

令和 5 年 5 月 13 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09760

研究課題名(和文) 前庭リハビリテーションが静的動的な前庭代償に与える効果の基礎医学的エビデンス構築

研究課題名(英文) Basic study of effects of vestibular rehabilitation on vestibular compensation

研究代表者

北原 紘 (KITAHARA, TADASHI)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：30343255

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)：今回アルサニル酸を用いた内耳破壊法をマウスに施行した。頭部偏倚角を測定すると48時間後に最も斜頸となった。また内耳破壊48時間後には左への水平性眼振が観察できた。側頭骨HE染色ではアサニル酸による内耳破壊後、耳石の消失、炎症細胞の浸潤、細胞質の脱落を認めた。内耳破壊48時間後、破壊側前庭神経核において健側前庭神経核と比較してcFosの発現が多くみられた。

頭部傾斜、眼振、側頭骨HE染色標本、前庭神経核でのcFosの発現から、本方法で内耳破壊が可能であることが確認できた。中枢前庭系神経回路において、最初期遺伝子が神経伝達の、神経栄養的役割を持って前庭代償に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者のめまい平衡障害には、高齢者人口増加による問題に加えて、転倒、骨折、寝たきり、痴呆という負のスパイラルによる治療の難治化、医療費増大の問題をはらんでおり、早期に対策を立て、解決すべき分野である。社会的な最終目標は、高齢者のめまい平衡障害の克服と、来たる超高齢社会における医療費の削減にある。本研究により、その社会的最終目標を達成するための第一歩として、めまい平衡障害に対する前庭リハビリテーション医学に、動物モデルを用いた基礎医学的エビデンスを賦与したい。

研究成果の概要(英文)：Unilateral labyrinthectomy (UL) causes ocular and postural asymmetries, which disappear over time in the processes of equilibrium recovery known as vestibular compensation.

In the present study, in order to elucidate the neural circuit responsible for the development of vestibular compensation, we used Fos expression as a marker of neural activation on UL-induced Fos expression in the rat brainstem. After UL, Fos-like immunoreactive (-LIR) neurons were observed in the ipsilateral medial vestibular nucleus (ipsi-MVe), the contralateral prepositus hypoglossal nucleus (contra-PrH). Fos-LIR neurons then gradually disappeared in the processes of vestibular compensation. It is suggested that the activation of the ipsi-MVe and the contra-PrH neurons after UL are the initial event of vestibular compensation. All these findings suggest that the inhibitory modulation in the central vestibular system plays an important role for the initial processes of the development of vestibular compensation.

研究分野：めまい平衡医学

キーワード：内耳破壊 前庭代償 前庭リハビリテーション 免疫組織化学 分子生物学 動物行動学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者のめまい平衡障害には、高齢者人口増加による問題に加えて、転倒、骨折、寝たきり、痴呆というような続発性疾患の発症による治療の難治化、医療費増大の問題をはらんでおり、早期に対策を立て、解決すべき分野である。

### 2. 研究の目的

社会的な最終目標は、高齢者のめまい平衡障害の克服と、来たる超高齢化社会における医療費の削減にある。本研究の目的は、めまい平衡障害に対する前庭リハビリテーション医学に関して、動物モデルを用いた基礎医学的エビデンスを得ることである。

### 3. 研究の方法

#### 1. マウス一側内耳破壊後の前庭代償進行度の動物行動学的評価:

マウスの一側内耳を 100%エタノールにより還流し、化学的内耳破壊を施行した。内耳破壊後の単位時間当の自発眼振数の動画撮影および頭部偏倚角を分度器にて計測し、それぞれの経時変化をグラフ化した。

#### 2. マウス一側内耳破壊後の前庭代償進行度の分子生物学的評価:

抗 c-Fos タンパク抗体を用いた免疫組織化学法により、内耳破壊後の破壊側内側前庭神経核に発現する c-Fos タンパク陽性ニューロンを検索し、陽性ニューロン数の経時変化をグラフ化した。さらに in situ ハイブリダイゼーション法を用いて、遺伝子レベルの変化をグラフ化した。

#### 3. マウス一側内耳破壊後の前庭代償過程の脱代償評価:

マウスの一側内耳を化学的に破壊した後、前庭代償が完了する前の術後 72 時間という時期に、NMDA 受容体の特異的拮抗薬である MK801 を、マウスに腹腔投与した。脱代償時の自発眼振、頭部偏倚を 1 と同様の方法で観察するとともに、c-Fos タンパクの発現を 2 と同様の方法で観察した。

### 4. 研究成果

図1のごとく、一側内耳破壊マウスの単位時間当の自発眼振数は内耳破壊直後にピークに達し、その後 48 時間以内にしだいに消失した。一方、NMDA 受容体拮抗薬である MK801 を腹腔投与すると、内耳破壊直後に類似する自発眼振が一過性に再出現した。

図2のごとく、一側内耳破壊マウスの脳幹における Fos 陽性ニューロンの発現は mRNA レベル、タンパクレベル、いずれも内耳破壊側の内側前庭神経核と健常側の舌下神経前位核に陽性反応を認めた。

