シンポジウム「内リンパ水腫と水代謝—基礎から臨床まで—」

内リンパ水腫形成における抗利尿ホルモンと水チャネルの役割

柿木 章伸

The role of water channels and vasopressin in endolymphatic hydrops

Akinobu Kakigi

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

A histopathological feature of Meniere's disease is endolymphatic hydrops. Furthermore, a human temporal bone study has revealed that the endolymphatic sac showed fibrosis and/or hypoplasia in a patient with Meniere's disease. Based on this histological finding, malfunction of the endolymphatic sac may cause endolymphatic hydrops. However, it is impossible to explain the fluctuation of Meniere's symptoms with this retention hydrops, so the mechanisms underlying the endolymphatic hydrops of Meniere's diseases is still unclear. Clinically, it is well known that stress aggravates the condition of Meniere's disease. It seems to be that there are some relationships between stress and endolymphatic hydrops. Endolymphatic hydrops could be taken as malfunction of water homeostasis in the inner ear. If this is the case, one of stress hormones, vasopressin, could regulate water homeostasis in the inner ear. Actually, plasma vasopressin levels have been reported as elevated in patients with endolymphatic hydrops including Meniere's disease. Experimentally, vasopressin type 2 receptor was expressed in the basal cell of the stria vascularis. Moreover, the water channel of aquaporin (AQP) 2, the relocalization of which is regulated by vasopressin, was also expressed in the stria vascularis. Further, other AQPs were also expressed in the stria vascularis. To investigate the effect of vasopressin on the inner ear, vasopressin was administered to rats or guinea pigs. Vasopressin induced enlargement of the intrastrial space and endolymphatic hydrops. These results indicate that vasopressin affects the stria vascularis and endolymphatic hydrops was induced as a consequence. The following is a summary. Basically, patients with Meniere's disease have malfunction of the endolymphatic sac with retention hydrops. If the patients are under stress, the secretion of vasopressin would increase. The increase of vasopressin level causes the enlargement of the endolymphatic hydrops. These conditions may induce the symptom of Meniere's disease. Based on these clinical and experimental results, we produced a new animal model for Meniere's disease with vestibular disorder.

Key words: endolymphatic hydrops, Meniere's disease, vasopressin, aquaporin

はじめに

メニエール病の病理組織学的特長が内リンパ水腫であることは、1938年の山川¹⁾とHallpike & Cairns²⁾の報告以来ひろく受け入れられている。内耳は内外リンパといった特殊な細胞外液を有しており、水代謝が盛んに行われていると考えられる。内リンパ水腫を内耳水代謝の破綻と捉え、水代謝に関与する因子が内耳に存在し、その異常により内リンパ水腫が生じると仮説を立てることができる。また、以前よりメニエール病の症状は心労、過労、不眠などの精神的・肉体的ストレスによって消長することは指摘されている³⁾。このことから、メニエール病においてはストレスによって内リンパ水腫が増悪すると考えられる。そこで、ストレスと内リンパ水腫の間に介在していると考えられる水代謝に関与する因子について、これまで我々が報告してきた臨床および基礎データを中心に述べ、最後に新たに作成しためまい発作を誘発するメニエール病モデルモルモットを紹介する。

メニエール病と内リンパ嚢

メニエール病の病理学的特徴が内リンパ水腫であることから、内リンパ水腫の原因として内リンパの吸収障害が考えられてきた。これまでもメニエール病患者の内リンパ嚢の発育不全や線維化を認める報告がなされてきた^{4)~6)}。確かに、Kimura⁷⁾の動物実験で証明されているごとく、内リンパ管および嚢の閉塞により内リンパ水腫は形成される。しかしながら、内リンパ嚢の機能障害に起因する単なる貯留水腫では、メニエール病の反復するめまい発作や変動性難聴を説明することは困難である。内リンパ水腫が増悪・軽減するためには、何らかの内リンパ産生過剰状態を引き起こす機序が必要となる。

