

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 9 月 10 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10920

研究課題名（和文）糖尿病モデルラットにおける運動療法とVitamin Dの骨・骨格筋に対する作用

研究課題名（英文）Effects of Activated Vitamin D, Alfacalcidol, and Low-Intensity Aerobic Exercise on Osteopenia and Muscle Atrophy in Type 2 Diabetes Mellitus Model Rats

研究代表者

本郷 道生（Hongo, Michio）

秋田大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50375250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：続発性骨粗鬆症の原因である糖尿病の治療におけるビタミンD製剤と運動療法の治療効果を検討した。糖尿病ratを用い、alfacalcidol群、トレッドミルによる運動療法群、両者を併用した群、vehicle投与のみを行った群の4群を設定し、介入後の血糖値と大腿骨骨密度、前脛骨筋の筋線維断面積、筋同化遺伝子、筋異化遺伝子を測定した。その結果、Alfacalcidolと運動療法の併用療法は、筋同化遺伝子の増加と異化遺伝子の抑制により早期から筋萎縮を改善した。また長期に行うことで、血糖値改善・骨密度増加効果に加え、継続した異化遺伝子の抑制により筋萎縮を改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会において、増加しつつある骨粗鬆症及び糖尿病に対する治療の重要性はますます高まっているが、本研究で得られた結果は、ビタミンD製剤と運動療法の併用療法の有用性を示し、実地臨床にも極めて有益な基礎的データが得られたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The ability of alfacalcidol (ALF) and exercise (Exe) to inhibit osteoporosis and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) model rats was examined. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats were randomized to ALF, Exe, Combined, and Control groups. After treatment for 2 or 6 weeks, blood glucose (BG) levels, cross-sectional area (CSA) of tibialis anterior muscle fibers, femoral bone mineral density (BMD), and relative quantities of muscle anabolic markers and catabolic markers of the soleus muscle assessed by real-time polymerase chain reaction assays were measured. The results demonstrate that a combination of ALF and Exe improved CSA from the early phase of treatment by stimulating skeletal muscle differentiation and suppressing muscle catabolic genes. Improvements in BG, BMD, and CSA were observed as long-term effects of the combination therapy. Continued suppression of muscle catabolic genes was observed as a background to these effects.

研究分野：整形外科学

キーワード：骨粗鬆症 糖尿病 ビタミンD 運動療法 ラット

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症の疾患概念として、かつては骨強度の大部分が骨量により規定されると考えられてきた。しかし、近年では Bone mineral density (BMD) に反映されない骨強度を規定する因子として「骨質」という概念が導入され、現在では骨強度は「BMD」と「骨質」の二つの要因から成り立つと定義されている。この二つの比率は、原発性骨粗鬆症においては BMD 70%、骨質 30%と言われているが、続発性骨粗鬆症では病態により様々に異なる。続発性骨粗鬆症を来す原因として、内分泌疾患や薬剤性に加えて、近年では糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病の関与が明らかとなり、注目されている。

メタ解析を含む複数の臨床研究の結果、糖尿病患者では骨折リスクが増大することが示されている。終末糖化物質 (Advanced Glycation End-products: AGEs) の増加により、骨コラーゲン内に非生理的架橋を過剰に形成した結果、硬くてもろい「チョーク」様の骨となり骨強度が低下すると考えられている。加えて、糖尿病ではビタミン D の活性化過程の障害やビタミン D レセプターの機能障害が指摘されており、相対的なビタミン D 作用不足の状態にあることもさらに骨強度を低下させる要因となっている可能性がある。

この骨強度の低下に加えて、糖尿病患者では下肢の筋量・下肢筋力の両者が減少すると報告されている。(Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes, Park.S.W,他 11名 Diabetes Care 2007;1507-1512)。また、糖尿病患者では有酸素代謝能力の高い Type 2, Type A の筋繊維が減少しており、骨格筋の代謝能力が低下している。これら筋力・筋代謝能力の低下は、原疾患の悪化や身体機能の低下、歩行障害、転倒に關与する因子となり、骨折のリスクをさらに高める可能性がある。

骨粗鬆症治療薬である活性型ビタミン D3 製剤は、骨吸収抑制による骨密度増加に加え、近年では筋力改善、動的バランス機能改善による転倒予防効果が示されている。

糖尿病に対する運動療法は、直接的な筋に対する運動負荷作用を持っているが、これに加え活性型ビタミン D 製剤を投与することにより、筋力改善、骨強度の改善が得られる可能性がある。

