

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第956号	氏名	田耕
論文審査担当者	主査 谷口俊一郎 副査 鈴木龍雄・山田充彦		
<p>コエンザイム Q10 (CoQ10)は ミトコンドリアでエネルギー生産に関与する電子伝達系の重要な因子であり、治療薬や抗老化サプリメントとして使用されてきた。しかし抗老化効果や、その作用機序についてはほとんど解明されていない。我々は、加齢に伴い減少する還元型 CoQ10 (ubiquinol-10) を補給することにより、老化促進モデルマウス SAMP1 の促進老化が遅延することを明らかにしてきた。本研究では、ubiquinol-10 の加齢疾患抑制メカニズムの解明をめざし、ubiquinol-10 摂取によって CoQ の集積が最も高かった肝臓と聴力に直接関連する内耳について、分子生物学的手法により解析した。</p> <p>SAMP1 雌マウスに 1, 7, 13 ヶ月齢から、0.3% ubiquinol-10 含有 CE-2 飼料を自由摂取させた。体重、試料摂取量、老化度評点を毎月測定し、2、7、13 及び 19 月齢でマウスを屠殺して組織を摘出した。また、HepG2 細胞に 3<math>\mu</math>M の ubiquinol-10 を添加し、48 時間培養した。肝臓、内耳、および HepG2 細胞の酸化ストレスやミトコンドリア機能に関連するマーカーや遺伝子の発現を解析した。</p> <p>その結果、田耕は次の結論を得た</p> <p>① SAMP1 マウスは ubiquinol-10 を補給することにより</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 加齢性難聴の進行を軽減した。</li> <li>2) 加齢に伴い増加する酸化脂質量、酸化タンパク質や DNA 損傷頻度が減少し、GSH/GSSG も改善していた。</li> <li>3) 加齢に伴って減少する Sirtuin 遺伝子群やミトコンドリア機能関連遺伝子 (Pgc1<math>\alpha</math>) の発現量と、それらのタンパク質量は改善されていた。また、ミトコンドリアの誘導因子 PGC-1<math>\alpha</math>、ミトコンドリアで発現する抗酸化関連因子 SOD2、IDH2 のアセチル化程度が減少した。さらに ubiquinol-10 投与によりミトコンドリア電子伝達系の複合体 I、IV の機能改善が認められ、ミトコンドリア数、ATP 生産量、ミトコンドリアタンパク質調整因子 (NRF2、TFAM) などの加齢に伴う減少が抑制された。</li> </ol> <p>② HepG2 細胞への ubiquinol-10 投与によって、酸素消費量の増加、ROS 生産の抑制、NAD/NADH 比の上昇が認められた。</p> <p>以上の結果により、ubiquinol-10 の老化や加齢疾患抑制作用として、従来の直接的な抗酸化作用だけではなく、Sirt1, Sirt3, PGC-1<math>\alpha</math>などを介したミトコンドリア機能の活性化による酸化ストレスの抑制という新しいメカニズムの重要性が示唆された。このような田耕の研究成果は、ubiquinol-10 による老化/加齢疾患抑制効果の新たなメカニズムの一端を明らかにした、非常に重要であり、かつ意義あることと考えられた。</p> <p>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。</p>			