

令和 4 年 8 月 26 日現在

機関番号：33504

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17773

研究課題名(和文) 糖尿病に起因する筋や運動ニューロンの障害をターゲットとした運動療法の開発

研究課題名(英文) Development of exercise therapy targeting diabetes-induced muscle and motor neuron damage

研究代表者

玉木 徹 (Tamaki, Toru)

健康科学大学・健康科学部・助教

研究者番号：30712814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、1型糖尿病に起因する筋や運動ニューロンの障害に対する運動療法の効果を明らかにするために、トレッドミルを用いた低強度運動を実施し、後肢遠位の速筋と遅筋に対する電気生理学的な解析、運動ニューロンの形態学的な解析を行った。その結果、低負荷運動によって、糖尿病の遅筋で観察されたHalf-relaxation timeを指標とした弛緩時間の延長が有意に改善した。また、遅筋を支配する運動ニューロンの減少も低負荷運動によって一部改善された。これは、低負荷の有酸素運動が糖尿病に起因する遅筋で生じる筋の収縮特性の変化や運動ニューロンの形態学的な変化を抑制する可能性を示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病に対する代表的な治療手段の一つとして運動療法が挙げられる。一方で糖尿病ではバランス能力低下や筋力低下によって運動機能が低下してしまうことが報告されており、より安全かつ効果的な運動療法の確立が期待される。本研究結果は、運動機能が低い患者にも導入しやすい、低強度運動が糖尿病に起因する筋や運動ニューロンの障害に与える影響を検討するものであり、従来の糖代謝の改善を目的とした運動療法に加え、糖尿病に起因する筋や運動ニューロンの障害をターゲットとした新しい運動療法の開発につながる基礎的な知見になり得るものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of low-intensity treadmill exercise on alterations in the contractile properties of the medial gastrocnemius (fast-twitch) and soleus (slow-twitch) muscles, as well as morphological changes in their motor neurons caused by type 1 diabetes. Electrically evoked maximum twitch and tetanic tension were recorded and analyzed from leg muscles. Additionally, motor neuron number and cell body size were examined. The alterations in the contractile properties, represented by the prolongation of half-relaxation time observed in diabetic soleus, was significantly improved by exercise. The reduction of number of labeled soleus motoneuron was also partially ameliorated by low-intensity exercise. This suggests that low-intensity aerobic exercise may inhibit the changes in contractile properties of muscles and morphological changes in motoneurons that occur in slow-twitch muscles due to diabetes.

研究分野：糖尿病性神経障害

キーワード：糖尿病 運動療法 運動ニューロン 骨格筋

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病に対する代表的な治療手段の一つとして運動療法が挙げられる。一方で糖尿病ではバランス能力低下や筋力低下によって運動機能が低下してしまうことが報告されており、運動機能に影響を与える筋や運動ニューロンに糖尿病が与える影響を明らかにすることが重要であった。そこで我々は、糖尿病モデルラットを用い、タイプの異なる内側腓腹筋(速筋)とヒラメ筋(遅筋)そして、それらを支配する運動ニューロンを対象に糖尿病が与える影響を検討した。その結果、速筋である内側腓腹筋では筋萎縮、最大筋張力減少など筋実質の障害がより顕著に観察された一方で、遅筋であるヒラメ筋では、逆行標識で標識された運動ニューロンの減少や筋収縮弛緩時間の延長など、運動ニューロンへの影響が顕著に観察され、筋のタイプによって障害様式が異なることが明らかになった。

従来の糖尿病患者に対する運動療法は有酸素運動とレジスタンス運動の併用が推奨されているが、その主な目的は糖代謝の改善であり、前述した筋障害や運動ニューロン障害に対する効果は不明であった。また本来、標的とする筋のタイプによって適切な運動強度や様式が異なるため、糖尿病による影響が筋のタイプによって異なるのであれば、糖代謝の改善を目的とした運動療法に加え、筋や運動ニューロンの障害に対し効果的な運動療法を検討していくことが必要である。そこで、糖尿病モデルラットに運動療法を実施し、糖尿病で生じる筋や運動ニューロンの障害に対する効果を検討したいと考えた。

