

Title	硬骨魚類内耳液の物質特異性とアミノ配糖体系抗生物質の移行について
Author(s)	宮本, 浩明
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32362
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	宮 本 浩 明
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 3 2 8 号
学位授与の日付	昭和 53 年 5 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	硬骨魚類内耳液の物質特異性とアミノ配糖体系抗生物質の移行について
論文審査委員	(主査) 教授 内藤 僑 (副査) 教授 正井 秀夫 教授 和田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

メニエール病、突発性難聴あるいはアミノ配糖体系抗生物質による聴器毒性などに代表される内耳疾患の原因、病態については臨床的ならびに実験的研究が種々なされてはいるが内耳の解剖学的特異性からくる研究の困難さのため、なお不明の点が多い。従って内耳疾患に対する適確な治療が得がたいのが現状である。

近年、内耳疾患と内耳液の関連性が特に注目されており、内耳液は元来、平衡器のみの内耳の段階の下等動物では平衡覚に対する物理的役割が主体と考えられているが、聴覚器、即ち蝸牛が発達した哺乳類では平衡器および聴覚器に対する物理的役割以外に聴覚に対する化学的役割も加わってくると思われる。

従って音響受容能が発現し始めたレベルの動物の内耳液の化学的特性を検討することは聴覚に対する内耳液の生化学的役割を知る一つ的手段と考えられる。

この目的のため、形態学上、蝸牛が未発達で球形嚢に聴覚があると言われている硬骨魚類を対象に選び、聴覚および平衡覚の受容・伝達に関与が深いと考えられている内リンパ液の電解質とアミノ酸組成および内耳侵襲性が知られているアミノ配糖体系抗生物質の一種である硫酸カナマイシンの内耳移行を検討した。

〔方法ならびに成績〕

硬骨魚類フナ (Prussian carp) の内リンパ液を宮崎の方法で採取し、同時に上行大動脈から得た血清を試料とし Parkin-Elmer atomic absorption spectrophotometer で Na^+ , K^+ を、Hitachi

KLA-3B amino acid autoanalyser でアミノ酸組成の分析を行ない、さらにモルモットの内外リンパ液を松生の方法の変法で採取し、心臓穿刺により得た血清と共に同様の方法で Na^+ 、 K^+ とアミノ酸の分析を行なった。又、カナマイシンの移行については 400mg/kg のカナマイシンをフナの口蓋粘膜に注射し、注射後10分、30分、60分、3時間、6時間、24時間の各群で血清と内リンパ液を採取し、各々のカナマイシン濃度を *Bacillus subtilis* ATCC-6633 による微生物検定法で測定した。なお、連続投与群としては3日間の連日投与を行ない、4日目に試料を採取しカナマイシン濃度を測定した。

この結果、フナ内リンパ液のイオン濃度は Na^+ ; $83.08 \pm 15.70\text{mEq/L}$ 、 K^+ ; $112.22 \pm 8.64\text{mEq/L}$ 、血清では Na^+ ; $124.00 \pm 56.46\text{mEq/L}$ 、 K^+ ; $1.90 \pm 0.86\text{mEq/L}$ であった。一方、モルモットについては内リンパ液 Na^+ ; $15.20 \pm 4.82\text{mEq/L}$ 、血清 Na^+ ; $135.0 \pm 60.44\text{mEq/L}$ 、 K^+ ; $5.90 \pm 2.65\text{mEq/L}$ であった。

又、アミノ酸組成分析の結果、フナ内リンパ液には8種類 (Lys, Asp, Thr, Ser, Glu, Gly, Ala, Leu) 血清には17種類 (Lys, His, Arg, Asp, Thr, Ser, Gln, Glu, Pro, Gly, Ala, Val, I. Leu, Leu, Met, Tyr, Phe) が検出された。これに対してモルモットでは外リンパに13種類 (Lys, His, Arg, Asp, Thr, Ser, Glu, Gly, Ala, Val, I. Leu, Leu, Phe), 内リンパ液に8種類 (Lys, Asp, Thr, Ser, Glu, Gly, Ala, Leu), 血清に18種類 (Lys, His, Arg, Asp, Thr, Ser, Gln, Glu, Pro, Gly, Ala, Val, I. Leu, Leu, Met, Tyr, Phe, Cys) が各々検出された。

カナマイシンの移行濃度は内リンパ液では注射後10分; $0.029 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 30分; $0.055 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 60分; $0.031 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 3時間; $0.020 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 6時間; $0.035 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 24時間; $0.005 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 血清では10分; $1.47 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 30分; $0.86 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 60分; $0.56 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 3時間; $0.44 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 6時間; $0.60 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 24時間; $0.04 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$, 又連日投与群では内リンパ液に $0.027 \times 10^3 \mu\text{g/ml}$ の濃度でカナマイシンが検出された。

〔総括〕

- ① 硬骨魚類のフナの内リンパ液には哺乳類 (モルモット) の内リンパ液における K^+ 値に比べると低いが相当高濃度の K^+ 値が認められた。聴覚のない軟骨魚類 (サメ) では高 K^+ 値が認められていないこと、および聴覚器の発達に伴ない内リンパ液の K^+ 値が上昇し、 Na^+ が減少することより音響受容に内耳液の特異なイオン構成が必要であることが裏付けられた。
- ② 内耳液のアミノ酸組成では血清中に極めて微量しか含まれていないグルタミン酸が特異的に存在することを認めた。グルタミン酸が内耳の音響受容に関与していることが推測された。
- ③ アミノ配糖体系抗生物質はフナ内耳に容易に移行するが、哺乳類と異なり排泄され易い傾向を認めた。
- ④ 以上の知見より次のような結論を得た。

聴覚のない軟骨魚類から聴覚の発達した哺乳類に至る過程の中途にある硬骨魚類内耳において、すでに内リンパ液の化学的特異性が現われ始めていることから内耳の聴覚機能と内耳液の化学物質の間に深い関連性があり、これらの内耳物質特異性が障害されることにより内耳機能低下、特に聴覚障害が発現することが予測される。

また、アミノ配糖体系抗生物質による内耳障害は内耳への移行よりも排出遅延が関与すると考えた。

論文の審査結果の要旨

内耳液の生理，病理には今日なお不明の点が多いが，有聴覚哺乳類では，物理的役割の他に化学的役割も重要視されている。本研究は聴覚が発現し始めたレベルの動物，硬骨魚類（フナ）を主体に，内リンパ液の電解質，アミノ酸組成，聴器毒カナマイシンの内耳移行，等を検討し次の成績を得た。

- ① 硬骨魚類（フナ）の内リンパ液 K^+ イオンは，無聴覚軟骨魚類（サメ）の低 K^+ 値と有聴覚哺乳類（モルモット）の高 K^+ 値（共に既知）の中間の値である。
- ② 内耳液のアミノ酸濃度はフナ，モルモット共，グルタミン酸が特異的に存在し，neurotransmitterとしての可能性が推定される。
- ③ アミノ配糖体系抗生物質（硫酸カナマイシン）はフナの場合は哺乳類と異り，内耳に容易に移行するが排泄されやすい傾向を認めた。

以上の成績は内耳の生理，病理に対する今後の研究発展に大いに役立つものとして注目に値するものと思う。