

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462643

研究課題名(和文) 各種老化因子の制御による加齢性内耳障害の予防・治療法開発の分子生物学的研究

研究課題名(英文) Molecular biological research for the protection and treatment of age related inner ear disorders by controlling of various ageing factors

研究代表者

工田 昌也 (TAKUMIDA, MASAYA)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：00179590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：加齢性内耳障害の予防・治療を目的に、基礎的にはサーチュイン、アクアポリン、ヒスタミン受容体の内耳での分布、加齢による変化とその意義を検討した。また、バソプレッシン長期投与により内リンパ水腫とめまいを生じる新しい動物モデルを開発し、めまい発作の発症機序、ストレス、メラニンとの関係を解明し、ラタノプロストが内リンパ水腫の形成を抑制することを明らかにした。また、老人のめまいでの中枢の影響を検討するため、NIRSを用いて身体制御時の大脳皮質応答について検討し、体性感覚入力が減弱する条件で頭頂側頭領域が活性化することが判明した。臨床的には加齢性平衡障害に対しても薬物による治療が有効であることを示した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study is the prevention and treatment of age-related inner ear disorder. Basically, distributions and functions of sirtuin, aquaporin and the histamine receptor in the inner ear have been revealed. Changes of these proteins due to aging have been also clarified. I have also developed a new animal model with endolymphatic hydrops and vertigo by the long-term administration of vasopressin, and clarified the relationship between the pathogenesis of attacks of vertigo and melanin. Additionally, latanoprost inhibited the development of endolymphatic hydrops. In order to clarify the cerebral cortex response during foam posturography in the elder people, NIRS was used. As a result, activation in the temporal-parietal areas was observed when the somatosensory information is reduced from the normal. Clinically, I showed the possibility of the prevention and treatment for the age-related balance disorders as with age-related hearing loss.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：内耳 老人性難聴 めまい サーチュイン アクアポリン ヒスタミン受容体 治療

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進む現在、加齢に関する研究は幅広い分野で行われており内耳についても例外ではない。内耳は聴覚、平衡覚を司り、その障害は臨床的には難聴、めまいを引き起こし、QOLの大きな低下をきたす。聴力は加齢とともに低下し、その始まりは30歳代で、50歳代で急激に進行することが多く、環境騒音が多い地域では障害が早期に始まる事が知られている。老人性難聴の特徴は(1)言葉の聞き取り能力が著しく低下し、(2)不快閾値と聴力閾値との幅が狭く、(3)高音漸減傾向がある、などである。この結果、会話に苦痛を感じる事が多くなる。しかし、老人性難聴に対する有効な治療法は確立していないため、社会から孤立しがちであり、高齢者のQOLを大きく阻害している。高齢化社会の到来とともに高齢者の割合が増加し、加齢による難聴は生理学的なものであることから難聴を有する人の割合は年々増加しており、このことは社会的にもまた医療経済学的にも大きな問題となっている。同様に、高齢者のめまいは年々増加傾向にあり、医療機関を訪れる患者以外にめまいを経験している潜在的なめまい患者を含めるとおよそ30%の高齢者がめまいを自覚したことがあり、転倒・骨折の危険因子としてのめまいの相対リスクは2.9倍にもなる。

内耳障害の原因には加齢のほか感染、騒音、薬剤、代謝性疾患、遺伝性、など様々なものがあるがその病態を細胞レベルでみた場合、主体となるのは内耳感覚細胞の障害で、その障害機構には共通点が数多く認められる。私はこれまで、活性酸素、一酸化窒素などのフリーラジカルやアポトーシス、それらの制御因子が内耳感覚細胞の障害に密接に関与している事を明らかにし、フリーラジカルやアポトーシスの制御により内耳障害の予防、治療が可能になることを示した。一方で、加齢によりSODなどの生体内のフリーラジカルを消去する酵素の活性が下がること、klotho 蛋白、TRPV5、TRPV6 の内耳での発現が老齢動物では低下することなどを明らかにし、加齢によるSOD、klotho 蛋白の発現の低下が酸化ストレスに対する抵抗性を減弱させ感覚細胞障害を引き起こすと共に内リンパの恒常性の破綻やCa²⁺代謝の障害を引き起こし感覚細胞興奮伝達の障害や難聴、めまいを起こすことなどを発見した。また、内耳にER、 Ca^{2+} が発現しており、高齢動物では両者ともに発現が低下し、これが高齢者のめまいや難聴の発現に関与することを明らかにした。これらの研究から加齢による内耳障害には、フリーラジカル、Caチャンネル、エストロゲンなどの各種老化因子が大きく関係していることが明らかとなった。

