

乳腺由来のPTHrPは牛の骨吸収を刺激するか？： 血清オステオカルシン濃度による評価の試み

Serum osteocalcin in dairy cows: Age-related and periparturient variations

和田恭則¹, 恩田 賢²

¹麻布大学大学院, ²麻布大学

Yasunori Wada¹, Ken Onda²

¹ Graduate School of Veterinary Science, Azabu University, ² School of Veterinary Medicine, Azabu University

Abstract: Age-related changes in serum osteocalcin concentration in nonperiparturient cows and periparturient variations in serum osteocalcin concentrations in primiparous and multiparous cows were evaluated. Levels were evaluated in 104 nonperiparturient female Holstein dairy cows, ranging in age from 11 days to 10 years; these levels were highest in the youngest animals and gradually decreased with age. Serum osteocalcin levels from 14 days pre-calving to 21 days post-calving in primiparous cows were statistically higher than those in multiparous cows. A comparison of osteocalcin levels between nonperiparturient and periparturient cows of a similar age showed that gestation significantly lowered the serum osteocalcin levels in both primiparous and multiparous cows. These results suggest that although serum osteocalcin is one of the markers reflecting bone metabolism, it is not as effective for detection of abnormalities in cows at the time of parturition, especially in high parity cows that are more susceptible to periparturient hypocalcemia.

1. 目的

泌乳期乳腺組織で合成される副甲状腺ホルモン関連タンパク質 (PTHrP) は血中では非常に低値かほとんど検出限界以下であるが、骨吸収を刺激し乳汁から失われる母体のカルシウム不足を補うことが推測されている [1]。全身循環に分泌されたPTHrPが牛の骨代謝に影響するならば、数々の骨代謝マーカーも変動することが予想される。オステオカルシン (OC) は骨形成と骨吸収のどちらにも関与することが知られており、牛においてもいくつかの報告がある [2]。しかしながら、Caの不均衡が生じやすい高泌乳牛や加齢に伴うOC濃度の変動といった基礎的な知見、またそれらを加味した周産期に関する知見

は少ない。そこで今回、乳腺由来のPTHrPが最も影響するであろう周産期の乳牛において、その骨代謝の指標としてOCが有効であるかを検討した。

2. 方法

根室管内の一酪農家に飼養される临床上健康なホルスタイン種乳牛より血液と乳汁を採取した。採取した血液、乳汁とも30分以内に血液は血清を分離し、乳汁はそのまま-40℃で凍結保存した。保存血清を用いtwo-site IRMA法 (BGP IRMA「ミツビシ」) にてOCを、同時にCa代謝に関連する項目を測定した。(1) 高泌乳牛; 乳量が40 kg/日以上 of 31頭 (2~7産) を用い、血清OC濃度と他の検査項目との関係について検討した。

(2) 月齢動態; 雌 104 頭 (0.4 ~ 120 ヶ月齢) から検体を採取し, 血清 OC 濃度と月齢との関係を検討した。なお, 周産期の影響を避けるため, 分娩予定日 2 ヶ月前から分娩後 2 ヶ月の個体は対象から除いた。

(3) 周産期牛; 初産牛 7 頭と経産牛 (3 ~ 6 産) 7 頭を用い, 分娩予定前 14 日から分娩後 21 日までの間, 定期的に検体を採取した。得られた結果は重複測定分散分析を行い, さらに Tukey 法 (SAS/STAT 1996) により両群の差を検討した。

3. 結果と考察

(1) 高泌乳牛; 血清 OC 濃度と血清 Ca 濃度 ($r = 0.44, P < 0.05$), 血清 iP 濃度 ($r = 0.44, P < 0.05$) および乳汁 PTHrP 濃度 ($r = 0.47, P < 0.01$) の間で正の相関が認められた。

(2) 月齢動態; 血清 OC 濃度の月齢動態を三次曲線で回帰したところ, Figure 1 のような三次曲線が得られた。新生子期が最も高く急激に低下し, その後は月齢とともに緩やかな低下を示した。

(3) 周産期牛; 周産期における血清 OC 濃度の変動を Figure 2 に示した。血清 OC 濃度は, 全ての測定時において初産牛が経産牛より有意に高値を示した。初産牛では分娩時に, 経産牛では分娩 1 日後に最低値を示した。初産牛, 経産牛とも分娩後から徐々に

増加し, 分娩 21 日後には分娩 14 日前のレベルまで回復した。また, 初産牛, 経産牛ともに同時期の非周産期個体の OC 濃度に比べ有意に低値を示した (Figure 1)。

高泌乳牛では, 血清 OC 濃度と血清 Ca, iP, 乳汁中 PTHrP 濃度との間に有意な正の相関が認められ, 血清 OC 濃度は牛においても骨代謝マーカーの一つ

