

氏名	高子丹
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 7530 号
学位授与の日付	2026年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Osmotic pressure - induced calcium response states (浸透圧誘導カルシウム反応状態)
--------	------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 寶田剛志	教授 川口綾乃	教授 湯浅慎介
--------	---------	---------	---------

学位論文内容の要旨

Osmotic pressure is critical for maintaining cellular homeostasis, yet the mechanisms by which cells detect and adapt to acute osmotic stress remain not fully defined. In this study, we applied rapid osmotic pressure stimulation to cultured HEK293T cells and detected dynamic intracellular calcium responses. Acute hypotonic stimulation induced distinct calcium response patterns, whereas neither hypertonic nor isotonic stress produced comparable effects. Further analysis showed that these calcium signals originated from the endoplasmic reticulum through ryanodine receptor 2 and were transmitted to adjacent cells via Connexin 43-mediated gap junctions. Together, these results uncover a previously unrecognized role of calcium signaling in the acute response to osmotic stress and provide new insight into the mechanisms underlying intercellular communication during osmotic adaptation.

論文審査結果の要旨

本論文は、細胞が急性の浸透圧変化にどのように感知・応答するのかという基礎的かつ重要な問題に取り組んだものである。浸透圧は細胞恒常性維持の根幹をなすが、その急性変化に対する細胞応答機構、とりわけカルシウムシグナル伝達の役割については未解明な点が多かった。本研究では、培養 HEK293T 細胞に対し急速な浸透圧刺激を加え、細胞内カルシウム動態を高時間分解能で解析した。その結果、急性低張刺激において特徴的かつ明瞭なカルシウム応答が誘導されることが示された一方、高張刺激および等張刺激では同様のカルシウム変動は認められなかった。詳細な解析により、このカルシウムシグナルは小胞体由来であり、RyR2 (リアノジン受容体 2) を介して放出されることが、さらに Connexin43 を介したギャップジャンクションを通じて隣接細胞へと伝播することが明らかとなった。以上より、急性浸透圧ストレス応答において、細胞内カルシウム動態が中心的な役割を果たすことが初めて明確に示された。審査においては、(1) 低張刺激特異的な応答性の分子基盤、(2) RyR2 がどのように浸透圧変化を感知するのかという上流機構、(3) Connexin43 を介する細胞間伝播が生体組織レベルでどのような意味を持つか、など今後の発展に関わる複数の点について議論が行われた。また、本研究が主として HEK293T 細胞を用いた解析であることから、一次細胞や他の細胞種への普遍性の検証が今後望まれる点も指摘された。これらは浸透圧ストレス応答機構の全体像を理解するうえで重要な論点であり、さらなる検討が期待される。

本研究は、急性浸透圧変化に対する細胞応答の新たな側面を明らかにし、カルシウムシグナルを介した細胞間コミュニケーションという概念を提示するものである。基礎生物学のみならず、腎臓・神経・血管など浸透圧変動環境に曝される組織の病態理解にも寄与する重要性を有している。

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。