

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1179 号	氏 名	代 健
論文審査担当者	主 査 関 島 良 樹 副 査 山 田 充 彦 ・ 竹 下 敏 一		

(論文審査の結果の要旨)

マウス AApoAII アミロイドーシスは、老化に伴い ApoA-II タンパク質がアミロイド線維(AApoAII)を形成し、脳以外の全身に沈着する全身性アミロイドーシスの一種である。これまでに、アルツハイマー病や脳アミロイドアンギオパチーなどの研究で酸化ストレスがアミロイド沈着に関連することが報告されており、我々もアミロイド線維の沈着は小胞体ストレス応答やアポトーシスを惹起すること (Luo et al Lab Invest 2015)、摂取カロリー制限は酸化ストレス等を改善し、アミロイド沈着も軽減すること (Li & Sawashita et al PLoS One 2017) を報告してきた。しかし、酸化ストレス抑制がアミロイドーシスの進展に及ぼす効果とメカニズムは十分には明らかになっていない。本研究では AApoAII アミロイドーシスを誘発したマウスに酸化ストレス抑制剤を摂取させて、AApoAII アミロイドーシス抑制効果とそのメカニズムについて検討した。

8 週齢 R1.P1-Apoa2^c 雌マウスに AApoAII 線維 (1 µg / 匹) を投与してアミロイドーシスを誘発し、無添加水 (A-NT 群)、活性酸素除去剤である tempol 1 mM 添加水 (Tem 群) あるいは NADPH 酸化酵素抑制剤である apocynin 1.5 mM 添加水 (Apo 群) を自由摂取させ、それぞれ 8 週間、12 週間後で屠殺した。基本的な酸化ストレスレベルを確認するため、線維を投与せず、普通水を摂取した Control (Con 群) を設置した。実験期間中のマウスの体重、飲水量と摂食量を測定し、解剖後には病理組織切片を作成し、アミロイド沈着程度と酸化ストレスレベルを評価した。また血漿中の ApoA-I、ApoA-II、ApoE タンパク質と血清高密度リポタンパク(HDL)濃度を測定した。肝臓での酸化ストレスやアミロイド沈着に関連する遺伝子の発現量を real-time PCR 法で測定した。酸化ストレス抑制剤の用量がアミロイドーシス抑制効果に及ぼす影響を解析するために、2 倍濃度 (2 mM tempol と 3 mM apocynin) 添加水の投与実験を行った。

その結果、代健は次の結論を得た。

1. 酸化ストレス抑制剤の摂取による AApoAII アミロイドーシス抑制効果を証明した。
2. 抑制効果は臓器によって異なり、酸化ストレスレベルが高い臓器で有意な沈着減少が見られた。
3. 酸化ストレス抑制剤は血中 ApoA-II、ApoA-I 濃度と HDL コレステロール濃度、肝臓での mRNA 発現量には影響しなかった。
4. 酸化ストレス抑制剤は小胞体ストレス関連遺伝子発現の抑制とミトコンドリア調節遺伝子の発現を促進した。
5. 酸化ストレス抑制剤の用量を増やしても効果の増強は認められなかった。

酸化ストレスがアミロイドーシスの発症や進展に関与することが明らかになった。更に、臓器の基礎的酸化ストレスレベルや小胞体ストレスが抑制効果と関係することが示唆されたが、詳細なメカニズムについては更に検討する必要がある。

これらの結果はアミロイドーシスの治療方法として酸化ストレスを抑制する処方が有効であることを示唆している。

よって、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。