

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10768

研究課題名(和文)めまいリハビリテーションへの応用を目的とした耳石-眼反射の可塑性の検討

研究課題名(英文) Investigation of the plasticity of the otolith-ocular reflex for the purpose of the application to vestibular rehabilitation.

研究代表者

肥塚 泉 (KOIZUKA, IZUMI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：10211228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、体性感覚刺激が前庭動眼反射の可塑性に及ぼす影響について検討を加えている。今年度は、平面スクリーンにOKNストライプを投射して視覚刺激を加えた(視覚による直線方向刺激)。OKNストライプを椅子と同じ速度で反対方向(x2パラダイム)、OKNストライプを椅子の2倍の速度で同方向(-1パラダイム)に視刺激を加えながら振子様刺激(周波数0.16Hz、最大角速度60/秒)を20分間加えた前後の前庭動眼反射の利得を比較した。その結果、刺激前後で、いずれのパラダイムとも刺激前後で利得に変化を認めなかった。視覚刺激による半規管動眼反射の可塑性についても、刺激モダリティー依存の存在が確認した。

研究成果の概要(英文)：We are investigating the effect of somatosensory stimulation on the plasticity of the vestibulo-ocular reflex. In this fiscal year, we applied visual stimulus by projecting OKN stripe on the flat screen (visual stimulus in the linear direction). We added a sinusoidal rotational stimulation (frequency: 0.16 Hz, 0.32 Hz, maximum angular velocity: 60deg/sec) for 20 minutes, adding two kinds of visual stimuli (x2: OKN stripe at the same speed as the chair in the opposite direction, -1: OKN stripe at twice the speed of the chair in the same direction). As a result, neither x2 paradigm nor -1 paradigms showed a change in gain before and after stimulation visual stimulation in the linear direction. Regarding the plasticity of semicircular-ocular reflex by visual stimulation, we could confirm the existence of "stimulus modality dependence" as well as our previous data using somatosensory stimulation.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：半規管動眼反射 耳石器動眼反射 可塑性 垂直軸回転 偏垂直軸回転 モダリティー依存 体性感覚
刺激 視覚刺激

1. 研究開始当初の背景

平衡（バランス）の維持には前庭器を受容器とする平衡覚のみならず視覚情報、体性感覚・深部知覚情報が用いられている（図1）。各感覚器からの情報は、脳幹や小脳などで構成される中枢積分器で統合処理され、各入力に応じた適切な出力が計算されている。この出力はいわゆる下肢の抗重力筋群、外眼筋などの効果器に送られ、立ち直り反射や眼球運動などで、平衡の維持が行なわれている。メニエール病や前庭神経炎、めまいを伴う突発性難聴などの末梢性めまい疾患によって生じた前庭動眼系・前庭脊髄系の左右アンバランスによる平衡障害は、時間経過とともに軽快する。この回復過程は前庭代償(vestibular compensation)と呼ばれ、障害された内耳や前庭神経の機能が回復しなくても、中枢神経系の可塑性(plasticity)によって達成されると考えられている(Alvarez JC, et al: Aging and the human vestibular nuclei: morphometric analysis. Mech Ageing Dev 114: 149-172, 2000)。この前庭代償の発現にも中枢積分器が強く関与している。

1998年にNASAが行ったニューロラブ計画では、前庭系に関する様々な実験が行われた。肥塚はこの計画に、米国マウントサイナイ大学神経科、バーナード・コーエン教授の共同研究者として参加し、空間識形成に関する実験を担当した。スペースシャトル・コロンビア上に偏中心性回転刺激装置を搭載し、被験者の両耳方向および体幹長軸方向に直線加速度を付加した際の傾斜感覚および眼球運動について検討を加えた。微小重力環境下で直線加速度を付加した場合、回転刺激中は遠心力により生じる直線加速度のみとなるので傾斜感覚は生じず、両耳方向および体幹長軸方向に、体全体が動き続ける移動感覚が生じるはずであった。ところが被験者全員（4名）が、移動感覚ではなく、地上で行った場合と同様、傾斜感覚を自覚した。(肥塚泉, Equilibrium Res 61, 180-182, 2002、Clement G, et al, Exp Brain Res 138, 410-418, 2001)。また眼球運動についても、地上で行った場合と同様、眼球反対回旋(Ocular Counter Rolling: OCR)が解発

