内耳電位とホルモン

森 望

Role of Hormones in the Inner Ear

Nozomu Mori

(Kagawa Medical University)

Recent studies of hormones in the inner ear are described. The possibility that hormones act on the cochlea through the adenylate cyclase-cyclic AMP system and through the regulation of blood flow in the cochlea is discussed, though no direct evidence supporting this hypothesis yet exists. The action of hormones on the vestibule is still unknown. In the endolymphatic sac, direct evidence supporting the action of catecholamines on the endolymphatic sac has recently been obtained. Our recent study revealed that catecholamines change the oxygen-dependent positive DC potential in the endolymphatic sac of the guinea pig in a reversible manner. The involvement of aldosterone in regulating the functions of the endolymphatic sac has also been suggested. It is assumed that the endolymphatic sac may be an important tissue for hormonal regulation in the inner ear.

Key words: inner ear, potential, hormone, adenylate cyclase

内耳機能がホルモンにより調節されるという考えは、内耳疾患の臨床症状・所見の変化を説明する際に非常に興味深い仮説と思われる。内耳とアミノ配糖体や利尿剤に対する薬理学的反応が類似している腎臓では、各種のホルモンの関与が知られている。Aldosterone, Atrial natriuretic factor, Vasopressin, Catecholamines, Prostaglandins, Renin, Angiotensinsなどがあげられる。今までホルモンの内耳電位に対する効果を調べた報告¹⁾²⁾はあるが、ホルモンの内耳機能への直接的な関与を示唆した報告はなかった。最近、内耳におけるホルモンレセプターに関する報告がされるようになってきた³⁾⁴⁾。内耳におけるホルモンの役割につき、特に内耳電位への役割に関して、われわれの研

究結果も含めて最近の研究報告から考察してみたい。

蝸 牛

ホルモンの関与が示唆される系として、まず、Adenylate cyclase-cyclic AMP system が考えられる。蝸牛に Adenylate cyclase が存在することは組織化学的⁵⁾⁶⁾ および生化学的研究^{7)~12)}により証明されており、さらに、血管条においてその活性が強いことが報告されている⁷⁾。内耳における Adenylate cyclase-cyclic AMP system を賦活化するホルモンとして Catecholamines⁸⁾¹¹⁾ と、Vasopressin⁸⁾ が報告されている。Catecholamines⁸⁾¹¹⁾ は β receptor を介して作用をおこすとされている。これに対して Catecholamines¹⁰⁾・Vasopressin¹⁰⁾¹¹⁾ は血管条

の Adenylate cyclase の活性を上昇させないとする報告もあり、一定した結果は得られていない。Isoproterenol が、小さいが有意の endocochlear potential (EP) の上昇を起こしたとする報告¹³⁾ もあるが、われわれのおこなった実験では、外リンパ灌流 (5 mM) (図1) および静脈投与 (12.5 μ g/kg) (図2) でも有意な上昇は認めなかった。Vasopressin では 10 μ M 以上の高濃度の外リンパ灌流で可逆的に EP の低下をきたした¹⁴⁾ が、静脈投与では二倍以上の著明な血圧上昇をおこす 40 mU の投与にて数%の一過性の EP の低下をおこすのみであり、生理的な状態で役割をもっているとするのは、まだ、疑問があると思われる。

最近、Doi et al.¹⁵⁾ は Adenylate cyclase-cyclic AMP system を賦活する物質である Forskolin の外リンパ灌流にて、可逆的に 20 mV 程度の EP の上昇を起こすと報告した。ホルモンにより、この様な EP の上昇がおこらないのは、Adenylate cyclase-cyclic AMP system が生理的な役割を持っていないのか、Catecholamines・Vasopressin 以外のホルモンが関与し

ているのかのいずれかと推察される。

Aldosterone の Receptor が内耳に存在することが報告され⁴⁾、Aldosterone の Antagonist である Canrenoate の外リンパ灌流により EP が可逆的に低下することが示された¹⁶⁾。Aldosterone が EP に対して何らかの作用を持っている可能性が考えられるが、Canrenoate の静脈内投与では著明な低下を示さなかった¹⁷⁾ ので、Aldosterone が生理的な役割を持っているとするのは困難であると思われる。

図2 Isoproterenol (12.5 μ g/kg) の静脈内投与に対する EP (Endocochlear potential) と ESP (Endolymphatic sac DC potential) への効果

図1 Isoproterenol (5 mM) の外リンパ灌流に対する蝸牛電位 (EP : Endocochlear potential, CM : Cochlear microphonics, SP : Summating potential, AP : Action potential) の反応

血管系を介したホルモンの内耳への影響として、Catecholamines (α receptor)²¹⁾, Angiotensin II¹⁹⁾, Prostaglandins²⁰⁾²¹⁾ が考えられる。Catecholamines は血管収縮により血流の低下をおこし、Action potential (AP) の低下をおこすとの報告がある²⁾。Angiotensin II は全身血圧の上昇により二次的に蝸牛血流の増加をきたすと報告されている¹⁹⁾。Prostaglandins に関しては血管条・らせん靱帯において、血管拡張物質とされている Prostacyclin (PGI_2)・Prostaglandin E_2 (PGE_2) の生成が行われているとの報告がされている²⁰⁾。アスピリンにより Prostaglandins 生成の抑制がおこり、また、音響刺激によりその生成が亢進することが報告されており、Prostaglandins が蝸牛血流を制御している可能性が指摘されている²⁰⁾。

