

令和 6 年 5 月 4 日現在

機関番号：33801

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11196

研究課題名（和文）運動療法とポリフェノール摂取の併用は2型糖尿病患者の骨折リスク低減に寄与できるか

研究課題名（英文）Does combined therapy of exercise and polyphenol intake contribute to the reduction of fracture risk in type 2 diabetic patients?

研究代表者

高木 聖 (Takagi, Satoshi)

常葉大学・保健医療学部・教授

研究者番号：70712305

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病モデル動物（KK-Ayマウス）を用いて2型糖尿病患者の骨折リスクに対する運動療法（トレッドミル走行）とポリフェノール（レスベラトロール）摂取の併用療法の有効性を検討した。併用療法は大腿骨近位部骨密度に有益であり、その機序には血糖コントロールや耐糖能が関与することが示された。一方、骨材質特性を反映する骨質マーカー値については変化がみられず、骨構造特性を反映する骨微細構造にも大きな変化が認められなかった。しかし、炎症に対しては有意な抑制効果が認められ、骨強度についても部分的ではあるが有益であった。今後、2型糖尿病患者の骨折予防プログラム確立のためにさらなる研究が必要と考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢2型糖尿病患者数は増加し続けており、加齢に伴う骨折は要介護原因疾患の第4位に位置していることから、健康寿命延伸のために糖尿病患者の骨折予防は喫緊の課題といえる。しかし、2型糖尿病患者の骨折予防に関する報告はほとんどないことから本研究に着手した。本研究結果において運動療法とポリフェノール摂取の併用は骨質マーカー値や骨微細構造に対する有効性はみられなかった。しかし、骨密度には有益で骨強度に対しては部分的に有効性が認められた。本研究は2型糖尿病罹患患者の骨折予防につながる新たな指針づくりの一助になったと考えられるが、より有効なプログラム開発に向けてさらなる研究が必要である。

研究成果の概要（英文）：We studied the effects of combined therapy of exercise (treadmill running) and polyphenol (resveratrol) intake on the fracture risk in type 2 diabetic patients using a type 2 diabetic animal model (KK-Ay mice). The combined therapy was beneficial for bone mineral density of the proximal region of the femur, and it was shown that glycemic control and glucose tolerance were associated with its mechanism. On the other hand, no significant changes were observed in bone quality marker levels reflecting bone material properties and bone microstructure reflecting bone structural properties. Nevertheless, there was a significant inhibitory effect on inflammation marker levels, and partial benefits were observed in terms of bone strength. Further investigations will be necessary to establish the most appropriate program to prevent the risk of fractures in type 2 diabetes.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：運動療法 ポリフェノール 骨密度 骨質 骨強度 抗炎症作用

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病患者の大腿骨近位部骨折リスクは非罹患者の 1.7 倍に上昇することがメタアナリシスによって示され、「骨折は 2 型糖尿病の合併症」と認識されるようになってきた。骨折リスクの最大要因は骨強度の低下であり、その 70%が骨密度、30%が骨質によって規定される。2 型糖尿病においては骨密度が非罹患者と同等あるいは高値でも骨折リスクが上昇することが示されており、それには炎症や酸化ストレスの増大に起因する骨質劣化が深く関与することが示唆されている。しかし、これまでに 2 型糖尿病患者の骨折リスク低減をエンドポイントとして運動療法の効果を検討した研究はない。

我々はこれまでに 2 型糖尿病モデル動物 (KK-Ay マウス) を用いた研究において、低負荷・長時間の運動療法 (トレッドミル走行) が骨密度に有益であることを明らかにしたが、骨質については明確な変化を見出すことができなかった。

一方、近年「リハビリテーション栄養」の概念が提唱され、運動療法の効果を高めるためには栄養管理が必須と考えられるようになってきた。ポリフェノールの一種であるレスベラトロールの抗酸化・炎症作用は多くの研究で示されており、運動療法との併用による相加的抗酸化作用が報告されている。

