

論 文 内 容 要 旨

題目 A new immunohistochemical method to evaluate the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats  
(免疫組織化学法を用いた一側内耳破壊ラットの前庭代償の新しい評価法の開発)

著者 Kazunori Matsuda, Tadashi Kitahara, Taeko Ito, Munehisa Fukushima, Junya Fukuda, Go Sato, Yoshiaki Kitamura, Koji Abe, Atsuhiko Uno, Koichi Tomita, Hiromi Sakata-Haga, Yoshihiro Fukui, Noriaki Takeda

令和元年6月発行 Acta Oto-Laryngologica 第139巻 6号 505 ページから 510 ページに発表済み

内容要旨

一側末梢前庭機能が障害されると障害側前庭神経核の活動性が低下し、両側前庭神経核の活動性の左右差により著しい平衡障害や眼振が生じるが、中枢前庭系の代償機構である前庭代償により軽快する。一側内耳破壊 (UL) 後に生じる眼振は、前庭代償の前期過程である小脳を介した健側前庭神経核の抑制により消失する。前庭代償の後期過程では、低下した障害側前庭神経核の活動性が回復する。本研究では、UL ラットを用いた免疫組織化学法により、前庭代償の後期過程である障害側前庭神経核の活動性の回復の新しい評価法を開発した。

UL ラットの眼振は、術後 42 時間で消失した。一方、UL ラットに NMDA 受容体拮抗薬である MK801 を投与すると、眼振が再出現する脱代償が誘発され、健側前庭神経核に Fos 陽性ニューロンが出現する。UL 後に NMDA 受容体を介して小脳が健側前庭神経核を抑制しており、MK801 による脱抑制により健側前庭神経核に Fos 陽性ニューロンが出現すると考えられている。この MK801 で誘導される健側前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数は、UL 後 14 日目に偽手術ラットと同じレベルまで低下した。この結果から、障害側前庭神経核の活動性が UL 後 14 日目までに回復し、NMDA 受容体を介した小脳による健側前庭神経核の抑制が消失したと考えられた。すなわち、UL 後の前庭代償の後期過程は、MK801 で誘導される健側前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数の減少で評価できると考えられた。

前庭神経核にはヒスタミン神経線維が分布しており、シナプス後膜にはヒス

## 様式(8)

タミン H1 と H2 受容体が、シナプス前膜には H3 受容体が存在している。本研究では、H3 受容体拮抗薬である thioperamide が前庭代償に与える影響を検討した。Thioperamide を浸透圧ミニポンプを用いて UL ラットに 3.5mg/kg/day で持続投与した。その結果、thioperamide は UL 後の眼振の消失時期に影響を与えず、MK801 で誘導される健側前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数を UL 後 7 日目と 12 日目で有意に減少させ、消失時期を 2 日早めた。以上の結果から、H3 受容体拮抗薬は前庭代償の前期過程には影響せず、後期過程を促進することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1432</b> 号	氏名	松田 和徳
審査委員	主査 鶴尾 吉宏 教授 副査 高木 康志 教授 副査 石澤 啓介 教授		

題目           A new immunohistochemical method to evaluate the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats

(免疫組織化学法を用いた一側内耳破壊ラットの前庭代償の新しい評価法の開発)

著者           Kazunori Matsuda, Tadashi Kitahara, Taeko Ito, Munehisa Fukushima, Junya Fukuda, Go Sato, Yoshiaki Kitamura, Koji Abe, Atsuhiko Uno, Koichi Tomita, Hiromi Sakata-Haga, Yoshihiro Fukui, Noriaki Takeda

令和元年6月発行 Acta Oto-Laryngologica 第139巻6号505ページから510ページに発表済

(主任教授 武田憲昭)

要旨           一側末梢前庭機能が障害されると障害側前庭神経核の活動性が低下し、両側前庭神経核の活動性の左右差により著しい平衡障害や眼振が生じるが、中枢前庭系の代償機構である前庭代償により軽快する。一側内耳破壊 (unilateral labyrinthectomy, UL) 後に生じる眼振は、前庭代償の前期過程である小脳を介した健側前庭神経核の抑制により消失する。前庭代償の後期過程では、低下した障害側前庭神経核の活動性が回復する。本研究では、ULラットを用いた免疫組織化学法により、前庭代償の後期過程である障害側前庭神経核の活動性の回復の新しい評価法を開発した。

UL ラットの眼振は、術後 42 時間で消失した。一方、UL ラットに NMDA 受容体拮抗薬である MK801 を投与すると、眼振が再出現する脱代償が誘発され、健側前庭神経核に Fos 陽性ニューロンが出現する。UL 後に NMDA 受容体を介して小脳が健側前庭神経核を抑制しており、MK801 による脱抑制により健側前庭神経核に Fos 陽性ニューロンが出現すると考えられている。この MK801 で誘導される健側前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数は、UL 後 14 日目に偽手術ラットと同じレベルまで低下した。この結果から、障害側前庭神経核の活動性が UL 後 14 日目までに回復し、NMDA 受容体を介した小脳による健側前庭神経核の抑制が消失したと考えられた。すなわち、UL 後の前庭代償の後期過程は、MK801 で誘導される健側前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数の減少で評価できると考えられた。

前庭神経核にはヒスタミン神経線維が分布しており、シナプス後膜にはヒスタミン H<sub>1</sub> と H<sub>2</sub> 受容体が、シナプス前膜には H<sub>3</sub> 受容体が存在している。本研究では、H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬である thioperamide が前庭代償に与える影響を検討した。浸透圧ミニポンプを用いて thioperamide を UL ラットに 3.5mg/kg/day で持続投与した。その結果、thioperamide は UL 後の眼振の消失時期に影響を与えず、MK801 で誘導される健側前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数を UL 後 7 日目と 12 日目で有意に減少させ、消失時期を 2 日早めた。以上の結果から、H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は前庭代償の前期過程には影響せず、後期過程を促進することが示唆された。

本研究は前庭代償の新しい評価法を開発し、H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬がめまい平衡障害を治療できる可能性を示したものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。