

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of Betahistine on the Development of Vestibular Compensation after Unilateral Labyrinthectomy in Rats

(ベタヒスチンが一側内耳破壊後のラットの前庭代償に与える影響)

著者 Junya Fukuda, Kazunori Matsuda, Go Sato, Tadashi Kitahara, Momoyo Matsuoka, Takahiro Azuma, Yoshiaki Kitamura, Koichi Tomita and Noriaki Takeda

令和3年3月11日発行 Brain Sciences 第11巻 第3号 360ページに発表済

内容要旨

一側内耳の三半規管などの末梢前庭が障害されるとめまいが発症し、眼振や平衡障害が生じるが、末梢前庭機能が回復しなくても、中枢前庭系の可塑性に基づく機能代償である前庭代償により次第に軽快していく。前庭代償は前期過程と後期過程に分けられ、前期過程は自発眼振数の減少過程で評価できる。最近、後期過程はNMDA受容体拮抗薬であるMK801により健側前庭神経核に発現するFos陽性ニューロン数の減少過程で評価できることが明らかになった。

ベタヒスチンは、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗作用を持つ抗めまい薬であり、前庭代償に影響を与える可能性が報告されている。申請者らは、一側の内耳を破壊したラット(ULラット)を前庭代償モデル動物として用いて、ベタヒスチンが前庭代償の前期過程と後期過程に与える影響を検討した。

ULラットに浸透圧ミニポンプを用いて生理食塩水およびベタヒスチンを100mg/kg/dayと200mg/kg/dayの用量で腹腔内持続投与した。自発眼振数および腹腔内投与したMK801により健側前庭神経核に発現するFos陽性ニューロン数を評価した。

得られた結果は以下の通りである。

1) UL後、ベタヒスチン100mg/kg/day、200mg/kg/day投与群、生食群の自発眼振は42時間で消失した。

2) ULラットのUL後7, 10, 12日目にMK801により健側前庭神経核に発現するFos陽性ニューロン数は、ベタヒスチン100mg/kg/day、200mg/kg/day

## 様式(8)

投与群では、生食群と比較して有意に低下した。

3) UL ラットの MK801 により健側前庭神経核に発現する Fos 陽性ニューロン数は、生食群は 14 日目に、ベタヒスチン 100mg/kg/day 投与群は 12 日目に、ベタヒスチン 200mg/kg/day 投与群は 10 日目に、偽手術群と同じレベルまで低下した。

以上の結果から、ベタヒスチンは前庭代償の前期過程には影響せず、後期過程を 100 mg/kg/day 投与群では 2 日間、200 mg/kg/day 投与群では 4 日間、用量依存性に促進したと考えられた。ベタヒスチンが前庭神経核のヒスタミン神経終末のシナプス前  $H_3$  受容体を阻害してヒスタミンの遊離を増加させ、前庭神経核を興奮させることで障害側前庭神経核ニューロンの活動性の回復を促進し、前庭代償の後期過程を促進した可能性が示唆された。この前庭代償の後期過程の促進作用が、ベタヒスチンの抗めまい作用に関係している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1519</b> 号	氏名	福田 潤弥
審査委員	主査 鶴尾 吉宏 副査 和泉 唯信 副査 石澤 啓介		

題目 Effects of Betahistine on the Development of Vestibular Compensation after Unilateral Labyrinthectomy in Rats

(ベタヒスチンが一側内耳破壊後のラットの前庭代償に与える影響)

著者 Junya Fukuda, Kazunori Matsuda, Go Sato, Tadashi Kitahara, Momoyo Matsuoka, Takahiro Azuma, Yoshiaki Kitamura, Koichi Tomita, Noriaki Takeda

令和3年3月11日発行 Brain Sciences 第11巻 第3号  
360 ページに発表済  
(主任教授 武田 憲昭)

要旨 一側内耳の三半規管などの末梢前庭が障害されるとめまいが発症し、眼振や平衡障害が生じるが、末梢前庭機能が回復しなくても、中枢前庭系の可塑性に基づく機能代償である前庭代償により次第に軽快していく。前庭代償は前期過程と後期過程に分けられ、前期過程は自発眼振数の減少過程で評価できる。最近、後期過程はNMDA受容体拮抗薬であるMK801により健側前庭神経核に発現するFos陽性ニューロン数の減少過程で評価できることが明らかになった。

ベタヒスチンは、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗作用を持つ抗めまい薬であり、前庭代償に影響を与える可能性が報告されている。申

請者らは、一側の内耳を破壊した (unilateral labyrinthectomy, UL) ラットを前庭代償モデル動物として用いて、ベタヒスチンが前庭代償の前期過程と後期過程に与える影響を検討した。

UL ラットに浸透圧ミニポンプを用いて生理食塩水およびベタヒスチンを 100mg/kg/day と 200mg/kg/day の用量で腹腔内持続投与した。自発眼振数および腹腔内投与した MK801 により健側前庭神経核に発現する Fos 陽性ニューロン数を評価した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) UL 後、ベタヒスチン 100mg/kg/day、200mg/kg/day 投与群、生食群の自発眼振は 42 時間で消失した。
- 2) UL ラットの UL 後 7, 10, 12 日目に MK801 により健側前庭神経核に発現する Fos 陽性ニューロン数は、ベタヒスチン 100mg/kg/day、200mg/kg/day 投与群では、生食群と比較して有意に低下した。
- 3) UL ラットの MK801 により健側前庭神経核に発現する Fos 陽性ニューロン数は、生食群は 14 日目に、ベタヒスチン 100mg/kg/day 投与群は 12 日目に、ベタヒスチン 200mg/kg/day 投与群は 10 日目に、偽手術群と同じレベルまで低下した。

以上の結果から、ベタヒスチンは前庭代償の前期過程には影響せず、後期過程を用量依存性に促進したと考えられた。ベタヒスチンが前庭神経核のヒスタミン神経終末のシナプス前  $H_3$  受容体を阻害してヒスタミンの遊離を増加させ、前庭神経核を興奮させることで障害側前庭神経核ニューロンの活動性の回復を促進し、前庭代償の後期過程を促進したと考えられた。本研究は、ベタヒスチンの抗めまい作用が前庭代償の後期過程の促進作用による可能性を示したものであり、その臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。