



A new model of equilibrium dysfunction in the rat induced by photochemical damage to the inner ear's microcirculation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河野, 裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1441

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 164号	学位授与年月日	平成 6年 1月21日
氏 名	河 野 裕		
論文題目	<p>A new model of equilibrium dysfunction in the rat induced by photochemical damage to the inner ear's microcirculation (光増感反応を応用した内耳微小循環障害により誘発される平衡障害の新規ラットモデル)</p>		

医学博士 河野 裕

論文題目

A new model of equilibrium dysfunction in the rat induced by photochemical damage to the inner ear's microcirculation

(光増感反応を応用した内耳微小循環障害により誘発される平衡障害の新規ラットモデル)

論文の内容の要旨

〔序〕内耳微小循環障害は突発難聴やめまいを引き起こすと考えられている。これまで内耳血栓による難聴やめまいの動物モデルの報告はほとんどなかった。我々は光増感物質ローズベンガル (RB) と可視光照射装置を用いて活性酸素種を発生させ、血管内皮障害による血栓形成モデルを内耳に応用した。

〔方法〕Wistar 系雄性ラットを用い、ペントバルビタール麻酔後、RB 溶液を1時間あたり48 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ の速度で持続静脈内投与した。中耳を開放し内耳を障害しないように鼓膜および耳小骨の内のツチ、キヌタ骨を除去した。RB の投与開始20分後より、卵円窓より3 mmの距離から前庭に向かって緑色光 (波長のピークは540 nm) を照射した。40分照射後に照射、持続静注を終了した。ただちに手術部の組織、皮膚を縫合し、その24時間後に眼振の有無を観察した。さらに平衡機能検査として遊泳時のラットの挙動を観察した。病理組織学的検討のため照射終了後に生理食塩水、ホルムアルデヒド水溶液を心臓より灌流して組織を固定後、内耳を摘出、脱灰、パラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。アセチルサルチル酸 (ASA) とヘパリンの本モデルに及ぼす影響も検討した。ASA は1.0, 3.0, 5.0 mg/kg、ヘパリンは30, 100, 300 IU/kgの投与量で、生理食塩水で溶解後、各々光照射開始30分、5分前に静脈内投与した。対照群には同量の生理食塩水 (1 mg/kg) を投与した。

〔結果〕RB 注入あるいは緑色光のみでは眼振の発生率及び平衡機能には影響を与えなかった。対照群 (薬物非投与群) では、全例健側向きの眼振があり、遊泳検査においても全例平衡障害を認め、障害を受けた内耳の方に、水中で回転した。ヘパリンは100 IU/kg以上投与によって眼振の発生を有意に抑制した。組織学的には卵形囊、球形囊、三半規管の有毛細胞の脱落を観察し虚血性変化を認めた。

〔考察〕病理組織検査により内耳特有の虚血性変化が観察され、ヘパリン、ASA の前投与によって眼振と平衡障害の発症が抑制されることから、観察された内耳機能の障害の原因は、血管内皮細胞が損傷され血栓が生成、内耳の微小循環を障害したためと考えられる。本モデルは迷路骨胞を破壊する必要がなく、侵襲の少ない内耳障害モデルである。再現性が高く、血流障害性の内耳疾患に対する薬物療法の検討を目的とした種々の薬物の評価が可能である。また、前庭代償の研究にも役立つと考える。

論文審査の結果の要旨

(目的) 難聴やめまいの原因は未だ十分に解明されていないが、内耳の循環障害もその原因の一つとして注目されている。これまで内耳への栄養血管を結紮することなどにより、内耳の機能や形態を検討した報告は多い。しかし、内耳の微小血管に血栓を形成させ、内耳の微小循環障害モデルを作成して、難聴やめまいの研究をした報告はほとんどない。申請者はこの点に着目して光増感物質ローズベンガル (RB) と可視光照射装置を用いて内耳血管の血栓形成による微小循環障害モデルを作り、平衡障害につき検討を行った。

(対象及び方法) Wistar 系雄性ラットを用い、ペントバルビタールで麻酔後、RB 溶液を持続的に静

脈内に注入した。中耳を開放して RB 投与開始20分後より、卵円窓に緑色光 (540 nm) を40分照射した。その24時間後に眼振の有無と、ラット遊泳時の挙動を観察した。また抗血小板薬、アセチルサリチル酸 (ASA) および抗凝固薬、ヘパリンを投与して、この実験モデルへの影響を検討した。RB 注入のみ、及び緑色光照射のみのモデルも作成した。実験終了後内耳を摘出して病理学的検討も行った。

(結果)

1. RB 注入と緑色光照射を同時に行った群では全例に健側向きの眼振が認められ、遊泳検査においても全例障害側の方向に回転する平衡障害を認めた。
2. RB 注入のみ及び緑色光照射のみの群では眼振も平衡障害も全く認められなかった。
3. ヘパリンまたは ASA の前投与によって眼振と平衡障害の発現が有意に抑制された。
4. 病理組織学的に内耳に虚血性変化が観察され、卵形囊、球形囊、三半規管の有毛細胞の脱落が観察された。
5. 本実験で観察された内耳機能障害の原因は血管内皮細胞が損傷されて血栓が形成され、内耳の微小循環を障害したためと考えられた。

(結論)

1. この研究は光増感反応を応用して内耳微小循環障害を作成した新しい方法であること。
2. このモデルは侵襲が少なく、また再現性の良い内耳障害モデルであること。
3. 本モデルは血流障害による内耳疾患の薬物療法の検討あるいは諸種薬物の評価にも利用できることなどがわかり、今後の研究にも充分応用できる新しい実験モデルであることが判明した。

以上の論文内容につき以下の如き質問が行われた。

- 1) 緑色光の波長は変えられるか。
- 2) キセノンランプを使用した理由は何か。
- 3) 内耳障害は循環障害のためか、それとも光による組織障害か。
- 4) 血小板に対する光の作用はどうか。
- 5) どの程度血栓を作ったら良いか。(血栓の形成はどの程度制御できるか)
- 6) 光増感反応で血栓を作るのは一般的か。
- 7) RB で血圧が下がるのはなぜか。
- 8) 三半規管のリンパ液の中に RB は入っていないか。
- 9) 眼振の方向は変化するか。
- 10) ヘパリンや ASA の使用量は適当か。
- 11) 前下小脳動脈と大腿動脈の血栓は違うのか。
- 12) 眼振と身体の回旋運動の時期的関係はどうか。
- 13) この実験では内耳に感染は起こらないか。

以上の質問に対する申請者の回答はおおむね適切であり、問題点も充分理解しており、本論文は博士(医学)の学位授与に値する内容を備えているものと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 野 末 道 彦

副査 教授 植 村 研 一 副査 教授 寺 川 進

副査 教授 藤 瀬 裕 副査 助教授 浦 野 哲 盟