

佐々木一茂先生教室セミナー：配布資料（口頭発表原稿）

発表日：2024年11月25日（月曜日）

発表者：三橋和人

目次

研究テーマ

研究の目的

現在の研究内容

Preprint 論文の紹介 DOI (10.12688/f1000research.126008.1)

本論文の経緯

本論文の要点

Background

Methods, Results, and Discussions

項目 1：Gibbsエネルギーの視点で血中LDLコレステロール濃度増加の肯定的な面を説明

項目 2：閉経期の変化を起点とした 5 変数の因果関係の仮定

項目 3：平衡状態式モデル

項目 4：系を代表する 3 変数(P, L, O)

項目 5： L (LDLC) を系（個体）に固有の性質（遺伝因子, 環境因子）を表す変数として捉える

項目 6：3 変数(P, L, O)の関係性を L (LDLC) を基準に考える

項目 7：平衡状態式から 3 変数の関係式を立式する

項目 8：平衡定数 K の導出

項目 9：平衡定数 K の解釈

項目 10：大規模データへの理論の適用

項目 11：平衡定数 K の頑健性（論文中のFigure.3）

Conclusions

研究テーマ

健康因子変数と体力因子変数に関する包括的理論の研究

研究の目的

・ 個体に固有な遺伝因子と環境因子, 並びに, 凡そ20歳頃までに確立する身体条件を所与の条件として, その後の人生のある時期における, 健康因子変数と体力因子変数（筋肉量, 筋肉組成, 筋肉の状態etc）の最適条件を明らかにしたいと考えています。

・ 最適条件とは, 個体が必要とする仕事能力（運動能力）を有する要請と, 発症前あるいは発症後の疾病（糖尿病, 脂質異常症, 前立腺癌, 希少がんGIST, 認知症を照準）のもたらすリスクを低減する要請を同時に満たす, ”合目的”的な最適解と考えます。

現在の研究内容

1) 石井直方先生と共同研究してきたこと

・ Preprint 論文に関する研究

“閉経前女性における踵骨骨密度、LDLコレステロール、仕事能力からなる化学平衡モデル”（2018.4-現在）

・ 糖代謝と脂質代謝を同時に考慮した身体条件の最適化に関する研究（2020.11-現在）

・ バイアスのある標本集団から母集団を推測するための新しい統計手法に関する研究（2020.11-現在）

・ 石井直方先生からの宿題（着手前, 2024.06.19発令）

2) 両親の闘病支援・在宅介護過程での症例研究

・ 希少がん（巨大GIST）に対する新規治療法適用後の長期生存条件に関する症例研究（2010.3-現在）

- ・代謝異常をもたらす精神薬と前立腺癌ホルモン療法のリスクを低減するための身体条件の最適化に関する症例研究（2009.1-現在）

Preprint 論文の紹介 DOI (10.12688/f1000research.126008.1)

- ・本セミナーでは、現在の研究内容（１）：Preprint 論文に関する研究を、現在の視点でご紹介させていただきます。

Chemical equilibrium model comprising calcaneus bone mineral density, low-density lipoprotein cholesterol, and physical work capacity in premenopausal women

DOI (10.12688/f1000research.126008.1)

- ・（和名）閉経前女性における踵骨骨密度、LDLコレステロール、仕事能力からなる化学平衡モデル

本論文の経緯

- ・20,000人以上の多様な年齢層の方々の健康・体力検査（SPS：sports program service）を行われてきた今川泰憲先生（横浜市スポーツ医科学センター研究員）から、SPSデータを用いた論文化を委任されたのが2018年4月でした。

- ・本研究は、SPSデータ利用資格についての厳しい制約から、モデルを作り上げることに力点を置く研究となりました。作成したモデルをデータに適用してモデルの頑健性を試験する構成の論文として結実しました。

- ・石井直方先生と岸本泰司先生（帝京大薬学部）と議論を重ねPreprint 論文公開に至りました。

本論文の要点

- ・熱力学の視点で考えますと、基礎疾患の無い閉経前女性の条件下では、やや高めのLDLコレステロール水準に維持することが、個体（系）の生物的な最終的状态迄に、系から取り出せる（潜在的）最大仕事量を維持する点では好ましい可能性があることを本研究は示唆しています。

- ・本論文が提案する平衡状態式モデルを、閉経前女性を対象とした大規模データに適用したところ、閉経前女性においては、LDLコレステロール濃度（ L ）を適切な濃度範囲内で{維持, 増加}させること、あるいは、仕事能力（ P ）の増加によって、男性・女性ホルモン及び骨密度 BMD （ O ）を{維持, 増加, 減少の緩和}できる肯定的な役割を果たす可能性が示唆されました。本論文から導かれる臨床的な価値を持つ1つの結論です。

Background:

- ・日本動脈硬化学会のガイドラインでは血中LDLコレステロール濃度について基準値が設定されています。本論文は日本動脈硬化学会のガイドラインに異を唱えるものではありません。

(https://www.j-athero.org/jp/jas_gl2022/)

(図表：リスク区分別管理目標値, P70-71 参照)

- ・共用基準範囲の定義。一定の基準を満たす健常者を基準個体 reference individual として、その測定値(基準値)reference value の中央95%の区間を基準範囲 reference interval とします。

(https://www.jccls.org/wp-content/uploads/2020/11/public_20190222.pdf)

- ・一般に保険診療の現場では、血液検査項目が共用基準範囲内にあれば正常値と見做され、共用基準範囲内での複数の変数の分布の組み合わせや変動のあり方は考察の対象外となる傾向が考えられます。

- ・ 血中LDLコレステロール濃度は、個体の遺伝因子（LDL受容体の数、則ち取り込み能力、肝臓でのLDLコレステロールの産生能力）と生活習慣（食事からの取り込み、筋肉を含む器官・細胞での利用状態）を反映していると考えられます。次式で V は血液量、 v は単位時間あたりの濃度

