慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Calcineurin Activation Contributes to Noise-Induced Hearing Loss
Sub Title	音響外傷性難聴におけるカルシニューリンの役割
Author	南, 修司郎(Minami, Shujiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0020

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Calcineurin Activation Contributes to Noise-Induced Hearing Loss

（音響外傷性難聴におけるカルシニューリンの役割）

南　　修　司　郎

内容の要旨

モルモットの音響外傷モデルの蝸牛有毛細胞死におけるcalcineurinの役割を検討した。過度の音響は蝸牛有毛細胞を破壊し永久的な難聴を引き起こす。有毛細胞死は二次的に蝸牛神経の変性をきたすため、有毛細胞死を防ぐことが音響外傷における治療の最初の目的となる。

強大音刺激は蝸牛有毛細胞内のカルシウム濃度を上昇させる。calcineurinはカルシウムによって制御されるphosphataseである。免疫染色的手法でモルモットの有毛細胞内のcalcineurinの発現を検討した。音響外傷（4kHz OBN、120dB、５時間）直後、cuticular plate部分にcalcineurinの発現を認めた。この事からcalcineurinは音刺激に反応して発現したといえる。また音響外傷後、日数の経過とともにcalcineurin陽性の有毛細胞の数は減り、７日目までには音響負荷をかけていないコントロールと同様にcalcineurin発現はみられなくなった。それと同時に多数の有毛細胞死を認めた。

Calcineurin陽性の有毛細胞が死に行く細胞であるかどうかを調べるためにpropidium iodide（PI）による核染色を行った。PIは正常細胞膜を通過する事ができず、細胞死初期の現象である崩壊した細胞膜のみ通過する事ができるため、死に行く細胞を認識する。Calcineurin陽性の有毛細胞はPI染色においても陽性を示した。この結果により、calcineurinは有毛細胞死と密接に関係していると考えられた。

次に、calcineurinの活性を阻害するFK506とcyclosporin Aを局所的に浸透圧ポンプを利用して投与した。FK506、cyclosporin Aは共に音響外傷によるABRの閾値の変化を小さくし、有毛細胞死の数を減少させるという事が確認された。つまり、calcineurin阻害剤が音響外傷による難聴を生理的また形態的に防御する事が分った。calcineurinの活性化が音響外傷による難聴の経路において重要な役割を担っている事が示唆された。

論文審査の要旨

Calcineurinはカルシウムによって直接制御される唯一のphosphataseである。モルモット音響外傷モデルを用いて、有毛細胞内のcalcineurinの役割を検討した。音響暴露直後、cuticular plate部分にcalcineurinの発現を認めた。calcineurin陽性の有毛細胞はPI核染色においても陽性を示し、calcineurinは有毛細胞死と関係していると考えられた。さらに、calcineurinの役割を検討するためにcalcineurin阻害剤（FK506、cyclosporin A）を局所的に浸透圧ポンプにて投与した。FK506、cyclosporin Aは共に音響外傷によるABRの閾値上昇を抑制し、有毛細胞死の数を減少させることが確認された。以上の結果より、calcineurinの活性化が音響外傷による不可逆性の難聴発現に重要な役割を担っている事が示唆された。

審査ではまず本研究に使用した音響外傷モデルはどのような臨床像を想定しているのかと質問された。それに対して、実際の臨床においては慢性的な音響刺激による難聴が多いが、このモデルは爆撃音、ディスコ騒音等の急性音響性聴力障害にあたると回答された。次に、calcineurin阻害剤として使用したFK506とcyclosporin Aの違いについて、またこの研究ではcalcineurin阻害剤は局所投与、音響暴露前投与であるが、全身投与または音響暴露後投与で効果は期待できるのか、と質問された。FK506、cyclosporin Aはそれぞれcalcineurin阻害以外にも、神経栄養、ミトコンドリア膜安定などの働きもある。しかしFK506、cyclosporin A共に同様の効果を認めた事によりcalcineurinの不活化が音響外傷の防御に重要であると考えられる。また、全身投与では血液内耳関門の問題があり、蝸牛内に薬が移行するかどうか明らかではない。そして、音響外傷直後にcalcineurinの発現が最も高いため、音響外傷後投与により同様の効果を期待することは難しいが、今後検討する必要があると、各々回答された。また、calcineurin陽性の細胞とPI陽性の細胞が同一である点をより鮮明にする工夫について助言された。最後に、音響刺激によるcalcineurin発現の機序、calcineurinによる有毛細胞死の経路、またcalcineurin阻害剤をどのように臨床応用していくかも今後の重要な検討課題とされた。

以上のように、本研究には今後の課題が残されてはいるものの、音響外傷における蝸牛有毛細胞内のcalcineurinの役割を初めて明らかにしたことは、今後、他の感音難聴の発症機序の研究のみならず音響外傷の臨床においても有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　耳鼻咽喉科学　小川　郁
　　生理学　岡野　栄之　　外科学　河瀬　斌
　　内科学　鈴木　則宏
学力確認担当者：
　　審査委員長：岡野　栄之

試問日：平成17年 1月26日