

ビタミンK2 (MK7) による骨質改善効果の解明 骨質改善機能を有する食成分の効率的組み合わせに関する研究

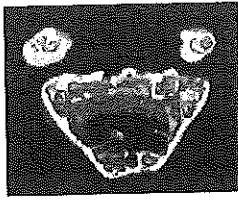
鹿島 勇

はじめに

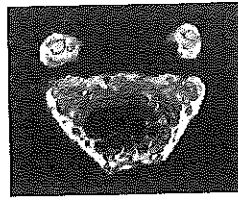
骨粗鬆症治療薬の効果的摂取法について検討するため、2種類の骨粗鬆症治療薬であるビタミンK2 (MK4)、ビスフォスフォネート (リセドロネート) を使用して動物実験を行なった。MK4は、骨基質すなわちタンパク質から成るコラーゲンに作用し、カルシウムが沈着しやすい様にコラーゲンを整える働きをする。一方、骨粗鬆症治療薬として最も多く処方されているリセドロネートは、破骨細胞性骨吸収を強力に抑制し、コラーゲンへのカルシウムの沈着を促進させる働きを持つ。2種類の薬の投与方法の組み合わせは、次の5通りが考えられる。1. MK4のみを投与する。2. リセドロネートのみを投与する。3. MK4とリセドロネートを同時に投与する。4. 最初に一定期間リセドロネートを投与し、その後MK4を投与する。5. 最初に一定期間MK4を投与し、その後リセドロネートを投与する。その結果、最初にMK4で骨梁構造を整え、その後リセドロネートで骨密度の上昇を期待した5番目の投与方法が視覚的に最も高い改善効果を示した。写真1は、5種類の投与方法における骨粗鬆症マウス大腿骨改善効果の違いを三次元画像で示している。各実験群ともコントロールに対して内部構造の改善を認めるが、最初にMK4次にリセドロネートを投与した5番目の方法が最も高い改善効果を示している事を視覚的に確認することができる。それは、5番目の方法が他よりも4倍高い骨強度の上昇率を示した破断試験の実験結果からも裏付けられた。(Y. Matumoto, Y. Mikuni Takagaki, Y. Kozai, et al and I. Kashima: Prior treatment with vitamine K2 significantly improves the efficacy of resedronate; Osteoporosis Int. Published online: March 2009.)

神奈川歯科大学放射線学分野 教授

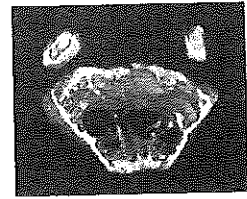
写真1



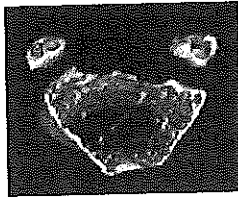
骨粗鬆症マウスの大腿骨
(コントロール)



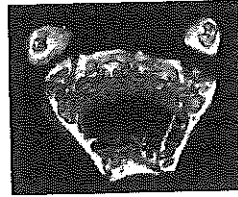
1. MK4 のみ



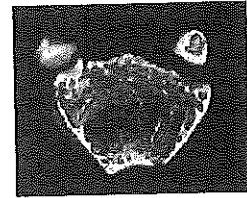
2. リセドロネートのみ



3. MK4 と
リセドロネートを同時



4. 最初にリセドロネート、
次に MK4



5. 最初に MK4、
次にリセドロネート

この結果から、骨粗鬆症治療薬の効果の違いをうまく利用することによって最大の効果を引き出すことができるという考え方が示唆された。つまり、まず骨の構造の基となるコラーゲンを整える。その後、コラーゲンにカルシウムを沈着させて骨強度を高める。このように骨粗鬆症治療薬によって作用機序が異なるのと同じように、サプリメントも成分や組み合わせの違いによって骨への作用機序は異なることが考えられた。

そこで、骨サプリメントの素材であるクエン酸、納豆由来のビタミンK2(MK7)、タンパク質ミネラル複合体(プロテタイト)、βクリプトキサンチンを組み合わせ、相乗効果を期待した効率的摂取法について動物実験を行なった。

