

# 骨リモデリングにおけるケト酸の生理作用

乗鞍 敏夫<sup>1)\*</sup>

## 1) 青森県立保健大学 栄養学科

**Key Words** ① グリオキシル酸 ② 破骨細胞 ③ 分化 ④ 骨吸収 ⑤ 骨粗鬆症

### I. はじめに (または「緒言」等)

慢性腎臓病 (CKD) の食事療法では、たんぱく質 (アミノ酸) の摂取制限が一般的におこなわれている。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における相反するものである。よって、高齢者において高頻度でみられるCKDと骨粗鬆症 (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、体内で窒素を含む尿毒素に代謝されない。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たな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。

### II. 目的

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。

### III. 研究方法

#### 1. 骨吸収の評価

破骨細胞 (マウス由来: RAW264 細胞) を前培養した後、分化促進物質 (RANKL) とケト酸を添加して共培養した。骨吸収は、骨吸収のマーカーである TRAP (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase) 活性と蛍光標識リン酸カルシウムの吸収活性により評価した。また、破骨細胞の分化は、マーカー遺伝子 (Ocstamp, Mmp9, Ctsk) の mRNA 発現量の測定 (リアルタイム PCR 法) により評価した。

#### 2. 骨形成の評価

骨芽細胞 (マウス由来: MC3T3-E1 細胞) を前培養した後、腎機能の低下時に血中濃度が増加する尿毒素であるインドキシル硫酸 (IS) とケト酸を添加して共培養した。骨形成は、骨芽細胞の分化マーカーである遺伝子 (Runx2, Osx2, Opn2) の mRNA 発現量の測定 (リアルタイム PCR 法) により評価した。

### IV. 結果

骨吸収のマーカーである 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

\*連絡先: 〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: t\_norikura@auhw.ac.jp

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<sup>1)</sup>。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)。

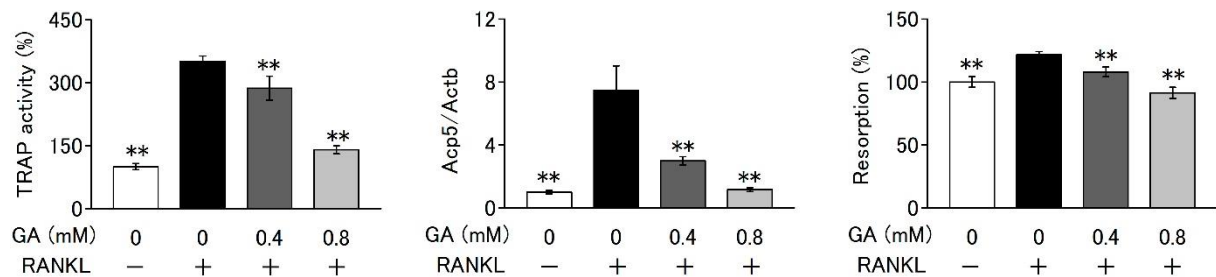


図 1: 破骨細胞の骨吸収における GA の生理作用

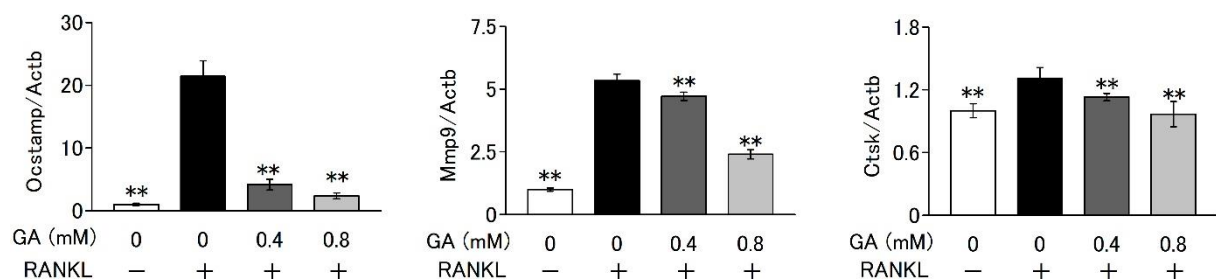


図 2: 破骨細胞の分化マーカーの遺伝子発現量における GA の生理作用

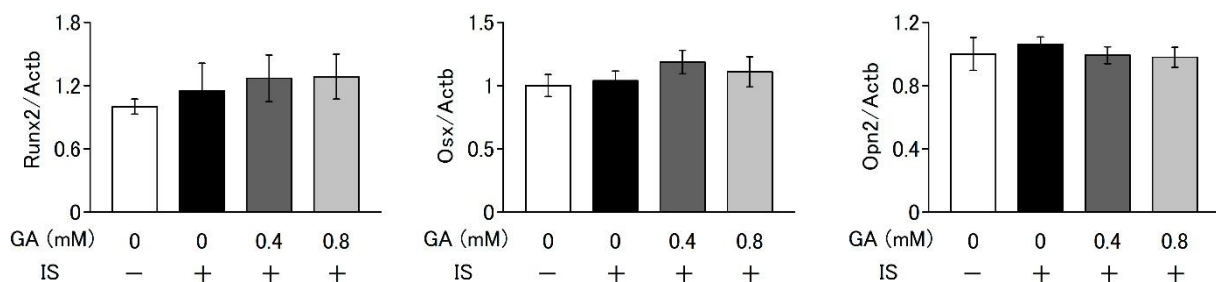


図 3: 骨芽細胞の分化マーカー遺伝子の発現量における GA の生理作用

## V. 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。

## VI. 文献

- 1) Sasaki Y et al, Ursolic acid improves indoxyl sulfate-induced impairment of mitochondrial biogenesis in C2C12 cells. Nutrition Research and Practice, 2021

\*連絡先: 〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: t\_norikura@auhw.ac.jp