

耳石の大きさを変えることでサカナの耳は音受容能を獲得する

－ヒトの音受容の解明や内耳疾患への応用に期待－

【概要】

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻の研究グループ（井上摩耶 日本学術振興会特別研究員、谷本昌志助教、小田洋一教授ら）は、熱帯魚ゼブラフィッシュを利用し、同じ構成要素を用いながら、聴覚と平衡感覚が異なる感覚モダリティとして分離されるメカニズムを明らかにしました。サカナの耳には耳石器官と呼ばれる、炭酸カルシウムの結晶（耳石）と受容細胞である有毛細胞から成る器官が存在します。有毛細胞が耳石との間の数ナノメートルというずれを感知することで、音や頭の傾きを電気信号に変換し、脳へと伝えています。

今回研究グループは、ゼブラフィッシュの耳石器官のうち、球形嚢（S）のみが音刺激に応答し、卵形嚢（U）は音刺激に応答しないことを、有毛細胞の活動を電氣的に記録することで見出しました。さらに、耳石と有毛細胞という共通の構造を用いながら、Sのみが音刺激に応答するためには、耳石の大きさが重要な役割を果たすことを示しました。驚くべきことに、耳石の大きさをたった2.5倍にするだけで、本来音に応答しないUが音に応答するようになることが明らかになりました。本研究により、耳石の大きさが音の受容に重要な役割を果たし、その大きさが変わってしまえば、受容する感覚の種類にまで影響を及ぼすことが示されました。サカナが正しく感覚を知覚するためには、耳石の形成を精密に制御する必要がありますが、その機構にはまだまだ謎が多く残っています。耳石の形成機構を知ることは、サカナだけにとどまらず、ヒトの疾患にも関わる話で、めまいを起こす疾患のうち、耳石が原因となるものが一番多いことが知られています。本研究は、このようなヒトの疾患への活用も期待されます。なお、この研究成果は、7月2日付（英国時間）で、Nature 姉妹誌「Scientific Reports」（電子オープンジャーナル）に掲載されました。

【ポイント】

- サカナでは耳石（炭酸カルシウムの結晶）と有毛細胞（感覚受容細胞）から成るよく似た構造の2つの耳石器官が、聴覚と平衡感覚を受容し分けていることを示した。
- 音（わずかな空気や水分子の振動）をとらえる、聴覚のキィのひとつが見出された。
- 耳石の大きさは各耳石器官で緻密にコントロールされており、大きな耳石を持つ耳石器官のみが音に応答することが明らかになった。
- ヒトの耳石の形成・位置の異常は、めまいを起こす一番の原因であり、耳石の形成機構の解明は、内耳疾患が起こるメカニズムの解明につながるであろう。

【背景】

私達は、さまざまな感覚によって周りの状況を認識しています。光は視覚、においは嗅覚、味は味覚、皮膚への圧力は触覚というように、異なる刺激を異なる感覚として認識しています。音と頭の傾きは、聴覚と平衡感覚という全く異なる感覚として認識されますが、どちらも内耳の有毛細胞で電気信号に変換され、第 VIII 脳神経を介して中枢へと伝達されています。共通の構造を用いて、どのように異なる感覚を区別しているのでしょうか？哺乳類では、聴覚は蝸牛で受容され、平衡感覚は三半規管と耳石器官とで受容されており、有毛細胞を含む感覚器官の構造が、それぞれの受容に特有の役割を果たすことがよく知られています。興味深いことに、蝸牛を持たない魚類も音を知覚しており、耳石器官で聴覚と平衡感覚の両方を受容します。しかし、魚類の耳石器官の球形嚢(Sacculle, S)と卵形嚢(Utricule, U)は、どちらも耳石と有毛細胞から構成されるよく似た構造でありながら、それぞれ聴覚と平衡感覚を別々に感知します。基本的に同じ構成をもつ感覚器官が異なるモダリティの刺激を感知し分ける仕組みは、長い間謎でした。

