



東北大学



報道機関各位

2015年9月15日
東北大学大学院医学系研究科

長期的運動による糖尿病性腎症改善とそのメカニズムを解明 ～酸化ストレスと糖化ストレス軽減効果～

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座の伊藤大亮（いとうだいすけ）助教、清元秀泰（きよもとひでやす）教授らは、同機能医科学講座内部障害学分野の伊藤修（いとうおさむ）准教授、上月正博（こうづきまさひろ）教授らの研究グループとともに、長期的有酸素運動が糖尿病性腎症を改善することを科学的に立証し、そのメカニズムを解明しました。

運動療法は、糖尿病に対して高血糖を抑えたり、血糖を下げるインスリンの感受性を改善する効果を示し、治療法として有効とされています。しかし、多くの臨床現場では運動療法は推奨にとどまり、薬物治療が優先されています。運動療法の有効性のメカニズムとして、インスリンを分泌する膵臓の機能改善が一部解明されていますが、重要な合併症である糖尿病性腎症に対する運動療法の有効性やそのメカニズムはあまり良く分かっていませんでした。今回本研究グループは、2型糖尿病肥満モデルラットを用いて、長期的有酸素運動による糖尿病性腎症改善とそのメカニズムを初めて明らかにしました。本研究の成果は、近年増加するメタボリック症候群の代表的疾患である糖尿病や肥満における腎障害進展に対する運動療法治療の推進に極めて有用な知見になることが期待されます。さらに、運動療法治療は薬物治療や外科的治療と比較して医療経済面や安全面で優れている点においては、この研究成果の社会的意義の大きさを示していると思われます。

本研究成果は、2015年9月17日午後2時(米国東部標準時、日本時間9月18日午前3時)に *PLOS ONE* 誌(電子版)に掲載されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

2型糖尿病^{※1}と肥満は世界中で急増しており、医療経済の面からも大きな社

会問題となっています。2型糖尿病や肥満の重要な合併症として腎障害があり、進行すれば腎臓が機能しなくなり、透析や腎移植が必要になってしまいます。対する治療は、血糖や脂質を下げる薬物療法が一般的です。多くの臨床現場では、運動や食事制限については推奨する程度にとどまっています。しかしながら、運動、特に長期間行う有酸素運動は体重減少、高血糖改善、高脂血症改善、インスリン感受性改善など多くの効果をもたらして寿命を延ばすことが知られています。長期的運動によって、インスリンを分泌する膵臓が肥大し、機能も亢進してインスリン分泌を高めることが最近分かってきました。しかし、腎障害に対する長期的運動の効果やそのメカニズムについては、あまり分かっていませんでした。生体内での一酸化窒素^{注2}は血管拡張作用により血圧を下げたり、抗酸化作用などによって心臓や血管を保護することが知られていますが、腎臓の保護作用にも関与していることが分かっています。また酸化ストレスや高血糖による糖化ストレスが糖尿病性腎症進展に寄与していることも分かっていました(図1)。

そこで我々は、代表的な2型糖尿病肥満モデルラット(Zucker diabetic fatty rat)を使い、トレッドミルを用いて長期的運動を2カ月間(1日60分、週5日)行い、腎組織の一酸化窒素、酸化ストレスおよび糖化ストレスの変化について調べました。運動の負荷量(速度)は、有酸素運動の最適負荷量である無酸素性作業閾値^{注3}レベルに設定しました。長期的有酸素運動により、アルブミン尿や多尿が抑制され、腎機能が改善しました。腎組織を観察したところ、糸球体^{注4}や血管の障害が改善されていました(図2、3)。また、長期的有酸素運動により、腎内の内皮型および神経型一酸化窒素合成酵素^{注5}が増強していました。一方、酸化ストレスと糖化ストレスのマーカーは軽減していました。これらの結果から、2型糖尿病肥満に対する長期的有酸素運動は、一酸化窒素の増強、酸化ストレスと糖化ストレスの軽減を介して、腎障害を改善することが分かりました。

【用語説明】

注1. 2型糖尿病: 中高年に多く、運動不足や肥満などにより血糖が高くなり、血糖を下げるインスリンの効果が徐々に悪くなる病気です。一方1型糖尿病は子供や若い人に多く、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞が機能しないことが原因で高血糖になる病気です。メタボリック症候群の糖尿病は2型糖尿病を指します。

注 2. 一酸化窒素 (Nitric Oxide; NO) : アミノ酸の L-アルギニンを基質として NO 合成酵素 (NOS) により生成される窒素酸化物の一種で、生体内では血管拡張や抗酸化作用を有し、降圧や臓器保護に関っています。

注 3. 無酸素性作業閾値 : 一般に AT (Anaerobics Threshold) と呼ばれ、有酸素運動から無酸素運動に切り替わる変換点のことで、有効な有酸素運動の負荷量設定のための指標とされています。センサーの付いたマスクを口に装着して運動し、呼気を分析する心肺運動負荷試験により求めます。本研究ではラット用の心肺運動負荷試験装置を用いて分析しました。