変化とします。定常状態では $\frac{d}{dt}(L \times V) = 0$ となります。

$$\frac{d}{dt}(L \times V) = v_{hepatic,synthesis} + v_{nutrition} - v_{organ,use} - v_{hepatic,uptake}$$

- ・ 骨密度の維持には男性ホルモン（骨形成に関与）・女性ホルモン（骨吸収に関与）両者が関わります。

- ・ 閉経期には骨密度が低下し、血中LDLコレステロール濃度が急増します。これらの現象には女性ホルモンの減少が関係しています。

- ・ Gibbsエネルギー（ G ）

熱力学の法則より、自発的な反応では $\Delta G < 0$

平衡状態では $\Delta G = 0$

ある2時点（初めと終わり）の状態のGibbsエネルギーの差は

$\Delta G = G_{system,final} - G_{system,initial} (< 0)$ と表現できます。

- ・ Gibbsエネルギーの減少分は、ある時点から最終状態までに為し得る（潜在的）最大仕事能力（ $work_{max}$ ）に他なりません。

$$-\Delta G = G_{system,initial} - G_{system,final} \geq Work_{max}$$

Methods, Results, and Discussions

項目 1 : Gibbsエネルギーの視点で血中LDLコレステロール濃度増加の肯定的な面を説明

方法

・女性の更年期（閉経過程）が自発的過程であることに着目し、Gibbsエネルギーの視点から、血中LDLコレステロール濃度の増加が果たす肯定的な役割を説明しました。

結論の要点

閉経過程のある時点での系（個体）のGibbsエネルギーは

$G_{system} = A \times G_O \times n_o + B \times G_L \times n_L + C \times G_P \times n_P$ の形式で記述できます。

ある時点からの自発的な微小変化によって、

$dG_{system} = A \times G_O \times dn_o + B \times G_L \times dn_L < 0$ が成立するとき、

$dn_{L_{min}} < dn_L < dn_{L_{max}}$ を満たす $dn_{L_{max}}$ によって、

1) 系のGibbsエネルギーの減少が緩和し、生物的な終末期迄に取り出せる最大仕事量を高く維持することが可能となります。

2) 一方、 L の増加を dn_L よりも低く抑える（ $dn_{L_{min}}$ ）ことによって、微小時間内に取り出せる最大仕事量が増加します。

結論の詳述

・閉経過程で減少する性質を持つ生体物質に対応する変数を

$\{X_1, X_2, \dots, X_l\}$, 増加する性質を持つ生体物質に対応する変数を

$\{Y_1, Y_2, \dots, Y_m\}$, どちらとも云えない変数を $\{Z_1, Z_2, \dots, Z_n\}$ と記述すること

にします。各変数に対応して1molあたりのGibbsエネルギーが存在し、

それぞれ、 $\{G_{X_1}, G_{X_2}, \dots, G_{X_l}\}$, $\{G_{Y_1}, G_{Y_2}, \dots, G_{Y_m}\}$, $\{G_{Z_1}, G_{Z_2}, \dots, G_{Z_n}\}$ と記述する

と、ある時点での系（個体）のGibbsエネルギーの総和は、次の式で表現されます。ただし、 n は物質量（mol）を表します。

$$G_{system} = G_{X_1} \times n_{X_1} + \dots G_{X_l} \times n_{X_l} + G_{Y_1} \times n_{Y_1} + \dots G_{Y_m} \times n_{Y_m} + G_{Z_1} \times n_{Z_1} + \dots G_{Z_n} \times n_{Z_n}$$

・したがって、微小変化をしたとき次の形で記述されます。

$$dG_{system} = G_{X_1} \times dn_{X_1} + \dots G_{X_l} \times dn_{X_l} + G_{Y_1} \times dn_{Y_1} + \dots G_{Y_m} \times dn_{Y_m} + G_{Z_1} \times dn_{Z_1} + \dots G_{Z_n} \times dn_{Z_n}$$

また、議論の単純化のために $G_{Z_1} \times dn_{Z_1} + \dots G_{Z_n} \times dn_{Z_n} = 0$ とします。

・次に、減少性の変数群 $\{X_1, X_2, \dots X_l\}$ の代表して特定の変数を1つ選び O と記述、増加性の変数群 $\{Y_1, Y_2, \dots Y_m\}$ を代表して特定の変数を1つ選び L と記述、どちらともいえない変数群 $\{Z_1, Z_2, \dots Z_n\}$ を代表して特定の変数を1つ選び P と記述します。

・増加性の変数群の平均のGibbsエネルギーを G_L , 減少性の変数群の平均のGibbsエネルギーを G_O , どちらともいえない群の平均のGibbsエネルギーを G_P としますと、ある時点での系のGibbsエネルギーは、 A, B, C を定数として次の形で記述できます。ただし n は物質質量 (mol) です。

$$G_{system} = A \times G_O \times n_o + B \times G_L \times n_L + C \times G_P \times n_P$$

・閉経過程は自発的变化ですので $dG < 0$ であることが要請され、

$$dG_{system} = A \times G_O \times dn_o + B \times G_L \times dn_L < 0$$

・ここで $dn_{L_{min}} < dn_L < dn_{L_{max}}$ を満たす $dn_{L_{max}}$ によって $dG_{system} = 0$ が達せられれば、系は平衡状態に至ります。このとき、 L の増加 $dn_{L_{max}}$ によって系のGibbsエネルギーの減少が緩和していると考えられます。

・一般に、系が最終的に至るGibbsエネルギーの状態を $G_{system,final}$ と記述すると、ある時点と最終状態のGibbsエネルギーの差は

$$\Delta G = G_{system,final} - G_{system,initial} (< 0)$$

熱力学の定理より、Gibbsエネルギーの減少分は、ある時点から最終状態までに為し得る（潜在的）最大仕事能力に他なりませんので、

$$-\Delta G = G_{system,initial} - G_{system,final} \geq Work_{max}$$

- ・したがって、 L の増加分 $dn_{L_{max}}$ によって、増加分が dn_L のときよりも潜在的仕事能力を高く維持する効果が示されます。

- ・一方、 L の増加分が $dn_{L_{min}}$ の場合、増加分が dn_L のときよりも、微小時間内に限れば、取り出せる最大仕事量が増加することを示唆しています。

