

201024020A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 行雄

平成23(2011)年 3月

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 行雄

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

前庭機能異常に関する調査研究	渡辺 行雄	1
----------------	-------	-------	---

II. 分担研究報告

1. 渡辺 行雄	19
2. 池園 哲郎	23
3. 伊藤 壽一	27
4. 柿木 章伸	30
5. 肥塚 泉	35
6. 鈴木 衛	37
7. 高橋 克昌	41
8. 工田 昌也	43
9. 武田 憲昭	47
10. 土井 勝美	51
11. 山下 裕司	54

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
---------------------	-------	----

IV. 研究報告

1. 2010年内リンパ水腫疾患疫学調査結果 67
將積日出夫, 十二町真樹子, 渡辺行雄 (富山大) ほか
2. ラット球形嚢におけるAQPサブタイプ・V₂-Rの発現について 71
柿木章伸¹, 西村将彦², 江上直也¹, 坂本幸士¹, 山唄達也¹
1) 東京大, 2) 東大阪市立総合病院
3. 新しいメニエール病のモデル動物における内リンパ水腫の程度について 73
柿木章伸, 江上直也, 坂本幸士, 山唄達也 (東京大)
4. 実験的Arg-Vasopressin投与動物モデルにおける蝸牛血管条の形態変化
-Vasopressin V₂-receptor拮抗薬の影響- 77
長沼英明¹, 河原克雅², 徳増厚二¹, 佐藤亮平², 落合 敦¹, 岡本牧人¹
1) 北里大, 2) 同 生理学
5. 高齢者剖検例の内耳におけるmicro RNAの発現 81
関根久遠¹, 池園哲郎¹, 木村百合香³, 片岡遼平², 椎葉恭子¹ ほか
1) 日本医大, 2) 総合研究大学院大学, 3) 東京都健康長寿医療センター
6. メニエール病における神経内分泌ホルモン動態の検討 83
青木光広, 若岡敬紀, 林 寿光, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次 (岐阜大)
7. 前庭小脳プルキンエ細胞自発性興奮性電流における特徴と無酸素無グルコース刺激に対する
易感受性 87
高安幸弘, 紫野正人, 高橋克昌, 古屋信彦 (群馬大)
8. 内側前庭神経核ニューロンの一過性虚血に対する耐性 89
紫野正人, 高安幸弘, 高橋克昌, 古屋信彦 (群馬大)
9. メニエール病治療薬としてのアスタキサンチンの検討 91
工田昌也, 平川勝洋 (広島大)
10. ラタノプロストによる内リンパ水腫の軽減 94
工田昌也, 平川勝洋 (広島大)
11. IGF-1由来ペプチドによる有毛細胞保護 97
菅原一真, 吉田周平, 橋本 誠, 豊田英樹, 下郡博明, 山下裕司 (山口大)
12. FGLM-NH₂+SSSR混合液の急性末梢前庭障害に対する効果の検討 99
豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司 (山口大)
13. 膜迷路障害モデルにおける前庭器の変化—クプラと半規管神経活動電位の比較検討— 101
許斐氏元, 鈴木 衛, 近藤貴仁, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小川恭生 (東京医科大)

14.	ファイリングソフトと連動したvideo-oculography (VOG) の開発	110
	橋本 誠 ¹ , 菅原一真 ¹ , 池田卓生 ² , 下郡博明 ¹ , 竹本洋介 ¹ , 山下裕司 ¹	
	1)山口大 2)鼓ヶ浦こども医療福祉センター	
15.	末梢性めまい症例における腹臥位頭位眼振検査の検討	112
	稲垣太郎, 小川恭生, 大塚康司, 清水重敬, 近藤貴仁, 鈴木 衛 (東京医大)	
16.	バーチャルリアリティが身体安定性に与える影響の増強因子について	116
	岡崎鈴代, 西池季隆, 堀井 新 (市立吹田市民病院), 北原 紘 (大阪労災病院) ほか	
17.	メニエール病と突発性難聴の血圧値の検討	120
	加納孝一, 長沼英明, 落合 敦, 徳増厚二, 岡本牧人 (北里大)	
18.	メニエール病患者における診断の有効性について、3T-MRI、蝸電図、グリセロールテストの比較検討	121
	福岡久邦, 工 穰, 宮川麻衣子, 塚田景大, 小口智啓, 宇佐美真一 (信州大)	
19.	眼振ベクトル解析に関する研究	123
	伊藤壽一 (京都大)	
20.	メニエール病の新しい疾患概念	124
	高橋正紘 (めまいメニエール病センター)	
21.	難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクトの現況 (メニエール病患者におけるSNPs関連解析)	130
	福岡久邦, 西尾信哉, 鬼頭良輔, 小口智啓, 宇佐美真一 (信州大) ほか	
22.	コンピュータを用いたSquare Drawing Testの記録および解析に関する研究	132
	伊藤壽一 (京都大)	
23.	末梢前庭性疾患におけるComputerized Dynamic Posturography	134
	落合 敦, 長沼英明, 徳増厚二, 岡本牧人 (北里大)	
24.	体性感覚が耳石一眼反射に与える影響の検討	136
	肥塚 泉, 宮本康裕, 三上公志, 鈴木一輝 (聖マリアンナ医大)	
25.	良性発作性頭位めまい症と睡眠習慣	138
	武田憲昭, 佐藤 豪, 関根和教, 松田和徳 (徳島大)	
26.	真の前半規管型良性発作性頭位めまい症と偽前半規管型良性発作性頭位めまい症との鑑別	143
	今井貴夫, 宇野敦彦, 猪原秀典 (大阪大), 土井勝美 (近畿大)	
27.	メニエール病非定型例 (前庭型) の鑑別診断	145
	武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪, 松田和徳 (徳島大)	
28.	文献検索からみたメニエール病研究の問題点と展望	150
	高橋正紘 (めまいメニエール病センター)	

29. 抗うつ剤と前庭神経系	156
下郡博明、豊田英樹、菅原一真、橋本 誠、山下裕司 (山口大)	
30. メニエール病に対する水分摂取療法における飲水方法の検討	158
小田原名歩, 岩下裕香里, 高田智子 (北里大 看護), 長沼英明 (北里大) ほか	
31. メニエール病、遅発性内リンパ水腫難治例に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法の検討	161
根岸美帆、小川恭生、野本剛輝、清水重敬、稲垣太郎 (東京医大) ほか	
32. 難治性内リンパ水腫疾患に対するMeniettによる中耳加圧療法の長期成績	165
将積日出夫, 渡辺行雄 (富山大), 峯田周幸 (浜松医大), 青木光広 (岐阜大) ほか	
33. 難治性メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対する経鼓膜的中耳加圧治療の成績	167
十二町真樹子, 渡辺行雄, 将積日出夫, 浅井正嗣, 安村佐都紀, 藤坂実千郎 (富山大)	

