

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2369 号

Degradation and modification of cochlear gap junction proteins in the early development of age-related hearing loss

蝸牛ギャップ結合を指標とした加齢性難聴の病態解析

田島 勝利 (たじま しょうり)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

加齢性難聴は、高音部を中心とした進行性・両側性の難聴であり、高齢化社会において増え続ける重要な疾患の1つと言える。加齢性難聴において有毛細胞の脱落を認めることが知られているが、発症に関わる初期の病態変化は未だ不明である。我々は、加齢性難聴の初期の病態変化として、遺伝性難聴で最も頻度の高い GJB2 変異型難聴の発症要因の一つとして当グループで発見された蝸牛ギャップ結合プラークの破綻が関与しているという仮説を立て、加齢性難聴における初期の病態解明を行った。

対象として C57BL/6J 系の近交系マウスを使用した。経時的な聴力モニタリングの結果、32 週齢前後から急激な聴力の悪化を認めることが分かったため、32 週齢前後において初期の聴力低下に関わる病態変化を解析した。内耳の支持細胞におけるギャップ結合プラークの形態を観察したところ、若齢マウスが直線状の平板構造を呈するのに対し、老齢マウスでは劇的な崩壊を認め、プラーク長は有意差をもって老齢マウスで短縮を認めた。この時点で、外有毛細胞の脱落に関して両者の間に有意差を認めなかったため、蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊は有毛細胞の脱落より早期に起こる変化であることが分かった。リアルタイム PCR 法では GJB2 遺伝子および GJB6 遺伝子の発現量に差を認めなかったが、ウェスタンブロット法の結果、コネキシン 26 およびコネキシン 30 は老齢モデルにおいて有意差をもって減少を認めた。このことから、加齢による蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊により、コネキシン 26 およびコネキシン 30 が減少することが予想された。また我々は、老齢マウスにおいて崩壊している蝸牛ギャップ結合プラークの周囲にびまん性に脂質が沈着していることに着目し、コネキシン 26 およびコネキシン 30 の親・疎水性に関して、液液相分離により調査した。その結果、コネキシン 26 は加齢に伴い親水性から疎水性へと転換することが分かった。加齢に伴いコネキシン 26 が疎水性転換を起こし、脂質ラフトの侵入によりギャップ結合が分断・崩壊する可能性を見出した。

以上より、加齢性難聴における初期の病態変化として、コネキシン 26 の疎水性転換、蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊とそれに伴うタンパク質量の低下が関係する可能性が示唆された。