

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19903

研究課題名(和文) 深紫外線LEDによる横断的加齢性疾患治療の基盤構築

研究課題名(英文) Fundamental research for treatment of age-associated diseases using deep-ultraviolet light emitting diode

研究代表者

西田 佳弘(Nishida, Yoshihiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

研究者番号：50332698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,400,000円

研究成果の概要(和文)：深紫外線の波長を局限して照射できるLED機器により、副作用の少ない波長(315nm)で、血中25(OH)D値を有意に上昇させることを明らかにした。血中25(OH)D値を有意に上昇させる最小照度・照射量の条件(週2回、1回照射照度0.16mW/cm²、照射量1 kJ/m²)を決定し、加齢モデルマウス(SAM-P6マウス)を用いて、Trabecular bone mineral densityの上昇を確認し、破骨細胞誘導が抑制されることが確認された。また筋量も有意に上昇することを確認した。波長限定LED照射により、骨粗鬆症、サルコペニアの新規治療法となる非臨床POCを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症に対しては有効な薬物治療は各種開発されているがコストが高く、大きな副作用が報告されている。患者の薬物に対するアドヒアランスも問題となる。またサルコペニアに対する有効な治療法はまだ確立されていない。本研究により、LED機器を使用した深紫外線照射は、ビタミンD産生上昇を介して副作用少なく骨粗鬆症とサルコペニアの新規治療法となる可能性が示された。超高齢化社会を迎える日本、世界に対して低コストで汎用性のある治療法となることが期待される。また治療機器は携帯化が可能であるため、多様な医療現場、家庭で使用できることも利点である。

研究成果の概要(英文)：It was revealed that an LED device capable of irradiating a specific wavelength of deep ultraviolet light significantly increases blood 25 (OH) D value at a wavelength (315 nm) without side effects. The minimum illuminance / irradiation dose conditions that significantly increase blood 25 (OH) D levels (twice a week, 0.16 mW / cm² irradiation irradiance, 1 kJ / m² irradiation dose) were determined, and aged model mice (Using SAM-P6 mice), we confirmed an increase in Trabecular bone mineral density and confirmed that osteoclast induction was suppressed. By using wavelength-limited LED irradiation, we were able to obtain a non-clinical POC, which is a new treatment for osteoporosis and sarcopenia.

研究分野：医歯薬学

キーワード：LED 骨粗鬆症 ビタミンD サルコペニア 骨密度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省「平成 25 年国民生活基礎調査」によると 65 歳以上で介護が必要となった主な原因は、認知症、骨折・転倒、脳血管疾患、関節疾患が上位を占め、健康寿命延伸の大きな障壁となっている。これら要介護状態の原因となる加齢性疾患である骨粗鬆症・サルコペニアを斬新なアイデアで横断的に治療する方法を確立することは超高齢化社会の日本において高齢者の QOL 向上にはきわめて重要である。骨粗鬆症・サルコペニア・認知症のいずれにおいても血中ビタミン D 値の低下が報告され、一方高齢者は要介護状態、あるいは pre 要介護状態になると容易に日光浴ができないことから、効率的に安全な紫外線を照射することで血中ビタミン D 値上昇を介して横断的に加齢性疾患を治療する方法が開発されれば従来と異なる新規治療法の確立につながると考えた。本学工学部が発明した LED 技術を発展させている日機装技研が、LED 技術を深紫外線に発展させ、波長を限定して照射できる機器の開発に成功したことで、有効性と安全性を兼ね備えた照射波長を選択でき、ビタミン D 上昇を介した横断的な加齢疾患治療が可能になると考えた。

2. 研究の目的

日本の誇る LED 技術を深紫外線領域の波長に発展させ、紫外線の限局的波長を照射する機器により、従来の紫外線照射と比較して、より有効で安全な体内でのビタミン D 産生を達成することにより、加齢性疾患である骨粗鬆症、サルコペニアを横断的に治療する医療機器を開発する基礎データを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(i)骨粗鬆症モデルマウス・サルコペニアモデルマウスの作成、(ii)各モデルマウスに対する深紫外線各波長照射による血中ビタミン D 値、関連酵素 mRNA の評価、(iii)骨密度、骨強度、筋量の評価、(iv)組織学的評価

4. 研究成果

(1)骨粗鬆症モデルマウスにおいて 305nm 波長の照射で血中ビタミン D 値が有意に上昇することを確認した(図 1)。また骨密度も上昇した(図 2)。

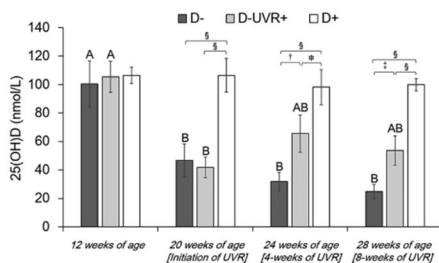


図1. 加齢モデルマウスの血中25(OH)D値. UVR(305nm)で有意に上昇

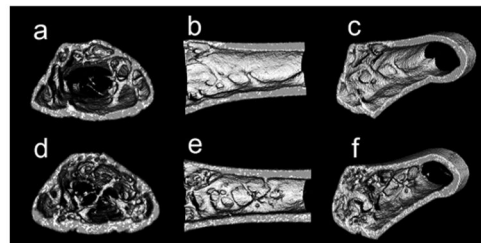


図2. 骨密度. UV照射で上昇(a, b, c:对照, d, e, f:照射)

