

研究要旨

めまい平衡障害は、空間識の破綻によって生じる。空間識は前庭感覚、視覚、体性感覚ら複数の感覚が中枢で統合されて形成される。本研究では、前庭感覚に中枢神経系が果たす役割について様々な角度から検討した。1) 視覚と前庭感覚との統合について、サルのMST/MTニューロンの記録、2) 虚血への耐性の部位による違いについて、海馬、前庭小脳、前庭神経核の細胞死と自発放電の記録、3) 電気刺激による歩行回転角の記録を行った。各検討課題の結果は以下の通りである。1) 高次脳である運動視覚の中枢にまで前庭感覚の入力が達しており、個々のニューロンで視覚も前庭感覚も一つの方向指向性を持つことが明らかになった。すなわち、視覚と前庭感覚とがニューロンのレベルで統合されていることが明らかになった。2) 短時間の虚血を負荷したモデル実験では、海馬のニューロンは虚血に弱く細胞死が生じ、前庭小脳は虚血に易感受性があり、前庭神経核は虚血に耐性があった。前庭神経核ニューロンに様々なアンタゴニストを投与しても、虚血耐性は変化しなかったことから、ニューロンそれ自体の膜特性として獲得している性格と思われた。テント上の海馬はWillis動脈輪のために虚血自体が生じにくい、循環不全をきたしやすい椎骨脳底動脈系の前庭神経核は虚血に強いしくみを獲得していると推測された。3) 左右両耳間の直流電流刺激に頭位変化を加えることで、足踏み負荷での回転角度が変化した。電流による錯乱が空間識の位置情報に変化を加える可能性が示唆された。

A. 研究目的

空間識は前庭感覚、視覚、体性感覚ら複数の感覚が中枢で統合されて形成される。めまい平衡障害は、末梢前庭の障害のみならず、中枢の異常によっても生じ、言い換えれば空間識の破綻が原因とも言える。本研究では、各種感覚が統合される中枢の役割について、視覚との関わり、電気刺激による感覚錯乱の影響をサルとヒトを用いたin vivo実験系で、虚血刺激を与えた時の、海馬、小脳、前庭神経核の振る舞いをラットスライス標本のin vitro実験系で調べた。

B. 研究方法

1) 視覚と前庭感覚との統合

3次元を自由に動き回るプラットフォームに実験用サルを乗せ、コンピュータで動きを制御した（前庭刺激）。眼前には巨大なスクリーンを設置し、オプティックフロー（視覚刺激）と滑動性眼球運動刺激（眼球運動）をプロジェクターより投影した。各刺激は連動し、体が右へ動くときに、視覚は左へ動いた。頭頂連合野のMST領域を同定し、タングステン針を刺入し単一ニューロン記録を行った。ニュー

ロンの発火率から至適方向を算出した。

2) 海馬、小脳、前庭神経核の虚血耐性

ラットの4 vessel occlusionによる全脳虚血モデルを使用した。β-lactam系抗生物質Ceftriaxonを200 mg/kgで5日間連日腹腔内投与し、6日目に10分間の虚血負荷を行った後、脳血流を再還流させ、虚血刺激後7日目に海馬を取り出し凍結切片(40 μm)作成、TB染色を行った。染色された細胞数を残存細胞数として海馬CA1領域の錐体細胞数をカウントし、虚血性神経細胞死の評価を行った。さらに、同様に同一動物から得られた反対側の海馬より蛋白を抽出し、ウェスタンブロッティング法にてGLT-1蛋白の定量解析を行った。

生後3-4週齢 (P17-24)のWisterラットを用い、麻酔下に断頭し、小脳脳幹を摘出した。厚さ250 μmの脳幹スライス標本作製し、スライスパッチクランプ法にて、MVNニューロンの自発放電を記録した。電極の抵抗は3-5MΩ、細胞内液 (current clamp)はK-gluconate、細胞外液 (voltage clamp)はCs-gluconateを使用した。記録は一過性の虚血負荷を再現するために、「生理的条件下」- 「5分間の虚血条件」- 「wash outして生理的条件下に戻す」こ

とで経時的に記録した。虚血状態は、ニューロンの栄養源を除去した灌流液を流すことで作り出した。すなわち細胞外液を、酸素なし(N₂+CO₂ガス)、グルコースなし(sucroseで浸透圧調整)に置換した(Oxygen-Glucose Deprivation; OGD)。

前庭小脳(Lobules IX, X)については、細胞外液中には常にGABA受容体ブロッカーのピクロトキシンを使用して興奮性入力について検討した。

前庭神経内側核(MVN)については、抑制性入力(sIPSC)を記録した。細胞外液中に興奮性入力であるグルタミン酸の、抑制性入力であるGABAとglycineのアンタゴニスト(キヌレン酸、ピクロトキシン、ストリキニン)を投与して、ニューロンを孤立させた状態で、ニューロン自身の膜特性の変化を調べた。

3) 電気刺激による歩行異常

健常者の両耳後部に心電図用電極を貼り、1mA以下の直流電流を通電した。電流量は痛みを感じない強さ(痛み閾値以下)で、最大でも1mAとした。被検者全員が1mAでは痛み閾値以下であった。通電中は遮眼で50歩の足踏み歩行を負荷した。頸を曲げない、前屈の2つの条件で、左右耳の陽極を交互に記録した。頭、手、腰に反射マーカーを貼り、運動解析システム(VICON社)で記録したマーカーの3次元位置情報から、足踏み前後の体の偏倚角度を計算した。

(倫理面への配慮)

実験動物については、群馬大学医学部、米ワシントン大学の動物実験倫理委員会にて承認されている。健常人については、群馬大学の生命倫理委員会承認され、インフォームドコンセントの後、同意を得られた人に行った。

C. 研究結果

1) 視覚と前庭感覚との統合

MST領域では、前庭刺激でも視覚刺激でもニューロンは発火した。89%のニューロンである一定方向への前庭刺激で、統計学的に有意に発火し(ANOVA, $p < 0.05$)、前庭刺激に至適方向があることが明らかになった。MT領域では49%のニューロンだけに前庭刺激の至適方向が確認された(注視点を投影)。MSTもMTも運動視覚の高次中枢で、視覚刺激にはほぼ100%反応する。前庭刺激の際には、前庭動眼反射

によって、眼球は反対に動き、僅かな視覚刺激が網膜上には提示される。プロジェクターで注視点を投影した前庭刺激には、明るい周辺視野による視覚刺激が混入している可能性があるため、レーザで遠くから注視点のみを提示した暗闇での前庭刺激を加えた。MSTニューロンでは前庭刺激による反応は、変わらなかったが、MTニューロンは前庭刺激に対する反応が、完全に消失した。よって、MTニューロンの前庭刺激の反応は、僅かな運動視覚刺激に反応したものと判明した。

各種刺激を与えたときのニューロンの発火率から、至適運動方向をコンピュータにて計算し、刺激毎に比較検討した。1) 前庭と視覚：直線運動では、前庭刺激と視覚刺激とは現実世界に合致する方向が至適だった。例えば、あるニューロンは前進する前庭刺激と後退する視覚刺激の時に発火し、両者は反対方向だった。対して、回転運動では両者の刺激方向は現実世界に全く合致せず、正反対だった。例えば、右回転の前庭刺激と右回転の視覚刺激の時に発火した。2) 視覚と眼球運動：現実世界と合致し、両者は反対方向に至適運動方向を持っていた。3) 前庭と眼球運動：前庭動眼反射を忠実に再現し、反対方向に至適だった。

2) 海馬、小脳、前庭神経核の虚血耐性

虚血刺激7日目における残存海馬CA1錐体細胞は、生食を腹腔内投与したコントロール群の全脳虚血動物では正常の $23.0 \pm 4.0\%$ ($n = 8$)であったのに対し、Ceftriaxon投与群では $46.2 \pm 6.0\%$ ($n = 10$)であった。t-testによる統計学的検定において有意差を持って残存海馬CA1錐体細胞の増加が確認された($p < 0.01$)。さらに、GLT-1抗体を用いたウエスタンブロッティング法による蛋白定量解析の結果、Ceftriaxon投与群の海馬CA1領域では、生食投与のコントロール群と比較して 2.7 ± 0.8 倍 ($n = 7$, $p < 0.01$)のGLT-1蛋白の増加が確認された。

MVNニューロンはOGD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分間のOGD負荷後、生理的条件に戻すと膜電位は回復し、速やかに自然発火がOGD負荷前の頻度まで回復した。この変化は記録したニューロン全て ($n = 11$) で観察できたことから、MVNで普遍的な現象と思われた。OGD負荷による一過性の過分極が抑制性入力の増加に

