

- of morphological cupula change on caloric response. 26th Barany Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik.
- Suzuki M, Konomi U, Otsuka K, Iimura Y, Inagaki T, Kondo T, Ogawa Y: Morphological change of the cupula and its effect on the semicircular canal activity. 47th Inner Ear Biology Workshop, 2010, 9, Prague.
 - Otsuka K, Konomi U, Suzuki M, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Kondo T: Morphological change of the semicircular canal cupula due to an ototoxic agent - a new etiology of positional vertigo -. 13th Korea Japan Joint Meeting 2010, 9, Seoul.
 - Inagaki T, Suzuki M, Iimura Y, Otsuka K, Shimizu S, Konomi U, Ogawa Y: Effect of morphological cupula change on the ampullary nerve activity. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010, 11, Kyoto.
 - Shimizu S, Cureoglu S, Yoda S, Suzuki M, Paparella MM: Blockage of longitudinal flow in Meniere's disease. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010, 11, Kyoto.
 - Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Iimura Y, Kondo T, Ogawa Y: Morphological change of the cupula and its effect on the ampullary nerve potentials after mechanical rupturing of the membranous labyrinth. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010, 11, Kyoto.
 - Kobayashi N, Kitajima N, Ogawa Y, Otsuka K, Inagaki T, Suzuki M: Auditory-pupillary responses in benign paroxysmal positional vertigo. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 小川恭生, 林 麻美, 大塚康司, 稲垣太郎, 近藤貴仁, 小林賀子, 北島尚治, 鈴木 衛: 前庭神経炎、突発性難聴における前庭誘発筋電位と自覚的視性垂直位. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 稲垣太郎, 鈴木 衛, 飯村陽一, 大塚康司, 清水重敬, 許斐氏元: クブラの変性が温度刺激反応に及ぼす効果. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 北島尚治, 北島明美, 渡邊雄介, 鈴木 衛: メニエール病へのハーブティー療法の効果について. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 清水重敬, 鈴木 衛: 側頭骨標本における膜迷路閉鎖部位の検討～メニエール病と正常例の比較～. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - 稲垣太郎, 鈴木 衛, Paparella MM: 突発性難聴における前庭の変化 (ヒト側頭骨病理所見). 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - 大塚康司, 小川恭生, 稲垣太郎, 清水重敬, 近藤貴仁, 北島尚治, 許斐氏元, 鈴木 衛: 当科におけるBPPV症例の検討. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 稲垣太郎, 小川恭生, 大塚康司, 近藤貴仁, 鈴木 衛: 末梢性めまい症例における頭部前屈頭位眼振検査の検討. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 野本剛輝, 萩原 晃, 小川恭生, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 近藤貴仁, 鈴木 衛: ゲンタマイシン鼓室内注入後、特異な聴力経過を示した1例. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 近藤貴仁, 鈴木 衛, 許斐氏元, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小川恭生: 膜迷路障害モデルにおけるクブラの形態変化. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 北島尚治, 北島明美, 鈴木 衛: ハーブティーを用いたメニエール病の緩解期治療. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 田中弘一, 谷川 徹, 片平信行, 野々山 宏, 鈴木 衛, 大塚康司, 植田広海: 末梢前庭器に対するMRI用造影剤 (オムニスキャン) の直接的影響. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 高安幸弘, 紫野正人, 齋藤彩子, 岡宮智史, 高橋克昌, 宮下元明, 古屋信彦: 前庭小脳プルキンエ細胞sEPSC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. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 紫野正人, 高安幸弘, 高橋克昌, 宮下元明, 岡宮智史, 古屋信彦: 内側前庭神経核ニューロンの虚血耐性. 第69回日本めまい平衡医学会

