

28T-am04

Tamoxifen 誘導型全身性ビタミン K 変換酵素 (UBIAD1) 欠損マウスの表現型解析
○藤原 聖美¹, 西村 亮宏¹, 中川 公恵¹, 岡野 登志夫¹, 須原 義智², 長谷川 潤¹ (神戸薬大,²芝浦工大)

【目的】ヒトが摂取する主なビタミン K であるビタミン K₁ は、組織内でビタミン K₂ (メナキノン-4, MK-4) に変換される。我々はこの変換反応を担う酵素が、UbiA prenyltransferase domain containing 1 (UBIAD1) であり、UBIAD1 を全身性に欠損させたマウスが胎生早期に致死となることを明らかにしている。UBIAD1 は個体発生に必須の因子と言えるが、出生成熟後の各組織における MK-4 生合成の生理的意義は明らかでない。そこで今回、Tamoxifen 誘導型全身性 UBIAD1 欠損マウスを作成し、出生成熟後における UBIAD1 欠損の影響について解析を行った。

【方法】*Ubiad1* 遺伝子の exon1 の上流と下流に *loxP* 配列を挿入した *floxed* マウスと CAG-cre-Esr マウスを用いて、Tamoxifen 投与により後天的に全身で UBIAD1 が欠損する CAG-CKO マウスを作成した。作成したマウスを 7~11 週間飼育後、Tamoxifen を 125 μ g/体重 g で 5 日間腹腔内投与し、UBIAD1 欠損を誘導した。Tamoxifen 投与後の生存日数を調査し、投与後 40 日目の雌性 CAG-CKO マウスについて組織解析を行った。組織中 *Ubiad1* mRNA 発現量は Real time RT-PCR により評価し、MK-4 濃度は LC-APCI-MS/MS により定量した。また、組織標本作製し、HE 染色および免疫組織染色を行った。

【結果および考察】Tamoxifen 投与後の CAG-CKO マウスはすべての個体が 60 日以内に致死となり、UBIAD1 は出生後の生存維持にも必須であると言える。各組織中 *Ubiad1* mRNA 発現量および MK-4 濃度は著しく低下しており、一部の組織においては、明らかな萎縮が観察された。この組織萎縮は UBIAD1 欠損 (MK-4 欠乏) が誘導された早期より進行することから、UBIAD1 による MK-4 の生合成は、成熟後の組織機能維持に必須であると推察される。