

健康寿命に重要な骨・筋肉と塩分不足

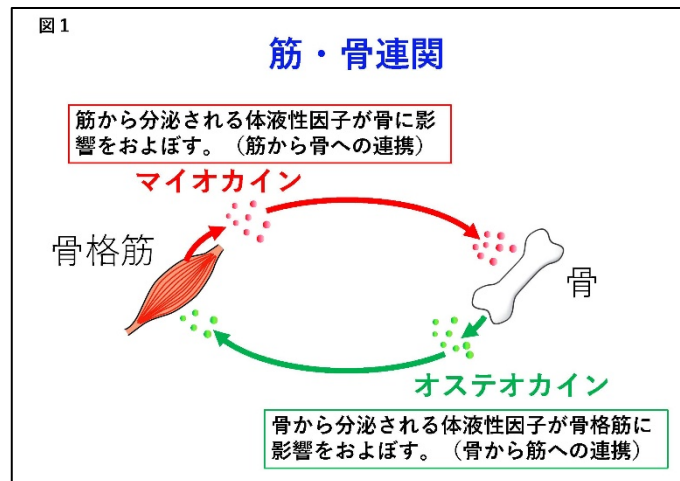
梶 博史

近畿大学医学部再生機能医学講座 主任教授

生理的に、塩分(塩化ナトリウム)は血管内の水分量や浸透圧を維持することで、循環血液量や血圧調節に重要な役割を果たす。ナトリウム(Na)イオンは、細胞膜電位への影響を介して、心臓の刺激伝導や筋肉の収縮、神経伝導に重要なイオンである。高齢者の健康寿命を維持するためには、脳卒中の予防に加え、転倒による骨折を防ぐことが極めて重要である。そのためには、転倒による骨折の直接的な原因となるサルコペニアと骨粗鬆症の予防が重要である。高齢者において、塩分不足による低 Na 血症は高頻度にみられるが、臨床的に低 Na 血症ではサルコペニアや骨粗鬆症の頻度が高く、それに伴う骨折リスクも増加する知見が集積されている。しかし、低 Na 血症がサルコペニアや骨粗鬆症を引き起こす詳細なメカニズムは、まだ十分には解明されていない。これまでのマウス培養細胞を用いた研究では、低 Na 環境が骨を壊す破骨細胞の分化や骨吸収活性を高める可能性が示唆されているが、その詳細の解明が必要である。

多くの臨床報告から、骨格筋量や握力が骨密度と正相関することが知られており、サルコペニアと骨粗鬆症は関連が強いと考えられてきた。さらに、さまざまな病態や、遺伝・栄養・運動が筋肉と骨に同じように影響をおよぼすことも知られている。これらを背景に、骨格筋と骨には相互作用(筋・骨連関)が存在することが示唆され、研究分野として発展してきている。筋肉と骨は、隣接する組織として互いに力学的負荷(メカニカルストレス)をかけ合うだけでなく、血液を介してメッセージを送り合う遠隔臓器としての側面も持っている。この筋・骨連関において重要な役割を果たすのが体液性因子である。その体液性因子として、筋肉から分泌されて骨に作用するマ

イオカインや、逆に骨から分泌されて筋肉に作用するオステオカインによる相互作用が注目されている(図 1)。



これまでマイオスタチン、アイリシンなどの重要なマイオカインがいくつか報告され、私共も新規のマイオカインを見出してきた。生理的なマイオカインの働きとしては、運動により筋肉から分泌されることにより、骨のみならず、全身の代謝にも良好な作用があり、最近では認知症の予防にも有効性が期待されている。メカニカルストレス、重力、ホルモン、加齢、栄養など多くの因子が筋肉と骨に同時に影響をおよぼし、マウスの研究ではこれらの生理的病態的な変化がマイオカインを介して骨に作用することが考えられてきている。これらのことから、塩分不足に伴う低 Na 血症でも筋・骨連関やマイオカインに作用することにより、骨に影響をおよぼす可能性がある。

そこで、私共は、マウスの研究で、抗利尿ホルモン作用を示すデスモプレシンと利尿剤のフロセミドを投与した 2 つの低 Na 血症病態を示すマウスを用いて、低 Na 症

の筋肉、骨、マイオカインにおよぼす影響を検討した。デスモプレシンを投与すると塩分不足は起こらないが、循環血液量(水分量)が増加することにより、低 Na 血症になる。一方、フロセミドを投与すると腎臓からの塩分排泄が増加し、循環血液量も減少する塩分不足型の低 Na 血症となる。実験の結果、8週間の低 Na 血症により、マウスは骨量低下を起こした。骨格筋におけるいくつかの既知のマイオカインの発現を検討した結果、低 Na 血症による骨粗鬆症病態に筋肉から分泌されるインスリン様成長因子-1(IGF-1)が関与することを示唆するデータを観察した。IGF-1 は成長ホルモンの作用を担う因子で、一般的に栄養状態の指標とされており、筋肉以外の骨を含む多くの組織で様々な役割を持つ増殖因子であることが知られている。したがって、IGF-1 では筋肉や骨を代表する特異的な指標としてはあまり期待できず、低 Na 血症以外の因子の影響を受けている可能性もある。そこで、低 Na 血症による骨粗鬆症に関与する新しいマイオカインをさらに探索するために、マウス骨格筋で低 Na 血症に反応する遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、

Del-1 という骨吸収抑制活性や骨芽細胞分化を促進する活性を有する因子が抽出された。さらなる検討より、Del-1 も低 Na 血症による骨粗鬆症に関与することが示唆された。

次に、塩分不足病態のフロセミド投与マウスへの塩分摂取の効果を検討したところ、低 Na 血症によるサルコペニアや骨粗鬆症が回復したのみならず、筋肉や血液中の IGF-1 や Del-1 の濃度も回復した。これらの結果から、IGF-1 や Del-1 が塩分不足に伴う骨粗鬆症に筋・骨連関に関わる因子として重要であることが示唆された。

健康寿命を延伸するためには、加齢に伴うサルコペニアや骨粗鬆症を予防することが重要であり、これらの知見は、適切な塩分摂取が高齢者のサルコペニアや骨粗鬆症を予防できる可能性を示唆している。今後、IGF-1 や Del-1 といったマイオカインを測定することで、筋肉や骨における塩分不足の状態を客観的に評価する指標(バイオマーカー)としての活用が期待される。健康寿命延伸に向けた、さらなる臨床研究の進展が望まれる。



(演者近影)

演者プロフィール

梶 博史(かじ ひろし)

近畿大学医学部再生機能医学講座 主任教授

1989 年神戸大学医学部医学科卒業、同年虎の門病院内科研修医、1991 年神戸大学医学部第 3 内科所属、1996 年神戸大学大学院医学研究科修了、同年淀川キリスト教病院内科勤務、1997 年カナダマギル大学 Royal Victoria 病院内科 (Calcium Research Laboratory)

研究留学(Postdoctoral fellow)、2000 年神戸大学第 3 内科非常勤講師、服部病院内科 勤務、2002 年神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座内分泌神経学分野助手、2007 年神戸大学大学院医学系研究科内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学 助教、2009 年

神戸大学大学院医学研究科内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 特命准教授(生理学・細胞生物学講座細胞分子医学分野兼任)、2011 年神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学 客員教授兼任、2022 年医学部長補佐、教学部長、医学部教育センター長兼任

2011 年より現職。1964 年生まれ。