(2)副作用軽減をめざした段階的照度減少

実験: 波長は副作用の少ない 315nm の UV を

選択。12 週間照度を変えて UV 照射を実施。照度 0.54mW/cm², 0.27, 0.16 では血中ビタミン D

値の有意な上昇が見られ、照度を下げることが可能であることが示唆された。

(3)副作用の低減を目指した低照度照射による加齢モデルマウス(SAM-P6 マウス)での検討: 副作用がより少ない

と考えられる

315nm 波長 UV、週

2 回(1 回照射照

度 0.16mW/cm²、

照射量 1 kJ/m²)

の低照度照射に

よる血中ビタミン

D 値、骨密度上

昇を評価した。低

照度照射において

もビタミン D 欠乏

食を与えた加齢

マウスモデルで

有意に血中 25(OH)D

が上昇(図 3)。

低照度照射にお

いても有意に Trabecular

bone mineral

density の上昇が

確認された(図 4)。組織染色にお

いて低照度照射において破骨細胞誘導が抑制されることを確認した。

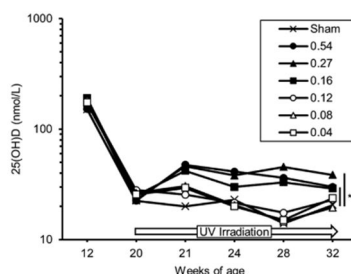


図3. 照度0.16mW/cm²でも血中25(OH)D値上昇

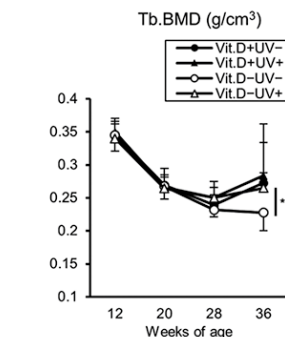


図4. 照度0.16mW/cm²、照射量1 kJ/m²でも骨密度上昇

(4)閉経後骨粗鬆症マウスモデル(C57BL/6 マウス)における検討: 閉経後骨粗鬆症マウスモデル

においても UV 週 2 回 (1 回照射量 1 kJ/m²) 照射により、有意に血中 25(OH)D が上昇することが確認された。UV 週 2 回 (1 回照射量 1 kJ/m²) 照射は大腿骨の Cortical Thickness を有意に改善させた。閉経後骨粗鬆症マウスモデルで、ビタミン D 欠乏食マウスに対する 24 週間 UV 照射群は有意に UVR 非照射群マウスと比較して剛性 (Stiffness) において優れていた。破骨細胞誘導に対する照射の効果は有意差がなかった。骨粗鬆症のタイプによって照射の効果が異なることが示唆された。

(5)サルコペニアへの効果: 加齢モデルマウスにおいて低照度照射は有意に筋量を増加させ、骨粗鬆症だけでなくサルコペニアに対しても治療効果を示すことが示唆された (図 5)。

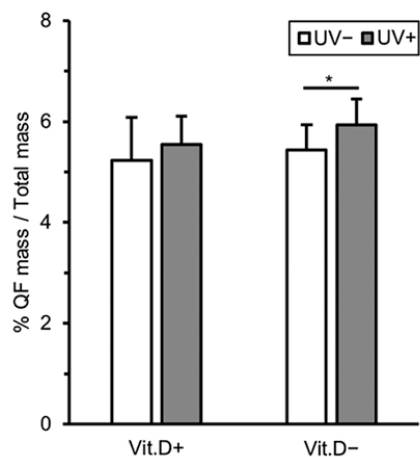


図5. 大腿4頭筋量. UV照射で有意に上昇

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 Morita D, Higuchi Y, Makida K, Seki T, Ikuta K, Ishiguro N, Nishida Y	4. 巻 6(2)
2. 論文標題 Effects of ultraviolet irradiation with a LED device on bone metabolism associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse P6.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2020.e03499.	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 2件）

1. 発表者名 牧田 和也, 西田 佳弘, 森田 大悟, 樋口 善俊, 関 泰輔, 落合 聡史, 生田 国大, 石黒 直樹
2. 発表標題 LEDライトによるショートレンジ紫外線照射のvitamin D供給に有効な最小照度の検討 骨粗鬆症治療機器開発に向けての基礎研究
3. 学会等名 第33回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田 大悟, 西田 佳弘, 樋口 善俊, 関 泰輔, 生田 国大, 石黒 直樹
2. 発表標題 LEDライトによるショートレンジ紫外線照射はビタミンD供給に有効である
3. 学会等名 第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田 大悟, 西田 佳弘, 樋口 善俊, 関 泰輔, 生田 国大, 石黒 直樹
2. 発表標題 LEDライトによるショートレンジ紫外線照射は加齢性骨粗鬆症予防に有効である
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田 大悟, 西田 佳弘, 樋口 善俊, 関 泰輔, 生田 国大, 石黒 直樹
2. 発表標題 LEDライトによるショートレンジ紫外線照射はvitamin D供給に有効である
3. 学会等名 第32回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daigo Morita, Yoshihiro Nishida, Yoshitoshi Higuchi, Taisuke Seki, Kunihiro Ikuta, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Ultraviolet irradiation with a new therapeutic LED device prevents bone brittleness associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse P6.
3. 学会等名 2018 Annual meeting of Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Makida, Yoshihiro Nishida, Daigo Morita, Yoshitoshi Higuchi, Satoshi Ochiai, Taisuke Seki, Kunihiro Ikuta, Naoki Ishiguro
2. 発表標題 Low energy irradiation of short-range UV-LED prevents osteoporosis associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse prone 6
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020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	新井 英介 (Arai Eisuke) (40612841)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	

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	生田 国大 (Ikuta Kunihiro) (40732657)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	
研究分担者	樋口 善俊 (Higuchi Yoshitoshi) (80792738)	名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901)	
研究分担者	酒井 智久 (Sakai Tomohisa) (40821971)	名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901)	