

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591978

研究課題名（和文） サークadianリズムからみたメニエール病病態の解明

研究課題名（英文） The elucidation of the pathophysiology of Meniere's disease induced by the circadian rhythm disorder

研究代表者

青木 光広 (AOKI MITSUHIRO)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30283302

研究成果の概要（和文）：

治療に難渋するメニエール病症例においては、反復するめまいや耳鳴りによる影響もあり日内リズムの破綻が見られる。慢性的なバゾプレッシン投与に作成されたメニエール病内リンパ水腫モデルマウスにおいて、日内行動量測定において、その振幅の低下がみられたが有意ではなかった。また、聴性脳幹反応の聴力域値は、AVP投与群は生食水投与群に比べて有意に上昇した。バゾプレッシン増加は内耳内リンパ水腫形成に関与し、活動性低下などサーカディアンリズム障害を二次的に誘導し、メニエール病症例の聴力の予後に影響を与える可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

Intractable cases with Meniere's disease often show a disorder of circadian rhythm because of repeated vertigo attacks and severe tinnitus. In mouse model of Meniere's disease by chronic administration of arginin-vasopressin (AVP), the significant disorder of the circadian rhythm in the locomotion test was found in comparison with the control mouse by chronic administration of normal saline. In addition, the threshold in auditory brainstem response significantly increased during 2 weeks of administration of AVP. Our results suggest that the elevation of AVP in intractable cases with Meniere's disease induces the disorder of the circadian rhythm, resulting in affecting the prognosis of Meniere's disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：神経耳科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：メニエール病、サーカディアンリズム、マウス、バゾプレッシン、コルチゾール、聴力レベル、内リンパ水腫

1. 研究開始当初の背景

メニエール病は内耳内リンパ水腫を病態にもつめまい疾患であるが、その病因についてはいまだ不明である。反復するめまいおよび変動する難聴はメニエール病患者にとって、不安を駆り立て、生活への支障度は極めて高い疾患である。ストレスや外的環境因子はメニエール病発作のトリガーになりうるということが報告されている。正常な状態では内リンパ成分および内耳圧は一定に維持されているが、ストレスにさらされることで、その成分異常とともに内耳圧変動が起こり、機能異常が引き起こるとされている。我々は、内リンパ水腫形成に関与するとされる arginine vasopressin (AVP) が、メニエール病発作期では有意に上昇するが、他の内耳性めまい疾患症例ではめまい発作期でも AVP の上昇がみられないことを報告した (M. Aoki, et al. 2005, 2007)。これは AVP が内リンパ水腫形成に関与していることを報告した動物実験を支持する結果となった。

この AVP は、視床下部-下垂体-副腎皮質系に深く関与する内分泌系ホルモンであり、有意なサーカディアンリズムを有している。それにより制御を受けている内リンパ液のホメオスタシスもサーカディアンリズムをもって制御されている可能性がある。メニエール病発作は朝方に多く、時刻関連性疾患との言われることにも関連していると思われる。そこで、我々は、サーカディアンリズムの表現型である松果体ホルモンであるメラトニンを用いて、メニエール病症例、とくに難治例ではメラトニンのリズム振幅が健康人に比して有意に低く、サーカディアンリズムに異常があることをすでに報告した (M. Aoki, et al. 2006)。しかし、こうした現

象はメニエール病発症あるいは病態形成の結果なのか原因であるかはいまだ不明である。

2. 研究の目的

メニエール病の病態である内耳内リンパ水腫モデル作成方法は手術や薬物によるものがあるが、マ全身へのダメージがより小さく、かつ内リンパ水腫の可逆性があるとされるバゾプレッシン投与による方法を用いて、モデルマウスを作成する。この方法により、正常なマウスでは中等度以上の内リンパ水腫形成がみられ、その内リンパ水腫形成の程度により、聴力への影響ならびにサーカディアンリズム変調の有無を検討する。また病理学的には内耳側頭骨における内耳血管条を中心とした形態的变化を検討する。

3. 研究の方法

(1). サーカディアンリズムの測定

給水、餌与は通常と尾同じ方法で行い、赤外線センサーを用いた活動量測定装置を用いて、1分ごとの活動量測定を連続して行った。

(2). 内リンパ水腫モデル作成

C57BL6J マウスを用いて、ALZET 社製のミニポンプを用いて、バゾプレッシンを持続的投与した内リンパ水腫モデル群を作成した。また、対照群として生理食塩水を同様に持続投与した群を作成した。両群において、投与2週間後、4%パラホルムアルデヒド (PFH, pH7.4) で灌流固定した。その後、内耳を取り出し、同様の PFH にて一晚固定後、0.1M NaEDTA にて、7日間脱灰、エタノール系脱灰後、JB-4 にて包埋した。その後、ウルトラスライサーにて切片を作成し、内耳とくに蝸牛管における内リンパ水腫ならびに血管条の形態的变化について光学顕微鏡にて評価した。