項目 2：閉経期の変化を起点とした 5 変数の因果関係の仮定

方法

- ・閉経期の変化と基礎的知見を基にして、
 $BMD, femele.hormon, male.hormon, LDLC$ の変化に伴う因果関係を仮定しました。

- ・全身の骨密度（ BMD ）の指標である 音響的骨評価値 $osteo\ sono-assessment\ index$ （ OSI ）を、同時に血中女性ホルモン濃度、及び男性ホルモン濃度の指標として捉えました。

因果関係の仮定

- ・LDLコレステロールからコレステロールが遊離されて男性・女性ホルモンを合成する反応は酵素基質反応です。この反応の（複数の反応ですので、下限の）飽和濃度を $LDLC_{saturate}$ とすると、

$LDLC_{saturate} \geq LDLC$ を満たす濃度範囲では、次の因果関係が成立する可能性があると考えます。両方向で成立すると考え記号 \rightleftharpoons で表現します。

(条件式) $\Delta(LDLC) \Rightarrow \Delta(female.hormon) \Rightarrow \Delta(BMD)$

(条件式) $\Delta(LDLC) \Rightarrow \Delta(male.hormon) \Rightarrow \Delta(BMD)$

仮定の説明

・年齢を問わず（閉経期に限らず）、 BMD の{維持, 減少の緩和, 増加}は、男性・女性ホルモンの{維持, 減少の緩和, 増加}と相関する可能性がある。

・血中LDLコレステロール ($LDLC$) は男性・女性ホルモンの原料のため、 $LDLC_{saturate} \geq LDLC$ の元で血中 $LDLC$ 濃度は BMD と相関する可能性がある。

仮定の要点

・増加分 Δ は全てのステップで正の場合でイメージして頂くとスムーズですが、全てのステップで負の場合にも成立します。

・男性・女性ホルモンは、 BMD と平衡状態にあると考えますので、変数 O は{男性・女性ホルモン濃度と BMD }3つの変数の指標と考えます。

仮定に至る経緯の詳述

・閉経期には、女性ホルモンの減少を原因として、全身の骨密度 BMD （及び指標としての OSI ）が低下します。これは普遍的な現象です。

(条件式) $\Delta(female.hormon) < 0 \rightarrow \Delta(BMD) < 0$

・言い換えれば（対偶）、”閉経期において $BMD(OSI)$ が低下しないならば、女性ホルモンは低下していない”となります。

(条件式) $\Delta(BMD) \geq 0 \rightarrow \Delta(female.hormon) \geq 0$

・しかし実際は、閉経期において*BMD*の増加は考え辛く、微小期間での*BMD*の維持が精一杯かもしれません。

・ここで、拡張して仮定します。

”年齢を問わず、*BMD*の{維持, 減少の緩和, 増加}は、男性・女性ホルモンの{維持, 減少の緩和, 増加}と相関している可能性がある”。ここで相関を記号 \Rightarrow で表現します。

(条件式)

$$\frac{d^2}{dt^2}(\text{female.hormon}) > 0, \frac{d^2}{dt^2}(\text{male.hormon}) > 0 \Rightarrow \frac{d^2}{dt^2}(BMD) > 0$$

・閉経過程に適用するとき、減少過程にあった*BMD*の減少の程度が緩和される（しかし減少している）イメージを適切に表現するために上式で記述しました。当面は次の仮定で進めます。

(条件式) $\Delta(\text{male.hormon}) \geq 0, \Delta(\text{female.hormon}) \geq 0 \Rightarrow \Delta(BMD) \geq 0$

(補註)

・男性ホルモンについても女性ホルモン同様に成立すると仮定しています。

・次にLDLコレステロールについて。コレステロールは男性ホルモン及び女性ホルモンの原料です。この反応は酵素基質反応ですので可逆反応です。したがって、LDLコレステロール (*LDLC*) と両ホルモンの関係は、可逆反応の形で考えます。条件式では記号 \Rightarrow で表現されます。

・男性・女性ホルモン合成において、LDLコレステロール濃度 (*LDLC*) が飽和濃度に達しない限り、*LDLC*濃度依存的に男性・女性ホルモン生成が高まる可能性があります。しかし、飽和濃度は明らかではありません。

・この流れは次の条件式で表せます。

(条件式) $\Delta(LDLC) \Rightarrow \Delta(cholesterol) \Rightarrow \Delta(female.hormon)$

(条件式) $\Delta(LDLC) \Rightarrow \Delta(cholesterol) \Rightarrow \Delta(male.hormon)$

ただし、 $LDLC_{saturate} \geq LDLC$

・一方、 $LDLC_{saturate} \leq LDLC$ を満たす $LDLC$ の濃度範囲では、血中LDLコレステロール濃度の増加（減少） $\Delta(LDLC)$ は、女性ホルモン（及び男性ホルモン）の増加（減少）に影響しない可能性があります。

・以上より、 $LDLC_{saturate} \geq LDLC$ を満たす濃度範囲では、次の因果関係が成立する可能性があると考えます。

(条件式) $\Delta(LDLC) \Rightarrow \Delta(female.hormon) \Rightarrow \Delta(BMD)$

(条件式) $\Delta(LDLC) \Rightarrow \Delta(male.hormon) \Rightarrow \Delta(BMD)$

項目 3：平衡状態式モデル

方法

・仕事能力に関する変数、血中LDLコレステロール濃度、男性・女性ホルモン濃度、骨密度との関係を平衡状態式モデルとして定式しました。年齢を問わぬ一般的関係です。

・平衡状態式で記述する為に各変数を理想的母集団を措定して標準化しました。

・また、各変数の値には、理想的母集団を措定して標準化した値を用います。これによって（擬似）化学平衡と見ることができます。

結果の要点

各変数は次の平衡状態式で結び付けられます。記号 \rightleftharpoons は正の相関関係として見ると良いと思います。

$$Physical.work.capacity \rightleftharpoons male.hormon \rightleftharpoons female.hormon \rightleftharpoons BMD \\ ..①$$