次に、私は基礎的研究をもとに、世界で初めて老人性難聴に対する有効な治療を提唱した。具体的にはビタミンC、レバミピド、リポ酸などの抗酸化剤を使用してフリー

ラジカルの産生を制御することにより難聴の予防、治療を行なうもので、これまですでにシスプラチン難聴やメニエール病に対して有効性が認められた。この研究により老人性難聴の治療の可能性が出てきた。

2. 研究の目的

加齢による内耳障害の原因はフリーラジカルを初めとして、様々な因子が関与しているが、これらの因子の正常動物での内耳での局在や機能についてはかなりのことが明らかになっているが、加齢性変化については不明な点が多い。今回の研究ではフリーラジカルに加えてサーチェイン、ヒスタミン受容体、アクアポリン(AQP)の内耳での局在や加齢による変化を明らかにし、加齢性内耳障害の機序を解明し、その予防、治療法の開発を行うものである。

一方、水チャンネルであるAQPは内耳で水、イオンの代謝に強く関与し、その異常はメニエール病をはじめ色々な障害を引き起こす。すでに、バソプレッシン(VP)がメニエール病の発症に関与することを確認したが、今回はVP長期投与により、新しいメニエール病の動物モデルを作製し、ストレス、メラニンなどの影響や新しい治療薬剤についても検討を行う。現在、高齢者のメニエール病の増加が問題となっており、この研究はその原因を明らかにするものである。

臨床的検討では、すでに抗酸化剤の投与により老人性難聴がある程度は治療可能であり、長期投与により難聴の進行を抑制できることを世界に先駆けて明らかにしてきた。今回は、これに加えて、老人性平衡障害の治療に関する検討も行う。

本研究の特徴は加齢性内耳障害を軽減、治療する方法の開発にフリーラジカル、サーチェイン、ヒスタミン受容体、AQPといった多方面からのアプローチを行うものであり、現在、有効な治療法のない、加齢による難聴、めまいの予防や治療を行うために必須であり、高齢者の難聴やめまいの予防や治療を行なうことは高齢者のQOLを改善するのみならず、医療経済の面から考えても非常に重要となる。

3. 研究の方法

(1) マウス内耳でのアクアポリン、サーチェイン、ヒスタミン受容体の局在

実験にはブライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢(体重約20g)を使用した。動物はネンプタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒド(PFA)にて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 μm の厚さで凍結切片を作製、AQP0-12、V2R、SIRT1-7、ヒスタミン受容体(H1-4)に対する抗体を用いて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。同時にSIRT1-7、ヒスタミン受容体(H1-4)に対してはRT-PCRによる検討

も行った。RT-PCRでは脳、蝸牛、前庭器、聴神経をすみやかに摘出し、RNAlaterにて処理後、-20にて保存した後、total RNAを抽出し、サーチェイン遺伝子、ヒスタミン受容体のプライマーを用いた定量PCR方にて遺伝子発現量を測定した。

(2)老齢動物におけるサーチェインの変化

実験にはCBA/Jマウス、22月齢(体重約30g)を使用した。動物はネブタールによる深麻酔下に4%PFAにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 μ mの厚さで凍結切片を作製、抗SIRT1-7抗体を用いて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察し若年動物と比較した。同時に蝸牛、前庭でのSIRT1-7の発現についてRT-PCRを用いての検討も行った。

(3)VP 投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

実験にはブライエル反射正常マウス(8週齢)を用いた。CBAマウスにVP 50 μ g/kgを5日間皮下投与(1群)、2週間投与(2群)、ICRマウスに2週間投与(3群)、8週間投与(4群)を行った。回復過程の検討にはVP2週間投与後6週間後(5群)、8週間投与後8週間後(6群)のマウスを作成した。また、めまい発作の誘発には1万倍エピネフリンを正常群と1-4群のマウスの左中耳腔内に注入した。さらにラタノプロストの効果を見る目的でCBAマウスにVP 50 μ g/kg皮下投与と同時に左中耳腔内にラタノプロストを0.1ml(50 μ g/ml)5日間投与した(7群)。これらのマウスはネブタール深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%PFAにて固定後、EDTAで脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジンにて包埋後、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて観察を行った。