以上のことから、骨密度に有益なトレッドミル走行と酸化ストレス・炎症の抑制に有効なレスベラトロールの摂取との併用療法が、骨強度低下を予防し骨折リスク低減に寄与すると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、2 型糖尿病モデル動物を用いて大腿骨の骨密度・骨質・骨強度に対する運動療法 (トレッドミル走行) とポリフェノール (レスベラトロール) 摂取の併用療法の有効性を明らかにするとともに、その機序に關与する因子を解明することである。本研究成果を 2 型糖尿病患者の骨折リスク低減につながる新たな指針づくりの一助としたい。

3. 研究の方法

(1) 動物

2 型糖尿病モデル動物 (KK-Ay マウス、雄性、6 週齢) を購入し、2 週間の予備飼育後に実験に使用した。なお、実験には随時血糖値が 300 mg/dL 以上のものを使用した。

(2) レスベラトロール摂取量の設定

酸化ストレスおよび炎症に対するレスベラトロール有効摂取量を確認するため、KK-Ay マウスの標準的餌摂取量を基にレスベラトロール摂取量が 25・50・100・150 mg/kg 体重となるように調整した特殊飼料を作製した。各飼料をマウスに 10 週間摂取させ、血中酸化ストレスマーカー (タンパク質カルボニル、2-チオバルビツール酸反応性物質 (TBARS)) 値・炎症マーカー (C 反応性蛋白質 (CRP)) 値を測定した。タンパク質カルボニルと CRP については用量依存性がみられ、100 mg/kg で有意な効果が確認された。したがって、本研究における摂取量を 100 mg/kg とした。

(3) トレッドミル走行の運動強度・時間の設定

糖代謝ならびに酸化ストレス、炎症に対して有効なトレッドミル走行の運動強度と時間を確認するため、我々の先行研究に準じた方法 (5 m/分・120 分間・5 日/週・10 週間) ならびに Lee らの先行研究に準じた方法 (10 m/分・60 分間・5 日/週・10 週間) の 2 群を設定した。トレッドミル走行開始から 10 週後に血糖値・血中酸化ストレスマーカー (タンパク質カルボニル、TBARS) 値・炎症マーカー (CRP) 値を測定した。において血糖値、TBARS、CRP が有意に低かった。したがって本研究におけるトレッドミル走行は、の方法にて実施することとした。

(4) 対象群の設定

レスベラトロール摂取とトレッドミル走行との併用効果を検討するために、マウスをレスベラトロール摂取群 (R 群)、トレッドミル走行群 (T 群)、レスベラトロール摂取とトレッドミル走行の併用群 (RT 群) およびコントロール群 (C 群) の 4 群に分けた。レスベラトロール摂取量とトレッドミル走行の運動強度・時間は、それぞれ上記 (2)(3) に示した通りで、10 週間実施した。

(5) 測定項目

実験開始から 10 週後に以下の項目について測定した。

血糖値 (随時)・血中インスリン値 (空腹時)

血液サンプルは眼窩静脈洞より採取し、グルコース C テストワコーを用いて測定した。イン

スリンは 18 時間の絶食後に血液サンプルを採取し、ELISA kit を用いて測定した。

経口糖負荷試験

18 時間の絶食後に 2 g/kg 体重のグルコースを経口投与し、30・60・120 分後の血糖値を測定した。また、血糖曲線下面積 (AUC; area under curve) を算出した。

酸化ストレスマーカー・炎症マーカー値

血液サンプルならびに摘出した肝臓を用いて酸化ストレスマーカーであるタンパク質カルボニルならびに TBARS、炎症マーカーである CRP ならびに TNF- α の値を ELISA kit にて測定した。

大腿骨骨密度

抱水クロラール麻酔下で二重 X 線吸収法 (DXA; dual energy X-ray absorptiometry) にて大腿骨近位部および骨幹中央部の骨密度を測定した。

骨質マーカー値

骨材質特性変化を調べるために、サロゲートマーカーとされるペントシジンならびにホモシステインの値について血液サンプルを用いて ELISA kit にて測定した。

大腿骨微細構造

骨構造特性変化を調べるために、摘出した大腿骨の微細構造について、近位部は大腿骨頭下縁から 920 μm の範囲、骨幹部は中央 920 μm の範囲をマイクロ X 線 CT (μ -CT; micro-computed tomography) を用いて解析した。近位部は骨量体積率・骨梁数・骨梁幅・骨梁間距離を、骨幹部は全断面積・皮質骨面積・皮質骨面積率・皮質骨幅を定量的に評価した。