$$Physical.work.capacity \rightleftharpoons male.hormon \rightleftharpoons BMD..②$$

$$LDLC \rightleftharpoons female.hormon \rightleftharpoons BMD..③$$

$$LDLC \rightleftharpoons male.hormon \rightleftharpoons BMD..④$$

ただし③,④は $LDLC_{saturate} \geq LDLC$ の元で成立します。

結論の詳細

・ 男性ホルモンから女性ホルモンを生成する既存の生化学反応経路が存在します。酵素基質反応のため可逆反応です。記号 \rightleftharpoons を用います。

$$male.hormon \rightleftharpoons female.hormon$$

・ 男性ホルモン濃度が高い状態は、仕事能力 (physical work capacity) が高い状態と相関する可能性があります。因果関係は両方向 (\rightleftharpoons) で成立し、変化の条件式として表すと次の形になります。

$$(\text{条件式}) \Delta(Physical.work.capacity) \rightleftharpoons \Delta(male.hormon)$$

・ (項目2) の条件式と合わせ、全体をまとめると、本論文が提案する平衡状態式モデルは次の形になります。

$$Physical.work.capacity \rightleftharpoons male.hormon \rightleftharpoons female.hormon \rightleftharpoons BMD \\ ..①$$

$$Physical.work.capacity \rightleftharpoons male.hormon \rightleftharpoons BMD..②$$

$$LDLC \rightleftharpoons female.hormon \rightleftharpoons BMD..③$$

$$LDLC \rightleftharpoons male.hormon \rightleftharpoons BMD..④$$

ただし③,④は $LDLC_{saturate} \geq LDLC$ の元で成立します。

・また、 $LDLC_{saturate} < LDLC$ のとき、③,④において次の状態になると考えられます。

(破綻) $\Delta(LDLC) \rightarrow \Delta(female.hormon)$

(破綻) $\Delta(LDLC) \rightarrow \Delta(male.hormon)$

しかしこの時も、次の平衡状態は成立すると考えられます。

$female.hormon \rightleftharpoons BMD, male.hormon \rightleftharpoons BMD$

各変数を標本集団を基に標準化する

・*Physical.work.capacity*は物質ではありません。化学反応式と平衡状態式が要請する質量保存則（に相当するもの）を条件式に導入するためには、 $\{female.hormon, male.hormon, BMD, LDLC\}$ 其々と量的概念として同格に論ずることのできる量に変換する必要があります。それ故、各変数を、理想的母集団を基に標準化します。

各変数は可逆反応で結びついている

・平衡状態式モデルを見てみます。*BMD*の{維持, 減少の緩和, 増加}の為には、（少なくとも）2つの経路が考えられます。仕事能力 *Physical.work.capacity*を介する経路と介さない経路です。

・いずれの2つの経路の場合も、*BMD*の{維持, 減少の緩和, 増加}の為には、男性ホルモンあるいは女性ホルモンを介します。

・したがって、*Physical.work.capacity*を起点とした*BMD*の{維持, 減少の緩和, 増加}の経路においてもLDLコレステロール (*LDLC*) は間接的に関与します。

減少が緩和されることは重要

- ・ここで変化率について大切な点をお伝えします。

$$\frac{d(\text{female.hormon})}{dt} < 0 \text{ かつ } \frac{d^2(\text{female.hormon})}{dt^2} > 0 \text{ のとき、女性ホル}$$

モンは減少していますが、減少の程度は弱まっている状態です。これを”減少が緩和する”と表現します。閉経期における骨密度や女性ホルモンの変化において、”増加までは難しくても減少が緩和される”ことは重要だと本論文では考えています。

項目 4：系を代表する 3 変数(P, L, O)

方法

- ・理想状態としての母集団（あるいは標本集団）を基に標準化した(P, L, O)で表現される 3 変数を定めます。必ずしも平均 0, 標準偏差 1 にする必要はありません。本論文では対数変換で真数部分を正に保つ必要から偏差値を用いました。

・ L は（閉経過程において普遍的に）増加性の特徴を有する変数を代表するもの、 O は（閉経過程において普遍的に）減少性の特徴を有する変数を代表するもの、 P は変動がどちらとも言えない変数を代表するものです。しかし、以下の考察対象は閉経期に限られません。

- ・変数 L として $LDLC$ を用います。変数 O が意味する変数として、 $\{BMD, \text{female.hormon}, \text{male.hormon}\}$ 3 つの変数を其々の場面に応じて用います。

- ・ P ($Physicalworkcapacity$) の実態は暫く不確定のまま、存在するものとして議論を進めます。

項目5： L ($LDLC$) を系（個体）に固有の性質（遺伝因子, 環境因子）を表す変数として捉える

要点

・本論文では、 L ($LDLC$) は系（個体）に固有の性質（遺伝因子, 環境因子, 生活習慣）を表す変数として捉えます。交絡因子は L ($LDLC$) に集約・反映され、“今ある L ($LDLC$) 水準”が観測されます。

理由

・血中LDLコレステロール濃度 ($LDLC$) は、個体の固有性（LDL受容体の数, 取り込み能力, 肝臓でのLDLコレステロールの産生能力）と生活習慣（食事からの取り込み, 筋肉を含む器官・細胞での利用状態）を反映していると考えられます。ただし、各要素は互いに影響し合う可能性があります。

$$\frac{d}{dt}(L \times V) = v_{hepatic,synthesis} + v_{nutrition} - v_{organ,use} - v_{hepatic,uptake}$$

・定常状態では $\frac{d}{dt}(L \times V) = 0$ となり、血中LDLコレステロール濃度は一定となります。

・筋肉を含む器官・細胞での利用状態が高まるとき $\frac{d}{dt}(v_{organ,use}) > 0$ となり、血中LDLコレステロール濃度減少の後押しとなります。

