

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590899

研究課題名(和文) 老人性骨粗鬆症に対する代替医療による予防および治療効果の基礎的研究

研究課題名(英文) Research on the therapeutic and preventive effects of alternative medicine in senile osteoporosis

研究代表者

那須 史男(Nasu, Fumio)

鈴鹿医療科学大学・医用工学部・教授

研究者番号：10180530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)： 老化促進マウスP6 (SAMP6)は、早期に骨粗鬆症を自然発症する動物モデルである。我々は、鍼刺激および灸刺激がSAMP6マウスの骨強度の低下抑制効果を示すかを大腿骨の3点曲げ試験によって調べた。鍼あるいは灸刺激を両側の下腿外側(足三里相当部位)に8週間以上与えた。鍼刺激グループでは、拘束のみのグループと比べると骨強度が増加する傾向が認められた。灸刺激グループではそのような効果は認められなかった。骨強度には骨質も関与するため、指標として抗酸化ストレスとコラーゲンの非生理的架橋レベルを測定した。骨質に関しては、鍼刺激群、灸刺激群ともコントロール群との間に差が見られなかった。

研究成果の概要(英文)： The senescence accelerated mouse strain P6 (SAMP6) is a model of senile osteoporosis because it develops osteoporosis in an early stage of life. We investigated the effects of traditional Chinese medicine, acupuncture and moxibustion, on mechanical properties of femur in SAMP6 mice by using the 3-point bending.

Male SAMP6 mice received acupuncture or moxibustion stimulation on the bilateral Zusanri (anterior tibial muscle at about 10 mm below the knee joint) for at least 8 weeks. The strength of the femur tended to increase in the acupuncture SAMP6 group compared with the control SAMP6 group. However such effect was not recognized in the moxibustion SAMP6 group.

We further evaluated the quality of bone which influences bone strength. We employed a level of antioxidative effect and non-physiological binding in bone collagen. Neither acupuncture nor moxibustion has influence on the quality of bone.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：老人性骨粗鬆症 SAMP6 鍼 灸 補完代替医療

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症とは、低骨量でかつ骨組織の微細構造が変化し、そのために骨が脆くなり骨折しやすくなった病態と定義される。

我が国の骨粗鬆症の患者は、女性が約 800 万人、男性が約 200 万人、合計 1000 万人と推定されており、高齢社会に伴いさらに増加していく傾向にある。女性で問題になる閉経後の骨粗鬆症は骨吸収が亢進した高回転型とされ、治療に関してはホルモン療法が選択されることが多い。一方、骨形成が低下した低回転型とされる老人性骨粗鬆症に対しては、ビスホスホネートなどの薬剤やカルシウム摂取に気をつけた食事、運動などが挙げられている。

昨今、医療の中に徐々に補完代替医療が取り入れられてきているが、その中でも鍼灸療法は最も知られ最も受け入れられているものの 1 つである。鍼灸の刺激は、鎮痛だけでなく自律神経や内分泌系にも影響を及ぼす (Libert, C., Nature 421, 328-329, 2003. Tracy, K.J., Nature 420, 853-859, 2002) ということが明らかになってきており、様々な内科系疾患についてもその有効性が明らかにされつつある。最近のトピックとして、交感神経が骨のリモデリングを制御していることを示唆する報告がある (Yirmiyya, R. et al., PNS 103, 16876-16881, 2006. Elefteriou, F., Nature 434, 514-520, 2005. 川島, 新潟歯学会誌 36, 55-57, 2006)。

さらに、骨強度には骨密度だけでなく骨質も大きく関わっているということが注目されるにつれて、骨粗鬆症は単に運動器系の疾患というより全身病として捉えられつつある。

鍼灸療法と骨粗鬆症の研究に関しては、閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出ラットの骨密度に対して鍼刺激が改善効果を示した報告 (Zhang, W. et al., Am J Chin Med 26, 138-147, 2006) や老人性骨粗鬆症モデルマウス SAMP6 に対して鍼刺激を行った報告 (Zhang, X. et al., Gerontology 55, 322-332, 2009) がある。SAMP6 では、骨髄間質細胞における IL-11 の産生低下によって脂肪細胞への分化亢進がおり、その結果骨形成能が低下しているという報告がある (Kodama, Y. et al., Bone Miner. Res. 13, 1370-1377, 1998) しか、骨粗鬆症と灸刺激に関する研究や鍼灸療法の骨粗鬆症に関する予防的な側面に関する情報は見られない。

