

CuZn-SOD 欠損マウスは加齢黄斑変性症を発症する

白澤卓二^{1,4,5,6}、清水孝彦^{1,4,6}、内山智¹、野田節子²、今村裕³、坪田一男³
¹都老人研・老化ゲノムバイオマーカー、²東海大・健康科学、³慶応義塾大・医、⁴東京農工大・農院、⁵首都大東京・理院、⁶株式会社 AAS

加齢黄斑変性症 (Age-related macular degeneration: AMD) は高齢者の失明の主因であり、活性酸素の関与が示唆されている。またビタミン A, C, E, 亜鉛および銅の組合せによる大規模介入研究から AMD の進行を抑えることが報告されている。本研究は主要な抗酸化酵素 CuZn-SOD 欠損マウスの眼底を詳細に解析し、AMD 発症と細胞質酸化ストレスの関わりを調べることを目的とする。

一年齢の CuZn-SOD 欠損マウス眼底を調べたところ、AMD の眼底病理学的特徴であるドルーゼンが多数観察された。経時的に観察したところ、ドルーゼン形成は加齢依存的に増加することが判明した。また若齢 CuZn-SOD 欠損マウスに 10,000 ルクス of 蛍光灯を 8 週間暴露したところ、早期にドルーゼン形成が誘導されることを明らかにした。ドルーゼン形成には光による細胞質酸化ストレスの発生が重要であることが示唆された。組織学的解析の結果、CuZn-SOD 欠損マウスはブルッフ膜肥厚や変性を伴う網膜萎縮を呈し、顕著な視力低下を示した。さらに、約 10% の老齢 CuZn-SOD 欠損マウスに、滲出型 AMD の特徴である脈絡膜新生血管が生じていた。網膜色素上皮細胞間の接着構造が障害されていたことから、網膜色素上皮細胞間の接着が脈絡膜新生血管形成を抑制することが示唆された。また抗 8-OHdG 抗体による免疫組織染色から CuZn-SOD 欠損マウス網膜色素上皮細胞は高度に酸化されていることが確認された。これらの結果は、網膜および網膜色素上皮細胞での細胞質酸化ストレスが、加齢依存的に網膜視細胞変性とドルーゼン沈着をもたらすことを示し、AMD 発症の原因になることを強く示唆した。