

# 論文要旨

## Relative contribution of weight-bearing and non-weight-bearing effect of adipose tissue to bone mineral density in postmenopausal women

〔 体脂肪組織の骨塩量 (BMD) に及ぼす影響  
～非荷重効果と荷重効果の影響の強さの差異に関する検討～ 〕

河村 幸枝

### 【序論および目的】

肥満は骨塩量 (BMD) に影響を及ぼす。肥満の BMD に及ぼす影響は、脂肪組織の重量による荷重効果と液性因子による非荷重効果で説明されてきた。体脂肪組織は皮下脂肪組織と内臓脂肪組織から成るが、内臓脂肪組織と皮下脂肪組織ではそこから分泌される液性因子の多寡が異なることが知られている。躯幹脂肪組織 (内臓脂肪組織+皮下脂肪組織) が末梢脂肪組織 (皮下脂肪組織のみ) に比べて量的に少ないにもかかわらず、何らかの液性因子を介して骨塩量に影響を及ぼす。以前、我々の

検討では、閉経女性では、内臓脂肪由来の液性因子 (高 estradiol や低 adiponectin、高 insulin) などを通じて骨塩量に影響しているとした。しかし、脂肪組織そのものの荷重効果と非荷重効果 (液性因子による効果) のどちらが BMD に影響を及ぼしているかは明確でない。

本研究の目的は、体脂肪組織の BMD に及ぼす非荷重効果と荷重効果の強さに差があるか否かを閉経女性で検討することである

### 【材料および方法】

人間ドッグなどの目的により当院外来を受診した患者の中で、Informed consent の得られた 50 歳から 75 歳の閉経女性 228 例を対象とした。

- 1) 年齢、身長、体重、body mass index(BMI)、閉経後年数 (YSM) を調査した。
- 2) 全身型 dual-energy X-ray absorptiometry (DXA,QDR2000,Hologic) で躯幹脂肪量、体脂肪量、両下肢 (荷重効果が最も大きいとされる部位) の BMD と筋肉量を測定した。
- 3) 躯幹脂肪量や体脂肪量と BMD の相関関係をピアソンテストと重回帰分析で求めた。

## 【結果】

- 1) 躯幹脂肪量は体脂肪量の 1/2 以下であった。(8.7±3.6Kg VS. 19.0±5.9kg, P<0.001)。
- 2) ピアソンテストでは、右下肢 BMD は躯幹脂肪量(r=0.268, P<0.001)、体脂肪量(r=0.299, P<0.001)と正の相関を示した。
- 3) 重回帰分析で BMD と相関したのは、躯幹脂肪量(t 値=3.50, P<0.01)、年齢(t 値=-2.43, P<0.05)、YSM (t 値=-2.56, P<0.01) であり、体脂肪量は BMD と全く相関しなかった(t 値=-0.47, NS)。
- 4) 3)で認められた BMD と躯幹脂肪量や体脂肪量との相関関係は、右下肢筋肉量を独立変数に加えても(BMD と躯幹脂肪量で t 値=3.84, P<0.001、BMD と体脂肪量で t 値=-1.29, NS)と全く同様の結果であった。
- 5) 左下肢 BMD の検討でも 2) 3) 4) と同様の結果が得られた。

## 【結論及び考察】

躯幹脂肪量(皮下+内臓脂肪量)は、体脂肪量(皮下脂肪量優位)よりも、荷重は 1/2 以下であるにもかかわらず、荷重の最もかかる下肢の BMD の予測因子であった。このことは、体脂肪組織の BMD に及ぼす影響は荷重効果よりも液性因子を介した非荷重効果の方が大きいことを示唆する。これらの液性因子は以前の検討で報告したような高 estradiol や低 adiponectin および高 insulin などであろう。

## 論文審査の要旨

|      |           |       |                     |
|------|-----------|-------|---------------------|
| 報告番号 | 総研第 153 号 | 学位申請者 | 河村 幸枝               |
| 審査委員 | 主査        | 乾 明夫  | 学位<br>博士 (医学・歯学・学術) |
|      | 副査        | 橋口 照人 | 副査<br>上村 裕一         |
|      | 副査        | 小宮 節郎 | 副査<br>浅川 明弘         |

### Relative contribution of weight-bearing and non-weight-bearing effect of adipose tissue to bone mineral density in postmenopausal women

体脂肪組織の骨塩量 (BMD) に及ぼす影響

～非荷重効果と荷重効果の影響の強さの差異に関する検討～

肥満は骨塩量 (BMD) に影響を及ぼす。肥満の BMD に及ぼす影響は、脂肪組織の重量による荷重効果と液性因子による非荷重効果で説明されてきた。体脂肪組織は皮下脂肪組織と内臓脂肪組織から成るが、内臓脂肪組織と皮下脂肪組織ではそこから分泌される液性因子の多寡が異なることが知られている。躯幹脂肪組織 (内臓脂肪組織+皮下脂肪組織) は末梢脂肪組織 (皮下脂肪組織のみ) に比べて量的に少ないにもかかわらず、何らかの液性因子を介して骨塩量に影響を及ぼす。以前、学位申請者らの教室の検討では、閉経女性では、内臓脂肪由来の液性因子 (高 estradiol や低 adiponectin、高 insulin) などを介して骨塩量に影響していた。しかし、脂肪組織そのものの荷重効果と非荷重効果 (液性因子による効果) のどちらが BMD に影響を及ぼしているかは明確でない。そこで、学位申請者らは、体脂肪組織の BMD に及ぼす非荷重効果と荷重効果の強さに差があるか否かを閉経女性において検討を行った。

その結果、本研究では以下のような知見を明らかにした。

- 1) 躯幹脂肪量は体脂肪量の 1/2 以下であった ( $8.7 \pm 3.6\text{kg}$  VS.  $19.0 \pm 5.9\text{kg}$ ,  $P < 0.001$ )。
- 2) ピアソンテストでは、右下肢 BMD は躯幹脂肪量 ( $r = 0.268$ ,  $P < 0.001$ )、体脂肪量 ( $r = 0.299$ ,  $P < 0.001$ ) と正の相関を示した。
- 3) 重回帰分析で BMD と相関したのは、躯幹脂肪量 ( $t$  値 = 3.50,  $P < 0.01$ )、年齢 ( $t$  値 = -2.43,  $P < 0.05$ )、閉経後年数 ( $t$  値 = -2.56,  $P < 0.01$ ) であり、体脂肪量は BMD と全く相関しなかった ( $t$  値 = -0.47, NS)。
- 4) 3) で認められた BMD と躯幹脂肪量や体脂肪量との相関関係は、右下肢筋肉量を独立変数に加えても (BMD と躯幹脂肪量で  $t$  値 = 3.84,  $P < 0.001$ 、BMD と体脂肪量で  $t$  値 = -1.29, NS) 全く同様の結果であった。
- 5) 左下肢 BMD の検討でも 2) 3) 4) と同様の結果が得られた。

躯幹脂肪量 (皮下+内臓脂肪量) は、体脂肪量 (皮下脂肪量優位) よりも、荷重は 1/2 以下であるにもかかわらず、荷重の最もかかる下肢の BMD の予測因子であった。このことは、体脂肪組織の BMD に及ぼす影響は荷重効果よりも液性因子を介した非荷重効果の方が大きいことを示唆する。これらの液性因子は以前に検討したような高 estradiol や低 adiponectin および高 insulin などと考えられた。本研究は、閉経女性において体脂肪組織の BMD に及ぼす効果は非荷重効果の方が大きいことをはじめて明らかにした。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

|      |          |       |                  |
|------|----------|-------|------------------|
| 報告番号 | 総研第 153号 | 学位申請者 | 河村 幸枝            |
| 審査委員 | 主査       | 乾 明夫  | 学位 博士 (医学・歯学・学術) |
|      | 副査       | 橋口 照人 | 副査 上村 裕一         |
|      | 副査       | 小宮 節郎 | 副査 浅川 明弘         |

主査および副査の5名は、平成23年11月14日、学位申請者 河村 幸枝 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) DXA (dual energy X-ray absorptiometry) の測定法や原理はどのようなものか？

(回答) 2種類のX線を骨に当て、骨と他の組織とのX線の吸収率の差により骨密度を正確に測定できる。レントゲン撮影を行うため被爆するが、DXAの被爆量は胸部レントゲンの被爆量の1/30程度と非常に軽微である。

質問2) 女性では躯幹脂肪量は体脂肪量の半分以下であったが、男性の場合はどうなるか？

(回答) 男性に関しては検討していないが、同様の傾向にあると思われる。

質問3) 研究対象でタモキシフェン投与者は除外しているとのことだが、タモキシフェンとは何か？

(回答) タモキシフェンは術後乳癌治療薬であるが、骨粗鬆症の治療薬にもなり得る。

質問4) 液性因子の中でも free estradiol (E2) が最も骨塩量と関与するとのことだが、それを裏付ける研究はあるか？

(回答) free E2 が最も関与するとする報告はある。

質問5) 運動と骨塩量の関係はどうなるか？運動をしている人よりも運動をせずに脂肪を蓄えている肥満の人の方が骨塩量は高くなるのか？

(回答) 脂肪組織は荷重効果と非荷重効果の両方で骨塩量を増加させ、肥満の人は骨塩量が高くなると思われる。しかし、過剰な脂肪蓄積はメタボリック症候群などと関与し健康によくない。運動をしっかり行い過剰な脂肪は燃焼させ筋肉をつける方が骨塩量を含めた健康によいと言える。

質問6) 閉経後の女性では荷重効果は骨塩量にはあまり関係しないのか？

(回答) 閉経後でも荷重効果と非荷重効果どちらも骨塩量には関与している。脂肪組織においては非荷重効果が強いということである。

質問7) 下肢の骨塩量とはどの部位か？

(回答) 大腿骨頭を通る斜めのラインから下の部分で下肢全体である。

質問8) 脛骨や腓骨は皮質骨の組成が多く、大腿骨頸部は海綿骨の組成が多い。よって細分化して骨塩量を測定する方が骨代謝をよく反映すると言われているが、今回、下肢全体の骨塩量を測定した理由があるのか？

