

論文内容の要旨

Role of extracellular signal-regulated kinase 2 in the etiology of tinnitus caused
by moderate noise overexposure in mice

マウスへの音響暴露で生じた耳鳴に関する ERK2 の役割

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器科学分野

大学院生 鈴木 宏 隆

Journal of Nippon Medical School. 2025 Jun 20. 掲載予定

【背景】

本研究では、音響外傷による耳鳴の発症における Extracellular signal-regulated kinase 2 ; ERK2 の役割を検討した。耳鳴は心理的負担を引き起こし、生活の質を低下させることがある。音響外傷が急性感音難聴を引き起こし、耳鳴の発症と関連していることは広く認識されているが、その分子メカニズムは不明な点が多い。ERK2 は内耳有毛細胞の保護に関与している可能性が示唆されており、本研究では、内耳特異的に ERK2 を欠損させたマウス(HC-E2CKO マウス) を用いて、音響外傷後の耳鳴発症の経過を調べた。この研究で用いた Gap detection test; GAP は、耳鳴を評価するための広く使われる方法である。強い音響刺激に対して生じる驚愕反射が、直前に弱い音響刺激を提示すると抑制される現象(prepulse inhibition)を用いて、持続する環境音下で生じる驚愕反射が直前の無音(ギャップ)を入れると抑制される現象を用いた非学習的なアプローチである。このテストでは、音刺激とその前に挿入された静かなギャップの間隔を調整し、耳鳴が存在する場合にはギャップが「マスク」されて検出できなくなる現象を利用している。

【方法】

Cre/loxP システムを用いて、HC-E2CKO マウスを作成し、免疫組織化学的分析を行った。音響外傷モデルとして、片耳に 95 dB の中等度の白色雑音を 120 分間曝露した。聴性脳幹反応で聴力を、驚愕反応を利用した行動実験 (prepulse inhibition test; PPI および GAP) で耳鳴を、巨大音響曝露前から曝露後 3 週間までの 1 週間毎に観察した。ABR 閾値、PPI 比、GAP 比の変化に対して統計学的解析を行った。

【結果】

1. ERK2 の免疫染色により、HC-E2CKO マウスでは内耳有毛細胞での ERK2 発現が消失していることを確認した。
2. 音響曝露前、曝露直後、1、2、3 週間後の聴力閾値に有意な変化はなく、HC-E2CKO マウスと対照マウスで聴力閾値は同等であった。
3. PPI を行い、音響曝露前および後も HC-E2CKO マウスと対照群で同様に、prepulse による驚愕反応の抑制は正常に出現することを確認した。
4. GAP では、音響曝露前、HC-E2CKO マウスと対照群の GAP 比に有意な差は見られなかった。音響曝露 1 週間後に HC-E2CKO マウスで一過性の耳鳴の発生が認められたが、2 週間後には回復。対照マウスでは耳鳴の兆候は観察されなかった。

【考察】

耳鳴は中枢聴覚系の複数の領域で神経活動の増加と関連している可能性があることが示唆されている。また、耳鳴の知覚には、聴覚系以外の神経系、例えば辺縁系の関与も示されている。本研究では、ERK2 は内耳にのみ欠損しており、この領域で ERK2 が音響曝露による耳鳴を抑制する効果を持つ可能性が示唆された。

音響曝露による蝸牛の損傷は中枢聴覚系への入力を減少させ、下丘での神経活動の上昇を引き起こし、この神経活動の上昇が耳鳴を引き起こすとされている。ERK2 が蝸牛内で細胞の生存促進因子として作用し、内耳有毛細胞の損傷を減少させることによって、中枢聴覚系での異常な神経活動を抑制し、耳鳴の発症を抑える可能性がある。

最近の研究では、中程度の音響曝露が内耳有毛細胞と蝸牛の神経線維とのシナプスの損傷を引き起こし、聴力閾値の上昇を伴わないことが示唆されている。音響外傷により内耳のシナプスが損傷し、それが聴覚中枢系の異常な神経活動を引き起こすことで耳鳴が発生する可能性が示唆された。本研究ではシナプスの損傷は評価していないが、ERK2 は音響外傷によるシナプス損傷を抑制する可能性が考えられる。

本研究の限界として、耳鳴が主観的な症状であり、客観的なテストでの検出や評価が難しい点が挙げられる。また、これは聴力低下の起こらない条件下での音響曝露であり、耳鳴

の発生メカニズムを明確にするためには、さまざまな音響条件でのさらなる実験が必要である。

【結論】

ERK2は音響外傷による耳鳴発症を抑制する重要な因子であり、そのメカニズムの解明は耳鳴治療の新たなターゲットとして期待される。耳鳴の発症に関与する複雑なメカニズムを理解するためには、聴覚中枢系および非聴覚中枢系、さらに末梢系の同時モニタリングが必要である。