

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 毛利 宏 明

主論文 1編

Nox3-derived superoxide in cochleae induces sensorineural hearing loss

The Journal of Neuroscience 41(21); 4716-4731, 2021

審査結果の要旨

種々の後天性感音難聴の発症に活性酸素種（ROS）が関与するという報告が蓄積されているが、ROSの由来や難聴発症機序に関する研究は限られている。ヒトでは7種存在する活性酸素産生酵素（NADPH oxidase: Nox）のうち、Nox3は内耳特異的に発現する。しかし質の良いNox3抗体が存在しないため、その局在すら未だ明らかではなく、Nox3由来ROSによる難聴発症機序は完全には解明されていない。

申請者は、Nox3発現細胞がtdTomatoで標識されるマウス（*Nox3-Cre;tdTomato*）を作出し、内耳におけるNox3の発現局在と機能について解析した。Nox3はまずE18.5で内リンパ嚢と内リンパ管に、P0で平衡斑や半規管に発現し、その後に蝸牛での発現が認められた。蝸牛を詳細にみると、主に基底回転の有毛細胞や支持細胞、ラセン神経節細胞、および外側壁ルート細胞で発現が認められた。次にROSとの関与が報告されている種々の後天性感音難聴（①加齢・②音響暴露・③シスプラチン（=耳毒性薬物））のモデルを作り、Nox3由来ROSの難聴発症への関与を検証した。①-③のいずれにおいても、野生型に比して*Nox3-KO*マウス（*Nox3-Cre^{+/+};tdTomato^{+/+}*）で蝸牛有毛細胞は有意に生存し、難聴の程度は軽減した。この現象はNox3が主に発現する蝸牛基底回転（高音域）で有意に認められた。続いてROS産生能が残存するヘテロ*Nox3-KO*マウス（*Nox3-Cre^{+/+};tdTomato^{+/+}*）でみると、①-③のいずれにおいても基底回転でtdTomato陽性支持細胞だけが有意に増加した。一方ROS産生能のない*Nox3-KO*マウスでは、支持細胞だけでなく外有毛細胞までもが有意に増加した。このことはNox3由来ROSが、基底回転における外有毛細胞障害を引き起こすことを示唆し、Nox3由来ROSが①-③の後天性感音難聴発症に決定的な役割を果たすことが明らかとなった。そして、Nox3を発現（ROSを産生）する外有毛細胞は、自身や周囲支持細胞からのROSにより障害されるのではないかと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、内耳におけるNox3の発現局在を明らかにし、さらに加齢・騒音・シスプラチン等の刺激が、主に蝸牛基底回転における支持細胞・外有毛細胞でNox3発現を誘導し、Nox3由来ROSが後天性感音難聴（加齢・騒音・薬剤性）を引き起こすことを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

令和3年9月16日

審査委員 教授 水野 敏 樹 ㊞

審査委員 教授 外園 千 恵 ㊞

審査委員 教授 樽野 陽 幸 ㊞