

氏 名	キム 金 泰 秀
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2891 号
学位授与の日付	平成 17 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Alteration in the distribution of adherens junctional proteins in the repair process of mammalian inner ear sensory epithelia. (哺乳類内耳感覚上皮の組織修復機転における接着結合タンパクの分布変化)
論文調査委員	(主 査) 教授 吉村長久 教授 武藤 誠 教授 大森治紀

### 論 文 内 容 の 要 旨

内耳感覚上皮の有毛細胞は、聴覚、平衡覚の刺激を受容するのに不可欠な細胞で、その障害は機能障害に直結する。鳥類の内耳感覚上皮では有毛細胞の再生が起こることが明らかにされている。一方で、哺乳類では前庭感覚上皮において有毛細胞の再生が起こりうるが、鳥類と比べてきわめて限られた再生能力であると報告されている。

内耳感覚上皮の接着結合は、E-カドヘリン、 $\beta$ -カテニンなどのカドヘリン-カテニン複合体で構成されている。E-カドヘリンと $\beta$ -カテニンは細胞間結合としての上皮の組織強度の維持だけでなく、細胞死の調節や上皮細胞の増殖・分化などにおける細胞内情報伝達にも関わることが知られている。細胞の増殖・分化に関わる WNT 情報伝達系において、 $\beta$ -カテニンが中心的な役割を果たしており、これが細胞質から核内へ移行することで、様々な遺伝子の転写に関与することが知られている。一方で、カドヘリンの発現様式の変化は WNT 情報伝達系としての $\beta$ -カテニンの分布変化に関与していることが知られている。本研究では、限られた再生能力を持つ哺乳類前庭感覚上皮において、組織修復機転における接着結合タンパクの分布変化について検討を行った。

まず *in vivo* で、アミノ配糖体をマウス内耳に局所投与し、有毛細胞にアポトーシスを誘導するモデルを作成し、前庭感覚上皮傷害時の E-カドヘリンおよび $\beta$ -カテニンの分布の変化を経時的に観察した。生後 4 週齢のマウスの内耳にアミノ配糖体を局所投与後、1 日、3 日、5 日、10 日目に卵形嚢を取り出し、凍結切片を作製し、E-カドヘリンと $\beta$ -カテニンの分布を免疫組織学的に検討した。アミノ配糖投与 1～3 日目には、有毛細胞のアポトーシスが盛んに誘導され、E-カドヘリンおよび $\beta$ -カテニンの分布は上皮細胞間に限局したものから、び漫的な分布に変化した。また一部の支持細胞で $\beta$ -カテニンが細胞質および核への集積する所見が認められた。しかし、投与 5 日目には E-カドヘリンと $\beta$ -カテニンの分布は正常同様に上皮細胞間に限局しており、 $\beta$ -カテニンの細胞質や核への集積像も観察されなかった。以上より、哺乳類前庭感覚上皮において、有毛細胞傷害早期より、接着結合タンパクの分布は変化した。この変化は細胞増殖誘導に関与するというよりは変性細胞の処理機転として働いていることが推測された。

次に、哺乳類前庭感覚上皮における細胞増殖に $\beta$ -カテニンの核への集積が関与するのかを器官培養系を用いて解析を加えた。生後 3 日齢のラット卵形嚢を摘出し、細胞増殖を誘導する条件下で 3 日間培養した後、凍結切片を作製し、免疫組織学的に検討した。その結果、細胞増殖を誘導していない前庭感覚上皮では、 $\beta$ -カテニンは上皮細胞間のみ分布していた。一方で、細胞増殖を誘導した卵形嚢では、一部の支持細胞が増殖期に入り、これらの細胞の一部で、 $\beta$ -カテニンの核への集積が認められた。以上より、 $\beta$ -カテニンの分布変化が哺乳類前庭感覚上皮の細胞増殖に関与している可能性が見出された。

以上の結果から、哺乳類前庭感覚上皮の接着結合タンパクは、組織強度の維持だけでなく、変性細胞の処理、細胞増殖に関与する可能性が示された。これらの所見は、哺乳類内耳感覚上皮での細胞増殖の誘導、さらには有毛細胞再生に接着結合タンパクが関与することを示唆する。

## 論文審査の結果の要旨

内耳有毛細胞の障害は、聴覚、平衡覚の機能障害に直結するが、障害を受けた哺乳類内耳有毛細胞の再生能力はきわめて限られている。

一方、E-カドヘリンと $\beta$ -カテニンは内耳感覚上皮の接着結合を構成し、細胞間結合だけでなく、細胞内情報伝達にも関わる。特に細胞の増殖・分化に関わる WNT 情報伝達系では E-カドヘリンと $\beta$ -カテニンの発現様式が変化する。本研究では、限られた再生能力を持つ哺乳類前庭感覚上皮における接着結合タンパクの分布変化について検討した。

まずマウス前庭感覚上皮障害時の接着結合タンパクの分布変化を検討した。アミノ配糖体投与早期に有毛喪失に伴い、E-カドヘリンと $\beta$ -カテニンの分布は上皮間に限局したものからび漫性に変化し、一部の支持細胞で $\beta$ -カテニンの核への集積を認めたが、比較的早期に再び上皮間に限局した。

次に細胞増殖誘導したラット前庭感覚上皮における $\beta$ -カテニンの分布変化を検討した。細胞増殖誘導時、一部の支持細胞が増殖期に入り、その一部で $\beta$ -カテニンの核への集積を認めた。以上より、哺乳類前庭感覚上皮の接着結合タンパクの分布変化は細胞増殖誘導および組織修復への関与が推測された。

以上の研究は、哺乳類前庭感覚上皮における接着結合タンパクの役割の解明に貢献し、哺乳類内耳有毛細胞再生に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年3月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。