

低エネルギーのショートレンジ紫外線 LED 照射が 老化マウスのオステオサルコペニアを予防することを発見

名古屋大学医学部附属病院のリハビリテーション科 西田 佳弘(にしだ よしひろ) 病院教授、整形外科 牧田 和也(まきだ かずや) 医員らの研究グループは、発光ダイオード(LED)を用いたショートレンジ*1の紫外線(UV)を低エネルギーで副作用少なく照射することで老化マウスモデルにおいて血清ビタミンDレベルを増加させ、オステオサルコペニアを予防したことを明らかにしました。

オステオサルコペニアは骨が減少する骨粗しょう症と筋肉が減少するサルコペニアをともに発症している状態を表す概念で、社会の高齢化に伴い現在増加しつつある病態の一つです。ビタミンDは骨の代謝に必要な不可欠であるのみならず、サルコペニアの予防にも有用である可能性が報告されています。しかしながら、多くの高齢者では十分なビタミンDを摂取できていないことが問題となっています。そのため、研究グループでは低エネルギーのUV-LEDの照射がビタミンDの効果的な供給方法になるのか、また、オステオサルコペニアの治療につながるかを調査しました。

まず副作用の少ないUVの照射方法を設定するため、ビタミンD欠乏マウスに対してUVの強さを段階的に変動させて照射することで、生体への有害作用が最も少なく、ビタミンDの供給に有効なUV-LEDの照射条件を決定しました。次に決定した照射条件で、老化マウスモデルに対してUV-LEDを照射しました。その結果、UV-LEDを照射したマウスは照射しなかったマウスよりも血液中のビタミンDの値が増加しており、骨密度と筋力・筋肉量も増加していることを確認しました。さらに照射した部分の皮膚を解析したところ、UV照射による重大な損傷は認められませんでした。

この研究結果はビタミンDを安全かつ効率的に供給し、骨粗しょう症とサルコペニアを同時に予防するための新しい治療機器の開発につながる成果です。

本研究結果は、国際科学誌「Scientific Reports」(英国時間2020年7月17日付の電子版)に掲載されました。

ポイント

- マウスにおいてショートレンジ UV-LED がビタミン D を効果的に供給する最小の照度・線量を設定した。
- ビタミン D 欠乏・老化マウスモデルにおいてビタミン D の供給効果を認め、骨密度と筋力・筋量の増加を認めた。
- UV-LED 非照射部の皮膚において重大な損傷を認めなかった。

1. 背景

オステオサルコペニアは骨が減少する骨粗しょう症と筋肉が減少するサルコペニアをともに発症している状態を表す新しい疾患概念です。特に先進国で高齢者の日常生活動作（ADL）低下の原因として深刻な社会問題となっている病態で、サルコペニアにおいては未だ有効な治療薬は開発されていません。

ビタミン D は骨の代謝に必要不可欠であるのみならず、サルコペニアの予防にも有用である可能性が報告されています。しかしながら、多くの高齢者では十分なビタミン D を摂取できていないことが問題となっており、低コストで安全性の高い高齢者向けのビタミン D 供給手段の確立が望まれています。

研究グループではこれまでにショートレンジ UV-LED 照射がビタミン D 欠乏動物モデルにおける血清ビタミン D の上昇と骨の脆弱性の予防に有効であったことを報告しましたが、その波長と照度は人体に悪影響を及ぼすリスクがありました。そのため、本研究ではビタミン D を効果的に供給するショートレンジ UV-LED の最小照度と最小線量を決定し、さらに決定された低エネルギーの UV-LED 照射方法がビタミン D 欠乏老化促進マウスモデルのオステオサルコペニアを予防できるかの影響を調査しました。