よるものかを調べるため、MVNニューロンにみられる自発性抑制性シナプス後電流 (sIPSC) を観察した。OGD負荷前後でsIPSCのFrequencyとAmplitudeは有意な変化を示さなかった。アンタゴニスト存在下でMVNニューロンへの入力遮断した条件下においてOGD負荷しても、同様に膜電位の一過性の過分極がみられ、wash outにより速やかに回復した。

Lobule IX, X領域のsEPSCは他の小脳領域と比較して有意に高いことが分かった。これは前庭小脳領域の顆粒細胞の自発的な活動性が高いことを示し、前庭小脳領域はベースとなる興奮性が高いと考えられた。無酸素無グルコースの細胞外液の還流で5~10分の虚血刺激を行うと、Lobule IX, X領域プルキンエ細胞におけるsEPSCに著しい頻度の増加が一過性に観察された。これは、Lobule IV, V, VI領域プルキンエ細胞における同様の反応より有意に大きかった。虚血状態を解除すると、速やかに元のsEPSCの頻度に戻った。プロッカーであるNBQXにてsEPSCが完全に抑制されたことから、Lobule IX, X領域のsEPSCはAMPA受容体を介することが確認された。

3) 電気刺激による歩行異常

前方を向いた状態で通電しても、足踏み歩行による偏倚は見られなかったが、頸を前屈しつつ歩行すると、陽極側に体が回転した。健常被検者21名の平均値では、刺激なしで右へ22.1度、右耳陽極で右へ164.1度、左耳陽極で左へ218.4度であった。統計学的に群間比較を行い有意差があった(ANOVA, $p < 0.01$)。電流を強くすると、より偏倚角度が大きくなる傾向にあった。

D. 考察

1) 視覚と前庭感覚との統合

視覚情報は後頭葉の視覚第一次中枢に達した後、二つの経路に分かれ、一つは形や色の認知を(what経路)、もう一つは位置や動きの認知を(where経路)司る。動きの認知の最高中枢がV5、またはMST領域/MT領域と呼ばれ、頭頂連合野に存在する。両者の領域とも、動く視覚刺激(運動視覚)に反応するが、MTのニューロンは狭い視野に反応し、MSTは広い視野に反応し、MTが収束してMSTに至ると考えられている。MTは視覚のみにしか反応せず、MSTは視覚も前庭覚をも認知する結果は、空間識には広い視野の動きが必要である点からも、

矛盾がない。前庭入力をうける中枢の領域は数多く報告されているが、視覚と前庭覚の両方を認知している領域は、MSTの他にはなく、空間識の認知にMSTが大きな役割を果たしていると考えられる。

直線運動と回転運動では、ニューロンの振る舞いが異なることが示唆された。直線運動は、すなわち前進後退や上下左右へ直線的に動き、眼球の偏倚は僅かである。対して、回転運動では、前庭動眼反射から眼球は体の動きと正反対の方向に動くことが決められている。網膜上での結像を考えると、眼球の動く方向と視野の動く方向も正反対が自然である。前庭-眼球運動は正反対(現実世界と合致)方向、視覚-眼球運動も正反対(現実と合致)方向なので、残った前庭-視覚の運動が現実世界と合致すると矛盾が生じる。矛盾を解決するためには、前庭と視覚とは直接的な結びつきがなく、眼球運動を介して各々の至適方向が決められる仮説に辿り着く。

2) 海馬、小脳、前庭神経核の虚血耐性

β -lactam系抗生物質によるグルタミン酸トランスポーターの発現増加により、グルタミン酸性興奮毒性を抑制し、神経保護作用が得られることが知られている。Ceftriaxon投与により、全脳虚血のin vivoモデルラットにおいて有意に海馬CA1領域錐体細胞の遅発性神経細胞死が減少した。これは、Ceftriaxon投与により、グルタミン酸トランスポーターのサブタイプの1つであるGLT-1蛋白が増加したためである。

OGD負荷による5分間の虚血状態で、一過性の過分極にともなう自然発火の消失が観察された。この原因として、1) MVNニューロンへの抑制性入力(sIPSC)の増加、2) ニューロン自身の膜特性の変化が考えられる。sIPSCはOGD負荷の前後でその頻度と振幅が変化しなかったことから、この現象を説明するには不十分と思われた。次に、種々のアンタゴニスト投与によりニューロンへの入力遮断した条件下でも、OGD負荷によるMVNニューロンの一過性過分極とこれに伴う自然発火消失がみられた。このことはMVNニューロン自身の膜特性が変化し、虚血状態でのMVNニューロンの自然発火を規定していると考えられた。

さらに、本研究で観察できた一過性過分極は、虚血による過興奮状態と、これに伴った細胞死を避けるためのニューロン自身の防御

反応とも考えられた。

前庭小脳領域の自発性興奮は他の領域より有意に高いが、前庭感覚は他の感覚と異なり On-Off がなく常に働いている特徴に合致すると考えられる。前庭感覚は例えば左右方向、ニューロンからすると極性が 180 度異なる刺激を受ける必要があり、換言するとプラス方向とマイナス方向の双方の入力に対応する必要がある。従って、定常状態からある程度自発発火の頻度が多く、ある程度の興奮性を保っていることは合理的であると考えられる。このように生理条件下で高い興奮性をもつ前庭小脳領域は、虚血性刺激に対し感受性が高かった。興奮毒性をベースとする虚血性神経障害を想定した場合、興奮性の高い領域に虚血に対する脆弱性が生じることは自然である。前庭小脳領域は、その中枢神経系の役割上、ある程度高い興奮性を維持する必要があり、それゆえ虚血に対する易感受性を併せ持っている可能性がある。これらは、中枢神経系の循環不全においてめまい症状が最も生じやすいという病態生理を示唆する所見である。

3) 電気刺激による歩行異常

左右両耳間の直流電気刺激で、各半規管の合力は「頭後方上18度を軸とする回転感覚」とするモデル研究の報告通りに、電流刺激下の足踏みで体が回転した。今まで、直流電流刺激下での重心動揺についての研究は多く存在したが、頸を前屈して行った報告はない。前屈すると回転軸が上を向き、回転感覚がより強くなるとする理論は、今回の実験で確かめられた。しかし、電気刺激を左右の三半規管の合力のみで考えることには疑問が残る。耳石器や前庭神経自体の刺激も想定され、機序については今後の更なる研究が必要と思われた。

E. 結論

1) 視覚と前庭感覚との統合

MT領域には前庭覚の入力はなく、MST領域でのみ、前庭覚と視覚の両方の感覚を認知すると考えられた。

MSTのニューロンは、直線運動と回転運動で振る舞いが異なり、前庭動眼反射が関わる回転運動では、眼球運動を中心に、前庭刺激と視覚刺激とを統合して空間織を形成していると考えられた。

2) 海馬、小脳、前庭神経核の虚血耐性

Ceftriaxon投与でGLT-1の発現が増加し、虚血性神経細胞死に対し神経保護的に作用すると考えられた。

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。この現象はニューロンへの入力(興奮性、抑制性ともに)変化に依存しないことから、ニューロン自身の内因性膜特性変化によって生じると思われた。

前庭小脳における顆粒細胞の自発発火は有意に他領域のものより多く、前庭小脳領域はベースとなる興奮性が高いと推測された。また、虚血刺激に対する自発発火の増加も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) 電気刺激による歩行異常

両耳間に直流電気を通電しつつ、前屈して足踏みすると、陽極側に体が回転した。前屈せずに前方を向いて足踏みしても、偏倚はごく僅かだった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Chen, A., Gu, Y., Takahashi, K., Angelaki, DE., Deangelis, GC.: Clustering of self-motion selectivity and visual response properties in macaque area MSTd. *J Neurophysiol* 100:2669-2683, 2008.
- Chowdhury SA, Takahashi K, DeAngelis GC, Angelaki DE: Does the middle temporal area carry vestibular signals related to self-motion? *J Neurosci* 2009;29:12020-12030.
- 古屋信彦, 高橋克昌, 宮下元明, 高安幸弘. 急性めまいの考え方・取り扱い方. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2009, 81, 803-811.
- 岡宮智史, 高橋克昌, 古屋信彦. 【危険な頭痛とめまいの診療】めまいの緊急検査と処置. *臨牀と研究* 2010, 87, 1066-1072.

