

論文内容要旨

論文題目

アルデヒド還元酵素 (Akr1a)欠損マウス新生児の発育異常に関する研究

所属部門： 分子疫学 部門
所属講座： 生化学・分子生物学 講座
氏 名： 石井 直樹

【内容要旨】(1,200 字以内)

アスコルビン酸は抗酸化をはじめとする多様な生理機能を有するが、霊長類を除いてほとんどの動物は合成できるため、食餌から摂取する必要はない。マウス肝臓には Akr1a 遺伝子によってコードされるアルデヒド還元酵素が大量に発現し、様々なカルボニル化合物の還元無毒化に加えて、アスコルビン酸合成の一過程である D-グルクロン酸から L-グルロン酸への変換を触媒している。Akr1a ホモ欠損 (KO) マウスは、野生型 (WT) マウスの約 1 割程度しかアスコルビン酸を合成できず、骨の形成障害などにより 1 年以内に死亡する。KO マウスにアスコルビン酸 (1.5 g/L) を飲水投与することで顕著に延命し、その病態の多くは改善する。しかし、KO マウスどうしの交配ではアスコルビン酸を補給しても発育異常マウスが高頻度に生まれることから、本研究ではその原因究明を目的として胎児ならびに離乳までの新生児について検討した。

8 週齢に達し性成熟した段階で WT 雌雄マウスと KO 雌雄マウスをそれぞれ交配し、生まれた仔の体重を比較した。WT に比べて KO 雌マウスからの新生児の体重にばらつきが大きく、生後 30 日齢の段階でその約 3 割が標準的な体重 (12 g 以上) に至らず、19% が 6-12 g、7% が 6 g 未満であった。そこで主に体重が 6 g 未満の低体重 KO 群を発育異常新生児として、12 g を超える正常体重の KO マウスおよび WT マウスと比較検討を行った。WT マウス胎児に比べて KO マウス胎児では、妊娠 14.5 日目で既に体重のばらつきが大きく、胎児期に発育格差が始まっていることが示唆された。生後 30 日齢のマウスの剖検により、発育異常 KO マウスでは特に脾臓と胸腺が特徴的に小さいことが分った。脾臓では免疫細胞数の割合や組織学的な検討で異常を認めなかったが、胸腺ではアポトーシスによる細胞死の増加を認めた。また、血漿中アスコルビン酸濃度は正常体重マウスと比べて低く、コルチコステロン濃度は逆に高値を示した。このことから、親 KO マウスにアスコルビン酸を補充しても胎児には十分量のアスコルビン酸が行き渡らず胎児間に格差が生じ、それが出産後の授乳量にも影響を与え、正常体重マウスとの間の格差が増強されたと考えられる。アスコルビン酸にはコルチコステロンの放出を抑制する作用があり、また、Akr1a はコルチコステロンの代謝に関わるため、こうした作用の結果として血中のコルチコステロン濃度が上昇した可能性がある。アスコルビン酸は各種酵素反応の補因子として働き、またコルチコステロンは免疫系をはじめとする胎児の発生や新生児の発育に関わる。従ってアスコルビン酸供給の偏りが一部の胎児ではコルチコステロンの上昇を招き、それが発育遅延をもたらした可能性がある。本研究により、アスコルビン酸が十分に供給されない胎児ではコルチコステロンが上昇し、発育不全を来す可能性が示唆された。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 石井 直樹

論文題目：アルデヒド還元酵素 (Akr1a) 欠損マウス新生児の発育異常に関する研究

審査委員：主審査委員 藤井 順逸



副審査委員 永瀬 智



副審査委員 中島 修



審査終了日：令和 2年 1月 6日

【 論文審査結果要旨 】

母体の栄養状態やストレスなどは胎児や新生児の発育に様々な影響を与える。アスコルビン酸は、ヒトではビタミンCとして食事から摂取する必要のある微量栄養素であり、妊娠時の母体の健康維持、ならびに胎児および新生児の発育にとって重要と考えられているが、動物実験による裏付けは十分とは言えない。その理由の一つに、霊長類などの一部の哺乳動物種を除いて、げっ歯類をはじめとするほとんどの動物はグルコースを原料としてアスコルビン酸を合成できるため、実験動物としては適さないことが挙げられる。こうした問題は、遺伝子改変動物を用いることで解消できる。ヒトではアスコルビン酸合成の最終段階を触媒する Gulo 遺伝子を欠損しているが、本研究ではその二段階前の反応である D-グルクロン酸を L-グルロン酸に変換するアルデヒド還元酵素 (Akr1a) を欠損したマウスを用いて検討を行っている。

Akr1a 欠損マウスは野生型マウスに比べて約 1 割程度しかアスコルビン酸を合成できないため、本研究では十分量のアスコルビン酸を飲水として親マウスに常時投与した。このアスコルビン酸投与により血中含有量は野生型マウスに匹敵する程度まで増加し、多くの表現型の改善につながっている。このようにアスコルビン酸摂取量は十分であるにもかかわらず、新生児マウスには発育異常があり、低体重マウスが高頻度に生まれた。新生児の剖検結果から、低体重を示す新生児では脾臓と胸腺が特徴的に委縮しており、とりわけ胸腺組織ではアポトーシスによる細胞死が多数認められ、委縮の直接的な原因と考えられた。また血液については、血球細胞の割合が低下しており、造血障害が疑われた。一方低体重マウスでは同腹の正常体重マウスに比べて血中アスコルビン酸が低下しており、コルチコステロン含有量は逆に増加していた。アスコルビン酸は副腎に作用してコルチコステロンの分泌を抑えると報告されている。また、Akr1a がコルチコステロンの不活性化に直接関係するとの報告もある。胚の発生や胎児の発育には栄養素に加えて母体のホルモンなど、様々な要素が複雑に関係しており、さらに Akr1a 遺伝子についてはアスコルビン酸合成反応およびコルチコステロンの不活性化の他にも、多様なアルデヒド化合物に作用して生理機能に関係している可能性がある。本研究結果からは、胎盤を介した母体からのアスコルビン酸供給に偏りが生じ、そこに Akr1a 欠損が加わることでコルチコステロンが高値となり、胎児ならびに新生児の発育不良をもたらしたと推察できるが、他の要因が関与している可能性も残されており、今後の検討課題である。

本研究で得られた結果は、アスコルビン酸の低下ならびコルチコステロンの異常な増加が胎児や新生児の発育を抑制する可能性を示唆する新たな知見であり、博士 (医科学) の学位に値すると判断した。