図3のごとく、一側内耳破壊マウスの前庭代償完了以前に MK801 を腹腔投与すると、図2とは逆に健常側の内側前庭神経核と破壊側の舌下神経前位核に Fos 陽性反応を認めた。

考察:

以上より、一側内耳破壊のような内耳性めまい疾患患者は、その急性期に前庭小脳や前庭交連線維が健常側の前庭神経核の活動性を抑制することで、左右の核活動性の均衡を保ち、平衡失調から回復するものと考えられた。そしてその神経回路には NMDA 受容体が重要な役割を演じていると考察できる。

今後の課題は、老齢マウスにおける内耳破壊後の平衡失調、c-Fos タンパク発現動態を観察し、MK801 による脱代償現象を用いて代償完了までの期間が加齢によりどう変化するかを確認したい。そして、様々なリハビリ運動をマウスに負荷し、代償完了までの期間がどう変化するかを検索したい。そのことにより、現在行われている前庭リハビリテーション治療に基礎医学的エビデンスをもたら

すとともに、新規治療法の開発にも繋がると信じている。

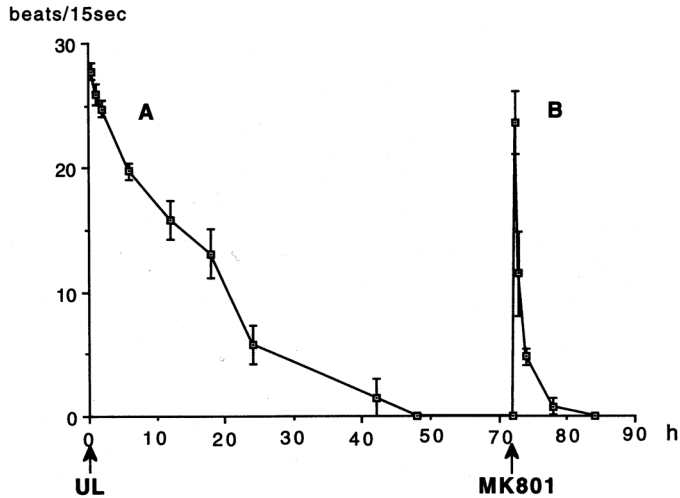


図1:一側内耳破壊ラットの単位時間当の自発眼振数

内耳破壊直後に自発眼振数はピークに達し、その後 48 時間以内にしだいに消失した。一方、NMDA 受容体拮抗薬である MK801 を腹腔投与すると、内耳破壊直後に類似する自発眼振が一過性に再出現した。

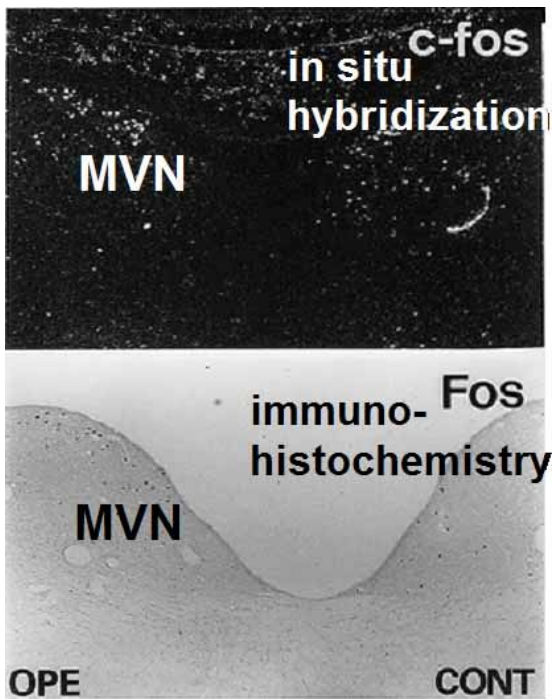


図2:一側内耳破壊マウスの脳幹における Fos 陽性ニューロンの発現

上図が in situ hybridization 法による mRNA 発現。下図が免疫組織化学法によるタンパク発現。いずれも内耳破壊側(OPE)の内側前庭神経核(MVN)と健常側(CONT)の舌下神経前位核に陽性反応を認めた。

