

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主 査) 教授 山 上 聡  
(副 査) 教授 岩 崎 賢 一 教授 松 本 太 郎  
教授 石 原 寿 光

加齢による感音難聴は高齢化社会の進行に伴って患者数が更に増えて行くことが予想される疾患であるが、その機序の解明や有効な治療法の開発は遅々として進んでいない。これに対し岸野氏は、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た研究を行った。方法としては、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の XBP1<sub>u, s</sub> や FoxO1 とオートファジー間のシグナル伝達を検討することで、感音難聴の原因の一つである内耳性難聴の病態メカニズムの解明を試みた。まず小胞体ストレスが内耳感覚細胞にアポトーシスやネクローシスを起こすこと、XBP1mRNA スプライシングを誘導すること、内耳感覚細胞にオートファジーを誘導することなどを示した。更に内耳感覚細胞の XBP1 が小胞体ストレス下のオートファジー誘導に関わり、これに IRE1 $\alpha$  が影響を与え、内耳感覚細胞にオートファジーを誘導する FoxO1 に XBP1 が負の制御を与えるなどのシグナル伝達を証明した。これらのことは内耳感覚細胞が小胞体ストレス下でオートファジーを誘導し、この機構により細胞を保護する細胞保護機構として機能していることも示している。

以上のように本研究は、多くの基礎研究の実験手技を駆使した豊富なデータに基づいて論理的に進められ、臨床的に問題となる内耳感覚細胞が原因となる聴力障害の一つの病態解明や保護メカニズムを明らかにしたものである。更に新規治療法のターゲットとなりうる分子群の特定にも貢献するなど感音難聴に関わる重要な研究成果と判断された。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成30年2月28日