

## 学 位 論 文 要 旨

### 閉経後骨粗鬆症に対するシャークプロテインの効果 Effect of shark protein on the progression of postmenopausal osteoporosis

応用生命科学専攻 生物機能化学大講座  
上原一貴

サメは、食物連鎖の頂点に立つ高次捕食者であり、マグロ延縄漁において混獲されている。サメのヒレは中華料理の高級食材であり、混獲されているサメの大部分はヒレのみを得た後、海洋投棄されている。すなわち、サメの商品価値はヒレに依存しており、それ以外の部分は重要視されてこなかった。日本において、サメは宮城県気仙沼港に集約的に水揚げされており、ヒレは中華食材、肉は魚肉練り製品の原料、軟骨は機能性食品であるコンドロイチン硫酸の原料、皮は服飾品の革や機能性食品のコラーゲンの原料として利用されている。しかし、魚体の 50%を占める肉部分(シャークプロテイン)の価格が安価であることから、魚価が低く、その高付加価値化が望まれている。そこで本研究では、シャークプロテインの食理機能を明らかにするために、閉経後骨粗鬆症への効果を検討した。

日本は超高齢社会を迎え、平均寿命は約 80 歳と延び、運動器を長期間使用し続ける時代を迎えている。そこで、日本整形外科学会が 2007 年に提唱したのが「ロコモティブシンドローム(locomotive syndrome)」である。ロコモティブシンドロームは行動範囲を著しく狭め、寝たきりにならざるを得ないなど、クオリティ・オブ・ライフ(QOL)の低下をまねく。ロコモティブシンドロームの主因の一つが骨粗鬆症であり、その患者数は 1070 万人と推定され、今後さらに増加すると考えられている。骨粗鬆症は、骨強度の低下によって骨の脆弱性を亢進し、骨折危険率の増大した疾患と定義されている。骨強度は、約 7 割が骨量によるものであり、残りの約 3 割が骨質によって規定されており、骨強度の損失と骨折リスクの増加を特徴とする疾患である。現在の閉経後骨粗鬆症の治療法としてエストロゲン補充療法やビスフォスフォネート製剤が挙げられるが、エストロゲン補充療法では乳ガンおよび子宮ガン発症の危険性があり、ビスフォスフォネート製剤の利用

では食欲減退が報告されている。そのため、副作用の少ない機能性食品への期待は高い。

そこで、シャークプロテインの閉経後骨粗鬆症における骨密度改善効果に関する作用機構の解明を目的とし、卵巣摘出(OVX)ラットへのシャークプロテイン投与による骨密度改善効果の検証、OVXラットへのシャークプロテイン加水分解物(SPH)投与による骨密度改善効果の検証、破骨細胞へのSPHによる分化抑制効果の検証および破骨細胞へのSPHの再分画物による分化抑制効果の検証を行った。

閉経後骨粗鬆症モデルであるOVXラットにシャークプロテインを投与した結果、二重エネルギーX線吸収測定法(DEXA)による大腿骨骨密度測定において、近位部および遠位部で骨密度を増加させることが示された。また、X線CTによる大腿骨骨密度測定により、近位部は、皮質骨の骨密度の増加によるものであり、遠位部は、海綿骨の骨密度の増加によるものであることが示された。よって、シャークプロテインが閉経後骨粗鬆症改善に有効であることが示唆された。そこで、シャークプロテイン中の骨粗鬆症抑制効果をもつ生理活性ペプチドの探索を行うため、シャークプロテインを酵素により加水分解し、SPHを調製した。OVXラットに対してSPH投与による骨密度改善効果を検証した結果、DEXAによる大腿骨骨密度測定において、遠位部の骨密度を増加させることが示された。そのため、エストロゲンと比べ劇的ではないがSPHが閉経後骨粗鬆症改善に有効であることが明らかになった。骨密度の増減は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスの変化によって引き起こされる。閉経後にエストロゲン欠乏状態になると破骨細胞数が増加し、骨吸収が盛んに行われる。そこで、SPHが骨吸収に関与する破骨細胞に直接的な効果を示しているかを検証するために、Wistarラットの大腿骨から採取した骨髄細胞および前破骨細胞であるBALB/cマウスの腹水由来マクロファージ細胞株(RAW264)を用い、SPHによる成熟破骨細胞への分化抑制効果について検証を行った。その結果、SPHは、活性型ビタミンD誘導性破骨細胞分化およびRANKL誘導性破骨細胞分化を有意に抑制し、破骨細胞に直接的に作用し、分化を抑制していることが示唆された。そこで、SPH中のどの成分が破骨細胞分化抑制効果を持つのか検証するため、逆相クロマトグラフィーにより6つに分画(P1-6画分)し、破骨細胞分化抑制実験を行った。その結果、P3、P4およびP6画分の構成成分であるIle、LeuおよびTrpが破骨細胞の分化を抑制した。よって、シャークプロテインの閉経後骨粗鬆症に対する効果は、シャークプロテイン中に含まれる遊離のアミノ酸であるIle、LeuおよびTrpが破骨細胞の分化を抑制することによって、骨吸収を減少させ、骨密度の増加につながったことが示唆された。

以上の結果より、シャークプロテインは、閉経後骨粗鬆症の骨密度改善効果を示す機能性食品として期待でき、高付加価値が望める食材であることが明らかとなった。