

リコピンの骨量増加および骨量減少抑制作用に関する検討

—雌ラットによる検討—

麻見直美

The study for the effects of lycopene intake on bone mass in female rats

OMI Naomi

背景・目的

骨吸収のメカニズムは未だ不明な点も多いが、活性酸素が骨吸収プロセスに関与しているという説がある⁹⁾。したがって、運動によって発生した多量の活性酸素が生体にとって酸化ストレスとなるような場合には、運動が骨にネガティブな影響を与える可能性も考えられる。

近年、抗酸化物質と骨量・骨密度の関係が注目されるようになった。抗酸化物質であるビタミンC・Eが骨粗鬆症のリスクを低下させること^{2,3,4,10)}などが報告されている。また、近年注目されている抗酸化物質の1つにリコピンがある。リコピンは、トマト、すいか、ピンクグレープフルーツなどに多く含まれ、その抗酸化活性はβ-カロテンの2倍、ビタミンEの100倍と報告されている¹⁾。骨代謝に対するリコピンの効果を検討した研究では、*in vitro*での検討⁷⁾や、骨代謝マーカーの変化に関する研究^{5,6,8)}などが報告されているが、未だ研究数は少なく、とくに*in vivo*における骨への効果は未だ不明な点が多い。

我々は、リコピンが有効な抗酸化物質として

作用するならば、運動によって発生する活性酸素を除去し、骨への運動の効果を増強できるのではないかと考え、*in vivo*でのリコピン摂取が骨に及ぼす影響を検討している。これまでの成果としては、「出願番号：特願2010-107626、出願日：平成22年5月、【発明の名称】骨強化剤」を申請しており、成長期の雄ラットにおいて、比較的少量のリコピン摂取によって骨量増加が促進され、さらに運動による骨量増加を増強することを明らかにした¹¹⁾(表1)。一方で、特許申請に至った研究で用いたリコピン摂取量では、骨粗鬆症モデルラットにおいては、骨代謝マーカーを変動させうるが、骨密度の増加には至らない可能性が、予備検討によって示されている(表1)。そこで、有効性を明らかにした研究と同じ条件のもと、雌ラットを用い、リコピン摂取量を低用量から高用量までとし、リコピン摂取の骨への効果を検討することとした。さらに、性差をもたらす原因が、生体内のエストロゲンレベルの影響か否かを明らかにするために、卵巣摘出ラットを作成し、同様の検討を行った。

表1 リコピン摂取の効果 まとめ

	リコピン 添加量	運動負荷 (走行運動)	効果		
			酸化ストレス	骨吸収	骨量
発育期雄ラット (Omi,2011)	50 ppm	中強度	↓	↓	↑
骨粗鬆症モデルラット	50 ppm	高強度	↓↓	↓↓	↑

なお、本研究結果は、現在、学会誌に投稿中につき、概要のみを報告する。

方法

本研究は筑波大学動物実験委員会の倫理審査を受け、承認を得て実施した。

実験動物には6週齢のSD系雌ラットを用いた。ラットには卵巣摘出術(OVX)または偽手術(sham)を施し、それぞれを4群に分け、リコピン非添加のControl食を摂取する0ppm群、それぞれ50ppm、あるいは100ppm、200ppmのリコピン含有食を摂取する50ppm群、100ppm群、200ppm群とした。なお、リコピン添加は、綿実油に溶解したLyc-O-Mato 6% (Lyco-Red Natural Products Industries Ltd, Beer-Sheva, Israel)を飼料に混ぜ込み、リコピンの最終濃度を50、100、200ppm (mg/kg diet)にそれぞれ調製した。なお、すべてのラットは、各々個別ケージ(15×25×19.5cm³)で飼育し、飼料および脱イオン蒸留水を自由摂取させ65日間飼育した。飼育は室温23±1℃、湿度50±5%、12時間ごとの明暗サイクル(明期8:00 a.m.-8:00 p.m.)の環境とした。

