

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、性差など基本的疫学情報の経年的変化を検定する。
- 2)高齢者メニエール病の疫学的特徴を検討する。
- 3)遅発性内リンパ水腫の疫学的、臨床的特徴を多施設、多数症例において抽出する。

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を施行した。また、研究班所属施設において、

発症年齢性別調査を行った。これら調査は定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。

2)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。

3)遅発性内リンパ水腫は症例数が少ない疾患である。今回、多数症例における疫学、臨床的特徴を明らかにするために、1998、2001および2006から2008年にかけての5回にわたる研究班所属施設を対象とした調査で集計された198例の患者について、先行する高度感音難聴の原因と発症までの期間、発症年齢などを中心とした解析を行った。

C. 研究結果

1)平成20年～22年の西頸城地区調査では、メニエール病有病率は48.3～52.7/10万人、罹患率は14.2/10万人(平成22年)、佐渡市では各々34.5～55.5、6.9と算出された。佐渡地区では対症症例が少ないので異同の幅が大きい、両地区で概ね類似の結果であった。

また、研究班所属施設調査では、メニエール病発症年齢で、60才以上の高齢新規発症患者は全体の21.6%を占めていた。高齢発症患者の割合はここ数年の調査で概ね20～30%を示しており、いずれも昭和50～51年調査時の6.5%を大きく上回っていた。

2)メニエール病発症の高齢化傾向について、ストレスアンケート調査が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18例、女性41例)で、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、感情面、身体面、機能面のいずれにおいても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。

3)前述の調査により198例のDEH症例が集計さ

れ、結果は以下のように要約される。1)同側型DEHと対側型DEHはほぼ同数、2)同側型、対側型ともに、先行する高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾が最多、原因が明らかなものでは突発性難聴とムンプス難聴が多数、3)高度難聴からDEH発症までの期間は、若年性一側聾で有意に長く、突発性難聴とムンプス難聴では差を認めない。

D. E. 考察と結論

1)受診圏の特定された地区のメニエール病有病率調査により、新潟県西頸城地区では前回調査(45/10万人)よりも高値の有病率(52.7/10万人)が推定され、調査開始以来一貫して増加傾向が続いている。また、佐渡地区の調査でも類似の結果が得られ、調査結果の信頼性を示す結果であった。この数値を全国に当てはめると本邦における患者数は約4.5~6.5万人と推定できる。

2)高齢発症メニエール病の疫学的特徴をストレスとの関連で調査した。今次調査では明確な結論を見いだすことができなかったが、今後、調査項目等の再検討により調査を継続する必要があると考えられた。

3)これまで世界的にも例のない多数症例で、遅発性内リンパ水腫の疫学的、臨床的特徴が明らかとなった。解析結果からは、突発性難聴とムンプス難聴では本症の発症機転が類似していること、これらの疾患と原因不明の若年性一側聾では本症発症に関与する機序が異なる可能性を示唆するものであった。

3. 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、バゾプレッシン、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。

4. 抗利尿ホルモンと脱水負荷による蝸牛血管条変化(長沼英明)

A. 研究目的

メニエール病に対する水分摂取療法の理論的根拠として抗利尿ホルモンと脱水負荷を組み合わせた動物の蝸牛血管条変化を検討した。

B. 研究方法

24時間の完全飲水制限後、Arg-Vasopressin (AVP)を腹腔内に投与、対照群(生食、AVP単独投与)との蝸牛血管条変化を比較した。

C. 研究結果

血管条における中間細胞や周皮細胞の細胞内浮腫と考えられる液胞面積は、AVP投与群で増加するが、脱水後AVP投与群においてはこれよりさらに有意の増加を示した。

D. E. 考察・結論

AVPの投与において血管条形態に変化が認められ、また脱水負荷によりその変化が増大した。このことはAVPの増加と脱水負荷によるVasopressin V2レセプターの機能亢進の効果に伴い、血管条の形態に変化が発生していることを意味し、水分摂取療法の理論的根拠を示す可能性が示唆された。

5. メニエール病における血漿AVPの研究(青木光広)

A. 研究目的

メニエール病の予後と血漿アルギニン・バ

ゾプレッシン (AVP) 濃度の関連を検討した。

B. 研究方法

めまい発作期と間歇期において血漿AVP、血漿浸透圧、血漿Na濃度を測定し、最短2年間の観察期間でめまい係数、聴力推移を評価した。

C. 研究結果

メニエール病群発作期における血漿AVPは平均4.8pg/mlで、メニエール以外の末梢性めまい症例めまい期（平均1.9pg/ml）に比べて有意に高値を示した。メニエール病間歇期の血漿AVP値は末梢性めまい発作期と有意差を認めなかった。メニエール病めまい発作期の血漿AVPが4.8pg/ml以上の症例では、観察期間中(2年間)に、1,2kHzにおける有意の閾値上昇を認めた。また、めまい発作期の血漿AVPが高い症例で、保存的治療に抵抗性を示す傾向が認められた。

D. E. 考察・結論

メニエール病の予後とAVP濃度の関連性を検討した。AVPの上昇が内リンパ水腫形成を促進させ、長期的予後に影響している可能性を示した。

6. 内リンパ水腫の画像診断に関する研究(宇佐美真一)

A. 研究目的

鼓室内ガドリニウム注入後の3T-MRIにより内リンパ水腫の画像診断を行った。

B. 研究方法

ガドリニウムを両側鼓室内投与した後に3D-FLAIR MRI、3D-real IR画像にて、内リンパ水腫の視認と造影効果を画像処理的に造影面積を計測、左右差を比較検討した。メニエール病、遅発性内リンパ水腫症例を画像評価した、また、グリセロール検査・蝸電図陽性率と画像検査の陽性率を比較した。

C. 研究結果

内リンパ水腫が画像的に確認できた。両側比較の結果、蝸牛の造影面積は、メニエール病患者側で小値(外リンパ腔狭小化)を示し、前庭でも同様の結果を示した。また、メニエール病非定型例(蝸牛型)では、治療後の内リンパ水腫の減少が定量的に判定可能であった。同側型遅発性内リンパ水腫7症例のうち5症例に内リンパ水腫像を認めた。内リンパ水腫の推定検査との比較では、グリセロール検査の陽性率58%、蝸電図58%、両者を組み合わせた場合の陽性率は74%あったが、3T-MRIによる