2. 研究の目的

先に述べたように、運動療法は糖尿病に対する有効な治療手段の一つであるが、一方で糖尿病では運動機能の低下が認められるため、安全かつ効果的な運動療法の開発が必要である。しかし、従来の運動療法は糖代謝の改善が主な目的であり、運動機能に影響を与える筋や運動ニューロンの障害に対する効果は不明であった。

そこで、本研究では運動機能が低い患者にも導入しやすい、低強度運動が糖尿病に起因する筋や運動ニューロンの障害に与える影響を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)動物

実験には13週齢のWistarラ系ラット(雄)を用いた。ストレプトゾトシンを腹腔内投与し、1型糖尿病を発症させたラットを糖尿病群(DM群)とし、生理食塩水を腹腔内投与した同週齢のラットを対照群(CO群)とした。さらに、各群のラットを運動療法を実施する運動療法群(DM-ex群、CO-ex群)と通常飼育を行う通常飼育群(DM-sed群、CO-sed群)に分類し、実験に用いた。

(2)筋張力曲線

セボフルラン吸入麻酔下にて膝窩部の皮膚を切開し、脛骨神経に刺激用のカフ双極電極を設置した。その後、アキレス腱を切断し後肢を伸展位に固定した状態で内側腓腹筋(MG、速筋)とヒラメ筋(SOL、遅筋)を張力トランスデューサーに接続した。電気刺激は刺激頻度1Hzで10回行い、筋張力曲線を記録した。得られた筋張力曲線から最大筋張力、Time to Peak(TTP)、Half relaxation time(HRT)の平均値を算出した。

(3)運動ニューロンの逆行標識

セボフルラン吸入麻酔下にて膝窩部の皮膚を切開し、MGもしくはSOLを支配する神経枝を剖出し、神経終末の付近を切断した。中枢側の断端を逆行性トレーサーDextran Texas Red溶液に暴露し、術創を閉じた。2週間の生存期間後、灌流固定を行い、脊髓を取り出し厚さ80 μ mの切片を作成した。その後、蛍光顕微鏡下にて標識された運動ニューロンを観察し、ImageJ softwareを用いて細胞体数や断面積を測定した。

(4)運動

運動はラット用のトレッドミルを使用し実施した。運動強度は4/min、60分とし、週5回の運動を12週間継続して行った。この運動強度は、健常ラットに対し広く低強度運動として使用されている速度(8m/minから15m/min)を大幅に下回る速度である。

4. 研究成果

(1)動物

DM 群は全ての個体が 400mg/dl 以上の高血糖状態であり、低強度運動による血糖値の改善は認められなかった。

(2)筋張力曲線

MG では TTP、HRT ともに CO 群と DM 群で有意差は認められなかった。一方で、最大筋張力は DM-sed 群で有意に減少した。また、DM-ex 群も DM-sed 群と同等の値を示し、運動による改善は認められなかった (図 1-A)。

SOL では DM-sed 群で HRT が有意に延長したが、DM-ex の値は CO 群と同等であり、運動による改善が示唆された。最大筋張力は CO 群に比べ DM 群で減少する傾向があったが、有意差は認められなかった (図 1-B)。なお、CO-sed 群と CO-ex 群では全ての項目において有意差は認められなかった。