2. 研究の目的

本研究は、低代謝回転型骨粗鬆症を対象として、代替医療、なかでも鍼と灸の予防および治療効果を検討するものである。骨形成の低下によって骨量の減少を示す老人性骨粗鬆症モデルマウス (SAMP6) に予防的あるいは治療的な鍼刺激および灸刺激を行い、骨

強度を指標として骨粗鬆症改善効果を調べる。また、鍼刺激と灸刺激が骨強度に影響を与える骨質の変化に寄与するかどうかを明らかにする。

以前、我々は SAMP6 マウスに予防的な鍼刺激を行い、腰椎の骨密度増加と大腿骨遠位端の海面骨構造に改善傾向が見られるという予備的な結果を得ている。本研究は、さらに灸を含む代替医療が老人性骨粗鬆症の予防および治療に寄与する可能性があるかを、実際の骨強度を指標として系統的に調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 鍼灸刺激

鍼の予防効果を調べる実験としては、SAMP6/TaSlc (, n=8, 日本 SLC 社) に、10~20 週齢の間 (鍼実験 PA 群) 鍼通電刺激を与えた。あるいは鍼の治療効果を調べる実験としては、SAMP6/TaSlc (, n=8, 日本 SLC 社) に、14~33 週齢の間 (鍼実験 PA 群), 鍼通電刺激を与えた。右側足三里相当部位 (下腿の外側, 前脛骨筋上で膝関節の下) に直径 0.16mm, 長さ 5mm のステンレス鍼 (カナケン社) を刺入し、出力 5mA のパルスジェネレーター (鈴木医療器) と接続して、30 分間、週 5 日の刺激を行った。

灸の予防効果を調べる実験としては、SAMP6/TaSlc (, n=8, 日本 SLC 社) に、12~20 週齢の間 (PMB 群), 足三里相当部位に台座付きの間接灸 (セネファ社) を 1 回、週 3 日行った。あるいは灸の治療効果を調べる実験としては、SAMP6/TaSlc (, n=8, 日本 SLC 社) に、20~28 週齢の間 (PMA 群), 右側足三里相当部位に台座付きの間接灸を 1 回、週 3 日行った。いずれの実験において、拘束のみを施した SAMP6/TaSlc (PC 群, , n=8, 日本 SLC 社) と、骨正常モデルである SAMR1/TaSlc (R 群, , n=8, 日本 SLC 社) をコントロールとして用いた。

(2) 3 点曲げ試験

老人性骨粗鬆症モデルマウスの妥当性と鍼・灸刺激の効果を調べるために、3 点曲げ試験による骨強度を指標として用いた。鍼刺激と灸刺激の期間終了後、実験群とコントロール群のマウスから右側の大腿骨を採取し、3 点曲げ試験に供した。島津製作所製のオートグラフ AG-X (1000kN) (エイキット株式会社所有) を用いて、大腿骨の中央部に 0.2mm/min の速度で圧子を押しつけ、折れるまでのストロークと折れた瞬間の最大曲げ荷重 (N) を測定した。

(3) 骨質解析

鍼刺激および灸刺激の骨質への影響を調べるために、骨質低下を招く酸化ストレスの指標として血清中の抗酸化作用 (グルタチオンペルオキシダーゼ活性) (Glutathione

Peroxidase Activity Assay Kit, BioVision) および骨中のコラーゲンの非生理的架橋を反映する血清中のグリセルアルデヒド由来 AGEs (ラット Glycerolaldehyde 由来 AGE 濃度測定用酵素免疫測定法キット, Trans Genic Inc) とホモシステイン (Mouse Homocystein ELISA kit, CUSABIO) 量を ELISA 法にて測定 (Multiskan FC, サーモフィッシャーサイエントフィック社) した。