1. クエン酸とビタミンK2(MK7)との併用による骨質劣化改善効果について

実験動物には4週齢雌性ICR系マウスを使用した。卵巢摘出術施行後予備飼育を行なった後、コントロール群、クエン酸投与群、ビタミンK2投与群、クエン酸+ビタミンK2投与群の4群に分け、それぞれ通常飼料、クエン酸配合飼料(5g/100g)、ビタミンK2配合飼料(50 μ g/100g)クエン酸+ビタミンK2混餌飼料(クエン酸:5g/100g+ビタミンK2:50 μ g/100g)で12週間飼育した。実験プロトコルを図1に示す。

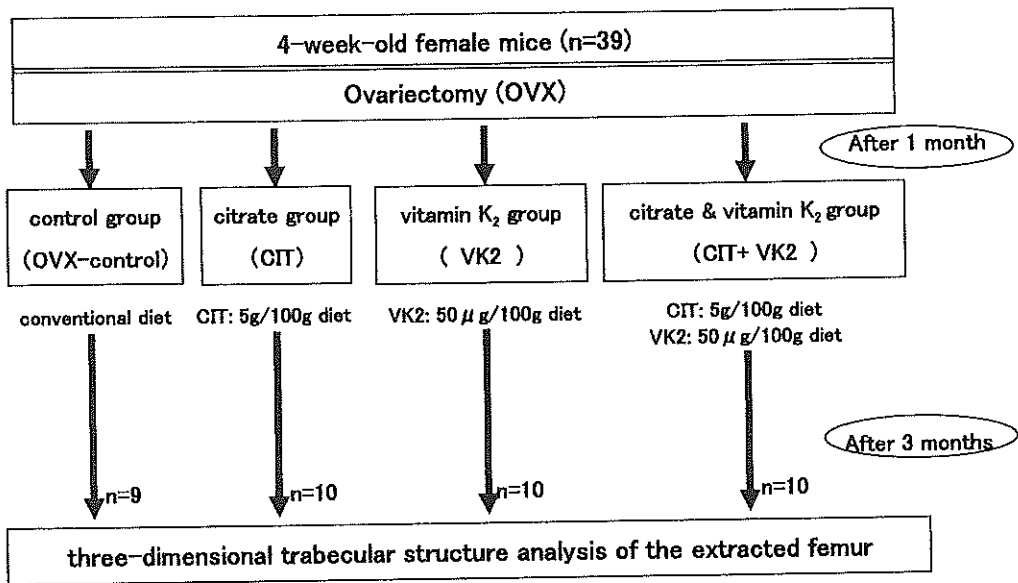


図1

12週後、採血及び大腿骨摘出を行い、血清学的検査として、カルシウム量、リン量、マグネシウム量、アルカリフォスファターゼ活性を測定した。また、摘出大腿骨はpQCTを用いて骨塩量を測定するとともに、 μ CTにより骨梁構造の三次元的解析を行なった。

血清学的検査では、カルシウム量、リン量、マグネシウム量に全ての群で有意差を認めなかった。クエン酸投与群、ビタミンK2投与群におけるアルカリフォスファターゼ活性はコントロール群に対して低値を示したが、クエン酸+ビタミンK2投与群とコントロール群との間に有意差は認めなかった。図2に示すように骨塩量測定では、ビタミンK2投与群で有意な増加を

認めましたが、クエン酸投与群およびクエン酸+ビタミンK2投与群では骨塩量の増加傾向は認められたもののコントロール群との間に有意差は認めなかった。

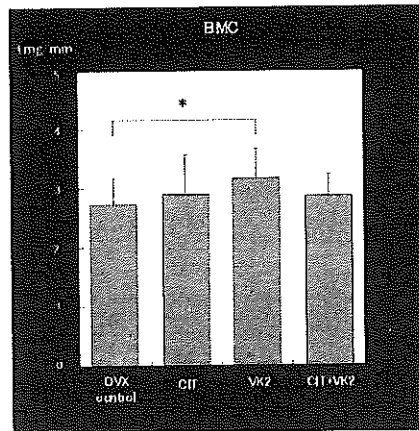


図2

図3に示すように三次元的骨梁構造解析では、クエン酸、ビタミンK2投与群において骨梁数(Tb.N)、骨梁間空隙(Tb.Sp)、骨梁間距離(Tb.Spac)、骨量(BV)、骨梁表面積(BS)、凹凸性(Tbpt)、複雑性(FD)の各パラメータが示しているように高い骨梁構造改善効果を示したが、

