

〔博士論文概要〕

(論 文 題 目 名)

カルシウム摂取のインバランスが誘発する骨量減少および血管石灰化併発の増悪と
自発走運動による改善

平成 27 年度

縣 右門

筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻

今日、多くの先進国では高齢社会を背景に政府・患者双方の医療費負担の増加が問題となっている。わが国では2012年には65歳以上の人口比率が24%を超え、超高齢社会に突入している。現在、生活習慣病の動脈硬化に起因する心疾患や脳血管疾患の患者数は増加の一途を辿り、死亡原因の第2位を占める。加えて患者数1000万人超とも言われている骨粗鬆症は、加齢にもなって発生件数が増加していくことから、今後高齢社会におけるQuality of Life(QOL)や医療の在り方が益々重要な社会的役割となることは明らかである。

動脈硬化と骨粗鬆症は一見矛盾する現象であるが、両者に高い相関がみられることが報告され、両病態は発症に関する危険因子だけでなく、発症に至る様々な生理機構も共有している可能性が示唆されている。

本研究では、エストロゲン欠乏およびビタミンD・ニコチン投与で誘発される骨量減少および血管石灰化併発モデルにおいて、Ca摂取のインバランスが両病態にどのような影響を与えるかを明らかにするとともに、その症状の改善効果に走運動が寄与するかどうかを明らかにすることを目的として、2つの研究(研究課題IおよびII)を行った。

研究課題Iでは、Ca摂取量が骨量減少および血管石灰化に対してどのような影響を与えるかについて検討を行った。方法として実験動物には8週齢のWister系雌ラット42匹を用い、全てのラットは卵巣摘出術(OVX)を施した後、OVX(コントロール)群およびOVXに加えVitaminD₃とNicotine投与を施した群(VDN群)に分けた。VDN群においては、飼料組成中Ca含量0.01%、0.1%、0.3%、0.6%、1.2%、2.4%の6群に分け、計7群で2カ月間飼育した。その結果、極端なCa摂取不足は骨量減少および血管石灰化が亢進する可能性が示唆された。またCa摂取過多は、動脈におけるCa沈着を亢進する可能性を示唆した。本研究の結果より動脈局所において発現した骨芽細胞特異的mRNAが、動脈中Ca濃度との相関を示したことから、近年指摘されているような動脈壁における能動的なCa取り込み機構が存在する可能性を本研究でも示唆し、その機構はCa摂取量の違いによって影響を受ける可能性が考えられる。研究課題Iではまた、副甲状腺(PTH)濃度の有意な上昇と血管石灰化亢進の相関を確認している、しかしその因果関係については、いまだ明らかでない部分が多い。動脈壁における細胞内Ca濃度は副甲状腺除去による強制的なPTH分泌低下をラットに施すことで有意な減少を示すことから、血管壁のPTHに対する持続的な暴露が動脈中Ca

含量を亢進する働きがあるのではないかと推察されるが、本研究ではあくまで骨量減少と血管石灰化の併発亢進の確認や、予防効果の検証といった現象論に主眼を置いているため、極端な低Ca摂取および高Ca摂取がどのように血管Ca沈着を引き起こしているのかといった直接の因果関係を示すことは難しいため、作用機序の検討については今後の研究課題とする。

研究課題Ⅱでは、自発走運動が骨量減少および血管石灰化に対する予防効果となり得るか否かについて検討を行った。また、Ca摂取量のインバランスによって誘発された両病態の亢進にどのような改善効果をもたらすかについて検討を行った。実験動物には8週齢のWister系雌ラット48匹を用い、全てのラットは卵巣摘出術(OVX)を施した後、OVX(コントロール)群およびOVXに加えVitaminD3とNicotine投与を施した群(VDN群)に分けた。VDN群においては、飼料組成中Ca含量0.01%、0.6%、2.4%の3群に分け、さらにその3群についてはそれぞれ非運動群(Sedentary群)および運動群(Exercise群)に分け、計7群で2カ月間飼育した。尚、運動は回転車ケージを用いたVoluntary Wheel Runningとした。その結果、自発走運動によって、モデルラットにおける全てのCa摂取群の骨密度および動脈中Ca含量は有意に抑制され、さらに血管石灰化の促進因子の発現を抑制したことが確認されたことから、自発走運動は骨量減少および血管石灰化の予防効果となりうることが考えられる。また、自発走運動はさらに異なるCa摂取量によって惹起された骨量減少および血管石灰化の亢進に対しても予防効果をもつことが確認できた。自発走運動によって生み出される間歇的な血流増加はシアストレスを生み出し、その物理刺激によって、動脈中膜部位の弾性繊維であるエラスチンの機能を促進し、高血圧を抑制することが示唆されている。本研究でも、極端な低Ca摂取および高Ca摂取によって惹起された平滑筋細胞マーカーの低下を、自発走運動によって抑制する可能性を示唆したことから、自発走運動は間葉系細胞の骨芽細胞様細胞分化を抑制し、平滑筋細胞への分化もしくは平滑筋細胞が弾性繊維を構成し機能を発揮することに対し、保護的に作用した可能性が考えられる。

しかし、本研究で用いたモデルラットは骨量減少および血管石灰化併発において自然発生的なメカニズムを共有していないことから、結果を単純にヒトに外挿することは困難である。また、運動のタイプによる比較を行っておらず、より効果的な運動による予防法を提言するためには、レジスタンス運動や水泳運動との組み合わせや、走運動においてはトレッドミルを用いて強度や頻度を今後調査していく必要があると考える。

以上のことから走運動は骨量減少および血管石灰化の強力な予防因子となる可能性が示唆された。また、骨量や血管に対する予防効果を最大限発揮するためには適量のCa摂取を維持したうえで運動を行うことが必要であることが示唆された。