

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：37131

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19870

研究課題名（和文）ラット骨粗鬆症モデルにおける骨粗鬆症治療薬と運動療法の効果の検討

研究課題名（英文）The effects of drug of osteoporosis treatment and exercise on ovariectomised rats

研究代表者

坪内 優太（Tsubouchi, Yuta）

令和健康科学大学・リハビリテーション学部・助教

研究者番号：90833773

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：骨粗鬆症治療では薬物療法のみでは骨微細構造や骨強度に対する効果は不十分である可能性が示唆された。さらに、薬物療法と運動療法の併用により、骨吸収を抑制しつつ、骨形成を促進させて骨微細構造の改善させる可能性が示唆された。また、骨粗鬆症治療薬と運動療法の併用により骨格筋の増加につながる傾向も確認されたが、現状のデータで説明するには少し不十分であることから、今後も継続した検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症治療において運動療法を併用することで、骨微細構造および骨強度の改善につながるだけでなく、サルコペニアに対する治療効果が得られる可能性が示された。骨粗鬆症治療の現場では骨粗鬆症治療薬のアドヒアランスは依然として高いとは言えず、運動療法についてはさらに低い状況である。本研究の知見が、骨粗鬆症治療のアドヒアランス向上の一助になる可能性があり、転倒・骨折による要介護率の低下、健康寿命の延伸につながる事が期待される。

研究成果の概要（英文）：In the treatment of osteoporosis, pharmacotherapy alone may not be sufficient to improve bone microstructure and bone strength. Furthermore, the combination of pharmacotherapy and exercise may improve bone microstructure by promoting bone formation while inhibiting bone resorption. In addition, a trend was observed that the combination of osteoporosis drugs and exercise therapy leads to an increase in skeletal muscle, but the current data are not sufficient to explain this trend, and further research is needed.

研究分野：整形外科学

キーワード：骨粗鬆症 運動療法 骨粗鬆症治療薬 骨微細構造 骨強度 サルコペニア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

骨格系は身体を支持する重要な構造体であり、その中心を担うのが骨と骨格筋である。両者にはいくつかの共通項があり、メカニカルストレスに敏感であることや、加齢による変化（脂肪変性、萎縮）をきたしやすいこと、間葉系幹細胞由来の細胞からなることなどが挙げられる。

筋骨格系老化の代表的な病態として骨粗鬆症とサルコペニアがあげられ、いずれも日常生活での運動量を減少させ、高齢者の Quality of Life (QOL) を著しく低下させる。これらは要介護状態に陥る原因の第4位である「転倒・骨折」主要因であり、その発生件数は年々増加傾向である (IOF レポート参照)。予防対策としては、骨粗鬆症治療薬による「骨折リスク」の予防に止まることが多く、その認知度やアドヒアランスも決して高いとはいえない状況である。また、「転倒」の主要因となるサルコペニアの治療には、一般的に運動療法が実施されるが、患者自身の自主性に委ねられることから継続率が低く、その治療効果も一定の見解を得られていない。しかし、先述したように、骨粗鬆症とサルコペニアの発生要因は共通した部分が多いことから、両者を同時にターゲットとする治療介入が必要である。

### 2. 研究の目的

我々は、骨粗鬆症治療薬と運動療法の併用により、骨および筋の両者に対して劇的な治療効果を生み出すことができると考えた。

本研究では、(1)骨粗鬆症治療薬と運動療法の協調効果が骨微細構造や機械的強度にどのような影響を与えるのか、(2)骨粗鬆症治療薬と運動療法の協調効果が骨格筋肥大およびサルコペニア治療に有用であるのか、この2つの問いについて、ラット骨粗鬆症モデルを用いた基礎研究で明らかにする。

### 3. 研究の方法

24週齢雌SDラット40匹に対してOvariectomy (OVX)を施行した。2ヶ月後にControl群(C群)、ZA投与群(ZA群:0.1mg/kg単回投与)、Treadmill training群(T群:20m/min, 1h/day, 5day/week)、ZA投与+Treadmill training併用群(ZA+T群)の4群に各10匹ずつ振り分けた。さらに、OVXを施行しないSham群(S群)10匹を準備した。

介入6週後に屠殺、大腿骨を採取し、 $\mu$ CT(SkyScan1172, Kontich, Belgium)による骨密度測定および骨形態計測を行った。さらに、3点曲げ試験機を用いて骨強度の計測を実施した。また、屠殺時に腓腹筋を採取し湿重量を測定した。その後、HE染色による病理組織学的検討を実施、画像解析ソフト(フリーソフトImage J)にて筋繊維の横断面積を測定した。

