

氏名・(本籍)	阿部 和伸 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1058 号
学位授与の日付	令和 4 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	<b>Combined Effects of Teriparatide and Low-Intensity Aerobic Exercise on Osteopenia in Type 2 Diabetes Mellitus Rats</b> (2 型糖尿病ラットの骨粗鬆症に対するテリパラチドと低強度有酸素運動の併用効果)
論文審査委員	(主査) 沼田 朋大 教授 (副査) 新山 幸俊 教授                      中永 士師明 教授

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

Combined Effects of Teriparatide and Low-Intensity Aerobic Exercise on Osteopenia in Type 2 Diabetes Mellitus Rats

研 究 成 績

2 型糖尿病ラットの骨粗鬆症に対するテリパラチドと低強度有酸素運動の併用効果

申請者氏名 阿部 和伸

研 究 目 的

高齢化に伴い糖尿病患者が増加している。糖尿病患者では骨芽細胞の機能低下に加えて骨の質が劣化し骨が脆くなるため骨折リスクが増加する。このような骨折は高齢者の日常生活動作を制限し、生活の質を悪化させ、さらには死亡率まで高める。そのため、糖尿病患者において骨粗鬆症に対する治療は非常に重要である。テリパラチドは骨形成促進薬であり、骨粗鬆症に対する有力な治療法のひとつである。しかし、進行した糖尿病患者では治療効果が非糖尿病患者と比較して小さく、また 2 年という使用期間の制限があるため、何らかの方法でその効果を最大化する必要がある。そこでテリパラチドと運動療法の併用がより効果的であるという報告があることから、治療法の一つの選択肢となり得るが、糖尿病モデルにおける効果の検証は不十分である。本研究の目的は、進行した糖尿病モデルラットにおいて、テリパラチドとトレッドミルによる運動療法の併用効果を調査することである。

研 究 方 法

2 型糖尿病モデルラットである 30 週齢の Otsuka-Long-Evans-Tokushima-Fatty (OLETF) ラットを、溶媒を投与したコントロール群 (Cont 群)、テリパラチド (30  $\mu$ g/kg 皮下注, 3 回/週) を投与した TPTD 群、トレッドミル運動 (10 m/分, 60 分/日, 5 回/週) を行った Exe 群、テリパラチド投与・トレッドミル運動を併用した Comb 群の 4 群に分け、糖尿病を発症しない Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ラット (LETO 群) を加えた 5 群を設定した (各群 n = 9~10)。5 週または 10 週間の治療介入後、腰椎と大腿骨の骨密度、大腿骨の骨強度、皮質骨と海綿骨の骨微細構造を評価した。LETO 群と Cont 群の比較を Student t-検定で、Cont 群、TPTD 群、Exe 群、Comb 群の比較を一元配置分散分析と Post hoc 検定で統計解析し、P 値 < 0.05 を有意差ありとした。

LETO 群と比較して Cont 群では有意に血糖値が高く (p < 0.05~p < 0.01)、腰椎と大腿骨の骨密度が高かった (p < 0.05~p < 0.01)。一方で大腿骨骨幹部の骨強度と、皮質骨と海綿骨の微細構造は有意に悪化 (p < 0.05~p < 0.01) していた。トレッドミル運動単独 (Exe 群) では、腰椎と大腿骨の骨密度、大腿骨の皮質骨および海綿骨の強度、ならびに骨微細構造の有意な改善は得られなかった。一方、テリパラチド投与 (TPTD 群) では、腰椎と大腿骨の骨密度 (p < 0.05~p < 0.01)、大腿骨の海綿骨強度 (p < 0.05~p < 0.01)、骨微細構造 (p < 0.05~p < 0.01) が Cont 群、Exe 群に比べて有意に改善した。併用療法 (Comb 群) では、治療後 5 週で大腿骨皮質骨の骨密度、骨強度、骨微細構造を Cont 群と比較して有意に改善した (p < 0.05~p < 0.01)。この変化は TPTD 群よりも早期に出現した。併用療法は、Cont 群、Exe 群と比較して、大腿骨の海綿骨強度と骨微細構造も有意に改善した (p < 0.05~p < 0.01)。