I . 總括研究報告

研究要旨

1. メニエール病診療ガイドラインの作成

メニエール病の基本概念、症状、検査、治療、関連疾患との関係、疫学、歴史的経過と基礎的研究の各分野と、治療に関する論文抄録集を含め83ページに亘るメニエール病診療ガイドライン作成作業が完了、平成23年3月に発刊される。

2. メニエール病に関する疫学および臨床的調査研究

メニエール病の有病率、年齢構成、性差等に関する調査研究が行われた。平成22年度調査での有病率は51/10万人（本邦患者数推定約6万人）と推定された。性差は例年と同様女性優位、また、発症年齢の高齢化傾向が確認され、これに関するストレス関連の調査が行われた。

3. メニエール病モデル動物の作成に関する研究

ヒトのメニエール病に相当する高度の内リンパ水腫を蝸牛、前庭の双方に発生できるモデル動物を確実に作成する方法が開発された。また、この方法を利用して内リンパ水腫発生を抑制する薬剤の研究が行われた。病態の研究、治療法開発に必要な研究手段である。

4. メニエール病の発症に関連した水チャネル、抗利尿ホルモンに関する研究

メニエール病発症に関係する内耳水代謝に関する研究がaquaporin (AQP)の存在とArg-Vasopressin (AVP)と脱水負荷との関連で行われた。

上記3、4は本研究班において大きく進展した分野である。

5. 前庭障害、内耳障害に関する基礎的研究

1) 内リンパ水腫の原因となる膜迷路障害動物モデルを作成し、膜迷路障害がクプラや前庭感覚細胞に及ぼす影響を研究した。

2) 一過性虚血に対する前庭神経内側核と前庭小脳の反応から、中枢前庭系の虚血に対する易感受性を研究した。

3) 高齢者剖検例の内耳組織を用いてヒト内耳マイクロRNA発現の解析を行った。

6. 前庭障害の治療、前庭器保護に関する基礎的研究

前庭器に障害を与えた場合、その影響を最小限に抑えるいくつかの薬剤についての基礎的研究が行われた。今後、臨床応用への応用が期待された。

7. 体性感覚、視覚と前庭系の関与に関する研究

体性感覚および視覚と前庭系の関与から、前庭障害の平衡訓練に応用しうる刺激法の検討、3Dディスプレイ装置の体平衡への影響を検討した。

8. メニエール病および前庭機能障害評価のための諸検査に関する研究

1) 遅発性内リンパ水腫の画像診断に関する研究

当研究班では3T-MRIを用いてガドリニウム (Gd) 鼓室内投与による内リンパ水腫診断の有用性に関する研究を継続してきた。今回、機能的内リンパ水腫推定検査のグリセロールテスト、蝸電図とこの分析結果を対比し、内リンパ水腫の画像診断は、従来の機能的検査と同等あるいはそれ以上に有効であることが確認できた。

2) 眼振緩徐相と急速相のベクトル分析に関する研究

眼振緩徐相と急速相をベクトル分析、両者のベクトル差が末梢前庭と椎骨脳底動脈循環不全で異なることから、この分析が末梢-中枢障害の鑑別に応用できることを示した。

9. メニエール病、その他の前庭障害に関する臨床的研究

- 1) 就寝頭位と良性発作性頭位めまい症(BPPV)発症の関係を調査、日常的な就寝頭位と後半規管型BPPVの患側の関連があることから、同疾患の予防、再発防止への情報が得られた。
- 2) メニエール病の生活習慣病としての新疾患概念が呈示され、これに関連した新治療法とその有効性が示された。
- 3) 難治性内リンパ水腫疾患に対して本邦における滲出性中耳炎治療装置である鼓膜マッサージ機を使用した経鼓膜的中耳加圧治療を施行、その治療効果を検定した。欧米で使用されているMeniett®と同等かそれ以上の治療効果があることが確認された。

10. 難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築と試料分析

平成21年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班の研究を引き継ぎ、平成22年度は11月30日現在、メニエール病128例、遅発性内リンパ水腫8例、良性発作性頭位めまい症3例の試料収集が行われた。このうち、メニエール病96例の解析が行われたが、今回解析したSNPsに関してはメニエール病患者群とコントロール群との間に有意差は認められなかった。今後、解析対象人数と解析対象遺伝子を増加させる。

研究分担者

池園哲郎	日本医科大学	准教授
伊藤壽一	京都大学	教授
柿木章伸	東京大学	講師
肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学	教授
鈴木 衛	東京医科大学	教授
高橋克昌	群馬大学	講師
工田昌也	広島大学	講師
武田憲昭	徳島大学	教授
土井勝美	近畿大学	教授
山下裕司	山口大学	教授

研究協力者

青木光広	岐阜大学	講師
宇佐美真一	信州大学	教授
高橋正紘	横浜中央クリニック・めまい メニエール病センター長	
長沼英明	北里大学	講師

以下の研究総括における各項目の()内に記載された氏名は、その研究を主として担当した研究分担者、研究協力者である。

I. メニエール病診療ガイドラインの作成

A. 研究目的

メニエール病診療の普遍化と標準化を図るために、メニエール病診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

メニエール病ガイドラインとして必要な項目

について、研究班において編集作業とレビューを完了した。

各種疾患の診療ガイドラインが作成された当初は、記載事項のエビデンスの存在が重視されていた。しかし、メニエール病では二重盲検による治験などのエビデンスによる研究は多くはない。本ガイドラインでは現時点での最高レベルの研究成果を渉猟し、これらを十分に吟味して推奨される診療に関する情報を提供することとした。また、耳鼻咽喉科以外の内科、神経内科、脳神経外科などメニエール病患者を取り扱う可能性がある各科の医師が理解し易い内容となるように配慮した。

C. 結果

メニエール病の診断基準、基本概念、症状、検査、治療、関連疾患との関係と鑑別診断、重症度判定、メニエール病に関連した耳鼻咽喉科用語解説、疫学的特徴、歴史的経過と基礎的研究、の各分野と治療に関する論文抄録集を含め83ページに亘るメニエール病診療ガイドライン作成作業が完了、2011年3月に発刊される。

D. E. 考察と結論

メニエール病診療ガイドラインが作成された。本ガイドラインのように、メニエール病の基礎的、臨床的、疫学的諸事項を網羅したガイドラインは、欧米においても例をみない成果と考えられる。

II. メニエール病の疫学および臨床的調査研究(渡辺行雄)

A. 研究目的

1. メニエール病の有病率、罹患率、性差、発症年齢などの基本的疫学情報の経年的変化を検定した。
2. 高齢者メニエール病の疫学的特徴を検討した。

B. 研究方法

1. 受診圏の限定された新潟県西頸城地区、佐渡地区において受診患者数を中心とした調査により有病率、罹患率の推移を検討した。
2. 研究班所属施設において、発症年齢、性別調査を行った。
これら1, 2の調査は定点観測的にメニエール病疫学的動向の経年的調査を継続して行うものである。
3. 研究班所属施設を中心にメニエール病のストレスを重点とした調査を年齢構成別に行い、高齢者(60歳以上)と非高齢者(60歳未満)に分けて特徴を比較した。