- 会, 2010, 11, 京都.
- 工田昌也, 平川勝洋: バゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 工田昌也: 教育セミナー: 内耳感覚細胞障害の病態. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 7, 松山.
 - Sekine K, Sato G, Matsuda K, Imai T, Takeda N: Efficacy of Postural Restriction in Treated Patient with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. The 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 関根和教, 今井貴夫, 佐藤 豪, 松田和徳, 武田憲昭: 方向交代性頭位眼振の3次元主軸解析. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 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. 第33回日本顔面神経研究会, 2010, 5, 福岡.
 - 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Zoster Herpete症例. 第33回日本顔面神経研究会, 2010, 5, 福岡.
 - 神村盛一郎, 関根和教, 高橋美香, 合田正和, 武田憲昭: エアーカロリック検査の刺激条件の検討. 第36回中国四国地方部会連合学会, 2010, 6, 岡山.
 - 千田いづみ, 阿部晃治, 陣内自治, 宇高二良, 田村公一, 武田憲昭: 両側感音難聴と両側顔面神経麻痺を合併したMPO-ANCS陽性例. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - 関根和教, 佐藤 豪, 松田和徳, 武田憲昭: 小型無線モーションレコーダを用いた動的平衡機能検査. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 佐藤 豪, 松田和徳, 関根和教, 武田憲昭: 良性発作性頭位めまい症と睡眠習慣. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 今井貴夫, 増村千佐子, 宇野敦彦, 西池季隆, 武田憲昭, 堀井 新, 北原 紘, 真貝佳代子, 猪原秀典: Epley法で治療した後に前半規管型良性発作性頭位めまい症に変化したと思われる眼振の責任半規管の同定. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 松岡百世, 高橋美香, 東 貴弘, 中村克彦, 関根和教, 佐藤 豪, 松田和徳, 武田憲昭: 上前庭神経障害によるめまいと考えられたZoster Sine Herpete 症例. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 神村盛一郎, 千田いづみ, 阿部晃治, 田村公一, 宇高二良, 陣内自治, 武田憲昭: 両側感音難聴と顔面神経麻痺をきたしたMPO-ANCA陽性例. 第36回四国四県地方部会連合学会, 2010, 12, 香川.
 - Imai T, Uno A, Nishiike S, Kitahara T, Horii A, Takeda N, Inohara H: 3D analysis of benign positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semi-circular canal. 25th Barany Society Meeting, 2010, 11, Kyoto.
 - 岡崎鈴代, 西池季隆, 堀井 新, 北原 紘, 宇野敦彦, 今井貴夫, 猪原秀典, 渡邊 洋: 仮想現実による光流動刺激が姿勢制御に与える影響. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 今井貴夫, 増村千佐子, 宇野敦彦, 西池季隆, 武田憲昭, 堀井 新, 北原 紘, 真貝佳代子, 猪原秀典: エプリー法で治療した後に前半規管型良性発作性頭位めまい症に変化したと思われる眼振の責任半規管の同定. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: サブスタンスPおよびFGLM投与による末梢前庭保護効果. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 橋本 誠, 池田卓生, 岡崎吉紘, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: video-oculography (VOG)により定量化した眼振記載法. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 御厨剛史, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 内耳熱ショック蛋白質と凝集体についての検討. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
 - 田原晋作, 福田裕次郎, 橋本 誠, 御厨剛史, 金川英寿, 山下裕司: ふらつきを主訴に受診したクロイツフェルト・ヤコブ病の1症例. 第36回中国四国地方部会連合学会, 2010, 6, 岡山.
 - 山下裕司: 前庭神経炎とめまいを伴う突発性難聴. 第27回日本めまい平衡医学会医師講習会, 2010, 6, 宇部市.
 - 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クロイツ

- エルト・ヤコブ病の1症例. 第72回耳鼻咽喉科臨床学会, 2010, 7, 倉敷.
- 御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 山下裕司: 進行性難聴モデルの蝸牛内凝集体についての検討. 第4回聴覚アンチエイジング研究会, 2010, 7, 東京.
 - 菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: サプリメントによる内耳保護効果について. 第4回聴覚アンチエイジング研究会, 2010, 7, 東京.
 - Sugahara K, Mikuriya T, Hirose Y, Fukuda Y, Toyota H, Takeno K, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H: The protective effect of resveratrol on vestibular hair cells death. 26th Barany Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik (Iceland).
 - Yamashita H, Shimogori H, Toyota H, Takeno K, Sugahara K, Hashimoto M: Unilateral intra perilymphatic infusion of sub-stance P facilitates vestibular functional recovery against AMPA-induced vestibulotoxicity. 26th Barany Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik (Iceland).
 - Yamashita H, Sugahara K, Mikuriya T, Hirose Y, Shimogori H: The Role of HSF1 in the Maintenance of the Inner Ear Function. 13th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2010, 2010, 9, Seoul.
 - 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: AMPAによる末梢前庭障害に対するFGLM+SSSRの効果. 第28回頭頸部自律神経研究会, 2010, 9, 大阪.
 - 吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 下郡博明, 山下裕司: FGLM, SSSRによる有毛細胞保護効果について. 第28回頭頸部自律神経研究会, 2010, 9, 大阪.
 - 吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: IGF-1, サブスタンスPの有毛細胞に対する安全性について. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - 金川英寿, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するサブスタンスPの効果. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: 末梢前庭障害に対するFGLM-NH₂およびSSSR投与. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
 - 菅原一真, 橋本 誠, 御厨剛史, 金川英寿, 下郡博明, 山下裕司: 突発性難聴難治例に対するエダラボン鼓室内投与併用療法について. 第55回日本聴覚医学会, 2010, 11, 奈良.
 - 金川英寿, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するサブスタンスPの効果. 第55回日本聴覚医学会, 2010, 11, 奈良.
 - 御厨剛史, 菅原一真, 金川英寿, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 音響ストレス下での蝸牛内凝集体形成についての検討. 第55回日本聴覚医学会, 2010, 11, 奈良.
 - Yamashita H: The Strategies against the Hair Cell Degeneration with Oto-protective Molecules. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - Shimogori H, Toyota H, Takeno K, Orita H, Sugahara K, Yamashita H: Effect of Unilateral Intra-perilymphatic Infusion of Substance P or P-derived Peptide (FGLM-NH₂) on AMPA-induced Vestibulotoxicity in Guinea Pigs. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - Sugahara K, Mikuriya T, Hashimoto M, Shimogori H, Yamashita H: The Protective Effect of Resveratrol against the Hair Cell Degeneration Induced by Neomycin. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
 - 橋本 誠, 池田卓生, 竹本洋介, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: ファイリングソフトと連動したvideo-oculography (VOG)における画像取込と解析. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: IGF-1 (SSSR), サブスタンスP (FGLM-NH₂)の有毛細胞保護効果. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 豊田英樹, 下郡博明, 竹野研二, 橋本 誠, 菅原一真, 山下裕司: 末梢前庭障害に対するFGLM-NH₂+SSSR混合液の効果. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
 - 下郡博明, 豊田英樹, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: 抗うつ剤と前庭神経系の可塑性. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.

