

【目的】 今日、我が国は人口の超高齢化が進んでおり、高齢者が QOL を損なう事なく健康で快適な生活を維持する技術が求められている。多くの高齢者が悩まされる疾患の代表例として、ガン・血管障害・心臓疾患などがある。これらの疾患の主な原因の一つとして、加齢に伴い活性酸素 (Reactive oxygen species : ROS) が過剰に細胞内で産生され細胞老化が引き起こされた結果発症するという機構が提唱されている。最近の研究から高いレベルの ROS は細胞骨格であるアクチンを不安定化し細胞老化に関与する事が報告されている。ROS が豊富に存在する細胞内環境下ではモノオキシゲナーゼ MICAL がアクチンのメチオニン残基とシステイン残基を酸化し、その残基を標的としてアクチン切断因子 Cofilin が攻撃する事でアクチンフィラメントが不安定化する事が報告されている。本研究では、最近同定した新規分子 Dpcd の解析を通して、細胞が酸化ストレスからアクチンを保護し細胞老化を防ぐ仕組みを明らかにする事を目指した。

【方法】 1. 人工的に誘導した酸化ストレスに対する耐性の評価：野生型マウスと *Dpcd* 遺伝子ノックアウトマウスそれぞれの気管を単離した後、人工的に酸化ストレスを誘導した。細胞内、特に *Dpcd* が発現する繊毛細胞内におけるアクチンフィラメントの量と分布に注目して酸化ストレスの影響評価を行った。2. マウス生体内における *Dpcd* 蛋白の結合因子の探索： *Dpcd* が酸化ストレスからアクチンフィラメントを保護するしくみを明らかにするためにマウス組織を用いて結合因子の探索を行った。3. 食事を通じた抗酸化物質の投与と繊毛病の症状への影響：繊毛病と酸化ストレスの個体レベルでのつながりを明らかにするため、抗酸化物質を含むエサの摂取に対する影響を野生型マウスと *Dpcd* 遺伝子ノックアウトマウスで比較・検証を行った。

【結果】 1. 人工的に誘導した酸化ストレスに対する耐性の評価：野生型マウスに比べて *Dpcd* 遺伝子ノックアウトマウスの気管繊毛細胞では酸化ストレスによりアクチンフィラメントの量が減少する事が観察された。2. マウス生体内における *Dpcd* 蛋白の結合因子の探索： RuvBL2 など分子シャペロンが *Dpcd* と相互作用する因子として同定されたが、還元酵素のような抗酸化機能に直接的に結びつく因子は見つからなかった。3. 食事を通じた抗酸化物質の投与と繊毛病の症状への影響：繊毛病と酸化ストレスの個体レベルでのつながりを明らかにするため、抗酸化物質を含むエサの摂取に対する影響を野生型マウスと *Dpcd* 遺伝子ノックアウトマウスで比較・検証を行った。

アクチンフィラメントの束化とストレス耐性