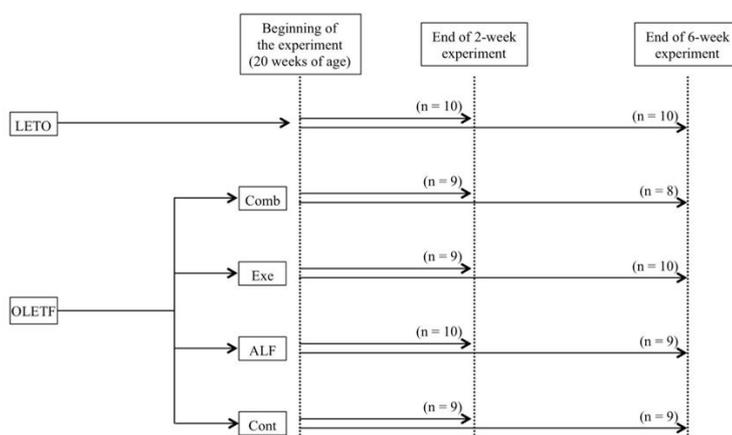
2. 研究の目的

糖尿病モデルラットにおいて、運動療法の実施と活性型ビタミン D 製剤の投与が、ラットの骨・筋に与える影響を検討することである。

3. 研究の方法

20 週齢雄の Otsuka-Long-Evans-Tokushima-Fatty rat を用い、ビタミン D 製剤である alfacalcidol (0.1 µg/kg/日) を投与した A 群、トレッドミルによる運動療法 (10 m/分, 60 分/日, 5 回/週) を行った E 群、両者を併用した AE 群、vehicle 投与のみを行った C 群の 4 群 (n=8~10) を設定した (図 1)。2 週, 6 週間介入後のそれぞれにおける血糖値と大腿骨骨密度 (DXA 法), 前脛骨筋の筋線維断面積 (Cross Sectional Area: CSA), 筋同化遺伝子 (MyoD, Pax7, Myogenin), 筋異化遺伝子 (REDD1, atrogin-1, MuRF-1) を測定した。

図 1. 実験プロトコール



4. 研究成果

<2週群> 血糖値・骨密度は群間に有意差はなかった(図2). CSAはC群に比べA群 ($P < 0.0001$), E群 ($P < 0.0001$), AE群 ($P < 0.0001$)で有意に大きく, またAE群でA群 ($P < 0.0001$), E群 ($P < 0.01$)と比べ有意に大きかった(図3). 同化遺伝子について, AE群でのMyoDの発現量はC群より有意($P < 0.05$)に高かった. また異化遺伝子について, A群でのAtrogin-1, E群とAE群でのMuRF-1の発現量は, C群より有意に低かった(それぞれ $P < 0.05$)(図4).

<6週群> 血糖値はC群に比べE群 ($P = 0.007$), AE群 ($P = 0.04$)で有意に低値だった. 骨密度は, C群とE群に比べA群 ($P < 0.0001$ vs C群, $P = 0.0007$ vs E群)とAE群 ($P < 0.0001$ vs C群, $P = 0.005$ vs E群)で有意に高かった(図2). CSAはA群 ($P < 0.0001$), E群 ($P < 0.0001$), AE群 ($P < 0.0001$)がC群に比べ有意に大きかった(図3). 同化遺伝子に関して, 群間に有意差はなく, 異化遺伝子に関して, AE群のREDD-1, A群とAE群のAtrogin-1の発現量は, C群に比べ有意に低かった(それぞれ $P < 0.05$)(図4).

