

論文審査の結果の要旨

申請者名 佐伯 香織

運動療法は、ヒトの糖尿病患者において血糖コントロールや脂質代謝の改善およびインスリン感受性の増加に寄与することが明らかとなっており、合併症予防や余命延長に繋がることから食事療法と共に基本治療の1つとして確立されている。しかし、運動による血糖の変化はそのときの血糖値やインスリン投与などに影響を受けるため、運動による血糖変化を把握し、食物摂取やインスリン量の調整および運動内容の変更を検討しなければならない。さらに食事内容や食事時間によっては運動中に低血糖や消化吸収遅延などの様々な弊害を引き起こすことも報告されており、食事と運動両者の相互関係を把握することは重要と考えられている。しかし、このような研究報告はほとんどがヒトの糖尿病患者を対象としたものであり、犬での報告は無くその効果は十分解明されていない。本研究は、糖尿病犬に対する運動療法の適応を目的とし、糖尿病犬に対する運動実施の有用性と食事との関連性を検討したものである。

第2章では、基礎的研究として犬における運動を実施する際の最適な運動強度について検討を行っている。糖尿病患者にとって運動療法を安全に効果的に行うためには運動強度の管理が重要となる。運動は、有酸素運動と無酸素運動の大きく二つに分類することができ、糖尿病予防や管理としての運動の場合は、高血糖の是正や肥満解消などの効果が得られることから、有酸素運動を行うことが推奨されている。ヒトでは運動強度の目安を把握するために様々な指標を用いているが、簡便で低侵襲的かつ客観的な測定法として、心拍数、血中乳酸濃度および歩数が現在幅広く利用されている。そこで本章では、異なる時速(0 km/h(運動開始前)、6 km/h、8 km/h、13 km/h、16 km/h)下における30分間の運動が、心拍数、血中乳酸濃度および歩数変動に与える影響を調査し、犬の運動指標としての有用性やその変動より運動強度を検討している。

結果、心拍数と血中乳酸濃度は犬においてもヒトと同様、運動強度を示す指標

として利用可能であることを明らかとした。さらに両者の値や変動より、犬での有酸素運動の設定や糖尿病犬への適応強度を算出した。

これらの結果は、犬における運動に関する研究の基本となる有用なデータであり、さらに容易に測定が可能であることから、臨床応用や飼い主指導に繋がり、動物の健康管理を行う際の大事なツールになりえる基礎的研究である。

第3章では、第2章にて得られた運動指標を用い、糖尿病犬に対する適切な運動強度下（本章では乳酸濃度が上昇しない時速の中でも最も低速度である時速 6 km/h を利用）での運動を1ヶ月間継続して実施し、血液学的および分子レベルにおける影響より、糖尿病犬に対する運動効果を検討している。

結果より、糖尿病犬に対する1ヶ月間の継続運動実施は、インスリン投与後12時間の血糖値日内変動の低下や糖尿病の長期血糖コントロールマーカーであるGAの有意な低下をもたらし、運動実施が糖尿病犬の血糖コントロール改善に寄与することを明らかとした。また他の血液生化学検査項目では、運動を継続することでCKおよびLDHの上昇抑制が観察され、繰り返し運動によるトレーニング効果が運動実施時に損傷する筋肉量の低下などに寄与している可能性を明らかとした。さらにNEFAの有意な低下やアディポネクチンの上昇を認めており、脂質代謝を改善させる効果があることも明らかとした。また実験期間中、糖尿病患者にとって最も危険である低血糖症やケトアシドーシスなどの合併症も観察されず、ケトン体の一種である3ヒドロキシ酪酸(3-HB)の血中濃度に変動が認められなかったことから、適切な強度下での運動実施はヒトと同様犬においても、糖脂質代謝を改善させることを明らかとした。

ヒトでは運動による骨格筋への糖取り込み作用は、インスリンとは独立した経路を介することが知られている。これはエネルギー消費によって生じる運動筋内での生化学的変化(AMP/ATP比の上昇、クレアチン/クレアチニンリン酸化比の上昇)に反応してAMPKが活性化することで生じると報告されており、運動実施の際のターゲット遺伝子として現在様々な研究が進められている。しかし、糖

