

Cytoplasmic reactive oxygen species and SOD1 regulate bone mass during mechanical unloading

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森川, 大智 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001420

順天堂大学 博士(医学)

氏名 森川 大智

論文題名 Cytoplasmic reactive oxygen species and SOD1 regulate bone mass during mechanical unloading

(細胞質活性酸素と抗酸化酵素 SOD 1 はメカニカルストレス応答に伴う骨量変化を制御する)

論文内容の要旨

運動器（骨・筋肉）の恒常性には機械的刺激が重要であり、長期臥床・麻痺・無重力環境などにより機械的刺激が減弱すると、骨・筋は萎縮を呈する。この萎縮からの回復には、多大な時間と労力を要する為に、予防法の確立に向けた様々な研究がなされている。しかし、臨床的に有効な予防法や治療法はいまだ見つかっていない。筋萎縮の研究において、機械的刺激減弱により酸化ストレスが上昇し、タンパク質の合成と分解のアンバランスが生じる事が報告されている。一方、同じ運動器である骨においては、酸化ストレスの関連性は未だ検討されていない。そこで我々は、機械的刺激の減弱が引き起こす骨萎縮に対する酸化ストレスの関連性を検討する事とした。まず初めに、野生型マウス 10 週齢雄に対し機械的刺激減弱のモデルである尾部懸垂を施行し、非荷重骨（脛骨）骨髄内の活性酸素レベルを解析したところ、機械的刺激減弱に伴い骨髄内での活性酸素産生の有意な上昇を認めた。続いて、抗酸化酵素の遺伝子発現を解析したところ、体内の主要な抗酸化酵素である Sod1 の特異的な発現上昇を認めた。そこで、機械的刺激減弱に伴う骨量減少における抗酸化酵素 Sod1 の役割を明らかにする為に、Sod1 を欠損させたマウスに対し尾部懸垂を施行し、マイクロCT解析・骨形態計測を用いて検討した。Sod1 欠損マウスでは野生型マウスに比べ、機械的刺激減弱による骨萎縮が2倍程度に増悪し、その増悪の主たる原因は、骨形成低下であり骨吸収能には変化が認められなかった。さら体内の抗酸化酵素と同じく酸化ストレスを軽減する抗酸化剤ビタミン C を用いて、酸化ストレスの減弱が同骨萎縮に与える影響について解析を行った。ビタミン C 投与により、骨萎縮が半分程度に軽減された。以上より、骨における機械的刺激減弱と酸化ストレスの関連性が明らかとなった。抗酸化酵素 Sod1 は、機械的刺激減弱に伴い発現上昇を認め、その欠損により骨萎縮を増悪させた。これらより Sod1 は機械的刺激減弱による骨萎縮に対する防御的役割があることが示唆され、Sod1 を中心とする抗酸化の観点からの機械的刺激減弱による骨萎縮に対する予防の可能性が示唆された。