

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2832 号

SOD2 orchestrates redox homeostasis in intervertebral discs: A novel insight into oxidative stress-mediated degeneration and therapeutic potential

SOD2 は椎間板の酸化還元恒常性を制御する：酸化ストレスを介した変性に対する新たな知見と治療の可能性

玉川 翔太 (たまがわ しょうた)

博士 (医学)

論文内容の要旨

椎間板変性は腰痛をはじめとする多くの脊椎変性疾患の端緒となり、その社会経済的な影響は大きい。現行の治療法は、鎮痛剤や理学療法などの緩和的治療や外科的手術が主であり、根本的な病態を対象としていない。椎間板変性の根本的なメカニズムの解明と変性の進行を予防・治療するための新しい手法の開発への期待は大きい。椎間板変性の原因は多因子性であるが、酸化ストレスの関与が示唆されている。しかしながら、酸化ストレスが椎間板変性の原因であるのか、単に老化の結果であるのかは未だ明確でない。酸化ストレスの程度は、活性酸素の生成と抗酸化酵素活性のバランスに依存する。そこでわれわれは、活性酸素の主要な発生源であるミトコンドリアに局在する抗酸化酵素 superoxide dismutase 2(SOD2)に着目した。まず、脊椎手術を施行した患者 21 名(男性 10 名、女性 11 名、年齢 16-81 歳)から採取したヒト椎間板組織における SOD2 の発現を調査した。次に、腰椎椎間板ヘルニアの手術を受けた 15 名の若年患者(男性 12 名、女性 3 名、平均年齢 19.6 ± 3.4 歳)から髓核細胞を単離し、ミトコンドリア活性酸素誘導剤であるパラコート添加培地で培養後、ヒト髓核細胞の表現型と細胞老化に与える影響を検討した。最後に、軟骨・椎間板特異的 *Sod2* 欠損マウスを作成し、加齢(n=36)や機械的ストレス(n=50)に伴う椎間板変性への影響を調査した。その結果、ヒト椎間板組織における SOD2 のタンパク発現は変性中期で上昇することが確認された(p=0.004)。さらに、過剰なミトコンドリア活性酸素の誘導により、ヒト髓核細胞の細胞老化と細胞外マトリックスの分解が促進されるが、これらの影響は抗酸化剤の投与で緩和されることがわかった。興味深いことに、椎間板変性の 2 つの主要な危険因子、加齢と機械的ストレスは、野生型マウスの椎間板内のミトコンドリア活性酸素を増加させた(p<0.001)。そして軟骨・椎間板特異的 *Sod2* 欠損マウスでは、早期に加齢に伴う椎間板変性が自然発症し、外科的に誘導した機械的ストレスで変性がより重症化するが、抗酸化剤の投与で軽減されることが示された。以上の結果から、SOD2 は椎間板の酸化還元バランスの維持に極めて重要な役割を果たしており、ミトコンドリア活性酸素は椎間板変性の新たな治療標的となる可能性が示唆された。