

氏名(本籍) 北村 文月(京都府)

学位の種類 修士(看護学)

学位記番号 修士第73号

学位授与年月日 平成18年3月24日

学位論文題目 閉経モデルラットにおける骨および乳腺の形態的・生理的变化

論文内容要旨

※整理番号	75	(ふりがな) 氏名	きたむら ふづき 北村 文月
修士論文題目	閉経モデルラットにおける骨および乳腺の形態的・生理的変化		
<p><目的> 閉経後の骨および乳腺に生じる形態的・生理的変化を明らかにすることである。</p> <p><方法> 異なる週齢で卵巣摘出（卵摘）した閉経モデルラットを使用した。体重、DXA 法による腰椎骨密度（BMD）を経時的に測定した。骨代謝については、尿中の骨吸収マーカー I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）を、キットを用いて ELISA 法で測定した。骨組織は、骨基質の分解酵素、骨分解産物、エストロゲン産生酵素、エストロゲン受容体（ER）等の抗体を用いて免疫染色を行った。酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRAP）の酵素活性を検出した標本で破骨細胞の画像解析を行った。乳腺についてはアロマターゼおよび ER の抗体で免疫染色を行った。</p> <p><結果> いずれの時期で卵摘しても術後に体重増加が見られ、8 週間には 15～20% の有意な体重差となった。摂餌・飲水量は卵摘後 9 週間に 30% 増加していたが肥満は維持された。成長期で卵摘すると BMD の増加は低く抑えられ、成熟期を過ぎてから卵摘すると約 4 週目には減少に転じていた。9, 12 および 19 週齢時卵摘ラットでは、骨吸収マーカー NTX 値は 8 週間後、2 週間後、1 週間後にそれぞれ健常群の約 3 倍のピークとなり、卵摘時のラットの週齢により骨吸収亢進の時期に違いを認めた。NTX 値は数週間後に下降し健常群と差がなくなった。腰椎の免疫染色では破骨細胞が Cathepsin K, MMP-9, NTX で免疫陽性である他、破骨細胞に隣接する骨基質は瀰漫性に陽性を示した。TRAP 染色標本の画像解析では、NTX が下降しても、破骨細胞の骨基質への接着率が高かった。卵摘後長期経過したラットでは、90 週齢ごろより乳腺腫瘍が高率で発生した。腫瘍組織の免疫染色では ER やアロマターゼの発現を認めた。</p> <p><考察> 成長期で卵摘すると成長ホルモン等の影響で骨吸収亢進は遅れるが、成熟度が高いラットを卵摘すると術後早期に一過性の NTX 上昇が発現した。成熟ラットでは、卵摘後は腸管でのカルシウム（Ca）吸収、腎尿細管での Ca 再吸収の減少で血中 Ca²⁺濃度が低下し、PTH の分泌が刺激されて破骨細胞による骨吸収は亢進する。9 週齢時卵摘群では、エストロゲンは減少しても高い成長ホルモンの影響で血中 Ca²⁺濃度が保たれ、早期には骨吸収亢進しなかったと推察する。亢進の発現後は、末梢脂肪組織での Intracrinology 機構によりエストロゲンが局所で産生され、骨吸収は低下する。しかし、この局所エストロゲンは下垂体へフィードバックしないため、特に ER の発現が強まっていた乳腺に異常が蓄積し易いと考える。高齢ラットの骨代謝は低回転型になるが、依然として破骨細胞が卵摘群の骨梁表面に多く認められたことに疑問が残った。</p> <p><総括> 卵摘後の骨吸収マーカー NTX を測定することにより、BMD だけでは不明であった骨吸収亢進の時期を捉えた。卵摘後の骨吸収亢進は一過性であり、そのピークはラットの卵摘時の成熟度が高いほど早期に発現することが明らかになった。末梢組織で増加した脂肪組織中でエストロゲンが産生され、血中 Ca 濃度が回復して NTX 亢進が一過性に抑えられたと考える。一方、ER の感受性の高まった乳腺では異常の発生につながったと考える。閉経後は骨や乳腺で大きな変化が生じていることが示唆された。</p>			