

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11327

研究課題名(和文)メニエール病患者の内耳の内リンパ水腫の存在範囲を評価する検査法の開発

研究課題名(英文)The development of the method to assess the degree of endolymphatic hydrops in patients with Meniere disease

研究代表者

今井 貴夫 (Imai, Takao)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80570663

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)：メニエール病はめまいを主訴とする疾患で最も頻度の高いものの一つであり、その病態は内耳の内リンパ水腫である。メニエール病の病期分類は客観性に乏しく臨床や研究に活用されていないのが現状である。内リンパ水腫は蝸牛、球形嚢、卵形嚢、三半規管へと順に進行し、最終的には内耳全体へ波及し内耳機能が廃絶するので、内リンパ水腫の存在範囲により病期分類すべきである。当研究では内耳造影MRIの使用にて内リンパ水腫の存在範囲をメニエール病患者にて評価する方法を開発した。また、マウスを用いた基礎実験にてメニエール病のめまい発作の病態の一つである前庭動眼反射の異常にP2X2受容体が関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究により、メニエール病の内リンパ水腫の存在範囲を評価する方法を開発した。この方法を使用することにより、内リンパ水腫の存在範囲に従って病期を分類すれば客観的な病期分類が作成できる。また、メニエール病の治療前後の内リンパ水腫の範囲の変化の計測により、治療効果が評価できることに当研究の学術的意義がある。メニエール病はめまい発作を繰り返す疾患であり、メニエール病患者ではめまい発作を理由にした早期退職や欠勤、生産性低下が生じるので、メニエール病の治療により、社会的生産性の向上につながる。当研究結果を用いてメニエール病の治療効果を判定すれば、最善の治療法が決定できることに当研究の社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Meniere disease is one of the most common disease of which complaint is vertigo. The pathophysiology is endolymphatic hydrops in inner ear. The present findings suggest that sac surgery reduces vestibular endolymphatic hydrops and prevents aggravation of cochlear endolymphatic hydrops, and these changes lead to a reduction of vertigo attacks and suppress the progression of hearing impairment associated with vertigo attacks. P2X2 receptors are ligand-gated cation channels activated by extracellular ATP that modulate neural transmission in various neuronal systems. The physiological role of P2X2 receptor in the vestibular portion is still not understood. We showed that P2X2 receptors are mainly localized in the supporting cells of the vestibular inner ear, and the loss of P2X2 receptors causes mild vestibular dysfunction. Taken together, our findings suggest that the P2X2 receptor plays a modulatory role in vestibular function.

研究分野：神経耳科学

キーワード：メニエール病 内耳造影MRI 回転検査 耳石器機能検査 内リンパ水腫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メニエール病はめまいを主訴とする疾患で最も頻度の高いものの一つであり、その患者数は極めて多い。メニエール病の治療は、侵襲度の低いものから開始し、効果がなければ徐々に侵襲度の高いものへと移行するという方法であり、病状に応じて治療法が決まるわけではない(鈴木, 他. *Equilibrium Res* 2014)。この原因として、メニエール病には予後判定や治療効果の研究に使用できる客観的な病期分類が存在しない、ということが挙げられる。日本めまい平衡医学会より、メニエール病の重症度分類が提唱され(八木, 他. *Equilibrium Res* 1999)、Mènière's Society からステージ分類が提唱されているが、どちらも客観性に極めて乏しい。メニエール病の難治例の割合は報告により 3%から 48%と大幅に異なるのは(鈴木, 他. *Equilibrium Res* 2014) 客観的な病期分類ができていないためと考えられる。