解剖時に、肝臓、腰椎、脛骨、大腿骨、上腕骨、血清を得て、肝臓中リコピン蓄積、骨密度、骨強度、骨代謝マーカー、酸化ストレス値等の測定を行った。

結果

偽手術および卵巣摘出ラットの各4群間で最終体重や飼料効率に有意な差はみられず、過剰摂取による臓器の肥大等もなかった。

偽手術群では、リコピン摂取量依存的な肝臓リコピン蓄積量の増加、血清酸化ストレス値の低下および骨密度の増加が示された。骨代謝マーカーにおいては、0ppm群と比較してリコピン添加食群が、骨形成マーカーである血清Bone-ALP活性は高値を示し、骨吸収マーカーである尿中Dpd濃度では低値を示し、0ppm群と比較して50ppm群が有意な低値を示した。これらの結果より、偽手術雌ラットにおいては、リコピン摂取量を増加させることで骨量増加効果が得られることが示唆され、リコピン摂取が酸化ストレスを軽減し、骨形成が亢進し骨吸収が抑制され、骨形成が優位となり、骨量が増加

したことが示唆された。

卵巣摘出群では、リコピン摂取量依存的に肝臓リコピン蓄積量が増加したが、蓄積量は偽出群よりも低値となった。血清酸化ストレス値は摂取量依存的に低下し、抗酸化力は増加した。骨密度は、100ppm群までは摂取量依存的な低下抑制がみられた。一方で、200ppm群では骨密度低下抑制効果が充分に見られない可能性が示された。また、骨吸収マーカーである尿中Dpd濃度は、0ppm群と比較して50および100ppm群が有意な低値を示した。これらの結果より、卵巣摘出ラットにおいても、リコピン摂取量を増加させることで骨量減少抑制効果が得られることが示唆された。一方で、200ppmリコピン添加食のような高濃度摂取の場合、リコピン摂取の骨代謝に対する効果の減退をまねく可能性が示唆され、リコピンの吸収率あるいは利用・分解量は卵巣摘出に影響される可能性が示唆された。また、リコピン摂取が酸化ストレスを軽減し、骨吸収が抑制されたことにより、骨量低下が抑制されたことが示唆された。

以上より、雌ラットにおいては、リコピン摂取量を増加させることで骨量増加および骨量減少抑制効果が得られ、さらにその効果はエストロゲンの欠乏に影響されることが示唆された。また、リコピン摂取の骨量増加および骨量減少抑制効果には、リコピン摂取による酸化ストレスの軽減が寄与することが示唆された。

謝辞

本研究の費用の一部は平成22年度研究戦略プロジェクト支援経費によるものであり、ここに深く深謝いたします。

文献

- 1) Di Mascio P, Kaiser S and Sies H (1989) Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 274 (2): 532-538.
- 2) Leveille S G, LaCroix A Z, Koepsell T D, Beresford S A, Van Belle G, and Buchner D M (1997) Dietary vitamin C and bone mineral density in postmenopausal women in Washington State, USA. *J Epidemiol Community Health* 51 (5): 479-485.

- 3) Melhus H, Michaëlsson K, Holmberg L, Wolk A and Ljunghall S (1999) Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 14 (1): 129-135.
- 4) Morton D J, Barrett-Connor E L and Schneider D L (2001) Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 16 (1): 135-140.
- 5) Rao A V and Rao L G (2007) Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 55 (3): 207-216.
- 6) Rao A V, Ray M R and Rao L G (2006) Lycopene. *Adv Food Nutr Res* 51: 99-164.
- 7) Rao L G, Krishnadev N, Banasikowska K and Rao A V (2003) Lycopene I--effect on osteoclasts: lycopene inhibits basal and parathyroid hormone-stimulated osteoclast formation and mineral resorption mediated by reactive oxygen species in rat bone marrow cultures. *J Med Food* 6 (2): 69-78.
- 8) Rao L G, Mackinnon E S, Josse R G, Murray T M, Strauss A and Rao A V (2007) Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 18 (1): 109-115.
- 9) Silverton S (1994) Osteoclast radicals. *J Cell Biochem* 56 (3): 367-73.
- 10) Singh V N (1992) A current perspective on nutrition and exercise. *J Nutr* 122 (3 Suppl): 760-765.
- 11) 麻見直美、片山利恵、浅野公介、宮川夏紀、西野輔翼、江澤郁子 (2011)、リコピン摂取が発育期雄ラットの走行トレーニングによる骨塩増量に及ぼす影響、*日本運動生理学会雑誌*、18 (1) : 11-20