

(16)

氏名(生年月日)	板 津 寿 美 江
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1628号
学位授与の日付	平成8年4月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	自然および人工閉経後における骨代謝動態に関する研究:閉経後骨粗鬆症発症におけるIGF-IGFBP系の関与
論文審査委員	(主査)教授 武田 佳彦 (副査)教授 伊藤 達雄, 大森 安恵

論文内容の要旨

〔目的〕

閉経後骨粗鬆症の病態は、エストロゲンの喪失によって骨代謝に不均衡を生じ、すなわち骨吸収が骨形成を上回ることにより骨塩量が減少することにあるとされている。骨形成の低下は骨芽細胞機能の低下によるが、その機能は種々の因子により調節されている。Insulin-like growth factor-I (IGF-I) はエストロゲン依存性に骨芽細胞で産生されオートクリン的に骨芽細胞機能を促進する。IGFには特異的な結合タンパク(IGFBP)が存在するが、これらのうちのIGFBP-4は骨芽細胞で産生され局所におけるIGF-Iの作用を抑制するとされている。人工閉経後は自然閉経後と比べ急激に骨塩量が減少するため、それぞれにおいて異なる機序が関与している可能性がある。そこで自然閉経後と人工閉経後において従来から測定されている骨代謝マーカーに加えて、IGF-IおよびIGFBP-4の動態に差が認められるかどうかを検討し、それぞれの閉経後における骨粗鬆症の発症機序の違いの解明を試みた。

〔症例および方法〕

自然閉経後婦人48例、人工閉経後婦人34例を対象として、骨密度はDXA法で測定し、最大骨量の平均値の20%減少を境に骨密度低値群と高値群に分類した。骨代謝マーカーとして血中カルシトニン、PTH、オステオカルシンをRIAで、プロコラーゲンタイプ-ICペプチド(PIP)をEIAで、尿中ピリジノリン(Pyr)、デオキシピリジノリン(D-Pyr)をHPLCで測定した。血中IGF-Iは酸エタノール法にて抽出後RIAで、

IGFBP-4の結合活性はWestern ligand blotにより解析した。なお対象の血中エストラジオール値は全例10 pg/ml以下であった。

〔結果および考察〕

閉経後、骨密度は経時的に減少しその程度は自然閉経後より人工閉経後のほうが急速であった。骨代謝マーカーのうち骨形成の指標となるPIPおよび骨吸収の指標となるPyr、D-Pyrの値は自然閉経後と比べ人工閉経後のほうが上昇しており、人工閉経後で骨代謝の回転がより亢進していることを示した。IGF-I濃度(ng/ml)は自然閉経後のほうが低下しており(自然閉経後:低値群;16.2±6.00,高値群;19.9±5.90,人工閉経後:低値群;26.7±5.90,高値群;26.6±5.00)、骨密度の低下と有意に相関を示したが($r=0.62$, $p<0.001$),人工閉経後では明らかな相関は認められなかった。一方、IGFBP-4の結合活性(%binding)は人工閉経後で上昇しており(自然閉経後:低値群;2.54±0.31,高値群;2.36±0.20,人工閉経後:低値群;9.23±0.51,高値群;6.46±0.98)、骨密度との相関係数は人工閉経後で $r=-0.90$ ($p<0.001$),自然閉経後で $r=-0.29$ ($p<0.05$)と、人工閉経後に強い負の相関が認められた。さらにPIP値は、自然閉経後においてIGF-Iとの間に正の相関($r=0.36$, $p<0.05$),人工閉経後においてはIGFBP-4との間に負の相関($r=-0.60$, $p<0.001$)を示した。すなわち、骨形成能の低下と骨密度の減少は、自然閉経後ではIGF-Iの低下、人工閉経後はIGFBP-4の結合活性の上昇に依存

し、この違いによりそれぞれの閉経後で骨密度低下のベクトルに差が生じる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本論文は、閉経後骨粗鬆症の発症病態について自然閉経・人工閉経群の骨密度を基準として、さらに2群に区分し、破骨系・化骨系の代謝マーカーとともに成長因子 IGF-I および、その結合蛋白 IGFBP-4を測定し検討した。

その結果、骨形成能の低下と骨密度の減少は自然閉経後は IGF-I の低下、人工閉経後は IGFBP-4の活性上昇に依存することを解明した。学術上極めて価値の高い論文である。(なお、本論文は平成7年度日本産科婦人科学会学術奨励賞を受賞した。)

主論文公表誌

自然および人工閉経後における骨代謝動態に関する研究：閉経後骨粗鬆症発症における IGF-IGFBP 系の関与

日本産婦人科学会雑誌 第47巻 第12号
1329-1336頁(平成7年12月1日発行) 板津寿美江, 工藤美樹, 井口登美子, 武田佳彦

副論文公表誌

- 1) 自然閉経後と人工閉経後における骨代謝マーカーの変化について. *Osteoporos Jpn* 3(2): 330-332 (1995) 板津寿美江, 工藤美樹, 井口登美子, 武田佳彦
- 2) 閉経後骨粗鬆症における IGF-IGFBP の関与. *Osteoporos Jpn* 3(2): 328-329 (1995) 工藤美樹, 板津寿美江, 井口登美子, 武田佳彦
- 3) 長期間に再発を反復した顆粒膜細胞腫について. *日産婦東京会誌* 39(3): 213-216 (1990) 板津寿美江, 安達知子, 瀧沢 憲, 井口登美子, 武田佳彦
- 4) 子宮筋腫合併妊娠帝王切後に急性腎不全を認めた1例. *日産婦東京会誌* 43(1): 86-89 (1994) 大平

篤, 岸田和彦, 坂津寿美江, 吉岡美和子, 斉藤理恵, 村岡光江, 高 清美, 黒島淳子, 吉田茂子

- 5) Effects of estrogen and parathyroid hormone on osteoblastic activity via regulating the binding activity of insulin-like growth factor binding protein-4 in SaOS-2 cells: implications for the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis (SaOS-2細胞における IGFBP4結合活性の調節を介するエストロゲンと PTH の骨芽細胞機能に及ぼす影響について: 閉経後骨粗鬆症発症病態における関与). *Bicchim Biophys Acta* 1245: 402-406(1995) 工藤美樹, 板津寿美江, 岩下光利, 井口登美子, 武田佳彦
- 6) Natural versus surgical menopause: implications for the pathogenesis of osteoporosis (自然閉経及び人工閉経: 骨粗鬆症発症病態の関与). *Br J Obstet Gynaecol* 102: 1002-1004 (1995) 工藤美樹, 岩下光利, 板津寿美江, 井口登美子, 武田佳彦