

## 報告

## 骨量測定に始まって乳腺・胃に至った形態機能研究

今本喜久子<sup>1</sup> 北村文月<sup>2</sup> 新穂千賀子<sup>3</sup> 山本昌恵<sup>1</sup> 鈴木愛美<sup>1</sup> 今井毅<sup>1</sup> 西村勇亮<sup>1</sup><sup>1</sup>滋賀医科大学看護学科基礎看護学講座 <sup>2</sup>滋賀医科大学附属病院 <sup>3</sup>兵庫県立大学環境人間学部

## 要旨

看護学科の新設以来 15 年にわたる基礎看護学講座形態機能部門の研究の流れについて概説した。高齢期の骨量減少による骨粗鬆症への関心から、摘出踵骨の骨量測定を開始した。その後、調査研究として高齢期と中高年期の地域ボランティアを対象に骨量を含む身体的基礎データを 7 年間継続採取した。こうした時間を要する研究を発展させるため、動物実験も併行して実施した。卵巣摘出による「閉経モデルラット」を用いた研究で、骨量の推移のみならず閉経に伴う生理機能の変化を考え、高齢女性の健康維持に役立つ知見を得ることに努めた。

キーワード：閉経、骨量減少、骨吸収、肥満、乳腺組織

## I はじめに

新設の看護学科に移籍した当時、看護学の視点で行う形態機能的な研究課題を模索した。まず頭に浮かんだのは、身体に加齢変化の多様性であった。これまで系統解剖実習にかかわってきた経験で、高齢にもかかわらずきれいな臓器を剖出できる場合や、逆に年齢不相応に萎縮劣化した臓器を剖出する場合もあって、身体の老化は個体差が著しいと実感していた。特に、骨・心臓血管・骨格筋などの変化は晩年の QOL に大きく影響することになる。老化は長年の生活習慣の弊害が加齢変化を加速して生じた結果とみなせるが、生活習慣の何がどう身体に作用して多様性を生じるか、その主因を明らかにすることは、高齢期の QOL を高く保つために有益であろう。

既に以前から二十一世紀は高齢化社会の到来と騒がれており、寝たきりの高齢者が激増すると社会的関心を集めてきた。特に、高齢女性のほとんどは骨粗鬆症であり、転倒・骨折・寝たきりで ADL が不自由となって QOL が低下した寂しい晩年が待ち受けていると強調される傾向があった。確かに、健康で長寿を保つために、高齢女性の骨量減少をうまく食い止めることは、骨粗鬆症の一次予防としても重要な課題といえる<sup>1)</sup>。

その頃、滋賀医科大学放射線科には骨研究グループがあり、関連学会で大いに活躍されていた<sup>2, 3)</sup>。このグループに共同研究を申し出て、まず測定機器類の使用法について指導を受けた。その後、機器類の自由な使用を許可していただき、摘出踵骨を対象とした骨研究が始動したのである。

骨量測定・調査研究で始まった骨研究は、次第に動物実験へと推移したが、我々は常に高齢女性の骨量だ

けでなく閉経・食欲亢進・肥満・骨代謝・腰椎組織・乳腺組織などの関連した生理変化に関心を払ってきた。

## II 方法と結果

これまで実施した当研究室の研究について概説する。既に学会発表や誌上発表を行ったものも含まれるため、研究方法とそれによって得られた結果を研究の推移として簡単にまとめて述べる。

## 1. 摘出踵骨の骨量測定について

骨量測定は、医学科の系統解剖実習に供された解剖体からの摘出踵骨を 1995 年から数年間実施した。同一踵骨を DXA 法、QCT 法及び超音波法で測定し、その結果を最初の骨研究の論文として日本老年医学会雑誌に発表した<sup>2)</sup>。摘出踵骨であるため、何度も測定を繰り返せる利点があった。二年目、三年目と例数を増やして貴重な高齢者基礎データを集積した。高齢男女の測定値の散布、年齢相関の性差、DXA 法の BMD 値 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )、QCT 法の Density ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ )、超音波法の指標 (Stiffness) における相関を検討した<sup>4-6)</sup>。

