

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K17713

研究課題名（和文）糖尿病ラットの廃用性筋萎縮回復過程における運動効果

研究課題名（英文）Effects of exercise on the recovery process from disuse muscle atrophy in diabetic rats

研究代表者

間所 祥子（Madokoro, Sachiko）

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：60595445

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では糖尿病モデルラットである、Goto-Kakizakiラットを用いて、廃用性筋萎縮からの回復に運動が与える影響について検討した。廃用性筋萎縮は、尾部懸垂法を用いて作成し、運動は荷重を用いた。対象筋はType I線維が主である、ヒラメ筋と、Type II線維の割合が多い長趾伸筋を用いた。評価指標は、筋の量的指標として、筋湿重量および相対重量比を用い、筋の機能的評価として、筋張力を測定した。2週間の尾部懸垂後、荷重を行い1週間後、2週間後の回復を検討したところ、ヒラメ筋・長趾伸筋ともに筋湿重量、筋張力ともに、懸垂により低下し、徐々に回復傾向を示した。相対重量比は糖尿病群が低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、若年の健常ラットと糖尿病ラットを用いて、廃用性筋萎縮からの回復に糖尿病が与える影響について検討した。若年ラットでは、糖尿病の影響は明らかではなく、Type I線維が多いヒラメ筋およびType II線維の多い長趾伸筋、いずれも尾部懸垂によって筋量および筋張力が低下し、その後の荷重によって同様回復傾向を示した。一方、健常ラットと糖尿病ラットの体重を比較すると再荷重後、糖尿病ラットの体重増加が大きく体重あたりの筋量に関しては、糖尿病ラットの方が少ない傾向にあった。糖尿病は加齢とともに増加する疾患であるため、今後はさらに高齢の糖尿病ラットを用いて検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used diabetic Goto-Kakizaki rats to examine the effect of exercise on recovery from disuse muscle atrophy. Disuse muscle atrophy was induced by tail suspension, and exercise was weight-bearing. The target muscles were the soleus muscle, which contains mainly type I fibers, and the extensor digitorum longus, which has a high proportion of type II fibers. The evaluation indices were wet muscle weight and relative weight ratio as quantitative indices of muscle, and muscle tension was measured as a functional evaluation of muscle. After two weeks of tail suspension, weight was applied and recovery was examined one and two weeks later. Both the wet muscle weight and muscle tension of the soleus and extensor digitorum longus muscles decreased due to suspension, and gradually showed a tendency to recover. The relative weight ratio was lower in the diabetic group.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：糖尿病ラット 廃用性筋萎縮 回復 運動療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。インスリンは蛋白合成を刺激する作用もあり、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性のある糖尿病患者では、骨格筋の合成も低下しやすいことが示唆される。高齢者において、同年代の糖尿病患者と非糖尿病患者を比較した場合、糖尿病患者の筋量減少・筋力低下が報告されている。さらに、糖尿病患者では、足関節の可動域低下が報告され、加えて、糖尿病性神経障害では、足部感覚障害なども引き起こされる。筋力低下、関節可動域の低下、感覚障害があれば、転倒のリスクが有意に高くなる。加えて、糖尿病では動脈硬化が進展しやすく、脳梗塞・心筋梗塞のリスクは非糖尿病患者の2～3倍と報告されている。転倒による骨折、脳梗塞・心筋梗塞など、糖尿病患者では、安静・臥床を余儀なくされ、廃用性筋萎縮を引き起こす可能性が高いことが考えられる。廃用性筋萎縮による筋力低下から身体活動量が低下すれば、要介護状態に陥るリスクが高まり、生活の質の低下や医療費の増大などが引き起こされる可能性が危惧される。一方、糖尿病患者の廃用性筋萎縮に対する運動方法は確立されていない。糖尿病が筋力回復の阻害因子となる可能性は考えられるが明らかではない。そこで、2型糖尿病ラットを用い、廃用性筋萎縮モデルを作製し、その後運動負荷を加えその回復過程について明らかにすることで、糖尿病患者における廃用性筋萎縮に対する運動療法についての一助としたいと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は糖尿病ラットと健常ラットにおいて廃用性筋萎縮モデルを作製し、その後運動負荷を加え、糖尿病がその回復過程での筋組織変化および筋張力に与える影響の違いを明らかにすることである。糖尿病ラットについては日本人の糖尿病患者の95%に相当する2型糖尿病のモデル動物である、Goto-Kakizaki rat (以下 GK ラット) を用いた。また、運動負荷として、臨床応用可能な荷重を用いることとした。対象筋は先行研究でも用いられており、足関節底屈筋であり、TypeI線維の多いヒラメ筋と、足関節背屈筋であり、TypeII線維の多い長趾伸筋とし、それぞれに対する影響の違いについて検討することとした。

### 3. 研究の方法

若年健常ラットである8週令のWistarラット32匹(W群)と同週令のGKラット32匹(G群)を対象とし、それぞれを2週間通常飼育を行う対照群(WC群、GC群各8匹)と2週間尾部懸垂を行う懸垂群(WS群、GS群各8匹)、懸垂後1週間の通常飼育を行う再荷重1週間群(WR1群、GR1群各8匹)、2週間の通常飼育を行う再荷重2週間群(WR2群、GR2群各8匹)に群分けした。尾部懸垂には先行研究同様、Moreyらの方法を用いた(図1)。実験終了後、体重を測定し、血液サンプルを採取した。また、左脚よりヒラメ筋・長趾伸筋を摘出後に、それぞれ、筋湿重量を測定し、組織化学的分析のため超低温フリーザーにて



図1. 尾部懸垂法

-80℃で冷凍保存した。また、右下肢より摘出したヒラメ筋・長趾伸筋は、酸素95%・二酸化炭素5%を通気したKrebs-Ringer液中で、足関節底背屈0度の筋長を0点として、単収縮ピーク値および強収縮ピーク値を測定した。体重・血糖値・単収縮張力、強収縮張力、筋湿重量および体重で筋湿重量を除いた相対重量比について、二元配置分散分析を行い、交互作用がみられた場合は各群間で一元配置分散分析、下位検定としてTukeyの方法を用いた。

### 4. 研究成果

筋の量的指標として、筋湿重量および体重の影響を除くため、筋湿重量を体重で除いた相対重量比を求めた。体重については、W群、G群ともに懸垂により体重は有意に減少し、再荷重により、1週間後、2週間後と徐々に増加した。ヒラメ筋については、筋湿重量は、G群、W群とも懸垂により有意に低下し、再荷重によって1週間後、2週間後と徐々に回復し同様の傾向を示した。また、長趾伸筋については、筋湿重量はW群、G群ともに懸垂により有意に低下し、再荷重1週目では回復がみられなかったが、2週目で回復するという傾向であった。また、ヒラメ筋の相対重量比は筋湿重量同様、懸垂にて有意に低下し、再荷重1週目、2週目と徐々に回復した。一方で、長趾伸筋の相対重量比については、G群、W群ともに必ずしも懸垂によって筋萎縮が起きたと考えられる結果ではなく、特にGS群がGC群よりも高値を示した。先行研究でも、懸垂により

足関節背屈筋群は伸長位となるため、筋肥大を起こすことがあると報告されており、また、本研究においては懸垂によって筋湿重量は低下しているが、相対重量比は高かったことから、体重減少の影響が考えられた。また、その後の荷重により、体重は増加したものの、長趾伸筋は筋肥大が起こるとされる伸長位よりむしろ短縮位となり、再荷重により相対重量比の増大は W 群、G 群ともにみられなかった。ヒラメ筋・長趾伸筋ともに相対重量比は、W 群に比べ、G 群が低く、G 群は体重に対して、筋量が少ないという結果となり、糖尿病の影響が示唆された。

