

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 染谷慎一

本論文では、加齢性難聴の遺伝子発現プロファイル解析等を行い、その発症機構および抑制機構について述べている。本論文は第一章の Introduction、第六章の Discussion を含む全六章からなる。

第一章の Introduction では、加齢性難聴が両側耳にほぼ対称に生じる、加齢に伴う進行的な感音性難聴（内耳・聴神経機能障害による難聴）であることを説明し、その組織学的な障害部位について説明している。また、この疾患を発症している人口は増加傾向にあるが、加齢性難聴の分子レベルでの発症機構は不明であり、加齢による聴力低下に対する有効な予防法や治療法もなく、本論文は加齢性難聴の発症機構・抑制機構に関する初めての報告であると述べ、今後の加齢性難聴の予防法・治療法の確立に大いに役立つものと説明している。

第三章では、DBA/2J マウス蝸牛を用いた加齢性難聴の遺伝子発現プロファイル解析結果等について述べている。ABR (Auditory brainstem response) 法による聴力測定の結果では、36週齢群で平均94-100 dB SPLと著明に閾値が上昇し加齢による高度な難聴が出現したことを説明している。また組織学的にも36週齢群では基底回転のコルチ器に著明な変性が、有毛細胞および螺旋神経節細胞に著明な消失が見られ、ABRの結果を支持する所見であったことを述べている。遺伝子発現プロファイル解析の結果では、36週齢群の蝸牛で聴力関連遺伝子の発現低下や、ミトコンドリア機能低下、アポトーシス関連遺伝子では、P53依存性アポトーシスに関与しているとされる *Bak1*、*Scotin* などの発現誘導が示されたことを述べ、ミトコンドリア機能低下とアポトーシスの加齢性難聴発症機構への関与を示している。

第四章では、mtDNA 変異(D257A)の加齢性難聴発症機構への関与について述べている。ABR測定の結果では、9月齢D257A群で平均41-52 dB SPLと著明に閾値が上昇し、加齢による中等度の難聴が出現したことを説明している。また組織学的には9月齢D257A群で基底回転のコルチ器に著明な変性、螺旋神経節細胞の著明な消失、有毛細胞の軽度の消失が見られ、ABRの結果を支持する所見であったことを説明している。2月齢D257A群の螺旋神経節細胞においてはTUNEL陽性細胞が検出され、アポトーシスの加齢性難聴発症機構への関与が示されたことを述べている。遺伝子発現プロファイル解析の結果では、9月齢D257A群の蝸牛で聴力関連遺伝子の発現低下や、ミトコンドリア機能低下、アポトーシス関連遺伝子では、P53依存性アポトーシスに関与しているとされる *Pten*、*Tnfrsf1a* などの発現誘導が示されたことを説明し、mtDNA の変異が加齢性難聴の発症機構に関与していることを示している。

第五章では、摂取カロリー制限(CR)による加齢性難聴発症の抑制効果について述べている。ABR測定の結果は、通常食を与えた群で顕著な聴力低下が起こる15月齢に

おいても CR群では平均14–23 dB SPLの正常の閾値を示し、カロリー制限による加齢性難聴発症の抑制効果が明らかとなったことを述べている。また、組織学的にもCR群では病的組織変化は見られず、ABRの結果を支持する所見であったことを述べている。遺伝子発現プロファイル解析の結果では、CR群の蝸牛で聴力関連遺伝子の発現増加、エネルギー代謝関連遺伝子である *Sirt1* の発現増加、アポトーシス関連遺伝子ではP53依存性アポトーシスに関与しているとされる *Il6* や *Mdm2* などの発現低下が示され、カロリー制限が15月齢までは加齢性難聴の発現を抑制することが明らかとなった。これらの結果は摂取カロリーの制限がヒト加齢性難聴の予防法となりえる可能性を示している。

以上のように、本研究で得られた知見は、学術上貢献するところ少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。