ネオマイシンに曝露する 2 時間前より培養液に加えておくことで、有毛細胞死は抑制される傾向を認めた。コエンザイム Q10 の効果は濃度依存的であり、10 μ M と 30 μ M のコエンザイム Q10 を加えた場合の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。4-ヒドロキシ-2-ノネラルに対する免疫組織学検討では、卵形囊をネオマイシンの存在下で培養すると、有毛細胞に一致して、4-ヒドロキシ-2-ノネラルに対する染色性が上昇することが確認された。また、この信号は、コエンザイム Q10 を同時に加えることで減弱した。

3) サブスタンス P 投与群では、術後 12 時間での振子様回転検査後に投与側に向かう後眼振を認めた。また投与側向きの回転刺激時の前庭眼反射の利得の増大も認め、すなわち一過性の眼振方向優位性を認めた。

4) TTX 投与中止後 1 週間でコントロールに認めた、回転刺激時の TTX 投与側への眼振方向優位性は、TTX 投与中にジアゼパムを全身投与した群では消失していた。

5) 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囊と比較して、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 時間前より培養液に加えておくことで、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。

6) 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 12 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、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。

7) ETT, OKN について、赤外線反射ミラー式 CCD カメラ下でも従来と比較してほぼ遜色ない記録・解析が可能であった。ETT では正常例、やや saccadic な例ともに、眼球運動波形は従来の ENG と同等に記録できた。速度波形の急速相と思われる部にアーチファクトが入った。OKP 法として、正常例、解発不良例ともに緩徐相波形は ENG と同等に記録できた。急速相波形にはアーチファクトが入った。温度刺激検査では、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) 抗酸化剤であるビタミン E の局所投与は、AMPA による末梢前庭障害を軽減することができなかった。また、予防的に高濃度含有飼料を摂取させておいても、明らかな障害抑制効果は見られなかった。しかし、低濃度含有飼料を摂取させた群では、急性障害時の自発眼振が遷延する結果となった。このことは、ビタミン E の欠乏状態では急性前庭障害時に自発眼振がなかなか消失せず遷延化する可能性を示唆していると考えた。

2) アミノグリコシド系薬剤による内耳有毛細胞の障害にはフリーラジカルが関与していることは、現在コンセンサスが得られている。サプリメントとして人気が高いコエンザイム Q10 は、フリーラジカルのなかのヒドロキシラジカルの産生を抑えることで、有毛細胞保護効果を示すことが作用機序の一つとして存在することが考えられた。

3) サブスタンス P の一側内耳投与によって、一過性に投与側の前庭機能が亢進するモデルが作成できる可能性が示唆された。この機序は現在不明であるが、サブスタンス P の興奮伝達促進作用もあるのではないかと考えた。

4) TTX 投与時にジアゼパム全身投与を行うことは、過剰な前庭代償によって生じる眼振方向優位性を抑制して早期に左右の前庭機能の均衡がとれた状態に導く可能性が示唆された。

5) 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、卵形囊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 が活性化され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。

6) 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。

7) ETT, OKN ともにアーチファクトの混入はサンプリング数が 30Hz であり, 急速相に対応できなかったことによるものと考えられる。緩徐相については従来の ENG と遜色なく解析できており, 日常診療には十分利用可能で, 簡易的に短時間で行える方法として有用ではないかと考える。解析ソフトとして以前は NIH Image を用いていた。NIH Image が動作するのは旧バージョンの Mac OS であり, 使用環境が限定されていた。今回 Image J へ移植したことで, Mac OS 最新版や Windows を含めて広く利用可能ではないかと考える。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) ビタミン E 低濃度飼料摂取では, AMPA による急性前庭障害時の自発眼振が遷延した。ビタミン E は, 大量ではなく必要量摂取することが肝要であり, 急性前庭障害に対して, ビタミン E 欠乏状態はめまい感の遷延化につながる可能性が示唆された。
- 2) コエンザイム Q10 によって, ネオマイシンによる有毛細胞死が抑制された。機序のひとつとしてコエンザイム Q10 の抗酸化作用の関与が推測された。
- 3) サブスタンス P を用いて一過性末梢前庭興奮モデルが作成できる可能性が示され, サブスタンス P が一側前庭機能低下の病態改善に有効である可能性が示唆された。
- 4) 従来慣用的に行われていた急性前庭障害時にジアゼパムを投与することは, 眼振方向優位性を減少せしめることでめまい感を減らす点で意味があることが検証された。

5) 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。

6) 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。

7) 赤外反射ミラー式 CCD カメラを用いて Image J による ETT と OKN 解析を行い, 従来の ENG と遜色のない記録が可能であった。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

