

| | | | |
|---------|----------------------------------|--------|---------|
| 氏名(国籍) | ぼく ぞん ふん 鍾 薫 (韓 国) | | |
| 学位の種類 | 博 士 (体育科学) | | |
| 学位記番号 | 博 甲 第 4800 号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成 20 年 3 月 25 日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 | | |
| 審査研究科 | 人間総合科学研究科 | | |
| 学位論文題目 | 骨量減少と血管カルシウム沈着の併発モデルラットの作製に関する研究 | | |
| 主 査 | 筑波大学教授 | 学術博士 | 西 平 賀 昭 |
| 副 査 | 筑波大学准教授 | 医学博士 | 征 矢 英 昭 |
| 副 査 | 筑波大学講師 | 博士(学術) | 麻 見 直 美 |
| 副 査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 鯨 坂 隆 一 |

論 文 の 内 容 の 要 旨

近年、骨粗鬆症と動脈硬化に相関を認めるとする臨床報告が多くなされているが、その両者の相関関係はエストロゲン分泌が急激に減少する閉経直後に顕著にみられる。閉経後女性において骨量減少および動脈硬化の両発病を予防するためには、それぞれの特徴を充分考慮した食事や運動療法が必要と考えられる。しかし、その両者の因果関係については未だ不明であり、その両疾病の因果関係を検討することは閉経後女性の健康維持に非常に重要である。一方、その因果関係を検討するための両疾病が同時に進行する動物モデルについての報告はされていない。

そこで、本研究では、両疾病が同時に起きる動物モデルを作製することを目的とした。さらに、そのモデルの作製後、異なる運動介入実験を行いそのモデルが運動介入試験のモデルとしても妥当か否かについても検討を行っている。上述の研究目的を達成するために、研究課題を1から4まで設定し以下の結果を得ている。

研究課題 1. エストロゲン欠乏および低カルシウム食摂取が骨量低下と血管カルシウム沈着に及ぼす影響

エストロゲン欠乏時の低カルシウム (Ca) 食摂取による更なる骨量減少が動脈伸展性の低下および血管 Ca 沈着に及ぼす影響について検討した。その結果、エストロゲン欠乏および低 Ca 食により高い骨代謝回転、Ca 代謝の乱れ、そして顕著な骨量減少が確認されたが、血管機能の退化に変化は認められなかった。研究課題 1 にて用いたモデルラットは、閉経後女性における血管機能の退化を検討するには適切ではないことが示されている。

研究課題 2. VitaminD₃ と nicotine 投与が成長期雌ラットの骨量減少および血管カルシウム沈着に及ぼす影響

成長期の雌ラットに Vitamin D₃ と nicotine (VDN) を投与することにより、骨量減少および血管 Ca 沈着が同時に起こるかどうかが検討した結果、骨密度および大動脈の Ca 沈着量等の項目において、VDN 投与による影響はみられなかった。このことから、成長期雌ラットにおける VDN 投与は血液中循環エストロゲン濃度が高かったため、雄ラットに VDN を投与した先行研究のような結果が出なかった可能性が推測されている。

研究課題 3 - 1. 骨量減少および血管カルシウム沈着の併発モデルラットの作製

卵巣摘出手術を施すことにより血液中の循環エストロゲン濃度を減少させた後、VDN を投与し、骨量減

少と血管 Ca 沈着の併発モデルラットを作製すること試みた。その結果、骨に関しては顕著な骨密度や骨強度の減少、また血管においては、器質的因子である Ca 沈着が同時にみられている。

研究課題 3 - 2. 骨量減少および血管カルシウム沈着の併発モデルラットの作製 - そのメカニズムについて
研究課題 3 - 1 で作製した骨量減少と血管 Ca 沈着の併発モデルラットを用い、そのメカニズムについて検討した。その結果、Ca 沈着の分子レベルのメカニズムとして Endothelin-1 (ET-1) と Nitric Oxide (NO) システムのアンバランスが関与している可能性が示唆された。さらに、増加した大動脈 Ca 沈着と ET-1 の間に、また大動脈 Ca 沈着と大腿骨の破断強度、重量、および脛骨近位部の BMD との間に負の相関がみられた。以上の結果から、卵巣摘出後の VDN 投与による骨量減少と血管 Ca 沈着の併発モデルラットは閉経後女性における両疾病の進行をよく反映できるモデルとして適切であると判断されている。

研究課題 4. 異なる運動トレーニングが骨量減少と血管機能の退化の抑制に及ぼす影響 - 骨粗鬆症および動脈疾患の複合疾患モデルラットを用いた検討

作製した併発モデルラットを用い、2ヶ月間の自発的ランニング運動、自発的クライミングレジスタンス運動、および遊泳運動を負荷し、これら異なる運動が両疾病を抑制するか否か、また、そのメカニズムについて検討し、その両疾病の併発モデルラットが運動介入モデルとして妥当かどうか検討した。その結果、まず、自発的ランニング運動を負荷した群において骨密度、骨強度などの減少が有意に抑制された。それと同時に OVX および VDN 投与による血管 Ca 沈着、ET-1 の増加と eNOS (NO の合成酵素) の低下が有意に抑制された。また、クライミングレジスタンス運動を負荷した群においては、骨密度、骨強度などの骨に関する項目において顕著な抑制効果がみられた。しかし、血管 Ca 沈着、動脈組織中の eNOS の低下を抑制することはできなかった。一日 60 分、週 6 回の遊泳運動を負荷した群においては骨密度および骨重量などの減少の抑制は見られなかった。また、遊泳運動は、ET-1 の増加と eNOS の低下を有意に抑制したが、血管 Ca 沈着を抑制することはできなかった。

以上の結果から、卵巣摘出後の VDN 投与による骨量減少と血管 Ca 沈着の併発モデルラットは閉経後女性における両疾病の進行をよく反映できるモデルとして適切であると判断された。また、卵巣摘出および VDN 投与の Ca 沈着モデルラットは今後運動タイプの違いおよび異なる強度の運動が両疾病の抑制に及ぼす影響について検討するための適切な運動モデルとしての可能性が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、骨粗鬆症と動脈硬化が閉経後女性において多く併発することに着目し、その予防に対する運動や食生活の効果を検討するために、その基礎実験に必要な骨量減少および血管カルシウム沈着併発モデルラットの作製を検討した。その結果、雌ラットにおける併発モデルの作製に成功し、そのモデルラットが運動介入実験のモデルとしても有用であることが明らかとなったことは論文専門委員会において高く評価された。一方、骨量減少および血管カルシウム沈着という現象の併発には成功したが、そのことに影響を及ぼしている因子として、循環エストロゲン量や、Endothelin-1, endothelial Nitric Oxide synthase protein の関与の可能性が示唆されたものの、因果関係やメカニズムについての解析は未だ不十分であり、今後の更な検討が必要である。しかしこのことは本論文の学位論文としての価値を少しも減じるものではないことが確認された。

よって、著者は博士(体育科学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。