測定方法のみならず、使用した測定機種が違えば、一般に測定値には互換性がないとされている。しかし、DXA 法と QCT 法による測定値の間には高い相関 ( $r=0.95$ ) が認められた。これらと超音波法の指標との間の相関は  $r=0.65$  であった。

高齢女性の場合、DXA 法による BMD 値と超音波法による指標の間には  $r=0.68$  の相関が認められたため、生体で骨量測定を継続する場合は、非侵襲性の超音波法を採用するのが適切と考え、ボランティアを対象とした調査研究には超音波法を用いた。

摘出踵骨の骨量測定が終了すると、ご遺族の了解を得て故人の生前のライフスタイルについてアンケート調査した。骨量への影響を検討するため、生活習慣、特に若い頃と晩年の運動習慣について尋ねた。その結果、若い頃の運動は自己の最大骨量を高めるのに効果があり、高齢期の運動は加齢に伴う骨量減少を抑制するのに効果があることが示唆された<sup>7)</sup>。

系統解剖実習に供された解剖体は全て「しゃくなげ会」成願会員であり、生前に医学の教育・研究に使わせて頂くことを了解済みで会員登録されている。しかし、研究対象者への倫理的配慮が厳しく求められるようになり、生前に本人から明確な承諾書を得ていない場合、論文投稿の際に問題になることが懸念された。混乱を避けるため、数年間集積した未発表のデータを残して、2000年以降は摘出踵骨の骨量測定を中止した。

## 2. 地域ボランティアの骨量測定

摘出踵骨の骨量測定の開始から少し遅れて、広報やタウン誌の広告、口コミで大学周辺のボランティアを募集し骨量測定を始めた。高齢ボランティアには、「転倒・骨折のリスク評価」のために、超音波法 (Achilles 1000) によって骨指標を得るほか、身長・体重・体脂肪・握力・下肢筋力・足背動脈血流・重心動揺などを測定することを伝えた。中高年女性ボランティアには「運動習慣が骨量に与える影響」をみるために高齢者と同様の測定を行うが、本人の希望で運動習慣の有・無に分かれて経過をみることを伝え、承諾書を得た。

学内の倫理委員会にこれらの研究の倫理審査を申請して承認を得た。その後、幸いにも高齢者を対象にした転倒・骨折のリスク評価に科学研究費補助金を4年間受給できることになり、年2回の骨量測定を最長約7年間にわたって継続した。

### (1) 高齢男女の骨指標

高齢ボランティア (70歳以上) を対象として、骨指標や身体的能力の変化を経時的に測定し、その中から転倒・骨折のリスク要因を解析した。対象者の増員がかなわず、データ分析には工夫を要したが、転倒群では閉眼重心動揺の値が有意に高いことが明らかとなった。また、当然のことながら低い骨指標は骨折に対して高リスクであることも明らかであった。骨折経験のある女性では、閉眼重心動揺が大で骨指標は低くなっており、この2つの因子が深く関わって転倒・骨折のリスクが最も高くなる。このため転倒・骨折のリスク評価には、骨指標と閉眼重心動揺を併用すると有効で

あると報告した<sup>8)</sup>。

### (2) 中高年女性の骨指標

閉経期をはさむ中高年女性 (45-60歳代) の骨指標の推移を評価することには注意を要した。骨指標を年齢による散布図で検討すると、摘出踵骨の場合や高齢者の場合と同程度の負の年齢相関 ( $r=-0.59$ ) を示した。また、回帰直線の傾きから、この年齢での平均的骨量減少は1.0~1.4%/年であると考えられた。しかし、閉経後の経過年数に基づいて指標の変動を調べると、閉経1年目に指標は平均7.2と大きく低下したが、その後数年かかって骨指標は閉経前の低下幅とほぼ同じ0.8の低下に戻った<sup>9)</sup>。閉経直後に急低下する事実は、7年間の縦断的データ採取によって明らかにできた。

閉経に伴って起こる急激な骨量減少に対して、ホルモン補充療法 (HRT) を含む骨粗鬆症の積極的な予防策を打ち出すべしという主張も多い<sup>10-13)</sup>。だが、生体に起こる急激な骨量減少もやがて収束し小幅な変化で推移するのであれば、過剰な対策を急ぐ必要はないと考える。