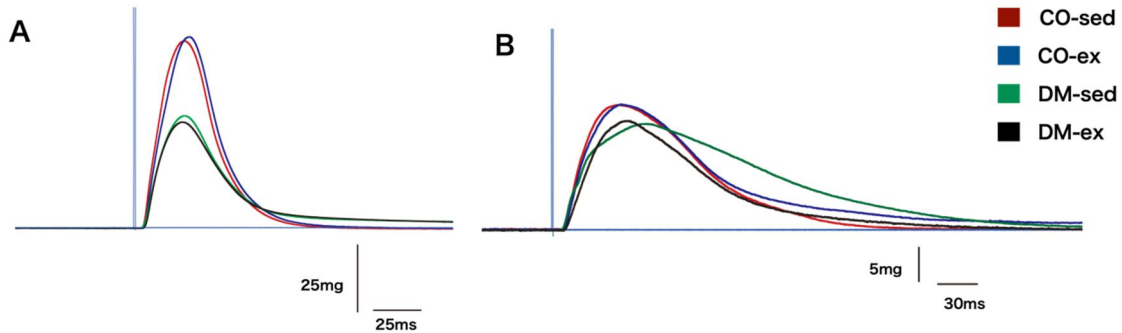


図 1. 代表的な筋張力曲線
A: 内側腓腹筋 B: ヒラメ筋

(3)運動ニューロンの逆行標識

標識された運動ニューロンは脊髄の前角に位置し、カラムを形成していた。MG を支配する運動ニューロンの数は DM 群で減少傾向にあり、運動による改善も認められなかった。

SOL を支配する運動ニューロンの数は CO 群に比べ DM-sed 群で有意に減少した。一方で、DM-sed 群に比べ、DM-ex 群では有意に高値を示した。細胞体面積に関しては、MG、SOL ともに各群で有意差は認められなかった。

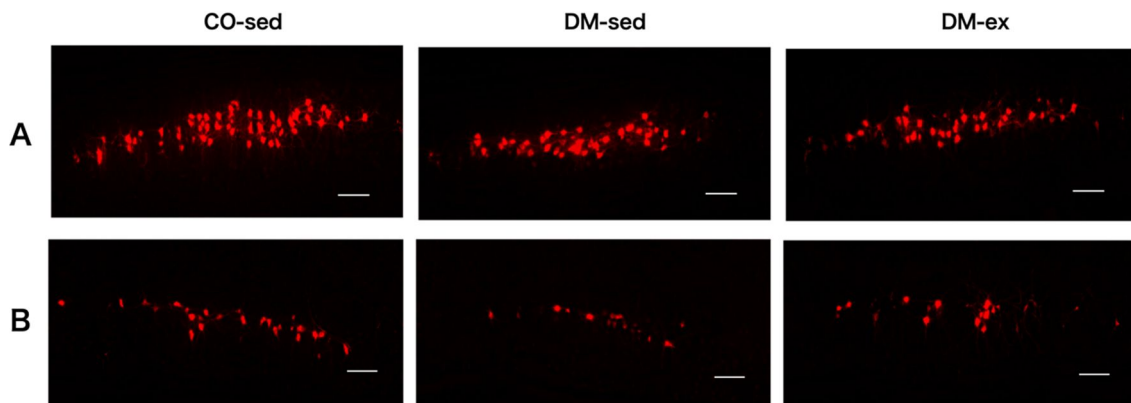


図 2. 逆行標識された運動ニューロンの代表的なセルカラム
A: MG を支配する運動ニューロン B: SOL を支配する運動ニューロン
スケールバー: 200 μ m

(4)まとめ

本研究結果は、低強度運動が 1 型糖尿病モデルラットで観察される筋や運動ニューロンの障害のうち、遅筋であるヒラメ筋に対し選択的に効果を発揮する可能性を示唆するものである。本実験で使用した運動強度は、最大酸素摂取量の 50% を大きく下回るものであり、主に遅筋であるヒラメ筋が活動し、速筋である内側腓腹筋の活動は期待できない。また、運動による血糖値の改善も認められなかったことから、筋活動に関連した保護的な作用がヒラメ筋やそれを支配する運動ニューロンに生じた可能性が考えられる。しかし、この点については解析を加えること出来ておらず、他の運動強度での効果もふまえて、今後検討を進めていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Toru Tamaki, Ken Muramatsu, Masako Ikutomo, Masatoshi Niwa
2. 発表標題 Difference in severity of motor neuron loss between the fast- and slow-twitch muscles in diabetic rats
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木徹, 村松憲, 生友聖子
2. 発表標題 糖尿病は運動療法による末梢神経再生促進作用を阻害する.
3. 学会等名 第6回日本糖尿病病理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木徹, 村松憲, 生友聖子
2. 発表標題 糖尿病に起因するヒラメ筋の収縮特性の変化は低強度運動によって予防可能である
3. 学会等名 第7回日本糖尿病病理学療法学会学術大会
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
研究協力者	村松 憲 (Muramatsu Ken)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	生友 聖子 (Ikutomo Masako)		

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