

## International Innovation 骨粗鬆症対策レシピ

(International Innovation “Anti-osteoporosis Recipe” 和訳 )

骨粗鬆症の発症率の上昇を受けて、ブレンダ・スミス教授は植物性食品のなかで新たな治療戦略を探索しています。ここでは、特に期待できそうなメニュー候補を概観してもらいます。

栄養学と慢性疾患への最初の関心が現在なさっている研究に発展したのは、どんないきさつだったのですか？

私は以前からずっと、予防こそ個人の健康と集団の健康に最大の影響を与えられるポイントだという基本的な考え方にもとづいて、慢性疾患予防の研究に関心をもってきました。この考え方から、まず運動生理学という分野に関心もちました。この分野にしばらく携わってから、慢性疾患において栄養の果たす役割に強い関心をもつようになりました。運動生理学者としてのバックグラウンドと栄養学の教育が、骨の健康の研究というテーマで結びつきました。当初はかなり単純な前提を抱いていて、骨粗鬆症に対する効果的な予防・治療戦略を打ち出すのに、食事成分と適切な荷重負荷運動を組み合わせでどのように利用できるか知る必要があると考えていました。

やがて骨生物学の分野が進展し、骨代謝の調節における免疫系の重要性と、閉経・老化・慢性炎症性疾患に伴う調節不全が骨量減少を引き起こす仕組みが注目されるようになりました。実際、この進展が骨免疫学という新しい研究分野の発展につながりました。

私は食事成分がこの免疫応答を変化させる仕組みを解明したいと強く思うようになりました。たいていの慢性疾患における免疫系の役割を考えると、その思いは特に強くなりました。骨免疫学の進展に免疫栄養学への私自身の関心が結びついて、免疫系を変化させる食事要因が骨の健全性にどう影響するのか解明するという、私のチームが現在取り組んでいる研究に至りました。

骨粗鬆症と現在の治療法についておおまかにご説明いただけますか？

骨粗鬆症や変形性関節炎などの筋骨格疾患は、慢性的な痛みや身体障害の最大の原因です。2020年までに50歳以上の女性の5割、男性の2割が骨粗鬆症性の骨折をきたすと推定されています。アメリカでは現在、破骨細胞の活性抑制を狙った薬剤として食品医薬品局（FDA）の承認を受けたものが数種類あり、これは骨量減少率を抑えます。骨量を回復できる同化剤も1種類だけ使用できますが、これは一般には高価なので使いにくいです。これらの現在の治療薬には副作用の問題があって、患者のコンプライアンスはよくありません。骨粗鬆症という増大しつつある問題に対処するため、副作用がもっと少なく、もっと有効で手ごろな予防戦略と治療選択肢が必要です。

骨粗鬆症の代替治療法を見つけるために研究なされている植物性食品として、どんな有望なものがありますか？

研究で最も力を入れているのは、プルーン (*Prunus domestica L.*) とその生理活性成分です。特にドライプルーンに関心があります。抗酸化作用と免疫調節作用をもつフェノール類成分が豊富だからです。さらに、ドライプルーンの食事摂取はフェノール類成分を含む他の食品と同様に骨量減少を防ぐだけでなく、骨量回復効果などの同化作用ももたらすことが判明しています。

最近では、やはりフェノール類の豊富な食品であるタルトチェリーを食事摂取した場合の効果の研究も始めました。タルトチェリーに含まれるフェノール類成分の組成がドライプルーンととてもよく似ているという点で、私たちの研究にとってとりわけ興味深いです。タルトチェリーとその骨に対する効果に関する予備的結果を見る限り、非常に有望と思われます。

骨代謝の変化の仕組みを解明し、ドライプルーンの生理活性成分を同定するのに、どんな研究戦略を用いていらっしゃるのですか？

ドライプルーンの生理活性成分を同定してその作用機序を解明する必要があります。私たちは単一細胞系、共培養系、動物モデル、高速分析を利用して、さまざまな成分とそれらが骨代謝に与える影響を調べています。潜在的な生理活性成分の数や、その影響が骨細胞に直接もたらされたり別の生理系（免疫系など）から間接的に及んだりする可能性を考えると、このプロセスは手ごわいこともあります。それでも研究は進んでおり、フェノール類成分の豊富な植物性食品が健康効果をもたらす仕組みがしだいに解明できています。