尿病犬における報告は少ない。そこで第2節では運動実施がインスリンシグナルや糖・脂質代謝関連遺伝子の発現量に及ぼす影響を検討している。

結果より、全ての測定項目において有意差は認められなかったものの、インスリンシグナルでは IRS-1 で運動後 1.52 倍、PI3-K では 1.73 倍、AKT2 では 1.5 倍の上昇を認め、糖・脂質代謝関連遺伝子では AMPK で運動後 1.54 倍、GLUT4 で 1.4 倍、UCP3 で 1.62 倍の上昇、ACC では 0.8 倍の低下を認めた。これは、運動刺激がインスリン作用とは異なる経路で糖取り込みを起こすことに加え、インスリンシグナルそのものを活性化させる可能性を明らかにした。

これらの結果は、糖尿病犬に対する運動実施が糖尿病管理を行う上で有用な手段となり得ることを証明したデータであり、今後、運動実施が新たな治療戦略として臨床応用される基盤となる結果であると考えられる。

糖尿病患者に対する運動による血糖変動は、運動前の血糖値やインスリン投与だけでなく、食事内容や食事時間によっても低血糖や消化吸収遅延など、様々な弊害を引き起こすことが報告されている。犬においても食後に猟を行った猟犬において低血糖と思われる意識障害が報告されるなど、食事と運動の間には何らかの時間的關係性が存在すると考えられる。そこで第4章では、正常犬および糖尿病犬に対する運動と食事の關係性を検討することで前章では明らかとされなかった両者の相互關係を明らかにしている。

第1節では、運動実施前の糖摂取がどのような影響を及ぼすか検討している。結果より、血中グルコースおよびインスリン濃度上昇時の運動実施は、活動筋への糖取り込み作用とインスリン作用とが合わさり、血中グルコース濃度の急激な低下を引き起こし、低血糖のリスクを増大させることを明らかとした。

第2節では、食後1～5時間と運動開始時間が異なる場合の糖・脂質代謝に及ぼす影響を検討している。結果より、食後1時間～4時間経過後の運動は、血中グルコース濃度の急激な低下やリバウンド現象を引き起こすこと

を明らかとした。また、食後 1、2 時間経過後の運動は、摂取した食物の消化吸收遅延を引き起こす可能性を明らかとした。さらに食後 5 時間経過後の運動は、運動開始直前のグルコース、インスリン濃度共に安静値を示しており、血糖値の低下や消化吸收遅延が認められないより安全に運動実施が可能な時間であることを明らかとした。

第 3 節では、これまでの結果を元に、糖尿病犬に対し食後 6 時間経過および 8 時間経過後に運動を実施し、糖脂質代謝に与える影響を検討している。結果より、食後 6 時間が経過しているにも関わらず、糖尿病犬では運動後、血糖値の低下が認められており、運動後の血糖変動は、食事よりも外部から皮下投与しているインスリンに大きく影響することを明らかとした。本研究では、血糖値の低下が小さく、また運動後のエネルギー供給も効率良く行えていたことから、食後 8 時間以降に運動を実施することが糖尿病犬にとって良い運動時間であると示唆した。

これらの結果は、運動と食事の時間的関係性を明らかとするものであり、より効率良く、身体への悪影響無しに運動を実施できる時間の設定を可能とした重要な研究である。糖尿病犬への応用は、症例数が 2 症例と少なく個体差も生じたため、さらなる検討が必要であると考えられたが、本研究結果は次の研究課題への基盤であり、糖尿病罹患犬を飼育している飼い主への指導や、動物看護師として食事指導のみならず運動指導を含めた糖尿病管理を可能とする有用な知見であると考えられる。

以上のように、本論文は犬の運動実施時における最適な運動強度や栄養学的に有用な運動実施時間を明らかとしただけでなく、糖尿病犬を用いた臨床応用へと結びつけ、疾患動物に対する運動実施の有用性を明らかとしたものであり、学術上、応用上および動物看護福祉の観点からも貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医保健看護学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。