

# 要 約

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	細 谷 誠
<p><b>主 論 文 題 名</b></p> <p>Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveils a degenerative phenotype and suggests treatments for congenital progressive hearing loss (疾患特異的iPS細胞を用いた蝸牛細胞モデルが明らかにした蝸牛変性疾患と先天性進行性難聴に対する治療法)</p>			
<p><b>(内容の要旨)</b></p> <p>先天性の進行性・変動性難聴と甲状腺腫を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患であるペンドレッド (Pendred) 症候群は、<i>SLC26A4</i>遺伝子にコードされる陰イオン交換輸送体であるPENDRINの変異が原因であることが知られており、変異により機能を失うことによって疾患が生じると考えられていた。しかし、遺伝子改変マウスを用いた研究では、進行性・変動性難聴を再現することができず疾患メカニズムに不明な点が多かった。本疾患における進行性難聴のメカニズムを明らかにするために、Pendred症候群患者由来iPS細胞から内耳細胞を誘導し、コントロールiPS細胞 (induced Pluripotent Stem cell) 由来の内耳細胞と比較した。</p> <p>まず、ヒトiPS細胞から内耳細胞への分化誘導法を確立した。続いて、Pendred症候群患者3名の採血検体から疾患特異的iPS細胞を樹立した。これらの疾患特異的iPS細胞から内耳細胞誘導を行い、正常iPS細胞/ES細胞から誘導された内耳細胞と比較した。陰イオン交換輸送能力は疾患細胞と正常細胞の間で差を認めなかった一方、疾患細胞内では、変異PENDRINの細胞内凝集体の増加を認め細胞ストレスに対する脆弱性が亢進し細胞死がおきやすくなることを明らかにした。これらの表現型が実際に<i>SLC26A4</i>遺伝子変異によるものを確認するためゲノム編集を行った。遺伝子修復したiPS細胞由来内耳細胞では、細胞内凝集体数および細胞ストレス脆弱性は正常細胞と差を認めなかった。細胞内凝集体の増加と細胞ストレス脆弱性が<i>SLC26A4</i>遺伝子変異に由来することが示された。この脆弱性が進行性難聴および変動性難聴に関わっていることが示唆された。続いて、疾患細胞から誘導された内耳細胞を用いて、細胞ストレス脆弱性を改善する薬剤の探索をおこなった。ラパマイシンとメトホルミンに細胞死を抑制する効果があることが明らかになった。</p> <p>本研究は、陰イオン交換輸送体の機能喪失によって生じると考えられていたPendred症候群が、細胞内凝集体と細胞ストレス脆弱性により生じる疾患であることを示した。これまで中枢神経系で知られていた細胞内凝集体を伴う神経変性疾患と同様のメカニズムで難聴が進行している可能性があることを示し、「蝸牛変性疾患 (Cochlear degenerative disease)」の概念を提唱した。</p>			