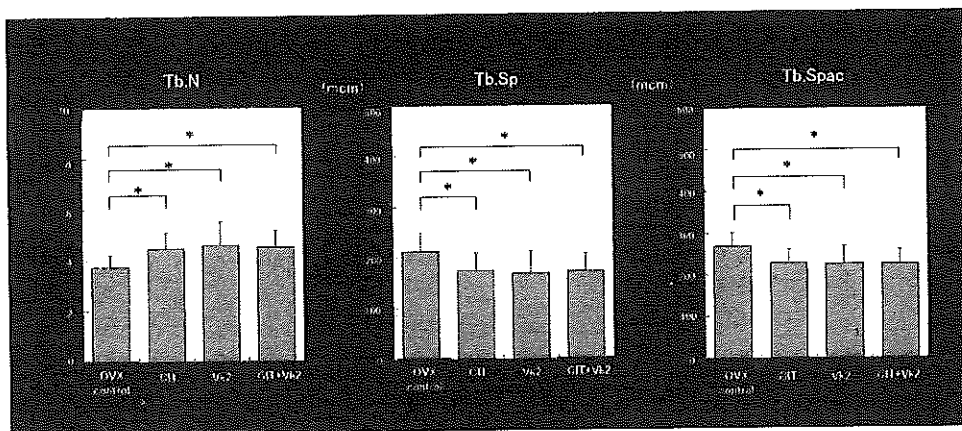
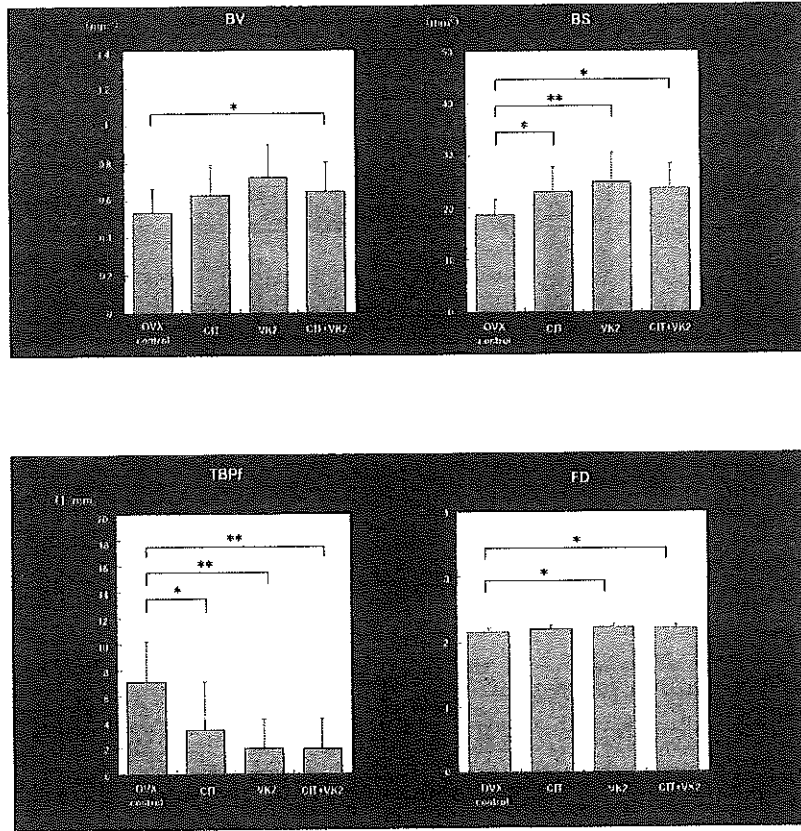
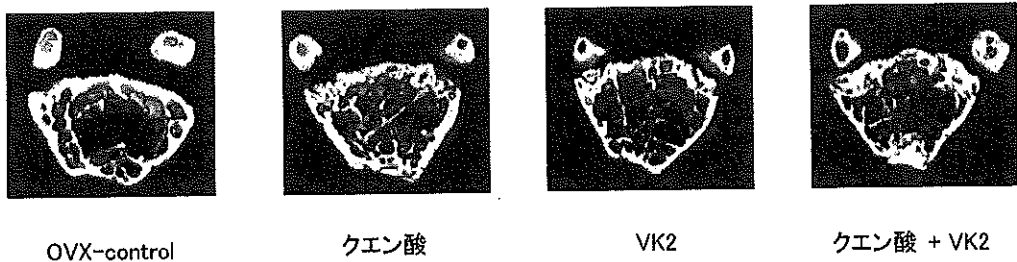