2. 研究成果

①腸ビタミン D を供給する最小の照度・線量の決定

ビタミン D 欠乏食を与えたマウスに 316 nm の UV-LED を照射する予備実験を行いました。まず照射照度を段階的に変えた群を設定し、ビタミン D 供給の得られる最小の照度を決定しました。次に同様に照射線量を段階的に変えた照射実験を行い、最小の線量を決定し本実験の照射条件としました。ビタミン D 欠乏マウスにおいてビタミン D 供給に有効な最小の照度は 0.16 mW/cm²、最小の線量は 1 kJ/m² となりました。

②老化促進マウスモデルにおけるビタミン D、骨密度、筋力、筋量への影響

老化促進モデルマウスを使用し、食餌中のビタミン D の有無、UV 照射の有無により 4 群に分け実験を行いました。ビタミン D コントロール食を与えた後、Vit.D+UV+群と Vit.D-UV+群には予備実験で決定したプロトコルで照射を行いました。血清ビタミン D の値は Vit.D-UV+群

で Vit.D-UV-群より高値を示しました (図 1)。 μ CT^{*2}で測定した骨密度は Vit.D-UV+群で Vit.D-UV-群より高値を示しました (図 2)。ビタミン D が欠乏した時に出現する類骨は Vit.D-UV-群でのみ認めました (図 3)。筋力と筋量は Vit.D-UV+群で Vit.D-UV-群より高値を示しました (図 4)。

