



The effect of tamoxifen on bone metabolism and skeletal growth is different in ovariectomized and intact rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 李, 曉冬 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1099">http://hdl.handle.net/10271/1099</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 246号	学位授与年月日	平成10年 3月26日
氏 名	李 曉 冬		
論文題目	<p>The effect of tamoxifen on bone metabolism and skeletal growth is different in ovariectomized and intact rats  (卵巣摘出ラット及び卵巣機能正常ラットの骨代謝と骨成長に対するタモキシフェンの影響は異なる)</p>		

博士(医学) 李 曉 冬

## 論文題目

The effect of tamoxifen on bone metabolism and skeletal growth is different in ovariectomized and intact rats

(卵巢摘出ラットおよび卵巢機能正常ラットの骨代謝と骨成長に対するタモキシフェンの影響は異なる)

## 論文内容の要旨

### 〔はじめに〕

タモキシフェン (TAM) は乳癌患者に使われる薬剤であるとともに、selective estrogen receptor modulator としての作用機序からエストロゲン補充療法にかわる閉経後骨粗鬆症の新しい治療薬としての期待は高い。本研究の目的は TAM の閉経前と閉経後の骨代謝に及ぼす作用を新しい骨代謝マーカーと骨量定量法を用い実験的に明らかにすることである。

### 〔対象および方法〕

実験1は3ヵ月齢の正常卵巢機能 (intact) ラットに対する TAM が骨代謝や骨成長へ与える影響を検討した。3ヵ月齢の雌Wistarラット16匹をintact+vehicleおよびintact+TAMの二群に分け検討した。

実験2は卵巢摘出 (OVX) ラット16匹を用い、OVX+vehicle および OVX+TAM の二群に分け、エストロゲン欠乏状態ラットに対しTAMが骨代謝や骨成長へ与える影響を検討した。

TAM は術直後より体重1kgあたり20mgを週1回、6週間皮下注射した。実験開始時および卵巢摘出後1週、2週、4週、6週で採血、採尿し、血清オステオカルシンをsandwich enzyme immunoassayにて測定し、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンをHPLC法にて測定した。6週にてラット屠殺後、右大腿骨、脛骨および腰椎を摘出した。摘出した右大腿骨および腰椎の骨密度 (BMD) をdual energy X-ray absorptiometryを用いて測定した。大腿骨長、大腿骨の乾燥重量、灰分重量、bone volumeを測定した。大腿骨体積密度は乾燥重量/bone volumeで算出した。脛骨近位端における成長軟骨板を組織学的に観察して骨成長の変化を検討した。

### 〔結果〕

実験1: intactラットではTAM群はvehicle群より有意な体重減少を示した。vehicle群とTAM群との間の血清オステオカルシン、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンは有意差を認めなかった。vehicle群に比べTAM群で大腿骨、腰椎BMDに低い傾向があったが、有意差はなかった。大腿骨長と脛骨成長軟骨板の厚さ、ならびに軟骨細胞数はintact+vehicle群とintact+TAM群では、有意差を示さなかった。

実験2: OVXラットではvehicle群に比べTAM群の体重は有意に低値を示した。OVXにより血清オステオカルシン、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンは1週目より上昇したが、TAM投与により血清オステオカルシン、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの増加は抑制され術後1週目から6週目までvehicle群に比べ有意に低値となった。vehicle群に比べTAM群の腰椎BMDと大腿骨体積密度 (乾燥重量/bone volume) に高い傾向がみられたが、有意差は認めなかった。vehicle群よりTAM群で大腿骨長と脛骨成長軟骨板の厚さ、ならびに軟骨細胞数は有意に低値を示した。

### 〔考察〕

TAMは閉経前の乳癌患者に広く使われており、正常卵巣機能を持つ患者の骨に対するその効果は検討されなければならない。現時点ではTAMの尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンに対する効果の報告はない。TAMの骨代謝に与える影響は血清中エストロゲンレベルにより異なるとされる仮説が見られる。すなわち、TAMはエストロゲンが低下した状態ではエストロゲンのアゴニスト作用を持つが、エストロゲンレベルが保たれた状態ではエストロゲンのアンタゴニスト作用を持つといわれる。今回の研究において、骨代謝面から検討し、OVXラットにおいて閉経後の高骨代謝回転がTAMにより抑制されるが、intactラットにおける骨代謝回転にTAMは影響を与えないことを骨代謝マーカーを用いて示した。これは、おそらくTAMはエストロゲン欠乏状態ではエストロゲン受容体に容易に結合し、アゴニスト作用を示すのに対し、エストロゲンレベルが保たれている場合には、エストロゲン受容体に結合し難いためと考えられる。