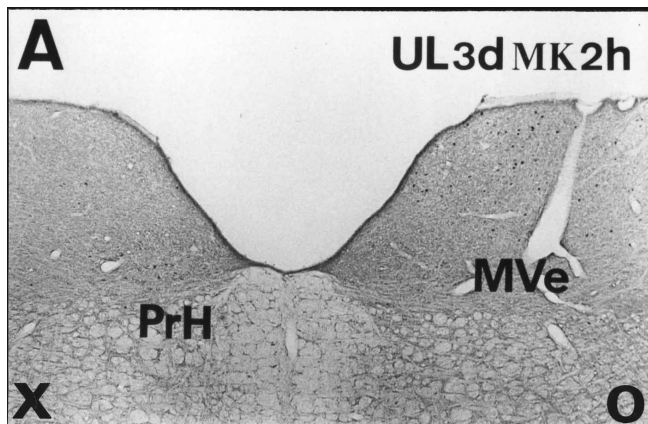


図3:一側内耳破壊マウス MK801 腹腔投与後の脳幹における Fos 陽性ニューロンの発現  
図2とは逆に健常側(CONT)の内側前庭神経核(MVe)と破壊側(OPE)の舌下神経前位核(PrH)に Fos 陽性反応を認めた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Harada-S, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H   | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Development of a new method for assessing otolith function in mice using three-dimensional binocular analysis of the otolith-ocular reflex     | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>e17191    |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-96596-x.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Fukuda-J, Matsuda-K, Sato-G, Kitahara-T, Tomita-K, Takeda-N   | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats                                  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Brain Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>e360      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/brainsci11030360.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Fukuda Junya, Matsuda Kazunori, Sato Go, Kitahara Tadashi, Matsuoka Momoyo, Azuma Takahiro, Kitamura Yoshiaki, Tomita Koichi, Takeda Noriaki    | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Effects of Betahistine on the Development of Vestibular Compensation after Unilateral Labyrinthectomy in Rats                                  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Brain Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>360 ~ 360 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/brainsci11030360   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Iwasaki Shinichi, Shojaku Hideo, Murofushi Toshihisa, Seo Toru, Kitahara Tadashi, Origasa Hideki, Watanabe Yukio, Suzuki Mamoru, Takeda Noriaki | 4. 巻<br>48              |
| 2. 論文標題<br>Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research                                      | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx  | 6. 最初と最後の頁<br>15 ~ 22   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.anl.2020.10.009  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shiozaki Tomoyuki, Wada Yoshiro, Ito Taeko, Yamanaka Toshiaki, Kitahara Tadashi   | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>Changes in the Results of the Subjective Visual Vertical Test After Endolymphatic Sac Drainage for Intractable Meniere's Disease | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of International Advanced Otolology   | 6. 最初と最後の頁<br>121 ~ 126 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5152/JIAO.2021.9056  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki, Kitahara Tadashi, Kurata Junichi  | 4. 巻<br>5               |
| 2. 論文標題<br>Effect of head roll tilt on the subjective visual vertical in healthy participants: Towards better clinical measurement of gravity perception | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Laryngoscope Investigative Otolaryngology  | 6. 最初と最後の頁<br>941 ~ 949 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/lio2.461   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kitahara Tadashi, Horinaka Akira, Shiozaki Tomoyuki, Ito Taeko, Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki, Nario Kazuhiko                  | 4. 巻<br>140             |
| 2. 論文標題<br>Combination of head-up sleep and vertical recognition training may cure intractable motion-evoked dizziness with unknown origin | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Acta Oto-Laryngologica   | 6. 最初と最後の頁<br>467 ~ 472 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/00016489.2020.1727566  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kitano Koichi, Kitahara Tadashi, Ito Taeko, Shiozaki Tomoyuki, Wada Yoshiro, Yamanaka Toshiaki         | 4. 巻<br>47            |
| 2. 論文標題<br>Results in caloric test, video head impulse test and inner ear MRI in patients with Meniere's disease | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx   | 6. 最初と最後の頁<br>71 ~ 78 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.anl.2019.06.002  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nishikawa Daisuke, Wada Yoshiro, Shiozaki Tomoyuki, Shugyo Masayuki, Ito Taeko, Ota Ichiro, Kitahara Tadashi                | 4. 巻<br>48              |
| 2. 論文標題<br>Patients with vertigo/dizziness of unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Auris Nasus Larynx  | 6. 最初と最後の頁<br>400 ~ 407 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.anl.2020.09.012   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>北原 紘                       |
| 2. 発表標題<br>脳神経外科診療の知 めまい診療の知          |
| 3. 学会等名<br>第40回日本脳神経外科コンgres総会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>北原 紘                            |
| 2. 発表標題<br>少子高齢社会におけるリハビリテーション 前庭リハビリテーション |
| 3. 学会等名<br>第121回日本耳鼻咽喉科学会総会 (招待講演)         |
| 4. 発表年<br>2020年                            |

〔図書〕 計1件

|                           |                 |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>北原 紘            | 4. 発行年<br>2020年 |
| 2. 出版社<br>金原出版            | 5. 総ページ数<br>96  |
| 3. 書名<br>原因不明のめまいはもうこわくない |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                        | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 岡安 唯<br><br>(Okayasu Tadao)<br><br>(10596810)  | 奈良県立医科大学・医学部・助教<br><br><br><br>(24601)       |    |
| 研究分担者 | 伊藤 妙子<br><br>(Ito Taeo)<br><br>(60623486)      | 奈良県立医科大学・医学部附属病院・診療助教<br><br><br><br>(24601) |    |
| 研究分担者 | 北野 公一<br><br>(Kitano Koichi)<br><br>(70790129) | 奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員<br><br><br><br>(24601)  |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |