

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791415

研究課題名（和文）酸化ストレスによる加齢性筋力低下の分子機構解明

研究課題名（英文）Molecular analysis for oxidative stress-induced senescent motor weakness

研究代表者 野尻英俊（NOJIRI HIDETOSHI）

順天堂大学 医学部 助教

研究者番号：10317456

研究成果の概要（和文）：筋細胞におけるミトコンドリア内酸化ストレスは呼吸鎖を障害し著しい運動能力の低下をきたす

研究成果の概要（英文）：Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：運動器老化

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：加齢、酸化ストレス、Mn-SOD、骨格筋、ミトコンドリア、ATP、走行能力

1. 研究開始当初の背景

活性酸素の蓄積が、加齢による緩やかな生体機能の低下、すなわち老化を進行させる原因であるという「活性酸素説（フリーラジカル説）」が提唱され、最も有力な説として支持されている。活性酸素の大部分はミトコンドリア呼吸の副産物として産生され、生体物質を酸化することで機能不全を起こす結果、細胞毒性を発生させると考えられているが筋細胞ミトコンドリア活性酸素の病理学的役割、障害機序、加齢性筋力低下との関連については不明である。

2. 研究の目的

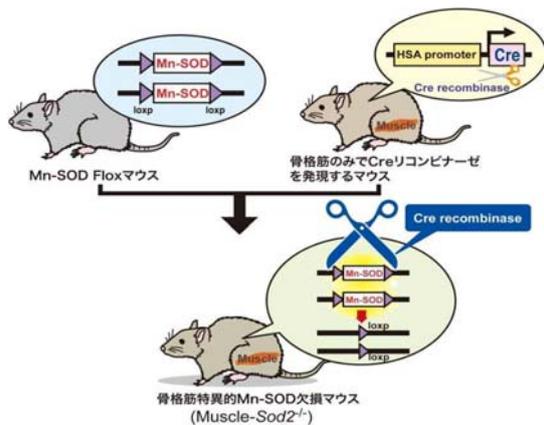
（1）筋細胞ミトコンドリア活性酸素の病理学的役割、障害機序を解明する。

（2）酸化ストレスと加齢性筋力低下との関連について分子生物学的にアドレスする。

3. 研究の方法

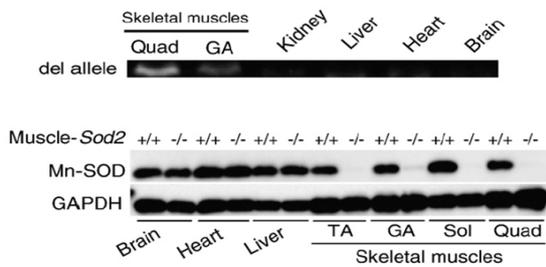
（1）骨格筋特異的(Human Skeletal Actin promoter)Cre マウスと Mn-SOD flox マウスとの交配にて骨格筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスを作製し、解析する。

（2）本マウスの形態変化の抗酸化剤によるレスキュー効果を確認する。

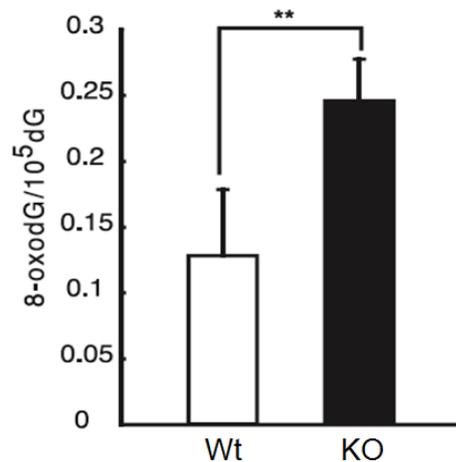
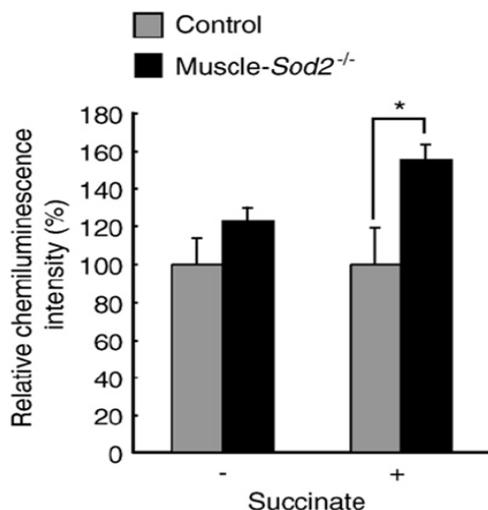


4. 研究成果

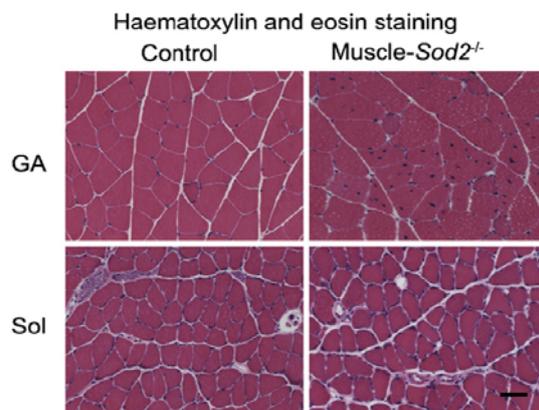
(1) 作製したマウスが骨格筋特異的に Mn-SOD が欠損していることを確認した。



