

## オステオカルシンが動脈硬化進展と次世代の生活習慣病発症に及ぼす影響

近藤, 皓彦

<https://doi.org/10.15017/1931830>

---

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (歯学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :



氏 名	近藤 皓彦			
論 文 名	オステオカルシンが動脈硬化進展と次世代の生活習慣病発症に及ぼす影響			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	重村 憲徳
	副 査	九州大学	教授	前田 英史
	副 査	九州大学	教授	山下 喜久

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

オステオカルシン (osteocalcin, OC) は骨芽細胞から分泌される非コラーゲン性骨基質タンパク質であり、分子内の 3 つのグルタミン酸残基の  $\gamma$ -カルボキシル化状態によって、GlaOC (全てカルボキシル化) と GluOC (非(低)カルボキシル化) に分けられる。OC の大部分は GlaOC としてヒドロキシアパタイトと結合して骨基質中に局在するが、一部は骨リモデリングの過程で溶出し、GlaOC あるいは GluOC として血液中を循環している。近年、この OC がホルモン様に作用し、糖脂質代謝を改善するという報告がなされた。そこで本研究では、OC の動脈硬化進展への影響について検討し、次に、妊娠中の母体に OC を投与して生まれた仔マウスの生活習慣病発症への影響について検討した。

動脈硬化誘発飼料で飼育した雌マウスに GluOC の腹腔内投与を行った結果、非投与群に比して、総コレステロール値、LDL-C、および LDL-C/HDL-C 比の顕著な改善が認められた。また、肝臓と脂肪組織において、コレステロール代謝に関わる核内受容体 LXR $\alpha$  (Liver X receptor  $\alpha$ ) およびその下流遺伝子の発現、血清中 NO (nitric oxide) 濃度の上昇が認められた。次に、正常ヒト大動脈血管内皮細胞に GluOC を添加したところ、eNOS (endothelial NO synthase) のリン酸化が亢進し、NO 産生が上昇した。GlaOC ではこれらの効果は認められなかった。以上の結果より、GluOC は、少なくとも eNOS/NO を介して動脈硬化抑制作用を発揮する可能性が示唆された。

次に、妊娠マウスを普通食 (ND) 摂取群と高脂肪食 (HFD) 摂取群とに分け、それぞれの群に生理食塩水もしくは GluOC を毎日経口投与した。出産後 24 日で離乳させた仔マウスを、さらに ND 摂取群と HFD 摂取群とに分けて飼育を行い、雌雄別に解析した。この結果、妊娠母体の HFD 摂取は、仔マウスが ND を摂っていれば特に顕著な影響を及ぼさなかったが、HFD を摂取した場合には、肥満やインスリン抵抗性、耐糖能低下が誘導された。この現象は、妊娠母体が GluOC を摂取することで改善された。さらに、この GluOC による仔マウスへの効果には雌雄差があることが分かった。以上の結果より、妊娠母体の栄養状態が仔の糖脂質代謝に大きく影響を与えること、また、GluOC が世代を超えた糖脂質代謝改善作用を発揮することが明らかとなった。これらの知見には新規性があり、博士 (歯学) の学位授与に値する。