

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19554

研究課題名（和文）習慣的有酸素運動による臓器連関を介した糖尿病性腎臓病の予防メカニズムの解明

研究課題名（英文）Prevention of diabetic kidney disease via habitual aerobic exercise

研究代表者

渡邊 詩香（Watanabe, Shiika）

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教

研究者番号：40844775

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）：近年、習慣的有酸素運動が肥満の改善や、血圧を低下させる等により、腎臓病へ好影響を与える可能性が指摘され、注目されている。そこで、サルコペニアと腎臓病を発症する2型糖尿病動物を使用し、2型糖尿病による腎臓病に対する習慣的走運動の効果を検証した。その結果、運動は、腎臓内の血管内皮細胞機能を維持し、脂質代謝を改善する事で、尿アルブミン、尿L-FABPIは低下し、腎臓の炎症、線維化を抑制し、腎組織障害（糸球体病変、尿細管病変）の進行を抑制した。同時に、運動により筋力低下が抑制され、長趾伸筋の血管内皮細胞が維持され筋萎縮が軽減された。今後は、腎臓病に効果的なより良い運動療法を明らかにしていきたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会では、平均寿命と健康寿命のギャップを埋めるため、健康寿命を延伸する対策が重要である。特に2型糖尿病は、サルコペニアと進行性の腎臓病を合併しやすい疾患であり、それらの進行抑制は、健康寿命の延伸につながる。本研究では、サルコペニアと腎臓病を発症する2型糖尿病動物を使用し、定期的走運動が、腎臓内の血管内皮細胞の機能を維持し、腎臓病の進行を抑制することに加え、サルコペニアを抑制することを明らかにした。これらの結果は、2型糖尿病において定期的走運動が、腎臓病およびサルコペニアを抑制し、健康寿命の延伸に寄与する可能性を示しており、今後、より効果的な運動療法や運動を模倣する薬剤の開発へ発展させる。

研究成果の概要（英文）：Recently, habitual aerobic exercise, which improves obesity and decreases blood pressure, is noticed to provide beneficial effects on kidney disease. The aim of this study was to evaluate protective effects of endurance exercise training against diabetic kidney disease (DKD) with muscle weakness by using male spontaneously diabetic Torii (SDT) fatty rats as type 2 diabetic animal models. As a result, the exercise prevented increases in urinary albumin and L-FABP levels, and attenuated renal inflammation, fibrosis, and morphological abnormalities via improving endothelial abnormality and enhancing fatty acid metabolism. In addition, the exercise increased muscle strength and prevented the muscle atrophy of extensor digitorum longus muscle in the SDT fatty rats. Future study is needed to reveal how exercise leads to more positive effects against DKD.

研究分野：腎臓病学

キーワード：2型糖尿病 糖尿病性腎臓病 サルコペニア 腎臓 骨格筋

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

糖尿病に起因する慢性腎臓病（糖尿病性腎臓病：DKD）は、多くの血糖降下薬が開発されているにも関わらず、20年近く血液透析導入原因疾患の第1位であり、現在もDKDによる透析導入患者数は減少することなく、高いレベルを維持し続けている（日本透析医学会統計）。このため、DKDの発症予防および進行抑制は喫緊の課題として、様々なDKDの予防や治療が試みられているが、未だ十分とは言い難い。この原因として、DKDが、高血糖に加え、肥満、高血圧、高脂血症など、様々な生活習慣病により影響を受けるため、血糖を下げただけでは、DKDの発症予防および進行抑制が困難な点があげられる。さらに、糖尿病患者の多くが、動脈硬化が強く、身体・認知機能が低下した高齢者であり、積極的な治療が、合併症や副作用を生じ、患者の不利益となることも問題となっている。このことは、薬剤のみに頼るのではなく、患者の生活の質(QOL)や日常生活動作(ADL)を考慮したDKD対策が重要であることを示している。近年、習慣的有酸素運動が肥満の改善や、血圧を低下させる等により、腎臓病へ好影響を与える可能性が指摘され、注目されている。運動は、骨格筋量の減少や筋力低下(サルコペニア)を予防し、患者のQOLやADLの維持に効果があるため、2型糖尿病のようなサルコペニアを高率に発症する疾患において、運動がサルコペニア予防のみならず、DKD予防にも効果的であれば、その社会的意義は極めて大きい。

2. 研究の目的

本研究では、サルコペニアと腎臓病を発症する2型糖尿病モデル動物を使用し、習慣的走運動の腎臓病およびサルコペニアに及ぼす影響およびそのメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

