

Effects of calorie restriction on the age-dependent accumulation of mutations in the small intestine of lacZ-transgenic mice

著者	何 東偉
号	80
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2872号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62396

氏 名 何 東 偉

学位の種類 博士 (医学)

学位授与年月日 2011年3月25日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 **Effects of calorie restriction on the age-dependent accumulation of mutations in the small intestine of *lacZ*-transgenic mice**
(マウス小腸での加齢に伴う突然変異増加に対するカロリー制限の効果)

論文審査委員 主査 教授 小野 哲也

教授 福本 学

教授 佐藤 洋

論文内容要旨

高齢化社会を迎えて、老人の健康をいかに確保してゆくかは世界的に見ても焦眉の課題である。基本的には個体が老化する原因を明らかにして、それを取り除く、あるいはその出現をおさえることが戦略となるが、老化の原因が何かについてまだよく分かっていない。老化の原因についての仮説はいろいろあり、その中でも、ゲノムの劣化すなわち DNA 上の突然変異の蓄積が重要であるとする突然変異説は有力なもののひとつである。他方、カロリー制限が動物の寿命を延長させることは古くから知られてきたが、近年になってカロリー制限が生体のさまざまな機能に変化を与え、そのうちのひとつとしてゲノム保護能力の活性化も示されている。そこで本研究ではマウスの加齢に伴う突然変異の増加に対しカロリー制限がどのような効果を示すかについて解析した。用いたマウスは *lacZ* が導入されたトランスジェニックマウスで、突然変異頻度及び変異の分子特性について解析した。カロリー制限は 95kcal/週と 65kcal/週の 2 種類を 2 ヶ月齢から 17 か月齢まで連続して行い、その直後の小腸上皮、肝臓、脾臓での突然変異を調べた。その結果、低カロリー群の小腸では変異頻度の有意な減少がみられたが、他の臓器では変化はみられなかった。さらに小腸での変異の分子特性の解析結果では、特定のタイプの変異が減少することはみられなかったことから、カロリー制限によりいろいろな形の DNA 保護機構が活性化されたのではないかと推測された。因みに、活性酸素のスキャベンジャーであるアスコルビン酸の誘導体の投与では 8-oxo-guanine (8-oxoG) に由来するとされている G:C から T:A の塩基置換型変異の減少傾向が観察された。これらの結果はカロリー制限が加齢に伴うゲノムの劣化を抑制することを示している。