された(Moore ST, et al, Exp Brain Res 137, 323-325, 2001)。微小重力環境下では耳石器からの情報は欠落するものの、偏中心回転刺激中、被験者の背面や体幹側面に加わる、回転椅子との“ずれ”や“圧迫”によって生じる体性感覚情報を積極的に活用して、空間識の形成ならびに代償性眼球運動の様式を決定している可能性が示された。前庭機能障害患者の体幹の揺れが、指先(特に人差し指)を固定面に軽く接触させることで劇的に改善することが報告されている(Dickstein R, et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 620-626, 2003、Krishnamoorthy V, et al, Exp Brain Res 147, 71-79, 2002)。また、体幹に直線加速度を加えて内臓移動を起こすと(内臓移動による体性感覚刺激)、前庭神経核が発火することを、私どもの教室員であった新谷らは報告した(Jian BJ et al, Exp Brain Res 144, 247-257, 2002)。

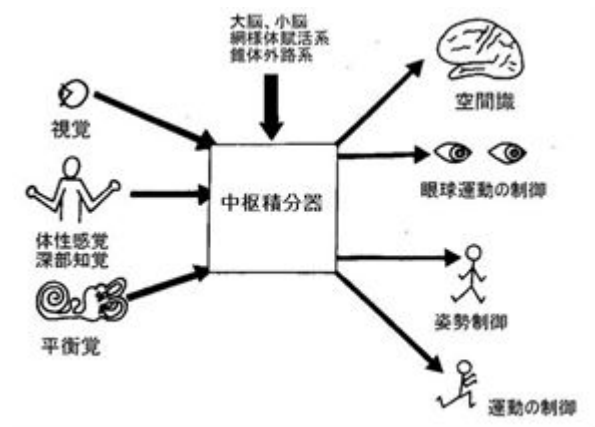


図1

2. 研究の目的

我々は、体性感覚刺激が前庭-眼反射(半規管-眼反射ならびに耳石器-眼反射)の可塑性に及ぼす影響について検討を加えた。図2に示すような電磁式の体性感覚刺激装置を作製した。この装置は、被験者の上腕外側に“コの字型”アームの先に設置した圧力子を軽く接触させた後、これ全体を電磁石の力で被験者の両肩方向に動かし、上腕外側に交互に疼痛を与えない程度の圧刺激を回転椅子の動きに同期して加えることが可能である。この装置を用いて、体性感覚同方向刺激(回転刺激の方向と圧刺激の方向が同じ)、体性感覚逆方向刺激(回転刺激の方向と圧刺激の方向が逆)、体性感覚刺激を与えない状態の3つ

の条件で、垂直軸回転刺激(Earth Vertical Axis Rotation: EVAR)および OVAR を加えた。EVAR では外側半規管の機能を、OVAR では外側半規管と耳石器の両者の機能を知ることが可能である。体性感覚刺激を加えながら回転刺激を連続して加えると、半規管-眼反射の利得は低下、耳石器-眼反射の利得は増加するという結果を得た(三上公志、他、Equilibrium Res 68:28-33, 2009、宮本康裕、他、Equilibrium Res, 69:437-444, 2010)。外側半規管が感受しているのは回転加速度、耳石器が感受しているのは直線加速度である。我々が用いた体性感覚刺激は被験者の左右方向に、直線的に与えられている。つまり、半規管-眼反射に対しては“抑制的”、耳石器-眼反射に対しては“促進的”な影響を与える可能性が示唆された。そこで、平成 24 年度科学研究費補助金(基盤研究(C))では、耳石器-眼反射の可塑性に、視覚入力に及ぼす影響について検討を加えた。その結果、OVAR で視覚刺激を加えると、半規管-眼反射のみに可塑的な変化を認めた。この実験において視覚刺激は、円形スクリーンに白黒ストライプを照射したものをを用いた。つまり円形スクリーンに白黒ストライプを照射した視覚刺激は、“回転刺激”と認識された結果、半規管-眼反射のみに可塑的な変化が生じたと考察した(モダリティー依存)。今回の研究では、赤色光点を平面スクリーンに投射して視覚刺激を加える。刺激法は滑動性眼球運動刺激とする。今回の視覚刺激法は、“直線的”な視覚刺激となるため、耳石器-眼反射に可塑的な変化が生じると考えられる。半規管系に障害がある場合と、耳石器に障害がある場合で、リハビリテーションの際用いる、視覚刺激や体性感覚刺激の種類を、障害部位に応じて適切に選択するために必要な、基礎的データを得ることを目的としている。

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

逆転プリズムや凸レンズ、凹レンズなどを用いて視覚入力を変化させた状態である一定時間、回転刺激を連続して加えると、半規管-眼反射の利得および位相が変化することが知られている。この現象は半規管-眼反射の

適応現象と呼ばれている。ネコに長時間、逆転プリズムを装着すると、半規管-眼反射の利得は徐々に低下し、ついには眼振方向が逆転することが報告されている(Melville Jones G, et al, Brain Res 103: 551-554, 1976)。人においても同様に逆転プリズムや凸レンズ、凹レンズ装着により半規管-眼反射の利得および位相が変化することが知られている(Gauthier GM, et al, Brain Res 92: 331-335, 1975)。この現象の発現にも中枢積分器が関与している。視覚入力に半規管-眼反射に及ぼす影響について検討を加えた報告は数多くあるが、視覚入力に耳石器-眼反射に及ぼす影響について検討を加えているのは我々のみである(Koizuka I, et al, ANL: 89-93, 2000, Koizuka I, ANL: S3-6, 2003)。平成 24 年度の基盤研究(C)(一般)では、視覚入力に耳石器-眼反射に及ぼす影響について OVAR を用いて検討した。その結果前述に示したよう、半規管-眼反射のみに可塑的な変化を認めた(モダリティー依存)。今回は、赤色光点を平面スクリーンに投射して視覚刺激を連続的に加えて可塑性を引き起こし、モダリティー依存の存在を確認したい。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義
耳石器の機能評価に近年、音刺激を用いた前庭誘発筋電位(vestibular evoked myogenic potential: VEMP)が用いられるようになった。耳石器の適刺激は直線加速度であり、つまり、我々が用いている OVAR は最も生理的に近い刺激法で耳石器の機能評価が可能である。末梢性前庭機能障害には半規管系の障害、耳石器の障害、これら両者の障害の 3 通りがある。末梢性前庭機能障害に対する最善の治療法は前庭代償を応用したリハビリテーションである。我々が得た結果により、障害部位に応じた適切な外部刺激の選択が可能になる。今後、めまい・平衡障害患者に対する様々なリハビリテーション法を考案した後、その効果判定を予測することが可能な“テストベンチ”になり得ると考える。

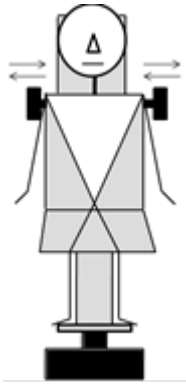


図 2

3. 研究の方法

平成 27 年度は、新規に作成する赤色光点を用いた滑動性眼球運動刺激装置(平面スクリーンを含む)を既存の回転刺激装置に装着する。この装置の作動試験、その他、検証を加えた後、予備実験として、EVAR を用いて、視覚刺激が半規管-眼反射の可塑性に及ぼす影響について検討を加える。

平成 28 年度は、OVAR を用いて、視覚刺激が耳石器-眼反射の可塑性に及ぼす影響について検討を加える。

平成 29 年度は、視覚刺激によって生じた耳石器-眼反射の可塑性が半規管-眼反射に及ぼす影響について検討を加える。これらで得られた結果を総括的に解析する。解析結果をもとに、めまい・平衡障害を訴える患者に対する感覚情報を積極的に活用した具体的な前庭リハビリテーション法、補助治療法を考案し、今回我々が作成した装置でその効果を検証する。

