

氏 名	なか にし ゆき こ 中 西 由 季 子
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 第 915 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 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	農 学 研 究 科 食 品 工 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Studies on Age-associated Stress Responses in Senescence-accelerated Mice (老化促進モデルマウスにおける加齢に伴うストレス応答に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 安 本 教 傳 教 授 伏 木 亨 教 授 木 村 光

論 文 内 容 の 要 旨

平均寿命の伸長にともなう、アルツハイマー病、糖尿病、癌、各種心臓疾患などの罹患率が上昇することが社会問題を引き起こしている。息災な長寿が切望されており、老化の機構を解明することは急務である。生体には環境因子の変動に対して、生体内の恒常性を維持するための防御機構が備わっている。老化の過程が環境要因によって影響され、生体防御機構の一員であるストレス応答も加齢の影響を受けることが推察される。

本論文は、老化促進モデルマウスを用いて、ストレス負荷および非負荷時における熱ショックタンパク質70 (HSP70) とヘムオキシゲナーゼ (HO) の発現量が加齢に伴って変動する様相とホルモンの経口投与によるストレス応答能の制御について解析したものである。正常老化型と老化促進型の2系統のマウスにおける実験結果を比較することによって、老化の影響を明確にしている。その主な内容は以下の通りである。

1. 老化促進モデルマウスの肝臓および脳における HSP70 の発現量をウェスタンブロッティング法によって検出・定量し、HSP70 量の加齢に伴う変動を調べた。ストレス非負荷の両系マウスではともに肝臓および脳において、加齢に伴って HSP70 量が増加することを見出した。二元配置分散分析により、加齢が変動要因であることを明らかにし、個体にとって老化もストレスの一種であることを示した。ついで、ストレス非負荷の両系マウスともに肝臓において、誘導型 HO-1 は検出できず、構成型 HO-2 量が加齢に伴って変動することを見出した。構成型 HO-2 の発現量の変動を示したのは本論文が初めてである。ストレスタンパク質の加齢に伴う変動要因については、HSP70 量と酸化タンパク質量ならびに HO-2 量と鉄含量の間に正の相関関係があることを明らかにした。

2. 全身温熱ストレスおよびパラコート投与による酸化ストレスに対して、正常老化型および老化促進型マウスの肝臓における HSP70 および HO-1 の誘導量が加齢に伴って低下し、ストレス負荷後の酸化タ

ンパク質量は加齢に伴って増加することを明らかにし、加齢に伴ってストレス耐性が低下することを示した。また、正常老化型マウスに比べて老化促進型マウスでは、2カ月齢の時点からHSP70の誘導量が有意に少なく、ストレス耐性の低い系統であることを明らかにした。さらに、7カ月齢と2カ月齢の老化促進型マウスにおけるストレスタンパク質の誘導量を比較したところ、経時的変動の様相が異なり、加齢がストレス応答機構に影響を及ぼすことを明らかにした。一方、誘導されたHO-1が消失する時期と酸化タンパク質量が著しく増加する時期が一致することを見出した。この結果から、HOが酸化ストレスに対する防御機構の一員である一方、ヘムの分解過程で生成される遊離鉄が活性酸素種の生成を促進するものと考察し、ストレス応答機構においてHOは、抗酸化性と酸化促進性の二面性を有するものと推論した。

3. 松果体分泌ホルモン・メラトニンや副腎皮質ホルモン・デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) が、老化を制御することができる物質として注目されている。そこで、両ホルモンの生体内日内周期を考慮して老化促進モデルマウスに間欠自由食を与え、60日間飼育した。ストレス非負荷マウスの肝臓におけるストレスタンパク質量や酸化タンパク質量には、両ホルモンの経口投与による影響が認められなかった。次に、パラコートを投与して酸化ストレスを負荷したところ、誘導されたHSP70およびHO-1の発現量が、コントロールマウスに比べてホルモンを投与したマウスでは有意に多いことを見出した。これらの結果から、メラトニンおよびDHEAを適切に経口投与することによって、ストレス応答の加齢に伴う低下を抑制できることを示した。

以上をまとめると、ストレス応答を指標にすることによって、老化は個体にとってストレスの一種であること、ストレス耐性が老化によって低下することを明らかにし、メラトニンおよびDHEAを適切に経口摂取することは即効性はないものの、老化を有効に制御できる可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

人類の平均寿命が年々伸長し、息災な長寿が切望されている。老化の機構を解明することが急務となっている所以である。本論文では、老化機構を解明するために、老化促進モデルマウスを用いて、ストレス負荷前後における熱ショックタンパク質 (HSP) 70 とヘムオキシゲナーゼ (HO) の発現量が加齢に伴って変動する様相および経口投与したホルモンがストレス応答に及ぼす影響を解析している。本論文の評価すべき点は以下の通りである。

1. ストレス非負荷時には、老化促進モデルマウスの肝臓および脳におけるストレスタンパク質量が、加齢に伴って増加することを示し、その原因についても考察している。また、正常老化型および老化促進型マウスにおけるこれらの変動の様相を比較することによって、老化もまたストレスの一種であることを究明している。ストレスタンパク質の誘導は、過剰なストレスに対する一過性の応答であるとする従来の考えに対して、老化のような緩慢なストレスに対してもストレスタンパク質が誘導されていることを明らかにした本知見は極めて有意義である。

2. 熱および酸化ストレスの負荷に対する各臓器におけるストレスタンパク質の誘導量が、正常老化型および老化促進型の両系マウスにおいて加齢に伴って低下することを認めた。一方、ストレス負荷後の酸化タンパク質量が、両系マウスともに加齢に伴って増加することを明らかにした。これらの結果は、老齢

マウスはストレス耐性が低いことを示している。

3. 酸化ストレス負荷後の初期には HO-1 の誘導が認められるが、後期には HO-1 が消失することを明らかにし、さらに、HO-1 誘導期には酸化タンパク質量に変動はないが、HO-1 消失と軌を一にして酸化タンパク質量が増加することを明らかにした。これらの結果から、HO が酸化ストレスに対する防御機構の一員である一方、ヘムの分解過程で生成される遊離鉄が活性酸素種生成を促進するものと考察し、ストレス応答機構において HO は、抗酸化性と酸化促進性の二面性を有するものと推論している。

4. 松果体分泌ホルモン・メラトニンや副腎皮質ホルモン・デヒドロエピアンドロステロンの経口投与は即効性はないものの、加齢に伴うストレス応答の低下を抑制できることを示した。このことは、これらのホルモンを適切に経口摂取すれば、老化を有効に制御できる可能性を示している。

以上のように本論文は、ストレス応答を指標として老化機構に関する新たな知見を得たものであり、動物生理学、栄養生理学、栄養生化学の分野に寄与するところが多い。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、平成9年1月29日、論文ならびにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。