注 4. 糸球体 : 左右の腎臓に 100 万個ずつ程度存在する毛細血管の毛玉のような球状の小体で、血液中の老廃物がここで濾過 (ろか) され尿細管に流し込まれて尿が生成されます。糸球体濾過量は腎機能の指標とされています。糖尿病では進行するとこの糸球体が障害されて濾過作用が低下します。

注 5. 一酸化窒素合成酵素 (NOS) : NOS には数種類あり、主に内皮型 NOS (eNOS)、神経型 NOS (nNOS) および誘導型 NOS (iNOS) が知られています。eNOS と nNOS は細胞内に常在してそれぞれ主に血管拡張と細胞間情報伝達に関与していますが、iNOS は炎症やストレスにより誘導されます。本研究では、長期的有酸素運動により腎臓の eNOS と nNOS 蛋白発現が増強しました。

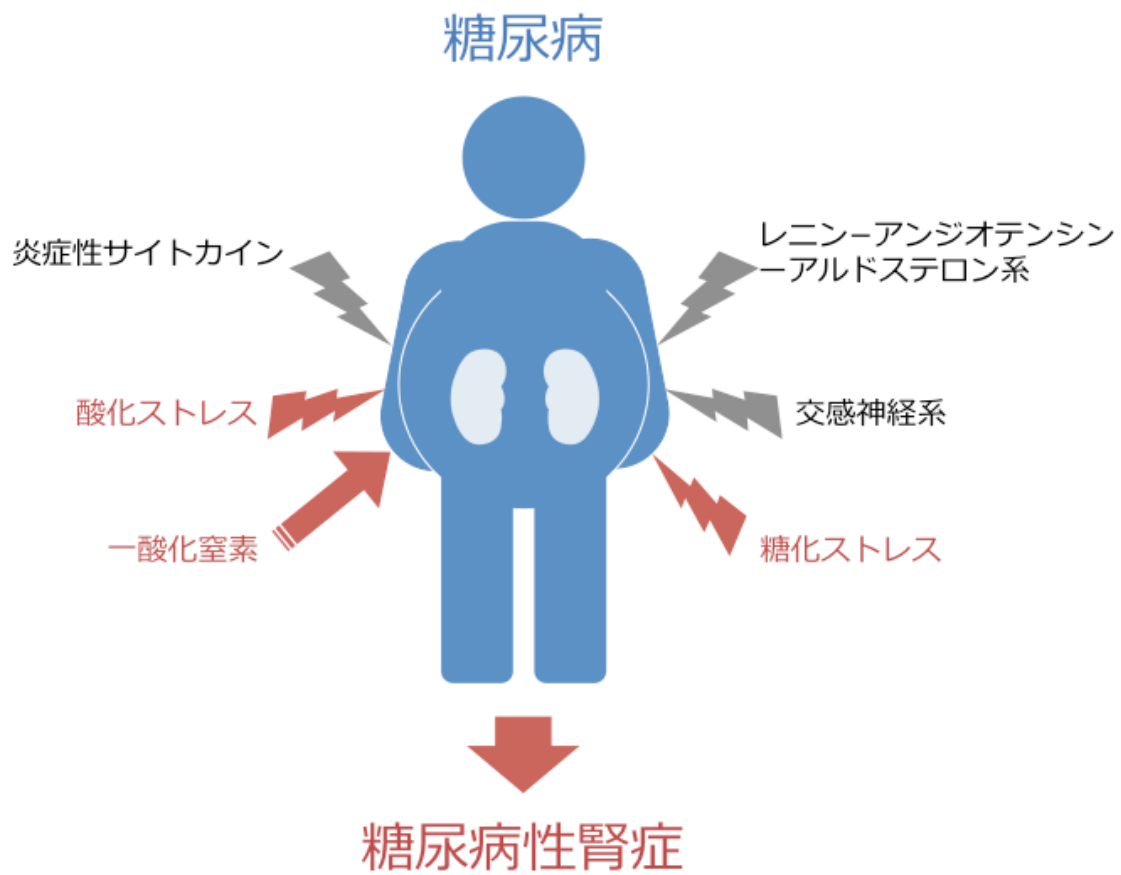
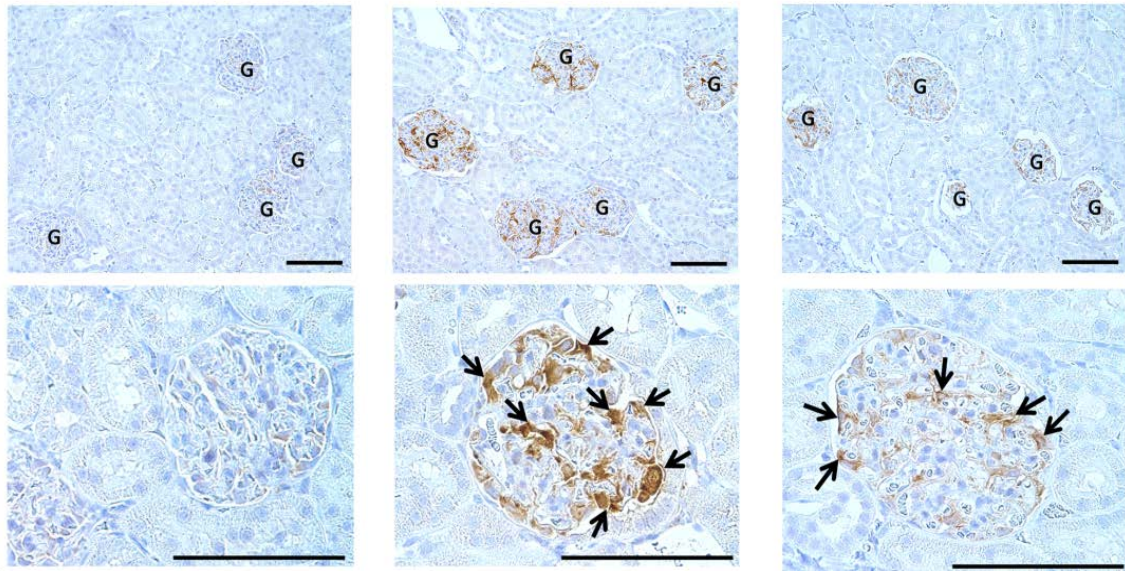


