

ショウジョウバエモデルシステムによる老人性難聴の 発症メカニズム解析

林 永美、津田 玲生
老化機構研究部、生体機能研究室

老人性難聴の代表的な病理型として蝸牛感覚細胞障害型(sensory presbycusis)があげられ、蝸牛コルチ器の感覚細胞(有毛細胞)が老化に伴って変性(細胞死)することが観察されている。従って、老人性難聴の発症メカニズム解明には感覚細胞である有毛細胞の長期生存維持の制御機構解明が必要であると考えられている。本研究は遅発性聴覚異常疾患の一つである OASD(ocular albinism with late-onset sensorineural deafness)の発症機構をモデル生物であるショウジョウバエを用いて明らかにすることにより感覚細胞に共通した長期生存維持メカニズムの解明を目指している。

OASD は南アフリカの家系から見つかった遺伝性の聴覚異常疾患で、TBL1 という進化的に保存された因子の C 末半分が欠損した異常分子 (TBL1^{OASD})の発現が観察されているが、これが疾患の発症にどのように結びつくのかは全く明らかになっていない。OASD 患者における異常 TBL1 分子の機能を解明するため、TBL1 が進化的に保存されていることに着目し、ショウジョウバエホモログである Ebi に OASD 変異と類似した変異(Ebi^{OASD})を導入して感覚神経細胞における機能を解析した。Ebi^{OASD} を感覚細胞である複眼光受容細胞で過剰発現させたところ、OASD と同様に遅発性(約 4 週間)に神経変性が観察された (図 1 - 4)。この作用は完全長の Ebi により正常に戻ることから Ebi は感覚神経細胞の長期生存維持に働くことが示唆され、OASD 変異は TBL1/Ebi 分子に対してドミナントネガティブとして働いていることが予想された。さらに Ebi^{OASD} により生じる神経変性は光依存的であることから神経の活性化などの環境要因が発症に関わっていることも確かめられた。

このショウジョウバエ OASD のモデルシステムの解析から感覚神経細胞の長期生存維持メカニズムを解明することにより、老人性難聴の発症機構を明らかにしていきたい。

