

主論文の要旨

Low energy irradiation of narrow-range UV-LED prevents osteosarcopenia associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse prone 6

低エネルギーのショートレンジ UV-LED 照射はビタミン D 欠乏老化促進マウスモデルにおけるオステオサルコペニアを予防する

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 整形外科学分野

(指導：今釜 史郎 教授)

牧田 和也

【緒言】

オステオサルコペニアは骨粗鬆症とサルコペニアの併存を示す新しい疾患概念であり、特に先進国で高齢者の ADL 低下の原因として深刻な社会問題となっている。骨粗鬆症とサルコペニアのいずれもビタミン D の不足が関連すると報告されており、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る。

我々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防止に有効であったことを報告したが、その波長と照度は人体に悪影響を及ぼすリスクがあった。本研究の目的はビタミン 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 UV-LED 照射プロトコルによってビタミン D 欠乏老化促進マウスモデルのオステオサルコペニアへの影響を調査することである。

【対象及び方法】

予備実験

まず C57BL/6 雌に 12 から 20 週齢までビタミン D 欠乏食を与え 20 から 32 週齢まで 316 nm の UV-LED を照射する予備実験を行った。0.04 から 0.54 mW/cm² まで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た。次に同様に 500 から 4000 kJ/m² まで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た。

本実験

老化促進モデルマウス (SAMP6) 雌を使用し、食餌中のビタミン D の有無、UV 照射の有無により 4 群に分けた (各群 8 匹)。ビタミン D コントロール食を 12 から 20 週齢まで与えた後、Vit.D+UV+群と Vit.D-UV+群には 20 から 36 週齢まで週 2 回の頻度で UV を照射し、Vit.D+UV-群と Vit.D-UV-群には同時間白色蛍光灯の照射を行った。照射条件は予備実験で決定された有効な最小照度、最小線量とした。経時的に体重、体脂肪率を記録し、血清 25(OH)D、大腿骨遠位部の海綿骨密度を μ CT で評価した。照射終了時点での血清 1,25(OH)₂D、肝臓及び腎臓でのビタミン D 代謝酵素の qRT-PCR、大腿骨遠位部の Villanueva-Goldner 染色、大腿骨 3 点曲げ試験、握力、筋重量、照射部皮膚の HE 染色、Melan-A 染色を評価した。統計学的手法には Kruskal-Wallis 検定、Mann-Whitney U 検定を用い $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

予備実験の結果から、0.16 mW/cm²、1 kJ/m² をビタミン D 供給の得られる最小の照度及び線量と決定し、本実験の照射条件とした。Vit.D-UV+群は 12 週から 36 週齢の体重および体脂肪率の変化量が Vit.D-UV-群と比較して有意に低下した (+7.2 vs +10.4 g, $p < 0.05$ 、-8.2 vs -5.0%、 $P < 0.05$)。Vit.D-UV+群の血清 25(OH)D は照射 8 週以降 Vit.D-UV-群と比較して有意に高値であった (35.3 vs 16.6 nmol/L, $P < 0.05$) (Fig. 1)。

照射終了時点での Vit.D-UV+群の 1,25(OH)₂D は Vit.D-UV-群と比較して有意に高値であり (55.1 vs 29.0 pg/ml, p<0.05)、Vit.D+の 2 群と比較すると同等であった (Fig. 1)。Vit.D-UV+群の 25(OH)D 活性化酵素は Vit.D-UV-群と比較して有意に低値であり (0.40 vs 1.00, p<0.05)、Vit.D-UV+群のビタミン D 不活化酵素は Vit.D-UV-群と比較して有意に高値であった (4.33 vs 1.00, p<0.05)。Vit.D-UV+群の大腿骨遠位部の海綿骨骨密度は Vit.D-UV-群と比較して有意に高値であり (0.27 vs 0.23 g/cm³, p<0.05)、Vit.D+の 2 群と同等であった (Fig. 2)。Vit.D-UV-群では Vit.D-UV+群と比較して類骨の増加を認めた (Fig. 3)。大腿骨の力学的強度はすべての群間で有意差を認めなかった。Vit.D-UV+群の握力および大腿四頭筋量は Vit.D-UV-群と比較して有意に高値であった (0.89 vs 0.81, p<0.05, 5.9 vs 5.4%, p<0.05) (Fig. 4)。照射部皮膚の炎症性肥厚は各群間で差を認めず、Melan-A 陽性細胞はいずれの群でも認めなかった。

【考察】

副作用最小化をめざした低エネルギーのショートレンジ UV-LED 照射は SAMP6 においてビタミン D の供給効果、海綿骨密度改善効果、及び筋力筋量改善効果を示した。また、照射部皮膚には重大な損傷を認めなかった。

我々が以前実施した強いエネルギーの UV-LED 照射を実施した研究ではビタミン D 欠乏 SAMP6 においてより多くのビタミン D 供給効果を示し、大腿骨の力学的強度も改善効果を示した。本実験で使用した低エネルギーの UV-LED 照射はビタミン D 供給効果が穏やかであるため、大腿骨強度の差を認めなかったが、より長期に使用することで骨強度の差が得られると期待できる。

ビタミン D 欠乏状態のマウスに対して経口的なビタミン D 投与で筋力筋量を改善したとする過去の報告と同様の結果が UV-LED によるビタミン D 供給でも得られた。UV 照射による筋力筋量の改善を示した報告は本研究が初めてである。

ビタミン D 供給を得られる最小の照度と線量を用いた結果、本実験では照射部皮膚には重大な損傷所見を認めなかった。本実験で使用したプロトコルを WHO の UV インデックスの計算式に適用すると、UV インデックスは約 2—弱い—となり、理論的にも安全な照度と考えられる。

本研究の結果は新たな骨粗鬆症、サルコペニア治療機器開発の基盤となる。UV-LED による安全で効果的なビタミン D 供給手段は、特に施設入所し日光浴の困難な高齢者を中心に先進国における高齢社会のオステオサルコペニア治療に資するものである。

【結論】

低エネルギーのショートレンジ UV-LED 照射によりビタミン D 欠乏老化促進マウスモデルで重大な皮膚の損傷なくオステオサルコペニアの治療効果を得た。