ストレスとメニエール病

メニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患の発症や症状の増悪にストレスが関与することは、臨床上しばしば経験することであり、これまでもいくつかの報告がある^{3)8)~12)}。Takahashiらは、213名の内リンパ水腫患者について発症や症状の増悪とストレスの関連をアンケート調査し、関連があった患者は80%であった¹²⁾。メニエール

病とストレスの強い関連が予想される。われわれの体はストレスが加わると、視床下部-下垂体-副腎皮質系と交感神経-副腎髄質系によって内分泌反応が制御される。とくに、視床下部-下垂体-副腎皮質系はストレス状態を惹き起こす要因（ストレスラー）に対して最初に反応する。急性ストレスラーに対しcorticotropin-releasing hormone (CRH) とバゾプレッシン (VP) が視床下部より分泌され、ストレスラーに対する生体制御が始まる。急性ストレスラーが数週以上にわたり繰り返されると慢性ストレスラーとなる。これに対し、VPは増加するがCRHは相対的に低下する。メニエール病発作の誘因は、心労・不安・疲労などが続いている状態であり、慢性ストレスラーに曝されていると考えられ、VPが上昇していることが予想される。実際、メニエール病患者を無作為に選択し、ストレス問診票を用いてストレスの有無と血漿VPとの関連を見てみると、ストレス有り群では有意に血漿VP値が上昇している¹³⁾。また、血漿VPの異常高値はメニエール病のみならず、内リンパ水腫関連疾患全体で認められる¹⁴⁾。以上のことから、ストレス、VP、内リンパ水腫は深くかかわっていると考えられる。さらに、VPの作用は昇圧作用のみならず、抗利尿ホルモンと呼ばれるように水の再吸収に関与している。このことから、内リンパ水腫形成との関連に興味を持たれる。

VPと内リンパ水腫

VPが内リンパ水腫形成に関与することが正しいならば、内耳にVPのレセプターが存在しなければならない。VPのレセプターには2つのサブタイプがあり1型は血管収縮に作用し、2型 (V2R) は腎尿細管に分布し水代謝に関与している。したがって、V2Rが内リンパ水腫と関連があると予想される。実際、血管条基底細胞にV2Rが存在し、免疫電顕を用いた検討によりV2Rは頂側膜上に存在することが判明した¹⁵⁾。

VPはV2Rに結合した後、3量体Gタンパク質であるGsタンパク質を介し、アデニル酸シクラーゼを活性化させ、ATPがcAMP変換され、Aキナーゼを活性化する。Aキナーゼは細胞内小胞にある水チャンネルの1つであるアクアポリン2 (AQP2) を細胞膜に移行させ、細胞膜内外の浸透圧差により水が細胞膜を越えて移動する。上

図1 血管条内の水の流れ

V2R: 抗利尿ホルモン2型レセプター,
NKCC: Na-K-2 Cl 共輸送体, 矢印: 水の動き

述のごとく、VPの水代謝作用が発現するためには内耳にAQP2が存在することとなる。我々のラットを用いた研究では、内耳血管条基底細胞にAQP2が存在し、免疫電顕を用いた検討により基底膜上に存在することがわかった¹⁵⁾。

血管条の水代謝経路

内リンパは外リンパから供給されるという仮説に基づくと、水の移動は外リンパ腔から螺旋靱帯・血管条を経て内リンパ腔へと移動することになる。上述のごとくAQP2は外リンパが存在していると考えられている螺旋靱帯と接する血管条基底細胞基底膜上に発現しており、内リンパ液産生の第1関門となっている。浸透圧勾配により螺旋靱帯から血管条基底細胞に水が流入し、血管条辺縁細胞の頂側膜までの間この水の流れる経路が必要となる。腎においては、尿細管の管腔側にAQP2が発現し基底膜にはAQP3とAQP4が存在しており水の再吸収を行っている。そこで、AQP2以外のAQPの存在も必要となる。

血管条における局在に関して我々は、上述のAQP2のほかにAQP1は中間細胞の膜上¹⁶⁾に、AQP3は基底細胞の頂側膜¹⁵⁾に、AQP6は細胞質¹⁷⁾に、AQP7と9は辺縁細胞の頂側膜¹⁵⁾に存在することを免疫組織学的に確認した。血管条の模式図にてこれらのAQPと水の流れを示す(図1)。基底細胞と中間細胞はギャップ結合によってひとつのコンパートメントと考えられているの