C. 研究結果

1. 糸魚川地区調査では、メニエール病有病率は人口10万人対51.5、罹患率は同16.5人、佐渡地区では有病率同55.5、罹患率同6.9と推定された。また、両地区とも、60歳以上の新規発症患者が20~30%と発症年齢の高齢化を示していた。
2. 班員施設調査では、平成20-22年新規発症メニエール病確実例は計986例、性別は男性345(35.0%)、女性641人(65.0%)で従来と同様女性優位を示した。発症年齢は40才台をピークとする一峰性分布を示していたが、60才以上の高齢新規発症患者は全体の23.6%を占めており、いずれも1970年代の6.5%を大きく上回っていた。
3. ストレスアンケート調査を124例のメニエール病確実例に対して施行した(高齢者65、非高齢者59例。勤労者の割合は高齢者24例(36.9%)、非高齢者49例(83.1%)であった。

めまい患者のQOL評価では、高齢者群と非高齢者群で差を認めなかった。ライフイベントストレス評価では、高齢者群では、自分の病気、家族の病気・看病、退職・引退、非高齢者群では自分の病気、仕事の責任、家族の病気・看病が、それぞれストレス源として挙げられていた。行動特性では、タイプA行動特性、自己抑制因子、ストレス源のいずれも高齢者群で非高齢者群よりも頻度が低い傾向がみられたが、統計学的有意差を認めなかった。

逃避因子の頻度は高齢者群(27.7%)と非高齢者群(30.5%)でほぼ同一であった。

D. E. 考察・結論

メニエール病では一般的施設を対象とした全国的調査を行う場合、診断基準の不徹底、患者の複数施設受診などの理由で、正確な有病率推定が困難と考えられる。このため、本研究班では医療施設が少なく、患者の受診圏が限定的な地区を選定し定点観測的に、経時的にメニエール病有病率を調査してきた。その結果、患者数の一貫した経年的増加が確認され罹患率は差があるが、有病率は両地区での差異が少なく、対象人口の少ない地区ではあるが信頼性のある、全国的にも適用し得る結果であった。これらの数値から全国患者数は約6万人と推定される。

メニエール病の新規発症患者高齢化に関連して、高齢者と非高齢者による発症に関連するストレスを中心とした調査を行った。今回の調査では、両者のストレス源は年齢相応の差異はあるが、これを受容する行動特性、逃避因子などは高齢者と非高齢者での特別な差異を見出すことができなかった。今後、発症高齢化に関する詳細な調査が必要と考えられた。

III. メニエール病モデル動物の作成法の確立と、これを応用した内リンパ水腫軽減対策に関する研究(柿木章伸、工田昌也)

A. 研究目的

従来からのメニエール病動物モデル作成法としての内リンパ管・囊手術では、蝸牛の内リンパ水腫は起こるがメニエール病に特徴的なめまいを起こす前庭の内リンパ水腫は発生しないことは周知の事実である。これまで本研究班では、同方法で内リンパ水腫を作成した後に抗利尿ホルモン、エピネフリンを投与することにより、前庭系内リンパ水腫動物モデルの作成を行ってきた。これにより、前庭系を含めた内リンパ水腫の形成は可能となったが、ヒトのメニエール病に相当する高度の内リンパ水腫形成が困難であった。

今回、高度の内リンパ水腫形成の条件を検討し、さらに、このモデル動物により水腫軽減を来す薬剤を検討した。

B. 研究方法

1. 内リンパ管手術操作により内リンパ水腫を作成したモルモットに、抗利尿ホルモン作動

薬デスマプレッシンを投与、手術後からデスマプレッシン投与までの期間を中心に内リンパ腔面積を指標に高度内リンパ水腫球形嚢形成の諸条件を検討した。

2. 内リンパ水腫モデル動物(モルモット)において、プロスタグランジン(ラタノプロスト)を鼓室内投与した場合の内リンパ水腫軽減効果を検討した。

C. 研究結果

1. 蝸牛および球形嚢の面積増加率を指標とし、内リンパ水腫形成手術後1週後と4週後にデスマプレッシンを投与した比較で、4週後に同剤を投与した場合の内リンパ腔の増加率が高く、とくに球形嚢においてこの変化が著明でヒトメニエール病に類似した変化を示した。

2. 内リンパ水腫モデル動物にプロスタグランジンを投与した場合、蝸牛・前庭系における内リンパ水腫形成が抑制された。

D. E. 考察・結論

今回の研究結果から、ヒトのメニエール病に相当する蝸牛、前庭の高度の内リンパ水腫を発生させる方法が確立された。また、これを利用した内リンパ水腫形成抑制についての研究が行われた。これらの点は、本疾患の病態解明、治療法開発等の基礎となるもので、その意義は大きいものと考えられた。

IV. メニエール病の発症に関連した水チャネル、抗利尿ホルモンに関する研究(柿木章伸、長沼英明)

A. 研究目的

1. 内耳の恒常性維持のため各種の水チャネルが重要な役割を果たしており、aquaporin (AQP) が内耳の各組織で発現し、水代謝に関係している事が解明され始めている。今回、ラット球形嚢における AQP 1-9、vasopressin type 2 receptor (V_2 -R)の発現状況についてより検討した。

2. メニエール病の発生にArg-Vasopressin (AVP)の関与が示唆されており、AVPの投与動物モデルでの聴力低下、血管条中間細胞に細胞内浮腫を示す所見があり、AVPの効果を増大させるために脱水負荷後に同量のAVPを投与した場合はその細胞内浮腫が著明になることなどが明らかになっている。今回は、AVPの効果を抑制させるためにAVPの V_2 -receptor拮抗薬投与後に同量のAVPを投与した場合の血管条中

間細胞の細胞内浮腫の変化を定量的に検討した。

B. 研究方法

1. Wistar系ラット(5週齢)を使用し、球形嚢を摘出しmRNAを抽出。逆転写にてcDNAを合成した。AQP1-9、 V_2 -Rに対する特異的プライマーを設計しPCRを施行した。

2. Wistar系ラットに V_2 -receptor拮抗薬: OPC-31260、100mg/kgを経口投与、1hr後にArg-Vasopressin Daiichi-sankyo、0.02units/gを腹腔投与、その1hr後に側頭骨を採取した(OPC-31260群)。血管条の液胞面積を計測、拮抗薬を投与しないコントロール群と比較した。

C. 研究結果

1. ラット球形嚢には、AQP1、2、3、4、5、6、7、 V_2 -RのmRNAの発現を確認することが出来たが、AQP8、9の発現は確認出来なかった。

2. V_2 -receptor拮抗薬投与群ではコントロール群と比較して有意に中間細胞や周皮細胞のAVPによる細胞内浮腫が抑制されていることが確認できた。

D. E. 考察・結論

1. メニエール病の病因にvasopressinが深く関与していることが報告されている。今回の結果は球形嚢において蝸牛に類似した水代謝が行われていること示し、また、球形嚢におけるAQPの発現状況を蝸牛血管条(AQP1, 2, 3, 6, 7, 9, V_2 -R)と比較すると一部で差異があることから、内耳内の部位による水代謝の違いを表している可能性を示した。