閉経は女性に起こる自然な生理的变化であり、生体には閉経に伴うホルモン環境の変化に対応した代償作用が必ず起こると考えるべきである。骨粗鬆症に限らず更年期障害とよばれる不調は多くの女性にとって辛く苦しいものである<sup>11, 12)</sup>。敢えてHRTや薬物治療を選択する場合、そのリスクとベネフィットの情報を考え合わせて、慎重に実施して欲しい<sup>14)</sup>。生活習慣の見直しや栄養・運動面を配慮することで辛い一時期を乗り越えること勧めたい<sup>13)</sup>。

地域ボランティアを対象にした年2回の測定は参加者には好評で、7年間で終了することを惜しむ声が強かった。マスコミによる啓発のお陰で、自分の骨量に関心を持つ中高年女性が多くなったからであろう。将来、地域にこのような活動が継続されれば、骨粗鬆症の一次予防に大いに役立つと思われる。

## 3. 動物実験における骨量測定

ヒトを対象にして骨量の推移を縦断的に追究するには長い期間が必要である。また、ヒトでは実験条件を操作することに常に曖昧さや困難が伴う。そのため、骨研究は次第に動物実験へと比重を移した。

1998年から開始した動物実験による骨研究には10年間でWistar系雌ラットを計128匹使用した。全ての実験は動物実験委員会の承認書を得て実施した。ラットの骨量測定では、DXA法 (機種DPX-IQ) の小動物測

定モードを用いてBMD値( $\text{g}/\text{cm}^2$ )を得た。

#### (1) 健常ラットおよび閉経モデルのBMD推移

まず基礎データとして健常ラットのBMDを経時的に測定し、並行して異なる週齢で両側の卵巢を摘出(卵摘)した「閉経モデルラット」のBMDを測定した。

健常ラットの腰椎BMDは9週齢時までに急上昇し、20週齢時の若成熟期も上昇を続けて、25~35週齢で最大骨量( $0.270\text{g}/\text{cm}^2$ )に達した<sup>15)</sup>。その後は50~70週齢まではほとんどBMDに変動はみられず、80週齢を超えると緩やかに下降し始め、死亡する4週間頃から急低下を示した<sup>15)</sup>。

9週齢時に卵摘したラットのBMDは、25~30週齢時に最大骨量を獲得するまで上昇したが、健常ラットよりも低い値にとどまった。最大骨量を獲得してから、50週齢以上の高齢で卵摘したラットは、卵摘から4週後の測定でBMDは明らかに低下が認められ、その後の測定では同週齢の健常ラットとの差はなくなった。

ラットがいつ卵摘されたかによってBMDの変動に差が生じたが、エストロゲン低下がBMD低下に影響していることは確かとなり、エストロゲンの補充はBMDを上昇させることも明らかに示された<sup>23)</sup>。

電動ベルト上での駆け足運動やカルシウム強化餌の影響についても実験を試みたが、BMDの変動は不明瞭であった。

#### (2) 卵摘ラットの食欲亢進と肥満

ラットの成長は体重曲線で示されるが、Wistar系雌ラットの体重は10週齢時までに高い増加率で約200gに達し、成熟期以降はごく緩やかな増加を続け、自然死の1月前から急減少した。

ラットに卵摘術を施すと、どの週齢時であっても必ず体重増加が起り、8週間には対照群より約20%増の肥満になる<sup>15)</sup>。この8週間の個体別餌・水の摂取量は、全ての卵摘ラットで増えていた<sup>15)</sup>。その後、高齢で自然死を迎えるまで、獲得した20%の体重差は維持されたが、卵摘から8週間を過ぎると餌・水摂取量には対照群との間に差が見られなくなった。

ヒトでも閉経前後から体重増になることが知られている<sup>16)</sup>。しかし、しばしば社会的ストレスが原因の過食で肥満になったと強調されている。

食欲抑制作用を有すエストロゲン<sup>16)</sup>の減少で食欲が亢進するのは当然であり、肥満は閉経に伴う自然な生理現象と考えるべきである。肥満になって脂肪が増加することは閉経女性に生じる代償作用と思われる。増

