

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19923

研究課題名（和文）中枢神経障害という新たな視点から糖尿病による排便機能障害の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology of defecation dysfunction in diabetes from a novel perspective of central nervous system disorders

研究代表者

大城 直美（Oshiro, Naomi）

杏林大学・保健学部・助教

研究者番号：20646939

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病ラットと健常ラットの外肛門括約筋の運動ニューロンについて調べた結果、ニューロンの数と大きさに有意差がなかった。このことから、排便機能に直接関わる随意筋である外肛門括約筋の中枢神経は、糖尿病による高血糖の影響が見られないという結果となった。下肢の運動ニューロンについて調べた先行研究では、長期間の高血糖状態では、運動ニューロンの縮小がみられ、下肢への影響について言及されている。今回の研究では、先行研究の下肢とは異なる結果となり、外肛門括約筋の運動ニューロンは高血糖の影響を受けにくい可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病はもはや国民病といっても過言でなく、糖尿病患者は様々な合併症がある。その中で本研究では、特に羞恥心を伴う便失禁に着目し、排便機能について調べることにした。便失禁の原因については未だ不明な点が多く、排便機能に重要である随意筋の外肛門括約筋を調べることは学術的意義となる。また、便失禁に対するリハビリテーションは確立されていないため、本研究による成果が新たなリハビリテーションの開発に一助となることで、社会的意義に繋がると考えた。

研究成果の概要（英文）：This study examined the motoneurons of the external anal sphincter in diabetic rats and control rats and found no significant difference in the number and size of neurons. This suggests that the central nervous system of the external anal sphincter, which is a voluntary muscle directly involved in bowel function, is not significantly affected by hyperglycemia caused by diabetes.

Previous studies on motoneurons in the lower limbs have reported a reduction in motoneuron size and mentioned the impact on the lower limbs under prolonged hyperglycemic conditions. However, this study yielded different results from previous studies on the lower limbs, suggesting that the motoneurons of the external anal sphincter were less susceptible to the effects of high blood sugar.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：外肛門括約筋 排便機能 糖尿病

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本はすでに超高齢社会に突入し、高齢者の数は年々増加している。この中でリハビリテーションを必要とする人々のほとんどは、高血圧症か糖尿病、あるいはその両方を持っていることが多く、様々な疾患や障害の要因となっている。特に糖尿病を合併している患者は便秘や失禁、易疲労性をもち、動作では上肢に頼った動きをしている場面が多くみられる。そのため日常生活の中で腹圧や呼吸、姿勢に大きく関わる体幹の機能が低下していると考え、糖尿病の体幹(特に腹壁筋)の病態変化に着目してきた。この腹壁筋は糖尿病によって運動ニューロンと筋組織の形態変化をおこしていたが、変化の要因の解明にはいたっていない。そのため糖尿病のリハビリテーションは未だ下肢の筋力訓練が主となっており、腹壁筋への関心は薄い。よって糖尿病による形態変化の要因を突き止めることが、新たなリハビリテーションアプローチへの一助となると考えた。また、腹壁筋は排便機能にも大きく関わっているため、糖尿病における排便機能の病態を知ることも重要であると考えた。排便機能に関わる重要な随意筋は外肛門括約筋であり、この外肛門括約筋の中樞神経の病態変化を調べることで、いまだ不明である糖尿病の排便機能の解明につなげていきたいと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究は、排便機能に重要な腹壁筋と外肛門括約筋の糖尿病による筋組織への影響を調べ、腹壁筋と外肛門括約筋を支配する中樞神経に及ぼす明らかにし、排便機能障害の機序の解明を目指すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 『外肛門括約筋の運動ニューロンの解析』

ストレプトゾトシン(STZ)を投与して1型糖尿病を発症した37週間の雌ラット(DM:糖尿病群、37WD)と同週齢の健常雌ラット(Control:対照群、37WC)を用いて、外肛門括約筋を支配する腸骨下腹神経を剖出して蛍光色素で逆行染色を行い、染色された運動ニューロンの数と大きさを測定し比較した。