ヒトの2型糖尿病サルコペニア肥満に極めて近いSDT fatty rat（8週齢雄，12匹）およびコントロールとしてSD rat（8週齢雄，10匹）を使用し、それぞれ運動群（SDT-Ex群，n=6；SD-Ex群，n=5）と非運動群（SDT-Cont群，n=6；SD-Cont群，n=5）にわけた。運動群では、トレッドミルを用いた走運動を、8週齢から16週齢までの8週間、週4回実施した。4週毎に体重、食事摂取量、血圧、血糖、筋力を測定し、吸入麻酔下において、16週齢で腹部大静脈からの採血後に腎臓および下肢骨格筋{長趾伸筋（速筋）、ヒラメ筋（遅筋）}を採取し、摘出した筋の重量を測定した。腎臓、長趾伸筋、ヒラメ筋は、組織学的、分子生物学解析に使用した。

4. 研究成果

SDT fatty、SD ratとも、週齢が進むにつれ体重は有意に増加し(p<0.05 and p<0.01)、SDT fatty ratでは、高血糖が維持された。SDT fatty ratでは、運動群と非運動群で体重、血糖は同程度であった。収縮期血圧は、SDT fatty ratの運動群では、SDT fatty ratの非運動群と比べ、16週齢で有意に低値であった(p<0.05)。16週齢の血液生化学所見では、血清総コレステロールが、SDT fatty ratの運動群ではSDT fatty ratの非運動群と比べ、有意に低値であった(p<0.05)。尿生化学所見では、糸球体障害指標の尿アルブミンと尿細管障害指標の尿L-type

fatty acid-binding protein (L-FABP) は、SDT fatty rat の運動群では、SDT の非運動群に対し、尿アルブミンは 12, 16 週齢で、尿 L-FABP は 16 週齢で有意に低値であった ($p < 0.05$)。腎臓の組織学的評価では、SDT fatty rat の運動群で、SDT fatty rat の非運動群と比べ、皮質表層から中間層における糸球体肥大・コラーゲン type IV 沈着 (図 1)、尿管障害 (図 2)、間質へのマクロファージ浸潤・コラーゲン

type III 沈着が有意に軽減された ($p < 0.05$ and $p < 0.01$)。糸球体蛋白の

Western blot 解析では、SDT fatty rat の運動群で、SDT fatty rat の非運動群と比較し、糸球体内皮細胞の機能指標で

ある endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 発現が有意に高値であった ($p < 0.05$)。腎蛋白の Western blot 解析

では、SDT fatty rat の運動群で、SDT fatty rat の非運動群と比較し、腎脂肪

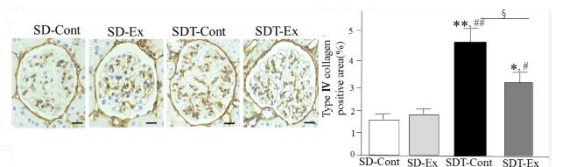
酸代謝指標である Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency (MCAD) や

Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) の発現が有意に高値であった ($p < 0.05$)。

筋力は、SDT fatty rat の運動群では、SDT fatty rat の非運動群と比べ有意に高く ($p < 0.05$, 表 1)、長趾伸筋の筋量および IIb 型線維横断面積は、SDT fatty rat の運動群で、SDT fatty rat の非運動群と比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、長趾伸筋蛋白の Western blot 解析では、SDT fatty rat の運動群で、SDT fatty rat の非運動群と比較し、骨格筋萎縮に關与する骨格筋蛋白分解系蛋白である forkhead box protein 01 (FOXO1)、muscle RING finger 1 (MURF1) の発現が有意に抑制され ($p < 0.05$)、内皮細胞関連蛋白の CD31, insulin receptor substrate-2 (IRS2)、リン酸化 eNOS 発現が有意に高値であった ($p < 0.05$)。ヒラメ筋においては、運動による効果は認められなかった。

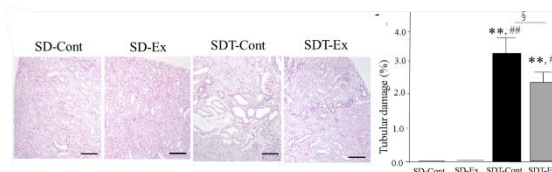
これらの結果から、習慣的走運動は、2 型糖尿病モデル動物の高血圧、高脂血症を軽減し、糸球体内皮細胞の機能維持及び腎の脂質代謝改善により、血糖非依存的に、DKD の進行を抑制する

図 1：糸球体メサンギウム基質の拡大 (コラーゲン type IV 染色)



All data were expressed as the mean \pm SEM. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ versus the SD-Cont group, # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$ versus the SD-Ex group, § $P < 0.05$ versus the SDT-Cont group. Original magnification: $\times 100$. The scale bars represent 20 μ m.

