

論文の内容の要旨

| | |
|--|---------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 田 耕 |
| 論文審査担当者 | 主 査 谷口 俊一郎 副 査 鈴木 龍雄 ・ 山田 充彦 |
| 論文題目 Ubiquinol-10 Supplementation Activates Mitochondria Functions to Decelerate Senescence in Senescence Accelerated Mice (還元型コエンザイム Q10 の老化促進モデルマウス(SAMP1)への投与はミトコンドリア機能を活性化し、老化を遅延する) | |
| <p>背景・目的 : Ubiquinol-10(還元型 CoQ10)はミトコンドリアでエネルギー代謝電子伝達系の重要な因子であり、強力な脂溶性抗酸化物質でもある。ある種の病態や加齢に伴い血漿や組織中の CoQ 濃度が減少するため、抗酸化作用による老化抑制効果が期待されている。しかし抗老化効果や、その作用機序についてはほとんど解明されていない。我々は、ubiquinol-10 を補給することにより、老化促進モデルマウス SAMP1 マウスの促進老化が遅延することを明らかにし(Yan J et al. Exp Gerontol 2006)、 ubiquinol-10 の効果は主に PPARα の活性化であることを報告した(Schmelzer S, et al. Mol Nutr Food Res 2009)。本研究では、ubiquinol-10 投与による老化や老化関連疾患の抑制メカニズムの解明するため、ubiquinol-10 投与の効果が最も高かった肝臓と加齢性難聴に直接関連する内耳について、分子生物学的手法により老化抑制効果を比較解析した。</p> <p>方法 : 1ヶ月齢の雌 SAMP1 (日本 SLC)に、通常飼料 (CE-2)、あるいは ubiquinol-10 (0.3%) 飼料を自由摂取させ、SAMP1 マウスへの投与開始年齢 (1ヶ月: 幼若期、7ヶ月: 成熟期、13ヶ月: 高齢期) を変化させ、定期的に摂食量と体重を測定し、老化度を評価した。2、7、13 及び 19 月齢でマウスを屠殺して組織を摘出した。また、HepG2 細胞に 3μM の ubiquinol-10 を添加し、48 時間培養した。肝臓、内耳、および HepG2 細胞の酸化ストレスやミトコンドリア機能に関連するマーカーや遺伝子の発現を解析した。</p> <p>結果・考察 : 一、SAMP1 マウスを用いて 1) <u>加齢疾患 (加齢性難聴)</u> : SAMP1 マウスの聴性脳幹反応を測定した結果、対照群では 7 月齢で高音域障害が存在したが、幼若期 ubiquinol-10 開始群では障害程度が有意に低く、19 月齢でも高音域の聴力を保持するマウスが存在した。また、成熟期や高齢期開始群では高音域障害を回復できなかったが、中低音域の聴力の保持が認められた。2) <u>酸化ストレス変化</u> ; 加齢によって増加する酸化脂質量 (マロンジアルデヒド)、酸化タンパク質(カルボニル化タンパク質)、DNA 損傷頻度(AP site)が ubiquinol-10 摂取によって減少し、加齢に伴い悪化する抗酸化指標 GSH/GSSG も改善していた。3) <u>ミトコンドリア機能</u> ; Sirtuin 遺伝子群やミトコンドリア機能関連遺伝子 (<i>Pgc1a</i>, <i>Ppara</i> 等) 発現量とそれらのタンパク質量の加齢に伴う有意な減少は ubiquinol-10 投与によって改善された。また、脱アセチル化酵素である Sirtuin タンパク質の活性化により PGC-1α やミトコンドリアの抗酸化関連因子 SOD2 や IDH2 のアセチル化程度が減少した。さらに ubiquinol-10 投与によりミトコンドリア電子伝達系の複合体 I, IV の機能改善が認められ、ミトコンドリア数、ATP 生産量、ミトコンドリアタンパク質調整因子(NRF2、TFAM)などの加齢に伴う減少が抑制された。二、HepG2 細胞を用いて 1) ubiquinol-10 投与によって、酸素消費量の増加、ROS 生産の抑制、NAD/NADH 比の上昇が認められた。2) ubiquinol-10 投与によって、cAMP の増加と CREB、LKB1、AMPK の活性化が示唆された。</p> <p>結論 : PGC-1α、Sirt1 を介した ubiquinol-10 投与効果のメカニズムとして、PGC-1α、Sirt1 の上流因子である cAMP 量の増加と CREB、AMPK、LKB1 のリン酸化状態の亢進が認められた。以上の結果から、ubiquinol-10 の新たな老化抑制メカニズムとして、加齢に伴い減退するミトコンドリア機能の保持により、酸化ストレスを抑制することが示唆された。</p> | |