- ・竹本洋介, 橋本 誠, 福田裕次郎, 下郡博明, 山下裕司: 初回のMRI拡散強調画像で検出が困難であったWallenberg症候群の一例. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- ・竹本洋介, 福田裕次郎, 橋本 誠, 橋本智子, 山下裕司: 初回MRI拡散強調画像での検出が困難であったWallenberg症候群例. 第36回中国地方部会連合講演会, 2010, 12, 松江.

H. 知的財産権の出願・登録状況

・特許

(特許取得)

1. 【日本】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学・三菱化学株式会社

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森 彬

特許番号：特許第4172777号（2008年8月22日）

公開番号：特開2004-85552（2004年3月18日）

出願番号：特願2003-182860（2003年6月26日）

2. 【日本】発明の名称：耳治療用成型物

特許権者：学校法人日本医科大学・株式会社高研

発明者：池園哲郎、八木聰明

特許番号：特許第4172808号（2008年8月22日）

公開番号：特開2008-161545（2008年7月17日）

出願番号：特願2006-356080（2006年12月28日）

3. 【外国 中国】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森 彬

特許番号：ZL03815172.3（2007年9月5日）

公告番号：CN100335502-C（2007年9月5日）

出願番号：03815172.3（2003年6月26日）

4. 【外国 オーストラリア】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森 彬

出願番号：2003243985（2003年6月26日）

特許番号：2003243985（2009年7月3日）

特許申請状況

NO. 特許権者、発明者、特許番号等

(特許申請中)

1. 【外国 アメリカ合衆国】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森 彬

出願日：2003年6月26日

出願番号：10/517,778

2. 【外国 EP（ヨーロッパ特許）】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森 彬

出願日：2003年6月26日

出願番号：03736265.4

(特許審査請求中)

1. 【日本】発明の名称：眼振誘発装置

出願人：学校法人日本医科大学

発明者：加藤政利、新藤 晋、野原秀明、池園哲郎、八木聰明

特許出願番号：特願2005-179515（2005年6月20日）

特許公開番号：特開2006-346346（2006年12月28日）

審査請求日：2008年6月12日

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

1. メニエール病診療ガイドラインの作成
2. メニエール病に関する疫学および臨床的調査研究
3. 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
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
5. メニエール病の新しい疾患概念と治療法についての研究
6. メニエール病の画像診断に関する研究
7. 難治性内リンパ水腫疾患(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
8. 難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築と試料分析

研究代表者	渡辺 行雄	富山大学教授
研究協力者	青木 光広	岐阜大学講師
	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

なお、本研究班の研究協力者の研究報告(上記3, 4, 5, 6, 8)は平成22年度総括報告書に記載されているのでこれを参照していただきたい。

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. 難治性内リンパ水腫疾患(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

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。

1. メニエール病診療ガイドラインの作成

本ガイドライン作成は、班研究全体の作業であるが、主導的に編集作業を行った分担研究者渡辺の項で記載する。

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. 研究結果

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・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。

2. 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(男性14例、女性41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の実患者数は約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。

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、こ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。

F. 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. *Otol Jpn*, 20:727-734, 2010.

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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
めまいを伴う遺伝性難聴（DFNA9）の病因遺伝子 COCH に関する
基礎研究ならびにそのトランスレーショナルスタディー
分担研究者 池園 哲郎 日本医科大学准教授

研究要旨

本研究の目的はメニエール病の病態解明、メニエール病の重要な鑑別疾患である外リンパ瘻の確定診断法の確立である。

COCH 遺伝子はめまいを伴う遺伝性難聴（DFNA9）の病因遺伝子である。DFNA9 の臨床症状、所見はメニエール病診断基準と合致しており、メニエール病研究の観点からも近年非常に注目されている疾患である。また COCH 遺伝子の蛋白産物である Cochlin は多くの臨床的に重要な特徴を有することが知られている。

一方マイクロ RNA (miRNA) は 20 から 25 塩基ほどの小さな非翻訳 RNA で、翻訳レベルで遺伝子発現を制御することで、発生、分化の制御や腫瘍の発生、ウィ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おり、近年、非常に注目されている。マウスでは内耳に局在する miRNA も報告されて居り、COCH 遺伝子の発現多様性や様々な内リンパ水腫疾患における病因にも関与している可能性が考えられる。また、miR-96 は遺伝性難聴のひとつである DFNA50 の病因遺伝子として知られており、その他の難聴遺伝子の発現制御に関与している可能性も考えられ、メニエール病を含む内耳性疾患への関与の可能性も考えられる。しかし、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。今回我々は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のでこれを報告する。

