

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	濱 口 清 海
論文題目	Role of PGE-type receptor 4 in auditory function and noise-induced hearing loss in mice (マウスにおける PGE 受容体 EP4 の聴覚および騒音性難聴下における役割)		
(論文内容の要旨)			
プロスタグランディン（PG）は生体への様々な刺激に反応して生成される生理活性物質で、PGDやPGE、PGJなどに分類される。これらPGの中でも、PGE、特にPGE₂は生体内で最も多くの組織で生成され、血流動態や炎症といった生体の根源的な機能の調節に関わっている。PGE₂の生理活性は、PGE受容体であるEP1、EP2、EP3、EP4 を介して発現される。これら 4 つの受容体のうちEP4 はその作動を通じて、中枢神経系では神経保護効果や抗炎症作用などを示すことが報告されている。 内耳においては、PGEは内耳血流の制御因子として注目され、臨床ではPGE₁製剤の全身投与が急性感音難聴の治療薬として使用されることがあるが、PGEがその受容体を通じて聴覚に果たす役割についてはほとんど知られていない。これまでにPGE受容体EP1、EP2、EP3、EP4 は蝸牛内の種々の細胞において発現していることが報告されており、これらの受容体がPGEを受容することにより生理的条件あるいは病的条件下において何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。本研究では、聴覚におけるPGE受容体の一つであるEP4 の生理的、病的条件下での役割を調べた。 まず、EP4 欠損マウスを用いて生理的条件下での聴覚に関する機能的および組織学的検討を行った。機能的には、EP4 欠損マウスでは野生型に比して聴性脳幹反応閾値の有意な上昇と歪成分耳音響放射の低下を認めた。組織学的には蝸牛内で明らかな構造の異常は認められなかったが、外有毛細胞が一部消失している所見が認められた。次に病的条件として、強大音響曝露を用い、聴覚機能、蝸牛組織解析を施行した。EP4 欠損マウスでは野生型に比して、聴性脳幹反応閾値の有意な上昇と歪成分耳音響放射の有意の低下が認められ、組織学的に外有毛細胞消失の有意な増加が認められた。 続いて、EP4 欠損マウスで認められた表現型の再現性を EP4 拮抗薬の蝸牛局所投与により検討した。強大音響曝露後、コントロール群に比して、EP4 拮抗薬投与群では聴性脳幹反応閾値が有意に上昇し、外有毛細胞消失が有意に増加し、EP4 遺伝子欠損と同様の結果が得られた。 次に、EP4 選択的作動薬の蝸牛局所投与の効果を検討した。強大音響曝露により、EP4 選択的作動薬群では、聴性脳幹反応閾値上昇はコントロール群に比べて有意に小さく、組織学的には外有毛細胞消失が有意に抑制されていた。			

これらの結果は、PGE の EP4 を介したシグナル伝達が、聴覚の維持及び音響障害からの保護において重要な役割を果たしており、特に外有毛細胞保護において顕著な役割を担うことを示すものであり、EP4 が急性感音難聴治療の標的となりうることを示唆している。聴覚における EP4 の役割として、外有毛細胞以外の部位での微細な構造の変化の有無や外有毛細胞内でのシグナル伝達の経路を解明すること、また、PGE のその他の受容体の聴覚における役割を解明していくことが今後の課題である。

(論文審査の結果の要旨)

プロスタグランディンE₂は血流動態や炎症といった生体の根源的機能の調節に関わる生理活性物質でその活性は受容体であるEP1、EP2、EP3、EP4 を介して発現される。これら受容体の中で、その作動により中枢神経系において神経保護効果や抗炎症作用が報告されているEP4 が聴覚において果たす役割につき生理的、病的条件下で検討された。

EP4 欠損マウスは野生型に比して、生理的条件下では有意に聴性脳幹反応閾値が上昇し、歪成分耳音響放射が低下することが示された。強大音響曝露を用いた病的条件下では、EP4 欠損マウスは野生型に比して有意に聴性脳幹反応閾値が上昇し、歪成分耳音響放射が低下し、外有毛細胞消失が増加することが示された。続いて、EP4 拮抗薬の蝸牛局所投与により、コントロール群に比して有意に、強大音響曝露後の聴性脳幹反応閾値が上昇し外有毛細胞消失が増加することが示され、欠損マウスで認められた表現型が再現された。次に、EP4 選択的作動薬の蝸牛局所投与により、コントロール群に比して強大音響曝露による聴性脳幹反応閾値上昇及び外有毛細胞消失が有意に抑制されることが示された。以上の結果から EP4 は聴覚の維持及び音響障害からの保護に重要な役割を果たし、急性感音難聴治療の標的となりうることを示唆された。

以上の研究は聴覚の維持機構の解明に貢献し急性感音難聴に対する新たな治療法の開発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24年2月22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。