

甲 第 号

伊藤 妙子 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	齋藤 康彦
論文審査担当者	委員	教授	吉川 正英
	委員(指導教員)	教授	北原 糺

主論文

Vestibular Compensation after Vestibular Dysfunction Induced by Arsanilic Acid in Mice

アルサニル酸を用いたマウス内耳破壊後の前庭代償過程

Taeko Ito, Kouko Tatsumi, Yasumitsu Takimoto, Tadashi Nishimura, Takao Imai,

Toshiaki Yamanaka, Noriaki Takeda, Akio Wanaka and Tadashi Kitahara

Brain Sciences

2019 Nov 18;9(11). pii: E329.

論文審査の要旨

分子生物学的アプローチが容易であるマウスを用いて簡便かつ再現性の高い前庭代償のモデル動物を作製するために、ヒ素の一種であるアルサニル酸を局所投与する方法を検討した。0.4 M のアルサニル酸溶液を鼓室内に注入し、5 分留置後に溶液を吸引除去した結果、半規管や耳石器のみ破壊され、前庭神経節細胞や蝸牛有毛細胞などにはほとんど影響がみられなかった。この動物で眼振や頭部傾斜、尻尾をつるした時の反応などの行動学的変化、さらには前庭神経核での cFos 発現の組織学的変化を経時的に調べたところ、前庭代償の過程が再現された。マウスにおいてモデル動物の作製に成功した本研究は、前庭代償のメカニズム研究の発展に大きく寄与するとともに、前庭障害後の症状回復へ向けた臨床応用への波及効果が十分に期待される。

公聴会での主な質疑応答について記すと、(1) アルサニル酸により末梢前庭が選択的に障害される理由については、内耳に投与したアルサニル酸を 5 分後に完全に吸引除去する方法を開発したことにより蝸牛などへの拡散を防ぐことができたのではないかと、との回答があり、(2) c-fos など最初期遺伝子 (IEG) の中枢前庭系神経回路における意義についての質問に対して、IEG に制御されるエンケファリンなどが機能的、神経栄養因子的に前庭代償に関与している可能性があり、そこから創薬につながる可能性がある、との回答があり、(3) 片側末梢前庭破壊後に生じる前庭神経核での cFos 発現が破壊側において高まる理由についての質問に対しては、質問の意図を十分に理解できなかったためその場では適切な回答が得られなかったが、発表後の個別の議論では健常側に比べ破壊側において小脳へ投射するニューロンの活動が高まるため cFos 発現が破壊側で高まると考える、との適切な回答を得た。以上より、主論文は博士課程の学位論文としてふさわしいものであり、申請者は博士の学位を授与するのに十分なレベルに達していると考えられる。

参 考 論 文

1. Endolymphatic volume in patients with meniere's disease and healthy controls: Three-dimensional analysis with magnetic resonance imaging
Ito T, Inui H, Miyasaka T, Shiozaki T, Hasukawa A, Yamanaka T, Kichikawa K, Kitahata T.
Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2019 Nov 7;4(6):653-658.
2. Relationship between changes in hearing function and volumes of endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage.
Ito T, Inui H, Miyasaka T, Shiozaki T, Fujita H, Yamanaka T, Kichikawa K, Kitahara T.
Acta Otolaryngol. 2019 Sep;139(9):739-746.
3. Results in caloric test, video head impulse test and inner ear MRI in patients with Meniere's disease
Kitano K, Kitahara T, Ito T, Shiozaki T, Wada Y, Yamanaka T.
Auris Nasus Larynx. 2020 Feb;47(1):71-78.
4. Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Reveals the Relationship Between the Control of Vertigo and Decreases in Endolymphatic Hydrops After Endolymphatic Sac Drainage With Steroids for Meniere's Disease
Ito T, Inui H, Miyasaka T, Shiozaki T, Matsuyama S, Yamanaka T, Kichikawa K, Takeda N, Kitahara T.
Front Neurol. 2019 Feb 4;10:46.

