

別紙 1 - 1

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 前田守彦

論 文 題 目

Intermittent High Glucose Implements Stress-Induced Senescence in Human Vascular Endothelial Cells:
Role of Superoxide Production by NADPH Oxidase

(間歇性高グルコースはヒト血管内皮細胞においてストレス誘導性老化を引き起こす:NADPHオキシダーゼによる活性酸素産生の役割)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

豊國伸哉



名古屋大学教授

委員

柳田芳治.



名古屋大学教授

委員

室原豊明



名古屋大学教授

指導教授

葛谷雅文



論文審査の結果の要旨

今回、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用い食後高血糖モデルとして間歇性高グルコース刺激をおこなったところ、糖尿病モデルとしての持続性高グルコース刺激と同様、細胞老化が促進することを確かめた。細胞内の老化関連タンパク質やDNA損傷を調べた結果、間歇性刺激ではp16^{INK4a}の発現およびDNA損傷部位の増加が確認された。また複製老化について検討した結果、持続性刺激ではテロメラーゼ活性の低下やテロメア長の短縮が確認されたが、間歇性高グルコース刺激ではその低下や減少は認められなかった。活性酸素種(ROS)の産生が高グルコースにより増加し、特に間歇性高グルコース刺激ではスーパーオキシド(O₂[·])が増加し、O₂[·]産生酵素NADPHオキシダーゼのサブユニットp22^{phox}の発現の増加が確認された。p22^{phox}を抑制した細胞では、間歇性高グルコース刺激によるO₂[·]産生、DNA損傷および細胞老化が抑制された。これらのことより、間歇性高グルコースによって細胞老化は促進しその機序は、持続性高グルコースによる細胞老化とは異なることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 糖尿病によって糖化最終産物であるAdvanced glycation end products(AGEs)が増加し、それが細胞老化や動脈硬化症の進展に寄与していることは報告されているが、今回の実験では高グルコース下で3日間の培養であること、またAGEsによるNO産生の減少も報告されているが、本研究ではNOの減少も確認されなかったことにより、AGEsの生成は大きく影響していないものと想定される。
2. 持続性高グルコース刺激では複製老化を引き起こし、間歇性高グルコースにおいては、ストレス誘導性老化による細胞老化を引き起こしたことから、動脈硬化症の進展の機序の違いは、持続性高グルコース刺激では、p53-p21経路、間歇刺激ではp16^{INK4a}-pRb経路によって制御されている細胞増殖因子などの影響が大きいものと考えられる。
3. 持続性高グルコース刺激による老化は、ROSの産生を増加によってテロメラーゼ活性の減少や核外への移行を引き起こすことが報告されており、今回の持続的な高グルコースによるテロメラーゼ活性の低下もこれらの機序により起こっていると考えている。

本研究は、食後高血糖の細胞老化への影響および機序の解明をする重要な知見を提供了した。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	前田守彦
試験担当者	主査	墨田伸哉	押印	室原豊明

指導教授
葛谷雅文

(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. メイラード反応後期反応生成物 (AGEs) の影響について
2. 動脈硬化症進展への機序の違いについて
3. 持続性高グルコースによるテロメラーゼ減少の機序について

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、老年科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。