2. 学会発表

- 高橋克昌, 古屋信彦, Greg DeAngelis, Dora Angelaki: 前庭刺激と視覚刺激の頭頂連合野における感覚統合. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
- 高橋克昌, 宮下元明, 岡宮智史, 斉藤彩子, 古屋信彦: 歩行中の電気刺激による回転感

覚第67回日本めまい平衡医学会，2008，10，秋田。

- ・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学術講演会，2010，11，18，京都。
- ・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学術講演会，2010，11，18，京都。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発に対する基礎的検討として、マウスを用いたメニエール病の新しい動物モデルを2種類開発した。この動物は内耳血流の低下により一過性の平衡障害を生じるモデルと、内耳血流の低下により刺激性から麻痺性に移行する一過性の平衡障害を生じるモデルであり、その解析によりメニエール病のめまい発作の発症機序にはバゾプレッシンによる半規管の内リンパ水腫が大きく関与することが明らかとなり、今後のメニエール病の病態の解明に大きく役立つものと考えられた。また、マウス内耳におけるTRPチャンネル28個すべての発現様式を今回、初めて明らかにすることができ、TRPチャンネルが内耳での様々な機能に関連しており、その異常が様々な病態を引き起こすことが解明された。さらに、マウス内耳におけるプロスタノイドレセプターの発現様式を今回、初めて明らかにすることができ、プロスタノイドレセプターが内耳での様々な機能に関連しており、今後の、メニエール病の病態の解明やプロスタグランジンによる治療法の開発の基礎になるものと期待された。治療の面からは、メニエール病の新しい治療薬の候補として、プロスタグランジン (PGF₂) が内リンパ水腫の形成を抑制すること、アスタキサンチンが前庭感覚細胞障害を軽減することが明らかとなり、今後の、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎になるものと期待された。

A. 研究目的

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発を目的に、基礎的研究として、①メニエール病の新しい動物モデルの開発、内耳病態の解析、②TRPチャンネルの内耳での局在、機能と病態との関連、③プロスタノイドレセプターの内耳での局在、機能と病態との関連、④PGF₂の内リンパ水腫軽減効果、⑤アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減効果、について検討した。

B. 研究方法

研究1-4)にはプライエル反射正常、8週齢のCBA/Jマウスを使用し、研究5)にはプライエル反射正常の成熟、有色モルモット(体重250-300g)を使用した。

1) 新しいメニエール病動物モデルの作製

①Aモデル動物

Aモデル動物の作製には左耳に大腸菌由来リポポリサッカライド(LPS)1mgを経鼓膜的に1日1回、アルドステロン100 μ g/100g(体重)を腹腔内に1日1回、5日間連日投与した。動物は薬剤の最終投与終了1日後に左耳に1:10,000エピネフリン(EPN)、または3%ソジウムニトロプルシド(SNP)を経鼓膜的に鼓

室内投与し、EPN投与群では2時間後、SNP投与群では1時間後に深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTAで脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン(JB-4[®])にて包埋、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

②Vモデル動物

Vモデル動物の作製には、動物を3群に分け、group1はバゾプレッシン(VP)50 μ g/kg(体重)を1日1回、5日間連日皮下投与、group2は左耳にLPS1mgを経鼓膜的に1日1回、VP50 μ g/kg(体重)を1日1回、5日間連日皮下投与した。これらの動物は薬剤の最終投与終了1日後に深麻酔下に断頭した。group3はgroup2の動物の薬剤の最終投与終了1日後に左耳に1:10,000EPNを経鼓膜的に鼓室内投与し、投与2時間後に深麻酔下に断頭した。その後、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTAで脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン(JB-4[®])にて包埋、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

2) ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用

動物には VP 50 μ g/kg (体重) を 1 日 1 回、5 日間連日皮下投与し、左耳にラタノプロスト (50 μ g/ml) 0.1ml を経鼓膜的に 1 日 1 回、5 日間連日投与した。これらの動物は薬剤の最終投与終了 1 日後に深麻酔下に断頭し、その後、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTA で脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン (JB-4[®]) にて包埋、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

3) マウス内耳での TRP チャンネルの局在

動物はネブタールによる深麻酔下に 4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料は EDTA にて脱灰後、4 μ m の厚さで凍結切片を作製、各種抗 TRP 抗体を用いて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。

4) マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

動物はネブタールによる深麻酔下に 4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料は EDTA にて脱灰後、4 μ m の厚さで凍結切片を作製、DP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、TP、COX1、COX2 に対する抗体を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。

5) アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減作用

動物はネブタールによる深麻酔下に断頭、末梢前庭器を摘出し、一部は機械的方法により単離有毛細胞を作製した。最初にアスタキサンチン (AST) のフリーラジカル産生に対する作用を前庭器での NO、活性酸素種 (ROS) の産生を指標に検討した。摘出卵形囊、半規管ならびに単離有毛細胞に 10 μ M DAF-2DA、20 μ M DHTMRos により 20 分間の loading を行い、1mM ゲンタマイシン (GM) の負荷による NO、ROS の産生を検討した。加えて 10 μ M AST による NO、ROS の産生の抑制能を検討した。

次に、AST の感覚細胞障害予防効果を GM による感覚細胞死を指標に LIVE/DEAD system を使用し検討した。実際には摘出卵形囊、半規管、単離有毛細胞を HBSS 中にて培養し、10 μ M AST による 2mg/ml GM 負荷後の感覚細胞の生存率に及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)

実験に際しては広島大学動物実験等規則に従い、同委員会の承認 (承認番号 A10-53) を受けて行なった。

C. 研究結果

1) 新しいメニエール病動物モデルの作製

①A モデル動物

A モデル動物に EPN を投与したものでは EPN 投与側への偏倚傾向、薬剤投与耳と反対側に向かう眼振が認められたが、SNP 投与群ではこのような変化は認められなかった。

今回開発した A モデル動物は蝸牛に軽度から中等度の上方回転でより強い内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ囊の内リンパ腔の大きさは正常～拡大まで様々であったが、上皮細胞は円柱形で LIS の拡張も認められた。

A モデル動物に EPN を投与した群では、血管条の細胞間隙は拡大し、空胞形成が認められ、ライスネル膜には著明な雛壁形成が認められた。SNP 投与群ではこのような変化は殆ど認められなかった。内リンパ水腫の程度とライスネル膜の長さでは、EPN 投与群で内リンパ水腫の程度が有意に減少したが、ライスネル膜の長さには変化がなく、SNP 投与群では内リンパ水腫の程度、ライスネル膜の長さのいずれにも変化は認められなかった。

A モデル動物および SNP 投与群の前庭器では内リンパ水腫は殆ど認められなかったが、EPN 投与群では内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ囊では EPN 投与群で内リンパ腔の軽度の拡張と granular cell の出現が認められたが SNP 投与群では内リンパ腔の拡大や狭小化は認められなかった。

②V モデル動物

group 1: バゾプレッシン投与

VP 投与を行なった動物では蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認め、ライスネル膜の folding もしばしば認められた。前庭器では半規管で内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ囊の観察では内リンパ腔は拡大しており、上皮細胞の丈は低くなり、LIS は縮小していた。

group 2: LPS+VP 投与 (V モデル動物)

LPS と VP の両方の投与を行なった動物では蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ水腫は下方回転でも認め

られ、ライスネル膜の folding もしばしば認められた。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管では内リンパ腔の拡大が認められ、内リンパ囊の内リンパ腔の大きさは正常～拡大まで様々であった。

group 3: Vモデル動物+エピネフリン投与

Vモデル動物にEPNを投与した群では、蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現、ライスネル膜の folding を認めた。前庭器では半規管で内リンパ腔の拡大を認め、内リンパ囊では内リンパ腔の大きさは拡大していた。この動物はEPN投与後5分くらいよりEPN投与反対側への偏倚傾向、同側に向かう眼振が認められたが、投与後20分位よりEPN投与側への偏倚傾向、反対側に向かう眼振が認められた。

2) ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用

VPの投与に加えてラタノプロストの鼓室内投与を行なった蝸牛では内リンパ水腫はほとんど認められないかごく軽度であった。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管で内リンパ腔の拡大は認められず、半規管ではむしろ内リンパ腔が縮小しているものも認められた。内リンパ囊の内リンパ腔の大きさは正常であった。

3) マウス内耳でのTRPチャネルの局在とその変化

TRPV

蝸牛側壁では、血管条にTRPV2, 4, 5, 6, の局在が認められた。コルチ器では感覚細胞にTRPV1-5、支持細胞にTRPV1, 2, 3, 4, 6の局在が認められ、蝸牛神経節ではTRPV1-6が神経節細胞に認められた。

