

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 江上直也

本研究はメニエール病の病理組織学的特徴である内リンパ水腫形成と主症状であるめまい発作発症に関わるバゾプレシン (VP) の関与について解明することを目的にメニエール病モデル動物を作成し、病理組織形態学的に内リンパ腔面積の増加率について検証し、自発眼振及び体平衡障害を機能評価の対象とし、内リンパ水腫形成に関わるアクアポリン (AQP) 及び VP の役割について考察したものであり、下記の結果を得ている。

1. モルモットの内リンパ囊(管)を電気焼灼することで手術的に閉塞する内リンパ囊(管)閉塞術後、4週飼育した後に VP2 型受容体 (V2) 作動薬であるデスマプレシンを投与した群では1週飼育した群や生理食塩水を投与した内リンパ囊(管)閉塞術単独群と比較して病理組織形態学的に蝸牛及び球形囊において有意に高度の内リンパ水腫形成を認め、内リンパ囊の機能不全による慢性的な内リンパ吸収障害及び V2 効果による内リンパ産生亢進が内リンパ水腫形成に関与していることが示された。
2. 内リンパ囊(管)閉塞術単独群では飼育期間に関わらず自発眼振及び体平衡障害を認めなかったものの、内リンパ囊(管)閉塞術後、デスマプレシンを投与した群では飼育期間に関わらず自発眼振及び体平衡障害を伴うめまい発作を一過性に認めたことからめまい発作発症に VP による内耳水代謝亢進が関与していることが示された。
3. ラット蝸牛の血管条基底細胞に AQP2 及び VP2 型受容体 (V2R) が局在していることを蛍光免疫組織染色にて確認し、分子細胞生物学的に AQP2 及び VP が内リンパ水腫形成に関与することが示唆された。
4. V2R 拮抗的阻害薬であるトルバプタンを内リンパ囊(管)閉塞術後、4週飼育した後に経口全身投与もしくは正円窓経由局所し、蝸牛及び球形囊における内リンパ水腫軽減効果について病理組織形態学的に検討し、低用量経口投与及び局所投与では内リンパ水腫軽減効果を認め、内リンパ水腫形成に VP-AQP2 システムが関与していることが示された。
5. 一方、高用量経口投与では蝸牛及び球形囊において内リンパ水腫の増悪を認めた。低用量経口投与及び局所投与では血漿浸透圧値及び血漿 VP 値に変化を認めなかったものの、高

用量では血漿浸透圧値及び血漿 VP 値ともに高値であったことより、利尿過多による血漿浸透圧の上昇に伴う、内因性 VP 産生亢進により、二次性内リンパ水腫形成に至ったものと示唆された。

以上より、本研究では内リンパ嚢（管）閉塞術による内リンパ水腫モデル動物に V2 作動薬を急性に相加させることでめまい発作をきたす新しい内リンパ水腫動物を作成することに成功し、メニエール病の内リンパ水腫形成及び発症病態には内リンパ嚢の機能不全及び V2 効果による急激な内耳水代謝の亢進が相加的に作用していることが推察された。また、内リンパ水腫形成に VP-AQP2 システムを介した水代謝機構が関与していることが考えられ、V2R 拮抗的阻害薬であるトルバプタンの至適投与量及び投与経路について今後、さらに検討することでメニエール病の新しい治療薬として応用できる可能性が示唆された。

本論文はこれまでの内リンパ水腫モデル動物では実現できていなかった自発眼振及び体平衡障害を伴うめまい発作を伴うメニエール病の臨床像に合致した病態を再現したメニエール病モデル動物における内リンパ水腫形成に関わる VP の関与について明らかにしている。したがって本論文はメニエール病における内リンパ水腫形成の原因及び発症病態解明及び新しい治療薬の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。