

S10-3 Mn-SODコンディショナルノックアウトマウスを用いた抗老化研究

○清水 孝彦^{1,2}, 白澤 卓二³

¹都老人研, ²東京農工大院農, ³順天堂大院医

活性酸素によるタンパク質や DNA、脂質などの生体成分への酸化傷害の蓄積が個体老化の原因と考えられている。活性酸素は主にミトコンドリアでの ATP 産生過程時に副産物として生成する。Mn-SOD はミトコンドリア内腔のマトリックスに局在し活性酸素の一種であるスーパーオキシド (O_2^-) を分解する活性を持つ。全身性 Mn-SOD 欠損マウスは新生児期に死亡するため、個体が生存していく上で、ミトコンドリア内腔で発生する O_2^- の処理が必須であることがわかっている。しかし成体臓器での O_2^- を含む活性酸素の病理学的役割は不明であった。我々は臓器特異的 Mn-SOD 欠損の作製に成功し、成体臓器毎に長期的な活性酸素による酸化傷害の影響を調べる研究を開始した。全身性 Mn-SOD 欠損マウスは肝臓に激しい脂肪蓄積を認めたが、肝臓特異的 Mn-SOD 欠損マウスは正常に発育し、肝障害や脂肪蓄積が認められなかった。この結果は、全身性 Mn-SOD 欠損の影響と肝臓特異的な Mn-SOD 欠損の表現型の違いを示した。さらに心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスを解析した結果、拡張型心筋症による重篤な心不全を発症し、生後 6 ヶ月齢までに死亡することが明らかとなった。一方、骨格筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスは骨格筋萎縮を示さないが、細胞内 ATP 枯渇による強制走行力の著しい低下を示した。以上の結果から、ミトコンドリア O_2^- に対する脆弱性に臓器による違いがあることが明らかとなった。さらに抗酸化作用を有する化合物を投与することで、臓器特異的 Mn-SOD 欠損マウスの病態を軽減できた。臓器特異的 Mn-SOD 欠損マウスは臓器選択的な抗酸化剤の個体レベルでの評価系となることが示唆された。