A. 研究目的

本研究の目的はメニエール病と同様の症候を呈する DFNA9 原因遺伝子 COCH に関する研究、ならびにメニエール病の重要な鑑別疾患である外リンパ瘻の確定診断法の確立である。

COCH 遺伝子はめまいをきたす遺伝性難聴（DFNA9）の病因遺伝子である。DFNA9 の臨床症状、検査所見は診断基準上メニエール病と診断される。

一方マイクロ RNA (miRNA) は 20 から 25 塩基ほどの小さな非翻訳 RNA で、翻訳レベルで遺伝子発現を制御することで、発生、分化の制御や腫瘍の発生、ウィ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おり、近年、非常に注目されている。耳科学領域においても 2006 年に Weston らによってマウス内耳の miRNA の発現についての報告以来、様々な検討がされており、いくつかの miRNA が内耳有毛細胞に特異的に発現し、有毛細胞の分化や機能維持に重要な役割を果たすことが示唆されている (Weston et al. 2006)。特に miR-183 グループは、哺乳類を含む様々な脊椎動物やショウジョウバエの感覚

毛細胞、さらに線虫の感覚器の支持細胞に発現しており、感覚器の分化や機能維持に重要であることが示されている (Pierce et al. 2008)。また、その中でも miR-96 はその変異によって非症候性の進行性感音難聴 DFNA50 を生じることが報告されている (Mencia A et al. 2009)。このように、miRNA の機能解明は内耳の発生や機能維持、また様々な難聴遺伝子の発現制御に関与している可能性も考えられ、メニエール病を含む内耳性疾患の疾患概念を根本的に変える可能性も考えられる。しかし、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。今回我々は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のでこれを報告する。

B. 研究方法

検体は、他疾患で死亡した 60 歳以上の高齢者 9 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 歳未満の高齢者群、4 例は 90 歳以上の超高齢者であった。また、男性 4 例、女性 5 例であった。Megaplex™ RT Primer Pools

および、TaqMan® MicroRNA RT Kit を用いて逆転写し、TaqMan® Universal Master Mix を用いて TaqMan® Array MicroRNA Card 上でリアルタイム PCR を行った。リアルタイム PCR には Applied Biosystems 7900HT を用い、解析には SDS v2.3、RQ manager を用いた。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

今回解析した 60 歳以上の高齢者 9 人の miRNA の発現状況について検討した。このうち 75 歳未満の男性の 1 サンプルは他のサンプルと比較し、内在性コントロールの発現が極端に少なく解析から除外した。アレイで解析できる miRNA 713 種のうち最少の検体で 191 種、最多の検体で 227 種の発現を認めた。このうち、8 サンプル全てで検出されたものは 130 種あった。75 歳未満の高齢者 4 例と 90 歳以上の超高齢者 4 例を比較したところ、t-statistic ($p < 0.05$) かつ FC (≥ 2)、SAM ($p < 0.05$) の二つの解析法において hsa-miR-30b、hsa-miR-374a の二つの 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、男性 3 例、女性 5 例を比較したところ、t-statistic ($p < 0.05$) かつ FC (≥ 2)、SAM ($p < 0.05$) の二つの解析法において hsa-miR-183、hsa-miR-135a、hsa-miR-338-3p が男性で発現量が増加しており、hsa-let-7g、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-28-3p が女性で増加していた。また、これまでマウスにおいて内耳に発現していることが報告されている miRNA について検討したところ、miR 30b、miR 99a、miR 100、miR 183、miR 199a3p など全てのサンプルで発現しているものも認めたが、miR 130b のように全てのサンプルで発現を認めないものもあった。さらに 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 は一部で測定限界以下を示すなど発現の低下を認めた。

D. 考察

今回の解析の結果、いくつかの miRNA において、高齢者群と超高齢者群の間、男女間で発現量に有意な差を認めるものがあった。ま

た、マウスにおいて内耳での発現が報告されている miRNA についても高齢者では発現を認めないものがあり、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 は一部のサンプルで測定限界以下であり、高齢者の内耳疾患との関連が示された。これらの結果からは加齢性難聴はのみならず、メニエール病のように、その発症に年齢の偏りや性差を認める内耳性疾患との関連性も考えられる。現在、一部の癌や神経疾患において血清や髄液中の特定の miRNA の発現状況がそれらの疾患の生化学的マーカーになることが報告されており、今後はメニエール病を含む内耳疾患の生化学的マーカーの検索においても今回の解析で得られたデータが重要な意味を持つものと考えられる。

E. 結論

めまいを伴う遺伝性難聴（非症候性優勢遺伝性難聴 DFNA9）の病因遺伝子、COCH 遺伝子に関する臨床的、分子生物学的・基礎的研究を進めた。これまでほとんど研究されていない内耳 miRNA についての研究は、メニエール病を含む内耳疾患への関与の可能性があり、本研究成果は、メニエール病や遅発性内リンパ水腫の臨床の現場で実際に役立つことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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(8):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 Oto-Laryngol.* 130(8): 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(4): 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 Neurotol.* 15(3): 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.

