

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32658
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19K11701
研究課題名（和文）鉄欠乏による骨・脂質代謝変動とアスコルビン酸摂取量に関する研究

研究課題名（英文）Study on the relationship between ascorbic acid intake and iron-deficiency induced bone loss

研究代表者
勝間田 真一（Katsumata, Shinichi）
東京農業大学・応用生物科学部・准教授

研究者番号：10424681
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、アスコルビン酸を合成できないラット(O DSラット)を用いて、鉄欠乏時の骨量減少や脂質代謝異常とアスコルビン酸摂取量の関係について検討することである。壊血病症状を示さない範囲において、飼料中アスコルビン酸投与量を低下させた場合でも、O DSラットへの鉄欠乏食投与は骨密度を低下させた。また、アスコルビン酸合成能の有無による骨代謝への鉄欠乏の影響に違いがみられないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会における骨の健康はQOLの観点から重要な問題である。鉄欠乏は貧血のみならず、生体内の様々な代謝に影響を及ぼす可能性があり、骨の健康も考えるとその関連について検討することは重要である。ラットはアスコルビン酸を合成することができるためヒトと異なるが、本研究の結果からは、アスコルビン酸の合成能の有無による鉄欠乏の影響の差異は認められなかった。したがって、ヒトにおいても鉄欠乏の予防をすることが骨の健康を維持する一つの要因である可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the relationship between ascorbic acid intake and iron-deficiency induced bone loss in osteogenic disorder Shionogi (O DS) rats. Similar to the experiments using Wistar rats, dietary iron deficiency decreased bone mineral density (BMD) in O DS rats. Furthermore, iron deficiency decreased BMD in O DS rats fed the low ascorbic acid diet. These results suggested that iron deficiency affects bone metabolism regardless of the ability to synthesize ascorbic acid in rats.

研究分野：栄養生理学

キーワード：鉄欠乏 骨密度 アスコルビン酸 O DSラット

1. 研究開始当初の背景

鉄欠乏性貧血の発症率は世界的に高く、発展途上国のみならず先進国においても、大きな栄養問題としてとらえられている。鉄欠乏は貧血だけでなく、脂質代謝や糖代謝など、生体内の様々な代謝に悪影響を及ぼすことが示唆されているが、鉄の摂取量と骨代謝の関係についての研究もいくつか報告されている(Harris et al., J Nutr, 2003、Medeiros et al., J Nutr, 2004)。私たちの研究グループはこれまで、ラットへの鉄欠乏食投与が骨代謝変動に及ぼす影響について探索してきた。その結果、ラットへの鉄欠乏食投与は骨形成と骨吸収を低下させ、骨密度や骨強度を低下させることを報告している(Katsumata et al., Biosci Biotechnol Biochem, 2006、Katsumata et al., J Nutr, 2009)。この詳細な機構についてはまだ不明な点が多いが、鉄が補因子として関わる酵素反応の関与がこれまでの研究で示唆されている。一つ目として、鉄欠乏によるビタミン D 代謝変動の関与が推察された。ビタミン D の水酸化反応に関わる酵素の活性化には鉄が補因子として必要であることが知られているが、私たちは鉄欠乏ラットの腎臓におけるビタミン D 水酸化酵素活性が低下することにより、血清中活性型ビタミン D 濃度が低下し、その結果として、鉄欠乏時には骨形成が低下したと報告している(Katsumata et al., BMC Nutr, 2016)。二つ目として、コラーゲン合成への関与が推察された。Ⅰ型コラーゲン合成において重要な役割を果たす酵素として知られているのが、プロリルヒドロキシラーゼとリシルヒドロキシラーゼであるが、これらの酵素には鉄が補因子として存在するため、鉄欠乏により骨中Ⅰ型コラーゲン量が減少し、結果として骨塩量と骨密度の低下、さらには骨強度の低下につながった可能性がある(Matsumoto et al., J Clin Biochem Nutr, 2008)。

一方、生体内において鉄と密接な関係のある栄養素としてビタミン C (アスコルビン酸)が挙げられるが、上述した水酸化酵素の活性化には鉄だけでなく、アスコルビン酸も関与していることが知られている。また、ラットはヒトと異なり生体内でアスコルビン酸を合成することができる。したがって、ラットは体内で要求量に応じたアスコルビン酸合成が可能のため、鉄欠乏によって引き起こされる骨・脂質代謝の変動を検討するにあたり、体内で合成されるアスコルビン酸の存在を無視することはできない。

アスコルビン酸合成能欠如ラット (ODS ラット) はアスコルビン酸を合成することができないラットである。そのため、通常の飼料を投与すると 2 週間程度で壊血病症状を示す。先行研究(Horio et al., J Nutr, 1985)において、飼料 1kg あたりアスコルビン酸を 300mg 添加することで、アスコルビン酸欠乏症状を防ぐとともに、最大成長を示し、肝臓の薬物代謝酵素の活性を最大に保つことができると報告されている。しかし、骨・脂質代謝に対するアスコルビン酸必要量を提示した報告はない。

2. 研究の目的

上記の背景から、ヒトと同様にアスコルビン酸を合成することができない ODS ラットを用い、鉄欠乏時の骨・脂質代謝変動とアスコルビン酸の関係について検討することを本研究の目的とした。まず、ODS ラットへのアスコルビン酸投与量を変化させ骨・脂質代謝について観察することで、アスコルビン酸摂取量と骨代謝の関係について検討した。その後、ODS ラットにおける鉄欠乏食投与の影響について観察した。