陽性率は95%であった。

D. E. 考察・結論

内リンパ水腫を画像的に計量的に評価できる方法が確立した意義は大きい。また、遅発性内リンパ水腫では、通常検査での内リンパ水腫推定が困難なことから、この方法での内リンパ水腫の診断は重要な意味があると考えられた。今後、造影剤の経静脈的投与など患者負担の軽減、検査の簡易化に取り組む必要があると考えられた。

7. メニエール病に対する水分摂取療法(長沼英明)

A. 研究目的

抗利尿ホルモンの抑制を目的にメニエール病患者に水分摂取療法を行い効果を検討した。また、この治療とピークオージオグラム(PA)の関係を検討した。

B. 研究方法

メニエール病間歇期に、患者に循環器、腎臓系の異常がないことを確認し、35ml/Kg/日の水分摂取を行う。治療中は同摂取量を維持した。また、治療開始時のPAと最終診時の聴力図を比較し、10 dB以上の変化をもって改善、不変、悪化とし聴力変動パターンを分類した。

C. 研究結果

メニエール病58例に対して水分摂取療法を施行、2年以上の経過観察した結果、めまい発作抑制効果は対照と比較して有意差がなかったが、聴力に関しては有意の改善を認めた。また、PAを認め水分摂取療法を行った症例の平均観察期間は655日であった。この間聴力検査を1人平均13.4回施行した。最も多いパターンは低音改善-高音改善で40.4%、以下順に低音不変-高音改善(17.5%)、低音改善-高音不変(8.8%)であり、全周波数の不変例は14.0%であった。

D. E. 考察と結論

メニエール病に対する水分摂取療法の難聴に対する効果が確認された。また、メニエール病の聴力型と経過について諸説があるが、PAを示した症例では低音障害の改善に伴い高音障害も改善する例が多く、聴力の維持は良好であった。PAがメニエール病聴力経過の予後予測の指標となる可能性を示すとともに、水分摂取療法の有用性を示すものとして注目された。

8. メニエール病に対する新たな概念の治療 (高橋正紘)

A. 研究目的

メニエール病治療における生活指導と有酸素運動の有用性を概説した。

B. 研究方法

他の医療機関で投与されていたステロイド薬、利尿薬を中止し、十分な生活指導を行った後に有酸素運動に特化した加療を行い効果を検定した。

C. 研究結果

有酸素運動治療を行い6ヶ月以上経過を観察したメニエール病47例中、めまい消失61.7%、ほとんどない31.9%で計93.6%に達した。一方、聴力は38.3%、聴力不変53.2%、聴力悪化8.5%であった。

D. E. 考察・結論

メニエール病治療における生活指導の重要性と有酸素運動の有用性が示された。有酸素運動治療の種々の特徴を考えると、この治療法の効果は単に内耳局所の循環改善のみではなく全身的なもので、また、患者の治療意欲向上が治療効果に影響すると考えられた。

9. メニエール病に対するイソソルビド (ISO) と漢方治療の併用効果 (渡辺行雄)

A. 研究目的

ISO単独投与で有効性を示さない難治例に対し漢方薬(苓桂朮甘湯)を併用し効果を検討した。

B. 研究方法

イソソルビド(90~120ml/日)に苓桂朮甘湯7.5g/日を併用した。他の使用薬剤は継続使用した。

C. 研究結果

3ヶ月以上経過を観察できた10例に対するめまい発作抑制効果を検討した。著明改善1例、改善8例、軽度改善1例であった。耳鳴・耳閉感は消失2例、改善4例、不変4例、難聴は(評価可能5例)、不変3例、悪化2例であった。なお、本治療の場合治療効果が発現しない場合長期の経過観察ができない。この点を考慮した全体の有効率は60~70%と推定される。

D. E. 考察と結論

難治性メニエール病に対し、ISOと苓桂朮甘湯の併用効果を検討した。同剤は利尿作用がある漢方薬であり、ISOの作用を増強している

可能性が示唆された。

10. 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、鼓膜マッサージ機による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。

11. 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 (宇佐美真一)

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. 考察と結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Katayama N :Evaluation of the vestibular evoked myogenic potential during parabolic flight in humans. *Exp Brain Res* 187:477-481, 2008.
- Junicho M, Aso S, Fujisaka M, Watanabe Y:Prognosis of low-tone sudden deafness - does it inevitably progress to Meniere's disease?. *Acta Otolaryngol*, 128:304-8, 2008.
- Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y:

Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol*, 29: 905-909, 2008.

- 浅井正嗣:小児良性発作性めまい. *小児内科*, 40: 834-835, 2008.
- 伏木宏彰, 渡辺行雄:注視眼振検査を指標とした末梢前庭障害の病状把握と急性期治療の検討. *Equilibrium Res*, 67: 188-193, 2008.
- Ishida M, Fushiki H, Nishida H, Watanabe Y: Self-motion perception during conflicting visual-vestibular acceleration. *J. Vestib. Res.* 18:267-72, 2008.
- Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T, Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H. Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol (Stokh)*, 129:155-160, 2009.
- Fushiki H, Junicho M, Aso S, Watanabe Y: Recurrence rate of idiopathic sudden low-tone sensorineural hearing loss without vertigo: a long-term follow-up study. *Otol. Neurotol*, 30:295-298, 2009.
- 渡辺行雄, 池園哲郎, 伊藤壽一, 柿木章伸, 肥塚 泉, 鈴木 衛, 高橋克昌, 工田昌也, 武田憲昭, 土井勝美, 山下裕司, 青木光広, 宇佐美真一, 高橋正紘, 長沼英明:厚生労働省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班(2009)メニエール病診断基準. *Equilibrium Research* 68:103-106, 2009.
- 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, 2009.
- Asai M, Aoki M, Hayashi H, Yamada N, Mizuta K, Ito Y: Subclinical deviation of the

- subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngol*, 129:30-35, 2009.
- Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 129:1326-1329, 2009.
 - Katsumata O, Ohara N, Tamaki H, Niimura T, Naganuma H, Watanabe M and Sakagami H: IQ-ArfGEF/BRAG1 is associated with synaptic ribbons in the mouse retina. *European Journal of Neuroscience*, 30: 1509-1516, 2009.
 - 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.
2. 学会発表
- Watanabe Y, Fushiki H, Junicho M, Aso S: Vestibular Disorders in Sudden Sensorineural Hearing Loss: Prognostic Value of Initial ENG Findings for Progression to Ménière's Disease. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Fujisaka M, Kobayashi K, Fushiki H, Yasumura S: Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - Fushiki H, Watanabe Y: Clinical Course and Determination of Steroid Administration in the Acute Stage of Peripheral Vestibular Disorders: Predictive Value of Nystagmus-observation. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - Takakura H, Shojaku H, Kobayashi T, Umeno K, Nishijo H and Watanabe Y: Cortical Response to Right Caloric Stimulation Detected by Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS). 25th Barany Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - Tsubota M, Shojaku H, Hori E, Fujisaka M, Hayashi N, Kurimoto M, Hatakeyama N, Yamazaki M, Nishijo H, Ono T, Yamamoto H, Watanabe Y: Effects of vestibular nerve section on sound-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscle of monkeys. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - 渡辺行雄, 十二町真樹子, 將積日出夫, 浅井正嗣: 鼓膜マッサージ器を使用したメニエール病に対する中耳加圧療法. 第110回日

- 本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- 將積日出夫, 藤坂実千郎, 十二町真樹子, 渡辺行雄, 峯田周幸, 渡辺一道, 五十嵐良和, 重野浩一郎: 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧治療の多施設調査成績. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - 將積日出夫: 耳石器機能検査としてのVEMP. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - 將積日出夫, 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, 將積日出夫, 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

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研究ならびに、難聴遺伝子の発現制御の研究である。

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 は多くの特徴を有するユニークな蛋白であることが知られている。

Cochlin アイソフォームの一つ、CTP(Cochlin-tomoprotein)を外リンパ瘻診断マーカーとした新たな外リンパ瘻診断法（CTP 検出法）を利用して、中耳外傷症例における外傷性外リンパ瘻の検討を行った。その結果、外傷性外リンパ瘻は従来考えられているより高い頻度の疾患であること、外リンパ漏出があっても明らかな内耳障害を呈さない症例があること、長期間外リンパの漏出が持続する慢性外リンパ瘻症例が存在することなど、新たな知見が多く得られた。北米では慢性外リンパ瘻がメニエール病の鑑別診断として重要であることが以前より強調されている。

ガッシャー噴出液を経時的に CTP 検査したところ強陽性から徐々に陰性化した。はじめの噴出液は外リンパ液であり、その後に脳脊髄液が流入するという説の正当性を示唆する結果だった。モルモットの外リンパ液と脳脊髄液を CTP 検査することにより、両者における CTP 発現がヒトと異なっており、種差があることが証明された。

画像検査のみで外リンパ瘻と確定診断できる迷路気腫の 4 症例について呈示し、過去に報告されている症例との比較を行った。その結果、急性中耳炎に迷路気腫が合併し聾となった症例や、発症 1 ヶ月間感音成分が保存されていた迷路気腫症例など新たな知見が得られ、外リンパ瘻の多彩な臨床像とその診断法に関して有用な情報が得られた。

内耳発達過程における COCH 遺伝子の発現時期について検討する目的で、生後ラット内耳を用いた COCH 遺伝子の発現パターンの解析を行なった。その結果、COCH 遺伝子は生後 3 日目から発現が認められ、生後 15 日目まで発現が増加し、その後生後 70 日目まで徐々に減少した。COCH 遺伝子は内耳の成熟期より以前から発現していることが明らかとなった。最近の研究で内耳組織の Cochlin は内耳の成熟期に発現が一気に増加するが、外リンパに存在する一部の cochlin は、内耳成熟期前にすでに高発現していることが分かっているが、今回のデータはそれを裏付ける結果となった。

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。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。

メニエール病、遅発性内リンパ水腫などの特発性疾患を特異的に診断する診断法はいまだ開発されていない。これらの疾患が除外診断であることに常に留意する必要がある。本研究により、これらの疾患の診断・治療に関わる重要な新知見が得られた。

A. 研究目的

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研究ならびに、難聴遺伝子の発現制御の研究である。

1 COCH 遺伝子の translational study

COCH 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ことから近年注目されている疾患である。我々は内耳プロテオーム解析を用いて COCH 遺伝子発現を蛋白レベルで解析し、そのアイソフォームを報告してきた。今年度は、cochlin のアイソフォームの一つ CTP (cochlin-tomoprotein) が外リンパ特異的蛋白であることを利用した、外リンパ瘻診断法 (CTP 検出法) を用いて外傷性外リンパ瘻の臨床像を明らかにし、従来考えられていた外リンパ瘻の臨床像との差異を知ることを目的とした研究を行った。

また内・外リンパ液の産生・吸収メカニズムの解明を目的として、脳脊髄液ガッシャー噴出液を経時的に回収し、CTP 検査を施行したところ、非常に興味深い知見が得られたので、動物実験の結果と合わせて報告する。

外リンパ瘻診断のゴールドスタンダードは、「病歴からその存在を疑い、手術等により外リンパの漏出を確認する」とされている。しかし、この方法による診断率は 28%~100% と報告者によりばらつきがあり、術者の主観が入る可能性が指摘されている。迷路気腫 (pneumolabyrinth) は、外リンパ瘻 (瘻孔) を経由して中耳内の空気が内耳に迷入することで生じる比較的希な病態で、CT 所見のみで外リンパ瘻と客観的に確定診断できる。Mafee らが 1984 年に初めて報告して以来、英文誌において現在までに 22 編 28 症例 (29 耳) が報告されているのみである。我々は迷路気腫を伴った外リンパ瘻の症例を 4 例経験したので、臨床的特徴について過去の報告との比較を交えて報告する。

