

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小竹 徹

専攻分野：内科学（腎臓・高血圧内科）

指導教授：柴垣 有吾

主論文の題目：

Endurance Exercise Training-Attenuated Diabetic Kidney Disease with Muscle Weakness in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats
(自然発症糖尿病肥満ラット(SDT fatty rat)において、習慣的走運動は筋力低下を伴う糖尿病性腎臓病の進行を抑制する)

共著者：

Shohei Yamada. Yuji Ogura. Shiika Watanabe. Kazuho Inoue. Daisuke Ichikawa. Takeshi Sugaya. Keiichi Ohata. Yasunori Natsuki. Seiko Hoshino. Minoru Watanabe. Kenjiro Kimura. Yugo Shibagaki. Atsuko Kamiyo-Ikemori.

緒言

糖尿病性腎臓病 (Diabetic kidney Disease: DKD) は、高血糖に加え、肥満、高血圧症、脂質異常症など様々な要因により発症し、進行する。このため、これらの要因に対する様々な薬物治療が行われているが、一方で、高齢化社会を背景に、薬物代謝や身体・認知機能の低下を伴う高齢糖尿病患者が増えており、薬物治療による重篤な低血糖発作、低血圧、転倒などの有害事象が問題となっている。

これに対して、薬物治療のみに依存しないDKD進行の予防策として、食事・運動療法も含めた集約的治療が推奨されている。近年、運動がサルコペニア予防に加え、DKDの進行を抑制することが示唆されていることから、本研究では、サルコペニア肥満を呈するヒト2型糖尿病を模倣

した実験動物 (Spontaneously Diabetic Torii (SDT) fatty rat) を使用し、習慣的走運動が筋力の維持に加え、DKD 進行を抑制することを検証した。

方法・対象

2 型糖尿病モデルである雄 SDT fatty rat (SDT、12 匹) とコントロールとして雄 Sprague-Dawley (SD) rat (SD、10 匹) を使用した。8 週齢で SDT を非運動群 (6 匹)、運動群 (6 匹)、SD を非運動群 (5 匹)、運動群 (5 匹) にそれぞれ割り付けた。運動群には、トレッドミルを使用した走運動 (週 4 日、30 分) を 8 週齢から 16 週齢まで継続した。8 週齢から 4 週毎に体重、血糖、血圧、食餌摂取量、四肢の筋力の測定、採尿を行った。16 週齢で、麻酔下で腹部大静脈から採血し、後脚筋及び腎臓を摘出し、運動による筋及び腎臓への影響を組織学的及び分子生物学的に検討した。統計は、Kruskal-Wallis 検定後、Steel 検定、Mann-Whitney U 検定を行った。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学動物実験委員会 (承認番号：2008012) から承認を得たものである。

結果

SDT、SD 両ラットとも、週齢が進むにつれ体重は有意に ($p < 0.05$ and $p < 0.01$) 増加し、SDT では、高血糖が維持された。SDT では、運動群と非運動群で体重、血糖は同程度であった。収縮期血圧は、SDT の運動群では、SDT の非運動群と比べ、16 週齢で有意に ($p < 0.05$) 低値であった。16 週齢の血液生化学所見では、血清総コレステロールが、SDT の運動群では、SDT の非運動群と比べ、有意に ($p < 0.05$) 低値であった。尿生化学所見では、糸球体障害指標の尿アルブミンと尿細管障害指標の尿 L-type

fatty acid-binding protein (L-FABP) は、SDT の運動群では、SDT の非運動群に対し、尿アルブミンは 12, 16 週齢で、尿 L-FABP は 16 週齢で有意に ($p < 0.05$) 低値であった。腎臓の組織学的評価では、SDT の運動群で、SDT の非運動群と比べ、皮質表層から中間層における糸球体肥大・コラーゲン type IV 沈着、尿細管障害、間質へのマクロファージ浸潤・コラーゲン type III 沈着が有意に ($p < 0.05$ and $p < 0.01$) 軽減された。糸球体蛋白の Western blot 解析では、SDT の運動群で、SDT の非運動群と比較し、糸球体内皮細胞の機能指標である endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 発現が有意に ($p < 0.05$) 高値であった。腎蛋白の Western blot 解析では、SDT の運動群で、SDT の非運動群と比較し、腎脂肪酸代謝指標である Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency (MCAD) や Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) の発現が有意に ($p < 0.05$) 高値であった。

筋力は、SDT の運動群では、SDT の非運動群と比べ有意に ($p < 0.05$) 高く、筋の横断面積は、IIb 型線維において、SDT の運動群で、SDT の非運動群と比べ有意に ($p < 0.05$) 高値であった。

考察

本研究では、SDT において、習慣的走運動が、血糖非依存的に、高血圧、高脂血症を軽減し、腎機能低下の抑制、尿アルブミンおよび L-FABP を低下させるとともに、腎皮質表層から中間層における糸球体・尿細管間質障害を抑制したことが示された。習慣的走運動による腎障害の抑制メカニズムとして、SDT の運動群で、糸球体蛋白の eNOS 発現、腎臓蛋白の MCAD, PGC-1 α 発現が増加したことから、運動が、糸球体血管内皮細胞の機能異常を抑制し、腎臓での脂質代謝を改善することで、腎障害

の軽減に作用したと考えられた。さらに、習慣的走運動は、SDTにおいて、筋力低下及び IIb 型線維の萎縮を抑制した。

本研究では、SDT において、習慣的走運動による降圧作用が示された。高血圧は、DKD の進行因子であり、腎皮髄境界近くの糸球体を障害し、皮髄境界から髄質外層の尿細管間質障害を惹起することが知られている。このため、腎組織を皮質表層から中間層と皮髄境界から髄質外層の 2 領域にわけて組織障害をそれぞれ評価した。その結果、習慣的走運動は、主に皮質表層から中間層における腎組織障害を抑制したが、皮髄境界から髄質外層においては、腎間質のコラーゲン type III 沈着を抑制したのみであった。この結果から、習慣的走運動の降圧による腎障害抑制への影響は限定的であると考えられた。

結論

習慣的走運動は、筋力低下・IIb 型線維萎縮を抑制するとともに、高血圧、高脂血症を軽減し、糸球体内皮細胞の機能維持及び腎の脂質代謝改善により、血糖非依存的に、DKD の進行を抑制する可能性が示された。