(3). 聴力域値測定

ミニポンプ留置前と留置後2週間での聴力域値を auditory brainstem response による click 刺激ならびに burst 刺激にて計測した。

(4). メニエール病症例における神経内分泌ホルモンと聴力予後

動物実験の結果を踏まえて、メニエール病症例の聴力予後とホルモン値との相関性を検討した。聴力検査、耳鳴りスコアとともに、血液検査として、プロラクチン(PRL)、バゾプレッシン(AVP)、コルチゾール(CORT)、アルドステロン(ALD)、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEAS)、エストラジオール(E2)、フリーテストステロン(FT)の測定を3ヶ月の期間を空けて2回行った。

4. 研究成果

(1). サーカディアンリズム測定

バゾプレッシン投与群では若干の活動量の減少はみられたが、対照群と比較して有意な減少ではなかった。また、サーカディアンリズムについても明らかなリズム変調はみられず、対照群と有意な差はみられなかった。

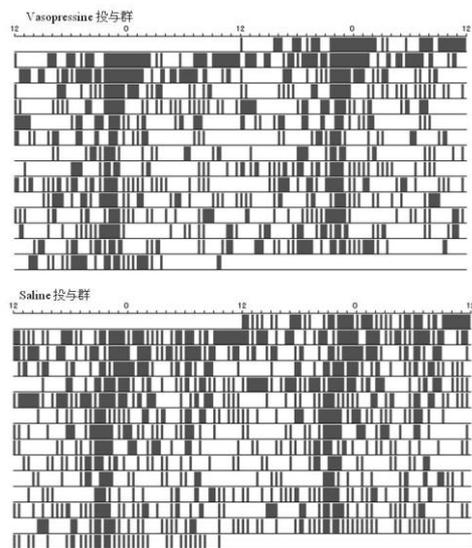


図1. マウスにおけるアクトグラム

上段がバゾプレッシン投与群、下段が対照群である、横軸が時刻、1列分が48時間に相当する。また、黒色部分が活動量を示している。

また、両群間で水分ならびに餌摂取量に明らかな違いはなく、体重増減も両群間で有意な差はなかった。

(2). 内リンパ水腫モデル作成

バゾプレッシン投与群では軽度～中等度の内リンパ水腫が形成されていた。対照群と比較して血管条の萎縮がみられた。バゾプレッシン投与群において、血管条 marginal cell を中心に低酸素誘導因子である HIF1 α 陽性が有意にみられた。現在さらに検討を加えている。

(3). 聴力域値への影響

クリック音ならびにバースト音での聴性脳幹反応検査では、バゾプレッシン投与群において有意な聴力域値上昇がみられた。とくにクリック音では域値上昇、潜時の延長ならびにが著明であった。

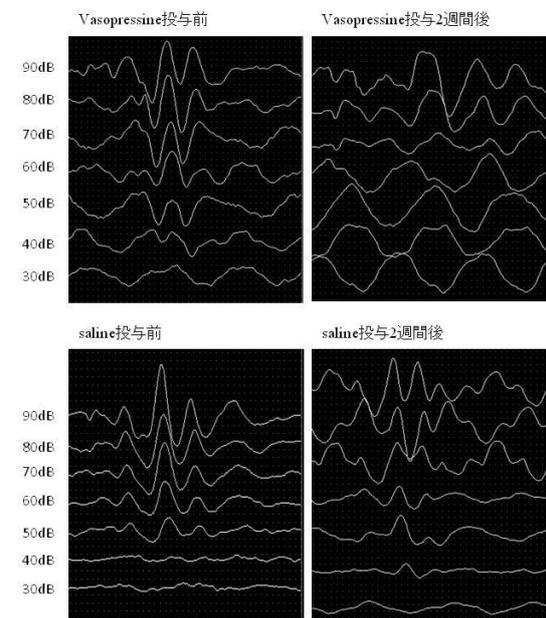


図2. Auditory brainstem response (ABR) 上段左がバゾプレッシン投与前、右がバゾプレッシン投与2週間後である。下段右が saline 投与前、左が saline 投与2週間後である。

(4). メニエール病症例における内分泌ホルモン濃度と聴力予後

メニエール病発作時の血漿バゾプレッシン値は、1年間の経過観察中における1000Hz付近の聴力レベルと正の相関がみられた。また、間歇期におけるメニエール病群では初回、12か月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。

CORT/DHEAS と THI (Tinnitus Handicap Inventory; 耳鳴りスコア) との相関を検討すると、メニエール病群では両者の間に有意な正の相関がみられた。特に、THI において心理的治療介入が不要とされる38点未満の症例では全例において、CORT/DHEAS が0.2以下と低い値を示した。