実験室での知見が臨床現場で応用されるまでにはどのくらいかかりそうですか？

知見を臨床診療に応用する前に、用量や効果を最適化するために、ドライプルーンの成分のうち骨への望ましい効果に関与するのはどれか、そしてそれがどのようなメカニズムで起きるのかを解明することが重要です。しかしフロリダ州立大学とサンディエゴ州立大学の研究者らによる予備的臨床試験では、閉経後の骨量減少の進行がドライプルーンの食事摂取（1日100グラム）で少なくとも遅くなったことを示す良好な証拠が得られています。最適な効果をもたらす適正な用量が探索できるように、プルーンに含まれる生理活性成分を解明するさらなる研究が必要です。

## 生理活性成分と骨

オクラホマ州立大学では、栄養科学者のチームが自分たちの得た知見を臨床現場で応用するという目標をもって、特定の生理活性成分が骨代謝に影響を与えられる方法を探索しています。

骨粗鬆症はきわめて代償が大きく身体を衰弱させる加齢性疾患の一つで、現在増加しています。世界全

体で年間 890 万件以上の骨折の原因となっています。骨粗鬆症によって 3 秒ごとに 1 件の骨折が起きているということになります。最新の数字から、2050 年までに世界全体で股関節骨折の発生件数が男性で 310 パーセント、女性で 240 パーセント増加することが予想されます。さらに、平均寿命が延び続けるのに伴って、骨粗鬆症の発症率も上昇すると予想されます。

最近数年間で骨粗鬆症治療は大きく進展していますが、既存の治療法は患者のコンプライアンス不良や副作用リスクの高さゆえに依然として難題です。現在、米国食品医薬品局（FDA）の承認を受けた治療法のうち、1 つ以外はすべて骨吸収抑制剤です。つまり、主に骨量減少を抑制するのであり、骨量を回復するわけではないのです。骨粗鬆症と確認された患者において骨量を回復する同化剤（テリパラチド）も 1 つありますが、毎日注射する必要があるため、多くの患者にとっては高価すぎるので使用しにくいものとなっています。

この病気の予防と回復の両方に対して有効かつ手ごろで副作用がゼロか少ない方法が見つければ、控えめに言っても大きなインパクトがあるでしょう。オクラホマ州立大学では、ブレンダ・スミス教授の率いる人間科学部の科学者グループが、まさにこれを目指しています。

## 答えは皿の上に

スミスのチームは、骨粗鬆症の予防や治療のために考案された戦略に取り入れることのできる植物性食品とそこに含まれる生理活性成分の特定を目指しています。チームの最大の目標は、自分たちの得た知見を新しい治療標的、食事勧告、サプリメントの開発に応用することです。

この目標を達成するために、グループではきわめて多くの分野にわたるアプローチを用いており、多様な分野の専門的なスキルと知識をもつ科学者たちによる共同の取り組みとして研究が進められています。分析化学、栄養ゲノム学、天然産物、分子植物生物学の各分野を合わせた知識ベースを備え、研究者たちはこの研究を診療に応用するのに十分な態勢ができています。

## プルーンの処方

これまでのところ、スミスのチームを最も刺激した食品はドライプルーン (*Prunus domestica L.*) です。このグループおよび他のグループが行った過去の研究では、閉経後および加齢性の骨量減少の動物モデルにおいて、ドライプルーンが骨量減少の予防だけでなく回復もできることが示されています。骨保護作用を示す天然産物はほかにもたくさん見つかっていますが、抜群に有望なのがドライプルーンです。しかしこの知見を臨床現場で応用するには、ドライプルーンに含まれる生理活性成分と、それらの成分が骨代謝を変化させるメカニズムを解明する必要があります。

現時点で科学者たちは、ドライプルーンに豊富に含まれるフェノール類成分が骨芽細胞の分化と活性を調節するとともに破骨細胞の形成を阻害することによって、少なくとも部分的には治療効果を担ってい

るとする仮説を立てています。この仮説を検証するため、スミスらはマウスとヒトの細胞モデルを用いた還元論的アプローチにより、ドライプルーンに含まれるさまざまなタイプのフェノール類が骨芽細胞と破骨細胞の分化と活性に影響する仕組みを特定しようとしています。すでに、プルーンのフェノール類成分に反応して破骨細胞の活性が下方調節されることが確認できています。「私たちは、骨芽細胞の活性に二相性の効果をもたらすシグナル経路の詳細の解明を続けています」とスミスは明かします。

チームは、骨粗鬆症の予防や治療のために考案された戦略に取り入れることのできる植物性食品とそこに含まれる生理活性成分の特定を目指しています。

研究者らはまた、ドライプルーンの治療可能性についてさまざまな別の角度からも研究しています。プルーンの品種による治療効果の違いを調べたり、卵巣ホルモン欠乏（閉経後の骨量減少に関与することが知られています）の患者においてドライプルーンの食事摂取が T 細胞と単球の活性化を抑制する強力な免疫調節作用をもつことを発見したりといった研究をしています。