前庭器では前庭感覚細胞にTRPV1-6、暗細胞にTRPV2, 4, 5, 6、前庭神経節にTRPV1-6の局在が認められた。

TRPM, TRPA1

蝸牛側壁では、血管条にTRPM1, 2, 3, 6, 7、ラセン隆起にTRPM1, 2, 6, 7、ラセン靭帯にTRPM1, 2, 6, 7の局在が認められた。コルチ器では感覚細胞にTRPM1, 2, 3, 6, 7, 8、支持細胞にTRPM1, 2, 3, 4, 6, 7, 8の局在が認められた。蝸牛神経節ではTRPM1, 2, 3, 4, 6, 7, 8が神経節細胞に認められた。また、蝸牛神経にはTRPM8が強く発現していた。

前庭器では前庭感覚細胞にTRPM1, 2, 3, 4,

6, 7, 8、暗細胞にTRPM1, 3, 6, 7、前庭神経節にTRPM1, 2, 3, 4, 6, 7, 8の局在が認められた。

TRPA1は蝸牛、前庭の神経に強い局在を認めたが、神経節細胞には認められなかった。

TRPC

蝸牛側壁では、TRPC3, 4, 5, 7は血管条での発現が強く、TRPC1, 2, 6は血管条、ラセン隆起、ラセン靭帯に局在が認められた。コルチ器では感覚細胞に、蝸牛神経節では神経節細胞に全てのTRPCの発現が認められた。また、蝸牛神経にはTRPM8が強く発現していた。前庭器では前庭感覚細胞、前庭神経節細胞に全てのTRPCの発現が認められ、前庭暗細胞にTRPC1, 3, 4, 5, 6, 7の局在が認められた。

TRPML

TRPMLの局在はTRPML1-3がほぼ同一であり、血管条、内外有毛細胞、支持細胞、蝸牛神経節に認められ、前庭器では感覚細胞、暗細胞、前庭神経節細胞で認められた。

TRPP

TRPP2は蝸牛側壁で僅かな発現が認められ、コルチ器支持細胞、蝸牛神経節で発現が認められた。TRPP3は主に血管条、蝸牛神経節で発現が認められた。TRPP5は蝸牛神経節で弱い発現が認められるのみであった。前庭器では感覚細胞でTRPP2, 3の発現が認められ、前庭神経節ではTRPP2, 3の発現が認められた。

4) マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

蝸牛側壁では、血管条全体にEP₂、EP₁、FP、IP、COX1、基底細胞領域でDP、EP₁、EP₃の発現が認められた。コルチ器では感覚細胞にDP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、COX1、支持細胞にEP₂、EP₃、EP₁、FP、IP、TP、COX1の局在が認められた。蝸牛神経節ではEP₃、EP₁、IP、COX1が神経節細胞全体に、EP₂、TP、COX2が神経節細胞細胞質にFPが神経節細胞核に認められた。

前庭器では前庭感覚細胞にEP₂、EP₁、FP、IP、TP、COX1が、感覚細胞表面にEP₁、EP₃が、暗細胞にEP₂、EP₁、FP、IP、COX1が認められ、上皮下の神経ではEP₂、EP₃、EP₁、FP、IP、COX1が発現していた。前庭神経節ではEP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、TP、COX1が神経節細胞に認められ、IP、COX1は核に多く、EP₂は均一、EP₁、EP₃、EP₄、FP、TPは細胞質に強く認められた。

内リンパ嚢では上皮細胞でEP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、COX1の発現が認められた。

5) アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減作用

GM 刺激による前庭感覚細胞での NO、ROS の産生は AST を投与した場合には有意に抑制された。

AST の GM による前庭感覚細胞の生存率の低下は AST により抑制され、GM 投与 2 時間後の時点で比較すると GM 投与で 51±8.0% に低下した前庭感覚細胞生存率が AST 投与により 81±13.0% と有意に軽減された (p<0.01)。

D. 考察

1) 新しいメニエール病動物モデルの作製

内リンパ水腫は内リンパの吸収障害、産生過剰、あるいはその両者によって引き起こされるが、モルモット内リンパ嚢、管の閉塞により高率に内リンパ水腫が発生することが報告されて以来、内リンパ嚢閉塞モデルは現在、代表的なメニエール病の動物モデルとして広く利用されている。一方、内リンパの分泌過剰による内リンパ水腫として、コレラ毒素の蝸牛内注入やアルドステロン、VP の全身投与により内リンパ水腫が発生することもよく知られている。これらの動物モデルの特徴として、内リンパ水腫、聴力障害は程度の差はあれ、すべてのモデルで出現するものの、メニエール病の第一の特徴であるめまい発作は殆ど出現しないということがあげられる。今回開発した A モデルは内リンパ水腫の作製に、内リンパの分泌過剰と吸収障害の両者を用いており EPN の投与により一過性の平衡機能異常が生じ、メニエール病の病態の再現により適していると考えられた。今回 A モデル動物でめまい発作の発現機序を検討した結果、EPN 投与後に、蝸牛では内リンパ腔容積の減少、前庭では一過性内リンパ水腫の形成が生じることが明らかとなったが、SNP 投与群では認められなかった。正常動物では内耳血流は EPN 投与で減少し、SNP 投与で増加するが、内耳血流低下に際しては、内リンパ圧や量の相対的低下が生じ、それを代償するために内リンパ嚢の狭小化、stainable substance の出現が起こり、内耳血流増加の際には内リンパ圧や量が相対的に増加し、それを代償するために内リンパ腔が拡大するといった代償機構

が働いている。しかし、今回の A モデル動物ではこの代償がうまく働かず、内耳血流が低下したときに前庭器で一過性の内リンパ腔の拡大が起こり平衡障害が生じることが推察された。これまでの研究からは、内リンパ水腫が存在するのみではめまい発作は生じないと考えられており、側頭骨病理所見でも必ずしもすべてのメニエール病患者で内リンパ水腫が認められるわけではなく、反対に内リンパ水腫が生じているにもかかわらずメニエール病の症状がないものも報告されている。実際、メニエール病患者が常にめまいを起こしているわけではなくストレスなどを契機として発作性にめまいを生じる。

以上のことからメニエール病の病態を考えると炎症、免疫反応、内リンパ嚢形成不全など、様々な原因での内リンパ嚢での内リンパ液吸収不全や、ストレスによる内リンパの過剰産生などで内リンパ水腫が形成される。この状態のみではめまい発作は生じないものの、内リンパ圧の急激な変化、内耳血流の障害、膜迷路の破裂、透過性の亢進などの新たなストレスが加わることによりめまい発作を引き起こすというメカニズムが推察された。

我々が今回開発したアルドステロンと LPS を用いた A モデル動物は内リンパ水腫の作製に、内リンパの分泌過剰と吸収障害の両者を用いており、EPN の投与により一過性の平衡機能異常が生じ、メニエール病の病態の再現により適していると考えられた。しかし、この A モデルでもメニエール病の発作期に認められるような刺激性の眼振を再現することはできなかった。この点を改良するために、内リンパの分泌過剰を起こす方法に VP を用いた V モデル動物を作製した。VP は単独でも内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病の患者でも血中 VP 濃度が上昇していることは良く知られている。この V モデル動物に EPN を投与することにより刺激性眼振の再現が可能となった。さらに内リンパ水腫の程度を内耳の各部位において計測した結果、V モデル動物では前庭の他の部位に比べて半規管の水腫の程度が大きいことが明らかとなった。この結果と A モデル動物においても平衡障害が出現する EPN 投与後には半規管の水腫が増大していること、我々と同様にモルモット内リンパ管閉塞モデルに抗利尿ホルモン V2 作動薬であるデスマプレッシンを投与した動物で

