

乙 第 号

岡本英之 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

報告番号	乙第	号	氏名	岡本 英之
論文審査担当者	委員長		教授	吉栖 正典
	副委員長		教授	上野 聡
	委員		教授	中川 修
	委員		准教授	山中 敏彰
	委員		教授	細井 裕司
	(指導教員)			

主論文

Hypoxia-Induced Long-Term Potentiation in the Vestibular Nucleus

前庭神経核における低酸素性長期増強

岡本 英之、山中 敏彰、細井 裕司

Journal of Nara Medical Association

64 巻、49-56 頁、

2013 年 11 月 発行

## 論文審査の要旨

椎骨脳底動脈不全 (Vertebrobasilar Insufficiency: VBI) による一過性の脳幹虚血は、前庭神経核 (Vestibular Nucleus: VN) の低酸素状態をきたし、めまいや平衡障害の原因となる。しかし、その詳細な病態や発症機序については、明確にされていない。そこで学位申請者は、VN に対する低酸素の影響、および低酸素で誘発される神経活動におけるグルタミン酸の役割を *in vivo* で電気生理学的手法を用いて検討した。実験には、麻酔した猫を用い、人工呼吸器で呼吸管理を行った。銀製微小記録電極を VN に刺入し、ニューロンの自然発火数を連続的に記録し、微小電極に沿って取り付けられたマイクロピペットに non-NMDA 受容体拮抗薬である DNQX および NMDA 受容体拮抗薬である MK801 を充填し、微小電気泳動法を用いて投与した。その結果、VN ニューロンの自然発火は、5%O<sub>2</sub> を 3 分間吸入させることにより、一過性に亢進した後、減少し、消失する反応を示した。低酸素の停止後、発火は再び出現し、持続的に亢進することがわかった。低酸素中の一過性の発火亢進および、低酸素停止後の持続的な発火亢進を、それぞれ、低酸素性脱分極 (Hypoxic Depolarization: HD) および低酸素後増強 (Post Hypoxic Potentiation: PHP) とすると、HD は、DNQX と MK801 により有意に抑制された ( $P < 0.01$ )。このことから、HD は VN ニューロンのシナプス前終末から過剰に遊離されたグルタミン酸に起因するニューロン障害を示すことが推察されている。さらに PHP が HD と有意に相関を認めた ( $R=0.609$ ,  $p < 0.01$ ) ことから、PHP の増強は VN ニューロンにおいて HD により誘導されるグルタミン酸受容体を介したシナプスの可塑性変化によって生じていることが示唆されている。この電気生理学的研究から HD と PHP が、VBI における急性めまいと持続性めまい発症のメカニズムの一つを示すことが推察されている。本研究の内容は VBI による平衡障害の基礎・臨床において有用な発見であり、その病態解明に寄与するところが大きいと判断される。

## 参 考 論 文

1. Effect of a glutamate blocker, ipenoxazone hydrochloride on the hypoxia-induced firing in the medial vestibular nucleus

Inoue S, Yamanaka T, Okamoto H, Hosoi H.

Acta Otolaryngol Suppl. 553:58-60, 2004

2. The effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on brainstem blood flow disturbance in an animal model of vertebrobasilar insufficiency

Yamanaka T, Murai T, Sawai Y, Okamoto H, Hosoi H

Eur Arch Otorhinolaryngol, Apr 17, 2013, doi:

10.1007/s00405-013-2489-x. [Epub ahead of print]

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文もあわせて椎骨脳底動脈不全における平衡障害の病態解明の進歩に寄与するところが大きく、十分に学位に相当する内容であると考えられる。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教 授 吉 栖 正 典

学位審査副委員長

遺伝情報病態学

教 授 上 野 聡

学位審査委員

循環器システム医科学

教 授 中 川 修

学位審査委員

耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学

准 教 授 山 中 敏 彰

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 細 井 裕 司