#### 『腹壁筋と外肛門括約筋の免疫組織学的解析』

ストレプトゾトシン(STZ)を投与して1型糖尿病を発症した37週間の雌ラット(DM:糖尿病群、37WD)と同週齢の健常雌ラット(Control:対照群、37WC)を用いて、腹壁筋と外肛門括約筋の筋線維のtypeを調べる。筋線維のtypeは遅筋線維のtype、速筋線維のtype a、type bがあり通常はモザイク状に存在している。神経原性の筋の変化がある場合、そのtypeが群をなし存在するようになるため、筋線維のtypeの変化を調べることで運動ニューロンの変化との関連を明らかにすることが可能である。よって免疫染色による筋組織の組成変化の解析を行い、筋組織の変化の要因を解明する。腹壁筋は支配神経である腰髄第1神経の神経走行に沿って切り出し、ドライアイスとアセトンで凍結する。凍結した組織を10 $\mu$ mで薄切した後、免疫染色を実施する。外肛門括約筋も切り出して同様に行った。

以上の実験によって病態変化の経過と機序を明らかにし、腹壁筋と外肛門括約筋その運動ニューロンとの関連を検討して排便機能に対する影響を検証した。

### 4. 研究成果

外肛門括約筋の運動ニューロンの数は対照群で $43 \pm 2.5$ 、糖尿病群で $40.0 \pm 25.2$  ( $P = 0.900$ )であった。運動ニューロンの大きさは対照群で $27.2 \pm 2.1$ 、糖尿病群で $29 \pm 2.3$  ( $P = 0.203$ )となり、数も大きさも両群に差は見られなかった。以前実施した雄ラットの腹壁筋では、運動ニューロンの数と大きさの変化が見られたが外肛門括約筋の運動ニューロンは糖尿病による変化がみられなかった。先行研究の下肢や体幹とは異なる結果であったため、筋の種類による機能の違いや、性差などによって糖尿病の影響の違いがある可能性が示唆された。

腹壁筋の免疫染色によって得られた筋のタイプ別の割合は、対照群でtype 21.3%、type a8.7%、type b35.4%、type DX34.6%に対して、糖尿病群ではtype 13.0%、type a18.8%、type b40.6%、type DX27.5%であった。また筋線維の面積は、対照群でtype 35.0 $\mu$ m<sup>2</sup>、type a49.5 $\mu$ m<sup>2</sup>、type b78.7 $\mu$ m<sup>2</sup>、type DX33.7 $\mu$ m<sup>2</sup>に対して、糖尿病群ではtype 29.0 $\mu$ m<sup>2</sup>、type a39.3 $\mu$ m<sup>2</sup>、type b119.3 $\mu$ m<sup>2</sup>、type DX24.8 $\mu$ m<sup>2</sup>であった。筋のタイプは速筋であるtype

b 以外は糖尿病群で縮小していた。Type は赤筋、type a は中間型であり、疲労しにくいことが特徴である。Type や type a の縮小から、糖尿病患者の症状である易疲労性の原因が示唆された。一方、type b は拡大していたが、これまで速筋である type b の縮小が下肢では観察されているため、筋の種類によって変化が違ふと考えられた。しかし、免疫染色の数が不十分で統計学的に有意差があるかは言及できない。今後は数を増やし詳細を明らかにする必要がある。外肛門括約筋の免疫染色では、type b は対照群、糖尿病群どちらも見られなかった。Type a が 9 割を占めることは先行研究と一致していたが比較するには至っていない。また、外肛門括約筋の筋線維の大きさには両群に差異は見られず、糖尿病による形態変化は今のところみられず、運動ニューロンの結果と一致していた。

以上がこれまでの研究成果である。

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 Naomi Oshiro, Ken Muramatsu, Yaoko Iwasaki, Masatoshi Niwa	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 External anal sphincter motoneurons and their muscle in streptozotocin-induced diabetic rats are resistant to diabetic neuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of physical Therapy for Diabetes Mellitus	6. 最初と最後の頁 35-45
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 Naomi Oshiro, Ken Muramatsu, Yaoko Iwasaki, Masatoshi Niwa
2. 発表標題 Comparison of contractile characteristics of the abdominal and external anal sphincter muscle involved in defecation function in rats
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naomi Oshiro
2. 発表標題 Effects of hyperglycemia on motoneurons and muscles of the external anal sphincter in STZ rats
3. 学会等名 神経科学学会
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
---------	---------