- 2) M. Hyodo & Y. Hayakawa: "Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine", ed. by P. Herdewijn, Wiley, 2008, Chapt. 13.
- 3) M. Hyodo & Y. Hayakawa: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 2089 (2004).
- 4) D. K. R. Karaolis, M. H. Rashid, R. Chythanya, W. Luo,

- M. Hyodo & Y. Hayakawa: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 1029 (2005).
- 5) D. K. R. Karaolis *et al.*: *J. Immunology*, **178**, 2171 (2007); *Infec. Immun.*, **75**, 4942 (2007).

(早川芳宏, 名古屋大学大学院情報科学研究科)

果物で骨粗鬆症を予防できるか？

ミカンと骨の新たな関係

骨粗鬆症は、全身の骨量（骨の強さを規定する量的因子の総称）の減少と骨の内部構造や質の変化により、骨折が起こりやすくなる病気である。骨量は成長とともに増加し、30歳代までに最大骨量に達した後、加齢により減少していくが、特に女性では閉経をむかえる40～50歳代に急激な骨量の減少がみられる。骨はヒトの身体を支える支柱としての役割だけでなく、ヒトの体内でカルシウム代謝を担う中心的な役割を果たしている。このため、骨は成長期以降も常に骨吸収（骨が破壊され、血中にカルシウムイオンが放出されること）と骨形成（新たな骨が産生されること）を繰り返しており、骨吸収と骨形成のバランスがとれている場合には骨量は維持されるが、骨吸収量に見合う骨形成が行なわれない場合には骨量は減少してしまう。

骨粗鬆症は加齢とともに増加する老年病の一つであるが、栄養摂取状況や運動などの生活習慣とも深く関連しており、生活習慣病の一つとも考えられている。骨の形成や維持には多くの栄養素が関連しているが、ヒトを対象とした疫学研究で骨粗鬆症との関連や、骨粗鬆症に関連した骨折の予防効果が確立されている栄養素は多くなく、現在までの疫学研究の成果から、適度なカルシウムとビタミンDの摂取が有用と考えられている。

ところで、カルシウムの供給源としては乳製品や魚・豆類などの寄与が大きいですが、これら食品の摂取量が多いと骨は大丈夫かという点必ずしもそうとは限らない。特に肉類の摂取量が多い欧米型のような食事習慣では問題となる場合がある。これはカルシウム・パラドックスともいわれるが、骨の健康にはカルシウム以外の他の栄養摂取状況が大きく関わっているためである。十分な量のカルシウムの摂取が重要であることはいうまでもないが、WHO（世界保健機関）とFAO（国際連合食糧農業機関）が2003年に発表した報告書「Diet, Nutrition and

the Prevention of Chronic Diseases」⁽¹⁾では、動物性タンパク質の過剰摂取による含硫アミノ酸が代謝性アシドーシスを誘発し、その結果、骨吸収が盛んになり骨に悪影響を及ぼすとしている。これを防ぐためには、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのカチオンの摂取が重要とされている。果物・野菜にはカリウムなどのミネラル類が豊富に含まれており、代謝性アシドーシスを平衡化すると考えられている。また果物・野菜は、骨基質の重要な成分であるコラーゲンを生合成する上で必須な栄養素となるビタミンCの重要な供給源でもある。

このようなことから、先のWHO/FAOの報告書では、骨粗鬆症に関連した骨折の予防には、果物・野菜の摂取量を増やすことも重要だろうとしている。近年、果物や野菜の摂取量と骨に関する疫学研究の論文は枚挙に遑がなく、成長期の子供や成人、また高齢者など、様々な年齢層を対象にした調査において、果物の摂取量が多いほど骨密度が高いこと、また骨折のリスクを低減することが多く報告されている。

以上述べたように、果物・野菜の摂取が骨の健康に役立つことが多くの疫学研究から示されているが、骨代謝に影響するのはビタミン・ミネラル類だけだろうか？果物・野菜にはフラボノイドやカロテノイド類が豊富に含まれており、近年、これら植物性二次代謝産物の骨に及ぼす影響が検討されている。大豆に多いイソフラボンの効果はよく知られているが、日本の代表的な果物であるミカンに特徴的に多く含まれている機能性成分の骨粗鬆症に対する予防効果の可能性について述べてみたい。