加した脂肪組織ではアロマターゼが活性化され、副腎アンドロゲンをエストロゲンに変換できる<sup>17)</sup>。また、増加した脂肪組織からは同時にレプチンの分泌が亢進するため、その生理作用で一旦亢進した食欲はその後抑えられる<sup>18)</sup>。したがって、閉経に伴う肥満は、ヒトでも通常20%以内にとどまると考えられる。

#### (3) 胃粘膜のグレリン陽性細胞

8週間続く卵摘後の食欲亢進中、個体別の摂餌量は健常ラットの2~3割増しであった<sup>15)</sup>。過食はその後収束したが、胃容積の拡張は高齢まで生きた肥満卵摘ラットでも確認されている。

灌流固定で取材した胃の $5\mu\text{m}$ パラフィン切片を免疫染色した。グレリンは成長ホルモン分泌を促進するが、摂食亢進作用も認められたホルモンである<sup>19, 20)</sup>。グレリン免疫染色により、胃腺に分布するグレリン産生細胞を検出すると、陽性細胞は局所に集合することなく、胃腺部全体に散在していた。切片上では、卵摘群と健常群の陽性細胞数に明らかな差があるとは認め難かった<sup>21)</sup>。しかし、卵摘ラットの胃腺を抗成長ホルモンレセプター抗体で免疫染色すると、胃腺の上皮細胞が対照群よりび慢性に強く染まり、成長ホルモンへの感受性の高まりが示唆された。卵摘ラットの食欲亢進にはエストロゲンの低下だけでなく、グレリンを介した成長ホルモンの分泌亢進も関与すると思われる。

#### (4) 卵摘による乳腺腫瘍の増加

エストロゲン感受性の高いラットの乳腺組織は、一般には卵摘により萎縮するが、局所的には感受性が亢進しているようで、抗エストロゲンレセプター(ER)抗体でより強く免疫染色されていた<sup>22)</sup>。また、長期間生存した肥満卵摘ラットでは、乳腺腫瘍の発生が多くなることを観察している<sup>22)</sup>。

ヒトの場合、閉経期以降の乳癌患者で調べた血中エストロゲン濃度は対照群と大差ない。しかし、乳癌組織内のエストロゲン濃度は10倍以上も高いため、皮下組織内のアロマターゼで変換された高濃度の異所性エストロゲンが、感受性の高まった乳腺に異常を発生させると考えられている<sup>23)</sup>。卵摘ラットでも脂肪組織や皮膚などの末梢組織でアロマターゼにより合成されるエストロゲンの影響を無視することはできない<sup>17)</sup>。

卵摘後の経過が長くなると、一部では乳管上皮細胞の増殖が認められ、その周囲の結合組織の増生も認められた。免疫染色では乳腺周囲の結合組織がび慢性に強いアロマターゼ陽性を示していた。この酵素活性が

高まって、副腎アンドロゲンをエストロゲンに変換する可能性がある。また、抗 ER 抗体で乳管上皮細胞及び腺房の細胞が健常ラットより強陽性を示したことから、卵摘後には卵巣エストロゲンは消失するが、エストロゲンに対して感受性の高い乳腺組織は、むしろ過敏状態になると思われた。

肥満となった卵摘ラットでは、乳腺組織だけでなく骨髄の脂肪性結合組織や線維芽細胞に抗アロマターゼ抗体や抗 ER 抗体に対する免疫染色性の増強を確認できた。ラットのように明瞭な閉経がない動物を人工的に閉経させてホルモン状態をかく乱した際、局所で増加した異所性エストロゲンが異常を誘発するリスクは非常に高くなるかもしれない。

閉経モデルラットに浸透圧ポンプにより 3 週間だけホルモン補充を試みたところ、局所的に乳管上皮細胞の増殖や結合組織の増生を認めた<sup>23)</sup>。ヒトの場合も閉経後に乳癌が発生することは珍しくないが、特に HRT を長期間受けた女性においてリスクが高いと言われている<sup>24)</sup>。閉経によって過敏になっている乳腺に対してエストロゲン補充することは、異常を誘発するリスクをさらに高めるため禁忌であろう。我々の研究で、卵摘ラットにエストロゲンを補充すると骨量が増加することは確かめたが<sup>23)</sup>、他の重大なリスクを誘発することが懸念される HRT の選択には慎重であるべしと注意を促したい<sup>24, 25)</sup>。

