

Title	Progressive hearing loss in mice carrying a mutation in the <i>p75</i> gene.
Author(s)	佐藤, 崇
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46299
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、 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	佐藤 崇 <small>さとう たかし</small>
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20152 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Progressive hearing loss in mice carrying a mutation in the <i>p75</i> gene. (進行性難聴を示す <i>p75</i> 遺伝子変異マウス)
論文審査委員	(主査) 教授 久保 武 (副査) 教授 祖父江憲治 教授 宮坂 昌之

論文内容の要旨

〔 目的 〕

p75 遺伝子は、神経栄養因子 (NGF、BDNF、NT3、NT4) の低親和性受容体 (*p75^{NTR}*) をコードし、発生段階において同受容体が内耳に発現することが報告されているが、聴覚系における生理的な役割については詳細に検討されていない。また、成獣内耳での発現や聴覚機能や内耳形態の維持に *p75^{NTR}* がどのように関与するのかもこれまで研究されていない。

今回我々は、聴覚系における *p75^{NTR}* の役割を明らかにする目的で、成獣内耳での同受容体の発現分布を検討し、さらに *p75* 遺伝子変異マウスにおける聴覚機能を電気生理学・形態学の両面から解析した。

〔 方法ならびに成績 〕

まず、野生型マウスの蝸牛における *p75^{NTR}* 蛋白の発現を蛍光免疫染色法にて検討した。幼弱期 (P0~P7) においては、ラセン神経節細胞および同細胞より内・外有毛細胞に伸びるラセン神経線維と両細胞間にあるシナプス領域に発現が見られた。Pillar cell および外ラセン溝を形成する outer border cell にも発現を認め、内ラセン溝を形成する時期に内ラセン溝細胞の発現に上昇が見られた。これらの非神経細胞における発現は生後より一週間の間に消失した。同様に、ラセン神経線維の発現も減弱していったが、一方で、成獣内耳のラセン神経節細胞および同細胞と有毛細胞間のシナプス領域においては発現が持続していた。また、mRNA レベルでも成獣内耳での *p75^{NTR}* の発現を nested-PCR 法を用いて確認した。以上により、成獣内耳において *p75^{NTR}* が生理的役割を果たしている可能性が示唆された。

つぎに、*p75^{NTR}* の聴覚系における役割を調べるために、*p75* 遺伝子の exon3 を欠損させた変異マウスの聴覚閾値を経時的に聴性脳幹反応 (ABR) を用いて解析し、同時に、形態的变化を観察した。聴覚機能が成熟する生後 4 週齢では、野生型マウスと変異マウス間で聴覚閾値に有意な差を認めず、コルチトンネルおよび内・外ラセン溝も正常に形成され、コルチ器内に形態的な異常は観察されなかった。一方で、野生型マウスと比較してラセン神経節細胞数が約 15%減少していることが確認された。内耳コルチ器の形成には *p75^{NTR}* の存在は必須ではないが、ラセン神経節細胞の生存、維持に同受容体が関与している可能性が示唆された。

p75 遺伝子変異マウスの聴覚閾値を経時的に調べると、生後4ヶ月齢より野生型マウスに比して有意な閾値上昇を認め、6ヶ月、1年と加齢に伴い比較的急速に進行する難聴を呈することが確認された。形態学的には、難聴の進行に伴い、基底回転側より頂回転側に向かって進行性にラセン神経節細胞の脱落と有毛細胞の消失が確認された。電子顕微鏡による観察では、有毛細胞直下のラセン神経節細胞とのシナプス領域の破綻が最初の変化であり、*p75^{NTR}* による同シナプスの保護・維持がラセン神経節細胞および有毛細胞の機能・形態の維持に重要であることが示唆された。

[総括]

高齢化社会の到来によりいわゆる老人性難聴の発症が増加しており、発症の予防や治療法の開発が期待されている。老人性難聴は、加齢による内耳を含めた聴覚路全体の老化により発症するが、遺伝的素因、環境因子により個々の難聴の度合い、進行の程度は大きく異なる。

本研究は、*p75^{NTR}* が成獣内耳に発現すること、*p75* 遺伝子変異マウスが進行性の難聴を呈すること、形態学的に高周波音の受容部位から中・低周波音の受容部位へ障害が拡大することを確認した。ヒト老人性難聴は高周波音域より始まり、徐々に中・低音域へ進行すること、また形態学的にも老人性難聴の側頭骨病理所見は上記 *p75* 遺伝子変異マウスの内耳形態と極めて類似していることから、*p75* 遺伝子は、聴覚機能や内耳形態の維持に重要な役割を果たし、老人性難聴を発症する遺伝的素因の一つである可能性が示唆された。*p75* 遺伝子変異マウスは、老人性難聴のモデルマウスとして極めて有用であり、同マウスの聴覚系の解析は、その発症予防や新しい治療法の開発に寄与するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

神経栄養因子（ニューロトロフィン）の低親和性受容体である *p75* 受容体の聴覚系における生理的な役割については、これまで詳細に研究されていない。本研究では、*p75* 受容体が聴覚機能や内耳形態の維持にどのように関与するのかを明らかにする目的で、内耳での同受容体の発現分布を観察し、さらに *p75* 受容体の生理的機能を解析するために、遺伝子操作により同受容体を欠損させたマウスの聴覚機能を電気生理学・形態学の両面から検討した。

p75 受容体は、幼弱期の内耳においてのみならず、成獣内耳においてもラセン神経節細胞および同細胞と有毛細胞間のシナプス領域に発現を認めた。また *p75* 遺伝子変異マウスは、生後4ヶ月齢より野生型マウスと比して有意な閾値の上昇を認め、6ヶ月、1年と加齢に伴い比較的急速に進行する難聴を示すことが確認された。難聴の進行に伴い、形態学的には、基底回転側から頂回転側に向かってラセン神経節細胞の脱落および有毛細胞の消失が進行することが確認された。

本研究で観察された *p75* 受容体変異マウスの聴力低下と内耳形態の変化は、ヒト老人性難聴の聴力図および側頭骨病理所見と極めて類似していた。*p75* 受容体が聴覚機能や内耳形態の維持に重要な役割を果たし、老人性難聴を発症する遺伝的素因の一つである可能性が示唆された。また、*p75* 遺伝子変異マウスは老人性難聴のモデルマウスとして極めて有用であると考えられた。上記の内容は、学位の授与に値するものと認める。