

論文内容要旨

Long-term administration of vasopressin can cause Ménière's disease in mice.

(バゾプレッシン長期投与はマウスにメニエール病を起こす)

Acta Oto-Laryngologica, 134 : 990-1004, 2014.

主指導教員：平川 勝洋 教授

(応用生命科学部門 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：秀 道広 教授

(統合健康科学部門 皮膚科学)

副指導教員：竹野 幸夫 准教授

(応用生命科学部門 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

片桐 佳明

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

はじめに

1938年の山川とHallpikeによる内リンパ水腫の発見以来、メニエール病（メ病）の原因は内リンパ水腫（EH）とされている。しかし、EHの成因については現在も不明な点が多い。これまでの研究で、メ病の発症には内リンパ嚢の機能不全や閉塞、抗利尿ホルモンであるバゾプレッシン（VP）などが関与していることが分かっているが、本研究では、メ病の成因を解明するために、マウスを用いて、①VP投与期間とEHの程度の関係、②VPによるEHと内リンパ嚢・管閉塞モデルとの比較、③コルチ器、ラセン神経節の変性。VP投与中止によるEHの回復、④プロスタグランジンFP受容体の選択的アゴニストであるラタノプロストがメ病の新たな治療薬になる可能性、について検討した。

研究方法

研究にはプライエル反射正常、8週齢のマウスを用いた。動物は7群にわけ、それぞれ、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VP 50 μ g/kgを2週間投与（3群）、8週間投与（4群）を作成した。回復過程の検討ではVP2週間投与後6週間（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、めまい発作の誘発を目的として一万倍エピネフリンをコントロール群と1-4群のマウスの左鼓室内に投与した。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ンブタール深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、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した。その後、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行った。

結果

すべてのマウスでVP投与によりEHが形成され、その程度は投与期間に比例して高度になった。ICRマウス（3群）はCBAマウス（2群）よりEHが高度で、4群は3群より高度であった。

VP8週間投与マウス（4群）は、ライスネル膜が前庭階に張り出し骨壁に付着するほどの高度EHを発現した。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。

前庭器ではEHは一般的に後半規管膨大部で最も強く、1群と2群では球形嚢と後半規管膨大部で内リンパ水腫が認められた。3群と4群ではすべてでEHが確認できた。

VP投与マウスの内リンパ嚢（ES）では、内腔が拡張し、上皮の細胞は菲薄化し、細胞側間隙（LISs）が狭小化していた。

蝸牛、卵形嚢、球形嚢、後半規管膨大部、内リンパ嚢（ES）のすべてにおいて2週間あるいは8週間VPを投与しても投与を中止することでEHは改善した。

VP8週間投与後8週間経過した6群ではEH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。

4群の動物の左鼓室内にエピネフリンを注入することで可逆的な前庭機能障害を認めた。

7 群においてラタノプロストを投与することで卵形嚢、球形嚢、後半規管膨大部において VP による EH の発現が抑制できた。

考察

今回、我々はメ病モデル動物の作成に VP を用いた。VP は動物に EH を形成し、メ病患者でも血中 VP 濃度が上昇していることが知られている。しかし、VP による EH は比較的小さく、内リンパ嚢閉塞モデルで認められる高度の EH は形成されなかった。この理由を解明するため、今回 VP 投与期間を延長したモデルを作成した。その結果、VP8 週間連続投与で高度の EH が作製できた。これまでの内リンパ嚢閉塞モデルでも高度の EH の発現には長期間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 EH を形成できると考えられた。さらに、このような動物では蝸牛有毛細胞や、蝸牛神経節細胞の変性などの所見も認められた。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の作製が可能となった。一方、VP2 週間投与での EH は VP 投与中止により改善すること、VP8 週間投与による EH も VP 投与中止により改善するが、蝸牛有毛細胞や神経節の障害は残存することから、早期の VP 制御により内耳は正常に回復すること、VP の高値が長期間続くと永続的な障害をきたすこと、などが明らかとなり、メ病の治療では早期に 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。