

氏名	唐 劭莹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6471 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Lack of collagen $\alpha 6(\text{IV})$ chain in mice does not cause severe-to-profound hearing loss or cochlear malformation, a distinct phenotype from nonsyndromic hearing loss with COL4A6 missense mutation (IV 型コラーゲン $\alpha 6$ 鎖遺伝子ノックアウトマウスは高度・重度難聴や内耳奇形を示さず、ヒト COL4A6 遺伝子ミスセンス変異による非症候性難聴とは異なる表現型である)
--------	---

論文審査委員	教授 安藤瑞生 教授 平沢 晃 准教授 大内田 守
--------	---------------------------

学位論文内容の要旨

The missense mutation (c.1771G>A, p.Gly591Ser) in *COL4A6*, encoding the basement membrane (BM) collagen $\alpha 6(\text{IV})$ chain, was shown to be associated with X-linked congenital nonsyndromic hearing loss with cochlear malformation. However, the mechanism by which the *COL4A6* mutation impacts hereditary hearing loss has not yet been elucidated. Herein, we investigated *Col4a6* knockout (KO) effects on hearing function and cochlear formation in mice. We confirmed that the collagen $\alpha 6(\text{IV})$ chain was distributed throughout the mouse cochlea within subepithelial BMs underlying the interdental cells, inner sulcus cells, basilar membrane, outer sulcus cells, root cells, Reissner's membrane, and perivascular BMs in the spiral limbus, spiral ligament, and stria vascularis. However, the click-evoked auditory brainstem response analysis did not show significant changes in the hearing threshold of *Col4a6* KO mice compared with wild-type (WT) mice with the same genetic background. In addition, the cochlear structures of *Col4a6* KO mice did not exhibit morphological alterations, according to the results of high-resolution micro-computed tomography and histology. Hence, loss of *Col4a6* gene expression in mice showed normal threshold via click or normal cochlear formation. Therefore, the deleterious effects in the auditory system caused by the missense mutation in *COL4A6* are likely due to the adverse effects of the mutation products with an aberrant structure that would not occur in cases with loss of gene expression.

論文審査結果の要旨

近年、コラーゲン $\alpha 6$ 鎖をコードする *COL4A6* 遺伝子に Gly591Ser 変異を有し、蝸牛奇形を伴う X 連鎖性先天性非症候群性難聴をきたす家系が報告された。しかし、同変異が聴覚に影響を与えるメカニズムは解明されていない。

本研究では *COL4A6* ノックアウトマウスを用い、聴覚機能と蝸牛形成に対する影響を調べた。マウスの蝸牛におけるコラーゲン $\alpha 6$ 鎖の分布を、免疫染色にて詳細に評価した。しかし、クリックで誘発される聴性脳幹反応の解析では、野生型マウスと比較して、*Col4a6* ノックアウトマウスの聴力閾値に有意な変化は見られなかった。さらに、高解像度マイクロコンピュータ断層撮影法と組織切片評価においても、蝸牛構造に形態変化は観察されなかった。すなわち、*COL4A6* p. Gly591Ser 変異による聴覚系への悪影響は、遺伝子発現の喪失とは異なるメカニズムで生じることが示唆された。変異タンパクによる dominant-negative 効果であることを示唆する重要な知見を得たものとして、価値ある業績と考える。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。