

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1205 号	氏 名	李 琳
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 鈴 木 龍 雄・菅 野 祐 幸		

(論文審査の結果の要旨)

アミロイドーシスとは生理的蛋白質が変性してアミロイド線維に重合、沈着し、組織障害を引き起こす疾患群である。マウスでは加齢に伴い、血漿高密度リポ蛋白質(HDL)のアポ蛋白質である ApoA-II がアミロイド線維(AApoAII)を形成し沈着する。マウス AApoAII アミロイドーシスでは、微量のアミロイド線維を投与すると、確実かつ定量的にアミロイドーシスを誘発(伝播)できるため、アミロイドーシスの治療・予防法の評価するための有用なモデルシステムである。摂取カロリー制限 (CR) はマウスなど多くの動物で老化や老化関連疾患の進行を抑制する処方としてよく知られており、アルツハイマー病モデルマウスでも病態進展の改善作用があることが報告されている。

これらの知見に基づき、本研究では、アミロイド線維を投与して、AApoAII アミロイドーシスを誘発した R1.P1-*Apoa2^c* マウスへ、60%CR を 16 週間実施することによって、アミロイドーシスに対する CR の抑制効果とそのメカニズムについて解析した。

その結果、李 琳は、次の結論を得た。

- 1) アミロイド沈着程度： CR によって肝臓、舌、小腸と皮膚の AApoAII アミロイド沈着が有意に抑制され、全身のアミロイド沈着程度 (Amyloid Index: AI) は有意に減少した。
- 2) 体重、血圧等の身体変化： CR は成長期の体重増加を有意に抑制したが、心拍数や血圧には影響しなかった
- 3) 血液生化学指標 (空腹時血糖値、耐糖能、脂質量) の評価： CR は空腹時血糖値を減少させ、耐糖能の解析から、糖代謝を改善する可能性が示された。
- 4) 血漿および肝臓における ApoA-I と ApoA-II 量の変化： CR は肝臓での ApoA-II の遺伝子発現には影響しなかったが、ApoA-II 蛋白質の循環量を減少させることが考えられた
- 5) 作用メカニズムの解析 (肝臓での各種遺伝子群の発現量変化)： CR は肝臓における炎症や酸化および小胞体ストレス応答反応、ミトコンドリア機能を 改善すると考えられた。オートファジー機能に関しては変化が認められなかった。

以上の結果により、CR は AApoAII アミロイドーシスの全身レベルでの進行を抑制することが可能であることが明らかになった。抑制メカニズムとして、アミロイド蛋白質である ApoA-II の循環量の減少が主な要因であること、また、多様な生体反応の改善も関与する可能性が明らかになった。

以上より、CR がアミロイドーシス、特に血漿蛋白質が沈着する全身性のアミロイドーシスの発症や病態進行を抑制する効果的な処方であること明らかになった。アミロイドーシスに対する CR の効果の解析は、アミロイドーシスの発症要因を明らかにし、効果的な治療・予防法の開発への有用な情報を与えると考えられる。

したがって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。