

	たむら のぞみ
氏 名	田 村 希
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1689号
学位授与の日付	平成17年12月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Effects of testosterone on cancellous bone, marrow adipocytes, and ovarian phenotype in a young female rat model of polycystic ovary syndrome (多嚢胞性卵巣症候群の幼少ラットモデルにおいてテストステロンが海綿骨、骨髄脂肪、卵巣形態に及ぼす影響)
論文審査委員	主査 教授 遠藤直人 副査 教授 田中憲一 副査 教授 味岡洋一

博士論文の要旨

【目的】女性の骨量減少は加齢や閉経によるエストロゲン低下に伴う骨量減少だけでなく、若年期の最大骨量によっても大きく左右される。また女性ホルモンであるエストロゲンの骨に対する作用については多くの研究がなされているが、男性ホルモンであるアンドロゲンの作用についてはその機序など未だ不明瞭な点が多い。一方、多嚢胞性卵巣症候群は排卵障害、不妊、肥満、高アンドロゲン血症などを示す若年女性に多い疾患である。本研究では、アンドロゲンの作用、特に海綿骨、骨髄脂肪、卵巣形態に及ぼす影響を調べることを目的に多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の幼少ラットモデルを用いた実験を行った。

【方法】新潟大学動物実験施設において 51 匹の雌 SD ラットを用いた比較試験を行った。試薬はテストステロンプロピオネート(0.1mg/weight(g))を用い、オリーブオイルに溶解し投与方法は皮下注射とした。テストステロン投与日別にラットを以下の4群:テストステロンを使用しないコントロール群(C:13 匹)、生後9日後投与群(9D:14 匹)、生後 4 週間後投与群(4W:12 匹)、生後 8 週間後投与群(8W:12 匹) にわけた。ラットを生後 16 週間後エタノール深麻酔下に屠殺し、体重、卵巣、腹腔内脂肪の重量を計測、頸骨近位端の DXA 法による骨密度計測、及び同部位の海綿骨骨形態計測および骨髄脂肪計測を行った。また血清ホルモン値の測定、卵巣組織標本の作成も行い、それぞれのデータを群別に比較検討した。

【結果】(1) 血清ホルモン値:LHは9D (4.2 ± 1.7 ng/ml)、8W (8.5 ± 3.8 ng/ml)の2群間で有意差を認めしたが、4群間では有意差を認めなかった。テストステロン及びフリーテストステロン値は4群間で有意差を認めなかったが、エストラジオール値は9D群で他群に比較して高い傾向にあったが有意差は認められなかった。(2) 卵巣組織: 正常卵巣(C 群)では黄体を含む様々な発育段階の卵胞が観察されたが、9D 群の卵巣組織では黄体が認められず多数の嚢胞が認められる、いわゆる多嚢胞性卵巣の像を示した。4W、8W 群では多嚢胞性卵巣の像を

示さなかった。(3)頸骨近位端骨密度(BMD):9D 群の骨密度 ($0.309 \pm 0.023 \text{g/cm}^2$)は他群 (C: 0.262 ± 0.017 、4W: 0.256 ± 0.017 、8W; 0.256 ± 0.022)に比べ有意に高値を示した。(4)骨形態計測:(a)構造パラメータ:9D 群は他群に比べ、骨量(BV/TV)及び骨梁数 (Tb.N)が有意に高く、また骨梁幅 (Tb.Th)も有意差こそないものの他群に比べ高値を示した。(b)骨形成パラメータ:9D 群は他群に比べ、類骨量 (OV/BV)、類骨面(OS/BS)、一重標識面 (sLS/BS)、骨石灰化速度 (MAR)、骨形成速度 (BFR/BS)が有意に低値を示した。また二重標識面 (dLS/BS)は4W 群との間には有意差が認められなかったが、4 群間で最も低値を示した。(c)骨吸収マーカー:9D 群は破骨面 (ES/BS)、破骨細胞面 (Oc.S/BS)が他群に比較して有意に低値であった。(d)成長パラメータ:成長板幅はテストステロンを投与された 9D、4W、8W 群のいずれの群においても C 群に比べ有意に低く、長軸方向の成長率では 9D、4W 群が 8W、C 群に比べ有意に低値を示した。(5)骨髄脂肪計測:9D 群は骨髄中の脂肪量 (Fa.V/Ma.V; $0.3 \pm 0.3\%$)、脂肪細胞数 (N.Fa/Ma.V; $8.9 \pm 10.5 \text{n/mm}^2$)、脂肪細胞一個あたりの大きさ (Fa.V/N.Fa.; $311.0 \pm 98.6 \mu \text{m}^2$)のいずれも他群に比較して有意に低かった。一方 4W 群、8W 群、コントロール群の3群間に有意差は認められなかった。

【結論】生後 9 日以内の雌ラットにテストステロンを投与すると、卵巣は多嚢胞性卵巣に変化し、骨は骨量が増加し、低骨代謝回転となり、骨髄脂肪が減少することが示された。

論文審査の要旨

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は排卵障害、不妊、肥満を伴う若年女性に多い疾患で、発症には高アンドロゲン血症が推定されている。本研究の目的は、アンドロゲンの骨、骨髄脂肪、卵巣形態に及ぼす影響を調べることである。幼少雌ラットを用い、テストステロンプロピオネート(0.1mg/weight(g))を皮下注射し、PCOS モデルとした。投与日別に4群:コントロール群、生後9日後投与群(9D)、生後 4 週間後投与群(4W)、生後 8 週間後投与群(8W)に分け、生後 16 週間後、比較検討した。その結果、血清 LH は 9D、8W の 2 群間で有意差を認めた。9D 群のみが多嚢胞性卵巣所見を示し、脛骨近位端骨密度、骨量、骨梁数 は他群に比し、有意に高値であった。一方、骨形成パラメータと骨髄脂肪は有意に低かった。

以上のことより本論文は生後 9 日以内の雌ラットではテストステロン投与により、卵巣は多嚢胞性卵巣に変化すること、骨量が増加し、低骨代謝回転となり、骨髄脂肪が減少することを明らかにした点に学位論文としての価値を認める。