【研究の内容】

本研究では、ゼブラフィッシュを用い、同じ構成要素を用いながら、聴覚と平衡感覚が異なる感覚として分離されるメカニズムの解明に迫りました。ゼブラフィッシュは、体外受精であり多産であること、発生・発達が早く、胚や仔魚の体が透明であることから、器官の形成を観察するのに適しています。哺乳類の場合、内耳を観察するには耳の奥深くまで解剖せねばならず、微細な構造を保ったまま研究することが出来ません。しかしゼブラフィッシュでは、生きたままの状態でも、内耳や有毛細胞に直接アプローチできます。ゼブラフィッシュは受精後 5 日という非常に早い時期には既に、背側を上を保ち、音に対して逃避運動を起こします。このときの耳胞（耳の原基）には、2つの耳石器官、UとSしか存在せず(図 1a)、どちらも耳石と有毛細胞から成る非常によく似た構造です(図 1c)。

UとSの音刺激への応答性を比較するため、マイクロフォン電位(有毛細胞へのイオン流入によって生じる細胞外電場電位)を記録しました(図 1b)。スピーカーから音刺激(図 2i)を与えると、耳胞内でマイクロフォン電位が記録されます(図 2e)。マイクロマニピュレーションによりUの耳石を除去しても、正常個体と同様に応答が見られましたが(図 2b, f)、Sの耳石を除去した個体ではマイクロフォン電位は消失しました(図 2c, g)。したがって、音はSの有毛細胞によって電気信号に変換されることが明らかになりました。

よく似た構造でありながら、なぜSのみが音刺激に応答するのでしょうか？有毛細胞に発現するイオンチャネルや毛状構造の違いも可能性として挙げられますが、耳石の大きさがSとUで顕著に異なることに着目しました(図 3)。それぞれの耳石を取り出し、体積を見積もると、Sの耳石はUに比べて2.5倍大きいことが分かりました。サカナの耳石器官における音刺激の受容は、耳石と有毛細胞の慣性の違いによって引き起こさ



れているため、耳石が大きく慣性大きいSの方が、より微小な刺激を受容できると考えられます(図4左)。耳石が大ききことでSの有毛細胞の音受容の感度が上がっているのならば、Uの有毛細胞も耳石を大きくすれば音を受容できるのではないかと考えました(図4右)。そこで、S耳石をU耳石に融合させて、Uの有毛細胞上に人為的に巨大な耳石(U+S耳石)を作成し、音刺激に対する応答を記録しました。すると、驚くべきことに、Sの有毛細胞上に耳石がないにもかかわらず、Uでマイクロフォン電位が得られました(図2d, h)。以上の結果は、耳石の大きさが、音受容の感度を向上させることを示しています。本来音に応じないUの有毛細胞が、耳石が大きくなっただけで、音のサブナノメートルともいわれる微小な振動を検知できるようになったのは驚くべきことです。本研究により、細胞外組織のわずかな構造変化が、感覚モダリティに影響を及ぼすことが明らかになりました。また、2つの異なる感覚を獲得するため、サカナは耳石の大きさを2つの感覚器でそれぞれ精密に制御していることが示唆されました。

【成果の意義】

本研究により、内耳に存在する2つの感覚受容器の機能が、細胞外構造のわずかな差によって、大きく左右されることが *in vivo* (生体内) で初めて示されました。哺乳類の場合、内耳構造の観察には解剖が必須であり、細胞外構造のみを精密に操作し、有毛細胞の活動を記録することはできません。一方で、同じ脊椎動物であるゼブラフィッシュは、哺乳類にも共通する感覚受容機構を保持しながら、体が透明という特性ゆえ、解剖をせずに内耳構造を観察・操作できます。本研究では、ゼブラフィッシュ仔魚において耳石のマイクロマニピュレーション法を確立し、耳石の位置や大きさを人為的に変えることに成功しました。これにより、耳石と有毛細胞の間の物理的な関係が、感覚受容に及ぼす影響が明確になりました。ヒトの耳は10ピコメートルという空気の振動を検知ことができ、外耳や中耳、内耳での刺激の増幅機構が盛んに研究されていますが、いまだに増幅の全過程を説明することはできていません。本研究は、聴覚器官の分化メカニズムや進化の過程をより深く知る足掛かりとなるものです。これからの解析により、聴覚受容の原理の解明に近づくことができると期待しています。

本研究により、耳石の形成が、各耳石器官の感覚上皮特異的に制御されることが示されましたが、その機構にもまだまだ不明な点が多く残されています。耳石の形成機構を知ることは、サカナだけにとどまらず、ヒトの疾患にも関わる話です。実は、めまいを起こす疾患のうち、耳石が原因となるものが一番多いことが知られています。女子サッカーの澤穂希選手が以前発症した良性発作性頭位めまい症は、耳石が有毛細胞上から移動してしまい、三半規管に入り込むことで、めまいや嘔吐などが起こる疾患です。耳石はたった数10マイクロメートルという小さな石ですが、その果たす役割は非常に大きく、解明すべき謎も多くあります。本研究成果により、詳細な耳石の形成過程が明らかになると期待されます。

