



## オステオカルシン（骨のタンパク質）の経口摂取で代謝を改善 — 新たなメタボリックシンドローム予防薬の開発に期待 —

### 概要

九州大学大学院歯学研究院口腔細胞工学分野の平田 雅人主幹教授、溝上 颯子助教と大学院歯学府博士課程4年安武 雄（やすたけ ゆう）らの研究グループは、九州歯科大学応用薬理学分野の竹内 弘教授のグループとの共同研究で、骨の細胞が作るオステオカルシン<sup>(※1)</sup>を長期間経口投与することで全身の代謝が活性化することを、マウスを使った実験で明らかにしました。また、経口投与したオステオカルシンの一部は活性を保った状態で24時間以上消化管内に留まり、循環血液にも存在し続けることも明らかにしました。

経口投与は注射のように医療従事者による処置を必要としません。よって今回の研究成果は、肥満・メタボリックシンドロームの予防や治療に新しい戦略をもたらすことが期待されます。

この研究成果は、2014年9月28日に国際学術誌『BONE』に掲載されました。

### 背景

近年、骨の細胞が作るオステオカルシンが全身のエネルギー代謝を活性化するとして注目を集めています。研究グループは昨年、オステオカルシンはインクレチン<sup>(※2)</sup>のひとつであるGLP-1を介してインスリン<sup>(※3)</sup>分泌を促進することを初めて明らかにしました(2013年2月21日プレスリリース参照)。同研究グループはオステオカルシンを経口投与しても効果があることも明らかにしていましたが、長期間飲み続けた際に全身のエネルギー代謝にどのような影響を及ぼすのかは明らかになっていませんでした。また、経口投与したオステオカルシンがどの程度血中に吸収され、どの程度消化管に残るのかも不明でした。

### 内容

雌のマウスに、離乳直後から週に3回、3か月にわたってオステオカルシンを飲ませたところ、それらのマウスの空腹時の血糖値が低下し、耐糖能<sup>(※4)</sup>が改善しました。そこで、オステオカルシンを飲み続けたマウスの膵臓を調べたところ、インスリンを合成・分泌するランゲルハンス島のβ細胞<sup>(※3)</sup>が増殖し、ランゲルハンス島が増大していることがわかりました(図1)。それに伴ってインスリンの分泌量も増えていました。高脂肪高ショ糖食で飼育したメタボリックシンドロームモデルマウスでも同様に、オステオカルシンによって糖代謝が改善する結果が得られました。

GLP-1受容体のアンタゴニスト<sup>(※5)</sup>であるexendin(9-39)を事前投与してGLP-1の作用を阻害した後に同様の実験を行うと、これらの効果は見られませんでした。したがって、オステオカルシンによる糖代謝改善効果の大部分は、小腸から分泌されるGLP-1を介したものであると考えられます。

経口投与したオステオカルシンの動態を調べたところ、わずかな量が消化液で分解されずに小腸まで達し、少なくとも24時間程度留まることがわかりました(図2)。オステオカルシンはまた、吸収されて全身の循環血液中に存在することもわかりました。例えば、オステオカルシンを腹腔内投与すると、一時的には血中濃度が非常に高くなりますが、1時間後には元に戻ります。しかし、経口投与すると、少なくとも24時間は血中濃度の高い状態が続きました(図3)。血中オステオカルシン濃度が上昇するに伴って血中GLP-1濃度も上昇します。

