

氏名 (生年月日) ^{みや}宮 ^な菜 ^み美 ^か華 (1990年5月19日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博薬科第16号

学位授与の日付 2020年3月20日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 有酸素運動療法の高フルクトース負荷による耐糖能異常モデルラットにおける改善効果とセレノプロテインP誘導による抗酸化力促進効果

論文審査委員 (主査) 教授 安井 裕之

(副査) 教授 中田 徹男

(副査) 教授 西口 工司

論文内容の要旨

序章

2019年の世界の糖尿病患者数は4億6300万人であるが、2045年には約7億人まで増加すると予測されており、患者数の急増は世界規模の深刻な問題となっている。糖尿病患者の90~95%を占める2型糖尿病は、病状が進行すると網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、さらに心血管疾患の発症を高めて患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる。糖尿病の病態は合併症により複雑化するため、的確に個別対応した質の高い治療が必要となる。これを実現するには、基本となる食習慣を考慮した食事療法、生活習慣の改善を促す運動療法に加えて、複数の医薬品による薬物療法が実施される。

従来から、インスリン抵抗性を改善させることが知られている有酸素運動は、最近では、多くの糖尿病治療ガイドラインにおいて糖尿病の予防と合併症の進展阻止のために定期的な継続が推奨されており、糖代謝および脂質代謝の促進や血圧低下など2型糖尿病とその合併症に対して多面的な改善効果を有することが報告されている。また、有酸素運動と食事療法を組み合わせることで、より一層高い治療効果が期待できる。

そこで、糖尿病治療における食事療法、運動療法、および薬物療法をチーム医療として実践する際に想定される多職種連携型医療を背景として、本研究では、有酸素運動による効果が糖尿病の病態および治療にどのような影響を及ぼすのかを基礎的に検討した。

第1章 通常食のラットおよび高フルクトース負荷による耐糖能異常モデルラットにおける運動療法の効果

Wistar系雄性ラットに20%カゼイン食(CA食)を与えるCA群と、58%高フルクトース食(HF食)を与えて耐糖能異常を惹起する群(HF群)を用いて、有酸素運動の効果を検討した。運動負荷には小動物用トレッドミルを用い、強度として30 m/分の走行運動を1日1時間、週6日、10週間実施した。これは、人における最大酸素摂取量の70~80%に相当する。その結果、運動未実施と比較して両群で血漿中インスリン値は約30%に低下傾向を示し、HF群で乳酸利用効率は有意に向上、肝臓および腎臓中の抗酸化力は低下傾向が認められた。加えて、CA群では持久力の指標となる筋肉中グリコーゲン貯蔵量は有意に増加した。一方、HF群では内臓脂肪量の有意な減少および耐糖能の改善傾向

は認められたが、筋肉中グリコーゲン量は変化しなかった。また、CA 群の肝臓で抗酸化性に関わる金属である Mn、Cu、Zn 量は有意に増加し、有酸素運動で惹起した酸化ストレスに対する抗酸化酵素の誘導が示唆された。

セレンプロテイン P (SeP) は必須微量元素のセレン (Se) を 1 分子中に 10 残基有し、高血糖や高脂肪食によって肝臓で誘導された後、循環血中へと分泌されて末梢組織に Se を輸送する機能が報告されている。肝臓中の SeP 発現量は、運動療法により両群とも有意な増加を示し、特に CA 群では 8 倍に増加した。以上を総合すると、運動療法による酸化ストレスの増大とその効果は HF 群と比べて CA 群でより顕著であった。また、全身の酸化ストレスを亢進させる有酸素運動に対する生体防御の結果の 1 つとして、抗酸化酵素の活性に関わる Se を肝臓から末梢組織へ輸送する役割を担う SeP の発現はより高くなることが示唆された。

有酸素運動により CA 群で有意な増大が認められた筋肉中グリコーゲンや肝臓中 SeP でも、HF 群での変化は乏しかった。この有酸素運動の影響の差は、糖尿病治療に有効な効果を運動療法で得るためには、個体ごとの病態に則した条件や強度を合理的に設定して運動トレーニングを行う必要があることを意味している。加えて、2 型糖尿病の運動療法を開始するのに先立って食事習慣や栄養状態を改善しておくことで、運動療法による効果はより高くなり、生体にとって有益な作用が大きくなる知見が得られた。

第 2 章 腎不全を併発した通常食ラットおよび耐糖能異常ラットにおける運動療法の効果

第 1 章の結果をふまえ、より重い疾病状態を想定した腎機能不全を耐糖能異常に併発させたモデルにおける運動療法の効果を検討することにした。CA 食および HF 食に加えて、バンコマイシンの単回静注 (400 mg/kg) により腎機能が低下したモデルラットを作製した。健常かつ運動未実施の CA 群をノーマル群とし、腎障害のある CA 群と、腎障害のある HF 群でそれぞれ運動実施と未実施の 5 群に分けて比較した。その結果、腎障害のある両群で血中乳酸値は 50% まで低下し有酸素運動による効果が認められた。また、腎障害のある HF 群で内臓脂肪量は 75% に減少、血漿中インスリン値は 30% に低下、脂質関連パラメータは改善すると言った有益な効果が認められた。しかし、腎障害のある HF 群では、腎障害により 1.4 倍に増加した腎臓重量が運動によって更に増加し、BUN や CRE の上昇も同様の傾向であったため、運動によって腎臓への負荷や負担は更に高まると言う負の側面も示された。