### 4. 研究成果

海綿骨の骨密度はS群に比べ、C群で有意に低値を認めたが、その他は有意差を認めなかった。また、皮質骨の骨密度においては各群間で有意な差を認めなかった。海綿骨における骨形態計測の結果では、S群と比較し、C群およびZA群の海綿骨骨梁や骨梁幅が低値を示した。一方、ZA+T群はS群と同等の値を示した(図1)。また、皮質骨については各群間で有意差を認めなかった(図2)。骨強度の計測結果では、C群と比較しT群およびZA+T群の最大圧縮荷重やStiffnessの改善を認めた。

腓腹筋の湿重量はZA+T群で最も高値を示し、病理組織学的検討においても筋繊維の肥大を示す傾向があった。

ZAは破骨細胞のアポトーシスを促す骨吸収抑制剤であり、骨代謝回転を低下させることで、骨密度や骨微細構造の維持・改善を図る骨粗鬆症治療薬である。一方で、運動療法は荷重や

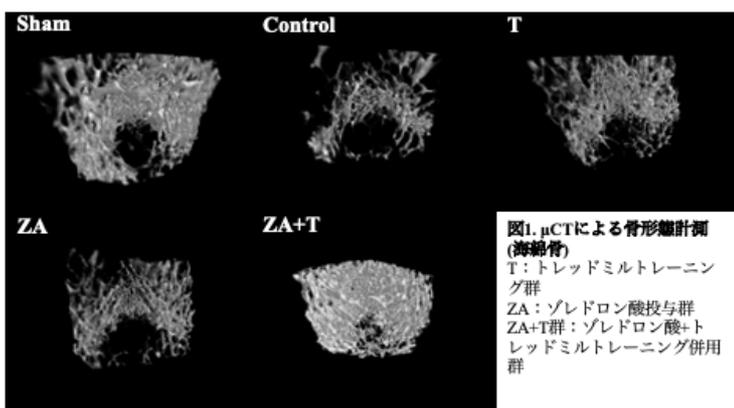


図1.  $\mu$ CTによる骨形態計測(海綿骨)  
T:トレッドミルトレーニング群  
ZA:ゾレドロン酸投与群  
ZA+T群:ゾレドロン酸+トレッドミルトレーニング併用群

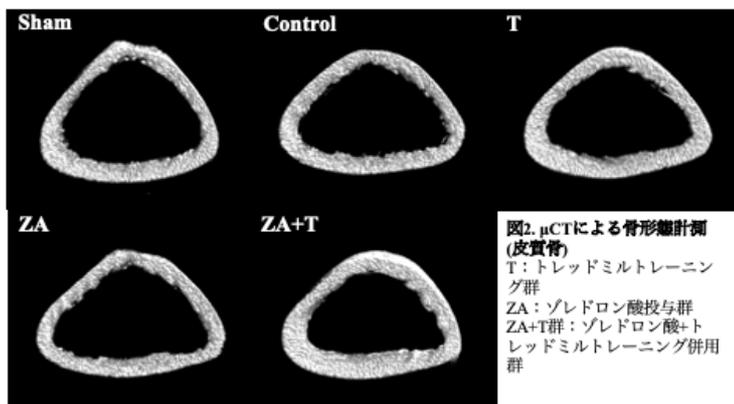


図2.  $\mu$ CTによる骨形態計測(皮質骨)  
T:トレッドミルトレーニング群  
ZA:ゾレドロン酸投与群  
ZA+T群:ゾレドロン酸+トレッドミルトレーニング併用群

筋収縮によるメカニカルストレス、骨格筋から分泌されるサイトカインによって、骨形成を促進させる効果があるとされている。本研究の結果から、ZA 投与のみでは骨微細構造や骨強度に対する効果は不十分である可能性が示唆された。また、ZA と運動療法の併用により、骨吸収を抑制しつつ、骨形成を促進させて骨微細構造の改善させる可能性が示唆されたが、詳細なメカニズムについては今後検討が必要である。

閉経後骨粗鬆症患者の骨微細構造および骨強度は、薬物療法や運動療法の単独治療では改善が不十分であり、両者の併用療法が有効であることが示唆された。また、サルコペニアに対する治療にもつながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 坪内優太, 池田真一	4. 巻 58
2. 論文標題 運動療法を用いた骨粗鬆症治療および予防に関する基礎研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 75～77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/jjrmc.58.75	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuta Tsubouchi, Masashi Kataoka, Shinichi Ikeda, Hiroshi Tsumura
2. 発表標題 The influence of combination therapy with zoledronate and treadmill training in ovariectomized rats
3. 学会等名 8th FFN Global Congress 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪内 優太, 片岡 晶志, 池田 真一, 津村 弘
2. 発表標題 ラット骨粗鬆症モデルに対するZoledronateと運動療法の併用が骨微細構造および骨強度に与える影響
3. 学会等名 第6回日本予防理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪内 優太
2. 発表標題 運動器理学療法の最前線
3. 学会等名 第25回大分県理学療法士学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------