で、AQP2から入った水はAQP3もしくはAQP1を通じて細胞間隙に出て行く。次に、辺縁細胞へと流入することとなるが、ここにはAQPは認められていない。近年、辺縁細胞の基底膜上に多数存在しているNa-K-2 Cl共輸送体(NKCC)は水ポンプとしての役割が認められており、細胞間隙から辺縁細胞への水の流入経路として考えられる¹⁸⁾。水は最終的に、辺縁細胞の頂側膜に存在するAQP7と9から内リンパ腔へと移動すると考えられる。

水の移動に必要なチャネルやポンプはそろったが、VPが内リンパ水腫形成に関与するとすれば、VP-AQP2システムが内耳で機能することが必要であり、VP-AQP2システムを介して内リンパ水腫が誘発されることを立証することが必要となる。

VP-AQP2システムと水腫

メニエール病ははじめとする内リンパ水腫関連疾患では血漿VPの異常高値が報告されており⁶⁾、VP-AQP2システムの破綻が内リンパ水腫に深く関与していると予想される。実際、VPの慢性投与は内リンパ水腫を形成する^{19)~21)}。これとは反対に、V2Rの競合的拮抗薬であるOPC-31260を鼓室内に投与すると著明な内リンパ虚脱を認める²²⁾。さらに、内リンパ液の産生部位と考えられている血管条では、VPの投与により中間細胞の浮腫や細胞間隙の拡大をもたらす²³⁾。このことは、血管条内に水が流入したことを示唆する所見と考える。これらの結果は、VPが内リンパ水腫の形成に関与していることを強く示唆するものである。

小 括

メニエール病患者では内リンパ吸収部位と考えられている内リンパ嚢の発育不全や線維化が存在し貯留水腫が形成される。この状態にストレスが加わることによりVPが分泌されAQP2を血管条基底細胞の基底膜上に発現させると考えられる。外リンパ腔からの水は、このAQP2を通過して血管条内に流入し、血管条内に存在する水チャネル・水ポンプ・ギャップジャンクションを経て内リンパ腔に移動し、内リンパ水腫を増悪させる。この内リンパ水腫増悪により、めまい・難聴・耳鳴といったメニエール病の症状が引き起こされると仮説が立てられる。

図2 内リンパ嚢閉塞術側（左耳）とは反対側に転倒しており刺激性めまいが誘発されていると考えられる。

図3 内リンパ嚢閉塞術側（左耳）に転倒しており麻痺性めまいが誘発されたと考える。

モデル動物

上述の臨床・基礎データから立てた仮説を検証する目的でモルモットを使用しメニエール病のモデル動物を作成した。

方法は、内リンパ嚢の機能低下は内リンパ嚢閉塞術を行い4週間飼育した。ストレスによる抗利

尿ホルモン高値は抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスモプレシン 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下注した。結果はいずれの動物にも一過性の自発眼振と体平衡異常が誘発され（図2，3），メニエール病発作の発症機序に関する仮説の妥当性を支持するものと考え²⁴⁾。

結 語

内リンパ水腫を内耳水代謝の破綻と捉え、水代謝に関与する抗利尿ホルモン、アクアポリン、水ポンプに関してこれまで我々が報告してきた臨床および基礎データを中心に述べた。メニエール病の病因の一つに内耳水代謝異常を加えることのできる結果が得られた。今後のさらなる研究が、メニエール病の病態解明と治療に貢献することが期待される。

謝 辞

稿を終えるに際し、共同研究者の東京大学山嵜達也先生、江上直也先生、高知大学竹田泰三先生、竹田節子先生、兵頭政光先生、西岡利恵先生、佐竹綾様、鳥取大学田口大臈先生、順天堂大学西村将彦先生に深謝いたします。

本研究の一部は、厚生労働省 科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「前庭機能異常に関する調査研究」、文部科学省 科学研究費基盤研究 (C) 21592159による研究成果である。

