

氏名・(本籍)	佐藤 千晶 (岩手県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1043 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 22 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	Teriparatide and aerobic exercise improve bone, skeletal muscle, and fat parameters in ovariectomized and tail-suspended rats (卵巣摘出、尾部懸垂ラットにおけるテリパラチドと有酸素運動の骨、筋肉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

学 位 論 文 内 容 要 旨

Teriparatide and aerobic exercise improve bone, skeletal muscle,
and fat parameters in ovariectomized and tail-suspended rats

卵巣摘出、尾部懸垂ラットにおけるテリパラチドと
有酸素運動の骨、筋肉と脂肪に対する効果

申請者氏名 佐藤 千晶

研 究 目 的

加齢による筋骨格系変化として、近年骨粗鬆症と筋量が減少するサルコペニアが合併した“Osteosarcopenia”が問題となっている。遺伝性の誘因、生活習慣病、加齢による廃用等の様々な原因が組み合わさった概念であるが、一つの病因として間葉系幹細胞を介した骨と筋肉、脂肪のクロストークによることが研究されている。加齢による脂肪細胞への分化誘導、また、脂肪細胞からの炎症性アディポカイン分泌による局所組織毒性などがその原因として述べられている。高齢者における Osteosarcopenia は、骨粗鬆症、サルコペニア単独例よりも転倒や脆弱性骨折のリスクが増加することが報告されており、その予防、治療は喫緊の課題である。テリパラチド(TPTD)は骨形成促進効果をもち、骨髄脂肪に対して抑制効果を持つ骨粗鬆症治療薬の一つである。一方、運動療法も骨、筋、脂肪代謝の改善効果が報告されている。しかし、TPTD と運動療法を併用することで、骨、筋、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。そこで本研究は、卵巣摘出と尾部懸垂による閉経後骨粗鬆症と下肢筋萎縮モデルラットにおいて TPTD と運動療法の併用が、骨、筋、脂肪に与える効果を検討した。

研 究 方 法

7 ヲ月齢の雌 Wistar ラットに卵巣摘出 2 週後より尾部懸垂を 4 週間行い、その後 8 週間治療介入した。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、TPTD (30 μ g/kg) を週 3 回投与した TPTD 群、TPTD 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、大腿骨を摘出し骨密度を Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) 法にて測定、 μ CT にて骨構造として遠位顆部で骨量・骨梁数・骨梁幅を、骨幹部で皮質骨幅と皮質骨面を評価した。大腿骨の骨幹部 3 点曲げ試験と顆部圧縮試験により骨強度を計測した。また脛骨近位の骨標本から骨髄脂肪計測パラメーターである脂肪量、脂肪細胞数を計測し、さらに DXA 法により体脂肪率、骨格筋比率を測定した。

研 究 成 績

大腿骨全体と海綿骨優位の遠位顆部の骨密度は、Cont 群に比べて他群で高値で、Comb 群では他群に比べさらに高値であった (P < 0.01、P < 0.05)。皮質骨優位の骨幹部の骨密度は、Comb 群のみで他群に比べて高かった (P < 0.01、P < 0.05)。大腿骨骨幹部の骨強度は、Comb 群で Cont 群に比べて破断力と最大荷重が高値であった (P < 0.01)。大腿骨顆部の骨強度は、Comb 群で Cont 群、Exe 群と比べて破断力が高く (P < 0.01、P < 0.05)、破断エネルギーと最大荷重は Cont 群に比べ、他群で有意に高値であった (P < 0.01、P < 0.05)。破断時間は Cont 群と比べ Exe 群、TPTD 群で長かった (P < 0.01)。骨髄内脂肪計測パラメーターである脂肪量、脂肪細胞数は Cont 群と比べ、TPTD 群と Comb 群にて低値で、また Exe 群と比べて Comb 群でより低値であった (P < 0.01、P < 0.05)。下肢脂肪率は Cont 群と比べ他群で有意に低く、また Exe 群と比べて Comb 群で有意に低値であった (P < 0.01、P < 0.05)。下肢筋肉率は Cont 群と比べ他群で有意に高かった (P < 0.01)。 μ CT では大腿骨顆部で骨量、骨梁幅、骨梁数は TPTD 群、Comb 群で Cont 群より有意に高く (P < 0.01、P < 0.05)、Comb 群では Exe 群に比べても有意に高かった (P < 0.01、P < 0.05)。大腿骨骨幹部では皮質骨幅、皮質骨面は Comb 群で他群と比べて有意に高かった (P < 0.01、P < 0.05)。

結 論

本研究で TPTD は、卵巣摘出+尾部懸垂ラットにおいて海綿骨骨密度、骨強度と骨構造を改善し、骨格筋率を増加させ、体脂肪率と骨髄脂肪を低下した。トレッドミルによる有酸素運動は、海綿骨骨密度と骨強度を改善し、骨格筋率を増加し、体脂肪率を下げた。TPTD と運動療法の併用は、皮質骨骨密度、骨強度と骨構造を改善し、海綿骨においてはそれぞれの単独療法に比べて、骨密度、骨強度と骨構造を相乗的増加・改善した。同様に体脂肪率、骨髄脂肪の相乗的に低下した。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 河谷 正仁

申請者： 佐藤 千晶

論文題名：Teriparatide and aerobic exercise improve bone, skeletal muscle, and fat parameters in ovariectomized and tail-suspended rats(卵巣摘出、尾部懸垂ラットにおけるテリパラチドと有酸素運動の骨、筋肉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、下肢筋萎縮モデルラットを用いて、テリパラチド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、骨梁数、骨梁幅、皮質骨幅、皮質骨面、骨髄脂肪計測パラメーターである脂肪量、脂肪細胞数、そして体脂肪率、筋肉率を用いて評価したものである。テリパラチドによる薬物療法と運動療法は各々、骨代謝と脂質代謝、筋への改善効果が報告されているが、併用によるそれらへの効果は不明である。筆者らは、初めて閉経後骨粗鬆症、下肢筋萎縮モデルラットにおける、テリパラチドによる薬物療法と運動療法の骨、脂肪、筋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

近年、加齢による筋骨格系変化として注目されている、骨粗鬆症と筋量の減少であるサルコペニアを合併するオステオサルコペニアでは、それぞれの疾患の単独罹患例よりも転倒や骨脆弱性のリスクが高いことが報告されており、その予防、治療は喫緊の課題である。テリパラチドによる薬物療法、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、筋への改善効果も報告されている。しかし、併用療法による骨、筋、脂肪への効果は検討されていない。本研究は、閉経後骨粗鬆症、下肢筋萎縮モデル動物に対するテリパラチドと運動の併用が骨、筋、脂肪へ与える効果を検討した数少ない報告である。

2) 重要性

本邦での脆弱性骨折における一年あたりの医療費は 3000 億円、医療介護費は 9000 億円にも上ると言われている。その直接的な原因の一つであるオステオサルコペニアは遺伝性の誘因、生活習慣病、加齢による廃用等の様々な原因が組み合わさった概念であるが、一つの病因として間葉系幹細胞を介した骨と筋肉、脂肪のクロストークによることが研究されている。以上のことから骨、筋、脂肪に対しての多方面からの治療介入が非常に重要である。本研究ではテリパラチド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、下肢筋萎縮モデルラットの骨密度、骨構造、骨髄内脂肪代謝、体脂肪率、筋肉率を改善させたことを実証した。この結果により、オステオサルコペニアに対してテリパラチドで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、骨髄内、軟部組織内での脂質代謝改善、筋肉量増加効果を持つことが期待され、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、筋肉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、テリパラチド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。