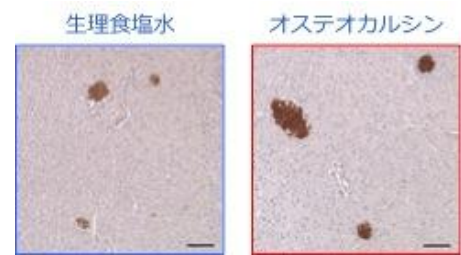
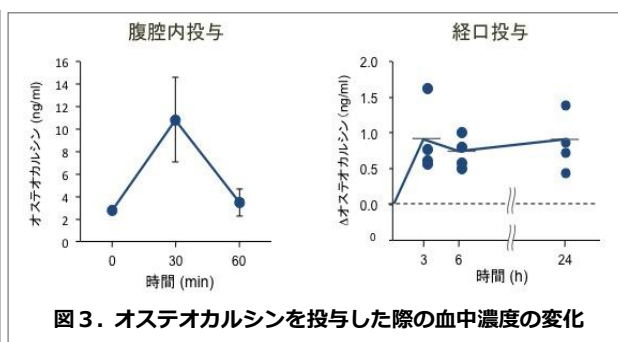
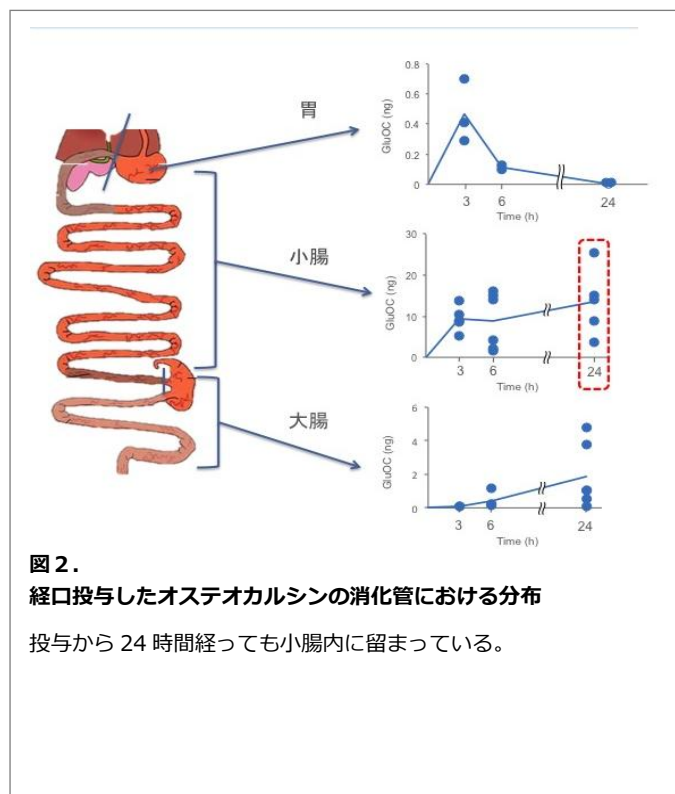


図1.  
膵臓ランゲルハンス島（茶色く染色された部分）  
オステオカルシン投与群のランゲルハンス島は面積が増大している。

以上のことから、経口投与されたオステオカルシンは小腸の内腔からも全身を循環する血液中からも作用を及ぼし、全身の糖代謝を改善することがわかりました。



## ■効果・今後の展開

経口投与されたオステオカルシンは、長時間にわたって活性を持った状態で消化管内に留まり、消化管内腔と全身循環の両方から、糖代謝改善効果を発揮します。そして、その効果の大部分は、小腸から分泌される GLP-1 が担っていることがわかりました。

経口投与は、医療従事者の手を必要とせず、簡単かつ安全な投与方法です。経口投与によってさらにオステオカルシンの血中濃度を上げることができれば、さらなる代謝改善効果が期待できます。今後、そのような投与方法の開発、例えば吸収を促進するような物質の同定とその併用などが期待されます。

(本研究は日本学術振興会・科学研究費 24229009、26861553、24592805 の援助を受けて行われたものです。)

## ■論文

論文名：Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion

雑誌名：BONE DOI: 10.1016/j.bone.2014.09.006

著者：Akiko Mizokami, Yu Yasutake, Sen Higashi, Tomoyo Kawakubo-Yasukochi, Sakura Chishaki, Ichiro Takahashi, Hiroshi Takeuchi, Masato Hirata

## 【用語解説】

※1 オステオカルシン：

骨形成細胞である骨芽細胞によって分泌されるタンパク質。骨中に約0.4%の割合で存在する。ほとんどが骨中に埋もれており、わずかな量が血中を循環している。

## ※2 インクレチン：

食事の摂取に伴って腸管から血液中に分泌される消化管ホルモン。GLP-1 と GIP の 2 種類がある。いずれも膵臓からのインスリン分泌を促進するが、血糖値が低い時は作用しないため低血糖をおこしにくく、この血中濃度を高める薬剤が糖尿病の治療薬として注目されている。

## ※3 インスリン：

膵臓内に分布する島様の構造体、ランゲルハンス島にある  $\beta$  細胞から分泌されるホルモンで、血糖値を低下させる唯一のホルモン。骨格筋、肝臓、脂肪組織等に作用し、糖の取り込みを促す。

## ※4 耐糖能：

糖の処理能力の指標。絶食後、ブドウ糖を投与し、経時的に血糖値を測定して判断する。糖尿病の基礎検査のひとつ。

## ※5 アンタゴニスト：

受容体に結合するが、作用を持たない。受容体が本来の相手分子と結合する部位を奪うため、結果として本来の作用を阻害する。拮抗薬、遮断薬。

### 【お問い合わせ】

大学院歯学研究院 主幹教授

平田 雅人 (ひらた まさと)

電話：092-642-6317

FAX：092-642-6322

Mail：[hirata1@dent.kyushu-u.ac.jp](mailto:hirata1@dent.kyushu-u.ac.jp)

大学院歯学研究院 助教

溝上 顕子 (みぞかみ あきこ)

電話：092-642-6319

Mail：[akiko-k@dent.kyushu-u.ac.jp](mailto:akiko-k@dent.kyushu-u.ac.jp)