Akita University

氏　名　・（本籍）	湯浅　悠介（秋田県）
専攻分野の名称	博士(医学)
学　位　記　番　号	医博甲第 1025 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Effects of bazedoxifene and low-intensity aerobic exercise on bone and fat parameters in ovariectomized rats (卵巣摘出ラットにおける選択的エストロゲン受容体モジュレーターと低強度有酸素運動の骨と脂肪に対する効果)
論文審査委員	（主査）　河谷　正仁　教授 （副査）　橋本　学　教授　　中永　士師明　教授

Akita University

学 位 論 文 内 容 要 旨

Effects of bazedoxifene and low-intensity aerobic exercise on bone and fat parameters in ovariectomized rats

卵巣摘出ラットにおける選択的エストロゲン受容体モジュレーターと低強度有酸素運動の骨と脂肪に対する効果

申請者氏名　湯浅　悠介

研　究　目　的

閉経によりエストロゲンが欠乏すると骨粗鬆症と脂質代謝異常が生じる。骨粗鬆症は、エストロゲン欠乏により破骨細胞の形成が亢進し、酸化ストレスも増大することから生じる。また、エストロゲン欠乏は脂質代謝において LDL-コレステロールを増加させ、間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化を抑制し、前脂肪細胞の分化を促進することから、骨髄の脂肪化を引き起こし、骨粗鬆症を惹起する。高齢者において骨粗鬆症は、脆弱性骨折による日常生活動作の制限や生活の質の低下、死亡リスクの上昇を引き起こす。また、脂質代謝異常は脳血管疾患や心疾患の発症リスクとなるばかりではなく骨粗鬆症を増悪させることから、高齢者においては骨粗鬆症と脂質代謝異常の双方に対する治療が重要となる。骨粗鬆症の治療薬の一つである選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）は、骨密度と脂質代謝を改善するとの報告がある。一方、運動療法も骨密度や脂質代謝の改善効果が報告されている。しかし、SERM と運動療法を併用することで、骨・脂肪にどのような効果をもたらすかはこれまで検討されていない。そこで本研究では、閉経後骨粗鬆症モデルラットにおいて SERM と運動療法の併用が、骨と脂肪に与える効果を検討した。

研　究　方　法

16 週齢の雌 Sprague-Dawley ラットに卵巣摘出を行い 8 週後より、4 週または 8 週の介入を行った。実験群は、溶媒を経口投与した Control（Cont）群、トレッドミルによる運動を行った Exercise（Exe）群、SERM の一つである Bazedoxifene（BZA）（0.3 mg/kg/day）を連日経口投与した BZA 群、BZA と運動を併用した Combine（Comb）群の 4 群（各群 n=10）を設定した。骨の評価のために、大腿骨と腰椎の骨密度を Dual energy x-ray absorptiometry（DXA）法にて測定し、大腿骨 3 点曲げ試験により骨強度と、脛骨近位の骨標本から骨形態計測パラメーターである骨量、類骨面、浸食面を計測した。また脂肪の評価は、同骨標本から骨髄脂肪計測パラメーターである脂肪量、脂肪細胞数、単位脂肪量を計測し、さらに DXA 法により体脂肪率を測定した。

研　究　成　績

大腿骨骨密度は、4 週と 8 週において各群間に有意差はなかった。腰椎骨密度は、4 週では BZA 群と Comb 群が Cont 群、Exe 群に比べ有意に高く（各々$P < 0.01$、$P < 0.05$）、8 週では Comb 群のみが Cont 群と Exe 群に比べ有意に高かった（各々$P < 0.01$、$P < 0.05$）。骨強度と骨量、類骨面、浸食面は、4 週と 8 週において各群間で有意差はなかった。骨髄脂肪計測パラメーターは、4 週では Exe 群と Comb 群の脂肪量は Cont 群に比べて有意に低く（$P < 0.05$）、Exe 群と Comb 群の単位脂肪量は Cont 群と BZA 群に比べて有意に低値であった（$P < 0.05$）。8 週では、Exe 群、BZA 群、Comb 群の脂肪量は Cont 群に比べて有意に低く（$P < 0.01$）、Exe 群、BZA 群、Comb 群の単位脂肪量は Cont 群に比べて有意に低値であった（$P < 0.01$）。4、8 週とも脂肪細胞数は各群間で有意差はなかった。体脂肪率は、4 週と 8 週で BZA 群が Cont 群に比べ有意に低く（$P < 0.01$）、Comb 群は Cont 群、Exe 群に比べて有意に低値であった（$P < 0.01$）。8 週では、さらに Exe 群の体脂肪率も Cont 群に比べて有意に低値であった（$P < 0.05$）。

