



博士(人間科学)学位論文 概要書

ベッドレストによる微小重力が  
引き起こす骨量減少機構

2001年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

金 昌 宣

指導教授 太田 富貴雄

## 概要書

骨は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を常に繰り返す（リモデリング）活発な組織である。この骨リモデリングでは、骨吸収と骨形成との間に共役関係が存在し（カップリング）、両過程間の動的平衡状態により骨の構造や強度が一定に維持される。骨粗鬆症や卵巣摘出患者などではこの動的平衡が崩れて、骨吸収優位の骨代謝回転亢進が生じ（アンカップリング）骨量減少を引き起こす。骨は身体の支持機関であり、適度の運動や機械的負荷は骨量を増加させるが、宇宙飛行のような微少重力環境下では急激な骨量減少を引き起こし、臨床的には廃用性骨萎縮または廃用性骨粗鬆症としても知られている。この微少重力による骨量減少機構の解明のため多くの研究が行われてきたが、その病態生理および詳細なメカニズムには未だ不明な点が多い。宇宙の微少重力環境の擬似実験として、対人間のベッドレスト実験が行われている。本研究では、微少重力が骨代謝に及ぼす病態生理を明らかにする目的で、健常男性 18 人（ $23.7 \pm 5.1$  歳）に  $-6$  度ヘッドダウンティルティング head down tilting ベッドレストを行い、微少重力環境による 1) 骨量減少機構の解明、2) 骨量減少における 2 型の存在、3) 骨吸収の日内リズムの解明を試みた。

その結果、20 日間のベッドレストによる急激な骨量減少は荷重骨に著しく、海綿質・皮質共にそれぞれ 0.9%、0.4% の骨量減少が生ずることが明らかとなった。骨代謝マーカーの分析から、この骨量減少は骨形成の抑制よりは、破骨細胞の活性を伴う骨吸収の亢進によることが推察された。また、末梢血単球からのインターロイキン interleukin (IL) -1、IL-6、腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  の過剰産生が認められ、同一サイトカインの mRNA も過剰発現することから、微少重力環境下での破骨細胞の活

性や骨吸収亢進にこれらの骨吸収性サイトカインが強く関与していることが認められた。さらに、末梢血単球での Ca 感知性受容体 Calcium sensing receptor (CaSR) の過剰発現が認められたことから、骨吸収性サイトカインの過剰産生には、血中  $Ca^{++}$  上昇に伴う CaSR 過剰発現を介することが推察された。

一方、先行研究では、宇宙飛行後の骨量減少には各飛行士間で差が激しく、同一実験においても一部の飛行士では骨量減少を認めないとの相違した結果が示唆されており、一定の見解は得られていない。本研究においても被験者間の差が認められる。今までは、このような差を、単に宇宙飛行の期間、方法などに対する個人差によるものとして考えられてきた。しかし、骨量減少は多因子性疾患であり、複数の環境因子と遺伝的因子の相互作用によって起こる可能性がある。すなわち骨量減少になりやすい遺伝的素因を保持する者は、同一の環境因子に暴露されても、他より骨量減少を生じやすくなるという考え方である。そこで、ベッドレスト実験の結果を個人差に焦点をあて、詳しく再分析を行った結果、2 型の骨吸収パターンの存在を見出した。骨芽・破骨細胞が共に活性化された高骨代謝回転状態で骨量減少を引き起こし、主に海綿骨での骨量減少が認められる A 型と、骨芽・破骨細胞活性は変化せず、海綿骨と皮質骨の両方で各同量の骨量減少が認められる B 型で、この B 型の骨量減少機構はメカノセンサーである骨細胞の活性化を介し骨間質での骨量減少を生ずる、すなわち骨細胞性骨溶解を起こすことが示唆された。この異なる骨量減少機構には遺伝的因子の強い関与が推測されることから、遺伝子多型性を vitamin D receptor (VDR), estrogen receptor (ER) について検討を行った。しかし、本研究で分析した遺伝子多型では結論が得られず、他の遺伝子多型を含む、今後更なる詳細な検討が必要と考えられた。

また、骨代謝には夜間から早朝にかけて骨吸収・形成が共に亢進し、日中に低下する、という日内リズムの存在が示唆されている。そこで、ベッドレストを負荷するこ

とにより、すなわち身体活動の抑制だけではなく、身体への重力を排除し、微小重力環境を与えることにより、この骨吸収の日内リズムが変化するか否かを検討した。その結果、14日間のベッドレスト群と対象群で、同様の日内リズムを示すことが明らかになった。これらから、この日内変動リズムは身体活動や荷重の有無、すなわち外的因子によるものでなく、その他の内的因子や覚醒リズムを含む生体リズムによって維持されている可能性が示唆された。