大腿骨強度

摘出した大腿骨の強度を 3 点曲げ試験にて測定した。

(6) 統計学的分析

4 群間の比較は一元配置分散分析、多重比較は Tukey の方法を用いて行った。いずれの場合も危険率 5% 未満を有意な差と判断した。

4. 研究成果

(1) 成果

血糖値・血中インスリン値

血糖値・血中インスリン値ともに T 群および RT 群において他の 2 群より有意に低かった。しかし、T 群と RT 群に差はなかった。この結果から併用による相加作用はないと考えられた。

糖負荷後血糖値・AUC

負荷後 30 分における RT 群の値が C 群および R 群より有意に低かった。また、RT 群の AUC は C 群に比べ有意に低かった。この結果から併用療法は耐糖能改善に有効と考えられた。

酸化ストレスマーカー・炎症マーカー値

タンパク質カルボニル、TBARS、TNF- α は 4 群間に差はみられなかった。しかし、CRP については T 群および RT 群が他の 2 群より有意に低く、RT 群において最も低かった。この結果から併用療法の抗炎症作用は運動療法単独実施に比べ、より有効であると考えられた。

大腿骨骨密度

近位部骨密度は C 群に比べて他の 3 群が高値を示したが、有意差が認められたのは RT 群のみだった。骨幹部においては 4 群間に差はなかった。この結果から併用療法はそれぞれの単独療法に比べ近位部骨密度に有益と考えられた。

骨質マーカー値

ペントシジン、ホモシステインともに 4 群間に差はみられなかった。この結果から本研究では骨材質特性に対する併用療法の有効性を見出すことができなかった。運動強度や時間、摂取すべき栄養素などについてさらなる検討が必要と考えられた。

大腿骨微細構造

4 群間に構造の違いはみられなかった。定量的評価項目においても群間差を認めなかった。上記の結果もふまえて、骨質の維持・改善に有効なプログラム開発に向けてさらなる検討が必要と考えられた。

大腿骨強度

構造特性に関係する 4 項目のうち、剛性において RT 群が C 群に比べ有意に高かった。材質特

性に関係する3項目については、弾性率においてT群とRT群がC群に比べ有意に高かった。この結果から併用療法は部分的ではあるものの骨強度に寄与すると考えられた。

(2) まとめと今後の展望

本研究結果からトレッドミル走行とレスベラトロール摂取の併用療法は、耐糖能改善や炎症抑制に有効であると考えられ、その結果として大腿骨近位部骨密度に有益であることが示された。一方、骨微細構造や骨質マーカー値に対しては、その有効性を見出すことができなかった。しかし、骨強度については部分的ではあるものの効果がみられたことから何らかの機序があるものと推測される。

本研究結果は、2型糖尿病患者の骨折リスク低減につながる新たな指針づくりの一助となったと考えられるが、今後も骨折予防を目的としたプログラム開発に向けて、運動療法の種類や時間、また食事療法との併用効果についてさらなる研究が必要と考えている。

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 高木聖、山下剛範、三浦俊宏
2. 発表標題 糖尿病関連骨粗鬆症に対する運動療法とポリフェノール摂取の併用効果
3. 学会等名 第60回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高木 聖，山下剛範，三浦俊宏
2. 発表標題 2型糖尿病における運動療法の抗酸化・炎症作用ならびに骨密度・骨強度に及ぼす影響.
3. 学会等名 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木 聖，山下剛範，三浦俊宏
2. 発表標題 2型糖尿病に対するレスベラトロールの抗酸化・炎症作用ならびに骨密度に及ぼす影響
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
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
研究分担者	山下 剛範 (Yamashita Takenori) (10410937)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授 (34104)	

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 分 担 者	三浦 俊宏 (Miura Toshihiro) (90281493)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授 (34104)	

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