

様式 3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

平成 29 年 5 月 1 日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 京都府立医科大学・耳鼻咽喉科
職 名 准教授
研究代表者名 坂口 博史

下記のとおり平成 28 年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号：281005)

1. 共同利用研究 課題名	内耳有毛細胞の発生および機能維持に関する分子シグナルの解明			
2. 共同利用研究 目的	モデル動物および分子機能解析のための技術・設備の共同利用			
3. 共同利用研究 期間	平成 28 年 7 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 坂口 博史	耳鼻咽喉科	准教授	研究総括	
(分担研究者) 毛利 宏明	耳鼻咽喉科	大学院生	研究遂行	
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	バイオシグナル研究セ ンター・分子薬理学分野	氏 名	齋藤 尚亮

※ 次の 6, 7, 8 の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8 の項目全体では 1 頁に収めて下さい。

(課題番号：281005)

6. 共同利用研究計画

有毛細胞細胞は内耳機能の中樞を担う感覚上皮細胞であり、その発生と機能維持に関わる分子メカニズムに関する基礎的研究は、聴覚の成立とその障害に関する本質的な理解を進める上で必要不可欠である。本研究では、特に有毛細胞の形態維持に重要な役割を果たすアクチン骨格の制御に着目して研究を進める。これまでも申請者は、齋藤研と共同で Rho GTPase ファミリーに属する Cdc42 が有毛細胞のアクチン骨格を制御し、細胞機能の維持に重要な役割を果たすことを解明してきた。一方で、有毛細胞発生段階でのアクチン制御や、Cdc42 以外の Rho GTPase および関連するシグナル分子の役割については未だ解明されていない。本研究では、ヒト遺伝性難聴の原因遺伝子の一つであり、かつ Rho GTPase シグナルに関与する DIA1 分子について内耳での機能解析を行う。内耳機能の解析は病態モデルマウスに対して形態学や電気生理学的手法を用いて行い、分子機能解析は *in vitro* での生化学的手法とイメージングを用いる。

7. 共同利用研究の成果

本共同研究では、新たに同定された常染色体優性遺伝性感音難聴 (DFNA1) の新たな変異のもたらす病態を再現したモデルを樹立し、難聴発症の機序を解明した。手法として、本邦の難聴患者に対するエキソーム解析により、2 家系で新たに発見された DFNA1 遺伝子の変異を導入したトランスジェニックマウスを作成し、聴覚反応および内耳の形態学的解析をおこなった。さらに、同変異により生じる DIA1 変異体の活性を *in vitro* の分子イメージングを用いて確認した。その結果、DIA1 変異体では正常な DIA1 分子がもつ内在的な活性化の制御が失われ、恒常的に活性化していることが判明した。結果として DIA1 変異体はアクチン繊維の病的な伸長をもたらし、内耳有毛細胞の形態維持が損なわれることで難聴を発症することが判明した。この成果は 2016 年の日本耳科学会ならびに 2017 年に米国ボルチモアで開催された ARO MidWinter Meeting で発表され、EMBO Molecular Medicine に掲載された。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを 1 部提出してください。)

Ueyama T, Ninoyu Y, Nishio SY, Miyoshi T, Torii H, Nishimura K, Sugahara K, Sakata H, Thumkeo D, Sakaguchi H, Watanabe N, Usami SI, Saito N, Kitajiri SI. Constitutive activation of DIA1 (DIAPH1) via C-terminal truncation causes human sensorineural hearing loss. EMBO Mol Med. 2016 Nov 2;8(11):1310-1324.

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

該当なし