

氏名・（本籍）	園 部 正 信（京都府）
学 位 の 種 類	医学博士
学 位 記 番 号	医博第 73 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 24 日
学 位 論 文 題 目	血管障害説に基づく糖尿病性神経障害の成因と治療に関する研究： プロスタグランジン E <sub>1</sub> 製剤の作用機序と治療効果の検討

審 査 委 員	主査 教授	戸 田 昇
	副査 教授	繁 田 幸 男
	副査 教授	挾 間 章 忠

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

糖尿病性神経障害（DN）の成因には多因子が関与していると考えられる。主なものとしてポリオール代謝亢進、ミオイノシトール（MI）の細胞内取り込み障害によるイノシトールリン酸代謝回転低下による Na、K-ATPase（ATPase）活性低下などの代謝障害と、神経内鞘微小血流低下・低酸素に代表される血管障害がある。本研究では血管障害説を重視する立場から、血管作動薬 PGE<sub>1</sub> 製剤（TFC612（TFC）、OP1206・αCD（OP））を用いて短期及び長期ストレプトゾシン（STZ）-糖尿病（DM）ラットに対する作用機序と治療効果を検討すると共に、作用機序の異なるアルドース還元酵素阻害剤（ARI（ONO2235（ONO）））とメチルコバラミン（B<sub>12</sub>）との比較検討を行なった。

### 〔方 法〕

8-10 週令の雄 Sprague-Dawley（SD）ラットを正常対照（C）、DM 非治療（非治療）、DM 治療群（各 4-9 匹）に分けた。DM は STZ 45mg/Kg 静注にて作製し①-⑤の実験（③を除き体重、血糖、坐骨神経最大線維神経伝導速度（MCV）、坐骨神経ソルビトール（Sor）・MI 含量を、③⑤で坐骨神経 ATPase 活性を測定）を行なった。①各種薬剤（TFC（全て 300μg/Kg）、ONO（全て 50mg/Kg）を経口投与、B<sub>12</sub> 500μg/Kg 皮下注射）を STZ 投与 2 週間連日投与し、C、非治療、B<sub>12</sub> 群は坐骨神経 ATPase 活性も測定した。②短期 DN に対する TFC の作用機序を検討するため、STZ 投与当日より 4 週間連日 TFC を投与し、坐骨神経血流（NBF）（レーザードップラー法）並びにエボン包埋準薄切片による坐骨神経有髄線維（MF）神経内鞘微小血

管の光顕定量的解析を行なった。③OPの短期DNに対する治療効果の用量依存性とATPaseに対する作用の検討を、STZ投与当日より4週間連日、OPを3、10、30 $\mu$ g/Kg経口投与（以下各々OP3、OP10、OP30群とする）した。 $[^3\text{H}]$ -ouabain結合部位濃度（ATPase含量）

（Kjeldsen）も測定し、さらにOP10群でNBFを測定した。④TFCの長期DNに対する治療効果をONOとの比較を含め、STZ投与後3カ月後より6週間連日各々投与し、②と同項目につき行なった。⑤ヒトDNに類似した病態と考えられるSTZ投与後7カ月の長期DMラットに8週間OP（10 $\mu$ g/Kg）投与し、MFの組織定量的解析も行なった。

