

審査の結果の要旨

氏名 池田 洋一郎

本研究は腎臓の老化につき、主要構成細胞である尿細管上皮細胞、および抗癌剤であるエトポシドを用いることにより、細胞レベルで評価する方法を開発し、さらにこれまで明らかにされてこなかった尿細管間質を中心とした腎臓の組織学的変化を明らかにしつつ、機能的に p53 などの老化関連分子の動きも同時に観察することにより、腎臓の老化について評価する系を考案したものである。さらにこの腎臓の老化の表現形に対して老化と関係の深い advanced glycation end products (AGEs) を減少させるために glyoxalase (GLO1) を強発現させることにより、その腎臓の表現形が改善することを示している。具体的には下記の結果を得ている。

1. ヒト近位尿細管上皮細胞 (RPTECs) を用い、長期培養して細胞分裂がとまった状態 (replicative senescence) の細胞および低濃度のエトポシドを添加した細胞において、細胞増殖がおこらないだけでなく、p53 や p21, p16 といった細胞周期調節因子および老化染色 (senescence-associated β galactosidase staining) あるいは AGEs のひとつである CEL が共に増加しており、それらが老化の指標となり、またエトポシドが老化誘導剤として使用できることが示された。
2. GLO1 を含む vector を RPTECs に導入し、GLO1 を強発現させると、エトポシドによる老化の phenotype が減少した。
3. GLO1 に対する siRNA を RPTECs に導入し、GLO1 発現を減弱させると、エトポシドによる老化の phenotype が増加した。
4. 腎機能の障害がほとんどないヒト腎生検の検体を用いて、尿細管間質を中心とした老化の形態学的変化としては、尿細管脱落を伴わない間質肥厚があり、年齢と強い正の相関があることがわかった。
5. 全身で GLO1 を強発現している GLO1 トランスジェニックラットを用いることで腎臓の老化を比較すると、若年時には野生型と変化ないが、加齢時にはトランスジェニックラットでは細胞周期調節因子、老化染色、間質肥厚すべての点で軽減されており老化が減弱していることが示された。

以上、本論文は動物モデルの形態学的な老化の変化をヒト腎生検検体も用いながら多角的に評価する方法を考案し、さらにこの評価系を用いて *in vitro* および *in vivo* において、GLO1 が老化に対して抑制的に作用することを示している。これはこれまで老化に深く関与するといわれていた AGEs の腎臓の老化に及ぼす影響を解明する研究の一端となっており、これまで皆無に等しかった腎臓の老化における研究に重要な貢献をなしていると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。