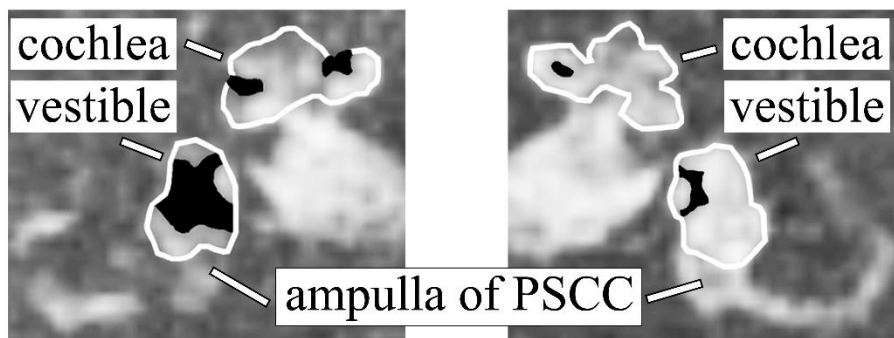
2. 研究の目的

内耳は聴覚を司る蝸牛、平衡覚を司る球形嚢と卵形嚢から成る耳石器、前、後、外側半規管から成る三半規管から構成される。メニエール病の病態は内耳の内リンパ水腫であり、内リンパ水腫は一般的には蝸牛、球形嚢、卵形嚢、三半規管の順に進行する。内リンパ水腫の存在する部位には機能障害が起こるので、蝸牛、耳石器、三半規管の機能を評価すれば、機能障害が生じているところまで内リンパ水腫が進行していると判断できる。内リンパ水腫の存在範囲に従って病期を分類すれば客観的な病期分類が作成できる。さらに、内リンパ水腫の存在範囲が評価できれば、メニエール病の治療前後の内リンパ水腫の範囲の変化の計測により、治療効果が評価できるので、複数の治療法間の効果を比較することが可能となり、治療効果の最も高い治療法が決定できる。当研究は内リンパ水腫の存在範囲を評価する方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

- メニエール病患者に対し、内耳造影 MRI を行った。
- P2X₂受容体のノックマウスの前庭動眼反射機能の評価を行った。

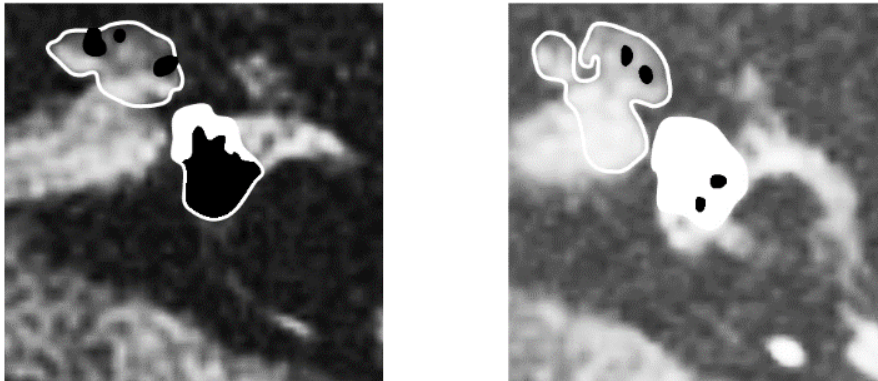
4. 研究成果



(Imai T, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018)

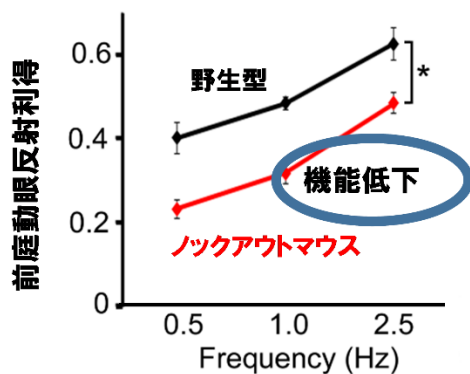
上図に当研究で得られた右患側のメニエール病症例の内耳造影 MRI 画像を示す。右前庭、右蝸牛に内リンパ水腫による低信号領域が観察される。右後半規管の膨大部にはないリンパ水腫が観察されない。健側である左側には、前庭、蝸牛ともに内リンパ水腫が存在しない。以上よりこの症例では右の前庭、蝸牛にまで内リンパ水腫が進展しており、半規管にまでは進展していないことになる。このように、当研究により、メニエール病の内リンパ水腫の存在範囲を評価する方法を開発した。この方法を使用することにより、内リンパ水腫の存在範囲に従って病期を分類す

ば客観的な病期分類が作成できる。また、メニエール病の治療前後の内リンパ水腫の範囲の変化の計測により、治療効果が評価できることに当研究の学術的意義がある。下図にメニエール病の治療である内リンパ嚢開放術という手術治療を行った症例の治療前後の内耳造影 MRI の画像を示す。



