

オステオカルシンと美容

みぞかみ あきこ¹⁾、やすこうち かわくぼ ともよ¹⁾、ひらた まさと²⁾
溝上 顕子¹⁾、安河内(川久保) 友世¹⁾、平田 雅人²⁾

1) 九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター、2) 福岡歯科大学口腔歯学部

オステオカルシンと美容

みぞかみ あきこ¹⁾、やすこうち かわくぼ ともよ¹⁾、ひらた まさと²⁾
溝上 顕子¹⁾、安河内(川久保) 友世¹⁾、平田 雅人²⁾

はじめに

骨は身体を支持・保護する運動器系器官であると広く認識されてきた。しかし骨は、ホルモンを分泌し、全身の代謝調節を行う内分泌系器官でもあることが知られるようになった。骨ホルモンの代表は骨芽細胞が分泌するオステオカルシンである。全身の糖・脂質代謝改善作用をはじめ、認知機能向上や抗酸化作用など、オステオカルシンには加齢に伴う変化に抗うさまざまな作用があることが報告されている。年齢、性別を問わず、多くの人が美しく健康でありたいと願う。本稿では、多彩な抗老化機能を持つオステオカルシンの、特に皮膚の健康と美しさを左右する因子を調節する役割について、最近の知見を踏まえて概説する。

1. オステオカルシンとは

オステオカルシンは、49個のアミノ酸からなる分子量約5,900の非コラーゲン性骨基質タンパク質である。骨形成を担う骨芽細胞によって合成されたのち、大部分は分子中に含まれる3つのグルタミン酸残基(Glu)がビタミンK依存的にカルボキシル化修飾を受け、 γ -カルボキシル化グルタミン酸(Gla)となる。この修飾によってCa²⁺に対する親和性が大きく亢進し、Gla型オステオカルシンの大部分は骨の主成分であるヒドロキシアパタイトと強固に結合して骨に埋め込まれるが、一部は血中に放出される¹⁾。骨に埋め込まれたGla型オステオカルシ

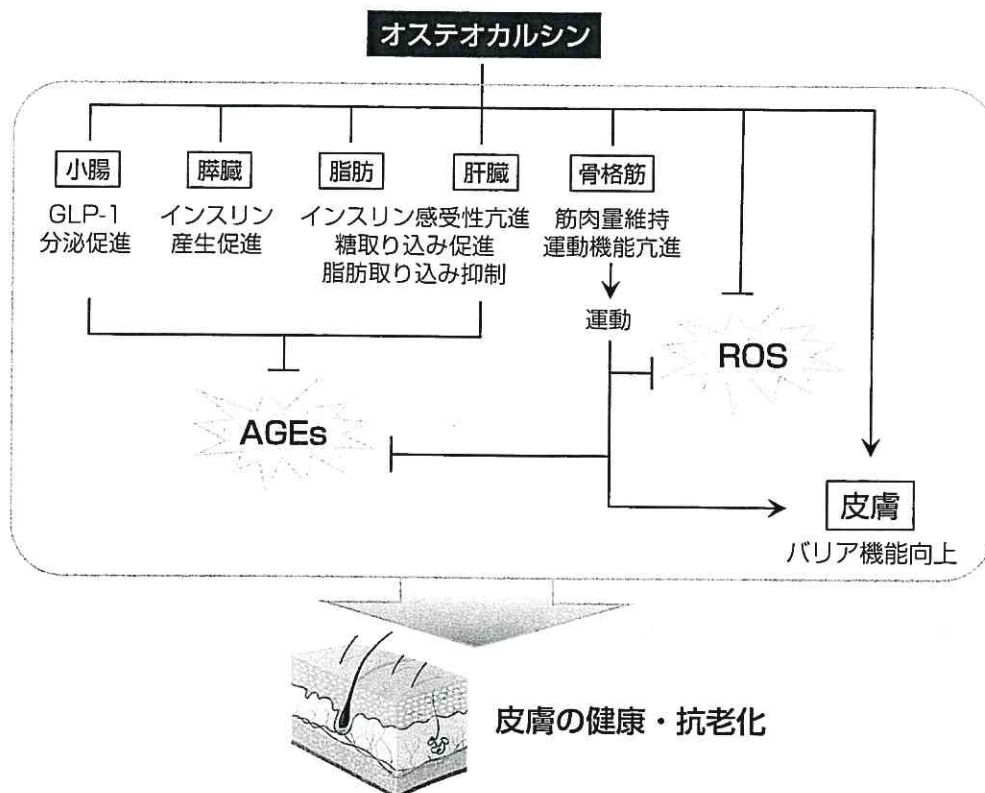


図1 皮膚と全身の健康に対するオステオカルシンの影響

オステオカルシンは、皮膚のバリア機能を向上させることで直接皮膚の健康に寄与する。また、AGEsとROSの産生を抑制することで間接的に皮膚に対する抗老化作用を発揮する。

