

Title	LATS1キナーゼ欠損で起きる先天性難聴の原因および聴毛機能解析
Sub Title	Cause and stereo cilia function analysis of congenital hearing loss induced by LATS1 kinase deficiency.
Author	西山, 崇経(Nishiyama, Takanori)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	Hippo経路は細胞周期を調節し、組織の大きさや形態などを規定する細胞内シグナル伝達経路である。細胞の骨格を維持する分子としてLATS1/2キナーゼがあり、そのうちLATS1のみが内耳コルチ器に存在すること、LATS1の欠損によって先天性内耳有毛細胞障害を引き起こすことを見出した。その病態としてLATS1の欠損により内外有毛細胞の配列不整および、聴毛の不整・脱落・角度異常から先天性内耳性難聴を引き起こしており、LATS1は内耳有毛細胞の発達段階において必要不可欠なタンパクであることがわかった。また同腹のHeteroマウスには、そのような病態は存在しないことがわかった。 The Hippo pathway is an intracellular signalling pathway that regulates the cell cycle and defines tissue size and morphology. LATS1/2 kinases are molecules that maintain the cell skeleton, of which only LATS1 is found in the organ of Corti, and deficiency of LATS1 causes congenital inner ear hair cell damage. The pathology of congenital cochlear deafness is caused by the irregular alignment of inner and outer hair cells due to LATS1 deficiency, indicating that LATS1 is an essential protein during the development of inner ear anatomies. On the other hand, hetero mice were found to be devoid of such a condition.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2019～2023 課題番号：19K18744 研究分野：耳科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19K18744seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18744

研究課題名（和文）LATS1キナーゼ欠損で起きる先天性難聴の原因および聴毛機能解析

研究課題名（英文）Cause and stereo cilia function analysis of congenital hearing loss induced by LATS1 kinase deficiency.

研究代表者

西山 崇経（Nishiyama, Takanori）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：90627168

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：Hippo経路は細胞周期を調節し、組織の大きさや形態などを規定する細胞内シグナル伝達経路である。細胞の骨格を維持する分子としてLATS1/2キナーゼがあり、そのうちLATS1のみが内耳コルチ器に存在すること、LATS1の欠損によって先天性内耳有毛細胞障害を引き起こすことを見出した。その病態としてLATS1の欠損により内外有毛細胞の配列不整および、聴毛の不整・脱落・角度異常から先天性内耳性難聴を引き起こしており、LATS1は内耳有毛細胞の発達段階において必要不可欠なタンパクであることがわかった。また同腹のHeteroマウスには、そのような病態は存在しないことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Hippo経路は、その破綻による細胞周期調節経路の異常と細胞の腫瘍化の関連が大きく注目されており、LATS1を含むHippo経路の構成因子を腫瘍治療の標的にした研究が多く行われている。今回の我々の研究は、Hippo経路の重要な構成因子であるLATS1の働きが失われることで、内耳有毛細胞の発生に異常を来す事が分かった。この成果はLATS1が担っている新たな機能に関する報告であり、内耳研究だけでなくHippo経路に関わる研究に対する新たな知見として貢献した。

研究成果の概要（英文）：The Hippo pathway is an intracellular signalling pathway that regulates the cell cycle and defines tissue size and morphology. LATS1/2 kinases are molecules that maintain the cell skeleton, of which only LATS1 is found in the organ of Corti, and deficiency of LATS1 causes congenital inner ear hair cell damage. The pathology of congenital cochlear deafness is caused by the irregular alignment of inner and outer hair cells due to LATS1 deficiency, indicating that LATS1 is an essential protein during the development of inner ear anatomies. On the other hand, hetero mice were found to be devoid of such a condition.