2 動物を用いた Cochlin の研究

ラット及びヒトの“内耳組織”を使用した研究によると、Cochlin の発現は内耳成熟前では検出限界以下であり、内耳の成熟期に発現が増強していた⁵⁾。その後、ラットの“外リ

ンパ”をサンプルとして研究を進めた結果、Cochlin の一部は、内耳成熟期前である生後 9 日目にはすでに高発現しており、その後徐々に減少していくことが分かった。内耳組織の研究結果と異なり、ラット内耳が成熟する前の生後初期から外リンパに Cochlin が高発現していることは、我々にとって驚くべき結果であった。

そこで、今回我々は、発生過程の Cochlin 発現を遺伝子レベルからも検討するため、生後ラットの内耳を用いて、発達過程における COCH 遺伝子の発現について検討を行った。

3 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 (Soukup et al. 2006)、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

1 COCH 遺伝子の translational study

1-1. 外リンパ瘻の研究

中耳外傷における外傷性外リンパ瘻症例の検討平成17年1月から平成20年12月までの4年間に外リンパ瘻を疑い、CTP検出法を行った経外耳道性中耳外傷の18症例について検討を行った(表1)。今回は、より客観的な外リンパ瘻診断を目的とするため、症例を当科のみに限定せず、他施設から検査依頼のあった中耳外傷症例4例も合わせて検討を行った。

1-2. ガッシャー噴出液とモルモット外リンパと脳脊髄液の生化学的解析

両側高度難聴を呈したB0症候群の1例に対し、人工内耳手術を施行した際、蝸牛開窓時にガッシャーが生じた。このガッシャー噴出液を経時的に回収し、抗CTP抗体を用いたウェスタブロットにより解析した。

モルモットの髄液、ならびに正円窓開窓後経時的に採取した外リンパを抗CTP抗体を用いたウェスタブロットにより解析した。

1-3. 迷路気腫4症例についての臨床的検討

CT検査で迷路気腫と診断され、当科で加療を行なった4症例を対象とした。過去に国際誌に報告のあった22編28症例29耳との比較検討を行なった。

2 動物を用いた Cochlin の研究

生後ラット内耳における COCH ー蛋白と遺伝子発現の比較ー

生後3、6、9、12、15、24、36、70日のウィスターラットを深麻酔下に断頭し内耳を採取した。採取した組織よりtotal RNAを抽出し、吸光度からRNA濃度を測定した。逆転写反応を行った後、COCHおよびGapdh(内部標準)をターゲットとしたリアルタイムPCRを $\Delta\Delta Ct$ 法で行った。Gapdhを内部標準として補正した後、COCHの発現を各発達日数間で相対比較定量した。

3 マイクロRNA

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

1 COCH 遺伝子の translational study

1-1. 中耳外傷における外傷性外リンパ瘻症例の検討

中耳外傷で外リンパ瘻が疑われた18例中、CTP陽性の症例は9例(50%)であった。これは2008年のめまい平衡医学会総会で当科の松田が報告した特発性外リンパ瘻を疑い、CTP検査を行った88例のうちのCTP陽性例8例(約9%)と比較して高率であった。

受傷機転別に分類して陽性例をみると、直達外力14例中、64%にあたる9例でCTP陽性であった。一方、介達外力4症例中、陽性例は存在しなかった。このため以下の検討では、直達外力のみの症例で検討を行った。

CTP陽性例と陰性例の治療前の平均骨導閾値を比較すると、陽性例($n=9$)の平均値27.9dBに対し、陰性例($n=5$)の平均値は32.7dBと明らかな差は認めなかった。

1-2. ガッシャー噴出液の生化学的解析

その1:ガッシャー噴出液をCTP検査したところ、噴出直後の液体は強陽性を示し、その後徐々にシグナルは減ってゆき、噴出後3分30秒まで陽性、その後は陰性となった。噴出後3分30秒までに回収した噴出液は10cc以上であった。

モルモットの外リンパでは、ヒトCTPの分子量付近(16kD)を中心に18、16、14kDaの3本のバンドが認められた。18、16kDaのバンドは外リンパにのみ存在し、徐々に消失、最終的には14kDのバンドのみとなった。一方、モルモットの髄液では、14kDのバンドのみ確認した。ヒトではCTPは16kDaの一種の蛋白として発現し、ヒト以外のほ乳類では、ウシ、ブタ、モルモット、ラットでこのように複数のCTPアイソフォームが確認されている。

1-3. 迷路気腫4症例についての臨床的検討

【症例 1】急性中耳炎に合併した迷路気腫
耳性髄膜炎の可能性を考え側頭骨ターゲット
CT (以下 CT) を施行した所、蝸牛に気泡を認
め迷路気腫と診断した。急性中耳炎罹患後の
気圧外傷により外リンパ瘻が発症し、重度の
迷路炎、さらに耳性髄膜炎に至ったと考えら
れた。

【症例 2】アブミ骨手術後の迷路気腫
前庭内に空気を認め迷路気腫と診断した。保
存治療を 1 週間行なったが、聴力は不変であ
ったため、手術治療を行った。前庭の空気を
生理食塩水で置換し内耳窓閉鎖術を行なった。
術後めまいは治癒し、聴力も劇的に改善した。
本症例には CTP 検査は施行しなかった。

【症例 3】アブミ骨外傷性迷路気腫
耳かきで左耳を受傷した直後より左耳閉感と
軽いめまいが出現し、受傷翌日に当院を受診
した。聴力検査では混合難聴を認めた。めま
いがあり鼓膜穿孔が後上象現のため、CT 施行
した所、迷路気腫を認め、手術治療を行なっ
た。CTP 検査は陽性であった。

【症例 4】アブミ骨外傷性迷路気腫
耳かきで左耳を受傷した直後より左難聴、頭
位性めまい出現。めまいが続いた。発症 1 ヶ
月経過例であり、かつ当科初診時に行なった
CTP 検査が強陽性であった。このため外リン
パの漏出が持続することにより、遅発性の内
耳障害を来す可能性が高いと考えられたた
め、手術治療を選択した。

