

## 抗酸化物質

### 抗酸化剤投与による mitochondrial cardiomyopathy の予防と治療

<sup>1,2,3</sup> 川上 哲, <sup>2,3</sup> 松田 瑛奈, <sup>2</sup> 金子 孝夫, <sup>2</sup> 田原 正一, <sup>1,2,4</sup> 白澤 卓二, <sup>1,2,3</sup> 清水 孝彦

<sup>1</sup> 株式会社アンチエイジングサイエンス, <sup>2</sup> 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム, <sup>3</sup> 東京農工大院, <sup>4</sup> 順天堂大院・医

慢性心不全の大半は、心室収縮機能の低下によるものであり、非虚血性の心筋症と虚血性心疾患に大別される。その内心筋症には肥大型と拡張型があり、難治性の疾患として社会的関心は極めて高い。これまでの研究より、活性酸素傷害が心筋症発症に起因することが報告されているが、直接的な証明はない。

そこで我々は、生体において活性酸素の主要な発生源であるミトコンドリアの基質に存在する抗酸化酵素 Mn-SOD を、Cre-loxp システムを用いて心筋・骨格筋特異的に欠損させたマウスを作製した。本マウスは対照群と比較して心重量は増加し、拡張相を呈し心機能低下が観察された。さらに ROS の発生も増加しており、酸化ストレスマーカーとして知られている 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) を定量したところ、核では対照群と比較して有意に増加していることが明らかとなった。

今回我々は本マウスに SOD 及びカタラーゼ活性を有する抗酸化剤 EUK-8 を拡張型心筋症発症前の 4 週齢から 8 週齢まで連日腹腔内投与し、投与後に心重量、心機能、ROS の発存量および酸化ストレスマーカーの定量を行った。その結果、心重量の増加は抑制され、心機能の低下も抑制された。ROS の発存量も減少しており、これに付随して 8-oxo-dG の量も減少した。抗酸化剤投与により、ミトコンドリア酸化ストレスに起因する拡張型心筋症の進行は抑制できることが明らかとなった。さらに拡張型心筋症をすでに発症し、本マウスの 40% が死亡する 16 週齢から 2 週間、EUK-8 を連日腹腔内投与したところ、投与前および対照群と比較して心重量の有意な減少が認められた。抗酸化剤の投与により、ミトコンドリア酸化ストレスに起因する拡張型心筋症の治療が可能であることが明らかとなった。