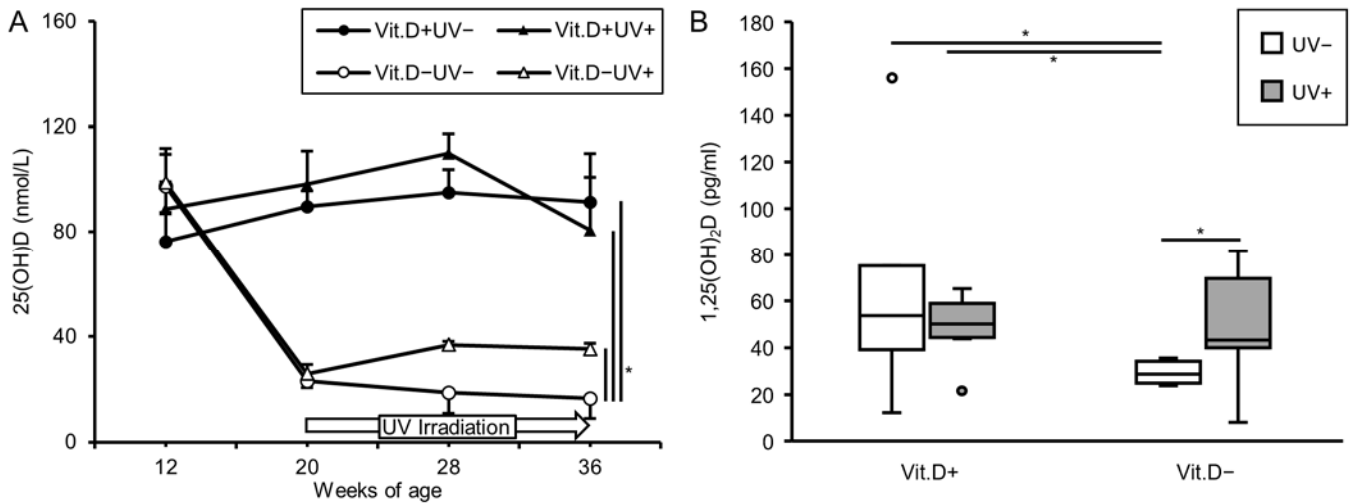


図 1. 各群の血清ビタミン D の値

(A) 12 から 36 週齢にかけての 25(OH)D^{*3} (B) 36 週齢での 1,25(OH)2D^{*4} *p<0.05

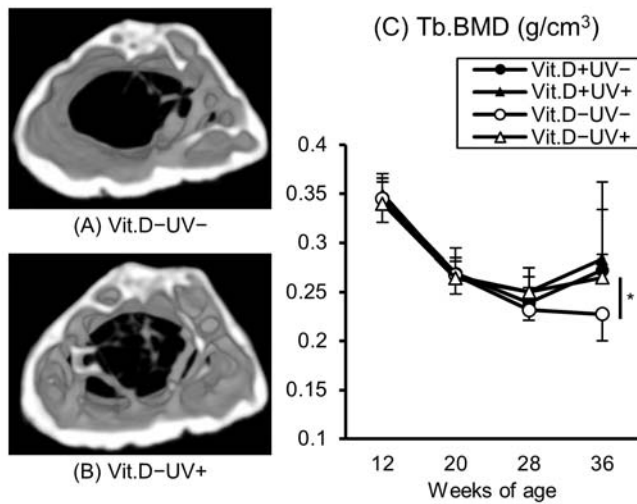


図 2. μ CT による右大腿骨遠位部の骨形態の解析結果

(A) Vit.D-UV-群、(B) Vit.D-UV+群の 36 週齢における 3D モデル

(C) 12 から 36 週齢にかけての骨密度 *p<0.05

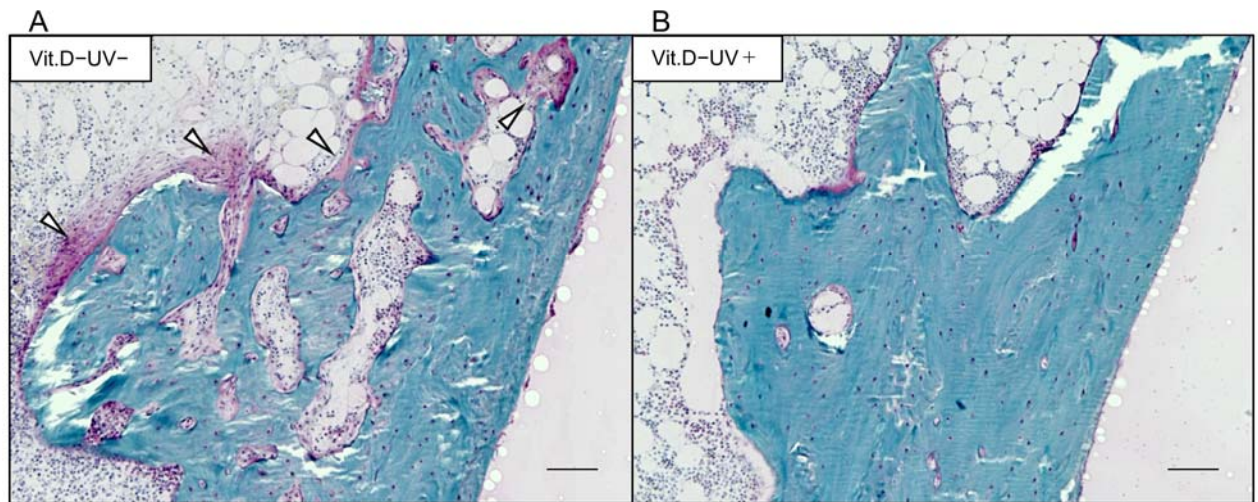


図 3. 36 週齢の左大腿骨遠位部の Villanueva-Goldner 染色^{*5}の結果

