

審査の結果の要旨

氏名 鴨頭輝

本研究は、加齢性難聴において重要な役割を演じていると考えられる蝸牛細胞のミトコンドリアの機能を明らかにするため、蝸牛細胞の培養株であるHEI-OC1において、過酸化水素曝露による早期老化モデルでのミトコンドリア機能及び形態の評価を試み、下記の結果を得ている。

1. H_2O_2 への曝露により、HEI-OC1蝸牛細胞培養株の早期老化現象が生じることが判明した。透過型電子顕微鏡で解析した、 H_2O_2 曝露後の細胞では、障害を受けたミトコンドリアや凝集した細胞器官を取り込んだオートファゴソームが生じていた。
2. H_2O_2 曝露により、ミトコンドリアの分岐構造が減少し、分離した多くの粒状の構造に変化した。
3. H_2O_2 の濃度依存性にミトコンドリア膜電位が低下し、分離した状態のミトコンドリア(融合<分離)の膜電位は低下した。過度に融合した形状のミトコンドリア(融合>分離)は、分離した状態のミトコンドリアに比べて高い膜電位を示した。
4. H_2O_2 曝露により蝸牛細胞のミトコンドリアの予備呼吸能に障害が生じたが、ベースラインからのATP生成に関する酸素消費速度の変化率は予備呼吸能の変化率に比べ小さかった。
5. H_2O_2 曝露によりミトコンドリア膜電位の脱共役剤に対する脆弱性は上昇した。

以上の結果から、蝸牛細胞における早期老化の過程において、酸素消費速度は低下し、ミトコンドリア機能が低下することが示され、ミトコンドリアの融合と分離の平衡状態の破綻によりミトコンドリアネットワークが崩壊することが示唆された。

以上、本論文は、蝸牛細胞の培養株であるHEI-OC1において、過酸化水素曝露による早期老化モデルでは、ミトコンドリアのネットワークが減弱し、オートファゴソームが出現し、ミトコンドリアの融合と分離のバランスが乱れ、予備呼吸能が低下し、膜電位が低下するとともに膜電位の脆弱性が増すことを明らかにした。本研究は、これまで知られていなかった、老化における蝸牛細胞のミトコンドリアの機能及び形態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。