### 〔結論〕

TAMはOVXラットにおける高骨代謝回転を抑制するが、エストロゲン欠乏状態にないラットにおいては骨代謝回転に影響を及ぼさない。

## 論文審査の結果の要旨

タモキシフェン（TAM）は抗エストロゲン作用を利用して乳癌の治療に用いられてきた。また、最近ではTAMがselective estrogen receptor modulatorとして作用することが明らかにされ、エストロゲン補充療法にかわる閉経後骨粗鬆症の新しい治療薬として期待されている。そこで申請者はTAMの閉経前と閉経後の骨代謝に及ぼす作用を新しい骨代謝マーカーと骨量定量法を用いて実験的に検討した。すなわち、卵巣機能正常ラット、および卵巣摘出ラットの骨代謝と骨成長に対するTAMの影響について実験的に検討した。

実験1「卵巣機能正常におけるTAMの影響」として3ヵ月齢の正常卵巣機能（intact）ラットに対するTAMが骨代謝や骨成長へ与える影響を検討した。3ヵ月齢の雌Wistarラット16匹をintact+vehicleおよびintact+TAMの二群に分け検討した。

実験2「卵巣摘出におけるTAMの影響」は卵巣摘出（OVX）ラット16匹を用い、OVX+vehicleおよびOVX+TAMの二群に分け、エストロゲン欠乏状態ラットに対しTAMが骨代謝や骨成長へ与える影響を検討した。

TAMは術直後より体重1kgあたり20mgを週1回、6週間皮下注射（実験開始時および卵巣摘出後1週、2週、4週、6週）して採血、採尿し、血清オステオカルシンをsandwich enzyme immunoassayにて測定、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンをHPLC法にて測定した。6週にてラット屠殺後、右大腿骨、脛骨および腰椎を摘出し、骨密度（BMD）をdual energy X-ray absorptiometryにて測定、また、大腿骨長、大腿骨の乾燥重量、灰分重量、bone volume、大腿骨体積密度（乾燥重量／bone volume）を測定した。更に、脛骨近位端における成長軟骨板を組織学的に観察して骨成長の変化を検討した。

その結果、実験1の卵巣機能正常ラットではTAM群はvehicle群より有意な体重減少を示したが、vehicle群とTAM群との間に血清オステオカルシン、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンは差がみられないことがわかった。vehicle群に比べTAM群で大腿骨、腰椎BMDに低い傾向があったが、有意差はなかった。大腿骨長と脛骨成長軟骨板の厚さ、ならびに軟骨細胞数もvehicle群とTAM群の間には

有意差がみられなかった。

実験2の卵巣摘出ラットにおいては vehicle 群に比べ TAM 群の体重は有意に低値を示し、卵巣摘出により血清オステオカルシン、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンは1週目より上昇したが、TAM 投与により血清オステオカルシン、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの増加は抑制され、術後1週目から6週目まで vehicle 群に比べ有意に低値であった。vehicle 群に比べ TAM 群の腰椎 BMD と大腿骨体積密度に高い傾向がみられたが、有意差は認めなかった。vehicle 群より TAM 群で大腿骨長と脛骨成長軟骨板の厚さ、ならびに軟骨細胞数は有意に低値を示した。

以上の成績から、TAMは卵巣摘出ラットにおける高骨代謝回転を抑制するが、エストロゲン欠乏状態にない正常ラットにおいては骨代謝回転に影響を及ぼさないことがわかった。

TAMは閉経前の乳癌患者に広く使われており、正常卵巣機能を持つ患者の骨に対するその効果は検討されなければならない問題であるが、本研究により、実験的には影響されないことが明らかになった。一方、閉経後の高骨代謝回転が TAM により抑制されることも明らかにされた。これは、TAM がエストロゲンが低下した状態ではエストロゲンのアゴニスト作用を持つが、エストロゲンレベルが保たれた状態ではエストロゲンのアンタゴニスト作用を持つことによると考えられる。それは TAM がエストロゲン欠乏状態ではエストロゲン受容体に容易に結合し、アゴニスト作用を示すのに対し、エストロゲンレベルが保たれている場合にはエストロゲン受容体に結合し難いためと推察した。

本研究は乳癌治療薬として広く用いられているタモキシフェンの骨代謝に対する影響、卵巣機能が正常な場合の骨代謝回転に対する影響を初めて実験的に明らかにしたものである。最近、骨粗鬆症治療薬としてタモキシフェンの同族体を用いることが検討されており、これら薬剤の骨代謝や骨粗鬆症に及ぼす影響を検討する上で資するところ大であると考えられ、本研究の意義は大きいものと高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) タモキシフェン注射による毒性について
- 2) タモキシフェンの副作用について
- 3) タモキシフェンの作用機序について
- 4) どのようにしてタモキシフェンの投与量を決定したのか
- 5) オステオカルシンのγ-カルボキシングタミン残基の生理的意義について
- 6) オステオカルシンの測定はintactかpotential fragmentのいずれか
- 7) 高骨代謝回転の定義について
- 8) 各種骨代謝マーカー測定の意義について
- 9) 骨端の成長とエストロゲンとの関係について
- 10) エストロゲン・レセプターとタモキシフェン、およびエストロゲンとの結合能の差異について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 寺 尾 俊 彦

副査 教授 中 島 光 好 副査 講師 中 川 祐 一