2. 学会発表

•池園哲郎：シンポジウム 頭頸部外傷への対応 -聴器外傷-。第20回日本頭頸部外科学会, 2010, 1.

•池園哲郎：シンポジウム 感音難聴とめまい：病態はどこまで分かったか 外リンパ瘻 ～その確定診断をもたらす新しい難聴・めまい診療～。第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5.

•池園哲郎：シンポジウム めまいの新しい疾患概念 外リンパ瘻の確定診断法とその臨床像。第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11.

•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.

G. 知的財産権の出願状況

•特許
(特許取得)

1. 【日本】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学・三菱化学株式会社

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

特許番号：特許第4172777号(2008年8月22

日)

公開番号：特開2004-85552(2004年3月18日)

出願番号：特願2003-182860(2003年6月26日)

2. 【日本】発明の名称：耳治療用成型物

特許権者：学校法人日本医科大学・株式会社高研

発明者：池園哲郎、八木聰明

特許番号：特許第4172808号(2008年8月22日)

公開番号：特開2008-161545(2008年7月17日)

出願番号：特願2006-356080(2006年12月28日)

3. 【外国 中国】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

特許番号：ZL03815172.3(2007年9月5日)

公告番号：CN100335502-C(2007年9月5日)

出願番号：03815172.3(2003年6月26日)

4. 【外国 オーストラリア】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

出願番号：2003243985(2003年6月26日)

特許番号：2003243985(2009年7月3日)

特許申請状況

NO. 特許権者、発明者、特許番号等
(特許申請中)

1. 【外国 アメリカ合衆国】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

出願日：2003年6月26日

出願番号：10/517,778

2. 【外国 EP(ヨーロッパ特許)】発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

出願日：2003年6月26日

出願番号：03736265.4

(特許審査請求中)

1. 【日本】発明の名称：眼振誘発装置

出願人：学校法人日本医科大学

発明者：加藤 政利、新藤 晋、野原 秀明、池園哲郎、八木聰明

特許出願番号：特願 2005-179515 (2005 年 6 月 20 日)

特許公開番号：特開 2006-346346 (2006 年 12 月 28 日)

審査請求日：2008 年 6 月 12 日

研究要旨

1) 椎骨脳底動脈循環不全症(VBI)の中で複雑な眼球運動を呈する症例について、眼振緩徐相ベクトルと急速相ベクトルとの角度関係について比較検討した。末梢前庭障害においては眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は180度周辺に分布したのに対し、一方、VBI症例などにおいては、病的眼振の信号源が眼振急速相を駆動する脳幹網様体などにあることが予想され、眼振急速相と眼振緩徐相との角度は180度から大きく離れていた。緩徐相と急速相のベクトルの角度関係を検討する事で、末梢性とそれ以外の疾患を鑑別する一助に成りうると考えられた。

2) 遮眼書字検査は福田ら(1959)により報告され、上肢の筋緊張の不均衡を表すとされている。Square Drawing Test(SDT)は関谷ら(1975)が福田の遮眼書字検査をもとに運動失調を、定量的に評価を行う目的で考案された。今回、ペンタブレットを用いて入力を行うことで、コンピュータ上でSDTの記録及び解析を行った。コンピュータを用いて記録・解析を行うことで、より簡便にかつより多くのパラメータについて解析を行うことができた。

A. 研究目的

1) 眼球運動の解析は、眼振の緩徐相を中心に行われており、緩徐相と急速相との角度関係についてはあまり検討されてこなかった。椎骨脳底動脈循環不全症などにおいては、病的眼振の信号源が末梢前庭器でなく、眼振急速相を駆動する脳幹網様体などにある症例などが存在することが予想される。この場合、眼振急速相は、眼振緩徐相と180度の関係に必ずしもないことも考えられる。そこで、我々は、末梢前庭疾患、椎骨脳底動脈循環不全症などにおいて、これら眼振の緩徐相、急速相の角度関係について検討した。

2) コンピュータの発達のおかげで以前に比べより高性能のコンピュータが、より安価に入手することが可能になった。これまでの検査では検査のデータを紙に残すことが多く、残されたデータを保管するスペースが必要となり、また、紙に残されたデータでは、時間軸の情報については失われてしまうことが多い。さらに、解析は紙のデータを人の手によって測定して行うことになるため、解析を行うことのできるパラメータについては限界が見られる。今回Square Drawing Test(SDT)の検査を行うに際して、コンピュータを用いて記録を行い、さらに解析にもコンピュータを用い半自動で行った。コンピュータを用いることで解析が可能となるパラメータが存在し、

コンピュータを用いることによる有用性について検討を行った。

B. 研究方法

1) 赤外線フレンツェルを用いて眼振をDVDに記録し、市販VOGにて眼球運動の2次元解析を行った。それをベクトル化し、疾患別に検討した。対象として2006年から2010年までに京大耳鼻科めまい外来を受診した症例で、椎骨脳底動脈循環不全症例の中で複雑な眼球運動を呈した症例についてベクトル解析を行った。コントロールとして正常人のカロリック検査での眼振のベクトル解析も行い比較検討した。

