

氏 名	森 田 由 香
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第197号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Fine mapping of <i>Ahl3</i> affecting both age-related and noise-induced hearing loss (加齢性難聴と騒音性難聴に影響する Ah13 遺伝子)

論文審査委員	主査 教授	五十嵐 道 弘
	副査 教授	高 橋 姿
	副査 教授	木 南 凌

博士論文の要旨

<背景>騒音性難聴感受性には、個人差があることが知られている。騒音に対する感受性の差はヒトの遺伝子の多様性に依るものと考えられるが、遺伝解析は困難で、最近までは遺伝子座でさえ同定されていなかった。一方、加齢性難聴にも個体差があり、遺伝要因と環境要因が強く関与することが知られている。

近年、種々のマウス系統をもちいて、いくつかの加齢性難聴感受性遺伝子座が同定されてきた。なかでも C57BL/6J(B6)系統マウスは、成人発症の加齢性難聴のモデル動物として長く用いられてきた。B6 系統は 10 ヶ月齢で難聴を呈するのに対し、CAST/Ei 系統では 18 ヶ月齢まで正常聴力を保持する。この 2 系統の戻し交配マウスを用いた連鎖解析により、10 番染色体上の遺伝子座 Ah1 が D10Mit112 にマッピングされた。またその後の研究により、この遺伝子座が少なくとも 10 系統のマウスにおいて、加齢性難聴の大きな要因となっていることが判明した。さらに、この本体は Usher 症候群の原因遺伝子である *cdh23* であり、別の研究からこの分子は有毛細胞上の stereocilia をつなぐ tip link の構造物であると考えられている。B6 マウスを含め Ah1 をもつマウス系統は、騒音性難聴に感受性であるとの報告がいくつかあり、騒音性難聴と加齢性難聴に対する感受性の遺伝的関連性が示唆される。

＜目的＞申請者らは、すでにB6系統と加齢性難聴を示さないMSM系統を用いて新規加齢性難聴遺伝子座 Ahl3 をマウス 17 番染色体 D17Mit119 に同定している。今回は遺伝子同定にむけて、Ahl3 の詳細なマッピングを行った。さらに、Ahl3 が加齢性難聴のみならず騒音性難聴にも感受性を示すことを確認した。

＜方法＞D17Mit119 周囲を中心に 17 番コンジェニックマウス(17 番染色体の一部のみがMSMマウス由来であるB6マウス)を 5 系統作成して、生後6、12 ヶ月で聴力を評価した。また、Ahl3 の騒音性難聴感受性について、4種類のコンジェニックマウスを作成し、10 週齢で 10kHz、100dB の騒音を 1 時間曝露した。いずれも難聴発症の有無と遺伝背景の関係を検討した。

＜結果＞①Ahl3 の候補領域の限定:17番染色体 D17Mit274 から D17Mit183 までの 14Mb

がMSM由来であるマウスは加齢性難聴を発症せず、この領域に Ahl3 が存在することが示された。

②Ahl3 の騒音性難聴感受性:使用した4種類のコンジェニックマウスは、遺伝背景によらず、音暴露後約 60dB の難聴をきたすが、その後7、14 日目で聴力を測定すると回復するものと不変のものがある。MSMマウス由来の 17 番染色体 D17Mit274 から D17Mit183 までの 14Mb をもつマウスは一過性の聴力障害のみであるのに対し、B6系統のものは永続性の聴力障害をしめした。

＜結論＞Ahl3 はマウス17番染色体上 D17Mit274 から D17Mit183 までの 14Mb に存在することを示した。また、Ahl3 は加齢性難聴と騒音性難聴の両方に影響する遺伝子であることを示した。

＜展望＞今回限定した候補領域には、有力な候補遺伝子がいくつか存在する。そのひとつである Persephin(*Pspn*)は GDNF ファミリーに属し、中枢神経損傷の修復に関与するが、興味深いことにこの分子はラットの内耳において、騒音性または薬剤性難聴発症後に有毛細胞や神経節細胞に発現することが報告されている。また *Slc25a23*、*Slc5a7*は solute carrier family に属するが、同じファミリーである *SLC26A* は症候性難聴をきたすPendred症候群の原因遺伝子であり、これらも有力な候補遺伝子になりうる。マウスおよびヒトの Ahl3 遺伝子単離の基盤が整ったことから、この感受性遺伝子の単離と機能解析を行うことが可能となり、まだ不明なことが多い内耳性難聴の病態解明のみならず、その後の遺伝子診断、また難聴発症予防など医学に大きく貢献できると考えられる。

(論文審査の要旨)

騒音性難聴の感受性は遺伝要因を有し、マウスでは C57BL/6J(B6)系統が高感受性である。加齢性難聴にも遺伝要因が関与し、その遺伝子座 *Ah1* を持つマウス系統は騒音性難聴にも高感受性であるため、2つの様式の難聴の感受性遺伝要因には関連性をもつ。

既に木南らは加齢性難聴の新規遺伝子座 *Ah13* を、マウス 17 番染色体 Mit119 付近に同定したが、申請者はこの領域を中心に B6 系統と、加齢性難聴を示さない MSM 系統から 17 番コンジェニック(17 番染色体の一部のみが MSM マウス由来である B6)マウスを作成し、領域のさらなる特定化を試みた。その結果、D17Mit274-Mit183(14Mb)が MSM 由来のマウスは加齢性難聴を発症せず、この部位に *Ah13* の存在が示された。またこのマウスは、騒音に対して一過性聴力障害のみを示すが、17 番染色体当該領域が B6 由来のマウスは永続性聴力障害を示した。以上の結果から、*Ah13* は加齢性難聴のみならず、騒音性難聴の感受性遺伝子でもあると結論された。

Ah13 遺伝子の単離と機能解析を可能とした上記の結果は、内耳性難聴の病態解明、遺伝子診断、発症予防等に貢献しうるため、本論文は博士(医学)の学位に値すると判定された。