文 献

- 1) 山川強四郎：メニエール氏症候ヲ呈セシ患者ノ聴器。日耳鼻会報 44：2310-2312, 1938
- 2) Hallpike CS, Cairns H: Observations on the pathology of Ménière's syndrome. J Laryngol Otol 53: 625-655, 1938
- 3) Andersson G, Hagnebo C, Yardley L: Stress and symptoms of Ménière's disease: a time-series analysis. J Psychosom Res 43: 595-603, 1997
- 4) Masutani H, Takahashi H, Sando I, et al.: Vestibular aqueduct in Ménière's disease and non-Ménière's disease with endolymphatic hydrops: a computer aided volumetric study. Auris Nasus Larynx 18: 351-357, 1991
- 5) Yamamoto E, Mizukami C, Isono M, et al.: Observation of the external aperture of the vestibular aqueduct using three-dimensional surface reconstruction imaging. Laryngoscope 101: 480-483, 1991
- 6) Takeda T, Sawada S, Kakigi A, et al.: Computed radiographic measurement of the dimensions of the vestibular aqueduct in Ménière's disease. Acta Otolaryngol Suppl 528: 80-84, 1997
- 7) Kimura RS: Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. Ann Otol Rhinol Laryngol 76: 664-687, 1967
- 8) Fowler EP Jr, Zeckel A: Psychosomatic aspects of Ménière's disease. J Am Med Assoc 148: 1265-1268, 1952
- 9) Hinchcliffe R: Emotion as a precipitating factor in Ménière's disease. J Laryngol Otol 81: 471-475, 1967
- 10) Siirala U, Gelhar K: Further studies on the relationship between Ménière, psychosomatic constitution and stress. Acta Otolaryngol 70: 142-147, 1970
- 11) Crary WG, Wexler M: Ménière's disease: a psychosomatic disorder? Psychol Rep 41: 603-645, 1977
- 12) Takahashi M, Odagiri K, Sato R, et al.: Personal factors involved in onset or progression of Ménière's disease and low-tone sensorineural hearing loss. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 67: 300-304, 2005
- 13) Sawada S, Takeda T, Saito H: Antidiuretic hormone and psychosomatic aspects in Ménière's disease. Acta Otolaryngol Suppl 528: 109-112, 1997
- 14) Takeda T, Kakigi A, Saito H: Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol Suppl 519: 219-222, 1995
- 15) Nishioka R, Takeda T, Kakigi A, et al.: Expression of aquaporins and vasopressin type 2 receptor in the stria vascularis of the cochlea. Hear Res 260: 11-19, 2010
- 16) Sawada S, Takeda T, Kakigi A, et al.: Aquaporin-1 (AQP 1) is expressed in the stria vascularis of rat cochlea. Hear Res 181: 15-19, 2003
- 17) Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, et al.: Expression and immunolocalization of aquaporin-6 (Aqp 6) in the rat inner ear. Acta Otolaryngol 128: 832-840, 2008
- 18) Hamann S, Herrera-Perez JJ, Zeuthen T, et al.: Water permeability of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2 Cl}^-$ co-

- transporters in mammalian epithelial cells. *J Physiol* 568: 123–135, 2005
- 19) Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, et al.: The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflugers Arch* 436: 970–975, 1998
 - 20) Takeda T, Takeda S, Kakigi A, et al.: Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 140: 1–6, 2000
 - 21) Kitano H, Takeda T, Takeda S, et al.: Endolymphatic hydrops by administration of vasopressin in the rat. *Acta Histochem Cytohem* 34: 229–233, 2001
 - 22) Takeda T, Takeda S, Kakigi A, et al.: The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear Res* 182: 9–18, 2003
 - 23) Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, et al.: Time course changes of vasopressin-induced enlargement of the rat intrastrial space and the effects of a vasopressin type 2 antagonist. *Acta Otolaryngol* 3: 1–7, 2008
 - 24) Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, et al.: Morphological and functional changes in a new animal model of Ménière's disease. *Lab Invest* (in press) 2013
- 利益相反に該当する事項はない。