(回答) 全身型DXAでは大腿骨・脛骨・腓骨など細分化して骨塩量を測定することができない。そのため下肢全体の骨塩量を計測した。

質問9) この研究は骨折予防という観点を担っているのか？

(回答) 骨塩量と脂肪組織由来の液性因子の関係を研究したものであり、骨折予防には結びつかない。

質問10) 筋肉量も骨塩量と関係すると思うが、筋肉量より脂肪組織の液性因子の方が関与が大きいのか？

(回答) 運動をよくする人は筋肉量が骨塩量の決定因子となるので、一概に脂肪組織の液性因子が骨塩量と最も関与するとは言えない。

質問 11) 骨代謝マーカーは測っているか？

(回答) 今回は測定していない。今後の研究課題とする。

質問 12) この研究は男性にもあてはまるか？

(回答) 男性では圧倒的に筋肉量が骨塩量の予測因子である。しかし寝たきりになると、体脂肪組織が骨塩量の決定因子になるかもしれない。

質問 13) 脂肪組織から変換されてエストロゲンが分泌されるのは閉経女性のみか？

(回答) 閉経以前の有経女性でも脂肪組織から変換されたエストロゲンはある。ただし、有経女性では卵巣由来のエストロゲンが 40~400pg/ml と多量であり、脂肪組織由来のエストロゲンはその作用がマスクされる。

質問 14) 炎症性脂肪組織という視点もあるが、今回の研究対象者の中には極端に過剰な脂肪が蓄積した人は含まれていないのか？

(回答) 今回の対象には極端な肥満は含まれていない。脂肪組織が過剰になれば動脈硬化やメタボリック症候群と関与し、ターニングポイント(臓器障害が起こった時点)を過ぎれば骨塩量は低下していくものとする。

質問 15) インスリンの骨への作用とは、骨芽細胞や破骨細胞に直接関与しているのか？

(回答) インスリンは骨芽細胞を介し破骨細胞の形成を促進するため、インスリン作用低下により骨芽細胞とともに破骨細胞の形成も抑制され、低回転型骨粗鬆症を招く。

質問 16) 液性因子の受容体について分かっていることはあるか。

(回答) 例えばアディポネクチンには Adipo R1 と Adipo R2 の 2 種類の受容体がある。AdipoR1 は骨格筋や血管に発現し、糖の取り込みや脂肪酸燃焼促進、炎症抑制に関与する。AdipoR2 は肝臓やマクロファージに発現し、脂肪酸燃焼促進、脂質蓄積抑制に関与する。

質問 17) 脂肪組織の非荷重効果が下肢の骨塩量を増加させるとのことだが、実際には全身の筋肉量なども関与しているはずである。今回の研究はあくまでも脂肪組織だけに着目し、その中で荷重効果よりも非荷重効果が大きいということか？

(回答) 今回の研究は脂肪組織だけに着目し検討したものである。

質問 18) エストロゲン製剤とビスフォスフォネート製剤の副作用は何か。

(回答) 米国の WHI Study ではエストロゲン製剤を用いたホルモン補充療法では、骨塩量が増加し大腿骨頸部骨が有意に低下することが示された。しかし、心血管系イベントの上昇や乳癌が上昇したとの報告がなされた。ただし閉経周辺の女性は、閉経からかなり年を経た女性と比較すると心血管系や乳癌の上昇率は目立ったものはない。ビスフォスフォネート製剤は最も優れた骨吸収抑制作用を示すが、骨折防止効果は 50%前後である。副作用は顎骨壊死が重要である。

質問 19) DXA 測定では飲水量や食事量との関係はあるか？今回は絶食や非絶食を統一しているのか？

(回答) 体重や生体インピーダンスは変動するため、DXA 測定値も測定時間により微妙に変動すると思われる。しかし、今回の研究では絶食や非絶食は統一しなかった。

質問 20) 対象で年齢の平均が 60 歳前後だったが、60 歳をかなり越えた高齢女性でも同様の研究結果となるのか？

(回答) 同様の結果が予想される。

質問 21) 過剰に運動をしている人は除外されているが、そのような人の場合はどういう結果になるか？

(回答) 我々の他の研究では、運動を規則的にする人は筋肉量が骨塩量の決定因子になっていた。運動をしない人は体脂肪量が骨塩量の決定因子であった。しっかり運動を行い筋肉をつけ、過剰な脂肪を追い出すことが骨塩量増加を含めた健康につながる第一歩だと思う。

質問 22) 最近の話題で、内臓脂肪から分泌される物質で骨と関わるものがあるか？

(回答) IL-1、IL-6 や TNF- $\alpha$  などは破骨細胞を活性化させて骨吸収を亢進させることが分かっている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。