

(続紙 1)

京都大学	博士 (人間・環境学)	氏名	宮本 俊朗
論文題目	CLINICAL APPLICATION OF ELECTRICAL MUSCLE STIMULATION FOR TYPE 2 DIABETES WITH EXERCISE INTOLERANCE (低運動耐容能を特徴とする2型糖尿病患者に対する骨格筋電気刺激の臨床応用)		
(論文内容の要旨)			
<p>2型糖尿病患者の罹患率は年々増加しており社会的問題となっている。2型糖尿病における食後高血糖は心血管死の独立した危険因子であることから、糖尿病治療において、食後血糖値のコントロールが重要視されている。運動療法は糖尿病治療の中心であるが、低運動耐容能は2型糖尿病患者に特徴的であり、推奨される運動を実施できない患者が多く存在する。近年、骨格筋電気刺激が、運動弱者に対する運動療法の代替的手段として注目されており、臨床応用が期待されている。本学位申請論文は、2型糖尿病患者における骨格筋電気刺激の食後血糖値への効果とその有効性の性差を検証すること、さらに神経・筋活動、筋酸素動態が2型糖尿病患者の低運動耐容能に与える影響を検証することを目的とした。</p> <p>まず、2型糖尿病患者の食後血糖値に骨格筋電気刺激が与える影響を検証するため、2型糖尿病男性患者11名に対して、食後30分後より30分間の骨格筋電気刺激を大腿、臀部に実施した。比較検討は、食前、食後の血液データ、呼気ガスデータにて行った。その結果、骨格筋電気刺激により、食後120分後においても血糖値が有意に低下し、乳酸、呼吸商も高値を示した。本研究結果により、骨格筋電気刺激による解糖作用が食後血糖の上昇を抑制することが示唆された。次に、電気刺激に対する食後の代謝反応に性差があるかどうかを検証するため、2型糖尿病の男性11名、女性8名を対象として比較検討を行った。電気刺激の強度は男女同一酸素摂取量で設定し、食前、食後の血液データ、呼気ガスデータを比較した。男性では、食後血糖値の上昇が抑制されたが、女性においては有意差を認めず、遊離脂肪酸の有意な低下が認められた。また、電気刺激による乳酸、呼吸商の上昇は男性より女性で有意に低値を示した。本研究結果より、骨格筋電気刺激の代謝反応において性差が存在し、男性より女性で解糖作用が低く、糖代謝よりも脂質代謝が優位となることが示唆された。</p> <p>一方、2型糖尿病において、運動耐容能の低下は特徴的であるが、根本的にはその原因は明らかとなっていない。そこで、運動単位の動員様式、骨格筋酸素抜き取り能力が低運動耐容能に与える影響について検討した。</p> <p>まず、2型糖尿病患者9名、年齢を一致させた健常者9名を対象に、持続的筋</p>			

収縮中において、多チャンネル筋電図計を用いた筋活動分布パターンの比較を行った。糖尿病患者における筋内活動のエントロピーは有意に低値を示し、また、時間的変化に対する相関係数が高い値を示した。本研究結果より、2型糖尿病患者における持続的筋収縮では、限局的な部位を収縮し続けることが明らかとなった。時間経過に伴う、活動分布変化が大きい程、筋疲労が生じにくいとされているため、2型糖尿病患者における筋内活動分布の変化が運動耐容能の低下に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

次に、骨格筋における酸素抜き取り能力を比較するため、2型糖尿病患者10名、年齢を一致させた健常者11名を対象として、漸増負荷運動を実施した。漸増運動中、呼気ガスデータ、心拍数、筋赤外線分光法による脱酸素化ヘモグロビンの測定を行い、比較検討を行った。2型糖尿病患者では、呼気ガス分析から求めた換気性作業閾値が低値を示し、漸増負荷に伴う脱酸素化ヘモグロビンの上昇が健常者より早期に鈍化した。本研究結果より、2型糖尿病患者における骨格筋の酸素抜き取り能力の低下が、運動耐容能低下の一要因になることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

運動は、糖尿病、肥満症や高血圧症などの生活習慣病の病態改善や予防に重要な役割を担っている。しかしながら、高齢化社会を迎えた今日、寝たきり患者や慢性的な運動不足者、体力の低下した人々、あるいは過度の肥満や整形外科的疾患などのために、有酸素運動を十分に行えない人々が多数存在する。さらに、加齢に伴う運動不足は骨格筋糖代謝を著しく低下させるため、糖尿病発症の大きな原因となっている。心血管系合併症などの臓器障害により、運動制限を必要とする患者も多く認められる。このような人々は、身体の不活動がもたらす不利益を甘んじて受けなければならない状況にあり、筋委縮の予防・改善のレジスタンス運動や糖代謝、エネルギー代謝を亢進させる有酸素運動の代償となる運動方法の開発が早急に望まれる。申請者は骨格筋電気刺激の手法を用い、糖尿病患者を対象に他動的運動療法を確立し、臨床応用に繋げることを目的として一連の研究を行ったもので、国内外での研究はほとんどないのが現状である。

