

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
(自 署)	包括的な研究指導
(自 署)	
(自 署)	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

教育研究分野 生体材料学分野	身分 大学院生	氏名 宋秉秦 (SUNG PING-CHIN)
論 文 題 名 Amelioration of Cd-induced bone deterioration by orally administered calcium phosphate (経口投与されたリン酸カルシウムによるカドミウム誘発性骨劣化の改善)		
論文内容の要旨（2000字程度） 背景と目的 カドミウム（Cd）は穀物や飲料水などを介して体内に蓄積しやすく、腎障害や骨軟化症、骨折などの健康被害を引き起こす代表的な環境汚染物質である。日本では「イタイイタイ病」に代表されるように、慢性的なCd曝露が骨質劣化の主要な原因の一つとして知られている。これまで、活性炭（Activated Charcoal：AC）がCdのデトックス剤として使用されてきたが、必須ミネラルの吸着や肝腎機能への悪影響など、副作用が指摘されている。一方、骨の主要構成成分であるヒドロキシアパタイト（Hydroxyapatite：HAp）は、高い生体適合性と重金属吸着能を兼ね備えており、Ca ²⁺ およびPO ₄ ³⁻ イオンの供給源として骨代謝を支える機能も持つ。本研究では、HApの経口投与がCdによる骨劣化を抑制しうるかを明らかにし、同時にACとの比較を通じてその有効性と安全性を検証することを目的とした。		
研究方法 <i>In vitro</i> 実験では、マウス骨芽細胞MC3T3-E1を用い、Cd（10 μM）曝露下におけるHApおよびACの細胞保護効果とCd吸着能を評価した。培地中のCdおよびCa濃度は原子吸光法により測定した。 <i>In vivo</i> 実験では、6週齢の雄ICRマウスを6群（対照、Cd、Cd+2%AC、Cd+20%AC、Cd+2%HAp、Cd+20%HAp）に分け、CdCl ₂ を100ppm含む飲水およびそれぞれの吸着材を含有した飼料を4週間投与した。実験終了後、大腿骨を採取し、マイクロCT解析による骨微細構造評価、三点曲げ試験による骨強度測定、XRDおよびFTIRによる解析、さらに偏光顕微鏡によるコラーゲン配向性解析を行った。統計解析はone-way ANOVAおよびTukey-Kramer法により実施した。		
結果 Cd曝露群では、皮質骨厚、骨密度（BMD）、骨量（BMC）、および骨強度のいずれも有意に低下した。		

論文内容の要旨（2000字程度）

これに対し、HAp投与群ではこれらの値が回復し、骨構造および力学的強度の改善が確認された。AC群でも低濃度（2%）では一定の改善効果がみられたが、高濃度（20%）では肝腎障害による死亡率の上昇が認められた。*In vitro*実験では、HApおよびACがCdを95%以上吸着したが、高濃度ACは細胞毒性を示し、HApは安全性が高く細胞生存率を顕著に改善した。XRDおよびFTIR解析では、Cd暴露群で観察されたアパタイト結晶性の低下と炭酸基ピークの増大が、HAp投与により正常化した。また、偏光顕微鏡による解析では、Cd暴露によりコラーゲンおよびアパタイト結晶配向性に大きな変化はみられなかったが、HAp群では骨質の均一性が維持されていた。これらの結果から、HApはCdの消化管吸収を抑制すると同時に、骨形成に必要なCaおよびPを供給し、骨ミネラルバランスを安定化させる二重の防御機構を有することが示唆された。

考察

本研究は、消化管内のpH変化に伴うリン酸カルシウム（特にHAp）の溶解 - 再沈殿機構を利用することで、Cdの生体吸収を低下しつつ骨ミネラルの恒常性を維持できることを、*In vitro*・*In vivo*の双方から明らかにした。培養系では、HAp添加によってCdが95%以上吸着され、細胞生存率が有意に回復した。特にHApは高濃度でも毒性が低く、Cdを選択的に除去できることが示された。マウスCd暴露モデルでは、HAp経口投与によりCd投与で低下した皮質骨厚・BMD・BMC・骨強度が有意に回復し、XRDおよびFTIR解析でもCdによるアパタイト結晶性の低下や炭酸基ピークの増大が回復した。これに対し、ACは低用量では一定の改善を示したが、高用量では低栄養吸着や肝腎毒性の増大が認められた。これらの所見から、HApは消化管内で Cd^{2+} をイオン交換およびリン酸錯形成により捕捉し、同時に Ca^{2+} ・ PO_4^{3-} を供給することで骨代謝を維持する二重の保護機構を有することが示唆された。さらに、HApは消化管内で部分的に溶解し、腸管内でCaP（DCPDなど）として再沈殿して糞中排泄を促進し、血中Ca濃度の上昇を抑制することが確認された。これにより、HApはCd吸着剤としての機能だけでなく、生体に対する安全性の面でも優れた性質を持つことが示された。臨床応用の観点からも、HApは歯科や整形外科領域で広く利用されており、口腔ケア製品における高濃度使用実績による安全性評価が蓄積している点から、食品グレードCaPとしての応用可能性は高いと考えられる。今後の課題としては、臨床的に妥当な投与設計を確立し、ヒト曝露条件下での効果検証を行うこと、さらに長期摂取による安全性の影響を評価することが重要である。

結論

以上の結果から、HApはカドミウムによる骨劣化を抑制し得る有望な経口デトックス材料であることが示された。