

## 論文の内容の要旨

氏名：岸 野 明 洋

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：内耳感覚細胞における XBP1-FoxO1 相互作用による小胞体ストレス誘導性オートファジーの制御

本研究は、内耳感覚細胞の小胞体ストレスに対する防御反応として誘導される小胞体ストレス応答 (Unfolded protein response: UPR) とオートファジーの関係を明らかにすることを目的として、マウス由来の内耳培養細胞である HEI-OC1 細胞を用いて小胞体ストレス応答因子 X-box-binding protein 1 unspliced, spliced (XBP1u, s)、Forkhead box O1 (FoxO1) とオートファジー間のクロストークによるシグナル伝達を検討した。本研究では、小胞体ストレス誘導剤(ツニカマイシン)処理による小胞体ストレス下の内耳感覚細胞において、Inositol-requiring protein1  $\alpha$  (IRE1  $\alpha$ ) を介する XBP1 mRNA スプライシングと FoxO1 の発現誘導が小胞体ストレス誘導性オートファジーの誘導に深く関与すること、XBP1u, s は FoxO1 の発現を負に制御していることを実験的に証明した。すなわち、小胞体ストレス下の内耳感覚細胞において、XBP1u, s - FoxO1 間の相互作用がオートファジー誘導に深く関与し、細胞死を制御していることを世界に先駆け報告した。本研究の結果は、小胞体ストレスによるオートファジーの誘導が内耳感覚細胞機能に与える影響を基礎的に検討したことによって、内耳障害の根底にある病態の解明と感音難聴に対する新規治療法の開発に大きく貢献しうる。