

## $\alpha$ -Tocopherol Transfer Proteinノックアウトマウスの解析

塩谷 順彦<sup>1,3</sup>, 野口 範子<sup>1</sup>, 新井 由洋<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京大学先端科学技術研究センター, <sup>2</sup> 東京大学大学院薬学系研究科, <sup>3</sup> 現東京都神経科学総合研究所

ビタミン E は脂溶性ビタミンの一つであり、生体内に生じたフリーラジカルによる酸化作用から細胞膜などの脂質成分を保護する働きがある。ヒトのビタミン E 欠乏による症状は溶血性貧血以外、長い間不明であったが、先天性胆汁うっ滞や無  $\beta$ -リポ蛋白質血症の患者が、ビタミン E 欠乏に至り、その結果として深部感覚障害、運動失調、反射失調などの神経症状が現れることが明らかになった。また、脂肪吸収不全を伴わない、ビタミン E の単独欠損による神経障害が 1985 年以來報告されるようになった。

我々は、単独性ビタミン E 欠乏症の原因がビタミン E 特異的結合（輸送）蛋白質 ( $\alpha$ -Tocopherol Transfer Protein:  $\alpha$ -TTP) 遺伝子の欠損であることをつきとめ、単独性ビタミン E 欠乏症のモデル動物として  $\alpha$ -TTP ノックアウトマウスを作成し、*in vivo* のビタミン E 欠乏状態における病態について解析を行った。

その結果、肝臓の  $\alpha$ -TTP レベルが血中ビタミン E

レベルを決定していることが解明され、さらに、 $\alpha$ -TTP ノックアウトマウスのフェノタイプを検討したところ、雄のホモ欠損マウスでは生殖機能に異常は見られなかったが、雌のホモ欠損マウスでは着床はするものの不妊になることが明らかになった。さらに、どの段階まで妊娠が維持されているのかを調べてみたところ妊娠 10.5 日目から 11.5 日目の間で著しく胎児生存率が減少し、胎児吸収が起ころはじめる胎生 10.5 日目の胎盤を見ると Wild Type に比べホモ欠損マウスの胎盤では labyrinth の部分が未発達であり、さらに血漿プロゲステロン濃度も低い値を示した。また、ホモ欠損マウスではふるえや歩行障害などの神経障害が観察された。

このように  $\alpha$ -TTP ノックアウトマウスでは様々な病態が観察され、単独性ビタミン E 欠乏症の解析に有用なモデル動物であることが示唆された。