

骨リモデリングにおけるケト酸の生理作用

【背景・目的】

高齢者では、慢性腎臓病(CKD)と骨粗鬆症(OST)の合併症が高頻度で見られる。CKDの食事療法は、一般的にたんぱく質(アミノ酸)の摂取制限が一般的に行われている。一方、食事から十分量のたんぱく質(アミノ酸)を摂取することは、骨の機能維持において重要である。つまり、**たんぱく質の摂取量においてこれらの食事療法は相反するものである**。よって、高齢者において高頻度で見られるCKDとOSTの合併症の食事療法は、いまだ十分に確立されていない。

骨組織は、骨リモデリングといわれる新陳代謝(破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成)によって、その機能を維持している。OSTは、骨リモデリングにおけるバランスの乱れ(骨吸収>骨形成)によって生じる疾患である。

ケト酸は、窒素を含まないアミノ酸代謝物であるため、積極的に摂取しても体内で尿毒素(窒素を含む老廃物)を生じない。よって、たんぱく質の摂取を厳格に制限したCKD患者に、アミノ酸源としてケト酸サプリメントを摂取するあらゆる食事療法の臨床試験の効果が報告されているが、この食事療法はいまだ実用化されていない。

本研究は、**骨のリモデリング(骨吸収と骨形成)におけるケト酸の生理作用を明らかにすることを目的として行った。**

【結果】

骨吸収のマーカであるTRAP活性は、RANKLの添加により顕著に増加した。この増加は、グリオキシル酸(GA:グリシンのアミノ基転移反応により生じるケト酸)の添加濃度に依存して低下した(図1A)。TRAPをコードするAcp5のmRNA発現量(図1B)と骨吸収活性(図1C)は、TRAP活性と同様に変化した。

破骨細胞の分化マーカーである遺伝子(Ocstamp, Mmp9, Ctsk)のmRNA発現量の増加は、RANKLの添加によって顕著に増加した。これらの増加は、GAの添加濃度に依存して低下した(図2)。

近年、我々は生理的な濃度(0.1 mM)のISが、骨格筋細胞の分化とミトコンドリアの生合成を阻害することを報告した。しかし、骨芽細胞の分化マーカーの遺伝子(Runx2、Osx2、Opn2)のmRNA発現量は、高濃度のIS(0.4 mM)の添加時でも、顕著な変化は認められなかった(図3)。また、骨芽細胞の分化マーカーの遺伝子のmRNA発現量は、GAの添加による顕著な変化は認められなかった(図3)。

【考察・結論】

GAは、骨芽細胞による骨形成を阻害することなく、**破骨細胞の骨吸収および分化を阻害すること**を明らかとした。GAは、**骨リモデリングのバランスの乱れを改善する栄養素である**ことが示唆された。

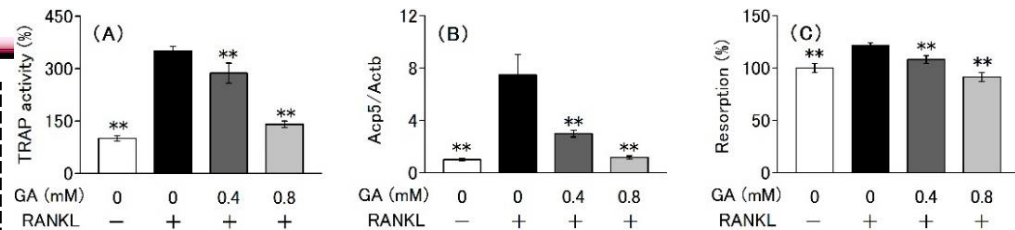


図1: 破骨細胞の骨吸収におけるGAの生理作用

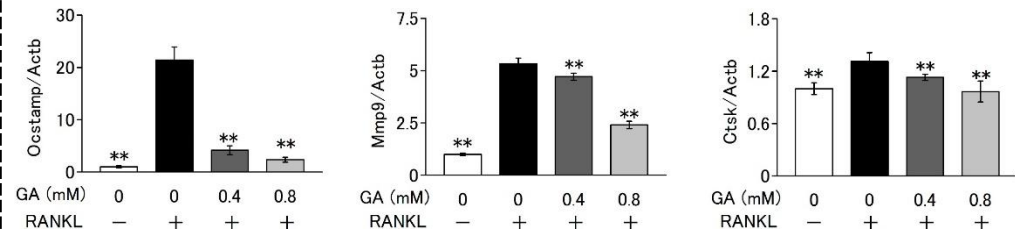


図2: 破骨細胞の分化マーカーの遺伝子発現量におけるGAの生理作用

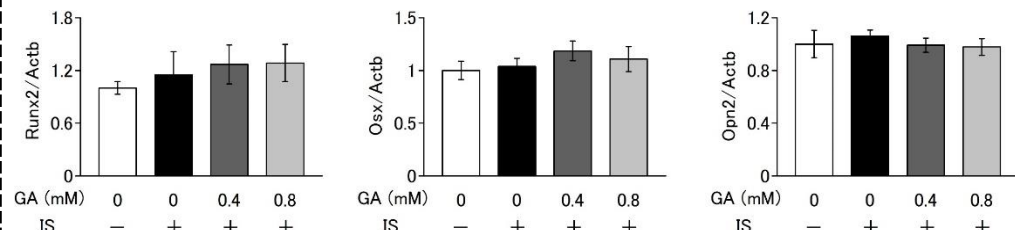


図3: 骨芽細胞の分化マーカー遺伝子の発現量におけるGAの生理作用