

## 呂 美 紅氏の学位論文審査の要旨

論文題目 Hearing impairment in *SMS1* deficient mice

(*SMS1* 欠損マウスにおける難聴)

本研究で、呂 美紅氏は、Sphingomyelin synthase 1 (*SMS1*) を欠損したマウスに起きる難聴の原因を追究した。Sphingomyelin は細胞脂質二重膜の構成分子であり、膜蛋白とともに微細分子構造の構築に働き、シグナル伝達等にも働いていると考えられている分子である。Sphingomyelin の代謝異常が起きると、神経系ではシナプス伝達や記憶の機能にも影響を及ぼし、更に難聴とも何らかの関連があることも既に知られていた。

Sphingomyelin を合成する酵素にはアイソザイムが存在し、*SMS1* と *SMS2* が知られていて、*SMS1* は細胞内膜系に分布し、*SMS2* は細胞質に分布していて異なる機能を持つと考えられていた。既にそれぞれの遺伝子を欠損させたマウスも存在していたので、呂氏は両遺伝子欠損マウスそれぞれの聴覚機能を、行動学習実験と聴性脳幹反応 (ABR) で計測した。その結果、*SMS1* 欠損マウスでは明らかに、低周波数領域で聴覚閾値が上昇していたが、*SMS2* 欠損マウスでは、正常マウスと差がないことを明らかにした。更に ABR 第 1 波の測定により、*SMS1* 欠損マウスでは、蝸牛に異常が生じていることを示した。

呂氏は、*SMS1* 欠損マウスの蝸牛内で、低周波数領域で音感受能が低減している原因を網羅的に調べた。検査項目は、quantitative-PCR による蝸牛内の *SMS1* mRNA 量測定、血管条の  $K^+$ チャンネル (*KCNQ1*) のウエスタンブロッティングによる蛋白量測定、血管条での *KCNQ1* の分布、細胞死に伴うマクロファージの分布観察、血管条周りの血管網の観察、有毛細胞の配列、蝸牛管の内リンパに含まれる  $K^+$ 量、蝸牛内電位の測定に及んだ。*SMS1* 欠損マウスと正常マウスで、形態的な項目を比較したところ、血管条の *KCNQ1* の分布と蛋白量、マクロファージの分布に顕著な違いが観察された。しかし、このような血管条の形態的変化が、蝸牛管の対面に位置するコルチ器の有毛細胞にどの様に影響するかは、明確ではなかった。関連を示唆しているとすれば、*KCNQ1* の分布と蛋白量の変化による可能性が上げられ、内リンパの生理的な状態に影響したことが考えられた。つまり、蝸牛管の内リンパに含まれる  $K^+$ 濃度には変化がなかったが、蝸牛内電位には明らかな違いがあり、*KCNQ1* を介した  $K^+$ の透過性の減少により、蝸牛内電位が減弱したと考えられた。蝸牛内電位は、有毛細胞への  $K^+$ 流入を調節して、聴覚感度を高めているので、メカニカル刺激の情報伝達に影響が出たと考えerことは妥当だと思われる。また DPOAE 試験により、*SMS1* 欠損マウスの外有毛細胞自体にも異常が示唆されていた。

公開発表会では、審査委員から出された、内耳の構造と内リンパに関する質問に対し、概ね適切な返答がなされ、呂氏の研究は、学位を与えるに十分なレベルに達していることを確認することができた。

審査委員長 脳回路構造学担当教授

王 卷 仲 章