

愛宕臨床栄養研究会（ACNC）第63回学術研究会

——骨と生活習慣病——

日 時：平成20年6月13日 午後6時-7時30分

会 場：東京慈恵会医科大学 西新橋校 5階講堂

司 会：吉田 久子（東京慈恵会医科大学附属病院栄養部）

演題：骨太でも折れる原因発見ービタミンB・葉酸不足によるコラーゲン老化のメカニズムー

東京慈恵会医科大学整形外科学講座

齋藤 充

近年、大規模コホート研究から、骨密度が高くても骨折する（骨太でも骨折する）患者さんが多く存在することが明らかとなった。従来、当たり前のようには考えられていた「骨密度＝骨の強さ」の図式は成り立たなくなっている。こうした事実を受けて、米国 NIH（国立衛生研究所）は「骨粗鬆症は骨強度の低下する疾患であるが、骨の強度は骨密度のみでは説明できない」と世界に発信した。この際、骨密度（骨量）以外に、骨の強度を左右する因子として「骨の質」の重要性が初めて打ち出された。しかし、この当時、「骨の質」の本態は明らかにされていなかった。

我々は、「骨の質」を規定する因子が、「コラーゲン蛋白」であることを世界に先駆け報告した。骨といえば、カルシウムなどのミネラル成分が思いつく、しかし、骨の体積の半分はコラーゲン蛋白で占められている。このため、骨は「鉄筋コンクリート」に例えることができる。すなわち「コンクリート＝カルシウム」で、「鉄筋＝コラーゲン」である。粗悪な鉄筋からなる建造物の耐震強度は低下することからも、骨におけるコラーゲンの重要性は明らかである。実際の建築においては、隣り合う鉄筋同士は耐震強度を増すために、互いを結びつける「梁」を打ち込み結びつける。コラーゲンにも同じような構造体が形成される。隣り合うコラーゲン同士を強固に結びつける「架け橋＝架橋」という化学結合が梁に相当し、骨の強さを保っている。

我々は、独自にコラーゲン架橋の網羅的分析装置を開発し、骨粗鬆症や糖尿病、動脈硬化症例における骨折リスクの増大に、コラーゲンの架橋異常が関与していることを報告してきた。さらに、コラーゲン架橋には、「骨を強くする善玉架橋（成熟型）」と、「骨を弱くする悪玉架橋（老化型）」があることを見だし、善玉・悪玉バランスの破綻（過老化状態）をきたすと、骨密度が高くても骨折することを初めて明らかにした。

こうしたコラーゲンの過剰老化をもたらす原因として、動脈硬化や心血管イベントの危険因子として知られる、ホモシステインの増加が関与していることを見出した。ホモシステインは食事から摂取されたメチオニンの中間代謝産物である。ホモシステインを速やかに代謝させるためには、ビタミンB群、葉酸を充足しておくことが重要である。これら栄養素の不足により組織中のホモシステイン濃度は上昇し、酸化ストレスの増大を招き、骨や血管のコラーゲンに架橋異常（過老化）をもたらす。こうした患者群に対しては、骨密度ではなく「骨質の改善」を行う必要がある。すでに、国内の大規模研究から、ホモシステイン低下療法として知られるビタミンB12、葉酸の補充療法により、骨折リスクが8分の1に低下することが示されている。

さらに骨密度に頼らない骨折予測マーカーの確立が求められている。コラーゲンの異常は、骨密度測定では検査できない。そこで我々は、血液や尿中のコラーゲン悪玉架橋測定が、骨折予測マーカーとして活用できないか、10年間の前向き研究を行った。その結果、尿中悪玉架橋が高値の症例では、骨密度が高くても骨折することを見いだした。我々の一連の研究成果は、nature 関連雑誌にも取り上げられ、世界的な研究の広がりを見せて

いる。

現在、骨粗鬆症の診断・予防・治療は、骨密度から骨質へと大きなパラダイムシフトが起こっている。「コンクリート（カルシウム）」ばかりに目を向けるのではなく、「鉄筋（コラーゲン）の老化」

に目を向ける時代になってきている。本講演では、慈恵発のビタミンB研究と、コラーゲン研究について理解を深めていただくとともに、コラーゲンのアンチエイジングとしてのビタミンB、葉酸充足の必要性を指摘したい。