

令和元年6月18日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01738

研究課題名(和文) 紅参投与と運動負荷の併用による骨構造変化についての検討

研究課題名(英文) Combined effects of jump exercise and Korean Red Ginseng on trabecular architecture and strength in rats

研究代表者

朱 容仁 (Ju, YongIn)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・講師

研究者番号：00389016

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、紅参は卵巣切除ラットの骨減少症を抑制する作用があるとの大変興味ある結果が報告されている。しかし、紅参の骨に対する作用やその機序についての詳細はまだ十分に検討されていない。そこで、本研究では、成長期および骨粗鬆症モデル動物における紅参の骨構造および力学的特性に対する効果を検討し、さらに、運動負荷との併用が相乗的な効果を生み出すかを明らかにすることを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国において高齢者人口の増加に伴う骨粗鬆症の患者数の増加が予想されているが、まだ、この疾患の有効な予防・治療方法が確立されていないのが現状である。本研究によって得られた結果は、骨粗鬆症予防のための安全な健康機能食品の開発のみならず、代替医学的接近にも繋がるものであり、本研究成果による国民の骨健康・医療への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：Recently, one shows an interesting result in that Korean Red Ginseng prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. However, effects of Korean Red Ginseng on the trabecular bone architecture and strength and its mechanism has not been fully clarified yet. In this project, we have evaluated the combined effects of jump exercise coupled with Korean Red Ginseng in young and ovariectomized rats.

研究分野：総合領域

キーワード：ジャンプ運動 紅参 骨微細構造 骨強度 マイクロCT 有限要素法

1. 研究開始当初の背景

紅参には動脈壁の硬化、高血圧および糖尿病の治療に効果があると報告されているが (Jovanovski et al. Am J Hypertens 2010, Ma et al. Diabetes Obes Metab 2008) 最近、韓国の研究グループ (農村振興庁 2013 年) により骨量増加にも優れた効果を示すことが報告された (図 1)。すなわち、生後 2 年の高齢ラットに濃縮処理した紅参を毎日 1 回、2 ヶ月間投与した結果、生後 8 週の若年ラットに近い骨密度と骨構造になったことが示されている。

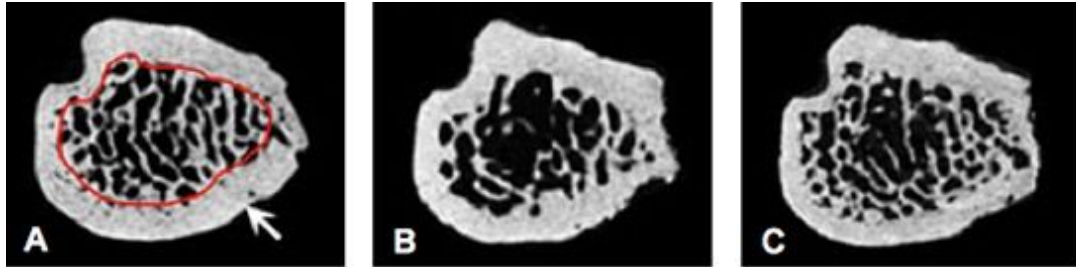


図 1 紅参投与による頸骨海綿骨の増加効果：紅参非投与 成長 (生後 8 週) 群 (A)、紅参非投与 高齢 (生後 112 週) 群 (B)、紅参投与 高齢 (生後 112 週) 群 (C)

出典：韓国農村振興庁のホームページより。

しかしながら、骨の形態や構造および力学的特性に対する紅参の効果については、多方面からの検討が必要である。骨密度は骨強度を規定する主要因であるが、骨密度のみでは骨強度の評価には限界があることが知られている。すなわち、紅参投与における骨の変化を明らかにするためには骨密度のみならず、骨の形状や構造および骨の力学的特徴に関する検討も重要である。近年、マイクロ CT によって得られた骨の 3 次元的な密度分布のデータから、有限要素解析法により骨強度を推定する方法 (CT/FEM) が骨研究の領域に導入され、骨強度評価の手段として多用されている。