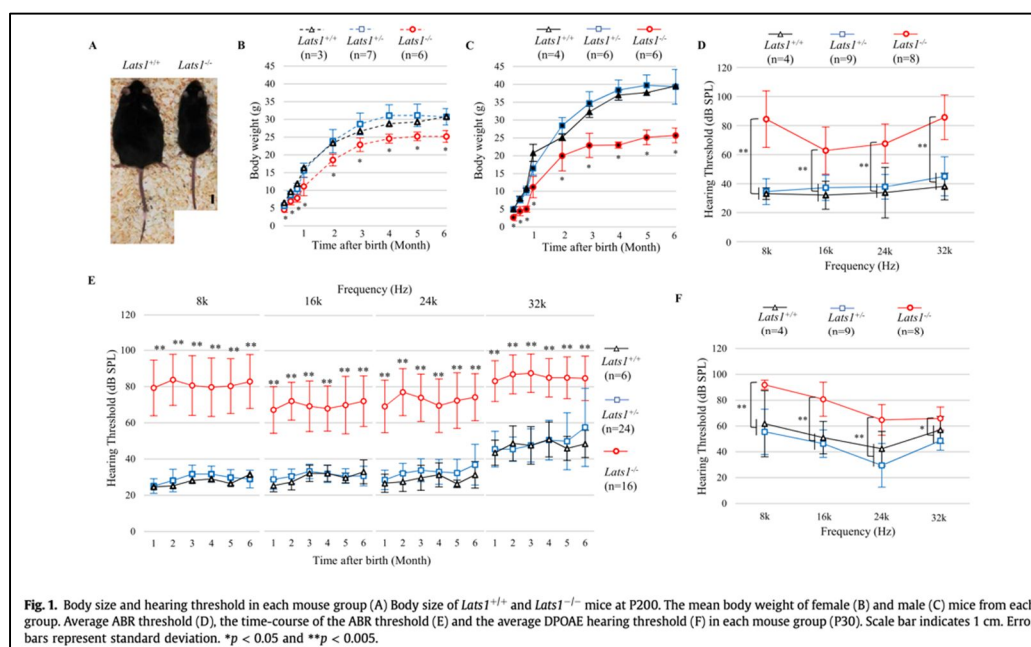
研究分野：耳科

キーワード：LATS1 Hippo経路 内耳

1. 研究開始当初の背景

Hippo 経路は細胞周期調節経路であり、組織の大きさや硬さを規定しており、その破綻によって、組織の腫瘍化を引き起こすことが分かっている為、腫瘍領域においては著名雑誌も含めて多数の報告があり、脚光を浴びている。Hippo 経路の詳細については未だに不明確な部分も多いが、今後の経路の解明によって抗腫瘍治療の開発などに発展する可能性を秘めている。その中で、Hippo 経路の構成因子の異常に伴う聴覚機能への影響については、ゼブラフィッシュの外側感覚毛によるものと、眼奇形に難聴を伴う家系についての報告のみであり、未だにほとんど検討されていない。よって、本研究は各国で盛んに研究が行われている Hippo 経路が関わる中で聴覚という未開の領域についての検討と言える。

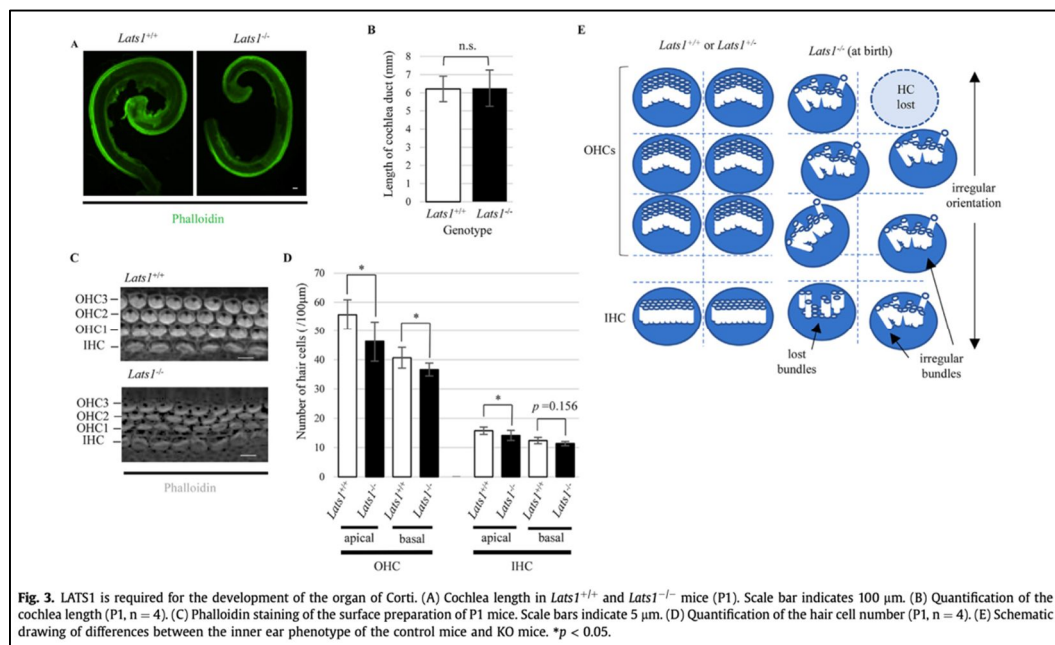
研究開始時点の解析結果として、先天性内耳性難聴を示すことは明らかになっていたが、それら表現系の原因は明らかになっていなかった。原因候補として、LATS1 の破綻は細胞周期調節の破綻による細胞数や細胞形態の異常というよりは、胎生期の正常な細胞配列を規定している因子の中でも特に Planar Cell Polarity (PCP) への影響を疑っており、Hippo 経路が関わる細胞への影響の新側面を解明する可能性を秘めていると考えた。



Nishiyama T, Fujioka M, Saegusa C, et al., Deficiency of large tumor suppressor kinase 1 causes congenital hearing loss associated with cochlear abnormalities in mice. BBRC. 2021 1;534:921-926.より引用