2. 本研究とこれまでの結果より、脱水によるAVPの効果を増大させる処置で主に中間細胞にみられた細胞内浮腫は著明になり、またAVPの効果を抑制させる処置で同浮腫は軽減したことにより、同浮腫はAVPと強く関連し、 V_2 -receptorを介した反応であることが示唆された。

これら2研究は内リンパ水腫発現に関連した水代謝に関する研究で、本研究班において大きく進展した分野である。

V. 前庭障害、内耳障害に関する基礎的研究

1. 膜迷路障害動物モデルの作製(鈴木 衛)

A. 研究目的

内リンパ水腫の原因となる膜迷路障害動物モデルを作成し、膜迷路障害がクプラや前庭感覚細胞に及ぼす影響を調べる。

B. 研究方法

両生類膜迷路を針で穿破し、1-2週後にクブラの形態変化を観察し、半規管神経活動電位を測定して感覚細胞の活動性を評価した。

C. 研究結果

膜迷路穿刺後、クブラは軽度から高度まで種々の程度の変化をきたした。1週間以内の短期経過群では約半数でクブラが変化したにもかかわらず、半規管電位は低下しなかった。1週間以上の長期経過群では障害程度が大きくなり、半規管神経活動電位もより減少した。三つの半規管にいずれもクブラの障害が見られたが、外側半規管で障害度が大きかった。

D. E. 考察・結論

種々の原因の膜迷路障害によりクブラの形態変化が起こると考えられるが、クブラが障害されても感覚細胞の機能は維持されていることが判明した。しかし、長期的にクブラが収縮すると感覚細胞への刺激効果が著明に低下すると考えられる。また、メニエール病の内リンパ水腫においても膜迷路が拡張してクブラと膨大部間に間隙ができる。この病態がめまいや温度刺激検査CPの一原因となり、難治性BPPVの原因ともなると考えられた

2. 中枢前庭系の虚血変化による影響(高橋克昌)

A. 研究目的

一過性虚血に対する前庭神経内側核(MVN)と前庭小脳(Lobules IX, X)の反応を研究する。

B. 研究方法

生後3-4週齢のWisterラットを用い、麻酔下に断頭して小脳脳幹を摘出し、虚血状態を作成、MVNでは抑制性入力、Lobules IX, Xでは興奮性入力を記録した。

C. 研究結果

MVN虚血負荷により膜電位が一過性に過分極し、やがて自然発火が消失した。5分後に生理的条件に戻すと膜電位は回復した。Lobule IX, Xに虚血刺激を行うと、プルキンエ細胞の興奮性入力の著しい頻度の増加が一過性に観察された。虚血状態を解除すると、速やかもとの頻度に戻った。

D. E. 考察・結論

MVNニューロンは一過性の虚血負荷後も機能を回復でき、小脳や海馬と比較して、虚血に寛容であることが推測された。また、前庭小脳における虚血刺激に対する自発発火の増

加は前庭小脳に有意に高く、虚血に対する易感受性が示唆された。

3. 内耳におけるマイクロRNAに関する研究(池園哲郎)

A. 研究目的

マイクロRNA(miRNA)は小さな非翻訳RNAで、発生、分化制御、腫瘍発生、ウイルス感染など様々な生命活動にかかわることが明らかになってきている。これまでヒト内耳でのmiRNAについての報告は極めて少ない。高齢者剖検例の内耳組織を用いてmiRNA arrayによる、ヒト内耳miRNA発現の網羅的解析を行った。

B. 研究方法

60歳以上の高齢者9例(男4,女5)人の剖検時に側頭骨を切り出しその内耳組織から抽出したtotal RNAを用いた。5例は75歳未満の高齢者、4例は90歳以上の超高齢者であった。

Applied Biosystems 7900HTによるリアルタイムPCRを行い、SDS v2.3、RQ managerにて解析した。これらの解析結果をt-statistic ($p < 0.05$) かつFC (≥ 2)、SAM ($p < 0.05$)、Rank products (FDR < 0.1)の3種の解析法を用いて、高齢者・超高齢者間、男女間の比較を行った。

C. 研究結果

アレイで解析できるmiRNA713種のうち最少で191種、最多で227種の発現を認めた。75歳未満の高齢者と90歳以上の超高齢者で比較したところ、hsa-miR-30b、hsa-miR-374aの2つのmiRNAが高齢者群で超高齢者群に比して発現量が増加していた。また、男女で比較したところ、hsa-miR-183、hsa-miR-135a、hsa-miR-338-3pが男性で増加、hsa-let-7g、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-28-3pが女性で増加していた。また、DFNA50の原因遺伝子であり、内耳有毛細胞の機能維持に重要とされるmiR-96は一部で発現の低下を認めた。

D. 考察・結論

内耳性難聴の病因遺伝子、COCH遺伝子に関する分子生物学的研究を進めた。これまでほとんど研究されていない内耳miRNAについては、メニエール病を含む内耳疾患への関与の可能性があり、本研究結果は、メニエール病臨床の実際に役立つことが期待される。

4. メニエール病における神経内分泌ホルモン動態の検討(青木光広)

A. 研究目的

メニエール病ではめまいの制御はある程度可能であるのに対し、聴力予後は必ずしも良好ではない。メニエール病症例における神経内分泌ホルモンと聴力レベルの関連性を検討した。

B. 研究方法

メニエール病確実例20名と耳鳴を伴う一側感音難聴症例21名(耳鳴症群)を対象に、コルチゾール、バズプレッシン、アルドステロン、プロラクチン、エストラジオール、テストステロン、ジヒドロエピアンドロステロンサルフェートを計測、両群の難聴の程度、耳鳴の大きさとの関連を評価した。これらの計測と臨床評価は、初回と12ヶ月後に行った。

C. 研究結果

メニエール病群では12ヶ月後に高音部とくに2kHzの有意な聴力レベル悪化を認めた。一方、耳鳴症群では変化はみられなかった。メニエール病群では初回、12ヶ月後ともにコルチゾール値と高音部聴力レベルの間に有意な正の相関がみられた。耳鳴症群ではこれらの相関はみられなかった。なお、その他のホルモン値と聴力レベルの間に有意な差は見られなかった。

D. E. 考察・結論

コルチゾールが、メニエール病における聴力予後、とくに高音部の聴力予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。慢性ストレス症例やうつ病症例ではコルチゾールが高いことが知られている。今回の結果は、メニエール病の難聴増悪に関係するストレスが、具体的なホルモンレベルに影響を及ぼすことを示唆した点で注目される。

