

11 *clk-1* 欠損による マウス胎生致死の原因について

○高橋真由美¹, 清水孝彦¹, 森泉栄子¹, 白澤卓二²

¹東京都老人総合研究所・老化ゲノムバイオマーカー, ²順天堂大学・大学院医学研究科加齢制御医学講座

哺乳動物における寿命関連遺伝子 *clk-1* の機能を調べる為 *clk-1* 欠損マウスを作成した結果, *clk-1* 欠損マウスは胎生致死となった. 本研究では *clk-1* 欠損によりマウスが胎生致死となる機構を明らかにする為, 致死直前の胎生 (E) 10.5 日目のマウス胎児及び胎児由来細胞を用いて解析を行った.

E 10.5 の *clk-1* 欠損マウス胎児で, 凝縮し断片化した核が多数観察されアポトーシスが誘導されている可能性が示唆された為 TUNEL 染色したところ, 多数の TUNEL 陽性細胞が検出された (Fig. 1). また E 10.5 *clk-1* 欠損マウスの細胞では, phosphatidylserine の細胞膜上での外在化, caspase-3 の活性化とミトコンドリアから細胞質へのチトクローム C の放出が確認され, ミトコンドリア由来のアポトーシスが誘導されている事が明らかとなった.

clk-1 はミトコンドリア呼吸鎖の電子伝達体であるユビキノン (CoQ) の合成酵素をコードしている為 *clk-1* 欠損マウスには CoQ が無い. そこで胎児由来細胞のミトコンドリア機能を解析した結果 *clk-1* 欠損マウスでは野生型マウスに比べミトコンドリア膜電位と ATP レベルが有意に低下していることがわかった. *clk-1* 欠損マウス由来胎児細胞に CoQ10 処理した結果, ミトコンドリア機能の回復とアポトーシスの誘導が抑制された (Fig. 2).

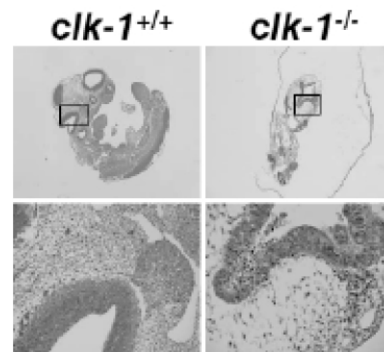


Fig. 1 *clk-1* 欠損マウスにおけるアポトーシスによる細胞死

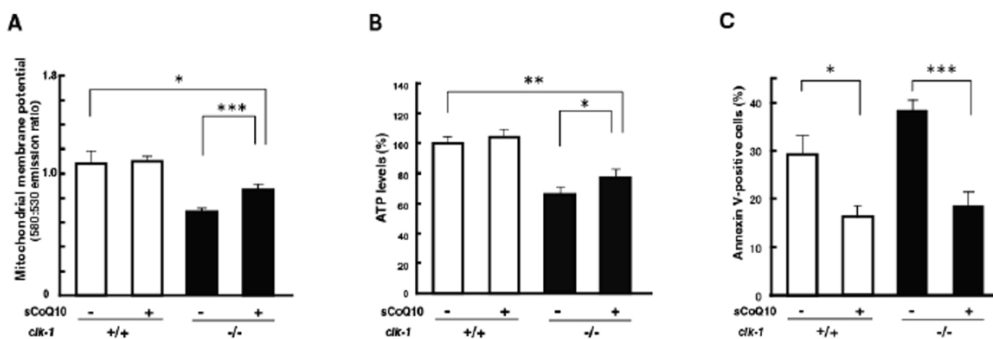


Fig. 2 ミトコンドリア機能及びアポトーシスに対するCoQ10の効果

以上の結果から, *clk-1* の欠損により全身の細胞で CoQ10 欠失に伴うミトコンドリア機能不全によるアポトーシスが誘導された結果, *clk-1* 欠損マウスは胎生致死になると考えられた.