



博士（人間科学）学位論文 概要書

大豆ゲニステインとレジスタンス走行運動
の骨量減少抑制作用

2002年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

中嶋 大渡

指導教授 太田 富貴雄

退行性骨疾患である骨粗鬆症は骨量の減少を主たる病態とする骨の疾患であり、老年者に多発して骨折の危険を高め、自力での移動困難、寝たきり状態、痴呆等の直接・間接的原因になり、QOLの低下を引き起こす重要なきっかけとなることから、高齢化社会においてその予防、治療方法の改善、開発は急務である。

骨粗鬆症の大部分を占める閉経後骨粗鬆症に対しては、エストロゲンの補充療法(HRT)が最も効果のある治療法であるが、その生殖器官への副作用などが懸念され普及率は低い。

自然界に存在する大豆イソフラボンなどの植物性エストロゲンは、エストロゲンレセプターに結合することによってエストロゲン作用を修飾する(Chemoprevention Branch and Agent Development Committee 1996)。イソフラボンは他にもいくつかの生活習慣病に対する予防効果が期待される機能性食品因子で(Goldwyn 2000)、骨に対してはエストロゲン減少による骨量減少を抑制し、しかも子宮などに影響を及ぼさないことが明らかとなってきた(Ishimi 1999)。その一方で、エストロゲンに比べて骨量減少抑制効果が遙かに弱いことも明らかにされている。HRTと運動を併用することによって骨量減少がより効果的に抑制されることから(Kohrt 1995)、イソフラボンの骨量減少抑制効果を増強させ、実用に供するための一つの手段として身体運動との併用が考えられる。身体運動等による物理的負荷は骨量を増加させ(Frost 1992)、骨に対して直接抵抗をかけるレジスタンス運動はより効果的である(Heinrich 1990)。骨に対して十分に負荷をかけることができるレジスタンス走行運動は通常の走行運動に比べて骨量を増加させる作用が強いものと思われるが、検討例は少なくその詳細な骨量増加効果も明らかではない。

そこで、本研究では 1)エストロゲン、イソフラボンゲニステインそれぞれの卵巣摘出閉経後骨粗鬆症モデルラットに及ぼす骨減少抑制効果の確認、 2)ゲニステイン投与

と組み合わせてその骨量減少抑制効果を増強させる運動様式の確定と開発を行うための、レジスタンス走行運動と持久的走行運動の骨粗鬆症モデルラットに及ぼす骨量減少抑制効果の比較、3)ゲニステインのエストロゲン欠乏性骨減少抑制効果がレジスタンス走行運動によって増強するか否かの検討を試みた。

その結果、卵巣摘出による骨量減少に対してエストロゲン投与により有意な骨量減少抑制効果が見られ、同時に卵巣摘出によって生じた諸臓器重量の低下、ペアフェッド時の体重増加に対しても有意に抑制的に働いた一方で、ゲニステイン投与によってもエストロゲン減少によって亢進した骨吸収が抑制され、骨量減少が抑えられたが、諸臓器、体重制御に対しては影響が見られなかった。このことから大豆イソフラボンの選択的骨量減少抑制作用の可能性が示唆された。また、ゲニステインは卵巣摘出4週間後からの投与では骨量減少を抑制しなかったが、卵巣摘出直後の骨吸収が亢進している状態では骨量減少を抑制したことから、骨吸収の亢進した重度の骨粗鬆症モデルにおいてよりゲニステインの効果が見られることが推察された。

次に小動物用トレッドミルを用い、ラットに100グラムのおもりを背負わせ荷重し、登坂角度を上げることによってレジスタンスを強めた走行運動を繰り返し行わせることにより、レジスタンス走行運動のモデル化を試みた。この運動を卵巣摘出ラットに負荷し、持久的な走行運動と比較することによりそれらの異なる運動様式による骨代謝に及ぼす影響の相違を骨密度、骨強度、及び血、尿中の骨代謝マーカーから検討した結果、レジスタンス走行運動は持久走行運動に比べて同じ運動時間でより骨吸収を抑制し、骨量減少を抑制することが示された。また後背部に重力負荷をかけることにより持久走行運動では効果のなかった腰椎の骨量減少も有意に抑制し、レジスタンス走行運動の有効性が示された。

最後にそのレジスタンス走行運動とゲニステイン投与との相加的骨量減少抑制効果

を低カルシウム食摂取卵巣摘出ラットについて検討したところ、ゲニステイン単独の骨量減少抑制効果はレジスタンス走行運動のそれとほぼ同程度に見られ、ゲニステイン投与とレジスタンス走行運動を同時に負荷した結果、卵巣摘出性骨量減少抑制効果がより強く現れ、それぞれの効果が互いに拮抗することなく相加的に作用することが見いだされた。この結果を人に応用することにより、日常的な大豆ゲニステイン摂取とレジスタンス走行運動を併用することによる閉経後骨粗鬆症予防、改善効果も期待され、高齢社会における退行性骨疾患の予防、改善を通じて、老年者の心身の健康と体力及びQOLの維持・向上に寄与するものと思われる。