・一方、筋肉の合成には栄養摂取が必要です。 $\frac{d}{dt}(v_{nutrition}) > 0$ は、血中LDLコレステロール濃度が増加する後押しとなります。

- ・したがって、 $(v_{\text{nutrition}} - v_{\text{organ,use}})$ の正負は生活習慣の個体差を反映します。血中LDLコレステロール濃度を個人の努力によって改変することのできる後天的な因子と考えることができます。

- ・他方、 $(v_{\text{hepatic,synthesis}} - v_{\text{hepatic,uptake}})$ は、遺伝因子によって規定されるところが大きいと考えられます。なお、 $v_{\text{hepatic,uptake}}$ を大きく改変させる薬剤はスタチンと考えられます。

項目6：3変数(P, L, O)の関係性を L (LDLC) を基準に考える

考え方

- ・理想的状態では、 L (LDLC) 水準に相応の (O, P) 水準を有すると考えます。すなわち、理想的状態の平均値は、 $O - L = 0$ かつ $P - L = 0$ と考え、 $O - L, P - L$ は其々、正規分布に従うと考えます。

- ・個体は理想的状態からの逸脱をします。 $O - L > 0$ のとき、 O (BMD, 男性ホルモン, 女性ホルモン) 水準が L (LDLC) 水準から想定される O 水準 (L 相応の O) よりも過剰な O 水準にあると考えます。この過剰分が $(O - L)$ として記述されます。

- ・逆に $O - L < 0$ では、 L (LDLC) 水準から想定される O 水準よりも下回る O 水準状態です。 O の不足分は $(L - O) > 0$ ですが、” O は L (LDLC) 水準よりも $(O - L) < 0$ だけ過剰”と表現します。

項目 7：平衡状態式から 3 変数の関係式を立式する

結論

・ある状態からの微小変化において、次の関係式が成立すると考えます。ただし、 α は $0 < \alpha < 1$ を満たす定数とします。

$$d(O - L) = \alpha \times d(P - L)$$

$\Delta(O - L) = \alpha \times \Delta(P - L)$ としても構いません。

・次に、 $dO = \alpha \times dP + (1 - \alpha) \times dL$ の両辺を積分すると次の形となります。 $O = \alpha \times P + (1 - \alpha) \times L + \beta$ ただし β は定数です。

$P \rightarrow 0, L \rightarrow 0$ の極限で明らかに $O \rightarrow 0$ ですので、 $\beta \rightarrow 0$ と考えます。

したがって $O = \alpha \times P + (1 - \alpha) \times L$ となります。

3 変数の関係式の解釈

・平衡状態において個体は、ある (P, L, O) を取ります。このとき、 $L(LDLC)$ を基準としてみたときの (P, O) の相対的水準は $(P - L, O - L)$ となります。

・先ず始めに便宜的に一旦、 $L(LDLC)$ を固定して考えます。

$\Delta(P - L) = \Delta P$ に他なりません。同様に $\Delta(O - L) = \Delta O$ です。 ΔP によって ΔO が引き起こされると考えることは、平衡状態式①,②から自然です。

・ $\Delta(P - L) > 0$ とはどのような状況でしょうか。変形すると $\Delta P > \Delta L$ です。”ある時点からの変化によって、 L を基準とした時の P の存在感が増大した状態に変化したこと”を意味しています。

・平衡状態式モデルに基づいて考えると、 P の変化も L の変化も、 O の各要素 $\{male.hormon, female.hormon, BMD\}$ それぞれの変化に対して増

加の影響を与えることは読み取れます。しかし、 $\Delta P > \Delta L$ の結果が、 $\Delta O > \Delta L$ の状態を引き起こすのか、あるいは、 $\Delta O < \Delta L$ の状態を引き起こすのか、知ることはできません。 $\Delta(O - L) = \alpha \times \Delta(P - L)$ は、 $\Delta P > \Delta L$ のとき $\Delta O > \Delta L$ であることを主張している式なのです。同様に、 $\Delta P < \Delta L$ のとき $\Delta O < \Delta L$ であることを主張しています。

- ・ところで、LDLコレステロールは細胞膜の原料でもありますので、これまでに考察対象としてきた男性ホルモン、女性ホルモンの原料としてだけでなく、筋肉を構成する細胞膜の原料の1つでもあります。

- ・ L が含意するものは筋肉だけではありません。各変数を理想的母集団を仮想して標準化して取り扱っていますので、個体を構成する各種の物質的基盤は、理想的平均人においては L 相応の水準にあると考えられます。その意味では、 L は系の物質的基盤を代表する変数と云えます。

- ・一方、*Physical.work.capacity*は、物質的基盤を基に発揮される機能（仕事能力）と考えられます。

- ・理想的平均人においては、 P もまた、 L 相応の水準にあるべきです。 $(P - L)$ とは物質的基盤 L の水準から想定される機能を超過した分の機能として理解することができます。 $\Delta P - \Delta L = \Delta(P - L) > 0$ のとき、超過した機能の量が、更に増加する状態に変化したことを意味します。

- ・同様に $(O - L)$ とは、理想的状態においては、物質的基盤 L に相応の水準にあるとして想定される O が、 L 水準よりも超過した分として理解できます。

- ・例えば O を男性ホルモンとして考えると、 $\Delta(O - L) > 0$ の状態とは、個体の体の状態から想定されるよりも高い男性ホルモン濃度の状態が更

に増加した状態と考えることは自然な例の1つです。したがって、平衡状態式モデルより $\Delta(O - L) = \alpha \times \Delta(P - L)$ は、 $\Delta(O - L) > 0$ の原因を $\Delta(P - L) > 0$ に求めることを主張する式と考えます。

2変数の変化量が他の1変数の変化量を決定する

・ $\Delta(O - L) = \alpha \times \Delta(P - L)$ を整理すると、 $\Delta O = \alpha \times \Delta P + (1 - \alpha) \times \Delta L$ となります。 (P, L, O) 3変数の変化量 $(\Delta P, \Delta L, \Delta O)$ のうちの2つの変数の変化量が任意に決定されると、残りの1つが決定されることを上式は主張しています。また、この式は、 P, L の増加が共に、 O の増加に寄与することを主張しています。

