

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態解明と予防、治療に関する研究
2. 研究開発代表者：国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 田中栄
3. 研究開発の成果

加齢に伴う生殖内分泌器官の機能低下により性ホルモン動態に大きな変化が生じる。女性では、閉経後のエストロゲン分泌低下は骨粗鬆症の原因となり、要介護の理由となる骨折を引き起こす。女性における骨粗鬆症の発症数は男性の約3倍多く、大腿骨近位部骨折は約4倍多い (J Bone Miner Metab 27:620,2009; 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2015年版)。従って女性の骨粗鬆症や骨折、それによる要介護への移行を予防するためには、内因性エストロゲン値からみた女性のライフステージ(有経期、閉経周辺期、閉経後、老年期)ごとの治療・予防対策が必要であるが、このような対策は皆無に近い。

本研究では、実臨床で骨粗鬆症と骨折の治療にあたる整形外科研究者、女性のライフステージに応じて骨粗鬆症に対処する産婦人科研究者、骨折のリスクが増す高齢期骨粗鬆症を対象とする老年医学研究者がチームを組み、動物実験と臨床研究の両面から、エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態、診断・治療、予防に関するエビデンス構築のための臨床研究、コホート研究を実施する。これらの多面的なアプローチにより、本研究期間内での骨粗鬆症の病態、診断・治療のエビデンスを構築し、女性のライフステージに応じた骨粗鬆症予防プログラムを開発することを最終目標とする。

2015年度の研究は円滑に実施されており、おおむね順調に推移している。各研究テーマの本年度の成果について以下に示す。

- 1) 住民コホート追跡による女性のライフステージごとのエストロゲン値と骨粗鬆症との関連およびその危険因子、予測マーカーに関する研究

2015年度は2005-7年に運動器障害の疫学指標および危険因子の解明を目的に設定したコホート(ROAD)のベースライン調査参加の女性1,979人を対象として、10年目の追跡調査を実施し、山村住民の骨密度測定、採血、採尿を完了した。また、山村、漁村女性住民1,061人のベースライン調査時のサンプルを用いて、内因性ホルモン(血漿エストラジオール値、血清 free testosterone, DHEA-S)の測定が終了した。

- 2) 子宮内膜症女性に対する治療介入による骨量維持の可否に関する研究

2015年度末の段階で46人の患者のリクルート終了した。閉経期へ移行しつつある卵巣機能が低下している女性においては、骨代謝マーカーの中でも特にTRACP-5bが亢進している症例が散見された。閉経期の骨粗鬆症は高代謝回転型であるという特徴があるが、その知見と合致する。今後もこれらパラメーターを前方視的にフォローすることで、患者の将来的な骨粗鬆症のリスク評価を行う。患者のリクルートは2016年度半ばに終了する予定である。

- 3) 骨粗鬆症モデル動物を用いたエストロゲン作用を持つ生薬の実用化に関する研究

エストロゲン様作用を有すると考えられる漢方生薬成分を分子・細胞レベルで網羅的に検討し、エストロゲン受容体に対する選択性などの作用機構を解析する。平成27年度は生薬成分のスクリーニングを行い、エストロゲン様作用などの性ホルモン作用を有する可能性のある生薬成分について同定・解析を進めた。

- 4) 閉経後骨粗鬆症発症機構への酸化ストレスの関与と食習慣による予防に関する研究

平成27年度は酸化ストレス評価システムを確立する一方で、中高年女性の食習慣と身体精神症状・心血管リスクマーカーとの関連などに関する基礎的検討を行った。