

氏 名	山 下 敏 夫 やま した とし お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 599 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	酸素欠乏時の蝸牛有毛細胞に及ぼす影響に関する酵素化学的研究

論文調査委員 (主 査) 教授 村 地 孝 教授 荒木辰之助 教授 森 本 正 紀

論 文 内 容 の 要 旨

目的) 内耳毛細胞をとりまく液環境の酸素分圧低下は毛細胞の機能不全、ひいてはその器質的変化の主因であり、内耳機能の遂行には酸素がきわめて重要である。この事実は電気生理学的には早くから注目され多くの研究がある。しかし内耳組織に於ける呼吸酵素の活性が酸素張力低下によっていかなる変化を示すかに関する組織化学的検索はない。そこで申請者は内耳毛細胞に酸素張力低下条件を付加し、呼吸酵素活性の変化を組織化学的に検索し、かつ電気生理学的変化と対応させる目的で以下の実験を行った。

実験方法及び結果)

1) 好気性反応である TCA cycle からコハク酸脱水素酵素 (SDH) を選び、酸素分圧低下によるその活性の変化をみた。生後 5 日以内の仔犬蝸牛の膜迷路の第 2 回転部分を検体として用い、それに glucose-glucose oxydase (g-g. o.) により酸素分圧低下条件を作り、その後経時的に SDH 活性を観察した。一定濃度の g-g. o. 液を用い 40 分経過 (酸素分圧 60mmHg) 後の毛細胞の SDH 活性は特に外毛細胞に於てその活性の低下を認め、3 時間経過 (酸素分圧 20mmHg) 後では内・外毛細胞ともに SDH 活性がほとんど消失し、11 時間経過後では完全に毛細胞の SDH 活性は消失した。即ち毛細胞の SDH 活性は酸素分圧低下に正比例して減少した。

2) 嫌気性反応である解糖系から乳酸脱水素酵素 (LDH) を選び、酸素分圧低下によるその活性の変化をみた。同様検体を用い、同濃度の g-g. o. 液を 40 分作用させると (酸素分圧 60mmHg)、正常像に比してさらに強い活性をもち、3 時間作用させると (酸素分圧 20mmHg) きわめて強い LDH 活性を示した。即ち酸素分圧低下に反比例してその活性を増した。これは SDH の場合と対照的であった。しかしこの LDH 活性も酸素分圧低下条件がきわめて長くなるとついにはその活性が再び低下しはじめる事をあわせて観察した。

3) 一度低下した SDH 活性が、酸素再投与により如何なる変化を示すかを検討した。g-g. o. 液を 40 分作用させる事により (酸素分圧 60mmHg) 低下した SDH 活性をもつ検体に、次いで酸素飽和条件を付加

すると、その SDH 活性は再び回復し増加した。しかるに 3 時間後（酸素分圧 20mmHg）の検体では、その活性は増加せず回復しない。即ちある程度の酸素分圧低下をその持続時間が一定期間以内の時は酸素再投与により毛細胞の SDH 活性は再び上昇するが、その傷害が高度になればもはや回復は不可逆となる。

4) 酸素分圧低下付加による毛細胞の回転別の SDH 活性差について検討した。同濃度の g-g.o. 液を 40 分作用させた時点（酸素分圧 60mmHg）の SDH 活性は全体の傾向として回転別に差を認め、その際、基底回転は尖端回転に比して SDH 活性の低下の程度が強かった。即ち酸素分圧低下に対し基底回転の受傷性が高いと診断された。

考察）酸素分圧低下により蝸牛電位は急速に反応し低下する。この様に電気生理学では非常に速かに毛細胞でおこったと思われる変化を捉えうる。それに反し従来の組織化学では長時間経過し、すでに変化してしまった時点での所見を捉えていた。しかし今回の実験結果では酸素分圧低下によって毛細胞におこった変化を非常に速かに酵素反応として捉える事ができた。この実験で検定された酵素活性はとりもなおさず、それぞれの条件下での代謝系の実働量を示す指標であると考ええると毛細胞の機能上の変動を早期に把握し得た今回の組織化学的所見と従来の電気生理学的知見とを対比することが出来る。

論文審査の結果の要旨

音響受容体として大切な内耳毛細胞をとりまく液環境の酸素分圧低下は毛細胞の機能不全、ひいてはその器質的变化の主因であり、臨床的には突発性難聴をはじめ種々の難聴の原因とされている。この事に関して電気生理学的には多くの研究があるが、内耳全体の機能をみたにとどまり、厳密に内耳毛細胞の機能をみたとはいえない。そこで酸素分圧低下時の個々の毛細胞の機能及び器質的变化を正しくとらえるには酵素を利用した組織化学的方法が最良であると考えられ、又これについての報告が今までにないので本研究が行われた。内耳毛細胞を無酸素条件下におくと、好気性反応の指標となるコハク酸脱水素酵素活性は 30 分までは回復可能な低下を示し、60 分では回復不可能となった。又逆に嫌気性反応の指標となる乳酸脱水素酵素活性は 180 分まで上昇し、その後低下した。以上の様に酸素欠乏下の毛細胞の機能動態を組織化学により適確にとらえ得、早期酸素再投与により機能が回復する事が合せて観察された。この研究は内耳疾患とくに種々の難聴病態の解明に貢献し、又治療の方針決定に寄与するところが多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。