卵巣摘出した骨粗鬆症ラットにおける ビタミンKによる骨量への影響

鹿児島大学医学部整形外科

亀澤 克彦・伊藤 博史

酒 匂 崇

鹿児島大学医学部口腔病理

仙 場 伊知郎

The Effect of Vitamin K₂ on Bone Mass in Ovariectomized Rats

by

Katuhiko Kamezawa, Hiroshi Ito and Takashi Sakou

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of medicine, Kagoshima University

Ichiro Senba

Department of Oral Pathology, Faculty of dentistry, Kagoshima University

The effect of vitamin K₂ on bone mass of osteoporotic middle-aged female rats induced by ovariectomy was studied. OVX or Sham operations were performed at day 0. Vitamin K₂ (Note to Author Please confirm which dose of vit K₂ was given) was orally administered for 7 or 14 weeks and the rat was then sacrificed. After resecting the proximal tibias, X-ray pictures were taken and the bone area of each proximal tibial metaphysis was measured by computer.

In experiment 1, in which vitamin K₂ was given during the whole experimental period of 7 or 14 weeks, vitamin K₂ did not inhibit the decrease in bone mass induced by ovariectomy.

In experiment 2, in which no drug was administered for the first seven weeks, followed by vitamin K₂ administration for the second 7 week period, vitamin K₂ did not inhibit the decrease in bone mass.

In conclusion, vitamin K₂ did not influence the bone mass of the osteoporotic rats induced by ovariectomy.

Key words : osteoporosis (骨粗鬆症), ovariectomy (卵巣摘出術), vitamin K₂ (ビタミンK₂), bone mass (骨量)

はじめに

ビタミンKは古くから血液凝固能を促進させる物質として知られていたが、近年骨代謝との関連が注目されてきている¹⁾。今回我々は、経産ラットにビタミンK₂を投与し、ビタミンK₂の骨粗鬆症に対する予防あるいは、治療効果を検討したので報告する。

対象および方法

7～8ヵ月齢経産S-Dラット61匹を各群5～7匹の全11群に分け、手術後ビタミンK₂を全期間投与する予防投与実験と、経過途中から投与開始する治療投与実験を行った。

予防投与実験は、sham手術群(卵巣非摘出群)ではビタミンK₂非含有食を7週あるいは14週投与後解

図1-a 予防投与と実験におけるプロトコル

図1-b 治療投与と実験におけるプロトコル

剖した。OVX 群（両側卵巣摘出群）ではビタミン K_2 非含有食およびビタミン K_2 を 1.4mg/kg/day あるいは、14mg/kg/day 投与後、7 週、14 週で解剖した（図1-a）。

治療投与実験は、OVX 群で7 週間ビタミン K_2 非含有食を投与して骨量減少の状態を作製した後、8～14 週の間は、ビタミン K_2 非含有食、ビタミン K_2 1.4mg/kg/day あるいは、14mg/kg/day 含有食を投与し、14 週で解剖した（図1-b）。

摘出した脛骨近位を前額面で切りだし、アルコール固定、次にアセトン置換後、リゴラック包埋した。このブロックを、150 μ m に薄切片、ソフテックス線にて撮影した。これを、コンピュータに取り込み、画像処理後、脛骨近位骨端線より1 mm 遠位の箇所からさらに3 mm 遠位までの長方形の領域の海綿骨の骨量を測定し%表示し、各群の骨量の有意差を検定した（図2）。

結 果

ビタミン K_2 非投与群の7 週、14 週での骨量は、sham 手術群では、骨量の減少はなかったが、OVX 群では、7 週目ですでに有意に骨量の減少が見られた（図3-a）。

予防投与と実験における OVX 群の7 週、14 週での骨量は、ビタミン K_2 投与群は非投与群に対し、骨量の変化を認めなかった（図3-b）。

図2 ソフテックス線
a. コントロール群
b. 卵巣摘出群

脛骨近位骨端線より1 mm 遠位の箇所からさらに3 mm 遠位までの長方形の領域の海綿骨の骨量を測定した。

図3 a. ビタミンK₂ 非投与群

sham手術群では、骨量の減少はなかったが、OVX群では、7週目ですでに有意に骨量の減少がみられた。

b. 予防投与実験

OVX群の7週、14週での骨量は、ビタミンK₂投与群は非投与群に対し、有意の骨量の変化を認めなかった。

c. 治療投与実験

OVX群の14週での骨量は、ビタミンK₂投与群は非投与群に対し、有意の骨量の変化を認めなかった。

治療投与実験におけるOVX群の14週での骨量は、ビタミンK₂投与群は非投与群に対し、骨量の変化を認めなかった(図3-c)。

考 察

ビタミンK₂の骨への作用として、骨形成促進作用がある。すなわち、骨芽細胞で合成される非コラーゲン性の骨蛋白であるオステオカルシンのグルタミン酸残基をγ-カルボキシグルタミン酸に変化させるカルボキシラーゼの補酵素として必要とされる。このγ-カルボキシ化されたオステオカルシンのみが、ハイドロキシアパタイトと結合し、骨の石灰化が促進されると言われている。

ビタミンK₂の骨代謝に関するin vitroの実験の報告は比較的多いものの、in vivoの実験は少ない。Akiyamaらは、卵巣摘出ラットの大腿骨の乾燥重量から骨密度を測定、さらに、大腿骨の力学的強度実験を行い、ビタミンK₂投与群が非投与群に対し、有意に骨密度、骨強度の改善をみたと報告している¹⁾。また、原らは、卵巣摘出ラットの大腿骨の骨量をDEXAで測定し、ビタミンK₂の単独投与では骨量

の改善はみられなかったが、ビタミンDとの併用によって、骨量の改善をみたと報告している²⁾。

ビタミンK₂による骨量の変化を直接レ線学的に検討したin vivoの実験系は今回の我々の実験が初めてである。今回の実験では、ビタミンK₂投与群と非投与群で骨量の有意な変化を認めなかったが、骨の質や強度が改善している可能性については検討できない。今後は、投与量や、投与期間を変えたり、あるいは他剤との併用などさらに検討を加えていきたい。

ま と め

1. ビタミンK₂が骨粗鬆症の予防薬あるいは治療薬として実際に骨量を増やす効果があるのかを経産S-Dラットを用い検討した。

2. ビタミンK₂の予防投与、治療投与実験ともビタミンK₂投与群は非投与群に対し、有意の骨量の変化を認めなかった。

参 考 文 献

- 1) Akiyama Y., et al.: Effect of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. Japan. J.

- Pharmacol., 62 : 145-153, 1993.
- 2) 白木 正 : ビタミンKとオステオポロシス. オステオポロシス, 診断と治療, 334-347. 藤田拓男編, ライフサイエンス出版, 1993.
- 3) 原久仁子ほか : ビタミンKの骨量減少抑制作用に対する血中ビタミンD濃度の影響. 日薬理誌, 104 : 101-109, 1992.
- ~~~~~