- ・竹野研二, 下郡博明, 原 浩貴, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 山下裕司: 両側一過性・可逆性前庭入力遮断モデルにおける前庭機能評価。頭頸部自律神経 19: 12~14, 2005.
- ・御厨剛史, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: テブレノン大量経口投与による内耳での熱ショック応答誘導と音響外傷に対する保護効果の検討。頭頸部自律神経 19: 25~28, 2005.
- ・竹本 剛, 菅原一真, 田中邦剛, 山下裕司, 中井 彰: 胚様体をマウスの培養蝸牛へ移植する試み。頭頸部自律神経 19: 21~24, 2005.
- ・菅原一真, 山下裕司: 有毛細胞死におけるシグナル伝達と保護機構。Equilibrium Res 64: 50~56, 2005.
- ・山下裕司: 内耳保護機構の分子生物学。先

- 端医療シリーズ 35 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の最新医療 1~4, 2005.
- ・ Takeshi Okuda, Kazuma Sugahara, Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: Inhibition of caspase alleviates gentamicin-induced cochlear damage in guinea pigs. *Auris Nasus Larynx* 32: 33~37, 2005.
 - ・ Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Kazuma Sugahara, Takeshi Okuda, Takefumi Mikuriya, Kenji Takeno, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol* 522:116~121, 2005.
 - ・ Hirotaka Hara, Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: CGRP expression in the vestibular periphery after transient blockage of bilateral vestibulae input. *ORL* 67: 259~265, 2005.
 - ・ 小田梨恵, 竹本 剛, 川井元晴, 山下裕司: 脊髄小脳変性症の遺伝子型と眼球運動障害について. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 109: 30~35, 2006.
 - ・ 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: 鼓室内薬物投与方法の留意点. *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方法の内耳への影響. *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.
 - ・ 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

- ・橋本 誠, 竹野研二, 原 浩貴, 御厨剛史, 池田卓生, 綿貫浩一, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: TTX を用いた両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルの機能回復過程—行動観察, VOR, VCR による評価— 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術術講演会 大阪 2005.5.
- ・御厨剛史, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するテプレノン長期間前投与の至適投与量の検討 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術術講演会 大阪 2005.5.
- ・折田浩志, 下郡博明, 田中邦剛, 竹本 剛, 山下裕司: エダラボン単独内耳局所投与の影響 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術術講演会 大阪 2005.5.
- ・下郡博明, 折田浩志, 竹野研二, 御厨剛史, 竹本 剛, 田中邦剛, 山下裕司: 種々薬剤の内耳局所投与治療における安全性 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術術講演会 大阪 2005.5.
- ・竹野研二, 下郡博明, 田中邦剛, 竹本 剛, 御厨剛史, 折田浩志, 山下裕司: 一側前庭入力一過性遮断モデルにおけるジアゼパムの前庭代償への影響 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術術講演会 大阪 2005.5.
- ・菅原一真, ルーベル エドウィン: 前庭有毛細胞死における JNK の役割 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術術講演会 大阪 2005.5.
- ・橋本 誠, 折田浩志, 菅原一真, 綿貫浩一, 下郡博明, 山下裕司, 池田卓生: めまい外来における赤外線 CCD 検査システムの現況 第 31 回 中国地方部会連合講演会 出雲 2005.6.
- ・山下裕司: 内耳への直接的薬物療法—基礎と臨床— 第 17 回 北北海道耳鼻咽喉科懇話会 旭川 2005.6.
- ・田中邦剛: 音響障害とフリーラジカル 第 4 回 山口神経科学懇話会 宇部 2005.7.
- ・橋本 誠: 不安に関連しためまい・耳鳴 第 15 回 山口県うつ病治療研究会 小郡 2005.7.
- ・菅原一真, 山下裕司: ネオマイシンに暴露された前庭感覚細胞における JNK の活性化について 第 23 回 頭頸部自律神経研究会 大阪 2005.8.
- ・山下裕司: めまいの診断と治療—最近の進歩— 宇部市医師会生涯教育講座 宇部 2005.9.
- ・御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: テプレノン長期間経口投与の音響障害に対する保護効果の検討 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・橋本 誠, 菅原一真, 田中邦剛, 池田卓生, 福本世界, 山下裕司: 若年発症の対側型遅発性内リンパ水腫症例 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・田中邦剛, 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害におけるエダラボンの治療可能時間と蝸牛内フリーラジカルの推移についての検討 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・菅原一真, 橋本 誠, 奥田 剛, 御厨剛史, 池田卓生, 山下裕司: 長期観察し得た強直性脊椎炎に随伴する自己免疫性難聴症例 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・池田卓生, 山下裕司: 山口県内における聴覚発達チェックリストの利用状況について 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・橋本 誠, 郷久鉞二, 岡 孝和, 羽白 誠, Lu Zheng: 様々な診療科に遭遇する GAD—パネルディスカッション— めまい・耳鳴