白い矢印で示す類骨は (A) Vit.D-UV-群で多数認めるが (B) Vit.D-UV+群ではほとんど見られない。

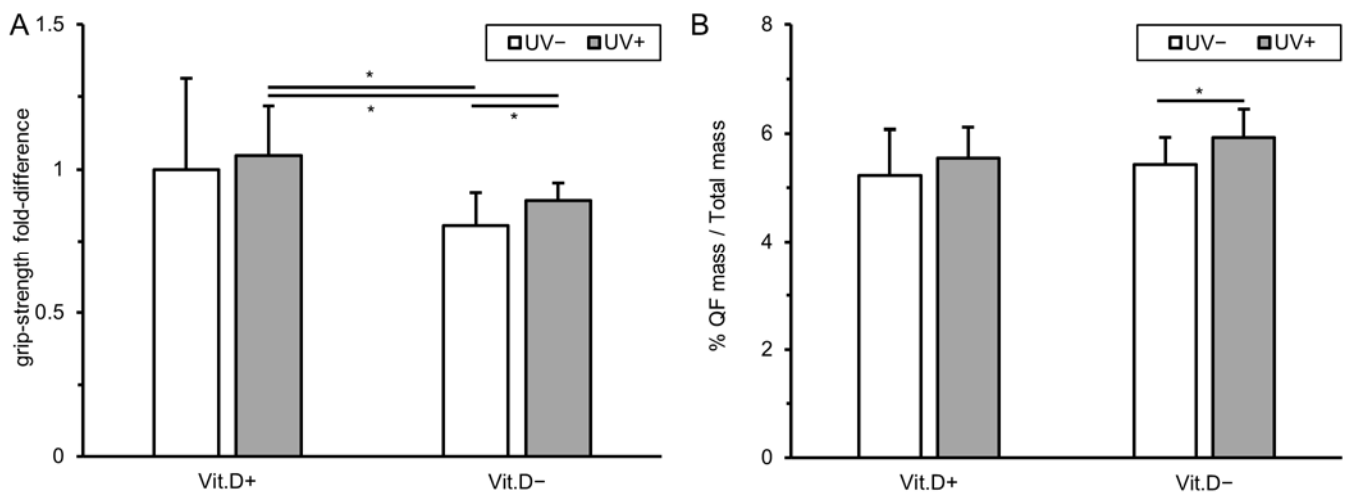


図 4. 36 週齢の握力と右大腿四頭筋の重量の結果

(A) 握力は Vit.D+UV-群を 1.0 として示す。一匹あたり 15 回測定した平均値 * $p < 0.05$

(B) 体重当たり的大腿四頭筋の重量 * $p < 0.05$

③皮膚への影響

低エネルギーの UV-LED 照射後の皮膚組織には UV 照射後の炎症による皮膚の肥厚はなく、UV-群と比較して、重大な損傷は認めませんでした (図 5)。

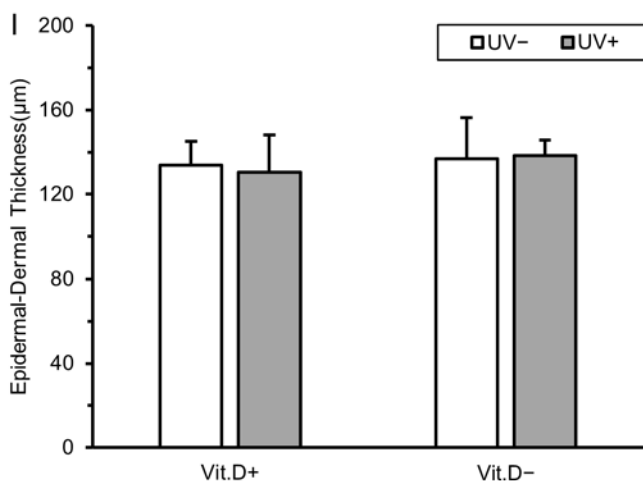
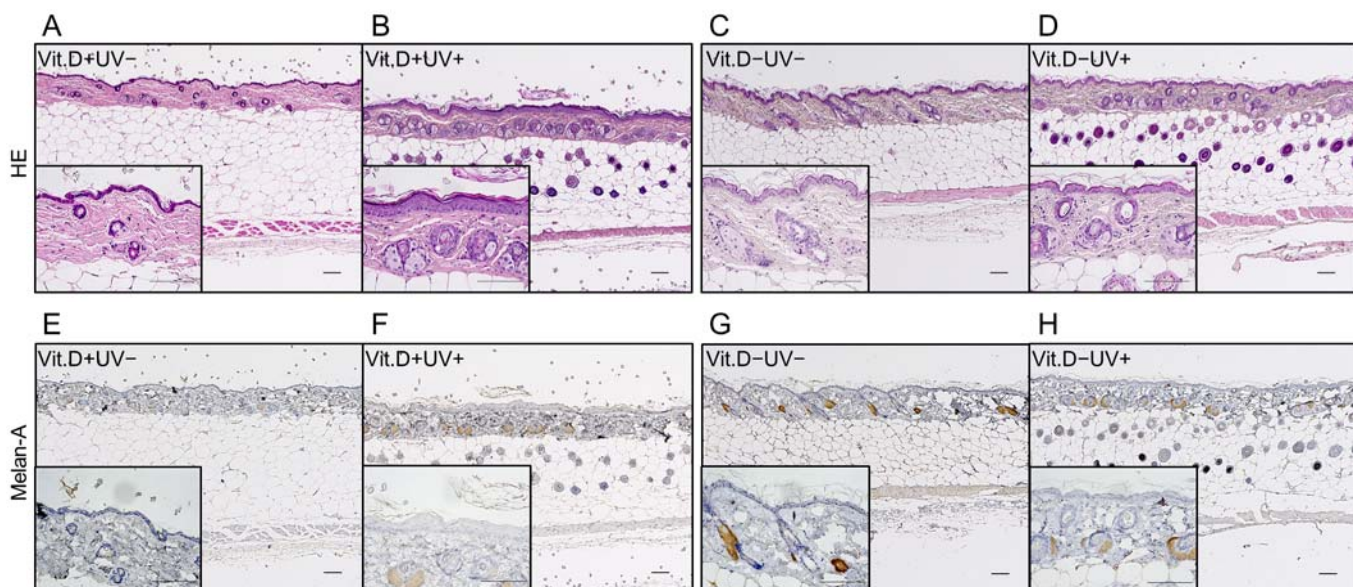