結 論

2 型糖尿病モデルラットにおいて、トレッドミル運動単独では骨密度、骨強度、骨微細構造を改善しなかったが、テリパラチドは腰椎と大腿骨の骨密度、海綿骨の強度と骨微細構造を改善した。トレッドミル運動とテリパラチドの併用療法は、皮質骨と海綿骨の強度と骨微細構造を有意に改善した。また、テリパラチド単独よりも早期に皮質骨の骨密度、骨強度、骨微細構造を改善した。しかしながら、併用療法はテリパラチド単独と比較して統計学的に有意な効果はなかった。テリパラチドとトレッドミル運動の併用療法は、TPTD 単剤療法と比較して、特に投与開始後早期に皮質骨強度に好影響を与える可能性が示唆された。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：沼田 朋大

申請者：阿部 和伸

論文題名：Combined effects of teriparatide and low-intensity aerobic exercise on osteopenia in type 2 diabetes mellitus rat

2型糖尿病ラットの骨粗鬆症に対するテリパラチドと低強度有酸素運動の併用効果

## 要旨

学位論文内容要旨に示すように、著者の研究は、2型糖尿病モデルラットの骨粗鬆症に対する治療法として骨形成促進薬であるテリパラチド（TPTD）単剤療法、トレッドミル運動を用いた低強度有酸素運動（Exe）療法、TPTD および Exe の併用療法およびコントロール群を合わせた4群における治療効果について、血清中成分分析、骨の生体力学試験、骨形態計測、コンピューター断層撮影（CT）検査項目で検討をした。また、CT 検査では、マイクロ CT 装置を用いて、皮質骨および海綿骨の骨塩密度、骨強度、および骨の構造について撮影および3D 立体分析を行うことで詳細な骨強度の解析を行った。

本論文の斬新さ、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

2型糖尿病は、骨の脆弱性のリスクと関連付けられている。これまでの臨床研究では、2型糖尿病患者の大腿骨や椎骨における骨折のリスクが、1.4-1.7倍に増加することが示されている。

現行では、骨の脆弱性改善のためTPTD単剤療法とExe療法がそれぞれ予防や治療に用いられている。しかし、2型糖尿病患者への骨折の予防や治療には、TPTD単剤投与は皮質骨の菲薄化により骨の脆弱性を高めること、Exe療法単独では、骨強度の改善効果が弱い点が問題であった。こ

の研究では、2型糖尿病モデルラットへのTPTD投与とExe療法の併用が、それぞれ単独処置と比べて、骨強度を大幅に改善する効果を生み出すことを初めて見出したことにある。

### 2) 重要性

骨折への予防や治療方法について、2型糖尿病患者へのTPTDの単剤適用は、非糖尿病患者と比較して改善効果が小さいことや、骨の脆弱性を誘発することが指摘されているために2年の短期使用の制限があった。本研究は、これまで治療が困難な長期の糖尿病を患う高齢患者や骨粗鬆症患者がExe療法とTPTD投与の併用処置によって、糖尿病ならびに骨強度の予防や治療効果を示唆した。また、TPTDの骨強度亢進機構や併用療法の適用など基礎および臨床研究領域にわたり知見を与えたことから重要である。

### 3) 研究方法の正確性

血糖値とスクレロスチンは、それぞれグルコース分析装置およびELISAを用いて血清中のサンプルから測定している。骨の評価は、大腿骨と腰椎を10%ホルマリンで固定し、それぞれ生体力学試験、マイクロCT画像分析を行っている。また、骨形態計測のために脱灰、パラフィン包埋を経て組織切片を作成後、ヘマトキシリン、エオシン染色し、骨組織形態分析装置で自動分析を行っている。いずれの分析でも統計学的検討を加えており、客観的な評価法で正確性があると考えられる。

### 4) 表現の明瞭さ

これまで、長期の糖尿病患者に対するTPTD単剤療法の使用制限や弱効果の問題点を解決するため、本学位論文は、研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

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された。