



博士 (人間科学) 学位論文 概要書

食物繊維キトサンの長期摂取が引き起こす卵巣  
摘出ラットの骨量減少

**Deleterious Effects of Dietary Fiber Chitosan on  
Bone Loss in Ovariectomized Rats Fed a Low Ca  
Diet**

2003年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

楊 筑雅

Yang, Chu-Ya

研究指導教員：太田 富貴雄 教授

「ヒトの消化酵素で消化されない食物中の難消化性成分の総体」と定義される食物繊維は、その特異な化学構造と保水性、ゲル化能、吸着能などの物性により、消化管腔内で栄養素やその他の物質と相互作用を行い、結果的に生体内の生理、生化学的機能に影響を及ぼすことが知られている。現在、食物繊維は糖質・タンパク質・脂質・ミネラル・ビタミンにつづく第6の栄養素として評価され、また特定保健用食品として広く利用されている。その中で、不溶性食物繊維の一種でカニやエビの殻の主構成成分であるキチンから調製されるキトサンは、アルカリでゲル化する性質を介して消化管からの食事脂肪の吸収を阻害する作用があり、コレステロール低下作用、体脂肪蓄積抑制作用を示すことが報告されている。その一方で、キトサンのキレート作用や吸着作用などにより、カルシウムの腸管吸収を阻害するとの報告もなされている。食事カルシウムの吸収阻害が長期間継続すると、カルシウムの慢性的摂取不足や閉経による骨吸収の亢進時には骨量減少を引き起こす可能性が推測されている。女性では閉経に伴いエストロゲンの分泌が低下する。エストロゲン不足は骨吸収を高めるだけでなく、脂質代謝にも影響を及ぼし、高脂血症や肥満になるリスクも高まる。従って、閉経後女性において、閉経に伴う骨量減少を抑制し、血中コレステロールの上昇を抑え、更には体脂肪の増加を防いで体重を適正に維持することが健康の維持・増進に関する重要な課題となる。

現在、キトサンはダイエット補助食品として広く用いられている。しかし、コレステロール上昇抑制や肥満予防を目的としてキトサンを使用する閉経後女性の骨量にキトサンの長期摂取がどのような影響を与えるかは未だ殆ど検討されていない。そこで、本研究では1)長期的なキトサン摂取が卵巣摘出閉経後骨粗鬆症モデルラットの血中コレステロールならびに肥満抑制効果の有効性の確認、骨量に対する影響、2)キトサンの長期摂取が引き起こす骨量低下機構の解明、3)キトサンの長期摂取が引き起こす骨量低下に対するビタミンCまたはカルシウム添加時の予防効果などの検討をそれぞれ試みた。

その結果、キトサンの長期摂取は卵巣摘出ラットにおいて血清総コレステロール低下作

用及び腹腔内脂肪の蓄積を有意に抑制する一方、大腿骨骨密度、骨強度を減少させ、骨粗鬆症の進行を助長する可能性を新たに見出した。また、本研究では、先行研究と違ってコレステロール無添加飼料を使用したことから、キトサン摂取群で観察された血清コレステロール上昇抑制は内因性コレステロールの腸肝循環が一部阻害されることによる可能性が大きい。その作用機構の詳細についてはさらなる研究が必要である。

次に、キトサンの長期摂取が引き起こす骨量低下機構を骨代謝マーカー、カルシウム調節ホルモン、カルシウムならびにリンの出納、十二指腸に存在するカルシウム吸収に関連する vitamin D receptor (VDR), vitamin D dependent calcium binding protein (CaBP D9K) mRNA の発現、カルシウムの腸内吸収に強く関与する盲腸内有機酸などの量的変動から検討した。その結果、カルシウムの腸管吸収についてキトサン摂取群と対照群の差が見られなかったのに対し、キトサン摂取はリンの腸管吸収を有意に減少させた。また、骨量が減少したキトサン摂取群では、尿中カルシウム排泄の増加と血中カルシウム値の低下が見られ、PTH 及び  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が有意に増加した。それに伴って、キトサン群の十二指腸 CaBP D9K と VDR mRNA レベルも有意に増加した。そして、キトサン摂取群では骨吸収すなわち骨からのカルシウム流出の度合を反映するデオキシピリジノリンの尿中排泄量が増加する傾向が見られた。これらの結果から、キトサンの長期摂取による骨量減少はカルシウムの吸収が阻害されるというより、尿中へのカルシウム排泄が促進され、低カルシウム血症を伴う骨吸収の亢進に基づくことが示唆された。また、キトサンによるカルシウムの尿中排泄増加はリンの吸収阻害作用を介して発現する可能性も示された。一方、キトサン摂取群の盲腸内有機酸が増加したにもかかわらず、盲腸内 pH が低下しなかったことから、カルシウムの盲腸からの吸収が促進される可能性は少ないことが示された。それに対して、血中  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の上昇を介して、カルシウムの能動輸送に関与する VDR 及び CaBP D9K mRNA が増加した結果、キトサン摂取がビタミン D の吸収阻害ないしは腸管上皮組織の損傷を介してカルシウムの腸管吸収に影響を及ぼす可能性のないことが示された。

最後に、キトサン摂取による骨量減少がビタミン C 及びカルシウムの添加により軽減できるか否かについて検討したところ、ビタミン C は尿中へのカルシウム排泄を抑制することによってキトサン摂取が引き起こす骨量減少を軽減し、カルシウム補充はカルシウムの体内保留量を増やし、キトサン摂取による低カルシウム血症を改善することによって、骨吸収を抑制し骨量を維持することが示された。

現在、キトサンは肥満、高脂血症など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ある。我々の結果から、閉経後女性や高齢者がキトサンを摂取する際には、カルシウムやビタミン C の摂取を増加するなどして骨量減少を招かないように十分注意する必要があることが示された。