図 5. 36 週齢の非照射部皮膚の組織染色結果

(A—D) HE 染色、(E—H) 抗 Melan-A^{*6} 抗体による免疫染色

(I) HE 染色における表皮および真皮の厚さの計測結果 一匹あたり 30 点測定した平均値

3. 今後の展開

大動物での有効性、安全性への実験を経てヒトへの応用を目指します。研究グループが開発する装着型の UV-LED 照射機器 (図 6) は小型・軽量・省電力であり、経口摂取が困難な施設入所者をはじめ、あらゆる高齢者にとって安全簡便で低コストのビタミン D 供給手段となりうるものです。また、UV-LED 照射機器はオステオサルコペニアのみならず、認知症などのビタミン D 欠乏の是正が治療に有効である他疾患への応用が期待できます。



図 6. カフ型 UV 照射装置

4. 用語説明

※1 ショートレンジ：紫外線の波長が狭い範囲に限定されていることを表します。LEDによるUVの特徴で、目的の紫外線以外の波長をほとんど発光しません。

※2 μ CT：3DでのX線イメージングで極めて微細な構造を評価することができます。

※3 25(OH)D：貯蔵型ビタミンDと呼ばれ、体内のビタミンD量を反映します。

※4 1,25(OH)₂D：活性型ビタミンDと呼ばれ、腎臓などで貯蔵型ビタミンDがこの型に変換されて生理作用を示します。

※5 Villanueva-Goldner 染色：骨のカルシウムを除去しない染色方法の一つで骨の形態や類骨の評価に適しています。

※6 Melan-A：日焼けをしたときなどに増加するメラノサイトで出現するタンパク質です。

5. 発表雑誌

掲雑誌名: Scientific Reports (2020年7月17日付の電子版)

論文タイトル: Low energy irradiation of narrow-range UV-LED prevents osteosarcopenia associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse prone 6

著者: Kazuya Makida¹⁾, Yoshihiro Nishida^{*1)2)}, Daigo Morita¹⁾, Satoshi Ochiai¹⁾, Yoshitoshi Higuchi¹⁾, Taisuke Seki¹⁾, Kunihiro Ikuta¹⁾, Naoki Ishiguro¹⁾

所属: 1) Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

2) Department of Rehabilitation Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68641-8>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Rep_200720en.pdf