$\Delta P, \Delta L$ は O への緩衝効果を持つ

・ 上式より、 $\Delta P, \Delta L$ について同値変形をすると、 (P, L, O) 3変数の変化量の序列について、次の2通りに限ることが導かれます。

1) $\Delta P > \Delta O > \Delta L$

2) $\Delta L > \Delta O > \Delta P$

・ 直感的イメージに訴えますと、”2変数 (P, L) の変化が O の変化の緩衝材の役割を果たしている”という見方ができます。

・ また、 $\Delta O > 0$ を満たす条件は、 $\Delta L > \frac{\alpha}{1 - \alpha} \times (-\Delta P)$ ですので、

*Physical.work.capacity*が減少するとき、 $-\Delta P > 0$ より、 $\Delta O > 0$ を満たすためには、 L (LDLC) の変化量 ΔL には下限が存在します。 L (LDLC) の変化量は、ある程度大きくなければならないと云うことです。

項目 1 の結果と関連付けます

- ・ $-\Delta G = G_{system,initial} - G_{system,final} \geq Work_{max}$ より、“あとの状態”と定めた時点でのGibbsエネルギー $G_{system,final}$ を”より”小さくすることで、 $-\Delta G (> 0)$ は”より”大きくなり、2時点の間に取り出すことのできる（潜在的）最大仕事 $Work_{max}$ は、それに伴い”より”大きくなります。
- ・ （潜在的）最大仕事 $Work_{max}$ が $Physical.work.capacity(P)$ と何らかの相関が存在することは、直感的には受け入れ易いものです。仮に相関があるとして議論を進めます。
- ・ $G_{system,final}$ を”より小さくする”為には、 $\Delta n_{L_{min}} < \Delta n_L < \Delta n_{L_{max}}$ （物質質量で記述）のとき、“あとの状態”と定めた時点までの $L(LDLC)$ の変化量を、 Δn_L よりも低くする（ $\Delta n_{L_{min}}$ ）ことは1つの方法です。ここでの考察では閉経過程から離れていることを改めて喚起しておきます。
- ・ すなわち、 $\Delta L_{min} < \Delta L < \Delta L_{max}$ のとき、 $\Delta P_{min} < \Delta P < \Delta P_{max}$ （あるいは $Work_{min} < Work < Work_{max}$ ）とすると、 $\Delta L_{min} \rightarrow \Delta P_{max}$ （ $Work_{max}$ ）となります。
- ・ これは大変重要で、注目する（比較的短い）2時点間の $L(LDLC)$ の増加量を{増加量の下限 ΔL_{min} }に留めることで、（潜在的）最大仕事 $Physical.work.capacity(P)$ の増加量を{増加量の上限 ΔP_{max} }にすることができると云うことです。
- ・ $\Delta L_{min} < 0$ （このときも ΔL_{min} だけ増加すると表現します）として、減少させる L をどんどん大きくしていったとき、 ΔP_{max} は幾らでも大きくなりそうに、一見思われますが、実際は制約があります。

・ O の減少は好ましくないとの立場にありますので、
 $\Delta O = \alpha \times \Delta P_{max} + (1 - \alpha) \times \Delta L_{min} > 0$ を満たすことが肝要です。

したがって、 $\Delta L_{min} > \frac{\alpha}{1 - \alpha} \times (-\Delta P_{max})$ より、

最大仕事量 ΔP_{max} の増加を得て、尚且つ、 $\Delta O > 0$ を満たすためには、
 ΔP_{max} に応じた ΔL_{min} の下限が存在します。

項目 8：平衡定数 K の導出

・ 平衡状態式{①,②,③,④}の主張は、つまるところ、
 (条件式) $\Delta L \rightleftharpoons \Delta O, \Delta P \rightleftharpoons \Delta O$ です。なお、後者の左向きの条件
 $\Delta O \rightarrow \Delta P$ の成立は、 O の増加に伴って増加する *male.hormon* を介した
physical.work.capacity の増加として説明されます。このとき
male.hormon を O に見立てます。

・ 3 変数の関係式 $O = \alpha \times P + (1 - \alpha) \times L$ に対して化学反応式の記述法
 を用いると、平衡状態式{①,②,③,④}は次の化学平衡の形式で記述でき
 ます。 $\alpha \times P + (1 - \alpha) \times L \rightleftharpoons O$

・ ただし、 (P, L, O) の数値としては、標準化した値を用いることを改め
 て念押ししておきます。この平衡状態が成立するとき、次の平衡定数 K
 が定義され、理想状態では $K = 1$ となります。

$$K = \frac{O}{P^\alpha \times L^{(1-\alpha)}}$$

・ 平衡定数 K は、3 変数の関係式 $O = \alpha \times P + (1 - \alpha) \times L$ の言い換えに他

なりません。したがって、平衡定数 $K = \frac{O}{P^\alpha \times L^{(1-\alpha)}}$ は、平衡状態式

{①,②,③,④}の定量的表現に他なりません。なお、 $LDLC_{saturate} \geq LDLC$ の条件下での成立です。

・以上、閉経期における増加性の変数 L 、減少性の変数 O 、運動能力に関する変数 P 、以上3つの変数を用いて、閉経期に限らない普遍的な3変数の関係性を導きました。

項目 9：平衡定数 K の解釈

α は P の選び方によって決定される

・ α は P の選び方によって決定されることに注意が必要です。 P の選び方によって（変数の固有の性質によって） α は1に近付きます。変数 P の性質が、 $\lim_{\alpha \rightarrow 1} P \rightarrow 0$ となり、 L による説明力を失うことを意味します。

閉経期では $physical.work.capacity$ の増加が必要

・ここまで、平衡状態式{①,②,③,④}を仮定することで、3変数 (P, L, O) の関係性を導きました。閉経期はこのモデルでどのように説明できるのでしょうか。

