

## 論文審査の結果の要旨

氏名：河野 航

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス由来卵形嚢上皮培養細胞における小胞体ストレス誘導性細胞死とエクソソームの関係性  
についての検討

審査委員：（主査） 教授 榎島 誠

（副査） 教授 松本 太郎 教授 石原 寿光

教授 三木 敏生

内耳は聴覚系と平衡系を司る重要な感覚器官である。高齢化に伴い、聴覚系器官の障害による難聴に加え、平衡系器官の障害によるめまいを訴える患者が増加している。平衡系の末梢受容器は前庭器とも呼ばれ、回転加速度を感知する三半規管と直線加速度を感知する球形嚢と卵形嚢から構成される。細胞が、細胞内外の様々なストレスに曝露されると、小胞体でのタンパク質の高次構造が阻害され、不良タンパク質が蓄積する小胞体ストレスが誘導される。細胞は小胞体ストレス応答という適応反応によって、小胞体ストレスの緩和を行っているが、この応答機構が適切に機能しない場合は細胞死が誘導される。本研究では、前庭機能障害における小胞体ストレスの影響を明らかにすることを目的として、内耳前庭由来細胞における小胞体ストレス誘導性細胞死とそれに伴うエクソソームによる情報伝達を解析した。

マウス卵形嚢上皮由来 UB/UE-1 細胞に対して、実験的小胞体ストレス誘導剤ツニカマイシンの処理を行い、小胞体ストレスを誘導させて、アポトーシス及びオートファジーを解析した。また、小胞体ストレスに伴うエクソソーム放出及びエクソソームに含まれる microRNA を解析し、さらにツニカマイシン未処理の UB/UE-1 細胞に対するエクソソームの影響を検討した。

ツニカマイシン (80  $\mu$ g/mL) の処理は、UB/UE-1 細胞のアポトーシス及びオートファジーを誘導した。ツニカマイシン処理細胞の培養上清中に細胞外小胞が含まれていること、及びエクソソーム特異的表面マーカーが発現していることを確認した。この細胞外小胞抽出液中の microRNA を解析したところ、10 種類の発現上昇と 3 種類の発現低下を認めた。さらに、ツニカマイシン未処理の UB/UE-1 細胞にツニカマイシン処理細胞由来の細胞外小胞を添加したところ、アポトーシス及びオートファジーの誘導を認めた。

本研究結果は、前庭由来細胞における小胞体ストレスによるアポトーシス及びオートファジー誘導、エクソソームを介したこれらの変化の情報伝達の存在を示しており、前庭機能障害の病態の解明に貢献するものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 5 年 2 月 22 日