



Photochemically induced double lateral wall lesions in the guinea pig cochlea

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 竹下, 有 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1220

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	医博第 367号	学位授与年月日	平成14年 3月26日
氏名	竹下 , 有		
論文題目	Photochemically induced double lateral wall lesions in the guinea pig cochlea (光増感反応を用いたモルモット蝸牛管側壁の複数障害)		

博士(医学) 竹下 有

論文題目

Photochemically induced double lateral wall lesions in the guinea pig cochlea

(光増感反応を用いたモルモット蝸牛管側壁の複数障害)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

感音難聴のひとつの原因として蝸牛の血流障害があげられる。これまで我々は光増感反応を用いた蝸牛の限局性障害モデルを作成し、形態学および生理学的検討を加えてきた。従来は光を蝸牛外側壁に一カ所だけに当てていたが、ヒトにおいて血管条の変性は散発性に多発しているため、より臨床に近づくために今回は、従来行ってきた蝸牛限局性障害モデルを改良して蝸牛外側壁の2ヶ所に障害を作るモデルを作成し、それを形態学的及び生理学的に検討した。

〔材料ならびに方法〕

ハートレー系白色モルモットの雌(48匹)にペントバルビタール35mg/kg腹腔内投与にて全身麻酔を施行し、腹側より皮膚切開をおいた。頸静脈よりカテーテルを挿入し、ローズベンガルの投与経路とした。さらに左中耳骨包を露出後、バーにてこれを削開して蝸牛を明視下においた。蝸牛の第二回転に幅1ミリの黒い紙を置き、光源からファイバーにて誘導した緑色光を集光レンズにて直径1mmに絞り、光度8000ルクスでまずは黒紙の頂側に10分間照射し、その後基底側に同様に照射した。同時にカテーテルから20mg/kgのローズベンガルもしくは同量の生理食塩水を注入した。形態学的検討には3日後、7日後、14日後および28日後にモルモットを断頭して蝸牛を摘出し、走査電子顕微鏡にて観察し、有毛細胞の残存数を計測した(n=19)。また、DAB染色にて血管条の血管の状態を観察した(n=4)。生理学的には蝸牛内電位を3日後、7日後、14日後に測定し検討した。(n=24)。

〔結果〕

形態学的にはローズベンガル注入後に緑色光を照射した全例において、2つの照射部位の間に約900 μ mの障害されていない血管条が観察された。しかし、コルチ器の外有毛細胞は3日後では走査電子顕微鏡下では傷害はかなり軽度であったが、7日、14日および28日後のものについては障害間の血管条に対応したコルチ器上に外有毛細胞の消失を認めた。また、14日後においては、外有毛細胞の第1列および2列の残存数が、第3列のものに比べ有意(P<0.001)に減少していた。しかし、内有毛細胞やラセン板縁などの細胞は全く傷害を認めなかった。コントロールとして生食を注入したものは血管条、コルチ器などに全く傷害をうけなかった。蝸牛内電位の変化は3日および7日後では、コントロール群に対して有意に低下していた(P<0.001)が、2週間後では差がなかった。障害部の血管条の血管網は、両側ともに消失していたが、障害間のそれは正常に保たれていた。