2 動物を用いた Cochlin の研究

生後ラット内耳における COCH 一蛋白と遺
伝子発現の比較を行った。COCH 遺伝子の発現
は生後 3 日目から認められた。その後生後 15
日目をピークに徐々に発現は増強していた。
生後 18 日目以降は減少に転じ、生後 70 日目
まで徐々に発現は減少した

3 マイクロ RNA

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
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

1 COCH 遺伝子の translational study

1-1. 従来の外リンパ瘻診断は、確定診断す
る方法が無かったために主観的であった。そ
の結果、外リンパ瘻自体を否定する意見と肯
定する意見を持つ施設において、外リンパ瘻
の診断率には大きなばらつきが生じている。
CTP 検出法は外リンパに特異的に含まれる蛋
白質 CTP (cochlin-tomoprotein) を中耳内で
検出することにより、外リンパ瘻を客観的に
確定診断する新しい外リンパ瘻診断法である。
この CTP 検出法を用い中耳外傷症例を検討し
た結果、いくつかの新知見が得られた。以下
にまとめると、特に直達外力が後上像限に加
わった症例では高頻度に外リンパ瘻が生じる。
めまいや骨導閾値上昇など明らかな内耳障害
の所見を呈さない症例が存在する。受傷後長
期間めまいが持続する症例では、数ヶ月経過
していても外リンパの漏出が続いていること
があるなどである。今回の結果から外傷性外
リンパ瘻は従来考えられているより高頻度か
つ多彩な臨床像を持つことが示唆された。

1-2. 脳脊髄液ガッシャーの原因については
未だはっきりしていない。正常な内耳では外
リンパ腔と脳脊髄液は内耳道と蝸牛小管とい

う二つのルートで交通しており、ガッシャーが起こるときは、内耳道を経由する経路の疎通性が異常に高まるためにおこるのではないかと考えられている。

外リンパ腔と脳脊髄液腔は内耳道と蝸牛小管という二つのルートで交通する可能性が示唆されてきた。齧歯類とは異なり、ヒトでは蝸牛小管はほとんど疎通性が無く、一脳脊髄液は内耳道の底部にある蝸牛節状野から perineural・perivascular space を伝わり、蝸牛軸の微小な骨性経路を介して外リンパ腔と交通することが解剖学的に示されている。ガッシャー症例では、蝸牛節状野の欠損、菲薄化により内耳道を経由する経路の疎通性が異常に高まっていると考えられている。同じ個体から経時的に採取したガッシャー噴出液の CTP 検査結果から、両者が異なるコンパートメントに存在する蛋白生化学的に異なる液体であることがさらに明確になった。

B0 症候群による内耳奇形で生じた本症例のガッシャーでは、開窓により内耳・脳脊髄圧平衡が破綻し菲薄化した内耳道底を経由して脳脊髄液が内耳に流入するとする説を支持する解析結果であった。

モルモットでは、外リンパ液と脳脊髄液は蛋白解析上異なるものであること、さらに種により異なる Cochlin アイソフォーム発現パターンを呈することが示された。

1-3. 1984 年に Mafee らによって初めて報告されて以来、迷路気腫は現在までに国際誌において、22 編 28 例、29 耳が報告されているのみの比較的稀な疾患とされている。海外の報告では迷路気腫の受傷機転として、側頭骨骨折をはじめとした、頭部外傷や術後性迷路気腫の報告が多いが、本邦では「耳かき」の習慣があるためか、直達外力による迷路気腫の報告が多い傾向にある。耳かきがアブミ骨に当たることでアブミ骨が陥入、骨折することで生じる迷路気腫の症例が多い。症例 4 のように、発症 1 ヶ月経過しても迷路気腫が存在＝漏出が持続していながら、感音成分が正常であった症例もあり、従来考えられている臨床像とは異なる経過をたどる外リンパ瘻が存在する。

本疾患の診断名は英文誌においては一般に迷路気腫(pneumolabyrinth)が使われている。しかしながら、本邦の論文や会議録などの報

告では、「前庭に気泡を認めた症例」など、診断名が統一されていない。今後、「迷路気腫」という診断名が認知されることにより症例が増えることで、迷路気腫の臨床像がよりはっきりとしたものになるものと考えられる。

2 動物を用いた Cochlin の研究

内耳発達過程における COCH 遺伝子の発現について今まで報告はされていない。今回の検討により、ラットにおいて COCH 遺伝子は生後 3 日目、cochlin は外リンパにおいて生後 9 日目とそれぞれ内耳が成熟する前から発現していることが明らかとなった。Cochlin の機能は今まではっきりとは分かっていないが、内耳の細胞外マトリックスとして線維細胞周囲の結合組織の特にタイプ II コラーゲンに付着し(6, 7)、内耳の成熟とともに発現が増強することから、イオンや水輸送などに関与する蛋白ではないかとの推測もされている。外リンパをサンプルとした生後発達過程における難聴遺伝子関連蛋白の発現パターンの解析は未だ報告されておらず、外リンパには未知の部分が多い。今後、外リンパの研究が発展することにより、cochlin の未知の機能が明らかになる一助となっていくものと思われる。

3 マイクロ RNA

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つた。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有り、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。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。脳脊髄液ガッシャーの解析は、内耳液の産生吸収のメカニズム、ひいては内リンパ水腫の形成のメカニズムについても重要な示唆をあたえるものと思われた。

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

論文発表

1. Shindo S, Ikezono T, Ishizaki M, Sekiguchi S, Mizuta K, Li L, Takumida M, Pawankar R, Yagi T. Spatiotemporal expression of cochlin in the inner ear of rats during postnatal development. *Neurosci Lett.* 444:148-152. 2008
2. Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, Arai M, Hashimoto Y, Pawankar R, Watanabe T, Shindo S, Mineta H. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal. *Neuroscience Letters.* 434:104-107. 2008
3. Sekine K, Ikezono T, Matsumura T, Shindo S, Watanabe A, Li L, Pawankar R, Nishino T, Yagi T. Expression of cochlin mRNA splice variants in the inner ear. *Audiol Neurootol.* 15(2): 88-96, 2009.
4. Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Charuk H, Li L, Pawankar R, Morizane T, Baba S, Koizumi Y, Sekine K, Watanabe A, Komatsuzaki A, Murakami S, Kobayashi T, Miura M, Yagi T. Cochlin-tomoprotein (CTP), a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol.* 14: 338-344, 2009.
5. Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T,

Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H. Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. Acta Otolaryngol.* 129:155-160, 2009.

