

Title	Strial Dysfunction in a Melanocyte Deficient Mutant Rat (Ws/Ws Rat)
Author(s)	北村, 健
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39627
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	北 村 健
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 9 9 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 5 月 1 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Strial Dysfunction in a Melanocyte Deficient Mutant Rat (Ws/Ws Rat) (メラノサイト欠損ラットにおける血管条機能異常)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久 保 武 (副査) 教 授 福 田 淳 教 授 北 村 幸 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

血管条は辺縁細胞, 中間細胞, 基底細胞の3層からなり中間細胞は大部分がメラノサイト由来である。血管条障害による難聴(血管条性難聴)と推定される疾患には血管条の萎縮と全身のメラノサイトの部分欠損を示すWaardenburg Syndromeやメラノサイトに対する自己免疫疾患と考えられる原田氏病があるが詳細な病態解明はなされていない。本研究では新たに発見された遺伝的にメラノサイトを欠損するWs/Wsラットを用いて血管条性難聴の有無について検討を行った。

【方 法】

生理実験および形態実験にはコントロール群としてBN strain +/+ラットを用いた。Ws/Wsラットは生後約2カ月の体重200~280gのものを用いた。ABR測定は関電極を頭頂部に不関電極を耳介に刺入しクリック音を100dB SPLから閾値まで与えた。蝸牛内静止電位(EP)測定は蝸牛基底回転中央階に挿入した160mMKClのガラス電極で測定した。クリック音刺激, 反応の記録, 解析には日本光電製ニューロパック4を用いた。聴覚機能測定後, 左心室より灌流固定し光顕, 電顕標本を作製した。

【成 績】

+/+ラットのABR波形は刺激音圧を下げ最後まで残存するのがⅢ波である例が多いため聴覚閾値測定はⅢ波を指標とした。ABRの閾値は+/+ラット 35.4 ± 3.0 dB SPL ($n = 12$), Ws/Wsラットは 73.1 ± 6.2 dB SPL ($n = 13$)でWs/Wsラットの難聴が確認された。ABRⅢ波における音圧潜時曲線ではWs/Wsラットの閾値は上昇しており潜時も延長していた。血管条機能の指標であるEPの平均値は+/+ラット 92.9 ± 4.4 mV ($n = 6$)に対し, Ws/Wsラット 19.5 ± 7.8 mV ($n = 13$)と低下を認めた。Ws/WsラットのEPはEP = 0の群8例, EP低下群4例(56.6mV, 38.5mV, 13.2mV, 49.0mV), EP正常群1例(83.8mV)の3群に分けられた。蝸牛基底回転の光顕像では+/+ラットに比べ, Ws/Wsラットの血管条は菲薄化していた。蝸牛基底回転の透過型電顕像ではWs/Wsラットの辺縁細胞は扁平で中間細胞が認められなかった。辺縁細胞と基底細胞間のinterdigitationは消失していた。血管条のメラニ

ン顆粒も消失していた。走査型電顕像ではコルチ器は+ / +ラット, Ws / Wsラットともに正常であった。

【総括】

Ws / Wsラットはメラノサイトを欠損するラットで+ / +ラットの brother - sister mating により発生した突然変異の色素部分欠損ラット (Ws / +ラット) を交配して作成された。Ws / Wsラットは Ws 遺伝子座を支配する C-kit gene の変異による突然変異ラットで C-kit gene は膜内外蛋白のチロシンキナーゼを encode する。Ws / Wsラットは C-kit gene の 12base を欠損するためチロシンキナーゼの生成が阻害され melanoblast から melanocyte への分化が阻害される。このためメラノサイトの欠損が起こる。血管条の中間細胞の大部分がメラノサイト由来であることよりメラノサイトを欠損する Ws / Wsラットでは血管条において中間細胞層の欠損が予想され本研究で形態学的に中間細胞の消失が確認された。また血管条機能の指標である EP が著明に低下していることより血管条機能の低下が認められる。従来, 血管条機能の低下状態を作るために Anoxia 負荷やウワバイン, フロセマイド等の薬剤負荷が用いられてきたが今回負荷動物ではない Ws / Wsラットが遺伝的に血管条機能低下を示した。さらに血管条難聴の存在が本実験により証明された。また中間細胞であるメラノサイトが EP 産生に不可欠であることが明らかになった。今後, 人における血管条性難聴の病態解明への応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

内耳は外胚葉から分化するため外胚葉起源の神経堤細胞から分化するメラノサイトは内耳の膜迷路部のほとんどすべての部位と構造上不可分の関係にあると推定される。血管条は辺縁細胞, 中間細胞, 基底細胞の3層からなり中間細胞は大部分がメラノサイト由来である。本研究では遺伝的にメラノサイトを欠損する Ws / Wsラットを用いて血管条の変性による内耳性難聴 (血管条性難聴) の有無について形態的, 電気生理学的検討を加えた。形態学的に Ws / Wsラットの血管条の菲薄化, 辺縁細胞の扁平化, 中間細胞の消失, interdigitation の消失を認め, Na⁺, K⁺ - ATPase の免疫組織染色で辺縁細胞の基底膜側の Na⁺, K⁺ - ATPase の著明な減少を明らかにした。電気生理学的に Ws / Wsラットの蝸牛内静止電位の低下, 内リンパ腔内 K⁺ イオン活量の著明な低下および難聴が確認された。

以上の研究は Ws / Wsラットでは中間細胞の欠損により辺縁細胞の Na⁺, K⁺ - ATPase が減少し, 内リンパ腔内の K⁺ イオン活量が低下し蝸牛内静止電位が低下した結果, 血管条性難聴が生じた機構を明らかにしたものである。本研究の結果は今後, 人における血管条性難聴と推定される Waardenburg 症候群や原田氏病の病態解明への応用が期待され, 学位を授与するのに値するものと考えられる。