4. 研究成果

骨強度への鍼刺激と灸刺激の影響を調べるための3点曲げ試験において、骨正常マウスである SAMR1/ TaSlc (R 群)の骨強度は全ての群の SAMP6/ TaSlc より高い結果が得られた。

結果の一部を図 1 に示す。図 1A は SAMR1/TaSlc の荷重-ストローク線図を示し、図 1B は SAMP6/ TaSlc の荷重-ストローク線図を示す。SAMP6/ TaSlc は SAMR1/ TaSlc に比べ大幅に最大曲げ荷重(グラフのY軸)が減少しており、骨折に至るまでの強度が有意に低下していることを示している。このことから、SAMP6/ TaSlc の骨粗鬆症モデルとしての妥当性が証明された。

鍼実験 PA 群と鍼実験 PA 群で骨強度が増加する傾向(鍼実験 PA 群 P=0.062, 鍼実験 PA 群 P=0.078)が見られた。この結果により、下腿への鍼通電刺激が大腿骨の骨強度を上昇させる傾向があることが見られた。このことから、鍼には骨粗鬆症の予防効果および治療効果があることが示唆される。灸刺激実験からは PMB 群, PMA 群ともに PC 群との間に骨強度の差が見られなかったことから、本実験条件での灸刺激の効果は認められなかった。

骨質への鍼刺激と灸刺激の影響を調べるためにグルタチオンペルオキシダーゼ活性およびグリセルアルデヒド由来 AGEs とホモシステイン量を ELISA 法で調べた。その結果、鍼刺激群, 灸刺激群ともにコントロール群との間に明らかな差は認められなかった。今回の実験条件からは、灸刺激ではなく鍼刺激による骨強度の改善傾向が見られた。またそれは、骨質改善の結果ではないことが示唆された。

本研究により、鍼が骨粗鬆症の予防および治療に貢献できる可能性が示された。

図 1A SAMR1 の荷重-ストローク線図

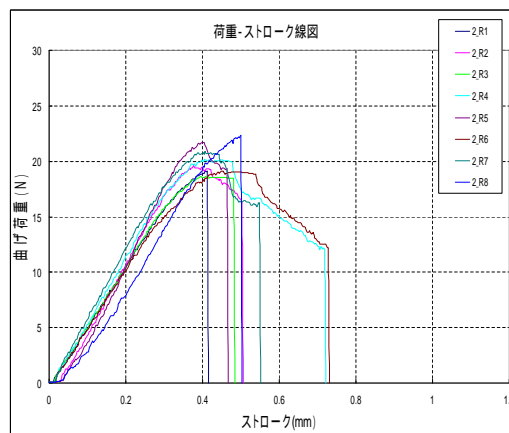
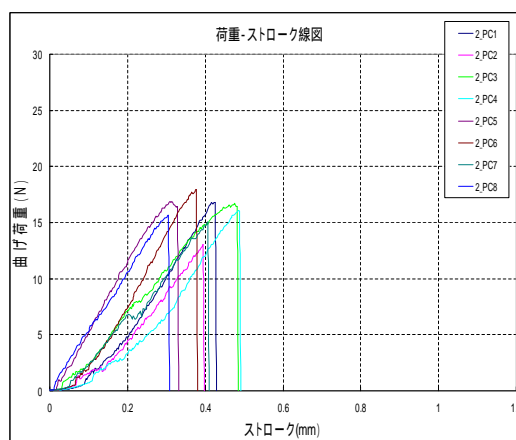


図 1B SAMP6 の荷重-ストローク線図



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 1 件)

田野かおり, 那須史男: 鍼灸刺激は老人性骨粗鬆症の骨強度に影響を与えるか。第 119 回日本解剖学会総会・全国学術集会 栃木 2014

〔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 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
那須史男（教授）

研究者番号：10180530

(2)研究分担者
田野かおり（講師）

研究者番号：40399035

(3)連携研究者
（ ）

研究者番号：