

自己免疫性難聴モデル遺伝子改変動物の樹立と新規難聴治療法探索への応用研究



慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室 助教 藤岡 正人

WHOの調査によると、難聴は中等度以上の方だけでも世界で1億2千万人を越える三大疾病のひとつで、近視・乱視や、白内障、うつ病などよりも頻度の高い障害です（Global Burden of Disease 2004）。難聴の原因は多岐に渡りますが、中でもきこえのセンサーがある内耳が障害されておこる感音難聴は特にさまざま、老化による加齢性難聴、過大音による音響外傷性難聴、耳毒性薬剤の副作用でおきる薬剤性難聴などがあります。働きざかり世代を中心に本邦でも毎年35,000人もが突然襲われる突発性難聴もそのひとつです。難聴は単に「きこえづらくて不便」というだけにとどまらず、同僚や家族とのコミュニケーション障害から、失職したり、うつになったりと、患者さんと周囲の人々に多くの問題を引き起こします。

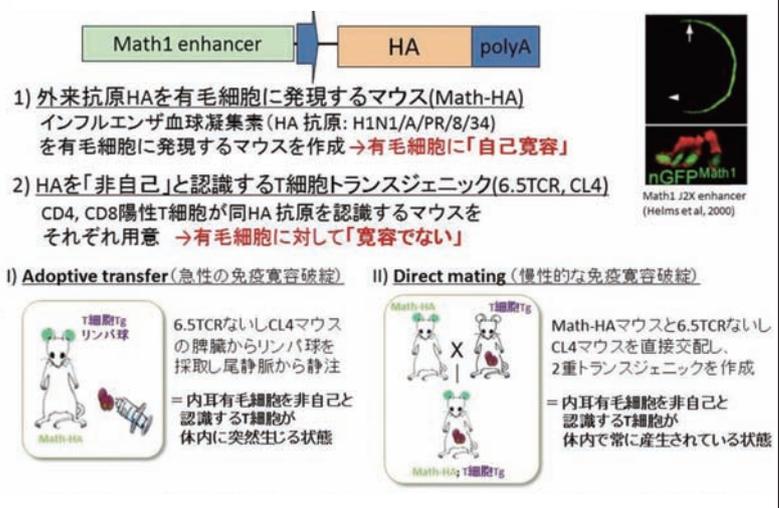
このように難聴はとても身近で深刻な病気ですが、原因が明らかな一部の例を除くと、感音難聴を中心にほとんどの場合はなぜ難聴になったかわからず治療も手探りの難病（難治性疾患）です。一番の問題に、がんなどの他の臓器の病気と違い、感音難聴では直接に病気の細胞や組織を取ってこないことができないことがあがります（内耳は頭蓋骨の奥深くでリンパ液に包まれた臓器で、採取しようとすると逆にひどい難聴を引き起こしてしまいます）。ですので、難聴の本性を調べるためにはどうしても実験動物を用意して難聴を作り（実験動物モデル）、原因を調べたり治療方法を考えたりする必要があります。

今回我々は、原因のひとつとして昔から推定されてきた「自己免疫」による感音難聴が実際に起きることを動物モデルで証明しました。このシステムは新しい治療法の探索に役立つ遺伝子改変動物モデルとして、将来広く応用できるものと期待されます。

【研究方法】

わたしたちの身体の中では「自己」と「非自己」の構造を見分ける細胞（T細胞に代表される免疫担当細胞）がつねに巡回していて、身体に害があると思われる「非自己」を見つけると攻撃する機構を持っています（免疫系）。このシステムによって我々は感染症やがんなどから身を守っているのですが、何かの拍子にこの「自己」の峻別機構が破綻してしまうと、免疫系が「自己」を「非自己」とみなして攻撃を始めてしまい