6. 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.
7. 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-Laryngologica.* 130(8): 868-880, 2010.
8. 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.
9. 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(3): 168-174, 2010.

和文論文

1. 池園哲郎、清千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新藤晋、八木聡明 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 Research* 69(1):16-26. 2010.
2. 池園哲郎: 専門講座 外リンパ瘻. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 111(10):676-679, 2008.
3. 渡辺行雄、池園哲郎、伊藤壽一、柿木章伸、肥塚泉、鈴木衛、高橋克昌、工田昌也、武

田憲昭、土井勝美、山下裕司、青木光広、宇佐美真一、高橋正紘、長沼英明、厚生労働省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班 メニエール病診断基準 Equilibrium Research 68(2):103-106. 2009

4. 池園哲郎 【外リンパ瘻の診断と治療】 診断におけるコクリンの意義と検査精度・診断精度 ENTONI 94:51-56. 2008
5. 池園哲郎 【メニエール病を理解する】 メニエール病と周辺疾患 急性低音障害型感音難聴 JOHNS 25(6): 895-898. 2009
6. 小泉康雄、池園哲郎 乗り物酔いの機序とその予防対策 小児科. 50(5): 629-635. 2009
7. 池園哲郎 【訴えからみためまいの見分け方】 外傷後のめまい. ENTONI 102: 53-59. 2009

著書

1. 池園哲郎 外リンパ瘻 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針第3版(森山 寛他編):168-169, 医学書院 2008
2. 池園哲郎 外リンパ瘻 今日の治療指針 2008年度(山口 徹 編):1096-1097, 医学書院 2008
3. 池園哲郎 外リンパ瘻感覚器医学ロードマップ 改訂第二版 感覚器障害の克服と支援を目指す 10年間(日本学術会議 臨床医学委員会 感覚器分科会編):62-65 日本学術会議 2008
4. 池園哲郎 外傷による恒常性の破綻と内耳障害 日常臨床に役立つめまいと平衡障害(内野善生編):123-130, 金原出版 2009
5. 池園哲郎 外リンパ瘻の診断と治療の EBM とは EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍の治療(武田憲昭編):2010-2011, 中外医学社 2010

学会発表 国際

1. Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Yagi T: Diagnostic Performance of CTP Detection Test for the Diagnosis of Perilymphatic Fistula. XXV Barany Society Meeting (Kyoto, Japan). April, 2008
2. Ikezono T, Sugisaki K, Shindo S, Maruki Y, Sekiguchi S, Pawankar R, Yagi T:

Definitive Diagnosis of Spontaneous PLF Manifested as Fluctuating Hearing Loss by the CTP Detection Test. XXV Barany Society Meeting (Kyoto, Japan). April, 2008.

3. Matsuda H, Ikezono T, Shindo S, Sekine K, Yagi T: Spontaneous PLF cases Misdiagnosed as Menieres Diseases or Sudden deafness. The 12nd Japan-Korea joint meeting of Otorhinolaryngology-Head and neck surgery (Kyoto, Japan). April, 2008.
4. Ikezono T: Inner Ear Proteomics and its Application as a Novel diagnostic test for PLF -Impact on the treatment of inner ear diseases. Nippon Medical School-Seoul National University Joint Meeting (Tokyo, Japan) June, 2005.
5. Ikezono T: Cochlin, a Multi-faceted protein. Nippon Medical School-Seoul National University Joint Meeting (Tokyo, Japan) June, 2007.

学会発表 国内

1. 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
2. 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 ~その確定診断が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
3. 池園哲郎: 教育講演 外リンパ瘻 第34回日本耳鼻咽喉科学会夏期講習会. 2008.7.
4. 池園哲郎、新藤晋、関根久遠、松田帆、八木聰明: 難聴・めまいの原因診断と reporting standard (報告基準) 第109回日本耳鼻咽喉科学会. 2008.05
5. 松田帆、池園哲郎、新藤晋、関根久遠、八木聰明: CTP 検査法で診断したいわゆる突発性外リンパ瘻症例. 第67回日本めまい平衡医学会. 2008.10.
6. 新藤晋、池園哲郎、関根久遠、杉崎一樹、登坂亜希子、八木聰明: 生後ラット内耳発達過程の外リンパにおける cochlin 発現の検討. 第18回日本耳科学会. 2008.10.
7. 杉崎一樹、池園哲郎、登坂亜希子、新藤晋:

- BO 症候群に人工内耳埋込み術を行い、gusher を認めた 1 症例. 第 18 回日本耳科学会. 2008. 10.
8. 宮下元明、櫻井努、古屋信彦、池園哲郎：外リンパ瘻症例の検討 第 18 回日本耳科学会. 2008. 10.
9. 三好正人、小川徹也、谷川徹、稲福繁、池園哲郎：CTP が有力なマーカーになると考えられた特発性外リンパ瘻の 1 症例 第 18 回日本耳科学会. 2008. 10.
10. 池園哲郎、新藤晋、関根久遠、松田帆、八木聰明：The clinical symptomatology of PLF and its Diversity. 第 18 回日本耳科学会. 2008. 10.
11. 池園哲郎、新藤晋、関口沙登美、関根久遠、松田帆、八木聰明：迅速 CTP 検査法の開発 外リンパ瘻術前診断をめざして. 第 67 回日本めまい平衡医学会. 2008. 10.
12. 池園哲郎、新藤晋、八木聰明：癒着性中耳炎治療用の H 型換気ドレインチューブの開発 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会 2009. 5.
13. 杉崎一樹、池園哲郎、関口沙登美、新藤晋、柿木章伸、椎葉恭子、関根久遠、松田帆、八木聰明：外リンパ瘻脳脊髄液ガッシャー噴出液の生化学的解析第 110 回日本耳鼻咽喉科学会. 2009. 5.
14. 新藤晋、池園哲郎、関口沙登美、菅原一真、桜井努、二宮洋、相馬啓子、八木聰明：経外耳道的中耳外傷のマルチセンタースタディー 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会. 2009. 5.
15. 松田帆、池園哲郎、新藤晋、小泉康雄、杉崎一樹、八木聰明：当科における真珠腫初回手術例の進展度 第 19 回日本耳科学会. 2009. 10.
16. 椎葉恭子、新藤晋、池園哲郎、関根久遠、八木聰明：生後ラット内耳における COCH 一蛋白と遺伝子発現の比較— 第 19 回日本耳科学会. 2009. 10.
17. 池園哲郎、新藤晋、八木聰明：癒着鼓膜の再癒着防止効果と換気機能も併せ持った H 型換気ドレインチューブ—その使用方法と治療効果—第 19 回日本耳科学会. 2009. 10.
18. 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.
19. 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.
20. 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

