



## 論文の内容の要旨

論文題目 多発性嚢胞腎の病態形成におけるミトコンドリア機能異常の関与

氏名 石本 遊

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）は、両側腎臓に多発した嚢胞が進行性に増大することにより、腎機能が低下する、最も多い遺伝性腎疾患である。罹患率は 3000-7000 人に 1 人とされ、本邦の透析導入原疾患の 3%を占める。近年、バソプレッシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンが臨床応用され、腎容積の増大抑制効果が示されているが、多尿・多飲や高 Na 血症などの副作用から、継続困難な患者が多く、また入院での投与開始が義務付けられるなど、更なる治療薬の開発が望まれている。

ADPKD の病態の一番の特徴は、嚢胞を裏打ちする嚢胞上皮細胞の持続的な細胞増殖にともなう嚢胞の増大であり、嚢胞の増大に伴う腎容積の増加が、腎機能低下の予測因子であることが報告されていることから、嚢胞上皮細胞の細胞増殖を遅らせて、嚢胞の増大を抑制することが、一番の治療となると考えられている。

近年、ADPKD の嚢胞上皮細胞における持続的な細胞増殖には、癌細胞での細胞増殖と、そのメカニズムが似ていることが知られるようになり、両者の類似性が認められてきている。癌細胞の研究においては、ミトコンドリアの機能異常がその病態形成に寄与していることが、様々な研究により既に明らかとなっており、ADPKD においても似たようなミトコンドリア機能異常の存在が疑われるが、ADPKD におけるミトコンドリア機能異常については現在のところ報告がされていない。そのため、本研究では ADPKD におけるミトコンドリアに着目し、ミトコンドリア機能異常が ADPKD の病態形成に寄与しているかどうかについて検証を行った。

まず初めに、ADPKD モデル動物である Cy ラットを用いて、嚢胞腎では正常腎組織と比較してミトコンドリア DNA コピー数が低下していること、ミトコンドリア生合成の主要制御因子である PGC-1 $\alpha$  の発現量が低下していることを確認し、ミトコンドリア異常を示唆する所見を得た。次に、同様の腎組織を用いて、ミトコンドリア機能異常に関連するとされる、酸化ストレスマーカーを用いた免疫組織染色を行い、嚢胞上皮細胞においてミトコンドリア異常が局在することが疑われた。

これらの結果を、ヒト嚢胞上皮細胞を用いた *in vitro* の実験で実証するため、正常尿管細胞と嚢胞上皮細胞におけるミトコンドリア DNA コピー数、PGC-1 $\alpha$  の発現量を測定したところ、*in vivo* での実験同様に、両者の低下が認められた。この結果に基づき、ミトコンドリア機能異常と関連する、ミトコンドリア活性酸素種（reactive oxygen species : ROS）、ミトコンドリアの形態評価、ミトコンドリア膜電位の測定を行ったと

ころ、嚢胞上皮細胞では正常尿細管細胞と比較し、いずれの所見もミトコンドリアの機能異常を示唆する結果が確認された。

ミトコンドリア機能異常にともなう活性酸素種がミトコンドリアを傷害し、更なる ROS の産生を生むという悪循環をきたしていること、更には細胞増殖におけるシグナルの一つである ROS が増加している影響で、細胞増殖にも寄与していることが予想されたため、最後に、ミトコンドリアに特異的な抗酸化薬である MitoQ を用いた *in vitro* の実験を行った。その結果、MitoQ 投与により、ミトコンドリアを酸化ストレスから保護することで、嚢胞腎上皮細胞での ROS の産生が低下し、それにともない細胞増殖シグナルである ERK のリン酸化が減り、細胞増殖が抑制されることが確認された。

これらの結果は、ミトコンドリア機能異常が嚢胞上皮細胞の増殖に寄与していることを示しており、ミトコンドリアを標的とした治療が、ADPKD の新たな治療法となる可能性を示唆するものである。