

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1139 号	氏 名	霍 佳
論文審査担当者	主 査 山 田 充 彦 副 査 竹 下 敏 一 ・ 柴 祐 司		

(論文審査の結果の要旨)

血管内皮細胞への酸化ストレスは内皮細胞の機能障害や動脈硬化において重要な役割を果たしていると考えられている。これまでに、還元型コエンザイム Q10 (CoQ₁₀H₂) の補給が老化促進モデルマウス (SAMP1) の促進老化を抑制すること、老化抑制効果には Sirt1 や Pgc-1 α を介したミトコンドリア機能の改善が重要であること、CoQ₁₀H₂ は肝細胞においてホスホジエステラーゼ (PDE) の発現を抑制して細胞内の cAMP の増加や AMPK の活性化を促進し、脂質代謝を改善することが報告されている。本研究では、H₂O₂ による酸化ストレス負荷によって細胞老化を誘導した培養血管内皮細胞に対する、CoQ₁₀H₂ の酸化ストレス、アポトーシス、および内皮細胞機能障害への保護作用を検証し、そのメカニズムの解明を行った。

10 μ M CoQ₁₀H₂ で 24 時間前処置したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs: human umbilical vascular endothelial cells) に 100 μ M H₂O₂ を添加して酸化ストレスを与え、細胞老化を誘導した。12 時間後に細胞老化 (SA- β -Gal 染色や SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype、老化関連分泌表現型) 関連遺伝子群の発現)、アポトーシス (Annexin V 測定)、ミトコンドリア機能 (JC-1 測定)、内皮細胞機能 (一酸化窒素: NO 産生量、細胞移動能測定、チューブ系性能測定)に関する解析を実施して、CoQ₁₀H₂ の内皮細胞保護効果を解析した。

その結果、霍 佳は以下の結果、および結論を得た。

1. CoQ₁₀H₂ は酸化ストレスによる SA- β -Gal 陽性細胞数の増加や SASP 関連遺伝子群の発現量の増加を抑制し、細胞老化誘導に対する保護作用を示した。
2. CoQ₁₀H₂ は高濃度グルコースによる細胞老化誘導にも保護作用を示した。
3. CoQ₁₀H₂ は酸化ストレスによるアポトーシスを抑制した。
4. CoQ₁₀H₂ は酸化ストレスによる細胞内の活性酸素種 (ROS) の増加を抑制した。
5. CoQ₁₀H₂ は酸化ストレスによる細胞内の NO 量や NO 産生酵素遺伝子 (eNOS) 転写発現量の減少を抑制した。
6. CoQ₁₀H₂ は酸化ストレスによる細胞のミトコンドリア機能の低下を抑制した。
7. CoQ₁₀H₂ は酸化ストレスによる細胞移動能とチューブ形成能の低下を抑制した。
8. CoQ₁₀H₂ による前処置は、細胞内の CoQ₁₀H₂ 濃度の増加を増加させ、H₂O₂ 添加は酸化型 CoQ₁₀ (oxCoQ₁₀) 濃度を激的に増加させたが、CoQ₁₀H₂ の前処置は oxCoQ₁₀ の増加を抑制した。

以上の結果から、H₂O₂ によって惹起される酸化ストレスに対し、CoQ₁₀H₂ の投与が、内皮細胞の抗酸化能力を高め、ミトコンドリア機能を増強することによって細胞老化を抑制し、アポトーシスや内皮細胞の機能障害から保護することが示された。したがって、CoQ₁₀H₂ 補給が、血管の老化や機能減退を遅延させる可能性が示唆された。

よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。