

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 眞崎 達也

〔題名〕

ノビレチンのネオマイシンに対する有毛細胞保護効果の検討

〔要旨〕

背景：前庭有毛細胞は、感染症、虚血、アミノグリコシド系抗菌薬や抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン等の特定の治療薬など、さまざまな刺激によって損傷を受けやすい。また、哺乳類では、前庭有毛細胞の損傷は永続的である。

目的：本研究では、成体マウスから採取した卵形嚢を用いて、アミノグリコシド誘発性有毛細胞死に対するノビレチン（NOB）の保護効果を評価した。

方法：CBA/N マウスから摘出した卵形嚢を、NOB の投与量とネオマイシンの投与の有無によって 8 群に分けた。卵形嚢の有毛細胞は、カルモジュリンとカルビンディンによる二重標識で計測した。また、NOB の卵形嚢の有毛細胞保護に対する作用機序を評価するため、4-ヒドロキシ-2-ノネナールおよび 3-ニトロチロシンの産生量を測定した。

結果：ネオマイシンに曝露された卵形嚢の有毛細胞死は、NOB 投与によって抑制された。NOB の投与によって過酸化脂質アルデヒドの最終生成物である 4-ヒドロキシ-2-ノネナールの産生が抑制された一方で、タンパク質の酸化のマーカである 3-ニトロチロシンの産生には影響を与えなかった。

結論：NOB はネオマイシン誘発性有毛細胞死を抑制した。卵形嚢の有毛細胞に対する NOB の保護作用は、活性酸素種の形成阻害に起因する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 2月 21日

報告番号	医博甲第 1699 号	氏名	眞崎 達也
論文審査担当者	主査教授	中森 雅之	
	副査教授	石原 香行	
	副査教授	山下 裕司	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) ノビレチンのネオマイシンに対する有毛細胞保護効果の検討			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Nobiletin Protects Hair Cells against Neomycin-induced Vestibular Hair Cell Death (ノビレチンはネオマイシン誘発性前庭有毛細胞死から有毛細胞を保護する) 掲載雑誌名 Medical Science & Innovation 第 71 巻 第 1-2 号 P. ~ (2024 年 6 月 掲載 掲載予定) 著者 (全員を記載) Tatsuya Masaki, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita			
(論文審査の要旨) 背景：前庭有毛細胞は、感染症、虚血、アミノグリコシド系抗菌薬や抗悪性腫瘍剤であるシスプラチン等の特定の治療薬など、さまざまな刺激によって損傷を受けやすい。また、哺乳類では、前庭有毛細胞の損傷は永続的である。 目的：本研究では、NOBの抗酸化能および、成体マウスから採取した卵形嚢を用いて、アミノグリコシド誘発性有毛細胞死に対するノビレチン (NOB) の保護効果を評価した。 方法：NOBの抗酸化能評価のためOXY吸着テストを行った。続いて、CBA/Nマウスから摘出した卵形嚢を用いて器官培養を行った。卵形嚢をNOBの投与量とネオマイシン (NEO) の投与の有無によって8群に分けた。卵形嚢有毛細胞は、カルモジュリンとカルビンディンによる二重標識で計測した。NOBの有毛細胞保護の作用機序評価のため、4-ヒドロキシ-2-ノネナール (4-HNE) および3-ニトロチロシン(3-NT)の産生量を測定した。 結果：NOBおよびNEOを用いた卵形嚢器官培養ではI型有毛細胞ではNEOに曝露された卵形嚢にて有毛細胞数の減少を認めたが、NOB10 μ M及び100 μ Mの同時投与によって有毛細胞数の減少は抑制された。II型有毛細胞では、NEO単独投与群で有毛細胞数の減少を認めたが、NEO+NOB群では有毛細胞数の減少は認めなかった。NOBの卵形嚢の有毛細胞保護に対する作用機序に関しては、NOBの投与によって過酸化脂質アルデヒドの最終生成物である4-HNEの産生が抑制された一方で、タンパク質酸化のマーカである3-NTの産生には影響を与えなかった。 結論：NOBはアミノグリコシド誘発性有毛細胞死を抑制した。卵形嚢の有毛細胞に対するNOBの保護作用は、活性酸素種の形成阻害に起因する可能性が示唆された。 本研究ではNOBの投与による有毛細胞保護効果について検討した。卵形嚢器官培養の結果からNOBの投与によって有毛細胞死が抑制された。NOBがアミノグリコシド誘発性有毛細胞死に対する有毛細胞保護物質として有用である可能性が示され、学位論文として価値があるものとして認めた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。