実験デザイン：自己免疫の発動＝免疫寛容の破綻のモデル



ます。この現象を自己免疫といい、その結果生じる病気が『自己免疫疾患』と呼ばれるものです。

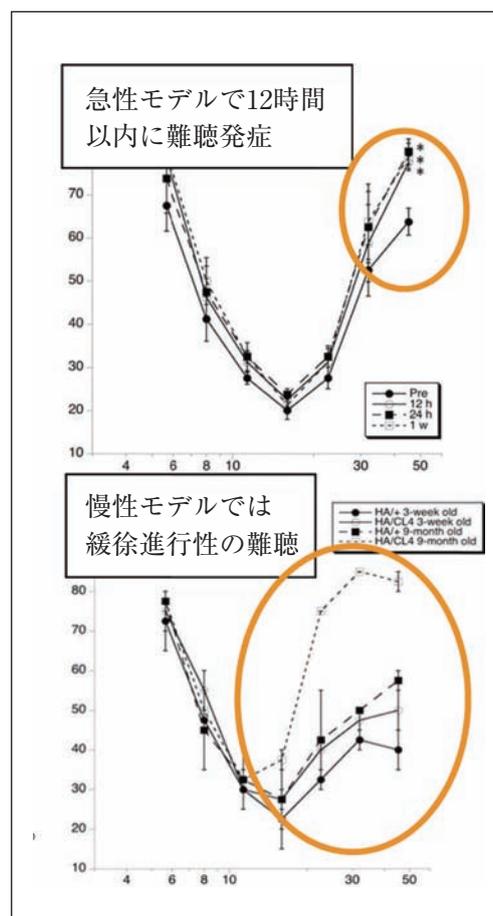
ある臓器における自己免疫を *in vivo* で再現する手法に、インフルエンザ血球凝集素 (HA) 強制発現系があります。見たい臓器にHA分子を「自己」の一部として先天的に発現させておき、後でHA分子を「非自己」と認識する遺伝子改変T細胞を強制的に身体の中に入れてやることで「自己」を「非自己」と見做す状態 = 「自己免疫」を誘導させるシステムです。我々はハーバード大学との共同研究で、この分子を内耳感覚上皮特異的に発現する遺伝子改変マウス(Math-HA)を作成し、ノースウェスタン大学に研究協力を仰いで体内のT細胞がHAを非自己と認識する遺伝子改変マウスを用意しました。これらのマウスを用い、以下の結果を得ました。

【研究成果】

1) T細胞遺伝子改変マウスよりリンパ球を採取し尾静脈からMath-HAマウスへ投与することで、突然に内耳有毛細胞を「非自己」と認識するT細胞が出現するモデル = 急性の自己免疫性内耳傷害モデルを作成しました。このマウスの聴力を調べたところ、わずか12時間以内で聴力が落ちはじめ、自己免疫の発動で難聴が誘導されることが証明されました。また興味深いことに難聴になった個体においても有毛細胞数には変化はなく、急性自己免疫性難聴の初期においては残存有毛細胞を保護することが新規治療戦略となる可能性が示唆されました。

2) 2種のマウスを直接交配して二重遺伝子改変動物を作成し、内耳有毛細胞を「非自己」と認識するT細胞が生涯常に産生され続けるモデル = 慢性の自己免疫性内耳傷害モデルを作成しました。このマウスの聴力を長期にわたって調べたところ、若いうちは異常がありませんでしたが、歳が進むにつれ徐々に難聴になっていきました。

この病状は両側特発性難聴などの臨床像に酷似しており、原因不明の進行性感音難聴の一部が自己免疫疾患である可能性が示唆されました。



従来より、感音難聴の中の一部は自己免疫で生じていることを示唆するさまざまな状況証拠が報告されてきました。今回の研究はそのことを前向き (prospective) に証明したはじめての報告になります。我々はこの成果により、さまざまな原因がヘテロに混ざっている感音難聴の一部についてを調べる『ツール』が得られたものと考えています。今後は他の免疫担当細胞による自己免疫で難聴が生じるかを検討するとともに、得られた自己免疫性難聴モデルの詳細な解析を通して難聴の病態生理 (機序) を調べることで、原因がはっきりしない感音難聴の患者さんから自己免疫が原因であるケースを判別する方法 = 診断法の確立と、その新規治療法を探索していきたいと考えています。

本研究は、平成22年度医学研究奨励助成金のサポートで行うことができました。貴重な援助をいただきました公益財団法人 難病医学研究財団の関係者の皆様、ご寄付をいただいた方々に深く感謝を申し上げます。