1) 九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター、2) 福岡歯科大学口腔歯学部

ンは、破骨細胞が骨を壊す部位(吸収窩)に局所的に作り出す酸性環境(pH 4.5)によって脱カルボキシル化され、Glu型となることも知られる²⁾。血中には、Gla型と非(あるいは低)カルボキシル化状態のGlu型オステオカルシンの2つの形態で存在する。骨ホルモンとして作用するのはGlu型オステオカルシンのみである³⁾。Glu型オステオカルシンにはこれまでに糖・脂質代謝の制御^{3, 4)}、運動機能の維持^{5, 6)}、認知機能の維持^{7, 8)}、雄の生殖機能調節作用⁹⁾などが報告されており、幅広い分野でその応用が期待されている(図1)。以降、特に記載のない限り、オステオカルシンはGlu型オステオカルシンを指す。

2. オステオカルシンによる糖代謝改善効果

オステオカルシンのホルモン作用として最初に報告されたのは、膵臓β細胞に働きかけてインスリン分泌を促すことによる血糖調節作用である³⁾。このほか、脂肪や骨格筋をはじめとするインスリンの標的臓器に作用してインスリン感受性を改善し、糖取り込みを促進させることも報告されている^{4, 10)}。特に骨芽細胞におけるインスリンシグナルは、骨芽細胞の分化を促して更なるオステオカルシンの産生を促進すると同時に破骨細胞も活性化し、骨基質からのオステオカルシンの遊離を促進する^{2, 11)}。オステオカルシンによる糖代謝調節機構の中で、われわれはオステオカルシンが消化管ホルモン(インクレチン)の1つであるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)の分泌を促すという経路を明らかにした¹²⁾。GLP-1は、食品成分の刺激によって小腸内分泌細胞(L細胞)より分泌され、強力にインスリン分泌を促すホルモンである。GLP-1のインスリン分泌促進作用は血糖依存的で、血糖値が高い場合にはインスリン分泌を促すが、血糖値が正常あるいは低い場合には作用しない。そのため低血糖発作を起こすリスクが極めて低い。また、GLP-1には食欲抑制作用や心血管保護作用など、さまざまな抗糖尿病作用を持つことが見出されている¹³⁾。そのため、インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬やGLP-1作動薬)は糖尿病治療薬として広く用いられている。加えて最近では、GLP-1作動薬が肥満症治療薬として認可されて注目を集めている。オステオカルシンによる血糖値調節作用には、β細胞に対する直接的なものに加えて、GLP-1作用を介した多面的な作用があると考えられる。

3. 糖代謝促進によるAGEs抑制作用

血糖値の適正なコントロールは、皮膚の美しさと健

康にも密接に関わっている。その鍵を握るのは、生体内タンパク質の糖化によって生成される終末糖化産物(Advanced Glycation End Products: AGEs)である。AGEsとは、タンパク質が還元糖によって不可逆的に糖化修飾された物質の総称である。AGEsの蓄積量は加齢によって増加するが、慢性的な高血糖状態ではAGEsが促進的に生成される。また、分解されにくいいため、一度生成されると生体内に蓄積して組織に沈着する。AGEsとなったタンパク質はその本来の機能が低下するだけでなく、AGEsの受容体(receptor for AGEs: RAGE)を介して酸化ストレスや炎症反応を亢進させ、動脈硬化やアルツハイマー型認知症など、さまざまな疾患のリスクとなることが知られる¹⁴⁾。

高血糖状態が続くと、皮膚を構成する主なタンパク質であるコラーゲン、エラスチン、ケラチン等も糖化されAGEsとなり得る。AGEsは褐色であるため、真皮においてこれらのタンパク質が糖化・蓄積すると、肌の黄ばみやくすみの原因となる。コラーゲンやエラスチンが糖化されると、線維間架橋形成により可動性を失い、皮膚の弾力性が低下する。さらに、AGEsは血管内皮細胞にダメージを与えて活性酸素を増加させることによってさらに皮膚の老化を加速させる¹⁵⁾。オステオカルシンは、血糖値を適正に抑えることによってAGEsの産生を抑制し、全身の健康のみならず皮膚の健康と美しさにも貢献すると思われる。

4. オステオカルシンによるROS除去作用

過度の紫外線を浴びることによる皮膚への影響は大きい。日焼けによる炎症や色素沈着をはじめ、しみ・しわなどの老化現象、DNA損傷による皮膚がん発症リスクの上昇などが挙げられる。これらの皮膚障害の原因の1つとして挙げられるのが、紫外線によって細胞内で発生する活性酸素種(Reactive oxygen species, ROS)である。ROSはその強い酸化作用によって真皮中のマトリックス構造および細胞機能を劣化させ、最終的には皮膚のしわという形態変化を引き起こす。また、ROSは真皮中のメラノサイトにおけるメラニン産生を促進することも知られている¹⁶⁾。