(4)近赤外線分光法によるラバー負荷重心動揺検査時の身体動揺制御中の大脳皮質応答の解析

被験者は健康成人男性8名で、全例、右利き。年齢は20~56歳、平均37.9 \pm 13.6歳で、めまい、難聴、運動障害がないものを対象とした。

測定にはNIRS装置(HITACHI ETG-7100)を使用した。被験者は4x4ホルダーを左右に配置したNIRS計測用ヘッドキャップを着用し左右24チャンネル(ch)、計48chから記録した。測定領域は左右の頭頂側頭領域に設定した。

今回の計測では、4種類の起立条件(開眼:両踵内側を密着させ足尖方向を30°に広げ、直立開眼、閉眼:同条件で閉眼、ラバー上開眼:ラバーを検査台の上に置いた状態で、両踵内側を密着させ足尖方向を30°に広、直立開眼、ラバー上閉眼:同条件で閉眼)を設定した。

測定に際しては、先述の4条件を用い、脳血流量の相対的变化を記録するために6通りの

課題(課題A~F)を施行した。各課題は、初期条件(60秒)、試験条件(60秒)、初期条件(60秒)の繰り返しで構成され、試験条件は対応する初期条件より少ない感覚入力となるようにし、試験条件から2度目の初期条件への移行はそれが逆転するようにした。

NIRSの解析にはoxy-Hbのデータを用い、各被験者のNIRS測定ch点は仮想レジストレーション法を用いて、標準脳座標軸に変換し、標準脳での脳領域を推定した。各症例毎の解析では、個々のch毎の解析、左右半球間の比較、反応パターンの分析、計測エリア内の関心領域(ROI)における複数ch内の平均による解析を行った。また、全症例の加算平均を行い、個々のch毎に解析とともに、課題ごとの解析を行った。

(5)臨床的検討:老人性平衡障害に対する薬剤による治療効果

年齢70歳以上で鼓膜正常、聴力に影響を及ぼすような疾患の既往がなく、加齢の他に明らかな原因のない平衡障害を有する症例で、ICにより患者からの同意が得られた男性6例、女性10例、計16例(70~87歳、平均77.1歳)を対象とした。投与薬はATP、ベタヒスチンなどであった。評価項目には、重心動揺検査の各種指標を用いた。検査時期は初診時、薬剤投与2ヶ月後、4ヶ月後であり、解析項目は開眼、閉眼、各条件下で面積(外周面積)、速度(単位軌跡長)、密集度(単位面積軌跡長)、短形面積、実効値面積、総軌跡長、ロンベルグ率、ラバー負荷での面積、速度、閉眼ラバー比、ラバーロンベルグ率とした。

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては広島大学動物実験等規則に従い、同委員会の承認(承認番号A14-180)を受けて行なった。また、臨床研究に関しては、一般的に治療に使用されている薬剤を使用し、研究の目的、予想される結果、利益について患者に十分説明し同意を得た上で行なった。

4.研究成果

(1)マウス内耳でのアクアポリン、サーチェイン、ヒスタミン受容体の局在

マウス内耳でのAQP受容体の局在

蝸牛では、血管条にAQP1-12、ラセン靭帯にAQP0,1,2,5,7-9,12、コルチ器有毛細胞にAQP0,2-10,12、支持細胞にAQP0,1,2,4-10,12、蝸牛神経節細胞にすべてのAQP、神経線維にAQP0,1,3,5-9,12が発現していた。前庭では、半規管、球形囊、卵形囊の感覚細胞にAQP0-3,5,9-12、蓋板にAQP2,11が強く認められた。支持細胞にはAQP4,6-8,12、上皮神経にはAQP0-2,5,7,9-12、基底膜にはAQP4,6、前庭神経節細胞にはすべてのAQP、神経線維にはAQP0,1,3,5-9,12、暗細胞にはすべてのAQPが発現していた。内リンパ囊で

