

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏 名	石原 慎一郎
学 位 論 文 名	The PKM2 Activator TEPP-46 Suppresses Cellular Senescence in Hydrogen Peroxide-induced Proximal Tubular Cells and Kidney Fibrosis in CD-1 ^{db/db} Mice.	
学位論文審査委員	主 査	宮城 聡
	副 査	和田 孝一郎
	副 査	田邊 一明

論文審査の結果の要旨

細胞老化は、不可逆な細胞周期停止と老化関連分泌表現型(SASP)を特徴とする。糖尿病関連腎臓病(DKD)の病態においても細胞老化の演じる役割が報告されており、糖尿病などで増加する酸化ストレスはp38MAPKを活性化し、細胞老化を誘導する。また解糖系律速酵素であるピルビン酸キナーゼM2(PKM2)の機能低下は異常解糖系誘導と関連しており、細胞老化は異常解糖系誘導を伴っている。そこで今回我々は「PKM2活性化は、酸化ストレスにより誘導される腎尿細管細胞障害・細胞老化を抑制する」との仮説を立て、種々の検討を行った。ヒト初代尿細管細胞において、過酸化水素(H₂O₂)暴露は細胞老化・ストレスファイバー発現・p38MAPKリン酸化を誘導したが、PKM2活性化薬TEPP-46はこれらを抑制した。p38MAPK阻害薬はH₂O₂で誘導される細胞老化を抑制した。H₂O₂暴露は細胞生存率低下やapoptosis、SASPを示唆する培養液中乳酸濃度上昇やIL-6分泌を惹起したが、TEPP-46やp38阻害薬の共処置はこれらを抑制した。CD-1系統^{db/db}マウス(2型糖尿病腎線維化モデル)を用いた介入実験では、TEPP-46により腎線維化の抑制、随時血糖・老化関連蛋白の抑制傾向を認めたが、酸化ストレス抑制効果は明確でなかった。本研究より、PKM2活性化がDKDを含む酸化ストレス環境下での細胞老化に伴う臓器障害の制御に寄与する分子標的である可能性が示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、PKM2活性化と細胞老化の関連性を用いて検討し、ヒト初代尿細管細胞のPKM2活性化薬TEPP-46処理が細胞老化表現系(細胞老化関連β-ガラクトシダーゼ、p38MAPKリン酸化、IL-6分泌など)を抑制することを見出した。また、2型糖尿病腎線維化モデルマウスを用いて、TEPP-46により腎線維化抑制や老化関連蛋白の抑制傾向を認めた。この結果は、PKM2が細胞老化に伴う臓器障害の制御に関わる分子標的であること示唆しており、臨床現場で応用可能な知見である。よって、博士号の授与に値すると判断した。(主査) 宮城 聡

腎線維化と細胞老化との関連性が指摘されており、細胞老化抑制に解糖系酵素PKM2の活性化が有用であると考えられる。そこで申請者はPKM2活性化薬であるTEPP-46を用いて、尿細管培養細胞での細胞老化抑制作用や腎線維化マウスにおける抑制効果を明らかにした。これらの結果は細胞老化・線維化抑制におけるPKM2活性化の有用性を示す重要な知見であり、関連する知識も豊富であることなどから博士の学位に値すると判断した。(副査) 和田 孝一郎

申請者は細胞老化による臓器障害、特に糖尿病性腎症の制御においてPKM2を活性化させるTEPP-46の可能性を示した。臨床への展開に期待ができる研究であり、学位授与に値すると判断した。

(副査) 田邊 一明

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。