本博士学位申請論文は、1) 2型糖尿病患者の食後高血糖に対する骨格筋電気刺激の効果の検証、2) 糖尿病患者に対する骨格筋電気刺激効果の性差の検討、3) 糖尿病患者の低運動耐容能に対する筋活動電位と筋内酸素取込・利用動態の解析から得られた研究成果及び考察から構成されている。

第一の研究では、同一の糖質、タンパク質、脂質、エネルギー量の試験食摂取後の安静状態と比較して、食後30分間の大腿、臀部の骨格筋電気刺激により血糖値、血中インスリン濃度が有意に減少し、糖代謝の促進を示唆する血中乳酸濃度と呼吸商の有意な増加を認めた。この研究は骨格筋電気刺激を用いた他動的運動療法により糖尿病患者の食後高血糖の抑制効果を世界で初めて示したもので、国際糖尿病協会(International Diabetes Federation)の機関誌、**Diabetic Research and Clinical Practice (96:306-312, 2012)**にすでに掲載され、高い評価を受けている。

第二の研究では、上述した骨格筋電気刺激の食後高血糖抑制効果の性差の有無を検討したものである。女性の糖尿病患者は一般的に男性患者より骨格筋の絶対量や筋組成の違いによる糖・脂質代謝亢進機序が異なる可能性が先行研究により指摘されていた。そこで、年齢、糖尿病罹患歴をマッチさせた男女性に対し、骨格筋電気刺激によるエネルギー消費レベルが同一になるように酸素消費量を呼気ガス分析により定量し、糖代謝、脂質代謝、血中インスリン濃度の時間的変化を比較検討した。その結果、女性患者では同一酸素消費レベルの骨格筋電気刺激において男性よりも血糖降下作用が低く、遊離

脂肪酸の利用が有意に高いことが明らかとなった。この研究成果は今後の骨格筋電気刺激の臨床応用における性差の存在を考慮する必要性を示唆するもので、重要な知見であると考えられる。

第三の実験では、糖尿病患者の低運動耐容能の原因を電気生理学的手法と筋内酸素取込・利用動態から詳細に検討を加えたものである。2型糖尿病患者と年齢、性、身長、体重をマッチさせた健常者を対象に、低レベルの膝伸展筋力の発揮時に最新の64チャンネル筋電図を連続記録し、神経・筋で構成される運動単位の活動動態を比較検討した。その結果、糖尿病患者では、筋収縮の持続時間に対して運動単位の活動が健常者と異なり、局所的に起こることが明らかになった。このことは、同一強度の筋収縮を持続した場合、局所的に運動単位活動が継続することになり、結果として筋疲労を惹起する可能性を示唆するものである。従来、糖尿病患者の低運動耐容能は運動中の糖代謝やエネルギー基質利用能などの観点から論じられてきたが、この研究により、健常者とは異なる神経・筋活動が直接、患者の低運動耐容能に関与している可能性が明らかとなった。これらの新知見は国際糖尿病協会の機関誌 **Diabetic Research and Clinical Practice (97:468-473, 2012)** にすでに掲載され高い評価を受けている。さらに、申請者は低運動耐容能の機序を解明するため、近赤外線分光法を駆使して、運動負荷時の筋内酸素取込・利用動態について詳細に検討を加えた。その結果、健常者と比較して、糖尿病患者では無酸素性作業閾値が低く、脱酸素化ヘモグロビンの上昇が早期に鈍化した。つまり、低運動耐容能は筋酸素供給ではなく、酸素利用能力の低下に依存していることも明らかとなった。

このように本博士学位申請論文は2型糖尿病患者への新たな運動療法の一つとして骨格筋電気刺激という斬新な手法を用い、糖尿病患者の食後高血糖の抑制効果、その性差の存在、低運動耐容能の生理学的機序を明らかにしたもので、基礎研究としても臨床研究としても、その成果は非常に高く評価できるものである。これら一連の研究は、糖尿病患者や健常者がどのような基本的機能を持つかを解明し、その人間が共同体をなして共生を目指す存在であることを究明する共生人間学専攻の目的にふさわしい内容を備えたものと言える。

よって、本学位申請論文は、博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また平成25年1月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降