

み合わせた新規方法を開発し、本方法を用いてプロパフェノンの体内動態に関する種差のメカニズムについて検討した。ヒトでの非線形性体内動態は低い K_m 値による代謝過程の飽和が関与しているのに対し、ラットでは代謝過程の飽和に加え、タンパク結合の非線形性が関わっていることを明らかにした。以上の結果から、新規手法が 2 つの飽和性過程を考慮した非線形性を評価する上で有用な試験系であることを示した。

Substrate depletion assay 法を用いて非線形性体内動態の定量的予測を試みた。substrate depletion assay 法を検証するため、本方法から得られたパラメータと metabolite formation assay 法の値と比較し、ほぼ等しい値が得られることを示した。ラットにおいて線形性動態を示すメトプロロールと非線形性を示すチモロールおよびプロプラノロールをモデル化合物として用いて、substrate depletion assay 法の K_m および CL_{int} から血漿中濃度を推定した。メトプロロールおよびプロプラノロールでは予測した AUC と実測値とが良好な相関を示すことから、substrate depletion assay 法が創薬において新規開発候補品の線形性を評価するための有用な試験系であることを明らかにした。

以上、本論文は substrate depletion assay 法が遺伝多型性のみならず非線形性薬物動態の評価に対して有用な手法であることを明らかにしており、博士（薬学）の学位論文に十分に値するものと認められる。

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 中比呂志 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 医第 867 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 17 年 12 月 15 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | Effects of pubertal development, height, weight and grip strength on bone mineral density of the lumbar spine and hip in peripubertal Japanese children : Kyoto Kids Increase Density in the Skeleton Study (Kyoto KIDS Study) (思春期日本人男女における腰椎及び大腿骨骨密度に及ぼす性的発達、身長、体重及び握力の影響) |

| | | | | | |
|------------|-------|----|---|---|-----|
| 論文審査委員（主査） | 教授 | 伊 | 木 | 雅 | 之 |
| | （副主査） | 教授 | 濱 | 西 | 千 秋 |
| | （副主査） | 教授 | 竹 | 村 | 司 |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

より大きな peak bone mass を獲得することは将来の骨粗鬆症予防にとって非常に重要と考えられ、そのためには骨密度が急速に上昇する思春期において骨密度を十分に高めておく必要がある。しかし、思春期日本人男女における骨量獲得状況の研究は極めて少なく、医学的に重要な腰椎や大腿骨についての研究はほとんどないと言ってよい。しかも、これまでの研究のほとんどは横断研究であり、第二性徴発来前後を前向きに追跡するコホート研究はこれまで実施されていない。そこで、著者らは、中学1年生を対象に学校をベースとしたコホートを4年間1年おきに追跡し、思春期男女の骨量獲得に影響する変容可能な要因を明らかにする調査研究を計画した。本研究は、ベースラインデータの横断的分析から、中学1年生の腰椎及び大腿骨密度に対する性的発達、身長、体重及び握力の影響を検討したものである。

【方法】

調査は、K市の中高一貫教育の私立中学校3校に在籍する中学1年生412名に対して実施した。解析には、骨代謝に影響する疾患や服薬の既往のある生徒を除く404名(男性:129名、女子:275名)を用いた。骨密度は、第2-4腰椎正面、大腿骨近位部及び頸部をDual-energy x-ray absorptiometry (Hologic社,QDR-4500A)により測定した。さらに、身長、体重及び握力の測定、性的発達状況の指標として第二性徴(男子:発毛、女子:初経)の発来状況、既往歴、Lifestyle等の聞き取りを行った。

【結果】

腰椎、大腿骨近位部及び頸部の骨密度は身体的発育や性的発達とともに上昇する傾向を示した。また、第二性徴の発来前及び発来後の男女において、身長、体重及び握力が各部位の骨密度に対して有意な正の関連を示した。そこで、身長、体重及び握力を重回帰分析で調整すると、女子では性的発達が各部位の骨密度を上昇させる独立した有意な影響をもっていたが、男子では大腿骨近位部及び頸部骨密度を低くする有意な影響を示した。

【考察】

骨密度に対する性的発達の影響には男女間で違いが認められた。これは女子の性的成熟が男子より進んでおり、女子の多くが骨密度獲得速度のピークを過ぎていたのに対して、大半の男子がまだその時期に達していないことが影響していると考えられる。また、発育スパートの時期と比較して骨密度上昇時期の遅延が指摘されている。本研究における男子で身長伸びの骨密度上昇に対する影響を調整すると、性的発達が骨密度上昇に対して負の影響をもっていたのは、身長の急速な伸びによる骨体積の増大に骨量の増加が追いつかないことを示唆するものである。男子ではこの時期に骨折が増加することが知られており、この原因も骨密度の一時的な低下に起因するものと考えられる。

【結論】

身体的及び性的発達は骨密度の上昇に対する重要な影響要因であり、その発達段階は同一年齢の生徒でもばらつき、しかもその影響の大きさは男女間で異なっていた。以上より、思春期の日本人男女における骨量獲得に対する環境及び行動要因を検討する場合、身体的及び性的発達の交絡を男女それぞれについて考慮する必要があることが示された。

| | | |
|-----------|-------------------|---|
| 博士論文の印刷公表 | 公 表 年 月 日 | 出版物の種類及び名称 |
| | 2005年 11 月 日 公表予定 | 出版物名 Journal of Bone and Mineral Metabolism 第23巻 第6号(Vol. 23 No. 6) |
| | 公 表 内 容 | 2005年 11 月 日 発行予定 |
| | 全 文 | |

