

京都大学	博士 (医学)	氏名	十名洋介
論文題目	In Vivo Imaging of Mouse Cochlea by Optical Coherence Tomography (光干渉断層計によるマウス蝸牛の生存下での観察)		
(論文内容の要旨)			
<p>メニエール病は、めまい、低音域の難聴および耳鳴を反復する内耳疾患であり、内リンパ水腫と称される内リンパ腔の拡張とライスネル膜の外側への偏位がその原因とされる。メニエール病の画像診断として唯一臨床応用されているものに造影 MRI があるが、MRI の解像度そのものに限度があり内リンパ水腫の詳細な評価は困難である。</p> <p>光干渉断層計は、組織透過性を持つ近赤外線を照射し、組織の内部から反射してくる微弱な光を検出することで断層画像を得る方法である。光干渉断層計をげっ歯類の内耳に対して用いた報告はこれまでにあったが、内リンパ水腫を生き残った状態のマウスで画像化した報告はなかった。</p> <p><i>Slc26A4</i> 遺伝子は、ペンドリンとよばれる膜貫通型の陰イオンの輸送体の蛋白をコードしており、ノックアウトにより、甲状腺腫とともに内リンパ水腫をきたすことが知られている。今回は <i>Slc26A4</i> ノックアウトマウスとその同腹仔の蝸牛内構造を生き残った状態で観察し内リンパ水腫の描出を試みた。</p> <p>11 週齢の <i>Slc26A4</i> ノックアウトマウスとその同腹仔 (ヘテロ、野生型) を各 2 匹用いた。聴性脳幹反応により聴覚機能を確認後に、マウスに全身麻酔を行い、蝸牛骨包を露出、光干渉断層計により生存下で蝸牛内部構造を観察した。その後、屠殺して組織学的評価を行い、光干渉断層計による画像所見と比較した。</p> <p>野生型マウスの左聴性脳幹反応閾値は、8 kHz, 16 kHz, 32 kHz においてそれぞれ平均で 10, 15, 57.5 dB であり、ヘテロマウスでは平均で 10, 5, 30 dB であったが、ノックアウトマウスでは有意な反応は得られず、高度難聴の所見であった。光干渉断層計で、野生型マウスおよびヘテロマウスでは、基板およびライスネル膜の描出が得られ、そこに囲まれた内リンパ腔には拡張は見られなかった。一方でノックアウトマウスでは、ライスネル膜の外側への著明な突出が見られ、高度な内リンパ水腫によるものと考えられた。同じマウス蝸牛から得られた凍結切片でも同様の所見であり、光干渉断層計による内リンパ水腫の描出が裏付けられた。また、野生型マウスで、初回の光干渉断層計による観察から 3 日後、7 日後に同一個体で生存下に再度観察を行ったが、中耳炎や内耳炎を引き起こすことなく、経時的に蝸牛内構造の描出が可能であった。</p> <p>この方法では、蝸牛軸、骨ラセン板や有毛細胞の評価は困難であった。その原因として、蝸牛軸と骨ラセン板に関しては赤外線の到達深度の限界が、有毛細胞の評価に関しては解像度の限界が考えられた。</p> <p>今後、光干渉断層計をヒト内耳の画像診断として応用する上では、分厚い内耳骨包による光の減衰を考慮に入れる必要がある。骨包を介さずに観察する方法として、側面視型のファイバー型プローブを開発し、正円窓経由で蝸牛内を観察、あるいは術中に蝸牛開窓部から観察することで内部構造の描出が可能と考えている。また、マウスにおける内リンパ水腫の経時的な観察が可能なることから、内リンパ水腫の治療に有効な新薬開発の評価にも応用が期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

臨床の現場において、ライスネル膜や基板といった蝸牛内微細構造を画像検査により確認することは困難である。光干渉断層計は CT や MRI よりもはるかに高解像度を有する画像検査機器である。本研究は、光干渉断層計による蝸牛内構造の描出、特に内リンパ水腫の描出に対する有用性を、生きたマウスを用いた動物実験により証明したものである。

野生型マウスおよび *Slc26A4* ヘテロマウスでは、光干渉断層計により、内耳骨包を透過して基板およびライスネル膜の描出が得られ、内リンパ水腫は見られなかった。一方で、内リンパ水腫モデル動物である *Slc26A4* ノックアウトマウスでは、ライスネル膜の外側への著明な突出が描出され、高度な内リンパ水腫があることが診断できた。野生型マウスで、初回の観察から 3 日後、7 日後に同一個体の内耳を生存下に観察することで、中耳炎や内耳炎などを引き起こすことなく、経時的に蝸牛内構造の描出が可能であった。以上から、マウスにおける内リンパ水腫の描出に光干渉断層計が有用であることが示された。

以上の研究は、光干渉断層計によるマウスの内耳異常病態の描出に対する有用性の解明に貢献し、今後の動物モデルでの内リンパ水腫の病態解明や治療薬開発、さらには臨床応用への可能性を示す上で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 28 年 1 月 26 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降