

31G-am15

騒音ストレスと関連する新規聴力制御遺伝子の解析

○大神 信孝¹, 加藤 昌志¹(¹中部大・生命医科・環境衛生)

【目的】騒音性難聴を患う患者数は世界で数億人と推計されているが、その抜本的な予防・治療法は未だ開発されていない。一方、ヒルシュスプラング (HSCR) 病は巨大結腸症を主な症状とする先天性疾患であるが、エンドセリン受容体 B (EDNRB) 遺伝子等の変異により発症する場合は、先天性難聴も伴う事が知られている。神経成長因子の受容体である c-RET は最も高頻度に HSCR 病を発症する原因遺伝子であるが、c-RET と聴覚系との関連は不明である。そこで本研究は、c-RET が新規の聴力制御遺伝子であるか、また、騒音に対する感受性も検討した。

【方法】c-Ret 分子機能が低下した遺伝子改変マウスとして、c-Ret のリン酸化部位に点変異を導入したノックインマウス (c-Ret-KI^{Y1062F/Y1062F})⁽¹⁾を用いた。聴力レベルは聴性脳幹反応 (ABR) により測定した⁽²⁾。免疫組織染色、透過電子顕微鏡により内耳の病理解析を行った⁽²⁾。騒音曝露実験では Gauss Noise (周波数域: 1-20 kHz; 83 dB SPL) をマウスに曝露した。

【結果】c-Ret-KI^{Y1062F/Y1062F} マウスでは、内耳のラセン神経節が変性し先天性の感音難聴を発症する事、逆にその機能を遺伝子改変技術により増強すると先天性の難聴を軽減できる事が初めて分かった⁽²⁾。c-RET 遺伝子の変異を伴った HSCR 病患者の重症例で、先天性の感音難聴が見つかった⁽²⁾。また、RET トランスジェニックマウスは騒音ストレスに耐性を示す事が分かった。

【結語】c-RET が新規聴力制御遺伝子である事を示す本研究成果は、c-RET を標的とした騒音性難聴の予防法の開発への貢献が期待される。

【参考文献】(1) Jijiwa M, et al. (2004) Mol Cell Biol, 24: 8026-8036. (2) Ohgami N, et al. (2010) Proc Natl Acad Sci USA, 107:13051-13056.