は上皮細胞に AQP0,2-4,6-12、基底膜に AQP1,6,8,9 が発現していた。

AQPは腎臓では水の再吸収、内耳では水代謝に関連し、感覚細胞では、AQP0は感覚細胞の活動性の調節、AQP2は蝸牛、前庭器での神経伝達、AQP9は感覚細胞のエネルギー代謝に関係していると考えられた。支持細胞では、AQP4は水、イオンの恒常性の維持やK⁺の上昇を相殺、AQP6は酸塩基平衡の維持、AQP7は内リンパでのK⁺代謝の調節、AQP8はAQP4と共同して水分代謝の調節を行うなどの機能が示唆された。蝸牛、前庭神経節のAQPも神経伝達機構に関与し、特にAQP1,2は神経伝達、AQP9は神経節細胞のエネルギー代謝や細胞容積の調節に関与すると思われる。一方、血管条、暗細胞での内リンパの産生に関しては、AQP2,3は水分輸送、AQP6は水とイオンの輸送や細胞内水分調節、AQP7は水分輸送経路のexocytosis、AQP9は細胞の内リンパ腔側での水分輸送に関与すると考えられた。内リンパ嚢では、内リンパの吸収に関して、AQP2-4,6-8 は水分輸送に、AQP9は様々な代謝産物の移動に、AQP1,6,8,9は基底膜での水分輸送に関係することが示唆された。

サーチイン (SIRT1-7) の内耳での局在
今回の検討で、RT-PCRではSIRT1-7は蝸牛、前庭器で脳よりも多く発現しており、聴神経ではSIRT1,2,4,5,6,7が脳よりも多く発現していた。また、SIRT1-7の発現は前庭器 > 蝸牛 > 聴神経の順であった。

免疫組織学的検討ではSIRT1はマウス蝸牛ではラセン靭帯I型、V型線維細胞、コルチ器有毛細胞や支持細胞、ラセン神経節細胞細胞質に発現していた。前庭器では、半規管、卵形嚢、球形嚢で感覚細胞、上皮神経線維に発現していた。一方、暗細胞は中等度の発現を示し、前庭神経節細胞は、主に細胞質中に免疫反応性を示した。SIRT1は、内リンパ嚢上皮細胞の細胞質中で発現していた。

SIRT2はラセン靭帯型線維細胞、血管条、コルチ器支持細胞、ラセン神経節細胞に発現し、前庭器では、支持細胞で発現が認められた。暗細胞は弱い発現を示し、前庭神経節細胞では主に細胞周囲、内リンパ嚢では上皮細胞に発現していた。

SIRT3はラセン靭帯型線維細胞、血管条、コルチ器感覚細胞、支持細胞、ラセン神経節細胞細胞質に発現していた。前庭器では感覚細胞、特に蓋板に発現し、上皮下では神経線維に発現していた。暗細胞は中等度の発現を示し、前庭神経節細胞、神経線維にも発現し、内リンパ嚢では上皮細胞に発現していた。

SIRT4はラセン靭帯型線維細胞、血管条、コルチ器支持細胞、神経線維、ラセン神経節細胞細胞質、神経線維に発現していた。前庭器では、感覚細胞頂部、上皮下神経線維に発現し、暗細胞は中等度の発現を示し、前庭神経節細胞、神経線維にも発現が認められ、内リンパ嚢では上皮細胞に発現していた。

SIRT5は血管条、コルチ器有毛細胞、支持細胞、ラセン神経節細胞質、神経線維に発現していた。前庭器では、感覚細胞、上皮下神経線維に発現していた。暗細胞は中等度の発現を示し、前庭神経節細胞、神経線維にも発現し、内リンパ嚢上皮細胞にも発現していた。

SIRT6はラセン靭帯型線維細胞、root cell、コルチ器有毛細胞、支持細胞、ラセン神経節、細胞質、神経線維に発現していた。前庭器では、感覚細胞、上皮下神経線維に発現していた。暗細胞は中等度の発現を示し、前庭神経節細胞、神経線維にも発現していた。内リンパ嚢では上皮細胞に発現していた。

SIRT7は型線維細胞、spiral prominence、血管条、コルチ器有毛細胞、支持細胞、ラセン神経節細胞質、神経線維に発現していた。前庭器では、感覚細胞、上皮下神経線維に発現していた。暗細胞は弱い反応性を示し、前庭神経節細胞、神経線維、内リンパ嚢上皮細胞にも発現していた。