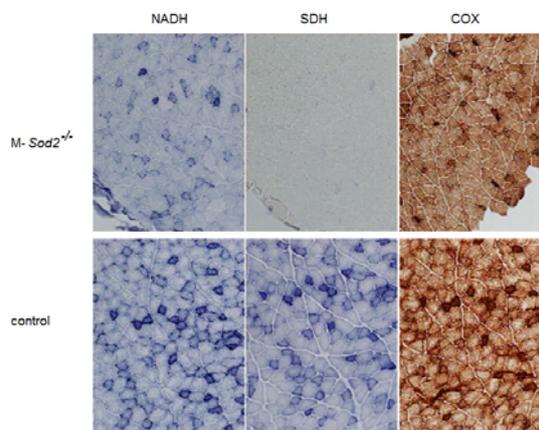
(2) 本欠損マウスを解析したところ正常に発育し、伸長、体重等の形態学的な異常は認められなかった。骨格筋重量は若齢および 30 ヶ月齢においても変化なく筋萎縮は認められなかったが Succinate 添加時のミトコンドリア内スーパーオキシドの過剰発生、DNA 酸化障害(8-oxodG)の更新が確認された。



(3) 組織学的解析では腓腹筋において中心核が顕著に認められ、筋繊維の再生像(中心核の存在)が観察された。

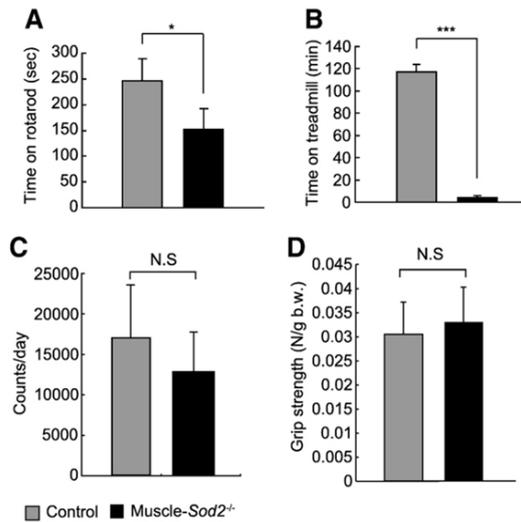


(4) ミトコンドリアに顕著な形態学的異常は認められなかったが、ミトコンドリア呼吸酵素活性を調べたところ、呼吸酵素複合体 II 活性が著しく低下していた。

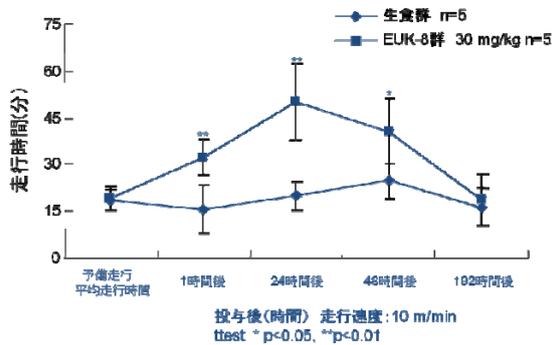


(5) 運動機能を調べるために自発行動量と強制走行能を調べた。その結果、自発行動量は野生型マウスと有意差は認められなかったが(図 C)、トレッドミルによる強制走行能力が著しく低下していた(図 B)。ま

たその低下は著しい血中乳酸値の増加と骨格筋内 ATP 量の低下を伴っていた。



(6) 抗酸化剤レスキュー実験として、SOD/カタラーゼ活性を有するサレン-マンガン錯体 (EUK-8) を腹腔内に単回投与した。その結果、24 時間後に著しく強制走行時間が延長し、96 時間まで走行能力が持続した。投与により、骨格筋内 ATP 量の著



明な回復が捉えられた。

以上の結果から、骨格筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスは骨格筋ミトコンドリア呼吸鎖が障害され ATP 量が枯渇することで強制走行能力が低下し、抗酸化剤投与により ATP 量が回復し、走行能力が延長することが明らかとなった。

骨格筋内ミトコンドリアで発生した Superoxide はエネルギー生成機能を障害した。この代謝変化が引き起こす強制運動負荷に耐えられない骨格筋の形態変化は生体機能の衰退、加齢変化と関連する可能性があり今後のさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Kuwahara H, Horie T, Ishikawa S, Tsuda C, Kawakami S, Noda Y, Kaneko T, Tahara S, Tachibana T, Okabe M, Melki J, Takano R, Toda T, Morikawa D, Nojiri H, Kurosawa H, Shirasawa T, Shimizu T. Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy. Free Radic Biol Med 48:1252-62, 2010

Takahiko Shimizu, Hidetoshi Nojiri, Satoru Kawakami, Satoshi Uchiyama and Takuji Shirasawa. Model mice for tissue-specific deletion of the manganese superoxide dismutase gene. Geriatr Gerontol Int 10: S70-S79, 2010

[学会発表] (計 1 件)

筋細胞におけるミトコンドリア内酸化ストレスは呼吸鎖を障害し著しい運動能力の低下をきたす

野尻英俊 桑原宏朋 森川大智 齋田良知
金子和夫 清水孝彦

第25回日本整形外科学会基礎学術集会
(2010/10 京都)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者

野尻英俊 (NOJIRI HIDETOSHI)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：10317456

(2) 研究分担者
該当なし

(3) 連携研究者
該当なし