我々はこれまでに、ジャンプ運動が尾部懸垂による骨萎縮の回復に有効であることを報告した (Ju et al. SpringerPlus 2013, J Appl Physiol 2012, 2008)。さらに、運動負荷による骨微細構造の変化は骨粗鬆症の薬物治療した際の変化とはやや相違することも明らかにした。また、骨粗鬆症治療薬と運動負荷の間の相乗効果には、骨吸収抑制剤と骨形成促進剤とで差がみられ、それぞれの薬剤の作用機序の相違を反映する事も明らかにした。同様に、紅参投与と運動負荷の間でも、骨の構造および力学的特性に対する効果が異なる可能性が考えられる。しかし、運動負荷による骨の変化と紅参による変化がどのように異なるか、また、両者に相乗効果がみられるかなどについては明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、

(1) 成長期ラットにおける紅参投与とジャンプ運動が大腿骨海綿骨構造および骨強度の変化に及ぼす影響を検討し、紅参と運動との骨微細構造特徴および骨強度の違いを明らかにすること。

(2) さらに、成長期ラットおよび骨粗鬆症モデルラットに対する紅参投与と運動負荷の併用による相加的あるいは相乗的効果の有無を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験 1

「成長期ラットの骨微細構造および骨強度に対する紅参の効果：運動負荷による相違の検討」について以下のように実験を行なった。

10 週齢の Wistar 系雄性ラットを安静群 (CON)、紅参投与群 (RG)、ジャンプ運動群 (JUM) の 3 群に分けた。JUM 群は、1 日 10 回、週 5 日の頻度で、6 週間のジャンプ運動を実施した。RG 群には、1 日 100mg/kg、週 5 日の頻度で、紅参を 6 週間経口投与した。実験終了後、大腿骨遠位骨幹端領域の骨梁微細構造をマイクロ CT にて撮像し、骨梁構造指標および骨密度を求めた。また、海綿骨部分を圧縮した場合の力学解析を有限要素法 (TRI/3D-FEM) により実施した。

(2) 実験 2

「成長期ラットにおける紅参投与と運動負荷の併用が骨微細構造および骨強度に及ぼす相乗効果」について以下のように実験を行なった。

Wistar 系雄性ラットを安静群 (CON)、紅参投与群 (KRG)、ジャンプ運動群 (JUM) および KRG + JUM 群 (K+J) の 4 群に分けた。ジャンプ運動は、1 日 10 回、週 5 日の頻度で、6 週間を実施した。紅参は、1 日 200mg/kg、週 5 日の頻度で、6 週間経口投与した。実験終了後、大腿骨遠位骨幹端領域の海綿骨微細構造をマイクロ CT にて撮像し、骨梁構造指標を求めた。

(3) 実験3

「骨粗鬆症における紅参投与と運動負荷の併用が骨微細構造劣化に及ぼす予防および相乗効果」について以下のように実験を行なった。

実験には、Wistar系雌性ラットを用い、卵巣摘出(OVX)あるいは偽手術(Sham)を実施し、Sham・コントロール群(Sham-CON群)、OVX・CON群(OVX-CON群)、OVX・ジャンプ運動群(OVX-JUM群)、OVX・紅参投与群(OVX-RG群)およびOVX・JUM+RG群(OVX-JUM+RG群)の5群に分けた。ジャンプ運動は、1日10回、週5日の頻度で、6週間を実施した。紅参は、1日200mg/kg、週5日の頻度で、6週間経口投与した。実験終了後、大腿骨骨幹端海綿骨微細構造をマイクロCTにて撮像し、骨梁構造指標を求めた。

4. 研究成果

(1) 実験1

「結果」大腿骨骨幹端海綿骨の骨量、骨梁の厚さ、数、骨密度および骨強度は、JUM群がCON群およびRG群に比して、有意な高値を示した。一方、RG群は、CON群に比して、骨量および骨梁数が有意な高値を示した。図2は解析に用いた大腿骨遠位骨幹端部海綿骨のCT像を3次元表示したものである。