術前に存在した前庭、蝸牛の内リンパ水腫による低信号領域が術後には消失していることがわかる。メニエール病はめまい発作を繰り返す疾患であり、メニエール病患者ではめまい発作を理由にした早期退職や欠勤、生産性低下が生じるので、メニエール病の治療により、社会的生産性の向上につながる。当研究結果を用いてメニエール病の治療効果を判定すれば、最善の治療法が決定できることに当研究の社会的意義がある。

メニエール病のめまい発作は前庭動眼反射の機能障害により生ずる。当研究にて我々は前庭動眼反射に ATP の受容体である P2X₂ 受容体が関与していることを明らかにした。



上図に示すように P2X₂ 受容体のノックマウスでは野生型に比べ、前庭動眼反射利得が低下しており、前庭動眼反射の障害を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Higashi-Shingai K, Imai T, Okumura T, Uno A, Kitahara T, Horii A, Ohta Y, Osaki Y, Sato T, Okazaki S, Kamakura T, Takimoto Y, Ozono Y, Watanabe Y, Imai R, Hanada Y, Ohata K, Oya R, Inohara H	4. 巻 46
2. 論文標題 Change in endolymphatic hydrops 2 years after endolymphatic sac surgery evaluated by MRI.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 335-345
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.anl.2018.10.011.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Jiang X, Imai T, Okumura T, Ohta Y, Osaki Y, Sato T, Inohara H	4. 巻 144
2. 論文標題 Three-dimensional analysis of the vestibulo-ocular reflex and the ability to distinguish the direction of centripetal acceleration in humans during eccentric rotation with the right ear facing downwards.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 21-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.neures.2018.09.001.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Imai T, Okumura T, Nishiike S, Takeda N, Ohta Y, Osaki Y, Sato T, Inohara H	4. 巻 275(12)
2. 論文標題 Recovery of positional nystagmus after benign paroxysmal positional vertigo fatigue.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur Arch Otorhinolaryngol	6. 最初と最後の頁 2967-2973
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s00405-018-5165-3.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hotta Sayaka, Imai Takao, Higashi-Shingai Kayoko, Okazaki Suzuyo, Okumura Tomoko, Uno Atsuhiko, Ohta Yumi, Morihana Tetsuo, Sato Takashi, Inohara Hidenori	4. 巻 44
2. 論文標題 Unilateral posterior canal-plugging surgery for intractable bilateral posterior canal-type benign paroxysmal positional vertigo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 540 ~ 547
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2016.11.010	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Imai Takao, Takimoto Yasumitsu, Takeda Noriaki, Okumura Tomoko, Inohara Hidenori	4. 巻 235
2. 論文標題 Three-dimensional analysis of linear vestibulo-ocular reflex in humans during eccentric rotation while facing downwards	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 2575 ~ 2590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-017-4990-8	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Imai Takao, Uno Atsuhiko, Kitahara Tadashi, Okumura Tomoko, Horii Arata, Ohta Yumi, Sato Takashi, Okazaki Suzuyo, Kamakura Takefumi, Ozono Yoshiyuki, Watanabe Yoshiyuki, Hanada Yukiko, Imai Ryusuke, Ohata Kazuya, Inohara Hidenori	4. 巻 274
2. 論文標題 Evaluation of endolymphatic hydrops using 3-T MRI after intravenous gadolinium injection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	6. 最初と最後の頁 4103 ~ 4111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-017-4739-9	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 今井貴夫
2. 発表標題 シンポジウム 「基礎研究の将来展望」 新しいめまい治療法の開発のためのマウスの前庭動眼反射、視運動性眼球運動解析
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井貴夫、真貝佳代子、奥村朋子、宇野敦彦、北原紘、堀井新、太田有美、大崎康宏、佐藤崇、鎌倉武史、大園芳之、猪原秀典
2. 発表標題 3テスラMRIにて評価した内リンパ嚢開放術の術前後の内リンパ水腫の変化
3. 学会等名 第27回日本耳科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井貴夫
2. 発表標題 内耳造影MRIでの水腫の有無とめまい発作時の眼振の性状からの内リンパ水腫の分類
3. 学会等名 第29回 日本耳科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔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	太田 有美 (Ota Yumi) (00598401)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	滝本 泰光 (Takimoto Yasumitsu) (00624298)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	島田 昌一 (Shimada Shouichi) (20216063)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	佐藤 崇 (Sato Takashi) (30756002)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	奥村 朋子 (Okumura Tomoko) (90734070)	大阪大学・医学系研究科・特任研究員 (14401)	