

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861387

研究課題名(和文)内リンパ囊の内リンパ静水圧調節機能についての検討

研究課題名(英文) Study on endolymphatic hydrostatic pressure regulating function of endolymphatic sac

研究代表者

稲本 隆平 (Inamoto, Ryuhei)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50581047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 300,000円

研究成果の概要(和文)：前庭と蝸牛の内外リンパ静水圧は同程度で、イソプロテレノールは前庭及び蝸牛の電位をそれぞれ変化させることなく、有意に前庭と蝸牛の内外リンパ静水圧を上昇させた。イソプロテレノールによる前庭の内リンパ静水圧の最大変化量は蝸牛と比較して有意に小さかった。内リンパ囊を閉塞した動物では、前庭内リンパ静水圧におけるイソプロテレノールの効果は蝸牛と同様に消失した。前庭と蝸牛では、イソプロテレノールは異なった方法で内リンパ静水圧を上昇させていると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The hydrostatic pressures of endolymph and perilymph in the ampulla and cochlea were similar in magnitude. Isoproterenol significantly increased hydrostatic pressure of ampullar and cochlear endolymph and perilymph with no change in the ampullar endolymphatic potential and endocochlear potential, respectively. The isoproterenol-induced maximum change of endolymphatic hydrostatic pressure in ampulla was significantly ( $p < 0.01$ ) smaller than that in the cochlea. In ears with an obstructed endolymphatic sac, the action of isoproterenol on endolymphatic hydrostatic pressure in the ampulla disappeared like that in the cochlea. Isoproterenol elevates endolymphatic hydrostatic pressure in different manner between the vestibule and the cochlea.

研究分野：耳科学

キーワード：内リンパ囊 蝸牛 前庭 カテコールアミン 内リンパ静水圧 外リンパ静水圧

## 1. 研究開始当初の背景

### 研究の学術的背景

メニエール病は難聴を伴うめまい発作を反復する原因不明の内耳疾患であり、間歇期には正常に回復する例もあるが、発作を反復すると聴力障害、前庭・半規管障害が不可逆となる。病理学的には内リンパ水腫が存在することが明らかにされている。しかし、内リンパ水腫発生の原因は未だ不明であり、その解明と根治的治療法の確立が待ち望まれている。

メニエール病の主症状であるめまい発作と難聴の機序は、従来内リンパ圧亢進説 (Tonndorf J, 1957) と膜迷路破裂による内リンパ液が鼓室階 (外リンパ) に流入することによる高カリウム化説 (Lindsay JR et al., 1967) の2つの仮説で議論されてきた。内リンパ圧亢進説は、内リンパ水腫という形態学的な特徴により内リンパ圧の亢進を前提にしている。この仮説では内リンパ圧の亢進による基底膜の振動障害によって難聴が、そして、急激な内リンパ圧の亢進により生じたクプラの偏位によりめまいが生じるとされている (Tonndorf J, 1957)。また、ストレスにより症状が難聴やめまいが悪化することが経験的に言われているが、未だ証明されておらず、その機序は不明であり、予防法も治療法も確立されていないのが現状である。

内リンパ嚢は膜迷路の一部であるが、一部は頭蓋内に存在し、頭蓋内ではS状静脈洞や硬膜に接している。正常では内リンパ水腫が生じないように内リンパ系は調節されており、この内リンパ系の調節に内リンパ嚢が重要な役割を担っていることが、近年の形態学的、薬理的、生理学的研究により示唆されている。特に内リンパ嚢、内リンパ管を閉塞した動物ではメニエール病の病態である内リンパ水腫が生じることから、内リンパ嚢は内リンパ液の吸収を行っ

ており、メニエール病の発症に内リンパ嚢が関与していると考えられるが、詳細は不明である。また、内リンパ嚢にはいくつかの機能が推定されており、内リンパ圧の調節作用もその一つであるが、多くの研究が主張しているものの、形態学的に推定している報告が数点あるのみで、2009年に我々がカテコールアミンが内リンパ嚢を介して内リンパ静水圧を上昇することを報告するまでは実証した報告はなかった。

我々の研究室ではメニエール病の責任部位が内リンパ嚢と考え、特に内リンパ嚢のイオン輸送に注目し、研究を行い、内リンパ嚢上皮におけるイオンチャンネル、トランスポーターを同定し発表してきた (Akiyama, 2008, 2009, 2010; Mori, 2009)。また、内リンパ嚢の最近の我々の研究 (Furuta et al., 1999; Wu & Mori, 1999; Miyasita et al., 2001) ならびに他の研究機関による研究から内リンパ嚢におけるイオン輸送の調節因子として、アルドステロン、ANP、カテコールアミン、バゾプレッシンなどが候補として挙がってきている。それらの調節因子を内リンパ嚢に作用させた時に蝸牛、前庭半規管の内リンパ系にどのような影響がでるかを調べることによって、内リンパ嚢が内リンパ系でどのような役割を担っているかを明らかになり、内リンパ系の調節機構やメニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患の病態解明および新しい治療法の確立につながると考えられる。

