

ミトコンドリアフリーラジカルと臓器障害

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* 順天堂大学大学院・医学研究科・加齢制御医学**

清水孝彦*、白澤卓二**

個体老化の進行はフリーラジカルによるタンパク質や DNA、脂質などの生体成分への酸化傷害の蓄積が原因とする老化のフリーラジカル説が広く支持されている。フリーラジカルである活性酸素は主にミトコンドリアでの ATP 産生過程に副産物として生成する。Mn-SOD はミトコンドリア内腔のマトリックスに局在し活性酸素の一種であるスーパーオキシドを分解する活性を持つ。全身性 Mn-SOD 欠損マウスは新生児期に死亡するため、個体が生存していく上で、ミトコンドリア内腔で発生するスーパーオキシドの処理が必須であることがわかっている。しかし成体臓器でのスーパーオキシドを含む活性酸素の病理学的役割が不明であった。我々は臓器特異的 Mn-SOD 欠損の作製に成功し、成体臓器毎に長期的な活性酸素による酸化傷害の影響を調べる研究を開始した。本シンポジウムでは肝臓、または心臓、骨格筋で臓器選択的に Mn-SOD 遺伝子を欠損させたモデルマウスについて紹介する。全身性 Mn-SOD 欠損マウスは肝臓に激しい脂肪蓄積を認めたと、肝臓特異的 Mn-SOD 欠損マウスは正常に発育し、肝障害や脂肪蓄積が認められなかった。この結果は、全身性 Mn-SOD 欠損の影響と肝臓特異的な Mn-SOD 欠損の表現型の違いを示した。さらに心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスを解析した結果、拡張型心筋症による重篤な心不全を発症し、生後 6 ヶ月齢までに死亡することが明らかとなった。一方、骨格筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスは骨格筋に萎縮や明瞭な組織学的変化を示さないが、細胞内 ATP 枯渇による強制走行力の著しい低下を示した。以上の結果から、ミトコンドリアフリーラジカルに対する脆弱性に臓器による違いがあることが明らかとなった。さらに抗酸化作用を有する化合物を投与することで、臓器特異的 Mn-SOD 欠損マウスの病態を軽減できた。臓器特異的 Mn-SOD 欠損マウスは臓器選択的な抗酸化剤の個体レベルでの評価系となることが示唆された。