分担研究報告書

1. ドラッグデリバリーシステムを用いた前庭有毛細胞再生戦略に関する研究
2. 前庭耳石器障害に対する水素ガスの効果に関する研究
3. 頸部捻転刺激による眼振検査に関する研究
4. 眼振ベクトル解析に関する研究
5. 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

研究分担者 伊藤 壽一 京都大学教授

研究要旨

1) 末梢前庭障害に対する機能的再生において有毛細胞の再生は重要な課題の一つで、遺伝子治療は有望な治療法の一つであるものの、毒性や導入効率の低さが課題の一つである。我々は新たなドラッグデリバリーシステムとして安全なカチオン化プルランを用いた前庭感覚上皮への遺伝子導入の開発を行ない、前庭感覚上皮での有毛細胞の再生を試み、マウス前庭耳石器にてカチオン化プルランにより遺伝子の導入が可能であった。また感覚毛の成長維持に必要なEspn遺伝子をゲンタマイシンにて障害後の前庭耳石器に過剰発現させると新たに感覚毛様構造を認めることが出来、感覚毛の再生に有効であると考えられた。

2) 近年急性内耳障害や加齢などによる慢性的内耳障害におけるフリーラジカルの関与が報告されている。また抗酸化剤投与でメニエール病が改善するとの報告もあることより、今回我々は活性酸素を産生する薬剤を用いて前庭耳石器上皮障害し、水素ガスを用いてその抗酸化作用を検討した。水素ガスは抗酸化作用があり、ガス状であるため血液脳関門に捕われずに、頭蓋内に到達することが可能である。今回我々の実験では、水素ガスを投与した群では、有毛細胞の障害が抑制されており、水素ガスは活性酸素を除去し、有毛細胞の保護効果があると考えられた。

3) 頸部筋には固有感覚器が豊富に存在し、頸部の捻転刺激で眼振が誘発される（cervico-ocular reflex；COR）。めまい症例での頸部固有感覚入力への眼運動系への関与を検討し、頸部固有感覚による前庭機能低下の代償は、主に低速度の頭部回転で有用であり、高速度ではあまり機能しないことが判明した。

4) 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思われた。

5) 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) 末梢前庭障害に対する機能的再生において遺伝子治療は有望な治療法の一つであるものの効率および安全性で問題があるため、今回我々はバイオマテリアルを用いた前庭感覚上皮への遺伝子導入の開発を行ない、さらに有毛細胞感覚毛再生のため、Espn遺伝子導入

を行った。

2) 耳毒性薬物・内耳虚血などの急性内耳障害、加齢による慢性的内耳障害におけるフリーラジカルの関与が報告されている。近年水素ガスを用いてフリーラジカルからの大脳神経細胞保護効果が報告された。今回前庭耳石器上皮障害モデル用いて、水素ガスの抗酸化作用

について検証した。

3) 頸部筋には固有感覚器が豊富に存在し、頸部の捻転刺激で眼振が誘発される (cervico-ocular reflex; COR)。これらは網膜結像の安定に寄与すると考えられているものの、その詳細は未だ不明である。今回、めまい症例での頸部固有感覚入力による眼運動系への関与を検討した。

4) 従来、眼球運動の解析は、眼振の緩徐相を中心に行われており、眼振緩徐相と、眼振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。今回、椎骨脳底動脈循環不全症などにおいて眼振急速相と緩徐相の関係を検討した。

5) 従来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) マウス前庭耳石器を摘出し、カチオン化プルランと遺伝子を基材に固定し、その上で耳石器を培養した。(リバーストランスフェクション法)。培養後観察し、GFP陽性細胞を計測した。さらにBrdUについても検討した。また前庭耳石器をゲンタマイシンにて障害後、Espin-Adenovirusを感染させてEspinの過剰発現の効果を検討した。

2) 生後2日齢マウスより前庭耳石器上皮を摘出し、培養液を水素ガス飽和液に交換、同時にAntimycin Aを添加した。24時間後、組織を固定し有毛細胞を観察した。またFM1-43の取り込みについても検討し、有毛細胞の機能についても評価した。メカニズム解明のため、HPFにても染色し、フリーラジカルの除去効果についても検討した。

3) 当院めまい外来を受診した各種めまい症例を対象とし、診察椅子の手動回転に対するVOR (passive whole body rotation: bVOR、前庭刺激のみ) の利得を前庭機能の指標とし

た。さらに、診察椅子に座った被験者の頭部に受動的な振子様回転刺激を与えた時のVOR (passive head rotation: hVOR、前庭刺激と頸部捻転刺激) を記録し、bVORと比較した。

4) 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。

5) 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つの四角を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。

(倫理面への配慮)

通常診察の一環であり、特に必要ないと思われた。

C. 研究結果

1) カチオン化プルランを用いた場合でも前庭耳石器にGFP陽性細胞を認めることが出来た。またそのGFP陽性細胞はBrdUでも陽性であったことより、主に支持細胞に感染したと考えられる。時間経過としては培養後3日目でピークに達し、一週間後でも同様であり、一組織辺りの感染細胞数の平均は7個であった。Atoh1遺伝子も導入可能であった。Espin遺伝子をアデノウイルスにて障害後の前庭耳石器に感染させると感覚毛様構造を認めることが出来た。

