

# 論文内容要旨

## 論文題目

末梢筋交感神経活動の活動電位を用いた糖尿病性神経障害の評価  
及びアルドース還元酵素阻害剤の効果に関する基礎的検討

所属部門： 分子疫学部門

所属講座： 生命情報工学講座

氏名： 新澤 剛

## 【内容要旨】(1,200字以内)

糖尿病性神経障害の臨床での診断方法には、腱反射テストや、電気刺激による神経伝導速度の検査等があるが、これらは神経活動を直接的には評価していない。交感神経系の自発的な神経活動（バースト頻度）を利用して神経障害を評価したときに、1型糖尿病患者の活動の低下が観測できるかどうかについては議論がある。バーストは複数線維からの数個の活動電位によって構成されており、バースト頻度の低下は、活動電位（AP）の減少はもとより、神経障害によっていくつかの線維の信号伝導が遅延し、バースト性を保てなくなったこと等も考えられるが、活動電位の発現頻度を用いればより正確に評価できる可能性がある。また、糖尿病性神経障害改善薬であるアルドース還元酵素阻害剤（ARI）の効果についてはこれまでに多くの報告があるが、そのほとんどが神経伝導速度の計測、または細胞内のソルビトール濃度の測定によって評価されており、神経活動を直接評価した報告は極めて少ない。

そこで本研究では、健常（Normal 群）及びストレプトゾトシン投与によって糖尿病性の神経障害を誘発したラット（STZ 群）からマイクロニューログラム法を用いて片側後肢坐骨神経内より交感神経信号を導出し、静脈内グルコース負荷（IVGA）を行い、そのときの交感神経活動をバースト及び活動電位発現頻度で評価することによる神経障害評価の基礎的検討を行った。さらに、ストレプトゾトシン投与ラットに ARI を投与し（STZ+ARI 群）、同様の評価手法を用いて ARI の効果も検討した。

その結果、IVGA 後のバースト頻度には 3 群全てで変化が観られなかったが、総 AP 発現頻度は、Normal 群では増加した ( $P < 0.01$ ) のに対し、STZ 群及び STZ+ARI 群ではほとんど変化がなかった。また、IVGA 直前（定常状態）の総 AP 発現頻度は、STZ 群が Normal 群よりも有意に低く ( $P < 0.05$ )、STZ+ARI 群は Normal 群に近かった。さらに、振幅別に AP をグループ化して IVGA 後の発現頻度の変化を調べたところ、Normal 群では「増加」する振幅グループが 46% と最も多かった一方で、STZ 群及び STZ+ARI 群では「増加」のグループが両群とも 17% まで減少していた。すなわち、活動電位を用いた糖尿病性神経障害の評価法として、定常状態及びグルコース投与に対する反応性の両者において可能性が示された。また、糖尿病性神経障害に対する ARI の効果は、グルコース投与に対する反応性よりも、定常状態における活動の差として評価できる可能性が示唆された。

平成 22 年 1 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 新澤 剛

論文題目： 末梢筋交感神経活動の活動電位を用いた糖尿病性神経障害の評価及び  
アルドース還元酵素阻害剤の効果に関する基礎的検討

審査委員：主審査委員 中村 孝夫



副審査委員 鈴木 匡子



副審査委員 佐藤 慎哉



審査終了日：平成 22 年 1 月 21 日

### 【 論文審査結果要旨 】

糖尿病患者の交感神経系神経活動（バースト頻度）に健常者との差が存在するかどうかについては議論がある。バーストは複数線維からの活動電位（AP）群によって構成されているので、AP自体の発現頻度を用いる方がより正確に評価できる可能性がある。

そこで本研究ではまず、ストレプトゾトシン投与によって糖尿病性神経障害を誘発したラット(STZ群)の末梢交感神経信号をマイクロニューログラム法で導出し、静脈内グルコース投与 (IVGA) を行って健常群との交感神経活動の差を検討した。その結果、定常状態のバースト頻度には差が見られなかったが、STZ群のAP発現頻度は健常群よりも有意に低かった。バースト頻度にはIVGA後にも群間差が観られなかったが、AP発現頻度は健常群では増加したのに対し、STZ群ではほとんど変化がなかった。さらに振幅別にAPをグループ化してIVGA後の発現頻度の変化を調べたところ、上記を支持する結果が得られた。これらの結果から、定常状態及びグルコース投与に対する反応性の両者において、APを用いた糖尿病性神経障害評価の可能性が示された。

次に糖尿病性神経障害改善薬であるアルドース還元酵素阻害剤 (ARI) の効果について、ストレプトゾトシン投与ラットにARIを投与して上記手法で検討したところ、AP発現頻度は健常群に近かったが、IVGA後の増加は見られず、糖尿病性神経障害に対するARIの効果は限定的で、定常状態における活動の差として評価できる可能性が示唆された。

本研究は、マイクロニューログラム法で測定したAPの発現頻度で糖尿病性神経障害が評価できる可能性を動物実験で初めて示唆するとともに、ARIの効果の評価結果も合わせて示している。本審査委員会では、本研究が重要な新知見を与えるなど学問的貢献度が高いことから、本論文が博士の学位を授与するに値するものと判定した。

(800字以内)