も自発眼振を認めていることなどから、メニエール病のめまい発作の発現には半規管の水腫が大きく関与することが考えられた。

2) ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用
ラタノプロスト(キサラタン)はプロスタグランジンPGF_{2α}の受容体(FP)の選択的作動薬であり、緑内障の治療に広く用いられている。この薬剤は房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出効果を促進することにより眼圧降下作用が発揮すると考えられている。FP受容体は眼に広く分布することが知られており、内耳での我々の検討では、蝸牛側壁では、血管条全体に、コルチ器では感覚細胞、支持細胞、蝸牛神経節では神経節細胞核にFPの局在が認められ、前庭器では前庭感覚細胞、暗細胞、上皮下の神経、前庭神経節細胞、内リンパ嚢上皮細胞で発現が認められることが報告されている。その機能としては、正常聴力の維持や、内耳の水分代謝の調節に関与することが示唆されている。一方、臨床的にもメニエール病の治療にラタノプロストが使用され、めまいや不動感の改善、語音弁別能の改善が認められたことが報告されている。しかしながら、その作用機序についてはいまだ不明な点が多い。この点を解明する目的で今回、我々はVP投与によるマウス内リンパ水腫モデルを用い、ラタノプロストによる内リンパ水腫軽減効果を検討した。その結果、ラタノプロストはVPによる内リンパ水腫の形成を有意に抑制することが明らかとなった。さらに、今回の解析から、VPにより形成される内リンパ水腫は蝸牛のみならず前庭、特に半規管膨大部で著明であり、これまでの内リンパ嚢、管閉塞モデルでの半規管の水腫が軽度であったことと明らかに異なっていることが判明した。ラタノプロストはこの半規管の水腫の形成を著明に抑制し、ある場合には正常よりも内リンパ腔が小さくなっているものも認められた。ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用について、腎ではラタノプロストがVPにより誘導される水分の輸送を阻害することが明らかになっており、今回の検討から内耳でも同様のことが起こっていると考えられ、ラタノプロストがメニエール病の治療に応用できる可能性が示唆された。

3) マウス内耳での TRP チャンネルの局在

これまでの研究から内耳には各種のTRPチャンネルが存在することが報告されており、近年その機能についてもかなりのことがわかってきている。中でもTRPVについては主としてTRPV1-3が感覚細胞の興奮伝達機構に関与し、TRPV4(TRPV2)が内耳での水、イオンの恒常性の維持や感覚細胞での浸透圧受容に関与することが示唆されている。今回、これらに加えて内耳での他のTRPチャンネルの局在を検討した結果、内耳には殆ど全てのTRPチャンネルが発現しており、それぞれ様々な機能に関連していることが推察された。その主な役割として、TRPV5,6は内耳でのCa²⁺の再吸収に関与し、TRPMについてはTRPM3,6,7が水分や内リンパの恒常性の維持に、TRPM2,3,4,6,7,8が感覚細胞の受容機構に、TRPM2,7が細胞障害に関与し、TRPM8、TRPA1は特に感覚細胞からの神経伝達に関与すると考えられた。また、TRPCについてはTRPC3が外有毛細胞の運動性に関与することも報告されており、TRPC1-7の殆どがほぼ似た分布形式をとることから内耳での感覚細胞の興奮伝達に関与することが推察された。

TRPMLについてはTRPML3の異常が難聴や前庭機能障害を引き起こすこと、TRPML1、TRPML2の分布がTRPML3と同一であることから、主としてTRPML3が感覚細胞の発生、興奮伝達、内耳での水、イオンの恒常性の維持にTRPML1、TRPML2と共同して働くと考えられた。

TRPPに関してはTRPP3が内耳での内リンパの恒常性の維持に関与していると思われた。

さらに今回の結果から内耳では感覚細胞を始めとして様々な領域で複数のTRPチャンネルが発現しており、例えば温度感受性チャンネルとしてのTRPV1-4、TRPM8、TRPA1などは神経節細胞には全てが発現し、細胞容積の変化を受容するTRPV4、TRPM3、TRPP3などは血管条に共存している。すなわち類似した機能を持つTRPチャンネルが複数存在していることは内耳での機能を複数で担っていることを示し、ひとつが欠損したとしても大きな機能障害が生じないようにしているという機構の存在が示唆された。今後は各チャンネルのknockoutマウスの研究と共に複数のチャンネルのknockoutマウスを用いた研究が必要と考えられた。

4) マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

これまでの研究から内耳には各種のPRが存

在することが報告されており、近年その機能についてもかなりのことがわかってきている。内耳に存在するPRとしてはEP₁、EP₄、FPが蝸牛に、FPが半規管、内リンパ管に存在することがすでに報告されている。また、その機能についてはFPが正常聴力の維持に関与し、EP₄は内耳障害軽減作用を有することが示唆されている。今回、8種類のPRの内耳での発現を検討した結果、そのすべてが程度の差はあれ内耳のいずれかの部分に存在することが明らかとなった。中でもEP₄、FP、IPは内耳の多くの部位で強く発現しており、これらのPRが内耳機能に強く関連していることが推察された。このうちEP₄についてはEP₄が抗アポトーシス、抗炎症、抗興奮毒性作用を持つことや、内耳でEP₄作動薬が急性感音難聴を予防することも報告されており、内耳障害に対するPGE₁の効果の一部はこれにより説明できると考えられた。これらの所見は突発性難聴に対するPGI₂の効果や、メニエール病に対するPGI₂やPGF_{2α}の効果にも当てはまり、内耳障害に対するPGの効果は内耳に存在するPRを介して生じると考えられた。また、各PRの作用を見るとDP、EP₂、EP₄、IPはcAMPを上昇させ、反対にEP₃はcAMPを低下させることが知られている。またEP₁、FP、TPは細胞内Caイオンを上昇させる。臨床的には突発性難聴に対する効果ではPGE₁よりもPGI₂のほうが治療効果が高いとの報告もあり、これらのことを考えると内耳障害の治療にPGを使用する場合PGE₁よりもPGI₂あるいはEP₄作動薬の使用のほうが望ましいことが考えられた。

5) アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減作用

内耳障害の原因には感染、老化、耳毒性薬剤など様々なものが考えられるが、近年の研究により、内耳障害をきたすような病態では、その原因のいかんに関らず共通した障害機構が存在することが明らかになっており、なかでもNOや活性酸素をはじめとするフリーラジカルが大きな役割を果たしている。このような観点から我々はフリーラジカルを制御することで内耳障害の予防や治療が可能になることを報告してきた。今回、メニエール病に対する新しい薬剤を導入するため、ASTの作用をフリーラジカルの観点から検討した。ASTは赤橙色を呈するカロテノイドの中のキサン

トフィルの一種で、主に海産物の筋肉や体表に多く含まれている。サケの魚肉部分や、イクラやスジコにもASTが多く含まれており、また、タイやキンメダイ、メバル、キンキ、ニシキゴイ、金魚といった魚の表皮や、エビ、カニの甲殻や身の赤身もASTによって生み出されている。ASTは活性酸素の中でも特に毒性の強い「一重項酸素」の酸化反応と、体内の組織を連鎖的に障害していく「過酸化脂質」の生成を抑える力が強く、抗酸化力はビタミンEの1,000倍に及ぶとされている。その応用は広範囲に及び、糖尿病合併症の抑制、眼疾患の抑制や眼精疲労の改善、癌予防、抗疲労作用などが報告されている。

今回の検討の結果、ASTにフリーラジカルの産生を抑制する作用があること、その結果、GMによる内耳障害の軽減作用があることが明らかとなった。ASTのフリーラジカル抑制作用については、ASTがROSとNOの産生を抑制すること、それにより神経保護作用を示すことが小脳や眼の研究により明らかになっているが、今回の結果によりASTは前庭感覚細胞においても感覚細胞の障害抑制作用を示すことが明らかとなった。前述したようにASTの抗酸化作用はビタミンCやビタミンEなどに比較しても非常に強力であり、今回の結果と我々のこれまでの検討をあわせて、ASTがメニエール病の治療に応用可能な薬剤と考えられ実際の臨床応用を検討すべきであると思われる。

E. 結論

メニエール病の基礎的研究として2種類の新しいメニエール病動物モデルの作製を行い、マウスで内リンパ嚢に手術操作を加えず、内リンパ水腫を発現するモデルを開発した。Aモデル動物は内耳血流を低下させることにより一過性の平衡機能障害を惹起することができ、Vモデル動物は内リンパ水腫の発現と内耳血流を低下させることにより一過性の刺激性から麻痺性に移行する平衡機能障害を惹起するものであり、メニエール病のより理想的なモデルと思われる。その病態の解析からメニエール病のめまい発作の発症機序にはバズプレッシンによる半規管の内リンパ水腫が大きく関与することが明らかとなった。また、内耳でのTRPの局在とその機能について検討した結果、内耳では様々な部位で複数のTRPチャ