VI. 前庭障害の治療、前庭器保護に関する基礎的研究(山下裕司)

A. 研究目的

下記3薬剤について、前庭障害への治療、前庭保護効果を検討した。

1. アミトリプチリン全身投与、2. IGF-1由来のペプチドSSSR、3. サブスタンスP (SP)、FGLM-NH₂+SSSR混合液

B. 研究方法

1. モルモット一側中耳腔にクロロホルムを注入、前庭障害を作成した。アミトリプチリン、1週間連日腹腔内投与し、障害前、障害後1ヶ月での前庭機能をVORで評価した。
2. ネオマイシン単独、ネオマイシン+SSSを作

用したマウス培養卵形嚢を用い、培養終了後に免疫染色を行い、顕微鏡下に単位面積あたりの有毛細胞数を評価した。

3) モルモット一側内耳にAMPAを注入して障害モデルを作成、浸透圧ポンプでSP、IGF-1、FGLM-NH₂+SSSR混合液、人工外リンパ液を鼓室内投与、急性期自発眼振の変化と、振子様回転刺激によるVORを測定した。

C. 研究結果

1. アミトリプチリン投与群では、対照群に対して障害後1ヶ月の時点でのVOR gainが回復傾向にあった。

2) 24時間培養後の残存有毛細胞は、ネオマイシン単独群では、24時間の培養後に有毛細胞は約50%に減少していた。ネオマイシン+SSSR群では、有毛細胞密度の減少が有意に抑制されていた。

3) SP投与群、FGLM-NH₂+SSSR混合液投与群では薬物投与後、対照群に比して速やかに自発眼振が軽減し、また薬物投与3日後においてVORの低下が有意に抑制された。

D. E. 考察・結論

今回、実験した3剤により前庭障害に対する回復効果、障害予防効果が確認された。今後の臨床的応用について、薬剤投与経路、全身的・局所的安全性の検討が必要である。

VII. 体性感覚、視覚と前庭系の関与に関する研究

1. 体性感覚が耳石眼反射に与える影響(肥塚泉)

A. 研究目的

自己受容器への入力を活用した前庭訓練法の開発を目的に、自己受容器の、前庭一眼反射に対する影響について検討を加えた。

B. 研究方法

振子様回転刺激(周波数: 0.32 Hz, 最大角速度: 60°/秒)と体性感覚刺激を同時に20分間加えた。刺激前後のVORの利得を比較した。回転椅子に傾斜を加えない状態(垂直軸回転: earth vertical axis rotation: EVAR)と、傾斜を30度加えた状態(偏垂直軸回転: off-vertical axis rotation: OVAR)の2通りの刺激を加えた。

C. 研究結果

体性感覚刺激を加えた後、EVARの利得の有意な低下を認めた。一方、OVARの利得には有意な変化を認めなかった。コントロール群で

は両者共有意な変化を認めなかった。

これまでに、振り様回転刺激と体性感覚刺激を40分間同時に加えると刺激後、半規管-眼反射の利得が低下すること、20分間刺激でも同様に利得が低下することを報告してきた。

D. E. 考察・結論

体性感覚刺激が前庭-眼反射のうち、耳石-眼反射に及ぼす影響について検討を加えた。体性感覚刺激により耳石-眼反射の利得は、半規管-眼反射とは異なり増加する傾向を示した。今回用いた体性感覚刺激は、被験者の体幹（両肩）左右方向の直線加速度に相当する刺激となるので、直線加速度が適刺激である耳石-眼反射には対しては、合目的な感覚情報として脳内で処理された結果、これを促進する方向に可塑性が生じ、利得が増加したと考えられた。今後、体性感覚入力を用いた前庭訓練法を考案する際には、体性感覚刺激の刺激方向を考慮することが必要と思われた。

2. 視覚と前庭覚の相互関与に関する研究(土井勝美)

A. 研究目的

最近、汎用されている3次元映像の平衡覚への影響については不明な点が多い。今回、ヴァーチャル映像装置(CAVE)によって作成した3次元映像を用いて、視覚入力と前庭入力を矛盾させることによる、自覚症状と体平衡機能に与える影響を検討した。

B. 研究方法

視覚条件の運動提示時間、運動種類、運動方向を各々変化させ、Postural stability questionnaire (PSQ) と Simulator sickness questionnaire (SSQ) の2種類のアンケートを用い、低感受性群と高感受性群に分け、自覚症状とふらつきとの関連について解析した。

C. 研究結果

水平、垂直、前後方向ともに、刺激提示時間の長い条件でふらつきが大きかった。PSQでは、高感受性群でのみ、テクスチャの運動条件によって、平行条件より回転条件で大きなふらつきが見られた。SSQでは、特定のスコアについて、高感受性群でのみ、視覚刺激の運動提示時間によるふらつきに差が見られた。

D. E. 考察・結論

全ての刺激方向で刺激提示時間が長い(視覚的に歩行停止までの距離が短い)条件でふらつきが大きく、動く広告などは、階段前や

曲がり角など歩行速度が変化する場所に設置すると、ふらつきを増悪させる危険性があることが示唆された。また、PSQ、SSQにおいて高感受性群で刺激の種類の影響を受けやすく、平行刺激よりも回転刺激の方がふらつきへの影響が大きい可能性が考えられた。

VIII. メニエール病および前庭機能障害評価のための諸検査に関する研究

1. メニエール病の画像診断に関する研究-機能的内リンパ水腫推定検査との比較について(宇佐美真一)

A. 研究目的

当研究班では3T-MRIを用いてガドリニウム(Gd) 鼓室内投与による内リンパ水腫の診断の有用性に関する研究を継続してきた。今回、従来からの内リンパ水腫推定検査であるグリセロールテスト、蝸電図と3T-MRIの結果を対比し、内リンパ水腫診断における機能検査と画像検査の有効性につき比較検討した。

B. 研究方法

グリセロールテスト、蝸電図および3T-MRI(両側Gd鼓室内投与)の3検査を全て施行したメニエール病確実例19名を対象とし、それぞれの陽性率を比較検討した。

C. 研究結果

内リンパ水腫陽性率はグリセロールテスト58%、蝸電図58%、両者を組み合わせた場合の陽性率は74%あった。一方、3T-MRIによる陽性率は95%であった。

D. E. 考察・結論

3T-MRIによる内リンパ水腫の診断は、従来のグリセロールテスト、蝸電図に比較して、同等あるいはそれ以上に有効であることが確認できた。

2. 眼振緩徐相と急速相のベクトル分析に関する研究(伊藤壽一)

A. 研究目的

眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は約180度と考えられている。この現象の実際について、最新の光学的記録・分析法により分析した。

B. 研究方法

赤外線CCDカメラで記録した眼振につきベクトル分析を行い、末梢前庭障害と椎骨脳底動脈循環不全(VBI)について比較した。

C. 研究結果

正常被験者の温度性眼振、末梢前庭障害の眼振では緩徐相と急速相のベクトル差は概ね180度であったが、VBIでは180度から大きく離れ複雑に運動していた。

D. E. 考察・結論

従来、180度と考えられていた眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は、VBI症例では複雑となることが確認され、前庭障害の鑑別診断に応用できることが期待された。