論文審査結果の要旨

高齢者の Quality of life を障害し、健康寿命を短縮せしめる骨粗鬆症は、高齢期の健康上のみならず、医療経済上も極めて重要な問題となっている。この予防のためには、閉経後骨量減少の最小化と並んで、最大骨量の最大化が重要である。しかしながら、我が国の骨粗鬆症対策は前者に偏重し、後者はほとんど手つかずの状態であった。一方で、小児期の骨折はこの30年間で2倍以上に増加しており、今や小児の骨の健康問題は看過できないものとなっている。

ところが、思春期の日本人における骨量獲得の様相を検討した研究は少なく、特に医学的に重要な部位である腰椎や大腿骨の研究は極めて限られている。さらに、Evidence level の高いコホート研究は存在しないのが現状であった。

そこで、申請者は、思春期の日本男女の骨量獲得に影響する変容可能な要因を明らかにし、もって最大骨量を可及的最大化する効率的で実行可能な対策を立案するために、中学1年生男女を学校をベースに1年おきに4年間追跡するコホート研究を計画した。申請者は、まずベースラインデータの横断的解析によって、中学1年生の腰椎、および大腿骨骨密度に対する性的発達、身長、体重、および握力の影響を明らかにし、その上で追跡研究データから骨密度変化に対する各種行動学的要因の影響を検討した。本学位論文はこのベースラインデータについてまとめたものである。

調査は、K市で中学高校の6年間一貫教育を行っている私立中学校3校に在籍する中学1年生412名について行われた。解析には、骨代謝に影響する疾患や服薬の既往のある生徒を除く404名（男子129名、女子275名）が用いられた。骨密度は、第2～4腰椎正面、大腿骨近位部でDual X-ray absorptiometry (Hologic社、QDR-4500A)により測定した。さらに、身長、体重、および握力の測定、性的発達状況の指標として第二次性徴（男子：陰部の発毛、女子：初経）の発来状況、既往歴、各種生活習慣要因などを聞き取った。本研究は近畿大学医学部倫理委員会から承認され、受診者本人及び保護者から事前に書面による承諾を得た。

ベースライン研究の結果から、同じ年齢の生徒であっても、身体的、および性的発達にはかなりのばらつきがあり、性別では女子の性的発達が男子に比べて進んでいた。腰椎、大腿骨近位部、および頸部の骨密度は身体的発育、性的発達と共に上昇する傾向を示した。また、男女とも身長、体重、および握力が各部位の骨密度に対して有意な正の関連を示した。重回帰分析で身長、体重、および握力の影響を調整すると、女子では性的発達は各部位の骨密度に対して独立した正の影響を及ぼしたが、男子では大腿骨近位部、および頸部骨密度に対して有意な負の影響を示した。

骨密度に対する性的発達の影響には男女間で違いが認められた。これは女子の性的成熟が男子に比較してより進んでおり、女子の多くが骨密度獲得速度の最大となる時点を過ぎていて、比較的充実した骨を獲得していたのに対して、大半の男子がまだその時期に達していないことが影響していると考えられた。男子ではこの時期に身長が急激に伸び、骨体積の急激な増加に骨量獲得が追従できていないことを示していると考えられた。この結果は第2次性徴の発来後数年間に男子の骨強度が一時的に低下する可能性を示しており、これは中学生男子で上昇する骨折発生率と符合する結果であった。

身体的、および性的発達は骨密度の上昇に対して重要な影響要因であり、しかも、その影響の方向と大きさは同一年齢の生徒においても男女間、あるいは同性間で差が見られた。このことから思春期の日本人における骨量獲得に対する行動学的要因の影響を検討する際には、身体的、および性的発達の交絡を男女それぞれにおいて考慮する必要があることが明らかになった。

追跡研究の結果としては、現段階で中学3年生までのデータがまとまっており、その検討がなされた。それによると、追跡期間中のいわゆるダイエットと体重の変化、運動時間、カルシウム摂取量と牛乳摂取量の変化とそれぞれ骨密度変化について、いずれも性別に、身体的、性的発達を考慮して検討された。その結果、ダイエットとカルシウム摂取量については骨密度と有意な関連は認められなかった。しかし、体重増加の大きい者ほど、また運動時間の長い者ほど骨密度変化率は大きく、さらに牛乳摂取頻度が上がった者は中学3年時に有意に高い骨密度を獲得していた。

以上の結果から、思春期におけるより高い骨密度の獲得のためには、適切な体重の管理、活発な身体活動の確保、十分な牛乳摂取の励行が重要と考えられ、これらをふまえた対策を中学校期に実施すべきと結論された。

本論文は、中学1年生男女の腰椎、および大腿骨近位部骨密度に対する体格、第2次性徴、ならびに各種の生活習慣要因の影響を検討した我が国最初の研究である。この研究は、増加し続けている小児の骨折に歯止めをかけ、さらに最大骨量を最大化する、より積極的な骨粗鬆症予防策を立案することで、我が国の骨の健康増進に大きく寄与するものと考えられる。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成17年8月25日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に十分値すると判断した。