The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Expression and Translocation of Aquaporin-2 in the Endolymphatic Sac in Patients with Meniere's Disease
Author(s)	前川, 千絵
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58111
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【111】

氏　　名	前川（小林）千絵（まえかわ こばやし ちえ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４４３３　号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 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	Expression and Translocation of Aquaporin-2 in the Endolymphatic Sac in Patients with Meniere's Disease （メニエール病患者の内リンパ嚢におけるアクアポリン－２の発現動態と分子局在について）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　猪原　秀典 （副査） 教　授　遠山　正弥　　教　授　吉峰　俊樹

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

繰り返す回転性めまい、耳鳴、難聴を 3 主徴とするメニエール病は、疫学的にストレス下に発症しやすく、側頭骨剖検例で病理病態は内リンパ水腫であることが、1938 年に本学耳鼻咽喉科第 3 代教授・山川強四郎によって証明されている。原因は内耳水代謝機構の破綻と推察されるが、詳細に関しては 70 年以上経った現在もなお不明である。本研究の目的は、ストレスと内リンパ水腫を分子生物学的に関連付けることで、メニエール病の新規治療法を開発することである。

［方法ならびに成績］

まず、メニエール病患者の血中でストレス・ホルモンの一つである抗利尿ホルモン(AVP)が有意に上昇し、内耳の内リンパ吸収臓器である内リンパ嚢で V2 受容体の発現も有意に高値を示すことを Real‐time PCR と Western blotting にて分子形態学的に証明した。このとき、血中 AVP 値と内リンパ嚢 V2 受容体発現値とは有意な負の相関を認めた。次に、メニエール病患者の内リンパ嚢で、V2 受容体関連遺伝子である水チャネル分子、アクアポリン-2(AQP2)の発現が有意に高値を示すことを同様の方法で証明した。さらに、組織培養したヒト内リンパ嚢の AQP2 は、AVP 曝露時に管腔側から基底膜側へ移動し、forskolin 曝露時にも同様の動きを示すことを免疫組織化学法にて証明した。一方、V2 受容体特異的拮抗薬の OPC31260 やプロテイン・キナーゼ A(PKA)阻害薬の H-89 、KT-5720 では、AQP2 は逆に管腔側に移動することを免疫組織化学法にて証明した。さらに、ヒト培養内リンパ嚢における AQP2 と初期エンドゾーム抗原（EEA）の免疫 2 重染色にて、AVP 曝露により管腔側から基底膜側に移行した AQP2 はエンドゾームに貯蔵されることが分かった。

［総括］

今回の結果より、ストレス下で血中 AVP が上昇し、引き続き内リンパ嚢で V2 受容体、cyclic-AMP、PKA、AQP2 の活性化が次々に生じ、AQP2 は基底膜側へ移動し、エンドゾームに取り込まれ水吸収が低下し、内リンパの吸収低下が生じることがわかった。ヒト内耳には、血中 AVP が上昇すると内リンパ嚢 V2 受容体を減少させる負のフィードバック機構により、ストレスから内耳を守るメカニズムが備わっていると考えられる。ところが、何らかの原因で基礎的に内リンパ嚢の V2 受容体が過剰発現を起こすと、ストレス下で内リンパ水腫を引き起こし、メニエール病発症へと進んでしまう。

今後、メニエール病の理想的な動物モデルの開発、メニエール病の内リンパ嚢で V2 受容体が過剰発現する原因の解明、さらに内リンパ嚢における水代謝分子動態を明らかにすることでメニエール病の遺伝子治療につなげていきたい。

論文審査の結果の要旨

繰り返す回転性めまい、耳鳴、難聴を3主徴とするメニエール病は、ストレス下に発症し内耳病態は内リンパ水腫である。本研究の目的は、ストレスと内リンパ水腫を関連付けることで、メニエール病の新規治療法を開発することである。まずメニエール病患者の血中でストレス・ホルモンの一つである抗利尿ホルモン(AVP)の上昇と、内リンパ吸収臓

器である内リンパ嚢でV2受容体・V2受容体関連遺伝子である水チャネル分子アクアポリン-2(AQP2)の発現高値を明らかにした。さらにAVP曝露時にヒト内リンパ嚢のAQP2は管腔側から基底膜側へ移動し、最終的にエンドゾームに取り込まれることを明らかにした。以上の結果より、ストレス下で血中AVPが上昇し、内リンパ嚢でV2受容体、cyclic-AMP、PKA、AQP2の活性化が生じ、AQP2は基底膜側へ移動、エンドゾームに取り込まれ内リンパ水腫が発生することがわかった。このことは、今まで疫学的に知られていたストレスとメニエール病との関係を科学的に検証し、メニエール病の新規治療薬の開発に寄与する研究であり、学位に値するものと認める。