今回の検討により、すべてのサーチインがmRNAレベルと蛋白レベルで内耳に発現しており、SIRT3は内耳での広い領域に分布し、SODの分布と類似することから、SODを介したフリーラジカルの制御に重要な役割を果たし、老人性難聴の予防に働くことが示唆された。また、SIRT1については、脳や目で明らかのように神経変性に対し保護的に作用することが考えられた。その他のサーチインの内耳での役割については未だ不明な点が多いものの、SIRT2は神経細胞障害性に働き、感覚細胞傷害を間接的に弱め、またミエリン形成に働くこと、SIRT4はSIRT3と反対に働くこと、SIRT5はSIRT1と同様に感覚細胞、神経の保護に働き、SIRT6は代謝調節、SIRT7については内耳での役割は未だ不明であると考えられた。

マウス内耳でのヒスタミン受容体の局在
今回の検討により内耳には4つのヒスタミン受容体のすべてが蝸牛コルチ器、神経節、前庭感覚細胞、神経節、内リンパ嚢に遺伝子、蛋白レベルで存在することが明らかとなり、ヒスタミンが内耳での生理的機能に大きく関与していることが裏付けられた。

(2) 老齢動物におけるサーチインの変化

老齢動物での内耳でのサーチインの局在は蝸牛と前庭で異なった変化を示した。老齢動物の前庭ではSIRT1,2,4,5,6,7の発現増加と、SIRT3の軽度の減少、蝸牛ではSIRT1,3,5の発現低下を認め、蝸牛でのSIRT1,3,5の低下は蝸牛コルチ器、神経節での加齢による障害に対する防御能を低下させ、加齢性難聴の発現に強く関与していると考えられた。一方前庭器でのSIRT1,4,5の増加は活性酸素種の加齢による障害を軽減するために必要であり、抗老化作用に関係すると考えられた。

(3) VP 投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

すべてのマウスでVP投与期間に比例して内リンパ水腫が増大した。VP2週間投与ではICRマウスはCBAマウスより内リンパ水腫が高度であった。VP8週間投与ICRマウスでは、ライスネル膜が骨壁に附着するほどの高度な内リンパ水腫を認め、外有毛細胞および、ラセン神経節細胞は一部消失していた。前庭では内リンパ水腫は半規管で最も顕著であり、3群と4群ではすべてにおいて内リンパ水腫が確認できた。内リンパ嚢では、遠位部が著しく拡張、上皮細胞は菲薄化、側方細胞間隙が狭小化し、内リンパ腔の大きさは、VPを投与したすべてのマウスで増加を示した。

VP投与中止による内リンパ水腫の回復について、蝸牛、卵形嚢、球形嚢、半規管、内リンパ嚢のすべてにおいて8週間VP投与した後でも投与中止により内リンパ水腫は改善したが、外有毛細胞とラセン神経節の変性は残存していた。

中耳腔へのエピネフリンを注入により可逆的な前庭機能障害を認めた。

ラタノプロストの投与では蝸牛、卵形嚢、球形嚢、後半規管膨大部においてVPに起因する内リンパ水腫の形成阻害が認められた。

今回、メニエール病モデル動物の作成にVPを用いたが、VPは動物に内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病患者でも血中VP濃度が上昇していることは良く知られている。しかしながら、VPにより形成された内リンパ水腫は比較的小さく、内リンパ嚢閉塞モデルのような高度の内リンパ水腫は形成されなかった。この理由を明らかにするために、今回VP投与期間を延長したモデルを作成した。その結果、VPの8週間連続投与でより高度の内リンパ水腫を認めた。これまでの内リンパ嚢閉塞モデルにおいても高度の内リンパ水腫の発現には同様の期間がかかることが報告されており、VP投与動物でも内リンパ嚢閉塞モデルと同様な水腫を形成することが可能と考えられた。さらに、このような動物では蝸牛有毛細胞の変性や、蝸牛神経節細胞の減少といった所見も認められた。また、エピネフリンの投与により、可逆的な平衡機能異常を示すことも明らかになり、VP長期投与により、より優れたモデル動物が作れることが明らかになった。加えて、VP2週間投与では内リンパ水腫は形成されるものの、感覚細胞の変性や蝸牛神経節の減少は生じず、VP投与中止により内リンパ水腫も改善することから、VPの高値が長期間続くと永続的な聴力障害をきたすこと、早期のVP制御により内耳は正常に回復することなどが分かった。メニエール病の治療に際してはなるべく早期にVP値の正常化、言い換えればストレス軽減を行い、聴力の回復を図ることが重要であることが示唆された。また、ラタノプロストはメニエール病の新たな治療薬になりえる可能性があると考えられた。

