

氏名	おお や みち ひろ 大 屋 道 洋
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博第 2664 号
学位授与の日付	平成 16 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Effect of an aldose reductase inhibitor on gastroenteropathy in streptozotocin-diabetic rats. (STZ糖尿病ラットの胃腸障害におけるアルドース還元酵素阻害薬の効果)
論文調査委員	(主査) 教授 中尾 一和 教授 千葉 勉 教授 清野 裕

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病は羅病期間に応じた様々な合併症を併発する。中でも腹部膨満、便秘などの消化器系合併症は糖尿病患者のかなりの数におよぶともいわれ、患者のQOLに大きな影響を与える。糖尿病の消化器系合併症は代謝障害、微小循環障害に起因した神経障害、特に自律神経障害がその主な成因であると考えられている。一方、糖尿病性神経障害に対してはアルドース還元酵素阻害剤（以下ARI）であるエパルレスタットが臨床的に広く用いられているが、胃腸障害に対する治療効果については不明である。

申請者はSTZ誘発性糖尿病ラット作製後、基準餌を与えた非治療群と0.04%エパルレスタット餌を与えた治療群に分け、上部消化管機能としてアセトアミノフェン法による胃排泄能を測定し、下部消化管機能としてユッシング法による大腸粘膜の粘膜下神経叢電気刺激に対する短絡電流の変化およびフリーズドライ法による糞便中水分含有量を測定し、エパルレスタットの糖尿病性胃腸障害に対する予防効果について検討した。胃排泄能検査にてアセトアミノフェン20mg強制経口投与30分後の血中アセトアミノフェン濃度は12週目において 3.5 ± 0.5 vs $6.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ と非治療群に比しARI治療群では有意に高く、胃排泄能は比較的保持されていた。次に下部消化管において短絡電流は主に起電力性CIイオン分泌量を表すことが知られているが、粘膜下神経叢電気刺激による短絡電流増加量は非治療群においてARI治療群よりも低下していた。（8週目 2.7 ± 0.6 vs $7.4 \pm 1.1 \mu\text{A}/0.38\text{cm}^2$ 、12週目 1.1 ± 0.2 vs $7.0 \pm 1.0 \mu\text{A}/0.38\text{cm}^2$ ）。しかしながら神経を介さずに大腸粘膜上皮細胞に直接作用する節後副交換神経刺激薬であるカルバコールによる短絡電流増加量は両群とも正常血糖のコントロールラット群と同等であり大腸粘膜上皮細胞そのものは両群ともに障害されていないと推測された。また糞便水分含量は未治療群では有意に低下し便秘傾向であったが、ARI治療による改善が認められた（8週目 58.0 ± 2.0 vs $67.6 \pm 0.8\%$ 、12週目 56.9 ± 2.9 vs $63.4 \pm 1.4\%$ ）。非治療群とARI治療群において16.7mM以上の同等の慢性高血糖を認めたにも拘わらず、以上の結果のごとくARI治療群において上部ならびに下部消化管機能改善が認められたことはポリオール代謝経路の亢進を原因とした消化管自律神経障害をエパルレスタットがアルドース還元酵素を阻害することにより改善したと推測された。STZ誘発性糖尿病ラットでは胃排泄能低下や大腸粘膜の電気刺激に対する短絡電流の変化の低下や糞便水分量低下が認められたが、エパルレスタットはこれらすべての機能低下を軽減したことより糖尿病性胃腸障害に対し、臨床的に有効である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病性胃腸障害の成因として代謝障害に基づく微小循環障害や自律神経障害などが考えられる。一方糖尿病性神経障害に対してはアルドース還元酵素阻害剤であるエパルレスタット（以下ARI）が臨床的に広く用いられている。そこで申請者は糖尿病モデルSTZラットの糖尿病性胃腸障害に対するARIの効果について対照群、ARI非治療群、ARI治療群、インスリン治療群の4群を作成しARI投与8週間後、12週間後の時点において比較検討した。

胃腸障害のうち上部消化管機能である胃排泄能は12週後で対照群に比しARI非治療群で著明に低下した。インスリン治療群，ARI治療群において同機能は対照群と同様に保持されていた。

次に下部消化管機能について大腸粘膜上皮細胞における神経介在性のクロライドイオン分泌能ならびに糞便中水分含有量を検討したところ，8週後，12週後もARI非治療群において両指標とも対照群に比し著明な低下が認められた。しかしARI治療群においては両指標とも対照群と同様に保持されていた。

またインスリン治療群では血糖値の著明な改善を認めたが，ARIはSTZラットの血糖値には影響を与えなかった。しかしARIがSTZラットの上部ならびに下部消化管機能低下の進展を阻害したことはポリオール代謝経路の亢進を原因とした消化管自律神経障害が糖尿病性胃腸障害の発症を惹起していることを示している。以上の研究は糖尿病性胃腸障害の発症機序の解明に貢献するのみならず治療法の確立にも寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお，本学位授与申請者は，平成15年12月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。