図3



クエン酸とビタミンK2併用投与による明らかな相加効果は確認されなかった。今回の実験結果から、クエン酸およびビタミンK2(MK7)は骨粗鬆症における骨梁構造改善効果を有することが示唆された。しかしながら、クエン酸とビタミンK2を同時投与しても、併用投与による増強効果は期待できなかった。写真2に代表的な μ CT三次元画像を示す。

写真2



2. プロテタイトとβクリプトキサンチンとの併用による骨質劣化予防効果について

卵巣摘出(OVX)マウスを用い、柑橘系フルーツから抽出されたβ-クリプトキサンチン(β-cry)とプロテタイト併用の大腿骨遠位骨端部に対する骨質劣化予防効果について検討した。

実験には10週齢のICR系OVXマウスを使用した。実験群はプロテタイト、β-cry、プロテタイト+β-cryグループそしてShamとOVX controlの5群とした。ShamとOVX controlは通常飼料を使用した。β-cry、プロテタイト、プロテタイト+β-cry投与はそれらを通常飼料に含有した特殊飼料を作成した。これらの条件下で2ヶ月間飼育した後、大腿骨の摘出および血液の採取を行った。摘出された大腿骨遠位骨端部を対象にpQCTにて骨密度(BMD)および皮質骨の形態計測を行った。さらにμCTを用いて3次元画像構築を行い、骨梁構造の骨形態計測を行った。そしてOVX controlに対する各実験群の骨密度および骨梁構造の劣化予防効果について比較検討した。

その結果、β-cryグループは海面骨、プロテタイトは皮質骨のBMDに対する予防効果を示した。一方、骨梁構造パラメータではβ-cryはプロテタイトほどの予防効果は示さなかった。しかしながら、プロテタイトとβ-cryの併用は、海面骨や皮質骨のBMDそして骨梁構造ともに単独使用よりも効果は減少した。

予防効果(pQCT)

	Sham	OVX	β-クリフ	Protelite	Protelite+β-クリフ
骨密度	全骨密度 (mg/cm ³)	P<0.01		P<0.01	
	海面骨密度 (mg/cm ³)	P<0.01			
	皮質骨密度 (mg/cm ³)	P<0.05		P<0.01	
	皮質骨断面積 (mm ²)	P<0.01		P<0.01	
	皮質骨厚 (mm)				
	骨梁断面積 (mm ²)				
骨梁構造	骨強度指標 (mm ³)	P<0.01		P<0.01	
	全骨密度 (mg/cm ³)				P<0.01
	海面骨密度 (mg/cm ³)				P<0.01
	皮質骨密度 (mg/cm ³)				P<0.01
	皮質骨断面積 (mm ²)	P<0.05			P<0.05
	皮質骨厚 (mm)				P<0.01
	骨梁断面積 (mm ²)				
	骨強度指標 (mm ³)	P<0.05			
有意差のある項目	7		4	5	0

図4 pQCTによるOVXマウスに対する各実験群の骨密度および骨形態計測結果

用は海面骨、皮質骨ともに改善効果は認められなかった。一方、骨梁構造パラメータについてはOVX controlに対してMK7、プロテタイトともに有意な改善効果を示した。しかしながら、プロテタイトとMK7併用グループはBMD同様改善効果を認めることはできなかった。

まとめ

β クリプトキサンチン、ビタミンK2(MK7)は脂溶性、ビスフォスフォネート(リセドロネート)、クエン酸、プロテタイトは水溶性であり、それぞれが有効に吸収されるための腸管内の環境は異なる。水溶性透過が優位になったとき、脂溶性透過が抑制される可能性があり、同時摂取するよりも時間差をおいて、それぞれに適した環境を整えたうえで摂取することが有効であると考えられる。