

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 早川 智久

論 文 題 目

SIRT1 Suppresses the Senescence-Associated Secretory Phenotype through Epigenetic Gene Regulation

(SIRT1 はエピジェネティックな制御機構により細胞老化性炎症反応(SASP)を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

磯部 健一



名古屋大学教授

委 員

門松 健治



名古屋大学教授

委 員

柳澤 啓彦



名古屋大学教授

指導教授

丸山 光生



論文審査の結果の要旨




本研究では細胞老化に伴う炎症性因子の分泌増強現象である senescence-associated secretory phenotype (SASP)の老化関連因子 SIRT1 による制御メカニズムについて解明した。細胞老化の誘導に伴い SIRT1 の発現が低下し、逆に SASP 因子の発現が上昇して行くことが示された。また SIRT1 発現抑制細胞において、細胞老化誘導後 SASP 因子 IL-8、IL-6 の mRNA、タンパクレベルにおける発現がコントロール細胞より早く、また高いレベルで起こることが認められた。SIRT1 は IL-8、IL-6 のプロモーター領域に結合しているが、細胞老化の誘導に伴い解離した。またこの領域におけるヒストンのアセチル化は細胞老化誘導と共に亢進された。SIRT1 発現抑制細胞では、これらの領域におけるヒストンのアセチル化は細胞老化誘導前からコントロール細胞より亢進しており、細胞老化の誘導後もコントロール細胞より高いレベルであった。以上の結果から SIRT1 は SASP 因子のプロモーター領域におけるヒストンの脱アセチル化を介して SASP 因子の発現を抑制していると言える。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. SIRT1 の活性化および過剰発現によって、一部の老年性疾患の症状が緩和されることが報告されている。一方欠失個体では、多くの老化表現型を発現した状態で生まれてくるという報告がある。
2. SASP の表現型は、主に上皮細胞および繊維芽細胞などで認められている。しかし、他の種類の細胞においても同様の機構での炎症性因子の発現制御機構が働いている可能性は考えられる。
3. SIRT1 が神経細胞内での α -セクレターゼの発現を制御することでアルツハイマー認知症の進行を抑制しているという報告がある。一方で抗炎症作用をもつ薬剤がアルツハイマー認知症の進行を抑制するという報告がある。生体内における各細胞での SASP の発現が体内の炎症性因子の濃度を増強することで、神経細胞に炎症性因子が影響を与えアルツハイマー認知症の進行を促進している可能性が考えられる。SIRT1 が、こうした炎症性因子の発現を制御することによってもアルツハイマー認知症の発症に抑制的に機能している可能性が考えられる。
4. 老化細胞および炎症性因子の生体内での増加が多くの老年性疾患の原因となる可能性が示唆されている。本研究により解明された SIRT1 による SASP の制御機構を応用することで、広く老年性疾患に対応できる新規の作用メカニズムによる医薬品の開発に繋がることを期待できる。

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	早川 智久
試験担当者	主査 磯部健一  柳澤勝彦 			
	指導教授 丸山光玉 			

(試験の結果の要旨)

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。

1. In vivo での SIRT1 の影響について
2. 老化に伴う免疫細胞からの炎症性因子の分泌増強への SASP の関与について
3. アルツハイマー認知症のような老年性認知症への影響について
4. この研究の医療的応用の可能性について

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、老化基礎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。