・閉経期では平衡状態式が前提とした③,④の成立範囲

$LDLC_{saturate} \geq LDLC$ を満たさない可能性があります。

・閉経期では、 $female.hormon$ の産生が著しく減少し、その結果として BMD が減少しますので、平衡状態式①,③の平衡は著しく左側

$(Physical.work.capacity, LDLC)$ に偏ります。 (P, L) 両変数に変数 O に比べ相対的にかなり重くなっている状態です。

- ・そして、③の右側への反応 ($LDLC \rightarrow female.hormon$) が著しく低下している状態は、 $LDLC$ 濃度が共用基準範囲内にある段階でも $LDLC$ が余り、滞留している状態と云えるかもしれません。

- ・それでも尚、 $LDLC$ 濃度を高めることで $female.hormon$ を確保しようとする生体反応としても考えることができます。

- ・滞留した $LDLC$ を活かして $female.hormon(O)$ を確保する方法として、閉経期において、生体では $male.hormon$ を介した $female.hormon$ の産生を試みる（その結果としての BMD の{維持, 減少緩和}を試みる）ことになります。

- ・少しでも大くの $female.hormon$ を産生する為に $male.hormon$ 増加への要求は高まります。すなわち、男性ホルモンを介した $male.hormon$ の増加と BMD の{維持, 減少緩和}です。

- ・以上より、閉経過程とは平衡定数 K が変化する過程であり、増加した $LDLC$ を利用して $male.hormon$ を増加させるために、 $physical.work.capacity$ の増加が要請される時期と考えられます。滞留する程までの水準となった $LDLC$ を活用する方法としては筋肉量の増加が考えられます。 $LDLC$ の下げ幅を大きくすればよいのです（増加を $\Delta L_{min} < 0$ とする）。

項目10：大規模データへの理論の適用

方法

- ・全ての血液検査項目で、共用基準範囲内の条件を満たす健康な女性を大規模データ（横浜市スポーツ医科学センターSPSデータ）から抽出して理論の適用を行い、平衡モデルの頑健性を明らかにしました。
- ・健常者である条件を満たす為に、所与の血液検査項目が全て共用基準範囲に収まっている閉経前の若年女性1,610名を抽出しました。
- ・3つの変数(P, L, O)は、標準化されている必要があります。本論文では標本集団での位置付けを直感的に把握しやすくする為に、偏差値を用いることにしました。
- ・実データにおける (α, K) の決定のため、 O として偏差値 *deviation* 表記した OSI (*dev. OSI*) を、 L として $LDLC$ (*dev. LDLC*) を、 P として $PWC75\%$ (*dev. PWC*) を用い表記しました。
- ・ P の具体例の決定過程には言及が必要です。先述の通り $\alpha \rightarrow 1$ の極限では、 L の効果は限りなく小さくなります。また、先述の（条件式） $\Delta L_{min} \rightarrow \Delta P_{max} (Work_{max})$ の考察より、 P の具体的候補としては、脂質代謝にも影響を与え得る仕事能力が好ましいと考えられます。
- ・leg extension, leg press, 握力は、測定項目にありましたが、いずれも短時間の無酸素運動と考えられました。PWC75%は有酸素運動能力をも反映する体力因子変数と考えました。

$LDLC$ データの性質（論文中のTable1.）

- ・横浜市スポーツ医科学センターの実データ（SPSデータ）によると、健康な若年女性の $LDLC$ は平均 $97mg/dL$ 、標準偏差は $23.5mg/dL$ です。

2σ で $50 - 144\text{mg/dL}$ の範囲に収まっています。前出の日本臨床検査標準協議会によると、下限は 65mg/dL 上限は 163mg/dL となっています。SPSデータは若干低目にシフトした標本集団であることが分かります。

結果（論文中のFigure.2(a), 2(b))

・ $K = \frac{O}{P^\alpha \times L^{(1-\alpha)}}$ より、両辺の対数を取ると、

$\ln K = \ln O - \alpha \times \ln P + (1 - \alpha) \times \ln L$ となります。これは、

$\ln O - \ln L = \alpha \times (\ln P - \ln L) + \ln K$, $\beta = \ln K$ に他なりません。

実データを用いた $(\ln O - \ln L)$ と $(\ln P - \ln L)$ の回帰方程式を求めると、

$(\ln O - \ln L) = 0.709 \times (\ln P - \ln L) - 0.000706$ が得られました。相関係数

は0.753です。したがって $K = \frac{O}{P^{0.7} \times L^{0.3}} = 1$ が導かれます

（有効数字1桁とします）。

項目11：平衡定数 K の頑健性（論文中のFigure.3）

方法

・（定義）ある系が応力や環境の変化といった外乱の影響によって変化することを阻止する内的な仕組み、または性質のこと。

・ 平衡定数 K の頑健性が得られるとすれば、本論文が仮定した平衡状態式①, ②, ③, ④（ただし $LDLC_{saturate} \geq LDLC$ ）が成立することを示唆しています。

・ 実データから得られた平衡定数 $K = \frac{O}{P^{0.7} \times L^{0.3}}$ の3変数(P, L, O)に対する頑健性を検討しました。Figure.3では、四分位範囲で群分けしています。

結果

$L(LDLC)$ に対する平衡定数 K の頑健性（論文中のFigure.3(b)）

- ・ $margin95\%$ での同等性試験の結果、隣り合う各群同士は、同等と見做される結果が得られました。

- ・ 各群の $L(LDLC)$ の幅は約 $16mg/dL$ です。約 $16mg/dL$ 程度の $LDLC$ 濃度変化の幅に対して平衡定数 K が一定に維持され、本論文で提案する平衡状態式モデルが成立することを示唆しています。

