

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09871

研究課題名（和文）深部知覚刺激による前庭代償促進効果：動物モデルを用いた平衡訓練の実験的根拠の解明

研究課題名（英文）The effects of deep sensory stimulation on the development of vestibular compensation in rats.

研究代表者

武田 憲昭（TAKEDA, Noriaki）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授

研究者番号：30206982

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：過重力負荷による深部知覚刺激が前庭代償に与える影響について検討した。一側の内耳を破壊したラットの前期過程と後期過程を分離して評価した。過重力負荷による深部知覚刺激の反復は、前庭代償の前期過程にも後期過程にも影響を与えなかった。以上の結果から、深部知覚刺激の反復による前庭代償の促進が平衡訓練の作用機序である可能性は否定的と考えられた。ヒスタミンH3受容体拮抗薬であるbetahistineは前庭代償の前期過程に影響を与えなかったが、後期過程を用量依存性に促進した。このことから、betahistineの抗めまい効果が前庭代償の後期過程の促進に基づくことを明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、深部知覚刺激の反復が前庭代償を促進することを明らかにすることで、平衡訓練の実験的根拠を明らかにすることを目指した。しかし、過重力負荷による深部知覚の反復刺激は、前庭代償の前期過程にも後期過程にも影響を与えなかったことから、平衡訓練の有効性のメカニズムとして深部知覚刺激の反復による前庭代償の促進は否定的であった。しかし、Betahistineの抗めまい効果が、前庭代償の後期過程の促進に基づくことを明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：We examined the effects of deep sensory stimulation induced by hypergravity on the development of vestibular compensation in unilaterally labyrinthectomised rats. Vestibular compensation consists of the initial and late processes. The repetitive deep sensory stimulation did not affect neither initial nor late processes in rats. Therefore, it is unlikely that the facilitation of vestibular compensation induced by the repetitive deep sensory stimulation is involved in the mechanism of vestibular rehabilitation for dizzy patients with vestibulopathy. We found that betahistine, a histamine H3 antagonist, facilitated the late, but not initial process of vestibular compensation in unilaterally labyrinthectomised rats. It is suggested that the facilitation of vestibular compensation is involved in the anti-vertiginous effect of betahistine.

研究分野：耳鼻咽喉科学分野

キーワード：前庭代償 過重力負荷 自発眼振 深部知覚刺激 免疫組織化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前庭障害患者に対して、前庭代償を促進するために平衡訓練(前庭リハビリテーション)が行われ、その有効性については evidence がある。しかし、平衡訓練は標準化されておらず、その最大の理由は「なぜ平衡訓練が前庭代償を促進するか」が解明されていないためである。

末梢性前庭機能が障害されるとめまいや平衡障害が発症するが、中枢前庭系の代償機構により、次第にめまいや平衡障害などが改善する。この代償機構を前庭代償と呼ぶ。前庭代償には、視覚入力や深部知覚入力も関与している。

本研究では、深部知覚刺激の反復が前庭代償を促進することを明らかにすることで、平衡訓練の実験的根拠を明らかにすることを目指す。また、深部知覚刺激と抗めまい薬の併用が前庭代償を促進することを明らかにすることで、平衡訓練と薬物の併用療法の実験的根拠を明らかにすることを目指す。

2. 研究の目的

本研究では、我々が開発した前庭代償の動物モデルを用いて、前庭代償を初期過程と後期過程に分けて評価する。また、過重力負荷による深部知覚刺激を反復することで平衡訓練をシミュレーションする。

まず、過重力負荷による深部知覚刺激の反復が前庭代償を促進することを明らかにすることが目的である。次に、深部知覚刺激の反復が前庭代償を促進するのが、初期過程か後期過程か、促進する深部知覚の反復刺激の強さ、時間、回数についても明らかにすることも目的である。さらに、深部知覚刺激に抗めまい薬であるヒスタミン H3 受容体拮抗薬 betahistine を併用すると、前庭代償がさらに促進されることを明らかにすることも目的である。

3. 研究の方法

Wistar 系雄ラット(約 150g)を用いて、吸入麻酔下に手術用顕微鏡下に卵円窓から 100%エタノールを注入し内耳破壊を行い、前庭代償モデル動物を作成した。眼振は内耳破壊術後 30 分で最大となり、徐々に減少して内耳破壊後 42 時間で消失した。前庭代償の前期過程が、内耳破壊後の眼振数の減少の経時的変化で評価できることを確認した。

