

氏 名 縣 右門  
 学位の種類 博士（ 学術 ）  
 学位記番号 博甲第 7818 号  
 学位授与年月 平成 28 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 カルシウム摂取のインバランスが誘発する骨量減少  
 および血管石灰化併発の増悪と自発走運動による改善

主	査	筑波大学准教授	博士（学術）	麻見 直美
副	査	筑波大学教授	医学博士	征矢 英昭
副	査	筑波大学教授	医学博士	大森 肇
副	査	筑波大学教授	博士（体育科学）	前田 清司

## 論文の内容の要旨

### （背景・目的）

閉経後女性において多く発症がみられる骨量減少と血管石灰化は、硬組織からのミネラル流出と軟組織へのミネラル流入という一見矛盾する現象であるが、両現象の発現（発症）には高い相関がみられることが多く報告されてきた。しかも両病態は発症に関する危険因子だけでなく、発症に至る様々な生理機構も共有している可能性が示唆されているが、それらを実験的に確認した報告はない。そこで本博士論文では、既報にしたがいエストロゲン欠乏およびビタミンD・ニコチン投与で誘発される骨量減少および血管石灰化併発がカルシウム(Ca)摂取のインバランス（過小か過剰摂取）でどう増悪するかを明らかにするとともに、その症状の改善効果に自発走運動が寄与するかどうかを明らかにすることを目的とした

### （対象と方法）

本博士論文では2つの課題を設定した。研究課題1では、異なるCa（低Caあるいは高Ca）摂取が、骨量減少および血管石灰化併発モデルラットの骨密度、骨強度、骨代謝マーカー、血管Ca含量、血管石灰化マーカーの変動に及ぼす影響（研究課題1-1）と、骨量減少と血管石灰化を誘導する共通の液性因子および新たな血管石灰化メカニズムとして注目されている血管局所の骨芽細胞分化マーカー因子の動態（研究課題1-2）を検討した。研究課題2では、骨量減少および血管石灰化併発モデルラットを用い、異なるCa摂取状況下における自発走運動が、骨量減少および血管石灰化に及ぼす改善効果について、研究課題1と同様指標を用い検討した（研究課題2）。

### （結果）

骨量減少および血管石灰化併発モデルラットにおいて、極端なCa摂取不足により、骨量減少および血管石灰化が有意に悪化した（研究課題1-1）。また、骨密度と血管中Ca量には負の相関が認められ、骨密度が低いほど、血管中Ca量が増加する可能性が示された。一方、極端なCa摂取過多は、骨密度には影響しなかったが、動脈におけるCa沈着を有意に悪化させた（研究課題1-2）。さらに血管石灰化を増悪する機序として血管壁を構成する平滑筋細胞の骨芽細胞様分化が関わる可能性（研究課題1-2）、骨量減少と血管石灰化を誘導する因子として副甲状腺ホルモン(PTH)が関与すること（研究課題1-1,2）を示唆した。研究課題2では、自発走運動が、極端なCa摂取不足や摂取過剰により増悪した骨量減少および血管石灰化を改善すること、自発運動の効果はカルシウム代謝のインバランス下においてより顕著であることが示唆された。

(考察)

本博士論文では、エストロゲン欠乏とビタミンD・ニコチン投与によって誘発された骨量減少および血管石灰化併発状態において、極端なCa摂取不足は骨量減少を増悪すること、血管石灰化も増悪することを明らかにした。さらに、この現象には血管局所において骨代謝と同様な石灰化機構が存在する可能性を示唆した。また、両病態の増悪に関与する因子として、Ca代謝調節ホルモンのPTHが強く関与することを確認した。一方、極端なCa摂取過多も血管石灰化の増悪を引き起こす可能性と、その直接的な作用については明らかでないものの、血中PTH濃度の上昇が関与する可能性が示唆された。

一方、自発走運動によって両病態の増悪が改善された。これは、荷重負荷が骨量維持機構に保護的に作用し、また血管局所においては、血流量増加による物理的な負荷が、血管壁における平滑筋細胞の骨芽細胞様分化を抑制する作用をおよぼしたことに起因するのではないかと考えられた。すなわちカルシウム摂取のインバランスによって両病態が増悪した際に、自発走運動は強く保護作用を発揮すると考えられた。

## 審査の結果の要旨

(批評)

これまでに、Ca摂取不足が骨量減少と血管石灰化を悪化させることが疫学研究で報告されていたが、*in vivo*および*in vitro*の実験系において、このことを詳細に検証した報告はなかった。本博士論文では、*in vivo*の実験系を用い、極端なCa摂取不足が両病態を増悪することを明らかにし、加えて極端なCa摂取過多も血管石灰化を増悪することを明らかにした。さらに、自発走運動がCa摂取のインバランス下の両病態の増悪に対して、極めて強い改善因子となり得ることを明らかにした。本論文は、これらの新しい知見が得られたことが高く評価された。また、学術的意義だけでなく、日々のCa摂取や運動などの生活習慣の改善が、両病態の予防に有効であることを示したことも評価できる。

平成28年3月1日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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