







学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

| | | |
|--|---|---|
| 学位申請者氏名 | 田井 康寛 | |
| 学位論文名 | 大動脈血管内皮細胞への炎症性刺激による老化関連因子の検討 (Examination of aging-related factors from the aortic endothelial cell by inflammatory stimulation) | |
| 論文審査委員 | 主査： | 松本歯科大学 教授 荒 敏昭  |
| | 副査： | 松本歯科大学 教授 平岡 行博  |
| | 副査： | 松本歯科大学 准教授 影山 徹  |
| | 副査： |  |
| | 副査： |  |
| | 副査： |  |
| 最終試験 | 実施年月日 | 2021 年 12 月 15 日 |
| | 試験方法 | <input type="checkbox"/> 口答 ・ <input type="checkbox"/> 筆答 |
| 学位論文の要旨 | | |
| <p>【目的】 現在、我が国は超高齢社会であり、高齢者の健康寿命をいかに延長できるか問題となっており、生物学的老化メカニズムの解明が最重要課題となっている。加齢は心臓血管疾患 (Cardiovascular Disease: CVD) に対する最も有力な危険因子であるが、その原因疾患である動脈硬化症と加齢を結びつけるメカニズムはまだ十分に解明されていない。また、加齢は歯周病の発症と進行においても関与することが報告されている。</p> <p>本研究は、歯周病が動脈硬化症を悪化させる機序に細胞老化が関与していると仮定し、細胞老化を起こした状態で歯周病由来の炎症性刺激に曝露させることで、老化の関与を解明することを目的とした。</p> <p>【方法】 ヒト大動脈血管内皮細胞 (Human Aortic Endothelial Cells: HAECs) を継代培養することで細胞老化を誘導し、歯周病原菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> 菌由来の LPS を添加して、老化関連疾患である歯周病と動脈硬化症の基盤病態に関与する細胞老化関連分泌形質 (SASP) 因子の発現量を real-time PCR 法及び ELISA 法を使用して検討した。</p> <p>【結果】 HAECs を血清アミロイド (SAA) で刺激することで細胞接着因子 (ICAM-1 および VCAM-1) の発現が見られたが、老化関連遺伝子である p16, p21, p53 の発現量に明らかな変化が見られなかった。また、継代を繰り返した老化 HAECs を LPS 刺激することによって IL-6, IL-8, HGF, VEGF, HMGB1, CXCL5, MMP-2 の産生量が有意に増加した。一方、IL-1β, TNF-α, IL-17, MMP-3, MMP-9, MMP-12 の産生量に明らかな差は見られなかった。</p> <p>【考察】 以上の結果から、歯周病と動脈硬化症の基盤病態においては、老化を起こした細胞に歯周病由来の炎症性刺激が加わることによって放出される様々な SASP 因子が関与し、SASP によって引き起こされる生物学的老化が両疾患を悪化させる機序において重要な役割を果たす可能性が示唆された。本研究のさらなる発展は、老化関連疾患に対する新たな治療方法を確立できる可能性を秘めていると考えられる。</p> | | |

(様式第 13 号)

学位論文審査結果の要旨

歯周病が動脈硬化を悪化させるメカニズムが提唱されているが、老化が交絡因子として影響を及ぼす可能性については現時点では不明である。本研究では、ヒト動脈由来の血管内皮細胞に継代を繰り返すことで細胞に老化を引き起こし、LPS 刺激に対する応答性を RT-PCR および ELISA で検討した。その結果、老化血管内皮細胞においても炎症あるいは動脈硬化に関与するサイトカイン、増殖因子など (IL-6, IL-8, HMGB1, HGF, VEGF, MMP-2 など) の産生量が経時的に増加することを明らかにした。本研究で得られた結果は、老化細胞においてもサイトカイン産生を介して動脈硬化を悪化させることを示唆するものである。

今後、若い細胞と老化細胞における反応性の相違を検討するなどの研究を行うことで、歯周病による動脈硬化の悪化に及ぼす老化の影響を明らかにすることが可能となると考えられる。したがって発展性のある研究であり、QOL の向上につながるものと思われる。

以上より、本審査会は本論文が博士 (歯学) の学位論文に値するものと判断した。

最終試験結果の要旨

学位論文の内容を中心として、この研究に関する基礎知識、実験手法および結果などについて口頭による試験を行った。質問事項は以下のとおりである。

1. 本論文における交絡因子が指す内容
2. 老化が交絡因子であることを示すことができたのか
3. SAA による刺激時間および細胞数
4. 細胞がコンフルエントになるまでの日数
5. 細胞接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を検討した理由
6. SASP 因子の産生量に及ぼす老化の影響を直接検討するための実験系について

以上の質問に対して適切かつ明瞭な解答が得られたことから、本審査会は学位申請者が博士 (歯学) として十分な学力および見識を有するものと判断し、最終試験を合格と判定した。

判 定 結 果

合格

・

不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を () を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を () を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。