前庭

蝸牛に比べて、前庭系ではホルモンに関する研究は少ないが、Adenylate cyclase の活性が前庭にも存在することが報告されている⁹⁾²²⁾²³⁾。また、前庭においても Prostaglandins (PGI_2 , PGE_2) が、主に dark cells で生成されているとの報告がある²⁴⁾。最近、内耳の圧変化が抗利尿ホルモンである Vasopressin の分泌を制御しており、内耳に圧レセプターが存在する可能性を示す報告がなされた²⁵⁾。

内リンパ嚢

今まで、内リンパ嚢におけるホルモンの関与に関する研究は、ほとんど、なされていなかった。Mees²⁶⁾ が Adenylate cyclase の活性の存在を示した研究があるのみであった。最近、内リンパ嚢中間部に酸素依存性の陽性直流電位 (+15~20 mV) の存在が Amano ら²⁷⁾ により報告された。この電位 (endolymphatic sac DC potential: ESP) の発生源は、まだ不明であるが、能動イオン輸送がその発生に関与していると考えられている²⁷⁾²⁸⁾。

われわれの最近の研究から、Catecholamines が可逆的に ESP を β 作用により低下させることがわかり²⁹⁾、Catecholamines が内リンパ嚢

の機能を制御していることが考えられる。図2・図3に Catecholamines の ESP に対する作用を示した。特に Epinephrine は少量で変化を起こすことから²⁹⁾ 生理的に作用している可能性が充分考えられる。また、Aldosterone の Antagonist である Canrenoate により、ESP が低下し、また、Aldosterone の前投与により、Canrenoate による ESP の低下が抑制されること³⁰⁾³¹⁾ から Aldosterone の内リンパ嚢における何らかの作用が存在することが推察される。これらの研究から、内リンパ嚢においてホルモンが重要な役割をしていることが考えられる。

おわりに

内耳においては、腎臓のように各種のホルモンの役割が明確にはなっていないが、最近の研究から、少しずつ、何らかのかたちでホルモンが関係しているらしいことがわかってきている。蝸牛においては、Adenylate cyclase-cyclic AMP system におけるホルモンの関与と血流に対するホルモンの関与がある。Adenylate cyclase-cyclic AMP system を活性化すると EP の上昇を示すことがわかっているが、Adenylate cyclase を蝸牛において活性化するものとして、候補に上がっているホルモンでは一定した EP の上昇はみられていないので、Adenylate cyclase を介したホルモンの蝸牛での生理的役割は、まだ疑問であると言わざるを得ない。また、血流を介したホルモンの役割についても、直接的なホルモンの関与はまだ証明

図3 ESP の Catecholamines (ISO : Isoproterenol, NE : Norepinephrine, EPI : Epinephrine) による変化

されていない。前庭系に関しては、まだ、研究も少なく、ホルモンの関与については全く不明であり、今後の研究が待たれている。内リンパ嚢における研究は少ないが、最近のわれわれの研究で、Catecholamines が内リンパ嚢直流電位を少量で可逆的に変化させることがわかり、内リンパ嚢における Catecholamines の役割の重要性が示唆される。内耳におけるホルモンの役割に関しては、さらに研究されなければならない分野であり、今後、多方面からの研究の発展が望まれる。