図 1. 糖尿病性腎症に関する主な因子

主に一酸化窒素は増強すると腎症抑制（改善）に働き、その他は腎症進展（悪化）に寄与します。本研究では、長期的有酸素運動により、一酸化窒素合成酵素が増強し、酸化ストレスと糖化ストレスは軽減することが分かりました（赤字）。



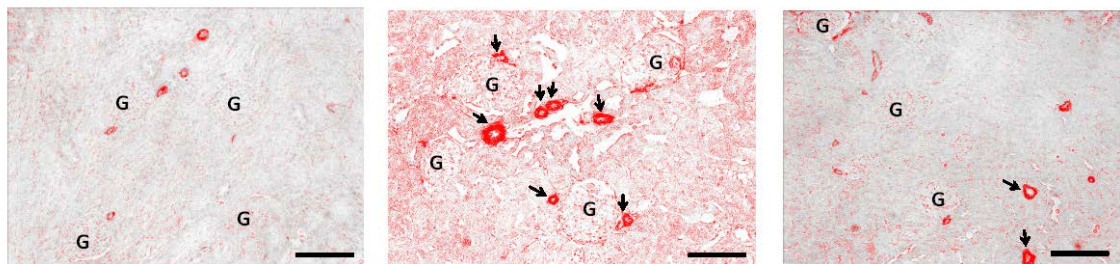
やせラットの腎臓

糖尿病肥満ラットの腎臓

運動した糖尿病肥満ラットの腎臓

図 2. 長期的有酸素運動による腎糸球体障害改善効果

濃い茶色に染まっている部分（矢印）は糸球体障害を示しています。G は糸球体、黒棒は $100\mu\text{m}$ のスケールを示します。



やせラットの腎臓

糖尿病肥満ラットの腎臓

運動した糖尿病肥満ラットの腎臓

図 3. 長期的有酸素運動による腎血管障害改善効果

濃い赤色に染まっている部分（矢印）は血管障害（線維化*）を示しています。G は糸球体、黒棒は $100\mu\text{m}$ のスケールを示します。* 線維化：厚く固くなること。

【論文情報】

タイトル: Chronic Running Exercise Alleviates Early Progression of Nephropathy with Upregulation of Nitric Oxide Synthases and Suppression of Glycation in Zucker Diabetic Rats (和訳: 長期的走行運動は一酸化窒素合成酵素の増強と糖化抑制を介して Zucker diabetic ラットの早期腎症を緩和する)

著者名: Daisuke Ito†*, Pengyu Cao, Takaaki Kakihana, Emiko Sato, Chihiro Suda, Yoshikazu Muroya, Yoshiko Ogawa, Gaizun Hu, Tadashi Ishii, Osamu Ito, Masahiro Kohzuki, Hideyasu Kiyomoto (†first and *corresponding author)

(日本語名: 伊藤大亮†*, 曹 鵬宇, 柿花隆昭, 佐藤恵美子, 須田千尋, 室谷嘉一, 小川佳子, 胡 巧尊, 石井 正, 伊藤 修, 上月正博, 清元秀泰, (†筆頭著者, *責任著者))

掲載誌名: *PLOS ONE*

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科 宮城地域医療支援寄附講座

助教 伊藤 大亮 (いとう だいすけ)

電話番号 (FAX 番号): 022-273-6289

Eメール: dairyoub4@hotmail.co.jp

教授 清元 秀泰 (きよもと ひでやす)

電話番号 (FAX 番号): 022-273-6289

Eメール: kiy@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科 医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: hinada@med.tohoku.ac.jp