【論文名】

“The role of ear stone size in hair cell acoustic sensory transduction”

(有毛細胞の聴覚受容における耳石の大きさの役割)

Maya Inoue, Masashi Tanimoto, & Yoichi Oda

(井上摩耶, 谷本昌志, & 小田洋一)

Scientific Reports (Nature publishing Group) 2013年7月2日掲載

【参考図】

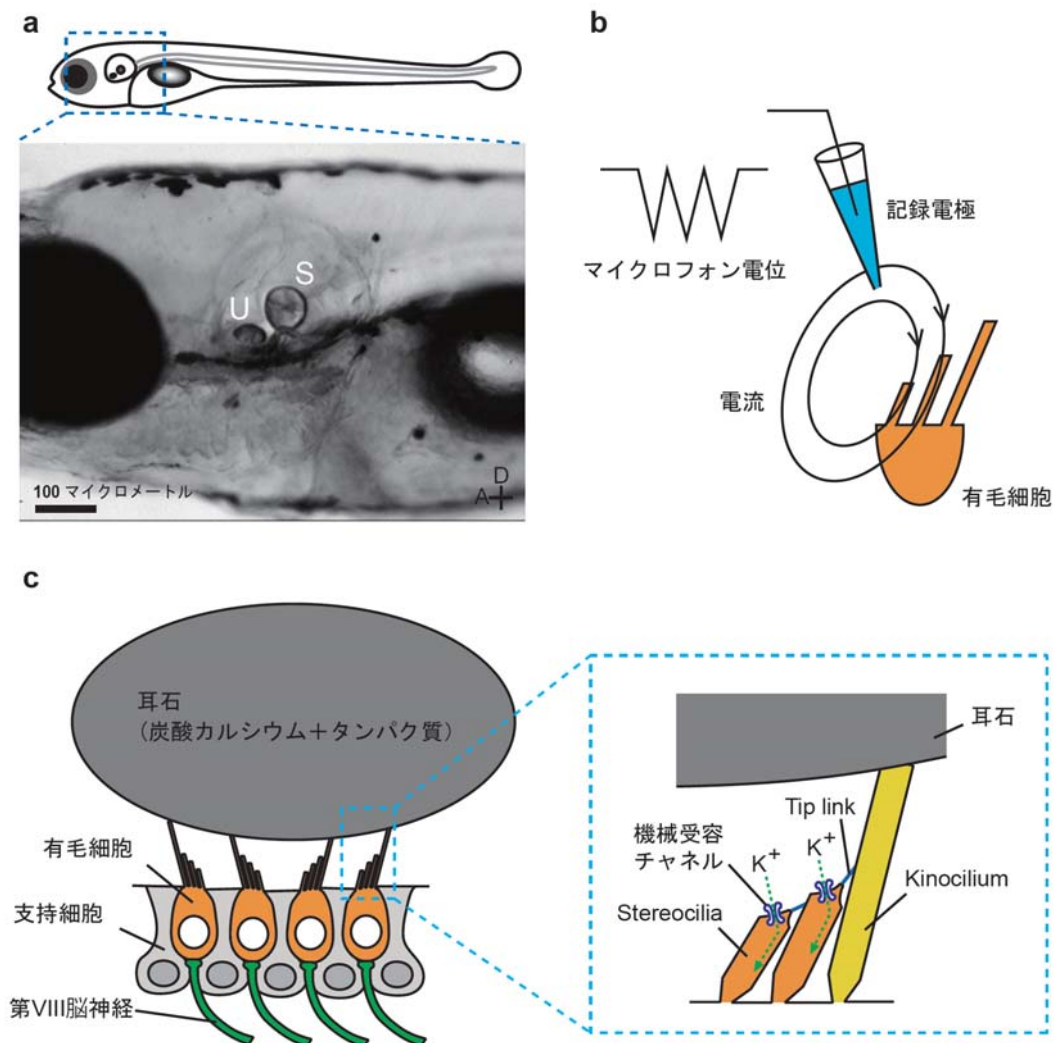


図1. 受精後 5 日のゼブラフィッシュからのマイクロフォン電位の記録

(a) 受精後 5 日のゼブラフィッシュの側方図。2 つの耳石、S と U が確認できる。(b) マイクロフォン電位記録の模式図。耳胞内に刺入した記録電極により、有毛細胞への陽イオンの流入によって生じるマイクロフォン電位を記録する。