

CuZn-SOD 欠損はアポリポプロテイン B の分解を引き起こし、肝臓への脂肪蓄積を促進する

清水孝彦^{1,2,4}、内山 智¹、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・農院、首都大東京・理院、⁴ 株式会社 AAS

活性酸素による酸化ストレスは老化や様々な疾患の主要な原因と考えられている。生体内において活性酸素は SOD 等の抗酸化酵素により処理され無毒化される。本研究は、人為的に細胞質 SOD (CuZn-SOD) およびミトコンドリア SOD (Mn-SOD) を欠損させたマウスを用いることで、細胞質またはミトコンドリアで発生した活性酸素が肝臓組織にどのような傷害を与えるか調べることを目的とした。肝臓特異的 Mn-SOD 欠損マウス (*liver-Sod2^{-/-}*)、CuZn-SOD 欠損マウス (*Sod1^{-/-}*) およびこれらの 2 重欠損マウスを作製し、肝臓組織を生化学的、および組織学的解析を行った。

肝臓の Oil Red O 染色の結果、*Sod1^{-/-}* および 2 重欠損マウスでは肝臓組織中に脂質の蓄積が認められた。一方、*liver-Sod2^{-/-}* は肝臓に脂肪蓄積は認められなかった。また肝臓中のトリグリセライド (TG) 含量を測定した結果、*Sod1^{-/-}* および 2 重欠損マウスの TG 含量は *liver-Sod2^{-/-}* と野生型マウスと比較して 2 倍の高値を示した。血中のリパーゼ阻害剤 TritonWR1339 処理により血中への TG 放出速度を測定した結果、*Sod1^{-/-}* および 2 重欠損マウスは *liver-Sod2^{-/-}* と野生型マウスと比較して TG 放出速度が約 90% 抑制されていた。これらの結果から、リポプロテイン放出量の低下が *Sod1^{-/-}* および 2 重欠損マウス肝臓への脂肪蓄積の原因であることが示唆された。肝臓からのリポプロテイン放出に必須な役割を担うアポリポプロテイン B 量をイムノブロット法で調べたところ、*Sod1^{-/-}* および 2 重欠損マウスの血漿中および肝臓中でバンドがほとんど検出されなかった。以上の結果から、細胞質酸化ストレスがアポリポプロテイン B の分解をもたらし、肝臓への脂肪蓄積を促進することが明らかとなった。