

# Deformation of the Outer Hair Cells and the Accumulation of Caveolin-2 in Connexin 26 Deficient Mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安齋, 崇 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001914">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001914</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1771 号

Deformation of the Outer Hair Cells and the Accumulation of Caveolin-2 in Connexin 26 Deficient Mice

(コネキシン 26 欠損マウスにおける外有毛細胞の変形とカベオリン 2 の集簇)

安齋 崇 (あんざい たかし)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

コネキシン(Cx)26 をコードする *Gjb2* 遺伝子の変異による先天性難聴は世界で最も発生頻度が高い遺伝性難聴である。これまでに Cx26 変異は蝸牛ギャップ結合複合体の崩壊・減少による内耳イオン輸送障害の他、ヒトやモデル動物で外有毛細胞の脱落を含むコルチ器の二次的変性が生じる事が知られている。哺乳類の有毛細胞は再生能を有していないため、外有毛細胞の脱落は不可逆的な難聴へと病態を進行させる。しかし Cx26 変異による遅発性の外有毛細胞脱落の病態生理については不明な点が多い。本研究の目的は Cx26 変異における外有毛細胞脱落を含むコルチ器の変性の病態を解明することである。

我々は内耳特異的に Cx26 を欠損させたモデルマウス (Cx26<sup>f/f</sup>P0Cre) を用いて、コルチ器の超微細構造の解析を行った。透過型電子顕微鏡におけるコルチ器の水平断では、通常の外有毛細胞は円形状の正常形態であるのに対し、Cx26<sup>f/f</sup>P0Cre の外有毛細胞で窪みもしくは皺様の構造が観察された。さらに細胞膜の超微形態観察では、通常の外有毛細胞には細かい波状構造が観察されたが、Cx26<sup>f/f</sup>P0Cre では平坦な構造を呈している部分を多く認めた。さらに変性・脱落に関与する因子を探索し、Cx26<sup>f/f</sup>P0Cre の蝸牛ではカベオリン 2 (CAV2) のタンパク質レベルが有意に上昇していることを示した。また、免疫組織学的解析を行い通常のコルチ器においては CAV2 がびまん性に局在するのに対し、Cx26<sup>f/f</sup>P0Cre においては、外有毛細胞・支持細胞内に CAV2 の集簇を多数認め、CAV2 が集簇している細胞数の有意な増加を示した。また、外有毛細胞は通常の間柱状の形態から砂時計状へと形態変化をしていること、細胞膜周囲に CAV2 の集簇を認めることを示した。

CAV2 は細胞増殖や創傷治癒に関与するタンパク質として知られており、本研究によって Cx26 変異による外有毛細胞の変形と CAV2 の集簇が外有毛細胞の二次的な脱落に関与している可能性が示唆された。これらの分子動態を解明することが Cx26 変異による難聴の病態生理をより明らかにし、今後の治療戦略の標的分子として期待される。