オステオカルシンには、全身のさまざまな臓器でROSの産生を抑える働きがあることが報告されている。例えば、高脂肪食飼育したマウスの肝臓において、オステオカルシンは転写因子Nrf2を活性化して抗酸化酵素(SOD、カタラーゼ、GPx)を増加させ、ROSを抑制す

ることが報告されている¹⁷⁾。高脂肪食飼育したマウスの肝臓では、過剰な脂肪酸負荷によるミトコンドリアの機能不全が見られる。肝臓での主なROS産生部位はミトコンドリアであり、ミトコンドリアの機能不全はROSの産生増大につながる。オステオカルシンによって増加した抗酸化酵素はROSを抑制し、結果として脂肪肝を改善させた¹⁷⁾。一方、MC3T3-E1骨芽細胞においても、オステオカルシンは、高グルコース刺激によるROSの産生を抑え、骨芽細胞の分化を促進することが報告されている¹⁸⁾。

皮膚においてもオステオカルシンはROS産生抑制に有効である可能性が高い。オステオカルシンの受容体は、Gタンパク質共役型受容体GPCR6Aである⁹⁾。GPCR6Aは多様なリガンドに反応することが知られており、テストステロンもその一つである⁹⁾。ケラチノサイトにおいて、テストステロンがGPCR6Aを介してROSの産生を促進することを韓国のグループが報告している¹⁹⁾。われわれは、彼らの協力を得て、オステオカルシンがテストステロンによるROSの産生を抑えることを観察している(未発表)。また、ケラチノサイト由来HaCaT細胞において、紫外線照射による活性酸素種(ROS)の産生を抑えることも観察している(未発表)。

5. オステオカルシンによる運動機能改善効果と皮膚の健康

有酸素性運動と筋力トレーニングは、皮膚老化の指標である皮膚弾力性と真皮構造を改善することが、40～50代の日本人女性を対象にした研究で明らかにされている。真皮は年齢とともに薄くなることが知られ、真皮の厚みを維持することは顔の見た目の若々しさに影響する。筋力トレーニングは真皮の厚みの改善に寄与することが報告されている。これは、運動によって血中の炎症性ケモカイン(CCL28とCXCL4)が減り、真皮の細胞外基質の一種、パイグリカンが増えるためである²⁰⁾。

運動によって血中オステオカルシンが増加することも明らかにされている。IL-6は骨格筋細胞が産生・放出するホルモン様の物質(マイオカイン)のひとつである。運動による骨格筋収縮によって発現・分泌が上昇し、肝でのグリコーゲン分解および脂肪細胞中の脂肪の利用を促進することによって筋肉の機能を亢進させることが知られている²¹⁾。オステオカルシンは骨格筋に作用してIL-6の産生を促す。分泌されたIL-6は骨に働きかけてさらなるオステオカルシンの分泌を促し、正の循環を形成している^{5, 6)}。オステオカルシンは骨格筋量の維持に

も有効である。血中オステオカルシンが低下した老齢マウス(10～15カ月齢)に対してオステオカルシンを1カ月間投与すると、筋肉量が増加し、運動能力の低下が改善されることが示されている⁵⁾。高齢女性を対象とした調査で、血中総オステオカルシン中に占めるGlu型オステオカルシンの割合が高いと下肢の筋力も保たれていることや²²⁾、高血糖の男性で血中オステオカルシンレベルと筋肉量に相関があることなどが示されている²³⁾。このように、オステオカルシンは、骨格筋の運動機能を維持することによって、間接的に皮膚の抗老化にも寄与すると考えられる。

6. オステオカルシンと経皮水分蒸散量

オステオカルシンは、皮膚のバリア機能を向上させることが最近報告された。40～50代の日本人女性を対象にした調査で、血中オステオカルシン濃度が高いほど皮膚バリア機能が高い(経皮水分蒸散量が少ない)ことが明らかにされた。これは、オステオカルシンが皮膚のバリア機能や保湿に寄与する因子群の発現を包括的に上昇させていることによると考えられる。正常成人ヒト表皮角化細胞にGluOCを添加すると、タイトジャンクションの構成成分であるクローディン4、皮膚の角層細胞を構成し角層のバリア機能を強固にする機能を持つフィラグリン、およびセラミドトランスポーターであるABCA12の遺伝子発現が有意に増加していた。さらに、三次元皮膚モデルを用いた検証でも、オステオカルシンが経皮水分蒸散量を抑えることも明らかにされている²⁴⁾。