PWC に対する平衡定数 K の頑健性（論文中のFig3.a）

- ・ $margin95\%$ での同等性試験の結果、隣り合う各群同士は、同等と見做される結果が得られました。

- ・ （論文中のTable1.）によると、 PWC の区間幅は凡そ $13W$ 程度です。これは平均値の 12.6% の値で偏差値 4.0 の変化量に相当します。（論文中のFig3.a）は平均値の 12.6% 程度の PWC の変化の幅に対して平衡定数 K が一定に維持され、本論文で提案した平衡状態式が成立することを示唆しています。

$O(OSI)$ に対する平衡定数 K の頑健性（論文中のFig3.c）

- ・ $O(OSI)$ の頑健性は得られていません。

- ・ （論文中Table1.）によると OSI の平均値の 13% の値が標準偏差です。なお、四分位範囲の区間幅は約 0.22 （冪乗略）で平均値の 7.5% の値で偏差値幅は約 5.7 となります。

考察

平均的個体にとっての 16mg/dL の $LDLC$ 濃度変化の意味

- ・ 自然な濃度変動と測定誤差を込みで10%として（論文中のTable1より） $LDLC$ 濃度 97mg/dL の平均的個体の誤差範囲を 9.7mg/dL と見積もります。 16mg/dL の変化は誤差を超え、偏差値の変化としては4.1です。また、 16mg/dL の変化は平均値にあたる $LDLC$ 濃度 97mg/dL の人にとっては16.4%の変化です。

- ・ ここで試算をします。対数の状態よりも計算の容易な $\Delta O = \alpha \times \Delta P + (1 - \alpha) \times \Delta L$ を用います。 $\alpha = 0.70$ と $\Delta L = -4.1$ を代入すると、 $\Delta O = 0.70 \times \Delta P - 0.30 \times 4.1 = 0.70 \times \Delta P - 1.23$

- ・ $O(OSI)$ の頑健性は得られていないことから、閉経前女性においては、個体に固有な BMD を維持し、固有の平衡定数 K を維持している可能性が示唆されます。 BMD が系の平衡定数（ K 値）を規定する可能性があると言い換えることができます。

- ・ このことは、個体（若年女性）の $BMD(OSI)$ 水準は他の変数に比べると固定的で、 $BMD(OSI)$ の変動には大きな平衡の変化を伴うことを示唆しています。

- ・ このことから ΔO に対する要請を控えめに $\Delta O \geq 0$ とすると、 $\Delta O = 0.70 \times \Delta P - 1.23 \geq 0$ より、 $\Delta P \geq 1.75$ であれば $\Delta O \geq 0$ となります。 $\Delta P = 1.75$ の偏差値変化は $PWC(W)$ として5.63(W)の変化です。これは $PWC(W)$ が平均値102.9(W)にある人にとって5.47%の値です。

・したがって、 PWC のテストで、5.47 % 上昇した $PWC(W)$ の結果が得られる状態（例えば PWC のテストで扱える負荷が5.47 % している状態）に変化できれば、 $LDLC$ 濃度は16.4 % 減少し、尚且つ、 BMD を維持できている可能性があることを意味しています。

・同様にして、 $\Delta L = 4.1$ の場合を考えてみると、 PWC のテストで扱える負荷が5.47 % 減少しても $LDLC$ 濃度が16.4 % 上昇している状態であれば、以前と同じ水準の BMD を維持できている可能性があることを意味しています。

平均的個体にとっての $PWC(W)$ 12.6 % 上昇の意味

・ここで試算をします。 $\Delta O = \alpha \times \Delta P + (1 - \alpha) \times \Delta L$ に、 $\alpha = 0.70$ と $\Delta P = 4.0$ を代入すると、 $\Delta O = 2.80 + 0.30 \times \Delta L$
 ΔO に対する要請を $\Delta O \geq 0$ とすると、 $\Delta L \geq -9.33$
したがって、 $\Delta(LDLC) \geq -21.9mg/dL$ が得られます。

・ただし、 $L(LDLC)$ に対する頑健性の幅が $16mg/dL$ ですので、 $PWC(W)$ が平均値にある人が $PWC(W)$ を12.6 % 上昇させた身体条件になったとき、 $-9.33mg/dL \leq \Delta(LDLC) \leq 0mg/dL$
または $0mg/dL \leq \Delta(LDLC) \leq 16mg/dL$
を満たす濃度変化の範囲で、平衡定数 K の頑健性を伴い $\Delta O \geq 0$ が得られます。

Conclusions:

- ・熱力学の視点で考えますと、基礎疾患の無い閉経前女性の条件下では、やや高めのLDLコレステロール水準に維持することが、個体（系）の生物的な最終的状态迄に、系から取り出せる（潜在的）最大仕事量を維持する点では好ましい可能性があることを本研究は示唆しています。

- ・本論文が提案する平衡状態式モデルを、閉経前女性を対象とした大規模データに適用したところ、閉経前女性においては、LDLコレステロール濃度（ L ）を適切な濃度範囲内で{維持, 増加}させること、あるいは、仕事能力（ P ）の増加によって、男性・女性ホルモン及び骨密度 BMD （ O ）を{維持, 増加, 減少の緩和}できる肯定的な役割を果たす可能性が示唆されました。本論文から導かれる臨床的な価値を持つ1つの結論です。

- ・骨密度 BMD は平衡定数 K を規定する可能性があります。閉経期とは、本論文が提案する平衡状態モデルが前提とする（平衡定数 K が一定に保たれるための）LDLコレステロール濃度範囲を逸脱することで、平衡定数 K が大きく変化する過程として理解することができます。

- ・閉経過程とは、仕事能力の物質的基盤である筋肉量を増加して $LDLC$ を消費し、筋肉量から想定される平均的な仕事能力を更に高める営みによって、男性・女性ホルモン及び骨密度の{維持, 増加, 減少の緩和}を図るべき時期であることを本研究は示唆しています。

- ・個人の健康を語る上で、男性・女性ホルモン及び骨密度の低下を{維持, 増加, 減少の緩和}し、仕事能力を{維持, 増加, 減少の緩和}することは重要な要素であり、血中LDLコレステロール濃度の適切なレベルでの{維持, 増加}も考慮に入れるべきと考えられます。（以上）