

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏名	西山 崇 経
論文審査担当者	主 査	耳鼻咽喉科学	小 川 郁	
	解剖学	仲 嶋 一 範	ゲノム医学	小 崎 健次郎
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：岡野 栄之			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：2021年 2月 2日	
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Deficiency of large tumor suppressor kinase 1 causes congenital hearing loss associated with cochlear abnormalities in mice (Large tumor suppressor kinase 1欠損マウスは蝸牛奇形を伴う先天性難聴を呈す)</p>				
<p>本研究ではLarge tumor suppressor kinase 1 (LATS1) の蝸牛における機能を<i>Lats1</i> 欠損 (KO) マウスを用いて調べた。LATS1は、内・外有毛細胞 (特にcuticular plate) と支持細胞に局在し、KOマウスは、有毛細胞の配列不整・減少、聴毛不整を認め、先天性内耳性難聴を呈した。これらの表現型の原因となりうる異常としてkinociliumの分布異常を認めたが、既知の平面内極性 (planar cell polarity, PCP) 制御タンパク質やHippo経路関連タンパク質の局在に異常は認めなかった。以上より、LATS1はこれらとは異なる経路を介して正常蝸牛発達に必要な不可欠な機能を有することが示唆された。</p> <p>審査では、LATS1と内耳に関する研究を始めた経緯について問われた。先行研究でLATS1の基質として、内耳機能において重要なタンパク質が候補にあがり、<i>Lats1</i> KOマウスを用いた内耳機能・構造解析を始めたことと回答された。KOマウスの内耳以外の表現型について問われた。下垂体機能不全や不妊、軟部組織肉腫の発生があると回答された。cuticular plateとkinociliumについての質問に対しては、cuticular plateは有毛細胞の頂部にF-actinが高濃度に密集している領域であり、聴毛を固定している。kinociliumはcuticular plate上で発生段階において、聴毛を正常な位置に導く原子毛であると回答された。次に、ヒトの難聴遺伝子として<i>Lats1</i>の報告の有無について問われた。難聴遺伝子として<i>Lats1</i>の報告はないが、下流に位置する<i>YAP1</i>の欠損で眼奇形と難聴を引き起こす家系があると回答された。遺伝子変異マウスの表現型を網羅的に評価する場合の難聴マウスのスクリーニング方法について問われた。難聴単独では発見されにくく、耳音響放射検査がスクリーニングに適していると回答された。有毛細胞数が減った理由については、PCP異常による有毛細胞減少の影響を受けたためと回答された。LATS1欠損時のLATS2の相補性について問われた。LATS1は肝臓癌の領域でも固有の機能を持つことが分かっており、蝸牛でもLATS1固有の機能が示唆されたことと回答された。本検討を治療に発展させる可能性について問われた。YAP活性化やLATS1/2阻害が内耳再生標的候補として期待されているが、LATS1は内耳発生にとって不可欠なタンパク質であり、再生目的にLATS1を阻害するべきではなく、内耳再生治療にとって方向性を示唆する研究であると回答された。さらに、Exon 4欠失後に残るExon 1~3と 5~7の影響でLATS1タンパク質が異常な機能を有した可能性について問われた。欠失させた領域はkinaseドメインを含み、LATS1によるリン酸化依存的な機能は消失しているはずであるが、LATS1タンパク質の解析は行なっておらず、検討の余地があると回答された。Exon4よりN末端やC末端側のドメインについて問われた。N末端にはCDC2キナーゼを抑制的に調節するドメインが、C末端にはLATS1をループ形成させCDC2抑制を阻害するドメインが存在すると回答された。</p> <p>以上、内耳再生におけるLATS1/2阻害やYAP活性化が注目されている中で、本研究はLATS1が正常な蝸牛発生において必要不可欠であることを<i>in vivo</i>で明らかにしたことから有意義な研究であると評価された。</p>				