〔考察〕

緑色光を蝸牛の血管条の2カ所に照射することによって血管条に約1ミリ離れた2つの障害を作成す

ることができた。障害間においては、外有毛細胞に傷害が現れたが、内有毛細胞には傷害を認めなかった。さらに外有毛細胞の第1および2列目が比較的ゆっくり障害されており、この形態学的特徴よりフリーラジカルやグルタミン酸等の影響が考えられたが、今のところはっきり断言できない。また、障害間の蝸牛内電位が早期には低下するが、2週間では元に回復している。蝸牛内電位の低下はエタクリン酸などの利尿剤の投与によっても起こり、聴力閾値の上昇を来することが知られているが、今回のような有毛細胞の障害を引き起こすという報告はない。また、どうして障害間でこのような蝸牛内電位の変化がおこるのかも確固たる説明ができない。蝸牛内電位の低下により初期は聴力閾値の上昇を認めるが、蝸牛内電位が正常に戻るときには外有毛細胞の傷害が認められるようになり、聴力閾値の上昇が起こるといふ2つの聴力障害のメカニズムがこのモデルにおいて認められた。また、複数の文節的な血管条の血流障害でも、広範囲の蝸牛障害が生じることが推察された。今後、障害の大きさによる変化や障害間の距離の変化によりどのように形態や蝸牛内電位を含めた生理学的機能の変化が起こるのか調査することが必要であると思われる。

〔結論〕

光増感反応を用いてモルモット蝸牛血管条に2つの障害をもつ内耳障害モデルを作成した。障害間において外有毛細胞の傷害および蝸牛内電位の低下を認めた。本モデルは今後の感音難聴発症機構の研究に役立つものとする。

論文審査の結果の要旨

感音難聴に関与しているとされる蝸牛の血流障害について研究するために、これまでこの研究グループは、光増感反応を用いた蝸牛の限局性傷害モデルを作成して、形態学および生理学的検討を加えてきた。ヒトにおいて血管条の変性は散発性に多発しているため、今回の申請者の研究ではより臨床に近い実験モデルを作成することを意図して、蝸牛外側壁の2ヶ所に傷害を作って形態学および生理学的に検討した。

実験方法はこれまでの研究と同じように、モルモットを用い、ローズベンガルの静脈投与下で蝸牛第2回転の約1mm離れた2ヶ所に緑色光を照射して血管条の傷害を作成した。形態学的検討には3日後、7日後、14日後および28日後の摘出標本について、走査型電子顕微鏡にて形態を観察し、さらに有毛細胞の残存数を計測した。またDAB染色にて血管条の血管の状態を観察した。蝸牛内電位を3日後、7日後、14日後に測定し検討した。

この方法により緑色光を蝸牛の血管条の2ヶ所に照射することによって、血管条に約1mm離れた2つの傷害を作成することが出来た。傷害間においては、外有毛細胞には傷害が認められたが、内有毛細胞には傷害を認めなかった。そして傷害間の蝸牛内電位においては3日後、7日後では低下していたが、14日後では回復していた。

1ヶ所に傷害を作成した場合には、傷害は分節的で限局していたが、今回の研究で傷害間の有毛細胞に傷害を認めたことは、2カ所の血管条の傷害による2次的変化であると考えられた。また、傷害間で蝸牛内電位が低下し、後に回復していることは、可逆性の機能変化が蝸牛で起こり得ることを示している。血管条の変性が散発性に多発した場合、血管条の傷害が微小でも広範囲の蝸牛傷害が生じることが推察された。

この実験モデルによる研究は、感音難聴には血管条の多発傷害が関与しているという機序を裏付けるものと考えられ、今後の感音難聴の発症機序の研究に役立つものであるという点が論文審査会で評価された。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 蝸牛の血管条の形状および血流の方向は
- 2) 傷害間を設定する黒紙の幅 1 mm の意味は
- 3) DAB 染色の特色は何か、これを選んだ理由は
- 4) 傷害部で消失した血管条の血管は将来再生されるのか
- 5) 光照射部位には何故炎症反応がないのか
- 6) ローズベンガルの血管条内の残留時間は
- 7) コルチ器の頂部と基底部の解剖学的差異は
- 8) 有毛細胞の傷害が内側と外側とで違う理由は
- 9) 外リンパの液と内リンパの液では違いがあるか
- 10) 外有毛細胞と内有毛細胞の機能の違いは
- 11) 蝸牛内電位の低下の臨床的意味は

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文に相応しいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 平 光 忠 久
副査 橋 本 賢 二 副査 三 浦 克 敏