

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Caloric restriction reduces the systemic progression of mouse AApoAII amyloidosis (摂取カロリー制限はマウス AApoAII アミロイドーシスの全身での進行を抑制する)
(論文内容の要旨)	<p>【背景と目的】 アミロイドーシスとは、蛋白質がβシートに富んだ病的構造に変化して微細な線維（アミロイド線維）を形成し、主として細胞外に沈着して組織に障害を与える疾患の総称である。アルツハイマー病や老人性全身性アミロイドーシスなど、多くのアミロイドーシスは高齢者に高頻度に発症する老化関連疾患でもあり、また、共通した病態が多いことから、動物モデルを用いた治療・予防法の開発が有効かつ重要であると考えられている。マウス老化アミロイドーシスでは、血清高密度リポ蛋白質 (HDL) のアポリポ蛋白質 A-II (ApoA-II) が加齢に伴ってアミロイド線維 (AApoAII) を形成し、全身臓器に沈着する。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、确实かつ定量的にアミロイド線維の沈着を誘発（伝播）できるため、アミロイドーシスの治療・予防法の評価やメカニズムを解析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様々な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。本研究では、AApoAII アミロイドーシスに対する CR のアミロイドーシス抑制効果とそのメカニズムについて解析した。</p> <p>【方法】 8週齢の雌 R1.P1-<i>Apoa2</i>^c マウスを自由摂餌群 (AL 群) と CR 群の 2 群に分け、CR 群では AL 群の摂餌量の 90% を 1 週間、翌週に 75% を 1 週間与え、その後、60% の CR を 16 週間実施した。AL 群では普通飼料 (MF, オリエンタル酵母) を自由摂取させ、摂餌量を毎週測定した。CR 群への給餌は毎日実施した (土曜のみ 2 日分を給餌)。60%CR 開始時にアミロイド線維 (1 μg/匹) を投与してアミロイドーシスを誘発した 2 群 (AL+F 群、CR+F 群) と PBS を投与した非誘発群の 2 群 (AL+V 群、CR+V 群) の合計 4 群に分けた。毎週月曜に体重を測定し、外傷や瘦、異常行動などの有無を確認した。60%CR16 週間後の代謝指標 (空腹時血糖値、ブドウ糖負荷耐性、心拍数、血圧、血漿 HDL および総コレステロール、血漿トリグリセリド濃度、血漿 ApoA-I および ApoA-II 濃度) を測定した。各臓器及び全身のアミロイド線維の沈着程度を測定した。肝臓の <i>Apoa1</i>、<i>Apoa2</i> と、炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能、小胞体ストレスに関連する各遺伝子の mRNA 発現レベルを real time PCR 法で解析した。</p> <p>【結果と考察】 AL+F 群と比較して、CR+F 群では肝臓、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) も有意に減少した。CR は成長期のマウスの体重増加の抑制を引き起こし、糖代謝を改善し、また、血漿 ApoA-II 濃度を減少させた。肝臓を用いた分子生物学的な解析により、CR が炎症反応を抑制し、アミロイド沈着によって引き起こされた小胞体ストレス応答や酸化ストレス反応も改善することを示唆した。さらに、CR は Sirtuin 1-Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α (SIRT1-PGC-1α) 経路の活性化によってミトコンドリア機能を改善することも示唆した。CR は AApoAII アミロイド沈着を抑制し、その抑制メカニズムとして、原因蛋白質 ApoA-II の循環量の減少が考えられ、さらに、多様な生体反応の改善が関与することを示唆した。これらの結果は、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可能性を示している。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ている。</p>