IX. メニエール病、その他の前庭障害に関する臨床的研究

1. 就寝頭位と良性発作性頭位めまい症発症の関係(武田憲昭)

A. 研究目的

BPPVの原因は半規管内あるいはクプラに付着したデブリと考えられ、就寝頭位との関連が指摘されている。決まった姿勢で眠る習慣のあるBPPV患者について、好む頭位と患側との関連、治癒期間の違いについて検討した。

B. 研究方法

患側が確定できた後半規管型BPPVと外側半規管型BPPV(半規管結石タイプ)の確実例計162例を対象に調査し、他の末梢性めまい41例と比較した。

C. 研究結果

後半規管型BPPV症例では、他の末梢性めまい症例に比べ低い枕を好む割合が有意に高かった。外側半規管型BPPV症例ではこの傾向はみられなかった。後半規管型BPPV症例では、外側半規管型BPPV症例、他の末梢性めまい症例に比べて、患側を下にして眠る習慣の割合が有意に高かった。なお、就寝頭位とめまい消失過程の関連性はなかった。

D. E. 考察・結論

BPPV発症、患側と枕の高さとの関連が明らかとなった。この結果は、従来から言われてきた後半規管型BPPVの病態が管内あるいはクプラのデブリであるとの考えを補完するとともに、BPPVの発症予防、再発防止のために有用な情報であると考えられた。

2. メニエール病の新しい疾患概念と治療法(高橋正紘)

メニエール病に関する、多数患者の集計分析、生活実態調査、患者群と地域住民のアンケート調査の比較から、発症の有害要因が我

慢や奉仕に対する報酬不足であることが判明した。さらに、有酸素運動が現行のいかなる治療方法よりも有効なことが判明しつつある。

これらの諸点から、メニエール病の新しい疾患概念を呈示し、生活指導の実際と新治療としての有酸素運動の有効性に関して概説した。

3. 難治性メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対する経鼓膜的中耳加圧治療(渡辺行雄)

A. 研究目的

メニエール病に対する中耳加圧治療(Meniett®)は、1990年代後半に欧米で一般臨床に導入され、難治例に対し高い有効率が報告されているが、本邦では医療機器として未承認のため臨床使用上種々の制限がある。本研究班では、平成20年度から本邦で滲出性中耳炎治療機である鼓膜マッサージ機による経鼓膜的中耳加圧治療を導入しており、今回、その有効性を検定した。

B. 研究方法

Meniett®では、鼓膜換気チューブを挿入し正円窓経由で内耳が加圧されるが、鼓膜マッサージ機の刺激法では直接鼓膜を加圧し、耳小骨経由で卵円窓、中耳圧経由で正円窓の双方が加圧される。この装置のようなパルス刺激では、卵円窓経由の圧が優位とされている。保存的治療でめまい発作抑制が困難な難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫症例に対し1回3分、1日3回の加圧治療を行った。使用薬剤は継続した。

C. 研究結果

本研究班の研究開始から2年6ヶ月の間に15例に対しこの治療を行った。5名はめまい発作消失のために治療を終了、残りの10例においてめまい発作抑制が可能で、無効例はなかった。治療効果はMeniett®より早期に発現した。現在まで特別な副作用の報告はない。

D. E. 考察・結論

今回使用した機器によりMeniett®と同等かそれ以上の治療効果が確認された。本機は本邦において医療機器として承認されている機器であり、入手が容易であること、一般診療所における加療が可能であること、鼓膜チューブ挿入が不要で必要時直ちに治療が開始できる利点がある。今後、本研究班発の情報として難治性内リンパ水腫疾患への使用を拡大して行きたい。

X. 難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクトによるメニエール病遺伝子解析

本研究は、平成21年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班(研究代表者:宇佐美真一、本研究 研究協力者)により実施された研究を当研究班が引き続いて継続したものである。

A. 研究目的

メニエール病を中心とした難治性内耳疾患の発症機序の推定、薬剤効果の解明などの研究の基盤情報となる生体試料(DNA)を収集するプロジェクトが進行しており、本年度は11月30日現在、メニエール病128例、遅発性内リンパ水腫8例、良性発作性頭位めまい症3例の試料収集が行われている。今回は、これらからメニエール病発症に関連する遺伝子(多型を含む)を同定することを目的とした。

B. 研究方法

メニエール病患者96名を対象に、メニエール病との関連が指摘されている遺伝子を中心に相関解析を行った。解析を行う遺伝子多型は、Hapmap Japan Projectのデータベースの情報を基に、日本人における連鎖不平衡ブロックの情報および日本人における遺伝子多型の頻度を参考に選定したApplied Biosystems社のStep One Plus™およびTaq Man Genotyping Assayを用いた。

C. 研究結果

今回解析したSNPsに関してはメニエール病患者群とコントロール群との間に有意差は認められなかった。

D. E. 考察・結論

今回はメニエール病の特徴を示すには至らなかったが、今後、解析対象人数を増やすとともに、解析対象遺伝子を増やすことにより、メニエール病の発症に関与する遺伝子を同定することが可能であると期待される。

(倫理面への配慮)

上記の各研究において各研究施設では、動物実験においては施設毎の動物実験に関する規定を遵守、臨床試験においては、被験者に対する十分な説明を行い承諾を得て行い、必要な場合は各施設の倫理委員会の承認を受けた試験である旨記載されている。この総括では個々の部分の記載を割愛したので、詳細は各研究報告書を参考にさせていただきたい。

F. 健康危険情報

全項目でなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, Ikezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the peripheral vestibular disorder research committee of Japan. *Acta Otolaryngol*, 130:1135-1140, 2010.
- Fushiki H, Ishida M, Sumi S, Naruse A, Watanabe Y: Correlation between canal paresis and spontaneous nystagmus during early stage of acute peripheral vestibular disorders. *Acta Otolaryngol*, 130:1352-1357, 2010.
- Fushiki H, Junicho M, Kanazawa Y, Aso S, Watanabe Y: Prognosis of sudden low-tone loss other than acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 130:559-564, 2010.
- Aoki M, Hayashi H, Kuze B, Mizuta K, Ito Y. The association of the plasma vasopressin level during attacks with a prognosis of Meniere's disease. *International Journal of Audiology*, 49: 1-6, 2010.
- 青木光広, 西堀丈純, 浅井雅幸, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次, 宮田英雄: メニエール病に対するMeniettによる中耳加圧療法の臨床的検討. *Equilibrium Res*, 69:418-423, 2010.
- Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 130: 10-16, 2010.
- 高橋正紘. 生活指導と有酸素運動によるメニエール病の治療. *Otology Japan*, 20:727-734,