(c) 耳石器官と有毛細胞の構造。多数の有毛細胞上を耳石が覆っている。有毛細胞の活動は、第 VIII 脳神経を介して脳へと伝えられる。有毛細胞の頂端側には毛状構造 (kinocilium, stereocilia) が存在し、有毛細胞と耳石の間にずれが起こると、stereocilia が倒れ、先端にある機械受容チャネルが開いて、陽イオンが細胞内へ流入する。

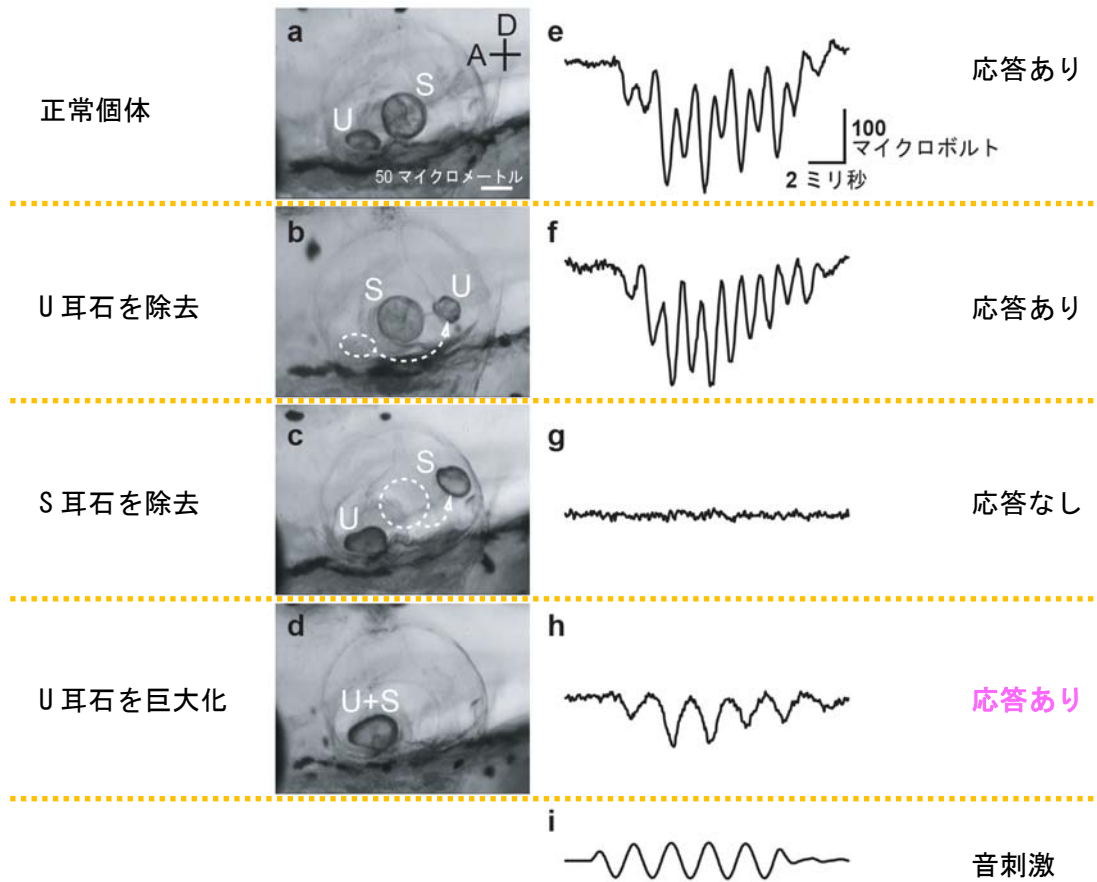


図 2. 耳石処理がマイクロフォン電位に及ぼす影響

(a-d) 各耳石処理個体における受精後 5 日のゼブラフィッシュの耳胞の側方図と、(e-h) 各耳石処理個体における、音刺激 (i ; 500 Hz, 5 cycles, 108 dB SPL) を与えたときのマイクロフォン電位の波形。それぞれ、正常個体 (a, e)、U 耳石除去個体 (b, f)、S 耳石除去個体 (c, g)、U+S 耳石個体 (d, h) を示す。

