

氏名	にし かわ とも ぶん 西 川 智 文
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2229 号
学位授与の日付	平 成 12 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 学 系 専 攻
学位論文題目	学 習 記 憶 障 害 を 呈 ず る 老 化 促 進 モ デ ル マ ウ ス の 脳 ミ ト コ ン ド リ ア 及 び 酸 化 ス ト レ ス に 関 す る 研 究

論文調査委員 (主査)  
教授 柴崎 浩 教授 鍋島陽一 教授 橋本信夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

痴呆性疾患と酸化ストレスおよびミトコンドリア機能不全の関係が報告されている。今回、加齢に伴う学習記憶障害を呈する老化促進モデルマウスの1系統 SAMP8 マウスとそのような病態を示さない SAMR1 マウスのミトコンドリア機能及び酸化ストレス状態を比較した。特に1-2ヶ月齢で脳ミトコンドリアの DNA deletion が SAMR1 より顕著であるとされており、若齢期での検討を行った。

これまで脳ミトコンドリアの電子漏出量の測定は間接的であったが、脳ミトコンドリアからの電子漏出と関係があると考えられている Cu-pyruvaldehyde-bis (N 4-methylthiosemicarbazone) (Cu-PTSM) の還元度を電子スピン共鳴 (ESR) を測定する事により、より直接的な測定が可能になった。これにより、2ヶ月齢 SAMP8 脳ミトコンドリアは SAMR1 よりも、電子漏出が原因と考えられる約 30% 高い還元状態を示した。この電子漏出が電子伝達系に由来すると考え酸化能の測定をポラログラフィーにて行ったところ、2ヶ月齢の SAMP8 脳ミトコンドリアの ATP 産生能はその効率が不良で比較的多くの酸素を消費していることが確認された。また、SAMP8 マウス及び SAMR1 マウス間にはミトコンドリア電子伝達系複合体 I 活性に有意差が検出されないものの SAMP8 マウスの複合体 III 活性低下が報告されていたが、succinate dehydrogenase activity を marker とした複合体 II の活性には有意差が認められない事を確認した。さらに SAMP8 マウスがミトコンドリア脳筋症であることを除外するために SAMP8 マウスの骨格筋組織をゴモリトリクローム変法やチトクローム c オキシダーゼ染色、サクシネートデハイドロゲナーゼ染色で観察したところ、Tubular aggregates の加齢増悪が認められたもののミトコンドリア脳筋症などにみられる ragged red fiber やサクシネートデハイドロゲナーゼ反応性血管などの異常は確認できなかった。

以上より、SAMP8 マウスの脳においては若齢期よりミトコンドリア機能不全が存在し、高酸化状態が生じていることが確認された。これによりミトコンドリア DNA やミトコンドリア膜の障害を生じ、さらに細胞レベルの障害を生じ、その蓄積結果として学習記憶障害が加齢に伴い出現している可能性が推測された。また、これらの病態はミトコンドリア脳筋症とは異なることが確認された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、加齢に伴う学習記憶障害を呈する老化促進モデルマウスの1系統 SAMP8 マウスとそのような病態を示さない SAMR1 マウスの脳ミトコンドリア機能及び酸化ストレス状態を2ヶ月齢において比較検討したものである。

脳ミトコンドリアからの電子漏出と関係があると考えられている Cu-pyruvaldehyde-bis (N 4-methylthiosemicarbazone) (Cu-PTSM) の還元度を電子スピン共鳴 (ESR) にて測定した結果、SAMP8 脳ミトコンドリアは SAMR1 よりも約 30% 高い還元状態を示した。この状態が電子伝達系の異常に由来すると考え酸化能の測定をポラログラフィーにて行ったところ、SAMP8 脳ミトコンドリアはその効率が不良で比較的多くの酸素を消費していた。また、サクシネートデ

ハイドロゲナーゼ活性をマーカーとした複合体Ⅱの活性には有意差が認められない事を確認した。さらに SAMP 8 マウスの骨格筋組織をゴモリトリクローム変法等の特殊染色で観察したところ、ミトコンドリア脳筋症などにみられる ragged red fiber 等の異常は確認できなかった。

以上の研究は、脳ミトコンドリア由来の酸化ストレスが学習記憶障害に及ぼす可能性を示唆し老年性痴呆の研究に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 12 年 2 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。