

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462651

研究課題名(和文) 平衡リハビリテーションにおける感覚代行技術の実用化に向けた基礎研究

研究課題名(英文) Practical application of sensory substitution technology for the vestibular balance rehabilitation

研究代表者

山中 敏彰 (Yamanaka, Toshiaki)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90271204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：平衡感覚を舌の触覚で代替する技術を搭載する装置により、前庭障害者の平衡機能が改善するメカニズムを解明するために、三叉神経系と前庭神経系の相互作用について神経薬理的に検討した。微小透析システムを用いて、三叉神経終末(上歯肉)を電気刺激し、前庭神経核での興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の遊離動向を調べた。上歯肉部への電気刺激により、前庭神経核においてグルタミン酸の遊離量は刺激前より増加する傾向を示した。この遊離亢進は低カルシウム濃度の灌流下で抑制された。以上より、三叉神経核と前庭神経核の間には機能的リネーჯが存在し、舌触覚刺激により平衡機能が影響を受けることが推察される。

研究成果の概要(英文)：The neuropharmacological study was performed to evaluate the mechanism underlying the favorable effect of vestibular substitution using electro tactile stimulation through the tongue for subjects with balance imbalance. We investigated the changes in glutamate release from the vestibular nucleus (VN) following electrical stimulation at 0.5 mA (50 Hz) to the upper gingiva, by in vivo microdialysis study. The concentration of glutamate in the VN increased during the electrical stimulation. This increase in glutamate release was depressed in the presence of low calcium perfusion. These results suggest that the glutamatergic input from the trigeminal nuclei induced by trigeminal stimulation, elevate the glutamate release in the VN. Therefore, the cross-modal plasticity between trigeminal and vestibular nuclei might enable the development of a functional network in the central vestibular system, resulting in the favorable effects of vestibular-tongue tactile substitution training.

研究分野：耳鼻咽喉科学 めまい平衡科学 神経薬理学

キーワード：感覚代行技術 めまい リハビリテーション 平衡 転倒

#### 1. 研究開始当初の背景

姿勢制御は感覚系、運動系、認知系など複数の神経システムが相互に関係する身体の統合的な機能であるが、その統合中枢(中継核)となるのが脳幹に位置する前庭神経核である。平衡感覚を舌の触覚で代替する技術を搭載する装置 ( Vestibular Substitution Tongue Device; VSTD ) により、重度の前庭障害者の平衡機能が著明に改善することがわかった。しかし、その作用機序についての報告は皆無で、舌触覚情報が生体内でどのように働くかは不明である。舌からの入力の前庭系とどのようにリンクし統合されるのかを明確に究明することは、難治性平衡障害の原因についても言及できるものと思われる。

#### 2. 研究の目的

平衡障害に対するこの著明な効果を発現させる機序として、触覚器 ( 舌 ) を介してバランス情報を入力することで、中枢前庭に新たな可塑性を誘導されることが考えられる。いままでの我々の研究により、舌 ( 電気 ) 刺激で三叉入力することにより、前庭神経核ニューロンが潜時を延長させて反応することがわかり、三叉神経入力の前庭系に影響することが、電気生理学的に示唆されている。そこで、今回、三叉神経系と前庭神経系の cross-modality について神経薬理的に検討した。

#### 3. 研究の方法

動物を脳定位固定装置に固定し、脳マイクロダイアリースプローブを脳地図に従ってマイクロマニピレーターで正確に前庭神経核と三叉神経核に刺入した。微小注入ポンプに設置したシリンジにプローブを連結し人工脳脊髄液を灌流し、微小透析を行った後、経時的に回収したサンプルを電気化学検出器 (ECD) 付き高速液体クロマトグラフィ (HPLC) により解析しアミノ酸遊離量を測定した。電気刺激装置で舌の背側 ( ヒューマンマシーンインターフェイスと同部位 ) と同じ三叉神経終末を有する上歯肉部を 0.5mA 電流値で 50Hz のパルスで電気刺激した時の、三叉神経核と前庭神経核で実際に放出されている物質を分析した。

#### 4. 研究成果

三叉神経終末(上歯肉)を電気刺激 ( 0.5mA, 50Hz ) すると、前庭神経核においてグルタミン酸の遊離量は刺激前より増加する傾向を示した。低カルシウム濃度の aCSF の灌流下では舌刺激によるグルタミン酸遊離の増加は抑制された。このことから、上歯肉電気刺激によって生じる前庭神経核ニューロンの亢進は前庭神経核における三叉神経入力によるグルタミン酸の遊離増加により惹起されることがわかった。三叉神経系と前庭神経系の間に神経薬理的なリンクしていることが示されたことから、VSTD は、この cross-modality により平衡系に働いて効果を発現したものと考えられる。

#### 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 9 件 )

Yamanaka T, Sawai Y, Murai T, Okamoto H, Fujita N, Hosoi H: New treatment strategy for cupulolithiasis associated with benign paroxysmal positional vertigo of the lateral canal: the head-tilt hopping exercise. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271,3155-3160, 2014, 査読有

Yamanaka T, Pyle GM, Hosoi H: Transmastoid approach to the superior semicircular canal: An anatomical study. *Auris Nasus Larynx*, 46: 169-171, 2014, 査読有

Yamanaka T, Hosoi H, Murai T, Kobayashi T, Inada Y, Nakamura T: Regeneration of the nerves in the aerial cavity with an artificial nerve conduit -Reconstruction of chorda tympani nerve gaps-. *PLoS ONE*, doi.10.1371/journal.pone.009225, 2014, 査読有