4. 研究成果

我々は、体性感覚刺激が前庭動眼反射 (vestibulo ocular reflex: VOR) の可塑性に及ぼす影響について検討を加えている。圧刺激による体性感覚刺激を両肩左右方向に加えながら一定時間振子様回転刺激を加え、半規管動眼反射 (semicircular ocular reflex: ScOR) と耳石器動眼反射 (otolith ocular reflex: OOR) の刺激前後の利得の変化について検討を加えた。その結果、ScOR の利得は減少、OOR の利得は増加するという結果を得た。圧刺激による体性感覚刺激を両肩左右方向刺激は直線方向なので、回転加速度によって生じる ScOR の利得は減少、直線加速度

によって生じる OOR の利得は増大すると考察した (刺激様式のマダリティー依存)。29 年などは、指標を平面スクリーンに投射し、これを左右に動かしながら振子様回転刺激を加え、ScOR と OOR の可塑性における視覚刺激のマダリティー依存について検討を加えている。当初は、レーザー光による赤色光点を平面スクリーンに投射して、滑動性眼球運動刺激が視覚刺激として用いていたが、視覚刺激としては不十分である (弱い) ことが判明したためこれを改造し、平面スクリーンに OKN ストライプを投射して視覚刺激を加えている。OKN ストライプを椅子と同じ速度で反対方向 (X2 パラダイム) OKN ストライプを椅子の 2 倍の速度で同方向 (-1 パラダイム) に視刺激を加えながら振子様刺激 (周波数 0.16Hz、最大角速度 60°/秒) を 20 分間加えた前後の VOR の利得を比較した。その結果、刺激前後で、X2 パラダイム、-1 パラダイムとも刺激前後で利得に変化を認めなかった。視覚刺激による VOR の可塑性についても、“刺激様式のマダリティー依存” の存在を確認することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. めまいの鑑別診断とリハビリテーション、肥塚 泉、日本耳鼻咽喉科学会会報、査読無、120巻、1092-1095、(2017)
2. めまい、眼振、肥塚 泉、Clinical Neuroscience、査読無、35巻、719-721、(2017)
3. めまいの耳鼻科的治療、肥塚 泉、診断と治療、査読無、104巻、85-90、(2016)
4. 感覚器の老化と抗加齢医学、肥塚 泉、日本耳鼻咽喉科学会会報、査読無、119巻、87-93、(2016)
5. Plasticity of the human vestibulo-ocular reflex during off-vertical axis rotation、Akutsu M, Sugita-Kitajima A, Mikami K, Koizuka I、Auris Nasus Larynx、査読有、43巻、395-399、(2016)
6. 良性発作性頭位めまい症、肥塚 泉、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、査読無、88巻、239-237、(2016)
7. 急性期のめまい、肥塚 泉、ENTONI、

- 査読無、200巻、9-14、(2016)
8. Video Head Impulse Test、温度刺激検査、VEMPを用いた前庭神経炎の障害部位の検討、阿久津 征利、北島明美、三上公志、加藤雄仁、望月文博、肥塚 泉、Equilibrium Research、査読有、74巻、534-540、(2015)
 9. 振子様回転検査を用いた前庭-眼反射の位相変化の検討、北島明美、肥塚 泉、Equilibrium Res、査読有、74巻、207-212、(2015)
 10. 回拗性眼振と後半規管型良性発作性頭位めまい症、肥塚 泉、日本神経眼科学会、査読無、32巻、3-10、(2015)
 11. 平衡障害、肥塚 泉、ENTONI、査読無、187巻、34-40、(2015)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

肥塚 泉(KOIZUKA, IZUMI)
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授
研究者番号：10211228

(2)研究分担者

三上 公志(MIKAMI, KOUSHI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教
研究者番号：20434409

(3)連携研究者

宮本 康裕(MIYAMOTO, YASUHIRO)
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
研究者番号：70367340

(4)研究協力者

()