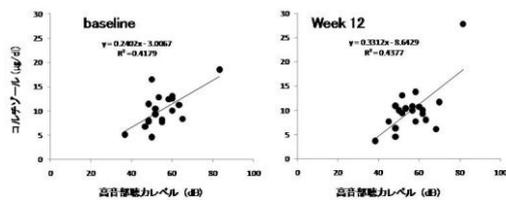


図 3. メニエール病症例におけるコルチゾール値と聴力レベルの相関

コルチゾール値と4000Hzの聴力レベルにおいて、正の相関はみられた。

(5). 結語

メニエール病の病態である内リンパ水腫形成においては様々な理由が存在する可能性が過去に報告されている。その1つとして、内分泌ホルモンであるバゾプレッシン増加が挙げられる。バゾプレッシンをはじめとしたホルモン分泌にはサーカディアンリズムが存在する。今回の研究からはサーカディアンリズムの変調が内リンパ水腫形成に関与することは証明できなかった。しかし、バゾプレッシン投与に伴う活動量の低下傾向などから考慮すると、慢性的ストレス下での環境では二次的に内リンパ水腫形成の進行などにより聴力低下を来す可能性は示唆され

た。臨床データからもコルチゾールなどストレス関連ホルモンの分泌異常がメニエール病症例における聴力予後に影響することから、メニエール病治療戦略として、発症早期の段階でのストレスおよびそれに関連したホルモンのコントロールがメニエール病の予後向上には需要であることを再検証された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計20件)

1. 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 査読あり 49: 1-6, 2010.
2. Aoki M. Book review; Meniere's disease: evidence and outcomes. International Journal of Audiology 査読有り in press.
3. Shojaku H; Watanabe Y; Mineta H, Aoki M, Tsubota N, Watanabe K, Goto F, Shigeno K. Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan. Acta Otolaryngologica 査読有り in press.
4. Aoki M, Mizuta K, Ueda N, Yamada N, Ito Y, Kato H, Hirose Y. Surgical Treatment by Partial Petrosectomy for a Middle-Ear Carcinoid with Progressive Extension: A Case Report and Review of the Literature. International Journal of Otolaryngology, 査読有り 1-5, 2010.
5. 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 Otolaryngologica* 査読有り 130 : 1135-1140, 2010.
6. Asai M, Aoki M, Hayashi H, Yamada N, Mizuta K, Ito Y. The subclinical deviation of the subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngologica* 査読有り 129: 30-35, 2009.
 7. Aoki M, Sakaida Y, Hayashi H, Yamada N, Mizuta K, Ito Y. The orthostatic dysregulation of blood pressure in dizzy patients. *Journal of Vestibular Research* 査読有り 18: 223-229, 2008.
 8. Hayashi H, Kunisada T, Takakura N, Aoki M, Mizuta K, Ito Y. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-beta in maintenance of mesenchyme and sensory epithelium of the neonatal mouse inner ear. *Hearing Res* 査読有り 245:73-81, 2008.
 9. 青木光広, 出原啓一 めまいのリハビリテーションとカクテル療法 特集・めまいのカクテル療法—使い方のポイント— 査読無し *MB ENTONI* 120: 61-67, 2010.
 10. 青木光広, 水田啓介 ふらつき・めまいいきなり名医 見分けが肝心、不定愁訴 *JMed* 査読無し 9月号 71-74、2010.
 11. 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* 査読有り 69: 418-423, 2010.
 12. 青木光広, 出原啓一 めまいのリハビリテーション. *耳鼻臨床* 査読有り 103:100-101, 2010.
 13. 青木光広 めまい発症の機序 自律神経異常の関与. *Equilibrium Res* 査読有り 67: 234-241, 2008
 14. 青木光広 めまい治療としての平衡リハビリテーション めまいの治療戦略. *Medical View Points* 査読無し 29:1-3, 2008
- [学会発表] (計 10 件)
1. 青木光広, 林 寿光, 若岡敬紀, 水田啓介, 伊藤八次. メニエール病におけるめまい・耳鳴による日常障害度とホルモン動態. 日本めまい平衡医学会 2010 年 11 月 19 日 京都
 2. 青木光広, 林 寿光, 若岡敬紀, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次. メニエール病におけるホルモン動態の検討. 第 37 回 東海めまい平衡障害研究会 2010 年 12 月 18 日 名古屋
 3. Aoki M, Ando K, Yamada N, Asai M, Mizuta K, Ito Y. Symposium 11: Autonomic Function and Migraine XXV Barany society meeting, April, Kyoto The Influence of Vestibular Dysfunctions on Autonomic Regulation of Orthostatic Tolerance in Human. 6th April 2008, Kyoto
 4. Aoki M, Hayashi H, Asai M, Kuze B, Mizuta K, Ito Y. The association of the plasma vasopressin level during attacks with a prognosis of Meniere's disease. Sixth International symposium on Meniere's disease and inner ear disorders, 16th November, 2010, Kyoto
 5. Aoki M, Nishihori T, Asai M, Kuze B, Mizuta K, Ito J, Miyata H. Clinical effects of transtympanic micropressure therapy

using Meniett^R on Meniere's disease.
Sixth International symposium on Meniere's
disease and inner ear disorders, 16th
November, 2010, Kyoto.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 光広 (AOKI MITSUHIRO)
岐阜大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30283302

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：