ラットの内耳破壊後に MK801 (1.0mg/kg) を腹腔内投与して免疫組織化学法を行うと、健側前庭神経核に Fos 陽性ニューロンが出現した。内耳破壊後に MK801 により健側前庭神経核に出現する Fos 陽性ニューロン数を ImageJ で測定すると、内耳破壊 1 日後に最大となり、徐々に減少して、内耳破壊術 14 日で消失した。前庭代償の後期過程が、内耳破壊後の MK801 により健側前庭神経核に出現する Fos 陽性ニューロン数の減少の経時的変化で評価できることを確認した。

深部知覚刺激の反復として、ラットの内耳破壊後の 3 日目から 14 日まで、1 日 1 回、ラットを過重力刺激装置のケージに入れ、2G または 1.5G の過重力刺激を 60 分間与えた。

4. 研究成果

(1) 過重力負荷による深部知覚刺激の反復が前庭代償に与える影響

ラットの内耳破壊後の 3 日目から 14 日まで、1 日 1 回、ラットを過重力刺激装置のケージに入れ、2G の過重力刺激を 60 分間与えた。しかし、内耳破壊後の眼振数の減少の経時的変化には影響を与えず、コントロール・ラットと同様に 40 時間前後で消失した。このことから、2G の過重力負荷による深部知覚刺激の反復は、前庭代償の前期過程に影響を与えないと考えられた。また、内耳破壊後の MK801 により健側前庭神経核に出現する Fos 陽性ニューロン数の減少の経時的変化にも影響を与えず、コントロール・ラットと同様に 14 日前後で消失した。このことが

ら、2G の過重力負荷による深部知覚刺激の反復は、前庭代償の後期過程に影響を与えないと考えられた。2G の過重力刺激ではラットがケージの中で移動しなくなり、内耳破壊後に体動が制限されると、過重力刺激で深部知覚刺激を増加させても、体動の制限により逆に深部知覚刺激が減少し、そのため、前庭代償に影響しなかったと考えられた。

そこで、ラットの体動を制限しない 1.5G の過重力刺激を 1 日 1 回、60 分間与える条件に変更し、1.5G の過重力負荷の反復が、前庭代償の前期過程と後期過程に与える影響を検討した。しかし、1.5G の過重力刺激による深部知覚刺激の反復は、内耳破壊後の眼振数の減少の経時的変化で評価するラットの前庭代償の前期過程に影響を与えなかった。また、1.5G の過重力刺激による深部知覚刺激の反復は、内耳破壊後の MK801 により健側前庭神経核に出現する Fos 陽性ニューロン数の減少の経時的変化で評価する前庭代償の後期過程に影響を与えなかった。

以上の結果から、過重力負荷による深部知覚刺激の反復は、前庭代償を促進しない可能性が示唆された。平衡訓練の有効性のメカニズムとして深部知覚刺激の反復による前庭代償の促進は否定的と考えられた。

(2) 過重力負荷による深部知覚刺激とヒスタミン H3 受容体拮抗薬の併用が前庭代償に与える影響

内耳破壊ラットに対して過重力刺激装置により 1 日 1 回、2G の過重力刺激を 60 分間与える条件では、前庭代償の前期過程も後期過程も促進しなかった。ラットを過重力刺激装置のケージに入れて過重力刺激を与えたが、2G の過重力刺激ではラットがケージの中で移動しなくなることが判明した。内耳破壊後に体動が制限されると、過重力刺激で深部知覚刺激を増加させても、体動の制限により逆に深部知覚刺激が減少し、そのため、前庭代償に影響しなかったと考えられた。そこで、内耳破壊ラットに対して過重力刺激装置により 1 日 1 回、1.5G の過重力刺激を 60 分間与える条件に変更したが、前庭代償の前期過程も後期過程も促進しなかった。1.5G の過重力刺激では、深部知覚刺激が弱かった可能性がある。

そこで、内耳破壊ラットにヒスタミン H3 受容体拮抗薬である betahistine を投与することで、前庭代償が促進されるか検討した。内耳破壊後、ラットの腹腔に浸透圧ポンプを埋め込む。H3 受容体拮抗薬である betahistine を 100mg/kg/日 と 200mg/kg/日の用量で 14 日間、投与した。その結果、betahistine は前庭代償の前期過程に影響を与えなかったが、後期過程を用量依存性に促進した、

しかし、本研究から過重力負荷による深部知覚刺激の反復は、前庭代償を促進しないと考えられたことから、過重力負荷による深部知覚刺激とヒスタミン H3 受容体拮抗薬の併用が前庭代償に与える影響は検討できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北村 嘉章 (KITAMURA Yoshiaki) (60380028)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	松田 和徳 (MATSUDA Kazunori) (60721785)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・徳島大学専門 研究員 (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関