高脂血症治療剤として広く世界中で使われているスタチン系薬剤はコレステロールの生合成を抑制することで血中コレステロール値を低下させるが、マウスに投与すると骨形成が上昇したとする論文が1999年に報告された⁽²⁾。その後、多くの疫学研究が行なわれ、スタチン系

図 1 ■ ミカんに特徴的に多い成分

薬剤を服用している人はそうでない人に比べて大腿骨頸部や腰骨などの骨折リスクが有意に低いことが明らかになった。一方、ミカンなどの柑橘類にはヘスペリジンやナリンギンなどのフラボノイドが豊富に含まれているが(図 1)、これらのフラボノイドにもコレステロール生合成阻害作用のあることがすでに明らかになっている。そこで、骨代謝に及ぼす影響が培養細胞や骨粗鬆症モデル動物を用いて検討された。その結果、ヘスペリジン・ナリンギンには骨芽細胞を活性化させ骨量の減少を抑制する作用のあることが明らかにされた^(3, 4)。

また、ミカンにはカロテノイド色素の一種である β -クリプトキサンチンが特徴的に多く含まれている。近年、 β -クリプトキサンチンの骨代謝に及ぼす影響について、実験研究の結果が報告されている。大腿骨を用いた培養実験では、 β -クリプトキサンチンが骨代謝マーカーであるアルカリホスファターゼの活性上昇作用や骨中のカルシウム含量を高める作用のあること、また破骨細胞の骨吸収を抑制することが明らかにされている^(5, 6)。興味深いことに、 β -クリプトキサンチン以外のカロテノイドではこのような作用は認められなかった。

一方、筆者らはミカンの主要産地である静岡県の日岡町で、ミカンの摂取がどのような健康影響を及ぼすかを明らかにするため、住民約 1,000 人を対象にした栄養疫学調査(三ヶ日町研究)を平成 15 年度から継続的に実施している。これまで、血清カロテノイドレベルと骨密度との関連を解析した疫学研究報告は皆無であったため、三ヶ日町研究においても平成 17 年から骨密度調査を開始した⁽⁷⁾。ベースラインデータを用いて解析したところ、閉経女性では β -クリプトキサンチンの血中濃度が高い人ほど骨密度が高く、また骨密度低値出現のリスク

が有意に低いことが明らかになった。これらの関連はビタミン・ミネラルなどの影響を統計学的に取り除いても有意であったことから、 β -クリプトキサンチンは骨代謝に対して何らかのプラスの影響を及ぼしているものと考えられる。また、ミカンの高摂取グループ(平均で 1 日あたり 3 個)でも同様のリスク低下が認められた。一方、男性や閉経前の女性ではこのような有意な関連は認められず、また β -カロテンやリコペンなど β -クリプトキサンチン以外のカロテノイドではこのような有意な関連は認められなかった。この調査結果から、 β -クリプトキサンチンの豊富なミカンの摂取が閉経に伴う骨密度低下に対して予防的に働いている可能性が示唆された。

これまでカロテノイドの血中レベルと骨密度との関連に着目した疫学研究のデータはほとんど報告がなかった。これは、ビタミン A の過剰摂取が逆に骨折のリスクを上げるという研究結果が多く報告されていたためかもしれない。 β -クリプトキサンチンはプロビタミン A としての機能だけでなく、生体内で他のカロテノイドにはみられない何らかの特徴的な生理機能を有しているのではないかと考えられる。

- 1) WHO: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Ser. 916 (2003).
- 2) G. Mundy *et al.*: *Science*, **286**, 1946 (1999).
- 3) R. W. Wong & A. B. Rabie: *J. Orthop. Res.*, **24**, 2045 (2006).
- 4) H. Chiba *et al.*: *J. Nutr.*, **133**, 1892 (2003).
- 5) M. Yamaguchi & S. Uchiyama: *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1188 (2003).
- 6) M. Yamaguchi & S. Uchiyama: *Mol. Cell. Biochem.*, **258**, 137 (2004).
- 7) M. Sugiura *et al.*: *Osteoporosis Int.*, **19**, 211 (2008).

(杉浦 実, 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構果樹研究所)