

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 石本 遊

本研究は、多発性嚢胞腎の病態形成過程における、ミトコンドリア機能異常の関与を、多発性嚢胞腎のモデルラット、ヒト常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)嚢胞由来細胞を用いた解析で示したものであり、下記の結果を得ている。

1. 多発性嚢胞腎のモデルラットの腎組織では、正常腎組織と比較してミトコンドリア DNA のコピー数が低下しており、ADPKD 嚢胞由来細胞においても同様に、正常尿細管細胞と比較してミトコンドリア DNA のコピー数が低下していることが示された。
2. ミトコンドリア DNA コピー数の低下の原因として、ミトコンドリア生合成の主要制御因子である、Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) の発現量を *in vivo*、*in vitro* においてそれぞれ確認し、いずれにおいても PGC-1 α の発現量が低下していることが示された。
3. ミトコンドリア機能の異常は、活性酸素種(ROS)産生の亢進と関連することから、多発性嚢胞腎のモデルラットの腎組織において、酸化ストレスマーカーであるカルボニル化タンパク、8-OHdG の免疫組織染色を行い、嚢胞上皮細胞において酸化ストレスが亢進していることが示された。
4. *In vivo* だけではなく、ADPKD 嚢胞由来細胞においても、正常尿細管細胞と比較して ROS 産生が亢進していること、ミトコンドリアが断片化していること、ミトコンドリア膜電位が低下していることが示された。
5. ミトコンドリア特異的な抗酸化薬である MitoQ を投与により、ミトコンドリア由来の ROS 産生を抑制することで、ADPKD 嚢胞由来細胞の細胞増殖が抑制されることが示され、ミトコンドリア機能異常による ROS 産生亢進が、嚢胞腎形成に関与しているものと考えられた。

以上、本論文は多発性嚢胞腎モデルラットの嚢胞上皮細胞、ヒト ADPKD 嚢胞由来細胞を用いて、多発性嚢胞腎におけるミトコンドリア機能異常の存在を明らかにした。本研究は、これまで未知に等しかった、多発性嚢胞腎の病態形成におけるミトコンドリア異常を解明し、今後の ADPKD の治療において、ミトコンドリア標的治療が新たな可能性となることを示しており、学位の授与に値するものと考えられる。