2) Antimycin Aは有毛細胞障害を惹起し、水素ガスによりAntimycin Aによる感覚毛の減少が抑制され、形態も比較的保たれる傾向にあった。またFM1-43の取り込みも、水素ガス投与で多く見られ機能的にも保護されていると考えられた。活性酸素を評価するHPF染色でも、水素ガス投与で抑制され活性酸素が除去されたと考えられた。

3) 前庭機能低下例において頭部回転角速度が低い領域ではhVORの利得はbVORよりも大きくなったが、これは頭部回転速度が大きい領域ではあまり見られず、hVORの入出力は非線形になる傾向を認めた。

4) 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。

5) 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) 遺伝子導入は有望な内耳治療の一つであるが、vivoへ応用可能なベクターとして、ウイルスではその毒性が、薬物では導入効率の低さが問題となっていた。従来の薬物による方法では細胞への遺伝子導入は可能であるが、組織への導入の報告は極めて困難である。カチオン化プルランは安全で作成も容易であることより、プルランによる遺伝子導入が可能になれば臨床応用も可能と考えられる。

2) 水素ガスはAntimycin Aによる活性酸素の発生を除去することで、活性酸素からの障害を保護することが出来た。また機能的にも保護可能であった。水素ガスは安全であることより、臨床応用にも期待できると考えられる。

3) 頸部固有感覚による前庭機能低下の代償は、

主に低速度の頭部回転で有用であり、高速度ではあまり機能しないことが示唆された。

4) 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。

5) 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で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) カチオン化プルランを用いて前庭耳石器への遺伝子導入が可能であった。また機能遺伝子Atoh1の導入により、支持細胞が有毛細胞へ分化した可能性が示唆された。さらにEspinの過剰発現は感覚毛の再生に有効であると考えられる。

2) 水素ガスは前庭においても活性酸素による有毛細胞の障害を形態的にも機能的にも保護することが可能であった。

3) 頸部固有感覚による前庭機能低下の代償は、主に低速度の頭部回転で有用である。

4) 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する。

5) 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

・伊藤壽一 高度難聴に対する内耳への薬物局所投与による臨床試験. 耳鼻臨床. 101(1);1-4. 2008. 01.

- Nakagawa T, Ito J.: Local drug delivery to inner ear for treatment of hearing loss. *Current Drug Therapy Current Drug Therapy*, 3: 143-147, 2008
- 中川隆之、伊藤壽一 第1章 治療を目的とした細胞治療 3) 胚性幹細胞 5) 聴神経遺伝子医学MOOK別冊 進み続ける細胞移植治療の実際 下巻 細胞移植治療の現状とその周辺環境 メディカル ドゥ大阪 2008
- 中川隆之 内耳疾患の治療をめざしてー基礎研究の最前線 薬物の経正円窓投与 日本耳鼻咽喉科学会会報 111 655-663 2008
- 田浦晶子, 船曳和雄: 視運動性眼振 (Optokinetic Nystagmus:OKN) 検査. 『臨床検査』 医学書院:52(12)2008
- 伊藤壽一: 耳鼻咽喉科手術トレーニング. 耳鼻臨床. 102(1);1-3. 2009. 01. 01
- 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*. 2010;166:1185-93.
- Taura A, Kikkawa Y, Nakagawa T, Ito J. Hydrogen protects vestibular hair cells from free radicals. *Acta Oto-Laryngologica*, 2010; 563: 95-100
- 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*, 2010; 563: 29-33
- 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*, 2010, 563, 34-38.
- 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
 - Ito J. Stem cell Transplantation into Inner Ear. 2008 Conference on Cell Replacement in the Inner Ear. Bethesda, U.S.A. Jun 12-15, 2008.
 - 伊藤壽一: 生体組織工学・幹細胞をベースとした耳鼻科領域の再生誘導治療. KRP再生医療講座「再生医療の全体像を見わたせるわかりやすい解説講座」. 2008, 12, 京都.
 - Nakagawa T. Inner Ear Drug Delivery System: From the Bench to the Clinic. The 25th Barany Society Meeting. Kyoto, Japan, April 2, 2008.
 - 中川隆之: 薬物の経正円窓投与 シンポジウム: 内耳疾患の治療をめざしてー基礎研究の最前線. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪, 2008年5月16日.
 - 小野和也: バイオマテリアルを用いた遺伝子導入. 第27回聴覚生理研究会. 平成20年10月16日. 神戸
 - Akiko Taura, Taura K, Pak K, Chavez E, Ryan AF, Histone Deacetylase Inhibitor Enhances Adenoviral Gene Expression in the inner ear The 31st Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Phoenix, AZ, USA, Feb. 16-21, 2008
 - 田浦晶子、中川隆之、伊藤壽一: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(TSA)による内耳への導入遺伝子発現効率の増強. 第18回日本耳科学会, 神戸, 2008年10月16-18日
 - 田浦晶子、中川隆之、伊藤壽一: Espin遺伝子を用いた前庭有毛細胞の感覚毛再生への試み. 第67回日本めまい平衡医学会, 秋田, 2008年10月39-31日.
 - Ito J. Round Table Discussion: Meniere's disease - Inner ear pressure regulation out of control. 80th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. Rostock, Germany. HanseMesse. May 20-24, 2009.
 - Ito J. Symposia: Innovations in Pharmacology and the Inner Ear. 'Local Drug Delivery Therapy for Inner Ear Diseases.' 27th Politzer Society Meeting. London, UK. The Queen Elizabeth II Conference Centre. Sep 3-5, 2009.
 - Ito J. Instruction Courses: Regeneration Therapy for the Inner Ear Diseases. AA0-HNS 2009 Annual Meeting & OTO EXPO. San Diego U.S.A. San Diego Convention Center. Oct 4-7 2009.
 - Ito J. New drug delivery systems for inner ear diseases. The 10th US-Japan Symposium