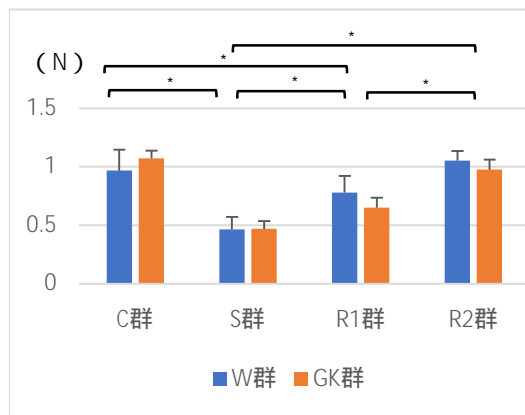


図 2 . ヒラメ筋強縮ピーク値

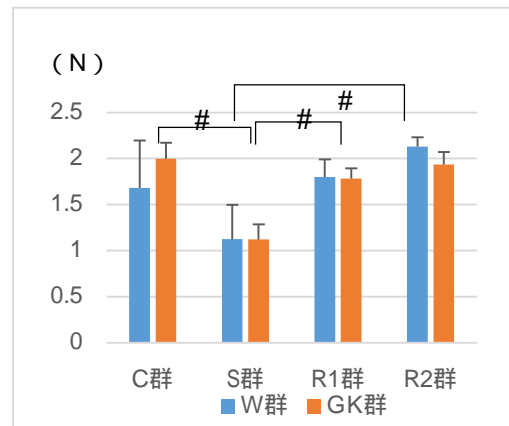


図 3 . 長趾伸筋強縮ピーク値

筋張力については、ヒラメ筋の強縮ピーク値は、W 群、G 群ともに懸垂により有意に低下し、再荷重により 1 週間後、2 週間後と徐々に回復傾向を示した(図 2)。また、長趾伸筋についても、W 群、G 群ともに懸垂により、有意に強縮ピーク値は低下し、再荷重により徐々に回復がみられた(図 3)。ヒラメ筋・長趾伸筋ともに、本研究における、再荷重による筋張力の回復については糖尿病による影響は明らかではなかった。先行研究では、若年期では、不活動を解除することにより速やかに筋の回復がみられるとの報告があり、本研究においても、8 週令の若年性ラットを対象としていたため、若年期での筋回復によって、糖尿病による影響がみられなかった可能性が考えられる。

本研究では、糖尿病による形態的な影響の可能性が示唆されたが、廃用性筋萎縮およびその回復過程における機能的な変化に対する影響は明らかではなかった。一方で、高齢糖尿病患者では、筋量の低下に先行して筋力低下が起こることも報告されている。今後はさらにラットの週令数、足関節背屈可動域および筋線維タイプ等についても検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Madokoro Sachiko, Inaoka Pleiades Tiharu, Tanaka Shoji, Yamazaki Toshiaki	4. 巻 45
2. 論文標題 Preventive effect of weight-bearing in disuse muscle atrophy of diabetic rat	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of wellness and health care	6. 最初と最後の頁 33-40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Shoji Tanaka, Sachiko Madokoro, Pleiades Tiharu Inaoka, Toshiaki Yamazaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Blood lipid profile changes in type 2 diabetic rats after tail suspension and reloading	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12944-021-01511-y	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 間所祥子, 田中正二, 山崎俊明
2. 発表標題 2型糖尿病ラットのヒラメ筋および長趾伸筋の筋張力に尾部懸垂が与える影響
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 間所祥子, 田中正二, 山崎俊明
2. 発表標題 2型糖尿病ラットのヒラメ筋及び長趾伸筋の筋張力に尾部懸垂が与える影響
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sachiko Madokoro, Pleiades Tiharu Inaoka, Shoji Tanaka, Toshiaki Yamazaki
2. 発表標題 The effects of hindlimb unloading and reloading on the soleus and plantaris muscles in diabetic rats.
3. 学会等名 第13回国際リハビリテーション医学会世界会議（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------	---------