

氏 名	石原 慎一郎
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第660号
学位授与年月日	令和7年3月19日
審 査 委 員	主査 教授 宮城 聡
	副査 教授 和田 孝一郎
	副査 教授 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(H_2O_2)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 H_2O_2 で誘導される細胞老化を抑制した。 H_2O_2 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。