

氏名・(本籍)	赤川 学 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 997 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats (2 型糖尿病モデルラットにおける低強度有酸素運動と活性型ビタミン D が骨密度・筋に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 河谷 正仁 教授 (副査) 西川 俊昭 教授 橋本 学 教授

学位論文内容要旨

Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats

(2型糖尿病モデルラットにおける低強度有酸素運動と活性型ビタミンDが骨密度・筋に及ぼす影響)

申請者氏名 赤川 学

研究目的

2型糖尿病患者では、骨質劣化による続発性骨粗鬆症と筋萎縮により転倒・骨折リスクが上昇するためその予防が極めて重要となる。

骨粗鬆症治療薬の一つであるビタミンDは、骨強度を増加し転倒リスクを減らすことが知られている。また、その欠乏がインスリン分泌能の低下や糖尿病発症リスクと関連していることも報告され、糖尿病と関連の深い薬剤である。一方、運動療法は血糖値を低下させ骨密度を増やすことから、糖尿病と骨粗鬆症の双方に有用な治療法である。しかし、これらの併用療法が骨や骨格筋に及ぼす効果については不明である。本研究では、糖尿病モデルラットを用い活性型ビタミンDの一つである alfacalcidol と運動療法の併用が、血糖値、骨密度、骨格筋に与える効果を検討した。

研究方法

2型糖尿病モデル動物である20週齢雄の Otsuka-Long-Evans-Tokushima-Fatty (OLETF) rat を、溶媒投与のみを行った Control (Cont) 群, alfacalcidol (0.1 µg/kg/日) を投与した ALF 群, トレッドミルによる運動療法 (10 m/分, 60 分/日, 5 回/週) を行った Exe 群, 両者を併用した Comb 群に分け、さらに OLETF の非糖尿病 control である Long-Evans Tokushima Otsuka rat (LETO) 群を含んだ5群 (n = 8~10) を設定した。2週, 6週間介入後、血糖値と大腿骨骨密度 (DXA 法), 前脛骨筋の筋線維断面積 (Cross Sectional Area : CSA) を測定し、またヒラメ筋における筋分化制御遺伝子 (*Pax7*, *MyoD*, *Myogenin*) と筋萎縮関連遺伝子 (*Atrogin-1*, *MuRF-1*, *REDD1*) の発現を real time PCR 法で評価した。

研究成績

【血糖値】

Cont 群の血糖値は2週と6週のいずれでも LETO より有意に高値だった ($p < 0.001$)。

6週では Cont 群に比べ Exe 群 ($p < 0.001$), Comb 群 ($p < 0.05$) で有意に血糖値が低かった。

【骨密度】

LETO の骨密度は2週と6週とも OLETF より有意に低かった ($p < 0.05$)。6週では Cont 群, Exe 群に比べ ALF 群 ($p < 0.0001$, $p < 0.001$) と Comb 群 ($p < 0.0001$, $p < 0.01$) で有意に骨密度が高かった。

【CSA】

2週では Cont 群に比べ ALF 群, Exe 群, Comb 群で有意に大きく (すべて $p < 0.0001$)、また ALF 群に比べ Exe 群 ($p < 0.01$) と Comb 群 ($p < 0.0001$) で有意に大きかった。さらに Comb 群のみ LETO と同程度まで CSA が回復した。

6週では Cont 群に比べ ALF 群, Exe 群, Comb 群で有意に大きかったが (すべて $p < 0.0001$)、3群間で有意差はなかった。

【遺伝子】

・筋分化制御遺伝子

2週では、Comb 群のみ *MyoD* の発現が Cont 群に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。

・筋萎縮関連遺伝子:

2週では、Cont 群に比べ ALF 群で *Atrogin-1* ($p < 0.05$)、Exe 群と Comb 群で *MuRF-1* (それぞれ $p < 0.05$) の発現が有意に低下していた。6週では、Cont 群に比べ ALF 群と Comb 群で *Atrogin-1* (それぞれ $p < 0.05$)、Comb 群で *REDD1* ($p < 0.05$) の発現が有意に低下していた。

結論

本研究で活性型ビタミンDである alfacalcidol と運動療法の併用は、相加的に血糖値を下げ、骨密度を増加した。また、骨格筋に対しては単独治療では得られなかった早期の筋線維断面積増加、筋分化制御遺伝子の発現亢進と筋萎縮関連遺伝子の抑制を認め、相乗効果も示した。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：河谷 正仁

申請者：赤川 学

論文題名：Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats

(2型糖尿病モデルラットにおける低強度有酸素運動と活性化ビタミンDが骨密度・筋に及ぼす影響)

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、2型糖尿病モデルラットに対する、活性化ビタミンD製剤の一つである alfacalcidol とトレッドミルによる有酸素運動の併用効果を、血糖値、骨密度、筋線維断面積、筋分化制御遺伝子・筋萎縮関連遺伝子の発現の程度により評価したものである。ビタミンDは糖尿病発症に深く関与しており、また骨粗鬆症の治療薬としても、他剤にはない転倒予防効果などをもつ重要な薬剤である。また運動療法は骨粗鬆症、糖尿病双方において根幹となる治療法だが、これらを併用した場合の効果は不明である。著者らは、初めて糖尿病モデルラットにおける alfacalcidol と運動療法の併用効果について検討した。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

2型糖尿病に伴う続発性骨粗鬆症では、骨質劣化型の骨脆弱性亢進に加え、網膜症、神経障害、筋萎縮などに伴う転倒リスク増加により、その骨折リスクはさらに高いものとなる。そのため糖尿病に伴う骨粗鬆症に対してはその双方に配慮した治療が必要となる。糖尿病の発症に深く関与するビタミンDは、骨粗鬆症治療薬としては骨密度増加、骨質改善効果に加え、筋張力増加、転倒予防効果をもつ重要な薬剤である。また運動療法は糖尿病の基本となる治療だが、骨粗鬆症に対しても骨密度増加、転倒予防効果があり、これらいずれの治療も糖尿病に伴う骨粗鬆症に対し有用な治療である。しかしこれまで、これらの併用効果について検討した報告はない。

本研究は、alfacalcidol および運動療法の併用が、血糖値、骨密度、筋に与える影響を検討した数少ない報告である。

2) 重要性

骨粗鬆症による脆弱性骨折は、ADL低下だけでなく生命予後とも関連するため、その予防・治療は極めて重要である。本研究では alfacalcidol と運動療法の併用により、血糖値の改善、骨密度増加に加え、筋線維断面積増加、筋分化制御遺伝子の発現亢進、筋萎縮関連遺伝子の発現抑制により筋萎縮も予防することを実証した。また筋に対する効果は単純な相乗効果のみならず、併用療法でのみ得られる相乗効果も示した。これらの結果から、糖尿病による続発性骨粗鬆症患者に対する alfacalcidol と運動療法の併用は、続発性骨粗鬆症治療の原則である原疾患の治療を行いながら、骨強度の増加と筋萎縮予防を実現できる可能性を示唆しており、临床上非常に重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究では、薬剤投与量は過去の研究と同量で行われ、また運動療法においてもその運動量はトレッドミルにより明確に規定されており、実験条件は厳密に一定化されている。また評価検体の採取や各評価項目の測定はすべて同一検者が同様の手順で行い、測定に関する検者間バイアスを除去している。さらに、全ての結果には統計学的検討が加えられており、実験方法は客観的で正確性がある。

4) 表現の明瞭さ

本研究の持つ意味、alfacalcidol の投与および運動療法を一定期間行なった後の各計測方法、評価項目、得られた結果、考察は簡潔かつ明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。