ネルが発現しており感覚細胞の興奮伝達機構や内耳の内リンパ環境を維持するために働いていることが明らかとなった。さらに、内耳でのPRの局在とその機能について検討した結果、内耳では様々な部位でPRが発現しており内耳機能の維持や内耳障害の回復に関与していることが明らかとなった。治療の面からはメニエール病の新しい治療薬の候補として、プロスタグランジン (PGF2) が内リンパ水腫の形成を抑制すること、アスタキサンチンが前庭感覚細胞障害を軽減することが明らかとなり、今後の、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎になるものと期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 128: 1286-1293, 2008.
- Tanigawa T, Tanaka H, Hayashi K, Nakayama M, Iwasaki S, Banno S, Takumida M, Brodie H, Inafuku S: Effects of hydrogen peroxide on vestibular hair cells in the guinea pig: importance of cell membrane impairment preceding cell death. *Acta Otolaryngol* 128: 1196-1202, 2008.
- Takumida M, Akagi N, Anniko M: A new animal model for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 128: 263-271, 2008.
- Akagi N, Takumida M, Anniko M: Effect of inner ear blood flow changes on the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 128: 1187-1195, 2008.
- 大谷真喜子, 工田昌矢: 女性めまい患者の年齢期別臨床検討—若年期・更年期・老年期の比較—. *Equilibrium Res* 67:130-140, 2008
- Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol* 129: 36-44, 2009.
- Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Changes in transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 expression in mouse inner ear following gentamicin challenge. *Acta Otolaryngol* 129: 116-126, 2009
- Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol* 129: 36-44, 2009.
- Asplund MS, Lidian A, Linder B, Takumida M, Anniko M: Protective effect of edaravone against tobramycin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 129: 8-13, 2009.
- 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 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* 129: 155-160, 2009.
- Takumida M, Anniko M: Expression of canonical transient receptor potential channel (TRPC) 1-7 in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1351-1358, 2009.
- Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Age-dependent changes in the expression of klotho protein TRPV5 and TRPV6 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1340-1350, 2009
- Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel melastin (TRPM) 1-8 and TRPA1 (ankyrin) in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1050-1060, 2009.
- 工田昌矢: メニエール病における基礎研究とその発展. *JOHNS* 25: 801-805, 2009.
- 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.

- ・工田昌也：めまいに対する薬物カクテル療法. MB ENT 120:1-7, 2010.
- ・Takumida M, Anniko M: Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol 131:142-146, 2011.

2. 学会発表

- ・Ohtani M, Hosoda Y, Nonoda T, Takumida M: The effects of menopause on equilibrium disorder disease. XXV Barany Society Meeting. April 1, 2008, Kyoto.
- ・Takumida M, Hirakawa K, Akagi N, Anniko M: Endolymphatic hydrops caused by treatment of aldosterone and/or lipopolysaccharide: A new animal model for Meniere's disease. XXV Barany Society Meeting. April 1, 2008, Kyoto.
- ・石橋卓弥, 工田昌矢, 濱本隆夫, 立川隆治, 平川勝洋: GM 投与によるマウス内耳 TRPV の発現の変化. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 平成20年5月16日, 大阪.
- ・工田昌矢, 大谷真喜子, 東稔由加里: 高齢者の感音難聴に対する抗酸化剤の治療効果. 第8回日本抗加齢医学会総会, 平成20年6月6日, 東京.
- ・東稔由加里, 大谷真喜子, 野々田岳夫, 工田昌矢, 吉田智鶴子, 加藤恵美子, 細田泰男: 高齢者の平衡障害症例に対する足底刺激の試み. 第8回日本抗加齢医学会総会, 平成20年6月6日, 東京.
- ・大谷真喜子, 東稔由加里, 野々田岳夫, 工田昌矢, 細田泰男: 70才以上の高齢者平衡障害症例の臨床検討. 第8回日本抗加齢医学会総会, 平成20年6月6日, 東京.
- ・工田昌矢, 石橋卓弥, 平川勝洋: マウス内耳での TRPM、TRPA1 の発現. 第17回日本耳科学会. 平成20年10月17日, 神戸.
- ・工田昌矢, 平川勝洋: モデル動物からみたメニエール病の病態. 第67回日本めまい平衡医学会, 平成20年10月30日, 秋田.
- ・本橋 玲, 工田昌也, 鈴木 衛: マウス内耳におけるエストロゲンレセプター α 、 β の発現への加齢、性別の影響. 第19回日本耳科学会, 平成21年10月8日, 東京.
- ・工田昌矢: 内耳障害とフリーラジカル: 薬剤による内耳障害治療の可能性. フォーラム富山「創薬」第30回研究会, 平成22年2月16

日, 富山

- ・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, 平成22年11月19日, 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, 平成22年10月7日, 松山.

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

1) 65歳以上で新規発症した高齢発症メニエール病患者の発症誘因・聴力予後を検討した。発症誘因として、自己の健康喪失への不安感や家族の介護や看病による疲労を訴える症例が多くみられた。高齢者のメニエール病に対しては、高齢者特有のストレス源に対しても適切な生活指導を行う必要があると考えられた。2) 我々は、赤外線 CCDカメラにより撮影された2次元の眼球画像から、頭部に固定された3次元固定座標における眼球運動の回転軸とその軸周りの回転角を解析できる眼球運動の3次元主軸解析法を開発した。この技術を活用して新しい眼球運動解析システムと、ズレない赤外線CCDカメラ付ゴーグルを開発した。本眼球運動解析装置は視標を見せてのキャリブレーションが不要で、眼球位置データを記録することができる。3) メニエール病を含む急性期のめまいに対するジフェニドールとベタヒスチンの効果を比較検討した。ジフェニドールとベタヒスチンは、ともに投与4週間後にめまいによりもたらされる日常生活における障害の全ての因子を改善させる傾向を認めた。ジフェニドールとベタヒスチンともに急性期のめまいを改善する効果が確認された。4) 新しく開発した眼球運動解析システムを用いてアルコール性頭位眼振の3次元主軸解析を行い、誘発される眼振と頭位の関係を解析した。頭位の変化によりアルコール性頭位眼振の回転軸が変化した。アルコールによりクプラが軽くなり、頭位により最も刺激される半規管が変化するため、頭位眼振の回転軸が変化したと考えられた。5) 自発性の発作性めまいを反復し聴覚症状を伴わない患者は、メニエール病非定型例と診断されるが、内リンパ水腫以外の病態が含まれている可能性がある。自発性の一過性めまいのみを反復する患者では、hemodynamic VBI、片頭痛関連めまい、脳底型片頭痛、小児良性発作性めまい、神経圧迫症候群などを鑑別する必要がある。6) 睡眠頭位がBPPVの発症、患側、治癒期間に及ぼす影響を検討した。後半規管型BPPVの半数以上が低い枕を好み、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があり、患側を下にして眠る習慣があった。この頻度は、他の末梢性めまい症例に比べ有意に高かった。右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣のある症例とない症例で頭位めまいの消失過程に差はなかった。また患側下頭位で睡眠する習慣の症例と患側上で睡眠する習慣の症例の間でも、頭位めまいの消失過程には差を認めなかった。睡眠頭位はPC-BPPVの発症および患側に影響するが、治癒過程には影響しないものと考えられた。

A. 研究目的

1) メニエール病は、発症年齢が高齢化し、女性患者が増加していることが報告されている。当科を受診したメニエール病患者のうち65歳以上で新規発症した患者を対象に、高齢発症メニエール病患者の発症誘因・聴力予後を中心に検討を行った。

2) 我々は、赤外線 CCDカメラにより撮影された2次元の眼球画像から、頭部に固定された3次元固定座標における眼球運動の回転軸とその軸周りの回転角を解析できる眼球運動の3次元主軸解析法を開発した。これらの技術を活用して簡便で定量的な新しい眼球運動解析システムを開発した。

3) めまいによりもたらされる日常生活の障害の程度を客観的に評価できるアンケートを用い、ジフェニドールとベタヒスチンのメニエール病を含む急性期のめまいに対する効果を比較検討した。

4) 新しく開発した眼球運動解析システムを用いてアルコール性頭位眼振の3次元主軸解析を行い、誘発される眼振と頭位の関係を解析した。

5) 本研究班により、2008年にメニエール病診断の手引が改定された。この手引に基づけば、自発性のめまい発作を反復するものの聴覚症状を伴わないめまい患者は、メニエール病非定型例（前庭型）と診断される。メニエ

ール病非定型例（前庭型）と鑑別を要する疾患について、検討を行った。

6) 右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣や低い枕で寝る習慣がBPPVを発症しやすいかについて検討した。次に、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣のあるBPPV患者では、好む頭位と患側との関連や治癒期間の違いについて検討した。

