

論文の内容の要旨

氏名：鈴木 佑 奈

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス内耳培養細胞の酸化ストレス誘導性早期老化における **Transcription factor EB** の役割

加齢性難聴は社会的孤立や認知症のリスクファクターであり、高齢化社会における重要な課題の一つである。加齢に伴う慢性疾患では、組織における細胞老化が発症・増悪に寄与することが知られている。細胞老化は様々な細胞ストレスによる **DNA** 損傷によって誘導され、加齢性難聴においては酸化ストレスによる有毛細胞の細胞老化が病態の一つとして考えられている。

オートファジー・ライソゾーム系による細胞内分解機構は、細胞老化に拮抗するメカニズムの一つとして知られ、近年、細胞ストレスに応答したオートファジー・ライソゾーム系の調節因子として **transcription factor EB (TFEB)** が同定された。**TFEB** は個体老化や加齢性疾患に関与することが知られているが、有毛細胞の細胞老化における役割は不明な点が多い。

本研究では、マウス培養内耳細胞 **HEI-OC1** に亜ヒ酸ナトリウム (**sodium arsenite; NaAsO₂**) を処理することで酸化ストレス誘導性の早期老化モデルを作製し、**TFEB** を介したオートファジー・ライソゾーム系がどのように機能するかを検討した。**NaAsO₂** 曝露後の **HEI-OC1** において **TFEB** は核内移行を示し、同時にオートファジー・ライソゾーム関連遺伝子の発現増加や、ライソゾーム生合成の促進がみられた。**siRNA** を用いて **TFEB** をノックダウンすることにより、これらは有意に抑制され、**TFEB** が酸化ストレス応答性にオートファジー・ライソゾーム機能を転写レベルで制御していることが示された。**TFEB** ノックダウン細胞では、**NaAsO₂** 曝露によって誘導された細胞老化表現型がさらに顕著に認められた。本研究成果は、マウス内耳培養細胞において **TFEB** がストレス応答としての機能を持ち、オートファジー・ライソゾーム系を制御することにより細胞老化に拮抗することを明らかにした。