OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	糖尿病性神経障害の発生機序に関する研究 : aldose reductase阻害剤 (ONO-2235) を用いたsorbitol代謝異常の検討
Author(s)	畑中, 行雄
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35022
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【25】

氏名・（本籍）	畑中行雄（はたなかいくお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第6967号
学位授与の日付	昭和60年8月2日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	糖尿病性神経障害の発生機序に関する研究－aldose reductase阻害剤（ONO-2235）を用いたsorbitol代謝異常の検討－
論文審査委員	（主査）教授 鎌田 武信 （副査）教授 垂井清一郎　教授 塩谷弥兵衛

論文内容の要旨

（目　的）

糖尿病性神経障害は糖尿病の合併症の中でもっとも高頻度に認められることは広く知られている。しかし，その成立機序の詳細については不明な点が多く，かつ適切な治療法も確立されていない。

近年，Gabbayらは高血糖状態が神経組織内のsorbitolの蓄積をもたらし，神経障害を惹き起こす可能性を提唱しているが，sorbitolの蓄積と神経機能異常，形態的変化との関連についてはなお不明である。

著者はこの sorbitol経路の律速酵素である aldose reductaseの阻害剤を新らたに開発し，本剤を用いて末梢神経の機能障害の発現に sorbitol代謝がいかに関与しているかについて詳細な検討を行なうと共に，sorbitol 代謝是正による神経障害治療法の有用性について検討した。

（方法ならびに成績）

1. 実験動物：体重約250 gのSprague-Dawley系雄ラットにStreptozotocin（以下STZと略す）を経静脈的に投与して糖尿病ラットを作製，250 mg／dl以上の血糖値を示したラットのみを実験に供した。

2. 神経伝導速度の測定：Miyoshiらの方法に準じラット尾部神経を恒温槽下で一定温度（37℃）に保ち，神経伝導速度を測定した。

3. 神経組織内 sorbitol 含量の測定：実験終了時点で坐骨神経を単離，Clements らの方法に準じ酵素法で測定した。

4. 実験プロトコール：

実験Ⅰ．STZ投与前，後12，24時間，2，3，4，13日に血糖値，神経組織内sorbitol 含量を測定，神経伝導速度は3，4，6，13日に測定し，糖尿病発症後早期における神経組織の代謝異常と機能異常

発現との関係を観察した。

実験Ⅱ．STZ投与直後より aldose reductase阻害剤（ARI）を2週間連日経口投与（20mg／kg／day）し神経組織内sorbitol含量の蓄積防止により神経組織の機能異常発現を阻止し得るか否かを検討した。なお，ARIとして新たに開発した(E)－3－Carboxymethyl－5〔(2E)－Methyl－3－phenyl propenyl-idene〕Rhodanine，（ONO－2235）を用いた。

実験Ⅲ．STZ投与後2週間糖尿病ラットを放置，その後，ONO－2235，10ないし40mg／kg／dayを2週間にわたり連日投与し，一旦発現した神経機能異常がARI投与により回復し得るか否かについて検討した。

5. 成績：

実験Ⅰ．血糖値はSTZ投与後約12時間で前値に比し有意の上昇を示し，以後持続的に高値を示した。神経組織内sorbitol含量はSTZ投与後24時間で有意の増加を示し以後漸増した。神経伝導速度はSTZ投与4日で低下傾向を示し，6日で正常対照群に比し有意に低下し以後低下したままであった。即ち，血糖値の上昇後sorbitolの神経組織内の蓄積が始まり，数日遅れて神経機能の異常が出現した。

実験Ⅱ．ARI 投与群，非投与糖尿病群との間に体重，血糖値に有意差は認めず，神経伝導速度はARI投与群では正常対照群と有意差はなかった。神経組織内sorbitol含量はARI投与群で非投与群に比し有意に低値であったが正常上限を越えて上昇していた。これらARI投与群ではsorbitol含量が正常以上に上昇しているにもかかわらず神経機能は正常に保たれていた。

実験Ⅲ．神経伝導速度はARI，10mg／kg／day投与糖尿病群では2週間の投与で非投与糖尿病群に比し有意の改善を示した。ARI，40mg／kg／dayでは1週間の投与ですでに神経伝導速度の有意の改善を示し，ARIの効果に用量依存性が示された。

（総　括）

1. 急性期糖尿病状態では神経組織内のsorbitol蓄積に引き続き神経機能の低下が出現しており両者の間に密接な関係のあることが明らかにされた。

2. 糖尿病状態における神経組織内sorbitol蓄積と神経伝導速度異常発現との間に時間的遅れがあること，また，実験Ⅱの如く神経組織内sorbitol含量が正常値を越えて上昇していても神経伝導速度の低下を阻止し得ることから神経組織内sorbitol含量が或る値を越えて蓄積すると神経機能低下を伴なった糖尿病性神経障害が発すると考えられた。

3. ARI投与により神経組織内sorbitol蓄積が減少し，神経機能の改善をもたらし得たことよりARIが糖尿病性神経障害の治療薬となり得る可能性が示された。

論文の審査結果の要旨

糖尿病性神経障害は糖尿病の合併症の中で高頻度に認められるが，その発生機序の詳細については不明の点が多い。

畑中君は神経組織内polyol pathwayの異常に注目し，この経路の律速酵素であるaldose reductaseの阻害剤であるrhodanine誘導体を用い，神経組織内polyolの蓄積（sorbitol）と神経機能異常（神経伝導速度）の発現がいかに関与しているかをストレプトゾトシン糖尿病ラットを用い詳細に検討した。

本論文は神経組織内sorbitol代謝異常と神経機能低下の関連性を明確に実証し，またaldose reductase阻害剤が糖尿病性神経障害の治療薬として有用なることを示した点，学位論文として価値あるものと考える。