

## 【学位論文審査の要旨】

本学位申請論文に関して 3 回の審査会および公聴会を開催し、論文内容に関する慎重な審査を行った。審査結果について以下のように報告する。

生活の質 (Quality of Life) に深刻な影響を与える慢性腎臓病は世界的な健康問題として認識されており、日本国内においても患者数が成人人口の約 13%、約 1,330 万人に達すると報告されている。腎臓病発症および進行において、コラーゲンなどの細胞外結合組織が、腎臓の尿細管周囲に過剰に産生・蓄積される腎線維化が認められる。この腎線維化を引き起こす危険因子として、脳浮腫治療に併用されるマンニトールなど腎毒性薬剤の投与による原尿の浸透圧上昇の影響が示唆されているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究では、マンニトール投与による高浸透圧環境が、細胞形状変化を伴う機械的刺激 (メカニカルストレス) として作用し、引き起こす尿細管内上皮細胞の機能変化および細胞応答メカニズムを明らかにし、腎線維化治療における新たな治療標的提案を目的としている。

論文審査委員会では、上記課題に取り組んだ本研究を審査し、次に示される研究成果が得られていることを確認した。

(1) マンニトール投与に伴う高浸透圧刺激が、細胞体積および細胞骨格構造の変化を伴うメカニカルストレスとして細胞に作用し、さらにメカニカルストレスに対する代表的な細胞応答であるカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 細胞内流入を誘導することを確認した。さらに高浸透圧刺激による細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入が、細胞膜上に存在する  $\text{Ca}^{2+}$  イオンチャネルの一つ TRPV4 を介していることを明らかにした。

(2) マンニトール投与に伴う高浸透圧刺激が、腎線維化発症・進行に寄与する尿細管上皮細胞機能変化の一つである上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) を誘導することを明らかにした。さらに、高浸透圧誘導 EMT に、TRPV4 チャネルを介した細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入が関与することを突き止めた。これらの結果から、TRPV4 チャネルが EMT 誘導抑制のための治療標的になる可能性を示唆した。

(3) マンニトール投与に伴う高浸透圧刺激は、腎線維化発症・進行に対して抑制効果を有する尿細管上皮細胞の自食作用 (オートファジー) を活性化することを明らかにした。高浸透圧刺激によるオートファジー活性化細胞内シグナル経路を調べ、細胞内小器官リソソームに発現する  $\text{Ca}^{2+}$  イオンチャネル TRPVML1 が関与することを突き止めた。この結果は、TRPVML1 チャネルがオートファジー活性化を誘導し、腎線維化を抑制するための治療標的になり得る可能性を示す。

以上のように本研究の成果は、高浸透圧刺激に対する尿細管上皮細胞の応答およびそのメカニズムを明らかにし、基礎研究として細胞バイオメカニクス領域の発展のみならず、応用面として新たな治療標的を提案することで治療薬開発へも貢献する。したがって、本研究内容は関連分野の研究に対して新たな展開に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士（工学）の学位を叙するに十分な価値があると認められる。

（最終試験又は試験の結果）

本学の学位規則に従い、最終試験を行った。公開の席上（対面およびオンラインのハイブリッド）で論文発表を行い、主査および3名の審査員、学内外の当該分野関連教員・研究者および学生による質疑応答を行った。また、論文審査委員により本論文及び関連分野に関する試問を行った。これらの結果を総合的に審査した結果、専門科目についても十分な学力があるものと認め、合格と判定した。