

3 SDHC 変異酸化ストレス負荷モデル

Tet-mev-1 マウスへの CoQ10 投与

○杉田晃一¹, 石井恭正², 浅利真司², 安田佳代^{2,3}, 吉村眞一¹, 山本順寛¹, 石井直明²
¹東京工科大学大学院・バイオニクス専攻, ²東海大学・医学部・分子生命科学,
³東海大学・生命科学統合支援センター

ミトコンドリアの電子伝達系複合体 II は 4 つのサブユニット (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) で構成される。当研究室では、サブユニットの 1 つである SDHC にアミノ酸点変異 (V69E) を導入した遺伝子組換えモデルの構築に成功した。SDHCV69E によって、複合体 II とユビキノンの電子伝達が阻害され、ミトコンドリア由来のスーパーオキシドアニオン ($O_2^{\cdot-}$) を過剰発生する。実際に、*in vitro* 培養細胞系でこのような $O_2^{\cdot-}$ の過剰発生が細胞レベルで形質転換を引き起こすことを明らかにしてきた。さらに、同様の SDHC 変異を導入した *Tet-mev-1* マウスの多臓器において、加齢依存的な炎症性細胞の集積を確認し、そのサブタイプ特定や炎症と造腫瘍の関連を解析してきた。ヒトで SDHC 遺伝子は褐色細胞腫 (傍神経節腫) や消化管間質腫瘍などの原因遺伝子として報告されており、*Tet-mev-1* マウスは酸化ストレスと炎症を研究する上で絶好のモデルである。

これまでの解析によって、若齢 (6 ヶ月齢) で、キラー T 細胞が優位となった自己免疫反応の惹起を確認した。壮齢 (15 ヶ月齢) では、炎症応答後期に働くマクロファージや活性型単球が減少し、獲得免疫の起点となるエフェクター T 細胞が多く出現していたことから免疫応答の亢進を確認した。末梢血中では、リンパ球の減少、好中球の増加、IL-6 や IL-10 の増加、脾臓重量の増加を確認した。老齢 (22 ヶ月齢) では、腫瘍・癌細胞マーカーを発現する CD117-CD44+ 細胞の著しい増加を確認した。以上のことから本モデルマウスにおいて、個体レベルでの炎症の慢性化が示された。

SDHC 変異による慢性的な酸化ストレス負荷によって形質転換した細胞の出現は、免疫応答を惹起・亢進し、炎症を慢性化し、加齢と共にこの慢性炎症のニッチが造腫瘍・発癌へ繋がっていくことが示唆された。

そこで本実験では、炎症性細胞の集積の原因を慢性的な酸化ストレス負荷が起点と考え、*Tet-mev-1* マウスに抗酸化物質であるコエンザイム Q10 を投与し、異常な炎症性細胞の集積が改善されるか否か検証した。炎症の慢性化が確認された壮齢と免疫応答の崩壊が示唆された老齢の *Tet-mev-1* マウスに焦点を当てコエンザイム Q10 を 2 ヶ月間投与し、HPLC 解析、組織染色、FACS 解析を実施したので、その結果について報告する。