B. 研究方法

1) 65歳以上で新規発症したメニエール病確実例のうち、6か月以上経過を追えた20例を対象とした。男性4例、女性16例、一側性メニエール病13例、両側メニエール病7例、平均観察期間は41か月（8-95か月）、平均発症年齢は71歳（65-80歳）であった。

2) 新しく開発したゴーグルを装着した被験者の眼振を赤外線CCDカメラで撮影し、まずPCのハードでディスクに記録した。本眼球運動解析システムは日常診療で用いるため、眼球運動の水平成分、垂直成分のみを表示する。記録された20秒間の眼振を解析する時間は、約20秒である。さらに、眼球の位置データから眼振の急速相を除去し、緩徐相速度を求めるソフトも開発して搭載している。

3) 良性発作性頭位めまい症を除く末梢性めまい患者で、かつ、めまい感を訴える急性期・亜急性期の患者20名を対象とした。病院間での無作為化を行い、A病院を受診した患者（男性8名、女性4名、平均年齢60.4歳）にはジフェニドール（25mg×3/日）を投与し、B病院を受診した患者（男性0名、女性8名、平均年齢61.9歳）にはベタヒスチン（6mg×6/日）を4週間投与した。他の鎮量剤、脳循環改善薬およびステロイド剤などの併用は原則として行わなかった。ただし、既に使用している場合には、用法、用量を変更せずに投与した。対象とした20名に4週間ジフェニドールまたはベタヒスチンを投与し、投与開始時と投与4週間後に「めまい・ふらつきのアンケート」の回答を用い、めまいによりもたらされる日常生活の障害の改善度の評価を行った。

4) 対象は健常成人5人（年齢26歳～39歳）とした。アルコール摂取し摂取後30分～1時間程度でアルコール性頭位眼振が誘発されたことを確認し、アルコール性頭位眼振の画像を撮影した。撮影したアルコール性頭位眼振

は、我々が開発した3次元主軸解析法を用い、それぞれの頭位における頭位眼振の回転軸を解析し比較検討した。

5) 自験例として、メニエール病非定型例（前庭型）44例と47例を検討した。さらに、メニエール病非定型例（前庭型）と鑑別を要する疾患について文献を収集し、考察を行った。6) 対象は、患側が確定できた後半規管型（PC-BPPV）および外側半規管型（HC-BPPV）（半規管結石タイプ）の確実例計162例である。患側が確定できた他の末梢性めまい41例をコントロールとして比較した。

（倫理面への配慮）

解析に当たっては患者のプライバシーに配慮し、匿名化を行った。健康成人を被験者とした研究では、インフォームドコンセントを得てから検査を行った。

C. 研究結果

1) 高齢発症のメニエール病患者における発症誘因として、自己の健康喪失への不安感や家族の介護や看病による疲労を訴える症例が多くみられ、性格的に神経質で、几帳面な症例が多くみられた。

2) 本眼球運動解析システムで解析したある眼振の水平成分と垂直成分の位置データは、マニュアルで瞳孔のエッジを抽出し、抽出したエッジに楕円近似を行うことにより求めた同じ眼振のENGの水平成分と垂直成分の位置データとよく一致していた。

3) 因子1「めまいによる社会活動性の障害」はジフェニドール投与群とベタヒスチン投与群の両群において投与4週間後には有意に改善しました。因子2「めまいを増悪させる身体の動き（頭位、視覚）」はジフェニドール投与群において投与4週間後には有意に改善した。因子3「めまいによる身体行動の制限（全般的、体動）」と因子4「めまいを増悪させる身体の動き（頭位、視覚）」はジフェニドール投与群において投与4週間後には有意に改善した。しかし、ベタヒスチン投与群においては有意な改善を認めなかった。因子5「めまいによる対人関係の障害」はジフェニドール投与群とベタヒスチン投与群の両群において投与4週間後には有意に改善した。因子6「めまいによる不快感」はジフェニドール投与群において投与4週間後には有意に改善した。

4) 頭位の変化によりアルコール性頭位眼振

の回転軸は変化し、アルコール性頭位眼振の回転軸は左右90度で水平成分が最も強く、0度に近づくに従って垂直成分が強くなった。

5) めまい発作が10分程度から数時間程度、持続する発作性めまいのみを反復する患者では、難聴がないにもかかわらず蝸牛の内リンパ水腫推定検査である蝸電図の-SP/APが増大している頻度が高く、浸透圧利尿薬であるイソソルビドが有効な場合が多く、約1/4の患者がメニエール病確実例に移行した。一方、数秒から数十秒間程度の持続時間がきわめて短い一過性のめまい発作のみを反復する患者では、内リンパ水腫を推定する所見に乏しく、循環改善薬であるPGI₂薬が有効であり、メニエール病確実例に移行する症例は少なかった。

6) PC-BPPVの61%が低い枕を好み、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。PC-BPPVの69.5%に右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があった。さらに53.9%が患側を下にして眠る習慣があった。右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣がある症例(89例)とない症例(38例)で頭位めまいの消失過程を比較したが、差を認めなかった。患側下頭位で睡眠する習慣の症例(68例)と患側上頭位で睡眠する習慣の症例(21例)でも、頭位めまいの消失過程には差を認めなかった。

D. 考察

1) 高齢発症メニエール病についての検討において、高齢者が様々なストレス・悩みを抱えていることが明らかとなった。高齢者のメニエール病に対しては、高齢者特有のストレス源に対しても適切な生活指導を行う必要がある。

2) 本眼球運動解析装置は日常診療においてENGに代る眼球運動の定量的解析装置として臨床応用でき、めまい平衡医学の底辺の拡大が期待できる

3) ジフェニドールは薬理的に抗めまい作用に加え、めまいに伴う悪心・嘔吐を抑制する作用を有している。めまいに伴う悪心・嘔吐の改善に伴うめまいを身体の動きや身体活動の制限・不快感を改善させ、身体的な自覚症状の改善に伴う、めまいによる社会活動性の障害・感情障害・対人関係の障害を改善させたものと思われる。一方、ベタヒスチンは薬理的に前庭代償を促進することにより抗

めまい作用を有している。因子1・5のめまいによる社会活動性の障害や対人関係の障害を有意に改善させたが、その他の因子の改善に有意差は認めなかった。これは、前庭代償の促進によるゆっくりとした前庭不均衡の回復が、めまい症状そのものの改善よりも、めまいにより生じていた社会活動性や対人関係の障害の改善として顕著に現れた可能性があると考えられた。

4) アルコール性頭位眼振は、頭位にて眼振の回転軸が変化した。これは、全てのクプラが内リンパ液よりも軽くなり、頭位により最も刺激される半規管が変化するため、頭位眼振の回転軸も変化したと考えられた。

5) めまい発作が10分程度から数時間程度、持続する発作性めまいのみを反復する患者の病態として内リンパ水腫が推定され、メニエール病非定型例(前庭型)と診断してよいと考えられる。数秒から数十秒間程度の持続時間がきわめて短い一過性のめまい発作のみを反復する患者の主な病態として、前庭系の循環障害が考えられる。松永が提唱するhemodynamic VBI (vertebro-basilar insufficiency)や海外で提唱されている片頭痛関連性めまいと類似の病態であると考えられる。一方、めまいを伴う片頭痛としては、脳底型片頭痛(basilar-type migraine)、小児良性発作性めまい(benign paroxysmal vertigo of childhood)があり、同様に前庭系の循環障害によりめまいが発症すると考えられている。一部には、前庭神経と前下小脳動脈との神経血管圧迫症候群(neurovascular compression syndrome)によりめまいを発症する患者も含まれていると考えられる。

6) 低い枕を使用すると頭が後屈され、卵形囊の後下方にある後半規管の膨大部に耳石が入りやすくなり、PC-BPPVが発症すると考えられた。一方、外側半規管は卵形囊の外側にあるため、低い枕の使用はHC-BPPVの発症に影響を与えなかったと考えられた。また、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があると、耳石が下方にある後半規管に入りやすくなり、PC-BPPVが発症すると考えられた。さらに、睡眠頭位は、PC-BPPVの治癒過程には影響しないと考えられた。

E. 結論

1) 高齢発症メニエール病について、発症誘

因、聴力経過を中心に検討した。発症誘因として親族の看病や介護、健康の喪失に対する不安、孤独など高齢者に特有の悩みが多いことが明らかとなった。

2) 新しい眼球運動解析システムと、ずれない赤外線 CCD カメラ付ゴーグルを開発した。本眼球運動解析装置は日常診療において ENG に代る眼球運動の定量的解析装置として臨床応用でき、めまい平衡医学の底辺の拡大が期待できる

