



| | |
|--------------|---|
| Title | 糖尿病モデル動物における糖尿病性末梢神経障害に関する形態学的研究 : Non-obese diabetic (NOD) マウス脛骨神経における検討 |
| Author(s) | 中, 隆 |
| Citation | 大阪大学, 1991, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37366 |
| 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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | | |
|---------|---|----------------|
| 氏名・(本籍) | なか 中 | たかし 隆 |
| 学位の種類 | 医 | 学 博 士 |
| 学位記番号 | 第 | 9 5 9 8 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 3 年 3 月 14 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 | 糖尿病モデル動物における糖尿病性末梢神経障害に関する形態学的研究— Non-obese diabetic (NOD) マウス脛骨神経における検討— | |
| 論文審査委員 | (主査) | |
| | 教授 | 垂井清一郎 |
| | (副査) | |
| | 教授 | 小野 啓郎 教授 橋本 一成 |

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

糖尿病性神経障害は、糖尿病患者の予後に影響を与える糖尿病三大合併症の1つとして重要である。ところが、この発症機構は未だ充分には解明されておらず、ヒトの病変により近い動物モデルを見いだす必要性が指摘されていた。従来、薬剤惹起性糖尿病や、遺伝性糖尿病の動物モデルにおける末梢神経病変の形態学的検討がなされてきたが、ヒト糖尿病性末梢神経障害で見られる高度の病変と比べはるかに軽度であり、ヒトに普遍的に認められる小径有髄および無髄線維の病変は確認されていない。

Non-obese diabetic (NOD) マウスは、膵島炎に引続き、膵β細胞の障害を来し、自己免疫機序が関与した Type 1 糖尿病モデル動物として確立されているが、その末梢神経病変に関する詳細な検討はなされていない。そこで本研究では、NOD マウスの脛骨神経を形態学的に観察し、また、形態計測を実施することによって、本系における糖尿病性末梢神経病変の特徴を検討し、ヒト糖尿病性末梢神経障害と比較検討することを目的とした。

(対象および方法)

顕性糖尿病発症NOD マウス (D-NOD) 12週齢 2 匹, 24週齢 3 匹, 40週齢 4 匹, および12, 24, 40週齢の糖尿病未発症NOD マウス (PD-NOD), ICR マウス (ICR) 各 4 匹を対象とした。glutaraldehyde にて灌流固定後、脛骨神経近位側をエボン包埋し、準超薄切切片を作製し、Thionin 染色を施した標本の全横断面を330倍に拡大撮影し、総有髄線維 (MF) 数および神経周膜内縁で囲まれた全神経内膜面積を測定した。また、3,000倍に拡大した横断面から image processor を用いて各MF軸索面積を測定し、MF平均軸索直径およびヒストグラムを得た。次に超薄切切片を作製し、酢酸ウラ

ン・クエン酸鉛二重染色を施行した後、電子顕微鏡にて観察した。また、無作為に抽出した視野を14,000倍に拡大し、MFと同様、image processorを用いて各無髄線維(UF)軸索面積を測定し、UF平均軸索直径およびヒストグラムを得た。計測を行った総視野面積は神経内膜面積の $\frac{1}{2}$ 以上とし、UF密度を得た。さらに、神経標本遠位側を66%グリセリンに浸漬し、ときほぐし法により無作為に抽出した1検体100本以上の神経線維を、正常、髄鞘異常、軸索変性の各 condition に分類した。

(成績)

1) 未発症NOD マウス脛骨神経の成長・加齢に伴う変化

PD-NOD群では、12週齢から24週齢にかけてMF密度の減少($P < 0.05$)とMF平均軸索直径の増大($P < 0.01$)が認められた。24週齢から40週齢にかけてはMF密度の減少($P < 0.01$)が認められ、MF平均軸索直径は一定であった。一方、UFに関しては、線維密度、平均軸索直径ともに明らかな変化は認められなかった。

同様のパラメーターを用いたPD-NOD群とICR群間の検討では、40週齢のMF密度に有意差を認めた($P < 0.05$)以外、両群間の成長過程に差はなかった。

2) 顕性糖尿病発症NOD マウス脛骨神経での病変

臨床徴候上、D-NOD群はPD-NOD群に比し、全般性活動性低下以外に、明らかな筋力低下等の末梢神経障害を示す所見は見られなかったが、24週齢および40週齢D-NOD群7匹中5匹に結腸の異常な拡張が認められた。脛骨神経の形態学的計測では、D-NOD群24週齢及び40週齢において、PD-NOD群に比し、有意にMF密度の減少($P < 0.01$)とMF平均軸索直径の増大($P < 0.05$)が認められ、MFヒストグラムの結果から、D-NOD群での $4 \mu\text{m}$ 未満の小径MFの脱落が明らかとなった($P < 0.01$)。UF密度は、40週齢D-NOD群においてPD-NOD群に比し有意に減少していたが($P < 0.05$)、その他の週齢では有意差はなく、また、UF平均直径では、全ての週齢で両群間に有意差は認められなかった。

ときほぐし法による condition 分類では、若干の軸索変性、脱髄/髄鞘再生所見が認められたが、両群間に有意差は認められなかった。

電顕による観察では、D-NOD群で高率に軸索萎縮や dystrophic axon 等の軸索変性所見が認められた。一方、血管壁の異常や異常蓄積物、単核球浸潤は両群ともに認められなかった。

(総括)

顕性糖尿病発症NOD マウスおよび糖尿病未発症NOD マウスの脛骨神経を形態学的に検討し、以下の結果を得た。

1. 顕性糖尿病発症NOD マウスでは、糖尿病未発症NOD マウスに比し、小径有髄線維と無髄線維の脱落が認められた。
2. 軸索萎縮や軸索変性像などの軸索の異常が、顕性糖尿病発症群のみに特異的に認められた。
3. 糖尿病未発症NOD マウスでは、ICR マウスに比し、40週齢において軽度の有髄線維の減少が認められた。
4. 病変に対する自己免疫の関与を示唆する所見は、糖尿病発症群、未発症群ともに認められなかった。

以上より、本系でみられた末梢神経病変は糖尿病状態そのものが主機作を占め、軸索に一次的障害を来したと考えられることを明らかにした。また、小径有髄・無髄線維の脱落が認められたことから、ヒト糖尿病性末梢神経障害と類似し、その初期病変が軸索変性であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は、Type 1 糖尿病モデル動物である non-obese diabetic (NOD) マウスにおける糖尿病性末梢神経病変の特徴を分析することを目的とし、糖尿病発症および未発症 NOD マウスの脛骨神経の形態学的変化を観察し、定量的計測を施行したものである。

その結果、顕性糖尿病発症群では未発症群に比し、小径有髄および無髄線維密度の減少が認められ、有髄線維の軸索萎縮像、軸索変性像が特異的に多く見られることを明らかにし、さらに軸索変性の初期像を明確に認め得ることを示した。すなわち本研究は、NOD マウスにおける末梢神経病変が従来の糖尿病モデル動物におけるそれとは異なり、ヒト糖尿病性神経障害における自律神経障害を含む末梢神経病変と近似していることを明らかにし、さらに糖尿病性神経障害の初期病変が脱髄よりむしろ軸索変性であることを示した。糖尿病性末梢神経障害の病態解明に貢献する研究として学位に値すると考える。