- 2010.
- Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T. CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. *Acta Otolaryngol*, 130:881-887, 2010.
 - Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T. Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament. *Acta Otolaryngol*, 130: 868-880, 2010.
 - Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T. Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct. *Audiol Neurootol*, 15:247-253, 2010.
 - Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T. The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol*, 15:168-174, 2010.
 - 池園哲郎, 清千鶴子, 酒主敦子, 小泉康雄, 新藤晋, 八木聰明: めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較. *Equilibrium Res* 69(1):16-26, 2010.
 - Taura A, Taura K, Choung YH, Masuda M, Pak K, Chavez E, Ryan AF: Histone deacetylase inhibition enhances adenoviral vector transduction in inner ear tissue. *Neuroscience*. 166:1185-1193, 2010.
 - Taura A, Kikkawa Y, Nakagawa T, Ito J: Hydrogen protects vestibular hair cells from free radicals. *Acta Otolaryngol*, 563:95-100, 2010.
 - Taura A, Ohgita H, Funabiki K, Miura M, Naito Y, Ito J: Clinical study of vertigo in the outpatient clinic of Kyoto University Hospital. *Acta Otolaryngol*, 563:29-33, 2010.
 - Ogita H, Taura A, Funabiki K, Miura M, Ito J. Clinical and epidemiological study on inpatients with vertigo at the ENT Department of Kyoto University Hospital. *Acta Otolaryngol*, 563:34-38, 2010.
 - Angunsri N, Taura A, Nakagawa T, Hayashi Y, Kitajiri S, Omi E, Ishikawa K, Ito J. Insulin-like growth factor 1 protects vestibular hair cells from aminoglycosides. *Neuroreport*, 2010, Epub ahead of print.
 - Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of Microperoxidase in Marginal Cells Is Mainly Regulated by RhoA Signaling Cascade, but Not by Rho-Associated Protein Kinase, Myosin Light-Chain Kinase and Myosin Phosphatase. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 73: 1-8, 2011.
 - Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of MPO in marginal cells is regulated by PKC, protein phosphatase, ERK and PI3-K signaling cascades, but not by PKA and MEK signaling cascades. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 72:188-195, 2010.
 - 肥塚 泉: 前庭眼反射を用いた検査(温度眼振検査, 回転刺激検査). *耳喉頭頸*, 82:109-114, 2010.
 - 肥塚 泉: 耳石-眼反射を用いた耳石器検査法. *Equilibrium Res* 69:161-167, 2010.
 - 肥塚 泉: 眼球運動. *耳科頭頸*, 82:1457-1463, 2010.
 - Sugita-Kitajima A, Sato S, Mikami K, Mukaide M, Koizuka I: Does vertigo disappear only by rolling over? Rehabilitation for benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol*, 130:84-88, 2010.
 - Sugita-Kitajima A, Koizuka I: Neuro-Behcet disease with dizziness. *Auris Nasus Larynx*, 37:229-232, 2010.
 - 宮本康裕, 三上公志, 鈴木一輝, 深澤雅彦, 肥塚 泉: 体性感覚入力に及ぼす影響. *Equilibrium Res*, 69: 437-444, 2010.
 - Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M: Effects of age and sex on the expression

- of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*, 130: 204-214, 2010.
- Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M: Subjective visual vertical in patients with ear surgery. *Acta Otolaryngol*, 130: 576-582, 2010.
 - Otsuka K, Suzuki M, Shimizu S, Konomi U, Inagaki T, Iimura Y, Hayashi M, Ogawa Y: Model experiments of otoconia stability after canalith repositioning procedure of BPPV. *Acta Otolaryngol*, 130:804-809, 2010.
 - Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu A, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Motohashi R :Morphological change of the cupula due to an ototoxic agent -A comparison with semicircular canal pathology-. *Acta Otolaryngol*, 130:652-658, 2010.
 - Kawaguchi S, Hultcrantz M, Jin Z, Ulfendahl M, Suzuki M: Vestibular morphology in the German Waltzing guinea pig. *J Otolaryngol Head & Neck Surg*, 39: 115-21, 2010.
 - Kitajima N, Otsuka K, Ogawa Y, Shimizu S, Hayashi M, Ichimura A, Suzuki M: Auditory-pupillary responses in deaf subjects. *J Vestib Res*, 20: 373-80, 2010
 - Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Shimizu S: Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. *Acta Otolaryngol*, 130:1092-1096, 2010.
 - Yukawa K, Hagiwara A, Ogawa Y, Nishiyama N, Shimizu S, Kawaguchi S, Nakamura M, Ito H, Tomiyama S, Suzuki M: Bilateral progressive hearing loss and vestibular dysfunction with inner ear antibodies. *Auris Nasus Larynx* 37:223-228, 2010.
 - Tanaka H, Tanigawa T, Suzuki M, Otsuka K, Inafuku S: Effects of MRI contrast agents (Omniscan) on vestibular end organs. *Acta Otolaryngol*, 130:17-24, 2010.
 - 小川恭生, 萩原 晃, 清水重敬, 稲垣太郎, 大塚康司, 林 麻美, 鈴木 衛: 内耳性めまいが疑われ当科を受診した脳血管障害症例の急性期眼振所見. *Equilibrium Res* 69:27-38, 2010.
 - 品田恵梨子, 鈴木 衛, 河口幸江, 西山信宏, 萩原 晃, 小川恭生, 河野 淳: 半規管瘻孔症例の臨床的検討. *耳鼻と臨床*, 56:1- 7, 2010.
 - 近藤貴仁, 小川恭生, 大塚康司, 北島尚治, 稲垣太郎, 清水重敬, 小林賀子, 鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症として治療されていた後下小脳動脈領域の小脳梗塞例. *Equilibrium Res*, 69:213-217, 2010.
 - 北島尚治, 北島明美, 渡邊雄介, 鈴木 衛: メニエール病に対するハーブティー療法の試み. *日本補完代替医療学会*, 7:95-102, 2010.
 - Takumida M, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 130:196-203, 2010.
 - Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M: Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*, 130:204-214, 2010.
 - Takumida M, Anniko M: Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 131:142-146, 2011.
 - Imai T, Horii A, Takeda N, Higashi-Shingai K, Inohara H: A case of apogeotropic nystagmus with brainstem lesion: An implication for mechanism of central apogeotropic nystagmus. *Auris Nasus Larynx*, 37:742-746, 2010.
 - Imai T, Takeda N, Ito M, Inohara H. : Natural course of positional vertigo in patients with apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larunx*, 38:2-5, 2011.
 - Umehara H, Mizuguchi H, Mizukawa N, Matsumot M, Takeda N, Senba E, Fukui H: Innervation of histamine neurons in the caudal part of the arcuate nucleus of hypothalamus and their activation in response to food deprivation under scheduled feeding. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*, 32:733-736, 2010.
 - Umehara H, Mizuguchi H, Mizukawa N,