稿を終えるにあたり、御指導を賜った大阪大学医学部耳鼻咽喉科教室 松永亨教授、香川医科大学耳鼻咽喉科教室 酒井俊一教授、奈良医科大学耳鼻咽喉科教室 松永喬教授に深甚なる謝意を表します。また、研究にご協力いただきました土井勝美先生、太田和博先生、由良和代先生、魚住成彦先生に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 平島直子, 森満 保, 中島恒彦: Aldosterone, Aldactone の Cochlear Microphonics に及ぼす影響. 耳喉 **45**: 579~583, 1973.
- 2) Muchnik C, Hildesheimer M, Nebel L, et al: Influence of catecholamines on cochlear action potentials. Arch Otolaryngol **109**: 530~532, 1983.
- 3) Lamprecht J and Meyer zum Gottesberge AM: The presence and localization of receptors for atrial natriuretic peptide in the inner ear of the guinea pig. Arch Otorhinolaryngol **245**: 300~301, 1988.
- 4) Rarey K and Luttge WG: Presence of type I and type II/IB receptors for adrenocorticosteroid hormones in inner ear. Hearing Res **41**: 217~222, 1989.
- 5) Zajic G, Anniko M and Schacht J: Cellular localization of adenylate cyclase in the developing and mature inner ear of the mouse. Hearing Res **10**: 249~261, 1983.
- 6) Mees K: Cytochemical localization of adenylcyclase in the lateral wall of the inner ear. Arch Otorhinolaryngol **240**: 55~61, 1984.
- 7) Ahlstrom P, Thalmann I, Thalmann R, et al: Cyclic AMP and adenylate cyclase in the inner ear. Laryngoscope **85**: 1241~1258, 1975.
- 8) Zenner HP and Zenner B: Vasopressin and isoproterenol activate adenylate cyclase in the guinea pig inner ear. Arch Otorhinolaryngol **222**: 275~283, 1979.
- 9) Bagger-Sjöback D, Filipek CS and Schacht J: Characteristics and drug responses of cochlear and vestibular adenylate cyclase. Arch Otorhinolaryngol **228**: 217~222, 1980.
- 10) Tran Ba Huy P, Servin F, Ohresser M, et al: Adenylate cyclase in guinea pig stria vascularis. Biochemical characteristics and stimulation tests. Acta Otolaryngol (Stockh) **91**: 9~14, 1981.
- 11) Schacht J: Hormonal regulation of adenylate cyclase in the stria vascularis of the mouse. Hear Res **20**: 9~13, 1985.
- 12) Koch T and Zenner HP: Adenylate cyclase and G-proteins as a signal transfer system in the guinea pig inner ear. Arch Otorhinolaryngol **245**: 82~87, 1988.
- 13) Feldman AM: Cochlear biochemistry. Pharmacology of Hearing Experimental and Clinical Bases (ed by Brown RD and Daigneault EA). pp 71, John Wiley & Sons, New York, 1981.
- 14) Mori N, Ohta K and Matsunaga T: The effect of vasopressin upon the cochlear potentials in the guinea pig. Acta Otolaryngol (Stockh) **101**: 217~223, 1986.
- 15) Doi K, Mori N and Matsunaga T: Effects of forskolin and 1, 9-dideoxy-forskolin on cochlear potentials. Hearing Res **45**: 157~164, 1990.
- 16) 脇園茂樹, 小宗静男, 久 和孝, 他: カンレノ酸カリウムの蝸牛内電位および蝸牛内リンパイオン濃度に及ぼす影響について. 日耳鼻 **93**: 373~380, 1990.
- 17) Mori N, Uozumi N, Yura K, et al: The difference in endocochlear and endolymphatic sac d.c. potentials in response to furosemide and canrenoate as diuretics. Eur. Arch Otorhinolaryngol **247**: 371~373, 1990.
- 18) Carrasco VN, Prasanna J, Faber JE, et al:

- Cochlear microcirculation. Effect of adrenergic agonists on arteriole diameter. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **116** : 411~417, 1990.
- 19) Wright JW, Dengerink HA, Miller JM, et al : Potential role of angiotensin II in noise-induced increases in inner ear blood flow. *Hearing Res* **17** : 41~46, 1985.
 - 20) Escoubet B, Amsallem P, Ferrary E, et al : Prostaglandin synthesis by the cochlea of the guinea pig. Influence of aspirin, gentamicin, and acoustic stimulation. *Prostaglandins* **29** : 589~599, 1985.
 - 21) Tran Ba Huy P, Ferrary E, Escoubet B, et al : Strial prostaglandins and leukotrienes. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **103** : 558~566, 1987.
 - 22) Paloheimo S and Thalmann R : Influence of "loop" diuretics upon Na^+ K^+ -ATPase and adenylate cyclase of the stria vasuclaris. *Arch Otorhinolaryngol* **217** : 347~359, 1977.
 - 23) Marks SC and Schacht J : Effects of ototoxic diuretics on cochlear Na^+ K^+ -ATPase and adenylate cyclase. *Scand Audiol Suppl* **14** : 131~138, 1981.
 - 24) Ferrary E, Bernard C, Sterkers O, et al : Prostaglandins in the semicircular canal of the frog. *Hearing Res* **26** : 139~144, 1987.
 - 25) Bartoli E, Satta A, Melis F, et al : Volume receptors in guinea pig labyrinth; relevance with respect to ADH and Na control. *Am J Physiol* **257** : F341~346, 1989.
 - 26) Mees K : Die hormonelle Steuerung des Innenohrs. Fiktion oder Realitat? *Laryng Rhinol Otol* **63** : 626~632, 1984.
 - 27) Amano H, Orsulakova A and Morgenstern C : Intracellular and extracellular ion content of the endolymphatic sac. *Arch Otorhinolaryngol* **237** : 273~277, 1983.
 - 28) Mori N, Ninoyu O and Morgenstern C : Cation transport in the ampulla of the semicircular canal and in the endolymphatic sac. *Arch Otorhinolaryngol* **244** : 61~65, 1987.
 - 29) Mori N, Uozumi N and Sakai S : Catecholamines depress the endolymphatic sac DC potential in the guinea pig. *Am J Physiol* **259**, 1990.
 - 30) 森 望, 由良和代, 魚住成彦, 他 : 内リンパ囊におけるアルドステロンの役割について. *耳鼻臨床 補37* : 104~106, 1990.
 - 31) Mori N, Yura K, Uozumi N, et al : Effects of aldosterone antagonist on the DC potential in the endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **99**, 1990.

(連絡先: 森 望
〒761-07 香川県木田郡三木町池戸1750-1)
香川医科大学耳鼻咽喉科学教室