

一般演題8-2

マウスにおける高圧曝露によるトランスサイレチンの発現

伊古美文隆¹⁾ 岩屋啓一²⁾ 松尾洋孝³⁾

藤井茂範¹⁾ 中林和彦¹⁾ 三宅 裕¹⁾

尾島健一郎¹⁾ 堂本英治¹⁾ 井上公俊¹⁾

1) 海上自衛隊 潜水医学実験隊

2) 防衛医科大学校 病態病理学

3) 防衛医科大学校 分子生体制御学

【緒 言】

潜水を安全に行うためには、医学的側面からの支援が不可欠であり、これまでに海上自衛隊潜水医学実験隊では、潜水の人体に与える影響を多面的に解析してきた。しかしながら、高圧あるいは高分圧酸素曝露により生体に生じる影響の分子生物学的な検討は、いまだあまり行われていない。

我々は、昨年の本学会において、飽和潜水訓練において血清中に発現する物質の量的な変化を網羅的に解析した結果を示した。ここでは、深度60m～200mの飽和潜水において、血清中のトランスサイレチン (transthyretin) 濃度及び α 1酸性糖蛋白質 (α 1-acid glycoprotein) 濃度が、一時的に上昇することを報告した。¹⁾

そこで、今回我々は、生体内のトランスサイレチン発現についてより詳細に検討するため、マウスを使用した高圧曝露実験において、血清における定量とともに、各臓器におけるmRNA発現量の比較検討と、免疫組織化学的な解析を行なった。

【方 法】

実験には、8週齢のオス、ヌードマウスを用い、コントロール群 (n=4) と高圧曝露群 (n=5) に無作為に分けた。高圧曝露群は、空気により6気圧3時間の高圧環境に曝露させ、大気圧減圧後に採血と組織の採取を実施した。ELISA (enzyme-linked immunosolvent assay) にて血清中トランスサイレチン濃度を測定した。また、各臓器におけるトランスサイレチンmRNAの発現量を定量的PCR (polymerase chain reaction) (LightCycler[®] 480) により検索するとともに、各臓器を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、抗マウストランスサイレチン抗体を使用して、免疫組織染色を行った。

【結 果】

ELISAによる血中トランスサイレチン濃度は、コントロール群 (420.0 ± 18.1 (SD) μ g/mL) と比較して、高圧曝露群 (545.2 ± 38.2 (SD) μ g/mL) において増加傾向がみられた。定量的PCRでは、高圧曝露群

の脳、肺、肝、腎において1.09～1.41倍の発現上昇が認められた。免疫組織染色では、トランスサイレチンは心筋 (心房)、脳 (脈絡膜) には常時強発現し、肝では高圧曝露群において中心静脈周囲の肝細胞内に発現上昇がみられた。

【考 察】

トランスサイレチンはプレアルブミンとも呼ばれ、生体内でサイロキシンやレチノールを輸送する機能を有している。主として肝臓で合成されるが、脳の脈絡膜でも生成され、脳脊髄液内でサイロキシンを運搬する主体的な役割を果たしている。²⁾ 血中半減期は1.9日であり、炎症、低栄養、妊娠、腫瘍などで著しく低下することが知られている。³⁾

一方、疾病に関連して、トランスサイレチンは不安定化することによりアミロイド蛋白を形成するため、トランスサイレチンを生合成する遺伝子の変異はアミロイド病の原因となることが指摘されている。²⁾ また、脳脊髄液内に存在するトランスサイレチンは、アルツハイマー病の原因となるアミロイド β の生成を阻害するとともに、アミロイド β を可溶化する等してアルツハイマー病の症状を抑制する可能性が指摘されている。⁴⁾

今回の検討から、(1) マウスの血中トランスサイレチン濃度は高圧曝露群において増加する、(2) 定量的PCRでは、高圧曝露群の脳、肺、肝、腎においてトランスサイレチンmRNAの発現が上昇する、(3) 免疫組織染色では、トランスサイレチンは心房、脈絡膜には常時発現しており、肝では高圧曝露によって中心静脈周囲の肝細胞内に発現する、ことが示唆された。

しかしながら、高圧曝露におけるトランスサイレチン発現の意義は解明されておらず、今後の研究にまつところが大きい。

【結 語】

高圧曝露により、マウスにおいてトランスサイレチンの発現上昇が諸臓器に認められた。今後、トランスサイレチンが高圧／高分圧酸素曝露のバイオマーカーとなりうるのかどうかを含め、その生物学的な意義について検討を行なっていきたい。

【参考文献】

- 1) 田地一欽 他：飽和潜水における血清内物質の網羅的発現解析. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2013 ; 48 : 270.
- 2) Hamilton, JA and Benson, MD: Transthyretin: a review from a structural perspective. Cell Mol Life Sci 2001; 58: 1491-1521.
- 3) Ingenbleek, Y et al.: Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. Lancet 1972; 2: 106-109.
- 4) Schwarzman, AL et al.: Transthyretin sequesters amyloid β protein and prevents amyloid formation. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 8368-8372.