

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 362 号	氏名	Lucas S. Trindade
学位審査委員	主査	森 望	
	副査	田口 尚	
	副査	中尾 一彦	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>1 研究目的の評価</p> <p>本研究は、カロリー制限による組織細胞の代謝変動を、特に肝臓の AMP 依存性蛋白質リン酸化酵素 (AMPK) に着目してその活性変動ならびに周辺関連分子の発現変動を検討することから、カロリー制限による動物の寿命延長の分子機構を明らかにしようとしたもので、目的は十分に妥当である。</p> <p>2 研究手法に関する評価</p> <p>若齢と老齢のラットを自由摂食群 (AL) と 30%カロリー制限群 (CR) とに分け、それぞれの条件で 4.5 ヶ月間飼育したのち一晩絶食後、グルコースまたは生食負荷を加えて屠殺し、肝臓における AMPK, CRTC2, CREB, mTOR などの蛋白質のレベルならびにそれらのリン酸化度をウェスタンブロットや PCR 法で比較検討した。また、核内における転写因子の存在状態については免疫沈降法によって解析したもので、研究手法も妥当である。</p> <p>3 解析・考察の評価</p> <p>上記手法で解析した結果、当初の予想に反しカロリー制限群では AMPK の発現量およびその活性が若齢群では有意に減少しており、それに呼応する形で転写因子である CRTC2 と CREB の結合が増え、下流の遺伝子である PGC1α, PEPCK の mRNA が増えていることを確認した。グルコース負荷時の若齢の肝臓では IGF1 受容体の下流で機能する AKT1 の活性化体 (リン酸化体) も増えており、それが AMPK の発現を抑制する一因と考察した。今後の基礎老化学研究への進展が大いに期待される。</p> <p>以上のように本論文は老化の基礎研究に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士 (医学) の学位に値するものと判断した。</p>			