3) ジフェニドールとベタヒスチンは、ともに投与 4 週間後にめまいによりもたらされる日常生活における障害の全ての因子を改善させる傾向を認めた。ジフェニドールとベタヒスチンともに急性期のめまいを改善する効果が確認された。

4) 頭位の変化によりアルコール性頭位眼振の回転軸も変化した。臨床において内リンパ液の比重が変化する病態があれば、アルコール性頭位眼振と同様に頭位の変化によって頭位眼振の回転軸が変化すると推定された。

5) 自発性の発作性めまいを反復し聴覚症状を伴わない患者は、メニエール病非定型例と診断されるが、内リンパ水腫以外の病態が含まれている可能性がある。自発性の一過性めまいを反復するのみの患者では、hemodynamic VBI、片頭痛関連めまい、脳底型片頭痛、小児良性発作性めまい、神経圧迫症候群などを鑑別する。

6) 睡眠頭位は PC-BPPV の発症および患側に影響するが、治癒過程には影響しないものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of positional nystagmus at transition from cupulolithiasis to canalolithiasis of horizontal canal in patients with horizontal type of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol*, 128:22-28, 2008.
- Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Itoh M, Nakamae K, Kubo T: Differential diagnosis of true and pseudo-bilateral benign positional nystagmus. *Acta*

Otolaryngol, 128:151-158, 2008.

- Ohyama S, Nishiike S, Watanabe H, Maysuoka K, Takeda N: Effects of optokinetic stimulation induced by virtual reality on locomotion: a preliminary study. *Acta Otolaryngol*, 128: 1211-1214, 2008.
- 中上亜紀, 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭: 回転性めまいで発症した若年性 Wallenberg syndrome の 2 症例. *Equilibrium Res*, 67:115-120, 2008.
- 佐藤 豪, 今井貴夫, 関根和教, 北村嘉章, 武田憲昭: 頸性めまいを訴えた Bow Hunter's stroke 例. *Equilibrium Res*, 67:301-306, 2008.
- 武田憲昭: 高齢者のメニエール病. *ENTONI* 87: 63-66, 2008.
- 武田憲昭: メニエール病. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針. 第3版. 森山 寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之編, 医学書院, pp. 174-175, 2008.
- Shojaku S, 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 define 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*, 129:155-160, 2009.
- Sato G, Uno A, Horii A, Umehara H, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H, Takeda N: Effects of hypergravity on histamine H1 receptor mRNA expression in hypothalamus and brainstem of rats: implication for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol*, 129: 45-51, 2009.
- Imai T, Takeda N, Ito M, Sekine K, Sato G, Nakamae K, Kubo T: 3D analysis of benign paroxysmal positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol*, 129:1044-1049, 2009.
- 北島明美, 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭, 肥塚 泉: 体性感覚が ocular counter rollig に及ぼす影響の検討. *Equilibrium Res*,

- 68 : 138-142, 2009.
- 武田憲昭：宇宙酔いのメカニズムはどのようなものか？. *Clinical Neuroscience*, 27 : 831, 2009.
 - 武田憲昭, 戸田直紀：めまいとウイルス感染. *ENTONI*, 99:12-23, 2009.
 - 武田憲昭：メニエール病の診断基準と検査の進め方. *JOHNS*, 25:815-821, 2009.
 - 西池季隆, 武田憲昭, 渡邊 洋：予防医学からみた高齢者の平衡障害. *JOHNS*, 25: 1747-1750, 2009.
 - 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.
 - 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.
 - 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*, 2010, in press.
 - 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*, 2010, 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.
 - 武田憲昭：めまい疾患の診断と治療 メニエール病. *クリニシャン*, 587 : 248-253, 2010.
 - 関根和教, 武田憲昭：内科医が留意すべき耳鼻咽喉科疾患の診断と治療, 予防：めまい. *Prog. Med*, 30: 1026-1029, 2010.
 - 武田憲昭：お母さんへの回答マニュアル：めまいはどのようにおこるのでしょうか？ *JOHNS*, 26 : 1294-1295, 2010.
 - 武田憲昭：Meniere病. 今日の治療指針. 第6版. 医学書院：1842-1643, 2010.
- ## 2. 学会発表
- Sekine K, Nakagawa H, Sato G, Imai T, Takeda N: Efficacy of postural restriction in treated patient with benign paroxysmal positional vertigo. 25th Barany Society Meeting, 2008, 4, Kyoto, Japan.
 - Sato G, Umehara H, Horii A, Uno A, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H, Takeda N: Effects of hypergravity on the expression of histamine H1-receptor mRNA in the rat brain. 25th Barany Society Meeting, 2008, 4, Kyoto, Japan.
 - Imai T., Takeda N., Sekine K., Kubo T. : Three dimensional analysis of various type of benign paroxysmal positional nystagmus. 25th Barany Society Meeting, 2008. 4. Kyoto, Japan.
 - Takeda N: Three-dimensional eye rotation axis analysis of benign paroxysmal

- positional nystagmus in patients with posterior canal type of BPPV. Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum, 2008, 8, Berlin, Germany.
- 佐藤 豪, 武田憲昭, 今井貴夫: 頸性めまいを訴えた Bow hunter's stroke 例. 第 65 回日本耳鼻咽喉科学会徳島県地方部会, 2008, 3, 徳島.
 - 武田憲昭: ランチョンセミナー. 高齢者のめまい. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 東京.
 - 今井貴夫, 武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪, 真貝佳代子, 久保 武: 良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振第二相の検討. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 東京.
 - 佐藤 豪, 宇野敦彦, 堀井 新, 北村嘉章, 関根和教, 田村公一, 武田憲昭: 過重力刺激によるラット脳内ヒスタミンH1受容体発現への影響: 動揺病発症との関連. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 東京.
 - 北原 紘, 堀井 新, 久保 武, 奥村新一, 武田憲昭, 三代康夫, 北原正章: 内リンパ嚢への高濃度ステロイド局所投与による難治性メニエール病の無作為化比較試験. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2008, 5, 東京.
 - 武田憲昭: 耳鼻咽喉科検査の新しい展開: 平衡機能検査. 日本耳鼻咽喉科学会第 22 回専門医講習会, 2008, 11, 東京.
 - 今井貴夫, 堀井 新, 真貝佳代子, 武田憲昭: 方向交代性上向性眼振を示す中枢性頭位めまいと思われる一症例. 第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 佐藤 豪, 武田憲昭, 関根和教: 当科における高齢発症メニエール病について. 第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 関根和教, 中川英幸, 今井貴夫, 佐藤 豪, 武田憲昭: アルコール性頭位眼振の 3 次元主軸解析. 第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 今井貴夫, 御堂義博, 関根和教, 佐藤 豪, 中前幸治, 武田憲昭: 新しい眼球運動解析システム. 第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 松田和徳, 佐藤 豪, 陣内自治, 戸田直紀, 武田憲昭: 当科における高齢発症メニエール病について. 徳島県地方部会第 66 回学術講演会, 2009, 3, 徳島.
 - 武田憲昭: 反復するめまいへの対応. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - 関根和教, 佐藤 豪, 今井貴夫, 武田憲昭: Epley 法施行後の頭位保持時間. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - 今井貴夫, 真貝佳代子, 武田憲昭, 堀井 新: 方向交代性上向性眼振を示す中枢性頭位めまい症例. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - 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: メニエール病診断基準改定について. 第 19 回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
 - 御堂義博, 今井貴夫, 関根和教, 武田憲昭, 猪原秀典, 中前幸治: 新しい眼球運動解析システム(2). 第 68 回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - 松田和徳, 関根和教, 雫 治彦, 植村哲也, 佐藤 豪, 武田憲昭: 急性期のめまいに対するジフェニドールとベタヒスチンの効果—日常生活障害度の改善の評価—. 第 68 回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - 今井貴夫, 真貝佳代子, 北原 紘, 西池季隆, 堀井 新, 武田憲昭, 猪原秀典: 四種類の頭位・頭位変換眼振を示した良性発作性頭位めまい症例. 第 68 回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - 千田いづみ, 関根和教, 松田和徳, 藤本知佐, 武田憲昭: アルコール性頭位眼振の 3 次元主軸解析. 第 35 回四国四県地方部会連合学会, 2009, 12, 徳島.
 - Sekine K, Sato G, Matuda K, Imai T, Takeda N: Efficacy of Postural Restriction in Treated Patient with Benign Paroxysmal Positional Vertigo . The Sixth 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体平衡機能検査．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．

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