

論文の内容の要旨

| | |
|--|--------------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 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 |
| 論文題目 Suppression of mouse AApoAII amyloidosis progression by daily supplementation with oxidative stress inhibitors (酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウス AApoAII アミロイドーシスの進行抑制) | |
| (論文の内容の要旨) <p>【背景・目的】 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と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について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。</p> <p>【方法】 8週齢 R1.P1-<i>Apoa2</i>^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 週間後に屠殺した。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。</p> <p>【結果と考察】 アミロイドーシス誘発 8 週間後では、A-NT、Tem、Apo のいずれの群もアミロイド沈着程度が低く、3 群間に有意差は無かった。12 週間後では A-NT 群と比較して、Tem、Apo 両群でアミロイド沈着が有意に軽減していた。特に、酸化ストレス抑制剤の摂取により胃、皮膚と肝臓のアミロイド沈着が明らかに軽減した。過酸化脂質の指標である 4-HNE 染色と MDA 量の測定から、他の臓器に比較して酸化ストレスのレベルが比較的高い肝臓、胃及び皮膚では、Con 群、A-NT 群と比較して Tem 群、Apo 群では軽減が認められた。肝臓の <i>Apoa1</i>、<i>Apoa2</i> 遺伝子の発現量、血漿中の ApoA-I、ApoA-II タンパク質濃度と HDL 濃度はいずれの群間にも有意差は認められなかった。酸化ストレス抑制剤は小胞体ストレス関連遺伝子 (<i>Hspa5</i> と <i>Atf4</i>) と酸化ストレス関連遺伝子 (<i>Sod2</i>) の発現を抑制し、Tem 摂取群でミトコンドリア調節遺伝子 (<i>Ppargc1a</i>) の発現を促進した。高用量酸化ストレス抑制剤の摂取ではアミロイド沈着抑制効果の増大は認められなかった。酸化ストレス抑制剤の摂取が酸化ストレスを軽減させた臓器 (胃、皮膚、肝臓) で、有意なアミロイドーシス抑制効果を示したことは、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を示唆している。また、抑制剤の摂取が ApoA-II や HDL の代謝には影響しないことが明らかになり、アミロイドーシス抑制のメカニズム解明には、さらなる研究が必要である。</p> <p>【結論】 酸化ストレスの抑制が AApoAII アミロイドーシスの抑制に有効であることが明らかになった。こ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あることを示唆している。</p> | |