Yamanaka T, Fukuda T, Shiota S, Sawai Y, Murai T, Fujita N, Hosoi H. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients with vertigo. *PLoS ONE*, doi:10.1371/journal.pone.0080176, 2013. 査読有

Shimokura R, Hosoi H, Nishimura T, Yamanaka T. Aural cartilage vibration and sound measured in the external auditory canal for

several transducer positions J Temp Des Arch  
Envir 12: 137-143, 2013. 査読有

Yamanaka T, Sawai Y, Hosoi H. A new  
supporting material for fascia grafting during  
myringoplasty: polyglycolic acid sheets.  
Otolaryngol Head Neck Surg 149: 342-344, 2013.  
査読有

Yamanaka T, Shirota S, Sawai Y, Murai T,  
Fujita N, Hosoi H. Osteoporosis as a risk factor  
for the recurrence of benign paroxysmal  
positional vertigo. Laryngoscope 123: 2813-2816,  
2013. 査読有

Yamanaka T, Shimizu N, Enomoto Y, Hosoi H.  
Induction therapy with S-1 for spindle cell  
carcinoma of the external auditory canal. J  
Otolaryngol: doi:10.4172/2161-119X.1000149,  
2013. 査読有

Yamanaka T, Okamoto H, Hosoi H.  
Non-tuberculous mycobacterial infection of the  
parotid gland in an immunocompetent elderly  
patient. BMJ Case Reports: doi: pii:  
bcr2013200990. 10.1136/bcr-2013-200990, 2013.  
査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

山中敏彰: 代償不全による前庭障害. シン  
ポジウム「難治性めまい平衡障害に対するア  
プローチ」. 第 74 回日本めまい平衡医学会  
総会, 2015/11/25-27 岐阜.

山中敏彰, 村井孝行, 伊藤妙子, 清水直樹,  
松村八千代, 岡本英之, 和田佳郎, 藤田信哉,  
北原紘: 姿勢・歩行障害に対する感覚代行リ  
ハビリテーション治療の carry over 効果.  
第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会  
2015/5/21-23 東京

山中敏彰, 阪上雅治, 山下哲範, 西村忠己,  
松村八千代, 成尾一彦, 藤田信哉, 北原紘:  
メニエール病における内リンパ嚢の CT 評価

と手術アプローチ. 第 23 回日本耳科学会  
2015.10.8, 長崎

Long term effects of electro tactile sensory  
substitution therapy on balance disorders.  
Yamanaka T, Fujita N. World Congress of  
International Society for Posture and Gait  
Research. 2015.6/28-7/2; Seville, Spain.

山中敏彰, 澤井八千代, 村井孝行, 大山寛  
毅, 伊藤妙子, 岡本英之, 藤田信哉, 細井裕  
司: 椎骨脳底動脈循環不全症(VBI)の臨床像.  
第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2014/5/22

山中敏彰, 澤井八千代, 村井孝行, 大山寛  
毅, 伊藤妙子, 岡本英之, 藤田信哉, 北原紘:  
椎骨脳底動脈循環不全の眼振像 第 73 回日  
本めまい平衡医学会. 横浜, 2014.

〔図書〕(計 8 件)

Yamanaka T, Murai T, Kobayashi T, Okamoto  
H, Hosoi H. Chorda tympani nerve  
reconstruction with PGA-Collagen tube.  
Cholesteatoma and Ear Surgery- An Update-(Ed).  
Haruo Takahashi. Kugler Publication,  
Amsterdam: pp477-481, 2013.

山中敏彰: 慢性期めまい平衡訓練のエビデ  
ンス, EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療  
2015-2016. 池田勝久他編. 中外医学社, 東京:  
pp133-138, 2015.

山中敏彰: 良性発作性頭位めまい症. 大西  
弘高, 福土元春, 木村琢磨編. 各科専門医が  
教える診断の鍵~臨床推論で常に意識すべ  
きポイント~. レジデントノート. 羊土社, 東  
京: pp172-174, 2014.

山中敏彰: メニエール病. 大西弘高, 福土  
元春, 木村琢磨編. 各科専門医が教える診断  
の鍵~臨床推論で常に意識すべきポイント  
~. レジデントノート. 羊土社, 東京:  
pp178-180, 2014.

山中敏彰: 前庭神経炎. 大西弘高, 福土元

春、木村琢磨編．各科専門医が教える診断の鍵～臨床推論で常に意識すべきポイント～．レジデントノート．羊土社，東京：pp175-177，2014.

山中敏彰．椎骨脳底動脈循環不全．山岨達也編．「子どもを診る・高齢者を診る－耳鼻咽喉科外来診療マニュアル」．ENT 臨床フロンティア中山書店，東京：pp285-292，2014.

山中敏彰．めまい・平衡情報のセンシングシステム．細井裕司，後藤春彦編．Medicine Based Town，医学を基礎とする町づくり．水曜社，東京：pp195-197，2014.

山中敏彰．～口腔感覚の不思議～「舌でめまいを治す」．北村清一郎編．口腔ケア&口腔リハビリ．デンタルダイヤモンド社，東京：pp84-89，2013.

〔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  
山中敏彰 (YAMANAKA TOSHIAKI)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：90271204

(2)研究分担者  
和田佳郎 (WADA YOSHIRO)  
奈良県立医科大学・医学部・特任講師  
研究者番号：80240810

岡本英之 (OKAMOTO HIDEYUKI)  
奈良県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：80316075