#### 〔結 果〕

①DMラットの低体重、高血糖、Sor増加はいずれの薬剤にても改善されず、MIはARI投与群を除き減少傾向であったが、MCV低下は全ての治療群で改善、TFC投与群でのみ正常化した。なおDMラットのATPase活性低下はB<sub>12</sub>投与により改善されなかった。（C群 $5.2 \pm 1.0$ （ $\mu\text{mol Pi/hr/mg prot.}$ ）、非治療群 $4.4 \pm 1.1$ 、B<sub>12</sub>群 $3.7 \pm 1.2$ ）②TFCはDMラットの低体重、高血糖およびSor・MI含量異常に影響を与えることなく（C群（Sor、MIの順）： $139 \pm 42$ （nmol/g wet wt.）、 $3.7 \pm 0.7$ （ $\mu\text{mol/g wet wt.}$ ）、非治療群： $509 \pm 155$ 、 $2.5 \pm 0.3$ 、TFC群： $584 \pm 126$ 、 $2.8 \pm 0.6$ ）、MCV・NBF低下を改善した。またDMラットの大径MF（>直径7 $\mu\text{m}$ ）割合減少が予防された。DMラットの神経内鞘微小血管内腔は、C群に比べ拡張傾向であったが、DM群間に有意差はなかった。③OP投与全群で、DMラットの低体重、高血糖の是正なくMCV低下が用量依存性に改善され、NBF低下もOP10群で正常化した（C群 $8.2 \pm 5.3$ 、非治療群 $5.3 \pm 2.5$ 、OP10群 $9.3 \pm 6.0$ ）。DMラットのATPase含量はC群と有意差を認めなかった。④TFCがDMラットの低体重、高血糖、Sor・MI含量異常に影響を与えなかったのに対し、ONOはSor・MI含量異常を改善した。両治療群共DMラットのMCV、NBF低下、並びに大径MF割合の減少（C群49%、非治療群29、TFC群36、ONO群34）を改善した。DMラットの神経内鞘微小血管内腔拡大が、TFC投与により正常化し、ONO投与群ではこれら2群の中間値を示した。⑤OP投与により、DMラットの低体重、高血糖、Sor・MI含量異常の是正なくMCVは改善され（C群 $60 \pm 1.5$ （m/s）、非治療群 $49 \pm 1.6$ 、OP群 $57 \pm 1.9$ ）、ATPase活性低下・MI萎縮は両治療群共に正常に回復した（ATPase活性：C群 $3.0 \pm 0.9$ 、非治療群 $1.8 \pm 0.6$ 、OP群 $3.0 \pm 0.6$ ）。

#### 〔考 察〕

PGE<sub>1</sub>製剤により短期・長期DM共にポリオール・MI代謝を介さずMCV低下と血管性因子障害が同時に改善されたことから、血管性因子がDMの発症・進展共に極めて重要であることが示唆された。またARI、B<sub>12</sub>もDMのMCV低下を改善したことから代謝性因子もDMの進展に密接に関連していることが示唆された。加えて、ARIがNBF低下・微小血管内腔拡張等の血管性因子障害を改善したことからDMにおいて血管・代謝障害両因子が密接に関連している可能性と、

PGE<sub>1</sub> 製剤がポリオール・MI 代謝を介さず ATPase 活性を改善したことから DM における同酵素活性低下がこれらの代謝障害以外の機序を介しうる可能性が示唆された。

#### 〔結 論〕

PGE<sub>1</sub> 製剤は、DM ラットのポリオール・MI 代謝異常を是正することなく MCV、NBF、ATPase 活性低下並びに MF 萎縮を改善した。これは同剤の DM の治療における有効性を示唆すると共に、DM の発症・進展に血管性因子の障害が密接に関連していることを示唆している。

#### 学位論文審査の結果の要旨

本研究は、糖尿病性神経障害の成因のうち血管障害の重要性を、血管拡張性プロスタグランディン (PG) E<sub>1</sub> 製剤の効果より検討したものである。

ストレプトゾシン投与により作成した糖尿病ラットにおいて、PGE<sub>1</sub> は末梢神経機能の指標である坐骨神経伝導速度の低下を改善し、高血糖、神経ソルビトール・ミオイノシトール代謝異常を改善することなく神経機能維持に係わる坐骨神経 Na、K-ATPase 活性低下を正常化し、坐骨神経血流減少と有髄神経線維萎縮を改善した。坐骨神経に対するこれらの効果は、これまで治療に試みられてきたアルドース還元酵素阻害剤やメチルコバラミンより著明であった。これらのうち、アルドース還元酵素阻害剤は、ソルビトール・ミオイノシトール代謝異常を改善するとともに、低下した坐骨神経血流を回復した。

以上の結果は、PGE<sub>1</sub> が実験的糖尿病の神経障害に有用であることを示したもので、臨床面での効果を示唆した価値あるものである。また、PGE<sub>1</sub> とアルドース還元酵素阻害剤の治療効果を対比することによって、本症の進展に血管障害と代謝障害が密接に関連する可能性を示したことは興味深い。したがって、本研究は医学博士を授与するに値するものと判断された。