3. 研究の方法

(1) ODS ラットにおけるアスコルビン酸摂取量と骨・脂質代謝との関係

被験動物として 3 週齢 ODS ラット(ODS/ShiJcl-od/od)を用い、飼料は AIN-93G 飼料組成に基づき作成した。飼料中アスコルビン酸投与量を段階的に調整し、4 週間の飼育観察を行った。アスコルビン酸合成能のある対照ラット(ODS/ShiJcl-+/+)と比較することにより、アスコルビン酸摂取量と骨密度・血清脂質濃度との関係について検討した。初めに、先行研究(Horio et al., J Nutr, 1985)において体重に影響を与えたと報告されている飼料中アスコルビン酸投与量よりも多く設定し、検討した。次に、同先行研究において体重減少がみられた飼料中アスコルビン酸投与量においても同様に検討した。

(2) ODS ラットにおける鉄欠乏食投与の影響

アスコルビン酸を合成することができる Wistar 系ラット (W ラット)、ODS ラットの対照ラットであり、アスコルビン酸を合成することができる ODS/ShiJcl-+/+ラット (+/+ラット)、ODS ラットを用い、鉄欠乏投与の骨代謝に及ぼす影響について検討した。W ラット、+/+ラット、ODS ラットをそれぞれ 2 群に分け、正常食と鉄欠乏食を 4 週間摂取させた。ODS ラットへのアスコルビン酸投与量は 300mg/kg diet とした。

(3) 飼料中アスコルビン酸投与量を低下させた時の鉄欠乏による骨代謝への影響

ODS ラットの飼料中アスコルビン酸投与量を低下させた時の鉄欠乏食投与が骨密度に及ぼす影響について検討した。本実験では、本研究課題における ODS ラットが壊血病症状を示さず、体重減少の起こらないアスコルビン酸投与量を飼料中濃度として設定し、鉄欠乏食の影響を観察した。

4. 研究成果

(1) ODS ラットにおけるアスコルビン酸摂取量と骨・脂質代謝との関係

飼料中アスコルビン酸添加量を 300mg/kg diet を基準として、段階的に飼料中アスコルビン酸量を低下させたが、体重や骨密度に有意な差はみられなかった。しかし、血清中性脂肪 (TG) 濃度に有意な差がみられた。したがって、体重減少を起こさない飼料中アスコルビン酸投与量の減少は、TG 代謝には影響を及ぼすが、骨密度に影響を示さないことが示唆された。基準とした飼料中アスコルビン酸投与量は先行研究において、アスコルビン酸欠乏症状を防ぐとともに、最大成長を示し、肝臓の薬物代謝酵素の最大活性に必要な量とされている。本研究での結果から、週齢等の実験条件も考慮する必要があるが、骨代謝においては、300mg/kg diet よりも低いアスコルビン酸投与量で維持される可能性が考えられた。そこで、先行研究(Horio et al., J Nutr, 1985)において体重減少が観察されているアスコルビン酸濃度 (150mg/kg diet) まで飼料中アスコルビン酸量を低下させて検討を行ったが、先行研究と異なり、体重減少は観察されなかった。この原因については不明であるが、本研究と先行研究における週齢の違いや、アスコルビン酸以外の飼料組成の違いも影響している可能性が考えられる。その場合は、アスコルビン酸と他の栄養素との関連についてもさらに追及していく必要があると思われる。

(2) ODS ラットにおける鉄欠乏食投与の影響

W ラット、+/+ラット、ODS ラットへの鉄欠乏食投与はいずれも骨密度や骨強度を低下させた。したがって、ODS ラットにおいて壊血病症状を示さない十分なアスコルビン酸摂取時にも、これまで報告してきたアスコルビン酸合成能のあるラットにおける結果と同様に、鉄欠乏食投与による骨量減少が引き起こされることが示唆された。したがって、鉄欠乏時の骨量減少にはアスコルビン酸合成能の有無による違いはないことが考えられた。

(3) 飼料中アスコルビン酸投与量を低下させた時の鉄欠乏による骨代謝への影響

ODS ラットにおいて、飼料中アスコルビン酸投与量を低下させた場合でも、十分なアスコルビン酸摂取時と同様に、鉄欠乏による骨密度の低下が引き起こされることが示された。しかし、アスコルビン酸摂取量の違いによる鉄欠乏時の骨密度低下に対する影響の差異は観察されなかった。これらのことから、壊血病症状を示さないアスコルビン酸摂取量においては、アスコルビン酸摂取量を低下させても鉄欠乏による骨量減少は増強しないことが推察された。

以上の結果から、アスコルビン酸合成能の有無には関係なく、鉄欠乏食摂取は骨密度の減少を引き起こすことが示唆された。また、本研究課題で設定された飼料中アスコルビン酸の範囲ではあるが、壊血病症状を示さない飼料中アスコルビン酸摂取量の低下時にも鉄欠乏による骨密度の減少はみられたが、アスコルビン酸摂取量低下による骨密度の低下は観察されなかった。今後は、骨密度が低下するアスコルビン酸投与量により研究を遂行することで、本研究課題における結論の補強になるとと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------