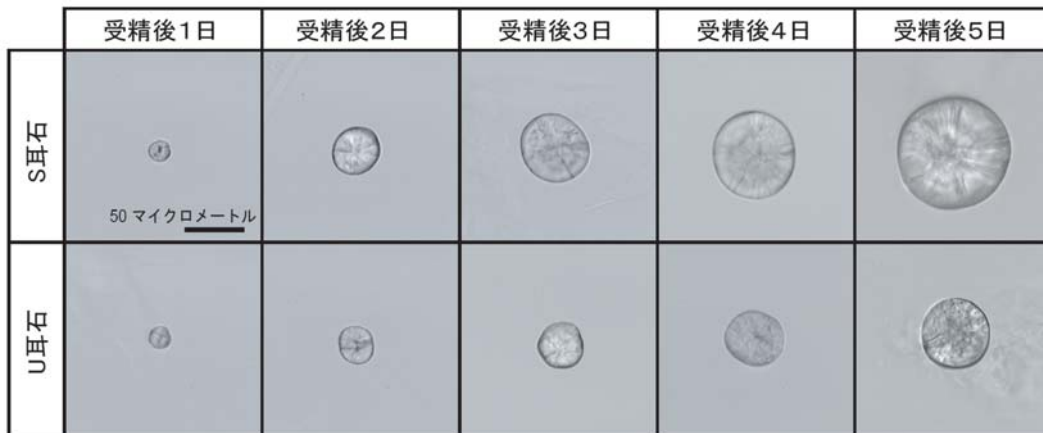


図3. UとSの耳石の成長過程の違いと、有毛細胞上からの除去が及ぼす影響
 各発達段階におけるUとSの耳石。受精後1日では両者の大きさに差はみられないが、次第に大きさの差が顕著になり、受精後5日では、Uに比べ、Sの耳石は2.5倍の大きさになる。

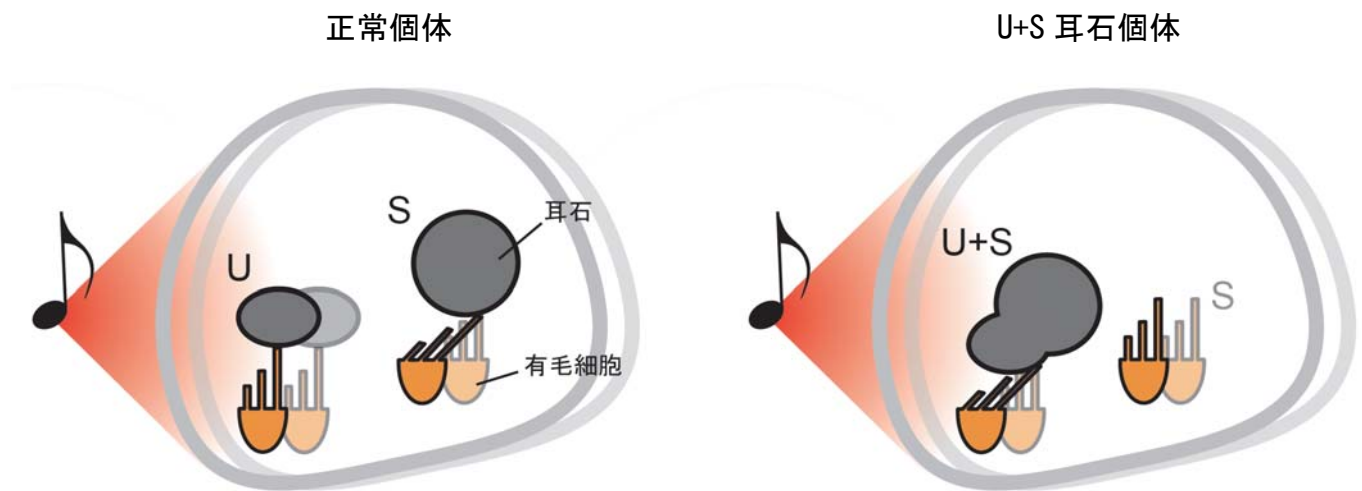


図4. 耳石器官における音刺激の受容
 耳石が大きいほど、慣性によって有毛細胞との動きの差が大きくなる。