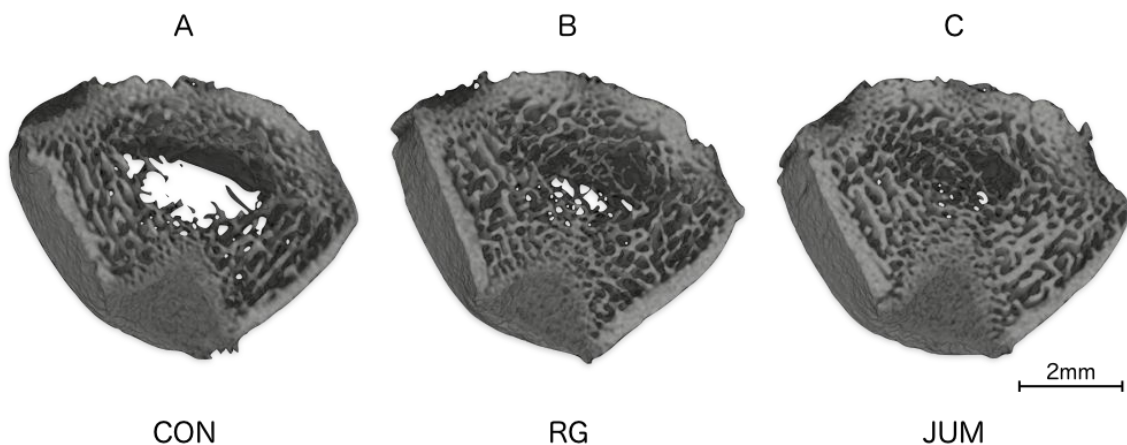


図2 大腿骨遠位海綿骨の三次元構造：安静群 (A: CON)、紅参投与群 (B: RG)、ジャンプ運動群 (C: JUM)

「結論」紅参(ジンセノサイド)の骨に対する作用機序は、NF- κ B、NFATc1、c-Fosなどのdown-regulationを介して破骨細胞形成を抑制すると報告されている(Long He et al. Bone 2012)。また、骨萎縮後の回復過程で、骨吸収抑制剤投与は主に骨梁数の増加に寄与することが報告されている(Odile Barou et al. J Pharmacie Expo Ther 1999)。本研究でも、紅参投与群は安静群に比して、大腿骨遠位骨幹端海綿骨の骨梁数が有意に高値を示した。一方、主に骨形成を刺激するPTH(Kimmel DB et al. Endocrinology 1993)や運動負荷(Ju Yi et al. J App Physiol 2012)では骨梁幅の増加が、海綿骨骨量の増加に大きく寄与することが報告されており、本研究のジャンプ運動においても同様な結果を示した。以上の結果より、紅参は成長期ラットの骨梁数の増加を介して骨量を増加させることが示唆された。一方、骨梁構造および骨強度はジャンプ運動による影響の方が大きく、成長期ラットでの紅参投与の効果はジャンプ運動ほど強力ではないと考えられた。

(2) 実験2

「結果」大腿骨骨幹端海綿骨の骨量は、KRG群、JUM群およびK+J群のいずれもCON群より有意な高値を示し、JUM群とK+J群は他の2群より有意な高値を示した。一方、K+J群は、JUM群に比して、骨量が高値の傾向を示したが、統計学的な有意差は認めなかった。骨梁幅は、JUM群とK+J群がCON群とKRG群より有意な高値を示した。骨梁数は、KRG群、JUM群およびK+J群のいずれもCON群より有意な高値を示した。また、K+J群は、JUM群に比して、骨梁数が高値の傾向を示したが、統計学的な有意差は認めなかった。図3は解析に用いた大腿骨遠位骨幹端部海綿骨のCT像を3次元表示したものである。

