

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 28 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670815

研究課題名(和文)健康食品と既存の医薬品併用による骨代謝改善の可能性

研究課題名(英文)Possibility of bone metabolism improvement by health food with medication

研究代表者

魚島 勝美 (Uoshima, Katsumi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50213400

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットを用い、卵巣摘出手術前、もしくは後に機能性食品を与え大腿骨を採取し μ CT撮影、組織標本作製、腓骨を採取し3転曲げ試験による破断強度試験を行った。OVX手術により手術群ではSham群と比較して大腿骨遠心端海綿骨の減少は4週から顕著になり、8週では約50%の減少を認めた。OVXによりローヤルゼリー及び黒酢摂取群のRatではCtrl群と比較して術後4週以降に骨塩量とクロスリンク形成量の増加が観察された。更にローヤルゼリー及び黒酢手術前摂取群ではコントロール群と比較して骨量の骨量への影響、破断強度への影響は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to evaluate the effect of the functional foods for prevention of osteoporosis. We established osteoporosis model rat using ovariectomy operation. Sham operation was used for control. Before or after operation, Functional foods were fed to model animals. Two, 4 and 8 weeks after operation, Tibiae and femurs were collected. Samples were analyzed by micro-CT, three point bending test and Histological staining. Micro-CT images showed that cancellous bone mass in OVX-rats were decreasing from 4 weeks and reached 50% on 8 weeks after operation. Histological sections indicated that bone mineral density and amount of crosslinking were increased in Royal jelly diet and black vinegar diet samples. However, Bone volume and Breaking strength in Royal jelly diet and black vinegar diet samples showed no difference compare to the control.

研究分野：歯学

キーワード：骨代謝 健康食品 コラーゲンクロスリンク

1. 研究開始当初の背景

これまで我々の研究グループはデンタルインプラントに関連して、骨組織の刺激に対する応答や骨増成法に関する研究を行ってきた (Nagasawa et al., Observation of the Bone Surrounding Overloaded Implant in a Novel Rat Model. JOMI. In press.)。特にインプラントにとって重要な骨増成法に関しては、これまでの長い研究の歴史にもかかわらず、依然として決め手となる方法は見出されていない。また、組織再生工学的手法を用いた骨増成は、多くの場合用いるサイトカインの高コストが実用化を阻んでいる。

一方、社会の高齢化や健康志向に伴って、体に良いとされる市販のサプリメントに対する注目度は高まっている。ところが、これらサプリメントが謳う効果は様々で、必ずしも信頼性が高いとは言えないものも多い。特に骨代謝改善効果があるとされるサプリメントの数は少なく、またその効果に関する学術的検証も十分とは言えない。

我々はローヤルゼリーを用いた先行研究の結果、ローヤルゼリーの経口投与によって卵巣摘出ラット (骨粗鬆症モデル) で減少する骨量は回復されなかったものの、骨中コラーゲンのクロスリンクはほぼ正常ラットと同じレベルまで回復することを見出している (下図)。このことは、ローヤルゼリーの経口投与によって、骨質が改善される可能性があることを示している。

2. 研究の目的

本研究は、近年の健康志向で注目されている、健康食品 (いわゆるサプリメント) の骨組織への実質的な影響をタンパクおよび遺伝子レベルで追求し、骨質や骨量改善という観点から真に効果的な食品を探索すると共に、医薬品との効果的な併用の可能性を探索することを目的としている。

3. 研究の方法

本研究は以下の2つの具体的研究課題より構成される。黒酢、ローヤルゼリー、クミンの経口摂取が骨質改善に効果的か? また、移植骨の長期維持安定に有効か? 既存の医薬品との併用で、その効果がより高くなる可能性があるか? この2課題に対して、ラットの骨粗鬆症モデルと骨移植モデルを用いた動物実験を行い、結果の評価を組織学的手法、免疫組織化学的手法、細胞工学的手法、遺伝子工学的手法によって行う。 に関しては、サプリメントを与えた実験モデルラットの骨質改善効果を、コラーゲンクロスリンクの量、骨塩量という観点から検証する。 に関しては、サプリメントと既存の医薬品の同時摂取が骨質改善効果にどのように影響するかを、骨量、コラーゲンクロスリンクの量、骨塩量という観点から検証する。

卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットは8週齢雌性SDラットの両側卵巣を摘出して作製、コントロールとして卵巣の摘出のみ行わずに同様の手術手順を実施する Sham 手術を行う。機能性食品はローヤルゼリー (1.0%、0.5%)、黒酢アミノ酸成分 (0.5%、0.25%)、クルクミン (10 mg/kg/day、20 mg/kg/day) を含有する飼料、またはコントロール飼料を与えた

卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットを用い、卵巣摘出手術後に機能性食品を与える群 (OVX-Rat +) 機能性食品を与えない群 (OVX-Rat -) と機能性食品を予め与え卵巣摘出する骨粗鬆症予防群 (Prev-OVX-Rat +) 機能性食品を与えない群 (Prev-OVX-Rat -) 各々 Sham 手術を施したコントロール群 (OVX-Ctrl + / -) (Prev-OVX-Ctrl + / -) とを用意、OVX 後 0, 2, 4, 8 週後に大腿骨を採取し μ CT 撮影、組織標本作製、腓骨を採取し 3 転曲げ試験による破断強度試験を行った。

4. 研究成果

1) 体重変化

OVX群において処置後にSham群と比較して体重の増加がみられたが、機能性食品含有飼料摂取群とコントロール飼料摂取群間の体重変化に有意差は見られなかった。

2) μ CT画像解析

OVX手術により手術群ではSham群と比較して大腿骨遠心端海綿骨の減少は4週から顕著になり、8週では約50%の減少を認めた。しかしながらローヤルゼリー、黒酢アミノ酸成分クルクミンによる骨量への影響は認められなかった(図1)。

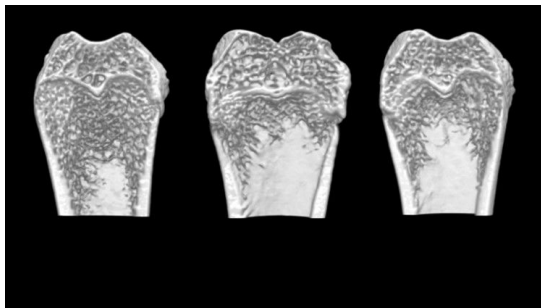


図1 大腿骨遠心端海綿骨の μ CT画像
左からコントロール、OVX、ローヤルゼリー

3) 組織学的解析

摘出大腿骨を脱灰し標本作製し組織学的解析を実施、OVXによりローヤルゼリー、黒酢摂取群のOVX-RatではOVX-Ctrlと比較して術後4週以降に骨塩量とクロスリンク形成量の増加が観察された(図2・3)。

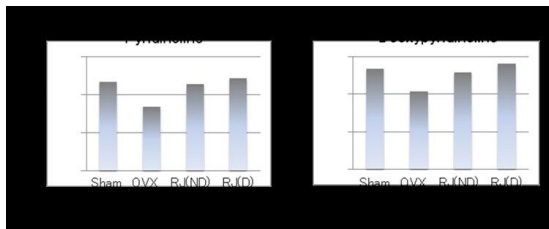


図2 コラーゲンクロスリンク指標物質の発現(左: Pyridinolin 右: Deoxypyridinoline)

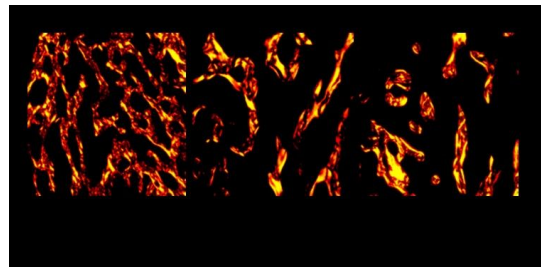


図3 大腿骨のクロスリンク量

左からコントロール、OVX、ローヤルゼリー

4) 破断強度解析

OVX群においてSham群と比較すると破断強度の低下が観察されたが、ローヤルゼリー、黒酢、クルクミン摂取群のPrev-OVX-Rat+群では健康食品非摂取群のPrev-OVX-Rat-群と比較して破断強度への影響は見られなかった。

これまでの研究成果においてOVX後にローヤルゼリーを投与した群においては骨基質中のコラーゲンクロスリンクに影響が見られたことから、今後は骨基質中の生化学気合い席、ならびに骨芽細胞初代細胞を用いた細胞培養系における解析を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

魚島 勝美 (Uoshima Katsumi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：50213400

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

研究協力者

秋葉 陽介 (Akiba Yosuke)