7. 豚骨由来オステオカルシンの利用の可能性

これまで述べてきたように、オステオカルシンは皮膚の健康と美しさを保つ上で有用であるといえる。しかし、49個のアミノ酸からなるオステオカルシンを大量合成することは困難かつ高価である。そこでわれわれはスープ等を抽出した後の豚骨ガラからオステオカルシンの抽出を試みた。福岡地区は豚骨ラーメンをはじめ豚骨を活用した食文化が醸成されており、年間4,000 t以上という大量の豚骨が産業廃棄物として廃棄されている。オステオカルシンは廃棄豚骨ガラにも残存しており、粉碎して抽出したところ、代謝を活性化するのに十分な量が抽出された²⁵⁾。抽出液には、豚骨に含まれるI型コラーゲンも豊富に含まれており、肌の健康を目指すサプリメント等の原料としては非常に有効であるといえる。

おわりに

オステオカルシンは全身のさまざまな臓器に作用して糖・エネルギー代謝改善や運動機能の維持に寄与するだけでなく、皮膚の健康と美しさにも貢献する(図1参照)。加齢に伴って生じるさまざまな問題にアプローチできる可能性がある、非常に魅力的な分子である。オステオカルシンの作用を健康に生かすには、骨の健康維持に適切な食事と運動が重要であろう。骨代謝が活発になると、オステオカルシン分泌促進によりインスリン分泌亢進や糖取り込み促進作用等により全身の代謝が活発になる。すると骨代謝が一層活性化し、さらにオステオカルシンの分泌が促進し、皮膚の健康に良い体内環境をつくりだす、という正の循環が期待できる。しかし、人におけるオステオカルシンの直接的な効果に関しては未だ十分なエビデンスは得られていない。オステオカルシンを介した骨-多臓器連関のさらなる解明に向けて、今後の研究の発展が期待される。

《《《《《参考文献》》》》》

- 1) Hauschka P V, *et al.* : *Physiol Rev*, 130, 287-335(1989)
- 2) Ferron M, *et al.* : *Cell*, 142, 296-308(2010)
- 3) Lee N K, *et al.* : *Cell*, 130, 456-469(2007)
- 4) Ferron M, *et al.* : *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, 105, 5266-5270(2008)
- 5) Mera P, *et al.* : *Cell Metab*, 23, 1078-1092(2016)
- 6) Mera P, *et al.* : *Mol Metab*, 5, 1042-1047(2016)
- 7) Oury F, *et al.* : *Cell*, 155, 228-241(2013)
- 8) Khrimian L, *et al.* : *J Exp Med*, 214, 2859-2873(2017)
- 9) Oury F, *et al.* : *Cell*, 144, 796-809(2011)
- 10) Ferron M, *et al.* : *Bone*, 50, 568-575(2012)
- 11) Fulzele K, *et al.* : *Cell*, 142, 309-319(2010)
- 12) Mizokami A, *et al.* : *PLoS One*, 8, e57375(2013)
- 13) Seino Y & Yabe D : *J Diabetes Investig*, 4, 108-130(2013)
- 14) Asadipooya K & Uy E M : *J Endocr Soc*, 3, 1799-1818(2019)
- 15) Gkogkolou P & Böhm M : *Dermatoendocrinol*, 4, 259-270(2012)
- 16) Chen J, *et al.* : *Int J Cosmet Sci*, 43, 495-509(2021)
- 17) Du J, *et al.* : *Endocrine*, 53, 701-709(2016)
- 18) Liu J & Yang J : *Int J Mol Med*, 37, 173-181(2016)
- 19) Ko E, *et al.* : *J Biol Chem*, 289, 28835-28845(2014)
- 20) Nishikori S, *et al.* : *Sci Rep*, 13, 10214(2023)
- 21) Pedersen B K & Febbraio M A : *Nat Rev Endocrinol*, 8, 457-465(2012)
- 22) Lin X, *et al.* : *Nutrients*, 10, 1-20(2018)
- 23) Levinger I, *et al.* : *Bone*, 64, 8-12(2014)
- 24) 木内里美, 小方隆史, 猪狩友希 : *Fragrance Journal*, 522, Vol. 51, No.12(2023)
- 25) Mizokami A, *et al.* : *Biosci Biotechnol Biochem*, 80, 2176-2183(2016)

みぞかみ・あきこ / Akiko Mizokami

九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター

2002年 九州大学歯学部卒業、2006年 同大学院歯学府修士(歯学博士)、2010年 日本学術振興会特別研究員RPD、2013年 九州大学大学院歯学研究院口腔細胞工学分野助教、2016年 同講師、2017年 同OBT研究センター准教授

やすこうち(かわくぼ)・ともよ / Tomoyo Yasukochi

(Kawakubo)

九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター准教授

ひらた・まさと / Masato Hirata

福岡歯科大学口腔歯学部 客員教授