## 2. 研究の目的

我々は、カテコールアミンであるイソプロテレノールが内リンパ嚢を介して蝸牛内リンパ静水圧及び前庭・半規管内リンパ静水圧を上昇させることを明らかにした (Inamoto et al., 2009、稲本ら 2012)。これまでメニエール病患者においてストレスにより難聴の悪化やめまいが生じることが

経験的に言われてきたが実証されたことはなかったが、この結果により説明可能となった。このように内リンパ嚢が内リンパ系でどのような役割を担っているかを明らかにすることにより、内リンパ系の調節機構、メニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患の病態解明および新しい治療法の確立に繋がると考えられる。

### 3. 研究の方法

モルモットをケタミン・キシラジンにて全身麻酔後に中耳骨胞の解放を行う。蝸牛側壁に小孔を作成し、中央階より内リンパ静水圧、鼓室階・前庭階より外リンパ静水圧の測定を行う、静水圧および各部位の電位の測定はWPI社製の900A micropressure systemを用いて行う。各部位の静水圧の測定後に内頸静脈に挿入したカテーテルよりイソプロテレノールを投与し、電位および静水圧の測定を行う。また、イソプロテレノール投与前後にABRなどの聴覚や平衡機能検査を行う。

### 4. 研究成果

前庭と蝸牛の内外リンパ静水圧は同程度で、イソプロテレノールは前庭及び蝸牛の電位をそれぞれ変化させることなく、有意に前庭と蝸牛の内外リンパ静水圧を上昇させた (Fig1a, 1b, 2)。イソプロテレノールによる前庭の内リンパ静水圧の最大変化量は蝸牛と比較して有意に小さかった。内リンパ嚢を閉塞した動物では、前庭内リンパ静水圧におけるイソプロテレノールの効果は蝸牛と同様に消失し (Fig3a, 3b)。前庭と蝸牛では、イソプロテレノールは異なる方法で内リンパ静水圧を上昇させていると考えられる。イソプロテレノール投与前後でのABRなどの聴覚・平衡機能検査では有意な変化は認めなかった。これは正常動物においては代償作用が働くためと考えられた。

Fig.1a

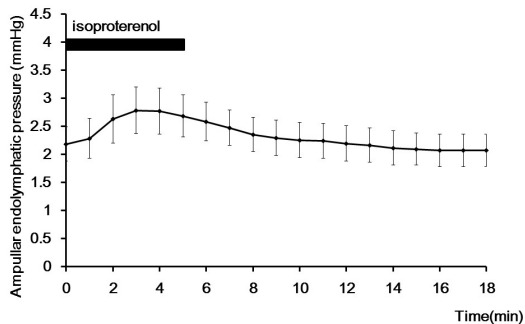


Fig.1b

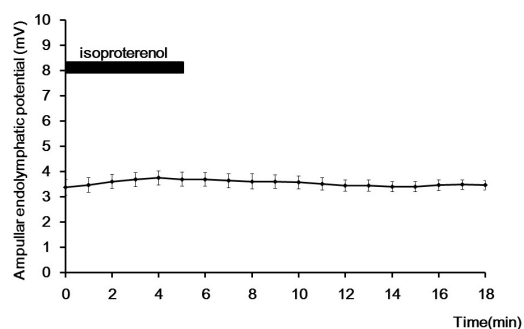


Fig.2

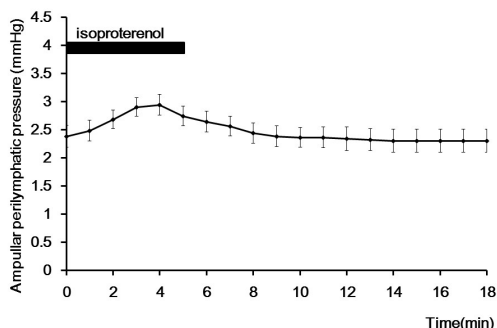


Fig.3a

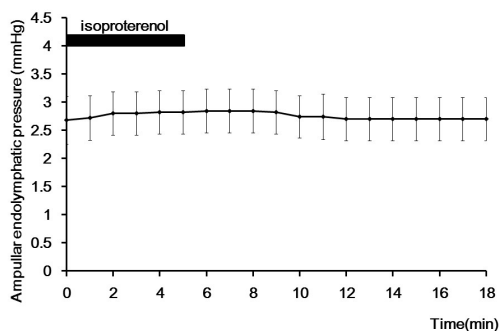
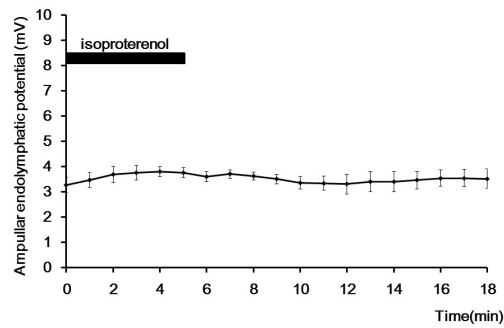


Fig.3b



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 1件)

Inamoto et al.,

The difference in endolymphatic hydrostatic pressure elevation induced by isoproterenol between the ampulla and the cochlea.

Auris Nasus Larynx. 2017 査読有

Jun;44(3):282-287.

doi: 10.1016/j.anl.2016.07.018. Epub 2016

Aug 12.

[学会発表](計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲本 隆平 (INAMOTO Ryuhei)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50581047