- Matsumot M, Takeda N, Senba E, Fukui H: Deprivation of anticipated food under scheduled feeding induces c-Fos expression in the caudal part of the arcuate nucleus of hypothalamus through histamine H1-receptors in rats: potential involvement of E3 subgroup of histaminergic neurons in tuberomammillary nucleus. *Brain Res*, 2011, in press.
- 関根和教, 今井貴夫, 立花文寿, 松田和徳, 佐藤 豪, 武田憲昭: 咀嚼によりめまいが誘発されたCosten症候群症例. *Equilibrium Res*, 69:47-51, 2010.
 - 戸田直紀, 高橋美香, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭: Hunt症候群における聴力障害の検討. *Facial N. Res. Jpn*, 30: 75-77, 2010.
 - 高橋美香, 戸田直紀, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭: 上前庭神経障害によるめまいと考えられた不全型Hunt症候群症例. *Facial N. Res. Jpn*, 30:179-180, 2010.
 - Imai T, Horii A, Takeda N, Kitahara T, Higashi-Shingai K, Inohara H: A case of apogeotropic nystagmus with brainstem lesion: An implication for mechanism of central apogeotropic nystagmus. *Auris Nasus Larynx* 37: 742- 746, 2010.
 - Maekawa C, Kitahara T, Kizawa K, Okazaki S, Kamakura T, Horii A, Imai T, Doi K, Inohara H, Kiyama H: Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease. *J Neuroendocrinol* 22:1157-1164, 2010.
 - Horii A, Kitahara T, Osaki Y, Imai T, Kukuda K, Sakagami M, Inohara H: Intractable benign paroxysmal positioning vertigo: long-term follow-up and inner ear abnormality detected by three-dimensional magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol* 31: 250-255, 2010.
 - Kizawa K, Kitahara T, Horii A, Maekawa C, Kuramasu T, Kawashima T, Nishiike S, Doi K, Inohara H: Behavioral assessment and identification of a molecular marker in a salicylate- induced tinnitus in rats. *Neuroscience*, 165:1323-32, 2010.
 - Hikita-Watanabe N, Kitahara T, Horii A, Kawashima T, Doi K, Okumura S: Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 130: 79-83, 2010.
 - Terao K, S. Cureoglu, PA. Schachern, MM. Paparella, Morita N, Sato T, Mori K, Murata K, Doi K: Marrow-middle ear connections: a potential cause of otogenic meningitis. *Otol Neurotol*, 32: 77-80, 2010.
 - 中本哲也, 御厨剛史, 菅原一真, 山下裕司: 蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインの動向. *頭頸部自律神経*, 24:15-17, 2010.
 - 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: AMPAによる末梢前庭障害におけるサブスタンスPの影響. *頭頸部自律神経* 24:18-19, 2010.
 - 福田裕次郎, 岡崎吉紘, 中本哲也, 橋本 誠, 山下裕司: ふらつきで受診した Creutzfeldt-Jakob病例. *耳鼻臨床*, 104: 97-101, 2011.
- ## 2. 学会発表
- 将積日出夫, 小林美幸, 十二町真樹子, 安村佐都紀, 坪田雅仁, 藤坂実千郎, 渡辺行雄: 厚生労働省前庭機能異常調査研究班による遅発性内リンパ 水腫患者調査結果. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, Ikezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the peripheral vestibular disorder research committee of Japan. 26th Bárány Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik.
 - Shojaku H, Watanabe Y, Mineta H, Aoki M, Tsubota M, Watanabe K, Goto F, Shigeno K: Long-term Effects of the Meniett Device in Japanese Patients with Meniere's Disease or Delayed Endolymphatic Hydrops. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 十二町真樹子, 将積日出夫, 浅井正嗣, 藤坂実千郎, 渡辺行雄: 難治性メニエール病に対す

- る経鼓膜的圧刺激による中耳加圧治療. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- 上田直子, 浅井正嗣, 渡辺行雄: 両側前庭機能低下例の重心動揺検査. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - Aoki M, Nishihori T, Asai M, Kuze B, Mizuta K, Ito J, Miyata H: Clinical effects of transtympanic micropressure therapy using Meniett® on Meniere's disease. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - Fukuoka H, Takumi Y, Miyagawa M, Tsukada K, Oguchi T, Usami S: Comparison of the Diagnostic Value of 3T-MRI after Intratympanic Injection of GBCA, Electrocochleography, and Glycerol Test in Patients with Meniere's Disease. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 高橋正紘: 有酸素運動の効果からみた、メニエール病発症と回復の機序. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - Takahashi M: Effects of aerobic exercise on vertigo and hearing loss in patients with Meniere's disease. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 関根久遠, 池園哲郎, 木村百合香, 片岡遼平, 椎葉恭子, 新藤 晋, 喜多村健, 八木聰明, 大久保公裕: 高齢者剖検例の内耳における microRNA の発現. 第20回日本耳科学会, 2010, 10.
 - 松田 帆, 池園哲郎, 新藤晋, 関根久遠, 椎葉恭子, 八木聰明, 大久保公裕: 人工内耳埋込術を施行した好酸球性中耳炎の1症例. 第20回日本耳科学会, 2010, 10.
 - 新藤 晋, 池園哲郎, 岩崎 聡, 稲井俊太, 八木聰明, 大久保公裕: いわゆる“特発性外リンパ瘻”症例 15 例の検討. 第20回日本耳科学会, 2010, 10.
 - 田浦晶子, 扇田秀章, 船曳和雄, 伊藤壽一: 眼振ベクトル解析による検討. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 扇田秀章, 船曳和雄, 田浦晶子, 荻野枝里子, 伊藤壽一: コンピュータを用いた Square Drawing Test の記録及び解析. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - Taura A: Espin gene transduction onto damaged inner ear sensory epithelia. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders. Nov 2010.
 - 西村将彦, 柿木章伸, 西岡理恵, 兵頭政光, 土井勝美, 竹田泰三: ラット球形嚢における AQPサブタイプ・V₂-R・NKCCサブタイプの発現について. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 愛媛.
 - 柿木章伸, 江上直也, 山嵜達也, 西岡理恵, 竹田泰三: 内リンパ水腫動物の前庭機能 (第2報). 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - Kakigi A, Egami N, Sakamoto T, Nishioka R, Hyodo M, Takeda T, Yamasoba T: Vestibular Function in A New Animal Model for Meniere's Disease. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 北島明美, 肥塚 泉: 振子様 OVAR を用いた聴神経腫瘍症例の検討. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 宮本康裕, 三上公志, 鈴木一輝, 深澤雅彦, 肥塚 泉: 体性感覚入力が耳石-眼反射に及ぼす影響. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 北島明美, 肥塚 泉: 体性感覚入力の前庭-眼反射への影響第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - Suzuki M, Iimura Y, Konomi U, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Ogawa Y: Physiological effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. 26th Barany Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik.
 - Ogawa Y, Otsuka K, Inagaki T, Kondo T, Shimizu S, Suzuki M: Subjective visual vertical in vestibular neuritis and sudden deafness. 26th Barany Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik.
 - Otsuka K, Konomi U, Suzuki M, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Kondo T: Effect of an ototoxic agent on copular morphology - a comparison with semicircular canal pathology -. 26th Barany Society Meeting 2010, 8, Reykjavik.
 - Inagaki T, Suzuki M, Iimura Y, Otsuka K, Shimizu S, Konomi U, Ogawa Y: The effect