

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	前川 竜也
論文題目	Studies on mechanisms of peripheral and central neuropathy in Spontaneously Diabetic Torii (SDT) fatty rats (SDT fattyラットの末梢神経障害および中枢神経障害に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>糖尿病性神経障害の患者が世界的に増加しているが、糖尿病性神経障害の新規治療法あるいは新規治療薬の開発のためには、動物モデルを用いた糖尿病性神経障害の病態解明に関する研究が急務である。本研究では、肥満2型糖尿病モデルSpontaneously Diabetic Torii (SDT) fattyラットを用いて、末梢神経障害および中枢神経障害の病態を解明した。まず、SDT fattyラットの末梢神経障害の病態を明らかにするために、末梢神経の生理学および病理組織学的な変化と血糖降下薬の長期投与による末梢神経の改善効果を調べた。次にSDT fattyラットの中中枢神経障害の病態を明らかにするために、脳の病理組織学的な変化と炎症関連遺伝子およびアミロイドβタンパク質の発現を調べた。</p> <p>第1章では、糖尿病性神経障害の病態および治療の現状と本研究の意義および目的を示した。</p> <p>第2章では、SDT fattyラットの末梢神経障害の病態を明らかにするために、15週齢時に末梢神経の生理学的な変化を調べ、16週齢時に病理組織学的な変化を調べた。15週齢のSDT fattyラットでは、坐骨神経内の感覚神経伝導速度の低下と散瞳剤点眼時における瞳孔反応性の減少が観察された。16週齢のSDT fattyラットでは、坐骨神経小径有髄神経線維の髄鞘の菲薄化、ミトコンドリアの形態異常および無髄神経線維の空胞形成が観察された。また、血糖降下薬であるフロリジン (Na⁺依存性グルコーストランスポーター阻害薬) をSDT fattyラットに5週齢から16週齢まで反復投与した結果では、末梢神経の生理機能と病理組織学的な異常が改善された。以上の結果から、SDT fattyラットの末梢神経障害では感覚神経および自律神経の機能低下と坐骨神経の病理組織学的な異常が起こることを明らかにした。さらに、SDT fattyラットの末梢神経障害の発症には持続的な高血糖が影響していることを明らかにした。</p> <p>第3章では、SDT fattyラットの中中枢神経障害の病態を明らかにするために、32および58週齢時に脳の脳皮質の厚さ並びに海馬アンモン角 (CA) 1領域およびCA 3領域の錐体細胞数と58週齢時の脳内の炎症関連遺伝子のmRNA発現量およびアミロイドβタンパク質の発現について調べた。32週齢のSDT fattyラットの脳皮質厚や海馬の錐体細胞数に変化は認められなかったが、58週齢のSDT fattyラットでは脳皮質が菲薄化し、海馬CA 1およびCA 3領域の錐体細胞数が減少した。また、58週齢時のSDT fattyラットの脳では炎症関連遺伝子であるS100カルシウム結合タンパク質A9 (<i>S100a9</i>)、腫瘍壊死因子-α (<i>TNF-α</i>) と核内因子-κB (<i>NF-κB</i>) のmRNA発現量が増加したが、アミロイドβタンパク質の発現は観察されなかった。以上の結果から、SDT fattyラットの中中枢神経障害は脳皮質と海馬の病理組織学的な異常と脳内の炎症関連遺伝子の発現亢進が関与していることを明らかにした。</p> <p>第4章では、本研究の成果を総括し、SDT fattyラットの末梢神経障害および中枢</p>			

神経障害の病態の特徴について詳細に考察し、末梢神経および中枢神経障害の新規治療法の開発に活用できる新知見を示した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

糖尿病性神経障害患者が世界的に増加しているが、糖尿病性神経障害の新規治療法の開発のためには、動物モデルを用いた糖尿病性神経障害の病態解明に関する研究が急務である。本研究では、肥満2型糖尿病モデルSDT fattyラットの末梢神経障害および中枢神経障害に着目して、末梢神経の病態変化の特徴と血糖降下薬投与による改善効果および脳の病理組織学的な変化の特徴と炎症関連遺伝子の発現を明らかにしたものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1. 15週齢のSDT fattyラットでは感覚神経伝導速度の低下と瞳孔反応性の減少が認められ、16週齢のSDT fattyラットは坐骨神経小径有髄神経線維の髄鞘の菲薄化、ミトコンドリアの形態異常および無髄神経線維の空胞形成が観察されたことから、SDT fattyラットの末梢神経障害は感覚神経および自律神経の機能低下と坐骨神経の病理組織学的な異常を示すことを明らかにした。
2. 5週齢のSDT fattyラットに血糖降下薬を長期投与すると末梢神経の生理機能および病理組織学的な異常が改善したことから、SDT fattyラットの末梢神経障害の発症には持続的な高血糖が影響していることを明らかにした。
3. 58週齢のSDT fattyラットでは脳の大脳皮質の菲薄化、海馬CA1領域とCA3領域の錐体細胞数の減少および脳内の炎症関連遺伝子の発現増加が認められたことから、SDT fattyラットの中中枢神経障害は大脳皮質と海馬の病理組織学的な異常と脳内炎症関連遺伝子の発現亢進が関与していることを明らかにした。

以上のように、本論文は肥満2型糖尿病モデルSDT fattyラットの末梢神経障害および中枢神経障害の病態の特徴とその改善方法を明らかにしたものであり、生体機構学、動物生理学、動物薬理学、実験動物学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成31年1月17日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)