

氏 名	加納 弓月
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6968 号
学位授与の日付	2024年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Inhibition of amino acids influx into proximal tubular cells improves lysosome function in diabetes (糖尿病における近位尿細管細胞リソソーム機能障害と、アミノ酸流入阻害による改善効果)
論文審査委員	教授 荒木元朗 教授 竹居孝二 准教授 山田浩司

### 学位論文内容の要旨

**【背景・目的】** CLTRN は近位尿細管細胞で中性アミノ酸トランスポーターのアピカル側への輸送シャペロンとしての機能がある。本実験では Cltrn -/y C57BL/6 マウスの 2 型糖尿病モデルにおいて近位尿細管細胞へのアミノ酸流入の減少がもたらす効果について検討した。

**【方法・結果】** 5 週齢の Cltrn -/y と Cltrn +/y を標準食 (STD) 群、ストレプトゾシン + 高脂肪食投与 (STZ+HFD) 群に割り付けた。STZ-HFD-Cltrn +/y と比較し STZ-HFD-Cltrn -/y では尿中中性アミノ酸濃度は有意に上昇し、尿中 KIM-1/Cr は有意に減少していた。STZ-HFD-Cltrn +/y の近位尿細管細胞では巨大リソソームが形成されオートリソソームが減少したが、STZ-HFD-Cltrn -/y では巨大リソソームの形成が顕著に抑制され活性型 phospho-mTOR および不活性型 phospho-TFEB が低下していた。【結論】 STZ-HFD-Cltrn -/y マウスでは近位尿細管細胞へのアミノ酸流入の減少による mTOR の不活性化と TFEB の活性化がリソソーム機能を改善させたと考えた。

### 論文審査結果の要旨

近位尿細管細胞で中性アミノ酸トランスポーターのアピカル側への輸送シャペロンとして機能しているコレクトリン (CLTRN) が、Cltrn -/y C57BL/6 マウスの 2 型糖尿病モデルにおいて、近位尿細管細胞へのアミノ酸流入の減少がもたらす効果の研究である。

標準食 (STD) - 高脂肪食投与 (STZ+HFD) - Cltrn +/y と比較し STZ-HFD-Cltrn -/y では尿中中性アミノ酸濃度は有意に上昇し、尿中 KIM-1/Cr は有意に減少していた。STZ-HFD-Cltrn +/y の近位尿細管細胞では巨大リソソームが形成されオートリソソームが減少したが、STZ-HFD-Cltrn -/y では巨大リソソームの形成が顕著に抑制され、活性型 phospho-mTOR および不活性型 phospho-TFEB が低下していた。以上より STZ-HFD-Cltrn -/y マウスでは近位尿細管細胞へのアミノ酸流入の減少による mTOR の不活性化と TFEB の活性化が近位尿細管細胞のリソソーム機能を改善させると結論づけている。

委員から近位尿細管細胞で巨大リソソームが形成されオートリソソームが減少したする根拠について質問がいくつか出た。全体的にはよくまとまった研究であった。

本研究はコレクトリン (CLTRN) が 2 型糖尿病モデルにおいて、近位尿細管細胞へのアミノ酸流入の減少によりリソソーム機能効果について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。