

## 論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 山口真広
論文審査委員	主査 早川 浩 印
	副査 田中芳彦 印
	副査 梅津桂子 印
論文題目	Oxidative Stress-induced Interaction between Autophagy and Cellular Senescence in Human Keratinocytes
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>本研究はこれまで栄養飢餓状態における栄養源確保を目的として機能すると考えられているオートファジーが、酸化ストレス下のヒト・ケラチノ細胞においては細胞老化を誘導し、それにより酸化ストレス下の細胞に対し保護的に働くことを明らかにした。</p> <p>公開発表会での質疑応答、さらにその後、合計18の主査および副査からの質問について文書での詳細な回答がすべての質問で得られた。以下、主要な質問を記す。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 本研究のきっかけ：高齢者に対する診療・治療の中で高齢者特有の反応があるのではないと考え、その1つに細胞老化をテーマにする研究をすすめた。</li><li>(2) タンパクレベルの発現が一過性の理由：オートファジー自体にフィードバック制御があるとの報告があり、その可能性を考えている。</li><li>(3) 他の遺伝子発現について：先行研究でいくつか報告が既に存在する。</li><li>(4) 酸化ストレスをかける際の実験手技について：先行研究を参考に今回用いた方法を選択したが、今後検討したい。</li><li>(5) 粘膜上皮での主な酸化ストレス：細菌感染の他、加齢に伴う代謝障害からも酸化ストレスがかかると考える。</li><li>(6) 細胞老化とオートファジーは実際に同一細胞で起こっているか：二重免染等で今後解析予定。</li></ol> <p>論文提出者はROSによりp38経路が活性化され、それによるオートファジーを介して細胞老化が誘導され、これが細胞に対して保護的に働くとする新規の生体防御メカニズムを提唱した。そのほか、本研究分野の背景についての幅広い知識を問う質問についても的確に回答した。</p> <p>これらの研究結果は学術的に有意義なものであり、また研究背景についての申請者の理解は本学位申請における審査基準に十分達していると判断し、合格の審査結果を出すことを決定した。</p>	