氏　　名	何　东伟（か　とういい）
学位の種類	博士（医学）
学位授与年月日	2011年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻
学位論文題目	Effects of calorie restriction on the age-dependent accumulation of mutations in the small intestine of *lacZ*-transgenic mice （マウス小腸での加齢に伴う突然変異増加に対するカロリー制限の効果）
論文審査委員	主査　教授　小野　哲也 教授　福本　学　　教授　佐藤　洋

論文内容要旨

高齢化社会を迎えて、老人の健康をいかに確保してゆくかは世界的に見ても焦眉の課題である。基本的には個体が老化する原因を明らかにして、それを取り除く、あるいはその出現をおさえることが戦略となるが、老化の原因が何かについてまだよく分かっていない。老化の原因についての仮説はいろいろあり、その中でも、ゲノムの劣化すなわちDNA上の突然変異の蓄積が重要であるとする突然変異説は有力なもののひとつである。他方、カロリー制限が動物の寿命を延長させることは古くから知られてきたが、近年になってカロリー制限が生体のさまざまな機能に変化を与え、そのうちのひとつとしてゲノム保護能力の活性化も示されている。そこで本研究ではマウスの加齢に伴う突然変異の増加に対しカロリー制限がどのような効果を示すかについて解析した。用いたマウスは *lacZ* が導入されたトランスジェニックマウスで、突然変異頻度及び変異の分子特性について解析した。カロリー制限は95kcal/週と65kcal/週の2種類を2ヶ月齢から17か月齢まで連続して行い、その直後の小腸上皮、肝臓、脾臓での突然変異を調べた。その結果、低カロリー群の小腸では変異頻度の有意な減少がみられたが、他の臓器では変化はみられなかった。さらに小腸での変異の分子特性の解析結果では、特定のタイプの変異が減少することはみられなかったことから、カロリー制限によりいろいろな形のDNA保護機構が活性化されたのではないかと推測された。因みに、活性酸素のスカベンジャーであるアスコルビン酸の誘導体の投与では 8-oxo-guanine（8-oxoG）に由来するとされている G:C から T:A の塩基置換型変異 の減少傾向が観察された。これらの結果はカロリー制限が加齢に伴うゲノムの劣化を抑制することを示している。

【所定様式⑬No.1】大学院の課程による者（課程博・医学）

審　査　結　果　の　要　旨

博士論文題名　Effects of calorie restriction on the age-dependent accumulation of mutations in the small intestine of *lacZ*-transgenic mice（マウス小腸での加齢に伴う突然変異増加に対するカロリー制限の効果）

所属専攻・分野名　医科学　専攻・　ゲノム生物学　分野

学籍番号　　氏名　何 东伟

本論文は、寿命延長効果や癌抑制効果などさまざまな効果を示すことが報告されているカロリー制限が加齢に伴う遺伝子の自然突然変異蓄積にどのような影響を与えるかについてマウスを用いて解析し、さらにその原因についてもある程度の示唆が得られる結果を示した研究であり、学位論文として認められる。

学位論文の第一次審査では以下の 10 点について改良するよう指示されたが、これら全てに対し適切に対応されており、この観点からも合格と認められる。

1. もし 95kcal/week が普通食であるならば、high calorie という言葉はおかしい。Ordinary ではないか。
2. なぜ小腸で変異率が大きいのか、discussion に入れる。
3. 人では小腸癌はほとんどない。何故マウスでは大腸ではなく小腸を検索したのか discussion に入れる。
4. 小腸のどの population の細胞に変異が起きていると考えているか discussion に入れる。
5. Fig. 12 の legend にどの臓器か記載がない。
6. Asc-2P は全身にほぼ同じ濃度で存在するが小腸のみ alkaline phosphatase 活性が高いために活性型 Asc が多く、protective な作用が現れたと考えられないか。
7. G-A transition の頻度が他に比べて高いが、どのような機序でこの変異がおこるためか、について discussion に入れる。
8. Fig. 1 はプレゼンの方が良かったので差し替える。
9. Muta マウスはカロリー制限で長寿命になるという報告はあるか。
10. カロリー制限実験と Asc 実験を関連付ける discussion が必要である。

よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。