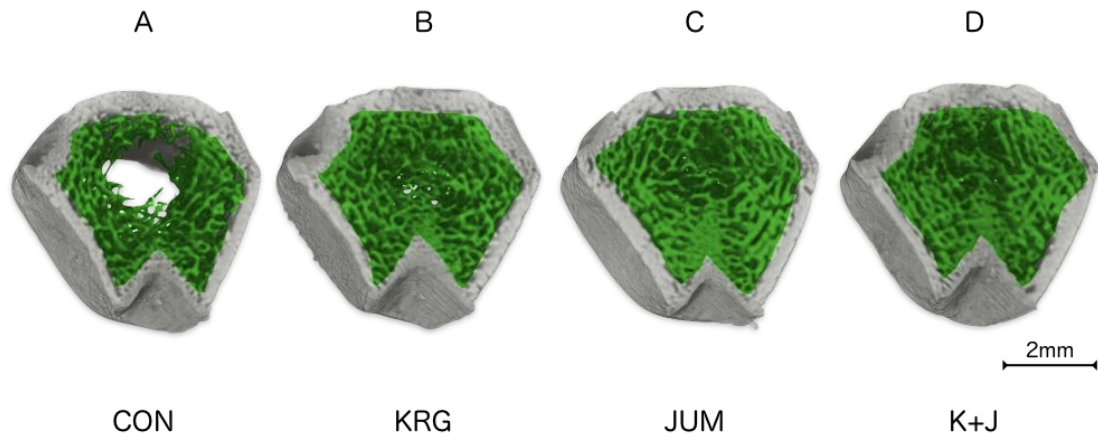


図3 大腿骨遠位海綿骨の三次元構造：安静群（A: CON）、紅参投与群（B: KRG）、ジャンプ運動群（C: JUM）およびKRG+JUM群（D: K+J）

「結論」紅参投与とジャンプ運動はいずれも、大腿骨骨幹端海綿骨の骨量を増加させたが、前回の報告と同様に、紅参とジャンプ運動によって異なる骨微細構造の変化パターンを示した。一方、紅参投与とジャンプ運動の併用では、主に大腿骨骨幹端海綿骨の骨梁数の増加に対して相乗効果を示した。以上の結果より、紅参とジャンプ運動の併用は、骨量および骨強度に対して僅かな差しか見られないものの、それぞれの単独よりも有効であることが示唆された。

（3）実験3

「結果・結論」紅参とジャンプ運動は骨粗鬆症モデルラットの骨量減少を維持させる結果を示した。しかしながら、紅参とジャンプ運動との併用によって、骨梁構造指標に対する相乗効果が認められなかった。これらの結果から、紅参投与は閉経または加齢などによる骨量減少の抑制をもたらす効果が示唆されたものの、運動負荷との併用によりその効果は、いずれも骨梁構造指標に交互作用を認めず、相乗的及び相加的な影響を与えるほどではないと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 4件)

① 朱容仁、曾根照喜、大成和寛、福永仁夫：紅参と運動負荷の併用が成長期ラットの骨微細構造におよぼす影響、第38回日本骨形態計測学会、2018年6月21日、大阪国際交流センター（大阪府）

②大成和寛、曾根照喜、田中健祐、赤木和美、朱容仁、難波良文、三谷茂、長谷川徹、福永仁夫：紅参と運動負荷の併用が成長期ラットの骨微細構造におよぼす影響、第38回日本骨形態計測学会、2018年6月21日、大阪国際交流センター（大阪府）

③朱容仁、曾根照喜、大成和寛、福永仁夫：成長期ラットの骨微細構造および骨強度に対する紅参の効果：運動負荷との比較、第37回日本骨形態計測学会、2017年6月22日、大阪国際会議場（大阪府）

④大成和寛、曾根照喜、朱容仁、三谷茂、長谷川徹、福永仁夫：骨強度評価における phantomless 有限要素法の精度、第37回日本骨形態計測学会、2017年6月22日、大阪国際会議場（大阪府）

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。