図 2：尿管障害の評価 (PAS染色)



All data were expressed as the mean \pm SEM. *** $P < 0.01$ versus the SD-Cont group, ## $P < 0.01$ versus the SD-Ex group, § $P < 0.05$ versus the SDT-Cont group. Original magnification: $\times 100$. The scale bars represent 100 μ m.

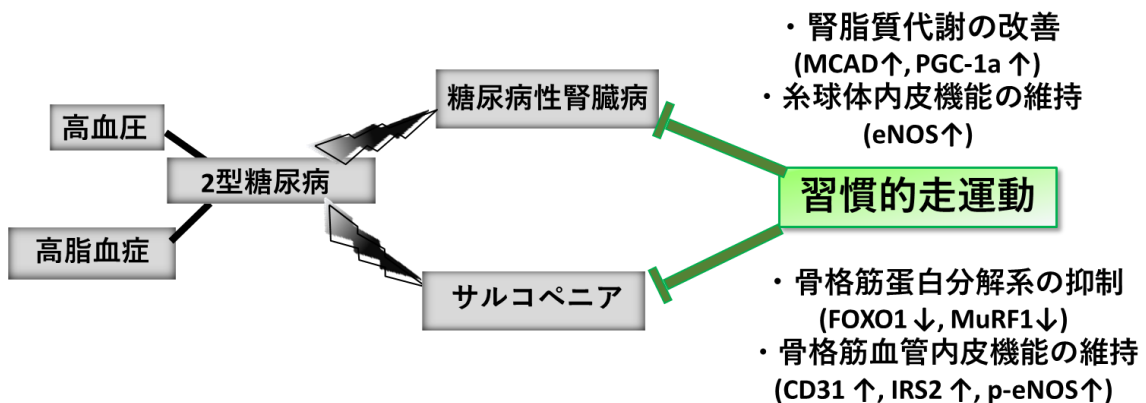
可能性が示された (図 3)。また、長趾伸筋において、習慣的走運動は、骨格筋内の血管内皮機能を維持することで、長趾伸筋の筋委縮の抑制に関与し、筋力低下を抑制した可能性が示された (図 3)。以上より、2 型糖尿病における習慣的走運動は、サルコペニアおよび DKD の進行抑制に有効である可能性がある。引き続き、筋腎連関に係わるメカニズムの解明を行っていく。

表 1 筋力の推移

体重補正筋力 N/kg	SD-Cont group, n = 5	SD-Ex group, n = 5	SDT-Cont group, n = 6	SDT-Ex group, n = 6
8 週齢	40.0 (2.8)	36.0 (4.1)	28.6 (1.2)	28.3 (2.8)
12 週齢	36.3 (1.6)	37.7 (2.8)	22.4 (1.1) **, ##	31.5 (1.1) §§
16 週齢	42.5 (3.3)	50.3 (2.9)	27.5 (1.9) **, ##	34.6 (2.0) ##, §

All data were expressed as the mean (SEM). ** $P < 0.01$ versus the SD-Cont group at the same age; ## $P < 0.01$ versus the SD-Ex group at the same age; § $P < 0.05$ and §§ $P < 0.01$ versus the SDT-Cont group at the same age.

図 3 : 2型糖尿病における習慣的走運動の腎臓および骨格筋への影響



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Murasawa Masaru, Watanabe Shiika, Koitabashi Kenichiro, Shibagaki Yugo, Sakurada Tsutomu	4. 巻 26
2. 論文標題 A prospective observational study on caregiver burden of elderly peritoneal dialysis patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 376～377
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-021-02167-9	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Yamada Shohei, Ogura Yuji, Inoue Kazuho, Tanabe Jun, Sugaya Takeshi, Ohata Keiichi, Nagai Yoshio, Natsuki Yasunori, Hoshino Seiko, Watanabe Shiika, Ichikawa Daisuke, Kimura Kenjiro, Shibagaki Yugo, Kamijo-Ikemori Atsuko	4. 巻 539
2. 論文標題 Effect of GLP-1 receptor agonist, liraglutide, on muscle in spontaneously diabetic torii fatty rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111472～111472
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mce.2021.111472	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Kotake Hitoshi, Yamada Shohei, Ogura Yuji, Watanabe Shiika, Inoue Kazuho, Ichikawa Daisuke, Sugaya Takeshi, Ohata Keiichi, Natsuki Yasunori, Hoshino Seiko, Watanabe Minoru, Kimura Kenjiro, Shibagaki Yugo, Kamijo-Ikemori Atsuko	4. 巻 47(3)
2. 論文標題 Endurance Exercise Training-Attenuated Diabetic Kidney Disease with Muscle Weakness in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 203～218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000521464	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 -
1. 著者名 Sato Hiroataka, Ichikawa Daisuke, Okada Eri, Suzuki Tomo, Watanabe Shiika, Shirai Sayuri, Shibagaki Yugo	4. 巻 16(5)
2. 論文標題 Spontaneous remission in adult patients with IgA nephropathy treated with conservative therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0251294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0251294	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 -

