

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 内耳発生メカニズムの解明と再生医療への応用

京都大学・大学院医学研究科・教授 いとう じゅいち
伊藤 壽一

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 耳科学

【研究の背景・目的】

現在わが国で600万人以上が苦しむ難聴は、外耳、中耳に障害がある伝音難聴と内耳、神経に障害がある感音難聴とに分類される。感音難聴には、薬剤性難聴、老人性難聴、突発性難聴、先天性難聴などが含まれる。感音難聴のほとんどは、音の受容を司る内耳感覚上皮が傷害されて起こる。ところが哺乳類の内耳感覚上皮細胞は極度に分化した細胞で、発生後半にすでに細胞分裂を停止し、生後は傷害後に再生しないため、いまだに年間3万5千人が罹患する突発性難聴や、高齢者の半数が苦しむ老人性難聴などの感音難聴の根本的治療法はない。

内耳感覚上皮の再生を実現し、感音難聴の根本的な治療を確立する一つの方法として、内耳感覚上皮の発生を再現する方法が考えられるが、その発生過程が詳細に解析されている網膜などと異なり、内耳感覚上皮の発生についてこれまでに得られている知識はごくわずかなものである。

本研究では、内耳感覚上皮の発生過程を分子レベルで完全に解明することにより、これまで困難とされてきた内耳感覚上皮の再生を実現することを目的とする。

【研究の方法】

1. 内耳発生過程の解明

本研究では2つのストラテジーを用いて、内耳発生過程を分子レベルで明らかにする。

1つは、マウスの内耳発生各段階の単一細胞レベルでの網羅的な遺伝子発現プロファイル作成である。異なったプロファイルの細胞種間での遺伝子発現を比較し、各細胞種で作動する遺伝子を同定する。また、特定の遺伝子に注目し複数の段階にわたっての発現レベルの変動を時間軸に沿って解析する。これらによって、内耳発生に重要な役割を果たす遺伝子を同定する。

もう1つは、内耳の発生異常をきたしている先天性高度難聴患者、とくに形態学的に内耳奇形を呈している患者のDNAを採取し、原因遺伝子の探索を行う。現在までに、同定されていない原因遺伝子の同定を目標とする。

2. 同定遺伝子の空間的・時間的発現パターンおよび機能の検索

発現部位、時期の解析を行い、重要な遺伝子であると予想される場合、マウスを用いて該当遺伝子の機能欠失実験を行い、その機能を同定する。

3. 内耳感覚上皮再生医療の確立

内耳発生過程における重要な役割を確認した遺伝子の操作(過剰発現あるいは阻害)により新たな内耳感覚上皮再生手法の確立をおこなう。その対象として、A. ES細胞あるいはiPS細胞、B. 生後哺乳類蝸牛の器官培養、C. 哺乳類成体内耳、の3つがあり、それぞれに、遺伝子強制発現、RNAiや薬剤を用いた遺伝子機能阻害などをおこなう。特に、ヒトiPS細胞への操作は、直接臨床応用可能な手法の開発を実現できる。

【期待される成果と意義】

本研究によりこれまで断片的な情報しか得られていなかった内耳の発生メカニズムが解き明かされる。その知識を再生医療に応用することにより、これまで多くの人を苦しめてきたにもかかわらず、根本的治療が困難であった感音難聴の新たな治療方法が確立されることとなる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Ono K, Nakagawa T, Kojima K, Matsumoto M, Kawachi T, Hoshino M, Ito J. Silencing p27 reverses post-mitotic state of supporting cells in neonatal mouse cochleae. *Mol Cell Neurosci* 42(4):391-8, 2009

Takebayashi S, Yamamoto N, Yabe D, Fukuda H, Kojima K, Ito J, Honjo T. Multiple roles of Notch signaling in cochlear development. *Dev Biol.* 1:307(1):165-78, 2007

【研究期間と研究経費】

平成23年度-27年度
151,000千円

【ホームページ等】

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ent/InnerearRegeneration/InnerEarRegenerationTop.html>