## チェリーも加えて

また、スミスの研究室ではドライプルーンに焦点を当てた研究だけをしているわけではありません。注目すべきもう一つの候補がタルトチェリーです。タルトチェリーはポリフェノール類の組成がドライプルーンと似ているので、チームはこの点について研究したいと考えました。そして、タルトチェリーの摂取によってどの程度まで骨量減少を予防し骨代謝を変えることができるのか調べるプロジェクトが現在進行中です。

フェノール類の豊富なこれらの植物性食品が骨の健康に与える影響を解明するというこの最後の課題が、グループのミッションの鍵となります。「この 5 年間で骨代謝に対する二相性の効果についての知見は得られていますが、これらの効果をもたらされる仕組みや骨形成の促進においてこの変化が生じる原因についてはまだ明らかになっていません」とスミスはさらに説明します。「また、関与する生理活性成分が解明できれば、骨粗鬆症に対して費用効果の高い新たな予防・治療戦略が実現できるだけでなく、新たな治療標的も特定できるかもしれません」

## 骨粗鬆症にとどまらず

当面、このオクラホマのグループはいくつかの食品の生理活性成分が骨粗鬆症に望ましい影響を与えることのできる仕組みの特定と解明を目指す取り組みを続ける予定です。したがって、グループの得た知見が骨粗鬆症以外にも応用される可能性があります。「私たちは最近、フェノール類成分が腸内微生物叢に作用し、究極的には腸粘膜免疫系に作用する仕組みの研究に着手しました」とスミスは明かします。

「これらの研究は、骨粗鬆症だけでなく、潜在的には多くの慢性疾患において、植物性食品がもたらす健康効果の解明に対して影響を与える可能性があります」

## 糖尿病患者の骨の健康改善

食事関連要因が骨の健康に与える影響を解明するスミスの取り組みの応用として、2型糖尿病にも焦点が当てられています。2型糖尿病が骨代謝に悪影響し、その結果として骨の質にも悪影響することを示す証拠が得られています。たとえば2型糖尿病の人は、診断から5~10年後には骨粗鬆症性骨折のリスクがほぼ2倍になることが判明しています。世界中で社会の高齢化が急速に進んでいることに加えて2型糖尿病の有病率が上昇していることから、骨粗鬆症性骨折の発生件数も増える可能性が高いと思われます。

このことから、スミスのグループは2型糖尿病における骨の健康悪化の病態生理学の特徴解明を目指す研究を行っています。オクラホマ州はアメリカ国内でこの病気の有病率が特に高いことから、これはとりわけ意味のある目標です。ネイティブアメリカン女性の集団における骨代謝に対する2型糖尿病の影響の調査から、免疫系とグルコース恒常性の変化が骨代謝に影響して骨の生化学的特性を悪化させるメカニズムの探索に至るまで、研究の取り組みは多岐にわたります。

こうした知見は適切な治療法を特定するのに重要な役割を果たすでしょう。そしてそれらの治療法のなかには、このグループによって特定された生理活性成分を使用するものもあるかもしれません。

### 情報：

食品中の生理活性成分と骨の健康

### 目的：

- ・ 知見を骨粗鬆症の予防・治療戦略に応用するという目的のため、植物性食品の骨保護効果を探索する。
- ・ 実行可能な治療選択肢が特定できるように、2型糖尿病が骨の健康に与える悪影響を調べる。

### 主な共同研究者：

エドラリン・ルーカス博士、スティーブン・クラーク博士：オクラホマ州立大学栄養科学科（米国）

クリス・ダーディック博士：米国農務省農業研究局アパラチア果実研究所（米国）

ロバート・シヘビッツ博士：オクラホマ大学化学科（米国）

エリザベス・レンディナ＝ルーディ博士：バンダービルト大学整形外科（米国）

ミスティ・レイバ博士：オクラホマ大学健康増進科学科（米国）

### 資金提供：

国立衛生研究所（NIH）、米国農務省（USDA）

オクラホマ科学技術振興センター、オクラホマ農業試験所

カリフォルニアプルーン協会

チェリーマーケティング協会

### ブレンダ・スミス博士について

ブレンダ・スミスは運動生理学を学んだあと、オクラホマ州立大学で人間栄養学の PhD 学位を取得。その後、博士研究員として栄養学と骨代謝の研究に従事。現在は同大学でジョン・アンド・スー・テイラー記念教授。2009年、研究業績に対してリージェント研究卓越賞を受賞。