結　　論

本研究で SERM と運動療法の併用は、卵巣摘出ラットにおいて早期に腰椎骨密度、骨髄内脂肪パラメーター、体脂肪率を改善させた。

Akita University

学位（博士－甲）論文審査結果の要旨

主　査：河谷　正仁
申請者：湯浅　悠介

論文題名：**Effects of bazedoxifene and low-intensity aerobic exercise on bone and fat parameters in ovariectomized rat**

（卵巣摘出ラットにおける選択的エストロゲン受容体モジュレーターと低強度有酸素運動の骨と脂肪に対する効果）

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように，閉経後骨粗鬆症モデルラットを用いて，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）の一種であるバゼドキシフェンと，トレッドミルによる運動療法の効果を，骨密度，骨強度，骨形態計測パラメーターである骨量，類骨面，浸食面，骨髄脂肪計測パラメーターである脂肪量，脂肪細胞数，単位脂肪量，そして体脂肪率を用いて評価したものである．SERM による薬物療法と運動療法は各々，骨代謝と脂質代謝の改善効果が報告されているが，併用による骨代謝、脂質代謝への効果は不明である．筆者らは，初めて閉経後骨粗鬆症モデルラットにおける，バゼドキシフェンによる薬物療法と運動療法の骨代謝、脂質代謝への効果について検討した．

本研究の斬新さ，重要性，実験方法の正確性，表現の明瞭さは以下のとおりである．

1）　斬新さ

閉経によりエストロゲンが欠乏すると，骨粗鬆症と脂質代謝異常が生じる．脂質代謝異常は脳血管疾患や心疾患の発症リスクを増大させるばかりではなく，骨粗鬆症も増悪させるため．双方への治療が重要となる．バゼドキシフェンによる薬物療法，運動療法は骨粗鬆症治療の一つとして広く認知されているが，各々骨代謝のみでなく脂質代謝の改善効果も報告されている．しかし，併用療法による骨代謝と脂質代謝への効果は検討されていない．本研究は，閉経後骨粗鬆症に対するバゼドキシフェンと運動の併用が骨代謝，脂質代謝への効果を検討した数少ない報告である．

2）重要性

骨粗鬆症有病者数は約 1280 万人とされ，その内訳は男性 300 万人，女性 980 万人と，そのほとんどが女性である．高齢者において骨粗鬆症は、脆弱性骨折を機に日常生活動作の制限や生活の質の低下、死亡リスクの上昇を引き起こすとされている．以上のことから閉経後骨粗鬆症の治療は非常に重要である．近年，骨粗鬆症は生活習慣病との関連が取り上げられており，多方面からの骨代謝改善へ向けた検討がなされている．脂質代謝異常もそのうちの一つである．本研究ではバゼドキシフェンによる薬物療法とトレッドミルによる運動療法の併用が，閉経後骨粗鬆症モデルラットの骨密度，骨髄内脂肪代謝，体脂肪率を改善させたことを実証した．この結果により，閉経後骨粗鬆症に対してバゼドキシフェンの薬物療法と運動療法の併用が純粋な骨代謝改善に加え，脂質代謝改善による骨代謝改善効果，さらには生活習慣病の改善効果も期待され，臨床上非常に重要となる．

3）実験方法の正確性

本研究では，評価に使用した検体はすべての個体で同様の手順で採取した．さらに，各評価項目の測定を同一検者で行い，測定に関する検者間のバイアスを除去している．骨密度，骨形態計測パラメーター，骨髄脂肪計測パラメーター，体脂肪率は自施設内で測定可能であり，過去の研究と同様の手順で正確に測定している．

さらに，全ての結果は統計学的検討が加えられており，実験方法は客観的で正確性がある．

4）表現の明瞭さ

本研究の持つ意味，バゼドキシフェンの投与とトレッドミルによる運動を一定期間行なった後の各種計測方法，評価項目，得られた結果，考察は簡潔かつ明瞭に記載されている．

以上述べたように，本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する．