

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、 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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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

【111】

氏 名	まえかわ こばやし ち え 前川(小 林) 千 絵
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 4 3 3 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

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。