2) 被験者を中枢性めまい症例と末梢性めまい症例の2群に分けた。被験者は、最初に開眼状態で、縦に4つ四角の記入を行い、その後閉眼状態で、縦に4個の四角を2列記入する。四角は左上端から書き始め、最初に下方向に筆記を行い、続いて右方向、上方向、左方向の順に筆記を行う。中枢性めまい症例と末梢性めまい症例の2群間において各種パラメータについて検討を行った。記録に際してWindows®上で動くオリジナルのプログラムを作成した。プログラムはVisual C#®で記述した。被験者はペンタブレット(ワコム製)上で筆記を行い、コンピュータで、座標及び時

間の記録を行った。福田の原法に従い、ペン以外はペンタブレットに触れないようにした。解析についてはExcel®を使用し、macroを使用することで半自動的に四角の頂点を検出、検出された頂点を用いて、各種パラメータの算出を行った。

C. 研究結果

1) 外側半規管が刺激される正常人のカロリック検査ではベクトル方向は緩徐相と急速相で180°付近であった。それと比較して、VBI症例では角度にばらつきがあり、シグナルの発生源が内耳由来とは異なるのではないかと思われた。

2) 今回検討を行ったパラメータの中で、全辺長、筆記速度で中枢性めまい症例と末梢性めまい症例の間に有意差を認めた。一方筆記時間については有意差を得られなかった。中枢性めまい症例において、四角形の辺の長さが長くなる原因として、辺の筆記速度の上昇によるものが考えられた。さらに歪み角度、蛇行度においても有意差を認めており、かつ、中枢性めまい症例においてはそれらが大きくなる傾向があることから、中枢性めまい症例においては記入される四角形が歪む傾向が見られた。

D. 考察

1) 眼振の急速相の機序として脳幹部のPPRFが関与しているとされている。そのため、VBIなどによる循環障害が起こり、PPRF領域の虚血により眼振の急速相と思われるような早い眼球運動が生じている可能性があると思われる。

2) 今回、コンピュータを用いて、SDTを行うのに要した時間はおよそ3分であり、解析に要した時間も数分程度であった。コンピュータを用いることで簡便にSDTの記録・解析を行うことができた。さらに、コンピュータを用いることで今回新たにいくつかのパラメータにおいて解析を行うことが可能となった。これらのパラメータの中には中枢性めまい症例と末梢性めまい症例の間に有意差が見られるものがあり、平衡障害や運動失調の症例に対し、定量的に評価を行うことの一助となると考えられた。

E. 結論

1) 上記より眼振の緩徐相、急速相の角度関係を調べることは中枢性めまい疾患の診断の一助となるものと考えられる。

2) コンピュータを用いることでSDTの記録及び解析を簡便に行うことができた。また、コンピュータを用いて、各種パラメータについて解析を行うことで平衡障害や運動失調の症例に対し、定量的に評価を行うことが可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ 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 Oto-Laryngol*, 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 Oto-Laryngol*, 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 Oto-laryngologica*, 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 Nov 30

2. 学会発表

・ 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.

G. 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

メニエール病の病理組織学的特徴は内リンパ水腫である。昨年までに我々は内リンパ管および囊閉鎖術を行った動物に抗利尿ホルモン作動薬を投与することで、ヒトのメニエール病の病態にきわめて類似しているモデル動物を作製した。本年度は、このモデル動物における内リンパ水腫は有意に大きいか否かを検討した。また、これまでほとんど研究されていない球形囊の水チャネルと抗利尿ホルモン2型受容体の発現に関してRT-PCRを用いて検討を行った。

結果としては、より慢性的な内リンパ管・囊閉塞動物を作成し、そこに抗利尿ホルモン作動薬を投与するとより大きな内リンパ水腫が形成されることが判明した。また、球形囊にも水チャネルと抗利尿ホルモン2型受容体のmRNAの発現が確認された。しかし、球形囊における水チャネルのmRNAの発現様式は、内リンパ産生部位と考えられている血管条とも、内リンパ吸収部位と考えられている内リンパ囊ともわずかに異なっていた。

本研究結果から、内耳の水代謝は抗利尿ホルモンと水チャネルによって制御されていることが推察された。また、前庭での内リンパ産生部位と考えられている暗細胞を有しない球形囊においても水チャネルと抗利尿ホルモン2型受容体のmRNAの発現が認められたことは、内耳全体において水代謝の恒常性が制御されていることを示唆する結果と考えられる。

A. 研究目的

メニエール病の病理組織学的特徴である内リンパ水腫形成に関与する因子を検討する。

B. 研究方法

実験1

有色モルモット12匹を使用し、図1に示す8群について蝸牛中央階と球形囊の組織学的変化を検討した。全ての動物に対し、全身麻酔下に左側内リンパ管・囊閉塞術を施行した。対側耳をコントロールとして使用した。手術後、6匹を1週間飼育し、残りの6匹を4週間飼育した。両群のうち3匹に対し、抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスモプレッシン100 μ g/kgを皮下注射し1時間後に経心灌流固定を行い側頭骨標本作製した。残りの3匹も経心灌流固定を行い側頭骨標本作製した。組織学的変化に関して、HE染色後に光学顕微鏡下に観察し、蝸牛軸面における中央階の面積増加率と、アブミ骨底板を含む面における膜迷路を球形囊が占める割合を求め各群間で比較した。中央階の面積増加率は、実際の中央階面積から水腫が存在しないと仮定した中央階の面積を減じ（面積増加量）、これを水腫が存在しないと仮定した中央階の面積で除することで求