一方、肝臓中の SeP 発現は腎障害に伴い上昇する傾向を示し、ここに運動が加わると更に増加した。また、肝臓での抗酸化力は腎障害に伴い低下するのに対して、腎臓での抗酸化力は腎障害に伴い増加傾向を示し、有酸素運動により更に促進する傾向となった。これらの結果より、腎障害を併発している状態でも運動療法による肝臓中 SeP 発現の誘導効果は認められ、SeP が肝臓から腎臓へと Se を輸送することで腎臓における抗酸化酵素の活性が亢進する一因になる可能性が示された。

腎機能が低下している 2 型糖尿病の状態では運動療法を行う場合には、患者の QOL や既に低下している腎機能の保護を同時に考慮する必要があることが示された。腎機能の保護作用が報告されているビタミン D などの栄養療法を併用して腎機能の改善を図りながら、個別的な強度をより厳密に設定した運動療法を実施すべきとの結論に至った。

総括

2 型糖尿病の運動療法で治療効果を最大にするには、病態に則した運動強度を設定することに加え、運動開始前に、まず栄養状態を改善することが推奨され、腎臓への負荷といった運動の副作用を防ぐためにはビタミン D などの腎保護作用をもつ栄養素の摂取も必要であると結論した。また、有酸素運動に関連した酸化ストレス亢進は、肝臓中 SeP 発現を誘導し SeP による肝臓から末梢組織への Se 輸

送を介した抗酸化力の促進に寄与する可能性が示された。

審査の結果の要旨

緒言

2型糖尿病は食習慣、運動不足、ストレス、遺伝などを原因とし、高血糖状態に至る代謝疾患である。病態の進行を抑制し、合併症の発症を阻止するために糖尿病の治療として食事療法、運動療法、薬物療法が実施されている。その中で、近年、健康維持や生活習慣病予防、健康寿命の延伸のために実施される運動療法の有酸素運動に注目した。糖尿病治療としての運動療法が生体の健康状態に依存してどのような影響を与えるのか、その有益な効果と負の影響について詳細に研究し解明することは、患者個人の病態の重症度に対応した今後の的確な糖尿病の治療方法の選択につながると考えた。

また、糖尿病と有酸素運動に関わる肝臓分泌性のタンパク質としてセレノプロテイン P (SeP) が注目されている。しかし、糖尿病の運動療法との関連についての報告はない。そこで、有酸素運動が SeP の発現に及ぼす影響を明らかにし、SeP が糖尿病の運動療法の評価および全身的な酸化ストレスのマーカー分子になり得るかを併せて検討した。

第1章 通常食のラットおよび高フルクトース負荷による耐糖能異常モデルラットにおける運動療法の効果

健常と耐糖能異常モデルの動物で、継続的な有酸素運動が生体パラメータや SeP 発現に及ぼす影響を検討した。ヒトにおける最大酸素摂取量の 70~80% に相当する運動強度で、小動物用トレッドミルを用いた走行運動を 10 週間実施した。その結果、耐糖能異常の改善および乳酸利用効率の向上が認められたが、健常群で有意に増加した筋肉中グリコーゲン貯蔵量は耐糖能異常群では変化しなかった。加えて、肝臓中 SeP 発現量は、運動療法により有意な増加を示したが、耐糖能異常群と比べて通常群でより顕著であった。これらは、糖尿病治療に有効な効果を運動療法で得るためには、個体ごとの病態に則した強度や条件を合理的に設定してトレーニングを行う必要があることを示唆した。

第2章 腎不全を併発した通常食ラットおよび耐糖能異常ラットにおける運動療法の効果

腎不全を併発した耐糖能異常モデル動物における効果を評価した。より重い疾病状態にもかかわらず第1章と同じ強度の運動療法を実施した。その結果、腎障害時においても耐糖能異常の改善および乳酸利用効率の向上は認められ、内臓脂肪量の減少や脂質関連パラメータの改善も認められた。しかし、腎障害で増加した腎臓重量、BUN や CRE は有酸素運動によってさらに上昇する傾向であり、腎臓への負担はより高まった。肝臓中の SeP 発現は、腎障害に伴い上昇する傾向を示し、有酸素運動が加わると更に増加した。また、腎臓での抗酸化力は腎障害に伴い増加傾向を示し、運動療法により更に促進する傾向となった。これより、腎障害を併発している状態でも運動療法による肝臓中 SeP 発現の誘導効果は認められ、SeP が肝臓から末梢組織へ Se を運搬することで抗酸化力が亢進する一因になる可能性が示された。

結論

有酸素運動による2型糖尿病の治療効果を最大にするには、全ての患者に同じ強度の負荷ではなく、個々の病態に則した強度や条件を設定することに加え、運動療法の開始前に栄養状態を改善すること

が推奨された。腎臓への負荷といった運動の副作用を防ぐためには、腎保護作用をもつ栄養素の摂取も必要と結論した。また、有酸素運動に関連した酸化ストレスの亢進は、肝臓中の SeP 発現を誘導し、全身的な酸化ストレスのマーカーになる可能性を見出すとともに、SeP による肝臓から末梢組織への Se 輸送を介した抗酸化力の促進に寄与する可能性が示された。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。