

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591984

研究課題名(和文) 前庭神経系の可塑性における前庭神経節の役割に関する研究

研究課題名(英文) Vestibular plasticity—a role of vestibular ganglion—

研究代表者

下郡 博明 (SHIMOGORI HIROAKI)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70226273

研究成果の概要(和文)：種々の前庭障害モデルを用いて前庭神経節での p-CREB の発現を検討した結果、いかなる障害に対しても、p-CREB の発現は8時間以内に収束することがわかった。この事実に基づき、抗うつ薬の一つであるロリプラムを一側内耳に直接投与したところ、前庭神経節に p-CREB を誘導することが分かったが、一方障害性に作用する可能性も示唆された。そこで、内服可能な抗うつ薬の一つであるアミトリプチリンを一側前庭障害モデルに全身投与したところ、前庭機能の回復促進作用を認めた。

研究成果の概要(英文)：I evaluated patterns of p-CREB induction in guinea pig vestibular ganglion cells after various kinds of vestibular disorders. In each model, p-CREB had disappeared within 8 hours after disorder. On the basis of this fact, I found that direct inner ear infusion of rolipram, one of antidepressants, induced p-CREB up-regulation in vestibular ganglion cells. While, rolipram also induced some damage on vestibular ganglion cells morphologically. Next, amitriptyline, a tricyclic antidepressant, was applied systemically to guinea pig with vestibular disorder, and facilitated vestibular functional recovery.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	400,000	120,000	520,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：医師薬学

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：前庭神経系、前庭神経節、CREB、抗うつ薬

1. 研究開始当初の背景

日常臨床の現場で、前庭機能が喪失した患者が、代償により見かけのふらつきは消失するものの、欠落した前庭機能を補っている深部知覚、視覚からの入力が増加する局面、たとえば自転車運転、暗闇での歩行時などではやはりふらついてしまうことはしばしば経験する。日本は現在、超高齢社会に差し掛かっ

ている。今後さらに高齢化が進み、その結果生じる視力低下による視覚入力の減少、体性覚の低下による深部知覚入力の減少は、前庭機能喪失者のふらつきを増強させ、著しくQOLを損ねることは想像に難くない。やはり、可能な限り末梢前庭機能を回復させることは重要である。ふらつきは、前庭神経系の1次ニューロンである前庭神経節を含んだ障

害であるか否かによって予後が大きく異なる。前庭神経節を含んだ障害であれば、障害後も持続するふらつきに悩まされることが多く、実験的にも示されている。また過重力に暴露されたラットの前庭神経節には神経の可塑性を示唆する分子である p-CREB が発現したという報告がある。さらに、我々は一側内耳破壊後に両側前庭神経節に p-CREB が発現することを確認している。以上より、前庭神経節が障害後の前庭神経系の可塑性に大きく関与していると考えられ、前庭神経節での p-CREB の発現をコントロールすることでめまい、ふらつきを軽減せしめる可能性を考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、内耳障害時に前庭神経節が担う役割を、神経の可塑性を示すマーカーである p-CREB を通して解明すること、さらには、神経系で p-CREB を up-regulation することが分かっている抗うつ薬を用いて同様の現象が前庭神経系でも期待できるものかどうかを解明することである。

3. 研究の方法

研究にはハートレイ系白色モットモットを用いた。まず、手術による迷路完全破壊、部分破壊、一過性前庭入力遮断、以上の3種類の前庭障害モデルを作成し、各々障害後の前庭神経節における p-CREB の発現を検討した。迷路完全破壊は、一側中耳を開窓のち、パーを用いて迷路を完全に破壊することで作成した。部分破壊は、一側中耳を開窓のち、外側半規管を同定して切断、切断部より2秒間リンパを吸引することで作成した。切断部は結合織を当て生体接着剤で被覆した。一過性前庭入力遮断は、浸透圧ポンプを用いてテトロドトキシンを直接内耳に持続注入することで作成した。次に、抗うつ薬のひとつで、p-CREB を誘導するといわれているロリプラムを浸透圧ポンプを用いて直接内耳に持続投与して、前庭神経節に p-CREB が誘導されるかを検討した。我々は、これまで継続して内耳障害に対する薬物局所投与治療の確立を目指して研究を行っている。ロリプラムは内服に伴う激しい嘔吐のため、現在内服薬としては姿を消したが、局所投与薬として再利用できないかを検証する目的も兼ねている。さらには、実際臨床で用いられている抗うつ薬のアミトリプチリンを末梢前庭障害モデルに全身投与して、前庭機能回復に対する効果を検討した。