めた。統計学的検討はTukey testを用いた。危険率5%未満を有意差ありと設定した。

実験2

Wistar系ラット（5週齢）を使用し球形囊におけるAQP1-9、vasopressin type 2 receptor (V_2 -R)の発現についてRT-PCRにより検討した。RT-PCRについては、球形囊を摘出し、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。

（倫理面への配慮）

動物実験は、東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の規定に沿って行った。

C. 研究結果

実験1

中央階の面積増加率は、S4D群で最も大きく次いでS4群であった（図2）。統計学的有意差のまとめを表1に示す。S4D群のみに有意差を認めたが、S4D群とS4群間には有意さを認めなかった。球形囊の面積割合も、S4D群で最も大きく次いでS4群であった（図3）。S4D群とS4群間には他群間と比べ有意水準は低かったが、有意差を認めた（表2）。

実験2

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(図4)。球形嚢・血管条・内リンパ嚢におけるAQP1-9、 V_2 -Rの mRNA発現の比較を表3に示す。AQPの発現が球形嚢・蝸牛・内リンパ嚢で僅かに異なっていた。

D. 考察

近年、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、新しい内リンパ水腫モデル動物を作成し、組織学的に検討した。デスマプレッシン単独投与では大きな水腫は形成されず、内リンパ管・嚢閉塞後にデスマプレッシンを投与することにより、大きな水腫が形成された。これらの結果より、内リンパ嚢の機能障害に抗利尿ホルモン V_2 効果が加わることにより内リンパ水腫が増悪すると考えられる。また、球形嚢に AQP2 と V_2 -R が発現していることが観察された。内リンパの産生部位と考えられている蝸牛血管条では、AQP1、2、3、6、7、9、 V_2 -Rの発現が報告されており、内リンパの吸収部位と考えられている内リンパ嚢ではAQP1-5、6-9、 V_2 -Rの発現が報告されており、一部で球形嚢と異なっている。前庭での内リンパ産生部位と考えられている暗細胞を有しない球形嚢においても水チャネルと抗利尿ホルモン2型受容体のmRNAの発現が認められたことは、内耳全体において水代謝の恒常性が制御されていることを示唆する結果と考えられる。

E. 結論

抗利尿ホルモンは内耳の種々の部位において作用することが予想される。この抗利尿ホルモンの異常により内耳水代謝の恒常性が破綻すると考えられる。この時、内リンパ嚢の機能不全が存在するとより大きな内リンパ水腫が形成される。

F. 研究発表

1. 論文発表

• 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. 2011;73(1):1-8.

• 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. 2010;72(4):188-95.

• 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. 2010 Oct; 130(10):1135-40.

2. 学会発表

• 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・ V_2 -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, Sakomoto 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.

