

Title	Time course changes of vasopressin-induced enlargement of the rat intrastrial space and the effects of a vasopressin type 2 antagonist
Author(s)	西村, 将彦
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49816">https://hdl.handle.net/11094/49816</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 〔 目 的 〕

メニエール病はめまい、難聴、耳鳴を特徴とする疾患である。その病理組織学的特徴はヒト側頭骨病理標本より、内リンパ水腫であることが解明されている。内リンパ水腫の原因の1つとして、内リンパ液の産生過剰が挙げられており、このことより論理的なメニエール病の治療は内リンパ水腫の軽減となる。これまでに、メニエール病患者で血漿 Vasopressin (VP) 値が上昇することが報告されており、また実験的にモルモットに VP を負荷すると内リンパ水腫が生じることが報告されている。腎臓において VP は、VP type 2 receptor を介して water channel である Aquaporin (AQP) 2 の発現を制御し、水輸送のコントロールを行っている (VP-AQP2 system)。ラット内耳に関しては、内リンパ液の産生部位と考えられている血管条基底細胞の基底側膜に VP type 2 receptor ( $V_2$ -R) と AQP2 が存在することが報告されており、内耳においても VP-AQP2 system が内リンパ液の産生に関与していることが予想される。本研究ではラットに VP を投与し、血管条におよぼす影響に関し、透過型電子顕微鏡を用いて組織学的に詳細に検討するとともに、VP type 2 receptor antagonist ( $V_2$ -R antagonist) の治療薬としての可能性を検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

本研究では Wistar 系ラットを使用し、ケタミン 100mg/kg・キシラジン 10mg/kg を筋注して麻酔した。

実験 1 では VP 50  $\mu$ g/kg を皮下投与し、10、20、30、60 分後における血管条の形態変化を、各群あたりラットを 4 匹ずつ使用して観察した。その結果、VP 投与 10、20、30、60 分後の各群では各々 4 耳中 2 耳 (50%)、4 耳 (100%)、1 耳 (25%)、0 耳 (0%) で細胞間隙の拡大が観察された。また、マイクロアナライザーを用いて血管条における細胞間隙の割合を定量的に解析したところ、VP 投与 10、20、30、60 分後の各群で各々平均 3.2%、16.2%、1.4%、0% であった。

実験 2 では最も高率に形態変化が生じ、また血管条内における細胞間隙の割合が最大であった VP 投与 20 分後の群に対し、 $V_2$ -R antagonist である OPC-31260 を投与する実験を行った。実験には 4 匹のラットを使用した。OPC-31260 100 mg/kg を経口投与し、1 時間後 VP 50  $\mu$ g/kg を皮下投与し、さらに 20 分後における血管条の形態変化を観察した。その結果、4 耳中 4 耳すべてに形態的な変化は観察されなかった。このことは OPC-31260 投与により、VP 投与 20 分後に生じるはずの細胞間隙の著明な拡大が抑制されたことを示唆している。

## 〔 総括 〕

VP 投与により、血管条基底細胞の基底側膜に発現する AQP2 を通じて外リンパ腔から血管

## 【79】

氏 名	西 村 将 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 22788 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Time course changes of vasopressin-induced enlargement of the rat intrastrial space and the effects of a vasopressin type 2 antagonist (Vasopressin 投与によるラット血管条細胞間隙の経時的変化と Vasopressin type 2 antagonist 投与における効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 峰 俊 樹 (副査) 教 授 倉 智 嘉 久 教 授 田 野 保 雄

条への水の流入が促進され、細胞間隙が拡大したと考えられた。これに対し  $V_2$ -R antagonist である OPC-31260 を投与すると、同薬剤が  $V_2$ -R に結合して VP を競合的に阻害し、AQP2 の機能を抑制することにより血管条への水の流入が低下し、細胞間隙形成が抑制されたと考えられた。以上の結果より、将来的に OPC-31260 がメニエール病の内リンパ水腫の治療薬として有効性を示す可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

メニエール病の病理組織学的特徴は内リンパ水腫であり、このことより論理的なメニエール病の治療は内リンパ水腫の軽減となる。本研究ではラットに Vasopressin (VP) を投与し、血管条におよぼす影響に関して透過型電子顕微鏡を用いて組織学的に検討するとともに、VP type 2 receptor antagonist である OPC-31260 の治療薬としての可能性を検討した。VP 投与による血管条の経時的変化の実験では、VP を皮下投与し、10、20、30、60 分後における血管条の形態変化を観察した。その結果、各群では各々 4 耳中 2 耳 (50%)、4 耳 (100%)、1 耳 (25%)、0 耳 (0%) で細胞間隙の拡大が観察された。次に血管条内における細胞間隙の割合が最大であった VP 投与 20 分後の群に対し、OPC-31260 を経口投与後、さらに VP を投与する実験を行った。その結果、4 耳中 4 耳すべてにおいて形態変化は観察されなかった。このことにより、OPC-31260 がメニエール病の内リンパ水腫治療薬として有効性を示す可能性が示唆された。以上の研究結果より本研究は学位の授与に値すると考えられる。