4. 研究成果

完全迷路破壊、部分迷路破壊、一過性前庭入力遮断、いずれの前庭障害モデルに対しても、前庭神経節において p-CREB の発現開始時期

は多少異なるも、共通して p-CREB の発現は障害ごく早期に起こり、両側性に認め、障害後8時間以内には発現は収束することが分かった。次に、ロリプラムを正常動物一側内耳に持続投与したところ、投与後36時間の時点でも前庭神経節に p-CREB の発現を認めた。p-CREB の発現は、前庭系に何らかの負荷が加わっても8時間を超えて認めることはないので、この現象はロリプラム内耳投与によって誘導されたものと考えた。すなわち、ロリプラム内耳持続投与は前庭神経節に持続的な p-CREB の発現をもたらすことが分かったわけである。しかし、一方ではロリプラム局所投与は、形態学的に末梢前庭器には問題を認めないが前庭神経節細胞には何らかの障害をきたす可能性も同時に認められた。以上のことから、抗うつ薬の内耳局所投与は全く安全ではない可能性も示された。そこで、薬剤を現行の抗うつ薬で内服可能なアミトリプチリンへ変更した。グルタミン酸の神経毒による前庭障害モデルとして我々が開発した障害動物に対して、障害後1日1回腹腔内投与を連日1週間行った。投与量は実際に人に用いられる用量で行なった。障害後1か月まで経時的に振子様回転検査を施行して前庭眼反射を記録、前庭眼反射の利得を計算して、前庭機能を評価した。コントロールとして、同量の生食腹腔内投与を行った群も作成した。その結果、コントロール群と比較して、前庭眼反射の利得の回復が促進される傾向を認めた。以上のことから、抗うつ薬継続内服によって前庭機能の回復が促進される可能性がわかった。

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0件)

〔学会発表〕(計16件)

- ① 下郡博明, 豊田英樹, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: 抗うつ剤と前庭神経系の可塑性 第69回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 京都2010.11.18 国立京都国際会館
- ② 豊田英樹, 下郡博明, 竹野研二, 橋本 誠, 菅原一真, 山下裕司: 末梢前庭障害に対するFGLM-NH₂+SSSR混合液の効果 第69回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 京都2010.11.18 国立京都国際会館
- ③ Hiroaki Shimogori, Hideki Toyota, Kenji Takeno, Hiroshi Orita, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita : Effect of Unilateral Intra-perilymphatic

- Infusion of Substance P or P-derived Peptide (FGLM-NH2) on AMPA-induced Vestibulotoxicity in Guinea Pigs. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders Kyoto 2010.11.14 Kyoto International Conference Center
- ④ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: 末梢前庭障害に対する FGLM-NH2 および SSSR 投与 第20回 日本耳科学会総会 学術講演会 松山市 2010.10.9 ひめぎんホール
- ⑤ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: AMPA による末梢前庭障害に対する FGLM+SSSR の効果 第28回 頭頸部自律神経研究会 大阪市 2010.9.11 ホテルグランヴィア大阪
- ⑥ Hiroshi Yamashita, Hiroaki Shimogori, Hideki Toyota, Kenji Takeno, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto: Unilateral intra perilymphatic infusion of sub-stance P facilitates vestibular functional recovery against AMPA-induced vestibulotoxicity 26th Barany Society Meeting Reykjavik (Iceland) 2010.8.18 Reykholt
- ⑦ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: サブスタンス P および FGLM 投与による末梢前庭保護効果 第111回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 仙台 2010.5.21 仙台国際センター
- ⑧ 下郡博明, 豊田英樹, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: 前庭神経節細胞における CREB リン酸化促進と前庭機能 第68回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 徳島 2009.11.27 日ホテルクレメント徳島
- ⑨ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: サブスタンス P による末梢前庭保護効果の検討 第68回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 徳島 2009.11.27 日ホテルクレメント徳島
- ⑩ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: 急性末梢前庭障害に対するサブスタンス P-側内耳投与の有効性 第19回 日本耳科学会総会・学術講演会 東京 2009.10.10 京王プラザホテル
- ⑪ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: AMPA による末梢前庭障害におけるサブスタンス P の影響 第27回 頭頸部自律神経研究会 大阪 2009.8.29 ホテルグランヴィア大阪
- ⑫ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: サブスタンス P-側内耳投与による末梢前庭保護効果 第110回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 東京 2009.5.15 ザ・プリンスパークタワー東京
- ⑬ 下郡博明, 豊田英樹, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: ロリプラム-側内耳投与による前庭神経節細胞への影響 第110回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 東京 2009.5.15 ザ・プリンスパークタワー東京
- ⑭ 下郡博明, 豊田英樹, 橋本 誠, 菅原一真, 山下裕司: CREB リン酸化促進物質の側内耳投与による前庭系への影響 第67回 日本めまい平衡医学会総会 秋田 2008.10.30 秋田ビューホテル
- ⑮ 折田浩志, 下郡博明, 御厨剛史, 橋本誠, 菅原一真, 山下裕司: サブスタンス P 内耳直接投与による一過性末梢前庭機能亢進モデルの機序に関する検討 第109回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 大阪 2008.5.15 大阪国際会議場
- ⑯ 下郡博明, 菅原一真, 宮内裕爾, 橋本誠, 山下裕司: 前庭神経系の可塑性における前庭神経節細胞の役割 第109回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 大阪 2008.5.15 大阪国際会議場
- 〔図書〕 (計1件)
山下裕司, 下郡博明: 内耳ドラッグデリバリーと薬物療法. 内野善生, 古屋信彦編, めまいと平衡障害. pp145-149, 2009.
- 〔産業財産権〕
○出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)
- 〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下郡 博明 (SHIMOGORI HIROAKI)
山口大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：70226273

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし