

ビタミンCと老化制御
エイジング・バイオストレス・メタボリズム
研究会
京都市 2007.4.9

丸山直記
老化のメカニズムと科学的アンチエイジ
ング
第5回「アルミニウムと健康」フォーラム
東京都 2007.4.21

丸山直記、重本和宏
神経筋接合部疾患における抗 MuSK 抗体と
病態機序
第48回日本神経学会総会 名古屋市
2007.5.16-18

丸山直記
実生活の中の老年学に向けて:基礎老化学の
立場から
第25回日本老年学会総会 札幌市
2007.6.20-22

丸山直記
老化のメカニズムと科学的アンチエイジ
ング
日本アルミニウム協会産学懇談会 東京都
2007.7.4

Maruyama N
Scientific Anti-aging Strategy
Challenge
Functional Aging and Well Being
Busan Korea 2007.7.23

丸山直記
「レドックス研究の実用化に向けて」～ビタ
ミンCと老化
日本学術振興会 レドックス生命科学第1
70委員会第18研究会、山形市

2007.8.9-10

Maruyama N
Reviewing Scientific Facts in Aging
The 8th Japan-Korea Joint Symposium on
Cancer and Ageing Research. Gifu,
2007.8.10-11

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

工業所有権の名称 「哺乳動物由来の変異
SDHC 遺伝子を有する遺伝子組み換え動物」
発明者 石井直明、石井恭正
工業所有権の種類、番号
特許(通常)特願 2005-139588
出願年月日 2005年5月12日

atg gct gcg ttc ttg ctg aga cat gtc agc cgt cac tgc ctc cga gcc	48
Met Ala Ala Phe Leu Leu Arg His Val Ser Arg His Cys Leu Arg Ala	
1 5 10 15	
cac ctg aat gct cag ctt tgt atc aga aat gct gct cct ttg gga acc	96
His Leu Asn Ala Gln Leu Cys Ile Arg Asn Ala Ala Pro Leu Gly Thr	
20 25 30	
aca gct aag gag gag atg gag cgg ttc tgg aag aag aac acg agt tca	144
Thr Ala Lys Glu Glu Met Glu Arg Phe Trp Lys Lys Asn Thr Ser Ser	
35 40 45	
aac cgt cct ctg tct ccc cat ttg act atc tac aaa tgg tct ctt ccc	192
Asn Arg Pro Leu Ser Pro His Leu Thr Ile Tyr Lys Trp Ser Leu Pro	
50 55 60	
atg gca ctg tcc gaa tgc cac cga ggc tct gga ata gcc ttg agt gga	240
Met Ala Leu Ser Glu Cys His Arg Gly Ser Gly Ile Ala Leu Ser Gly	
65 70 75 80	
ggg gtc tct ctt ttt ggc ctg tgc gca ctg gtg ctt cct ggg aac ttt	288
Gly Val Ser Leu Phe Gly Leu Ser Ala Leu Val Leu Pro Gly Asn Phe	
85 90 95	
gag tgc tat ttg atg ttt gtg aag tcc ctg tgt ttg ggg cca aca ctg	336
Glu Ser Tyr Leu Met Phe Val Lys Ser Leu Cys Leu Gly Pro Thr Leu	
100 105 110	
atc tac tgc gct aag ttt gtg ctt gtc ttc ccg ctc atg tac cac tca	384
Ile Tyr Ser Ala Lys Phe Val Leu Val Phe Pro Leu Met Tyr His Ser	
115 120 125	
ctg aat ggg atc cga cac ttg cta tgg gac cta gga aaa ggc ctg gca	432
Leu Asn Gly Ile Arg His Leu Leu Trp Asp Leu Gly Lys Gly Leu Ala	
130 135 140	
ata ccc cag gtc tgg ctg tct gga gtg gcg gtc gtg gtt ctt gct gtg	480
Ile Pro Gln Val Trp Leu Ser Gly Val Ala Val Val Val Leu Ala Val	
145 150 155 160	
ttg tcc tct ggc ggg ctg gcc gcc ctg tga	510
Leu Ser Ser Gly Gly Leu Ala Ala Leu	
165	

図1 SDHC遺伝子の塩基配列とアミノ酸配列

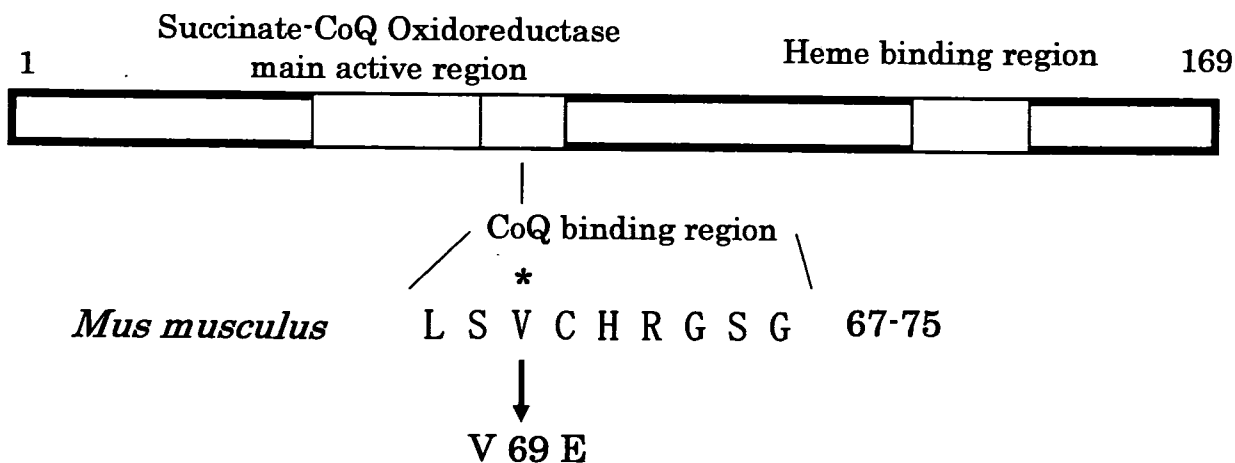


図2 SDHC変異遺伝子の構造と変異部位

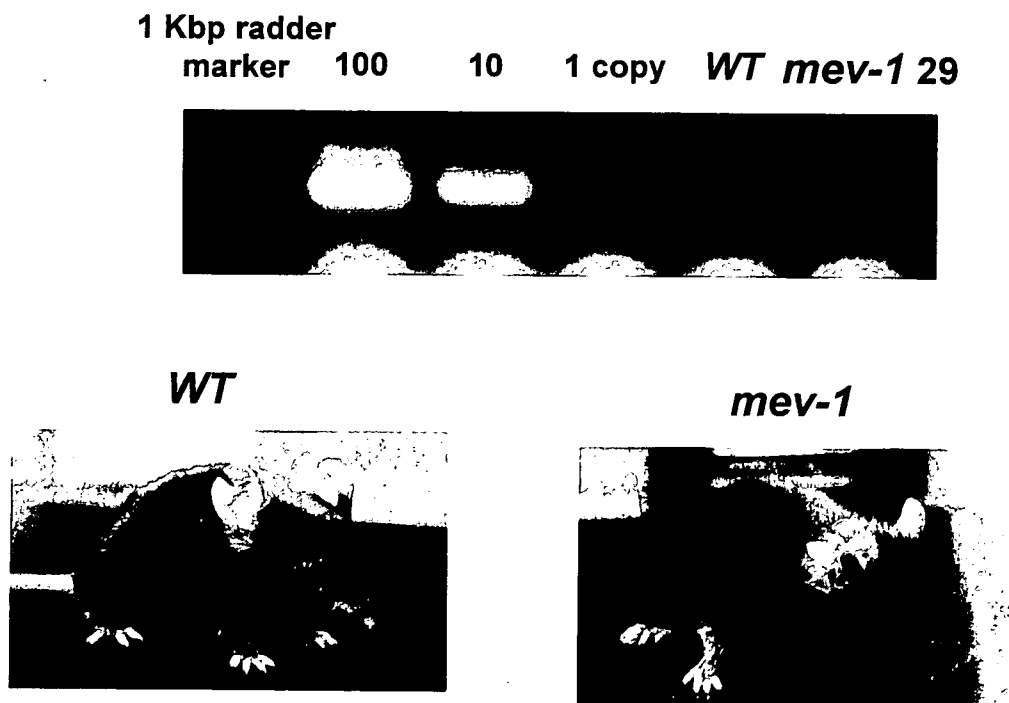


図3 SDHC変異遺伝子組換えマウス (*mev-1* マウス)
上図 遺伝子発現量; 下図 マウス個体

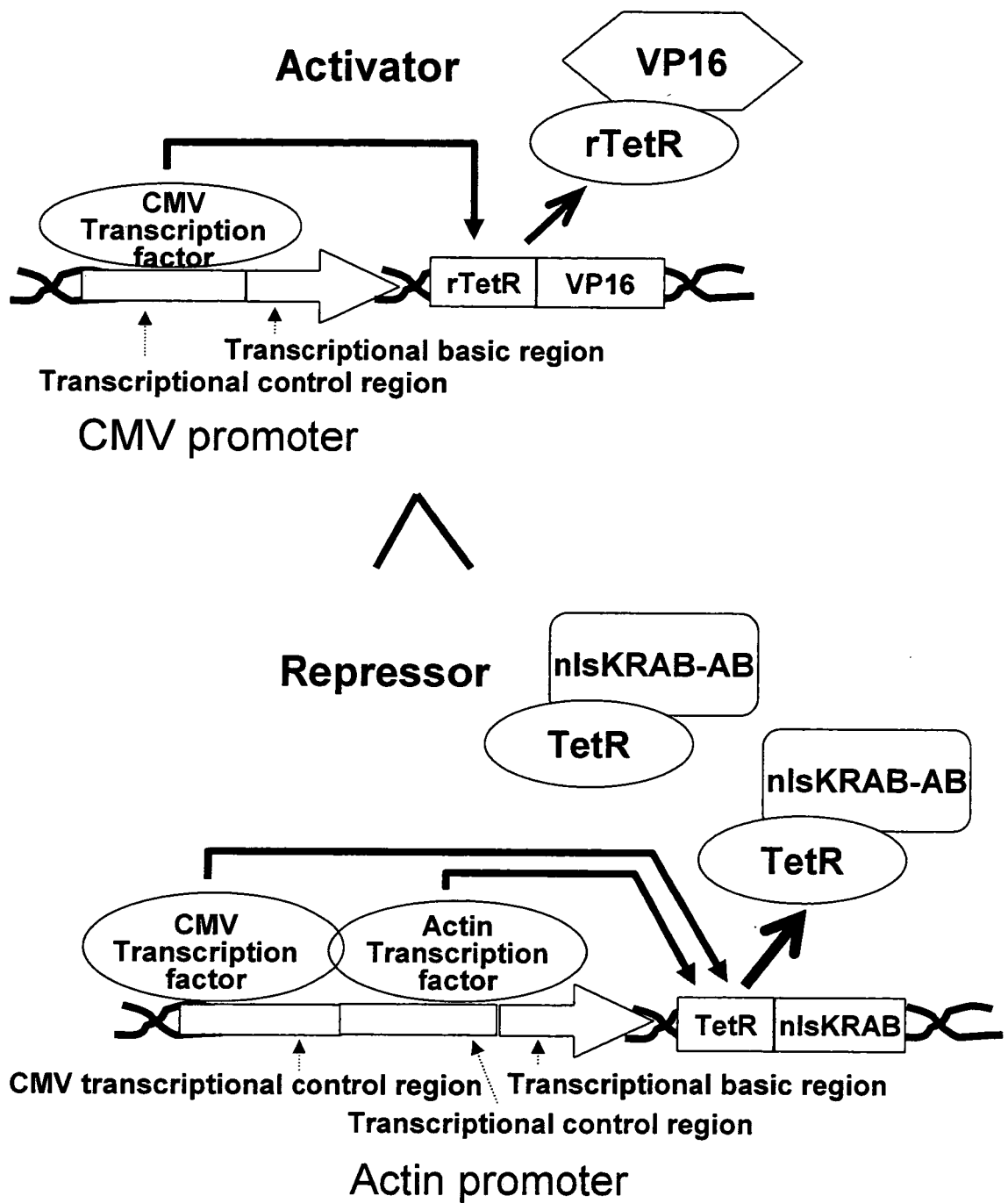


図4 Tet on/off システムの原理

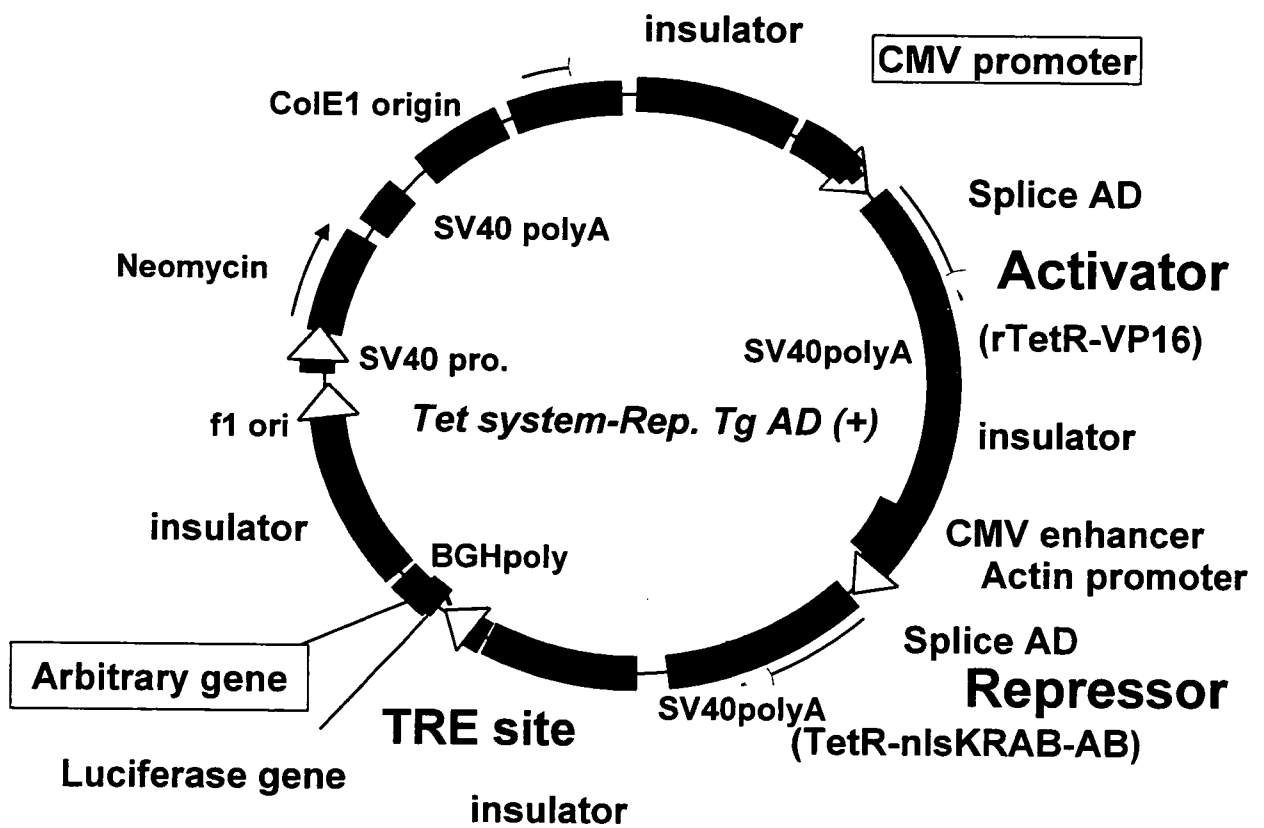


図5 条件付変異遺伝子組換えマウス作製用ベクター

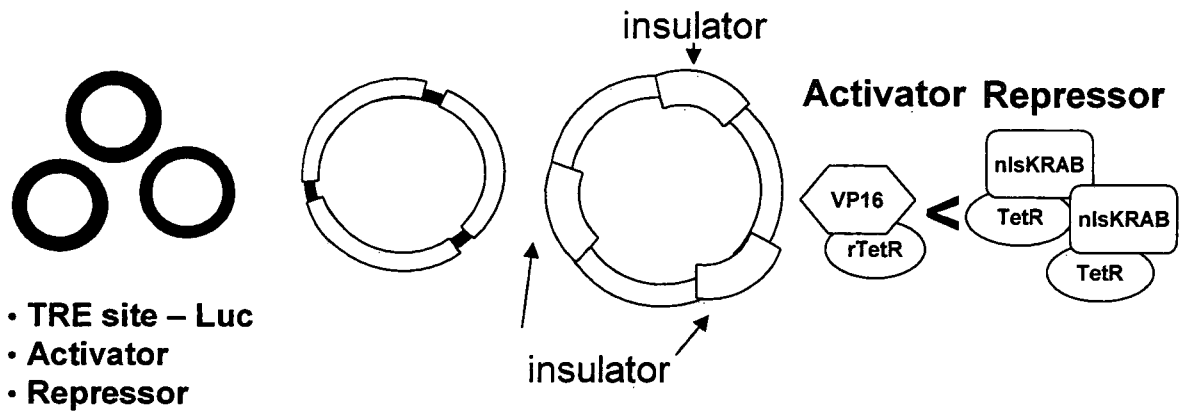
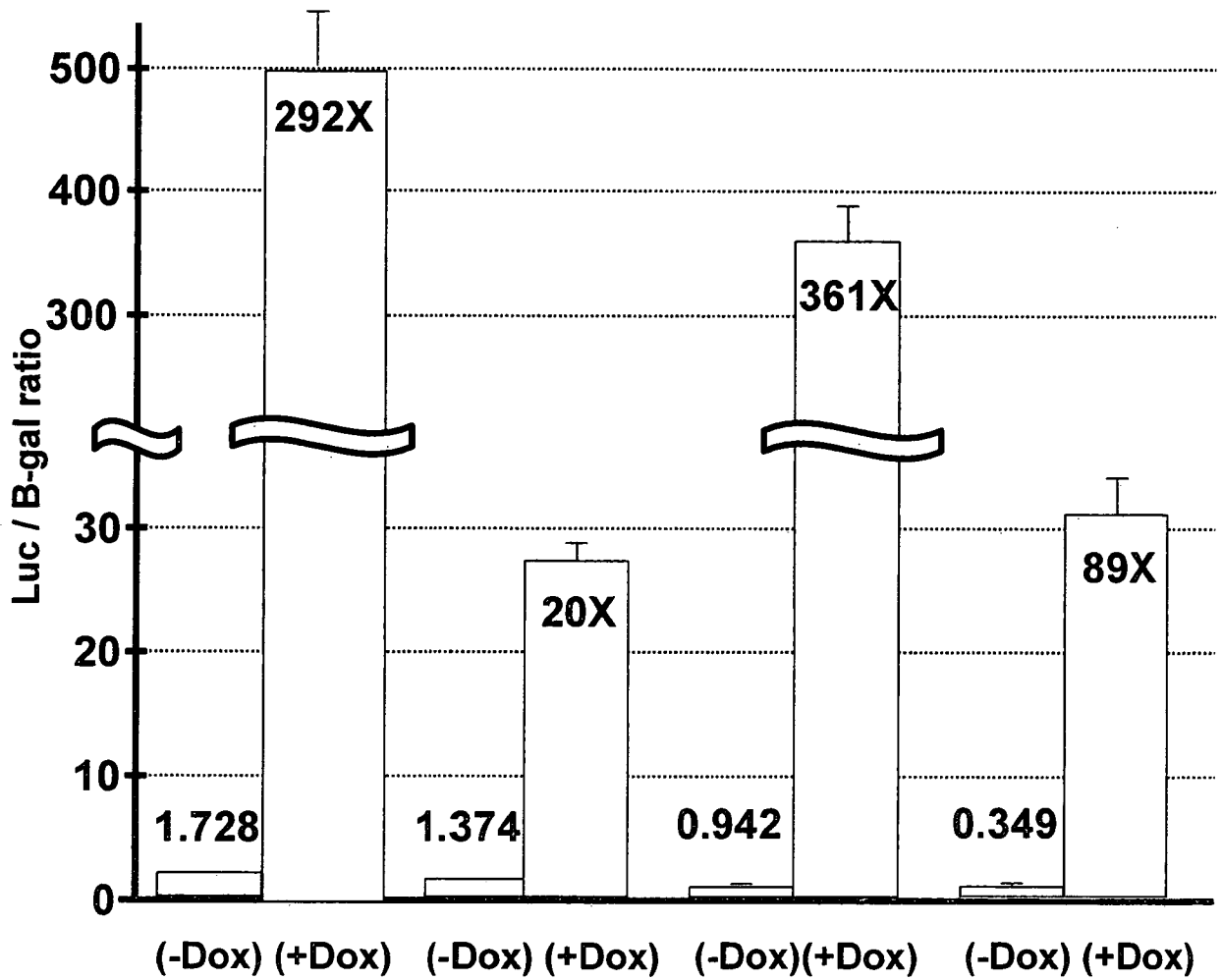


図6 In vitroにおけるテトラサイクリン(Doxyxycycline) Tet-on/offシステム によるmev-1変異遺伝子の発現レベル

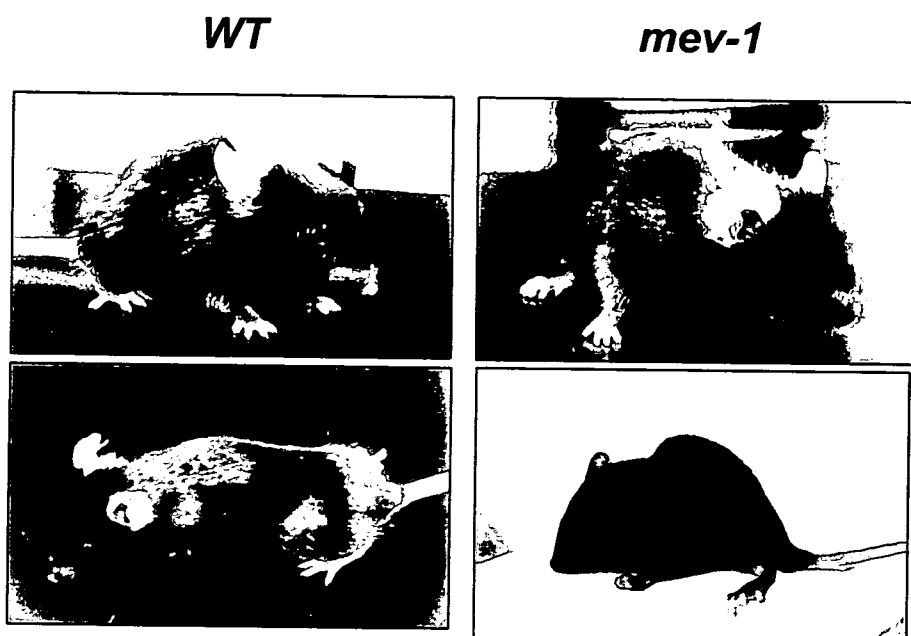


図7 SDHC変異遺伝子組換えマウス (*mev-1* マウス)

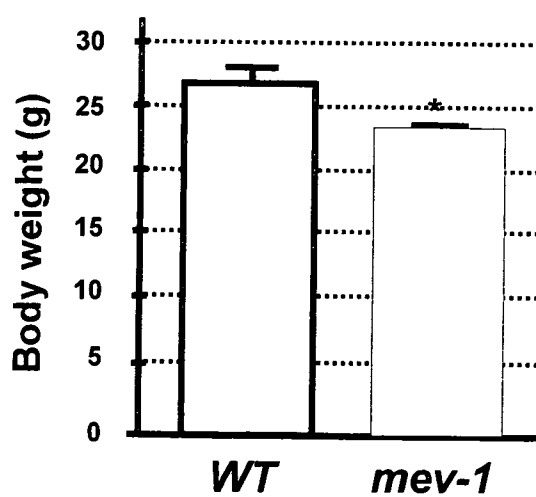
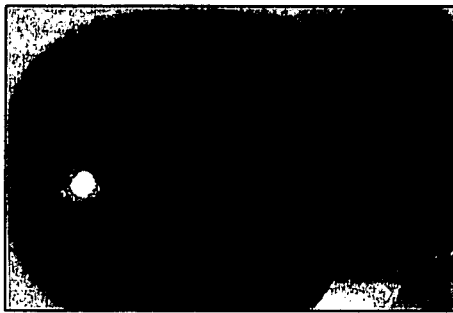


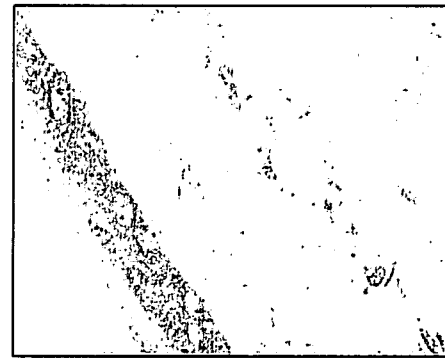
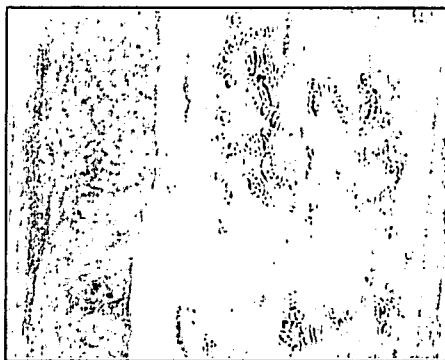
図8 体重

WT

mev-1



角膜



網膜

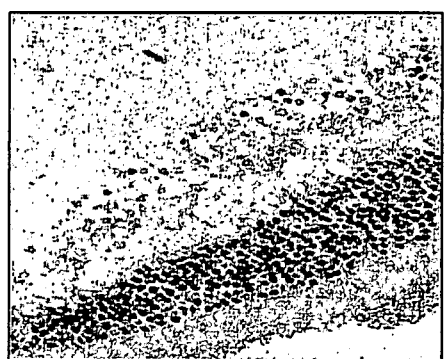
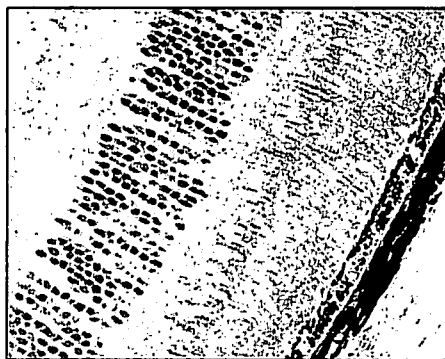


図9 角膜および網膜異常

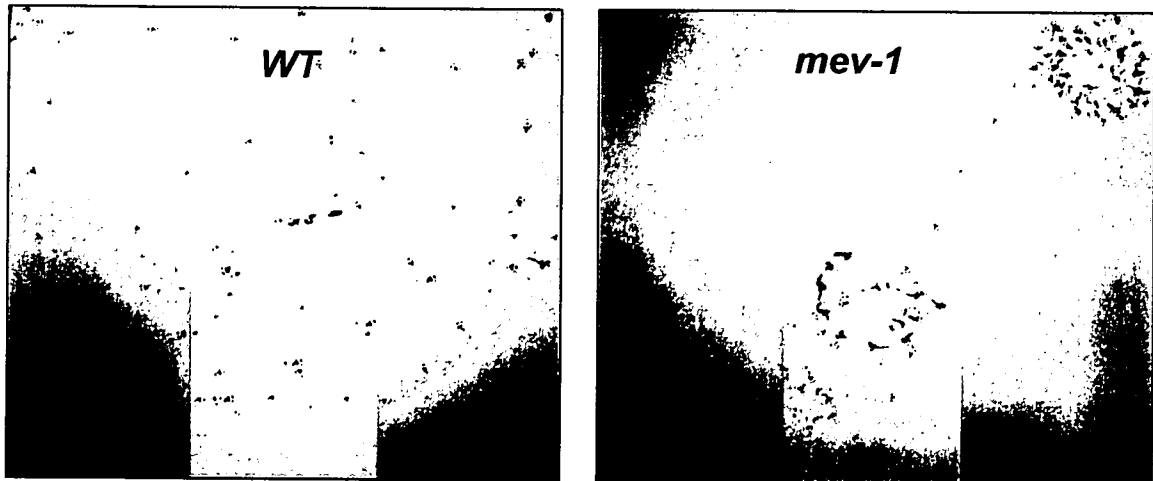
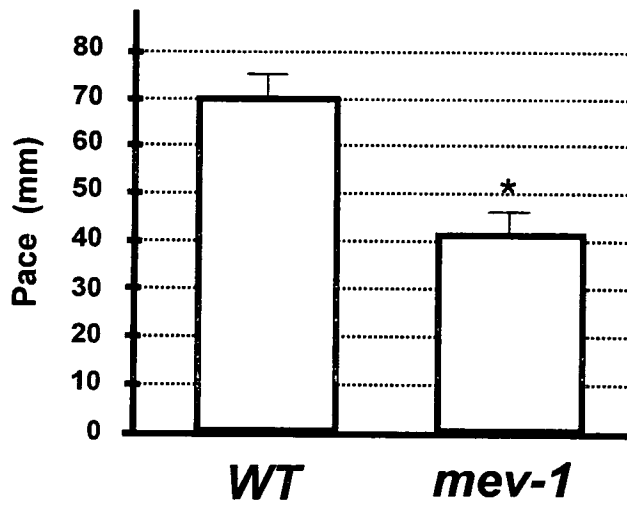


図10 直線歩行幅、オープンフィールドテストから確認される運動能力
 上図 直線歩行幅; 下図 オープンフィールドテスト

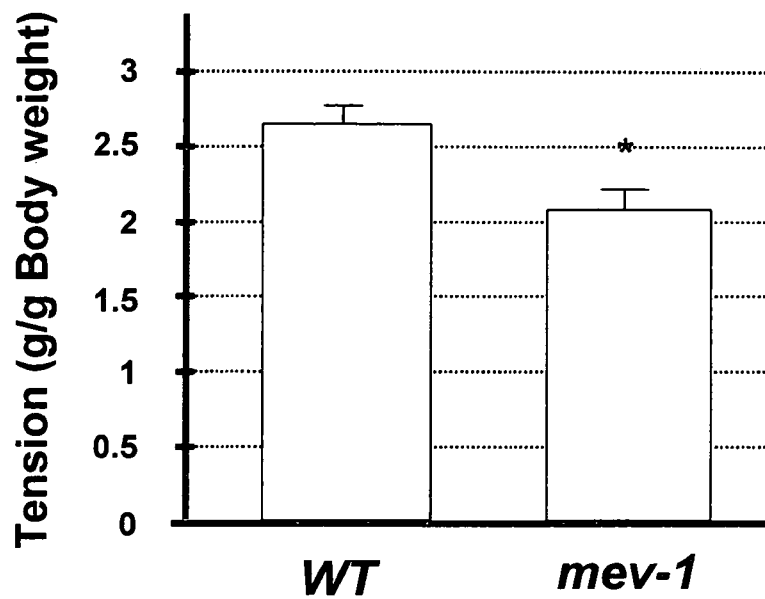


図11 筋肉繊維張力の低下

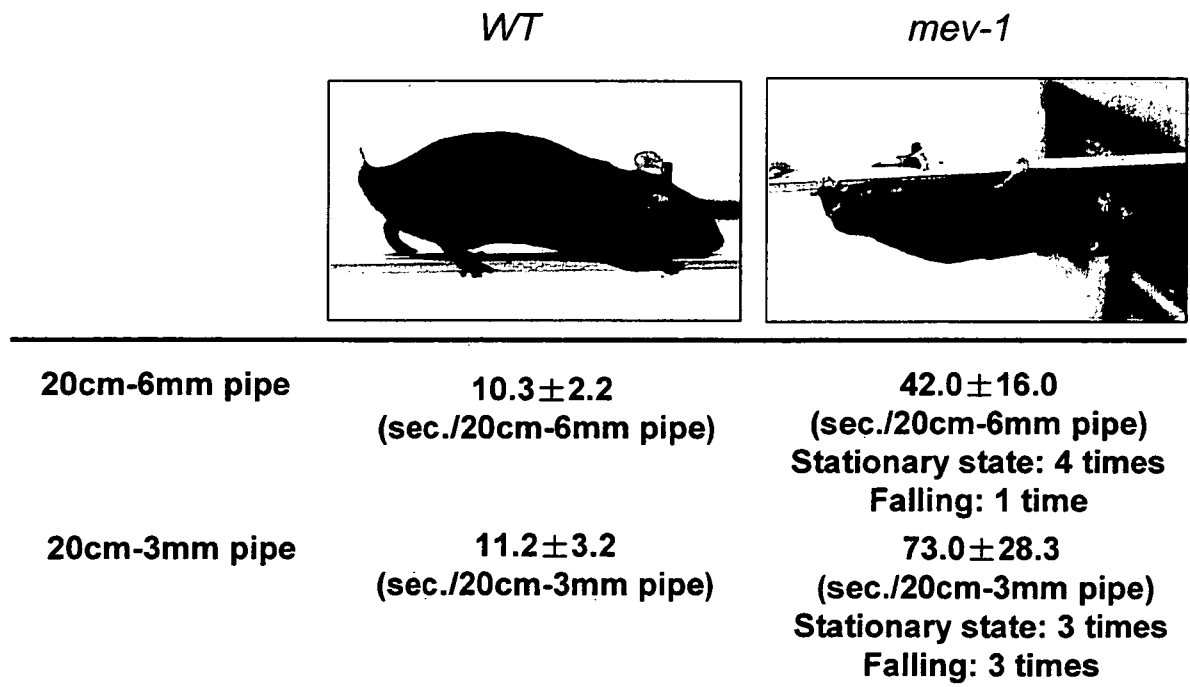


図12 運動能力

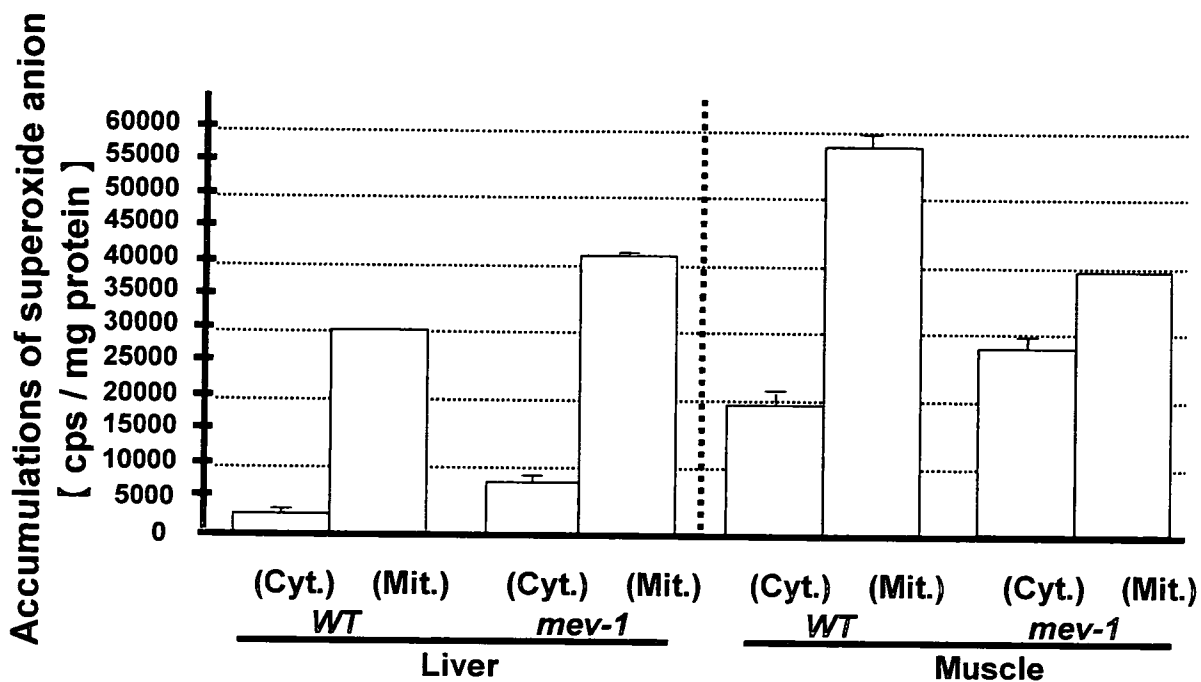


図13 細胞内活性酸素蓄積量

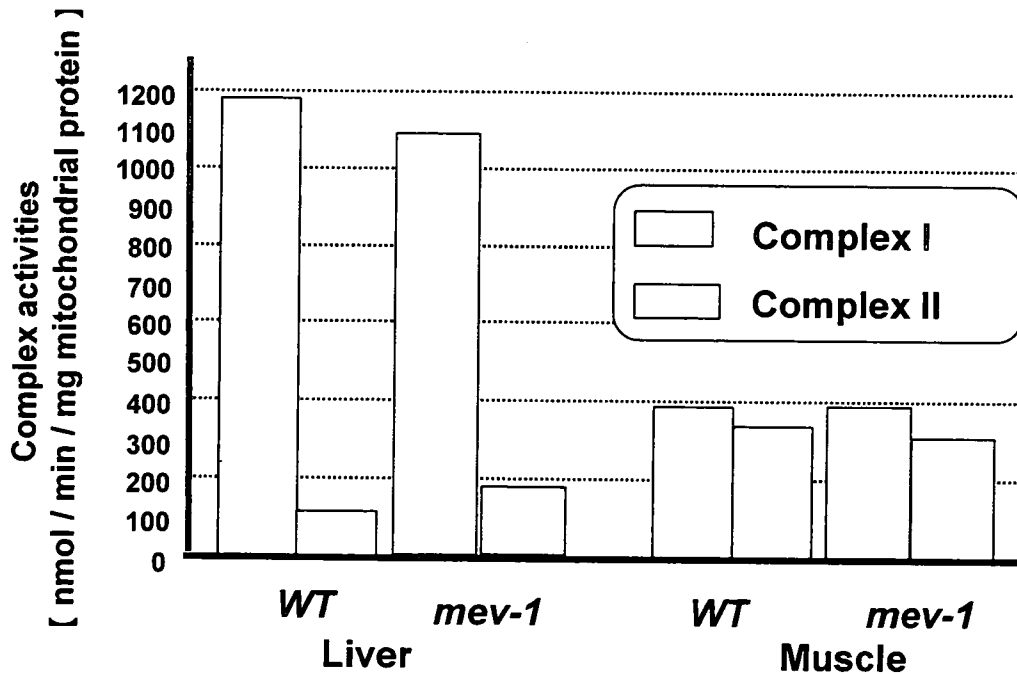


図14 ミトコンドリア電子伝達系酵素活性

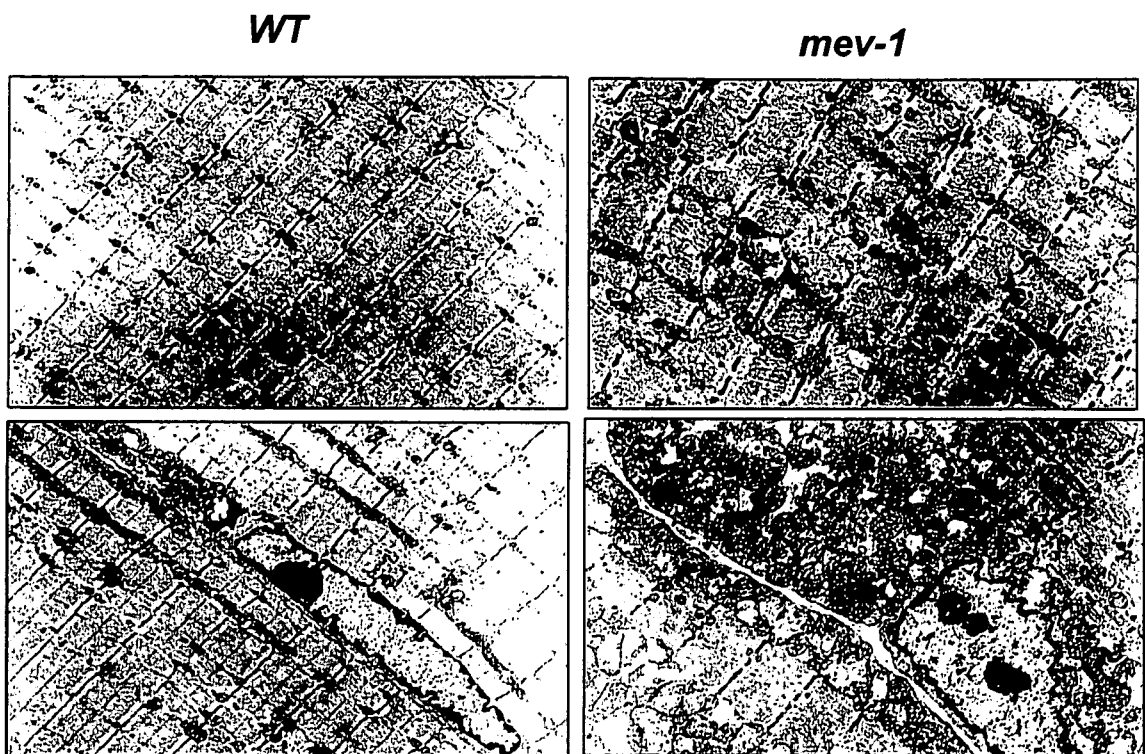


図15 筋繊維細胞内のミトコンドリアの構造異常と筋繊維の破壊

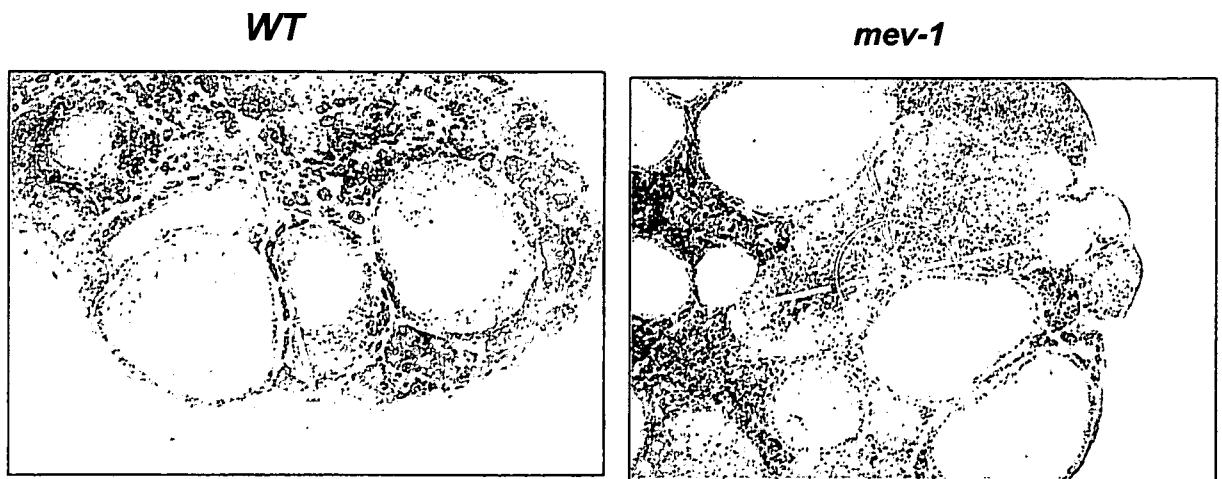


図16 生殖器官 (卵子の成熟)

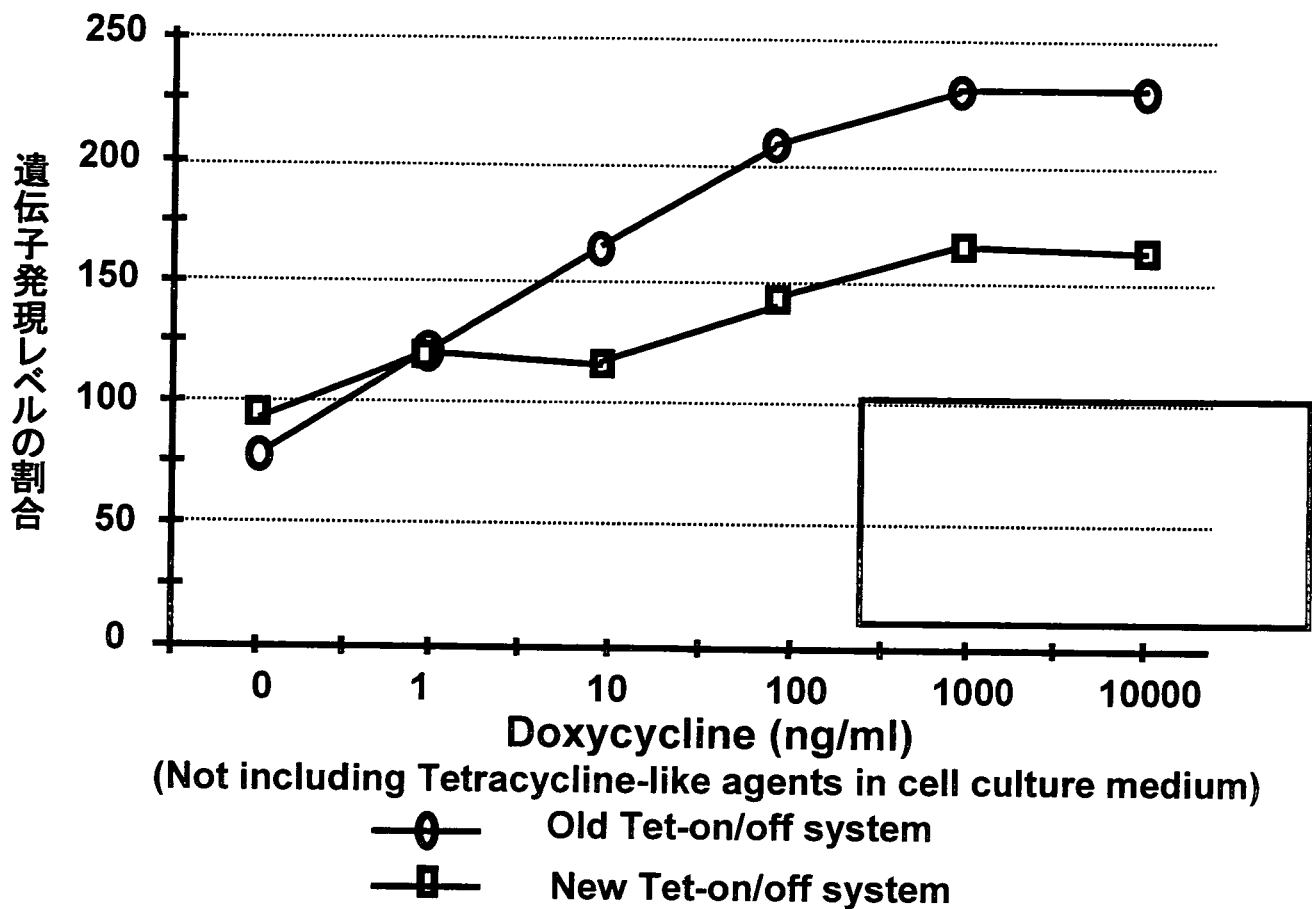


図17 In vitroにおけるテトラサイクリン(Doxycycline) Tet-on/offシステムによるSDHC変異遺伝子の発現レベル

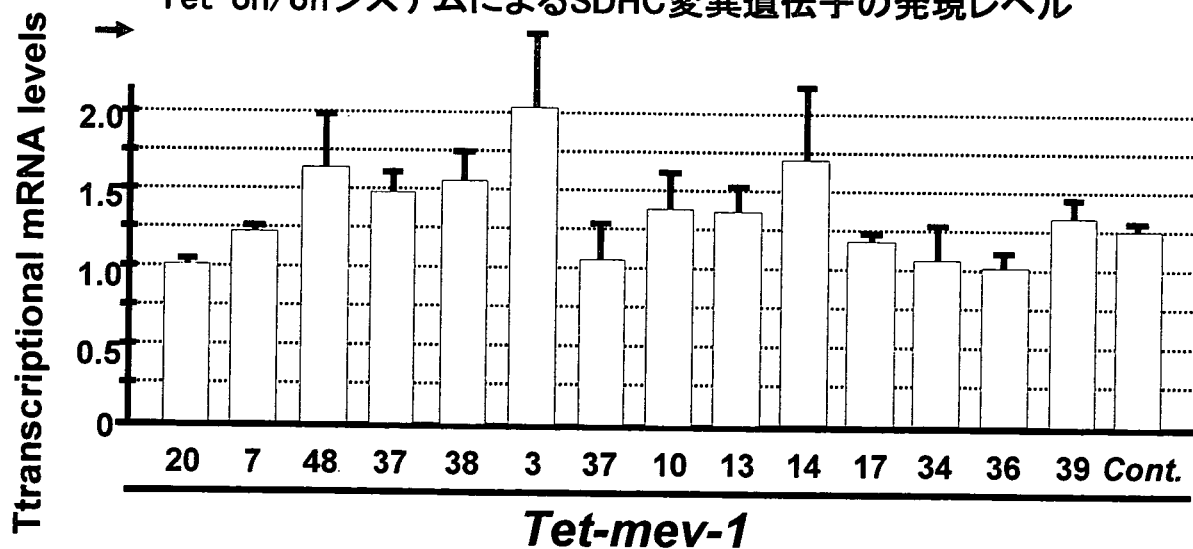
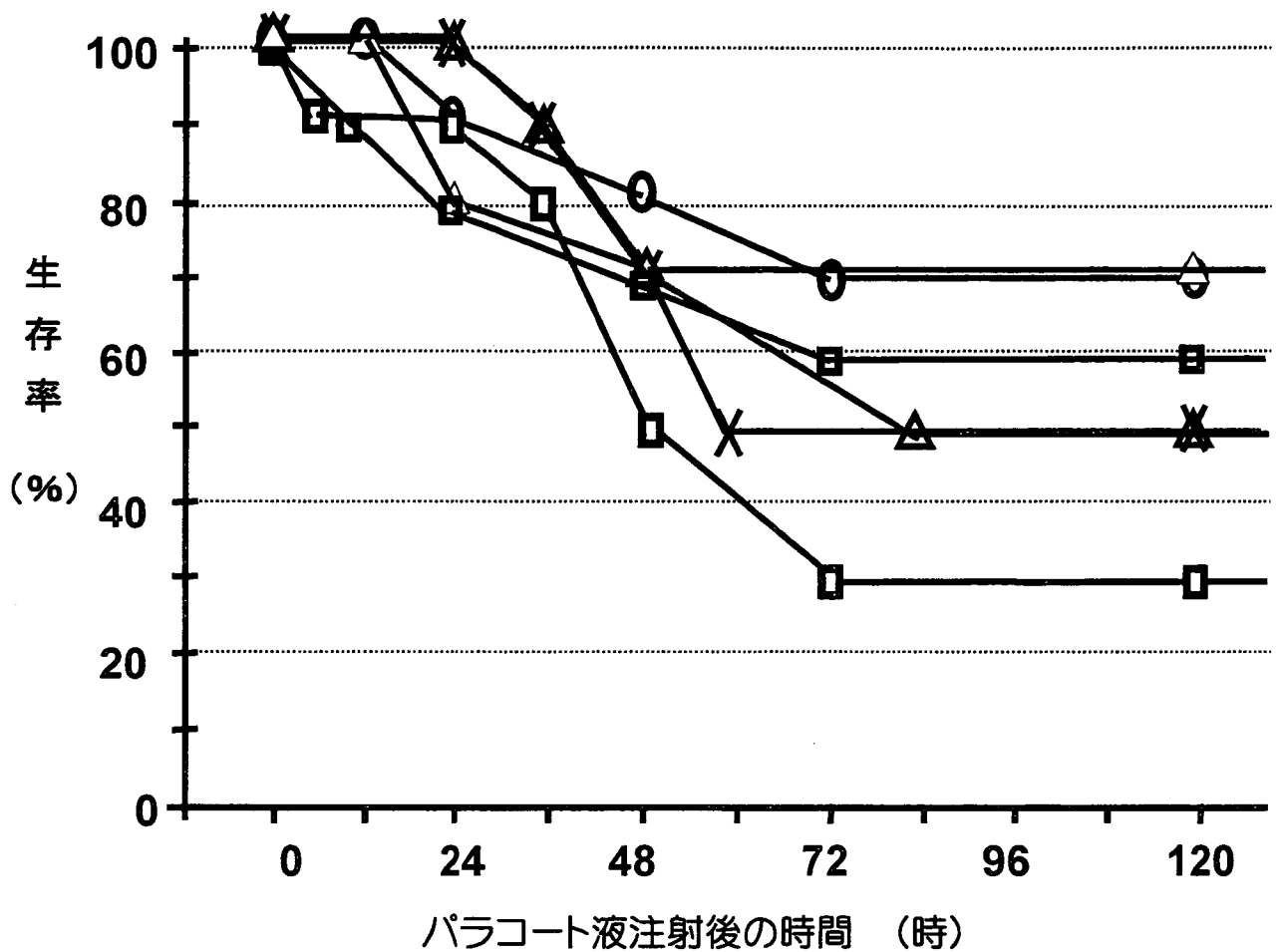


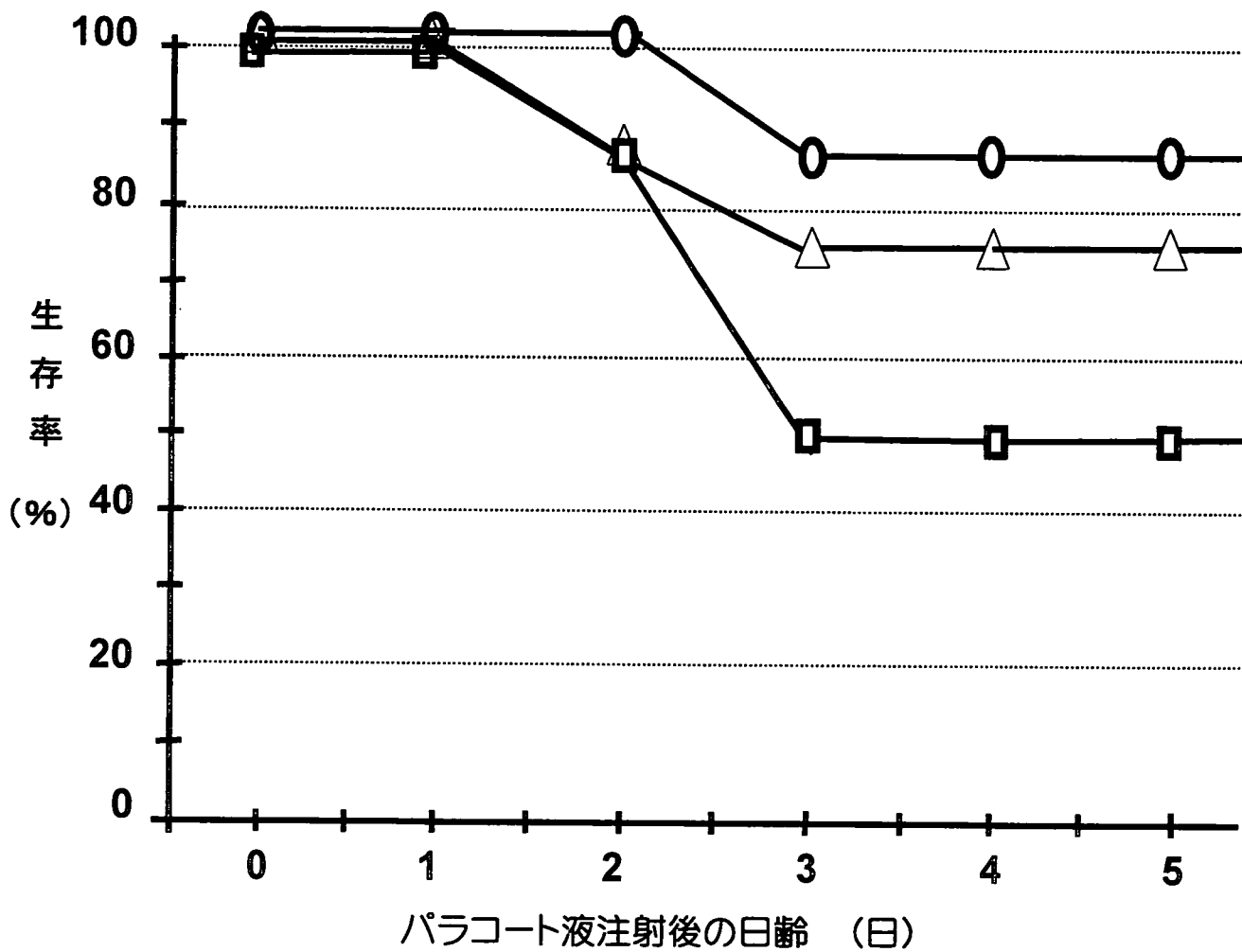
図18 14系列のTet-mev-1 Tg^{-/-} マウスにおけるDoxycycline によるmev-1変異遺伝子の発現レベル



(75mg/kg Paraquat, 5mg/ml Doxycycline, n=10)

- △— *Tet-mev-1^{Tg/} - 48 (+Dox)*
- *Tet-mev-1^{Tg/} - 20 (+Dox)*
- *Tet-mev-1^{Tg/} - 10 (+Dox)*
- △— *Tet-mev-1^{Tg/} - 14 (+Dox)*
- ×— *Tet-mev-1^{Tg/} - 13 (+Dox)*
- *Tet-mev-1^{Tg/} - 37 (+Dox)*

図19 *Tet-mev-1^{Tg/}* - マウスラインのパラコート感受性



(75mg/kg Paraquat, 5mg/ml Doxycycline, n=8)

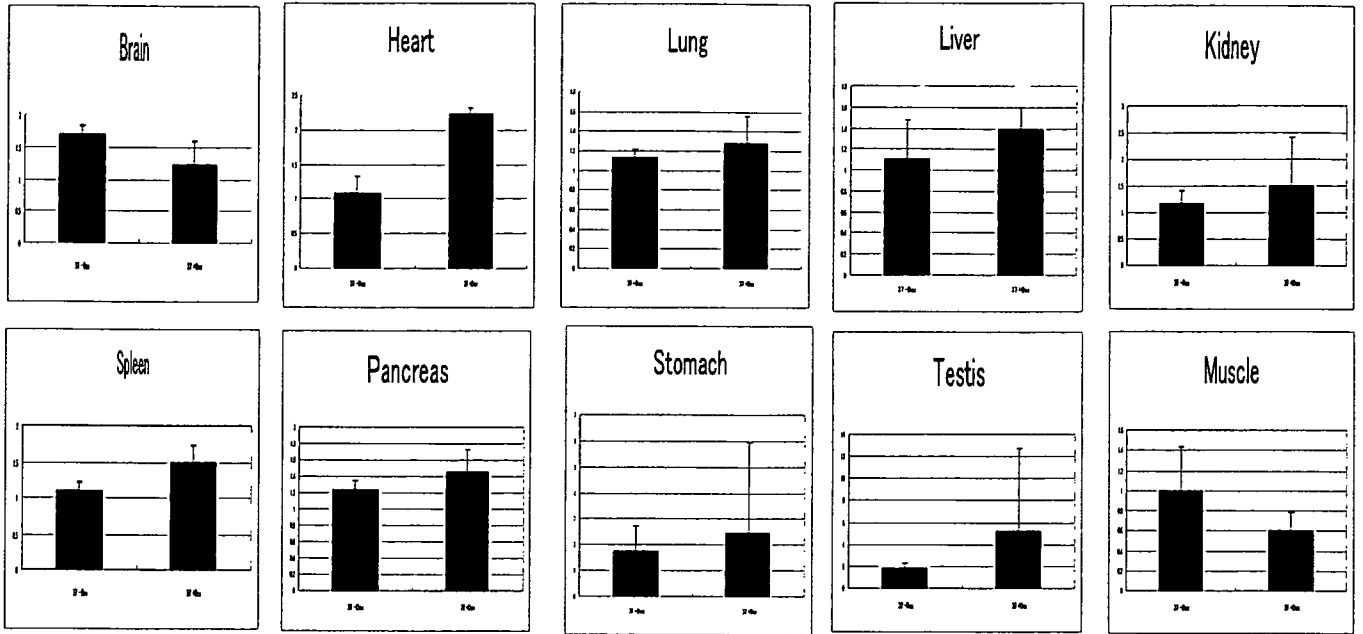
○ C57BL/6j (+Dox) 野生株

□ Tet-mev-1^{Tg} - 37 (+Dox)

△ Tet-mev-1^{Tg} - 48 (+Dox)

図20 Tet-mev-1^{Tg} - マウスラインのパラコート感受性

Line 37



Line 48

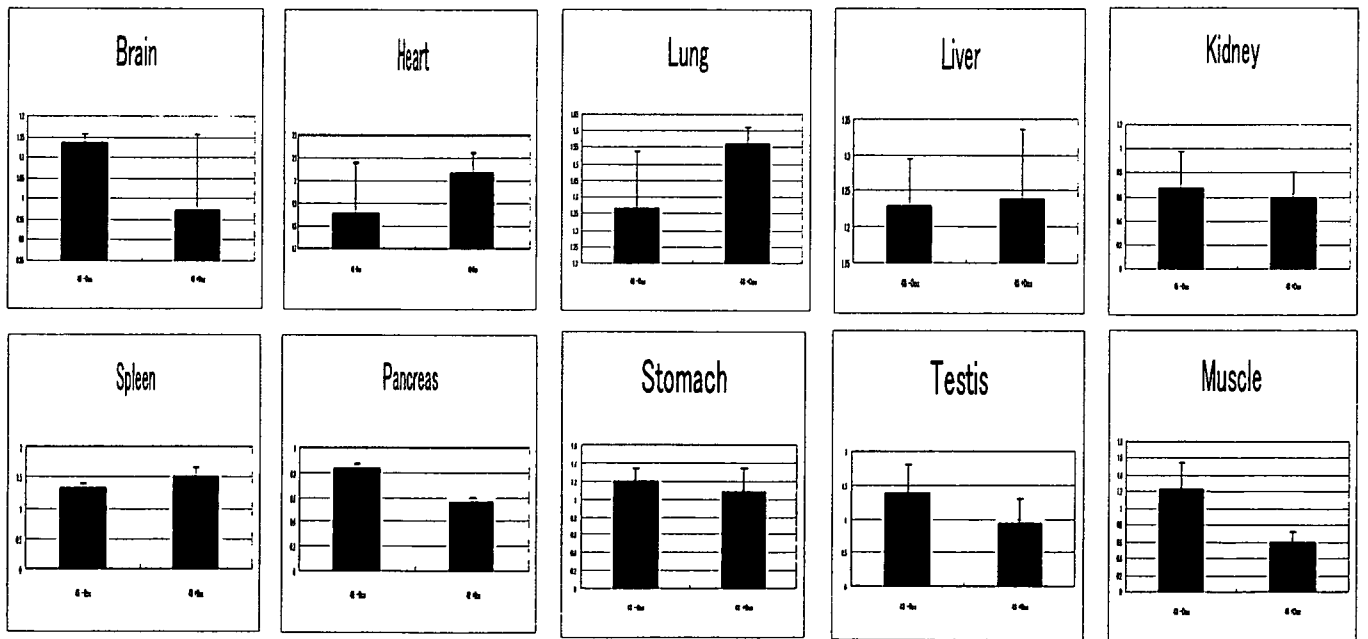
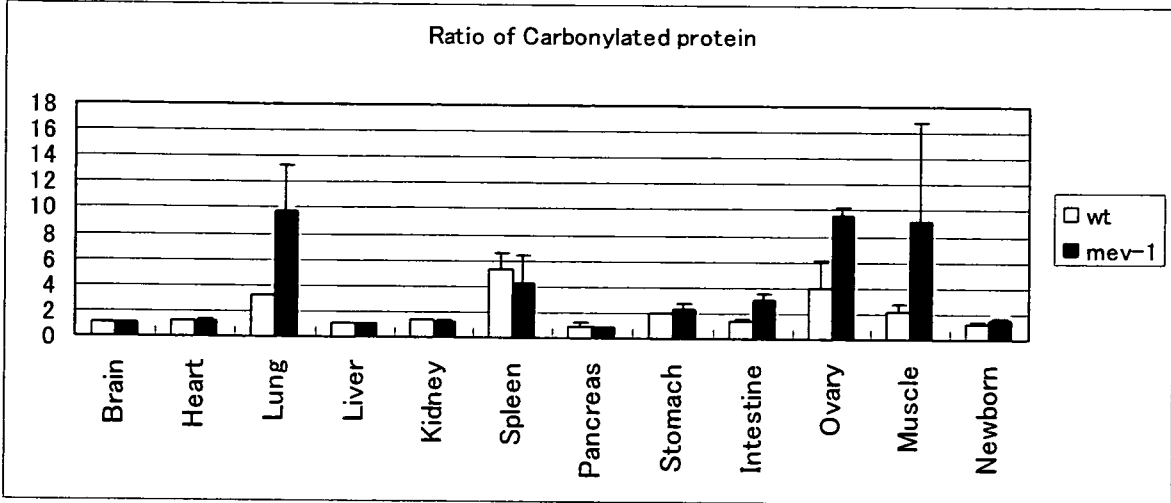


図21 Tet-*mev-1* Tg⁻ マウスにおける SDHCタンパク質のDxycline発現誘導効果

No. 37 マウス (Tg/Tg)



No. 48 マウス (Tg/Tg)

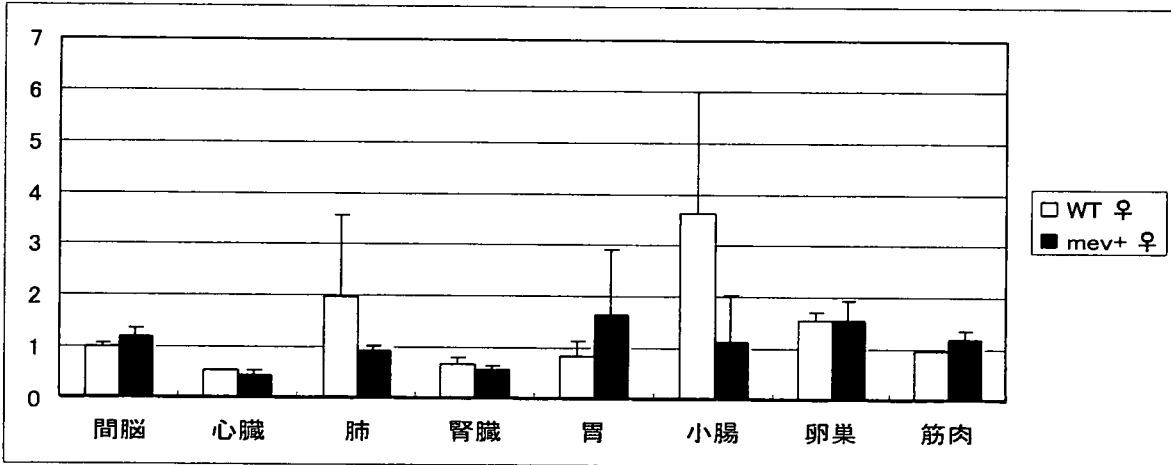


図22 Tet-*mev-1* Tg/ - マウスにおける
酸化タンパク質の蓄積
(生後2~3ヶ月、野生株の脳を1.0として換算)

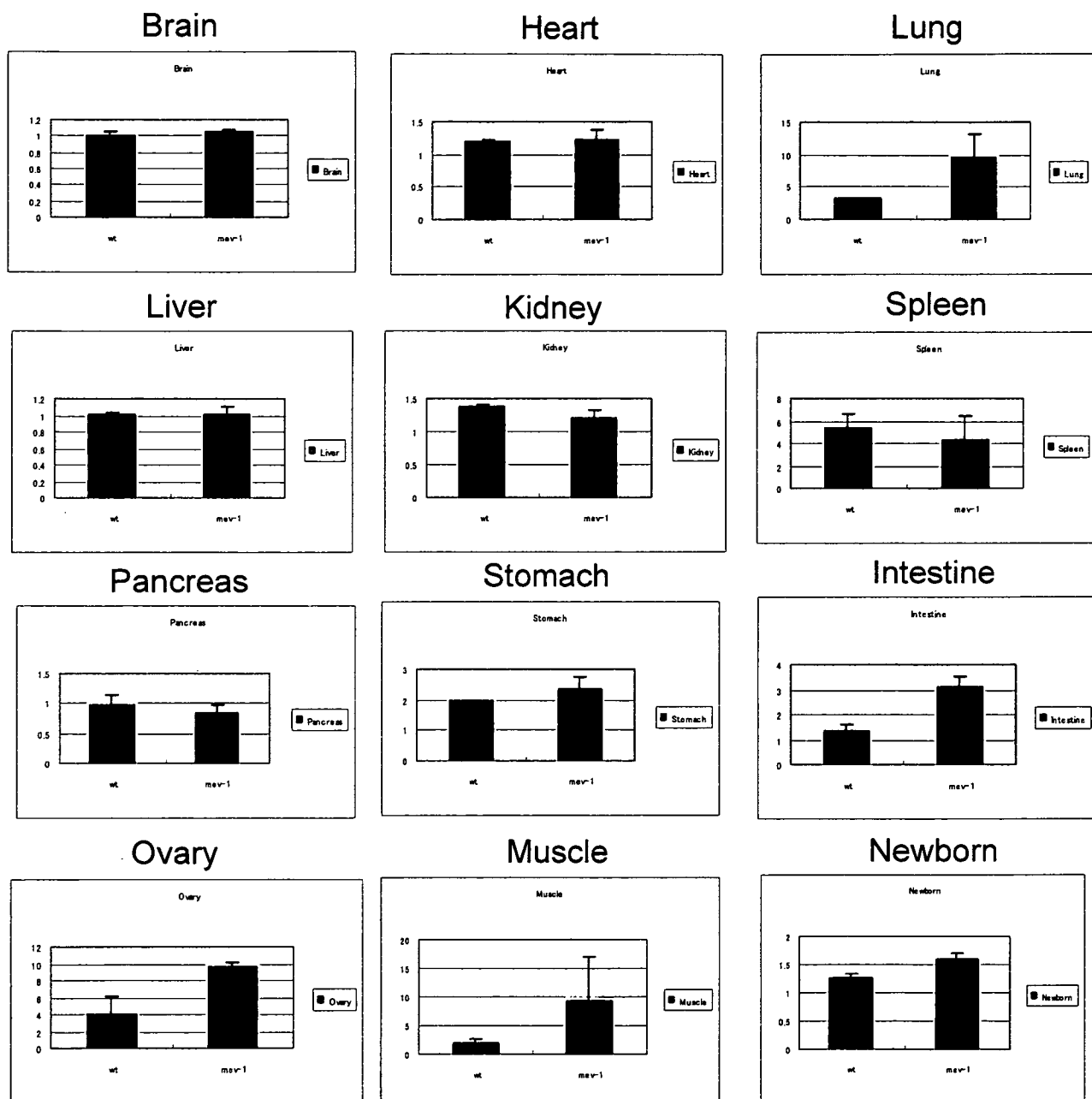
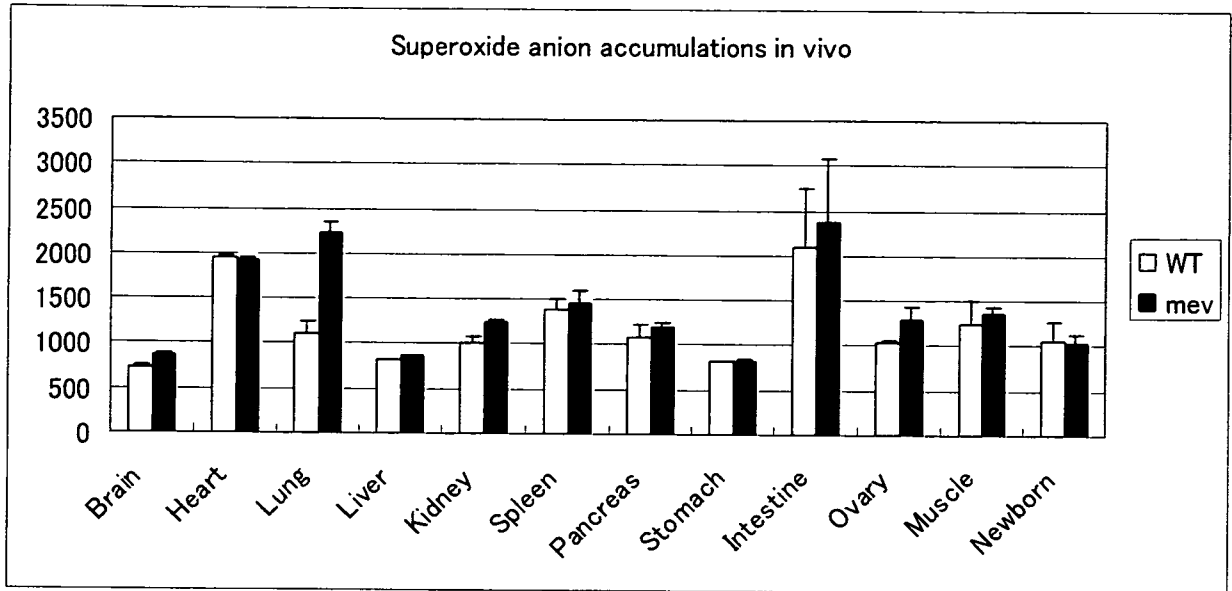


図23 Tet-*mev-1* T g/ - マウスにおける
臓器・器官別の酸化タンパク質の蓄積
(生後2~3ヶ月)



**図24 Tet-*mev-1* Tg/ - マウスにおける
 活性酸素(O₂⁻)発生量
 (生後2~3ヶ月)**

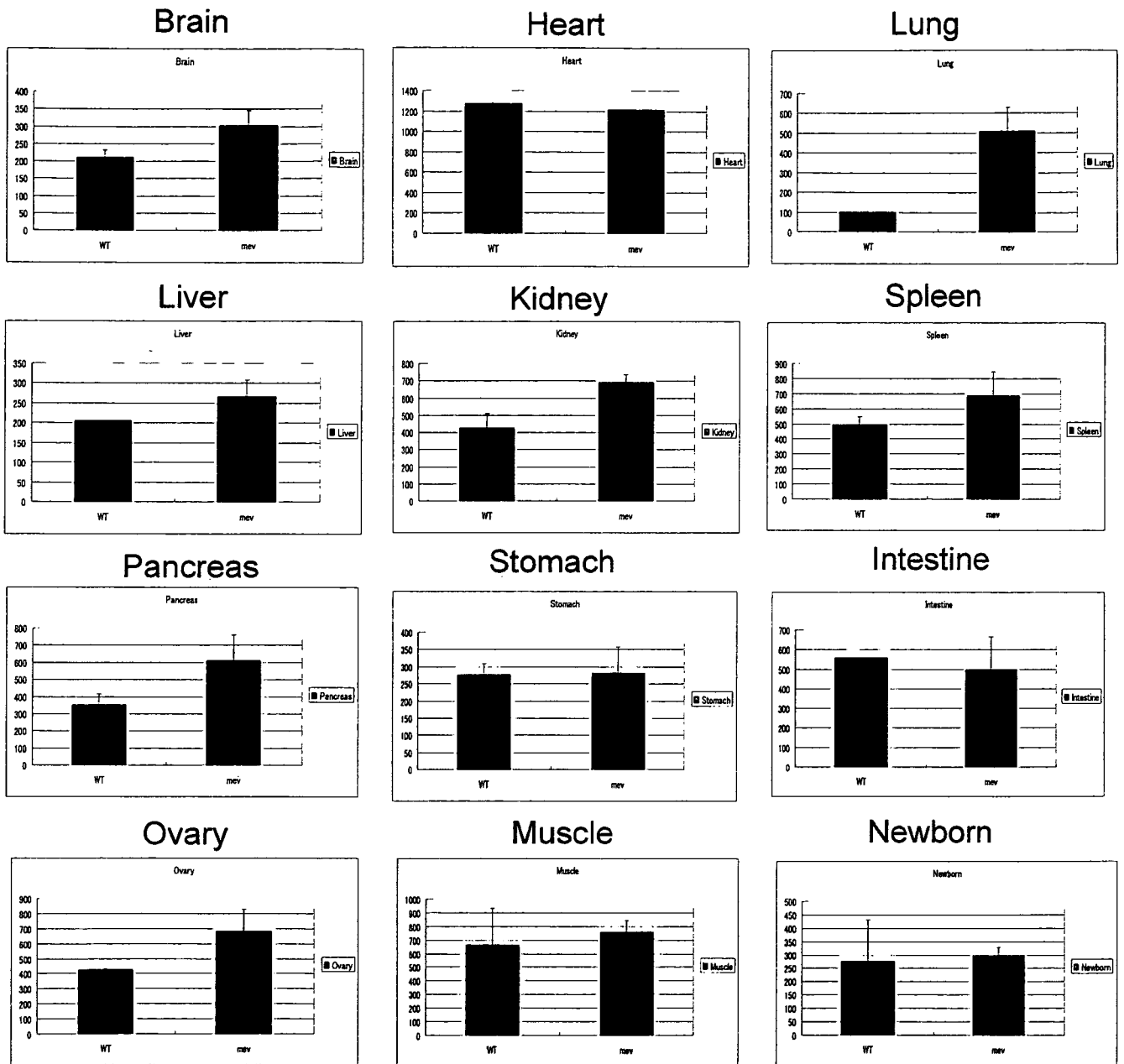


図25 Tet-*mev-1* Tg/- マウスにおける
臓器・器官別の活性酸素(O₂⁻)発生量
(生後2~3ヶ月)