

### 3. 脳老化のバイオサイエンスと核医学診断薬剤

福井医科大学高エネルギー医学研究センター  
京都大学薬学部遺伝子薬品学講座

藤 林 靖 久

老化に伴う疾患の原因のひとつとしてミトコンドリア電子伝達異常によるラジカルを原因とする脳ミトコンドリア障害、特に脳ミトコンドリア遺伝子障害が老化との関連で興味をもたれている。ミトコンドリア遺伝子障害においては、ミトコンドリア遺伝子の一部が反復配列間で欠失した短縮型を形成することが知られている。これを近年非常に普及した Polymerase-chain reaction (PCR) 法により増幅、検出した。脳老化障害モデルとして成長後早期 (生後 3 ヶ月) から記憶障害を呈する老化促進モデルマウス SAMP8、正常老化を示す SAMR1 および ddY 脳からミトコンドリア DNA を抽出し、反復配列により欠失すると考えられる領域を PCR 法にて増幅しその存在率を算出したところ、生後 1 ヶ月齢においてすでに SAMP8 脳において SAMR1 あるいは ddY よりも高い欠失率を示すことが明らかとなった。

この PCR 法による遺伝子診断は組織が必要でほとんどが剖検例での検討に限定されており、早期診断を目的として広く用いられることはあり得ない。そこで核医学薬剤による非侵襲的早期診断の可能性について検討した。

まず、放射性ヨウ素標識ラジカルトラッピング剤 IPBN を用いて SAMP8 脳における集積挙動を検討した。その結果、生後 1 ヶ月の SAMP8 脳にお

いて IPBN はコントロール群である SAMR1 脳に比較して明らかに高い集積を示した。このことは、SAMP8 脳で生後早期から不安定ラジカルの異常発生が生じてくることを強く示唆するものである。

ラジカルの発生はミトコンドリア電子伝達異常により蓄積した過剰電子により引き起こされることが知られている。低酸素部位診断薬剤  $^{62}\text{Cu}$ -ATSM は酸素欠乏により異常蓄積した電子伝達鎖で還元され滞留する化合物であるが上記のような電子伝達障害の検出も可能と考えられる。そこで、SAMP8 脳における  $^{62}\text{Cu}$ -ATSM 集積を検討したところ、生後 1 ヶ月からやはりコントロール群である SAMR1 に比較して高い集積を示した。

老化促進モデルマウス SAMP8 脳においては、生後早期からミトコンドリア電子伝達鎖に障害がありラジカルが生成されミトコンドリア遺伝子などに障害が蓄積されていくと考えられる。これらの障害がさらに電子伝達鎖の異常を加速していく。これらがやがて表現型としての促進老化につながっていくのではないかと考えられる。

本検討は、バイオサイエンスによる疾患の理解とそれを基礎とした放射性医薬品の開発あるいは選択が新しい観点からの核医学診断をもたらし得ることを示すひとつの例と考えられる。