5. Magnetic resonance imaging of the endolymphatic space in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss
Inui H, Sakamoto T, Ito T, Kitahara T.
Auris Nasus Larynx 46 (2019) 859-865.
6. Magnetic resonance-based volumetric measurement of the endolymphatic space in patients with Meniere's disease and other endolymphatic hydrops-related diseases
Inui H, Sakamoto T, Ito T, Kitahara T.
Auris Nasus Larynx 46 (2019) 493–497.
7. Head-Up Sleep May Cure Patients With Intractable Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A six-Month Randomized Trial
Horinaka A, Kitahara T, Shiozaki T, Ito T, Wada Y, Yamanaka T, Nario K.
Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2019 May 7;4(3):353-358.
8. A new immunohistochemical method to evaluate the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats
Matsuda K, Kitahara T, Ito T, Fukushima M, Fukuda J, Sato G, Kitamura Y, Abe K, Uno A, Tomita K, Sakata-Haga H, Fukui Y, Takeda N.
Acta Otolaryngol. 2019 Jun;139(6):505-510.
9. Meniere's disease with unremitting floating sensation is associated with canal paresis, gravity-sensitive dysfunction, mental illness, and bilaterality

Kitahara T, Sakagami M, Ito T, Shiozaki T, Kitano K, Yamashita A, Ota I, Wada Y, Yamanaka T.

Auris Nasus Larynx. 2019 Apr;46(2):186-192.

10. Idiopathic benign paroxysmal positional vertigo with persistent vertigo/dizziness sensation is associated with latent canal paresis, endolymphatic hydrops, and osteoporosis

Kitahara T, Ota I, Horinaka A, Ohyama H, Sakagami M, Ito T, Shiozaki T, Wada Y, Yamanaka T.

Auris Nasus Larynx. 2019 Feb;46(1):27-33.

11. めまい検査入院患者の疾患別日常生活障害度と精神心理状態

塩崎智之、伊藤妙子、和田佳郎、山中敏彰、北原 糺

Equilibrium Res Vol.78 (2) 86~92, 2019

12. 理学療法士によるめまい平衡リハビリテーション まほろば式

伊藤妙子、塩崎智之、和田佳郎、藤田信哉、山中敏彰、北原 糺

Equilibrium Res Vol. 77 (6) 549~556, 2018

13. 当院めまいセンターにおけるメニエール病内リンパ水腫陽性率の検討

伊藤妙子、乾 洋史、塩崎智之、藤田信哉、和田佳郎、山中敏彰、北原 糺

Equilibrium Res Vol. 77 (3) 158~164, 2018

14. 当院めまいセンターにおけるめまい疾患統計およびめまい検査異常検出率

阪上雅治、北原 紘、伊藤妙子、西村忠己、和田佳郎、山中敏彰

Equilibrium Res Vol. 77(3) 136 ~142, 2018

15. Magnetic resonance volumetric measurement of endolymphatic space in patients without vertiginous or cochlear symptoms
Inui H, Sakamoto T, Ito T, Kitahara T.
Acta Otolaryngol. 2016 Dec;136(12):1206-1212.
16. Volumetric measurements of the inner ear in patients with Meniere's disease using three-dimensional magnetic resonance imaging
Inui H, Sakamoto T, Ito T, Kitahara T.
Acta Otolaryngol. 2016 Sep;136(9):888-93.
17. Endolymphatic space size in patients with Meniere's disease and healthy controls.
Ito T, Kitahara T, Inui H, Miyasaka T, Kichikawa K, Ota I, Nario K, Matsumura Y, Yamanaka T.
Acta Otolaryngol. 2016 Sep;136(9):879-82.
18. Effects of repeated snowboard exercise in virtual reality with time lags of visual scene behind body rotation on head stability and subjective slalom run performance in healthy young subjects
Wada Y, Nishiike S, Kitahara T, Yamanaka T, Imai T, Ito T, Sato G, Matsuda K, Kitamura Y, Takeda N.
Acta Otolaryngol. 2016 Nov;136(11):1121-1124.

19. A Two-Year Randomized Trial of Interventions to Decrease Stress Hormone Vasopressin Production in Patients with Meniere's Disease—A Pilot Study
Kitahara T, Okamoto H, Fukushima M, Sakagami M, Ito T, Yamashita A, Ota I, Yamanaka T.
PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0158309.

20. Surgical results and psychological status in patients with intractable Meniere's disease
Yokota Y, Kitahara T, Sakagami M, Ito T, Kimura T, Okayasu T, Yamashita A, Yamanaka T.
Auris Nasus Larynx. 2016 Jun;43(3):287-91.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年3月5日

学位審査委員長

脳神経生理学

教授 齋藤 康彦

学位審査委員

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員(指導教員)

耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学

教授 北原 糺