

酸化ストレスなどの様々な老化ストレスにより進行する老化現象を、マウスモデルや細胞モデルを用いてメカニズムを明らかにする研究グループ。

主な研究テーマ

1、【酸化ストレスと SOD に関する研究】

当研究室は抗酸化力の最前線で機能するSODに着目して、加齢性疾患との関連を解析している。活性酸素の産生母地であるミトコンドリアには、全ての細胞でSOD2が分布し、酸化-抗酸化バランスを生理的な範囲内に保っている。Cre-loxpシステムを用いた臓器選択的なSOD2欠損マウスを作成して、各々の臓器において、ミトコンドリアでの酸化-抗酸化バランスの重要性を調べた。興味深いのは、運動器組織の骨格筋ではATP枯渇による筋力低下、骨組織では骨細胞ネットワーク破綻による骨量減少（図1）、軟骨組織では細胞外基質バランス破綻による軟骨変性と、高齢期に見られる加齢性変化と酷似していた。実際に、軟骨で加齢性にSOD2が減少することから、老化過程を再現している可能性がある。

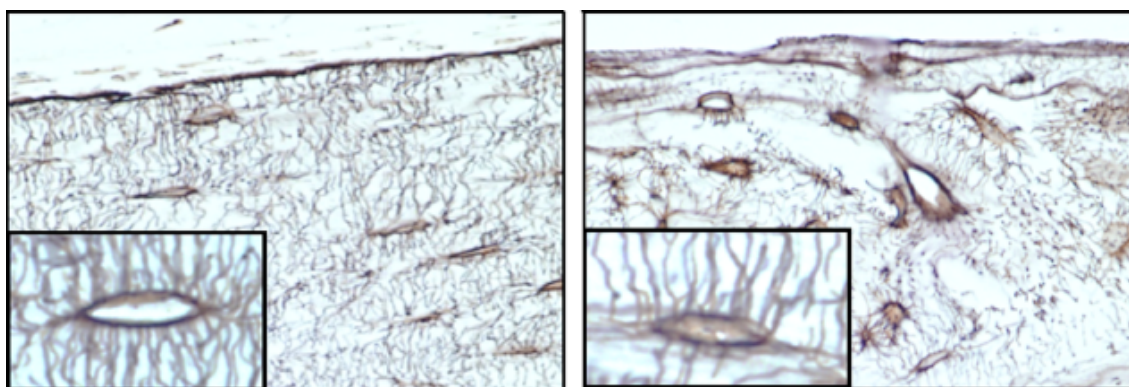


図1、骨細胞特異的SOD2欠損マウスの大腿骨組織像。5ヶ月齢の対照マウス骨切片像（左）と同月齢の欠損マウス骨切片像（右）。骨細管構造の不整が顕著に認められる。

参考文献

1. Shimizu, T., *et al.* Model mice for tissue-specific deletion of the manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) gene. *Geriatr Gerontol Int* 10, S70-S79 (2010).
2. Kuwahara, H., *et al.* Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy. *Free Radic Biol Med* 48, 1252-1262 (2010).
3. Nojiri, H., *et al.* Cytoplasmic superoxide causes bone fragility owing to low-turnover osteoporosis and impaired collagen cross-linking. *J. Bone Miner. Res.* 26, 2682-2694 (2011).
4. Morikawa, D., *et al.* Cytoplasmic reactive oxygen species and SOD1 regulate bone mass during mechanical unloading. *J. Bone Miner. Res.* 28, 2368-2380 (2013).
5. Shibuya, S., *et al.* Palladium and platinum nanoparticles attenuate aging-like skin atrophy via antioxidant activity in mice. *PLoS One* 9, e109288 (2014).
6. Kobayashi, K., *et al.* Mitochondrial superoxide in osteocyte perturbs canaliculi networks in the setting of age-related osteoporosis. *Sci. Rep.* 5, 9148 (2015).
7. Koike, M., *et al.* Mechanical overloading causes mitochondrial superoxide and SOD2 imbalance in chondrocytes resulting in cartilage degeneration. *Sci. Rep.* 5, 11722 (2015).

2、【アルツハイマー病に関する研究】

アルツハイマー病（AD）の病態形成に関係する A β の立体構造を明らかにするために、アミノ酸置換変異体の凝集能と神経細胞毒性を調べた。その結果、A β 42 の 22-23 位においてターン構造を有する強毒性（毒性コンホマー）と、25-26 位においてターン構造を有する無毒性の構造体（非毒性コンホマー）の存在を明らかにした（図 2）。本毒性コンホマーは、AD の病態形成に重要であり、有効な治療標的になりうると考えられる。実際、毒性コンホマーに対する特異抗体で免疫療法を行い、モデルマウスの認知機能の回復を明らかにした。

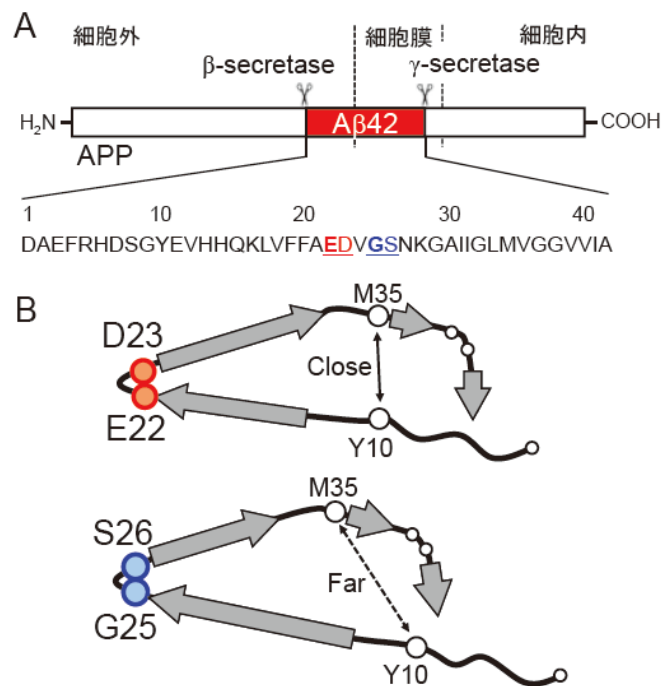


図 2、A β 42 の毒性コンホマー. (A) A β 42 の産生とアミノ酸配列. (B) A β 42 の毒性コンホマー（上）および非毒性コンホマー（下）

参考文献

1. Murakami, K., *et al.* Monoclonal antibody against the turn of the 42-residue amyloid β -protein at positions 22 and 23. *ACS Chem Neurosci* 1, 747-756 (2010).
2. Murakami, K., *et al.* SOD1 (copper/zinc superoxide dismutase) deficiency drives amyloid β oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* 286, 44557-44568 (2011).
3. Watanabe, K., *et al.* Superoxide dismutase 1 loss disturbs intracellular redox signaling, resulting in global age-related pathological changes. *BioMed Res. Int.* 2014, 140165, (2014).
4. Izuo, N., *et al.* Brain-specific superoxide dismutase 2 deficiency causes perinatal death with spongiform encephalopathy in mice. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015, 238914, (2015).
5. Murakami, K., *et al.* Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid β 42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis. *Sci. Rep.* 6, 29038, (2016).
6. Izuo, N., *et al.* A Toxic Conformer of A β 42 with a Turn at 22-23 is a Novel Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Sci. Rep.* 7, 11811, (2017).