G. 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

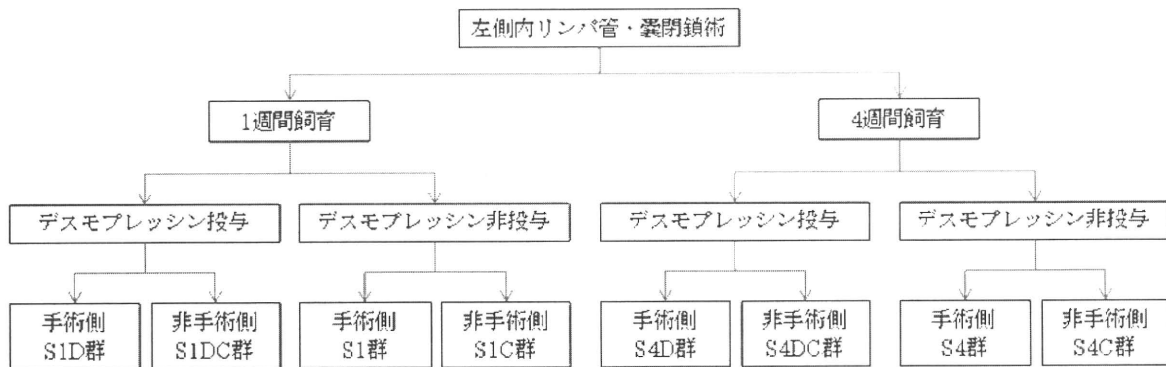


図1 各群の分類

蝸牛中央階の面積増加率の比較

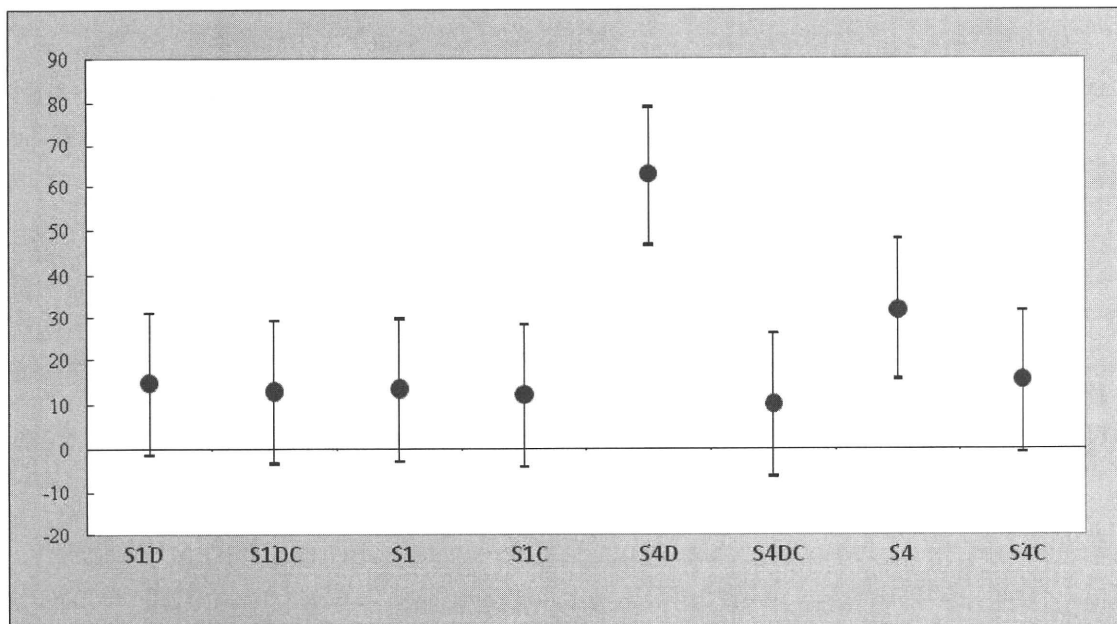


図2 蝸牛中央階の面積増加率の比較

	S1DC	S1	S1C	S4D	S4DC	S4	S4C
S1D	N. S.	N. S.	N. S.	0.01	N. S.	N. S.	N. S.
S1DC		N. S.	N. S.	0.01	N. S.	N. S.	N. S.
S1			N. S.	0.01	N. S.	N. S.	N. S.
S1C				0.01	N. S.	N. S.	N. S.
S4D					0.01	N. S.	0.01
S4DC						N. S.	N. S.
S4							N. S.

表1 蝸牛中央階の面積増加率の比較

Tukey testにて有意検定を施行。危険率5%未満を有意差ありと設定した。N. S. :有意差なし。0.01 : $p < 0.01$ 。

球形嚢の膜迷路に対する面積比の比較

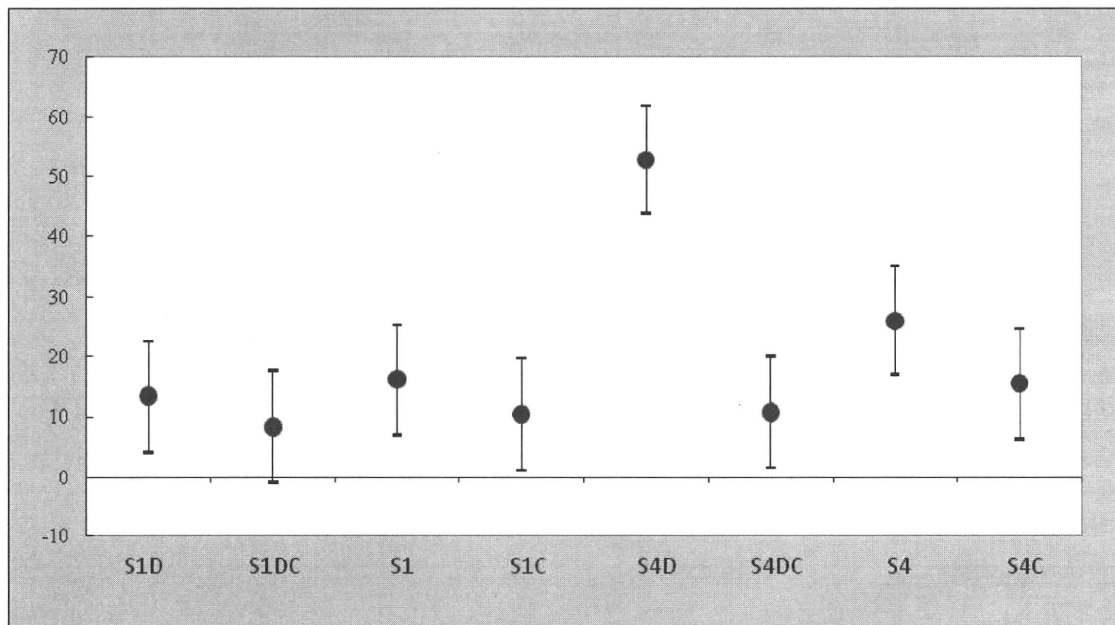


図3 球形嚢の膜迷路に対する面積比の比較