

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 井上 摩耶

論 文 題 目 Development of the extracellular structure is crucial  
for acquisition of sound sensitivity by inner ear hair cells  
(細胞外構造の発達が内耳有毛細胞の音受容能獲得に重要である)

### 論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教 授 工学博士 小田 洋一  
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教 授 博士(薬学) 上川内 あづさ  
委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 理学博士 高木 新

## 論文審査の結果の要旨

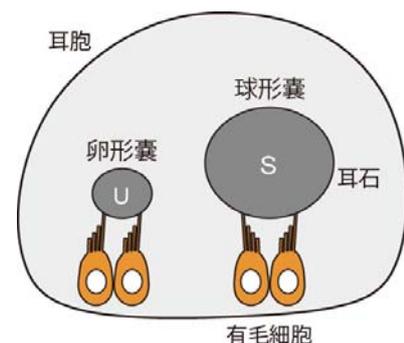
我々は感覚を駆使して外界を知る。感覚は、光・音・味・においなどの物理的・化学的刺激を、センサーである感覚受容細胞を用いて受け取り、電気信号に変換するところから始まる。我々の感覚は非常に鋭敏で、特に視覚では光子1個を捉えることが出来るし、聴覚では1ナノメートルにも満たない振動を検知している。

申請者は、このように鋭敏な感覚が動物の発達過程においてどのように獲得されるのかを聴覚について理解するために、音の振動を電気信号に変換する内耳の有毛細胞が音受容能を獲得するメカニズムの解明を目的とした。有毛細胞が音に応答するためには、機械刺激を電気信号に変換する機械受容チャンネルや関連分子が有毛細胞に発現することが勿論必要であるが、有毛細胞そのものだけでなく、有毛細胞を覆う細胞外構造の発達の重要性が示唆されてきた。しかし、これまで研究対象となってきた哺乳類や鳥類など高等脊椎動物では、内耳構造は頭の奥深くにあるため細胞外構造を保ったまま有毛細胞の応答性を調べるのが難しく、細胞外構造が有毛細胞の音に対する感度にどのように寄与するのかは、今まで直接調べられてこなかった。

そこで申請者は、内耳構造を保った標本で聴覚獲得メカニズムを解析するため、発生・発達の初期すなわち胚や仔魚の時に体が透明で、体内の構造を生きたまま観察し操作および生理学実験できる特長をもつゼブラフィッシュに着目した。ゼブラフィッシュ仔魚の内耳には、卵形囊(Utricle, U)と球形囊(Sacculle, S)と呼ばれる良く似た2つの感覚器官が存在し、どちらも炭酸カルシウムでできた耳石と、機械刺激を電気信号に変換する有毛細胞で構成されている(これを耳石器官と呼ぶ)。耳石と有毛細胞は慣性が異なるため、有毛細胞の頂端側に階段状に並ぶ微絨毛は音や頭の傾きによって傾く。このとき微絨毛の先端に存在する機械受容チャンネルが開きイオンが流れ込んで有毛細胞の膜電位が変わり、それらの刺激を検知する。

申請者はまず、2つの耳石器官のどちらが音を受容するかを、生体内における耳石の顕微操作と有毛細胞の活動の電気生理学的記録の組み合わせで調べ、球形囊(S)が音を受容し卵形囊(U)が頭部の平衡を受容することを見出した。次に、内耳構造の観察から、聴覚に寄与する球形囊(S)の耳石の発達が早く、卵形囊(U)の耳石との間に大きさの差が現れる時期が、有毛細胞の音受容能の獲得時期と一致することを見出した。さらに、耳石の大きさが有毛細胞の音受容能に直接的に寄与するかを検証するため、本来は音に応答しない卵形囊(U)の耳石を顕微操作で巨大化すると、その有毛細胞が音受容能を獲得することを見出した。わずかに数倍の耳石の大きさの違いで、聴覚の有無が決まるという驚くべき結果が示された(図)。この研究成果は、異なるモダリティの聴覚と平衡感覚における感覚受容の本質的な違いの原因を、細胞外構造の物理的な差に見出した申請者の鋭い着眼と、卓越した実験技術によって達成されたものである。有毛細胞外の構造変化と音刺激に対する応答の関係を生体内で明確に関連付けた例はこれまでになく、本研究は、聴覚の受容機構の解明に新たなアプローチを提示するものとして高く評価される。

以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。



(図) 耳石の大きさと機能分化の関係