図2. 大腿骨骨密度

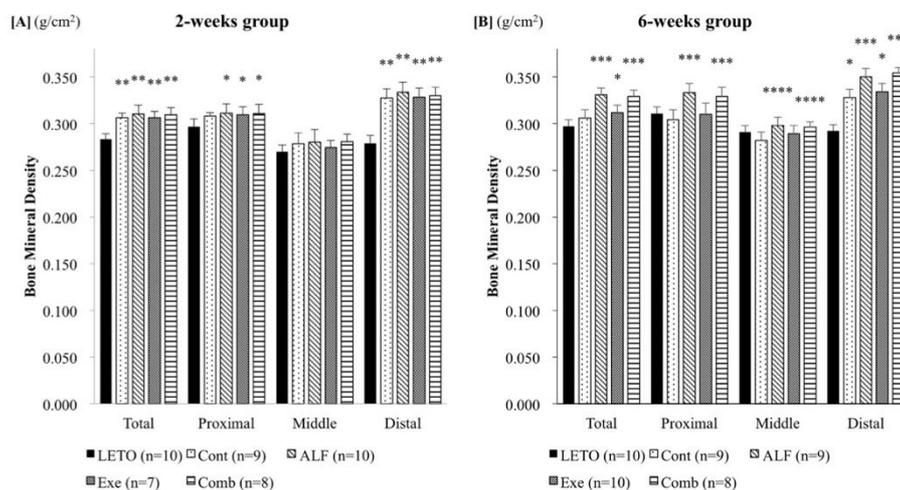


図3. 筋横断面積

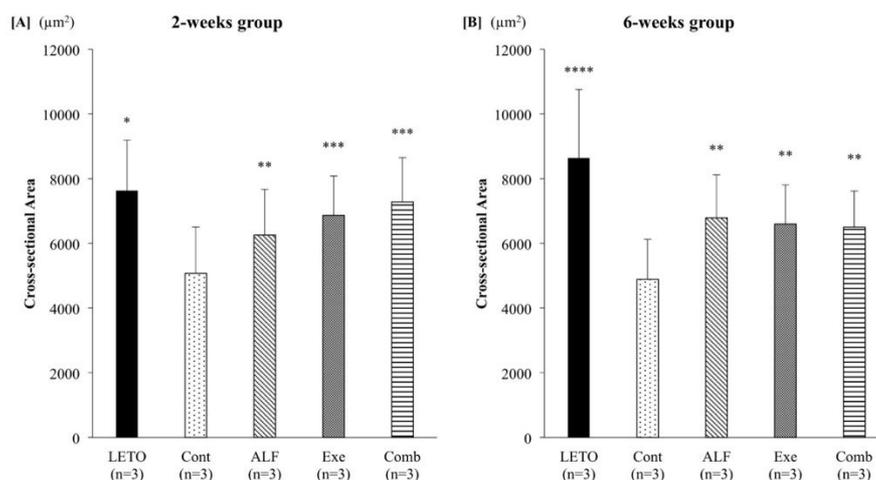
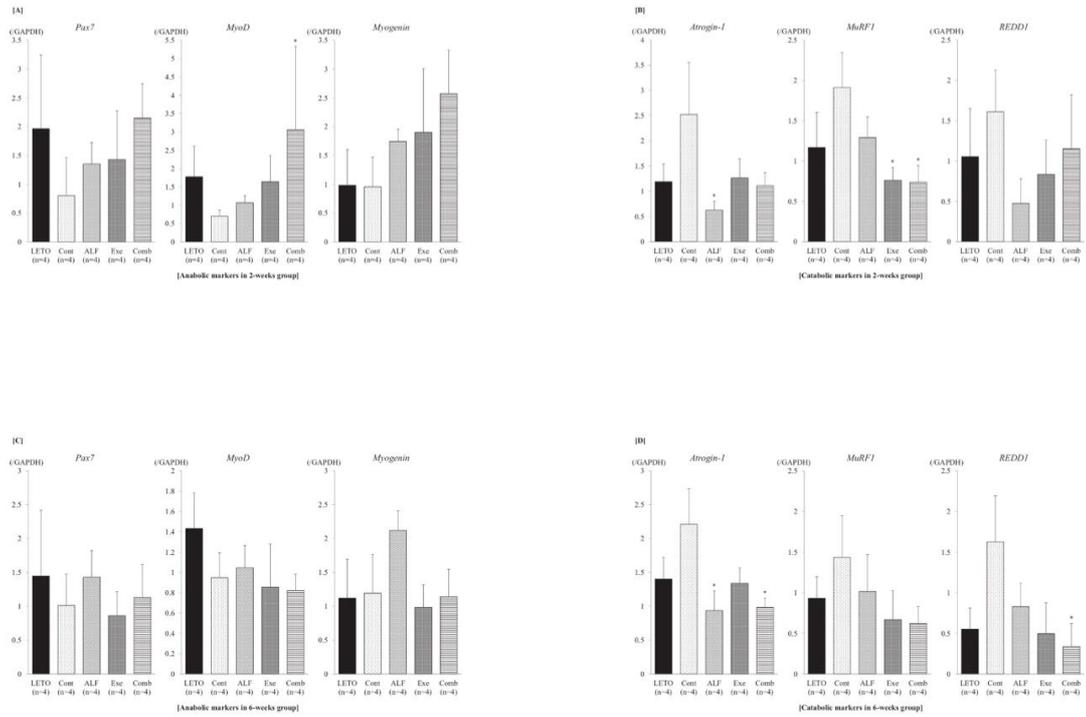


図 4. 筋同化遺伝子, 筋異化遺伝子の発現



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Akagawa M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ono Y, Yuasa Y, Nagahata I, Sato C, Tsuchie H, Nagasawa H, Hongo M, Shimada Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0204857
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0204857. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 赤川学, 宮腰尚久, 粕川雄司, 尾野祐一, 鈴木真純, 河野哲也, 湯浅悠介, 長幡 樹, 島田洋一
2. 発表標題 糖尿病モデルラットにおける低強度有酸素運動と活性型ビタミンD製剤が血糖値・骨密度・筋に及ぼす影響
3. 学会等名 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 赤川学, 宮腰尚久, 粕川雄司, 尾野祐一, 島田洋一
2. 発表標題 糖尿病モデルラットにおける低強度有酸素運動と活性型ビタミンD製剤が血糖値・骨密度・筋に及ぼす影響
3. 学会等名 東北骨代謝研究会
4. 発表年 2018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
研究分担者	宮腰 尚久 (Miyakoshi Naohisa) (90302273)	秋田大学・医学系研究科・准教授 (11401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	粕川 雄司 (Kasukawa Yuji) (60375285)	秋田大学・医学部附属病院・講師 (11401)	