(4)近赤外線分光法によるラバー負荷重心動

揺検査時の身体動揺制御中の大脳皮質応答の解析

今回、NIRSを用いてラバー負荷重心動揺検査時の種々の起立条件での身体動揺制御中の大脳皮質応答を解析した結果、oxy-Hb濃度の変化が認められたものは、体性感覚入力が増弱する課題であり、視覚入力のみが増弱する課題では変化が認められなかった。

NIRSを用いたSensory Organization Test (SOT)の諸条件における大脳皮質応答の右頭頂側頭領域での解析では、SOT2(前庭覚・体性感覚正常、閉眼)、SOT5(前庭覚正常、体性感覚減弱、閉眼)、SOT6(前庭覚正常、体性感覚減弱、視覚入力攪乱)で刺激によりoxy-Hb濃度の増加を認め、その領域は前頭弁蓋皮質/下前頭回、頭頂弁蓋皮質、上側頭回などであり、さらにSOT5、6では補足運動野、SOT6では腹/背側運動前野と体性感覚連合野、縁上回、一部の体性感覚野の賦活化を認めている。これらの領域の賦活化の理由として、頭頂側頭領域はヒト脳機能画像研究で報告された前庭覚関連皮質に一致しており、視覚と体性感覚が低下した状態では被験者が直立姿勢維持のために自己運動認知の際の感覚の重みを正常な前庭覚にシフトし再構成を行った結果と考えられ、視覚、前庭覚、体性感覚の再構成にこれらの領域が関与するとされている。本研究でも、視覚と体性感覚の両方が低下し、前庭覚への依存が強くなる課題D、Fで頭頂側頭領域の活性化が認められたが、前庭覚と視覚の入力から前庭入力のみになる課題Bでは変化は認められなかった。また、体性感覚のみが低下する課題Cでは頭頂側頭領域の活性化が認められ、加えて、体性感覚が視覚に交代する課題Eでも変化を認めた。これらの理由としては、測定条件(測定領域、測定時間)や、体性感覚の減弱法の相違(SOTでの床面動揺とラバー負荷)などの他、体性感覚の減弱の方が、視覚の減弱や消失よりも大脳の身体制御機構に大きな影響を及ぼす可能性もあると思われた。また、左右半球の反応性について、我々の検討では、個別の解析では、両半球が活性化された例が半数、右半球優位が残りの大部分、全員の加算平均での解析では右半球優位という結果となった。

(5)臨床的検討：老人性平衡障害に対する薬剤による治療効果

重心動揺検査での初診時における各種パラメーターの値を日本人の各年齢別の正常値と比較した結果、両者の間に有意差は認められず、年齢別正常値の範囲内であった。

治療による重心動揺検査での、各種パラメーターの変化は、開眼では治療2ヶ月後で、総軌跡長、単位軌跡長の減少傾向を認め、治療4ヶ月後で、外周面積、短形面積、実効値面積、総軌跡長、単位軌跡長の有意な減少が認められた。閉眼では治療2ヶ月後で、外周面積、短形面積、総軌跡長、単位軌跡長の有意な減少、実効値面積の減少傾向、単位面積

軌跡長の増加傾向が認められ、治療4ヶ月後では外周面積、矩形面積、実効値面積、総軌跡長、単位軌跡長の有意な減少が認められた。また、面積ロンベルグ率は治療2ヶ月後に有意に低下し、ラバー負荷検査では治療2ヶ月後で単位軌跡長の有意な減少と、治療4ヶ月後で閉眼ラバー比(速度)の有意な増加、単位軌跡長の減少傾向を認めた。

今回の検討で内耳循環改善剤、抗めまい剤、ビタミン剤、抗酸化剤など、加齢性難聴の治療を目的に投与された薬剤により、加齢に伴う生理学的な平衡機能の低下を認めた症例においても重心動揺検査の各種パラメータ変化が認められることが明らかとなった。今回の結果は、生理学的な加齢変化と考えられる加齢による平衡機能の低下であっても、治療により改善が認められる可能性があること、言い換えれば、加齢性変化を改善する可能性を示していると思われる。