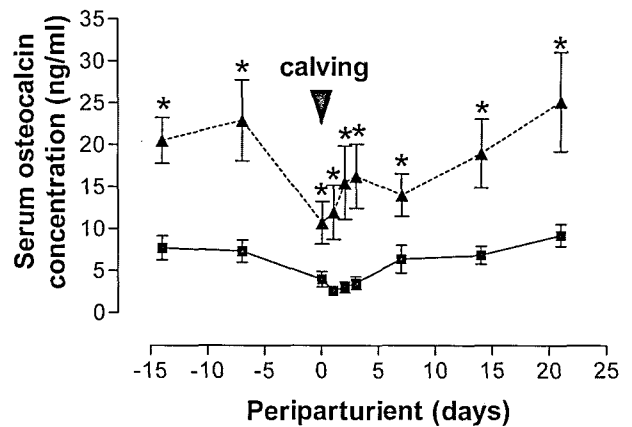


Figure 2. Periparturient changes in serum osteocalcin concentrations of 7 primiparous (\blacktriangle) and 7 multiparous (\blacksquare) cows. Asterisks indicate significant differences ($P < 0.05$) in primiparous cows from multiparous cows on the same periparturient day. Data are presented as the mean \pm SE.

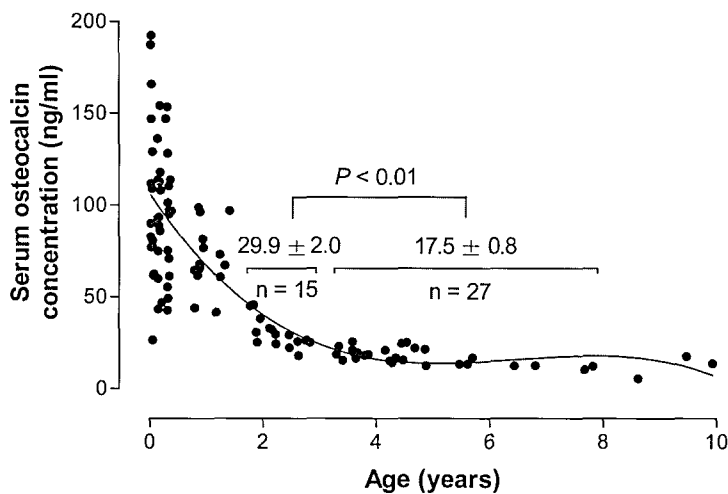


Figure 1. Age-related distribution of serum osteocalcin concentration in nonperiparturient female Holstein cows: $y = 106.5 - 46.72x + 7.58x^2 - 0.39x^3, r^2 = 0.66, n = 104$. Fifteen primiparous and 27 multiparous cows as well as to corresponding periparturient age-matched cows ($n = 7$ in each group) were compared and a significant difference was observed ($P < 0.01$). Data are presented as the mean \pm SE.

としての有用であると考えられた。血清 OC 濃度の年齢動態は、ヒトでは学童期前半から増加し始め 12～14 歳頃にピークに達し、その後減少し成人値に達することが知られている [3]。牛では新生子期が最も高く急激に低下し、その後は月齢とともに緩やかな低下を示した。周産期のみならず血清 OC 濃度を評価するには月齢を考慮する必要があることがわかった。周産期においては、初産牛と経産牛では分娩 14 日前の血清 OC 濃度にすでに有意な差が認められた。月齢による影響を加味しても、初産牛および経産牛ともに分娩前からすでに骨代謝回転が強く抑制されていることがわかった。しかしながら、経産牛では、この時期の血清 OC 濃度は基本的に低いため、骨代謝マーカーとしての血清 OC 濃度の変動を観察することは困難であった。

本実験により、周産期における血清 OC 濃度の変動は、妊娠に伴う母体の骨代謝回転の変化を反映していることが明らかとなった。すなわち、乳腺組織由来の PTHrP による骨吸収が本当にあるのならば、血清 OC 濃度はそれを反映しているものと考えられる。

4. 要約

オステオカルシン (OC) は骨形成と骨吸収のどちらにも関与することが知られているが、ウシにおい

ては泌乳量や加齢に伴う血清 OC 濃度の変動は不明である。またそれらを加味した周産期に関する情報は少ない。そこでカルシウムの不均衡が生じやすい周産期の乳牛において、その骨代謝の指標として OC が有効であるかを検討した。まず、ウシ血清 OC 濃度は新生子期が最も高く、その後急激に低下し、初産以降は月齢とともに緩やかに低下することが明らかとなった。周産期のみならず、血清 OC 濃度を評価するには月齢を考慮する必要があることがわかった。周産期においては、月齢による影響を加味しても、初産牛と経産牛は共に分娩前からすでに骨代謝回転が強く抑制されていることがわかった。しかしながら、経産牛ではこの時期の血清 OC 濃度は基本的に低いため、骨代謝マーカーとしての血清 OC 濃度の変動を観察することは困難であった。

文献

- 1) VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ, Pollak M, Karaplis AC, and Wysolmerski JJ. *Journal of Clinical Investigation* 112(9): 1429-1436, 2003.
- 2) Davicco, M.J., Coxam, V., Roux, R., and Barlet, J.P. *Bone and Mineral* 10(2), 131-137, 1990.
- 3) Kasai, R., Yamamuro, T., Okumura, H., and Iguchi, H. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 11(2): 7-16, 1993.