2. 研究の目的

今までに Hippo 経路の構成蛋白の欠損による影響としては、組織の悪性腫瘍化や個体の体格の縮小など、細胞周期調節の異常に伴う変化として説明可能な変化であった。しかし、我々の得ている表現系においては、先天性かつ持続的な内耳有毛細胞の発生異常であり、Hippo 経路が発生段階に与える影響としての新たな側面が疑われた。また、LATS1 欠損による影響が疑われる PCP については、内耳発生領域で盛んに研究が行われているものの、LATS1 との関連は報告がなく、LATS1 は PCP に影響を与える新たな構成因子である可能性がある。昨今では、内耳領域においても再生医療への注目は大きく、適正な内耳有毛細胞配列を規定する要因を明らかにすることは、内耳の再生や再現といった面でも重要と思われる。さらに Hippo 経路自体においても、構成因子による影響は不明確な点も多く、LATS1 が担う機能を明らかにすることは経路の理解を深めるだけでなく、将来的に抗腫瘍薬の開発ターゲットを検討する場合などでも重要な知見になり得ると考える。つまり、LATS1 の欠損が有毛細胞脆弱性を伴う場合には、治療として Hippo 経路の調節を行った際に聴覚機能への影響を疑わせる知見となり得る。



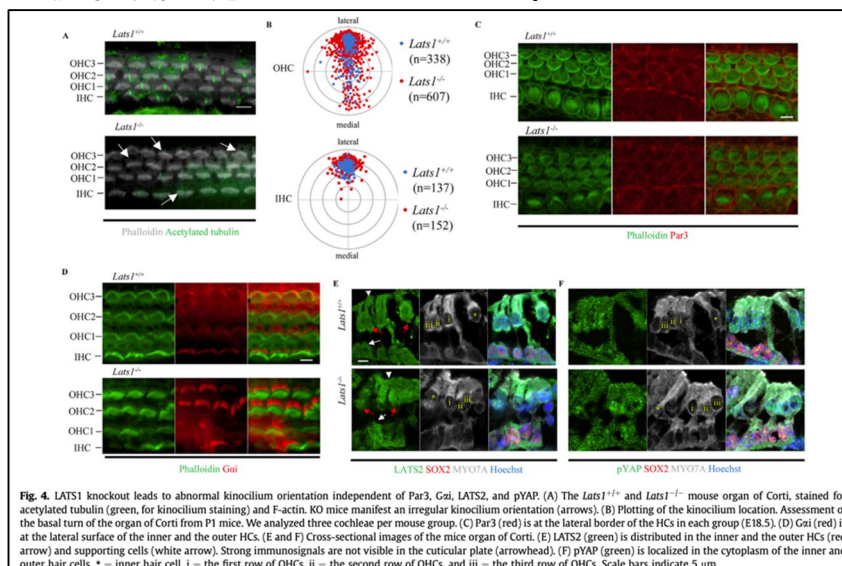
Nishiyama T, Fujioka M, Saegusa C, et al., Deficiency of large tumor suppressor kinase 1 causes congenital hearing loss associated with cochlear abnormalities in mice. BBRC. 2021 1;534:921-926. より引用

3. 研究の方法

胎生期および新生期の LATS1 KO マウスおよび対照群を用いて、既知の PCP 蛋白 (G α i、LGN、Par3) や、Hippo 経路において LATS1 と関係の深いタンパク (LATS2、リン酸化 YAP) に与える影響を surface preparation を用いた免疫組織学的に検討した。*Lats1*^{+/+}、*Lats1*^{+/-}、*Lats1*^{-/-} マウスにおける、体重、聴力の長期経過を追跡することで、各個体の骨格に与える影響や有毛細胞の脆弱性を推定した。

4. 研究成果

結果として、LATS1 と関連する 既知の PCP 蛋白 (G α i、LGN、Par3) や、Hippo 経路において LATS1 と関係の深いタンパク (LATS2、リン酸化 YAP) への影響は認められず、LATS1 は内耳有毛細胞の発生段階において必要不可欠なタンパクであることがわかり、その結果をまとめ英字論文 (Nishiyama T, Fujioka M, Saegusa C, et al., Deficiency of large tumor suppressor kinase 1 causes congenital hearing loss associated with cochlear abnormalities in mice. BRC. 2021 1;534:921-926.) として掲載された。また同腹の Hetero マウスにおける、聴力や体重の 1 年以上に渡る長期経過を観察したが、野生型と比し明らかな差異を認めず、Hetero マウスにおいては病的な変化を起こさないことがわかった。



Nishiyama T, Fujioka M, Saegusa C, et al., Deficiency of large tumor suppressor kinase 1 causes congenital hearing loss associated with cochlear abnormalities in mice. BBRC. 2021 1;534:921-926. より引用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishiyama Takanori, Fujioka Masato, Saegusa Chika, Oishi Naoki, Harada Tatsuhiko, Hosoya Makoto, Saya Hideyuki, Ogawa Kaoru	4. 巻 534
2. 論文標題 Deficiency of large tumor suppressor kinase 1 causes congenital hearing loss associated with cochlear abnormalities in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 921 ~ 926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.10.073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takanori Nishiyama
2. 発表標題 LATS1 Deficiency Cause Congenital Hearing Loss Associated with Mouse Cochlea Abnormally
3. 学会等名 ARO 43rd Annual MidWinter Meeting（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanori Nishiyama
2. 発表標題 LATS1 deficiency cause congenital hearing loss associated with degeneration of mouse cochlea
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 / 第62回日本神経化学会大会 NEURO2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------