

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 上原 敬尋

論 文 題 目

Bioinformatics analysis of autophagy-lysosomal degradation in cardiac aging

(心臓老化におけるオートファジー異常のバイオインフォマティクス解析を用いた検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷雅文 

名古屋大学教授

委員

碓氷章考 

名古屋大学教授

委員

豊岡伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、若齢マウスおよび高齢マウスの心臓を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析することによって、心臓老化に特異的に起こり得るメカニズムを確認した。また、老化とオートファジーとの関連を確認するため、オートファジーの促進因子として知られるカロリー制限食を与えたマウスと通常食を与えたマウスの心臓を解析したデータセットとの比較も行った。その結果、心臓老化においては、オートファゴソーム形成を促す遺伝子発現が阻害されているわけではなく、オートファゴソームとリソソームの癒合を制御する遺伝子の発現が低下している可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 通常、老化においては心肥大を来とし、心臓の拡張障害を来す傾向があることが知られている。しかし、老化疾患において心肥大を来さない症例があることも報告がある。例えば、早老症の一つであるウェルナー症候群の患者で心肥大を来していない症例がある。しかし、ウェルナー症候群のような早老症には様々な遺伝子変異のバリエーションがあるので、そのような症例が報告されていると考えられる。本研究では、通常老化におけるオートファジー関連遺伝子の発現を検討したので、本研究の結果は、老化モデルにおける心臓でのオートファジー関連遺伝子の発現が通常老化でのオートファジー関連遺伝子の発現に近いものか検討するのにも役立つと考えられた。
2. 心臓老化の仕組みおよび、オートファジーとの関連の全てを解明するにはさらなる研究が必要ではあるが、本研究によってオートファジー前半ではなく後半の障害が、心臓老化において重要な役割を担っているのではないかと考えられた。
3. 鉄欠乏状態においては、フェリチンがオートファジーによって分解され鉄が利用される。一方、鉄過剰状態でも鉄欠乏状態でもフェリチンが、オートファジーとは違うメカニズムでリソソームに運ばれるということを示唆する報告もある。しかし、マイクロアレイを用いて心臓老化とオートファジーの関連を明らかにすることを目的とした網羅的解析である本研究では、心臓老化において鉄代謝に関するシグナルは有意な結果を示してはいなかった。

本研究は、心臓老化における重要な役割を担うシグナルを網羅的に解析したが、特にオートファジーと心臓老化の関連に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	上 原 敬 尋
試験担当者	主査 葛谷雅文  副査 ₁ 碓氷章彦  副査 ₂ 豊岡伸哉  指導教授 室原豊明 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 老化と心肥大について 2. 心臓老化とオートファジーの関連について 3. オートファジーと鉄代謝の関連について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				