#### (5) 尿中の骨代謝産物 NTX の測定

健常ラットや卵摘後・ホルモン補充後の全尿を用いて、骨吸収の亢進で増加する骨代謝産物 NTX (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド) を ELISA 法<sup>26)</sup>により測定した。<sup>23, 27, 28)</sup>

卵摘後、尿中 NTX 値は一過性に上昇したが、そのピークの出現は卵摘の時期によって異なっていた。若い 8~9 週齢時の卵摘では、しばらくは変化なく 8 週後にピークとなった。13 週齢時の卵摘では 3 週後に、26 週齢の成熟ラットは 1 週後に、より高齢での卵摘では 3 日後に NTX 値の上昇が認められた<sup>23, 27, 28)</sup>。しかし、いずれの週齢で卵摘しても、NTX 値は一過性の上昇を示した後、やがて健常ラットで見られる NTX の変動範囲内の値に収束し、高齢期は低値にとどまった。また、エストロゲン補充後の NTX 値は、偽手術ラットでみられた値よりも低値を維持していた<sup>23)</sup>。

骨粗鬆症の発症機序は、エストロゲンの血中濃度が低下すると活性型ビタミン D3 が不足し、腸でのカルシウム吸収力が低下することに始まる。そのため、血中

Ca<sup>2+</sup>濃度不足となり、上皮小体ホルモンの分泌が亢進されて骨吸収が高まり、骨粗鬆症に陥ると説明されている<sup>1, 12, 13)</sup>。

若いラットを卵摘した場合、骨吸収による NTX 値の上昇も、BMD 値の低下もすぐには生じていないため、若いラットではエストロゲン量よりも成長ホルモン量の方が血中 Ca<sup>2+</sup>濃度の維持により役立っていると推察できた<sup>28)</sup>。

一過性の NTX の上昇は、卵摘後の血中カルシウム不足により骨吸収が一時的に生じることを示唆した。やがて肥満となり脂肪が増加すると、アロマターゼが活性化されて代償作用が有効に働き、アンドロゲンから変換された局所性エストロゲンによって血中 Ca<sup>2+</sup>濃度は生理的に維持できると考えられる<sup>28)</sup>。

卵摘後の骨代謝には、カルシウム代謝に関わる上皮小体ホルモン、カルシトニン、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、成長ホルモンなどに加えて、アロマターゼによって変換される異所性エストロゲンなども関与して複雑である。卵摘後にエストロゲン補充すると BMD の上昇には有効であったが、エストロゲン補充は乳腺に異常発生のリスクを高めることが示唆された<sup>23)</sup>。

#### (6) 骨組織の TRAP 染色

骨組織における変化は、第 3~5 腰椎を観察した。腰椎は海綿骨から成るため、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が起こりやすく、代謝回転が最も速い部位であるため、結果として腰椎の BMD 値に最も変化が現れやすい。

海綿骨の表面では、血中 Ca<sup>2+</sup>濃度を一定に保つ生理機能のために、血中 Ca<sup>2+</sup>濃度の低下による上皮小体ホルモンの分泌亢進で骨芽細胞を介した破骨細胞の活性化が起こり、骨吸収が亢進する<sup>29)</sup>。

酒石酸耐性酸ホスファターゼ (TRAP) 染色で破骨細胞を特異的に染め分けて腰椎を観察した<sup>27)</sup>。画像解析した腰椎標本では必ずしも NTX の上昇期に一致してはいなかったが、卵摘ラットの腰椎骨端部において TRAP 陽性で多核・大型の破骨細胞数の増加や海綿骨の表面に接着する破骨細胞の総面積が増加しており、破骨細胞による骨吸収の亢進が示唆された<sup>27)</sup>。

