

心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスの解析

川上 哲^{1,2,3}, 清水 孝彦^{1,2,3}, 野尻 英俊^{1,5}, 船越 政史^{1,4},
白澤 卓二^{1,2,3,4} (¹ 都老人研 老化ゲノムバイオマーカー, ² 東京農工大 院, ³ 株式会社 AAS, ⁴ 首都大東京 院, ⁵ 順天堂医)

加齢に伴い、呼吸困難や身体活動が低下するなど心疾患の徴候が高齢者に現れてくる。わが国における慢性心不全の罹患率は、年々増加の一途を辿っている。加齢に伴う慢性心不全の大半は、左室収縮機能の低下によるもので、その原因は非虚血性の拡張性心筋症と虚血性心疾患に大別される。心筋症とは、重症の不整脈や心不全に至る難治性の疾患であり、社会的関心は極めて高い。心筋症は、心臓の壁が厚くなる肥大型と薄くなる拡張型とに大別される。これまでの研究より活性酸素傷害が心不全発症のメカニズムに起因すると報告されているが、活性酸素傷害と慢性心不全とを直接結びつけるような証拠はない。

そこで我々は、心臓における長期的な活性酸素傷害の影響を解析するために、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局在する Mn-SOD を、Cre-loxp システムを用いて心筋特異的に欠損させ、心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスを作製した。心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスは、心収縮力の低下及び個体活動量に低下を認め、拡張型心筋症により生後半年以内には心不全で死亡した。そして心臓から単離したミトコンドリアの呼吸鎖複合体活性は低下していることが明らかとなり、ATP の産生量は減少、ROS の発生は増加していた。また活性酸素傷害に起因すると思われる呼吸鎖複合体の欠損も観察され、心筋ミトコンドリア由来の活性酸素傷害が、心不全発症のメカニズムに強く関係していることが示唆された。さらに、本マウスにサプリメントを投与したところ、活動量が有意に回復した。本試験系を用いて、心機能を保護する機能性成分を探索できる可能性が示された。

Keywords: 心不全, ミトコンドリア, 活性酸素, Cre-loxp