1. 著者名 Watanabe Shiika, Suzuki Tomo, Han Wei, Nakata Mayumi, Koitabashi Kenichiro, Ichikawa Daisuke, Kamijo-Ikemori Atsuko, Koike Junki, Shibagaki Yugo	4. 巻 60
2. 論文標題 Spontaneous Remission of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing-Associated Membranous Nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3125 ~ 3128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6413-20	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 -

1. 著者名 Yamada Shohei, Tanabe Jun, Ogura Yuji, Nagai Yoshio, Sugaya Takeshi, Ohata Keiichi, Natsuki Yasunori, Ichikawa Daisuke, Watanabe Shiika, Inoue Kazuho, Hoshino Seiko, Kimura Kenjiro, Shibagaki Yugo, Kamijo-Ikemori Atsuko	4. 巻 25
2. 論文標題 Renoprotective effect of GLP-1 receptor agonist, liraglutide, in early-phase diabetic kidney disease in spontaneously diabetic Torii fatty rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 365 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-02007-2	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Han W, Suzuki T, Watanabe S, Nakata M, Ichikawa D, Koike J, Oda T, Suzuki H, Suzuki Y, Shibagaki Y.	4. 巻 100(5)
2. 論文標題 Galactose-deficient IgA1 and nephritis-associated plasmin receptors as markers for IgA-dominant infection-related glomerulonephritis: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e24460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000024460.	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 -

1. 著者名 Yamada S, Tanabe J, Ogura Y, Nagai Y, Sugaya T, Ohata K, Natsuki Y, Ichikawa D, Watanabe S, Inoue K, Hoshino S, Kimura K, Shibagaki Y, Kamijo-Ikemori A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Renoprotective effect of GLP-1 receptor agonist, liraglutide, in early-phase diabetic kidney disease in spontaneously diabetic Torii fatty rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 365-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-02007-2.	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Suzuki T, Han W, Watanabe S, Terashita M, Nakata M, Ichikawa D, Shirai S, Shibagaki Y.	4. 巻 42(1)
2. 論文標題 Clinical characteristics of thrombospondin type-1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ren Fail	6. 最初と最後の頁 966-968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0886022X.2020.1819318.	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 -

1. 著者名 Suzuki T, Ichikawa D, Nakata M, Watanabe S, Han W, Kohatsu K, Shirai S, Imai N, Koike J, Shibagaki Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Nephrotic syndrome due to preeclampsia before 20 weeks of gestation: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-01876-9	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6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小竹徹、山田将平、小倉裕司、渡邊詩香、市川大介、井上一步、田邊淳、菅谷健、永井義夫、木村健二郎、柴垣有吾、池森敦子
2. 発表標題 2型糖尿病における習慣的走運動のサルコペニアおよび腎疾患抑制効果の検証
3. 学会等名 第12回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小竹徹、山田将平、小倉裕司、渡邊詩香、市川大介、井上一步、田邊淳、永井義夫、菅谷健、木村健二郎、柴垣有吾、池森敦子
2. 発表標題 2型糖尿病における習慣的走運動のサルコペニアおよび腎疾患抑制効果の検証
3. 学会等名 第34回腎と脂質研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小竹徹、山田将平、小倉裕司、渡邊詩香、井上一步、星野誠子、菅谷健、夏木靖典、大畑敬一、柴垣有吾、池森敦子
2. 発表標題 2型糖尿病における定期的走運動のサルコペニア抑制及び腎保護効果
3. 学会等名 第32回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小竹徹、山田将平、小倉裕司、渡邊詩香、市川大介、田邊淳、永井義夫、菅谷健、大畑敬一、木村健二郎、柴垣有吾、池森敦子
2. 発表標題 2型糖尿病における定期的走運動のサルコペニア抑制及び腎保護効果の検証
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小竹徹、山田将平、小倉裕司、渡邊詩香、市川大介、田邊淳、永井義夫、菅谷健、木村健二郎、柴垣有吾、池森敦子
2. 発表標題 2型糖尿病における習慣的走運動のサルコペニアおよび腎疾患抑制効果の検証
3. 学会等名 第11回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田将平、田邊淳、小倉裕司、菅谷健、永井義夫、渡邊詩香、市川大介、木村健二郎、柴垣有吾、池森敦子
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病を伴う2型糖尿病におけるGLP - 1 受容体作動薬のサルコペニア抑制効果の検討
3. 学会等名 第11回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------