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 7件)

1. Takumida M, Takumida H, Anniko M: Localization of histamine (H1, H2, H3 and H4) receptors in mouse inner ear. Acta Otolaryngol, 査読有 2016 (掲載確定) doi:10.3109/00016489.2015.1136433
2. Takumida M, Takumida H, Katagiri Y, Anniko M: Localization of sirtuins (SIRT1-7) in the aged mouse inner ear. Acta Otolaryngol, 査読有 136: 120-131, 2016 doi:10.3109/00016489.2015.1093172
3. 工田昌也, 片桐佳明: 加齢性難聴を認めた高齢者の平衡機能の薬物療法による変化-preliminary study-. Equilibrium Res, 査読有 74:266-273, 2015
4. 常磐達司, 工田祐司, 片桐佳明, 工田昌也: 近赤外線分光法によるラバー負荷重心動揺検査時の身体動揺制御中の大脳皮質応答の解析. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス, 査読無 29:37-41, 2015
5. Takumida M, Takumida H, Anniko M: Localization of sirtuin in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol, 査読有 134:331-338, 2014 doi:10.3109/00016489.2013.861928.
6. Katagiri Y, Takumida M, Hirakawa K, Anniko M: Long-term administration of vasopressin can cause Meniere's disease in mice. Acta Otolaryngol, 査読有 134:990-1004, 2014 doi:10.3109/00016489.2014.902989
7. 工田昌也: バゾプレッシン 2 型受容体とアクアポリンの内耳内局在. 生体の科学, 査読無 64: 396-397, 2013

[学会発表](計 10件)

1. 工田昌也, 片桐佳明, 平川勝洋: 長寿遺伝子(SIRT1-7)の内耳での局在と加齢による変化. 第74回めまい平衡医学会. 11月26日, 2015年, 岐阜
2. Takumida M, Katagiri Y, Anniko M: A new murine model for Meniere's disease - vasopressin induced endolymphatic hydrops-. 7th International Symposium on Meniere's disease and inner ear disease. Oct 28, 2015, Rome, Italy
3. 片桐佳明, 工田昌也, 平川勝洋: 精神科的治療が奏功した心因性めまい症例. 第73回日本めまい平衡医学会. 2014年11月6日, 横浜
4. 工田昌也, 片桐佳明, 平川勝洋: 加齢性平衡障害に対する薬物療法の効果. 第73回日本めまい平衡医学会. 2014年11月6日, 横浜
5. Takumida M, Katagiri Y, Hirakawa K, Anniko M. Long-term administration of vasopressin can cause Meniere's disease in mice. Inner Ear Biology Workshop 2014 in Kyoto. November 4, 2014, Kyoto, Japan
6. 常磐達司, 工田祐司, 片桐佳明, 工田昌也: 近赤外線分光法によるラバー負荷重心動揺検査時の身体動揺制御中の大脳皮質応答の解析. 第32回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会. 2014年8月30日, 大阪
7. 片桐佳明, 工田昌也, 平川勝洋: バゾプレッシン長期投与によるメニエール病モデル動物の作製. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2014年5月16日, 福岡
8. Rask-Andersen H, Katagiri Y, Anniko M, Takumida M: Effect of latanoprost on endolymphatic hydrops in an animal model. 16th International Symposium on Inner Ear Medicine and Surgery. March 21, 2014, Zell Im Zillertal, Austria
9. 片桐佳明, 工田昌也, 平川勝洋: 小児良性発作性めまい症と考えられた4症例. 第72回日本めまい平衡医学会. 11月14日, 2013年, 大阪
10. 工田昌也, 片桐佳明, 平川勝洋: メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の効果. 第72回日本めまい平衡医学会. 11月14日, 2013年, 大阪

[その他]

ホームページ等
広島大学研究成果情報発信ポータルひまわり
<http://hutdb.hiroshima-u.ac.jp/members/view/464/ja>

6. 研究組織

(1)研究代表者

工田昌也 (TAKUMIDA MASAYA)

広島大学・病院・講師

研究者番号: 00179590