### III おわりに

ヒトの骨量測定から動物実験による乳腺・胃の観察に至った経緯を述べた。ラットで実験的に得られた結果が必ずしもヒトに当てはまるとは言えない。しかし、骨代謝の機序には動物種は異なっても共通性があると

考える。加齢に伴う骨量減少は、あくまでも生体の生理機能に必要な血中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を維持するために起こる変化であり、病的状態として対処が必要な例は多くはない。閉経によるホルモン環境の変化で血中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を保てなくなる一時期をうまく乗り越えることができれば、生体にはエストロゲン低下に対応して代償作用が生じてくる。上述の 20% 程度の肥満、脂肪中のアロマトマーゼの活性化、さらには標的器官における ER の亢進などはその発現とみることができる。

更年期障害の不快症状を回避するためとはいえ、リスクのある HRT の選択は避けるべきである。定期的に骨量測定を継続して骨状態を知り、食事や運動に配慮して閉経によるホルモン変動期をうまく乗り越えることが望ましい。閉経に伴って食欲亢進となり肥満気味になることは、生体にとってはより自然な現象であり、血中の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を維持する上でプラスに作用すると思われる。レプチンの分泌亢進により、際限なく肥満が進むことは通常ないと思われるが、肥満の弊害も明らかである。閉経に伴う自然な肥満を 20% 以内に止めるように体重管理に努めて、高齢期を迎えたい。

#### 謝辞

十五年にわたる看護学科での研究活動において、多くの方々にお世話になりました。踵骨測定やアンケート調査ではしゃくなげ会成願会員とご遺族の皆様に、生体計測では地域ボランティアの皆様にご協力頂きました。解剖学講座、解剖センター、動物生命科学研究センター、実験実習支援センター、附属病院放射線部の先生方や技術職員の皆様には多くの便宜を図って頂きました。心より感謝いたします。

基礎看護学講座の形態機能研究室には、第 1~12 期までの卒研ゼミ生 40 名、大学院生 3 名と学内外の共同研究者 4 名が在籍し、全員の協力によってこれらの研究を継続させることができました。元技術補佐員の山川信子さんと後任の田畑直美さんにはラットのケージ交換や研究雑務の処理に努めてもらいました。ここに謝意を込めて明記いたします。

#### 文献

1. 五来逸男：ライフサイクルに伴う骨代謝のマネジメント 閉経期から閉経後。特集：骨粗鬆症のマネジメントのすべて。ホルモンと臨床, 48 (増刊号) 123-131, 2000.
2. 森田陸司, 游逸明, 山本逸雄：骨塩定量法—軀幹骨。折茂肇編：最新骨粗鬆症, 328-333, ライフサイ

エンス出版, 東京, 1999.

3. 山本逸雄：骨塩定量法—踵骨。折茂肇編：最新骨粗鬆症, 333-337, ライフサイエンス出版, 東京, 1999.
4. 今本喜久子, 西藤成雄, 山村恭代, 山本逸雄：剖検体摘出踵骨の骨密度—DXA 法、QTC 法及び USD 法による測定値の相関—。日本老年医学会雑誌, 33, 597-602, 1996.
5. 浜中恭代, 山本逸雄, 今本喜久子, 高田政彦, 森田陸司：超音波による踵骨骨量測定に関する基礎的検討—剖検体摘出踵骨を用いて。日本医学放射線学会雑誌, 58 (4), 137-141, 1998.
6. Imamoto K, Hamanaka Y, Yamamoto I and Niiho C: Correlation between the values of bone measurements using DXA, QCT and USD methods and the bone strength in the Calcanei in vitro. Acta Anat Nippon, 73, 509-515, 1998.
7. 今本喜久子, 大徳真珠子, 新穂千賀子：摘出踵骨の骨密度における運動習慣の影響。日本看護研究学会, 23 (1), 63-72, 2000.
8. 今本喜久子, 北村文月, 喜多義邦, 高田政彦, 日浦美保, 藤本悦子：高齢者の転倒・骨折発生に関する身体的リスク要因—骨指標、下肢筋力および重心動揺の経時的変化—。滋賀医科大学看護学ジャーナル, 3 (1), 13-19, 2005.
9. 今本喜久子, 北村文月, 藤本悦子, 新穂千賀子：中高年女性の踵骨における超音波 Stiffness の推移。滋賀医科大学看護学ジャーナル, 4 (1), 4-11, 2006.
10. 水沼英樹：予防の目的と方法—閉経期。折茂肇編：最新骨粗鬆症, 429-432, ライフサイエンス出版, 東京, 1999.
11. ト部論, 本庄英雄：更年期障害対策と骨粗鬆症治療。折茂肇編：最新骨粗鬆症, 532-538, ライフサイエンス出版, 東京, 1999.
12. 望月善子：更年期と骨粗鬆症。婦人科治療 特集「骨粗鬆症」, 84 (4), 401-405, 2002.
13. 廣田孝子, 廣田憲二：骨粗鬆症と栄養。婦人科治療 特集「骨粗鬆症」, 84 (4), 436-441, 2002.
14. National Institute of Health: NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk. Lack of overall benefit. NIH news release, NHLBI Communication office, Maryland, 2002.
15. 北村文月, 大庭涼子, 北川智香子, 下畠美土,