- と不安障害との関連 第3回 GAD 研究会
福岡 2005.10.
- ・ Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Tsuyoshi Takemoto, Kuniyoshi Tanaka, Hiroshi Yamashita : The protection of inner ear by heat shock response 25th Politzer Society Meeting ソウル (韓国) 2005.10.
 - ・ Hiroshi Yamashita, Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Kazuma Sugahara, Hiroaki Shimogori : The protective effect of edaravone on noise-induced inner ear damages 25th Politzer Society Meeting ソウル (韓国) 2005.10.
 - ・ 山下裕司 : めまい・難聴における最近の知見 第37回 日耳鼻新潟県地方部会学校保健研修会 新潟 2005.10.
 - ・ 田中邦剛, 菅原一真, 竹本 剛, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司 : 音響障害と AMPA 障害の急性期における蝸牛内ハイドロキシラジカル産生の推移 第15回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・ 御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 竹本 剛, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司 : テブレノン長期間経口投与による音響障害からの内耳保護効果とフリーラジカルとの関連の検討 第15回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・ 御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 竹本 剛, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司 : テトロドトキシンを用いた一側末梢前庭再入力モデル作成の試み 第15回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・ 菅原一真, エドウィン ルーベル, 山下裕司 : アミノグリコシドで誘導された有毛細胞障害における JNK の役割 第15回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・ 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 : ネオマイシンによる有毛細胞死に対する エダラボンの効果 第15回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・ 下郡博明 : 内耳への直接的薬物投与法の開発—動物モデル作成とその評価— 第15回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・ 橋本 誠 : 山口大学感覚器センターにおける耳鼻咽喉科の役割 山口県めまい・難聴治療研究会 小郡 2005.10.
 - ・ 折田浩志, 竹野研二, 下郡博明, 御厨剛史, 山下裕司 : サブスタンス P を用いた末梢前庭興奮モデルの作成 第64回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・ 菅原一真, エドウィン ルーベル, 山下裕司 : アミノグリコシドで誘導された有毛細胞障害における JNK の役割 第64回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・ 竹野研二, 下郡博明, 折田浩志, 廣瀬敬信, 山下裕司 : 一側末梢前庭再入力モデルにおけるジアゼパムの影響 第64回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・ 橋本 誠, 池田卓生, 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64回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・ 下郡博明, 折田浩志, 竹野研二, 山下裕司 : 末梢前庭 AMPA 障害に対する種々抗酸化剤の効果 第64回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・ 新井紹之, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 下郡博明, 山下裕司 : 前庭有毛細胞死に対するエダラボンの保護効果-in vitro-の検討 第64回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・ 橋本 誠, 折田浩志, 菅原一真, 竹野研二, 田中邦剛, 山下裕司 : カルバマゼピン内服によりめまい・耳鳴, 眼振の消失した神経血管圧迫症候群の1例 第31回 中国四国地方部会連合学会 高知 2005.12.

- ・山下裕司：内耳への直接的薬物治療—基礎と臨床—第4回 阪神めまい・難聴研究会 兵庫 2006.1.
- ・Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Kenji Takeno, Hiroshi Orita, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Post-exposure application of the antioxidant edaravone reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・Takefumi Mikuriya, Kazuma Sugahara, Tsuyoshi Takemoto, Kuniyoshi Tanaka, Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Geranylgeranylacetone attenuates the cochlea damage from noise injury in the guinea Pig 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・Hiroshi Orita, Kenji Takeno, Hirotaka Hara , Hiroaki Shimogori , Hiroshi Yamashita : Safety of edaravone on the inner ear in the guinea pig 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Orita , Kuniyoshi Tanaka , Tsuyoshi Takemoto, Takefumi Mikuriya, Hiroshi Yamashita : Influence of diazepam in unilateral vestibular reInput model using tetrodotoxin with osmotic pump 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・Hiroaki Shimogori, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya , Kenji Takeno , Hiroshi Orita, Hiroshi Yamashita : Effect of local application of vitamin E on AMPA-induced vestibulotoxicity in the guinea pig 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・Tsuguyuki Arai, Kazuma Sugahara , Takefumi Mikuriya, Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Edaravone protects vestibular hair cells against neomycin ototoxicity in vitro 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Tsuguyuki Arai, Kuniyoshi Tanaka , Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Celastrol protects the vestibular hair cells against the ototoxicity of aminoglycoside 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
- ・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(テブレノン)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會経団連会館 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: テプ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: エダラボ

- 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 of 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: エダ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