- 山中峻吾, 今本喜久子: 異なる週齢で卵摘したラットにおける体重と骨密度の経時変化. 滋賀医科大学看護学ジャーナル, 6 (1), 24-29, 2008.
16. 清水弘行: 女性肥満の成因, 特に性ホルモンと肥満の基礎的検討. 肥満研究, 8 (3), 254-258, 2002.
17. 須田立雄, 宮浦千里: 骨粗鬆症の成因研究の現況. 骨粗鬆症学—基礎・臨床研究の新しいパラダイム. 日本臨牀, 62 (Suppl 2), 13-20, 2004.
18. 海老原健, 中尾一和: レプチン. 医学のあゆみ, 210 (4), 243-249, 2004.
19. 細田洋司, 寒川賢治: エネルギー代謝調節因子, グレリン. 医学のあゆみ, 210 (4), 233-237, 2004.
20. 中里雅光: 胃から発見された摂食亢進ペプチド・グレリン. 松澤佑次, 中尾一和, 永井良三, 門脇孝 (編): 肥満の科学, 45-50, 2003.
21. 山中峻吾, 大庭涼子, 北川智香子, 下畠美土, 北村文月, 今本喜久子: 卵巣摘出ラットにおける体重増加とグレリン陽性細胞の分布. 形態・機能, 6 (1), p21, 2008.
22. 北村文月, 大庭涼子, 北川智香子, 下畠美土, 山中峻吾, 今本喜久子: 卵摘ラットの骨および乳腺の観察. 形態・機能, 6 (1), p66, 2007.
23. 北村文月, 山本昌恵, 新穂千賀子, 今本喜久子: 卵摘による閉経モデルラットへのエストロゲン補充の影響. 滋賀医科大学看護学ジャーナル, 7 (1), 2009.
24. 笹野公伸, 三木康宏: 乳癌における局所ホルモン環境とアロマターゼ. 日本臨牀, 65 (6), 81-86, 2007.
25. 太田博明: HRT に関する HERS 試験と WHI 試験. 骨粗鬆症学—基礎・臨床研究の新しいパラダイム. 日本臨牀, 62 (Suppl 2), 437-441, 2004.
26. Hanson D A, Weis M A, Bollen A M, Maslan S L, Singer F R, Eyre D R: A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone Mineral Res, 7 (1), 1251-1258, 1992.
27. 北村文月, 黒川清, 今本喜久子: 卵巣摘出ラットにおける腰椎骨密度の推移にともなう尿中の I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドとカルシウム. 形態・機能, 4 (1), 13-18, 2005.
28. 北村文月, 黒川清, 今本喜久子: 卵巣摘出ラットにおける尿中 NTX と腰椎の骨密度及び組織学的変化の関係. 形態・機能, 5 (2), 89-96, 2007.
29. 網塚憲生, 下村淳子, 李敏啓, 那須真樹子, 坂上直子, 野澤佳代子, 前田健康: 骨代謝回転に応じた骨基質の微細構造変化と骨原性細胞の分化. Osteoporosis Japan, 12 (4), 522-526, 2004.